

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] シグニフォーLAR筋注用キット10 mg、同筋注用キット20 mg、
同筋注用キット30 mg、同筋注用キット40 mg
[一 般 名] パシレオチドパモ酸塩
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 6 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、シグニフォーLAR筋注用キット 20 mg 及び同筋注用キット 40 mg の一部変更承認申請並びにシグニフォーLAR筋注用キット 10 mg 及び同筋注用キット 30 mg の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

シグニフォーLAR筋注用キット 10 mg 及び同筋注用キット 30 mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされ、シグニフォーLAR筋注用キット 10 mg、同筋注用キット 20 mg、同筋注用キット 30 mg 及び同筋注用キット 40 mg の本申請に係る効能・効果及び用法・用量の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 30 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg、②同筋注用キット 20 mg、③同筋注用キット 30 mg、④同筋注用キット 40 mg
- [一 般 名] パシレオチドパモ酸塩
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 6 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にパシレオチドパモ酸塩 17.1、32.9、49.4 又は 65.8 mg（パシレオチドとして 12.5、24、36 又は 48 mg）を含有する用時懸濁注射剤
- [申 請 区 分] ①③医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
②④医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号（24 薬）第 262 号、平成 24 年 2 月 15 日付け薬食審査発 0215 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のクッシング病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

①③

クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

②④

1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善

先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

2. クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

（下線部追加）

[用法及び用量]

①③

通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40 mg とする。

②④

先端巨大症・下垂体性巨人症の場合

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

クッシング病の場合

通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40 mg とする。

(下線部追加・変更)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 29 年 12 月 28 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg、②同筋注用キット 20 mg、③同筋注用キット 30 mg、④同筋注用キット 40 mg
- [一 般 名] パシレオチドパモ酸塩
- [申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 6 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にパシレオチドパモ酸塩 17.1、32.9、49.4 又は 65.8 mg（パシレオチドとして 12.5、24、36 又は 48 mg）を含有する用時懸濁注射剤

[申請時の効能・効果] ①③

クッシング病

②④

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

2. クッシング病

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] ①③

クッシング病の場合

通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎、臀部筋肉内に注射する。
患者の病態に応じて適宜増量し、最高用量は 40 mg とする。

②④

先端巨大症・下垂体性巨人症の場合

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

クッシング病の場合

通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎、臀部筋肉内に注射する。
患者の病態に応じて適宜増量し、最高用量は 40 mg とする。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ノバルティスファーマ社（スイス）により創製されたソマトスタチンアナログであるパシレオチドパモ酸塩を有効成分とする注射剤であり、本邦においては、2016年9月に本剤 20 mg、40 mg 及び 60 mg が「下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）」を効能・効果として承認されている。

クッシング病は、良性下垂体腺腫からの ACTH 過剰分泌によって副腎が刺激され、その結果、コルチゾールが過剰分泌されることにより、慢性的に高コルチゾール血症を呈する疾患である。副腎からの慢性的なコルチゾールの過剰な分泌によって特徴的な臨床徴候を示す疾患群をクッシング症候群といい、クッシング病はクッシング症候群の一種である。クッシング病の慢性的な高コルチゾール血症による特異的な臨床症候として、満月様顔貌、中心性肥満、水牛様脂肪沈着等の体形変化、皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条、皮膚のひ薄化及び皮下出血、近位筋萎縮による筋力低下、小児における肥満を伴った成長遅延等が認められ、非特異的な臨床症候として、高血圧、月経異常、ざ瘡、多毛、浮腫、耐糖能異常、骨粗鬆症、色素沈着、精神異常等が認められる（Eur J Endocrinol 2015; 172: R227-39、クッシング症候群診療マニュアル 改訂第 2 版：診断と治療社；2015）。さらに、長期にわたるコルチゾール分泌過剰は、これらの合併症の悪化のみならず、免疫機能低下による重篤な感染症や高血圧又は脂質異常症等による血管障害により、死に至る危険性もある。クッシング病患者の死亡率は、その年齢及び性別に応じた一般人口に比べて、0.98～9.3 倍とされ、海外におけるクッシング病の有病率及び発症率は、100 万人あたり 40 人及び 1.2～2.4 人/年と報告されている（Endocr Rev 2015; 36: 385-486）。なお、本邦におけるクッシング病患者数は 450 例程度と推察されている¹⁾。

パシレオチドパモ酸塩は、シクロヘキサペプチドの SSA であり、ヒト sstr への結合を介して内因性ソマトスタチンと同様に ACTH や GH 等の分泌を抑制する。今般、申請者は、国際共同第 III 相試験により本剤のクッシング病に対する有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において、本剤は、クッシング病に対し、欧州では 2017 年 9 月に承認され、米国では 2017 年 8 月に申請し、2017 年 12 月現在、審査中である。また、海外ではパシレオチド二アスパラギン酸塩を有効成分とする 1 日 2 回投与の皮下投与製剤²⁾がクッシング病に対して承認されている。

なお、本剤はクッシング病を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（24 薬）第 262 号、平成 24 年 2 月 15 日付け薬食審査発 0215 第 1 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg 及び同筋注用キット 30 mg については、剤形追加に係る医薬品としても承認申請されており、品質に係る資料が提出

1) 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班により、1997 年に実施された全国疫学調査において、クッシング症候群の推定患者数は 1250 例と報告されている（「副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査」：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会研究報告 平成 10 年度研究報告書）。また、同調査において調査対象となった 417 例のうち、クッシング病患者の割合は 35.8%であった。したがって、国内におけるクッシング病患者数は 450 例程度と推察されている。

2) 欧州ではクッシング病患者を適応として、2012 年 4 月に承認され、用法・用量は、皮下投与製剤 1 回 600 µg を 1 日 2 回投与とし、1 回の用量が 300～900 µg の範囲で適宜増減とされている。米国では、クッシング病患者を適応として、2012 年 12 月に承認され、用法・用量は皮下投与製剤 1 回 600 µg 又は 1 回 900 µg を 1 日 2 回投与とし、1 回の用量が 300～900 µg の範囲で適宜増減とされている。

されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」として新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。クッシング病は、良性下垂体腺腫からの ACTH の過剰分泌によって副腎が刺激され、その結果、コルチゾールが過剰分泌されることにより、慢性的に高コルチゾール血症を呈する疾患であり、コルチゾール濃度の正常化が治療目標となる。本薬は天然のソマトスタチンと同様に、sstr への結合を介して下垂体からの ACTH や GH の分泌抑制等の薬理活性を発揮する。sstr には 5 種類のサブタイプ (sstr1~5) が知られており、本薬はsstr5 に対して最も高い親和性を有する (Eur J Endocrinol 2002; 146: 707-16)。

sstr は広範な組織に発現しているが、クッシング病患者由来下垂体腺腫細胞においては、他のサブタイプ (sstr1~4) と比較して、sstr5 の高発現が認められており (Eur J Endocrinol 2005; 152: 645-54、J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4482-8)、AtT20 細胞において、デキサメタゾン処置により、sstr2 mRNA の発現量低下が認められたが、sstr5 mRNA 発現量は低下しなかったことが報告されている (Pituitary 2004; 7: 257-64、Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 289: E278-87)。以上を踏まえると、血中コルチゾール濃度が高いクッシング病においてsstr5 が重要な役割を担う可能性が示唆されており、本薬がsstr5 に高親和性を示すことで、クッシング病患者の下垂体からの過剰な ACTH 分泌を抑制し、二次的に副腎からの過剰なコルチゾール分泌を改善することが期待される。

本薬のクッシング病に対する作用については、*in vitro* 及び *in vivo* で検討がなされている。クッシング病患者由来初代培養下垂体腺腫細胞及び AtT20 細胞において、本薬は ACTH 分泌を抑制することが報告されている (J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4482-8、Eur J Endocrinol 2005; 152: 645-54)。正常ラットにおいて、本薬は CRH 誘導血漿中 ACTH 及びコルチコステロン分泌に対する抑制作用を示したが、sstr2 に高い親和性を有する SSA であるオクトレオチドでは当該作用はより弱い傾向が認められた (Eur J Endocrinol 2005; 153: R7-10、J Endocrinol Invest 2005; 28: 28-35)。さらに、クッシング病モデル動物である AtT20 細胞移植マウスにおいて、本薬は、腫瘍重量及び血漿中 ACTH 濃度を低下させ (Mol Cell Endocrinol 2014; 394: 37-46)、ACTH 産生下垂体腫瘍を自然発症したイヌにおいて、本薬は下垂体腫瘍サイズ、血漿中 ACTH 濃度及び尿中コルチゾール濃度を投与前と比較して低下させることが報告されている (Neuroendocrinology 2011; 94: 124-36)。

以上より、本薬は、クッシング病に対し、sstr を介して下垂体腺腫からの ACTH 分泌を抑制し、二次的に副腎からのコルチゾール分泌抑制効果を示すものと考ええる。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認申請時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は RIA 法が用いられ、定量下限は 30 又は 150 pg/mL³⁾であった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国際共同第 III 相試験（G2304 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、皮下投与製剤が投与された海外臨床試験（B2208、B2208E1 及び B2305 試験）の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.2-1：G2304 試験＜2011 年 11 月～2015 年 11 月データカットオフ＞）

日本及び外国において、クッシング病患者（目標被験者数 148 例（本剤 10 mg 群、本剤 30 mg 群：各 74 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 4 週毎に 1 回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度のトラフ値は、表 1 のとおりであった。

表 1 本剤を 4 週毎に 1 回筋肉内投与したときの血漿中本薬濃度のトラフ値

評価時期	本剤 5 mg	本剤 10 mg	本剤 30 mg	本剤 40 mg
投与開始 29 日後	—	2.03±1.25 (65 例)	7.63±4.58 (64 例)	—
投与開始 57 日後	0.833 (1 例) ^{a)}	2.35±1.15 (57 例)	7.82±4.22 (61 例)	—
投与開始 85 日後	0.589, 1.48 (2 例) ^{a)}	2.39±1.32 (59 例)	8.56±4.26 (51 例)	—
投与開始 113 日後	1.29±0.237 (3 例)	2.40±1.11 (51 例)	8.31±3.87 (49 例)	—
投与開始 141 日後	0.557, 1.52 (2 例) ^{a)}	2.47±0.938 (25 例)	7.88±4.00 (50 例)	10.7±4.91 (20 例)
投与開始 169 日後	1.85, 2.16 (2 例) ^{a)}	2.47±0.946 (29 例)	8.46±3.51 (51 例)	12.0±5.08 (22 例)
投与開始 197 日後	0.448, 0.993 (2 例) ^{a)}	2.88±1.29 (35 例)	9.13±4.25 (44 例)	11.9±5.87 (21 例)
投与開始 225 日後	1.19±0.429 (3 例)	2.68±0.975 (22 例)	8.57±4.70 (28 例)	11.3±5.18 (34 例)
投与開始 253 日後	1.77±0.881 (5 例)	2.87±1.57 (17 例)	9.00±4.93 (27 例)	12.1±5.21 (33 例)
投与開始 281 日後	1.24±0.517 (3 例)	3.36±1.48 (13 例)	8.18±4.23 (16 例)	11.4±5.85 (44 例)
投与開始 309 日後	0.662 (1 例) ^{a)}	2.50±0.988 (23 例)	9.34±5.61 (19 例)	12.0±4.58 (43 例)
投与開始 337 日後	1.91±1.79 (3 例)	3.07±1.62 (21 例)	8.90±4.37 (15 例)	12.6±6.21 (41 例)

平均値±標準偏差（例数）、単位：ng/mL、—：該当せず

a) 個別値

6.2.2 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-2）

³⁾ B2208、B2208E1、B2305 及び G2304 試験では定量下限が 150 pg/mL の分析法を用いて血漿中本薬濃度が測定され、B2208、B2208E1 試験における一部の検体では定量下限が 30 pg/mL の分析法を用いて血漿中本薬濃度が測定された。

クッシング病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（G2304 試験）の 140 例（性別：男性 31 例、女性 109 例、人種：白人 83 例、黒人 2 例、アジア人 41 例、その他の人種 14 例）から得られた 1766 時点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.3.0））。

PPK 解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値〔範囲〕、以下同様）について、年齢は 37.5 [18, 71] 歳、体重は 74.2 [46.5, 152.3] kg、LBW は 47.4 [28.4, 84.4] kg であった。

基本モデルとして、投与部位からの本薬の放出過程を 5 つのコンパートメントで記述した一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。CL/F に対する共変量として、LBW、年齢、性別、人種、eGFR、ALP、GGT 及び TBIL、V/F に対する共変量として、LBW、バイオアベイラビリティに対する共変量として、用量を組み込んだフルモデルが構築され、変数減少法により検討された共変量として、CL/F に対して LBW、バイオアベイラビリティに対する共変量として用量が最終モデルに組み込まれた。

フルモデルから得られた共変量の検討の結果、ベースラインの LBW が 10% 値である 40.0 kg の被験者の CL/F は 102 L/h に対して、90% 値である 61.9 kg の被験者の CL/F は 154 L/h であり、その比は 1.5 倍であったが、その他の共変量の CL/F の比は 1.2 倍未満であった。なお、個体間変動による薬物動態パラメータの変動を検討した結果、CL/F の 10% 値に対する 90% 値の CL/F の比は 2.9 倍であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

機構は、本剤の日本人及び外国人における薬物動態の類似性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤のクッシング病患者を対象とした G2304 試験の日本人と外国人における血漿中本薬濃度のトラフ値を比較した。なお、本剤 5 mg を投与したときのトラフ値は 1～3 例と比較できる国内外の症例数が限られているため、本剤 10～40 mg を投与したときのトラフ値を比較した。その結果、日本人及び外国人におけるトラフ値（各評価時期の平均値の範囲）は、本剤 10 mg で 1.98～4.74 及び 2.03～3.29 ng/mL、本剤 30 mg で 5.64～10.8 及び 7.46～9.20 ng/mL、本剤 40 mg で 12.0～15.8 及び 10.4～12.5 ng/mL であり、外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められた。

G2304 試験の定常状態のトラフ値について、線形混合効果モデルを用いて共変量の影響を検討したところ、LBW、TBIL 及び GGT が統計的に有意な共変量であり、得られた共変量モデルより、20 kg の LBW の減少によってトラフ値が約 55% 増加し、TBIL 及び GGT がそれぞれ 2 倍に増加することによりトラフ値が約 16% 及び 9% 増加することが示唆された。これらの共変量の影響の程度と G2304 試験における日本人と外国人の被験者背景の相違を踏まえると、トラフ値に影響があると考えられる因子は LBW と考えられた。LBW の平均値は日本人の方が外国人より 3.6 kg 少なく（日本人：45.8 kg、外国人：49.4 kg）、線形混合効果モデルで推定されたパラメータを用いてこの影響を推定したとき、LBW が 3.6 kg 少ない場合には、定常状態のトラフ値が約 8% 高くなると推定された。なお、当該線形混合効果モデルでは民族（日本人）は、統計的に有意な共変量とは判断されなかった。

日本人の薬物動態データが限られているため厳密な比較は困難であるが、以上のことから、トラフ値の平均値の外国人と日本人の差には LBW の違いが影響していると考えられた。しかしながら、日本人患者のトラフ値における個別値は、その大部分が外国人の個別値の範囲に含まれており、国内外を含めたトラフ値の個体間変動（幾何平均値の変動係数）が 38.7～73.9% であることも踏まえると、日本人と外国人の薬物動態に明らかな差異はないと考える。

機構は、クッシング病患者における国内外の薬物動態について、G2304 試験のトラフ値から外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められたが、日本人と外国人のトラフ値の個別値の範囲、トラフ値の個体間変動を考慮すると、日本人と外国人における薬物動態に大きな差はないとする申請者の回答を了承した。

6.R.2 本剤の臨床推奨用量について

申請者は、本剤の臨床推奨用量について、薬物動態の観点から以下のように説明している。皮下投与製剤は、欧州において 600 µg を 1 日 2 回、米国において 600 又は 900 µg を 1 日 2 回投与とし、いずれも 1 回の用量が 300～900 µg の範囲で適宜増減とされて既に承認されている。そこで、外国人健康成人を対象に本剤 60 mg を単回投与した C2111 試験⁴⁾における血漿中本薬濃度を用いて、本剤 10～40 mg をクッシング病患者に 4 週間に 1 回で 6 回投与したときの薬物動態パラメータをシミュレーションにより推定⁵⁾した結果について、外国人クッシング病患者に皮下投与製剤を 1 回 600 又は 900 µg を 1 日 2 回投与した B2208 及び B2305 試験⁶⁾の血漿中本薬濃度を用いた PPK 解析から皮下投与製剤 1 回 300～900 µg を 1 日 2 回投与したときの薬物動態パラメータのシミュレーション結果と比較検討した。その結果、本剤 10 mg を投与したときの定常状態におけるトラフ値や AUC_{0-28 day} は、皮下投与製剤 1 回 300 µg を 1 日 2 回投与したときと同程度であり、本剤 30 mg を投与したときの定常状態におけるトラフ値は皮下投与製剤 1 回 900 µg を 1 日 2 回投与したときよりもわずかに高かったが、AUC_{0-28 day} は同程度と予測された。B2305 試験において、皮下投与製剤 1 回 300 µg を 1 日 2 回投与まで減量した場合においても mUFC が ULN⁷⁾以下となり奏効した被験者がおり、低用量でも効果が期待できると考えられること、皮下投与製剤 1 回 900 µg を 1 日 2 回投与したときの有効性は認められ、開始用量とされていることから、それらを投与したときの曝露量の程度も考慮して、クッシング病患者を対象とした G2304 試験の開始用量は、10 及び 30 mg と設定した。また、本剤 40 mg を投与したときの定常状態におけるトラフ値と AUC_{0-28 day} は皮下投与製剤 1 回 900 µg を 1 日 2 回投与したときよりも高かったが、C_{max} は皮下投与製剤 1 回 600 µg を 1 日 2 回投与したときと同程度であったことから、G2304 試験では本剤 30 mg で奏効しない被験者に対して 40 mg まで増量可能とした。

G2304 試験で得られた血漿中本薬濃度を用いた薬物動態パラメータのシミュレーション結果は、上述の G2304 試験における用法・用量の設定根拠に用いた外国人健康成人の血漿中本薬濃度からクッシング病患者の薬物動態パラメータを推定したシミュレーション⁵⁾結果と比較してトラフ値は同程度であったが、C_{max} や AUC_{0-28 day} は事前に実施したシミュレーション⁵⁾の方が約 2～3 倍高い値であった。この違いについて、健康成人及びクッシング病患者に皮下投与製剤又は本剤を投与した各試験データ⁸⁾を用いて

4) 初回承認申請時に提出された外国人健康成人男性を対象に本剤 60 mg を単回筋肉内投与した生物学的同等性試験

5) 皮下投与製剤を外国人の健康成人及びクッシング病患者に投与した B2113 及び B2305 試験の薬物動態のデータから、クッシング病患者のトラフ値は健康成人の約 2 倍であったこと、皮下投与製剤を投与した薬物動態データを用いて実施された PPK 解析の結果からクッシング病患者の CL/F は健康成人の約 50%と推定されたことを踏まえて、クッシング病患者の薬物濃度は健康成人の 2 倍であると仮定して重ね合わせ法によるシミュレーションが実施された。

6) B2208 試験：外国人クッシング病患者を対象に皮下投与製剤 1 回 600 µg を 1 日 2 回、15 日間投与した海外第 II 相試験

B2305 試験：外国人クッシング病患者を対象に皮下投与製剤 1 回 600 µg 又は 900 µg を 1 日 2 回、3 カ月間投与とされ、その後の投与 3 カ月後及び 6 カ月後以降に効果不十分な場合には 1 回 900 µg 又は 1200 µg を 1 日 2 回まで増量可能とされ、忍容性に問題がある場合は適宜 1 回 300 µg を 1 日 2 回まで減量可能とされた投与 12 カ月間の海外第 III 相試験

7) 健康被験者 28 例の 24 時間蓄尿検体から尿中の遊離型コルチゾール濃度が HPLC 法を用いて測定され、ULN は 95 パーセンタイル値を基に 145 nmol/24 h と設定された (Clin Chem 1997; 43: 1386-91)。

8) 皮下投与製剤を健康成人に投与した 5 つの海外第 I 相試験 (B2101、B2102、B2106、B2108 及び C2101 試験)、皮下投与製剤をクッシング病患者に投与した海外第 II 相及び第 III 相試験 (B2208 及び B2305 試験)、本剤を健康成人に投与した海外第 I 相試験 (C2101 及び C2111 試験)、本剤をクッシング病患者に投与した国際共同第 III 相試験 (G2304 試験) におけるデータ又はそれらの試験に関する PPK 解析データ

PPK 解析のモデル式から CL/F を比較検討したところ、クッシング病患者に対する健康成人の CL/F の比は、本剤及び皮下投与製剤で、1.3～1.7 及び 1.7～2.2 倍であり、本剤と比べて皮下投与製剤のクッシング病患者と健康成人の CL/F の差が大きかった。その理由は不明であるが、皮下投与製剤での健康成人とクッシング病患者の薬物動態の差に基づいて、本剤でもクッシング病患者の本薬濃度は健康成人の 2 倍であると仮定してシミュレーション⁹⁾を実施したことで、C_{max} や AUC_{0-28 day} が過大評価になったと考えられた。なお、G2304 試験での本剤 10、30 及び 40 mg の投与 3 回目以降の定常状態のトラフ値（各評価時期の平均値の範囲、以下同様）は、2.39～3.36、7.88～9.34 及び 10.7～12.6 ng/mL であり、B2305 試験での皮下投与製剤 1 回 300 及び 900 µg を 1 日 2 回投与した投与 15 日目以降の定常状態のトラフ値は、1.46～6.09 及び 7.97～9.06 ng/mL であり、本剤 10 mg と皮下投与製剤 300 µg の 1 日 2 回、本剤 30 mg と皮下投与製剤 900 µg の 1 日 2 回投与のトラフ値は同程度であることが確認された。

G2304 試験で得られた血漿中本薬濃度と mUFC との関係について、E_{max} モデル⁹⁾を用いて検討した結果、トラフ値と mUFC の減少作用には正の関係が示され、EC₅₀（平均値（±標準誤差））は 0.6 ng/mL（±0.28）、mUFC が ULN¹⁰⁾となる血漿中本薬濃度の C_{effective}（平均値（±標準誤差））は 12.6 ng/mL（±16.53）と推定された。G2304 試験における本剤 10、30 及び 40 mg の定常状態のトラフ値の中央値は、2.42、7.89 及び 11.20 ng/mL であり、C_{effective} は本剤 40 mg 投与時と同程度であったが、それよりも低用量のトラフ値は C_{effective} よりも低かった。しかしながら、当該 E_{max} モデルを用いて、本剤 10、30 及び 40 mg を投与したときの mUFC の最大抑制作用に対する達成率とその 95%信頼区間を推定した結果、それぞれ 79.35 [64.99, 93.71]、92.70 [86.82, 98.57] 及び 94.75 [90.45, 99.06] %と推定され、本剤 10 mg においても最大作用に近い mUFC の抑制作用が得られることが示唆された。さらに、G2304 試験では投与されていない本剤 20 mg 投与時におけるトラフ濃度及び mUFC の最大抑制作用に対する達成率とその 95%信頼区間についても推定した結果、それぞれ 5.31 ng/mL 及び 89.50 [81.32, 97.68] %と推定され、当該用量でも mUFC を抑制するために十分なトラフ値が得られることが予測された。

以上のように、皮下投与製剤の薬物動態データに基づく本剤投与時のシミュレーションにおいて一部の薬物動態パラメータが過大評価されたが、本剤 10 及び 30 mg におけるトラフ値は海外で承認されている皮下投与製剤の用量範囲と同程度であり、トラフ値と mUFC の関係からも G2304 試験の用量設定の妥当性及び当該用量に基づく有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。皮下投与製剤の薬物動態データに基づく本剤投与時のシミュレーションにおいて一部の薬物動態パラメータが過大評価されたことから、G2304 試験における設定用量の適切性を判断することは困難である。しかしながら、本剤を投与して得られたトラフ値と mUFC の関係や、後述する G2304 試験における有効性及び安全性の成績を踏まえると、申請者が提示する本剤の臨床推奨用量の範囲に大きな問題はないと考えるが、本剤の用法・用量の適切性については臨床の項で引き続き検討したい（「7.R.5 用法・用量について」の項を参照）。

6.R.3 肝機能障害患者への投与について

⁹⁾ $E = E_0 - (E_0 - E_{\max}) \times [\text{血漿中本薬濃度}] / ([\text{血漿中本薬濃度}] + EC_{50})$ 、E：mUFC の絶対値、E₀：ベースラインの mUFC、E_{max}：本剤が最大作用を示すときの mUFC、EC₅₀：50%最大効果の血漿中本薬濃度。なお、当該 E_{max} モデルを用いて、mUFC が ULN となる血漿中本薬濃度（C_{effective}）と mUFC の最大抑制作用に対する達成率（ $[E_0 - E] / [E_0 - E_{\max}]$ ）も推定された。

¹⁰⁾ 健康被験者 150 例の 24 時間蓄尿検体から尿中の遊離型コルチゾール濃度が LC-MS/MS 法を用いて測定され、ULN が 97.5 パーセントイルであった 166.48 nmol/24 h と設定された。

申請者は、肝機能障害患者における本剤の推奨用量について、以下のように説明している。初回承認申請時に提示された肝機能障害者を対象とした B2114 試験¹¹⁾において、肝機能障害者における本剤の薬物動態を検討した結果、肝機能正常者と比較して軽度、中等度及び重度の肝機能障害者では C_{max} が 7、67 及び 69%、 AUC_{inf} が 8、60 及び 79%増加した。当該試験結果を踏まえると、先端巨大症及び下垂体性巨人症の患者と同様に、軽度肝機能障害を有するクッシング病患者では本剤の用量調節は不要と考える。中等度肝機能障害患者における用量の適切性について、クッシング病患者を対象とした G2304 試験の血漿中本薬濃度を用いて、本剤 10～40 mg を 4 週間毎に 1 回筋肉内投与したときの 12 回目投与後の薬物動態パラメータを PPK 解析から推定した。当該結果を肝機能正常患者の薬物動態パラメータと仮定し、中等度肝機能障害患者の薬物動態パラメータを B2114 試験から得られている肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の曝露量比 ($AUC_{0-28 \text{ day}}$: 1.60、 $C_{22 \text{ day}}$ 、 $C_{trough 28 \text{ day}}$: 1.67) を乗じて推定した (表 2)。その結果、中等度肝機能障害患者に本剤 10 又は 20 mg を投与したときの薬物動態パラメータは、肝機能正常患者に本剤 10～40 mg を投与したときの曝露量の範囲内であった。一方、中等度肝機能障害患者に本剤 30 又は 40 mg を投与したときの薬物動態パラメータは、肝機能正常患者に本剤 40 mg を投与したときの曝露量を上回った。

表 2 本剤 10～40 mg を 4 週間毎に 1 回筋肉内投与したときの 12 回目投与後の薬物動態パラメータの推定値

	用量	$AUC_{0-28 \text{ day}}$ (ng·day/mL)	$C_{22 \text{ day}}$ (ng/mL)	$C_{trough 28 \text{ day}}$ (ng/mL)
肝機能正常患者	本剤 10 mg	80.7	3.07	2.78
	本剤 20 mg	171.07	6.53	5.97
	本剤 30 mg	267.0	10.22	9.39
	本剤 40 mg	365.4	14.0	12.93
中等度肝機能障害患者	本剤 10 mg	129.1	5.13	4.64
	本剤 20 mg	273.7	10.91	9.97
	本剤 30 mg	427.2	17.07	15.68
	本剤 40 mg	584.7	23.38	21.59

$AUC_{0-28 \text{ day}}$: 本剤 12 回目投与 0～28 日後までの血漿中本薬濃度—時間曲線下面積

$C_{22 \text{ day}}$: C_{max} と想定される本剤 12 回目投与 22 日後の血漿中本薬濃度

$C_{trough 28 \text{ day}}$: 本剤 12 回目投与 28 日後の血漿中本薬濃度のトラフ値

以上より、中等度肝機能障害患者においては、開始用量を 10 mg として、患者の状態に応じて最高用量を 20 mg まで増量可能とすることが適切であると考ええる。なお、重度肝機能障害を有するクッシング病患者には、本剤による肝機能障害の悪化の可能性を考慮し、安全性の観点から、既承認効能の先端巨大症及び下垂体性巨人症の患者と同様に、禁忌とする。

機構は、肝機能障害患者における用量について、曝露量の観点から特段の問題はないと考えるが、肝機能障害患者における安全性については臨床の項で引き続き検討したい（「7.R.6.1 肝機能障害患者」の項を参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国際共同第 III 相試験 (G2304 試験) の成績が提出された (表 3)。また、参考資料として、皮下投与製剤が投与された海外臨床試験 (B2208、B2208E1 及び B2305 試験) の成績が提出された。

11) 外国人肝機能正常者及び肝機能障害者 (Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類: スコア 5～6 (軽度)、スコア 7～9 (中等度)、スコア 10～15 (重度)) を対象に皮下投与製剤 600 µg を単回皮下投与した非盲検並行群間比較試験

表3 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験例	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	G2304	III	クッシング病患者	150	本剤 10 mg 又は 30 mg を 4 週毎に 1 回、筋肉内投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.2-1：G2304 試験＜2011 年 11 月～2015 年 11 月データカットオフ（コア期完了時¹²⁾）＞）

日本及び外国¹³⁾において、クッシング病患者（目標被験者数 148 例（本剤 10 mg 群、本剤 30 mg 群：各 74 例））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検試験が実施された（薬物動態については、「6.2.1 国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、18 歳以上で、以下の①～④の基準を満たす ACTH 依存性クッシング病と診断された、持続性又は再発性の患者若しくは下垂体手術の適応がないとみなされた新規の患者とされた（①スクリーニング期である治験薬投与 30～7 日前の 2 週間以内に 3 回採取した 24 時間尿サンプルの mUFC が ULN¹⁰⁾の 1.5 倍以上、かつ ULN の 5 倍以下であること、②朝の血漿中 ACTH が基準範囲内にあるか、基準範囲を上回っていること、③下垂体からの ACTH 過剰分泌であることが確認¹⁴⁾されていること、④mUFC が ULN の 3 倍以下の患者では、ACTH 染色陽性下垂体腫瘍の組織病理学的証拠がある場合を除き、3 つの検査（低用量デキサメタゾン抑制試験、デキサメタゾン-CRH 試験、若しくは夜間の唾液中コルチゾール又は血清コルチゾールの測定）により偽クッシング病（当該検査において異常を示すものが 2 つ以上）が除外されていることを確認すること）。

本試験はコア期（12 カ月）と継続期（12 カ月）で構成された。なお、継続期以降は、治験責任（分担）医師によって臨床的なベネフィットが認められると判断された場合には、ロールオーバー試験（B2412 試験）¹⁵⁾での投与が可能となるまで、投与継続可能とされ、その後は B2412 試験において本剤が継続投与された。

用法・用量は、コア期では、開始用量である本剤 10 mg 又は 30 mg を 4 週毎に 1 回、臀部に筋肉内投与とされた。mUFC がコントロールされていない場合、かつ安全性に懸念がない場合には投与 4、7、9

12) すべての被験者が投与 12 カ月のコア期を完了した時点又はそれ以前に試験を中止した時点がコア期完了時（データカットオフ日：2015 年 11 月 10 日）とされ、コア期完了時までのデータは、投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

13) 米国、イタリア、ベルギー、中国、カナダ、フランス、ドイツ、ポーランド、トルコ、ブラジル、インド、ペルー、スペイン、アルゼンチン、オランダ、ロシア、タイ、イギリス

14) 下垂体からの ACTH 過剰分泌であることが、以下の 3 項目のうちの 1 項目によって確認されていることとされた。

① 過去に動的検査（CRH又は高用量のデキサメタゾン抑制検査）が陽性であるとともに下垂体腺腫（6 mmを超える）がMRIで確認されていること

② 腫瘍が6 mm以下の患者で、過去に下垂体静脈洞からのサンプル採取が実施され、CRH又はDDAVP刺激後に以下の基準のいずれかに合致していること

a. ベースラインでACTH濃度の下垂体静脈/末梢静脈比が2以上であること

b. CRH又はDDAVP刺激後にACTH濃度の下垂体静脈/末梢静脈比が3以上であること

③ 下垂体手術の既往があり、組織病理学的検査によりACTH染色陽性腺腫が確認されていること

15) ロールオーバー試験（B2412 試験）は、本剤又は皮下投与製剤が投与されたクッシング病患者や先端巨大症患者などを対象とした非盲検の延長試験である。当該試験への移行は、G2304 試験のコア期（投与 12 ヶ月後）のデータベースロック以降に可能とされ、コア期のデータベースロック後に G2304 試験の継続期 12 ヶ月後の評価が完了した被験者から順に移行することとされた。データカットオフ日（2015 年 11 月 10 日）時点で 303 例の被験者が組み入れられ、そのうちクッシング病の被験者は 62 例（本剤 40 例（うち日本人 6 例）、皮下投与製剤 22 例）であった。

カ月後に最大 40 mg まで 10、30 又は 40 mg の範囲で 1 用量レベルずつ増量可能とされた¹⁶⁾。本剤の投与は二重盲検下にて投与開始され、7 カ月後からは非盲検下にて投与された¹⁷⁾。継続期には、コア期完了時（投与 12 カ月後）の評価で、有効性¹⁸⁾が認められ、かつ忍容性に問題がない被験者が移行可能とされた。継続期では mUFC の評価を 3 カ月に 1 回実施し、増量前の用量を 3 カ月以上投与後も UFC がコントロールされておらず、かつ安全性に懸念がない場合には最大 40 mg まで増量可能とされた¹⁹⁾。コア期及び継続期において、安全性に問題がある場合、コア期の最初の 7 カ月間は 30 mg から 10 mg 又は 10 mg から 5 mg に 1 用量レベルのみ減量とされ、その後はコア期及び継続期のいずれも、必要に応じて 5 mg に達するまで減量とされ、5 mg の忍容性が不良な場合は投与中止とされた。本試験における投与 12 カ月後までの各投与時期における投与量は、表 4 のとおりであった。

表 4 投与 12 カ月後までの各投与時期における投与量 (G2304 試験)

各投与時期	例数 ^{a)}	本剤 10 mg 群					本剤 30 mg 群				
		0 mg	5 mg	10 mg	30 mg	40 mg	0 mg	5 mg	10 mg	30 mg	40 mg
試験開始時	74/76	—	—	74 (100) ^{b)}	—	—	—	—	—	76 (100) ^{e)}	—
投与 1 カ月後	73/75	—	1 (1.4)	72 (98.6) ^{b)}	—	—	1 (1.3)	—	3 (4.0)	71 (94.7) ^{e)}	—
投与 4 カ月後	65/69	—	2 (3.1)	32 (49.2) ^{c)}	31 (47.7) ^{d)}	—	—	—	8 (11.6)	33 (47.8) ^{d)}	28 (40.6) ^{e)}
投与 7 カ月後	54/62	—	3 (5.6) ^{d)}	22 (40.7) ^{e)}	16 (29.6) ^{e)}	13 (24.1) ^{d)}	3 (4.8)	—	6 (9.7)	20 (32.3) ^{d)}	33 (53.2) ^{e)}
投与 9 カ月後	52/60	2 (3.8) ^{d)}	3 (5.8) ^{d)}	18 (34.6) ^{e)}	12 (23.1) ^{d)}	17 (32.7) ^{e)}	2 (3.3)	1 (1.7)	6 (10.0)	14 (23.3)	37 (61.7) ^{e)}
投与 12 カ月後	40/41	—	5 (12.5) ^{e)}	11 (27.5) ^{e)}	13 (32.5) ^{e)}	11 (27.5) ^{e)}	—	1 (2.4)	4 (9.8)	7 (17.1)	29 (70.7) ^{e)}

該当例数 (割合%)、—：該当なし

a) 本剤 10 mg 群/本剤 30 mg 群の各投与時期における例数、b) 日本人 7 例、c) 日本人 6 例、d) 日本人 1 例、e) 日本人 4 例、

f) 日本人 2 例、g) 日本人 3 例

無作為に割り付けられた 150 例（本剤 10 mg 群 74 例（うち日本人 7 例）、本剤 30 mg 群 76 例（うち日本人 4 例））全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。150 例中 104 例（本剤 10 mg 群 50 例、本剤 30 mg 群 54 例）がコア期を完了し、このうち 81 例（本剤 10 mg 群 40 例（うち日本人 7 例）、本剤 30 mg 群 41 例（うち日本人 4 例））が継続期に移行した。コア期完了時のデータカットオフ日までににおける治験中止例は本剤 10 mg 群 32 例、本剤 30 mg 群 43 例であり、中止理由は、効果不十分 28 例（本剤 10 mg 群 9 例（うち日本人 1 例）、本剤 30 mg 群 19 例（うち日本人 2 例））、同意撤回 19 例（本剤 10 mg 群 12 例、本剤 30 mg 群 7 例）、有害事象 18 例（本剤 10 mg 群 8 例（うち日本人 1 例）、本剤 30 mg 群 10 例（うち日本人 1 例））、プロトコルの逸脱 4 例（本剤 10 mg 群 2 例、本剤 30 mg 群 2 例）、管理上の問題 3 例（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 30 mg 群 2 例）、死亡 2 例（本剤 30 mg 群 2 例）、臨床検査値異常 1 例（本剤 30 mg 群）であった。

¹⁶⁾ 投与 4、7、9 カ月後に増量を検討するため、1 時点前の投与約 7～19 日後に 3 回測定した 24 時間尿サンプルの UFC から mUFC を算出し、投与 4 カ月後では mUFC が ULN の 1.5 倍以下であれば開始用量（10 又は 30 mg）を継続し、mUFC が ULN の 1.5 倍超であれば 1 用量レベル増量（10 mg から 30 mg 又は 30 mg から 40 mg）された。投与 7 カ月後及び 9 カ月後は mUFC が ULN 超の場合であれば 1 用量レベル増量とされ、mUFC が ULN 以下であればそれまでと同じ用量を継続投与とされ、最大 40 mg まで増量可能とされた。

¹⁷⁾ 患者及び治験責任（分担）医師に対する盲検解除は投与 12 カ月後の解析後に、治験依頼者及び治験業務委託機関への盲検解除は投与 7 カ月後の解析時に実施された。

¹⁸⁾ mUFC が ULN 以下、又は mUFC が ULN 以下ではないが治験責任（分担）医師によって臨床的なベネフィットが認められると判断された場合。

¹⁹⁾ mUFC が ULN の 1.5 倍以下であればそれまでと同じ用量を継続投与とされ、mUFC が ULN の 1.5 倍超であれば 1 用量レベル増量され（継続期の開始用量が 30 mg で、その後の mUFC が ULN の 1.5 倍以下で 30 mg を継続投与されていた患者においては、最終の増量基準は mUFC が ULN 超とされた）、最大 40 mg まで増量可能とされた。

有効性について、主要評価項目とされた投与4カ月後の増量の有無を考慮しない場合の投与7カ月後の奏効率（mUFCがULN以下となった被験者の割合、以下同様）は表5のとおりであり、いずれの用量群においても奏効率の95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である15%²⁰⁾を超えていた。

表5 主要評価項目の結果（G2304試験（コア期）：FAS）

評価項目	全集団		日本人集団	
	本剤10 mg群	本剤30 mg群	本剤10 mg群	本剤30 mg群
投与7カ月後の奏効率 ^{a)}	31/74 41.9 [30.51, 53.94]	31/76 40.8 [29.65, 52.67]	4/7 57.1 [18.41, 90.10]	1/4 25.0 [0.63, 80.59]

上段：例数（該当例数/評価例数）、下段：割合 [95%信頼区間] %、LOCF

a) 投与4カ月後の増量の有無を考慮しない場合の奏効率、高用量群からの閉手順により多重性の調整

主な副次評価項目とされた投与4カ月後に増量した被験者を非奏効とした場合の投与7カ月後の奏効率及びその他の副次評価項目（奏効率、mUFC、血漿中ACTH濃度及び血清コルチゾール濃度の推移）の結果は表6のとおりであった。また、下垂体腫瘍体積におけるベースラインから投与12カ月後の変化率（平均値±標準偏差）は、本剤10 mg群で $-22.4 \pm 34.66\%$ （35例）、本剤30 mg群で $-16.8 \pm 36.32\%$ （38例）（日本人：本剤10 mg群 $-4.1 \pm 39.86\%$ （7例）、本剤30 mg群 $-0.6 \pm 9.18\%$ （3例））であった。

表6 主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の結果（G2304試験（コア期）：FAS）

評価項目	評価時期	全集団		日本人集団	
		本剤10 mg群（74例）	本剤30 mg群（76例）	本剤10 mg群（7例）	本剤30 mg群（4例）
投与4カ月後に増量した被験者を非奏効とした場合の投与7カ月後の奏効率（LOCF） ^{a)}		21/74 28.4 [18.50, 40.05]	24/76 31.6 [21.39, 43.25]	4/7 57.1 [18.41, 90.10]	0/4 0 [0.00, 60.24]
奏効率 ^{a)}	投与1カ月	22/74 29.7 [19.66, 41.48]	28/76 36.8 [26.06, 48.69]	4/7 57.1 [18.41, 90.10]	1/4 25.0 [0.63, 80.59]
	投与4カ月	23/74 31.1 [20.83, 42.90]	28/76 36.8 [26.06, 48.69]	4/7 57.1 [18.41, 90.10]	1/4 25.0 [0.63, 80.59]
	投与7カ月	29/74 39.2 [28.04, 51.23]	31/76 40.8 [29.65, 52.67]	4/7 57.1 [18.41, 90.10]	1/4 25.0 [0.63, 80.59]
	投与12カ月	26/74 35.1 [24.39, 47.11]	19/76 25.0 [15.77, 36.26]	6/7 85.7 [42.13, 99.64]	2/4 50.0 [6.76, 93.24]
	ベースライン	462.6±256.41	477.1±331.75	395.5±248.76	389.2±184.07
mUFC ^{b)} (nmol/24 h)	投与1カ月	327.6±241.42 -135.0±290.67	322.1±401.48 ^{q)} -161.0±440.73 ^{q)}	193.3±99.62 -202.2±285.30	313.6±351.32 -75.6±385.85
	投与4カ月	392.9±724.75 ^{d)} -70.6±742.10 ^{d)}	269.3±206.60 ^{q)} -218.9±333.69 ^{q)}	167.9±124.70 -227.6±275.02	262.7±104.93 -126.5±105.37
	投与7カ月	240.8±231.14 ^{e)} -192.4±271.59 ^{e)}	239.7±178.66 ^{q)} -234.3±362.86 ^{q)}	133.7±74.48 -261.9±257.16	277.1±84.43 -112.2±155.26
	投与12カ月	232.7±209.51 ^{h)} -195.1±282.46 ^{h)}	248.3±206.45 ^{q)} -247.6±387.05 ^{q)}	121.4±58.10 -274.1±267.14	286.8±184.18 -102.4±32.24
	ベースライン	16.3±32.23 ^{s)}	15.6±9.90	14.6±15.90	24.5±14.27
	投与12カ月	15.6±25.74 ^{s)} -0.7±8.93 ^{h)}	12.4±7.07 ^{s)} -3.2±6.96 ^{s)}	13.9±11.96 -0.7±4.89	17.0±3.46 -7.5±11.24
血漿中ACTH濃度 ^{b)} (pmol/L)	投与4カ月	14.5±13.79 ^{h)} -2.5±24.98 ^{h)}	12.1±7.17 ^{h)} -3.6±6.57 ^{h)}	12.7±14.48 -1.9±1.77	17.5±3.79 -7.0±10.95
	投与7カ月	12.5±10.60 ^{k)} -4.4±29.94 ^{h)}	12.9±9.05 ^{h)} -2.4±9.92 ^{h)}	13.9±12.69 -0.7±5.38	15.8±4.92 -8.8±16.68
	投与12カ月	11.7±13.67 ^{m)} -6.4±29.23 ^{m)}	12.6±8.81 ^{h)} -2.8±8.01 ^{h)}	13.6±16.42 -1.0±1.15	18.5±7.85 -6.0±9.70

²⁰⁾ G2304試験では、皮下投与製剤と同様の有効性が認められることを確認するために、外国人クッシング病患者を対象に皮下投与製剤1回600 µg又は900 µgを投与した海外第III相試験（B2305試験）と同様の基準を採用することとし、奏効率の95%信頼区間の下限値は15%と設定された。なお、B2305試験立案時には、有効性のeffect sizeの参考となる検証試験成績がなかったため、薬物治療対象の患者では無治療で自然回復することはなく、薬物治療で15%を超える奏効率が得られれば臨床的に意義があるとし、95%信頼区間の下限値の閾値は15%と設定された。

表 6 主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の結果 (G2304 試験 (コア期) : FAS) (続き)

血清コルチゾール濃度 ^{b)} (nmol/L)	ベースライン	574.3±202.29 ^{a)}	572.8±194.66	551.6±278.08	516.1±151.19
	投与 1 カ月	527.5±196.24 ^{a)}	501.3±267.75 ^{a)}	509.8±183.07	477.4±119.61
		−41.3±202.83 ^{a)}	−71.7±286.84 ^{a)}	−41.7±188.19	−38.7±166.56
	投与 4 カ月	521.0±218.47 ^{a)}	491.2±194.72 ^{a)}	450.7±160.28	532.0±56.49
		−51.8±240.88 ^{d)}	−80.2±240.72 ^{a)}	−100.9±148.37	15.9±205.80
	投与 7 カ月	505.0±219.70 ^{k)}	494.7±185.34 ^{d)}	477.5±206.58	547.4±65.50
		−73.1±194.43 ^{l)}	−68.4±255.07 ^{d)}	−74.1±203.12	31.3±176.63
	投与 12 カ月	479.3±194.20 ^{p)}	528.7±167.88 ^{j)}	461.7±214.53	529.2±128.90
−88.0±173.31 ^{p)}		−38.0±236.50 ^{j)}	−89.9±129.16	13.1±149.71	

a) 上段：例数（該当例数/評価例数）、下段：割合 [95%信頼区間] %

b) 上段：実測値の平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差

c) 奏効率：mUFC が ULN 以下となった被験者の割合

d) 66 例、e) 57 例、f) 50 例、g) 72 例、h) 70 例、i) 64 例、j) 62 例、k) 56 例、l) 55 例、m) 45 例、n) 73 例、o) 67 例、p) 46 例、q) 74 例、r) 54 例、s) 75 例、t) 69 例、u) 65 例

日本人集団における個々の被験者背景は表 7、個々の被験者の mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度の推移の結果は、表 8 のとおりであった。

表 7 個々の被験者背景 (G2304 試験 (コア期完了時^{a)}、日本人集団)

	被験者番号										
	4401/ 00002	4404/ 00001	4405/ 00002	4407/ 00002	4408/ 00001	4410/ 00001	4411/ 00001	4407/ 00001	4409/ 00001	4411/ 00003	4416/ 00001
性別	女	女	女	男	男	女	女	男	女	女	男
年齢 (歳)	62	41	42	34	36	28	62	34	39	39	39
体重 (kg)	50.8	46.5	54.0	72.2	58.7	61.2	53.1	63.2	100.4	56.8	77.0
BMI (kg/m ²)	24.6	19.6	21.1	26.7	21.3	21.6	24.5	21.0	37.5	24.3	25.8
下垂体腺腫の外科手術の有無	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り	有り
罹病期間 (月)	9.49	108.29	7.66	62.49	15.44	102.77	21.45	68.96	55.69	64.36	93.14
本剤開始用量	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg

a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

表 8 個々の被験者の mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度の推移 (G2304 試験 (コア期完了時^{a)}、日本人集団)

評価項目	評価時期	被験者番号										
		4401/ 00002	4404/ 00001	4405/ 00002	4407/ 00002	4408/ 00001	4410/ 00001	4411/ 00001	4407/ 00001	4409/ 00001	4411/ 00003	4416/ 00001
本剤開始用量		10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
mUFC (nmol/24 h)	ベースライン	238.17	297.83	926.60	349.43	385.77	404.63	166.10	607.43	459.40	306.27	183.73
	投与4カ月	185.03	91.20	118.07	90.47	421.37	212.60	56.57	332.10	370.90	192.73	154.93
	投与7カ月	40.03	111.07	130.10	40.30	198.23	214.33	201.50	273.73	356.27	317.27	160.93
	投与12カ月	70.70	135.97	116.97	52.43	115.13	125.00	233.83	512.57	359.37	160.10	115.10
	投与24カ月	40.03	106.13	—	115.37	147.13	146.73	77.67	—	425.30	—	—
	投与36カ月	—	73.83	—	23.87	115.23	—	—	—	—	—	—
血漿中 ACTH 濃 度 (pmol/L)	ベースライン	11.0	11.0	11.0	50.0	10.0	5.0	4.0	20.0	42.0	28.0	8.0
	投与4カ月	9.0	9.0	9.0	45.0	9.0	6.0	2.0	15.0	23.0	17.0	15.0
	投与7カ月	6.0	15.0	10.0	41.0	11.0	12.0	2.0	23.0	12.0	14.0	14.0
	投与12カ月	9.0	9.0	12.0	50.0	9.0	4.0	2.0	24.0	25.0	17.0	8.0
	投与24カ月	8.0	6.0	—	47.0	11.0	6.0	3.0	—	13.0	—	—
	投与36カ月	—	13.0	—	61.0	11.0	—	—	—	—	—	—
血清 コルチゾール濃 度 (nmol/L)	ベースライン	325.0	676.0	997.7	815.6	313.4	326.1	407.2	401.2	575.5	702.4	385.2
	投与4カ月	256.3	518.7	642.8	632.6	249.1	425.2	429.9	574.7	533.9	451.6	567.8
	投与7カ月	110.9	715.4	648.9	552.4	315.6	537.5	461.6	495.5	499.1	559.8	635.1
	投与12カ月	181.3	688.1	773.9	524.8	314.8	311.2	437.9	630.2	558.1	587.4	341.0
	投与24カ月	204.2	396.5	—	570.8	263.5	387.9	552.1	—	569.2	—	—
	投与36カ月	—	642.6	—	677.1	392.6	—	—	—	—	—	—

—：該当なし

a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

安全性について、コア期完了時における全集団のいずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況、コア期完了時における日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 9 及び表 10 のとおりであった。

表9 いずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(G2304試験(コア期完了時^{a)})(全集団^{b)}):安全性解析対象集団)

事象名	本剤 10 mg 群 (74 例)		本剤 30 mg 群 (76 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	98.6 (73)	90.5 (67)	100 (76)	96.1 (73)
高血糖	48.6 (36)	47.3 (35)	47.4 (36)	46.1 (35)
下痢	35.1 (26)	28.4 (21)	43.4 (33)	35.5 (27)
胆石症	20.3 (15)	18.9 (14)	44.7 (34)	43.4 (33)
糖尿病	18.9 (14)	17.6 (13)	23.7 (18)	23.7 (18)
悪心	20.3 (15)	14.9 (11)	21.1 (16)	14.5 (11)
頭痛	24.3 (18)	2.7 (2)	13.2 (10)	3.9 (3)
鼻咽頭炎	21.6 (16)	0 (0)	15.8 (12)	0 (0)
疲労	16.2 (12)	12.2 (9)	18.4 (14)	7.9 (6)
高血圧	13.5 (10)	2.7 (2)	15.8 (12)	2.6 (2)
腹痛	13.5 (10)	10.8 (8)	15.8 (12)	11.8 (9)
低血糖	12.2 (9)	2.7 (2)	15.8 (12)	2.6 (2)
末梢性浮腫	12.2 (9)	1.4 (1)	15.8 (12)	1.3 (1)
インフルエンザ	16.2 (12)	0 (0)	7.9 (6)	0 (0)
浮動性めまい	12.2 (9)	6.8 (5)	10.5 (8)	0 (0)
尿路感染	10.8 (8)	0 (0)	11.8 (9)	0 (0)
背部痛	10.8 (8)	2.7 (2)	9.2 (7)	1.3 (1)
食欲減退	4.1 (3)	2.7 (2)	15.8 (12)	10.5 (8)
無力症	13.5 (10)	5.4 (4)	6.6 (5)	2.6 (2)
血中ブドウ糖増加	8.1 (6)	8.1 (6)	10.5 (8)	9.2 (7)
不眠症	10.8 (8)	2.7 (2)	6.6 (5)	0 (0)
関節痛	12.2 (9)	1.4 (1)	3.9 (3)	1.3 (1)
上腹部痛	4.1 (3)	1.4 (1)	10.5 (8)	5.3 (4)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.18.1)

a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

b) 治験薬投与期間 (中央値 [範囲]) : 本剤 10 mg 群 449.0 [28.0, 1393.0] 日、本剤 30 mg 群 380.5 [28.0, 1294.0] 日
治験薬投与回数 (中央値 [範囲]) : 本剤 10 mg 群 16.5 [1.0, 50.0] 回、本剤 30 mg 群 13.5 [1.0, 47.0] 回

表10 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
(G2304試験(コア期完了時^{a)})(日本人集団^{b)}):安全性解析対象集団)

事象名	本剤 10 mg 群 (7 例)		本剤 30 mg 群 (4 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (7)	85.7 (6)	100 (4)	100 (4)
高血糖	42.9 (3)	42.9 (3)	25.0 (1)	25.0 (1)
下痢	28.6 (2)	28.6 (2)	25.0 (1)	25.0 (1)
糖尿病	42.9 (3)	42.9 (3)	0 (0)	0 (0)
鼻咽頭炎	42.9 (3)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)
疲労	42.9 (3)	42.9 (3)	0 (0)	0 (0)
高コレステロール血症	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	25.0 (1)
耐糖能障害	0 (0)	0 (0)	75.0 (3)	75.0 (3)
便秘	28.6 (2)	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)
湿疹	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
痔核	28.6 (2)	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)
脂漏性皮膚炎	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA (ver.18.1)

a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

b) 治験薬投与期間 (中央値 [範囲]) : 本剤 10 mg 群 981.0 [502.0, 1393.0] 日、本剤 30 mg 群 490.0 [406.0, 700.0] 日
治験薬投与回数 (中央値 [範囲]) : 本剤 10 mg 群 36.0 [18.0, 50.0] 回、本剤 30 mg 群 17.5 [15.0, 25.0] 回

死亡例は、本剤 30 mg 群 2 例 (心肺不全、肺動脈血栓症各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 10 mg 群 21 例 (交通事故、憩室炎、肺炎、大腿骨頸部骨折/ストレス骨折、肛門性器異形成、血中コルチゾール増加、下垂体依存性クッシング症候群、子宮内膜癌/子宮内膜癌、注射部位疼痛、胆石症、皮下組織膿瘍、不安定狭心症/SGPT 増加/下垂体依存性クッシング症候群、痔核/発声障害/副腎皮質機能亢進症、血中コルチゾール減少、高血圧クリーゼ、高血糖、副腎機能不全/大腸ポリープ/変形性関節症 (日本人)、糖尿病 (日本人)、卵巣嚢胞、急性胆嚢炎/胆石症/浮腫性膵炎、ストレス骨折各 1 例)、本剤 30 mg 群 17 例 (蜂巣炎/脊椎すべり症、下垂体依存性クッ

シング症候群、胆石症/自然流産、心不全、貧血、胆石症、狭心症、急性腎不全/血中コルチゾール減少/倦怠感/血中コルチゾール減少/胃潰瘍、冠動脈閉塞、洞性徐脈、深部静脈血栓症、関節炎/心肺不全/心停止/呼吸困難、肺塞栓症、肺塞栓症/敗血症/敗血症性ショック/肺動脈血栓症、骨粗鬆症（日本人）、子宮内膜癌（日本人）、腎結石症（日本人）各 1 例）に認められた。このうち本剤 10 mg 群 8 例（注射部位疼痛、胆石症、GGT 増加、血中コルチゾール減少、高血糖、副腎機能不全（日本人）、糖尿病（日本人）、急性胆嚢炎/胆石症/浮腫性膵炎各 1 例）、本剤 30 mg 群 4 例（胆石症、貧血、血中コルチゾール減少/倦怠感/血中コルチゾール減少、深部静脈血栓症各 1 例）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 群 9 例（高血糖 2 例、血中コルチゾール増加、冠動脈狭窄、下垂体依存性クッシング症候群、ALT 増加、高コルチコイド症/血中ブドウ糖増加、糖尿病（日本人）、急性胆嚢炎/肝酵素上昇/胆石症/血中ビリルビン増加/浮腫性膵炎/腹水各 1 例）、本剤 30 mg 群 10 例（糖尿病 3 例、胆嚢炎/高血糖、肝機能異常、胆石症、高カリウム血症、肺塞栓症、子宮内膜癌（日本人）、ALT 増加/胆石症各 1 例）に認められた。このうち、本剤 10 mg 群 6 例（高血糖 2 例、ALT 増加、高コルチコイド症/血中ブドウ糖増加、糖尿病（日本人）、急性胆嚢炎/肝酵素上昇/胆石症/血中ビリルビン増加/浮腫性膵炎/腹水各 1 例）、本剤 30 mg 群 7 例（糖尿病 3 例、胆嚢炎/高血糖、胆石症、高カリウム血症、ALT 増加/胆石症各 1 例）は副作用と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に注目すべき異常は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、クッシング病は、国内での患者数が約 450 例と推定されている希少疾患であり²¹⁾、日本人が参加した国際共同第 III 相試験（G2304 試験）における日本人症例数は 11 例と少ないことから²¹⁾、日本人被験者の有効性については個別症例毎にも検討することとした。

申請者は、本剤のクッシング病に対する有効性について、以下のように説明している。G2304 試験において、本剤 10 mg 又は 30 mg を 4 週毎に 1 回投与し、mUFC に基づき投与 4、7、9 カ月後に用量調節を行った結果、主要評価項目である投与 4 カ月後の増量の有無を考慮しない場合の投与 7 カ月後の奏効率は表 5 のとおりであり、いずれの用量においても 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である 15%²⁰⁾を超えていることから、クッシング病患者における本剤の有効性が認められた。また、mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度は、本剤投与 1 カ月後から減少が認められ、投与 12 カ月後までベースラインより低下する傾向が認められた（表 6）。さらに、下垂体腫瘍体積におけるベースラインから投与 12 カ月後の変化率についても、「7.1 国際共同第 III 相試験」の項に記載したとおり、本剤投与後の下垂体腫瘍の縮小が認められた。

G2304 試験における継続期を含む試験終了時²²⁾までの長期投与時の有効性について、投与 12、24 及び 36 カ月後における mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度の推移は表 11 のとおりであり、投与 12 カ月以降においても mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度の低下効果が維持さ

²¹⁾ 「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）では、国際共同治験として実施する場合の症例数の設定及び日本人の割合として、約 15～20%程度の症例数が参考として提示されているが、本疾患は希少疾患であり症例の組入れが困難であることから、国際共同第 III 相試験（G2304 試験）では実施可能性の観点から組入れがなされており、全集団と日本人集団の結果の一貫性の観点からの日本人症例数は計画されていない。

²²⁾ すべての被験者がコア期及び継続期のすべての評価を完了した時点又はそれ以前に試験を中止した時点（データカットオフ日：2016 年 12 月 21 日）とされ、試験終了時までのデータは、コア期及び継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

れる傾向が認められた。また、下垂体腫瘍体積におけるベースラインから投与 24 及び 36 カ月後の変化率（平均値±標準偏差）は、本剤 10 mg 群で $-22.7 \pm 40.10\%$ （21 例）及び $-19.0 \pm 43.15\%$ （10 例）、本剤 30 mg 群で $-30.7 \pm 32.96\%$ （17 例）及び $-34.9 \pm 12.69\%$ （4 例）であった。

表 11 投与 12、24 及び 36 カ月後における mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度の推移
(G2304 試験（試験終了時）：FAS)

評価項目	評価時期	本剤 10 mg 群 (74 例)	本剤 30 mg 群 (76 例)
mUFC (nmol/24 h)	ベースライン	462.6±256.41	477.1±331.75
	投与 12 カ月	232.7±209.51 ^{a)} -195.1±282.46 ^{a)}	248.3±206.45 ^{j)} -247.6±387.05 ^{j)}
	投与 24 カ月	176.8±241.92 ^{b)} -236.2±292.91 ^{b)}	177.2±134.27 ^{j)} -265.2±313.47 ^{j)}
	投与 36 カ月	105.0±65.60 ^{c)} -298.4±136.09 ^{c)}	180.2±81.83 ^{k)} -164.6±66.76 ^{k)}
血漿中 ACTH 濃度 (pmol/L)	ベースライン	16.3±32.23	15.6±9.90
	投与 12 カ月	11.7±13.67 ^{d)} -6.4±29.23 ^{d)}	12.6±8.81 ^{j)} -2.8±8.01 ^{j)}
	投与 24 カ月	12.5±12.06 ^{e)} -8.2±41.55 ^{e)}	11.9±8.56 ^{j)} -1.2±8.34 ^{j)}
	投与 36 カ月	11.1±15.34 ^{e)} -0.2±4.38 ^{f)}	7.2±2.59 ^{j)} -1.2±3.56 ^{j)}
血清コルチゾール濃度 (nmol/L)	ベースライン	574.3±202.29	572.8±194.66
	投与 12 カ月	479.3±194.20 ^{h)} -88.0±173.31 ^{h)}	528.7±167.88 ^{j)} -38.0±236.50 ^{j)}
	投与 24 カ月	412.3±154.10 ^{e)} -93.8±169.02 ^{e)}	490.8±158.27 ^{j)} -87.4±273.31 ^{j)}
	投与 36 カ月	456.9±222.26 ^{e)} -51.5±275.21 ^{g)}	386.1±67.10 ^{j)} -176.9±250.55 ^{j)}

上段：実測値の平均値±標準偏差、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差

a) 50 例、b) 33 例、c) 14 例、d) 45 例、e) 32 例、f) 31 例、g) 13 例、h) 46 例、i) 54 例、j) 25 例、k) 4 例、l) 5 例

機構は、国内外の内因性及び外因性民族的要因と被験者背景の違い並びに日本人における有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。外因性民族的要因について、クッシング病患者の病態及び症状に民族差は報告されておらず、診断基準は国内外で同様である（J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5593-602、「クッシング病の診断の手引き（平成 21 年度改訂）」：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成 21 年度総括・分担研究報告書）。クッシング病の治療については、高コルチゾール血症が患者の臨床症状及び予後に重大な影響を及ぼすことから、コルチゾール濃度を正常化させることが第一の治療目標である。下垂体腺腫の外科的切除術が施行できない場合や切除により寛解しなかった場合は、国内外ともに、放射線療法（定位放射線治療又は外照射療法での分割照射）、薬物療法（ACTH 分泌抑制薬、副腎皮質ステロイド合成阻害剤、グルココルチコイド受容体拮抗薬）又は両側副腎摘出が実施される（J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2807-31、クッシング症候群診療マニュアル 改訂第 2 版: 診断と治療社; 2015 等）（「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項を参照）。また、治療目標及び治療体系に国内外で大きな違いは認められない。内因性民族的要因については、本剤の日本人と外国人のクッシング病患者における薬物動態に明らかな民族差はないと考えられた（「6.R.1 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）。

G2304 試験における日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景について、内因性民族的要因（年齢、性別、体重、BMI、罹病期間等）の類似性を検討した結果は表 12 のとおりであった。日本人被験者は 11 例と少ないため厳密な比較は困難であるが、日本人集団では全集団と比較して体重が低く（日本人集団の全体の平均値：63.08 kg、全集団の全体の平均値：76.23 kg）、クッシング病の診断から本試験に組み入れられるまでの期間の中央値（日本人集団の全体：62.5 カ月、全集団の全体：22.3 カ月）は長い

傾向が認められたが、体重及びクッシング病の診断から本治験に組み入れられるまでの期間とベースラインの mUFC との間に一定の傾向は認められなかった。ベースラインの mUFC の中央値（日本人集団の全体:349.4 nmol/24 h、全集団の全体:396.9 nmol/24 h）について、全被験者と日本人被験者で約 50 nmol/24 h の差が認められたが、mUFC は個体内変動が大きく、この差は大きな違いではないと考える。その他の項目についても、日本人被験者と全被験者で大きな違いは認められなかった。

表 12 G2304 試験におけるベースラインの被験者背景（日本人集団及び全集団、FAS）

項目	日本人集団		全集団	
	本剤 10 mg 群（7 例）	本剤 30 mg 群（4 例）	本剤 10 mg 群（74 例）	本剤 30 mg 群（76 例）
年齢（歳）	43.6±13.41	37.8±2.50	38.3±12.52	38.6±12.99
性別 ^{a)}	男性	2（28.6）	16（21.6）	16（21.1）
	女性	5（71.4）	58（78.4）	60（78.9）
体重（kg）	56.64±8.402	74.35±19.304	74.52±18.616	77.90±19.301
BMI（kg/m ² ）	22.77±2.522	27.15±7.185	28.37±6.560	29.53±6.745
クッシング病の診断から本治験に組み入れられるまでの期間（月） ^{b)}	21.5 [7.7, 108.3]	66.7 [55.7, 93.1]	22.3 [0.9, 394.7]	22.4 [0.7, 231.9]
下垂体腫瘍摘出術実施あり ^{a)}	7（100）	4（100）	59（79.7）	64（84.2）
ベースラインの mUFC （nmol/24 h） ^{b)}	349.4 [166.1, 926.6]	382.8 [183.7, 607.4]	409.8 [44.7, 1432.9]	371.6 [50.8, 1670.0]
ベースラインの糖代謝異常の程度 ^{a)}	糖尿病	2（50.0）	27（36.5）	33（43.4）
	前糖尿病	0（0）	12（16.2）	12（15.8）
	耐糖能異常なし	2（28.6）	35（47.3）	31（40.8）

平均値±標準偏差

a) 例数（割合%）、b) 中央値〔範囲〕

日本人における有効性について、主要評価項目である投与 4 カ月後の増量の有無を考慮しない場合の投与 7 カ月後に奏効した被験者は、本剤 10 mg 群で 4/7 例、本剤 30 mg 群で 1/4 例と一定の奏効例が認められた（表 5）。また、表 6 及び表 8 に示すように、本剤投与後の mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度はベースラインよりも低下する傾向が認められている。以上を踏まえると、日本人集団では症例数が 11 例と少ないことから全集団との厳密な比較は困難であるが、日本人集団に対しても本剤の有効性が確認され、国内外で明らかな差は示唆されなかったと考える。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。日本人クッシング病患者を含む G2304 試験において、クッシング病に対する本剤の一定の効果が認められており、日本人集団における有効性についても、限られた症例数での検討となり限界はあるが、全集団と比較して大きな違いは認められていない。以上を踏まえると、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと判断する。なお、日本人クッシング病患者における検討例数は少数例であり、本剤の有効性の情報は限られていることから、製造販売後において引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。G2304 試験におけるコア期完了時¹²⁾及び試験終了時²²⁾までにおける有害事象の発現状況は表 13 及び表 14 のとおりであり、投与期間が長期になるにつれて著しく発現割合が増加する傾向は認められなかった。日本人における安全性について、コア期完了時に、重篤な有害事象は本剤 10 mg 群で 2 例（副腎機能不全/大腸ポリープ/変形性関節症、糖尿病各 1 例）、本剤 30 mg 群で 3 例（骨粗鬆症、子宮内膜癌、腎結石症各 1 例）認められ、このうち本剤 10 mg 群 2 例（副腎機能不全、糖尿病各 1 例）は副作用と判断されたが、本剤の休薬や減量、発現した事象の治療等により管理可能であった。投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 群 1 例（糖尿病）、本剤 30 mg 群 1 例（子宮内膜癌）認められ、そのうち本剤 10 mg 群の糖尿病は副作用と判断された。休薬又は減量を要した事象

は、本剤 10 mg 群 3 例（副腎機能不全/食欲減退、アジソン病/疲労/鼻咽頭炎、糖尿病各 1 例）、本剤 30 mg 群 1 例（耐糖能異常）認められ、鼻咽頭炎以外の事象は副作用と判断された。日本人集団における高血糖関連事象は、本剤 10 mg 群の 6 例（糖尿病 3 例、高血糖 2 例、高血糖/血中インスリン減少 1 例）、本剤 30 mg 群の 4 例（耐糖能異常 3 例、高血糖 1 例）認められ、すべて副作用と判断されたが、そのうち本剤 10 mg 群の 1 例（糖尿病）のみが重篤な有害事象であった。日本人集団では症例数が 11 例と少なく、コア期完了時のデータカットオフまでの治験薬投与期間は全集団と比較して日本人集団で長く、治験薬投与回数も多いことから、日本人集団と全集団の有害事象の発現状況を厳密に比較することは困難であったが、投与 12 カ月までのコア期のみの有害事象の発現状況は全集団と日本人集団で大きな違いは認められず²³⁾、日本人で特に懸念される安全性の所見は認められなかった。また、日本人集団のコア期完了時及び試験終了時における有害事象の発現状況から（表 13 及び表 14）、投与期間が長期になるにつれて著しく発現割合が増加する傾向は認められず、コア期完了時以降の日本人集団では、新たな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。

表 13 G2304 試験のコア期完了時^{a)}までにおける主な有害事象の発現状況（全集団及び日本人集団：安全性解析対象集団）

	全集団 ^{b)}			日本人集団 ^{c)}		
	本剤 10 mg 群 (74 例)	本剤 30 mg 群 (76 例)	全体 (150 例)	本剤 10 mg 群 (7 例)	本剤 30 mg 群 (4 例)	全体 (11 例)
有害事象	98.6 (73)	100 (76)	99.3 (149)	100 (7)	100 (4)	100 (11)
副作用	90.5 (67)	96.1 (73)	93.3 (140)	85.7 (6)	100 (4)	90.9 (10)
重篤な有害事象	28.4 (21)	22.4 (17)	25.3 (38)	28.6 (2)	75.0 (3)	45.5 (5)
投与中止に至った有害事象	12.2 (9)	13.2 (10)	12.7 (19)	14.3 (1)	25.0 (1)	18.2 (2)
休薬又は減量を要した事象	23.0 (17)	25.0 (19)	24.0 (36)	42.9 (3)	25.0 (1)	36.4 (4)
高血糖関連事象	71.6 (53)	81.6 (62)	76.7 (115)	85.7 (6)	100 (4)	90.9 (10)
胆石症関連事象	24.3 (18)	44.7 (34)	34.7 (52)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
肝関連事象	20.3 (15)	19.7 (15)	20.0 (30)	28.6 (2)	0 (0)	18.2 (2)
徐脈関連事象	5.4 (4)	11.8 (9)	8.7 (13)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
QT 延長関連事象	2.7 (2)	5.3 (4)	4.0 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
凝固関連事象 ^{d)}	1.4 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GH・IGF-1 減少関連事象 ^{e)}	2.7 (2)	0 (0)	1.3 (2)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
低コルチゾール血症関連事象	8.1 (6)	9.2 (7)	8.7 (13)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
低血圧関連事象 ^{f)}	5.4 (4)	6.6 (5)	6.0 (9)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
甲状腺機能低下症関連事象	1.4 (1)	5.3 (4)	3.3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位反応関連事象 ^{g)}	2.7 (2)	2.6 (2)	2.7 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血球関連事象 ^{h)}	8.1 (6)	9.2 (7)	8.7 (13)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
膵炎関連事象 ⁱ⁾	2.7 (2)	5.3 (4)	4.0 (6)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
胃腸障害 (SOC)	63.5 (47)	61.8 (47)	62.7 (94)	85.7 (6)	50.0 (2)	72.7 (8)

発現割合%（発現例数）、a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

- b) 治験薬投与期間（中央値 [範囲]）：本剤 10 mg 群 449.0 [28.0, 1393.0] 日、本剤 30 mg 群 380.5 [28.0, 1294.0] 日
 治験薬投与回数（中央値 [範囲]）：本剤 10 mg 群 16.5 [1.0, 50.0] 回、本剤 30 mg 群 13.5 [1.0, 47.0] 回
 c) 治験薬投与期間（中央値 [範囲]）：本剤 10 mg 群 981.0 [502.0, 1393.0] 日、本剤 30 mg 群 490.0 [406.0, 700.0] 日
 治験薬投与回数（中央値 [範囲]）：本剤 10 mg 群 36.0 [18.0, 50.0] 回、本剤 30 mg 群 17.5 [15.0, 25.0] 回
 d) PT の血中フィブリノゲン減少、血中トロンビン減少、血中トロンボプラスチン異常、血中トロンボプラスチン減少、凝固因子減少、凝固第 IX 因子量減少、凝固第 V 因子量減少、凝固第 VII 因子量減少、凝固第 X 因子量減少、低フィブリノゲン血症、国際標準比異常、プロトロンビン量減少、プロトロンビン時間延長、プロトロンビン時間比減少、トロンビン時間延長に該当する事象
 e) PT の血中成長ホルモン減少、インスリン様成長因子減少に該当する事象、f) PT の外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、起立血圧異常、起立血圧低下、収縮期血圧低下、低血圧、平均動脈圧低下に該当する事象
 g) PT の投与部位膿瘍、注射直後反応、注射部位萎縮、注射部位内出血、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位びらん、注射部位紅斑、注射部位皮膚剥脱、注射部位肉芽腫、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位過敏反応、注射部位炎症、注射部位刺激感、注射部位壊死、注射部位結節、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位そう痒感、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹に該当する事象
 h) PT の貧血、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板数減少、赤血球数減少、血小板減少症に該当する事象
 i) PT の腹部コンパートメント症候群、脂肪壊死、高リパーゼ血症、膵炎、急性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎、再発性膵炎、膵周囲液貯留、血中トリプシン増加、リパーゼ異常、リパーゼ増加、膵酵素異常、膵酵素検査異常、膵酵素増加に該当する事象

²³⁾ 全集団（150 例）及び日本人集団（11 例）における全体の有害事象は、98.7%（148/150 例）及び 100.0%（11/11 例）、副作用は 90.0%（135/150 例）及び 90.9%（10/11 例）、重篤な有害事象は 17.3%（26/150 例）及び 18.2%（2/11 例）、投与中止に至った有害事象は 10.0%（15/150 例）及び 0%（0/11 例）、休薬又は減量を要した事象は 22.7%（34/150 例）及び 36.4%（4/11 例）であった。

表 14 G2304 試験の試験終了時までにおける主な有害事象の発現状況（全集団及び日本人集団：安全性解析対象集団）

	全集団 ^{a)}			日本人集団 ^{b)}		
	本剤 10 mg 群 (74 例)	本剤 30 mg 群 (76 例)	全体 (150 例)	本剤 10 mg 群 (7 例)	本剤 30 mg 群 (4 例)	全体 (11 例)
有害事象	98.6 (73)	100 (76)	99.3 (149)	100 (7)	100 (4)	100 (11)
副作用	90.5 (67)	96.1 (73)	93.3 (140)	85.7 (6)	100 (4)	90.9 (10)
重篤な有害事象	29.7 (22)	25.0 (19)	27.3 (41)	28.6 (2)	75.0 (3)	45.5 (5)
投与中止に至った有害事象	13.5 (10)	17.1 (13)	15.3 (23)	14.3 (1)	25.0 (1)	18.2 (2)
休薬又は減量を要した事象	23.0 (17)	25.0 (19)	24.0 (36)	42.9 (3)	25.0 (1)	36.4 (4)
高血糖関連事象	71.6 (53)	82.9 (63)	77.3 (116)	85.7 (6)	100 (4)	90.9 (10)
胆石症関連事象	24.3 (18)	46.1 (35)	35.3 (53)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
肝関連事象	20.3 (15)	21.1 (16)	20.7 (31)	28.6 (2)	0 (0)	18.2 (2)
徐脈関連事象	5.4 (4)	11.8 (9)	8.7 (13)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
QT 延長関連事象	2.7 (2)	5.3 (4)	4.0 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
凝固関連事象 ^{c)}	1.4 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GH・IGF-1 減少関連事象 ^{d)}	2.7 (2)	0 (0)	1.3 (2)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
低コルチゾール血症関連事象	10.8 (8)	10.5 (8)	10.7 (16)	28.6 (2)	0 (0)	18.2 (2)
低血圧関連事象 ^{e)}	5.4 (4)	6.6 (5)	6.0 (9)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
甲状腺機能低下症関連事象	2.7 (2)	5.3 (4)	4.0 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位反応関連事象 ^{f)}	2.7 (2)	2.6 (2)	2.7 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血球関連事象 ^{g)}	8.1 (6)	11.8 (9)	10.0 (15)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
膵炎関連事象 ^{h)}	2.7 (2)	5.3 (4)	4.0 (6)	14.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)
胃腸障害 (SOC)	64.9 (48)	64.5 (49)	64.7 (97)	85.7 (6)	75.0 (3)	81.8 (9)

発現割合%（発現例数）

- a) 治験薬投与期間（中央値 [範囲]）：本剤 10 mg 群 510.5 [28.0, 1682.0] 日、本剤 30 mg 群 405.0 [28.0, 1595.0] 日
 治験薬投与回数（中央値 [範囲]）：本剤 10 mg 群 18.0 [1.0, 60.0] 回、本剤 30 mg 群 14.5 [1.0, 57.0] 回
- b) 治験薬投与期間（中央値 [範囲]）：本剤 10 mg 群 1233.0 [502.0, 1682.0] 日、本剤 30 mg 群 616.0 [448.0, 700.0] 日
 治験薬投与回数（中央値 [範囲]）：本剤 10 mg 群 42.0 [18.0, 60.0] 回、本剤 30 mg 群 22.0 [16.0, 25.0] 回
- c) PT の血中フィブリノゲン減少、血中トロンビン減少、血中トロンボプラスチン異常、血中トロンボプラスチン減少、凝固因子減少、凝固第 IX 因子量減少、凝固第 V 因子量減少、凝固第 VII 因子量減少、凝固第 X 因子量減少、低フィブリノゲン血症、国際標準比異常、プロトロンビン量減少、プロトロンビン時間延長、プロトロンビン時間比減少、トロンビン時間延長に該当する事象
- d) PT の血中成長ホルモン減少、インスリン様成長因子減少に該当する事象
- e) PT の外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、起立血圧異常、起立血圧低下、収縮期血圧低下、低血圧、平均動脈圧低下に該当する事象
- f) PT の投与部位膿瘍、注射直後反応、注射部位萎縮、注射部位内出血、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位びらん、注射部位紅斑、注射部位皮膚剥脱、注射部位肉芽腫、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位過敏反応、注射部位炎症、注射部位刺激感、注射部位壊死、注射部位結節、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位疹、注射部位そう痒感、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹に該当する事象
- g) PT の貧血、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板数減少、赤血球数減少、血小板減少症に該当する事象
- h) PT の腹部コンパートメント症候群、脂肪壊死、高リパーゼ血症、膵炎、急性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎、再発性膵炎、膵周囲液貯留、血中トリプシン増加、リパーゼ異常、リパーゼ増加、膵酵素異常、膵酵素検査異常、膵酵素増加に該当する事象

G2304 試験のコア期における投与 12 カ月までの投与期間別の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。G2304 試験における増量時期を考慮して、投与開始から 4 カ月後まで、投与 4 カ月後から 7 カ月後まで、投与 7 カ月から 12 カ月後までの各期間に発現した有害事象の発現状況を比較した。有害事象及び副作用の発現割合は、投与開始から 4 カ月後までが最も高かったが、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与期間においても大きな違いは認められなかった。用量別の発現状況について、用量が固定された投与 4 カ月後までの有害事象の発現割合は、本剤 10 mg 群と本剤 30 mg 群で大きな違いは認められなかったが、副作用及び休薬又は減量を要した事象の発現割合は、本剤 10 mg 群と比較して本剤 30 mg 群で高かった。PT 別では、胆石症関連事象の発現割合は投与 7 カ月から 12 カ月後が最も高かったが、多くの有害事象の発現割合は投与開始から投与 4 カ月後までが最も高く、投与期間の延長に伴い発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

表 15 投与 12 カ月までの投与期間別の有害事象の発現状況（G2304 試験（コア期）：安全性解析対象集団）

	投与 0～4 カ月			投与 4～7 カ月			投与 7～12 カ月		
	本剤 10 mg 群 (74 例)	本剤 30 mg 群 (76 例)	全体 (150 例)	本剤 10 mg 群 (65 例)	本剤 30 mg 群 (69 例)	全体 (134 例)	本剤 10 mg 群 (54 例)	本剤 30 mg 群 (62 例)	全体 (116 例)
有害事象	93.2 (69)	97.4 (74)	95.3 (143)	76.9 (50)	71.0 (49)	73.9 (99)	85.2 (46)	85.5 (53)	85.3 (99)
副作用	74.3 (55)	89.5 (68)	82.0 (123)	44.6 (29)	43.5 (30)	44.0 (59)	55.6 (30)	62.9 (39)	59.5 (69)
重篤な有害事象	10.8 (8)	3.9 (3)	7.3 (11)	6.2 (4)	5.8 (4)	6.0 (8)	7.4 (4)	9.7 (6)	8.6 (10)
投与中止に至った有害事象	5.4 (4)	3.9 (3)	4.7 (7)	3.1 (2)	4.3 (3)	3.7 (5)	1.9 (1)	3.2 (2)	2.6 (3)
休薬又は減量を要した事象	6.8 (5)	18.4 (14)	12.7 (19)	4.6 (3)	5.8 (4)	5.2 (7)	14.8 (8)	12.9 (8)	13.8 (16)
高血糖関連事象	47.3 (35)	69.7 (53)	58.7 (88)	27.7 (18)	14.5 (10)	20.9 (28)	22.2 (12)	24.2 (15)	23.3 (27)
胆石症関連事象	1.4 (1)	23.7 (18)	12.7 (19)	6.2 (4)	7.2 (5)	6.7 (9)	20.4 (11)	33.9 (21)	27.6 (32)
肝関連事象	13.5 (10)	9.2 (7)	11.3 (17)	3.1 (2)	5.8 (4)	4.5 (6)	7.4 (4)	6.5 (4)	6.9 (8)
徐脈関連事象	2.7 (2)	7.9 (6)	5.3 (8)	0 (0)	2.9 (2)	1.5 (2)	5.6 (3)	3.2 (2)	4.3 (5)
QT 延長関連事象	2.7 (2)	2.6 (2)	2.7 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0.9 (1)
凝固関連事象 ^{a)}	1.4 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GH・IGF-1 減少関連事象 ^{b)}	2.7 (2)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低コルチゾール血症関連事象	2.7 (2)	6.6 (5)	4.7 (7)	3.1 (2)	0 (0)	1.5 (2)	5.6 (3)	4.8 (3)	5.2 (6)
低血圧関連事象 ^{c)}	1.4 (1)	3.9 (3)	2.7 (4)	3.1 (2)	1.4 (1)	2.2 (3)	1.9 (1)	0 (0)	0.9 (1)
甲状腺機能低下症関連事象	0 (0)	3.9 (3)	2.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0.9 (1)
注射部位反応関連事象 ^{d)}	1.4 (1)	1.3 (1)	1.3 (2)	0 (0)	1.4 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低血球関連事象 ^{e)}	2.7 (2)	5.3 (4)	4.0 (6)	1.5 (1)	0 (0)	0.7 (1)	5.6 (3)	3.2 (2)	4.3 (5)
膵炎関連事象 ^{f)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	2.9 (2)	2.2 (3)	0 (0)	3.2 (2)	1.7 (2)
胃腸障害 (SOC)	50.0 (37)	51.3 (39)	50.7 (76)	15.4 (10)	15.9 (11)	15.7 (21)	18.5 (10)	30.6 (19)	25.0 (29)

発現割合%（発現例数）

- a) PT の血中フィブリノゲン減少、血中トロンビン減少、血中トロンボプラスチン異常、血中トロンボプラスチン減少、凝固因子減少、凝固第 IX 因子量減少、凝固第 V 因子量減少、凝固第 VII 因子量減少、凝固第 X 因子量減少、低フィブリノゲン血症、国際標準比異常、プロトロンビン量減少、プロトロンビン時間延長、プロトロンビン時間比減少、トロンビン時間延長に該当する事象
- b) PT の血中成長ホルモン減少、インスリン様成長因子減少に該当する事象
- c) PT の外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、起立血圧異常、起立血圧低下、収縮期血圧低下、低血圧、平均動脈圧低下に該当する事象
- d) PT の投与部位膿瘍、注射直後反応、注射部位萎縮、注射部位内出血、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位びらん、注射部位紅斑、注射部位皮膚剥脱、注射部位肉芽腫、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位過敏反応、注射部位炎症、注射部位刺激感、注射部位壊死、注射部位結節、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位そう痒感、注射部位反応、注射部位腫脹、注射部位蕁麻疹に該当する事象
- e) PT の貧血、発熱性好中球減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球減少症、リンパ球数減少、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板数減少、赤血球数減少、血小板減少症に該当する事象
- f) PT の腹部コンパートメント症候群、脂肪壊死、高リパーゼ血症、膵炎、急性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎、再発性膵炎、膵周囲液貯留、血中トリプシン増加、リパーゼ異常、リパーゼ増加、膵酵素異常、膵酵素検査異常、膵酵素増加に該当する事象

機構は、G2304 試験のコア期、コア期完了時、試験終了時の各成績や、G2304 試験の日本人集団における安全性情報等を確認した結果、発現が認められた事象は概ね既知の事象であり、既承認効能と同様に適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、クッシング病患者に対する本剤投与時の安全性は許容可能と考える。以下では、本剤投与時に特に注視すべきと考える事象を中心に、さらに検討を行った。

7.R.2.1 血糖関連事象（高血糖及び低血糖）

申請者は、以下のように説明している。G2304 試験のコア期完了時における高血糖関連事象²⁴⁾の発現状況は本剤 10 mg 群 71.6% (53/74 例)、本剤 30 mg 群 81.6% (62/76 例) であった (表 16)。PT 別では

²⁴⁾ PT の血中ブドウ糖増加、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高浸透圧をとまなう糖尿病、糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、フルクトサミン増加、耐糖能障害、耐糖能低下、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、グリコヘモグロビン増加、高血糖、空腹時血中ブドウ糖不良、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトシス、1 型糖尿病、2 型糖尿病、血中インスリン減少、ブドウ糖負荷試験異常、インスリン必要量の増加、高浸透圧性高血糖状態、インスリン必要 2 型糖尿病に該当する事象

高血糖（本剤 10 mg 群 48.6%（36/74 例）、本剤 30 mg 群 47.4%（36/76 例））の発現割合が最も高く、次いで糖尿病（本剤 10 mg 群 18.9%（14/74 例）、本剤 30 mg 群 23.7%（18/76 例））の発現割合が高かった。重篤な有害事象は本剤 10 mg 群の 2 例に発現し、その内訳は重症度が中等度の糖尿病（日本人）、高度の高血糖であった。糖尿病の 1 例は入院加療により事象は消失したが、高血糖の 1 例は入院加療後に治験薬の投与が中止され、最終報告日時点で本事象は持続していた。投与中止に至った有害事象は 8 例認められ、その内訳は糖尿病が 4 例（本剤 10 mg 群 1 例（日本人）、本剤 30 mg 群 3 例）、高血糖が 3 例（本剤 10 mg 群 2 例、本剤 30 mg 群 1 例）、血中ブドウ糖増加が 1 例（本剤 10 mg 群）であり、多くの事象は本剤の休薬又は減量、適切な処置により管理可能であった。糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖昏睡、高浸透圧状態等の高血糖に関連する緊急を要する事象は認められなかった。試験終了時における高血糖関連事象の発現割合は全体で 77.3%（116/150 例）であり、コア期完了時と試験終了時で発現割合に大きな違いは認められず、長期投与に伴う増加傾向は認められなかった。

G2304 試験のコア期完了時におけるベースライン時の糖代謝異常の程度別²⁵⁾の高血糖関連事象の発現割合について、「耐糖能異常なし」の被験者と比べて、「糖尿病」及び「前糖尿病」の被験者で高い傾向が認められた。重篤な高血糖関連事象を発現した 2 例はいずれもベースライン時に「糖尿病」であった。投与中止に至った 8 例中 6 例はベースライン時に「糖尿病」、2 例は「前糖尿病」であった。休薬又は減量を要した事象の発現割合は、ベースライン時に「糖尿病」の被験者で高かった。

表 16 高血糖関連事象の発現状況（ベースライン時の糖代謝異常の程度別を含む）
（G2304 試験（コア期完了時^{a)}）：安全性解析対象集団）

	ベースライン時の 糖代謝異常の程度	本剤 10 mg 群 (74 例)	本剤 30 mg 群 (76 例)	全体 (150 例)
高血糖関連事象	全体	71.6 (53/74)	81.6 (62/76)	76.7 (115/150)
	糖尿病	85.2 (23/27)	90.9 (30/33)	88.3 (53/60)
	前糖尿病	75.0 (9/12)	91.7 (11/12)	83.3 (20/24)
	耐糖能異常なし	60.0 (21/35)	67.7 (21/31)	63.6 (42/66)
重篤な有害事象	全体	2.7 (2/74)	0 (0/76)	1.3 (2/150)
	糖尿病	7.4 (2/27)	0 (0/33)	3.3 (2/60)
	前糖尿病	0 (0/12)	0 (0/12)	0 (0/24)
	耐糖能異常なし	0 (0/35)	0 (0/31)	0 (0/66)
投与中止に至った 有害事象	全体	5.4 (4/74)	5.3 (4/76)	5.3 (8/150)
	糖尿病	7.4 (2/27)	12.1 (4/33)	10.0 (6/60)
	前糖尿病	16.7 (2/12)	0 (0/12)	8.3 (2/24)
	耐糖能異常なし	0 (0/35)	0 (0/31)	0 (0/66)
休薬又は減量 を要した事象	全体	8.1 (6/74)	9.2 (7/76)	8.7 (13/150)
	糖尿病	14.8 (4/27)	18.2 (6/33)	16.7 (10/60)
	前糖尿病	0 (0/12)	8.3 (1/12)	4.2 (1/24)
	耐糖能異常なし	5.7 (2/35)	0 (0/31)	3.0 (2/66)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

G2304 試験のコア期における投与 12 カ月までの投与期間別の高血糖関連事象の発現状況について、コア期では用量が固定された投与後 4 カ月までに高頻度の高血糖関連事象が発現する傾向が認められていたが（表 15）、試験終了時ではコア期完了時と比較して発現割合の大きな増加は認められず（表 13 及び表 14）、投与期間延長に伴って著しく発現割合が増加する傾向は認められなかった。

G2304 試験の本剤増量後における投与期間別の高血糖関連事象の発現状況は表 17 のとおりであった。本検討では、初回の増量から別の用量への増量又は減量までに発現した高血糖関連事象を集計しており、

²⁵⁾ 糖尿病：糖尿病治療薬を服薬中の被験者、HbA1c が 6.5%以上又は空腹時血糖が 126 mg/dL 以上の被験者、又は糖尿病の既往歴を有する被験者、前糖尿病：糖尿病と診断されておらず、空腹時血糖が 100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満、又は HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満の被験者、耐糖能異常なし：糖尿病と診断されておらず前糖尿病にも分類されない、空腹時血糖が 100 mg/dL 未満、又は HbA1c が 5.7%未満の被験者

被験者ごとに観察期間が異なることから結果の解釈には限界があるが、増量したうちの 55.3% (57/103 例) で増量後に高血糖関連事象が認められ、試験全体では高血糖関連事象は増量後 1 週間以内から認められており、増量後に高血糖関連事象が発現した被験者の約半数で増量後 8 週以内に認められたが、増量後 8 週までの発現時期に一定の傾向は認められなかった。

表 17 本剤増量後における投与期間別の高血糖関連事象の発現状況^{a)} (G2304 試験 (試験終了時) : 安全性解析対象集団)

	投与<1 週	投与 1≤<2 週	投与 2≤<4 週	投与 4≤<6 週	投与 6≤<8 週	投与 8 週以降	合計
本剤 10 mg→30 mg (50 例)	8.0 (4)	2.0 (1)	14.0 (7)	0 (0)	8.0 (4)	14.0 (7)	46.0 (23)
本剤 30 mg→40 mg (80 例)	5.0 (4)	2.5 (2)	6.3 (5)	0 (0)	5.0 (4)	27.5 (22)	46.3 (37)
試験全体 (103 例) ^{b)}	7.8 (8)	1.9 (2)	11.7 (12)	0 (0)	7.8 (8)	26.2 (27)	55.3 (57)

発現割合% (発現例数)

- a) 30 mg への初回増量後、40 mg への初回増量後、投与開始以降初回増量後から別の用量への増量又は減量までに発現又は悪化した最初の高血糖関連事象の発現状況。なお、減量前の用量への再増量は増量として集計していない。
- b) 本試験で増量した被験者は 103 例であった。本試験では 5 mg、10 mg、30 mg、40 mg の順に 1 用量上の増量を行うこととしていたが、一度に 2 つ上の用量まで増量された症例が 2 例 (5 mg→30 mg、10 mg→40 mg) 認められており、当該 2 例では初回増量後に高血糖関連事象は認められなかった。

G2304 試験において、重篤又は投与中止に至った高血糖関連事象を発現した被験者における高血糖関連事象の発現状況は表 18 のとおりであり、ベースライン時で「糖尿病」の被験者が多かった。また、本剤投与後 8 週以内に初回の高血糖関連事象を発現する被験者が比較的多かった。

表 18 重篤又は投与中止に至った高血糖関連事象を発現した被験者における高血糖関連事象の発現状況 (G2304 試験 (コア期完了時^{a)}、安全性解析対象集団)

	年齢 性別	ベースライン 時の糖代謝異 常の程度	ベースライン時 の HbA1c (%)	事象名	事象発現時の 本剤用量	本剤投与開始から重篤 又は投与中止に至った 事象発現までの日数	非重篤を含む高血糖関連 事象の本剤投与開始から 初回発現までの日数
重篤な 有害事象	64 歳女性 ^{b)}	糖尿病	6.8	高血糖	10mg	23 日	16 日
	34 歳男性 ^{c)}	糖尿病	6.5	糖尿病	5mg	596 日	22 日
投与中止 に至った 有害事象	43 歳男性	前糖尿病	6.3	高血糖	10mg	21 日	21 日
	71 歳女性	前糖尿病	6.2	血中ブドウ糖増加	30mg	141 日	57 日
	37 歳女性	糖尿病	5.7	糖尿病	40mg	142 日	21 日
	24 歳女性	糖尿病	5.9	高血糖	40mg	282 日	11 日
	45 歳女性	糖尿病	6.7	糖尿病	30mg	22 日	22 日
	28 歳女性	糖尿病	6.8	糖尿病	30mg	32 日	32 日
	64 歳女性 ^{b)}	糖尿病	6.8	高血糖	10mg	23 日	16 日
	34 歳男性 ^{c)}	糖尿病	6.5	糖尿病	5mg	1121 日	22 日

a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

b) 同一の被験者及び事象

c) 同一の被験者

G2304 試験のコア期における投与 12 カ月までの空腹時血糖の推移は表 19 のとおりであった。いずれの用量群も投与 0.75 カ月後に空腹時血糖がピークに達し、本剤 10 mg 群と比較して本剤 30 mg 群で高かったが、それ以降の投与 4 カ月後までは両群で減少する傾向が認められた。投与 5 カ月後に本剤 10 mg 群ではやや増加したが、それ以降は、ほぼ一定で推移した。本剤 30 mg 群では投与 4 カ月後以降は、ほぼ一定で推移した。投与 12 カ月後では用量群間で大きな違いは認められなかった。ベースラインの糖代謝異常の程度別では、投与 1 カ月後ではいずれの程度別でも空腹時血糖がベースラインより増加し、ベースラインからの変化量の平均値は「糖尿病」、「前糖尿病」、「耐糖能異常なし」の順で大きかった。投与 12 カ月後の空腹時血糖の平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、糖代謝異常の程度で大きな違いは認められなかった。また、いずれの糖代謝異常の程度別においても、投与 4 カ月後までの空腹時血糖の平均値は本剤 10 mg 群と比較して本剤 30 mg 群で高く、その差は「糖尿病」でより高かった。

表 19 ベースライン時の糖代謝異常の程度別での空腹時血糖の推移（G2304 試験（コア期）：安全性解析対象集団）

投与群	ベースライン時の糖代謝異常の程度	例数	ベースライン	投与 0.75 カ月	投与 1 カ月	投与 3 カ月	投与 4 カ月	投与 5 カ月	投与 7 カ月	投与 12 カ月
本剤 10 mg 群	全体	74 例	93.9±16.69 (74 例)	128.8±44.69 (72 例)	113.5±33.92 (73 例)	110.3±27.22 (67 例)	113.1±27.79 (66 例)	125.2±41.17 (61 例)	115.5±36.50 (56 例)	125.6±50.22 (49 例)
	糖尿病	27 例	105.5±20.99 (27 例)	167.5±51.79 (26 例)	132.4±44.46 (26 例)	122.4±35.18 (25 例)	128.7±31.09 (23 例)	138.2±43.43 (22 例)	126.8±39.95 (21 例)	141.3±54.63 (18 例)
	前糖尿病	12 例	92.2±9.59 (12 例)	118.1±21.57 (12 例)	116.1±23.93 (12 例)	113±17.3 (11 例)	115.3±27.88 (12 例)	130.5±52.38 (10 例)	124.1±33.35 (8 例)	136.8±54.09 (8 例)
	耐糖能異常なし	35 例	85.5±7.17 (35 例)	103±14.36 (34 例)	98.7±17.2 (35 例)	99.5±17.19 (31 例)	100.7±18.18 (31 例)	113.4±32.39 (29 例)	104.1±32.11 (27 例)	109.4±41.78 (23 例)
本剤 30 mg 群	全体	76 例	95.8±20.37 (74 例)	147.6±57.72 (73 例)	138.5±50.01 (75 例)	132.8±50.91 (73 例)	121.2±29.89 (68 例)	127.8±34.62 (65 例)	124.4±31.79 (65 例)	128.7±44.12 (53 例)
	糖尿病	33 例	106.1±24.99 (33 例)	184±67.28 (33 例)	167.1±60.95 (32 例)	157.3±68.2 (31 例)	128.7±38.14 (29 例)	141.2±44.55 (26 例)	130.6±37.35 (27 例)	121.8±41.08 (21 例)
	前糖尿病	12 例	95.1±12.82 (11 例)	135.6±22.62 (9 例)	135.4±28.25 (12 例)	118.3±21.61 (12 例)	119.6±16.3 (10 例)	119.2±19.21 (9 例)	120.6±23.03 (9 例)	146.3±64.87 (9 例)
	耐糖能異常なし	31 例	84.7±7.22 (30 例)	112.5±16.05 (31 例)	110.2±18.4 (31 例)	113.2±17.95 (30 例)	114.4±22.14 (29 例)	118.6±23.68 (30 例)	119.9±28.29 (29 例)	128.2±36.92 (23 例)
全体	全体	150 例	94.8±18.58 (148 例)	138.3±52.34 (145 例)	126.2±44.49 (148 例)	122.0±42.69 (140 例)	117.2±29.05 (134 例)	126.5±37.80 (126 例)	120.3±34.20 (121 例)	127.2±46.94 (102 例)
	糖尿病	60 例	105.8±23.08 (60 例)	176.7±61 (59 例)	151.5±56.48 (58 例)	141.7±58.17 (56 例)	128.7±34.87 (52 例)	139.9±43.6 (48 例)	128.9±38.14 (48 例)	130.8±48.18 (39 例)
	前糖尿病	24 例	93.6±11.09 (23 例)	125.6±23.22 (21 例)	125.8±27.44 (24 例)	115.8±19.42 (23 例)	117.2±22.93 (22 例)	125.2±39.61 (19 例)	122.2±27.48 (17 例)	141.8±58.38 (17 例)
	耐糖能異常なし	66 例	85.2±7.15 (65 例)	107.5±15.8 (65 例)	104.1±18.57 (66 例)	106.3±18.74 (61 例)	107.3±21.18 (60 例)	116.1±28.17 (59 例)	112.3±30.95 (56 例)	118.8±40.12 (46 例)

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

G2304 試験のコア期における投与 12 カ月までの HbA1c の推移は表 20 のとおりであった。いずれの用量群も投与 2 カ月後に HbA1c がベースラインよりも増加し、その程度は本剤 10 mg 群と比較して本剤 30 mg 群で高かった。それ以降は投与 12 カ月後まで、いずれの用量群でも緩やかに上昇したが、投与 7 カ月後以降の HbA1c は用量群間で大きな違いは認められなかった。ベースラインの糖代謝異常の程度別では、投与 2 カ月後ではいずれの程度別でも HbA1c がベースラインより増加し、ベースラインからの変化量の平均値は「糖尿病」、「前糖尿病」、「耐糖能異常なし」の順で大きかった。投与 12 カ月後の HbA1c の平均値及びベースラインからの変化量の平均値は、糖代謝異常の程度別で大きな違いは認められなかった。また、いずれの糖代謝異常の程度別においても、投与 4 カ月後までの HbA1c 平均値は本剤 10 mg 群と比較して本剤 30 mg 群で高く、その差は「糖尿病」でより大きかった。

表 20 ベースライン時の糖代謝異常の程度別での HbA1c の推移 (G2304 試験 (コア期) : 安全性解析対象集団)

投与群	ベースライン時の糖代謝異常の程度	例数	ベースライン	投与 2 カ月	投与 4 カ月	投与 7 カ月	投与 12 カ月
本剤 10 mg 群	全体	74 例	5.7±0.62 (74 例)	6.4±1.05 (69 例)	6.4±0.94 (64 例)	6.6±1.14 (56 例)	6.9±1.38 (48 例)
	糖尿病	27 例	6.1±0.67 (27 例)	7.2±1.21 (26 例)	7.1±0.96 (22 例)	7.4±1.10 (21 例)	7.4±1.40 (18 例)
	前糖尿病	12 例	5.8±0.33 (12 例)	6.4±0.86 (11 例)	6.4±0.89 (11 例)	6.4±0.55 (8 例)	6.9±1.14 (8 例)
	耐糖能異常なし	35 例	5.3±0.28 (35 例)	5.8±0.40 (32 例)	5.9±0.54 (31 例)	6.1±0.95 (27 例)	6.4±1.31 (22 例)
本剤 30 mg 群	全体	76 例	5.7±0.69 (76 例)	6.8±1.26 (72 例)	6.8±1.34 (69 例)	6.8±1.09 (67 例)	7.0±1.37 (53 例)
	糖尿病	33 例	6.2±0.69 (33 例)	7.7±1.37 (30 例)	7.6±1.63 (29 例)	7.3±0.99 (27 例)	7.6±1.41 (21 例)
	前糖尿病	12 例	5.7±0.25 (12 例)	6.6±0.49 (12 例)	6.6±0.52 (11 例)	6.9±1.39 (10 例)	7.1±1.54 (9 例)
	耐糖能異常なし	31 例	5.1±0.29 (31 例)	5.9±0.57 (30 例)	6.1±0.65 (29 例)	6.3±0.87 (30 例)	6.5±1.07 (23 例)
全体	全体	150 例	5.7±0.66 (150 例)	6.6±1.17 (141 例)	6.6±1.18 (133 例)	6.7±1.11 (123 例)	7.0±1.37 (101 例)
	糖尿病	60 例	6.2±0.68 (60 例)	7.4±1.31 (56 例)	7.4±1.40 (51 例)	7.4±1.03 (48 例)	7.5±1.39 (39 例)
	前糖尿病	24 例	5.8±0.29 (24 例)	6.5±0.68 (23 例)	6.5±0.72 (22 例)	6.6±1.10 (18 例)	7.0±1.33 (17 例)
	耐糖能異常なし	66 例	5.2±0.29 (66 例)	5.9±0.49 (62 例)	6.0±0.61 (60 例)	6.2±0.91 (57 例)	6.4±1.18 (45 例)

単位：％、平均値±標準偏差

ベースラインの糖代謝異常の程度別が「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」の被験者において、治験薬の投与開始から初回高血糖発現 (HbA1c が 6.5%以上又は空腹時血糖が 126 mg/dL 以上と定義) までの期間を検討した。「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」の被験者 90 例 (本剤 10 mg 群 47 例、本剤 30 mg 群 43 例) のうち、45 例 (本剤 10 mg 群 19 例、本剤 30 mg 群 26 例) に高血糖が発現し、治験薬の投与開始から初回高血糖発現までの期間の中央値 [範囲] は全体で 84.0 [21~1149] 日、本剤 10 mg 群で 141.0 [21~1149] 日、30 mg 群で 57.0 [21~469] 日であり、本剤 10 mg 群と比較して本剤 30 mg 群では発現までの期間が短かった。

低血糖について、G2304 試験の試験終了時までにおいて低血糖を発現した被験者数は 22 例 (本剤 10 mg 群 10 例 (うち日本人 1 例)、本剤 30 mg 群 12 例) であった。ほとんどの低血糖の重症度は軽度又は中等度であり、高度の低血糖は 4 例に発現したが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、1 日で消失した。副作用と判断された低血糖は 4 例に認められたが、いずれも軽度であった。治験薬の減量又は休薬、投与中止に至った有害事象は認められなかった。ベースラインの糖代謝異常の程度別では、「耐糖能異常なし」で 4 例、「前糖尿病」で 2 例、「糖尿病」で 16 例であり、「糖尿病」の被験者で多く発現した。また、低血糖を発現した 22 例中 20 例は高血糖関連事象も発現しており、多くの被験者で高血糖に対する薬物治療が行われていた。

以上より、臨床試験において本剤投与後に高血糖関連事象が多く発現し、コア期における検討等から、本剤 10 mg 群と比べて本剤 30 mg 群で発現頻度が高い傾向が認められたが、糖尿病性ケトアシドーシスや高血糖昏睡等は発現せず、ほとんどの被験者で本剤の減量又は休薬、糖尿病治療薬の併用によって管理可能であった。低血糖については、臨床試験で低血糖を発現した多くの被験者は、高血糖に対して糖尿病治療薬が投与されていたことから、糖尿病治療薬の血糖降下作用の増強による低血糖症状が懸念されたが、本剤の安全性に大きな問題はないと考えられた。本剤の添付文書では、既承認効能において、血糖値の定期的な測定を行うこと、高血糖が認められた場合には本剤の休薬、減量又は適切な処置を行

うこと等の注意喚起を実施しており、クッシング病においても同様の注意喚起を実施して対応する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。G2304 試験において、本剤投与開始後早期から高血糖関連事象が多く発現している。また、ベースライン時の糖代謝異常の程度別に検討した結果、「糖尿病」では「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」と比較して高血糖関連事象の発現割合が高い傾向が認められている。なお、空腹時血糖及び HbA1c の推移について、「糖尿病」、「前糖尿病」又は「耐糖能異常なし」のいずれの被験者においても投与開始後早期から上昇する傾向が認められている。低血糖についても、多くの事象が高血糖関連事象に対する薬物治療に伴って発現しており、重症度が高度の事象では発現日と同日に低血糖の消失が確認され、投与中止に至った事象は認められなかった。以上の発現状況を踏まえると、高血糖及び低血糖について既承認効能と同様の注意喚起を行うことが適切と考えられ、申請者の説明に大きな問題はない。なお、クッシング病患者を対象とした臨床試験における日本人での検討例数は限られていることから、製造販売後に引き続き血糖関連事象について情報収集するとともに、G2304 試験の結果から得られた高血糖関連事象の発現時期等に関する情報について、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切と考える。

7.R.2.2 徐脈及び QT 延長

申請者は、以下のように説明している。G2304 試験のコア期完了時における徐脈関連事象²⁶⁾の発現割合は、本剤 10 mg 群 5.4% (4/74 例)、本剤 30 mg 群 11.8% (9/76 例) であり、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。PT 別では洞性徐脈の発現割合（本剤 10 mg 群 4.1% (3/74 例)、本剤 30 mg 群 7.9% (6/76 例)）が最も高かった。重篤な有害事象は、本剤 30 mg 群の 1 例に発現した重症度が軽度の洞性徐脈で、本事象は検査のため入院となったが無処置で消失した。投与中止に至った有害事象は認められず、減量を要した本剤 30 mg 群の 1 例（洞性徐脈）以外は無処置で消失した。

G2304 試験のコア期完了時における QT 延長関連事象²⁷⁾の発現割合は本剤 10 mg 群 2.7% (2/74 例)、本剤 30 mg 群 5.3% (4/76 例) であり、PT 別で 2 例以上に発現した事象は心電図 QT 延長（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 30 mg 群 2 例）のみであった。重篤な有害事象は、本剤 30 mg 群の 1 例に発現した心停止であり、本被験者は同日に発現した呼吸困難により入院し、その後、心肺不全及び本事象が発現し、同日、心肺不全のため死亡したが、治験責任医師により本事象は治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められず、心停止を除き、いずれの事象も無処置で消失した。

G2304 試験におけるコア期の投与期間別（表 15）、コア期完了時及び試験終了時（表 13 及び表 14）の徐脈関連事象及び QT 延長関連事象の発現状況から、投与期間が長期になるにつれて著しく発現割合が増加する傾向は認められなかった。

QTcF 間隔のカテゴリカル解析の結果は表 21 のとおりであり、QTcF がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は 3.3% (5/150 例) 認められたが、ベースライン後に新たに 500 ms を超えた被験者は認められなかった。

²⁶⁾ PT の心房内伝導時間遅延、房室ブロック、完全房室ブロック、第二度房室ブロック、房室解離、徐脈、伝導障害、心室内伝導障害、心電図 PQ 間隔延長、心電図 PR 延長、心電図 QRS 群延長、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、洞房ブロック、洞性徐脈に該当する事象

²⁷⁾ PT の心停止、心臓死、心細動、心肺停止、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、心電図再分極異常、心電図 U 波異常、QT 延長症候群、意識消失、心突然死、突然死、失神、トルサード ド ポアント、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、心室性頻脈に該当する事象

表 21 QTcF 間隔の異常が認められた被験者の発現状況 (G2304 試験 (コア期完了時^{a)})、安全性解析対象集団)

QTcF 間隔	本剤 10 mg 群 (74 例)	本剤 30 mg 群 (76 例)
>450 ms	12.3 (9) ^{b)}	11.8 (9)
>480 ms	0 (0)	2.6 (2)
>500 ms	0 (0)	0 (0)
ベースラインからの変化量>30 ms	35.1 (26)	42.1 (32)
ベースラインからの変化量>60 ms	2.7 (2)	3.9 (3)

発現割合% (発現例数)

a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

b) 73 例

以上の G2304 試験における発現状況を踏まえると、クッシング病患者において既承認効能と比較してリスクが高くなる傾向は認められていないと考えることから、既承認効能の注意喚起と同様に、QT 延長のある患者、心疾患を有する患者等について慎重投与とし、本剤投与前及び本剤投与後に最高血漿中濃度到達時期である投与開始 3 週後を目安に心電図検査を実施する旨、投与中は患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行う旨等を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤投与時に徐脈及び QT 延長に関連する事象が認められていることから、既承認効能と同様に注意喚起を行うことは適切である。なお、クッシング病患者を対象とした臨床試験における日本人での検討例数は限られていることから、製造販売後に引き続き徐脈及び QT 延長に関連する事象について情報収集する必要がある。

7.R.2.3 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。G2304 試験のコア期完了時における肝関連事象²⁸⁾の発現割合は、本剤 10 mg 群 20.3% (15/74 例)、本剤 30 mg 群 19.7% (15/76 例) であった。PT 別では GGT 増加 (本剤 10 mg 群 9.5% (7/74 例)、本剤 30 mg 群 7.9% (6/76 例)) の発現割合が最も高く、次いで ALT 増加 (本剤 10 mg 群 8.1% (6/74 例)、本剤 30 mg 群 6.6% (5/76 例)) であった。重篤な有害事象は、本剤 10 mg 群の 1 例に発現した GGT 増加のみであった。本被験者は、48 歳女性で、投与 50 日後に ALT 高値が認められ、投与 86 日後に重症度が高度の GGT 増加を発現し、減量されたが、投与 113 日後に効果不十分により治験薬の投与が中止され、投与 141 日後に本事象は消失した。当該被験者はベースライン時に脂質異常症及び脂肪肝の合併症を有していたが、肝機能検査値は正常範囲であった。投与中止に至った有害事象は 4 例で、その内訳は ALT 増加が 2 例 (本剤 10 mg 群 1 例、本剤 30 mg 群 1 例)、肝酵素上昇が 1 例 (本剤 10 mg 群)、肝機能異常が 1 例 (本剤 30 mg 群) であった。ALT 増加が認められた本剤 10 mg 群の被験者は、36 歳女性で、投与 297 日後に AST 高値及び重症度が高度の ALT 増加を発現し、投与中止に至った。当該被験者はベースライン時に脂肪肝の合併症を有していたが、肝機能検査値は正常範囲であった。同様に、ALT 増加が認められた本剤 30 mg 群の被験者は、26 歳女性で、投与 22 日後に AST 高値及び重症度が高度の ALT 増加を発現し、休薬されたが、投与 57 日後に投与中止に至った。当該被験者のベースライン時には肝疾患は合併しておらず、肝機能検査値は正常範囲であった。肝酵素上昇が認められた被験者は、34 歳女性で、投与 499 日に重症度が高度の本事象を発現し、投与中止に至った。当該被験者のベースライン時には肝疾患は合併しておらず、肝機能検査値は正常範囲であった。肝機能異常が認められた被験者は、29 歳女性で、投与 198 日後に AST 高値及び ALT 高値が認めら

²⁸⁾ PT の ALT 異常、ALT 増加、アンモニア増加、AST 異常、AST 増加、血中コリンエステラーゼ異常、血中コリンエステラーゼ減少、GGT 異常、GGT 増加、グアナーゼ増加、肝酵素異常、肝酵素低下、肝酵素上昇、肝機能異常、肝胆道スキャン異常、高アンモニア血症、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇、肝超音波検査異常、尿中ビリルビン増加に該当する事象

れ、重症度が高度の肝機能異常を発現し、投与中止に至った。当該被験者はベースライン時に脂肪肝の合併症を有していたが、肝機能検査値は正常範囲であった。

G2304 試験におけるコア期の投与期間別（表 15）、コア期完了時及び試験終了時（表 13 及び表 14）の肝関連事象の発現状況から、投与期間が長期になるにつれて著しく発現割合が増加する傾向は認められなかった。

G2304 試験のコア期完了時における肝機能検査値異常の発現状況は表 22 のとおりであった。AST 及び ALT の平均値はいずれの用量群でも投与 0.75～1.75 カ月にピークに達し、その値は本剤 10 mg 群と比較して本剤 30 mg 群でやや高かった。投与 3 カ月後以降 12 カ月後まで、AST 及び ALT の平均値はいずれの用量群でもベースラインと大きく変わらずに推移し、治験薬の投与開始後の AST 及び ALT の上昇は一過性であった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍超及び TBIL が ULN の 2 倍超が同時に認められた被験者は認められなかった。また、Hy's law（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超（ALT or AST $>3 \times$ ULN）、TBIL が基準値上限の 2 倍以上（ $\geq 2 \times$ ULN）及び ALP が基準値上限の 2 倍未満（ALP $<2 \times$ ULN）、以下同様）に合致した被験者も認められなかった。

表 22 肝機能検査値異常の発現状況（G2304 試験（コア期完了時^{a)}）、安全性解析対象集団）

		本剤 10 mg 群 (74 例)	本剤 30 mg 群 (76 例)	全体 (150 例)
ALT or AST	$> \text{ULN and } \leq 3 \times \text{ULN}$	50.0 (37)	57.9 (44)	54.0 (81)
	$> 3 \times \text{ULN}$	13.5 (10)	14.5 (11)	14.0 (21)
	$> 5 \times \text{ULN}$	5.4 (4)	3.9 (3)	4.7 (7)
	$> 8 \times \text{ULN}$	0 (0)	1.3 (1)	0.7 (1)
TBIL	$> 2 \times \text{ULN}$	0 (0)	2.6 (2)	1.3 (2)
	$> 3 \times \text{ULN}$	0 (0)	1.3 (1)	0.7 (1)

発現割合%（発現例数）、ULN：基準値上限

a) 投与 12 カ月までのコア期のデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータを含む。

以上より、既承認効能と比較して肝機能障害に関するリスクが高くなる傾向は認められていないと考えるが、臨床試験において、肝関連事象が発現しており、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められていることから、既承認効能と同様に本剤投与開始後は、投与後早期及びそれ以降においても定期的に肝機能検査を実施する旨等の注意喚起を行うこととする。

機構は、申請者の見解について特段の問題はないが、クッシング病患者を対象とした臨床試験における日本人での検討例数は限られていることから、製造販売後に引き続き肝機能障害に関連する事象について情報収集する必要があると考える。

7.R.2.4 胆石症

申請者は、以下のように説明している。G2304 試験のコア期完了時における胆石症関連事象²⁹⁾の発現割合は、本剤 10 mg 群 24.3% (18/74 例)、本剤 30 mg 群 44.7% (34/76 例) であった。PT 別では胆石症の発現割合（本剤 10 mg 群 20.3% (15/74 例)、本剤 30 mg 群 44.7% (34/76 例)）が最も高く、本剤 10 mg 群と比較して本剤 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象は 4 例で、その内訳は胆石症が 3 例（本剤 10 mg

²⁹⁾ PT の胆汁量異常、胆汁量減少、胆汁量増加、抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、胆管造影異常、胆道内視鏡検査異常、高ビリルビン血症、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝外閉塞性黄疸、胆道超音波検査異常、肝胆道 X 線異常、ビリルビン尿、血中アルカリホスファターゼ異常、血中アルカリホスファターゼ増加、血中非抱合ビリルビン増加、胆汁分泌不全、尿中ビリルビン増加、胆管壊死、胆管狭窄、胆管結石、胆汁性肝硬変、胆管閉塞、胆道仙痛、胆管拡張、胆管線維症、胆管瘻、胆管虚血、胆道障害、胆汁うっ滞、血性胆汁、胆汁うっ滞性肝炎、肝胆道系疾患、胆管穿孔、胆道ジスキネジア、胆嚢切除、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆石症、閉塞性胆石症、胆嚢障害、胆嚢腫大、胆嚢瘻、胆嚢壊死、胆嚢機能不全、胆嚢閉塞、胆嚢浮腫、胆嚢手術、胆嚢痛、胆嚢触知、胆嚢穿孔、脱落胆石、経静脈胆嚢造影異常、経口胆嚢造影異常、ビリルビン排泄障害に該当する事象

群 1 例、本剤 30 mg 群 2 例)、胆石症/急性胆嚢炎が 1 例(本剤 10 mg 群)であった。胆石症を発現した 3 例はいずれも入院加療により本事象が消失したが、胆石症/急性胆嚢炎を発現した 1 例は入院加療後に治験薬の投与を中止し、本事象が消失した。投与中止に至った有害事象は 4 例で、その内訳は胆石症が 2 例(本剤 30 mg 群)、胆石症/急性胆嚢炎/血中ビリルビン増加が 1 例(本剤 10 mg 群)、胆嚢炎が 1 例(本剤 30 mg 群)であり、多くの事象は無処置、本剤の休薬や減量、治療により管理可能であった。

G2304 試験におけるコア期の投与期間別の発現状況は、投与 7 カ月～12 カ月後の発現割合が最も高かったが(表 15)、試験終了時ではコア期完了時と比較して発現割合の大きな増加は認められず(表 13 及び表 14)、投与期間が長期になるにつれて発現割合が増加する傾向は認められなかった。

胆嚢超音波検査について、ベースラインで正常所見であり、コア期完了時の最終評価で新たに胆石又は胆泥が認められた被験者数は、本剤 10 mg 群で 64 例中 8 例、本剤 30 mg 群で 67 例中 24 例であり、本剤 30 mg 群で多い傾向が認められた。

以上より、胆石症関連事象について、G2304 試験におけるコア期の検討等から、本剤 10 mg 群と比べて本剤 30 mg 群で発現頻度が高い傾向が認められており、胆嚢超音波検査結果についても同様の傾向が認められているが、投与期間の延長に伴い胆石症関連事象の発現割合が増加する傾向は認められておらず、既承認効能と比較してリスクが高くなる傾向は認められていないと考えることから、既承認効能と同様に本剤の投与前や投与中には定期的に胆嚢及び胆管検査を実施する旨の注意喚起を行うこととする。

機構は、申請者の見解について特段の問題はないが、クッシング病患者を対象とした臨床試験における日本人での検討例数は限られていることから、製造販売後に引き続き胆石症に関連する事象について情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 下垂体機能への影響

申請者は、以下のように説明している。G2304 試験のコア期完了時における低コルチゾール血症関連事象³⁰⁾の発現割合は、本剤 10 mg 群 8.1% (6/74 例)、本剤 30 mg 群 9.2% (7/76 例)であり、PT 別では副腎機能不全が 10 例(本剤 10 mg 群 4 例、本剤 30 mg 群 6 例)、血中コルチゾール減少が 4 例(本剤 10 mg 群、本剤 30 mg 群各 2 例)認められた。重篤な有害事象は、血中コルチゾール減少が 2 例(本剤 10 mg 群、本剤 30 mg 群各 1 例)、副腎機能不全が 1 例(本剤 10 mg 群(日本人))で認められたが、いずれも、本剤の休薬や減量、グルココルチコイドによる治療等により本事象は消失した。投与中止に至った有害事象は認められなかった。G2304 試験のコア期完了時における甲状腺機能低下症関連事象³¹⁾の発現割合は、本剤 10 mg 群 1.4% (1/74 例)、本剤 30 mg 群 5.3% (4/76 例)であり、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。

G2304 試験におけるコア期の投与期間別(表 15)、コア期完了時及び試験終了時(表 13 及び表 14)の低コルチゾール血症及び甲状腺機能低下症関連事象の発現状況から、投与期間が長期になるにつれて発現割合が大きく増加する傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験において低コルチゾール血症及び甲状腺機能低下症が認められているが、投与期間が長期になるにつれて発現割合が増加する傾向は認められておらず、既承認効能と比較してリスクが

³⁰⁾ PT の副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、血中コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少、グルココルチコイド減少、続発性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群に該当する事象

³¹⁾ PT の血中甲状腺刺激ホルモン減少、甲状腺機能低下症、粘液水腫、粘液水腫性昏睡、続発性甲状腺機能低下症、甲状腺性皮膚障害、遊離サイロキシシン減少、トリヨードチロニン減少、遊離トリヨードチロニン減少に該当する事象

高くなる傾向は認められていないと考えることから、既承認効能と同様に、本剤の投与前や投与中には定期的に下垂体機能検査を行い、低コルチゾール血症が疑われた場合には本剤の減量又は休薬を考慮して適切な処置を行うことや甲状腺関連の異常所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行う旨の注意喚起をする。

機構は、申請者の見解について特段の問題はないが、クッシング病患者を対象とした臨床試験における日本人での検討例数は限られていることから、製造販売後に引き続き下垂体機能への影響に関して情報収集する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。クッシング病の治療については、高コルチゾール血症が患者の臨床症状及び予後に重大な影響を及ぼすことから、コルチゾール濃度を正常化させることが第一の治療目標である。国内外ともに、治療の第一選択は高コルチゾール血症の原因である下垂体腺腫の外科的切除術であるが、下垂体腺腫は微小で同定困難な場合が多い。また、外科的切除術が実施可能であっても、術後に寛解しない患者又は再発する患者が存在する。寛解しなかった場合は再切除が検討されるが、寛解率は初回と比べて低い。さらに、下垂体腺腫の摘出には、下垂体の全切除又は部分切除を要する場合があるため、汎下垂体機能低下症を発症するリスクが高く、発症した場合は生涯にわたりホルモン補充療法が必要となる（Eur J Endocrinol 2015; 172: R227-39、クッシング症候群診療マニュアル 改訂第2版: 診断と治療社; 2015）。何らかの理由により下垂体腺腫の外科的切除術が施行できない場合や切除により寛解しなかった場合は、国内外ともに、放射線療法（定位放射線治療又は外照射療法での分割照射）、薬物療法又は両側副腎摘出が実施される。しかしながら、放射線療法は効果が認められるまでに時間を要し、寛解率は28～86%と報告によって大きく異なり、外科的切除術と同様に汎下垂体機能低下症のリスクを伴うとされる。薬物療法については、国内でクッシング病に対する既承認の薬剤は、副腎皮質ステロイド合成阻害剤の3剤（ミトタン、トリロスタン、メチラポン）があるが、下垂体腺腫の腫瘍縮小効果及び視床下部―下垂体―副腎皮質系の動態を正常に回復させる作用はない。ミトタン及びトリロスタンは効果が認められるまでに時間を要し、さらにミトタンは副腎皮質の不可逆的破壊による副腎不全のリスクがあり、トリロスタンは効果が低く、副腎アンドロゲン増加に伴う男性化が懸念される。また、メチラポンは1日の服薬回数・服薬量が多く、コントロール不良であっても増量できない患者が存在することが問題となっている。両側副腎摘出はクッシング病に対する確実な治療法であるが、非可逆性の原発性副腎機能不全を引き起こし、生涯にわたりホルモン補充療法が必要となる。さらに、副腎全摘出後にACTH産生下垂体腺腫が出現し、腫瘍が増大するネルソン症候群を発症するリスクが高まる（J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2807-31、クッシング症候群診療マニュアル 改訂第2版: 診断と治療社; 2015等）。以上より、クッシング病患者に対する治療選択肢は非常に限られており、新たな薬物療法の選択肢として、コルチゾール濃度を正常化させるだけでなく、高コルチゾール血症の原因である下垂体腺腫に対し抗腫瘍効果を有し、重大な副作用が少なく、患者の利便性の高い薬剤の開発が強く望まれている。

SSAである本剤は、sstrの5種類のサブタイプ（sstr1～5）のうち4種類（sstr1、sstr2、sstr3及びsstr5）に対し親和性を示すが、sstr5に対する親和性が最も高い。クッシング病の治療標的としてsstr5が重要な役割を担っている可能性が示唆されており、本剤は特にsstr5に高親和性を示すことで、クッシング病の病因である下垂体からの過剰なACTH分泌を抑制し、副腎からの過剰なコルチゾール分泌を改善するこ

とが期待される。クッシング病を対象とした G2304 試験の結果から、本剤の投与により mUFC が正常化した被験者が認められ、mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度及び下垂体腫瘍体積がベースラインよりも低下する傾向が認められた。安全性についても、既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症で懸念された事象以外の新たなリスクは認められず、先端巨大症及び下垂体性巨人症と同様に、十分な観察と必要に応じて本剤の休薬や減量、又は適切な処置を行うことにより、そのリスクは管理することが可能と考える。

以上より、本剤はクッシング病患者に対する有用な治療薬になると考える。

機構は、本剤のクッシング病患者に対する有効性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能（「7.R.2 安全性について」の項を参照）と考えることから、本剤はクッシング病に対し、治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。日本人における検討例数は限られているが、クッシング病における本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えること（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は概ね許容可能と考えること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果としてクッシング病を設定することに大きな問題はない。なお、本疾患における薬物療法の位置付け（「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項を参照）、及び G2304 試験における投与対象も踏まえて、本剤の投与対象としては、外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な患者であると考えられる。以上の点も考慮して、効能・効果の適切性については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。G2304 試験での用法・用量について、血漿中本薬濃度を用いたシミュレーションの結果、本剤 10 mg を投与したときの定常状態におけるトラフ値や AUC_{0-28 day} は、皮下投与製剤 1 回 300 µg を 1 日 2 回投与したときと同程度であり、本剤 30 mg を投与したときの定常状態におけるトラフ値は皮下投与製剤 1 回 900 µg を 1 日 2 回投与したときよりもわずかに高かったが、AUC_{0-28 day} は同程度と予測されたことから、開始用量は、本剤 10 及び 30 mg と設定した。本剤 40 mg への増量について、皮下投与製剤 1 回 600 µg を 1 日 2 回投与したときの C_{max} は同程度であったことから、本剤 30 mg で奏効しない被験者に対して 40 mg まで増量可能とした（「6.R.2 本剤の臨床推奨用量について」の項を参照）。また、安全性に問題がある場合は 5 mg まで減量可能とし、患者の状態に応じて 5~40 mg の範囲で適宜増減可能とした。

G2304 試験の結果、主要評価項目及び主な副次評価項目で、本剤 10 mg 群及び本剤 30 mg 群で有効性が認められ、両群において大きな違いは認められなかった（表 5 及び表 6）。一方、増量を許容されなかった投与 4 カ月後までの期間で有効性を用量別にみると、本剤 30 mg の方が本剤 10 mg と比べて奏効率は高く、mUFC のベースラインからの変化量はより大きかった（表 6）。また、投与 4 カ月後に増量された被験者数は、本剤 10 mg 群で 31 例（本剤 10 mg から 30 mg に増量）、30 mg 群で 28 例（本剤 30 mg から 40 mg に増量）であり、そのうち投与 7 カ月後に奏効した被験者数はそれぞれ 10 例、7 例であった。さらに、投与 4 カ月後に奏効又は部分奏効³²⁾に該当せず増量された被験者での投与 7 カ月後の

³²⁾ 部分奏効率：mUFC が ULN 超でベースラインの mUFC から 50%以上減少した被験者の割合

奏効率はそれぞれ 35.3% (6/17 例)、16.7% (2/12 例) であり、本剤の増量効果が認められた。なお、本剤 10 及び 30 mg における定常状態におけるトラフ値は海外で承認されている皮下投与製剤の用量範囲と同程度であり、血漿中本薬濃度と mUFC の減少作用には正の関係も認められている（「6.R.2 本剤の臨床推奨用量について」の項を参照）。

G2304 試験における有害事象の発現状況は、既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症の臨床試験成績と大きな違いは認められず、クッシング病患者において特有の安全性の懸念は認められなかった。増量を許容されなかった投与 4 カ月後までの期間で安全性を用量間で比較した結果、有害事象の発現割合は本剤 10 及び 30 mg で同程度であったが、副作用（本剤 10 mg 群：74.3% (55/74 例)、本剤 30 mg 群：89.5% (68/76 例)）、休薬又は減量に至った有害事象（本剤 10 mg 群：6.8% (5/74 例)、本剤 30 mg 群：18.4% (14/76 例)）、注目すべき有害事象のうち、高血糖関連事象（本剤 10 mg 群：47.3% (35/74 例)、本剤 30 mg 群：69.7% (53/76 例)）、胆石症関連事象（本剤 10 mg 群：1.4% (1/74 例)、本剤 30 mg 群：27.3% (18/76 例)）の発現割合は、本剤 30 mg 群の方が本剤 10 mg 群と比べて高かった（表 15）。また、ロジスティック回帰モデル又は線形混合効果モデルを用いて検討した結果、曝露量と高血糖発現に正の関係が認められた。

以上より、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果、本剤 10 mg 及び本剤 30 mg の奏効率は同程度であったこと、投与 4 カ月後までの高血糖関連事象や胆石症関連事象等の発現割合が本剤 30 mg 群で高かったことを踏まえ、開始用量は 10 mg とした。また、投与 4 カ月後までの mUFC 減少効果は本剤 30 mg 群の方がわずかに高く、増量によって奏効した被験者が認められたこと、血漿中本薬濃度と mUFC の減少作用には正の関係が認められたことを踏まえ、患者の状態に応じて、G2304 試験で忍容性が確認された本剤 40 mg を上限に増量可能とした。なお、本剤 20 mg は G2304 試験で検討されていない用量であるが、PK/PD 解析の予測から、10 mg より mUFC 減少効果が高く、30 mg より高血糖発現が低いことが理論上示唆されることから、患者の状態に応じて、開始用量 10 mg から最高用量 40 mg まで 10 mg 単位で増量可能となるよう、調整用量として使用することとした（「6.R.2 本剤の臨床推奨用量について」の項を参照）。

機構は、G2304 試験において本剤 5 mg を継続投与された被験者が認められたことから、本剤 5 mg を用量に含める必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。G2304 試験において、本剤 5 mg が 1 回以上投与された被験者は 15 例（本剤 10 mg 群 12 例、本剤 30 mg 群 3 例）であり、5 mg への減量理由は、有害事象 11 例（血中コルチゾール減少 4 例、副腎機能不全、高血糖各 2 例、糖尿病、悪心、変形性関節症、GGT 増加、食欲減退各 1 例³³⁾）が最も多く、次いで治験実施計画書の規定（投与 12 カ月後以降、mUFC 値に基づく治験担当医師判断による用量調節が可能とされた）4 例、投与エラー 2 例であった。本剤 5 mg を 3 回以上投与された被験者は 10 例であり、5 mg への減量理由は、有害事象 8 例³³⁾（血中コルチゾール減少 4 例、副腎機能不全 2 例、糖尿病、高血糖、食欲減退各 1 例）、治験実施計画書の規定（投与 12 カ月後以降、mUFC 値に基づく治験担当医師判断による用量調節が可能とされた）4 例であった。このように、5 mg への主な減量理由は、コルチゾールの低下又は高血糖関連事象によるものであり、本薬の濃度に依存した可逆性の反応と考えられることから、休薬により本薬の血漿中濃度を低下させることで当該事象が改善した

³³⁾ 重複例あり

場合、患者の状態に応じて 10 mg で投与を再開することは可能であると考え。したがって、現時点で 5 mg 投与の必要性はなく、最低用量を 10 mg とすることで差し支えないと考える。

機構は、以下のように考える。G2304 試験成績等を踏まえ、開始用量を 10 mg とし、4 週毎に 1 回筋肉内投与すること、また、患者の状態に応じて 10 mg～40 mg の範囲で適宜増減することについて、特段の問題はない。なお、最低用量を 10 mg とすることについては、G2304 試験において 5 mg へ減量後に当該用量が維持された症例も少なからず認められているが、主な減量理由の内容を踏まえると、10 mg 投与例に対して休薬等の措置をとることにより対応可能と考えるとの申請者の説明については受入れ可能と考える。しかしながら、今後も引き続き医療現場の意見を聴取し、必要に応じて 5 mg 製剤の開発について検討する必要がある。以上の用法・用量の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい（中等度の肝機能障害患者における本剤の用量については、「6.R.3 肝機能障害患者への投与について」の項を参照）。

7.R.6 特別な患者集団について

7.R.6.1 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害患者における安全性について、肝機能障害の程度は、NCI-CTEP の基準（正常 A : TBIL 及び AST が正常上限以下、軽度 B1 : TBIL が基準値上限以下かつ AST が基準値上限超、B2 : 基準値上限超～1.5 倍、中等度 C : TBIL が基準値上限の 1.5 倍超～3 倍、重度 D : TBIL が基準値上限の 3 倍超）を用いて分類した。日本人を含むクッシング病患者を対象に本剤が投与された G2304 試験、並びに外国人クッシング病患者を対象に皮下投与製剤が投与された B2305、B2208³⁴⁾、B2208E1³⁴⁾試験では、肝硬変、慢性活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎等の肝疾患の既往を有する患者、及び ALT 又は AST が ULN の 2 倍超の患者、TBIL が ULN の 1.5 倍超の患者が除外されていた。G2304 試験では、NCI-CTEP の基準において、ベースラインで肝機能障害の程度が軽度（B1）であった被験者は 2 例（本剤 10 mg 群、本剤 30 mg 群各 1 例）、中等度であった被験者は 1 例（本剤 30 mg 群）と限られていた。当該 3 例の安全性について、コア期完了時¹²⁾までに、全例に有害事象及び副作用が発現したが、多くの事象は重症度の程度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、軽度肝機能障害患者の 2 例（GGT 増加（本剤 10 mg 群）、GGT 増加/外陰部腫カンジダ症/肝機能異常（本剤 30 mg 群））、中等度肝機能障害患者の 1 例（血中ビリルビン増加/胆石症/血中コルチゾール減少）に認められ、そのうち中等度肝機能障害患者の 1 例（胆石症）は、重篤な有害事象と判断されたが、入院加療により消失し、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。当該 3 例の肝機能障害患者のうち、本剤 30 mg 群の軽度及び中等度肝機能障害患者の各 1 例が継続期に移行した。継続期移行後の安全性については、中等度肝機能障害患者 1 例で、コア期に血中ビリルビン増加が発現した事象が最終報告時点まで持続していたが、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。

外国人クッシング病患者を対象に皮下投与製剤が投与された B2305、B2208、B2208E1 試験における肝機能障害患者は、軽度（B1）肝機能障害患者が 2 例（B2305 試験、B2208/B2208E1 試験各 1 例）、軽度（B2）肝機能障害患者が 3 例（B2305 試験 2 例、B2208/B2208E1 試験 1 例）、中等度肝機能障害患者

³⁴⁾ B2208E1 試験：外国人クッシング病患者を対象に皮下投与製剤 1 回 600 µg を 1 日 2 回、効果不十分な場合には 1 回 900 µg を 1 日 2 回又は 1 回 600 µg を 1 日 3 回に増量可能とされた B2208 試験の継続試験（投与期間の規定なし）。投与期間の中央値（範囲）は 9.7（2～107）カ月であった。

が 1 例（B2305 試験）であった。B2305、B2208/B2208E1 試験において、ベースラインで肝機能障害を有していた肝機能障害患者の安全性について、全例に有害事象及び副作用が発現したが、多くの事象は軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、B2305 試験の軽度（B1）肝機能障害患者で 1 例（高コルチコイド症/高血糖/胆石症）、中等度肝機能障害患者で 1 例（糖尿病）認められ、そのうち、高コルチコイド症以外の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象及び治験薬の減量又は休薬を要した有害事象は認められなかった。

なお、B2305 試験では、試験開始時に肝疾患を合併しない 6 例に中等度から高度の肝関連事象（GGT 増加 3 例、肝酵素上昇、ALT 増加/AST 増加/GGT 増加、ALT 増加/GGT 増加各 1 例）が発現し、投与中止に至ったこと、皮下投与製剤や本剤においても既に重度肝機能障害患者は禁忌に設定されていることから、重度肝機能障害を有するクッシング病患者も同様に禁忌とする。

以上、クッシング病患者を対象に本剤又は皮下投与製剤が投与された 4 試験（G2304、B2305、B2208/B2208E1 試験）において、ベースラインで肝機能障害を有していた被験者は非常に少なく、肝機能障害の程度により本剤の安全性が異なる可能性を検討することは困難であるが、これらの被験者において投与中止に至った有害事象は認められておらず、休薬又は減量を要した有害事象は G2304 試験のコア期で中等度 1 例に発現した血中コルチゾール減少のみであり、その他の有害事象はすべて無処置又は治療により管理可能であったことから、現時点で軽度や中等度までの肝機能障害の程度により本剤の安全性が異なる可能性は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、軽度や中等度までの肝機能障害の程度により本剤の安全性が異なる可能性は示唆されていないとする申請者の見解に特段の問題はないが、本剤投与時には肝機能障害を発現するリスクがあること（「7.R.2.3 肝機能障害」の項を参照）、肝機能障害患者への本剤投与の経験は限られていること、肝機能障害患者への本剤投与時の曝露量の観点（「6.R.3 肝機能障害患者への投与について」の項を参照）を踏まえると、既承認効能と同様に、重度以外の肝機能障害患者については慎重に投与する旨を注意喚起し、重度肝機能障害患者については禁忌とすることが適切である。なお、肝機能障害を有する患者における本剤投与時の情報は非常に限られていることから、製造販売後において、肝機能障害患者における安全性について引き続き情報収集することが必要である。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の適応対象であるクッシング病の国内患者数は希少であることから、クッシング病患者に対して本剤が投与された全症例を対象に、観察期間 1 年間（最長 3 年間）の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性に係る情報収集を目的とした特定使用成績調査の実施を予定しており、高血糖、徐脈、QT 延長、肝機能障害、胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）、胃腸障害、低コルチゾール血症等の発現状況を収集する。

機構は、本剤の適応対象であるクッシング病は本邦においても希少であり、日本人クッシング病患者に対して本剤が投与された検討例数は極めて限られていること等から、クッシング病患者に対して本剤が投与される全症例を対象に本剤の安全性等に関する情報収集することを目的として製造販売後調査を実施するとの申請者の説明に特段問題はないと考えるが、調査方法及び調査項目等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のクッシング病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はクッシング病の新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、高血糖、徐脈、QT 延長、肝機能障害、胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）等の安全性に係る情報等については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ①シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg、②同筋注用キット 20 mg、③同筋注用キット 30 mg、④同筋注用キット 40 mg

[一 般 名] パシレオチドパモ酸塩

[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 29 年 6 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。日本人クッシング病患者を含む G2304 試験において、クッシング病患者に対して本剤を投与することで一定の奏効例が認められ、本剤投与後の mUFC、血漿中 ACTH 濃度、血清コルチゾール濃度等はベースラインよりも低下する傾向が認められている。また、日本人集団における有効性についても、限られた症例数での検討で限界はあるが、全集団と比較して大きな違いは認められていない。以上を踏まえ、本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えない。なお、日本人クッシング病患者における検討例数が限られていることから、製造販売後に引き続き本剤の有効性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。G2304 試験のコア期、コア期完了時¹²⁾、試験終了時²²⁾の各成績や、G2304 試験の日本人集団における安全性情報等を確認した結果、発現が認められた事象は概ね、既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症で認められた既知の事象であり、既承認効能と同様に適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、クッシング病患者に対する本剤投与時の安全性は許容可能である。ただし、クッシング病患者を対象とした臨床試験における日本人での検討例数は限られていることから、製造販売後に引き続き安全性に関して情報収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。日本人における検討例数は限られているが、クッシング病における本剤の有効性は示されたと解釈して差し支えないと考えること（審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は概ね許容可能と考えること（審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、本剤の効能・効果としてクッシング病を設定することに大きな問題はない。なお、本疾患における薬物療法の位置付け（審査報告（1）の「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項を参照）、及び G2304 試験における投与対象も踏まえると、本剤の投与対象としては、外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な患者であると考えられる。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のように修正するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。G2304 試験成績等を踏まえ、開始用量を 10 mg とし、4 週毎に 1 回筋肉内投与すること、患者の状態に応じて 10 mg～40 mg の範囲で適宜増減することについて、特段の問題はない。

また、最低用量を 10 mg とすることについては、G2304 試験において 5 mg へ減量後に当該用量が維持された症例も少なからず認められているが、主な減量理由の内容を踏まえると、10 mg 投与例に対して休薬等の措置をとることにより対応可能と考えるとの申請者の説明については受入れ可能と考える。しかしながら、今後も引き続き医療現場の意見を聴取し、必要に応じて 5 mg 製剤の開発について検討する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、用法・用量を以下のように整備し、用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40 mg とする。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 用量は 40 mg を上限とし、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により、10 mg～40 mg の範囲で適宜増減できる。なお、40 mg まで増量しても改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。
- (2) 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害のある患者では、10 mg を 4 週毎に臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 20 mg とする。

1.5 特別な患者集団について

1.5.1 肝機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。G2304 試験、並びに外国人クッシング病患者を対象に皮下投与製剤が投与された B2305、B2208⁶⁾、B2208E1³⁴⁾試験成績から、軽度や中等度までの肝機能障害の程度により本剤の安全性が異なる可能性は示唆されていないとする申請者の見解に特段の問題はない。しかしながら、本剤投与時には肝機能障害を発現するリスクがあること（審査報告（1）の「7.R.2.3 肝機能障害」の項を参照）、肝機能障害患者への本剤投与の経験は限られていること、肝機能障害患者への本剤投与時の曝露量の観点（審査報告（1）の「6.R.3 肝機能障害患者への投与について」の項を参照）を踏まえると、既承認効能と同様に、重度以外の肝機能障害患者については慎重に投与する旨を注意喚起し、重度肝機能障害患者については禁忌とすることが適切である。なお、肝機能障害を有する患者における本剤投与時の情報は非常に限られていることから、製造販売後に肝機能障害患者における安全性について引き続き情報収集することが必要である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 24 及び表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

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

a) 本一変効能の承認取得後に G2304 試験から継続して実施されたロールオーバー試験（B2412 試験）（継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて試験を実施

表 25 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	クッシング病患者における使用実態下の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	クッシング病患者に対して本剤が投与された全症例
観察期間	本剤投与開始後 1 年間（最長 3 年間）
予定症例数	50 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（高血糖、徐脈、QT 延長、肝機能障害等）、有効性評価（コルチゾール（尿中、唾液、血中）、血漿中 ACTH）

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

<改善すべき事項>

治験依頼者

- ・ 治験薬割付けシステムの不備により、一部の被験者に対し治験実施計画書の規定に従った治験薬投与が実施されなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①③

クッシング病 （外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

②④

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

（申請時より下線部追加）

[用法・用量]

①③

通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40 mg とする。

②④

先端巨大症・下垂体性巨人症の場合

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

クッシング病の場合

通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40 mg とする。

(申請時より下線部変更)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AtT20	AtT-20 cells (clone D16-16)	マウス下垂体癌細胞株 AtT20
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度—時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRH	Corticotropin releasing hormone	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
DDAVP	1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate	デスモプレシン
EC ₅₀	Effective concentration resulting in 50%	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E _{max}	Maximum effect	最大効果
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GGT	Gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GIP	Glucose dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
GH・IGF-I	Growth hormone insulin-like growth factor-I	成長ホルモン・インスリン様成長因子-I
LBW	Lean body weight	除脂肪体重
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mUFC	Mean urinary free cortisol	平均尿中遊離コルチゾール
NCI-CTEP	National Cancer Institute-Cancer Therapy Evaluation Program	国立がん研究所のがん治療評価プログラム
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred terms	基本語
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	心拍数補正 QT 間隔 (Fridericia 式で補正)
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定
SOC	System organ class	器官別大分類
SSA	Somatostatin Analogue	ソマトスタチンアナログ
sstr	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
TBIL	Total bilirubin	総ビリルビン
UFC	Urinary free cortisol	尿中遊離コルチゾール

ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
皮下投与製剤	－（該当なし）	パシレオチド二アスパラギン酸塩を有効成分とする皮下投与製剤
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	シグニフォーLAR 筋注用
本薬	－（該当なし）	パシレオチド