2.7.5 参考文献

目　次

目　次 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

Rasmussen E, Eriksson B, Oberg K, et al. (1998) Selective effects of somatostatin analogs on human drug-metabolizing enzymes. Clin Pharmacol Ther; 64(2):150-9. (available upon request)

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

Badia X, Webb SM, Prieto L, et al. (2004) Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). Health Qual Life Outcomes; 2:1-6. (available upon request)

Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al. (2002) Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. J Clin Endocrinol Metab; 87(10): 4554-63. (available upon request)

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

Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M (2013) Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly. Trends Endocrinol Metab; 24(5):238-46. (available upon request)

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

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

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

[厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 (2013)] 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き 平成 24 年度改訂;1-6.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

American Diabetes Association (2010) Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care; 33(Suppl 1):S11-S61. (available upon request)

Garnett CE, Zhu H, Malik M, et al. (2012) Methodologies to characterize the QT/corrected QT interval in the presence of drug-induced heart rate changes or other autonomic effects. Am Heart J; 163:912-30. (available upon request)

Kowey PR and Malik M (2007) The QT interval as it relates to the safety of non-cardiac drugs. Eur Heart J Suppl; 9 (Suppl G):G3-8. (available upon request)

Nielsen J, Graff C, Kanters JK, et al. (2011) Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. CNS Drugs; 25:473-90. (available upon request)

2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 4
用語の定義一覧 7
1 生物薬剤学試験 8
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 8
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 9
1.2.1 C2111 試験（参考資料） 9
2 臨床薬物動態（PK）試験 14
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 14
2.1.1 G1101 試験（評価資料） 14
2.1.2 C2101 試験（評価資料） 19
2.1.3 B2112 試験（評価資料） 25
2.1.4 B2116 試験（参考資料） 29
2.1.5 C2112 試験（参考資料） 34
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 39
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 40
2.3.1 B2114 試験（評価資料） 40
2.3.2 B2126 試験（評価資料） 45
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 52
2.4.1 B2127 試験（評価資料） 52
3 臨床薬力学（PD）試験 59
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 59
3.1.1 B2113 試験（評価資料） 59
3.1.2 B2125 試験（評価資料） 69
3.1.3 B2124 試験（参考資料） 77
3.1.4 B2216 試験（参考資料） 86
3.1.5 B2107 試験（参考資料） 92
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 97
4 有効性及び安全性試験 98
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 98
4.1.1 C2305 試験（評価資料） 98
4.1.2 C2402 試験（評価資料） 122
4.2 非対照試験 136
4.2.1 C1202 試験（評価資料） 136
4.2.2 C2110 試験（評価資料） 150

4.2.3 C2110E1 試験（評価資料） 162
4.3 その他の臨床試験 172
4.3.1 B2201 試験（参考資料） 172
4.3.2 B2201E1 試験（参考資料） 180
4.3.3 B2103 試験（参考資料） 185

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AcroQoL	acromegaly quality of life	－
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
Ae0-t	amount of unchanged drug excreted into urine from time 0 to t after administration	投与後 0～t までの尿中未変化体排泄量
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積（時間 0～t）
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積（0～無限大）
AUCinf,u	area under the unbound drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中非結合型薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUClast,u	area under the unbound drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中非結合型薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau,ss	steady state area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve during a dosing interval	定常状態時の投与間隔における血漿（血清/血液）中薬物濃度曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BMI	body mass index	体格指数［体重 kg/(身長 m)2］
CAS	crossover analysis set	クロスオーバー解析対象集団
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
CLss/F	steady state apparent clearance	定常状態における見かけのクリアランス
CLu/F	apparent unbound clearance	見かけの非結合型クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
Cmax,ss	steady state maximal drug plasma (serum/blood)	定常状態における最高血漿（血清/血液）中薬

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
	concentration	物濃度
Cmax,u	maximum unbound drug plasma concentration	最高血漿中非結合型薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
Cmin,ss	steady state minimum drug plasma (serum/blood) concentration	定常状態における最低血漿（血清/血液）中薬物濃度
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTC	common toxicity criteria	共通毒性規準
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough drug plasma (serum/blood) concentration	トラフ時の血漿（血清/血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
DOA	duration of action	作用時間
EAP	efficacy analyzable population	有効性解析可能集団
EC50	half maximal (50%) effective concentration	－
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EGP	endogenous glucose production	内因性糖産生
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定（吸着）法
Emax	maximum effect	最大効果
ESRD	end-stage renal disease	末期腎疾患
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
fu	fraction unbound in plasma	血漿中非結合画分
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GDR	glucose disposal rate	糖処理率
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 insulinotropic polypeptide, also known as gastric inhibitory polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド，胃抑制ペプチド
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
HBs	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HEC	hyperinsulinemic-euglycemic clamp	高インスリン正常血糖クランプ法
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウィルス
HR	heart rate	心拍数
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein	インスリン様成長因子結合蛋白
IR	immediate-release	即放性

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ITT	intention-to-treat	－
LLN	lower limit normal	基準値下限
LOCF	last observation carried forward	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
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	PR interval	PR 間隔
PRL	prolactin	プロラクチン
PT	preferred term	基本語
QoL	quality of life	生活の質
QRS	QRS interval	QRS 間隔
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	－
QTcI	QT individualized correction	－
RR	RR interval	RR 間隔
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SR	slow-release	徐放性
SSA	somatostatin analogues	ソマトスタチンアナログ
sstr	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
T1/2	elimination half life	消失半減期
T4	thyroxine	チロキシン
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit normal	基準値上限
Vu/F	apparent unbound distribution volume	見かけの非結合型分布容積
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

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

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

該当なし

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 C2111 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1-C2111 試験

試験の標題

A randomized, open-label, two-way, crossover study to demonstrate bioequivalence of a single 60 mg i.m. dose of pasireotide LAR 製造A* versus pasireotide LAR製造B*in healthy male subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted] 医療機関，（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- パシレオチド徐放性筋注用製剤（SOM LAR） 製造A* と SOM LAR 製造B*の生物学的同等性（BE）を検証する。

副次目的

- SOM LAR 製造A* と SOM LAR製造B*の 60 mg 単回投与の薬物動態（PK）を評価する。
- SOM LAR 製造A* と SOM LAR製造B*の 60 mg 単回投与の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康男性被験者を対象とした， 製造A* [redacted]製造された SOM LAR 製剤（SOM LAR 製造A* ，試験製剤）と製造B*[redacted]製造された SOM LAR 製剤（SOM LAR製造B*，標準製剤）の 60 mg 単回投与の生物学的同等性を検討することを目的とした，単一施設，非盲検，ランダム化，2 元配置，クロスオーバー試験である。

本試験は，スクリーニング期，投与 1 期，ウォッシュアウト期，投与 2 期の 4 期で構成された。スクリーニング期を完了し組入れ基準に合致した被験者は，Table 1-1に示す 2 つの投与順のいずれかに 1：1 の比でランダム化され，ランダム化された投与順に従って SOM LAR 製造A* 及び SOM LAR 製造B*が単回投与された。

Table 1-1 試験デザイン（C2111 試験）

	投与 1 期 (10 weeks)	ウォッシュアウト期 (4 weeks)	投与 2 期 (10 weeks)
投与順 1 (57 名)	60 mg 製造A* (test)	4 weeks washout	60 mg 製造B*(reference)
投与順 2 (57 名)	60 mg 製造B*(reference)	4 weeks washout	60 mg 製造A* (test)

Source：5.3.1.2-1-C2111 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：114 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性
  - 体重 50～120 kg
  - BMI 20～29 kg/m^2
- **主な除外基準：**
  - 喫煙者（投与前 3 ヵ月以内に喫煙した者又はスクリーニング期の尿検査でコチニン濃度 500 ng/mL 超の者）
  - 投与前 14 日以内に何らかの医療用医薬品又は一般用医薬品（アセトアミノフェン 2 g/day を除く）を使用した者
  - 投与前 4 週以内に何らかの臨床試験に参加した者，過去に SOM が投与された者

用量及び投与方法

被験者は一晩絶食（少なくとも 8 時間絶食）後，Day 1，99 の朝（9 時頃）に，ランダム化された投与順に従って，左又は右臀筋に SOM LAR 製造A* 60 mg 又は SOM LAR 製造B*60 mg が単回筋肉内注射された。

投与（観察）期間

投与 1 期：10 週
ウォッシュアウト期：4 週
投与 2 期：10 週

評価項目

- **有効性：**該当なし

- **安全性：**有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図
- **PK**：SOM 血漿中濃度
  BE 評価項目：AUC0-d4，AUC0-d28，AUC0-d70，AUCinf，Cmax,p1，Cmax,p2

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**
  安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）12.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 12.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
- **PK:**
  BE 解析の主要評価項目（AUC0-d4，AUC0-d28，AUC0-d70，AUCinf，Cmax,p1 及び Cmax,p2）は，SOM LAR の正確な投与量に基づき補正した。正確な投与量は，製剤のバイアル中薬物充填量と投与後のシリンジ内残留薬物量を用いて求めた。正確な投与量データが得られない被験者については，計画された用量（60 mg）を用いた。主要評価項目は，対数変換後，製剤（SOM LAR 製造A* 及び SOM LAR製造B*），投与順序及び投与期を固定効果，投与順内の被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用いて解析した。対数変換した 製造A* 及び製造B*間の差の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出し，逆対数変換を行って幾何平均比の点推定値及びその 90%CI を算出した。AUC0-d4，AUC0-d28，AUC0-d70 及び AUCinf の比が事前に規定した BE 区間［0.80，1.25］内であり，Cmax,p1 及び Cmax,p2 の比が事前に規定した BE 区間［0.75，1.33］内である場合，製造B*及び 製造A* の BE が成立するとした。中間解析は実施しなかった。

試験成績

スクリーニング期の評価で組入れ基準に合致した 114 名がランダム化の対象となった。PK 用採血が実施されなかった 1 名を除く 113 名が PK 解析対象集団，114 名全員が SAF の解析対象となった。

ランダム化された 114 名中 5 名は試験を早期に中止し，109 名は試験を完了した。5 名の中止理由は，3 名が同意撤回，2 名が検査値異常であった（Table 1-2）。

Table 1-2 被験者の内訳（C2111 試験，Randomized set）

Disposition Reason	Sequence AB (N=57) n (%)	Sequence BA (N=57) n (%)	All subjects (N=114) n (%)
Enrolled	57 (100.0)	57 (100.0)	114 (100.0)
Completed	56 (98.2)	53 (93.0)	109 (95.6)
Discontinued	1 (1.8)	4 (7.0)	5 (4.4)
AE(s)	0	0	0
Abnormal laboratory value(s)	0	0	0
Abnormal test procedure result(s)	0	2 (3.5)	2 (1.8)
Subject withdrew consent	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (2.6)

Source: 5.3.1.2-1-C2111 試験-Table 14.1-1.1
Treatment A: Pasireotide LAR製造B*, 60 mg, Treatment B: Pasireotide LAR 製造A* , 60 mg

ランダム化された 114 名の年齢の中央値は 39 歳，人種はほとんどが白人であった。人口統計学的特性のベースラインに投与順間で不均衡はなかった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は，全体で 110/114 名（96.5%），SOM LAR製造B*投与で 97/110 名（88.2%），SOM LAR 製造A* で 106/113 名（93.8%），治験薬との関連を否定できない有害事象はそれぞれ 105/114 名（92.1%），86/110 名（78.2%），100/113 名（88.5%）に認められた。
- 器官別大分類別の有害事象では，全体で，胃腸障害（93.0%）の発現率が最も高く，次いで感染症および寄生虫症（47.4%），全身障害および投与局所様態（37.7%）の順に発現率が高かった。
- PT 別の有害事象では，全体で，下痢（85.1%）の発現率が最も高く，次いで鼻咽頭炎（43.9%），変色便（38.6%）の順であった。これらの事象の発現率は SOM LAR製造B*投与と SOM LAR 製造A* 投与で大きな違いは認められなかった。
- 試験期間中に，死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- SOM LAR 製造A* ，SOM LAR製造B*投与後に，バイタルサインの大きな変化は認められなかった。いずれの投与でも，最も発現率が高かったバイタルサインの異常は坐位脈拍数減少であったが，その発現率は 5%未満であった。
- Grade 3 又は 4 の血液学的及び血液生化学的検査値の異常はほとんど認められず，ほとんどの異常は Grade 1 又は 2 であった。

- QTcB 又は QTcF では臨床的に意味のある変化は認められず，QTcB 又は QTcF が 30 msec を超えて増加した被験者の割合も低く，SOM LAR製造B*投与と SOM LAR 製造A* 投与で大きな違いは認められなかった。
- FPG，インスリン，グルカゴン及び Hb1Ac 濃度はすべての評価時点も SOM LAR製造B*投与と SOM LAR 製造A* 投与で大きな違いは認められなかった。

PK の結果

- SOM LAR製造B*60 mg と SOM LAR 製造A* 60 mg の BE は検証されなかった。主要 PK パラメータのうち，AUC0-d70，AUCinf，及び Cmax,p2 の比の 90%CI は事前に規定した BE 基準内であったが，AUC0-d4，AUC0-d28 及び Cmax,p1 については BE 基準を逸脱した。
- 製造A* は製造B*と異なる PK 特性を示し，Day 1 に極めて高い初期バーストがみられ，続いて個体間変動の大きなセカンドバーストがみられた。
- 製造B*は投与 1 期と 2 期でほぼ同様の PK プロファイルを示したが，製造A* は投与 1 期と 2 期で異なるプロファイルを示した。

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 G1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1-G1101 試験

試験の標題

A single center, open-label, phase I study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of single dose of LAR (long acting release) formulations of SOM230 (Pasireotide) in Japanese healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted] 1 医療機関（日本）

試験期間

2010 年 1 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～2010 年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 日本人健康被験者を対象に，パシレオチド徐放性筋注用製剤（SOM LAR）を単回投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態（PK）を評価する。

副次目的

- SOM LAR 単回投与時の血糖，インスリン，グルカゴン及びグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）プロファイルへの影響を検討する。

試験方法

本試験は，日本人健康被験者に SOM LAR（10，20，40 又は 60 mg）を単回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 2-1に示す 4 コホート（各 8 名）を設定し，最低用量であるコホート 1 から順に被験者を組み入れた。直前のコホートの最後の被験者が Day 29（SOM LAR の投与から少なくとも 28 日後）の安全性評価終了後に，次のコホートを開始した。

Table 2-1　　用量コホート（G1101 試験）

Cohort	Dose
1 (N=8)	10 mg
2 (N=8)	20 mg
3 (N=8)	40 mg
4 (N=8)	60 mg

Source：5.3.3.1-1-G1101 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：32 名（8 名×4 コホート）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 年齢 20 歳以上 45 歳以下の健康な日本人男性
  - 右上腹部超音波検査で正常
  - バイタルサインが以下の基準値内の者
    - 口内体温：35.0～37.5°C
    - 収縮期血圧：90～140 mmHg
    - 拡張期血圧：40～90 mmHg
    - 脈拍数：40～99 bpm
  - BMI が 18.5～25 kg/m^2

用量及び投与方法

被験者は一晩（少なくとも 8 時間）絶食後，Day 1 の朝（9 時頃）に，左又は右臀筋に SOM LAR 10，20，40，又は 60 mg を単回筋肉内注射された。

投与（観察）期間

観察期：Day 1（SOM LAR 投与 Day 1）～Day 71（最終の検査・観察日）

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，身体検査，胆嚢超音波検査
- **PK：** SOM の血漿中濃度

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）13.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 13.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象の集計には Day 1～71 までに発現した事象を含め，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
- **PK：**PK 解析対象集団を対象に評価した。ノンコンパートメント法を用いて，SOM LAR 単回投与時の PK パラメータを算出し，用量コホートごとに記述統計量を算出した。

試験成績

本試験には，各コホートに 8 名，合計 32 名が組み入れられ，SOM LAR が単回投与され，全被験者が試験を完了した（5.3.3.1-1-G1101 試験 Table 14.1-1.1）。32 名全員を PK 及び SAF の解析対象とした。

SAF 全体（N=32）での年齢の中央値は 29.5 歳，体重の中央値は 63.0 kg，BMI の中央値は 21.7 kg/m^2 であった。人口統計学的特性のベースラインにコホート間で不均衡はなかった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

有害事象は SOM LAR 全体で 23/32 名（71.9%），副作用（治験薬との関連を否定できない有害事象）は 22/32 名（68.8%）に認められた。SOM LAR 全体で 2 名以上に発現した有害事象をTable 2-2に示す。

Table 2-2　　SOM LAR 全体で 2 名以上で発現した有害事象（G1101 試験，SAF）

	SOM LAR				
	10 mg N=8 n (%)	20 mg N=8 n (%)	40 mg N=8 n (%)	60 mg N=8 n (%)	全体 N=32 n (%)
合計	1 (12.5)	6 (75.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	23 (71.9)
血中ブドウ糖増加	1 (12.5)	3 (37.5)	8 (100.0)	6 (75.0)	18 (56.3)
下痢	0	1 (12.5)	5 (62.5)	8 (100.0)	14 (43.8)

	SOM LAR				
	10 mg N=8 n (%)	20 mg N=8 n (%)	40 mg N=8 n (%)	60 mg N=8 n (%)	全体 N=32 n (%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (15.6)
白色便	0	0	2 (25.0)	0	2 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (25.0)	0	0	2 (6.3)

Source：5.3.3.1-1-G1101 試験-Table 14.3.1-2.1
PT は，SOM LAR 全体の発現率の降順で示す。

Grade 3 以上の有害事象が SOM LAR 60 mg 群の 3 名で発現し，その内訳は，血中アミラーゼ増加（Grade 3），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3），リパーゼ増加（Grade 4）及び血中尿酸増加（Grade 4）であった。いずれの事象も特に処置を要することなく，治験終了までに消失した。

死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- Grade 3 又は 4 の血液学的検査値の異常が認められた被験者はいなかった。
- 血液生化学的検査値の異常のほとんどは，その重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の血液生化学的検査値の異常は 4 名で発現し，その内訳は，アミラーゼ増加（Grade 3），ALT 増加（Grade 3），クレアチンキナーゼ増加（Grade 3，Grade 4），リパーゼ増加（Grade 4）であった。
- SOM LAR 投与後の食後血糖の最高値は，いずれの SOM LAR 用量も，投与前と比べて増加した。また，SOM LAR 投与後の食後血糖の最高値のベースラインからの変化量（平均値）は，用量増加に伴い増加する傾向が認められた。

PK の結果

- SOM LAR の単回投与後，初期バーストに続く徐放性のプロファイルが認められた。
- SOM 曝露量は用量に比例して増加した。

Table 2-3　　SOM の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

	10 mg N=8	20 mg N=8	40 mg N=8	60 mg N=8
Tmax,p1 (hr)				
中央値	10.00	12.00	10.00	12.00
最小値-最大値	6.0-12.0	10.0-24.0	8.0-24.0	10.0-24.0
Cmax,p1 (ng/mL)				
平均値(SD)	1.703 (0.3740)	3.110 (1.6296)	10.551 (4.0629)	9.726 (4.3778)
Tmax,p2 (hr)				
中央値	408.0	456.0	480.0	504.0

	10 mg N=8	20 mg N=8	40 mg N=8	60 mg N=8
最小値-最大値	336-480	336-528	384-576	240-576
Cmax,p2 (ng/mL)				
平均値(SD)	4.370 (1.0687)	8.194 (1.6885)	19.825 (10.3789)	29.013 (8.9550)
AUClast (ng·hr/mL)				
平均値(SD)	1858.9 (246.49)	3848.0 (1086.89)	9968.9 (4737.60)	12840.8 (1349.46)
AUCinf (ng·hr/mL)				
平均値(SD)	1953.1 (271.92)	4069.3 (1183.95)	10258.7 (4843.78)	13394.8 (1467.57)
T1/2 (hr)				
平均値(SD)	290.6 (61.84)	442.9 (253.81)	341.3 (111.13)	378.3 (198.59)
CL/F (L/hr)				
平均値(SD)	5.204 (0.6900)	5.240 (1.3024)	4.468 (1.5157)	4.526 (0.4883)
Vz/F (L)				
平均値(SD)	2167.0 (462.82)	3292.8 (1738.48)	2199.1 (1016.81)	2404.5 (1084.35)

2.1.2 C2101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-2-C2101 試験

試験の標題

A single center, single dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of a long acting depot formulation (10, 20, 40, 60, 80 and 120 mg) of SOM230 in healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Dietrich H

治験実施医療機関

ClinPharmCologne，1 医療機関（ドイツ）

試験期間

2004 年 3 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者を対象に，パシレオチド徐放性筋注用製剤（SOM LAR）を単回投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態（PK）を評価する。

副次目的

- SOM 皮下注用製剤（SOM SC）の単回投与に対する，異なる用量の SOM LAR の相対バイオアベイラビリティを 推定する。
- SOM LAR 投与の血糖，インスリン，及びグルカゴンのプロファイルへの影響を検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に SOM LAR（10，20，30，40 及び 60 mg）を単回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 2-4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。コホート 1 から順に被験者を組入れ，コホート 3 までは，安全性及び忍容性が確認された後，次のコホートを開始した。

Table 2-4　　用量コホート（C2101 試験）

Cohort	SOM SC (µg)	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

本試験は，スクリーニング期，1 期（SOM SC 投与期），2 期（SOM LAR 投与期）の計 3 期で構成された。スクリーニング期を完了し組入れ基準に合致した被験者は，1 期に移行し Day 1 に SOM SC 300 µg が単回投与され，2 期 Day 7（最短で Day 5）に各コホートで規定された用量の SOM LAR が単回投与された（Table 2-5）。

Table 2-5　　試験デザイン（C2101 試験）

スクリーニング期	1 期	2 期		
Screening	SOM SC	SOM LAR 投与	観察期間	最終評価時
LAR 製剤 1 and 2:				
Study Days -21 to 0	Days 1 to 6	Day 7	Days 8 to 118	Day 119
Visit 1	Visits 2 and 3	Visit 4	Visits 5 to 22	Visit 23
LAR 製剤 3:				
Study Days -21 to 0	Days 1 to 6	Day 7	Days 8 to 79	Day 80
Visit 1	Visits 2 and 3	Visit 4	Visits 5 to 21	Visit 22
LAR 製剤 2b and 2c:				
Study Days -21 to 0	Days 1 to 6	Day 7	Days 8 to 69	Day 70
Visit 1	Visits 2 and 3	Visit 4	Visits 5 to 21	Visit 22

Source：5.3.3.1-2-C2101 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：78 名（6 名×13 コホート）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 年齢 18 歳以上 40 歳以下の健康な男性
  - 右上腹部超音波検査結果が陰性

- バイタルサインが以下の基準値内の者
  - 口内体温：35.0～37.5°C
  - 収縮期血圧：90～140 mmHg
  - 拡張期血圧：50～90 mmHg
  - 脈拍数：40～90 bpm
- BMI が 20～30 kg/m^2，体重 50 kg 以上

- **主な除外基準：**
  - 投与前 2 週間以内に何らかの医療用医薬品又は一般用医薬品（アセトアミノフェンを除く）を使用した者
  - 投与前 4 週間以内に何らかの臨床試験に参加した者
  - 投与前 2 週間以内に何らかの重要な疾患を呈した者
  - 薬剤の吸収，分布，代謝又は排泄を大きく変化させうる手術を受けた又は医学的状態を呈した者は組入れ不可とした。

用量及び投与方法

被験者は，投与前一晩絶食後 Day 1 の朝（8～9 時）に SOM SC 300 μg を腹壁に皮下注射され，投与後少なくとも 4 時間絶食した。1 週間のウォッシュアウト後に，投与前一晩絶食後 Day 7 の朝（8～9 時）に左又は右臀筋に SOM LAR 10，20，30，40 又は 60 mg を単回筋肉内注射され，投与後少なくとも 4 時間絶食した。

投与（観察）期間

- 1 期（SOM SC 投与期）：Day 1～6（SOM SC 投与 Day 1）
- 2 期（SOM LAR 投与期）：SOM LAR 投与はいずれも Day 7
  - 製剤 1，2：Day 7～119
  - 製剤 3：Day 7～80
  - 製剤 2b，2c：Day 7～70

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，身体検査，胆嚢超音波検査
- **PK**：SOM 血漿中濃度

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**

  安全性は，1 期は intention-to-treat（ITT）+non-LAR 安全性解析対象集団（nLAR-SAF：SOM

SC のみ投与された被験者），2 期は LAR-安全性解析対象集団（LAR-SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）12.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 12.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した。有害事象の集計は期別［1 期（SOM SC 投与期），2 期（SOM LAR 投与期）］に，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。

- PK：
  PK パラメータの記述統計量，SOM SC に対する SOM LAR の相対バイオアベイラビリティ，並びに AUC 及び Cmax の用量比例性を評価した。

試験成績

本試験では，合計 78 名が組み入れられ，75 名が ITT，73 名が PK 解析対象集団，74 名が LAR-SAF 及び PD 解析対象集団，3 名が nLAR-SAF の解析対象となった。

本試験に組み入れられた 78 名中 4 名が試験を中止し，74 名は試験を完了した。4 名の中止理由は，3 名が同意撤回，1 名が有害事象であった（Table 2-6）

Table 2-6　　被験者の内訳（C2101 試験，組入れ全被験者）

LAR formulation	1		2				2b		2c		3		
Dose	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	40 mg	60 mg	40 mg	60 mg	20 mg	40 mg	60 mg
Subjects													
Completed	6	5	6	6	6	5	5	6	6	6	5	6	6
Discontinued	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0
Main cause of discontinuation													
AE(s)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Subject withdrew consent	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0

Source: 5.3.3.1-2-C2101 試験-Table 14.1-1.3

ITT+nLAR-SAF 全体（N=78）での年齢の平均値は 31.7 歳，体重の平均値は 81.4 kg，BMI の平均値は 25.2 kg/m^2 であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

1 期（SOM SC 投与期）：ITT+nLAR-SAF（N=78）での結果を以下に示す。

- 有害事象は 53/78 名（67.9%），副作用（治験薬との関連を否定できない有害事象）は 45/78 名（57.7%）に認められた。

- 器官別大分類（SOC）別の有害事象では，全身障害および投与局所様態（48.7%）の発現率が最も高く，次いで胃腸障害（35.9%），神経系障害（17.9%）の順に発現率が高かった。
- PT 別の有害事象では，注射部位紅斑（37.2%）の発現率が最も高かった。
- 重症度別では，高度の有害事象はなく，いずれも軽度又は中等度であった。
- 1 期（SOM SC 投与期）中に死亡，重篤な有害事象は認められなかった。なお，投与中止に至った有害事象（下痢，浮動性めまい，筋肉痛，悪心，嘔吐）が 1 名に発現し，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 期（SOM LAR 投与期）：LAR-SAF（N=74）での結果を以下に示す。

- 有害事象は 71/74 名（95.9%），副作用は 62/74 名（83.8%）であった。
- SOC 別の有害事象では，胃腸障害（59 名，79.7%）の発現率が最も高く，次いで全身障害および投与局所様態（30 名，39.2%），神経系障害（26 名，35.1%）の順に高かった。
- PT 別の有害事象では，下痢（53 名，71.6%）の発現率が最も高かった。
- 2 期（SOM LAR 投与期）中に死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- HbA1c は SOM LAR 投与後にわずかに増加したが，SOM SC，SOM LAR ともに単回投与で曝露期間は短く，SOM が HbA1c に明らかな影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。
- SOM SC，SOM LAR 単回投与後に，空腹時のインスリン減少及びグルカゴン減少を伴う FPG の増加が認められた。また，SOM SC 単回投与後に，食後のインスリン増加とグルカゴン減少を伴う食後血糖値の増加が認められた。これらの変化は経時的に正常化する傾向が認められた。
- バイタルサイン，心電図，胆嚢超音波検査では，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

PK の結果

健康被験者に SOM SC 300 µg を皮下投与したとき，Cmax は投与約 0.2～2 時間後に認められ，T1/2 は約 8.3 時間，CL/F 及び Vz/F はそれぞれ 9.02 ± 2.72 L/h 及び 103 ± 38 L であった。健康被験者に SOM LAR 40 及び 60 mg を筋肉内投与したとき，製剤 2b は投与初日のバースト，続いて Day 9～14 に放出量が減少し，その後投与 6 週間後まで持続する徐放性のプロファイルを示した。Day 4 以降に認められる Cmax（Cmax,p2），AUClast 及び AUCinf が用量に比例して増加したことから，製剤 2b の PK は 40～60 mg の用量で線形であることが示唆された。投与後最初の 3 日間で認められる，小さく局所的な Cmax（Cmax,p1）は，40 mg 及び 60 mg でそれぞれ 6.08 ± 3.89 ng/mL 及び 5.52 ± 1.20 ng/mL であり，マイクロスフェア粒子表面からの薬物分子の吸収は速やかであることが示された。主要なピークである Cmax,p2 はそれぞれの用量で 9.60 ± 5.13 ng/mL 及び 15.77 ± 3.27 ng/mL であり，AUCinf はそれぞれ 4959 ± 1068 h.ng/mL 及び

7971 ± 651 h.ng/mL であった。SOM SC に対する SOM LAR 製剤 2b の相対 バイオアベイラビリティはほぼ 100%であり，用量間で同程度であった。単回投与時の SOM 濃度推移を基に，月 1 回（28 日ごとに 1 回）6 回反復投与時の PK をシミュレーションしたとき，SOM LAR 製剤 2b の定常状態の曝露量（Cmax,p1,ss，Cmax,p2,ss 及び Cmin,ss）は用量に比例して増加し，トラフ濃度に対するピーク濃度の比は約 2 倍であると予想された。

2.1.3 B2112 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-3-B2112 試験

試験の標題

An open-label, single center study to determine absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of pasireotide (SOM230) following a single subcutaneous injection of [^{14}C]pasireotide (600 µg) in healthy subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted] 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 尿及び糞便中の総放射能のマスバランスを確認する。
- 血漿，尿，及び糞便中のパシレオチド（SOM）とその代謝物を同定し，定量する。
- SOM とその代謝物の排泄速度及び経路を確認する。
- 血液／血漿中の総放射能の分布特性を確認する。
- 血漿中代謝物の動態及び全身曝露量を確認する。
- SOM の代謝経路を検討する。

副次目的

- SOM の薬物動態（PK）を確認する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に SOM 皮下注用製剤（SOM SC）を単回投与後の吸収・分布・代謝・排泄（ADME）を確認することを目的とした，単一施設，非盲検試験である。

本試験は，スクリーニング期，ベースライン，投与期，最終評価日で構成された（Table 2-7）。スクリーニング期及びベースラインの評価で組入れ基準に合致した被験者は，Day 1 の朝に，^{14}C で標識した SOM 遊離塩基 600 µg（pasireotide diaspartate として 752 µg に相当）を単回皮下注射した。

Table 2-7　　試験デザイン（B2112 試験）

	スクリーニング期	ベースライン	投与期 a)	最終評価日
Day	Days -14 to – 2	Day -1	Day 1 to 11	Day 11
Visit	Visit 1	Visit 2	Visit 3 – visit 13	Visit 13
Evaluation	Safety	Safety, PK	Safety, PK	Safety

Source：5.3.3.1-3-B2112 試験-Table 9-1
a）被験者は，Day -1 の夜から Day 11 の朝まで入院

目標被験者数

目標組入れ被験者数：6 名
目標評価被験者数：4 名
目標完了被験者数：3 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 年齢 18 歳以上 40 歳以下，非喫煙の健康な男性
  - バイタルサインが以下の基準値内の者
    - 口腔体温：35.0～37.5°C
    - 収縮期血圧：90～140 mmHg
    - 拡張期血圧：50～90 mmHg
    - 脈拍数：40～90 bpm,
  - QTcB 430 msec 未満
  - 体重 50 kg 以上，身長及び体格に関する Metropolitan Life Insurance の表に基づき，体重が正常値から ± 20%の範囲にある者
- **主な除外基準：**
  - 投与前 3 ヵ月以内にタバコ製品を使用した者
  - 投与前 2 週（又は当該医薬品の T1/2 の 10 倍，のいずれかより長い期間）以内に医療用医薬品又は一般用医薬品（アセトアミノフェンは除く）を使用した者。
  - 投与前 4 ヵ月以内に臨床試験に参加した者
  - 投与前 4 週以内に重大な疾患に罹患した者
  - 薬剤の ADME に大きく影響する可能性がある外科的又は内科的症状を有する者

用量及び投与方法

^{14}C 標識 pasireotide diaspartate 752 µg（SOM 600 µg に相当）を単回皮下投与した。

投与（観察）期間

投与期：Day 1~11（SOM SC 投与は Day 1）

評価項目

- **有効性**：該当なし
- **安全性：**有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査，心電図
- **PK**：PK 及び代謝の評価のため，Day 1，及びその後の各試験日（治験終了時である Day 11 を含む）の複数時点で血液，尿，及び糞便検体を採取した。

統計手法

- 有効性：該当なし
- 安全性：
  安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）10.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 10.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象の集計には Day 1～11 までに発現した事象を含め，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
- **PK：**
  PK データは，個々の被験者について報告した。PK パラメータの記述統計量には，平均値，標準偏差及び変動係数を含めた。特定の変数については値の範囲を示した。また，濃度（個別濃度及び平均濃度）対時間プロットを作成した。

試験成績

本試験には，6 名がスクリーニングの対象となり，4 名に治験薬が投与された。4 名全員を PK 解析及び SAF の対象とした。

治験薬を投与された 4 名中 3 名が試験を完了し，1 名が同意撤回のため中止した（5.3.3.1-3-B2112 試験-Table 14.1-1.1）。

4 名の年齢の範囲は 18～25 歳，体重の範囲は 70.0～85.3 kg，BMI の範囲は 20.4～24.9 kg/m^2 であった。

有効性の結果

該当せず

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は 4 名全員に少なくとも 1 件発現したが，いずれも軽度であり一過性であった。
- 2 名以上で発現した有害事象は，器官別大分類（SOC）別では全身障害および投与局所様態（4 名），神経系障害（2 名），PT 別では注射部位刺激感（3 名）であった。
- 本試験期間中，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 臨床検査では，好中球減少が 1 名に，CK 増加及び ALT 増加が 1 名に発現したが，いずれも一過性で，特に処置を要することなく回復した。
- バイタルサイン，心電図で臨床的に意味のある変化が認められた被験者はいなかった。また，心電図で臨床的に意味のある異常は認められなかった。

PK の結果

本試験において，ヒトに ^{14}C 標識 SOM 600 μg を皮下投与した後の SOM の吸収は速く，血漿中の SOM 及び総放射能の最高濃度到達時間（Tmax）中央値はそれぞれ 0.25 時間及び 0.5 時間であった。血漿における SOM 及び総放射能の終末相 T1/2 の平均値は 7.8 時間及び 211 ± 87.3 時間であった。本試験における SOM 未変化体の血漿中曝露量（AUC12h 用プール検体から算出）は，SOM に関連する総曝露量の 100%であった。本試験で推定された血漿クリアランスは，バイオアベイラビリティを 100%と仮定して，約 8.7 L/h であった。

主要排泄経路は糞中排泄（48.3 ± 8.16%）であり，投与量の 37.2 ± 7.89%が SOM 未変化体として排泄された。未知の代謝物ピーク（P28）が糞中で認められ，投与量の 8.10 ± 10.2%を占めた。代謝物 P28 は，被験者 1 名では投与量の 23%を占めたが，残りの 3 名では投与量の約 3%を占めたのみであった。当該被験者の糞中により多くの P28 が認められたのは，本被験者が糞検体をそれほど頻回に排出しなかったために，消化管で分解が進んだことによる可能性がある。総放射能の尿中排泄は比較的少なく（7.63 ± 2.03%），少数の非主要代謝物（1.15%）及び SOM 未変化体（5.90 ± 1.61%）が検出された。本試験における投与後 10 日間の排泄物収集後の放射能回収率は約 56%であった。10 日間の排泄物収集後の回収率が不完全であったのは，臓器／組織中の SOM の T1/2 が長いためであると考えられた。10 日間の回収率（約 56%）を用い，比例を仮定して回収率 100%のときの糞中及び尿中排泄率を算出したとき，糞中排泄経路が占める割合は投与量の約 86%，尿中排泄経路が占める割合は投与量の約 14%であると予測された。

血漿中には SOM のみが認められ，代謝物は検出されなかった。尿及び糞中の SOM 代謝物は生成量が少なく，十分なマススペクトルが得られなかったために構造同定には至らなかった。

2.1.4 B2116 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-4-B2116 試験

試験の標題

A single center, open-label, phase I study to assess the pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of s.c. (subcutaneous) and single dose of LAR (long acting release) formulations of pasireotide (SOM230) in Chinese healthy male subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Hu P

治験実施医療機関

Peking Union Medical College Hospital，1 医療機関（中国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 中国人の健康男性被験者を対象にパシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）を単回投与したときの薬物動態（PK）を第 I 相試験の白人健康被験者と比較する。

副次目的

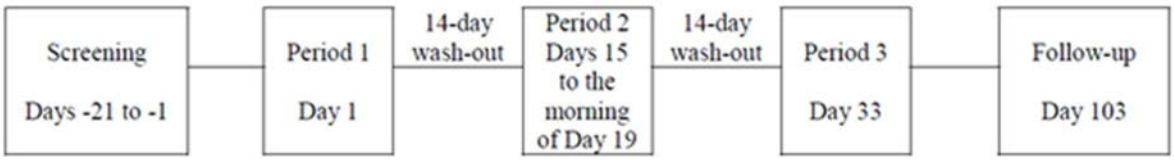
- 中国人の健康男性被験者に SOM SC を反復投与したときの定常状態での累積比を評価する。
- 中国人の健康男性被験者に SOM 徐放性筋注用製剤（SOM LAR）を単回投与したときの SOM の PK を第 I 相試験の白人健康被験者の PK と比較する。
- 中国人の健康男性被験者に SOM SC を単回投与及び反復投与，並びに SOM LAR を単回投与したときの用量比例性を評価する。
- 中国人の健康男性被験者に SOM SC を単回投与及び反復投与，並びに SOM LAR を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，中国人の健康男性被験者を対象に SOM SC を単回投与及び反復投与，並びに SOM LAR を単回投与したときの PK 及び安全性を評価することを目的とした，単一施設，非盲検，ランダム化試験である。

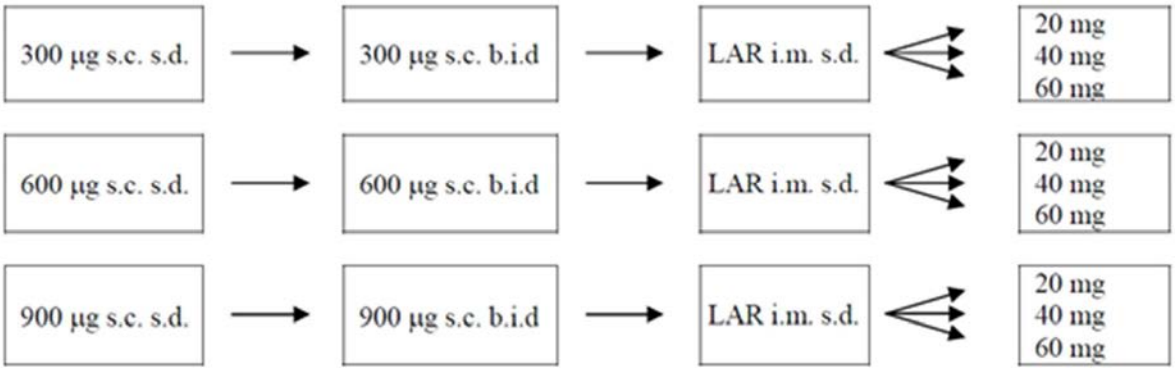
本試験は，スクリーニング期，投与 1～3 期，追跡調査の 5 期で構成された。スクリーニング期を完了し組入れ基準に合致した被験者は，投与 1 期（Day 1）に SOM SC 300，600 又は 900 µg を単回投与，投与 2 期（Day 15～19，Day 19 は朝のみ）に SOM SC 300，600 又は 900 µg を反復投与，投与 3 期（Day 33）に SOM LAR 20，40 又は 60 mg を単回投与された。

Figure 2-1　　試験デザイン（B2116 試験）



Source: 5.3.3.1-4-B2116 試験-Figure 9-1

Figure 2-2　　投与順（B2116 試験）



b.i.d.: twice daily; i.m.: intramuscular; s.d.: single dose

Source: 5.3.3.1-4-B2116 試験-Figure 9-2

目標被験者数

目標組入れ被験者数：45 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な組入れ基準：**
  - 年齢 18 歳以上 45 歳以下の中国在住の健康な男性
  - 右上腹部超音波検査結果が正常
  - バイタルサインが以下の基準値内の者
    - 口内体温：35.0～37.5℃
    - 収縮期血圧：90～140 mmHg
    - 拡張期血圧：50～90 mmHg

- 脈拍数：40～90 bpm
- BMI が 18.5～30 kg/m^2，体重 50～120 kg

用量及び投与方法

- **SOM SC**
  単回投与（投与 1 期）：一晩絶食（少なくとも 8 時間絶食）後，朝（8 時頃）に SOM SC 300，600 又は 900 µg を皮下投与し，少なくとも投与後 4 時間絶食した。
  反復投与（投与 2 期）：一晩絶食（少なくとも 8 時間絶食）後，朝夜（8 時頃，20 時頃）に SOM SC 300，600 又は 900 µg を皮下投与した。昼食は朝投与の少なくとも 4 時間後，夕食は 17 時頃とした。
- **SOM LAR（投与 3 期）**
  一晩絶食（少なくとも 8 時間絶食）後，朝（8 時頃）に左又は右臀筋に SOM LAR 20，40 又は 60 mg を単回筋肉内注射し，少なくとも投与後 4 時間絶食した。昼食は 12 時頃，夕食は 17 時頃とした。

投与（観察）期間

投与 1 期：Day 1
投与 2 期：Day 15～19（Day 19 は朝のみ）
投与 3 期：Day 33
追跡調査：Day 103

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査，心電図
- **PK：**SOM 血漿中濃度
  SC 採血：投与前，投与 0.25，0.5，1，2，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144 時間後
  LAR 採血：投与前，投与 0.5，1，2，4，6，8，10，12，24，48 時間後，以降 48 時間ごとに投与 28 日後まで，並びに 168 時間ごとに投与 70 日後まで

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**
  安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）14.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 14.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国

国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。

- **PK：**

  Cmax，Cmax,p1，Cmax,p2，AUCinf 及び CL/F の解析では，地域及び用量を固定効果として，分散分析（ANOVA）モデルを適用した。ANOVA でベースラインの共変量を検討した結果，年齢及び体重が最終的に選択された。Tmax 以外のすべての PK パラメータについては，被験者数，算術平均，標準偏差（SD），変動係数（CV）%，幾何平均，幾何 CV%，中央値及び範囲を SOM SC 単回投与，反復投与，及び LAR 単回投与の用量ごとに提示した。Tmax については，中央値及び範囲を提示した。

  中国人被験者における用量比例性の解析では，パワーモデルを用いて SC 単回及び反復皮下投与並びに LAR 単回投与を個別に解析した。PK パラメータ（対数）と用量（対数）の線形回帰について，対数変換した Cmax，Cmax,p1，Cmax,p2，及び AUCinf をパワーモデルに適用した。

試験成績

本試験には，合計 183 名がスクリーニングの対象となり，うち 45 名がランダム化の対象となり，9 つの投与順（各 5 名）へランダム化された。3 名が本試験を早期中止し，42 名が完了した。

3 名の中止理由は，2 名が有害事象，1 名が同意撤回であった（5.3.3.1-4-B2116 試験-Table 14.1-1.2）。

ランダム化された 45 名はすべてアジア人男性であり，年齢の範囲は 19～44 歳，体重の範囲は 51.7～87.8 kg，BMI の範囲は 18.70～27.40 kg/m^2 であった。人口統計学的特性のベースラインに投与順間で不均衡はなかった。

なお，白人被験者の人口統計学的特性と比較すると，全体の年齢，体重及び BMI の平均値及び中央値は中国人被験者の方が低かった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 試験期間中，有害事象は 44/45 名（97.8%）で少なくとも 1 件発現した。

- 器官別大分類別の有害事象では，全体で，胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態の発現率が比較的高かった。
- PT 別の有害事象では，全体で注射部位反応（40 名，88.9%）の発現率が最も高く，次いで下痢（36 名，80.0%），悪心（27 名，60.0%）の順に高かった。
- 本試験中に死亡，重篤な有害事象は認められなかった。
- 投与中止に至った有害事象は 2 名に発現し，その内訳は不整脈，腹痛が各 1 名であった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）では，いずれの項目も平均値及び中央値の経時推移，製剤間（SOM SC，SOM LAR）で特定の傾向は認められなかった。
- 血液学的検査値の異常は Grade 3 が 1 名，Grade 4 が 1 名，血液生化学的検査値の異常は Grade 3 が 3 名，Grade 4 が 2 名に報告されたが，ほとんどの異常は Grade 1 又は 2 であった。
- 臨床的に意味のある心電図の異常が 7 名で報告された。
- SOM SC 投与後に血糖の平均値は増加したが，その変化量は単回投与時と比べて反復投与時のほうが小さかった。同様に，SOM LAR 投与後に血糖の平均値は増加した。血糖最高値の平均値は SOM LAR 20 mg で低く，SOM LAR 40 mg と 60 mg は同程度であった。

PK の結果

中国人被験者に SOM SC（300，600 及び 900 μg）を単回投与したときの SOM 濃度時間推移は，白人被験者で過去に観察されたものと同様であり，二相又は三相性に推移した。中国人被験者の AUC 及び Cmax の幾何平均は白人被験者よりもわずかに高かったものの，その差はそれぞれ 18%及び 42%であった。共変量の年齢及び体重による調整後では，中国人被験者の AUC 及び Cmax パラメータは白人被験者よりもそれぞれ 14%及び 13%高いのみであった。PK パラメータ（AUCinf，Cmax 及び CL/F）の幾何平均比の 90%CI は，事前に規定した区間内［0.70，1.43］であった。さらに，SOM SC を 1 日 2 回反復投与したとき（定常状態）の累積比，AUC0-12hr,ss，Cmax,ss 及び CLss/F の幾何平均比は，事前に規定した区間内［0.70，1.43］であった。SOM SC 単回及び反復投与後の結果から，中国人被験者と白人被験者の PK は同様であることが示された。

全体として，中国人被験者に SOM SC を単回及び反復投与並びに SOM LAR を単回投与したときの PK は，SOM 濃度時間推移，用量と曝露量の関係，及び曝露量の程度に関して，白人被験者と同様であった。したがって，SOM SC 又は SOM LAR のいずれの投与においても，中国人被験者と白人被験者の間で，臨床的に意味のある民族的な PK の差はないと考えられる。

2.1.5 C2112 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-5-C2112 試験

試験の標題

A single center, open-label, phase I study to assess the pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of s.c. (subcutaneous) and single dose of LAR (long acting release) formulations of pasireotide (SOM230) in Taiwanese healthy male subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted] 1 医療機関（台湾）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 台湾人の健康被験者にパシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）を単回投与したときの薬物動態（PK）を第 I 相試験の白人健康被験者の結果と比較する。

副次目的

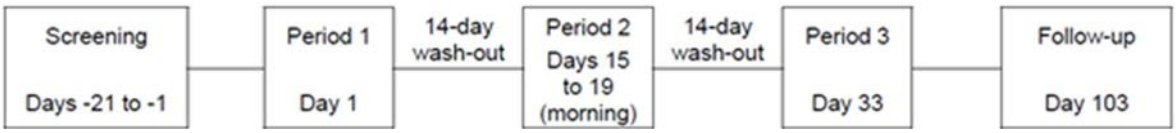
- 台湾人の健康男性被験者に SOM SC を反復投与したときの定常状態での累積比を評価する。
- 台湾人の健康男性被験者に SOM 徐放性筋注用製剤（SOM LAR）を単回投与したときの SOM の PK を第 I 相試験の白人健康被験者の PK と比較する。
- 台湾人の健康男性被験者に SOM SC を単回投与及び反復投与，並びに SOM LAR を単回投与したときの用量比例性を個別に評価する。
- 台湾人の健康男性被験者に SOM SC を単回投与及び反復投与，並びに SOM LAR を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，台湾人の健康男性被験者を対象に SOM SC を単回投与及び反復投与，並びに SOM LAR を単回投与したときの PK 及び安全性を評価することを目的とした，単一施設，非盲検，ランダム化試験である。

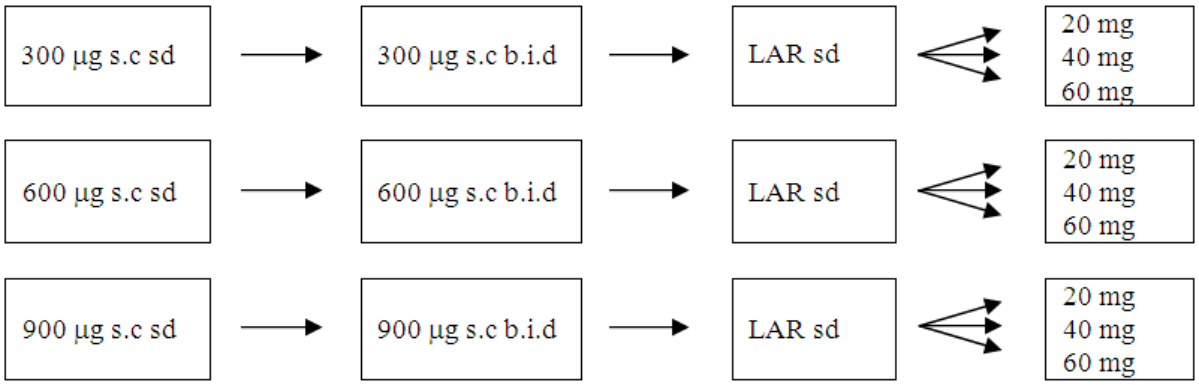
本試験は，スクリーニング期，投与 1～3 期，追跡調査の 5 期で構成された。スクリーニング期を完了し組入れ基準に合致した被験者は，投与 1 期（Day 1）に SOM SC 300，600 又は 900 µg を単回投与，投与 2 期（Day 15～19，Day 19 は朝のみ）に SOM SC 300，600 又は 900 µg を反復回投与，投与 3 期（Day 33）に SOM LAR 20，40 又は 60 mg を単回投与された。

Figure 2-3　　試験デザイン（C2112 試験）



Source: 5.3.3.1-5-C2112 試験-Figure 9-1

Figure 2-4　　投与順（C2112 試験）



b.i.d.: twice daily; s.c.: （SOM SC）皮下投与; sd: single dose

Source: 5.3.3.1-5-C2112 試験-Figure 9-2

目標被験者数

目標組入れ被験者数：45 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な組入れ基準：**
  - 年齢 20 歳以上 45 歳以下の台湾在住の健康な男性
  - 右上腹部超音波検査結果が正常
  - バイタルサインが以下の基準値内の者
    - 口内体温：35.0～37.5°C
    - 収縮期血圧：90～140 mmHg

- 拡張期血圧：50～90 mmHg
- 脈拍数：60～100 bpm

- BMI が 18.5～30 kg/m^2，体重 50～120 kg

用量及び投与方法

- **SOM SC**
  単回投与：一晩絶食（少なくとも 8 時間絶食）後，朝（8 時頃）に SOM SC（300，600 又は 900 μg）を皮下投与し，少なくとも投与後 4 時間絶食した。
  反復投与：一晩絶食（少なくとも 8 時間絶食）後，朝夜（8 時頃，20 時頃）に SOM SC（300，600 又は 900 μg）を皮下投与した。昼食は朝投与の少なくとも 4 時間後，夕食は 17 時頃とした。
- **SOM LAR**
  一晩絶食（少なくとも 8 時間絶食）後，朝（8 時頃）に左又は右臀筋に SOM LAR（20，40 又は 60 mg）を単回筋肉内注射し，少なくとも投与後 4 時間絶食した。昼食は 12 時頃，夕食は 17 時頃とした。

投与（観察）期間

投与 1 期：Day 1
投与 2 期：Day 15～19（Day 19 は朝のみ）
投与 3 期：Day 33
追跡調査：Day 103

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査，心電図
- **PK：**SOM 血漿中濃度
  SC 採血：投与前，投与後 0.25，0.5，1，2，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144 時間
  LAR 採血：投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，8，10，12，24，48 時間，以降 48 時間ごとに投与 28 日後まで，並びに 168 時間ごとに投与 70 日後まで

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**
  安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）13.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 13.1

版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。

- **PK：**

  Cmax，Cmax,p1，Cmax,p2，AUCinf，及び CL/F の解析では，地域及び用量を固定効果として，分散分析（ANOVA）モデルを適用した。ANOVA でベースラインの共変量を検討した結果，年齢及び体重が最終的に共変量として選択された。Tmax を除くすべての PK パラメータについて，被験者数，算術平均，標準偏差（SD），変動係数（CV）%，幾何平均，幾何 CV%，中央値，及び範囲を，Tmax については中央値及び範囲を，SOM SC 単回投与及び反復投与，及び LAR 単回投与の用量ごとに提示した。

  台湾人被験者における用量比例性の解析では，パワーモデルを用いて SOM SC 単回及び反復投与，並びに SOM LAR 単回投与を個別に解析した。PK パラメータ（対数）と用量（対数）の線形回帰について，対数変換した Cmax，Cmax,p1，Cmax,p2，及び AUCinf をパワーモデルに適用した。

試験成績

本試験には，合計 159 名がスクリーニングの対象となり，うち 45 名がランダム化の対象となり，9 つの投与順のグループ（各 5 名）へランダム化され，45 名全員が試験を完了した。

ランダム化された 45 名はすべてアジア人男性であり，年齢の範囲は 20～39 歳，体重の範囲は 51.0～89.7 kg，BMI の範囲は 18.54～27.90 kg/m^2 であった。人口統計学的特性のベースラインに投与順のグループ間で不均衡はなかった。

なお，白人被験者の人口統計学的特性と比較すると，全体の年齢，体重及び BMI の平均値及び中央値は台湾人被験者の方が低かった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 試験期間中，有害事象はすべての被験者で少なくとも 1 件は発現した。
- 器官別大分類別の有害事象では，全体で，胃腸障害の発現率が最も高かった。

- PT 別の有害事象では，全体で下痢（43 名，95.6%）の発現率が最も高く，次いで高尿酸血症（15 名，33.3%），腹痛（11 名，24.4%），悪心及び高血糖（各 10 名，各 22.2%）の順に高かった。
- 本試験中に死亡，投与中止に至った有害事象は認めれらなかった。
- 重篤な有害事象は 1 名に肝病変が報告された。本事象は治験薬との関連を否定できないと判断されたが，重症度は Grade 1 であり，特に処置を要することはなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）では，いずれの項目も平均値及び中央値の経時推移，製剤間（SOM SC，SOM LAR）で特定の傾向は認められなかった。
- 血液学的検査値の異常は Grade 3 が 1 名，血液生化学的検査値の異常は Grade 3 が 2 名，Grade 4 が 3 名（Grade 4 はいずれも CK 高値）に報告されたが，ほとんどの異常は Grade 1 又は 2 であった。
- 臨床的に意味のある心電図の異常が 5 名で報告され，その内容は全員が洞性徐脈であった。
- Day 103 に 1 名の被験者で胆石と胆泥が認められた。
- SOM SC 投与後に血糖の平均値は増加したが，その変化量は単回投与時と比べて反復投与時のほうが小さかった。同様に，SOM LAR 投与後に血糖の平均値は増加した。血糖最高値の平均値は SOM LAR 20 mg で低く，SOM LAR 40 mg と 60 mg は同程度であった。

PK の結果

台湾人被験者に SOM SC（300，600 及び 900 μg）を単回投与したときの SOM 濃度時間推移は，白人被験者で過去に観察されたものと同様であり，二相又は三相性に推移した。台湾人被験者の AUC 及び Cmax の幾何平均は白人被験者よりもわずかに高かったものの，その差はそれぞれ 24%及び 18%であった。PK パラメータの幾何平均比の 90%CI は，事前に規定した区間内［0.70～1.43］であり，台湾人被験者と白人被験者の PK に臨床的に意味のある差はないことが示された。

全体として，台湾人被験者に SOM SC を単回及び反復投与，並びに SOM LAR を単回投与したときの PK は，SOM 濃度時間推移，用量と曝露量の関係，及び曝露量の程度に関して，白人被験者と同様であった。したがって，SOM SC 又は SOM LAR のいずれの投与においても，台湾人被験者と白人被験者の間で，臨床的に意味のある民族的な PK の差はないと考えられる。

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

2.3.1 B2114 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-1-B2114 試験

試験の標題

A phase I, open-label, multi-center, single dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of subcutaneous pasireotide (SOM230) in subjects with varying degrees of hepatic function.

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Hormans Y, 他

治験実施医療機関

Université Catolique de Louvain 他，計 4 医療機関（ベルギー，ドイツ，南アフリカ，米国）

試験期間

2008 年 7 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～2009 年 5 月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 肝機能の程度が異なる被験者を対象に，パシレオチド（SOM）の薬物動態（PK）を評価する。

副次目的

肝機能の程度が異なる被験者を対象に，SOM の安全性を評価する。

探索目的

- 肝機能の Child-Pugh 分類と米国国立がん研究所（NCI）の Cancer-Therapy-Evaluation-Program による分類を比較し，検討する。

試験方法

本試験は，Child-Pugh 分類に基づく肝機能の程度が異なる被験者を対象に SOM 皮下注用製剤（SOM SC）を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，単回投与試験である。

スクリーニング期を完了し組入れ基準に合致した被験者は，Day -1～1 にスクリーニング期に判定された Child-Pugh 分類に基づく肝機能の程度別に以下の 4 コホートに分けられ，Day 1 に SOM SC 600 µg を単回皮下投与された。

- コホート 1：健康被験者［健康被験者は，コホート 2～4 のそれぞれに年齢（±10 歳），性別，体重（±20 kg）及び BMI（±5 kg/m^2）でマッチングさせた。］
- コホート 2：軽度の肝機能障害
- コホート 3：中等度の肝機能障害
- コホート 4：重度の肝機能障害

Table 2-8　　試験デザイン（B2114 試験）

Period	スクリーニング期	ベースライン	観察期間	試験終了日	追跡調査
Visit No.	1	2	3 to 6	7	
Study Day	-28 to -1	1	2 to 5	6	7-28
Event (s)	Subjects were assigned to Cohorts 1 to 4 according to the Child-Pugh classification Pre-dose evaluations	Single s.c. injection of 600 µg SOM SC. Pre and post dose evaluations.	PK sampling, ECG and laboratory evaluations.	End of study evaluations.	Monitoring for serious adverse events.

Source: 5.3.3.3-1-B2114 試験-Table 9-4

目標被験者数

目標組入れ被験者数：最高 36 名（コホート 1：6～18 名，コホート 2～4：各 6 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 年齢 18 歳以上 75 歳以下の男女
  - バイタルサインが以下の基準値内の者
    - 口内体温：35.0～37.5°C
    - 収縮期血圧：90～160 mmHg（コホート 1　65 歳未満では 150～160 mmHg を除外）
    - 拡張期血圧：コホート 1　50～90 mmHg，コホート 2～4　50～95 mmHg
    - 脈拍数：40～100 bpm
  - BMI が 20～30 kg/m^2，体重 50～120 kg
  - 食事，水分摂取及び生活習慣の制限に従う意思がある者
  - FPG 不良又は糖尿病の既往は組入れ可能であるが，治験中は血糖値や糖尿病治療について綿密なモニタリングを行い，必要に応じて調整を行うこと
  - **コホート 2～4：**以下の基準のいずれかにより肝硬変が確認されている者
    - 過去の肝生検による組織学的所見

- 臨床所見［触診による肝臓硬化，脾臓腫大，くも状血管腫，手掌紅斑，耳下腺肥大，精巣萎縮，腹水，固定姿勢保持困難又は女性化乳房など，臨床検査，肝画像検査（CT，超音波，MRI スキャン），内視鏡所見］
- 肝障害の程度と一致する Child-Pugh スコア。

- **コホート 1：**スクリーニング検査時の既往歴，身体検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者

用量及び投与方法

一晩絶食（少なくとも 8 時間絶食）後，Day 1 の（朝 8～9 時頃）に SOM SC 600 μg を腹壁に皮下投与し，少なくとも投与後 4 時間絶食した。

投与（観察）期間

試験期間：6 日（治験薬投与は Day 1）
追跡調査期間：22 日（Day 7～28）

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，身体検査，甲状腺機能検査，胆嚢超音波検査
- **PK：**SOM 血漿中濃度

［採血：投与前（−1 分），投与 0.25，0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，36，48，72，96，120 時間後］

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**
  安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）12.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 12.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，NCI 有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
- **PK：**
  PK パラメータ（AUCinf，AUClast，Cmax，Tmax，T1/2，CL/F 及び Vz/F）を主要評価項目とした。

AUCinf，AUClast，Cmax 及び CL/F の解析に分散分析（ANOVA）モデルを適用した。ベースラインの共変量を検討した結果，年齢及び BMI が最終的に共変量として選択された。Tmax 以外のすべての PK パラメータについては，被験者数，算術平均，標準偏差（SD），変動係数（CV）%，幾何平均，幾何 CV%，中央値，最小及び最大値をコホートごとに提示した。Tmax については，ノンパラメトリック法（Hodges-Lehmann）を実施し，差（対照群と 3 つの肝障害コホートの差）の中央値を推定し，中央値及び信頼区間を提示した。個々の PK パラメータは，最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。PK パラメータの欠測値の推定は実施しなかった。

試験成績

本試験には，合計 34 名（健康被験者 15 名，軽度の肝機能障害 6 名，中等度の肝機能障害 7 名，重度の肝機能障害 6 名）が組入れられ，34 名全員が試験を完了した。34 名全員が FAS 及び SAF の対象となり，治験実施計画書の逸脱（Visit 1 のクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 未満）がみられた健康被験者 3 名を除く 31 名が PK の解析対象となった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は，SAF 全体で 24/34 名（70.6%），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%）で認められた。副作用（治験薬との関連を否定できない事象）はそれぞれ 23/34 名（67.6%），12/15 名（80.0%），4/6 名（66.7%），4/7 名（57.1%），3/6 名（50.0%）で認められた。
- 器官別大分類別の有害事象では，SAF 全体で，代謝および栄養障害（38.2%）の発現率が最も高く，次いで胃腸障害（35.3%）の順に高かった。
- PT 別の有害事象では，SAF 全体で，高血糖（38.2%）の発現率が最も高く，次いで悪心（17.6%），注射部位紅斑（11.8%）の順に高かった。高血糖はいずれの被験者も治験薬との関連を否定できないと判断されたが，その重症度は Grade 1 又は 2 であり，重篤な高血糖の報告もなかった。
- 本試験では，死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 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。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- SOM SC 単回投与日（Day 1）に，すべての被験者で一過性の血糖値の増加が認められ，ベースラインからの増加率が最も大きかったのは健康被験者及び軽度の肝機能障害コホートであ

った。Day 5 に，いずれのコホートも空腹時の最高血糖値はベースライン値に回復した。しかしながら，2 名（肝機能障害　軽度 1 名，中等度 1 名）は SOM SC 単回投与日（Day 1）に血糖値の Grade が高くなり，最終評価時でも高いままであった。

- 血糖以外の臨床検査項目，バイタルサイン，胆嚢超音波検査では臨床的に意味のある変化はなかった。
- 心電図では，5 名（肝機能障害　軽度 3 名，中等度 2 名）で新たに QTcF 間隔が 450 msec を超え，中等度では新たに QTcF 間隔が 480 msec 及び 500 msec を超える延長が認められたが，延長した QTcF 間隔は投与 24 時間後にベースライン値まで回復した。

PK の結果

年齢及び BMI による調整なしの評価では，軽度肝機能障害患者と健康被験者ですべての PK パラメータの値が類似していた。中等度及び重度肝機能障害患者では，健康被験者と比べて，AUCinf（それぞれ 56%及び 42%）の統計的に有意な増加，及び CL/F（それぞれ 36%及び 29%）の有意な低下が示された。Cmax については，健康被験者と比べて，中等度肝機能障害患者は 46%の統計学的に有意な増加を示したが，重度肝機能障害患者では統計的に有意ではない 33%の増加が示された。

年齢及び BMI による調整後，PK パラメータの変化率の推定値は肝機能障害の程度（すなわち，軽度，中等度，及び重度）と一致した。健康被験者と比べて，重度肝機能障害患者のみが AUCinf（38%の増加）及び CL/F（27%の低下）の統計的に有意な変化を示した。

探索目的として，Child-Pugh 分類と NCI-cancer therapy evaluation program 分類を用いた主要な PK パラメータの統計解析の結果を比較したところ，SOM の PK パラメータの変化の程度及びパターンは 2 つの分類システム間で一致した。

2.3.2 B2126 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-2-B2126 試験

試験の標題

A phase I, open-label, multicenter, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics (PK) and safety of subcutaneous (sc) pasireotide in subjects with varying degrees of renal impairment compared to a matched control group of healthy volunteers.

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted] 他

治験実施医療機関

[redacted] 計 2 医療機関（ドイツ，南アフリカ）

試験期間

2012 年 5 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～2014 年 5 月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

パシレオチド（SOM）の薬物動態（PK）に腎機能障害の重症度が与える影響を，マッチングさせた正常な腎機能を有する健康被験者の対照群と比較し評価する。

副次目的

- 副次的 PK パラメータに程度の異なる腎機能障害が及ぼす影響を評価する。
- SOM の安全性に程度の異なる腎機能障害が及ぼす影響を，マッチングさせた正常な腎機能を有する健康被験者の対照群と比較し評価する。

試験方法

本試験は，腎機能障害の程度が異なる被験者を対象に SOM 皮下注用製剤（SOM SC）を皮下投与したときの PK 及び安全性を，マッチングさせた正常な腎機能を有する健康被験者の対照群と比較し評価することを目的とした，第 I 相，多施設共同，非盲検，単回投与試験である。

被験者は，以下に示すスクリーニング時に決定した推算糸球体濾過量（eGFR）に基づいた個々の腎機能の程度［正常，軽度，中等度，重度及び末期腎疾患（ESRD）］別に分類された。

Table 2-9 Modification of diet in renal disease study 法による eGFR に基づく腎機能障害の分類

ステージ	程度	eGFR (mL/min/1.73 m^2)
1	コントロール（正常）GFR	≥ 90
2	軽度 GFR 低下	60～89
3	中等度 GFR 低下	30～59
4	重度 GFR 低下	15～29
5	ESRD	<15 透析を受けない場合

Source: 5.3.3.3-2-B2126 試験-Table 9-1
腎機能障害に関する米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（FDA Guidance for industry）案（2010 年 3 月）による

マッチングさせた対照群

グループ 1（正常群）：腎機能が正常な健康被験者 8 名（比較のために必要な場合，最大 32 名まで組入れ可能とした）。本群の被験者はグループ 2 からグループ 5 までの被験者と性別，年齢（±10 歳），体重（±20%），BMI（±5%），及び人種をマッチングさせた。

腎機能障害群

- グループ 2（軽度群）：軽度腎機能障害の評価可能被験者 8 名
- グループ 3（中等度群）：中等度腎機能障害の評価可能被験者 8 名
- グループ 4（重度群）：重度腎機能障害の評価可能被験者 8 名
- グループ 5（ESRD 群）：ESRD の評価可能被験者 8 名

妊娠検査以外のすべてのスクリーニング検査をベースライン Visit 前 28 日以内に，妊娠検査はベースライン Visit から 5 日以内に行った。適格被験者は，選択・除外基準の確認のために投与の 12 時間以上前（Day -1）に治験実施医療機関に来院した。試験終了時の評価は Day 7（早期に試験を中止した場合は Day 7 より前）に行った。安全性評価のため，治験薬の最終投与 30 日後にすべての被験者に電話連絡し追跡調査を行った。

- 中間解析

中間解析は，軽度及び中等度群の被験者，並びにそれぞれのマッチングさせた対照群の被験者のデータの収集が完了した時点で行った。治験実施計画書に従い，重度群は 4 名以上の被験者が試験を完了したことから中間解析に含めた。

中間解析は，対照群の正常な腎機能グループの被験者に加えて，軽度及び中等度群の被験者各 8 名，及び重度群の 6 名を対象に行った。腎機能障害群はマッチングさせた対照群（正常群）に比べて軽度から中等度の PK（曝露量）の低下が認められたが，腎機能障害の程度と PK（曝露量）の変化の間に明確な傾向又は相関は確認できなかった。

目標被験者数

計画時：64 名の被験者を本試験に組み入れる計画とした。

解析時：本試験の解析は合計 50 名の被験者を対象に行った（正常群 22 名，軽度，中等度及び重度群各 8 名，ESRD 群 4 名）。

グループ 5 で ESRD 被験者 8 名の組入れを計画していたが，PK 解析を含む中間解析の結果に基づき，ESRD 被験者 4 名が試験を終了した後に組入れを中止した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 主な選択基準：
  - スクリーニング検査の開始までに同意説明文書が入手されていること
  - 治験責任医師と十分なコミュニケーションがとれ，試験の手順の要件を遵守することができる者
  - 年齢 18 歳以上 75 歳以下の男女
  - スクリーニング及びベースラインのバイタルサインが以下の基準値内の者：
    - 口腔体温 35.0～37.5°C
    - 脈拍数 40～90 bpm
    - BMI 20～30 kg/m^2，体重 50～120 kg
  - 食事，水分摂取及び生活習慣の制限に従う意思がある者（Day -1～試験終了時）
  - 腎機能不全を除き，既往歴，診察，心電図及び血液生化学的及び血液学的臨床検査値により診断された慢性疾患（糖尿病，高血圧等）が安定しており，適切に管理されている者

  腎機能障害被験者のみ
  - 進行性の腎疾患が認められず病態が安定している者（安定した腎疾患の定義とは，試験参加前 12 週間の eGFR が安定している等，著しい変化が認められない場合とする）
  - 仰臥位の収縮期血圧 90～165 mmHg 及び拡張期血圧 60～110 mmHg（測定前 3 分間安静）

  対照被験者のみ
  - 1 名以上の腎機能障害の被験者とマッチングさせた年齢（±10 年），体重（±20%），BMI（±5%），及び人種であること
  - 仰臥位の収縮期血圧 90～140 mmH 及び拡張期血圧 50～90 mmHg（測定前 3 分間安静）
- 主な除外基準：
  - スクリーニング評価時又はベースライン再評価時の臨床的に重大な臨床検査値の異常。軽度から重度の腎機能障害又は腎機能不全に起因する異常値は除く。
  - 治験薬投与前 2 週間に一般用医薬品，ビタミン剤，又は植物性・天然サプリメントを使用した者（アセトアミノフェンは許容し，使用した場合は症例報告書の Concomitant Medications/ Non-Drug Therapies の項に記載した）

- 持続性又は臨床的に重大な不整脈の現病歴，失神の既往歴又は原因不明の突然死の家族歴，トルサード ド ポアントの危険因子，スクリーニング時 QTcF > 450 msec，自律神経ニューロパチー（糖尿病又はパーキンソン病による）など QT 間隔を延長させる可能性のある合併症，HIV，肝硬変，コントロールされていない甲状腺機能低下症又は心不全，及び QT 間隔を延長させることが知られている併用薬剤
- 治験薬投与前 4 週間以内（又は各国の規制要件によりさらに長い期間）に他の臨床試験に参加した者
- 治験薬投与前 8 週間に 400 mL 以上の採血又は出血をした者。または，貧血の既往歴がある場合，当該被験者の健康を損なうと考えられる分量の採血又は出血をした者。
- 治験薬投与前 2 週間に重大な急性疾患を発症していた者
- 免疫不全の既往歴として HIV 陽性結果（ELISA 及びウェスタンブロット法）及び本試験で使用する化合物・化合物クラスに対するアレルギーの既往歴
- B 型肝炎表面抗原（HBs）陽性又は HCV 抗体陽性
- 治験薬投与前 12 ヵ月以内の薬物又はアルコール乱用の既往歴，又はスクリーニング又はベースライン評価で測定した検査値から当該乱用の証拠が示される者
- 肝疾患（肝硬変，慢性活動性 B 型及び C 型肝炎等），既知の胆嚢疾患又は胆管疾患，急性又は慢性膵炎の既往歴
- ベースライン ALT 又は AST>基準値上限（ULN），ベースラインの総ビリルビン>1.5 x ULN
- 透析を受けている者
- 信頼性が低い又は社会的に弱い立場にある者で，治験責任医師が試験参加に適さないと判断した者

用量及び投与方法

治験薬の SOM SC は用量 900 μg を皮下投与した。

投与（観察）期間

本試験は単回投与試験であった。試験期間中の Day 1 に SOM SC を投与し，続く Day 2，3，4，5 及び 6 は観察期間，Day 7 は試験終了日であった。SOM SC 投与後 30 日まで安全性の追跡調査を行った。

評価項目

- **有効性**：該当なし
- **安全性**： 有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），ホルモン評価，心電図，バイタルサイン，診察，FPG，インスリン，グルカゴン

- **PK**：各被験者から血液及び尿検体を特定の測定時点に採取した。主要パラメータを以下に示す。
  - 血漿 PK パラメータ：Cmax，AUCinf，AUClast，CL/F
  - 尿 PK パラメータ：CLr

副次 PK パラメータは，Ae0-t，Vz/F，T1/2，Tmax，fu，Cmax,u，AUCinf,u，AUClast,u，CLu/F 及び Vu/F であった。

統計手法

- 有効性：該当なし
- 安全性：

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）13.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 13.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE 規準にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は CTCAE グレードに基づき評価した。

- PK：

統計解析の主な目的は SOM SC の PK に対する腎機能障害の影響を推定することであったため，正式な統計学的仮説検定は行わなかった。

1. 主要 PK パラメータの解析

すべての主要 PK パラメータは腎機能グループ別に要約し，記述統計量で幾何平均，算術平均，標準偏差（SD），変動係数（CV）%及び幾何平均 CV%，中央値，最小値及び最大値を示した。PK パラメータの比較では，各腎機能グループを主要解析では eGFR，感度分析では「腎機能障害に関する FDA Guidance for Industry」が推奨するクレアチニンクリアランス（CLcr）基準に基づいて定め，対照群と比較した。

感度分析は主要 PK パラメータについて行い，ベースラインの eGFR に基づいて腎機能グループを定めた場合，記述統計量及び以下に説明するモデルに基づいたアプローチを用いた。

主要血漿 PK パラメータ（Cmax, AUCinf, AUClast, CL/F）及び尿 PK パラメータ（CLr）について，腎機能グループ（対照群，軽度群，中等度群，重度群及び ESRD 群）を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて別途解析し，ログスケール（対数目盛）で示した。モデルにはベースライン共変数として性別，年齢，体重，BMI 及び人種を必要に応じて含めた。各腎機能障害群の各 PK パラメータの幾何平均はモデルを用いて算出した。対照群と腎機能障害群の各グループの間の PK パラメータの幾何平均比，及びそれらの 90%信頼区間も同モデルから算出した。

仮説検定を計画しなかったため，多重性の調整は検討しなかった。

欧州医薬品庁，欧州医薬品庁のヒト用医薬品委員会（CHMP），及び腎機能障害患者における医薬品の薬物動態学の評価に関する Note for Guidance（CHMP/EWP/225/02）に収載されている eGFR 分類により定めた腎機能障害群の各グループと対照群の PK パラメータを比較するために記述統計量及び上述のモデルに基づいたアプローチを用いて追加の感度分析を行った。

2. 副次的 PK パラメータの解析

すべての副次的 PK パラメータを腎機能グループ別に要約し，記述統計量を用いて幾何平均，算術平均，SD，CV%及び幾何平均 CV%，中央値，最小値及び最大値（Tmax のみ中央値，最小値及び最大値）を示した。Tmax については，対照群と腎機能障害群の各グループの間の中央値の差及びその両側漸近 90%信頼区間をホッジスレーマン（Hodges-Lehmann）推定値を用いて推定した。

記述統計量に加え，副次的 PK パラメータ（Ae0-t，Vz/F，T1/2，fu，Cmax,u，AUCinf,u，AUClast,u，CLu/F，及び Vu/F）について，腎機能グループ（対照群，軽度群，中等度群，重度群及び ESRD 群）を固定効果とする ANOVA モデルを用いて別途解析し，ログスケール（対数目盛）で示した。モデルにはベースライン共変数として性別，年齢，体重，BMI 及び人種を必要に応じて含めた。各腎機能グループの各 PK パラメータの幾何平均は モデルを用いて求めた。対照群と腎機能障害群の各グループの間の PK パラメータの幾何平均比及びそれらの 90%信頼区間も同モデルから算出した。

試験成績

被験者の内訳

本試験では，合計 50 名（正常群 22 名，軽度，中等度及び重度群各 8 名，ESRD 群 4 名）が組み入れられ，全被験者が試験を完了した。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性はすべてのグループで概ね一致していた。本試験の全被験者の年齢の中央値は 65.5 歳（23～75 歳）であり，すべての対照群及び腎機能障害群で全般的に同様であったが，ESRD 群のみ年齢の中央値は 40 歳（37～41 歳）であった。本試験の被験者合計 50 名の内訳は男性 46%，女性 54%で，白人が 70%，黒人 30%であった。ESRD 群で白人（25%）の割合が少なく，黒人（75%）の割合が多かったことを除き，グループ間で性別や人種に不均衡はなかった。なお，グループ間の比較は各グループの被験者数が少ないため注意が必要である。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

- 腎機能障害の程度の異なる被験者に対する SOM SC 900 μg の単回皮下投与の忍容性は良好であった。
- 全被験者で最も発現率が高かった有害事象は，悪心（40%）であり，次いで高血糖（28%），下痢（26%），注射部位反応（22%），腹痛（22%）及び頭痛（16%）の順であった。
- Grade 3 の有害事象が 2 名に認められた。その内 1 名は重篤な有害事象（てんかん）を発現した。死亡，投与中止に至った有害事象，Grade 4 の有害事象は認められなかった。
- すべてのグループで SOM SC の注射投与約 1 時間後から空腹時血糖の平均値が上昇し，注射後 24～48 時間で投与前の値に戻った。
- すべてのグループで FPG の上昇とともにインスリン濃度が著しく減少し，グルカゴン濃度はほぼ不変であった。
- 臨床的に重大な臨床検査値の異常は認められなかった。

PK の結果

- SOM SC の PK プロファイルは腎機能障害群（軽度，中等度，重度，ESRD）と正常群で同様であった。
- 主要 PK パラメータとして，Cmax は腎機能障害群が正常群に比べてわずかに低く（10～28%），AUCinf は軽度，中等度及び重度群でわずかに低く（1～22%），ESRD 群でわずかに高かった（25%）。AUClast は重度群及び ESRD 群でわずかに高かった（11～30%）。概して，PK 曝露量は群間で類似していた。
- 共変量ありとなしの結果（例：年齢，性別，体重）は同様であり，正常群の被験者は腎機能障害群の被験者によくマッチングしていたことを示唆するものであった。
- 感度分析では eGFR 分類に基づく結果と CLcr 分類に基づく結果は同様であった。

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 B2127 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.4-1-B2127 試験

試験の標題

An open label, single-sequence crossover phase I study to assess the effect of verapamil on the pharmacokinetics of subcutaneous (s.c.) pasireotide in healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Kornberger R

治験実施医療機関

PAREXEL International GmbH，1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

治験依頼者による治験一時中断：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

ベラパミル徐放性（SR）製剤を投与される健康男性被験者を対象に，パシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）投与時の薬物動態（PK）に及ぼすベラパミルの影響を検討する。

副次目的

ベラパミル SR 製剤を投与される被験者集団を対象に，SOM SC の単独投与時及びベラパミル併用投与時の安全性を評価する。

試験方法

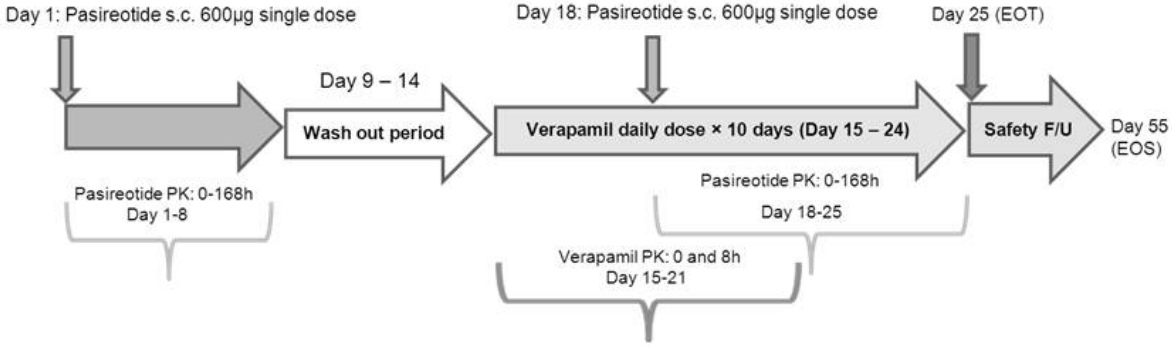
本試験は，健康男性被験者に対し，SOM SC600 µg を単回皮下投与した時の PK に及ぼすベラパミル 240 mg 連日経口投与の影響を評価する非盲検，単シークエンスクロスオーバー第 I 相試験である。

各被験者は，Day −28～Day −2 のスクリーニング期の後，24 日間の投与期に参加することとした。Day 1 に，SOM SC 600 µg を各被験者に単回投与し，次いで Day 9～Day 14 をウォッシュアウト期とした。Day 15～Day 24 はベラパミルの投与を予定した。

本試験の計画当初は，治験薬であるベラパミルの剤型は即放性（IR）製剤であり，1 日 1 回投与された。しかし，試験実施中に，治験実施医療機関から予想を上回る頻度のベラパミル IR 製剤投与に起因する房室（AV）ブロックが報告されたため，ベラパミルの剤型を SR 製剤に変更した。本報告書では，IR 製剤の投与を受けた被験者を IR コホート，SR 製剤の投与を受けた被験者を SR コホートとした。IR コホートは，ベラパミル IR 120 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠投与し，SR コホートはベラパミル SR 240 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠投与した。Day 18 に，ベラパミル投与後 5 分以内に SOM SC 600 µg を単回投与することとした。

SOM 230（SOM）の PK 評価用検体の採取は，Day 1～Day 8，すなわち投与前（0 時間）から Day 8（投与 168 時間後）まで，及び Day 18～Day 25，すなわち投与前（0 時間）から Day 25（投与 168 時間後）までの複数時点に予定した。ベラパミルの PK 評価用検体の採取は，IR コホートでは，Day 15～Day 21 の投与前と投与 2 時間後，SR コホートでは，Day 15～Day 21 の投与前と投与 8 時間後とした。

Figure 2-5　　試験デザイン（B2127 試験）



Source: 5.3.3.4-1-B2127 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標被験者数：試験計画当初は 21 名（IR コホート）であったが，ベラパミルの剤型を徐放性製剤に変更したため，SR コホートに 21 名を追加することとした。

組入れ被験者数：計 42 名（SR コホート 21 名及び IR コホート 21 名）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準**
  - 年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康男性
  - スクリーニング時のバイタルサインが以下の基準値範囲内
    - 口内体温：35.0～37.5°C
    - 収縮期血圧：90～140 mmHg
    - 拡張期血圧：50～90 mmHg
    - 脈拍数：50～90 bpm
  - 体重 50 kg～120 kg，BMI 19 kg/m^2～29.9 kg/m^2
- **主な除外基準**
  - スクリーニング又はベースライン時の臨床的に重大な臨床検査値異常が認められた者
  - ベラパミルが投与禁忌である者，又はベラパミルに対する既知のアレルギーや過敏症，薬物アレルギーやアトピー性アレルギーの病歴，14 日以内の医療用医薬品又は一般用医薬品の使用歴，あるいは SOM の曝露歴を有する者
  - 心疾患の現病歴（不整脈，トルサード ド ポアントの危険因子及びスクリーニング時の QTcF>450 msec）がある者，又は QT 間隔を延長させる可能性がある疾患の合併や薬剤を併用する者

用量及び投与方法

SOM SC 600 µg を Day 1 及び Day 18 に投与，ベラパミル（SR-240 mg：1 日 1 回，1 錠，IR-120 mg：1 日 1 回，2 錠）を Day 15 から Day 24 まで絶食下で 10 日間連日経口投与。

投与（観察）期間

スクリーニング期：27 日
投与期：24 日（うち Day 9～Day 14：ウォッシュアウト期）
追跡調査期：30 日

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），心電図，バイタルサイン，体重，身体検査，甲状腺機能検査，及び胆嚢超音波検査
- **PK**：Cmax，AUClast，及び AUCinf を主要 PK パラメータとした。Tmax，CL/F，T1/2 及び Vz/F は，副次的評価項目とした。

Table 2-10　SOM のノンコンパートメント PK パラメータ

AUClast	時間 0 から最終定量可能時点（tlast）までの AUC（ng*h/mL）
AUCinf	時間 0 から無限大までの AUC（ng*h/mL）

AUClast	時間 0 から最終定量可能時点（tlast）までの AUC（ng*h/mL）
Cmax	単回投与後の最高血漿中薬物濃度（ng/mL）
Tmax	単回投与後の最高血漿中薬物濃度到達時間（h）
λz	終末相消失速度定数（h^{-1}）
T1/2	片対数濃度 - 時間曲線の終末相の傾き（λz）に基づく消失半減期（h）
CL/F	血漿からの薬物の見かけの全身クリアランス（L/h）
Vz/F	終末相の見かけの分布容積（λz に基づく）（L）

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）15.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 15.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
- **PK：**SR コホートにおける SOM PK パラメータの解析は，PK 解析対象集団を対象とした。SOM SC の主要 PK パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）は，対数変換後に，投与（ベラパミル併用及び非併用）を固定効果，被験者を変量効果として含む混合効果モデルを用いて解析した。SOM の主要 PK パラメータについて，ベラパミル SR 製剤併用投与／非併用の幾何平均比及び 90%信頼区間を算出し，PK を評価した。SOM とベラパミルのすべての薬物濃度について，計画された測定時点ごとに記述統計量［n，算術平均，幾何平均，中央値，標準偏差（SD），変動係数（CV）（%），幾何 CV（%），最小値及び最大値］を算出した。

試験成績

本試験には，SR コホート及び IR コホートに 21 名ずつ，合計 42 名が組み入れられた。42 名全員が少なくとも 1 回治験薬を投与され，最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAF）となった。SR コホートでの中止例は 3 名であり，残る 18 名は試験を完了した。IR コホートは試験中断により，全被験者が中止し，試験を完了した被験者はいなかった。SR コホートでの中止例 3 名の中止理由は，2 名が同意撤回，1 名が追跡不能であった。IR コホートの被験者の中止理由は，16 名が治験依頼者による試験中断のため，3 名が同意撤回，2 名が有害事象であった（Table 2-11）。

Table 2-11　被験者の内訳（B2127 試験，FAS）

Disposition	SR cohort (N=21) n (%)	IR cohort (N=21) n (%)	All subjects (N=42) n (%)
Completed	18 (85.7)	0	18 (42.9)
Discontinued	3 (14.3)	21 (100)	24 (57.1)

Disposition	SR cohort (N=21) n (%)	IR cohort (N=21) n (%)	All subjects (N=42) n (%)
Adverse event(s)	0	2 (9.5)	2 (4.8)
Subject withdrew consent	2 (9.5)	3 (14.3)	5 (11.9)
Lost to follow−up	1 (4.8)	0	1 (2.4)
Administrative reasons*	0	16 (76.2)	16 (38.1)

Source：5.3.3.4-1-B2127 試験- Table 14.1-1.1

*治験依頼者による試験中断

被験者の年齢の中央値（範囲）は，SR コホートで 46 歳（26～54 歳），IR コホートで 37 歳（20～55 歳）であった。どちらのコホートの被験者もすべて白人であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- **SR コホート：**
  - 有害事象は，20/21 名（95.2%），副作用（治験薬との関連を否定できない事象）は 19/21 名（90.5%）に認められた。
  - 器官別大分類（SOC）別の有害事象では，神経系障害（76.2%）の発現率が最も高く，次いで胃腸障害（71.4%），一般・全身障害および投与部位の状態（38.1%）の順であった。
  - PT 別の有害事象では，頭痛（57.1%）の発現率が最も高く，次いで悪心（47.6%）の順であった。Grade 3 以上の有害事象が 3 名［血中クレアチニンホスホキナーゼ増加（Grade 4），好中球減少症（Grade 3），リパーゼ増加（Grade 4）］に発現したが，ほとんどの事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。
  - 試験期間中に，死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- **IR コホート：**
  - 有害事象は，18/21 名（85.7%），副作用（治験薬との関連を否定できない事象）は 16/21 名（76.2%）に認められた。
  - SOC 別の有害事象では，胃腸障害（66.7%）の発現率が最も高く，次いで神経系障害（33.3%），心臓障害（23.8%）の順であった。
  - PT 別の有害事象では，悪心（57.1%）の発現率が最も高く，次いで頭痛（19.0%）の順であった。Grade 3 以上の有害事象は認められず，すべての事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。

- 試験期間中に，死亡，重篤な有害事象は認められなかった。2 名が有害事象により投与中止した。その内訳は，房室ブロック（Grade 2），結節性調律（Grade 2）であり，いずれも，SOM SC との関連を否定され，IR との関連を否定できないと判断された。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- **SR コホート：**
  - 血液学的検査，血液生化学的検査で臨床的に意味のある異常は認められなかった。
  - 心電図では，治験薬投与後新たに QTc が 480 msec 超又はベースラインから 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。治験薬投与後新たに PR がベースラインから 25%以上増加及び PR が 200 msec 超に該当した被験者は，SOM SC 単独投与時は 0 名，SOM SC とベラパミル併用投与時に 2 名，また，治験薬投与後新たに PR が 200 msec 超に該当した被験者はそれぞれ 9.5%，38.9%であった。治験薬投与後新たに 25%以上の心拍数減少及び心拍数 50 bpm 未満に該当した被験者はそれぞれ 4.8%，27.8%，心拍数が 50 bpm 未満に該当した被験者はそれぞれ 28.6%，44.4%であった。
  - 治験薬投与開始後新たに 1 名に胆石が認められた。
- **IR コホート：**
  - 血液学的検査，血液生化学的検査で臨床的に意味のある異常は認められなかった。
  - 治験薬投与後新たに PR がベースラインから 25%以上増加及び PR が 200 msec 超に該当した被験者は，SOM SC 単独投与時は 0 名，SOM SC とベラパミル併用投与時に 1 名，また，治験薬投与後新たに PR が 200 msec 超に該当した被験者はそれぞれ 9.5%，25%であった。治験薬投与後新たに 25%以上の心拍数減少及び心拍数 50 bpm 未満に該当した被験者はそれぞれ 23.8%，25.0%，心拍数が 50 bpm 未満に該当した被験者はそれぞれ 61.9%，62.5%であった。
  - 治験薬投与開始後新た胆石が認められた被験者はいなかった。

PK の結果

- SOM 単独投与時とベラパミル SR 併用投与時の SOM 濃度時間推移は類似しており，Tmax の中央値はいずれも 0.5 時間であった。SOM の分布及び消失の動態もベラパミル SR の併用の有無にかかわらず類似していた。
- SOM 単独投与時とベラパミル SR 併用投与時の SOM の主要 PK パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）は類似していた。SOM 単独投与時に対するベラパミル SR 併用投与時の SOM の主要 PK パラメータの幾何平均比は（90%信頼区間）は，Cmax が 0.98（0.91～1.06），AUClast が 0.97（0.90～1.04），AUCinf が 0.98（0.92～1.05）であった。

- SOM 単独投与時とベラパミル SR 併用投与時で，SOM の副次的 PK パラメータである T1/2, Vz/F 及び CL/F の幾何平均値に明らかな差異は認められなかった。ベラパミル SR の併用の有無で SOM の Tmax 中央値［0.50（0.25～1.00）時間］に変化はなかった。

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.1.1 B2113 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1-1-B2113 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, placebo and active controlled, crossover study to investigate the effects of pasireotide (SOM230) s.c. at maximum tolerated dose (MTD) on cardiac intervals in healthy volunteers (HVs).

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]

治験実施医療機関

[redacted] 1 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- **パート 1：**
  - パシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）900，1200，1500，1800，1950，2100 μg を 1 日 2 回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価し，本試験のパート 2 で使用する SOM SC の最大耐容量（MTD）を決定する。
- **パート 2：**
  - SOM SC を 1 日 2 回皮下投与したときの QTcF への影響を評価する。

副次目的

- **パート 1：**

- SOM SC 900，1200，1500，1800，1950，2100 μg を 1 日 2 回皮下投与したときの心電図への影響を評価する
- SOM の薬物動態（PK）を評価する。

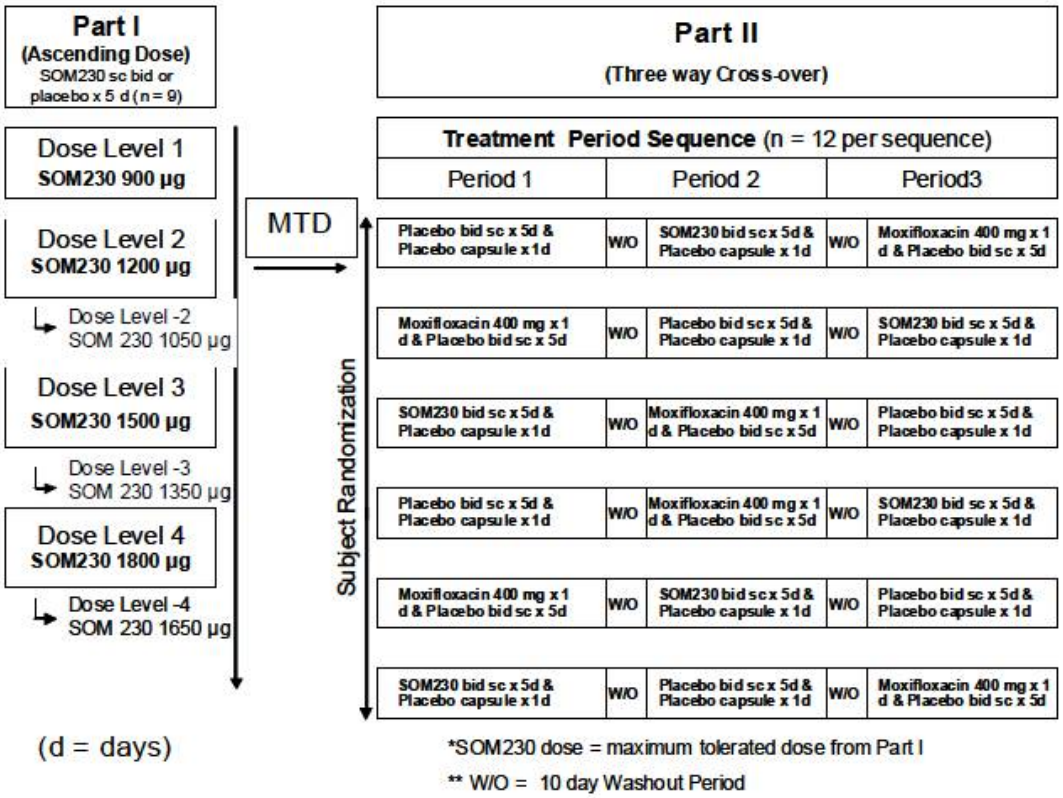
- **パート 2：**
  - MTD で SOM SC を 1 日 2 回皮下投与したときの心電図［QT，QTc，QTcB，QTcI，QRS，心拍数（HR），RR，PR］への影響を評価する。
  - MTD で SOM SC を 1 日 2 回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
  - SOM 及びモキシフロキサシンの PK を評価する。

試験方法

本試験は，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った。本試験は 2 つのパートで構成された。

- **パート 1：**
  健康被験者を対象に，SOM SC の MTD を検討することを目的とした，ランダム化，二重盲検，漸増用量（900，1200，1500，1800，1950，2100 μg/回，1 日 2 回投与），プラセボ対照試験である。スクリーニング期を完了し組入れ基準に合致した被験者は，SOM SC 又はプラセボに 2：1 の比でランダム化され，ランダム化された治験薬を 5 日間投与された。なお，最低用量である 900 μg コホートから順に被験者を組み入れ，該当コホート 9 名全員が治験薬投与を終了後に開鍵して PK 及び安全性データを評価したのち，次の用量コホートに移行した。
- **パート 2：**
  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，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照（モキシフロキサシン塩酸塩），並行群間，クロスオーバー，QT/QTc 試験である。スクリーニング期を完了し組入れ基準に合致した被験者は，6 つの投与順のいずれか 1 つにランダム化され，ランダム化された投与順に従い，以下の 3 つが各 5 日間投与された。なお，治験薬投与と投与の間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
  - 投与 1：SOM SC（MTD）+モキシフロキサシンプラセボ経口製剤
  - 投与 2：SOM SC プラセボ+モキシフロキサシンプラセボ経口製剤
  - 投与 3：SOM SC プラセボ+モキシフロキサシン 400 mg 経口製剤

Figure 3-1　　試験デザイン（B2113 試験）



Source: 5.3.4.1-1-B2113 試験-Figure 9-1
最終評価はパート 1 は Day 8 に，パート 2 は Day 38 に実施した。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：合計 120 名（パート 1 は 40 名，パート 2 は 80 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康な男女
  - バイタルサインが以下の基準値内の者
    - 口腔体温：35.0～37.5°C
    - 収縮期血圧：90～140 mmHg
    - 拡張期血圧：50～90 mmHg
    - 脈拍数：40～90 bpm
  - 体重 50～100 kg，BMI32 kg/m^2 以下
- **主な除外基準：**
  - HIV，B 型肝炎又は C 型肝炎陽性の者
  - 薬物又はアルコール乱用又は喫煙歴のある者

- 投与前 4 週間以内に臨床的に意味のある臨床検査値異常又は臨床的に意味のある疾患が認められた者
- 妊娠中又は授乳中の女性
- 自律神経機能異常，1 型又は 2 型糖尿病，急性又は慢性気管支痙攣（治療後又は未治療の喘息及び慢性閉塞性肺疾患を含む），臨床的に意味のある薬物アレルギー，アトピー性アレルギー（喘息，蕁麻疹，湿疹性皮膚炎など）を有する者
- 治験薬又はキノロン系抗生物質（シプロフロキサシン又はレボフロキサシン）に対する既存の過敏症を有する者
- 臨床的に意味のある心電図異常（PR > 220 msec，QRS complex > 110 msec，QTcF > 480 msec と定義），あらゆる心伝導異常，あらゆる波形異常を有する者
- QT 延長又はトルサード ド ポアントを誘発し得る併用薬を使用中の者
- 心室性不整脈，重要な心臓病（アテローム性動脈硬化症，心不全など）を合併又は既往を有する者
- トルサード ド ポアントのリスク要因である QT 延長症候群，低カリウム血症，低マグネシウム血症，又は低カルシウム血症の既往／家族歴を有する者

用量及び投与方法

- **パート 1：**SOM SC（900，1200，1500，1800，1950，2100 µg/回）又は SOM SC プラセボを 8 時，20 時頃に皮下投与。
- **パート 2：**SOM SC（1950 µg/回）又は SOM SC プラセボを 8 時，20 時頃に皮下投与した。モキシフロキサシン 400 mg 経口製剤又はモキシフロキサシンプラセボは，各期の最終投与日（Day 5，20，35）の朝のみ経口投与した。

投与（観察）期間

- **パート 1：**投与期 Day 1～5（Day 5 朝投与のみ），最終評価 Day 8
- **パート 2：**投与期 Day 1～35（治験薬投与：1 期 Day 1～5，2 期 Day 16～20，3 期 Day 31～35，最終投与日は朝投与のみ），最終評価 Day 38

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**
  - 有害事象，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，身体検査，甲状腺機能検査，胆嚢超音波検査
  - **パート 2：心電図**
    評価項目：QTcF，QT，QTc，QTcB，QTcI，QRS，HR，RR，PR
    検査時点：投与前（0），投与後 0.25，0.5，1，1.5，2，4，8，12，24，48，72 時間

- **PK：**SOM の血漿中濃度，モキシフロキサシンの血漿中濃度［採血：投与前（0，各投与期の投与 5 日目の最終投与前），投与後 0.25，0.5，1，1.5，2，4，8，12，24，48，72 時間］

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**
  - 安全性は安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）12.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 12.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
  - パート **2：QTcF 間隔への影響**
    QTcF 間隔への影響は心電図解析対象集団を対象に評価した。
    SOM SC を MTD で投与したときの QTcF 間隔への影響を評価するために，以下の帰無仮説を設定した。

H_0: $\cup \{ \mu_{pasireotide(i)} - \mu_{placebo(i)} \geq 10 \}$, i= 1,2,.....11 and
H_1: $\cap \{ \mu_{pasireotide(i)} - \mu_{placebo(i)} < 10 \}$, i= 1,2,.....11,
［$\mu_{pasireotide(i)}$，$\mu_{placebo(i)}$=ti 時点の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量，i=検査時点］

    各期の Day 5 の SOM SC とプラセボとの差の片側 95%信頼区間の上限がすべての検査時点で 10 msec 未満の場合，SOM SC の MTD 投与は QTcF 間隔に対する影響がないとした。また，陽性対照をモキシフロキサシン塩酸塩とした Simes 法を用いて，試験の分析感度を確認した。
- **PK：**
  ノンコンパートメント法を用いて SOM の薬物動態パラメータ（Cmax,ss，Tmax,ss，AUCtau,ss，CL/F，Vz/F，及び T1/2）を算出した。ノンコンパートメント法を用いてモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ（Cmax，Tmax，AUCinf，AUClast，CL/F，VzF，及び T1/2）を算出した。

試験成績

- **パート 1：**

パート 1 の目標組入れ被験者数は 40 名であったが，用量コホートを 2 つ追加したため，最終的に 55 名がランダム化され，37 名に SOM SC，18 名にプラセボが投与された。2 名が同意撤回のため試験を早期中止した（Table 3-1）。ランダム化された 55 名全員が SAF，35 名が PK の解析対象となった。

Table 3-1　　パート 1 の被験者の内訳（B2113 試験，Randomized Set）

Disposition Reason	900 µg sc bid (N=7) n (%)	1200 µg sc bid (N=6) n (%)	1500 µg sc bid (N=6) n (%)	1800 µg sc bid (N=6) n (%)	1950 µg sc bid (N=6) n (%)	2100 µg sc bid (N=6) n (%)	Placebo bid (N=18) n (%)	All Subjects (N=55) n (%)
Completed	6 (85.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	18 (100.0)	53 (96.4)
Discontinued	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (3.6)
Subject withdrew consent	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (3.6)

Source: 5.3.4.1-1-B2113 試験-Table 14.1-1.1a

ランダム化された 55 名の年齢は 34.1 歳（平均値，以下同様），男性が約 8 割，黒人が約 8 割を占めた。体重は 76.1 kg，身長は 175.0 cm，BMI は 24.8 kg/m^2 であった。年齢，性別，人種は用量コホート間で不均衡がみられたが，その他の項目では不均衡はみられなかった。

- **パート 2：**

パート 2 の目標組入れ被験者数は 80 名であったが，試験早期中止率が高かったため，少なくとも評価可能な被験者数が 72 名となるよう組入れ期間を延長し，最終的に 103 名がランダム化の対象となった。パート 2 では 28 名が試験を早期中止し，うち 3 名は治験薬投与開始前の中止であった。最も多かった中止理由は同意撤回（10 名）であった（Table 3-2）。ランダム化された 103 名のうち，95 名が SAF，77 名が心電図，87 名が PK の解析対象となった。

Table 3-2　　パート 2 の被験者の内訳（B2113 試験，Randomized Set）

Disposition Reason	All subjects* (N=103) n (%)
Completed	75 (72.8)
Discontinued	28 (27.2)
Adverse event(s)	2 (1.9)
Abnormal laboratory value(s)	3 (2.9)
Abnormal test procedure result(s)	8 (7.8)
Subject withdrew consent	10 (9.7)
Lost to follow up	2 (1.9)
Administrative problems	3 (2.9)

Source: 5.3.4.1-1-B2113 試験-Table 14.1-1.2b
*治験薬投与前に中止した 3 名を含む

ランダム化された 103 名の平均年齢は 30.4 歳，男性が 7 割，人種は白人及び黒人がそれぞれ約半数を占めた。被験者の平均体重は 78.5 kg，平均身長は 173.7 cm，平均 BMI は 25.9 kg/m^2 であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

1）パート 1：

- 有害事象は 55 名全員で，副作用（治験薬との関連を否定できない事象）は 54/55 名（98.2%）で少なくとも 1 件発現した。
- 器官別大分類（SOC）別の有害事象では，全体で，全身障害および投与局所様態（76.4%）の発現率が最も高く，次いで胃腸障害（67.3%）であった。
- PT 別の有害事象では，全体で，注射部位紅斑（70.9%）の発現率が最も高く，次いで下痢（47.3%）であった。
- 重症度別では，Grade 3 の有害事象はプラセボ群の 2 名で報告されただけであり，SOM SC 群ではいずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。
- パート 1 では，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- MTD：1950 µg/回 1 日 2 回皮下投与と決定した根拠を以下に示す。
- 有害事象発現率はいずれの SOM SC 用量も 100%であり，発現率と用量の相関はみられなかった。しかしながら，下痢の発現は，2100 µg 1 日 2 回コホートで多く，6 名中 5 名で発現し，そのほとんどの被験者で複数回発現した。5 名の最悪重症度は Grade 2 が 3 名，Grade 1 が 2 名であった。3 日間 Grade 2 の下痢を発現した 1 名（計 10 回）は，その後，断続的に Grade 1 の下痢を発現し，この被験者は同意撤回により試験を早期中止した。治験責任医師は，下痢の発現回数や重症度に基づき，Grade 3 ではなかったが，次のコホート（2250 µg 1 日 2 回）に移行しないことを勧めた。したがって，パート 1 では SOM SC の MTD を 1 用量レベル前の 1950 µg 1 日 2 回皮下投与とした。

2）パート 2：

- 有害事象は，SAF 全体で 94/95 名（98.9%），SOM SC 投与で 87/88（98.9%），モキシフロキサシン投与で 52/83 名（62.7%），プラセボ投与で 50/84 名（59.5%）に認められた。副作用はそれぞれ 93/95 名（97.9%），86/88 名（97.7%），42/83 名（50.6%），41/84 名（48.8%）に認められた。
- SOM SC 投与で，SOC 別では全身障害および投与局所様態及び胃腸障害（以上，各 92.0%）の発現率が最も高く，PT 別では注射部位紅斑（88.6%）の発現率が最も高く，次いで下痢（75.0%）の順であった。
- 重症度別では，SOM SC 投与で Grade 4 の肺塞栓症（重篤な有害事象）が 1 名に報告されたが，それ以外はいずれも Grade 1 又は 2 であった。
- パート 2 では死亡した被験者はいなかった。

- 重篤な有害事象は，SOM SC 投与で 1 名に Grade 4 の肺塞栓症が認められたが，治験薬との関連を否定された。
- 投与中止に至った有害事象は，SOM SC 投与で 2 名（喘鳴，嚥下障害），モキシフロキサシン投与で 1 名（血中クレアチンホスホキナーゼ増加），プラセボ投与で 2 名（血中クレアチンホスホキナーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，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増加，活性化部分トロンボプラスチン時間延長）に認められた。

（2）臨床検査，その他の検査項目

1）臨床検査，バイタルサイン

- パート 1，2 ともに，いずれの血液学的検査項目も平均値はベースラインと各投与の最終評価で変化はみられなかった。血液生化学的検査項目では，ALT 及び AST の増加が認められ，パート 1 ではプラセボ群と比べて SOM SC 群でその変化量は大きく，パート 2 では SOM SC でのみ増加したが，ほとんどの被験者は正常範囲内での変動であった。
- SOM SC で新たに発現した Grade 3 以上の臨床検査値異常は，パート 1 では認められず，パート 2 では 2 名で認められ，その内訳は，血糖増加，CK 増加であった。
- パート 1，2 ともに，プラセボ，モキシフロキサシン投与後の血糖値は投与後 8 時間を通して安定していた。一方，SOM SC 投与では，空腹時，食後ともに，投与後に血糖値が上昇したが，投与後 8 時間時点では投与前値にほぼ回復した。FPG は SOM SC 投与後 24 時間時点で正常であった。空腹時のインスリン及びグルカゴンの平均値は，プラセボ及びモキシフロキサシン投与と比べて SOM SC で低かった。インスリン抑制の程度はグルカゴンよりも大きかった。食後のインスリンの平均値は，1 用量を除きすべての SOM SC 投与でプラセボ及びモキシフロキサシン投与と比べて高かった。食後グルカゴン濃度は SOM SC 投与で低かった。
- バイタルサインの重要な変化は認められなかった

2）心電図（パート 2）

- **主要目的：SOM SC を MTD で投与したときの QTcF 間隔への影響**
  プラセボ投与では，すべての検査時点で QTcF 間隔はベースラインと比べて短縮したのに対し，SOM SC 投与では，いくつかの検査時点で QTcF 間隔はベースラインと比べて延長した。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）が最も大きかった。なお，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 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。実薬対照であるモキシフロキサシンの結果，Simes 法により，3 つの規定検査時点（投与 1，2，及び 4 時間後）で分析感度が確認された。
- SOM SC 投与で 5 名（6.5%）に QT 間隔がベースラインから 60 msec を超える延長が認められた。また，SOM SC 投与で 2 名（2.6%）の QT 間隔が 500 又は 480 msec を超えた。

- いずれの投与でも，ベースラインから 60 msec を超える QTcF，QTcI，又は QTcB 間隔延長は認められなかった。なお，SOM SC 投与では，以下の間隔でベースラインから 30 msec を超える延長がみられた。
  QTcF（77 名中 1 名），QTcI（77 名中 16 名），QTcB（77 名中 4 名），QT（77 名中 51 名）
- SOM SC 投与では，500 又は 480 msec を超える QTcF，QTcI 又は QTcB 間隔は認められなかった。なお，SOM SC 投与では，以下の間隔の 450 msec を超える延長が認められた。
  QTcF（77 名中 2 名），QTcI（77 名中 5 名），QTcB（77 名中 4 名）及び QT（76 名中 21 名）
- SOM SC 投与では，0～投与 4 時間後及び投与 24 及び 48 時間後に再び HR が減少した（ベースラインからの最大変化量は 0.5 時間後 10.7 bpm）。対照的に，モキシフロキサシン及びプラセボ群では，HR がわずかに増加した。
- いずれの投与でも，重要な PR，QRS 値はみられなかった。重要な RR の増加（ベースラインから 25%以上増加し，かつ 1200 msec を超える）は SOM SC 投与で 27 名（35.1%）及びプラセボ投与で 1 名に認められた。新たに生じた心電図異常は SOM SC 投与で 58.4%，モキシフロキサシン投与で 24.7%，プラセボ投与で 26.3%に認められた。報告された異常は主にリズム障害であり，伝導障害，ST 部分，T 波の異常，心臓転位も認められた。

PK の結果

（1）パート 1

SOM SC（900，1200，1500，1800，1950，2100 µg；各群 n=6）を 1 日 2 回反復皮下投与したとき，SOM の吸収は速やかであり，クリアランスは低かった。分布容積は大きく，半減期は長かった。

SOM SC 1950 µg（MTD）を 1 日 2 回反復投与したときの Day 5 の定常状態 PK パラメータは，Cmax,ss が 80.3 ± 15.8 ng/mL，Tmax,ss が 1.1 hr，AUCtau,ss が 473 ± 93.0 hr·ng/mL，CL/F が 4.3 ± 0.80 L/hr，Vz/F が 109 ± 37.6 L，T1/2 が 18.0 ± 5.9 hr であった。

SOM SC 1950 µg 投与時（n=6）の CL/F は 4.3 L/h であり他の用量（6.0～7.6 L/h）よりわずかに低かったが，これはサンプルサイズが小さかったためと考えられ，2100 µg までの用量で SOM の PK は線形であることが示唆された。

（2）パート 2

パート 1 の結果と同様に SOM の吸収は速やかであった。SOM SC 1950 µg（n=84，MTD）を 1 日 2 回反復投与したときの Day 5 の定常状態 PK パラメータは，Cmax,ss が 67.5 ± 27.5 ng/mL，Tmax,ss が 0.9 hr，AUCtau,ss が 299 ± 107 hr·ng/mL，CL/F が 7.5 ± 3.5 L/hr，Vz/F が 268 ± 177 L，T1/2 が 24.8 ± 13.0 hr であった。QT/QTc 変化量の最大時間は，0.5～1 hr のわずかな遅延があったものの SOM の Tmax とほぼ一致した。

モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの Cmax 及び AUCinf は，それぞれ 1826 ± 500 ng/mL 及び 28954 ± 8226 hr·ng/mL であった。Tmax は 1.6 hr であり，QT/QTc 変化量の最大時間（1.5～2 hr）と一致した。モキシフロキサシンの PK パラメータは文献値と同様であった。

3.1.2 B2125 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1-2-B2125 試験

試験の標題

A single center, phase I, randomized, placebo and active controlled, blinded crossover study to investigate the effects of subcutaneous pasireotide (SOM230) on cardiac intervals in healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Breitschaft A

治験実施医療機関

Parexel，1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康被験者に対し，パシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）［600 μg/回 1 日 2 回及び 1950 μg/回 1 日 2 回］を投与したときの QTcI 間隔のベースラインからの変化量へ及ぼす影響をプラセボと比較し，評価する。

副次目的

- 健康被験者に対し，SOM SC（600 μg/回 1 日 2 回及び 1950 μg/回 1 日 2 回）を投与したときの心電図［QT，QTcF，QTcB，QRS，RR，PR，心拍数（HR）］のベースラインからの変化への影響をプラセボと比較評価する。
- 健康被験者に対し，SOM SC を投与したときの SOM 血漿中濃度と同一時間の QTcI 間隔のベースラインからの変化量の曝露量-反応関係をプラセボと比較し，評価する。
- 健康被験者に対し，SOM SC（600 μg/回 1 日 2 回及び 1950 μg/回 1 日 2 回）を投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較し，評価する。

探索目的

- 健康被験者に対し，SOM SC を投与したときの SOM 血漿中濃度と同一時間の QTcF 及び QTcB 間隔のベースラインからの変化量の曝露量-反応関係をプラセボと比較し，探索的に評価する。

試験方法

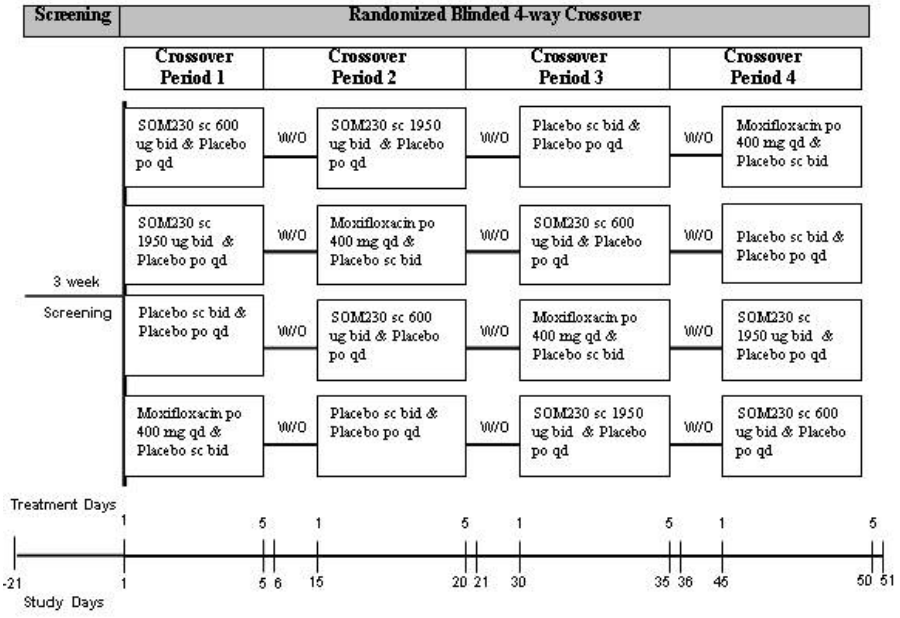
本試験は，健康被験者を対象に，SOM SC［臨床用量：600 µg/回 1 日 2 回，最大耐容量（MTD）1950 µg/回 1 日 2 回］皮下投与時の QTcI 間隔への影響を評価することを目的とした，単一施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照［モキシフロキサシン塩酸塩（モキシフロキサシン）］，クロスオーバーの QT/QTc 試験である。

本試験は，スクリーニング期，投与期（4 期）で構成され，スクリーニング期を完了し組入れ基準に合致した被験者は，4 つの投与順に 1：1：1：1 の比でランダム化された。

4 つの投与順は，SD1-SD2-M-P，SD2-M-SD1-P，P-SD1-M-SD2 及び M-P-SD2-SD1 とし，各投与期間の間に 10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

- **投与 1（SD1）：**SOM SC 600 µg/回を Day 1～4 は 1 日 2 回皮下投与，Day 5 は朝のみ単回皮下投与+モキシフロキサシンプラセボを Day 5 朝のみ単回経口投与
- **投与 2（SD2）**：SOM SC 1950 µg/回を Day 1～4 は 1 日 2 回皮下投与，Day 5 は朝のみ単回皮下投与+モキシフロキサシンプラセボを Day 5 朝のみ単回経口投与
- **投与 3（M）**：SOM SC プラセボを Day 1～4 は 1 日 2 回皮下投与，Day 5 は朝のみ単回皮下投与+モキシフロキサシンプラセボを Day 5 朝のみ単回経口投与
- **投与 4（P）**：SOM SC プラセボを Day 1～4 は 1 日 2 回皮下投与，Day 5 は朝のみ単回皮下投与+モキシフロキサシン 400 mg を Day 5 朝のみ単回経口投与

Figure 3-2　　試験デザイン（B2125 試験）



Source: 5.3.4.1-2-B2125 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：112 名（28 名×4 投与順）
目標完了被験者数：72 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 年齢 18 歳以上 55 歳以下の健康な男女（既往歴，身体検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者）
- **主な除外基準：**
  - HIV，B 型肝炎又は C 型肝炎陽性の者
  - 薬物又はアルコール乱用又は喫煙歴のある者
  - 投与前 4 週間以内に臨床的に意味のある臨床検査値異常又は臨床的に意味のある疾患が認められた者
  - 妊娠中又は授乳中の女性
  - 自律神経機能異常，1 型又は 2 型糖尿病，急性又は慢性気管支痙攣（治療後又は未治療の喘息及び慢性閉塞性肺疾患を含む），臨床的に意味のある薬物アレルギー，アトピー性アレルギー（喘息，蕁麻疹，湿疹性皮膚炎など）を有する者
  - 治験薬又はキノロン系抗生物質（シプロフロキサシン又はレボフロキサシン）に対する過敏症を有する者
  - 臨床的に意味のある心電図異常（PR > 220 msec，QRS complex > 110 msec，女性は QTcF > 470 msec，男性は QTcF > 450 msec と定義），あらゆる心伝導異常，あらゆる波形異常を有する者
  - QT 延長又はトルサード ド ポアントを誘発し得る併用薬を使用中の者
  - 心室性不整脈，重要な心臓病（アテローム性動脈硬化症，心不全など）を合併又は既往を有する者
  - トルサード ド ポアントのリスク要因である QT 延長症候群，低カリウム血症，低マグネシウム血症，又は低カルシウム血症の既往／家族歴を有する者

用量及び投与方法

SOM SC（600 µg，1950 µg）又は SOM SC プラセボを 9 時，21 時頃に皮下投与した。モキシフロキサシン 400 mg 経口製剤又はモキシフロキサシンプラセボは，各期の Day 5 の朝のみ経口投与した。

治験薬投与（観察）期間

投与 1～4 期の Day 1～5

試験期間（各期の間 10 日のウォッシュアウト期間を含む）：ランダム化後 51 日以上

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**
  - 有害事象，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン，体重，身体検査，甲状腺機能検査，胆嚢超音波検査
  - 心電図
    評価項目：QTcF，QT，QTc，QTcB，QTcI，QRS，HR，RR，PR
    検査日：各期のベースライン（ランダム化から Day -1，15，30，45），各期の Day 5（ランダム化から Day 5，20，35，50），Day 1
    検査時点
    各期のベースライン及び各期の Day 5：投与前（0），投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，8，12，24 時間後
    Day 1：投与前（0），投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，8，12 時間後
- **PK：**SOM の血漿中濃度，モキシフロキサシンの血漿中濃度
  - 投与期 1 期の Day 1：投与前（0），投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，8，12 時間後
  - 各投与期の Day 5（ランダム化から Day 5，20，35，50）：投与前（0），投与 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，8，12，24 時間後
  - クロスオーバー後のすべての投与期の Day 1（ランダム化から Day 16，31，46）：投与前（0）

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**
  - 安全性は安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）13.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 13.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。

- **QTcI 間隔への影響**

  QTcI 間隔への影響は心電図解析対象集団を対象に評価した。SOM SC を臨床用量，MTD で投与したときの QTcI 間隔への影響を評価するために，以下の帰無仮説を設定した。

  $$H_0: \cup \{ \mu_{pasireotide(i)} - \mu_{placebo(i)} \geq 10\}, i= 1,2,.....11 \text{ and}$$
  $$H_1: \cap \{ \mu_{pasireotide(i)} - \mu_{placebo(i)} < 10\}, i= 1,2,.....11,$$

  ［$\mu_{pasireotide(i)}$，$\mu_{placebo(i)}$=ti 時点の QTcI 間隔のベースラインからの平均変化量，i=検査時点］

  各期の Day 5 の各検査時点の QTcI のベースラインからの変化量の実薬（SOM SC 600 µg/回 1 日 2 回，1950 µg/回 1 日 2 回，モキシフロキサシン）とプラセボの差を指標として検討した。

  固定効果を投与順序，薬剤（SOM SC 600 µg/回 1 日 2 回，1950 µg/回 1 日 2 回，プラセボ，モキシフロキサシン），期間，時間，及び薬剤と時間の交互作用，ランダム効果を投与順序内の被験者，共変量をベースラインの QTcI とする線形混合効果モデルを使用して，各検査時点の実薬とプラセボの差の点推定値及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

  有意水準片側 5%で H_0 が棄却されれば，すなわち SOM SC とプラセボの差の両側 90%CI の上限がすべての評価時点で 10 msec 未満であれば，SOM SC は QT 間隔に対する影響はないとした。

  - 上記の解析を，QTcF，QTcB 及び HR に対しても実施した。また，心電図パラメータの記述統計量を算出した。
  - 試験の分析感度を評価するため，5 つの検査時点（投与後 0.5，1，1.5，2，4 時間）を用いたグローバル検定を使用して，モキシフロキサシンの QTcI に対する影響を確認した。
  - 注目すべき心電図異常及び質的異常が認められた被験者を要約した。

- **PK：**
  - 探索的評価項目として，3 つの異なる統計モデルを用いて SOM／モキシフロキサシンの血漿中濃度と QT/QTc 間隔の関係を評価した。

試験成績

本試験では，112 名がランダム化の対象となり，うち 103 名（92.0%）がクロスオーバー4 期をすべて終了し，9 名が試験を早期中止した。最も多かった中止理由は同意撤回（7 名）であった（Table 3-3）。ランダム化された 112 名全員が SAF 及び心電図の解析対象となり，109 名が PK の解析対象となった。

Table 3-3 被験者の内訳（B2125 試験，Randomized Set）

	Pasireotide 600 µg bid N=112 n (%)	Pasireotide 1950 µg bid N=112 n (%)	Moxifloxacin 400 mg N=112 n (%)	Placebo N=112 n (%)	All subjects N=112 n (%)
Completed	103 (92.0)	103 (92.0)	105 (93.8)	105 (93.8)	103 (92.0)
Discontinued	2 (1.8)	2 (1.8)	2 (1.8)	3 (2.7)	9 (8.0)
Reason for discontinuation:					
AE(s)	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)
Subject withdrew consent	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (2.7)	7 (6.3)
Protocol deviation	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)

Source: 5.3.4.1-2-B2125 試験-Table 14.1-1.2

ランダム化された 112 名の年齢は 39.6 歳（平均値，以下同様），男性が 66.1%，白人が 96.4%であった。体重は 74.62 kg，身長は 175.0 cm，BMI は 24.23 kg/m^2 であった。人口統計学的特性では投与順で大きな違いは認められなかった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は，SAF 全体で 109/112 名（97.3%），SOM SC 600 µg 1 日 2 回投与で 102/105 名（97.1%），SOM SC 1950 µg 1 日 2 回投与で 105/105 名（100%），モキシフロキサシン投与で 51/107 名（47.7%），プラセボ投与で 62/108 名（57.4%）に認められた。副作用はそれぞれ 109/112 名（97.3%），101/105 名（96.2%），105/105 名（100%），46/107 名（43.0%），49/108 名（45.4%）に認められた。
- SOM SC 600 µg 1 日 2 回投与，1950 µg 1 日 2 回投与ともに，器官別大分類別では全身障害および投与局所様態，胃腸障害の発現率が高く，PT 別では注射部位紅斑，悪心，下痢の発現率が高かった。有害事象の発現率は，頭痛及び疲労を除き，SOM SC 1950 µg 1 日 2 回投与のほうが 600 µg 1 日 2 回投与と比べて概して高かった。
- 重症度別では，SOM SC 1950 µg 投与で，1 名の被験者が Grade 3 の失神及び Grade 2 の低血圧に伴う Grade 4 の上室性不整脈を発現した以外，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。
- 本試験では，死亡した被験者はいなかった。上述の Grade 3 の失神及び Grade 2 の低血圧に伴う Grade 4 の上室性不整脈は重篤な有害事象として報告され，本被験者はこれらの事象の発現により治験薬投与を中止した。なお，これらの事象は 24 時間以内に消失し，血管迷走神経性と判定され，QT 延長とは関連しないと判断された。その他に重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

1）臨床検査，バイタルサイン

- 臨床検査では，血液学的検査項目で臨床的に意味のある異常は認められなかった。血液生化学的検査項目では，Grade 4 の異常は認められず，最も多く認められた Grade 3 の異常はリパーゼ高値（7 名）であった。
- 投与期 4 期に SOM SC が投与された被験者で脈拍数がわずかに減少したのを除き，バイタルサインの重要な変化は認められなかった。

2）心電図

- **主要目的：SOM SC を臨床用量及び MTD で投与したときの QTcI 間隔への影響**

  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 1 日 2 回投与，1950 µg 1 日 2 回投与ともに，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 1 日 2 回投与で 13.19（11.38，15.01） msec，SOM SC 1950 µg 1 日 2 回投与では 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， QTcI 間隔のベースラインからの平均変化量のモキシフロキサシンとプラセボの差は投与 4 時間後が最も大きく，11.12（9.30，12.94） msec であった。分析感度解析の結果，影響がないとする帰無仮説（p = 0.065）を棄却できなかった。

  - SOM SC のいずれの用量も HR が減少した。HR 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 1 日 2 回投与では投与 1 時間後［-10.39（-11.54; -9.24） bpm，平均値（90%CI），以下同様］，1950 µg 1 日 2 回投与では投与 0.5 時間後［-14.91（-16.06; -13.75） bpm］が最も大きかった。SOM SC の影響は QTcI 間隔より HR のほうが早く認められ，かつその影響は高用量で顕著であった。なお，モキシフロキサシンではプラセボと比較して HR に重要な変化は認められなかった。
  - QTcF 間隔の結果は，いずれの治験薬も QTcI 間隔の結果と同様であった。
  - QTcB 間隔の結果は，モキシフロキサシンとプラセボは QTcI，QTcF 間隔の結果と同様であったが，SOM SC とプラセボの間には QTcB のわずかな変化が認められた。
  - 投与期 1 期の SOM SC とプラセボでは，Day 1 の結果は，Day 5 の解析結果と同様であったが，QTcI 及び QTcF 間隔への影響の程度は Day 5 と比べて 1 期 Day 1 の方が小さかった。Day 5 と同様に，Day 1 の最大の影響は投与 2 時間後で認められた。
  - 心電図パラメータの記述統計量の結果は，QTcI，QTcF，QTcB 間隔及び HR の主要解析結果と一致するものであった。
  - ベースラインから 60 msec 以上増加した被験者，1 期 Day 1，Day 5 に，QTcI 又は QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者はいなかった。
  - いずれの投与でも，1 期 Day 1 に QT 間隔が 480 msec を超えた被験者はいなかった。Day 5 では，SOM SC 1950 µg 1 日 2 回投与で，QTcI 間隔，QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者が各 1 名認められた。この QTcI 間隔延長は投与 1.5 及び 2 時間後に，QTcF 間隔延

長は投与 4 時間後に認められた。これらの延長はベースラインから 30 msec 以上の延長でもあった。他に QTcI 又は QTcF 間隔が 480 msec を超えた被験者はなく，QTcB 間隔が 480 msec を超えた被験者もいなかった。

- 最も多くみられた心電図異常はリズム異常（多くが洞性徐脈）であり，この異常が認められた被験者の割合は，モキシフロキサシンやプラセボと比べて SOM SC 投与で高かった。

PK/PD の結果

- **PK：**

SOM SC 600 µg 及び 1950 µg の 1 日 2 回の朝の投与後，SOM の吸収は速やかであった。投与期 1 期の 1 日目，600 µg 及び 1950 µg の Cmax 平均値はそれぞれ 20.3 及び 55.1 ng/mL，AUCtau 平均値はそれぞれ 77.6 及び 226.2 h·ng/mL であった。5 日目では，600 µg 及び 1950 µg の Cmax 平均値はそれぞれ 24.3 及び 80.6 ng/mL，AUCtau 平均値はそれぞれ 115.7 及び 424.6 h·ng/mL であった。T1/2，Vz/F，及び CL/F は SOM SC の 2 用量間で同様であった。Tmax,ss の中央値は 0.52～0.6 時間であり，QTcI の最大効果到達時間（2 時間）よりも早かった。

5 日目の 400 mg のモキシフロキサシンの単回経口投与後の Cmax 及び AUCtau の平均値は，それぞれ 2413 ng/mL 及び 28073 h·ng/mL であった。Tmax の中央値は投与後 2.03 時間であった。

- **PK と QT/QTc 間隔との関係：**

SOM SC（600 µg 1 日 2 回及び 1950 µg 1 日 2 回）及びモキシフロキサシンについて，ベースラインからの QTcI 変化量のプラセボとの差と薬物濃度の関係を線形モデルにより解析した結果，主要な統計解析の結果と同程度であった。この線形モデルの解析結果から，SOM 濃度-反応関係は平坦であった。Cmax の中央値である 23.4 ng/mL 及び 77.8 ng/mL での推定された効果は 8.54 msec 及び 11.93 msec であった。

時間差解析の結果から，SOM の最大曝露と QTcI に対する最大効果の間に 0.8 時間の時間差があることが示された。推定された効果は，SOM SC 600 µg 及び 1950 µg の 1 日 2 回投与時のそれぞれの Cmax で 9.02 msec 及び 17.02 msec であった。

同時モデル（SOM 濃度が QT 及び RR に同時に影響を及ぼすと仮定）の結果から，SOM の QT 間隔への影響は SOM SC 600 µg 及び 1950 µg 1 日 2 回投与時のそれぞれの Cmax で 4.64 msec 及び 4.25 msec であった。

3.1.3 B2124 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-3-B2124 試験

試験の標題

A randomized, open-label, single center, phase I study to evaluate the effects of the co-administration of antihyperglycemic drugs and pasireotide s.c. compared to pasireotide s.c. alone on glucose metabolism in healthy male volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Golor G

治験実施医療機関

PAREXEL International GmbH，1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の追跡検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

パシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）をメトホルミン，ナテグリニド，ビルダグリプチン又はリラグルチドと併用投与したときの血糖値への影響を，SOM SC 1 日 2 回，7 日間反復投与（最終投与）後の 4 時間の経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）での血糖の AUC により評価する。

副次目的

- SOM SC をメトホルミン，ナテグリニド，ビルダグリプチン又はリラグルチドと併用投与したときの血糖値への影響を，SOM SC 投与 7 日後の空腹時及び食後の OGTT の血糖値により評価する。
- SOM SC をメトホルミン，ナテグリニド，ビルダグリプチン又はリラグルチドと併用投与したときの血清中インスリン分泌及び血漿中グルカゴン分泌への影響を，SOM SC 投与 7 日後の 4 時間の OGTT での血清中インスリン及び血漿中グルカゴンの AUC により評価する。

- SOM SC を 1 週間投与したときの，メトホルミン，ナテグリニド，ビルダグリプチン又はリラグルチドが SOM の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
- SOM SC をメトホルミン，ナテグリニド，ビルダグリプチン又はリラグルチドと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

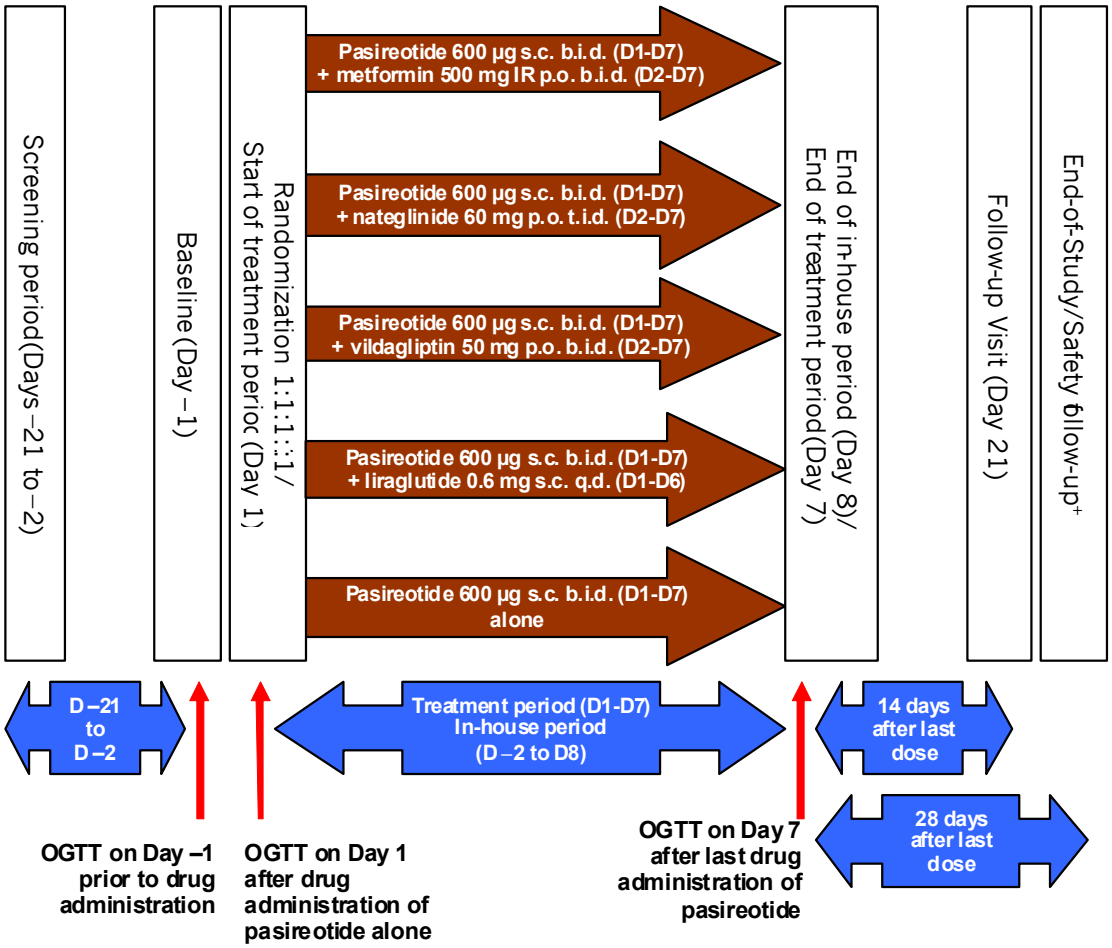
PK（SOM 濃度）及び薬力学（PD）パラメータ（インスリン，グルカゴン，及び血糖値，並びにこれらの AUC）の関係性を探索的に評価する。

試験方法

健康男性被験者に血糖降下薬と SOM SC を併用投与したときのグルコース代謝への影響を，SOM SC 単独投与を対照として評価する，ランダム化，非盲検，単一施設，第 I 相試験であった。計 90 名の健康成人男性被験者を以下の 5 つの投与群のいずれかにランダム化した（各群 18 名）。

- SOM SC 1200 µg/日 皮下 1 日 2 回+メトホルミン即放性製剤 1000 mg/日 経口 1 日 2 回
- SOM SC 1200 µg/日 皮下 1 日 2 回+ナテグリニド 180 mg/日 経口 1 日 3 回
- SOM SC 1200 µg/日 皮下 1 日 2 回+ビルダグリプチン 100 mg/日 経口 1 日 2 回
- SOM SC 1200 µg/日 皮下 1 日 2 回+リラグルチド 0.6 mg/日 皮下 1 日 1 回
- SOM SC 1200 µg/日 皮下 1 日 2 回のみ

Figure 3-3　　試験デザイン（B2124 試験）



Source：5.3.4.1-3-B2124 試験-Figure 9-1
+ 安全性追跡調査：治験薬最終投与の 28 日後
D： day，s.c.：皮下投与，b.i.d.：1 日 2 回，p.o.：経口投与，t.i.d.：1 日 3 回，q.d.：1 日 1 回，IR：即放性製剤

目標被験者数

計 90 名（各群 18 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 主な選択基準
  - 18～55 歳の健康男性
  - BMI 20～27 kg/m^2
- 主な除外基準
  - スクリーニング又は Day −1 の OGTT で，ブドウ糖経口投与後 2 時間の血漿中グルコースが 140 mg/dL（7.8 mmol/L）以上の者。ブドウ糖経口投与時（0 分時）の血漿中グルコースが 100 mg/dL（5.6 mmol/L）を超える場合も除外とする。

- 1 型又は 2 型糖尿病の合併又は既往がある者，あるいは耐糖能異常や空腹時血糖異常が認められる者

用量及び投与方法

SOM SC：1200 mg/日 1 日 2 回皮下投与
メトホルミン IR：1000 mg/日 1 日 2 回経口投与
ナテグリニド：180 mg/日 1 日 3 回経口投与
ビルダグリプチン：100 mg/日 1 日 2 回経口投与
リラグルチド：0.6 mg/日 1 日 1 回皮下投与

投与（観察）期間

スクリーニング期：20 日間
投与期：7 日間
投与後期：最終投与後 14 日間
安全性追跡期：最終投与後 28 日間

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性及び忍容性：**有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），心電図，バイタルサイン，体重，身体検査
- **PK：**SOM SC 投与の PK パラメータは，Day 1 の朝の投与後血漿中最高濃度（Cmax,d1），Day 1 の朝の投与後血漿中最高濃度到達時間（Tmax,d1），Day 1 の朝の投与後 0～4 時間の部分 AUC（AUC0-4hr,d1），Day 1 の朝の投与後 0～10 時間の部分 AUC（AUC0-10hr,d1），Day 7 の朝の投与前 0 時間の血漿中トラフ濃度（Ctrough,d7），Day 7 の朝の投与後の血漿中最高濃度（Cmax,d7），Day 7 の朝の投与後血漿中最高濃度到達時間（Tmax,d7），Day 7 の朝の投与後 0～4 時間の部分 AUC（AUC0-4hr,d7），及び Day 7 の朝の投与後 0～10 時間の部分 AUC（AUC0-10hr,d7）を算出した。
- **PD：**空腹時及び食後の血漿中グルコース濃度，血漿中グルカゴン，血清中インスリンを，SOM SC 単独投与後又は SOM SC とメトホルミン，ナテグリニド，ビルダグリプチン又はリラグルチドとの併用投与後の OGTT 実施前及び実施中に評価した。血漿中グルコース及び血清中インスリン用の採血をスクリーニング（空腹状態及び食後 2 時間），ベースライン，Day 1，Day 7 及び追跡期間（OGTT の-30，-15，0，5，10，20，30，60，90，120，180 及び 240 分時点）に実施した。血漿中グルカゴン用の採血は，スクリーニングの同時点，ベースライン，Day 1 及び Day 7 で実施した。Day −1，Day 1 及び Day 7 の血漿中グルコース，血清中インスリン及び血漿中グルカゴンの PD パラメータ（朝の投与後 0～4 時間の部分 AUC（AUC0-4hr），空腹時血漿中グルコース濃度，食後血漿中グルコース濃度，OGTT での投与

2 時間後の食後血漿中グルコース濃度，空腹時のピークグルコース濃度，空腹時及び食後のインスリン，及びグルカゴン濃度）を推定し，評価した。主要な PD パラメータは，SOM SC 投与 1 週後の OGTT 実施中の血漿中グルコースの AUC0-4hr であった。PD の副次パラメータは，Day −1，Day 1 及び Day 7 の空腹時血漿中グルコース及び食後血漿中グルコース（空腹時ピーク値及び OGTT 投与後 2 時間の食後血漿中グルコースを含む），SOM SC 投与の 1 週間後の OGTT 実施中の血清中インスリン及び血漿中グルカゴンの AUC0-4hr，及び Day −1，Day 1 及び Day 7 の OGTT 実施中の血清中インスリン及び血漿中グルカゴンの空腹時及び食後濃度であった。

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）13.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版 13.0 版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
- **PK/PD：**血糖降下薬及び SOM SC を 7 日間併用投与した後の OGTT 誘発性の高血糖レベルへの影響を SOM SC 単独投与と比較し，対数変換した血漿中グルコースの AUC0-4hr を反応変数とした線形混合効果モデルを用いて解析した。対数変換した AUC0-4hr は，投与群（SOM SC のみ，SOM SC+メトホルミン，SOM SC+ナテグリニド，SOM SC+ビルダグリプチン，SOM SC+リラグルチド），評価日（Day 1 及び Day 7），及び投与群と評価日の相互作用を固定効果，対数変換したベースライン AUC0-4hr を共変量，並びに被験者をランダム効果として含めた混合効果モデルを用いて解析した。逆対数変換して未変換スケールでの幾何平均比及び 90%信頼区間（CI）を求め，表にまとめた。血漿中グルコースの AUC0-4hr と同じ解析を血清中インスリン及び血漿中グルカゴンの AUC0-4hr にも実施した。7 日間の投与期間後の OGTT において，SOM SC 単独投与の空腹時及び食後グルコース濃度に対する影響を血糖降下薬と SOM SC との併用投与と比較評価するため，血漿中グルコース，血清中インスリン及び血漿中グルカゴンの空腹時ピーク値（空腹状態における最高値）及び食後 2 時間の最高値を試験日ごとに要約した。さらに，7 日間の投与期間の後の各タイムポイント（空腹時及び食後）で血清中インスリン，血漿中グルコース及びグルカゴン濃度の影響を測定し，線形混合効果モデルを用いて解析した。このモデルには，投与群（SOM SC のみ，SOM SC+メトホルミン，SOM SC+ナテグリニド，SOM SC+ビルダグリプチン，SOM SC+リラグルチド），

評価日（Day −1，Day 1 及び Day 7），時間（OGTT の-30，-15，0，5，10，20，30，60，90 及び 120 分）を反復効果として，投与群と評価日 の相互作用，並びに投与群と時間の相互作用を固定効果として，並びに被験者をランダム効果として含めた。逆対数変換の点推定値及び 90%CI を表にまとめ，未変換スケール及びその 90%CI の幾何平均比を求めた。

試験成績

本試験では，5 つの各群に 18 名，計 90 名がランダム化され，うち 86 名が試験を完了し，4 名が試験を早期中止した。4 名の中止理由は，3 名が同意撤回，1 名が有害事象であった（Table 3-4）。90 名全員が安全性及び PK/PD の解析対象となった。

Table 3-4　　被験者の内訳（B2124 試験，Randomized set）

Disposition	Arm 1 N=18 n (%)	Arm 2 N=18 n (%)	Arm 3 N=18 n (%)	Arm 4 N=18 n (%)	Arm 5 N=18 n (%)	All subjects N=90 n (%)
Randomized	18 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	90 (100.0)
Completed	17 (94.4)	18 (100.0)	18 (100.0)	16 (88.9)	17 (94.4)	86 (95.6)
Discontinued	1 (5.6)	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	4 (4.4)
Reason for end of treatment						
Adverse Event(s)	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (1.1)
Abnormal laboratory value(s)	0	0	0	0	0	0
Abnormal test procedure result(s)	0	0	0	0	0	0
Subject withdrew consent	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (3.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Administrative problems	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.4.1-3-B2124 試験-Table 14.1-1.1

Arm 1 = Pasireotide 600 µg s.c. b.i.d. + metformin 500 mg IR p.o. b.i.d.
Arm 2 = Pasireotide 600 µg s.c. b.i.d. + nateglinide 60 mg p.o. t.i.d.
Arm 3 = Pasireotide 600 µg s.c. b.i.d. + vildagliptin 50 mg p.o. b.i.d.
Arm 4 = Pasireotide 600 µg s.c. b.i.d. + liraglutide 0.6 mg s.c. q.d.
Arm 5 = Pasireotide 600 µg s.c. b.i.d.

人口統計学的特性

投与群間で年齢，身長，体重，BMI 及び人種に不均衡は認められなかった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象，副作用（治験薬との関連を否定できない有害事象）は，全被験者で認められた。

- 器官別大分類別の有害事象では，全身障害および投与局所様態の発現率が最も高く［安全性解析対象集団（SAF）全体 100%］，次いで胃腸障害（SAF 全体 95.6%，群別 88.9%～100%）の順であり，PT 別の有害事象では，注射部位反応，下痢，悪心の発現率が高かった。なお，注射部位反応（SAF 全体 100%）及び下痢の発現率（SAF 全体 72.2%，群別 66.7%～77.8%）は群間で同程度であったが，悪心の発現率は，SOM SC 群（44.4%）及び SOM SC とビルダグリプチン併用群（38.9%）と比べて SOM SC とナテグリニド併用群（83.3%），リラグルチド併用群（72.2%）及びメトホルミン併用群（61.1%）で高かった。
- 重症度別では，Grade 3 以上の有害事象が SOM SC とメトホルミン併用群で 1 名（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加），ナテグリニド併用群で 1 名（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加），リラグルチド併用群で 3 名（腹痛，黄疸，血中ビリルビン増加，リパーゼ増加，失神），SOM SC 群 1 名（血中ビリルビン増加）で発現した以外，でほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。
- 本試験では死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は，SOM SC とリラグルチド併用群で 1 名に Grade 3 の血中ビリルビン増加及び黄疸が発現した。本被験者は治験薬との関連を否定できないと判断されたが，治験薬投与終了後に回復した。また，SOM SC とメトホルミン併用群の 1 名がフレグモーネ（蜂巣炎）の発現により治験薬投与を中止した。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- Day 7 の総ビリルビン，ALT，AST 及び GGT の平均値はいずれの群もベースラインから増加したが，追跡調査時にはベースラインの値にほぼ回復した。いずれの項目も被験者間のバラツキが大きかった。
- 血液生化学的検査では，SOM SC とメトホルミン併用群，ナテグリニド併用群，ビルダグリプチン併用群，SOM SC 単独投与群で各 1 名に，SOM SC とリラグルチド併用群で 3 名に，治験薬投与後新たに Grade 3 の異常が発現した。その内容は，総ビリルビン増加（8 件），ALT 増加及びリパーゼ増加（以上，各 3 件）であった。
- バイタルサイン及び心電図パラメータでは，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

PK/PD の結果

SOM SC を 1 週間投与後の OGTT 施行中の血漿中グルコースの AUC0-4hr は，SOM SC 単独投与群と比較して，SOM SC とメトホルミン併用群，ナテグリニド併用群，ビルダグリプチン併用群，及びリラグルチド併用群でそれぞれ平均 2%，10%，15%及び 29%減少した。これらの減少率の 90%CI は，ほとんどの比較で 1 未満であったが，SOM SC+メトホルミン併用群と SOM SC 単独投与群の比較では 1 を含んでいた。

ベースラインの血漿中グルコースの空腹時ピーク値は，5 つの投与群で同様であった。Day 7 に，SOM SC とリラグルチド併用群ではベースラインからの 10%の減少がみられたが，他の血糖

降下薬との併用群及び SOM SC 単独投与群では，ベースラインからのわずかな変化（5%以下）がみられたのみであった。

食後 2 時間の血漿中グルコース濃度の平均は，ベースラインと Day 1 で同程度であったが，すべての投与群の Day 1 の SOM SC 投与後（血糖降下薬の投与なし），ベースラインからの 127%～175%の増加が認められた。Day 7 の SOM SC と血糖降下薬の併用後，又は単独投与後は，食後 2 時間の血漿中グルコース値の平均増加率は Day 1 よりも概して低く，SOM SC 単独投与群（132%）の方が SOM SC と血糖降下薬併用群（100%未満）よりも顕著であった。食後 2 時間の血漿中グルコースのベースラインからの平均増加率が最も低かったのは，リラグルチド併用群（47%）で，最も高かったのがナテグリニド併用群（92%）であった。

投与 1 週間後の OGTT 実施中の血清中インスリンの AUC0-4hr は，SOM SC 単独投与群と比較して，SOM SC とビルダグリプチン及びリラグルチド併用群でそれぞれ平均 71%及び 34%増加した。これらの増加率の 90%CI はいずれも 1 を上回っていた。SOM SC とメトホルミン及びナテグリニド併用群の血清中インスリンの AUC0-4hr は，SOM SC 単独投与群と比較して，それぞれ平均 6%及び 3%とわずかに増加しているのみであった（いずれも 90%CI は 1 を含んでいた）。しかしながら，SOM SC 投与後，OGTT 開始から 2 時間以内にいずれの血糖降下薬でもインスリン抑制効果は示されなかった。

ベースラインの血清中インスリンの空腹時ピーク値は，5 つの投与群で同程度であったが，原因は不明であるが，Day 1 投与前にベースラインから 23%～42%の増加がみられた。Day 7 の投与後に，ほとんどの投与群でベースラインからの 26%～37%の減少がみられたが，SOM SC とリラグルチドの併用群では 4.9%のベースラインからのわずかな増加がみられた。

ベースラインでの食後 2 時間の血清中インスリン濃度の平均は 5 つの投与群で 26.7～37.4 mU/L であり，Day 1 の SOM SC 投与後（血糖降下薬の投与なし），すべての投与群で平均 50%～75%の減少が認められた。Day 7 の SOM SC 単独投与群のインスリン抑制効果による血清中インスリンの減少率はわずか 11%であった。一方，SOM SC とビルダグリプチン及びリラグルチドの併用群では約 50%の平均増加率がみられたが，他の 2 つの血糖降下薬ではわずかな変化がみられたのみであった。ただし，食後 2 時間の血清中インスリン濃度のすべての変化で，被験者間のバラツキが大きかった。

SOM SC と血糖降下薬の併用群における投与 1 週間後の OGTT 実施中の血漿中グルカゴンの AUC0-4hr の幾何平均値は，SOM SC 単独投与群と比較して，±10%とわずかな変化であった（90%CI は 1 を含む）。

ベースラインでの血漿中グルカゴンの空腹時ピーク値は 5 つの投与群で同程度であった。Day 7 の SOM SC と血糖降下薬の併用群でのベースラインからの増加率の平均は 6.9%～16.8%であり，SOM SC 単独投与群では変化は認められなかった。

ベースラインでの食後 2 時間の血漿中グルカゴン濃度の平均は，5 つの投与群全体でベースラインでの空腹時ピーク値と同程度であった。すべての投与群で，Day 1 の SOM SC 投与後（血糖

降下薬の投与なし），23%～31%のベースラインからの減少が認められた。Day 7 の SOM SC と血糖降下薬の併用後，又は単独投与後は，ベースラインからの平均変化率は同程度であり，すべての投与群で Day 1 の変化率の方が顕著であった。

定常状態（Day 7）での SOM SC の平均（SD）Ctrough,d7 は，SOM SC とナテグリニドの併用群の 3.55（0.992）ng/mL から SOM SC とビルダグリプチンの併用群の 5.81（3.19）ng/mL までの範囲であった。SOM SC 単独投与後の定常状態（Day 7）での SOM SC のピーク及び総曝露量となる Cmax,d7 及び AUC0-4hr,d7 の平均値は，Day 1 の対応する Cmax,d1 及び AUC0-4hr,d1 よりも 56%高かった。

SOM SC 単独投与群の Day 7 の平均（SD）Cmax,d7 は 21.6（4.84）ng/mL であり，平均（SD）AUC0-4hr,d7 は 59.0（15.9）h·ng/mL であった。同様に SOM SC とメトホルミン及びビルダグリプチン併用群の Cmax,d7 及び AUC0-4hr,d7 の平均値は単独投与群と同程度であったが，SOM SC とナテグリニド及びリラグルチドの併用群では Cmax,d7 及び AUC0-4hr,d7 の平均値は単独投与群より約 15%低かった。

全体として，Day 7 の SOM SC の PK パラメータである Ctrough,d7，Cmax,d7，AUC0-4hr,d7，AUC0-10h,d7 は，メトホルミン又はビルダグリプチンの併用による影響を受けておらず，投与群 1 対投与群 5，及び投与群 3 対投与群 5 の幾何平均比はほぼ 1 であり，90%CI は 1 を含んでいた。

一方，SOM SC とナテグリニド及びリラグルチドの併用群の Ctrough,d7，Cmax,d7，AUC0-4hr,d7，AUC0-10h,d7 は，SOM SC 単独投与群と比較して，平均 11%～21%減少していた。しかしながら，リラグルチド併用群の AUC0-4hr,d7 を除いて（90%CI：0.71～0.99），これらの比較の 90%CI は 1 を含んでおり統計学的に有意ではなかった。

Tmax,d7 の中央値は 0.510～0.975 時間で，反復投与又は単回投与後でも，SOM SC と血糖降下薬との併用又は SOM SC 単独投与時のいずれにおいても大きな変化はみられなかった。

全体として，SOM SC を単独投与，若しくはメトホルミン，ナテグリニド，ビルダグリプチン又はリラグルチドと併用投与したときの散布図及び回帰直線から，血漿中グルコース，血清中インスリン又は血漿中グルカゴンの AUC0-4hr 及び SOM SC の AUC0-10h の臨床的に意味のある関係性は示唆されなかった。

3.1.4 B2216 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-4-B2216 試験

試験の標題

Phase 2, Double-Blind, Randomized, Single Center Trial to Assess the Mechanism(s) Responsible for the Effect of the Somatostatin Analogue SOM230 (Pasireotide) on Glucose Metabolism in Healthy Male Volunteers.

治験依頼者

Veterans Affairs, San Diego Healthcare System

治験責任医師

Henry RR

治験実施医療機関

Veterans Affairs, San Diego Healthcare System，1 医療機関（米国）

試験期間

2009 年 8 月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～2010 年 4 月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 2 用量（600 μg 又は 900 μg/回，1 日 2 回 8 日間）のパシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）投与のインスリン分泌への影響を評価する。
- 2 用量（600 μg 又は 900 μg/回，1 日 2 回 8 日間）の SOM SC 投与の肝臓におけるインスリン感受性への影響を評価する。
- 2 用量（600 μg 又は 900 μg/回，1 日 2 回 8 日間）の SOM SC 投与の末梢組織におけるインスリン感受性への影響を評価する。

副次目的

- 2 用量（600 μg 又は 900 μg/回，1 日 2 回 6 日間）の SOM SC 投与の経口摂取によるブドウ糖の吸収への影響を評価する。

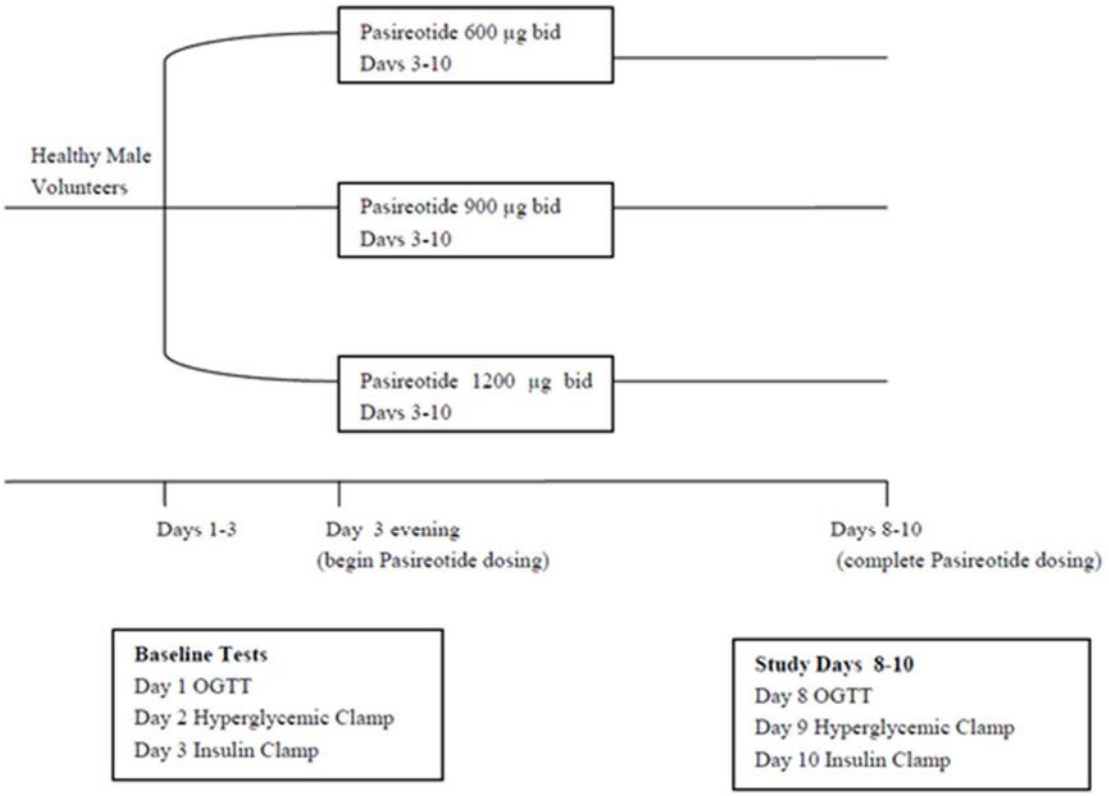
試験方法

本試験は健康成人男性被験者に対する SOM 投与のインスリン分泌及び糖代謝への影響を評価する二重盲検，単一施設，第 II 相試験である。

スクリーニングで適格と判断された被験者は，Day 1 に経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を実施し，その結果，血糖値が正常であった場合は，Day 2（アルギニン負荷による 2 段階高血糖クランプ試験）及び Day 3［[3-^{3}H]ブドウ糖負荷による 2 段階高インスリン正常血糖クランプ（HEC）試験］のベースライン評価を行うこととした。各被験者は，SOM SC の 3 用量群（600 µg/回 1 日 2 回，900 µg/回 1 日 2 回，1200 µg/回 1 日 2 回）のいずれかにランダム化することとした。SOM SC は Day 3 の夕方投与から Day 10 の朝投与まで 1 日 2 回投与された。Day 8～10 には，ベースライン評価を実施した OGTT，アルギニン負荷による 2 段階の高血糖クランプ試験，及び[3-^{3}H]ブドウ糖負荷による 2 段階の HEC 試験の 3 試験を再度実施した。治験薬最終投与の 5～7 日後に安全性の追跡調査を行った。また，各被験者の血糖値がベースライン時の状態まで回復していることを確認するため，治験実施計画書の改訂時に，安全性追跡調査の時又はより適切な時に 3 回目の OGTT を実施することを追加した。

重症度の高い消化器関連の有害事象への懸念から，2009 年 12 月 8 日に治験実施計画書を改訂し，盲検性を維持したまま，1200 µg 群は中止し，600 µg 群又は 900 µg 群に 1 : 1 の比でランダム化することとした。

Figure 3-4　　試験デザイン（B2216 試験）



Source：5.3.4.1-4-B2216 試験-Figure 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：50 名

目標評価被験者数：45 名

試験計画当初の 1 群あたりの目標評価被験者数は 15 名であったが，治験実施計画書改訂により，1200 µg 群は 7 名の被験者が組み入れられ試験を完了した後，新たな被験者の組み入れは中止した。目標評価被験者数（45 名）は変更せず，治験実施計画書改訂後は 600 µg 群又は 900 µg 群に 1：1 の比でランダム化することとした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準**
  - 18～50 歳の健康な男性
  - BMI が 25 kg/m^2 以下の者
- **主な除外基準**
  - 糖尿病の家族歴がある者
  - 耐糖能異常と診断された者
  - 胆石関連事象の既往歴がある者

用量及び投与方法

SOM SC：Day 3 の夕方投与から Day 10 の朝投与まで 1 日 2 回（計 14 回），皮下

投与（観察）期間

ベースライン期：3 日間

投与期：8 日間

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，身体検査
- **PD：**OGTT のため，試験開始の 30 分前及び直前に採血し，空腹時血糖を測定した。ブドウ糖摂取の 30，60，90，120，及び 180 分後に採血し，血糖，インスリン，C-ペプチド，グルカゴン，GLP-1，及び GIP の血漿中濃度を測定した。

  2 段階高血糖クランプ試験のため，ベースラインとして試験の 30，10，及び 5 分前，試験開始の 2，4，6，8，10，30，60，120，140，160，及び 180 分後に採血し，血糖，インスリン，C-ペプチド，グルカゴン，GLP-1，及び GIP の血漿中濃度を測定した。また，アルギニン負荷試験のため，アルギニン投与の 2，4，5，7，及び 10 分後に採血し，血糖，C-ペプチド，

及びインスリンを測定した。

HEC 試験のため，ベースラインとして試験の 15，10，及び 5 分前に採血した。試験開始後は 0，100，110，120，220，230，240 分後の採血サンプルを用い，[3-^{3}H]グルコースの比活性を測定し，0，60，100，110，120，180，220，230，240 分後の採血サンプルを用い，血清インスリン（immunoreactive insulin）を測定した。

統計手法

1200 µg 群は安全性のみの解析対象とした。

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象は治験責任（分担）医師の報告に基づいて要約した。臨床検査結果は一覧とした。
- **PD：**すべての仮説は有意水準 0.05 の両側検定を用いて検定された。すべての解析変数は，治験薬投与前後での有意な変化を用量群ごとに検討するため，paired-t 検定を用い，用量（600 µg，900 µg）の効果を比較するため，評価時点ごとに 2 標本 t 検定を用いて解析した。評価時点及び用量の効果に対する p 値をすべての解析変数に対して提示した。

  OGTT での評価項目は，平均血漿中濃度を時間及び空腹時濃度に対してプロットし，AUC0-30，AUC30-180，及び AUC0-180 を算出した。2 段階高血糖クランプ試験の評価項目は，平均血漿中濃度を時間及びベースライン値に対してプロットし，AUC0-10，AUC10-180 及び AUC0-180 を算出した。アルギニン負荷試験については，インスリン及び C-ペプチドの血漿中濃度をアルギニン投与後の時間に対してプロットし，AUC0-2，AUC2-10，及び AUC0-10 を算出した。HEC 試験での評価項目は，基礎内因性糖産生（EGP），低用量 EGP，高用量 EGP，低用量 EGP 抑制率，高用量 EGP 抑制率，低用量糖処理率（GDR），及び高用量 GDR を算出した。

試験成績

合計 45 名の被験者が，600 µg 群（19 名），900 µg 群（19 名），1200 µg 群（7 名）にランダム化され，SOM SC を投与し，すべての被験者が試験を完了した。治験実施計画書改訂により中止した 1200 µg 群は，安全性の解析のみの対象とした。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は，600 µg 群 18/19 名（94.7%），900 µg 群 18/19 名（94.7%），1200 µg 群 7/7 名（100%）で認められた。

- 有害事象は，悪心，腹部の痙攣，軟便，下痢といった消化器関連事象の発現率が高かったが，600 µg 群及び 900 µg 群で認められた消化器関連の有害事象の重症度は軽度又は中等度，発現期間は短期であり，併用薬の投与により管理可能であった。また，灼熱感，発赤，刺痛，及びヒスタミン様反応（1 名でのみ発現）といった注射部位反応は，600 µg 群及び 900 µg 群の 20%以上の被験者で認められた。
- 本試験では，死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（2）臨床検査，その他の検査

- 臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。

PD の結果

- OGTT
  - Day 1 の平均血糖値は，ブドウ糖摂取後速やかに上昇し，30 分後にピークに達した後，低下した。Day 8 では，600 µg 群及び 900 µg 群ともに，ブドウ糖摂取後の平均血糖値上昇開始が約 30 分遅延したが，120 分後に達したピーク時の平均血糖値上昇は，Day 1 の 2 倍以上であった。いずれの用量群でも，Day 8 での AUC0-30 は Day 1 と比べて有意に低下し（P<0.001），Day 8 での AUC30-180 及び AUC0-180 は Day 1 と比べて有意に上昇した（P<0.001）。
  - Day 1 の平均血漿中インスリン濃度及び平均血漿中 C-ペプチド濃度は，ブドウ糖摂取後速やかに上昇した。平均血漿中インスリン濃度は 30 分後に約 400 pmol/L のピークに達し，平均血漿中 C-ペプチド濃度は 60 分後に 2 nmol/L を上回るピークに達した。Day 8 では，ブドウ糖摂取の 60 分後までは平均血漿中インスリン濃度及び平均血漿中 C-ペプチド濃度の上昇は認められず，その後平均血漿中インスリン濃度はいずれの用量群でも 150 pmol/L 付近まで上昇し，そのまま観察期間中は低下せず，平均血漿中 C-ペプチド濃度も徐々に上昇し，180 分の時点で約 1.5 nmol/L へ到達した。Day 8 での平均血漿中インスリン濃度及び平均血漿中 C-ペプチド濃度それぞれの AUC0-30，AUC30-180，及び AUC0-180 は，Day 1 と比べて有意に減少した（P<0.001）。
  - Day 1 の血漿中グルカゴン濃度は，ブドウ糖摂取後 60 分までに摂取前の約 50%までの低下が認められ，その後回復した。Day 8 の血漿中グルカゴン濃度は，空腹時濃度が SOM SC 投与後に突然減少し，180 分の観察期間中に回復は認められなかった。いずれの用量群でも，Day 8 での平均血漿中グルカゴン濃度の AUC0-30，AUC30-180，及び AUC0-180 は，Day 1 と比べて有意に減少した（600 µg 群：p≤0.001，900 µg 群：p<0.001）。
  - Day 1 の平均血漿中 GLP-1 濃度及び平均血漿中 GIP 濃度は，ブドウ糖摂取後速やかに上昇して 30 分後にピーク（GLP-1：12-15 pmol/L，GIP：35-50 pmol/L）に達し，その後低下した。Day 1 で認められた平均血漿中 GLP-1 濃度及び平均血漿中 GIP 濃度の速やかな

上昇は，Day 8 では認められなかった。一方，平均血漿中 GLP-1 濃度及び平均血漿中 GIP 濃度は，ブドウ糖摂取前に低下し，ブドウ糖摂取の 90～120 分後に空腹時血漿濃度（GLP-1： 4-6 pmol/L，GIP：7-9 pmol/L）まで回復した。Day 8 での平均血漿中 GLP-1 濃度及び平均血漿中 GIP 濃度の AUC は，Day 1 と比べて有意に減少した（以下に記載）。

- 平均血漿中 GLP-1 濃度
  600 µg 群：AUC0-30（$p<0.001$），AUC0-180（$p=0.009$）
  900 µg 群：AUC0-30，AUC30-180，AUC0-180（いずれも $p<0.001$）
- 平均血漿中 GIP 濃度
  600 µg 群及び 900 µg 群：AUC0-30，AUC30-180，AUC0-180（いずれも $p<0.001$）

- 高血糖クランプ試験
  - Day 2 及び Day 9 ともに，180 分のクランプ期を通して平均血漿中インスリン濃度及び平均血漿中 C-ペプチド濃度の上昇が認められたが，Day 9 では，クランプ開始の 30～60 分後から上昇が開始した。Day 9 での最終平均血漿中インスリン濃度上昇は Day 2 の 1/3 未満，Day 9 での最終平均血漿中 C-ペプチド濃度は Day 2 の約 50%であった。いずれの群でも，AUC0-10，AUC10-180，及び AUC0-180 は有意に減少した（$p<0.001$）。
  - 平均血漿中グルカゴン濃度，平均血漿中 GLP-1 濃度，及び平均血漿中 GIP 濃度は，Day 2 の高血糖クランプ開始直後及び Day 9 クランプ前の朝の SOM SC 投与直後に低下し，クランプ期中は低値を維持した。いずれの用量群でも，Day 9 のいずれの項目の AUC0-10 も，Day 2 と比べて有意に減少した（$p \leq 0.003$）。また，いずれの用量群でも，Day 9 の平均血漿中 GLP-1 及び GIP 濃度の AUC10-180 及び AUC0-180 は，Day 1 と比べて有意に減少した（$p \leq 0.007$）。
  - Day 9 のアルギニン負荷試験中の C-ペプチド及びインスリン産生は，Day 2 と比べて減少した。いずれの用量群でも，Day 9 の AUC0-2，AUC2-10，AUC0-10 は，Day 2 と比べて有意に減少した（$p<0.001$）。
- HEC 試験
  - Day 10 の基礎 EGP，低用量 EGP，高用量 EGP に，Day 3 からの有意な変化は認められなかった。
  - Day 10 の低用量 GDR，高用量 GDR に，Day 3 からの有意な変化は認められなかった。

3.1.5 B2107 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-5-B2107 試験

試験の標題

An open-label, dose-escalation single-center study to explore the safety of pasireotide in healthy subjects and the effect of pasireotide on glucose, insulin, and glucagon levels

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Shenouda M

治験実施医療機関

[redacted] 1 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- パシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- SOM SC を 1 日 1 回又は 1 日 2 回皮下投与したときの FPG への影響を評価する。
- SOM SC を 1 日 1 回又は 1 日 2 回皮下投与したときの FPG，空腹時インスリン濃度，及び空腹時グルカゴン濃度の関係を評価する。
- SOM SC を 1 日 1 回又は 1 日 2 回皮下投与したときの食後血糖値への影響を評価する。
- SOM SC を 1 日 1 回又は 1 日 2 回皮下投与したときの食後血糖値，食後インスリン濃度，及び食後グルカゴン濃度の関係を評価する。

副次目的

- バイオマーカーの開発として血漿蛋白における蛋白発現の変化を検討する。
- SOM SC を投与された被験者の血液検体を用いた薬理遺伝学的解析。

試験方法

本試験は，健康男性被験者を対象とした単一施設，非盲検，用量漸増試験であった。1 コホート 6 名とし，11 のコホートで評価した。各被験者は SOM SC を 1 日 1 回又は 1 日 2 回，8 日間投与された。コホート 1 及び 2（それぞれ 150 µg を 1 日 1 回及び 1 日 2 回）は並行して行われ，コホート 3 及び 4（それぞれ 300 µg を 1 日 1 回及び 1 日 2 回）は，コホート 1 及び 2 の終了後に並行して行われた。コホートを並行することにより，被験者登録をより迅速に行った。コホート 5 から 11 は，前のコホートが終了し当該用量の SOM SC の安全性を確認した後に開始した。

治験期間中（Day −1～Day 8），被験者は実施医療機関に入院することとした。すべての被験者は一晩絶食し，Day 1 及び Day 7 の SOM SC 投与後は 4 時間まで絶食とした。Day 2 及び Day 8 は治験薬投与前に標準食を摂取した。治験薬投与後，ベースライン時，Day 1，Day 7 の空腹時の朝の投与及び Day 2，Day 8 の朝食後の投与から 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6 時間後に血液サンプルを採取した。治験実施計画書改訂 3 により，コホート 10（750 µg を 1 日 2 回）及び 11（1500 µg を 1 日 1 回）は，投与 7，8 時間後にも血液サンプルを採取した。すべての被験者は，治験薬投与 4 時間後の血液サンプルを採取した後，標準的な昼食を摂取した。

コホート 1～9 の治験終了時の評価は，治験薬投与 6 時間後に血液サンプルを採取した後に行った。治験責任医師が問題ないと判断した被験者は治験実施医療機関から退院が許可された。コホート 10 及び 11 の治験終了時の評価は，治験薬投与 8 時間後に血液サンプルを採取した後に行った。

Table 3-5　　投与スケジュール

Cohort	Total Daily Dose	Schedule
1	150 µg	1 日 1 回
2	300 µg (2 x 150 µg)	1 日 2 回
3	300 µg	1 日 1 回
4	600 µg (2 x 300 µg)	1 日 2 回
5	600 µg	1 日 1 回
6	900 µg (2 x 450 µg)	1 日 2 回
7	900 µg	1 日 1 回
8	1200 µg (2 x 600 µg)	1 日 2 回
9	1200 µg	1 日 1 回
10	1500 µg (2 x 750 µg)	1 日 2 回
11	1500 µg	1 日 1 回

Source：5.3.4.1-5-B2107 試験-Table 9-1

目標被験者数

66 名（6 名×11 コホート）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準**
  - 年齢 18～40 歳の健康男性
  - バイタルサインが以下の基準値内の者
    - 口内体温：35.0～37.5°C,
    - 収縮期血圧：90～140 mmHg
    - 拡張期血圧：50～90 mmHg
    - 脈拍：40～90 bpm
  - 体重が 50 kg 以上であり，かつ標準的な体重の±15%以内の者。
- **主な除外基準**
  - 治験薬投与前 1 週間以内に医療用医薬品又は一般用医薬品を使用した者。
  - 治験薬投与前 4 週間以内に他の臨床試験に参加した者。
  - 治験薬投与前 2 週間以内に重大な疾患に罹患した者。
  - 薬剤の吸収，分布，代謝及び排泄に明らかな影響を及ぼす可能性のある外科的又は内科的症状を有する者。

用量及び投与方法

1 日 1 回コホート：SOM SC 150, 300, 600, 900, 1200, 1500 µg を 1 日 1 回皮下投与。

1 日 2 回コホート SOM SC 150, 300, 450, 600, 750 µg を 1 日 2 回皮下投与。

投与（観察）期間

8 日

評価項目

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図，血糖，インスリン，及びグルカゴン
- **バイオマーカー：**Day 2 及び Day 7（空腹時）の SOM SC 投与前に血液サンプルを採取した。
- **薬理遺伝学的評価：**薬理遺伝学的評価への参加に同意した被験者からスクリーニング時に血液サンプルを 1 回採取した。

統計手法

- **有効性：**該当なし
- **安全性：**

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）12.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 12.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を

記載した。重症度は Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で評価した。

試験成績

本試験には合計 66 名（各コホート 6 名）が組み入れられ，全被験者が SOM SC を投与され，試験を完了した。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

SOM SC 150～1500 μg を 1 日 1 回及び 150～750 μg を 1 日 2 回，8 日間投与したときの忍容性は良好であった。被験者 66 名中 31 名（47%）に有害事象が発現した。有害事象の重症度は，Grade 2 の頭痛及び感覚鈍麻が各 1 名に発現した以外，すべて Grade 1 であった。大半の有害事象は治験薬との関連は否定されなかったが，治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象はなかった。

器官別大分類別では，全被験者で胃腸障害，神経系障害，全身障害および投与局所様態の発現率が高かった。PT 別の有害事象では，全被験者で下痢（16.7%）及び悪心（12.1%）の発現率が高かった。5 名の被験者に挫傷，灼熱感，紅斑，又はそう痒症等の注射部位に関連する事象が発現した。

SOM SC の用量増加に伴う有害事象の発現率の増加は認められなかった。

Day 1 の治験薬の初回投与後に，すべての用量コホートで最高 FPG（平均値）の上昇が認められた。最高 FPG（平均値）は 150 μg 投与で最も低かった（約 130 mg/dL）。1 日用量 300～1500 μg では，最高 FPG（平均値）に用量による明らかな影響はないと考えられた。しかし食後では，高用量でより高い最高血糖値（平均値）が見られ，明らかな用量依存性があると考えられた。150 μg 1 日 1 回及び 1500 μg 1 日 1 回のコホートでは，Day 1 の食後最高血糖値（平均値）はそれぞれ 142.2 mg/dL 及び 293.8 mg/dL であった。

最高 FPG（平均値）は，同一コホート内での比較で Day 7 の値がすべて Day 1 に比べて低かったことから，最高 FPG に及ぼす作用の減弱があると考えられた。1 日投与量 300～1500 μg では，約 30 mg/dL の減少（平均値との差）が確認された。Day 7 の最高 FPG（平均値）は 1200 μg 1 日 1 回及び 1500 μg 1 日 1 回で最も高く，150 μg 1 日 1 回のコホートで最も低かった。300～900 μg の投与では明らかな用量依存性は認められなかった。また，食後最高血糖値（平均値）でも，同一コホート内で Day 7 と Day 1 を比較した場合，Day 7 で食後最高血糖値に及ぼす作用の減弱が認められた（150 μg/回 1 日 2 回のコホートを除く）。

また，高血糖の発症は，SOM SC 投与によるインスリン分泌の顕著な抑制と一過性の軽度なグルカゴン分泌の抑制によるものであった。

臨床検査値パラメータ，バイタルサイン及び心電図結果に臨床的に意味のある変化は見られなかった。

バイオマーカー

バイオマーカー及び薬理遺伝学的調査用の検体を収集したが，管理上の理由から解析は行わなかった。

薬理遺伝学

該当しない

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 C2305 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-C2305 試験

本書ではデータセットA*をデータカットオフ日とした成績を示す。データカットオフ時点で，すべての被験者が投与 26 ヵ月後の検査・観察を終了又は試験を中止していた。

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

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Colao A，他

治験実施医療機関

A.Osped.-Universit. Policlinico Federico II Univ.degli Studi 他，計 84 医療機関（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）

試験期間

2008 年 2 月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～データセットA*（データカットオフ日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

投与 12 ヵ月後に奏効した被験者の割合（奏効率）を，パシレオチド徐放性筋注用製剤（SOM LAR）群及びオクトレオチド徐放性筋注用製剤（オクトレオチド LAR）群とで比較する。

奏効は，「成長ホルモン（GH）が 2.5 μg/L 未満」と「インスリン様成長因子（IGF）-1 が正常値」の両基準を達成した場合と定義した。

主要な副次目的

以下を指標に，SOM LAR 群とオクトレオチド LAR 群の有効性を比較する。

- 投与 12 ヵ月後の GH が 2.5 µg/L 未満
- 投与 12 ヵ月後の IGF-1 が正常値
- 投与 12 ヵ月後の腫瘍体積

その他の副次目的

1. コア期

- 以下を指標に，SOM LAR とオクトレオチド LAR 投与の有効性を比較する。
  - 投与 6 ヵ月後及び 9 ヵ月後の奏効率
  - 投与 12 ヵ月後の GH のベースラインからの変化量
  - 初回奏効までの期間
  - 投与 12 ヵ月後の先端巨大症の症状（リングサイズ，頭痛，疲労，発汗，錯感覚，骨関節痛）
  - 投与 12 ヵ月後の健康関連 QoL［Acromegaly quality of life（AcroQoL）］
  - 投与 12 ヵ月後のプロラクチン（PRL）
  - 投与 12 ヵ月後に奏効した被験者での奏効期間
- 投与 12 ヵ月までの安全性及び忍容性を SOM LAR 群とオクトレオチド LAR 群で比較する。
- SOM とオクトレオチドの血漿中曝露量（トラフ濃度）を評価する。

2. 継続期

- 以下を指標に，SOM LAR とオクトレオチド LAR の長期投与の有効性及びクロスオーバー後の有効性を評価する。
  - 継続期開始 6 ヵ月後と 9 ヵ月後，及び 1 年後の奏効率
  - 継続期開始 6 ヵ月後と 9 ヵ月後，及び 1 年後の GH が 2.5 µg/L 未満
  - 継続期開始 6 ヵ月後と 9 ヵ月後，及び 1 年後の IGF-1 が正常値
  - GH，腫瘍体積，先端巨大症の症状，健康関連 QoL，及び PRL の，コア期又は継続期 のベースラインからの経時的変化量
- SOM LAR 及びオクトレオチド LAR の長期投与の安全性及び忍容性，並びにクロスオーバー後の安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- SOM 及びオクトレオチドのトラフ濃度に対する PK の共変量として，被験者背景（年齢，BMI，性別など）の影響を検討する。
- SOM 及びオクトレオチドのトラフ濃度と PD／安全性マーカーとの関係を検討する。
- コア期の投与 12 ヵ月後及び継続期の投与 1 年後における，ブドウ糖 75 g 経口による経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）後の GH の最低値を検討する（糖尿病患者では実施しない。米国以外の治験実施医療機関では任意とする）。

- 下垂体手術歴があり，サンプルの入手可能な被験者で，ソマトスタチン受容体（sstr）サブタイプと SOM LAR 又はオクトレオチド LAR の有効性との相関を検討する。

試験方法

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 投与とオクトレオチド 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，盲検，第 III 相試験である。本試験は 28 日間を 1 ヵ月として，12 ヵ月のコア期と任意で参加可能な継続期で構成された。

コア期では，スクリーニング期の評価で組入れ基準に合致した被験者は，コア期開始時（Month 0）に，下垂体手術歴の有無を層別因子として，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，盲検下で SOM LAR 又はオクトレオチド LAR を投与された。

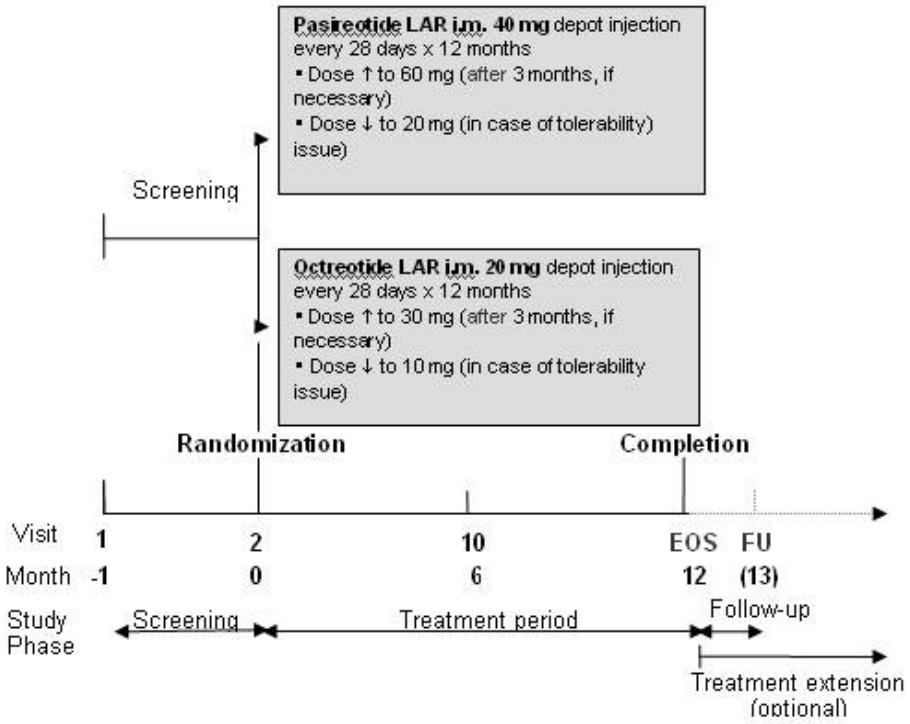
継続期は当初，コア期での SOM LAR 群の奏効例及びオクトレオチド LAR 群での非奏効例を対象に，非盲検下で SOM LAR を投与する計画であった。しかし，治験実施計画書の改訂 4 でデザインを変更し，コア期での有効性に基づく治験責任（分担）医師判断により，コア期と同じ治験薬を継続，又はコア期と異なる治験薬にクロスオーバー（コア期の SOM LAR 群はオクトレオチド LAR 投与［SOM LAR→オクトレオチド LAR 群］，コア期のオクトレオチド LAR 群は SOM LAR 投与［オクトレオチド LAR→SOM LAR 群］）し，盲検下で投与することとした。

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。

コア期，継続期ともに，治験薬投与を終了又は中止した被験者は，治験薬最終投与日の 56 日後に安全性の追跡調査を実施することとした。

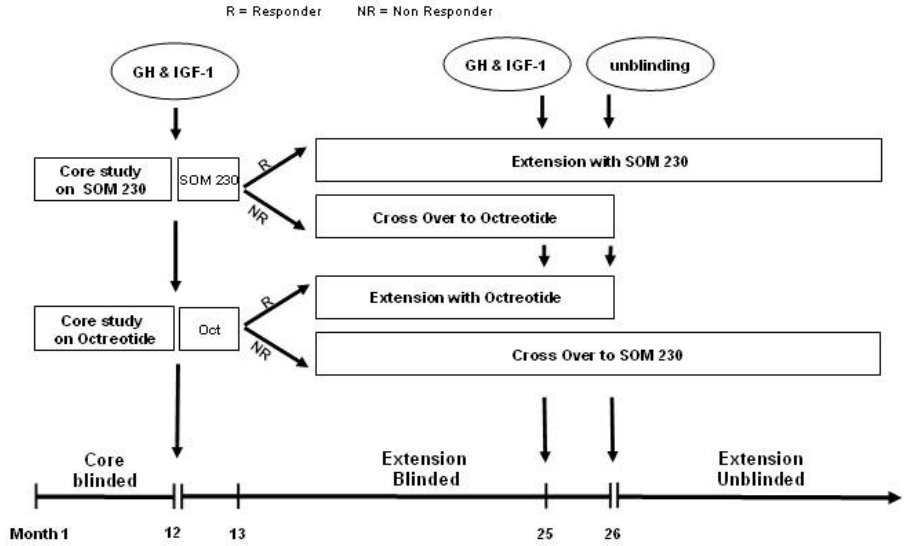
治験実施計画書改訂 4 改訂後のコア期及び継続期の試験デザインをFigure 4-1及びFigure 4-2に示す。

Figure 4-1　　コア期の試験デザイン（C2305 試験）



Source：5.3.5.1-1-C2305 試験-Figure 9-1

Figure 4-2　　継続期の試験デザイン（C2305 試験）



Source：5.3.5.1-1-C2305 試験-Figure 9-2

目標被験者数

302 名（各群 151 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 主な選択基準
  - 以下の両基準を満たす先端巨大症患者。
    - OGTT 後の GH の最低値が 1 μg/L 未満に抑制されない，又は投与前 2 時間以内の 5 回の GH 測定値の平均が 5 μg/L を超える。
    - IGF-1 が性別・年齢別の基準値上限（ULN）を超える（高値）。
  - 18 歳以上の男女。
  - 先端巨大症に対する薬物治療歴がない患者。下垂体手術歴もない新規患者は，MRI で描出可能な下垂体腫瘍を有し，かつ患者が手術を拒否した場合又は手術が禁忌である場合に組入れ可とした。
- 主な除外基準
  - オクトレオチド，ランレオチド，又はドパミン受容体拮抗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用製剤の単回投与又は短時間作用型ドパミン受容体拮抗薬の単回投与は，組入れ可とした。
  - Visit 1 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。
  - HbA1c が 8%を超える，FPG のコントロールが不良な糖尿病患者。
  - 症候性胆石症を有する患者。
  - プロトロンビン時間又は APTT が ULN の 1.3 倍以上である血液凝固異常を有する患者，あるいはプロトロンビン時間又は APTT に影響を及ぼす抗凝固薬の投与を受けている患者。
  - QTcF が 450 msec を超える QT 延長など，心疾患のリスク因子を有する患者。
  - 肝疾患の合併又は既往を有する患者。ALT 又は AST が ULN の 2 倍超，血清総ビリルビンが ULN の 2 倍超，あるいは血清アルブミンが基準値下限（LLN）の 0.67 倍未満の患者。
  - 中枢性甲状腺機能低下症，中枢性副腎機能低下症又は尿崩症の患者。ただし，治験薬初回投与前の 3 ヵ月以上にわたり，一定用量のホルモン補充療法により適切に治療されている場合は組入れ可とした。

用量及び投与方法

治験薬は 28 日（±2 日以内）ごとに 1 回，臀部筋肉内に投与した。盲検期の治験薬の調整は，非盲検下で独立治験コーディネータ又は看護師が行い，被験者，治験責任（分担）医師，及び治験依頼者に対しては盲検性が維持された。

コア期及び継続期の以下の特定の visit で，1 時点前の visit での中央測定の結果，平均 GH 値が 2.5 μg/L 以上又は IGF-1 が ULN 超であった場合に，増量することを可能とした。許容された用量

は，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 への増量であった。

- 増量可能 Visit
  - コア期：Month 3（投与 4 回目）又は Month 7（投与 8 回目）
  - 継続期－コア期の治験薬が継続投与された被験者：いつでも増量可能
  - 継続期－クロスオーバーされた被験者：Month 17（クロスオーバー後の治験薬投与 5 回目）又は Month 20（クロスオーバー後の治験薬投与 8 回目）

コア期及び継続期のいずれの visit でも，忍容性に問題がみられた場合，SOM LAR は 20 mg，オクトレオチド LAR は 10 mg まで用量を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が許された。

投与（観察）期間

スクリーニング期間：4 週間

コア期治験薬投与期間：12 ヵ月間

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 ヵ月間
  - 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）

評価項目

1. 有効性：本書では，主要評価項目と主要な副次評価項目のみ示す。その他の評価項目は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示す。

- 主要評価項目

投与 12 ヵ月後の奏効率

- 主要な副次評価項目
  - 投与 12 ヵ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合
  - 投与 12 ヵ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合
  - 投与 12 ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化

なお，GH に関する有効性評価には，治験薬投与前 2 時間以内に 5 回測定した結果の平均値を被験者ごとの各 visit の GH 値として用いた。

2. 安全性

有害事象，妊娠検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），注射部位反応，身体検査，バイタルサイン，体重，胆嚢の超音波検査，心電図

3. PK

コア期の全被験者及び継続期でクロスオーバーした被験者での SOM とオクトレオチドの血漿中濃度

4. バイオマーカー

保存用腫瘍検体が入手可能であった被験者での sstr の発現

統計手法

1. 解析対象集団

- 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とし，intention-to-treat（ITT）の原則に従い，割り付けられた投与群に従って解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）
  FAS のうち，投与 12 ヵ月後までに重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，コア期に 80%以上の曝露のあった被験者とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）
  治験薬が 1 回以上投与され，ベースライン後に適切な安全性評価が実施されたすべての被験者とした。投与群は実際に初回に投与された治験薬に従って解析した。
- PK 解析対象集団
  治験薬が 1 回以上投与され，投与後のトラフ濃度測定がコア期に 1 回以上実施されたすべての被験者とした。
- クロスオーバー解析対象集団（CAS）
  投与 13 ヵ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とした。
- 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とした。
- 継続期 PK 解析対象集団：
  継続期でクロスオーバー後に，治験薬が 1 回以上投与され，かつトラフ濃度測定が 1 回以上実施されたすべての被験者とした。なお，継続期の PK 採血は，オクトレオチド LAR 投与から SOM LAR 投与に，又は SOM LAR 投与からオクトレオチド LAR に切り替えた被験者のみとした。

なお，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，継続期データ解析には改訂以前及び以降に参加した被験者のデータを併合した。

本試験では，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などに関する重大な GCP 違反があった。本書では，有効性，安全性，及び PK については，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。除外した解析は，それぞれの解析対象集団名に「GCP 違反除外」と付与して提示した。

2. 有効性

（1）主要評価項目

主要評価項目である投与 12 ヵ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［オッズ比（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 Cochran-Mantel-Haenszel（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%信頼区間（CI）を提示した。

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 ヵ月後のデータが欠測であった場合，投与 6 ヵ月後以降の最終データでのみ補完した。投与 6 ヵ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 法」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 ヵ月後の GH 又は IGF-1 データが欠測の被験者，及び投与 12 ヵ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。

（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 ヵ月後の GH が 2.5 μg/L 未満の被験者の割合，IGF-1 が正常値の被験者の割合，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 ヵ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 ヵ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。

3. 安全性

クロスオーバー前のすべての安全性解析は SAF，クロスオーバー後は CAS を対象集団とした。

- **有害事象**
  有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）14.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 14.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は治験治療開始後から治験治療終了後 56 日以内のデータを含め，発現被験者数及び発現率を算出した。
- **臨床検査，その他の項目**
  連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

4. PK，PK/PD

- PK
  SOM とオクトレオチドのトラフ及び最高血漿中濃度（Cmax）を要約した。併合データ（先

行する 3 ヵ月で用量の変更あるいは休薬がなかった 3 回目投与後のデータのみを併合に含めた）を用い対数変換した定常状態トラフ濃度と，対数変換した用量を用い，SOM の用量比例性を検討した。SOM 並びにオクトレオチドの血漿中濃度に対する共変量（体重，年齢，BMI，性別，人種など）の影響を検討するため，線形混合効果モデルを用いた。

- PK/PD
  SOM 及びオクトレオチドの血漿中濃度と，有効性 PD マーカー（GH，IGF-1）並びに安全性 PD マーカー（QTcF と QTcB のベースラインからの変化，血糖値，HbA1c）との関係を検討した。

5. バイオマーカー

ベースラインの sstr1~5 の発現，sstr5 及び Gs alpha の変異について，すべてのデータを被験者別に一覧で示した。定量変数は，FAS を解析対象集団とし，投与群ごとに表で提示した。

試験成績

成績は，「コア期」，「クロスオーバー前」，「クロスオーバー後」別に提示した。これらの定義を以下に示す。

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後の治験治療開始前のデータ。
クロスオーバー後 a)	継続期にクロスオーバーした被験者のクロスオーバー後の治験薬投与開始後のデータ。

a) 投与 26 ヵ月以降，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。そのため，投与 26 ヵ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れない。

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，治験薬は投与されず，いずれのベースライン評価も行われなかった。FAS のすべての被験者が 1 回以上治験薬を投与され，SAF となった。なお，前述のとおり GCP 違反があった 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 336 名が GCP 違反除外 FAS 及び SAF となった（Table 4-1）。GCP 違反除外 FAS のうち，SOM LAR 群の 79 名及びオクトレオチド LAR 群の 33 名が，継続期で治験薬を切り替え，GCP 違反除外クロスオーバー後解析対象集団（CAS）となった。

Table 4-1　　解析対象集団（C2305 試験）

Analysis population	SOM LAR	オクトレオチド LAR	全被験者
Up to crossover – n (%)	N = 165	N = 171	N = 336
GCP 違反除外 FAS	165 (100)	171 (100)	336 (100)
GCP 違反除外 SAF	167 (101) [a)]	169 (98.8) [a)]	336 (100)
GCP 違反除外 PPS	151 (91.5)	161 (94.2)	312 (92.9)
GCP 違反除外 PK analysis set	161 (97.6)	167 (97.7)	328 (97.6)
After crossover – n (%)	N = 79	N = 33	N = 112
GCP 違反除外 CAS	79 (100)	33 (100)	112 (100)
GCP 違反除外 Second PPS	73 (92.4)	32 (97.0)	105 (93.8)
GCP 違反除外 Extension PK analysis set	76 (96.2)	33 (100)	109 (97.3)

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.1-2.1_GCP，Table 14.1-2.2_GCP

a) GCP 違反除外 FAS のうち，オクトレオチド LAR 群の 2 名が初回投与時に誤って SOM LAR を投与された。なお，誤って初回投与時に SOM LAR を投与された 2 名のうち 1 名は，2 回目以降はオクトレオチド LAR が投与され，他 1 名は 2 回目以降も SOM LAR を投与された。

GCP 違反除外 FAS 全体の 80%以上の被験者がコア期を完了し，コア期で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 群では治験実施計画書の逸脱及び効果不十分（各 4.7%）であった（Table 4-2）。

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 ヵ月後まで（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 4-3）。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。

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 ヵ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 4-4）。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。

Table 4-2　　コア期の被験者の内訳（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS）

	SOM LAR N = 165 n (%)	オクトレオチド LAR N = 171 n (%)	全被験者 N = 336 n (%)
Patients randomized			
Not treated	0	0	0

	SOM LAR N = 165 n (%)	オクトレオチド LAR N = 171 n (%)	全被験者 N = 336 n (%)
Treated	165 (100.0)	171 (100.0)	336 (100.0)
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。

Table 4-3 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 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 (100.0)	40 (100.0)	111 (100.0)
Completed study at Month 26	NA	25 (62.5)	NA
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)
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。

Table 4-4 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 N = 79 n (%)	SOM LAR→オクトレオチド LAR N = 33 n (%)	全被験者 N = 112 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)	NA
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。

GCP 違反除外 FAS（N = 336）での平均年齢（標準偏差）は，SOM LAR 群 45.2（12.42）歳，オクトレオチド LAR 群 45.7（12.86）歳であった。いずれの群でも過半数の被験者が白人であり，男女比は 1：1 であった。いずれの群でも 80%以上の被験者は先端巨大症と診断されてから 2 年未満であり，下垂体手術歴のある被験者の割合は，SOM LAR 群 42.4%，オクトレオチド LAR 群 45.0%であった。主な人口統計学的特性及び疾患特性について，群間に不均衡はなかった。

GCP 違反除外 CAS（N = 112）での男性の割合は，オクトレオチド LAR 群から SOM LAR 投与に切り替えた被験者（以下，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群）が 53.2%，SOM LAR 投与からオクトレオチド LAR に切り替えた被験者（以下，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群）が 39.4%であり，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群の方が低かった。また，下垂体手術歴のある被験者の割合も，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群（44.3%）に比べて，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群（30.3%）で低かった。性別及び下垂体手術歴の有無以外の主な人口統計学的特性及び疾患特性について，群間に不均衡はなかった。

有効性の結果

本書では，主要評価項目と主要な副次評価項目の結果，並びにクロスオーバー前及びクロスオーバー後の主な結果のみ示す。その他の評価項目の結果は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示す。

- 主要評価項目

GCP 違反除外 FAS での投与 12 ヵ月後の奏効率（95%CI）は，SOM LAR 群で 31.5%（24.5%，39.2%）及びオクトレオチド LAR 群で 18.1%（12.7%，24.7%）であり，SOM LAR 群の奏効率はオクトレオチド LAR 群と比べて有意に高く（p=0.004，CMH 検定），SOM LAR 群のオクトレオチド LAR 群に対するオッズ比（95%CI）は 2.134（1.277，3.566）であった（Table 4-5）。

下垂体手術歴有無別の投与 12 ヵ月後の奏効率は，いずれの群も，下垂体手術歴なしの被験者と比べて下垂体手術歴ありの被験者で高かった。下垂体手術歴有無にかかわらず，オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群の奏効率は高く，SOM LAR 群のオクトレオチド LAR 群に対するオッズ比（95%CI）は，下垂体手術歴なしの被験者で 1.932（0.929，4.018），下垂体手術歴ありの被験者で 2.353（1.145，4.835）であった。

Table 4-5　投与 12 ヵ月後の奏効率 – LOCF 法（C2305 試験，GCP 違反除外 FAS）

	SOM LAR N = 165	オクトレオチド LAR N = 171	Between treatment	
Stratum	n/N (%) (95% CI)	n/N (%) (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P-value
Overall	52/165 (31.5) (24.5, 39.2)	31/171 (18.1) (12.7, 24.7)	2.134 (1.277, 3.566)	0.004
Post surgery	28/70 (40.0) (28.5, 52.4)	17/77 (22.1) (13.4, 33.0)	2.353 (1.145, 4.835)	
De novo	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
Post surgery：手術歴のある被験者， De novo：治療歴のない被験者
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

主要評価項目の補助的解析として実施した GCP 違反除外 PPS での解析結果，及び投与 12 ヵ月後の GH 又は IGF-1 データが欠測の被験者あるいは投与 12 ヵ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は，いずれも主要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 群に対して高く，主要解析の結果が頑健であることが確認された。

- 主要な副次評価項目
  - 投与 12 ヵ月後の GH が 2.5 μg/L 未満の被験者の割合（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，両群で大きな差はなかった。
  - 投与 12 ヵ月後の 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。

- 投与 12 ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの平均減少量（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。また下垂体手術歴の有無別でのいずれの集団でも，両群で大きな差はなかった。

＜クロスオーバー前＞

- コア期の投与開始から 25 ヵ月後までの奏効率は，いずれの評価時点も，オクトレオチド LAR 群と比べて SOM LAR 群で高かった。
- 投与 25 ヵ月後のベースラインからの腫瘍体積の減少率の平均は SOM LAR 群で 51.2%，オクトレオチド LAR 群で 54.7%であった。

＜クロスオーバー後＞

- 切り替えた治験薬の投与開始から 12 ヵ月後の奏効率（95%CI）は，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 17.7%（10.0%，27.9%），SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で 0%（not available）であり，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群の方が高かった。
- 切り替えた治験薬の投与開始から 12 ヵ月後の，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%），IGF-1 が正常値の被験者の割合は，それぞれ 27.8%（18.3%，39.1%）及び 6.1%（0.7%，20.2%）であった。
- 継続期ベースライン（コア期での投与 12 ヵ月後）から切り替えた治験薬の投与 12 ヵ月後の腫瘍体積の減少率の平均（標準偏差）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。

安全性の結果

治験薬曝露状況を Table 4-6 に示す。

Table 4-6　治験薬曝露状況：（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF）

	コア期		データカットオフ日データセット A*			
			クロスオーバー前		クロスオーバー後	
	SOM LAR N = 167 n (%)	オクトレオチド LAR N = 169 n (%)	SOM LAR N = 167 n (%)	オクトレオチド LAR N = 169 n (%)	オクトレオチド LAR→SOM LAR N = 79 n (%)	SOM LAR→オクトレオチド LAR N = 33 n (%)
Duration (days)						
n	167	169	167	169	79	33
Mean (SD)	300.2 (89.17)	314.4 (73.71)	532.5 (339.39)	404.9 (185.16)	450.6 (250.00)	335.7 (73.86)
Median (min – max)	336.0 (28.0-372.0)	336.0 (28.0-391.0)	365.0 (28.0-1340.0)	364.0 (28.0-995.0)	415.0 (28.0-1003.0)	364.0 (85.0-399.0)
Number of injections						
Median (min – max)	12.0 (1.0-13.0)	12.00 (1.0-13.0)	13.0 (1.0-48.0)	13.0 (1.0-34.0)	15.0 (1.0-36.0)	13.0 (3.0-14.0)

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験- Table 14.3-1.1.3，Table 14.3-1.1.4，5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3-1.1.5_GCP

＊ 新薬承認情報提供時に置き換えた

（1）有害事象

有害事象は，コア期，クロスオーバー前，クロスオーバー後の順に安全性の結果を提示した。

＜コア期＞

有害事象は，SOM LAR 群で 157/167 名（94.0%）及びオクトレオチド LAR 群で 152/169 名（89.9%），治験薬との関連を否定できない有害事象はそれぞれ 136/167 名（81.4%）及び 129/169 名（76.3%）に認められた。いずれかの群で All grades の発現率が 5%以上であった有害事象をTable 4-8に示す。

Table 4-7　有害事象の概要（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF，コア期）

	SOM LAR N = 167 n (%)	オクトレオチド LAR N = 169 n (%)
Patients with AEs	157 (94.0)	152 (89.9)
AEs related to study drug	136 (81.4)	129 (76.3)
AEs leading to discontinuation	13 (7.8)	6 (3.6)
Grade 3 or 4 AEs	43 (25.7)	31 (18.3)
Deaths	0	1 (0.6)
Patients with SAEs	22 (13.2)	16 (9.5)
SAEs related to study drug	8 (4.8)	4 (2.4)
SAEs leading to discontinuation	8 (4.8)	0

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-2.1.3_GCP，Table 14.3.1-3.1.3_GCP，Table 14.3.1-3.2.3_GCP，Table 14.3.1-4.5.3_GCP，Table 14.3.1-1.2.3_GCP，Table 14.3.1-1.5.3_GCP，Table 14.3.1-4.1.3_GCP，Table PMDA1.1-Q004_2_2

Table 4-8　いずれかの群で All grades の発現率が 5%以上の有害事象（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF, コア期）

	SOM LAR N = 167		オクトレオチド LAR N = 169	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	157 (94.0)	43 (25.7)	152 (89.9)	31 (18.3)
下痢	62 (37.1)	1 (0.6)	75 (44.4)	4 (2.4)
高血糖	49 (29.3)	5 (3.0)	14 (8.3)	1 (0.6)
胆石症	39 (23.4)	1 (0.6)	59 (34.9)	1 (0.6)
糖尿病	33 (19.8)	9 (5.4)	7 (4.1)	0
脱毛症	32 (19.2)	0	34 (20.1)	0
頭痛	30 (18.0)	2 (1.2)	41 (24.3)	4 (2.4)
鼻咽頭炎	27 (16.2)	0	28 (16.6)	0
腹痛	26 (15.6)	1 (0.6)	37 (21.9)	0
悪心	22 (13.2)	1 (0.6)	36 (21.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21 (12.6)	3 (1.8)	19 (11.2)	3 (1.8)
腹部膨満	21 (12.6)	1 (0.6)	18 (10.7)	0
疲労	17 (10.2)	1 (0.6)	16 (9.5)	0
血中ブドウ糖増加	15 (9.0)	0	4 (2.4)	0
関節痛	15 (9.0)	1 (0.6)	20 (11.8)	1 (0.6)
浮動性めまい	14 (8.4)	0	14 (8.3)	0

PT	SOM LAR N = 167 All grades n (%)	SOM LAR N = 167 Grade 3/4 n (%)	オクトレオチド LAR N = 169 All grades n (%)	オクトレオチド LAR N = 169 Grade 3/4 n (%)
嘔吐	14 (8.4)	1 (0.6)	12 (7.1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (7.8)	0	8 (4.7)	0
インフルエンザ	13 (7.8)	1 (0.6)	4 (2.4)	0
背部痛	13 (7.8)	0	15 (8.9)	1 (0.6)
洞性徐脈	11 (6.6)	0	7 (4.1)	0
2 型糖尿病	11 (6.6)	2 (1.2)	0	0
貧血	10 (6.0)	0	8 (4.7)	1 (0.6)
注射部位疼痛	10 (6.0)	0	7 (4.1)	0
四肢痛	10 (6.0)	1 (0.6)	6 (3.6)	0
上腹部痛	10 (6.0)	0	13 (7.7)	0
高血圧	10 (6.0)	1 (0.6)	11 (6.5)	1 (0.6)
上気道感染	9 (5.4)	0	6 (3.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (5.4)	0	6 (3.6)	0
グリコヘモグロビン増加	9 (5.4)	0	4 (2.4)	1 (0.6)
便秘	8 (4.8)	0	14 (8.3)	0
咳嗽	8 (4.8)	0	11 (6.5)	0
低血糖症	8 (4.8)	0	9 (5.3)	1 (0.6)
鼓腸	7 (4.2)	0	10 (5.9)	0
筋痙縮	6 (3.6)	0	9 (5.3)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	5 (3.0)	0	11 (6.5)	0
尿路感染	5 (3.0)	1 (0.6)	9 (5.3)	0

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table PMDA1.1-Q004_2_2
PT は，SOM LAR 群で All grades の発現率の降順で示す。

コア期中に死亡した被験者はオクトレオチド LAR 群で 1 名であった。主な死因は心筋梗塞であり，治験担当医師により治験薬との関連を否定できると判断された。

重篤な有害事象は，SOM LAR 群で 22/167 名（13.2%），オクトレオチド LAR 群で 16/169 名（9.5%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，SOM LAR 群では糖尿病（3 名），随伴疾患進行，胆石症（以上，各 2 名）であり，オクトレオチド LAR 群では認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-3.1.3_GCP）。2 名以上に認められた治験薬との関連を否定できない重篤な有害事象は，SOM LAR 群では糖尿病，胆石症（以上，各 2 名）でり，オクトレオチド LAR 群では認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-3.2.3_GCP）。

投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 群で 13/167 名（7.8%），オクトレオチド LAR 群で 6/169 名（3.6%）に認められた。2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 群で糖尿病，高血糖（以上，各 2 名），オクトレオチド LAR 群では認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-4.1.3_GCP）。2 名以上に認められた治験薬との関連を否定

できない投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 群で高血糖（2 名）であり，オクトレオチド LAR 群では認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 14.3.2-1.3）。

＜クロスオーバー前＞

有害事象は，SOM LAR 群で 161/167 名（96.4%）及びオクトレオチド LAR 群で 154/169 名（91.1%），治験薬との関連を否定できない有害事象はそれぞれ 144/167 名（86.2%）及び 129/169 名（76.3%）に認められた。いずれかの群で All grades の発現率が 5%以上であった有害事象をTable 4-10に示す。

Table 4-9　有害事象の概要（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF，クロスオーバー前）

	SOM LAR N = 167 n (%)	オクトレオチド LAR N = 169 n (%)
Patients with AEs	161 (96.4)	154 (91.1)
AEs related to study drug	144 (86.2)	129 (76.3)
AEs leading to discontinuation	15 (9.0)	9 (5.3)
Grade 3 or 4 AEs	56 (33.5)	38 (22.5)
Deaths	1 (0.6)	2 (1.2)
Patients with SAEs	34 (20.4)	23 (13.6)
SAEs related to study drug	13 (7.8)	9 (5.3)
SAEs leading to discontinuation	9 (5.4)	0

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 14.3.2-1.1，Table 14.3.1-5.5.3，Table 14.3.1-5.5.5，Table 14.3.1-5.5.7，Table 14.3.1-5.5.9，Table 14.3.1-5.5.11，Table 14.3.1-5.5.13

本集計には，コア期と同じ治験薬投与を継続した被験者はデータカットオフ日までのデータを，クロスオーバーした被験者はクロスオーバー前までのデータを含めた。なお，オクトレオチド LAR 群では投与 26 ヵ月後以降の安全性評価を実施しなかった。

Table 4-10　いずれかの群で All grades の発現率が 5%以上の有害事象（C2305 試験，GCP 違反除外 SAF，クロスオーバー前）

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

	SOM LAR N = 167				Octreotide LAR N = 169			
	All Grade		Grade 3/4		All Grade		Grade 3/4	
PT	n (%)		n(%)		n (%)		n(%)	
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	
鼓腸	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 群の All grades の発現率の降順で示す。
本集計には，コア期と同じ治験薬投与を継続した被験者はデータカットオフ日までのデータを，クロスオーバーした被験者はクロスオーバー前までのデータを含めた。なお，オクトレオチド LAR 群では投与 26 ヵ月後以降の安全性評価を実施しなかった。

クロスオーバー前の投与期間中又は最終投与後 56 日以内に死亡した被験者は SOM LAR 群で 1 名（継続期），オクトレオチド LAR 群で 2 名（コア期及び継続期，各 1 名）であった。主な死因は，SOM LAR 群で死亡した 1 名が大うつ病であり，オクトレオチド LAR 群では，コア期に死

亡した 1 名が心筋梗塞，継続期に死亡した 1 名が敗血症であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定できると判断された。

重篤な有害事象は SOM LAR 群で 34/167 名（20.4%），オクトレオチド LAR 群で 23/169 名（13.6%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，SOM LAR 群で，胆石症（4 名），糖尿病（3 名），先端巨大症，胆嚢炎，急性胆嚢炎，随伴疾患進行（以上，各 2 名）であり，オクトレオチド LAR 群で胆石症（2 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.7）。2 名以上に認められた治験薬との関連を否定できない重篤な有害事象は，SOM LAR 群で，胆石症（4 名），糖尿病（3 名），胆嚢炎，及び急性胆嚢炎（以上，各 2 名），オクトレオチド LAR 群で胆石症（2 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.9）。

投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 群で 15/167 名（9.0%），オクトレオチド LAR 群で 9/169 名（5.3%）に認められた。2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 群で糖尿病（3 名）及び高血糖（2 名），オクトレオチド LAR 群で糖尿病（2 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.11）。2 名以上に認められた治験薬との関連を否定できない投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 群で糖尿病（2 名）及び高血糖（2 名）であり，オクトレオチド LAR 群では認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-4.2.1_GCP）。

＜クロスオーバー後＞

有害事象は，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 75/79 名（94.9%）及び SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で 29/33 名（87.9%），治験薬との関連を否定できない有害事象はそれぞれ 61/79 名（77.2%）及び 21/33 名（63.6%）に認められた。いずれかの群で All grades の発現率が 5%以上であった有害事象をTable 4-12に示す

Table 4-11　有害事象の概要（C2305 試験，GCP 違反除外 CAS，クロスオーバー後）

	オクトレオチド LAR →SOM LAR N = 79 n (%)	SOM LAR→オクトレオチド LAR N = 33 n (%)
Patients with AEs	75 (94.9)	29 (87.9)
AEs related to study drug	61 (77.2)	21 (63.6)
AEs leading to discontinuation	13 (16.5)	0
Grade 3 or 4 AEs	22 (27.8)	7 (21.2)
Deaths	1 (1.3)	0
Patients with SAEs	8 (10.1)	4 (12.1)
SAEs related to study drug	3 (3.8)	1 (3.0)
SAEs leading to discontinuation	2 (2.5)	0

Source：5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 14.3.2-1.1，Table 14.3.1-5.5.4，Table 14.3.1-5.5.6，Table 14.3.1-5.5.8，Table 14.3.1-5.5.10，Table 14.3.1-5.5.12，Table 14.3.1-5.5.14

オクトレオチド LAR 群では投与 26 ヵ月後以降の安全性評価を実施しなかった。

Table 4-12 いずれかの群で All grades の発現率が 5%以上の有害事象（C2305 試験，GCP 違反除外 CAS，クロスオーバー後）

SOC	オクトレオチド LAR→ SOM LAR N=79 All Grade n (%)		Grade 3/4 n (%)		SOM LAR→ オクトレオチド LAR N=33 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	
筋痙縮	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	
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。
SOM LAR→オクトレオチド LAR 群では投与 26 ヵ月後以降の安全性評価を実施しなかった。

クロスオーバー後の投与期間中又は最終投与後 56 日以内に死亡した被験者はオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 1 名であり，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群ではいなかった。オクトレオチド LAR→SOM LAR 群の 1 名の主な死因は大動脈瘤破裂であり，本事象と治験薬との関連を否定できると判断された（5.3.5.1-1-C2305 試験-Listing 14.3.2-1.1）。

重篤な有害事象はオクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 8/79 名（10.1%），SOM LAR→オクトレオチド LAR 群で 4/33 名（12.1%）に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で胆石症（2 名）であり，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群では認められなかった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.8）。オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 2 名以上に認められた治験薬との関連を否定できない重篤な有害事象は，胆石症（2 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.10）。

投与中止に至った有害事象は，オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 13/79 名（16.5%）に認められ，SOM LAR→オクトレオチド LAR 群では認められなかった。オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 2 名以上に認められた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），及び高血糖（2 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験-Table 14.3.1-5.5.12）。オクトレオチド LAR→SOM LAR 群で 2 名以上に認められた治験薬との関連を否定できない治験薬投与中止に至った有害事象は，糖尿病（4 名），グリコヘモグロビン増加（3 名），高血糖（2 名）であった（5.3.5.1-1-C2305 試験 Appendix J-Table 14.3.1-4.2.2_GCP）。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- **臨床検査**
  - クロスオーバー前では，血糖以外の臨床検査項目では異常が認められた被験者の割合は群間で同程度であり，ほとんどの異常が Grade 1 又は 2 であった。新たに血糖高値が認められた被験者の割合は，オクトレオチド LAR 群（Grade 1：54.8%，Grade 2：8.4%，Grade 3：0.6%，Grade 4：0%，以下同順）と比べて SOM LAR 群（73.0%，17.1%，9.7%，0.6%）で高かった。
  - クロスオーバー後に認められた臨床検査値異常は，クロスオーバー前と同様であった。
- **心電図**
  - クロスオーバー前，後ともに，心電図で臨床的に注目すべき QT／QTc 間隔やその他の臨床的に注目すべき異常が認められた被験者の割合は，両群で同様であった。

PK の結果

SOM 並びにオクトレオチドのトラフ濃度は，月 1 回（28 日ごとに 1 回）の 3 回の治験薬投与後に定常状態に達した。SOM の定常状態における血漿中曝露量（先行する 3 ヵ月間で用量変更及び休薬がなかった 3 回投与後のトラフ濃度）は，評価した用量範囲（20～60 mg）でほぼ用量に比例して増加した。

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，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。

PK/PD の結果

- **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と，GH 及び IGF-1 との PK/PD relationship は，母集団 Emax model（inhibitory Emax model）によって記述された。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 µg/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，SOM LAR 群（74%）がオクトレオチド LAR 群（58%）を大きく上回ったことから，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 の解析では，比較的平坦な関係性が示された。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。

血糖及び HbA1c に関する PK/PD 解析の結果から，高血糖発現の可能性は，SOM の血漿中トラフ濃度の上昇に伴って高くなることが示されたが，オクトレオチドについては明確な関係は認められなかった。同様に，SOM の血漿中濃度の増加は，米国糖尿病学会のカテゴリー分類での重症度が悪化するリスクを増加させた。血糖及び HbA1c との関係は，SOM とオクトレオチドの傾向は類似していたが，血糖に関するオッズ比の推定値は SOM の方が高かった。

バイオマーカーの結果

下垂体腫瘍検体が入手可能であったのは 22 名であり，これらの被験者の検体では，sstr2 及び sstr5，次いで sstr1 の高発現がみられ，これらに比べ sstr3 及び sstr4 は低発現であった。検体数が少なかったこともあり，いずれの群でもベースラインの sstr 発現量と，ベースライン又は投与 12 ヵ月後の GH，IGF-1，及び PRL との明確な相関はみられなかった。

4.1.2 C2402 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-C2402 試験

本書では，各被験者のコア期の最終検査・観察日（すなわち，各被験者の投与 24 週後又は中止時の検査・観察日）をデータカットオフ日とした成績を示す。

試験の標題

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

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Colao A，他

治験実施医療機関

A.O.Universitaria Policlinico Federico II-Univ Studi Fed.II 他，計 72 医療機関（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）

試験期間

2010 年 7 月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～2013 年 1 月[redacted]日（最後の被験者のコア期の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

投与 24 週後の奏効がみられた被験者の割合（奏効率）を，パシレオチド徐放性筋注用製剤（SOM LAR）の 40 mg 群と対照群並びに SOM LAR 60 mg 群と対照群とでそれぞれ比較する。

奏効は，「成長ホルモン（GH）が 2.5 μg/L 未満」と「インスリン様成長因子（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場合と定義した。

対照群は，オクトレオチド徐放性筋注用製剤（オクトレオチド LAR）30 mg 又はランレオチド徐放性皮下注用製剤（ランレオチド）120 mg の投与群であった。

主要な副次目的

- 投与 24 週後の IGF-1 が正常値の被験者の割合を指標として，SOM LAR 40 mg 群と対照群及び SOM LAR 60 mg 群と対照群とで有効性を比較する。

その他の副次目的

- 以下を指標に SOM LAR 40 mg 群と対照群，及び SOM LAR 60 mg 群と対照群とで有効性を比較する。
  - 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
  - MRI で評価した腫瘍体積がベースラインと比べて投与 24 週後に 25%を超えて縮小した被験者の割合
  - MRI で評価した腫瘍体積のベースラインから投与 24 週後の変化率
  - 先端巨大症の臨床症状（リングサイズ，5 段階の重症度評価による頭痛，疲労，発汗，錯感覚，及び骨関節痛）
  - Acromegaly quality of life（AcroQoL）質問票を用いた健康関連 QoL
- SOM LAR 40 mg 及び SOM LAR 60 mg の全般的な安全性及び忍容性を評価する。
- SOM LAR 40 mg 及び SOM LAR 60 mg の PK を評価する。

探索目的

- ベースラインの腫瘍（腫瘍組織検体が入手可能であった被験者について）バイオマーカー又は血中バイオマーカーによる，SOM LAR，オクトレオチド LAR 又はランレオチドの効果の予測可能性を評価する。
- 反復採血した血液検体を用いて，SOM LAR，オクトレオチド LAR 又はランレオチドの投与による，有効性の 潜在的バイオマーカーに対する経時的な影響を評価する。
- 反復採血した血液検体を用いて，有効性の潜在的バイオマーカーと，SOM LAR，オクトレオチド LAR 又はランレオチド投与による効果との相関について評価する。
- 薬物代謝，先端巨大症，又は薬物標的経路に関連する遺伝子の個体間差が，SOM LAR，オクトレオチド LAR 又はランレオチドの効果の差異に関連するかどうかを検討するため，探索的な任意の薬理遺伝学的評価を行う。
- バイオマーカー解析用の残存検体を用いて，SOM LAR，オクトレオチド LAR，ランレオチド，先端巨大症，又は他の内分泌疾患と関連する探索的な任意のバイオマーカー評価を行い，社内外の研究活動によって得られるその他の仮説を評価する。
- SOM LAR 40 mg 及び SOM LAR 60 mg 投与と，有効性の薬力学（PD）的マーカー（GH, IGF-1）及び安全性の PD マーカー（血糖，インスリン，心電図）との関連性を検討する。

- 人口統計学的特性（年齢，性別，体重，人種など）が，SOM LAR 40 mg 及び SOM 60 mg 投与後の PK 及び PD パラメータに及ぼす影響を検討する。
- AcroQoL の身体的尺度と，GH 及び IGF-1 との関係を検討する。

試験方法

本試験は，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 相試験である。本試験はスクリーニング期，コア期，及び継続期から構成された。

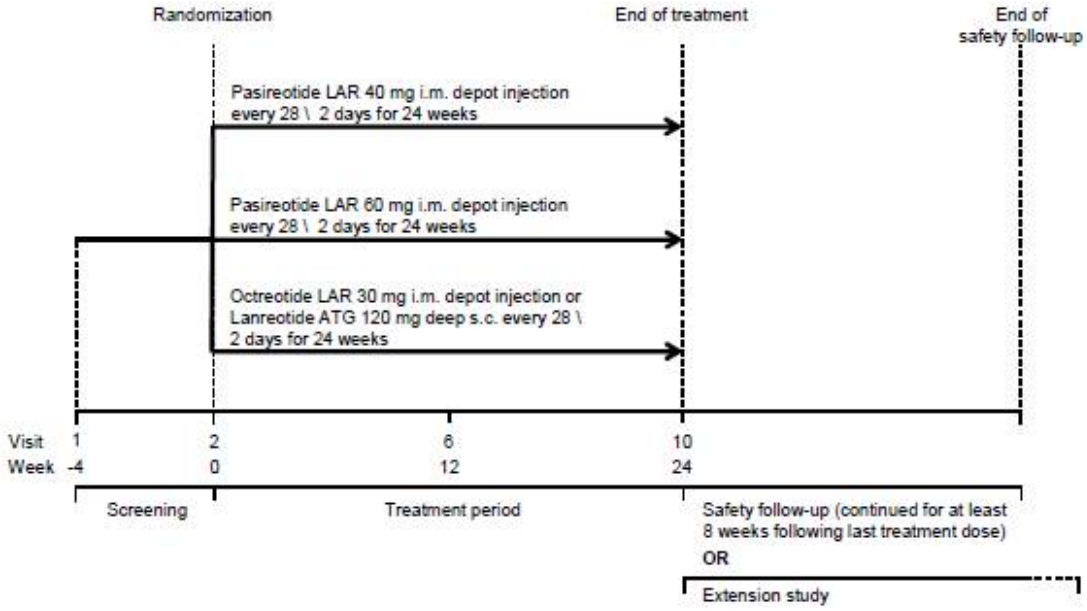
コア期では，4 週間のスクリーニング期の評価で組入れ基準に合致した被験者を，薬物前治療（オクトレオチド LAR，ランレオチド）及びスクリーニングでの GH（2.5～10 µg/L，10 µg/L 超）を層別因子として，SOM LAR 40 mg 群，SOM LAR 60 mg 群，又は薬物前治療の継続投与群（オクトレオチド LAR 30 mg あるいはランレオチド 120 mg）に 1:1:1 の比で層別ランダム化した。投与薬（SOM LAR，オクトレオチド LAR，又はランレオチド）は非盲検下とし，SOM LAR の用量（40 又は 60 mg）は二重盲検下で投与した。コア期の治験薬投与期間は 24 週間であった。

コア期の終了時に以下に該当する被験者は，継続期に移行し SOM LAR 投与継続を可能とした。継続期での SOM LAR の投与は，治験実施計画書に規定した中止基準に合致するか，SOM LAR が市販されるまで継続可能とした。

- コア期に SOM 群であり，奏効が認められた被験者の用量盲検下での投与継続
- コア期に SOM 群であり，コントロール不良な被験者の治験責任（分担）医師判断による非盲検下での SOM LAR 60 mg の投与
- コア期にオクトレオチド LAR 又はランレオチドの投与群であり，コントロール不良な被験者の非盲検下での SOM 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 に増量可能）

コア期又は継続期のいずれの時点でも，治験薬投与を終了又は中止した被験者は，治験薬最終投与日から 56 日以上後まで安全性の追跡調査を実施した。

Figure 4-3　　試験デザイン（C2402 試験）



Source：5.3.5.1-2-C2402 試験-Figure 9-1

目標被験者数

186 名（各群 62 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 主な選択基準
  - スクリーニング（Visit 1）の 6 ヵ月以上前に，最大推奨用量であるオクトレオチド LAR 30 mg 又はランレオチド 120 mg を 24 週間以上継続して単独投与されたが，コントロール不良であった先端巨大症患者。コントロール不良な先端巨大症とは，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 が性別及び年齢別の基準値上限（ULN）の 1.3 倍を超える。
  - 18 歳以上の男女
  - 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）
- 主な除外基準
  - 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 週間以内に GH 受容体拮抗剤又はドパミン作動薬が併用された患者
  - 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
  - スクリーニング時に HbA1c が 8%を超える血糖コントロール不良な糖尿病患者
  - 胆嚢又は胆管疾患，あるいは急性又は慢性膵炎の患者

- プロトロンビン時間又は APTT が ULN の 1.3 倍以上である血液凝固異常を有する患者，あるいはプロトロンビン時間又は APTT に影響を及ぼす抗凝固薬の投与を受けている患者
- QTcF が 450 msec を超える QT 延長など，心疾患のリスク因子を有する患者
- 肝疾患の合併又は既往を有する患者。ALT 又は AST が ULN の 2 倍を超える，総血清ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える，あるいは血清アルブミンが基準値下限（LLN）の 0.67 倍未満の患者は組入れから除外した。

用量及び投与方法

SOM LAR，オクトレオチド LAR，又はランレオチドを 28 日ごとに 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 については投与群に従い 40 又は 60 mg であり，オクトレオチド LAR については 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。

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，ランレオチドは 30 mg 単位で減量を可能とした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：4 週間

コア期治験薬投与期：24 週間

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 SOM LAR が市販されるまで）

評価項目

1. 有効性：本書では，主要評価項目と主要な副次評価項目のみ示す。その他の評価項目は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示す。

- 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

なお，GH に関する有効性評価には，治験薬投与前 2 時間以内に 5 回測定した結果の平均値を被験者ごとの各 visit の GH 値として用いた。

2. 安全性

有害事象，妊娠検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，身体検査，体重，心電図

3. PK

投与前，並びに投与 20，28，56，84，104，112，140，及び 168 日後の SOM の血漿中濃度を測定した。

統計手法

1. 解析対象集団

- 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とし，intention-to-treat（ITT）の原則に従い，割り付けられた投与群に従って解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）
  FAS のうち，治験薬が 1 回以上投与され，重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）
  治験薬が 1 回以上投与され，ベースライン後に適切な安全性評価が実施されたすべての被験者とした。投与群は実際に初回に投与された治験薬に従って解析した。
- PK 解析対象集団
  SOM LAR が 1 回以上投与され，投与後に評価可能な PK 測定が 1 回以上実施されたすべての被験者とした。

2. 有効性

（1）主要評価項目の解析

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。

H_1：SOM LAR 40 mg 群の奏効率が，対照群の奏効率以下である。

H_2：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。共通オッズ比（OR）に対する正確な両側 95%信頼区間（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
- Last Observation Carried Forward（LOCF）法に従って欠測値を補完した感度分析
- 主要解析と異なる奏効分類（Table 4-13）を用いた解析

Table 4-13　　補助的解析のための奏効分類

分類	定義
Full response	GH が 2.5 µg/L 未満，かつ IGF-1 が ULN 以下 （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 LLN 以上 ULN 以下
Over response	GH が 2.5 µg/L 未満，かつ IGF-1 が LLN 未満
Partial response	完全奏効には該当しないが，GH が 5 µg/L 未満かつ IGF-1 が 1.3xULN 以下である
No response	完全奏効又は部分奏効のいずれにも該当しない

- GH 及び IGF-1 それぞれ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
  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

（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。

3. 安全性

すべての安全性解析は SAF を対象集団とした。

- **有害事象**

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）16.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 16.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は治験治療開始後から治験治療終了後 56 日以内のデータを含め，発現被験者数及び発現率を算出した。

- **臨床検査，その他の項目**

  連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

4. PK/PD

PK 解析として，SOM LAR の血漿中のトラフ及びピーク濃度を記述統計及びグラフにより提示した。PK/PD 解析では，SOM の血漿中濃度と PD マーカー（有効性：GH 及び IGF-1，安全性：血糖，インスリン，心電図など）との関係を検討した。人口統計学的特性（年齢，性別，体重，人種など）が PK 及び PD パラメータに及ぼす影響を探索的に検討した。

5. バイオマーカー

すべてのバイオマーカーの解析は FAS を対象とした。

血管新生及び分泌マーカーに対するベースライン値は，スクリーニング及びベースラインで得られた測定結果の平均値とした。血液バイオマーカーは ELISA 分析を用いて測定された。すべてのバイオマーカーについて，投与群や奏効の有無別に要約統計量を示した。

試験成績

合計 198 名の被験者が 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。このうち治験薬が 1 回以上投与され，かつベースライン後に適切な安全性評価が実施された 191 名（SOM LAR 40 mg 群 63 名，SOM LAR 60 mg 群 62 名，対照群 66 名）が SAF となった。

FAS のうち，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 4-14）。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 4-14　被験者の内訳（C2402 試験，FAS）

	SOM LAR 40 mg N=65 n (%)	SOM LAR 60 mg N=65 n (%)	対照 N=68 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)]

	SOM LAR 40 mg N=65 n (%)	SOM LAR 60 mg N=65 n (%)	対照 N=68 n (%)
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)
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。

FAS での被験者の平均年齢は SOM LAR 40 mg 群で 42.9 歳，SOM LAR 60 mg 群で 45.8 歳，対照群で 46.2 歳であり，いずれの群でも 80%以上の被験者が白人であった。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。また，先端巨大症に対する SSA 前治療は，各群の 75%以上の被験者がオクトレオチド LAR であった。主な人口統計学的特性及び疾患特性について 3 群間で不均衡はなかった。

有効性の結果

本書では，主要評価項目と主要な副次評価項目の結果のみ示す。その他の評価項目の結果は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示す。

- 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（Table 4-15）。

Table 4-15　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	対照群 N = 68
n (%)	10 (15.4)	13 (20.0)	0
95%CI for% [a)]	[7.63, 26.48]	[11.10, 31.77]	[0, 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

＜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）ともに対照群と比べて有意に高かった。

安全性の結果

治験薬曝露状況をTable 4-16に示す。

Table 4-16　治験薬曝露状況（C2402 試験，SAF，コア期）

	コア期		
	SOM LAR N = 63 n (%)	SOM LAR N = 62 n (%)	Active control N = 66 n (%)
Duration (weeks)			
n	63	62	66
Mean (SD)	23.67 (2.461)	23.28 (3.471)	24.45 (2.581)
Median (min – max)	24.00 (11.9-28.0)	24.00 (4.0-26.0)	24.00 (8.1-29.9)
Number of injections			
Median (min – max)	6 (3-6)	6 (1-6)	6 (2-8)

Source：5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3-1.1

（1）有害事象

有害事象は，SOM LAR 40 mg 群で 58/63 名（92.1%），60 mg 群で 53/62 名（85.5%），及び対照群で 49/66 名（74.2%），治験薬との関連を否定できない有害事象はそれぞれ 45/63 名（71.4%），46/62 名（74.2%），及び 29/66 名（43.9%）に認められた。いずれかの群で All grades の発現率が 5%以上であった有害事象をTable 4-18に示す。

Table 4-17　有害事象の概要（C2402 試験，SAF，コア期）

	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62		Active control N = 66	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Deaths	0		0		0	
Adverse events	58 (92.1)	11 (17.5)	53 (85.5)	12 (19.4)	49 (74.2)	5 (7.6)

	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62		Active control N = 66	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Suspected to be drug-related	45 (71.4)	8 (12.7)	46 (74.2)	8 (12.9)	29 (43.9)	0
Serious adverse events	6 (9.5)	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	3 (4.5)	2 (3.0)
Suspected to be drug-related	2 (3.2)	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
AEs leading to discontinuation [a)]	3 (4.8)	2 (3.2)	4 (6.5)	4 (6.5)	0	0
Suspected to be drug-related	2 (3.2)	1 (1.6)	4 (6.5)	4 (6.5)	0	0
AEs requiring dose interruption/ change	1 (1.6)	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-7.1，Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-2.2，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-3.1，Table 14.3.1-3.2，Table 14.3.1-4.1
a) コア期に発現した有害事象により中止した被験者数（コア期に発現し，継続期に中止した被験者を含む）

Table 4-18　いずれかの群で All grades の発現率が 5%以上の有害事象（C2402 試験, SAF, コア期）

	SOM LAR 40 mg N = 63		SOM LAR 60 mg N = 62		Active Control N = 66	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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)
頭痛	9 (14.3)	0	2 (3.2)	0	3 (4.5)	0
胆石症	6 (9.5)	0	8 (12.9)	0	9 (13.6)	0
腹痛	5 (7.9)	2 (3.2)	5 (8.1)	0	2 (3.0)	0
浮動性めまい	5 (7.9)	0	1 (1.6)	0	2 (3.0)	0
鼻咽頭炎	4 (6.3)	0	7 (11.3)	0	2 (3.0)	0
貧血	4 (6.3)	0	2 (3.2)	0	2 (3.0)	0
第一度房室ブロック	4 (6.3)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	3 (4.8)	0	4 (6.5)	0	0	0
低血糖症	2 (3.2)	0	4 (6.5)	1 (1.6)	0	0
悪心	2 (3.2)	0	4 (6.5)	0	2 (3.0)	0
耐糖能障害	2 (3.2)	0	3 (4.8)	0	4 (6.1)	0
脱毛症	1 (1.6)	0	4 (6.5)	0	0	0

Source：5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-1.1
PT は，SOM LAR 40 mg 群の All grades の発現率の降順で示す。

コア期中又は最終投与後 56 日以内に死亡した被験者は，いずれの群でもいなかった。

重篤な有害事象は，SOM LAR 40 mg 群で 6/63 名（9.5%），60 mg 群で 2/62 名（3.2%），及び対照群で 3/66 名（4.5%）に認められた（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-2.3）。いずれの群でも 2 名以上で発現した重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連を否定できない重篤な有害事象は，SOM LAR 40 mg 群で貧血，高血糖，及び血中ブドウ糖増加（以上，各 1 名），

SOM LAR 60 mg 群で高血糖（1 名）が認められ，対照群では認められなかった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-2.2）。

投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 40 mg 群で 3/63 名（4.8%），SOM LAR 60 mg 群で 4/62 名（6.5%）に認められ，対照群では認められなかった（5.3.5.1-2-C2402 試験-Table 14.3.1-3.1）。内訳は，SOM LAR 40 mg 群で高血糖，糖尿病，及び結腸癌が各 1 名であり，SOM LAR 60 mg 群で高血糖が 3 名，糖尿病が 1 名であった。治験薬との関連を否定できない投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 40 mg 群で高血糖及び糖尿病が各 1 名であり，SOM LAR 60 mg 群で高血糖が 3 名，糖尿病が 1 名であった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 治験薬投与後に臨床検査値異常が認められた被験者の割合は，いずれの項目も群間で同程度であり，ほとんどの異常が Grade 1 又は 2 であった。ALT 又は AST の軽度の上昇（ULN を超えるが，ULN の 3 倍以下）が，SOM LAR 40 mg 群で 12.7%，SOM LAR 60 mg 群で 14.5%，及び対照群で 7.6%の被験者に認められた。SOM LAR 40 mg 群の 1 名では ULN の 5 倍を超える ALT 又は AST の上昇が認められ，有害事象として Grade 2 の肝損傷が報告された。
- FPG の平均値は，対照群では Week 24 まで一定で推移したのに対し，SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では Week 4 で増加しており，その後 SOM LAR 40 mg 群ではわずかに減少し，SOM LAR 60 mg 群はほぼ一定で推移した。同様に，HbA1c の平均値は，対照群では Week 24 まで一定で推移したのに対し，SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では Week 12 で増加しており，その後 Week 24 まで一定で推移した。SOM LAR 40 mg 群及び 60 mg 群では，Week 24 で奏効しなかった被験者と比べて，奏効した被験者で空腹時血糖の増加幅が大きかった。しかしながら，FPG 及び HbA1c が最も増加した SOM LAR 60 mg 群の被験者では Week 24 で奏効は認められなかった。
- 心電図では，QTcF が 450 msec 超となった被験者の割合は，SOM LAR 40 mg 群で 18.6%，SOM LAR 60 mg で 15.3%，及び対照群で 10.9%であった。QTcF が 480 msec 超となった被験者が，SOM LAR 40 mg 群の 1 名で認められたが，QTcF が 500 msec 超となった被験者はいなかった。また，QTcF がベースラインから 60 msec 超延長した被験者もいなかった。

PK/PD の結果

- PK

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た。定常状態トラフ濃度（先行する 3 ヵ月間で用量変更及び休薬がなかった 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，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比（累積比）及び定常状態でのトラフ濃度に対するピーク濃度の比は小さいことが明らかとなった。

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の増加は 17%にとどま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。ただし，これらの共変量が SOM の PK に及ぼす影響は低～中程度であると考えられ，先端巨大症患者での PK の変動が中～高程度であることを考慮すると，臨床上問題となるものではないと考えられた。

- 有効性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 relationship は，母集団 Emax model（inhibitory Emax model）によって記述された。ベースラインの GH と IGF-1 は，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%，$C_{effective}$（GH が 2.5 μg/L 未満に低下するのに必要な 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 $C_{effective}$（42.30 ng/mL，正常値上限で標準化した IGF-1 が 1 未満に低下するのに必要な 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。

コントロール不良な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。

- 安全性パラメータに関する PK/PD

血糖及び HbA1c に関する PK/PD 解析の結果から，米国糖尿病学会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。

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。

バイオマーカーの結果

治験薬投与前並びに投与 4 週後，12 週後，及び 24 週後に，分泌バイオマーカーである IGF-1，IGF-2，IGF 結合蛋白（IGFBP）-2 及び IGFBP-3 を評価した。

SOM LAR 群における IGF-1 の減少は速やかで，かつ用量依存的であったが，24 週間の投与期間を通してタキフィラキシーの徴候は認められなかった。IGF-1 の減少は，投与 24 週後に奏効した被験者の方が奏効しなかった被験者に比べて顕著であり，抗腫瘍効果が認められた被験者と認められなかった被験者間で差はなかった。

IGF-2 に変化はなく，IGFBP-2 はわずかに増加し，IGFBP-3 はわずかに減少した。

いずれの血管新生マーカーでも顕著な継時的変化はみられず，奏効や腫瘍体積との関連は示唆されなかった。

4.2 非対照試験

4.2.1 C1202 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-C1202 試験

本書ではデータセットC*をデータカットオフ日とした成績を示す。データカットオフ時点で，すべての被験者が投与 12 ヵ月後の検査・観察を終了又は試験を中止していた。

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

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

[redacted]他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 30 医療機関（日本）

試験期間

2012 年 10 月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～データセットC*（データカットオフ日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 投与 3 ヵ月後の「成長ホルモン（GH）が 2.5 μg/L 未満」と「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）」の両基準の達成（奏効）を指標として，全被験者でのパシレオチド徐放性筋注用製剤（SOM LAR）の有効性を評価する。

主要な副次目的

- 投与 3 ヵ月後の奏効を指標に SOM LAR の各用量群の有効性を評価する。
- SOM LAR 20 mg，40 mg 及び 60 mg の薬物動態（PK）及び PK／薬力学（PD）を検討する。
- 投与 3 ヵ月後まで及びコア期の SOM LAR の忍容性及び安全性プロファイルを確認する。
- 投与 3 ヵ月後の GH が 2.5 μg/L 未満を指標に SOM LAR の有効性を評価する。
- 投与 3 ヵ月後の IGF-1 が正常値を指標に SOM LAR の有効性を評価する。

その他の副次目的

1. コア期

- 以下を指標に，SOM LAR の有効性を評価する。
  - 投与 6 ヵ月，9 ヵ月及び 12 ヵ月後の奏効した被験者の割合（奏効率）
  - 投与 6 ヵ月，9 ヵ月及び 12 ヵ月後の GH が 2.5 μg/L 未満の被験者の割合
  - 投与 6 ヵ月，9 ヵ月及び 12 ヵ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合
  - 投与 6 ヵ月及び 12 ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量
  - GH のベースラインからの変化量
  - 先端巨大症の臨床症状（リングサイズ，頭痛，疲労，発汗，錯感覚及び骨関節痛）
  - プロラクチンのベースラインからの変化量

2. 継続期

- 以下を指標に，長期投与時の SOM LAR の有効性を評価する。
  - 投与 18 ヵ月及び 24 ヵ月後の奏効した被験者の割合
  - 投与 18 ヵ月及び 24 ヵ月後の GH が 2.5 μg/L 未満の被験者の割合
  - 投与 18 ヵ月及び 24 ヵ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合
  - GH のベースラインからの変化量
- 継続期における SOM LAR の忍容性及び安全性プロファイルを確認する。
- 長期投与時の SOM LAR の忍容性及び安全性プロファイルを確認する。

探索目的

- 患者の人口統計学的特性（例：年齢，性別及び BMI など）を PK 及び PD／安全性マーカーの共変量として検討する。
- ベースラインの腫瘍バイオマーカー（例：ソマトスタチン受容体サブタイプ）により SOM に対する反応を予測できるかどうかを評価する。

試験方法

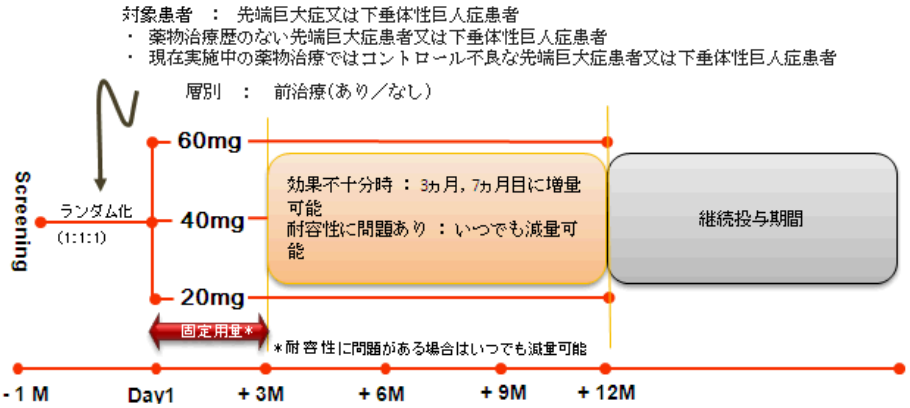
本試験は，日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象に，SOM LAR の有効性，安全性，PK 及び PD を評価する，非盲検，ランダム化，多施設共同第 II 相試験である。

スクリーニング期の評価で組入れ基準に合致した被験者を 3 つの用量群（20 mg，40 mg 又は 60 mg）に 1:1:1 の比でランダム化した。前治療（ソマトスタチンアナログ［SSA］，ドパミン作動薬又は GH 受容体拮抗薬）の有無による層別ランダム化を行った。本試験は，コア期では SOM LAR を，1 ヵ月（1 ヵ月=28 日）ごとに 12 ヵ月投与する。

12 ヵ月のコア期終了時に，奏効例と判定された被験者は，継続期での SOM LAR の投与継続を可とした。また，非奏効例と判定された被験者も，治験責任（分担）医師によりクリニカルベネフィットがあると判断された場合には，継続期での SOM LAR の投与継続を可能とした。継続期は，許容できない毒性が認められる，SOM が市販される，又は SOM の開発プログラムが中止されるまで SOM LAR の投与継続を可とした。

コア期，継続期ともに，治験薬投与を終了又は中止した被験者は，治験薬最終投与日の 56 日後に安全性の追跡調査を実施することとした。

Figure 4-4　　試験デザイン（C1202 試験）



Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 9-1

目標被験者数

30 名（各群 10 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準**
  - 次の a 又は b のいずれかに合致する先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者。

  a. 以下のすべての基準に合致する薬物治療歴のない先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者
     - 75 g OGTT 後の最低 GH 値が 1 µg/L 未満に抑制されない（糖尿病患者には適用されない）又は 2 時間以内に測定した 5 ポイントの GH の平均値が 5 µg/L を超える。
     - IGF-1 が性別・年齢別の基準値上限（ULN）を超える。
     - 下垂体手術を 1 回以上受けたことがあるが，薬物治療歴のない患者，又は，MRI で描出可能な下垂体腺腫を有し，なお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。

  b. 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，以下の両基準に合致する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
     - 2 時間以内に測定した 5 ポイントの GH の平均値が 2.5 µg/L を超える。
     - IGF-1 が性別・年齢別の ULN の 1.3 倍を超える。
  - 18 歳以上の男女。
- **主な除外基準**
  - 実施中の薬物治療では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のうち，以下に該当する場合。これらの患者は GH 受容体拮抗薬による治療を開始する前に，

必ず最低 12 週間の長時間作用型 SSA 又はドパミン作動薬による治療を受けていなければならず，また単独投与で適切にコントロールできていないこと。
  - Visit 1（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ていた患者。
  - Visit 1 前 4 週間に長時間作用型 SSA の投与を受けていた患者。
  - Visit 1 前 8 週間に GH 受容体拮抗薬による治療を受けていた患者。
- Visit 1 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。
- HbA1c が 8%を超える血糖値のコントロール不良な糖尿病患者。
- 症候性胆石症を有する患者。
- プロトロンビン時間又は APTT が ULN の 1.3 倍以上である血液凝固異常を有する患者，あるいはプロトロンビン時間又は APTT に影響を及ぼす抗凝固薬の投与を受けている患者。
- うっ血性心不全（ニューヨーク心臓病協会心機能分類クラス III 又は IV），不安定狭心症，持続性の心室性頻脈，心室細動，臨床的に意味のある徐脈又は進行した心ブロックを有する患者，及び治験登録前 6 ヵ月以内に急性心筋梗塞の既往を有する患者
- トルサード ド ポアントの危険因子を有する患者（ベースラインの QTcF 間隔が 470 msec を超える，低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症，QT 延長症候群の家族歴を有する患者，又は QT 間隔を延長させることが知られている併用薬を使用している患者）
- 肝硬変，慢性活動性 B 型又は C 型肝炎などの肝疾患の既往を有する患者，ALT 又は AST が ULN の 2 倍超，血清総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の患者。
- 中枢性甲状腺機能低下症，中枢性副腎機能低下症又は尿崩症の患者。ただし，治験薬初回投与前の 3 ヵ月以上にわたり，一定用量のホルモン補充療法により適切に治療されている場合は組入れ可とした。

用量及び投与方法

SOM LAR は，20 mg，40 mg 又は 60 mg のいずれかの用量を 1 ヵ月（28 日）ごとに 1 回，筋肉内に投与した。

コア期では，Month 3（4 回目投与）及び Month 7（8 回目投与）に，1 時点前の有効性評価で GH が 2.5 µg/L 以上及び／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。継続期では，3 ヵ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。投与 3 ヵ月後，6 ヵ月後，9 ヵ月後，及び継続期のいつでも，60 mg を投与している被験者は，GH が 2.5 µg/L 以上及び IGF-1 が高値の場合，治験責任（分担）医師によりクリニカルベネフィットがあると判断されない限り治験を中止することとした。また，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。

投与（観察）期間

スクリーニング期：28 日以内

コア期：12 ヵ月

継続期：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 SOM LAR が市販されるまで投与継続可能）

評価項目

1. 有効性：本書では，主要評価項目と主要な副次評価項目のみ示す。その他の評価項目は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示す。

- 主要評価項目

全被験者（全用量群併合）での投与 3 ヵ月後の奏効率

- 主要な副次評価項目
  - 用量群別の投与 3 ヵ月後の奏効率
  - 投与 3 ヵ月後の GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合
  - 投与 3 ヵ月後の IGF-1 が正常値の被験者の割合

なお，GH に関する有効性評価には，治験薬投与前 2 時間以内に 5 回測定した結果の平均値を被験者ごとの各 visit の GH 値として用いた。

2. 安全性

有害事象，妊娠検査，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），身体検査，バイタルサイン，体重，胆嚢の超音波検査，心電図

3. PK

SOM の血漿中濃度

4. PD

- 有効性マーカー：GH，IGF-1
- 安全性マーカー：血中グルコース，HbA1c，心電図，肝機能検査

5. バイオマーカー

保存用腫瘍検体が入手可能であった被験者でのソマトスタチン受容体の発現

統計手法

1. 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：

無作為化により治験薬が割り当てられたすべての被験者からなる。Intent-to-treat の原則に従い，被験者は無作為化によって割り当てられた用量別に解析される。

- 安全性解析対象集団（SAF）：

安全性解析対象集団は，少なくとも 1 回治験薬が投与された被験者からなる。被験者は実際に投与された用量別に解析される。

- 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からなる。
- PK 解析対象集団:
  FAS のうち評価可能な PK データが得られた被験者からなる。

2. 有効性

（1）主要評価項目

投与後 3 ヵ月時点における全被験者での奏効率及び Clopper-Pearson 法による正確な両側 90%信頼区間（CI）を算出した。主要な解析には FAS を用いた。

LAR 投与後 35 日より後に GH あるいは IGF-1 を測定した場合，その時点における GH あるいは IGF-1 は欠測値として取り扱った。被験者ごとの各 visit の GH 値は，治験薬投与前 2 時間以内に 5 時点測定した結果の平均値としたが，5 時点のうち 3 時点未満しか測定していない場合は欠測値として取り扱った。

投与 3 ヵ月後の GH あるいは IGF-1 が欠測値の被験者，あるいは投与 3 ヵ月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 を対象に，主要な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 を対象に薬物前治療の有無別に主要な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 ヵ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 を算出する。

（2）主要な副次評価項目

投与 3 ヵ月後の用量群別の奏効率及び Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を算出する。

投与 3 ヵ月後の GH が 2.5 μg/L 未満の被験者の割合及び IGF-1 が正常値の被験者の割合，並びに Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI を全被験者及び用量群別で算出する。

3. 安全性

すべての安全性解析は SAF を対象集団とした。

- **有害事象**
  有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）17.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 17.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，該当する有害事象が CTCAE にない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。有害事象は治験薬投与開始から治験薬最終投与後 56 日以内のデータを含め，発現被験者数及び発現率を算出した。

- **臨床検査，その他の項目**

連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

4. PK，PK/PD

- **PK**

以下の PK パラメータを算出した。

Ctrough day28	投与 28 日後のトラフ濃度（Ctrough day28, 1st inj，Ctrough day28, 2nd inj，Ctrough day28, 3rd inj など）
Cmax,3rd inj	3 回目の投与後の最高濃度
AR	[Ctrough day28, 3rd inj / Ctrough day28, 1st inj]として計算した累積率

各測定時点での SOM の血漿中濃度の記述統計量を投与量ごとに算出した。記述統計量には，算術平均値，標準偏差，変動係数，中央値，幾何平均値，最小値及び最大値を含めた。濃度がゼロの場合，幾何平均値の算出には含めないこととした。増量又は減量後のデータについては，別途要約した。

可能であれば，PK に対する人口統計学的特性（例：年齢，体重，BMI 及び性別）の影響を評価することとした。

用量と PK パラメータ（Ctrough day28, 3rd inj）の関係について，以下の線形モデルを用いて対数スケールで解析した。

ln(PK parameter) = intercept + slope*ln(Dose) + error

このモデルでは，用量と PK パラメータの関係を傾き（slope）で評価する。傾きが 1 よりも大きい場合には用量比を上回る増加，1 よりも小さい場合には用量比を下回る増加を意味する。20 mg と 40 mg，20 mg と 60 mg の用量間での傾きの点推定値及び 90%CI を算出した。

- **PK/PD**

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。

試験成績

C1202 試験は，計 33 名が組み入れられ，SOM LAR 20 mg 群，40 mg 群，60 mg 群に 11 名ずつランダム化され，全員が 1 回以上 SOM LAR を投与され，FAS 及び SAF となった。コア期で試験を中止した被験者は 4 名（うち 1 名は投与 3 ヵ月以内の中止）であり，ほか 29 名はコア期の評価を完了した。コア期で試験を中止した計 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 4-19）。

Table 4-19　　被験者の内訳（C1202 試験，FAS）

	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 randomized				

Untreated	0	0	0	0
Treated	11 (100)	11 (100)	11 (100)	33 (100)
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

FAS（N = 33）での年齢の中央値は 52 歳，男性の割合は 60.6%，体重の中央値は 70.4 kg であった。用量群別では，年齢の中央値は，40 mg 群及び 60 mg 群と比べて 20 mg 群で高かった。男性の割合は，60 mg 群，20 mg 群，40 mg 群の順に高かった。体重の中央値は 20 mg 群と 40 mg 群に比べて 60 mg 群で高かった。

33 名中 1 名（60 mg 群）が下垂体性巨人症患者であり，他 32 名は先端巨大症患者であった。また，33 名中 25 名は薬物治療歴があった。薬物治療歴のあった 25 名のうち 21 名は SSA 前治療歴があった。全被験者での診断からの期間の中央値（範囲）は 63.1（2.3～300.8）ヵ月，ベースライン時の GH の中央値（範囲）は 11.7（2.1～174）μg/L，sIGF-1 の中央値（範囲）は 2.7（0.9～5.2），腫瘍体積の中央値（範囲）は 386（19.0～44272.0）mm^3 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。ベースライン時の GH の中央値は，20 mg 群及び 40 mg 群と比べて 60 mg 群で高かった。sIGF-1 及び腫瘍体積の中央値は用量群間で同様であった。

有効性の結果

本書では，主要評価項目と主要な副次評価項目の結果のみ示す。その他の評価項目の結果は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示す。

（1）主要評価項目

C1202 試験 FAS（N = 33）で，主要評価項目である全被験者（用量群併合）での投与 3 ヵ月後の奏効率（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 4-20）。

Table 4-20　投与 3 ヵ月後の奏効率（C1202 試験，FAS）

		全被験者 N = 33		
	Stratum	n/N (%)	90% exact CI	95% exact CI
奏効	Overall	6/33 (18.2)	(8.2, 32.8)	(7.0, 35.5)
GH が 2.5 μg/L 未満かつ IGF-1 が正常値	With prior medication	5/25 (20.0)	(8.2, 37.5)	(6.8, 40.7)
	Without prior medication	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

＜補助的解析＞

PPS（N=31）での投与 3 ヵ月後の奏効率（90%CI）は，19.4%（8.8%，34.7%）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）。

（2）主要な副次評価項目

- 用量群別の投与 3 ヵ月後の奏効率は，SOM LAR 20 mg，40 mg，及び 60 mg 群でそれぞれ 9.1%（1/11 名，95%CI：0.2%，41.3%），36.4%（4/11 名，95%CI：10.9%，69.2%），及び 9.1%（1/11 名，95%CI：0.2%，41.3%）であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.2-1.3）。20 mg 群と 60 mg 群ではそれぞれ 11 名中 1 名であったものの，いずれの用量群でも奏効した被験者が存在した。
- 投与 3 ヵ月後の全被験者（用量群併合）での GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合は 30.3%（10/33 名，95%CI：15.6%，48.7%）であり，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）。
- 投与 3 ヵ月後の全被験者（用量群併合）での IGF-1 が正常値の被験者の割合は 24.2%（8/33 名，95%CI：11.1%，42.3%）であり，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）。

なお，投与 12 ヵ月後までの 3 ヵ月ごとの評価で，全被験者での奏効率，GH が 2.5 µg/L 未満の被験者の割合，及び IGF-1 が正常値の被験者の割合は，投与 3 ヵ月後以降に大きな変動はなく投与 12 ヵ月後まで維持された。投与 12 ヵ月後までの評価時点ごとの奏効例は，FAS の 33 名中 5～7 名であったが，いずれかの評価時点で 1 回以上奏効した被験者数は 11 名であった。これらの 11 名では，1 回奏効した後に，非奏効となった被験者もいたが，そのほとんどは 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。なお，1 回も奏効を示さなかった被験者 22 名のうち 1 名は GH が 2.5 µg/L 未満かつ IGF-1 が低値を示し，奏効定義に合致しなかった。

安全性の結果

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）14（2～31）回であった（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-1.1）。

（1）有害事象

コア期，データカットオフ日データセットC*までの全投与期ともに，有害事象発現率は全被験者で 97.0%（32/33 名）であり，治験薬との関連を否定できない有害事象は全被験者でコア期が 84.8%（28/33 名），全投与期が 90.9%（30/33 名）であった。

全被験者で All grades の発現率が 5%以上であった有害事象をTable 4-22に示す。

Table 4-21　有害事象の概略（C1202 試験，SAF）：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(%)
有害事象	32(97.0)	32(97.0)
Grade 3 以上の有害事象	10(30.3)	10(30.3)
副作用	28 (84.8)	30 (90.9)
死亡	0	0
重篤な有害事象	7(21.2)	8(24.2)
投与中止に至った有害事象	3(9.1)	3(9.1)

Source：5.3.5.2-1-C1202 試験- Table 14.3.1-2.1.2，Table 14.3.1-2.2.2，Table 14.3.1-3.1.2，Table 14.3.1-4.1.2，Table 14.3.1-5.1.2

Table 4-22　比較的よくみられた PT 別の有害事象：全投与期の全被験者で All grades の発現率が 5%以上（C1202 試験，SAF）：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	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	32(97.0)	10(30.3)	32(97.0)	10(30.3)
鼻咽頭炎	16(48.5)	0	18(54.5)	0
高血糖	14(42.4)	3(9.1)	15(45.5)	3(9.1)
糖尿病	8(24.2)	2(6.1)	8(24.2)	2(6.1)
便秘	6(18.2)	0	6(18.2)	0
胆石症	4(12.1)	0	5(15.2)	0
低血糖症	5(15.2)	0	5(15.2)	0
耐糖能障害	4(12.1)	1(3.0)	4(12.1)	1(3.0)
悪心	4(12.1)	0	4(12.1)	0
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

	コア期		全投与期	
	N=33		N=33	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
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，全投与期の All grades の発現率の降順で示す。

本試験では，データカットオフ日データセットC*までに死亡した被験者はいなかった。

コア期中，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（胆管結石，糖尿病，大腸ポリープ，細菌性髄膜炎，肺塞栓症，突発難聴）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。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。

コア期中，3 名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。コア期以降に，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) 臨床検査，その他の検査項目

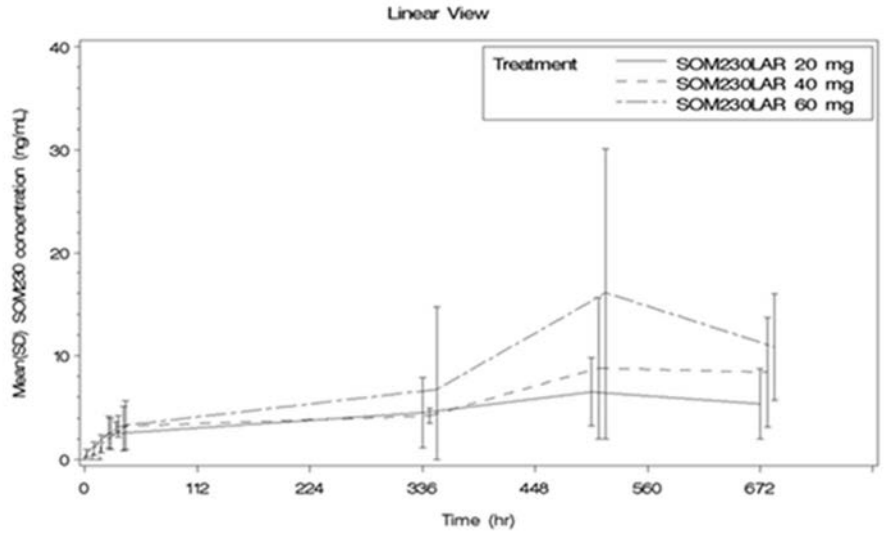
- **臨床検査**

- **血液学的検査：**
  コア期中，新たに Grade 3 以上の血液学的検査値の異常が認められ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C*までは，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 ヵ月後に Grade 2 の Hb 低値が認められ，投与 15 ヵ月後（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）。
- **血液生化学的検査：**
  血糖関連：
  FPG が「≥ 126 mg/mL」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「≥ 8%」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（5.3.5.2-1-C1202 試験-Table 14.3-8.3，Table 14.3-9.3）。
  血糖関連以外：
  コア期中，新たに発現又は悪化した血液生化学的検査値異常は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の CK 高値が 1 名，Grade 3 の異常としてリパーゼ高値及び ALT 高値が 2 名，GGT 高値，AST 高値，Na 低値，K 低値，CK 高値が各 1 名に認められた。Grade 3 の GGT 高値，AST 高値，ALT 高値を発現した 1 名は，肝酵素検査異常により治験薬投与を中止したが，それ以外の被験者は Grade 4 の CK 高値の 1 名を含め，治験薬の投与中止に至ることなく継続可能であった。

PK の結果

SOM LAR 20，40，及び 60 mg を月 1 回反復投与したときの，初回投与後の SOM 血漿中濃度時間推移及び 3 回投与までのトラフ濃度推移をそれぞれFigure 4-5及びFigure 4-6に示す。また，PK パラメータをTable 4-23に示す。SOM LAR 20，40，及び 60 mg を月 1 回反復投与したとき，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。反復投与後の累積比は投与量間で大きく異ならなかった。SOM LAR 反復投与後のトラフ濃度の 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，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 Cmax 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，点推定値は 0.606～0.685 であり，いずれも 1 を下回った。

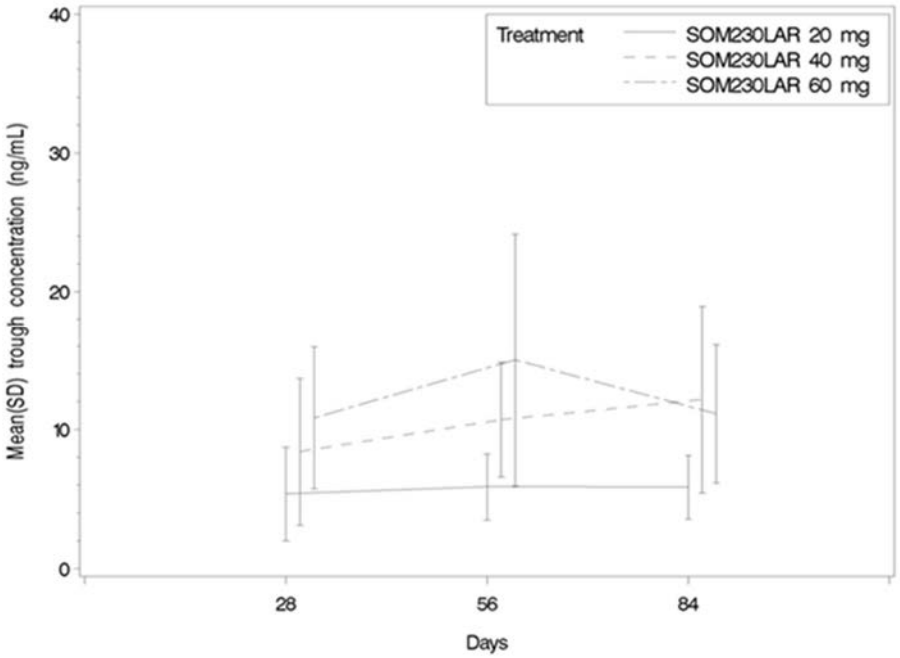
Figure 4-5　　SOM LAR 20，40，及び 60 mg 初回投与後の SOM 血漿中濃度時間推移（C1202 試験，PAS）



平均値 ± 標準偏差

Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 14.2-7

Figure 4-6　　SOM LAR 20，40，及び 60 mg 反復投与後の SOM 血漿中トラフ濃度推移（C1202 試験，PAS）



平均値 ± 標準偏差

Source：5.3.5.2-1-C1202 試験-Figure 14.2-10

Table 4-23　SOM LAR 20，40，及び 60 mg 反復投与後の PK パラメータ（C1202 試験，PAS）

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 14.2-7.3
中央値 (平均値 ± 標準偏差)，a：累積比（Ctrough day 28, 3rd inj / Ctrough day 28, 1st inj）

PK/PD の結果

SOM 濃度と GH レベル並びに SOM 濃度と IGF-1 の関係を inhibitory sigmoid Emax model を用いて解析した。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）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）であった。

4.2.2 C2110 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2-C2110 試験

試験の標題

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

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Petersenn S，他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 17 医療機関（ベルギー，カナダ，ドイツ，ノルウェー，オランダ，米国）

試験期間

2006 年 6 月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象としてパシレオチド徐放性筋注用製剤（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薬物動態（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。

副次目的

- 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薬力学（PD）プロファイルを探索的に評価する。

試験方法

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（1 ヵ月は 28 日と定義）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，被験者の原疾患別（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。

スクリーニング期の評価で組入れ基準に合致した被験者を 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。本試験前に SOM 皮下注用製剤（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。SOM LAR は月 1 回，計 3 回投与され，投与 3 ヵ月後の評価を完了した被験者は，継続試験である C2110E1 試験（4.2.3 項）に参加することが可能であった。

Figure 4-7　　試験デザイン（C2110 試験）

	Core Baseline Visit			Core Phase (SOM LAR)	
	Visit 2	Visit 3	Visit 8	Visit 10	Visit 12 [a] (Core completion/Start of first extension 1)
Cohort	Day 1	Day 7	Day 35	Day 63	Day 91
1	300 µg SOM SC*	20 mg	20 mg	20 mg	–
2	300 µg SOM SC*	40 mg	40 mg	40 mg	–
3	300 µg SOM SC*	60 mg	60 mg	60 mg	–

Source：5.3.5.2-2-C2110 試験-Figure 9-1

a) 継続試験に参加する被験者では，継続試験での初回投与日となる
* SOM の投与経験がない被験者のみ

目標被験者数

60 名（先端巨大症患者 30 名，神経内分泌腫瘍患者 30 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

対象疾患は先端巨大症及び神経内分泌腫瘍であり，両患者の組入れは並行して行った。

いずれの対象疾患でも，患者の薬物治療歴の有無は問わず，組入れを可とした。

- **主な選択基準**

先端巨大症患者

- 以下の両基準を満たす下垂体腺腫による先端巨大症患者（ただし，本試験は，B2201E1 試験の被験者の参加を可能とし，当該被験者では，以下の両基準への合致の再確認は不要とした）。
  - 経口ブドウ糖負荷試験後の成長ホルモン（GH）の最低値が 1 µg/L 未満に抑制されない，又は 2 時間以内の 5 回の GH 測定値の平均が 5 µg/L を超える。
  - IGF-1 が年齢及び性別の基準値上限（ULN）を超える。

- 薬物治療中の患者については，薬剤ごとに規定したウォッシュアウト期間を経た後，組入れ可能（ウォッシュアウト期間：最終投与から少なくとも，長時間作用型ソマトスタチンアナログ（SSA）は 8 週間，ランレオチド slow release 製剤は 4 週間，SOM SC を含む即効型 SSA は 5 日間，ドパミン作動薬及び GH 受容体拮抗剤は 4 週間）。
- 18～80 歳の男女

神経内分泌腫瘍患者

- 転移性の病理組織学的に確認された神経内分泌腫瘍患者であり，CT 又は MRI によって画像診断されている患者
- クロモグラニン A 及び/又はセロトニンの増加がみられる患者
- Karnofsky Performance Status が 60 以上である患者
- 他の SSA で，疾患コントロールが不良である患者
- 薬物治療中の患者については，薬剤ごとに規定したウォッシュアウト期間を経た後，組入れ可能（ウォッシュアウト期：最終投与から少なくとも，長時間作用型 SSA は 8 週間，ランレオチド slow release 製剤は 4 週間，SOM SC を含む即効型 SSA は 2 日間，その他の下痢のコントロールのための即効型薬剤は 2 日間）。
- 18 歳以上の男女

- **主な除外基準（先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者共通）**
  - HbA1c が 10%を超える，血糖値のコントロールが不良な糖尿病患者。
  - 症候性胆石症を有する患者。
  - プロトロンビン時間又は APTT が ULN の 1.3 倍以上である血液凝固異常を有する患者。
  - QTcF が 450 msec を超える QT 延長など，心疾患のリスク因子を有する患者。
  - 肝疾患を有する患者。先端巨大症患者又は肝転移のない神経内分泌腫瘍患者の場合，ALT 又は AST が ULN の 2 倍超，血清クレアチニンが ULN の 2 倍超，血清ビリルビンが ULN の 2 倍超，又は血清アルブミンが基準値下限（LLN）の 0.67 倍未満の患者は組入れから除外した。肝転移を有する神経内分泌腫瘍患者の場合，ALT 又は AST が ULN の 5 倍超の患者は組入れから除外した。

用量及び投与方法

本試験前に SOM 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，計 3 回筋肉内投与した。

すべての被験者は割り付けられた用量群に従い，SOM LAR 20，40，又は 60 mg を月 1 回（28 日を 1 ヵ月とした），計 3 回，臀部に筋肉内投与された。初回投与日は午前 8 時頃に投与し，その後も可能な限り同時刻に投与することとした。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最大 21 日

ベースライン期：7 日間

SOM LAR 投与期：3 ヵ月間（28 日ごとに 1 回，計 3 回）

評価項目

1. 有効性

該当なし

2. 安全性

有害事象，妊娠検査，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，甲状腺機能，甲状腺刺激ホルモン，糖代謝（血糖，インスリン，グルカゴン），HbA1c］，身体検査，バイタルサイン，体重，胆嚢の超音波検査，心電図

3. PK

SOM の血漿中濃度を，バリデートされたラジオイムノアッセイ（定量下限値 150 pg/mL）を用いて測定した。

PK パラメータには，Cmax,day 0-1,1st inj，Ctrough, day28, 1st inj，Ctrough, day28, 2nd inj，Ctrough, day28, 3rd inj，Cmax, 3rd inj，Cmin, 3rd inj，Cavg, day0-28, 3rd inj，AUCday0-28, 3rd inj，FR3rd inj，AR を含めた。

4. PD

- 先端巨大症患者

GH，プロラクチン（PRL），総インスリン様成長因子（IGF）-1，遊離 IGF-1，先端巨大症の症状（リングサイズ，頭痛，発汗，錯感覚，疲労及び骨関節痛）。

- 神経内分泌腫瘍患者

排便回数

5. PK/PD

先端巨大症患者の個々の被験者において，SOM 血漿中濃度と GH 又は IGF-1 との PK/PD 関係を検討するため，inhibitory sigmoid Emax model を用いて Emax，EC50，E0，γ，Emax-E0，及び抑制率を推定した。

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）

  SOM LAR を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

- SOM SC の安全性評価のための SAF

  本試験で SOM LAR の投与前に SOM SC を投与されたすべての被験者とした。

- PK 解析対象集団
  SOM LAR を 3 ヵ月間（月 1 回，計 3 回）投与され，本試験を完了したすべての被験者とした。
- PD 解析対象集団
  SAF と同様に，SOM LAR を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

2. 安全性

すべての安全性解析は SAF を対象集団とした。

- 有害事象
  有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）9.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 9.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。
- 臨床検査，その他の項目
  連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

3. PK

SOM LAR の用量と主要 PK パラメータ（Ctrough day28, 3rd inj，Cmax, 3rd inj，Cmin, 3rd inj，Cavg, day0-28, 3rd inj，AUCday0-28, 3rd inj）との関係を，対数スケールの以下の線形モデルを用いて探索的に検討した。

ln（PK パラメータ）= 切片 + 傾き × ln（用量）+ 誤差

対数変換した PK パラメータを，用量を固定効果，被験者を変量効果とした混合線形モデルを用いて解析した。本モデルでは用量と曝露量の関係が，主に傾きのパラメータによって特徴づけられる。すなわち，傾きのパラメータの値が 1 未満の（又は 1 を超える）場合，比例性を下回る（又は上回る）用量 - 曝露量関係を示す。各 PK パラメータについて，傾きの点推定値とその 90%信頼区間を算出した。40 mg 対 20 mg 並びに 60 mg 対 20 mg の PK 比の点推定値とその 90%信頼区間を標準スケールで提示した。PK パラメータは，各 SOM LAR の用量群ごとに要約した。また，SOM 濃度については，用量群及び測定時点ごとに記述統計量を用いて要約した。

4. PD

先端巨大症患者について，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 値，IGF-1 値及び PRL 値に関して，対応するベースライン値を共変量，用量をカテゴリカル変数として探索的な共分散分析（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。先端巨大症の症状は，用量群ごとにシフト表を用いて要約した。

神経内分泌腫瘍患者については，1 週間あたりの平均 1 日排便回数，及びこのベースラインからの変化率を用量群ごとに要約した。ベースライン後の平均 1 日排便回数に関して，ベースライン平均値を共変量，用量をカテゴリカル変数として探索的な ANCOVA モデルを用いて解析した。また，平均 1 日排便回数のベースラインからの変化率を用いて，同様のモデルを適合させた。

5. PK/PD

先端巨大症患者では，各被験者での SOM 濃度と GH 又は IGF-1 値の関係を検討するため，inhibitory sigmoid Emax model を用いた解析を実施した。

試験成績

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，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 群に無作為に割り付けた。

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。SAF 及び 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 4-24）。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 4-25）。

神経内分泌腫瘍患者では，42 名中 12 名が 20 mg 群，14 名が 40 mg 群，16 名が 60 mg 群に割り付けられ，全被験者が割り付けられた用量の SOM LAR を投与され，SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた（Table 4-24）。SOM LAR を投与された 42 名中 6 名が試験を早期に中止し，36 名が試験を完了した（Table 4-25）。中止した 6 名の中止理由は，3 名が有害事象，2 名が死亡，1 名が同意撤回であった。

Table 4-24　　解析対象集団（C2110 試験，全被験者）

	SOM SC のみ	SOM LAR 20 mg	SOM LAR 40 mg	SOM LAR 60 mg	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
先端巨大症患者	N = 5	N = 10	N = 12	N = 13	N = 40
Safety population		10 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	35 (87.5)
Second safety population	5 (100.0)	9 (90.0)	8 (66.7)	10 (76.9)	32 (80.0)
PK population		10 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	35 (87.5)
PD population		10 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)	35 (87.5)
神経内分泌腫瘍患者	N = 3	N = 12	N = 14	N = 16	N = 45
Safety population		12 (100.0)	14 (100.0)	16 (100.0)	42 (93.3)
Second safety population	3 (100.0)	12 (100.0)	14 (100.0)	16 (100.0)	45 (100.0)
PK population		11 (91.7)	11 (78.6)	14 (87.5)	36 (80.0)
PD population		12 (100.0)	14 (100.0)	16 (100.0)	42 (93.3)

Source：5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.1-2.1

Table 4-25　　被験者の内訳（C2110 試験，全被験者）

Clinical Indication	Disposition Reason	Pasireotide s.c. only (N = 5) n (%)	Pasireotide LAR 20 mg (N = 10) n (%)	Pasireotide LAR 40 mg (N = 12) n (%)	Pasireotide LAR 60 mg (N = 13) n (%)
先端巨大症患者 (N = 40)	Completed	0	10 (100.0)	12 (100.0)	13 (100.0)
	Discontinued	5 (100.0)	0	0	0
	Adverse event(s)	0	0	0	0
	Abnormal laboratory value(s)	5 (100.0)	0	0	0
	Abnormal test procedure result(s)	0	0	0	0
	Unsatisfactory therapeutic effect	0	0	0	0
	Subject's condition no longer requires study drug	0	0	0	0
	Protocol deviation	0	0	0	0
	Subject withdrew consent	0	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0	0
	Administrative problems	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0

Clinical Indication	Disposition Reason	Pasireotide s.c. only (N = 3) n (%)	Pasireotide LAR 20 mg (N = 12) n (%)	Pasireotide LAR 40 mg (N = 14) n (%)	Pasireotide LAR 60 mg (N = 16) n (%)
神経内分泌腫瘍 (N = 45)	Completed	0	11 (91.7)	11 (78.6)	14 (87.5)
	Discontinued	3 (100.0)	1 (8.3)	3 (21.4)	2 (12.5)
	Adverse event(s)	1 (33.3)	0	2 (14.3)	1 (6.3)
	Abnormal laboratory value(s)	0	0	0	0
	Abnormal test procedure result(s)	1 (33.3)	0	0	0
	Unsatisfactory therapeutic effect	0	0	0	0
	Subject' s condition no longer requires study drug	0	0	0	0
	Protocol deviation	1 (33.3)	0	0	0
	Subject withdrew consent	0	0	0	1 (6.3)
	Lost to follow-up	0	0	0	0
	Administrative problems	0	0	0	0
	Death	0	1 (8.3)	1 (7.1)	0

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

先端巨大症患者の SAF（N=35）での年齢の中央値（範囲）は 45.8（25～65）歳であった。性別は男性（65.7%）が女性（34.3%）よりも多く，全被験者が白人であった。全被験者（N=40）のうち，先端巨大症に対する治療歴がある被験者は 35 名（87.5%）であった。先端巨大症に対する治療歴がある 35 名のうち，手術，薬物療法，放射線療法を受けた被験者の割合は，それぞれ 62.9%，97.1%，20.0%であった。

神経内分泌腫瘍患者の SAF（N=42 名）での年齢の中央値（範囲）は 59.5（39~83）歳であった。男性（52.4%）と女性（47.6%）の割合は同程度であり，ほとんどの被験者が白人（92.9%）であ

った。全被験者（N=45）のうち，神経内分泌腫瘍に対する抗悪性腫瘍療法の前治療を受けた被験者の割合は，手術療法が 95.6%，薬物療法が 68.9%，放射線療法が 2.2%であった。

有効性の結果

該当せず。

安全性の結果

1. 先端巨大症患者

SAF（N = 35）では，すべての被験者に Month 3 までに治験薬が 3 回投与された（5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.1-4.1）。

（1）有害事象

有害事象は，SOM LAR 20 mg 群で 7/10 名（70.0%），40 mg 群で 7/12 名（58.3%），及び 60 mg 群で 10/13（76.9%），治験薬との関連を否定できない有害事象はそれぞれ 4/10 名（40.0%），6/12 名（50.0%），及び 7/13 名（53.8%）に認められた。全被験者の発現率が 5%以上であった有害事象をTable 4-27に示す。

Table 4-26　有害事象の概要（C2110 試験，先端巨大症患者，SAF）

	SOM LAR			
	20 mg n (%)	40 mg n (%)	60 mg n (%)	全被験者 n (%)
Acromegaly (N = 35)	10	12	13	35
Deaths	0	0	0	0
Any serious AEs and AEs leading to study drug discontinuation	1 (10.0)	0	2 (15.4)	3 (8.6)
SAEs	0	0	2 (15.4)	2 (5.7)
Discontinued study drug due to AEs	1 (10.0)	0	0	1 (2.9)

Source：5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.3.1-1.3, Table 14.3.1-1.4, Table 14.3.1-1.5

Table 4-27　全被験者で発現率が 5%以上の有害事象（C2110 試験，先端巨大症患者，SAF）

	SOM LAR			
PT	20 mg N = 10 n (%)	40 mg N = 12 n (%)	60 mg N = 13 n (%)	全被験者 N = 35 n (%)
有害事象の合計	7 (70.0)	7 (58.3)	10 (76.9)	24 (68.6)
下痢	3 (30.0)	3 (25.0)	6 (46.2)	12 (34.3)
鼻咽頭炎	2 (20.0)	1 (8.3)	2 (15.4)	5 (14.3)
高血糖	0	1 (8.3)	3 (23.1)	4 (11.4)
腹痛	2 (20.0)	0	1 (7.7)	3 (8.6)
血中ブドウ糖増加	0	2 (16.7)	1 (7.7)	3 (8.6)
血中インスリン減少	1 (10.0)	2 (16.7)	0	3 (8.6)
糖尿病	1 (10.0)	1 (8.3)	1 (7.7)	3 (8.6)
腹部膨満	0	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (5.7)

PT	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 (%)
悪心	1 (10.0)	1 (8.3)	0	2 (5.7)
胆石症	0	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (5.7)
血尿	0	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (5.7)

Source：5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.3.1-1.1
PT は，全被験者の発現率の降順で示す。

試験期間中に死亡した被験者はいなかった。

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。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（以上，各 1 名）であり，このうち，糖尿病（1 名）は治験薬との関連を否定できないと判断された。

投与中止に至った有害事象は，SOM LAR 20 mg 群で 1/10 名（10.0%）に認められ，40 mg 群及び 60 mg 群では認められなかった。SOM LAR 20 mg 群で認められた投与中止に至った有害事象は，糖尿病（1 名）であり，本事象は治験薬との関連を否定できないと判断された。

（2）臨床検査，その他の検査

- いずれの投与群も，ベースラインと比べてコア試験終了時に FPG は増加し，空腹時インスリンは減少した。なお，コア試験終了時の空腹時グルカゴンのベースラインからの変化量は小さく，一貫した傾向は認められなかった。コア試験終了時の HbA1c のベースラインからの変化量（平均値）はいずれの投与群も増加し，その変化量は，60 mg 群で最も大きく，40 mg 群で最も小さかった。
- バイタルサイン，肝機能検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，及び心電図で重大な変化は認められなかった。

2. 神経内分泌腫瘍患者

SAF（N = 42）では，治験薬を 1 回投与した後に中止した被験者が 2 名（20 mg 群 1 名，40 mg 群 1 名），治験薬を 2 回投与した後に中止した被験者が 4 名（40 mg 群 2 名，60 mg 群 2 名）であり，その他の 36 名は Month 3 までに治験薬が 3 回投与された。

（1）有害事象

有害事象は，SOM LAR 20 mg 群で 10/12 名（83.3%），40 mg 群で 11/14 名（78.6%），及び 60 mg 群で 13/16 名（81.3%），治験薬との関連を否定できない有害事象はそれぞれ 6/12 名（50.0%），10/14 名（71.4%），及び 8/16 名（50.0%）に認められた（5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.8）。全被験者で Any grade の発現率が 5%以上であった有害事象をTable 4-29に示す。

Table 4-28 有害事象の概要（C2110 試験，神経内分泌腫瘍患者，SAF）

	SOM LAR			
	20 mg n (%)	40 mg n (%)	60 mg n (%)	全被験者 n (%)
Carcinoid (N = 42)	12	14	16	42
Deaths	1 (8.3)	1 (7.1)	0	2 (4.8)
Any serious AEs and AEs leading to study drug discontinuation	1 (8.3)	4 (28.6)	3 (18.8)	8 (19.0)
SAEs	1 (8.3)	2 (14.3)	2 (12.5)	5 (11.9)
Discontinued study drug due to AEs	1 (8.3)	3 (21.4)	1 (6.3)	5 (11.9)

Source: 5.3.5.2-2-C2110 試験-Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.4，Table 14.3.1-1.5

Table 4-29 全被験者で発現率が 5%以上の有害事象（C2110 試験，神経内分泌腫瘍患者，SAF）

	SOM LAR			
	20 mg N=12	40 mg N=14	60 mg N=16	全被験者 N=42
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	10 (83.3)	11 (78.6)	13 (81.3)	34 (81.0)
下痢	4 (33.3)	4 (28.6)	4 (25.0)	12 (28.6)
疲労	3 (25.0)	3 (21.4)	3 (18.8)	9 (21.4)
腹痛	3 (25.0)	4 (28.6)	1 (6.3)	8 (19.0)
悪心	2 (16.7)	3 (21.4)	2 (12.5)	7 (16.7)
糖尿病	1 (8.3)	3 (21.4)	2 (12.5)	6 (14.3)
頭痛	1 (8.3)	2 (14.3)	3 (18.8)	6 (14.3)
呼吸困難	2 (16.7)	3 (21.4)	1 (6.3)	6 (14.3)
潮紅	3 (25.0)	1 (7.1)	2 (12.5)	6 (14.3)
無力症	2 (16.7)	2 (14.3)	1 (6.3)	5 (11.9)
食欲不振	1 (8.3)	3 (21.4)	1 (6.3)	5 (11.9)
末梢性浮腫	1 (8.3)	3 (21.4)	0	4 (9.5)
脱水	2 (16.7)	0	2 (12.5)	4 (9.5)
高血糖	0	2 (14.3)	2 (12.5)	4 (9.5)
背部痛	0	2 (14.3)	2 (12.5)	4 (9.5)
嘔吐	0	2 (14.3)	1 (6.3)	3 (7.1)
低カリウム血症	0	1 (7.1)	2 (12.5)	3 (7.1)
筋痙縮	1 (8.3)	2 (14.3)	0	3 (7.1)
不眠症	1 (8.3)	0	2 (12.5)	3 (7.1)
咽喉頭疼痛	0	3 (21.4)	0	3 (7.1)

Source：5.3.5.2-2-C2110 試験-14.3.1-1.1

PT は，全被験者の発現率の降順で示す。

試験期間中に 2 名の被験者が死亡した。1 名は 20 mg 群であり，疾患進行により死亡し，1 名は 40 mg 群であり，肝転移の進行により死亡した。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は 20 mg 群で 1/12 名（8.3%），40 mg 群で 2/14 名（14.3%），及び 60 mg 群で 2/16 名（12.5%）に認められた。全被験者で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は疾患進行及び肝転移（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，1 名（60 mg 群）で報告された 2 型糖尿病，高血糖，高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群，口渇，夜間頻尿，及び多飲症であった。

投与中止に至った有害事象は，20 mg 群の 1/12 名（8.3%），40 mg 群の 3/14 名（21.4%），及び 60 mg 群の 1/16 名（6.3%）に認められた。全被験者で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。治験薬との関連を否定されなかった投与中止に至った有害事象は，40 mg 群の腹痛，糖尿病，60 mg 群の血中ブドウ糖増加であった。

（2）臨床検査，その他の検査

- 神経内分泌腫瘍患者で認められた肝酵素増加は，ほとんどが Grade 1 であり，Grade 2 以上は少なかった。2 名（20 mg 群，60 mg 群，各 1 名）で Grade 3 のビリルビン高値が認められた。いずれの被験者もスクリーニング時既に肝機能検査値異常が認められ，コア試験終了時又は最終評価時まで持続した。また，いずれの被験者も疾患進行及び肝転移の進行が認められた。
- いずれの投与群も，ベースラインと比べてコア試験終了時に FPG は増加し，空腹時インスリンは減少した。なお，コア試験終了時の空腹時グルカゴンのベースラインからの変化量は小さく，20 mg 群及び 60 mg 群では減少した。コア試験終了時の HbA1c のベースラインからの変化量（平均値）は，用量の増加に伴って増加する傾向が認められた。
- バイタルサイン，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，及び心電図に重大な変化は認められなかった。

PK の結果

先端巨大症及び神経内分泌腫瘍患者では，SOM LAR を月 1 回，3 回の筋肉内投与後に定常状態に達することが示唆された。SOM の PK 曝露量は個体間変動が大きいものの，先端巨大症患者ではほぼ用量に比例し，神経内分泌腫瘍患者では用量の比例を上回ると考えられた。SOM LAR の投与開始 84 日後の SOM のトラフ血漿中濃度（Ctrough day 28, 3rd inj）の中央値（平均値±標準偏差）は，先端巨大症患者の 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 であり，神経内分泌腫瘍患者の 20 mg，40 mg，及び 60 mg 群で，それぞれ 4.82（5.55 ± 2.01）ng/mL，12.0（16.5 ± 10.2）ng/mL，19.7（25.0 ± 20.5）ng/mL であった。SOM LAR の反復投与後に SOM の著しい累積は認められなかった。

PD の結果

SOM LAR の 3 用量群のいずれでも，GH 及び IGF-1 の抑制作用は，初回投与後に定常状態に達し，その後も維持された。

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，及び PRL の低下が認められた。ANCOVA モデルから得られた SOM LAR 20 mg，40 mg，及び 60 mg 群での最小二乗平均変化は，GH は−13.0 µg/L，−11.4 µg/L，及び−11.8 µg/L，総 IGF-1 は−195.90 µg/L，−276.52 µg/L，及び−248.64 µg/L，遊離 IGF-1 は−0.75 µg/L，−0.78 µg/L，及び−0.75 µg/L，PRL は−14.09 µg/L，−13.00 µg/L，及び−13.12 µg/L であった。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統計学的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。

コア試験終了時の先端巨大症の臨床症状の重症度のスクリーニング時からの改善は，スクリーニング時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。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 名改善）では，20 mg 群及び 40 mg 群（各群 4/7 名改善）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。

神経内分泌腫瘍患者での排便回数については，ベースラインに基づき補正した ANCOVA モデルにより，1 週間あたりの平均 1 日排便回数は試験期間にわたり，20 mg 群 > 40 mg 群 > 60 mg 群の順に高値となる傾向が示された。当モデルでは，平均 1 日排便回数のベースラインからの変化率が，20 mg 群ではベースラインと比較して一貫して増加しており，40 mg 群及び 60 mg 群ではベースラインと比較して減少する傾向が示された。ただし，平均 1 日排便回数の変動は大きかった。

PK/PD の結果

先端巨大症患者での GH 及び IGF-1 に対する SOM の抑制作用（すなわち，曝露量-反応関係）は，inhibitory sigmoid Emax model によって記述された。推定されたベースライン値（Emax）の中央値は，GH は 11 ng/mL，IGF-1 は 569 ng/mL 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 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と同程度であり，SOM の徐放性筋注用製剤と皮下注用製剤で，GH に対する薬理学的効果は同程度であることが示された。

4.2.3 C2110E1 試験（評価資料）

添付資料番号:5.3.5.2-3-C2110E1 試験

本試験はコア試験である C2110 試験（4.2.2 項）の継続試験である。本書では，コア試験である C2110 試験を完了し，本継続試験に参加した被験者での，コア試験と継続試験をとおした長期成績を提示する（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

試験の標題

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

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Petersenn S，他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 17 医療機関（ベルギー，カナダ，ドイツ，ノルウェー，オランダ，米国）

試験期間

2006 年 6 月[redacted]日（最初の被験者のコア試験の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

開発の相

第 I 相

目的

本継続試験の目的は，SOM 徐放性筋注用製剤（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 投与を継続することを可能にすることであった。

試験方法

本継続試験は，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。

3 ヵ月間のコア試験を完了した被験者は，任意で継続試験に参加し，E1 期で月 1 回，3 ヵ月間，SOM LAR を投与された。E1 期を完了した被験者は，治験担当医師の判断により，E2 期でさらに

SOM LAR の月 1 回投与を継続することが可能であった。E2 期の投与期間は固定しなかった。本書では，特記しない限り，継続試験は E1 期及び E2 期の両方を含む。

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（最大 60 mg，最小 20 mg）が可能であった。

治験薬投与を終了又は中止した被験者は，治験薬最終投与日の 56 日後に安全性の追跡調査として評価されることとした。

目標被験者数

該当せず

対象疾患及び主要な組入れ基準

コア試験を完了した被験者は組入れに適格とした。

用量及び投与方法

治験薬は 28 日を 1 ヵ月として，月 1 回 20 mg，40 mg，又は 60 mg を臀部に筋肉内投与された。可能な限り同時刻に投与することとした。

投与（観察）期間

継続投与期 1（E1 期）：3 ヵ月間

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。

評価項目

1. 有効性

該当なし

2. 安全性

有害事象，妊娠検査，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，甲状腺機能，甲状腺刺激ホルモン，糖代謝（血糖，インスリン，グルカゴン），HbA1c］，身体検査，バイタルサイン，体重，胆嚢の超音波検査，心電図

3. PK

SOM の血漿中トラフ濃度を，バリデートされたラジオイムノアッセイ（定量下限値 150 pg/mL）を用いて測定した。

4. PD

- 先端巨大症患者

成長ホルモン（GH），プロラクチン（PRL），総インスリン様成長因子-1（IGF-1），遊離 IGF-1，先端巨大症の臨床症状（リングサイズ，頭痛，発汗，錯感覚，疲労及び骨関節痛）。

GH の 2 時間プロファイルの評価は，治験実施計画書で規定した visit で，SOM LAR 投与後 2 時間以内に 5 回測定した結果の平均値を被験者ごとの GH 値として用いた。

- 神経内分泌腫瘍患者

排便回数（E1 期のみ評価した）。

統計手法

1. 解析対象集団

- コア期安全性解析対象集団（コア期 SAF）

コア試験で SOM LAR を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

- SAF

E1 期で SOM LAR を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

- E2 期 SAF

E2 期で SOM LAR を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

- PK 解析対象集団

継続試験で，SOM LAR を 1 回以上投与され，評価可能な PK を 1 回以上有するすべての被験者とした。

- PD 解析対象集団

継続試験で，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とした。

2. 安全性

- **有害事象**

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）13.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には，MedDRA 日本語版 13.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版を用いて評価した。なお，Grade 5 は使用せず，また，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 grade で重症度を評価した。

- **臨床検査，その他の項目**

連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

3. PK

個体別の SOM 血漿中濃度データをプロットして提示した。

4. PD

先端巨大症患者については，各評価時点の GH，総 IGF-1，遊離 IGF-1，PRL，及びこれらのコア試験ベースラインからの変化率を投与量ごとに要約した。要約統計量は，各評価時点の GH

（≤1 μg/L, >1～≤2.5 μg/L, >2.5～≤5 μg/L, >5 μg/L）及び IGF-1（低値，正常値，高値）に基づき被験者を分類して提示した。先端巨大症の症状は，シフトテーブルを用いて要約した。

神経内分泌腫瘍患者については，コア試験投与開始から 6 ヵ月後までの 1 ヵ月あたりの平均 1 日排便回数，そのコア試験ベースラインからの変化率，及び 1 日排便回数が 4 回未満となった被験者の割合を，用量ごとに要約した。

試験成績

継続試験に参加したのは，先端巨大症患者 29 名及び神経内分泌腫瘍患者 31 名であった。

先端巨大症患者の年齢の中央値（範囲）は 46（25～65）歳であり，男性の割合（69.0%）は女性（31.0%）より高かった。すべての被験者が白人であった。

先端巨大症に対する前治療を受けた被験者は 89.7%であり，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。

神経内分泌腫瘍患者の年齢の中央値（範囲）は 61（39～83）歳であり，男性（51.6%）と女性（48.4%）の割合は同程度であった。ほとんどの被験者が白人（93.5%）であった。

1 名を除く全被験者に腫瘍治療歴があり，最も多くみられたのは外科手術療法（93.5%）であり，次いで薬物療法（74.2%）であった。

有効性の結果

該当せず

安全性の結果

本書では，SAF を対象に，コア試験開始からデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの安全性データを要約する。

1. 先端巨大症患者

（1）有害事象

有害事象は 28/29 名（96.6%），治験薬との関連を否定できない有害事象は 25/29 名（86.2%）に認められた（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.29）。全被験者で発現率が 5%以上であった有害事象をTable 4-30に示す。

Table 4-30　全被験者で発現率が 5%以上の有害事象（C2110E1 試験，先端巨大症患者，SAF）

	SOM LAR			
コア期での用量群	20 mg	40 mg	60 mg	全被験者
	N=18	N=22	N=17	N=29
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	16 (88.9)	19 (86.4)	17 (100)	28 (96.6)
下痢	3 (16.7)	6 (27.3)	9 (52.9)	15 (51.7)
鼻咽頭炎	5 (27.8)	4 (18.2)	6 (35.3)	13 (44.8)

	SOM LAR			
コア期での用量群	20 mg	40 mg	60 mg	全被験者
	N=18	N=22	N=17	N=29
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹痛	5 (27.8)	1 (4.5)	2 (11.8)	8 (27.6)
胆石症	3 (16.7)	3 (13.6)	2 (11.8)	8 (27.6)
背部痛	3 (16.7)	0	3 (17.6)	6 (20.7)
血中ブドウ糖増加	1 (5.6)	4 (18.2)	1 (5.9)	6 (20.7)
糖尿病	2 (11.1)	1 (4.5)	2 (11.8)	5 (17.2)
高血糖	0	2 (9.1)	3 (17.6)	5 (17.2)
悪心	0	3 (13.6)	3 (17.6)	5 (17.2)
気管支炎	2 (11.1)	2 (9.1)	0	4 (13.8)
鼓腸	1 (5.6)	1 (4.5)	2 (11.8)	4 (13.8)
副鼻腔炎	4 (22.2)	1 (4.5)	0	4 (13.8)
関節痛	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (5.9)	3 (10.3)
無力症	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (5.9)	3 (10.3)
便秘	0	1 (4.5)	2 (11.8)	3 (10.3)
コントロール不良の糖尿病	2 (11.1)	0	2 (11.8)	3 (10.3)
浮動性めまい	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (5.9)	3 (10.3)
疲労	0	1 (4.5)	2 (11.8)	3 (10.3)
胃腸炎	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (5.9)	3 (10.3)
頭痛	0	1 (4.5)	2 (11.8)	3 (10.3)
洞性徐脈	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (5.9)	3 (10.3)
回転性めまい	0	2 (9.1)	1 (5.9)	3 (10.3)
腹部膨満	0	1 (4.5)	1 (5.9)	2 (6.9)
上腹部痛	0	1 (4.5)	1 (5.9)	2 (6.9)
先端巨大症	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (6.9)
胆管拡張	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (6.9)
血中インスリン減少	1 (5.6)	1 (4.5)	0	2 (6.9)
咳嗽	0	1 (4.5)	1 (5.9)	2 (6.9)
勃起不全	1 (5.6)	1 (4.5)	0	2 (6.9)
痔核	1 (5.6)	1 (4.5)	0	2 (6.9)
高コレステロール血症	0	1 (4.5)	1 (5.9)	2 (6.9)
低血糖症	1 (5.6)	0	2 (11.8)	2 (6.9)
空腹時血中ブドウ糖不良	2 (11.1)	0	0	2 (6.9)
白血球減少症	2 (11.1)	0	0	2 (6.9)
不規則月経	2 (11.1)	0	0	2 (6.9)
頚部痛	0	0	2 (11.8)	2 (6.9)
腎結石症	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (6.9)
末梢性浮腫	0	1 (4.5)	1 (5.9)	2 (6.9)
変形性関節症	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (6.9)
四肢痛	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (6.9)
肺炎	0	0	2 (11.8)	2 (6.9)

	SOM LAR			
コア期での用量群	20 mg	40 mg	60 mg	全被験者
	N=18	N=22	N=17	N=29
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎仙痛	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (6.9)
歯感染	2 (11.1)	0	0	2 (6.9)
2 型糖尿病	0	1 (4.5)	1 (5.9)	2 (6.9)
尿路感染	1 (5.6)	1 (4.5)	1 (5.9)	2 (6.9)
ビタミン D 欠乏	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (6.9)

Source:5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.21
PT の表示は，全被験者の発現率の降順で示す。

治験薬投与中又は最終投与日の 56 日後までに死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 10/29 名（34.5%）に認められた（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.25）。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-Listing14.3.2-1.2）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/29 名（10.3%）に，洞性徐脈，糖尿病，コントロール不良の糖尿病，下垂体腫瘍，浮動性めまい（各 1 名）が認められた（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.26）。これらの事象のうち，下垂体腫瘍以外は，治験薬との関連を否定されなかった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Listing16.2.7-1.1）。

（2）臨床検査，その他の検査

- 新たに発現又は悪化した血液学的検査値及び血液生化学的検査値異常は，血糖を除き，ほとんどが Grade 1 であった。最も発現率の高かった Grade 3 以上の臨床検査値異常は血糖高値であった（6 名，20.7%）。空腹時の血糖値は投与 3 ヵ月後（継続試験開始時）に増加したが，その後はほぼ一定で推移した。なお，ほとんどの被験者の血糖値は投与 6 ヵ月後までに低値から高値へと変化したが，投与 6 ヵ月以降データカットオフ日までに，低値への回復が認められた。また，HbA1c は投与 3 ヵ月後に増加し，投与 6 ヵ月後にさらに増加した。なお，データカットオフ日までに，約半数の被験者は，HbA1c が低値から高値へ変化したが，投与継続に伴い低値へ回復した被験者も認められた。インスリン及びグルカゴンは，投与 3 ヵ月後に減少したが，その後はいずれもベースライン値へ徐々に回復した。
- 肝酵素（ALT，AST，GGT 又はビリルビン）で Grade 3 以上の異常値は認められなかった。肝機能に関連する有害事象も認められなかった。
- 膵機能は，2 名で Grade 3 のリパーゼ高値が認められたが，次の評価日では消失が確認された。また，1 名で Grade 3 のアミラーゼ高値が最終評価時に認められたが，以降の臨床検査データが入手できず，当該事象の転帰は不明である。試験期間中に有害事象として膵炎の報告はなかった。

- 心電図で QT 間隔延長はほとんど認められず，1 名で QTcF が 500 msec を超え，かつベースラインから 60 msec 以上延長したが，気管支炎の治療のためのモキシフロキサシン併用に起因したものであった。
- 胆嚢の超音波検査では，約 3 分の 1 の被験者で新規所見又はベースラインからの悪化が認められ，ほとんどが，胆石やスラッジであった。
- 尿検査及びバイタルサインに，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2. 神経内分泌腫瘍患者

（1）有害事象

有害事象は 29/31 名（93.5%），治験薬との関連を否定できない有害事象は 21/31 名（67.7%）に認められた（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.29）。全被験者で発現率が 10%以上であった有害事象をTable 4-31に示す。

Table 4-31　全被験者で発現率が 10%以上の有害事象（C2110E1 試験，神経内分泌腫瘍患者，SAF）

	SOM LAR			
	20 mg	40 mg	60 mg	Any dose
	N=8	N=18	N=20	N=31
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	8 (100)	15 (83.3)	19 (95.0)	29 (93.5)
腹痛	5 (62.5)	6 (33.3)	8 (40.0)	16 (51.6)
下痢	2 (25.0)	7 (38.9)	8 (40.0)	13 (41.9)
潮紅	3 (37.5)	4 (22.2)	8 (40.0)	11 (35.5)
悪心	1 (12.5)	3 (16.7)	8 (40.0)	11 (35.5)
背部痛	0	4 (22.2)	7 (35.0)	10 (32.3)
無力症	1 (12.5)	3 (16.7)	5 (25.0)	9 (29.0)
疲労	2 (25.0)	4 (22.2)	5 (25.0)	9 (29.0)
2 型糖尿病	0	5 (27.8)	4 (20.0)	9 (29.0)
食欲減退	1 (12.5)	3 (16.7)	6 (30.0)	8 (25.8)
呼吸困難	2 (25.0)	4 (22.2)	5 (25.0)	8 (25.8)
不眠症	2 (25.0)	1 (5.6)	4 (20.0)	7 (22.6)
鼻咽頭炎	0	2 (11.1)	5 (25.0)	7 (22.6)
頭痛	0	2 (11.1)	6 (30.0)	6 (19.4)
高血糖	1 (12.5)	3 (16.7)	3 (15.0)	6 (19.4)
低カリウム血症	1 (12.5)	0	5 (25.0)	6 (19.4)
嘔吐	0	2 (11.1)	6 (30.0)	6 (19.4)
関節痛	1 (12.5)	2 (11.1)	2 (10.0)	5 (16.1)
胆石症	0	3 (16.7)	2 (10.0)	5 (16.1)
咳嗽	2 (25.0)	1 (5.6)	2 (10.0)	5 (16.1)
脱水	2 (25.0)	0	3 (15.0)	5 (16.1)
筋骨格痛	0	1 (5.6)	4 (20.0)	5 (16.1)
末梢性浮腫	1 (12.5)	3 (16.7)	2 (10.0)	5 (16.1)

	SOM LAR			
	20 mg	40 mg	60 mg	Any dose
	N=8	N=18	N=20	N=31
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
貧血	0	1 (5.6)	3 (15.0)	4 (12.9)
便秘	0	1 (5.6)	3 (15.0)	4 (12.9)
低血糖症	1 (12.5)	0	3 (15.0)	4 (12.9)
筋痙縮	1 (12.5)	2 (11.1)	1 (5.0)	4 (12.9)
動悸	0	2 (11.1)	3 (15.0)	4 (12.9)
口内炎	2 (25.0)	1 (5.6)	1 (5.0)	4 (12.9)
上気道感染	1 (12.5)	1 (5.6)	2 (10.0)	4 (12.9)
体重減少	0	1 (5.6)	3 (15.0)	4 (12.9)

Source:5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.21

PT の表示は，Any dose の発現率の降順

治験薬投与中又は最終投与日の 56 日後までに 3/31 名（9.7%）が死亡した（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.24）。主な死因は，2 名は疾患進行であり，1 名はうっ血性心不全であった。いずれの事象も治験薬との関連を否定された。

重篤な有害事象は 17/31 名（54.8%）に認められた（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.25）。2 名以上に認められた事象は，腹痛（4 名）及び小腸閉塞（3 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 4/31 名（12.9%）に認められた。2 名以上に認められ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腹痛（2 名）であった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Listing14.3.2-1.2）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 7/31 名（22.6%）に認められた（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Table 14.3.1-1.26）。2 名以上に認められた事象はなかった。治験薬との関連を否定されなかった治験薬の投与中止に至った有害事象は，2 型糖尿病，胃腸出血，及び消化管癌（各 1 名）であった（5.3.5.2-3-C2110E1 試験-Listing16.2.7-1.1）。

（2）臨床検査，その他の検査

- 新たに発現又は悪化した血液学的検査値及び血液生化学的検査値異常は，血糖を除き，ほとんどが Grade 1 であった。最も発現率が高かった Grade 3 以上の臨床検査値異常は血糖高値であった（12 名，38.7%）。空腹時の血糖値は投与 3 ヵ月後（継続試験開始時）に増加し，投与 6 ヵ月後にさらに増加したが，投与 12 ヵ月後には減少した。なお，ほとんどの被験者の血糖値は投与 6 ヵ月後までに低値から高値へと変化したが，投与 6 ヵ月以降からデータカットオフ日までに，回復が認められた。また，HbA1c は投与 3 ヵ月後に増加し，投与 6 ヵ月後にさらに増加した。なお，データカットオフ日までに，約半数の被験者は，HbA1c が低値から高値へ変化したが，投与継続に伴い低値へ回復した被験者も認められた。インスリン及びグルカゴンは投与 3 ヵ月後に減少したが，その後はいずれもベースライン値へ 徐々に回復した。

- ALT 又は AST で Grade 3 以上の異常値は認められなかった。Grade 3 の GGT 高値が 4 名，Grade 3 のビリルビン高値が 1 名で認められたが，肝機能に関連する有害事象は認められなかった。
- 膵機能は，2 名で Grade 3 のリパーゼ高値が認められたが，次の評価日では消失が確認された。Grade 3 以上のアミラーゼ高値は認められず，また，試験期間中に有害事象として膵炎の報告もなかった。
- 胆嚢の超音波検査では，約 4 分の 1 の被験者で新規所見又はベースラインからの悪化が認められ，ほとんどが，胆石やスラッジであった。
- 心電図，尿検査及びバイタルサインで，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

PK の結果

個体別のトラフ濃度推移から，先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者のいずれも，継続投与期で用量変更がなかった被験者の大半で SOM の曝露量が維持されると考えられた。特に先端巨大症患者で，継続投与期の SOM の曝露量は用量に依存して増加することが示唆された。しかしながら，各用量での被験者数が限られているため，長期の SOM の用量と曝露量の関係について結論を下すことはできなかった。

PD の結果

1. 先端巨大症患者

投与 3 ヵ月後（コア試験終了時）の評価で，GH 及び IGF-1 の顕著な低下が全用量群で認められ，コア試験の全被験者でのベースラインからの低下率の中央値は，それぞれ 71.3%及び 48.5%であった。これらの改善は継続試験でも維持され，投与 12 ヵ月後の，GH 及び IGF-1 のベースラインからの低下率の中央値は，それぞれ 74.0%及び 49.3%であった。同様に，PRL の改善も認められ，全被験者におけるベースラインからの低下率の中央値は 3 ヵ月後時点で 21.2%であった。これらの GH，IGF-1，及び PRL の改善は，48 ヵ月後まで SOM LAR 投与を継続した被験者でも持続していた。

GH 及び IGF-1 のカテゴリカル解析では経時的改善が示された。

奏効（GH が 2.5 µg/L 以下かつ IGF-1 が基準値範囲内）がみられた被験者の割合は，投与 3 ヵ月後で 37.9%（11/29 名）であった。奏効がみられた被験者の割合は，経時的にわずかに増加し，36 ヵ月後は，60%（12/20 名）であった。

先端巨大症の症状（頭痛，疲労，発汗，骨関節痛，及び錯感覚）は，ベースラインではほとんどの被験者で認められた。多くの被験者は投与 3 ヵ月後に重症度の改善が認められ，継続試験でも概ね良好に維持された。ベースラインで無症状であった被験者の多くは，無症状である状態が維持された。用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2. 神経内分泌腫瘍患者

投与 6 ヵ月後までに，1 日排便回数及び 1 日排便回数が 4 回未満の被験者の割合について， 大きな変化は認められなかった。1 日排便回数が 4 回未満の被験者の割合は，ベースラインでは比較的高く（60%以上），その後の評価では安定していた。

4.3 その他の臨床試験

4.3.1 B2201 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-1-B2201 試験

試験の標題

A multicenter, randomized, crossover, open-label, dose finding study to compare the safety, efficacy and PK/PD relationship of multiple doses of SOM230 (200 µg, 400 µg and 600 µg b.i.d.) and doses of open-label Sandostatin (100 µg t.i.d.) in acromegalic patients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Petersenn S，他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 23 医療機関（ドイツ，オーストラリア，ベルギー，フランス，イタリア，スペイン，スイス，オランダ，イギリス，米国）

試験期間

2004 年 3 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～2005 年 10 月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 先端巨大症患者を対象に，パシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）200 µg，400 µg，及び 600 µg を 1 日 2 回 4 週間，及びオクトレオチド皮下注用製剤（オクトレオチド SC）100 µg 1 日 3 回 4 週間皮下投与したときの成長ホルモン（GH）及びインスリン様成長因子（IGF）-1 に対する影響を評価する。
- SOM の血漿中濃度と GH の関係［薬物動態（PK）／薬力学（PD）関係］を評価する。

副次目的

- 先端巨大症患者を対象に，SOM SC 及びオクトレオチド SC を反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する

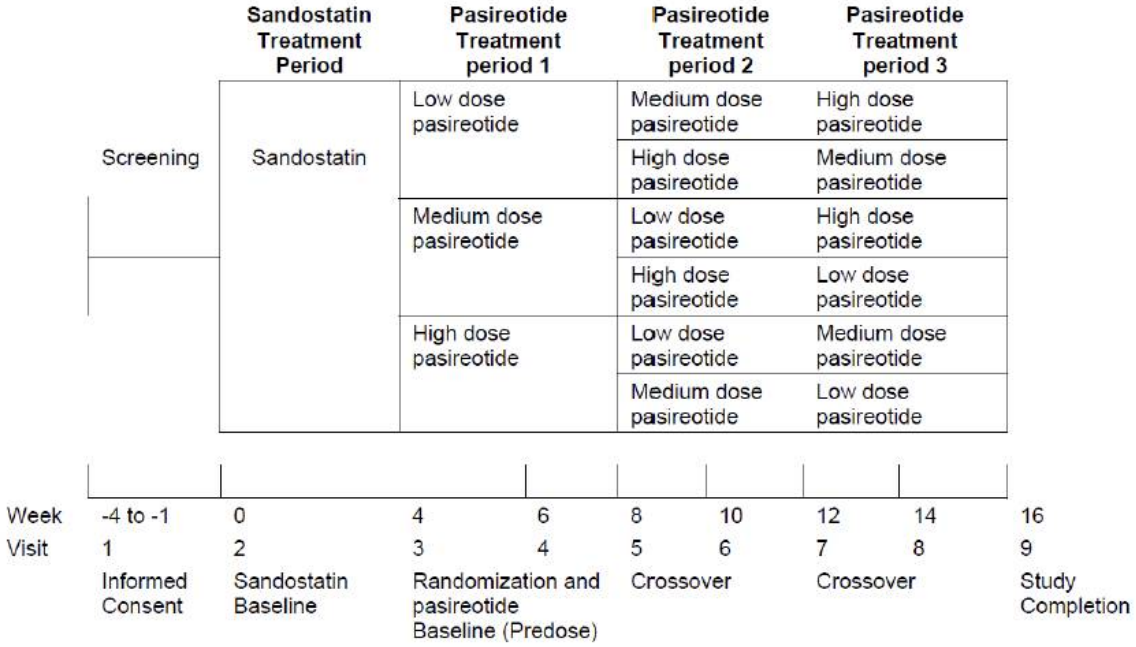
- SOM SC 及びオクトレオチド SC を反復投与したときの先端巨大症の徴候及び症状に対する有効性を評価する
- 腫瘍体積を評価する
- バイオマーカー開発のため，血中及び尿中のタンパク発現の変化を検討する

試験方法

本試験は，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。

本試験は，スクリーニング期，オクトレオチド SC 投与期（28 日間），SOM SC 投与期 1～3 期（各 28 日間）の 5 期で構成された。スクリーニング期を完了し，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。オクトレオチド SC 投与期を完了した被験者は，Figure 4-8に示す 6 つの SOM SC 投与順のいずれかにランダム化され，各用量を 1 日 2 回 28 日間皮下投与された。

Figure 4-8　　試験デザイン（B2201 試験）



Source: 5.3.5.4-1-B2201 試験-Figure 9-1

Sandostatin : オクトレオチド SC，pasireotide : SOM SC

目標被験者数

目標組入れ被験者数：60 名

目標完了被験者数：48 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 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
    - GH（2 時間以内に 5 回測定した GH の平均値）が 5 μg/L 超（又は経口ブドウ糖負荷試験後の GH が 1 μg/L 未満に抑制されない）
    - IGF-1 が高値（性別及び年齢別の基準値上限を超える）
  - 年齢 18 歳以上 80 歳未満の男女
  - 過去に先端巨大症の薬物治療を受けた患者は，薬剤ごとに規定したウォッシュアウト期間を経た後，組入れ可能（ウォッシュアウト期：最終投与から少なくとも長期作用型ソマトスタチンアナログは 16 週間，オクトレオチド SC は 1 週間，ドパミン作動薬及び GH 受容体拮抗薬は 4 週間）

用量及び投与方法

- オクトレオチド SC 投与期：オクトレオチド SC 300 μg, 1 日 3 回（100 μg/回）皮下投与
- SOM SC 投与期：SOM SC 400 μg，800 μg，又は 1200 μg 1 日 2 回（200 μg/回，400 μg/回，又は 600 μg/回）皮下投与

投与（観察）期間

- オクトレオチド SC 投与期：28 日間
- SOM SC 投与期：84 日間（各期：28 日間×3 期）

評価項目

- **有効性**
  - 主要評価項目
    SOM SC 投与期 1 及び投与期 3 終了時の循環血中 GH 及び IGF-1 に基づく奏効が認められた被験者の割合（奏効率）とした。奏効は，以下の両基準を達成した場合と定義した。
    - GH が 2.5 μg/L 以下
    - IGF-1 が性別及び年齢別の基準値範囲内（正常値）
  - 主要な副次的評価項目
    - GH が 2.5 μg/L 以下の被験者の割合
    - IGF-1 が正常値の被験者の割合
    - GH 及び IGF-1 のベースラインからの変化量
    - 先端巨大症の臨床症状及び徴候（頭痛，疲労，発汗，骨関節痛，手根管症候群，及び錯感覚の 5 段階の重症度スコア評価，眠気の Epworth 眠気尺度［うとうとする可能性の 4 段階尺度］による評価）のベースラインからの変化
    - MRI で測定した腫瘍体積のベースラインからの変化量

なお，GH に関する有効性評価は，評価 visit の治験薬投与後に 3 回測定した結果の平均値，IGF-1 に関する有効性評価は，評価 visit の治験薬投与前に 2 回測定した結果の平均値をそれぞれ，被験者ごとの各 visit の GH 及び IGF-1 値として用いた。

- **安全性：**
  有害事象，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，身体検査，胆嚢超音波検査，下垂体腺腫の MRI
- **PK：**
  - SOM 血漿中濃度（採血：SOM SC 投与期各期（1～3 期）の Week 2 及び 4 の投与前，朝の投与 1 及び 2 時間後）。
- **PD：**
  - GH 及びプロラクチン（PRL）（採血：オクトレオチド SC 投与期及び SOM SC 投与期各期（1～3 期）の投与開始日，最終投与日の投与前後 6 時間半）
  - 総及び遊離 IGF-1，TSH，T4 及びインスリン様成長因子結合蛋白（IGFBP）-3（採血：オクトレオチド SC 投与期及び SOM SC 投与期各期（1～3 期）の投与開始日，最終投与日の投与前に 2 回）

統計手法

- **有効性：**
  有効性の主要及び副次解析は，有効性解析可能集団（EAP）を対象とした。奏効率は，用量及び投与順序を固定効果，被験者をランダム効果として，一般化線形混合モデルを用いてモデル化した。
- **安全性：**
  安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）8.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 8.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，軽度，中等度，高度の 3 grade で評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
- **PK：**
  ノンコンパートメント法で SOM の PK パラメータを算出した。
- **PK/PD：**
  - **GH：**各被験者の SOM 血漿中濃度と GH の関係を inhibitory sigmoid Emax model を用いて解析した。
  - **IGF-1：**SOM SC 投与期 1～3 期のベースラインからの最大抑制率（%）を算出した。

試験成績

本試験には，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 及び 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 名を SAF の対象とし，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 EAP の対象とした。

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，7 名が SOM SC 投与期に試験を中止し，53 名は試験を完了した。最も多かった中止理由は，有害事象であった（Table 4-32）。

Table 4-32　　被験者の内訳（B2201，ITT population）

	SMS Only	Sequence 1	Sequence 2	Sequence 3	Sequence 4	Sequence 5	Sequence 6	
		L-M-H	L-H-M	M-L-H	M-H-L	H-L-M	H-M-L	Total
Disposition	N=1	N=10	N=11	N=9	N=10	N=9	N=11	N=61
Reason	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed	0	10 (100)	10 (90.9)	7 (77.8)	7 (70.0)	8 (88.9)	11 (100)	53 (86.9)
Discontinued	1 (100)	0	1 (9.1)	2 (22.2)	3 (30.0)	1 (11.1)	0	8 (13.1)
Adverse events	1 (100)	0	1 (9.1)	1 (11.1)	2 (20.0)	0	0	5 (8.2)
Protocol deviation	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (1.6)
Withdrew consent	0	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)	0	0	2 (3.3)

Source: 5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.1-1.1

'SMS-Only': オクトレオチド SC を投与されたが，SOM SC を投与されなかった被験者

L=Low dose (SOM SC 200 µg b.i.d.), M=Medium dose (SOM SC 400 µg b.i.d.), H=High dose (SOM SC 600 µg b.i.d.)

SAF 全体（N=60）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，人種は白人が約 9 割を占めた。先端巨大症診断からの期間は 5 年未満が約 7 割であり，下垂体手術歴ありの被験者が約 6 割を占めた。

有効性の結果

- 主要評価項目

＜投与期 1 終了時の奏効率＞

オクトレオチド SC 投与期終了時の奏効率は 8.6%であり，続く SOM SC 投与期 1 での SOM SC200 µg，400 µg，及び 600 µg を 1 日 2 回，4 週間投与後の奏効率は，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 µg 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。

＜投与期 3 終了時までの奏効率＞

投与期 3 終了時の全体の奏効率は 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 期終了時併合での奏効率は，600 µg（31.5%，17/54 名），400 µg（24.1%，13/54 名），200 µg（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 µg 及び 600 µg 投与期終了時の奏効率は，200 µg 投与期終了時と比較して有意に高かった。

- 主要な副次評価項目
  - 用量ごとの投与期 1～3 期終了時併合での，GH が 2.5 µg/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，いずれも奏効率と同様に，600 µg，400 µg，200 µg の順に高かった。
  - オクトレオチド SC 投与期終了時の GH の，オクトレオチド SC 投与前からの平均変化量は−18.31 µg/L であり，SOM SC 投与期 3 終了時の全体での GH の，SOM SC 投与前（オクトレオチド SC 投与後）からの平均変化量は−2.10 µg/L であった。オクトレオチド SC 投与期終了時の IGF-1 の，オクトレオチド SC 投与前からの平均変化量は−203.42 µg/L であり，SOM SC 投与期 3 終了時の全体での IGF-1 の，SOM SC 投与前（オクトレオチド SC 投与後）からの平均変化量は−75.97 µg/L であった。
  - 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，及び錯感覚の重症度スコアによる評価では，試験終了時の症状がない又は軽度の被験者の割合は，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。Epworth 眠気尺度による眠気の評価では，ベースライン時にうとうとする可能性は「ほとんどない」又は「少しある」であった被験者が多く，試験終了時のベースラインからの変化は認められなかった。
  - 試験終了時に，腫瘍体積のベースラインからの 20%を超える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。

安全性の結果

治験薬投与期間の中央値は，オクトレオチド SC 100 µg 投与が 29.0 日，SOM SC 全体で 88.0 日（SOM SC 200 µg，400 µg，600 µg，いずれも 29.0 日）であった。

（1）有害事象

有害事象は，オクトレオチド SC 100 µg 投与で 36/60 名（60.0%），SOM SC 200 µg 投与で 28/57 名（49.1%），400 µg 投与で 35/58 名（60.3%），600 µg 投与で 33/57 名（57.9%），副作用はそれぞれ 30/60 名（50.0%），20/57 名（35.1%），20/58 名（34.5%），21/57 名（36.8%）に認められた（5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.3.1-1.8）。SOM SC 全体で発現率が 5%以上の有害事象を Table 4-33に示す。

Table 4-33 SOM SC 全体で発現率が 5%以上の有害事象（B2201 試験，SAF）

	オクトレオチド SC 100 µg tid N=60	SOM SC			
		200 µg bid N=57	400 µg bid N=58	600 µg bid N=57	SOM SC 全体 N=60
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
合計	36 (60.0)	28 (49.1)	35 (60.3)	33 (57.9)	52 (86.7)
悪心	9 (15.0)	2 (3.5)	8 (13.8)	12 (21.1)	19 (31.7)
下痢	21 (35.0)	3 (5.3)	8 (13.8)	7 (12.3)	14 (23.3)
頭痛	5 (8.3)	3 (5.3)	2 (3.4)	4 (7.0)	9 (15.0)
腹痛	5 (8.3)	2 (3.5)	4 (6.9)	2 (3.5)	8 (13.3)
鼓腸	5 (8.3)	2 (3.5)	1 (1.7)	3 (5.3)	6 (10.0)
血中ブドウ糖増加	1 (1.7)	2 (3.5)	1 (1.7)	2 (3.5)	5 (8.3)
浮動性めまい	1 (1.7)	0	1 (1.7)	4 (7.0)	5 (8.3)
回転性めまい	2 (3.3)	2 (3.5)	0	3 (5.3)	4 (6.7)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.5)	4 (6.7)
糖尿病	0	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	3 (5.0)
背部痛	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.4)	0	3 (5.0)
気管支炎	0	0	2 (3.4)	1 (1.8)	3 (5.0)
鼻咽頭炎	2 (3.3)	1 (1.8)	0	2 (3.5)	3 (5.0)

Source: 5.3.5.4-1-B2201 試験-Table 14.3.1-1.1
PT は，SOM SC 全体の発現率の降順で示す。

投与期間中に死亡した被験者はいなかった。

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）。

投与中止に至った有害事象は，SOM SC 投与時に 4 名［200 µg 投与 1/57 名（1.8%），400 µg 投与 3/58 名（5.2%）］に認められた。2 名以上で報告された投与中止に至った有害事象はなかったが，400 µg 投与で報告された糖尿病，グリコヘモグロビン増加，胃腸障害，悪心，傾眠（各 1 名）は治験薬との関連を否定できないと判断された。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 新規に発現又は悪化した臨床検査値異常のほとんどは Grade 1 及び 2 であった。最も発現率の高かった臨床検査値異常は血糖高値であり，特に，SOM SC 600 µg 投与で他の投与と比べて高かった。空腹時の血糖高値は，主に SOM SC 投与前に高血糖又は糖尿病の既往があった被験者で多く認められたが，いずれの被験者も適切な糖尿病治療により管理可能であった。
- 4 週間のオクトレオチド SC 投与期間後に，新たに胆石が認められた被験者はいなかったが，11 名に新たにスラッジが認められた。また，12 週間の SOM SC 投与期間後に，2 名に新たに胆石が，6 名に新たにスラッジが認められた。

- 心電図で一定の傾向は認められなかった。なお，1 名に徐脈が認められ，治験薬との関連を否定できないと判断されたが，その重症度は軽度であり，特に処置を要することなく，心拍数値は正常化した。

PK/PD の結果

- **PK**

投与前（0 時間），投与 1 及び 2 時間後の PK 採血スケジュールにおいて，最高濃度は大部分が投与 1 時間後に認められた。SOM 曝露量の各 PK パラメータは，Week 2 と Week 4 で同程度であった。これらのデータから，SOM は投与 2 週間以内に定常状態に達し，同用量で 4 週間の投与期間は定常状態が維持されることが示された。PK 曝露量はほぼ用量に比例して増加した。

- **PK/PD（GH 値）**

すべての奏効例及び非奏効例の過半数で，SOM と GH の関係性は Emax model により記述された。非奏効例と比較して，奏効例は算出された GH 抑制率が高く［奏効例：88.8 ± 9.2%，非奏効例：70.0 ± 21.4%，p<0.001］，EC50 は低く［奏効例：1.89 ± 1.54 ng/mL，非奏効例：4.08 ± 6.48 ng/mL，p=0.144］，ベースライン GH が低かった［奏効例：12.5 ± 10.5 ng/mL，非奏効例：50.2 ± 99.7 ng/mL，p=0.098］。奏効例において GH 値が 2.5 µg/L に達する SOM の有効濃度（Ceffective）は 5.09 ± 4.19 ng/mL と推定された。

4.3.2 B2201E1 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-2-B2201E1 試験

本試験はコア試験である B2201 試験（4.3.1 項）の継続試験である。

試験の標題

Extension to a multi-center, randomized, crossover, open label, dose finding study to compare the safety, efficacy, and PK/PD relationship of multiple doses of pasireotide ([SOM230] 200, 400, and 600 µg b.i.d.) and doses of open label Sandostatin® (100 µg t.i.d.) in acromegalic patients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Petersenn S，他

治験実施医療機関

[redacted]他，計 10 医療機関（ドイツ，オーストラリア，ベルギー，フランス，イタリア，スイス，米国）

試験期間

2004 年 8 月[redacted]日（最初の被験者の本試験への登録日）～2013 年 12 月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 先端巨大症患者を対象に，パシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）の長期投与時の安全性及び有効性を評価する

副次目的

- 先端巨大症患者を対象に，SOM の薬物動態（PK）を評価する。
- バイオマーカー開発のため，血中及び尿中の遺伝子発現及びタンパク質の変化を検討する。

試験方法

本試験は，コア試験を完了し，SOM SC 200 µg，400 µg，又は 600 µg（1 日 2 回皮下投与）のいずれかの用量で，奏効又は臨床的に意味のある改善が認められた先端巨大症患者を対象に，SOM SC 長期投与時の有効性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，継

続試験である。本試験は SOM SC 投与期間を固定せず，SOM SC が市販される，又は治験依頼者が SOM SC の開発を中止するいずれか早い時点まで投与継続可能とした。すべての被験者は，安全性又は忍容性に問題がなく，かつ効果が認められる限り SOM SC の投与を継続した。

目標被験者数

目標被験者数：該当なし

コア試験を完了した被験者とし目標被験者数は設定しなかった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

コア試験の SOM SC の各投与期で SOM SC 200 µg，400 µg，又は 600 µg のいずれかの用量を 1 日 2 回，28 日間投与後に奏効又は臨床的に意味がある改善が認められた先端巨大症患者を対象とした。

- 奏効は，以下の両基準を達成した場合と定義した。
  - 成長ホルモン（GH）が 2.5 µg/L 以下
  - インスリン様成長因子（IGF）-1 が性別及び年齢別の基準値範囲内（正常値）
- 臨床的に意味のある改善は，上記定義の奏効は達成しないものの，GH 及び IGF-1 の低下が認められ，治験責任医師又は分担医師と治験依頼者が臨床的に意味があると判断する場合と定義した。

- **主な選択基準**
  - 年齢 18 歳以上 80 歳未満の男女
  - Karnofsky Performance Status スコアが 60 以上の患者
- **主な除外基準**
  - 心臓疾患，症候性胆石症，肝臓疾患，臨床的に意味のある臨床検査値異常を有する患者
  - コア試験で SOM SC 投与中止後もグルコース不耐性又は糖尿病が消失しなかった患者

用量及び投与方法

SOM SC 400 µg，800 µg，又は 1200 µg 1 日 2 回（200 µg/回，400 µg/回，又は 600 µg/回）皮下投与

投与（観察）期間

本試験は SOM SC 投与期間を固定せず，SOM SC が市販される，又は治験依頼者が SOM SC の開発を中止する，いずれか早い時点まで投与継続可能とした。

評価項目

- **有効性：**
  - 主要評価項目：Month 6（コア試験での SOM SC 投与開始から 9 ヵ月後）での奏効が認められた被験者の割合（奏効率）。奏効は以下の両基準を達成した場合と定義した。

- 評価 visit の治験薬投与後に 4 回測定した GH の平均値が 2.5 μg/L 以下
- 評価 visit の治験薬投与前に 2 回測定した IGF-1 の平均値が性別及び年齢別の基準値範囲内（正常値）

- 副次的評価項目：先端巨大症の臨床症状及び徴候（頭痛，疲労，発汗，骨関節痛，手根管症候群，及び錯感覚の 5 段階の重症度スコア評価，眠気の Epworth 眠気尺度［うとうとする可能性の 4 段階尺度］による評価）のベースラインからの変化，腫瘍体積のベースラインからの 20%以上の縮小までの期間

- **安全性：**有害事象，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，身体検査，胆嚢超音波検査
- **PK：**SOM 血漿中濃度［治験実施計画書改訂 1（改訂日 2007 年 5 月 25 日）まで実施］2 週ごとの投与前（0），投与 1 及び 2 時間後
- **薬力学（PD）：**GH，プロラクチン（PRL），総及び遊離 IGF-1，遊離チロキシン（T4），TSH

統計手法

- **有効性：**
  主要評価項目：本継続試験での 6 ヵ月間の投与後（コア試験の SOM SC 投与開始時を Month 0 とした場合の Month 9）での奏効率及び 95%信頼区間（CI）を提示した。
- **安全性：**
  安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）16.0 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 16.0 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 2.0 版を用いて評価した。なお，重症度は，軽度，中等度，高度の 3 grade で評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
  本書では，B2201E1 試験の SAF を対象に，B2201 試験，B2201E1 試験の検査・観察終了日までの SOM SC 投与時の安全性データを要約した。
- PK：SOM 血漿中濃度を用量別，評価時期別に要約した。
- PK/PD：各被験者の SOM 血漿中濃度と GH の関係を評価するため，inhibitory sigmoid Emax model を用いたコンパートメント解析を実施した。

試験成績

本試験には，B2201 試験を完了した被験者のうち，30 名が組み入れられ，30 名全員が有効性解析及び SAF の対象となった。30 名中 15 名は試験を早期に中止し，15 名は完了した。中止した被験者での最も多かった中止理由は，効果不十分（8 名）であった（Table 4-34）。

Table 4-34 被験者の内訳（B2201E1 試験，ITT population）

	Pasireotide s.c. overall N=30	
Disposition reason	n	(%)
Completed	15	(50.0)
Discontinued	15	(50.0)
AE(s)	3	(10.0)
Abnormal laboratory value(s)	1	(3.3)
Unsatisfactory therapeutic effect	8	(26.7)
Patient withdrew consent	3	(10.0)

Source: 5.3.5.4-2-B2201E1 試験-Table 14.1-1.1

SAF 全体（N=30）での年齢の中央値（範囲）は 45.0（21～84）歳であり，男性の割合が約 5 割，人種は白人が約 9 割を占めた。先端巨大症診断からの期間は 5 年未満が約 6 割であり，下垂体手術歴ありの患者が約 6 割を占めた（5.3.5.4-2-B2201E1 試験 interim CSR-Table 14.1-3.1～Table 14.1-3.4）。

有効性の結果

SOM SC の投与 9 ヵ月後（コア試験 3 ヵ月+本継続試験 6 ヵ月）の有効性評価が実施された被験者での奏効率は，23.1%（6/26 名，95%CI：9.0%，43.6%）であった。投与 9 ヵ月後の 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。

コア試験の投与開始時から継続試験での最終評価時までに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。

先端巨大症の臨床症状は，コア試験終了時に症状がない又は重症度が軽度の被験者の割合は 50%以上であり，継続試験でも同程度の割合が維持された。

安全性の結果

SAF 全体（N=30）での，コア試験のベースラインからの治験薬投与期間の中央値は 22.7 ヵ月であった。

（1）有害事象

- 有害事象及び副作用は SAF 全被験者 30 名で認められた。SAF 全被験者で発現率が高かった有害事象は，悪心，下痢（各 50.0%），腹痛（26.7%），鼓脹，頭痛（各 23.3%），貧血，背部痛，便秘，浮動性めまい，鼻咽頭炎（各 20.0%）であった。
- 投与期間中に死亡した被験者はいなかった。

- 重篤な有害事象は 8 名（26.7%）で認められたが，2 名以上に発現し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。
- 投与中止に至った有害事象は 4 名（13.3%）に認められ，その内訳は，糖尿病が 2 名，慢性胆嚢炎及び結腸癌が 1 名，高血糖が 1 名であった。結腸癌及び高血糖以外はいずれも治験薬との関連を否定できないと判断された。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- 臨床検査では，被験者間のばらつきがあったものの，全体として重大な変化は認められなかった。空腹時の血糖値は SOM SC 投与開始後に増加し，その後，経時的に減少する傾向が認められた。
- バイタルサインでは，臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 心電図では，17 名になんらかの異常が認められたが，ほとんどの被験者で心電図異常に関する有害事象は認められなかった。1 名に軽度の徐脈の有害事象が認められた。
- 最終評価時までに 11 名（37.9%）に胆石が認められた。うち 5 名には胆石症の既往があった。

PK/PD の結果

SOM の曝露量は，用量を変更しなかった被験者では安定しており，本継続試験で用量を増減した被験者では曝露量は用量に依存して変化したと考えられる。しかしながら，各用量の被験者数は少なかった。SOM の GH に対する抑制作用は Emax model で記述され，有効性は用量に依存することが示された。PD パラメータの推定値はコア試験の結果と類似していた。先端巨大症患者における生化学的な GH 及び IGF-1 の制御は，長期間にわたって維持された 。

4.3.3 B2103 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-3-B2103 試験

試験の標題

A randomized, crossover, double-blind, study to compare the efficacy of single doses of SOM230 (100 µg and 250 µg) and a standard dose of Sandostatin® (100 µg) in acromegalic patients

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Lamberts WJS

治験実施医療機関

Erasmus Medical Center，1 医療機関（オランダ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の患者のスクリーニング日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 先端巨大症患者を対象に，パシレオチド皮下注用製剤（SOM SC）100 µg 及び 250 µg の単回投与による循環血中の成長ホルモン（GH）に対する影響を，オクトレオチド皮下注用製剤（オクトレオチド SC）100 µg の単回投与と比較する。

副次目的

- SOM SC（100 µg 及び 250 µg）とオクトレオチド SC（100 µg）単回投与の安全性及び忍容性を比較する。
- SOM SC（100 µg 及び 250 µg）とオクトレオチド SC（100 µg）の循環血中の GH に対する作用時間（DOA）を比較する。

試験方法

本試験は，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。

本試験は，スクリーニング期，コントロール日，投与期，試験完了評価日で構成された（Table 4-35）。スクリーニング期を完了し，組入れ基準に合致した被験者は，コントロール日（Day 0）に，前治療なしの状態で有効性評価が実施された。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 のいずれかを皮下投与された。各期では，事前検査，有効性及び安全性評価のために採血した。また，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。

Table 4-35　　試験デザイン（B2103 試験）

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
		1 期	2 期	3 期	
Days -21 ～ -3 Visit 1	Day 0 Visit 2	Days 1/2 Visit 3	Days 8/9 Visit 4	Days 15/16 Visit 5	Day 17 Visit 6

Source: 5.3.5.4-3-B2103 試験-Table 9-1

目標被験者数

目標組入れ被験者数：12 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **主な選択基準：**
  - 以下の両基準を満たす，経口ブドウ糖負荷試験後の GH が 1 µg/L 未満に抑制されない下垂体腺腫による先端巨大症患者
    - 2 時間で 5 回測定した GH の平均値が 5 µg/L を超える
    - インスリン様成長因子（IGF）-1 が性別及び年齢別の基準値上限を超える（高値）
  - 年齢 18 歳以上 75 歳以下の男女
  - 過去に先端巨大症の薬物治療を受けた患者は，薬剤ごとに規定した期間のウォッシュアウト期後に組入れ可能（ウォッシュアウト期：最終投与から少なくとも長時間作用型ソマトスタチンアナログは 4 ヵ月間，オクトレオチド SC は 1 週間，ドパミン作動薬及び GH 受容体拮抗剤は 1 ヵ月間）。

用量及び投与方法

SOM SC 100 µg，250 µg，又はオクトレオチド SC 100 µg を午前 7～9 時の間に皮下投与した。

投与（観察）期間

投与期：17 日間（各期：48 時間×3 期）

評価項目

- **有効性：**

- GH（採血：1～3 期の治験薬投与 30 分前，1 分前，投与 24 時間後は 1 時間ごと，投与 48 時間後）

- **安全性：**有害事象，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，身体検査
- **薬物動態（PK）：** SOM 及びオクトレオチド血漿中濃度（5.3.5.4-3-B2103 試験 PK/PD report に記載）
- **薬力学（PD）：**
  - インスリン，血糖，インスリン様成長因子結合蛋白（IGFBP）-1（採血：昼食 30 分前，1 分前，昼食後 2 時間は 30 分ごと）
  - 総 IGF-1，遊離 IGF-1（採血：投与 30 分前，投与 24 及び 48 時間後）

統計手法

- **有効性：**循環血中 GH 及び治験薬の GH に対する DOA は，グラフ及び探索的統計手法を用いて，3 つの投与法（オクトレオチド SC 1 用量及び SOM SC 2 用量）を比較した。GH プロファイルから得られた血中濃度時間曲線下面積（AUC0-24h）には，被験者を変量効果として，混合効果モデルを用いた。また，治験薬投与による DOA を反応として，治験薬・用量及び投与期間を固定効果として，混合効果モデルを適用した。
- **安全性：**安全性は，安全性解析対象集団（SAF）を対象に評価した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）12.1 版を，有害事象の日本語への翻訳には MedDRA 日本語版 12.1 版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で評価した。有害事象は，発現被験者数及び発現率を算出した。また，臨床検査，その他の項目については，連続変数は記述統計量を，カテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を算出した。
- **PK：**PK は別報告書とした。
- **PD：**PD パラメータに対する治験薬の効果を，記述統計量及びグラフを用いて評価した。

試験成績

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。中止例はいなく，12 名全員が試験を完了した（5.3.5.4-3-B2103 試験-Table 14.1-1.1）。

SAF 全体（N=12）での年齢の中央値は 41.5 歳であり，男性の割合が 5 割，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，下垂体手術歴ありの患者が 1 名のみあった。

有効性の結果

12 名の被験者へのオクトレオチド SC 及び 2 用量の SOM SC 投与後の，GH の AUC0-24h から，以下の 3 パターンの GH 低下効果が認められた。

- 8 名では，オクトレオチド SC 及び SOM SC 250 μg 投与後の低下は同程度であり，これらと比べて SOM SC 100 μg 投与後は概して小さかった。
- 1 名では，2 用量の SOM SC 投与後の低下はいずれも，オクトレオチド SC 投与後よりも小さかった。
- 3 名では，オクトレオチド SC 投与後の GH 低下は，2 用量の SOM SC 投与後よりも小さかった。3 名中 1 名では，オクトレオチド SC 投与後の低下は認められなかった。

全被験者（N=12）から得られたデータの解析では，オクトレオチド SC 100 μg と SOM SC 250 μg 投与後の 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。

本試験は被験者数が少なく，被験者ごとの 3 つの投与法での GH 低下の持続時間は，5 時間未満から 24 時間超と異なったため，DOA を正確に算出することは困難であった。しかしながら，併合データの解析では，SOM SC 250 μg 投与後は，オクトレオチド SC 投与後より GH 低下が長時間持続することが示唆された。

投与 48 時間後に遊離 IGF-1 が 25%を超えて低下した被験者は，SOM SC 100 μg 投与後は 12 名中 4 名，SOM SC 250 μg 投与後は 12 名中 6 名であったのに対し，オクトレオチド SC 100 μg 投与後は 12 名中 1 名のみであった。

安全性の結果

（1）有害事象

- 有害事象は 12 名全員で発現し，投与別の発現率はいずれも 41.7%（5/12 名）であった。2 名以上で発現した有害事象は貧血（SOM SC 100 μg：4 名，SOM SC 250 μg：0 名，オクトレオチド SC 100 μg：3 名）のみであった。報告されたいずれの事象も，その重症度は軽度であった。
- 死亡，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

（2）臨床検査，その他の検査項目

- バイタルサイン，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，及び心電図に重大な変化は認められなかった。

PD の結果

- 食後インスリンの AUC（平均値）は，オクトレオチド SC 群ではコントロール日と比べ減少し，SOM SC 100 及び 250 μg 群ではコントロール日と比べわずかに増加した。
- 食後血糖値の AUC（平均値）は，3 投与群ともに，コントロール日と同程度であった。