ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　国内 301 試験に用いた分析方法の概要 5
2.7.1.1.1.1　ヒト血清中ランレオチド濃度分析法 5
2.7.1.1.1.2　国内 301 試験におけるヒト血清中ランレオチド濃度の ISR 8
2.7.1.1.1.3　ヒト血清中抗ランレオチド抗体分析法 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.4　付録 9

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ATG 剤	Autogel-formulation	オートゲル剤
[redacted]	[redacted]	[redacted]
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
HQC	High quality control sample	高濃度 QC 試料
IGF-I	Insulin-like growth factor -I	インスリン様成長因子-I、ソマトメジン C とも呼ばれる
ISR	Incurred sample reanalysis	定量値の再現性確認のために異なる日に別の分析単位で実施する投与後試料の再分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LQC	Low quality control sample	低濃度 QC 試料
MQC	Middle quality control sample	中濃度 QC 試料
MRM	Multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
m/z	mass-charge ratio	質量電荷比
PPE	Protein precipitation extraction	タンパク質沈殿抽出法
PR 剤	Prolonged release-formulation	乳酸・グリコール酸共重合体を用いた徐放性製剤
QC	Quality Control	品質管理
RE	Relative Error	相対誤差
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定法
SPE	Solid phase extraction	固相抽出法
sstr	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
sstr1	somatostatin receptor subtype 1	ソマトスタチン受容体サブタイプ 1
sstr2	somatostatin receptor subtype 2	ソマトスタチン受容体サブタイプ 2
sstr5	somatostatin receptor subtype 5	ソマトスタチン受容体サブタイプ 5
TSH	Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)	甲状腺刺激ホルモン

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

甲状腺刺激ホルモン［thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)：TSH］産生下垂体腫瘍は機能性下垂体腫瘍の一つであり、下垂体腫瘍から TSH が過剰分泌された結果、血中甲状腺ホルモン濃度が高値となる。主な症候として、甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少）やびまん性甲状腺腫大を認める[1)]。また下垂体腫瘍の増大による圧迫症状として、頭痛や視野障害を認める[2)]。このように臨床症状は多様で、日常生活や労働に著しい影響を与える疾患である。

TSH 産生下垂体腫瘍の治療の第一選択は手術による選択的腫瘍摘出術[1)]であるものの、手術を施行する患者では周術期における甲状腺クリーゼを回避する目的で手術前の薬物療法が必要とされる[3)]。また、手術による寛解率は約 6 割にとどまるとされ、手術後の残存腫瘍又は再発腫瘍、若しくは手術不可能な症例には、薬物療法又は放射線療法が選択される[4)]。

ランレオチドは仏国のイプセン社により創製されたソマトスタチンアナログであり、内因性のソマトスタチンのアミノ酸の個数と種類を変えることで生体内での安定性をより高めた合成環状オクタペプチドである。TSH 産生下垂体腫瘍の細胞表面には複数のソマトスタチン受容体（somatostatin receptor：sstr）のサブタイプが発現していることが多く、sstr1、sstr2、及び sstr5 の発現が報告されている。ランレオチドは、sstr サブタイプのうち、sstr2 及び sstr5 に高い結合親和性を示し、ラット下垂体前葉に対してソマトスタチンと同程度の強い結合親和性を示す。また、ソマトスタチンアナログは、神経内分泌腫瘍と同様に下垂体腫瘍においても、ホルモン分泌抑制、細胞増殖抑制、及びアポトーシス誘導により抗腫瘍効果を示すことが示唆される[5) 6)]。よって、ランレオチドは TSH 産生下垂体腫瘍において、sstr への結合を介して TSH 分泌を抑制し、かつ抗腫瘍効果を示すことにより、甲状腺中毒症状の改善及び腫瘍縮小効果を示すと考えられる。

本剤［28 日に 1 回投与のオートゲル剤（autogel-formulation：ATG 剤）］は、先端巨大症、神経内分泌腫瘍、及び神経内分泌腫瘍の内分泌症状を改善する治療薬として、諸外国で販売されている。本邦では、本剤は 2012 年 6 月に「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な場合又は施行が困難な場合）」、2017 年 7 月に「膵・消化管神経内分泌腫瘍」の効能・効果で医薬品製造販売承認を取得している。

TSH 産生下垂体腫瘍については、ランレオチドの筋肉内投与徐放性製剤［7 日～14 日に 1 回投与の prolonged release-formulation（PR 剤）］を用いた臨床試験（52030 ST 8069 試験：海外 069 試験）の結果に基づきイプセン社から効能追加の申請が行われ、PR 剤 30 mg が英国、仏国、及び蘭国をはじめ 30 の国又は地域で承認されている。また、ATG 剤を用いた TSH 産生下垂体腫瘍を対象とした臨床試験の結果はないが、蘭国では ATG 剤の剤形追加を申請した際に、TSH 産生下垂体腫瘍に対する ATG 剤の適応が認められている。なお、PR 剤は、投与間隔によってランレオチドの曝露量を調節する製剤であり、本剤は、用量で曝露量を調節する徐放性が改良された製剤である。本剤を 60、90、又は 120 mg の用量で単回投与したときの 4 週間当たりのランレオチドの曝露量は、PR 剤 30 mg を 14、10、又は 7 日ごとに反復投与したときの 4 週間当たりのランレオチ

ドの曝露量と類似することが既申請資料の臨床試験データの解析結果より示されている［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 2.7.1.3.4］。

本邦では、PR 剤を用いた海外 069 試験の成績を踏まえ本剤の開発を行い、本剤を用いた日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内 ITM-014T-301 試験（以下、国内 301 試験）を実施した。

2.7.1.1.1　国内 301 試験に用いた分析方法の概要

国内 301 試験におけるヒト血清中ランレオチド濃度は、[redacted]（英国、[redacted]）［以下、[redacted]社］でバリデートした液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）により測定した。国内 301 試験の分析済みヒト血清検体について incurred sample reanalysis（ISR）を実施し、初回定量値の再現性及び信頼性を確認した。また、本剤の既承認適応症の臨床試験におけるヒト血清中ランレオチド濃度との比較を行うために、国内 301 試験で用いた LC-MS/MS と既承認適応症の臨床試験で用いた放射免疫測定法（radioimmunoassay：RIA）とのクロスバリデーションを実施し、両分析法の定量値は比較可能であることを確認した。国内 301 試験におけるヒト血清中抗ランレオチド抗体は、[redacted]社でバリデートした電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay：ECLIA）により測定した。各分析法の詳細は 2.7.1.1.1.1～2.7.1.1.1.3 項に示した。

2.7.1.1.1.1　ヒト血清中ランレオチド濃度分析法

本分析法は、ランレオチドの安定同位体標識ペプチドを内部標準物質として用いた LC-MS/MS であり、[redacted]（中国、[redacted]）［以下、[redacted]社］で構築され、関連指針[7) 8) 9)]に準じてフルバリデーションを実施した。その後、本分析法を[redacted]社に移管し、パーシャルバリデーションを実施した。

本分析法では、ヒト血清試料をタンパク質沈殿抽出法（protein precipitation extraction：PPE）及び固相抽出法（solid phase extraction：SPE）により前処理した後、エレクトロスプレーイオン化法で発生させたランレオチド及びその内部標準物質のポジティブイオン（ランレオチド：m/z＝549.0 → 170.3、内部標準物質：m/z＝552.1 → 170.3）を多重反応モニタリング（multiple reaction monitoring：MRM）モードで検出した。ヒト血清中ランレオチド濃度は、重み付け $1/x^2$ の一次回帰式で作成した検量線より算出した。[redacted]社におけるフルバリデーションでは、いずれの評価パラメータ（選択性、マトリックス効果、定量範囲、真度、精度、キャリーオーバー、希釈直線性、安定性等）も判定基準を満たし、定量範囲は 0.05～50 ng/mL であった。[redacted]社におけるパーシャルバリデーションでは、分析単位内の真度及び精度が判定基準を満たしたことより移管後の分析法の妥当性を確認し、また、日本人血清試料を用いた選択性評価の結果よりマトリックス効果に民族差がないことを確認した。本分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1-1 に示した。

TSH 産生下垂体腫瘍患者と本剤の既承認適応症（先端巨大症と膵・消化管神経内分泌腫瘍）患者とのヒト血清中ランレオチド濃度の比較を行うために、国内 301 試験で用いた LC-MS/MS（定量範囲：0.05 ~ 50 ng/mL）と既承認適応症の臨床試験で用いた RIA（定量範囲：0.08 ~ 1.2 ng/mL）とのクロスバリデーションを関連指針[7) 8) 9)]に準じて実施した。本クロスバリデーションでは[redacted]）社の LC-MS/MS と[redacted]（スペイン）（以下、[redacted]社）の RIA の比較を目的として、両施設でそれぞれ調製した 5 濃度（0.2、1.2、10、30、及び 200 ng/mL）の quality control（QC）試料をそれぞれの分析法で測定した。その結果、両分析法で QC 試料の定量値の平均真度及び精度はいずれの濃度でも概ね± 15%以内と良好であった。また、両分析法の定量値の乖離度は、0.2 ng/mL で± 20 ~ 35%以内、1.2 ~ 200 ng/mL で± 15%以内であったため、両分析法の定量値は比較可能であることが示された。本クロスバリデーション結果の要約を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-1　ヒト血清中ランレオチド濃度分析法のバリデーション結果

分析施設		[redacted]	[redacted]
バリデーション報告書番号 ［CTD 資料番号］		8298-230 ［5.3.1.4-1］	8298-230 ［5.3.1.4-1］
分析方法（検出モード）		LC-MS/MS（MRM）	LC-MS/MS（MRM）
マトリックス		外国人血清	日本人血清
前処理法		PPE 及び SPE	PPE 及び SPE
選択性／マトリックス効果		ランレオチド及び内部標準物質の保持時間に妨害ピークなし。評価した全例（白人 6 例、中国人 6 例）の LQC が真度基準に適合。	ランレオチド及び内部標準物質の保持時間に妨害ピークなし。評価した日本人 12 例中 11 例の LQC が真度基準に適合。
定量範囲		0.0500 ~ 50.0 ng/mL	0.0500 ~ 50.0 ng/mL
回帰モデル		Linear 重み付け：$1/x^2$	Linear 重み付け：$1/x^2$
真度 a) （%RE）	分析単位内	-5.4 ~ 18.2%	-14.4 ~ 1.9%
	分析単位間	-0.7 ~ 7.0%	–
精度 a) （%CV）	分析単位内	2.0 ~ 12.0%	1.6 ~ 19.1%
	分析単位間	2.7 ~ 12.9%	–
キャリーオーバー		なし	–
希釈直線性		100 倍希釈まで	–
安定性	前処理後試料	2 ~ 8°C、96 時間	–
	標準溶液	室温、6 時間 -10 ~ -30°C、40 日間	–
	凍結融解	-10 ~ -30°C、4 回 -60 ~ -80°C、4 回	–
	短期保存	室温、24 時間	–
	長期保存	-10 ~ -30°C、738 日 -60 ~ -80°C、738 日	–

–：該当なし

a)：4 濃度の QC 試料（LLOQ QC: 0.0500 ng/mL、LQC: 0.150 ng/mL、MQC: 1.50 ng/mL、HQC: 36.0 ng/mL）のうちの最小値と最大値を記載した。

表 2.7.1-2　ヒト血清中ランレオチド濃度分析法（LC-MS/MS と RIA）のクロスバリデーション結果

QC 濃度（ng/mL）	[redacted]社で調製した QC 試料の評価結果			[redacted]社で調製した QC 試料の評価結果		
	LC-MS/MS の %RE・%CV	RIA の %RE・%CV	分析法間の乖離度（%）	LC-MS/MS の %RE・%CV	RIA の %RE・%CV	分析法間の乖離度（%）
200	99.5・3.7	95.2・4.7	-4.4	93.4・1.2	94.5・5.6	1.0
30	97.8・2.4	110・6.7	11.7	93.4・2.1	99.9・4.4	6.8
10	99.4・7.0	112・5.4	11.5	92.3・2.5	97.9・2.4	5.9
1.2	99.9・3.3	109・6.8	-9.6	89.4・1.2	100.2・2.7	11.3
0.2	89.6・5.6	125・4.3	33.5	89.5・2.4	113.1・2.0	23.2

バリデーション報告書番号：8328920［5.3.1.4-2］

2.7.1.1.1.2　国内 301 試験におけるヒト血清中ランレオチド濃度の ISR

国内 301 試験で分析した全被験者 13 名（計 66 検体）のうち任意の 9 名の 19 検体（既分析検体数の約 29%）のヒト血清検体を用いて ISR を実施した。評価した全 19 検体の初回定量値と ISR で得られた定量値の乖離度は±20%以内であったことから、初回定量値の再現性及び信頼性が確認された。

2.7.1.1.1.3　ヒト血清中抗ランレオチド抗体分析法

本分析法は、ブリッジングフォーマットを検出様式とした ECLIA であり、[redacted]社で構築され、関連指針[10) 11)]に準じてフルバリデーションを実施した。その後、本分析法を[redacted]社に移管し、再度フルバリデーションを実施した。

本分析法では、ヒト血清試料にビオチン標識したランレオチド[redacted]と Sulfo-Tag 標識したランレオチド[redacted]との混合溶液を添加し、分析対象の抗ランレオチド抗体と両標識体との免疫複合体を形成させた。その後、ストレプトアビジンが固相化された専用マイクロプレートに免疫複合体を捕捉し、電気化学的刺激を与えて発光強度を測定した。

ヒト血清中抗ランレオチド抗体の分析は、関連指針[10) 11)]に準じて段階的に実施した。最初に、すべてのヒト血清検体についてスクリーニング試験を実施し、シグナルがカットポイント以上となった検体についてはランレオチドに対する結合特異性を評価するための確認試験を実施した。確認試験では、過剰量のランレオチドを添加したときのシグナル阻害率がカットポイント以上となった検体を抗ランレオチド抗体陽性と判定した。確認試験で抗体陽性と判定した検体については抗体価測定を実施した。各評価段階のカットポイントは、Shankar らの報告[11)]で推奨されている統計的手法に準じて設定した。スクリーニング試験のカットポイントは、50 例のヒト個体別ブランク血清試料のシグナルに基づき 5%の偽陽性率を許容する判定基準として設定した。バリデーションでは陰性対照試料に対するカットポイントのシグナル比を算出し、これを分析単位特異的なカットポイントを算出するための Normalization factor として用いた。確認試験のカットポイン

トは、50 例のヒト個体別ブランク血清試料のシグナル阻害率に基づき 0.1%の偽陽性率を許容する判定基準として設定した。本分析法の検出感度、カットポイント、選択性、希釈直線性、精度、共存薬物耐性、安定性等は、ウサギ抗ランレオチドポリクローナル抗体を陽性対照抗体として用いて評価し、いずれの評価パラメータも判定基準を満たしていた。本分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3　ヒト血清中抗ランレオチド抗体分析法のバリデーション結果

分析施設		[redacted]
バリデーション報告書番号 ［CTD 資料番号］		8321833 ［5.3.1.4-3］
分析方法		ECLIA
マトリックス		外国人及び日本人血清
最低希釈倍率		希釈なし
検出感度		16.15 ng/mL
スクリーニング試験	カットポイント	各分析単位の陰性対照試料の分析値に Normalization factor（1.10）を乗じた値
	選択性	評価した全例（白人 10 例、日本人 10 例）の LQC 及び HQC のシグナルがカットポイント以上
	希釈直線性 （フック効果）	0.49 ~ 2000 ng/mL （評価した 2000 ng/mL までなし）
	分析単位内精度（%CV）	LQC: 3.3 ~ 6.8%、HQC: 4.6 ~ 8.7%
	分析単位間精度（%CV）	LQC: 10.2%、HQC: 15.5%
	共存薬物耐性	LQC 及び HQC の検出において、ランレオチド濃度 43 ng/mL まで影響なし
確認試験	カットポイント	11.6%
	選択性	評価した全例（白人 10 例、日本人 10 例）の LQC 及び HQC のシグナル阻害率がカットポイント以上
	分析単位内精度（%CV）	LQC: 3.7 ~ 9.6%、HQC: 1.2 ~ 2.6%
	分析単位間精度（%CV）	LQC: 8.7%、HQC: 2.1%
安定性	凍結融解	< -10°C、6 回
	ベンチトップ	室温、24 時間
	長期保存	< -10°C、743 日

LQC：100 ng/mL、HQC：2000 ng/mL

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　付録

該当なし。

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1　日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内 301 試験 5
2.7.2.2.1.1　国内 301 試験のヒト血清中ランレオチド濃度の評価方法 6
2.7.2.2.1.2　国内 301 試験の PK 評価の結果 7
2.7.2.2.1.3　国内 301 試験の PK 評価の結論 8
2.7.2.2.2　外国人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした海外 069 試験 9
2.7.2.2.2.1　海外 069 試験のヒト血漿中ランレオチド濃度の評価方法 9
2.7.2.2.2.2　海外 069 験の PK 評価の結果 9
2.7.2.2.2.3　海外 069 試験の PK 評価の結論 9
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1　TSH 産生下垂体腫瘍患者と既承認適応症患者の血清中ランレオチド濃度の比較 10
2.7.2.3.2　PK に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因 12
2.7.2.3.2.1　PK に対する腎機能障害の影響 12
2.7.2.3.2.2　PK に対する肝機能障害の影響 13
2.7.2.3.3　TSH 産生下垂体腫瘍患者における PK 評価の結論 13
2.7.2.4　特別な試験 14
2.7.2.4.1　免疫原性 14
2.7.2.4.1.1　国内 301 試験のヒト血清中抗ランレオチド抗体の評価方法 14
2.7.2.4.1.2　国内 301 試験の免疫原性評価の結果及び結論 15
2.7.2.5　TSH 産生下垂体腫瘍患者における臨床薬理評価の総合的な結論 16
2.7.2.6　付録 17

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG 剤	Autogel-formulation	オートゲル剤
AUC	Area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
CL	Clearance	全身クリアランス
C_{min}	Minimum concenctration	最低濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
IR 剤	Immediate release-formulation	速放性製剤
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
Max	Maximum value	最大値
Min	Minimum value	最小値
N, n	Number of patients	被験者数
NET	Neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
PR 剤	Prolonged release-formulation	乳酸 - グリコール酸共重合体を用いた徐放性製剤
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定法
SD	Standard deviation	標準偏差
TSH	Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)	甲状腺刺激ホルモン

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

本剤［ランレオチド・オートゲル剤（autogel-formulation：ATG 剤）］は、先端巨大症、膵・消化管神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor：NET）、及び NET の内分泌症状を改善する治療薬として諸外国で販売されている。本邦では、ATG 剤は 2012 年 6 月に先端巨大症・下垂体性巨人症に対する効能・効果に係る医薬品製造販売承認を取得し、その後、2017 年 7 月に膵・消化管 NET に対する効能追加に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

ランレオチドの薬物動態（pharmacokinetics：PK）は、これまでに国内外の健康成人、先端巨大症患者、及び NET 患者を対象に、ランレオチドの速放性製剤（immediate release-formulation：IR 剤）、徐放性製剤（prolonged release-formulation：PR 剤）、又は本剤を投与した多くの臨床試験で検討され、それらの試験成績は各適応症の承認申請資料として既に提出済みである［1.13.1-1-3 項 先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 2.7.2］［1.13.1-2-3 項　膵・消化管神経内分泌腫瘍 CTD 2.7.2］。

本申請において、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び臨床薬理試験は新たに実施していない。ランレオチドの基本的な PK（吸収、分布、代謝、及び排泄）、並びにそれに影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因は、既承認適応症の非臨床試験成績、国内外の健康成人、先端巨大症患者、及び NET 患者を対象に実施した各臨床試験成績、並びに母集団 PK 解析の結果より評価しており、人種、年齢、性別、及び体重は用量調節が必要となる内因性要因にはならないことを確認している。なお、前回の既承認適応症の申請以後に有効性及び安全性に影響を及ぼしうる新たな薬物相互作用は特定されていない。また、既承認適応症の免疫原性評価の結果において、ランレオチドの PK、並びに有効性及び安全性に対する抗ランレオチド抗体の明らかな影響は認められていない。

甲状腺刺激ホルモン［thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)：TSH］産生下垂体腫瘍患者における臨床薬理評価では、本邦で実施中の第Ⅲ相 ITM-014T-301 試験（以下、国内 301 試験）の成績を評価資料とし、海外で実施した第Ⅲ相 52030 ST 8069 試験（以下、海外 069 試験）の成績を参考資料とした。国内 301 試験では、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤を反復深部皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度及び血清中抗ランレオチド抗体を測定し、ランレオチドの PK 及びそれに影響を及ぼす内因性要因（腎機能障害及び肝機能障害）、並びに免疫原性を検討した。海外 069 試験では、外国人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に PR 剤を反復筋肉内投与したときの血漿中ランレオチド濃度を測定し、抗ランレオチド抗体は測定しなかった。なお、国内 301 試験及び海外 069 試験の PK データ［血清中又は血漿中のランレオチドの最低濃度（minimum concenctration：C_{min}）］は、評価例数及び評価時点が限られたこと、また、試験間で被験薬の製剤及び用法・用量が異なっていることから比較は実施しなかった。したがって、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の血清中ランレオチドの PK は、国内外の先端巨大症患者及び NET 患者における本剤の血清中ランレオチドの PK データ（C_{min}）と比較しながら総合的に検討した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

TSH 産生下垂体腫瘍患者における臨床薬理評価では、国内 301 試験の成績を評価資料とし、海外 069 試験の成績を参考資料とした。国内 301 試験は本申請では評価フェーズ（24 週間）及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。なお、本治験は、延長フェーズとして承認取得まで継続する計画のため、現在も実施中である。各臨床試験の要約を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1　TSH 産生下垂体腫瘍患者における臨床試験の要約

報告書番号 試験番号 評価／参考	実施地域	治験デザイン	使用薬剤	用法・用量 投与期間	PK 評価項目	PK 解析対象集団	PK 評価時点
［5.3.5.2-1-2］ ITM-014T-301 評価資料	国内	第 III 相 非盲検 非対照	ATG 剤	90 mg を 4 週ごとに 1 回 病態に応じて 60、90、又は 120 mg を 4 週ごとに 1 回 評価フェーズ：24 週間 延長フェーズ：本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得まで	血清中ランレオチド濃度（C_{min}）	13 名（薬物動態解析対象集団） 術前投与患者 a) 6 名 長期投与患者 b) 7 名	術前投与患者：投与開始前、投与開始 4、8、12、16、20、及び 24 週後の投与前、並びに手術前検査の投与前 長期投与患者：投与開始前、投与開始 4、8、12、16、20、及び 24 週後の投与前
［5.3.5.2-2］ 52030 ST 8069 参考資料	海外	第 III 相 非盲検 非対照	PR 剤	30 mg を 14 日ごとに 1 回 病態に応じて 10 日ごとに 1 回（6 ヵ月）	血漿中ランレオチド濃度（C_{min}）	16 名（PPS）	投与開始 1、3、及び 6 ヵ月後の投与前

ATG 剤: autogel-formulation, PR 剤: prolonged release-formulation,
TSH: thyroid-stimulating hormone (thyrotropin), C_{min}: minimum concenctration, PPS: per protocol set.
a) 術前投与患者：評価フェーズの期間内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するため、本剤の投与を終了した患者
b) 長期投与患者：上記に該当しない患者

2.7.2.2.1　日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内 301 試験

国内 301 試験は、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 60、90、又は 120 mg を反復深部皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、単一群、用量調節の第 III 相試験である。本治験では、本剤を 4 週ごとに 1 回、深部皮下投与した。投与量は、投与開始 12 週後（反復投与 4 回目）までは 1 回の投与当たりランレオチドとして 90 mg とし、投与開始 16 週後（反復投与 5 回目）以降は、表 2.7.2-2 に示した用量調節基準に従い増量又は維持した。ただし、臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきであると判断した場合、本剤投与開始 4 週後（2 回目）以降は、用量調節基準に従い減量した。投与期間は、評価フェーズは 24 週間（術前投与患者では、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術が施行できると治験担当医師が判断

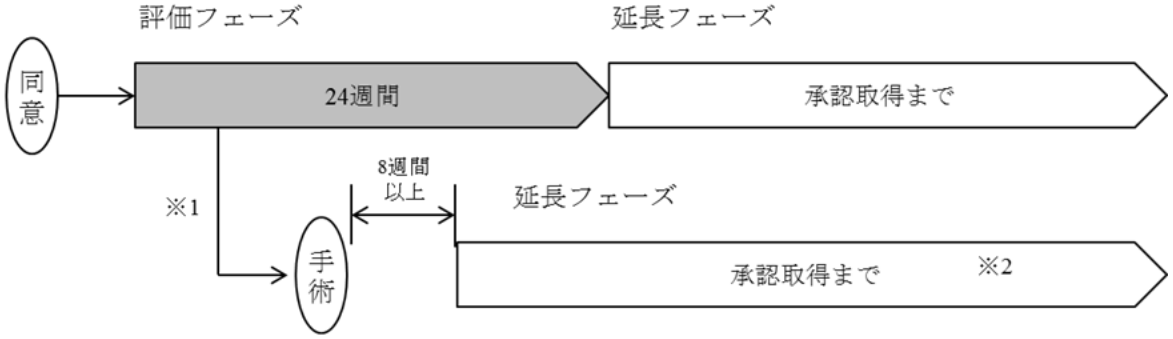
し治験薬の投与を終了するまで；最短で 3 週間、最長で 24 週間）、延長フェーズは本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認の取得までとした。本治験デザインを図 2.7.2-1 に示す。

本治験の臨床薬理評価では、評価フェーズの期間内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するために本剤の投与を終了した患者（術前投与患者）及びそれに該当しない患者（長期投与患者）の血清中ランレオチド濃度を測定し、ランレオチドの PK 及びそれに影響を及ぼす内因性要因（腎機能障害及び肝機能障害）を検討した。

表 2.7.2-2　国内 301 試験の用量調節基準

調節時期	条件	用量調節
本剤投与開始 16 週後（5 回目）以降	中央測定の血中 FT4 濃度が基準値上限を超えている場合	血中 FT4 濃度測定の次回規定来院時の投与より、30 mg 単位で増量する
	甲状腺中毒症の臨床症状を認める場合	30 mg 単位で増量する
	上記条件に該当しない場合	維持
本剤投与開始 4 週後（2 回目）以降	臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきであると判断した場合	30 mg 単位で減量する

FT4: free thyroxine（遊離サイロキシン）



※1：甲状腺機能の改善を認める、又は腫瘍の縮小を認めるなどにより、TSH産生下垂体腫瘍に対する手術がより安全に、より確実に施行できると治験担当医師が判断した場合は、治験薬投与開始3週後を最短として、手術前検査実施後に治験薬の投与を終了できる。

※2：TSH産生下垂体腫瘍の術後に甲状腺機能の改善又は腫瘍サイズのコントロールが必要と治験担当医師が判断した場合は、手術施行から少なくとも8週間空け24週間以内に治験薬投与再開前検査（P0週検査）を実施し、延長フェーズで治験薬の投与を再開できる。

図 2.7.2-1　国内 301 試験の治験デザイン

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　図 9-1］

2.7.2.2.1.1　国内 301 試験のヒト血清中ランレオチド濃度の評価方法

国内 301 試験におけるヒト血清中ランレオチド濃度は、[redacted]（英国、[redacted]）でバリデートした液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）により測定した［2.7.1.1.1.1 項］。評価フェーズの血清中ランレオチド濃度は、本剤の投与開始前、投与開始 4、8、12、16、20、及び 24 週後の各時点（本剤

投与前)、並びに手術前検査（該当した術前投与患者のみ）で測定し、反復深部皮下投与後の C_{min} を評価した。

2.7.2.2.1.2　国内 301 試験の PK 評価の結果

PK 解析対象集団に該当した被験者 13 名のうち、術前投与患者は 6 名、長期投与患者は 7 名であった。術前投与患者 6 名のうち、4 名は本剤 90 mg を 1 回投与後（投与開始 4 週後）に投与を終了し、2 名は本剤 90 mg を 4 回投与後（投与開始 16 週後）に投与を終了した。また、長期投与患者 7 名のうち、4 名は本剤 90 mg を 6 回投与後（投与開始 24 週後）に延長フェーズに移行し、3 名は本剤 90 mg を 4 回投与後（投与開始 16 週後)、用量を 60 mg に減量して 2 回投与した後（投与開始 24 週後）に延長フェーズに移行した。評価フェーズで 120 mg に増量した被験者や 60 mg への減量後に再度 90 mg に用量変更した被験者はいなかった。

本剤を開始用量 90 mg で継続投与された期間における血清中ランレオチドの C_{min} 推移を図 2.7.2-2 に、また 60 mg への減量時も含めた C_{min} の記述統計量を表 2.7.2-3 に示した。本剤を投与開始する前の血清中ランレオチド濃度は、すべての被験者において定量下限未満であった。本剤を開始用量 90 mg で継続投与された期間における血清中ランレオチドの C_{min}［平均値 ± 標準偏差（被験者数)］は、投与開始 4、8、12、16、20、及び 24 週後でそれぞれ $C_{min,4W}$：1.43 ± 0.95 ng/mL（13 名)、$C_{min,8W}$：1.59 ± 1.01 ng/mL（9 名)、$C_{min,12W}$：2.51 ± 0.90 ng/mL（9 名)、$C_{min,16W}$：2.43 ± 1.05 ng/mL（7 名)、$C_{min,20W}$：3.80 ± 1.33 ng/mL（4 名)、$C_{min,24W}$：4.07 ± 1.14 ng/mL（4 名）であった。本剤 90 mg の投与開始 16 週後（4 回投与後）に用量を 60 mg に減量して継続投与した被験者の血清中ランレオチドの C_{min} は、$C_{min,20W}$: 1.52 ± 0.81 ng/mL (3 名)、$C_{min,24W}$: 2.20 ± 2.59 ng/mL（3 名）であった。また、術前投与患者及び長期投与患者の血清中ランレオチドの $C_{min,4W}$ は、それぞれ 1.42 ± 1.00 ng/mL（6 名）及び 1.44 ± 0.99 ng/mL（7 名）であり、初回投与 4 週後の血清中ランレオチドの C_{min} は両患者間で同程度であった。

長期投与患者の血清中ランレオチドの $C_{min,20W}$ 及び $C_{min,24W}$ は、$C_{min,16W}$ と比べて高く推移したが、$C_{min,20W}$ 及び $C_{min,24W}$ の評価例数がいずれも 4 名と限られたこと、さらに 4 名のうち 3 名が軽度腎機能障害患者であり、ランレオチドの PK に影響を及ぼす可能性があることを考慮し［2.7.2.3.2.1 項］、本治験結果のみでの定常状態における PK（定常状態到達時間及びトラフ濃度）評価は実施しなかった。

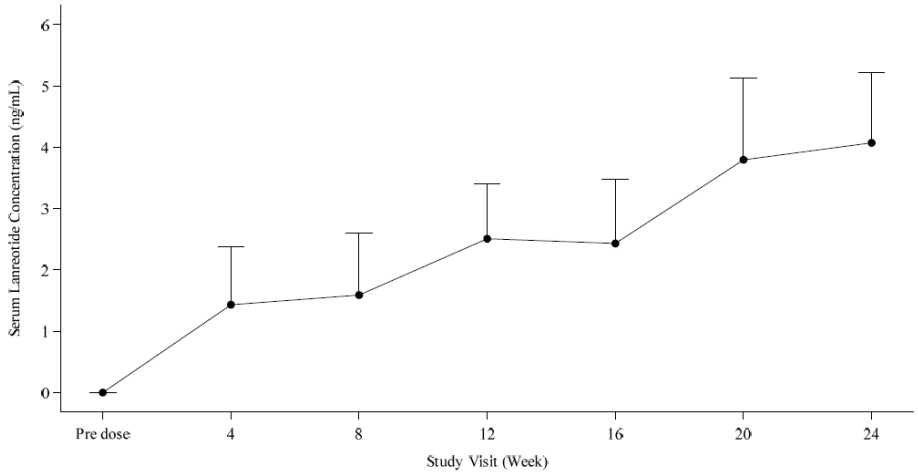


図 2.7.2-2　日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に ATG 剤 90 mg を反復深部皮下投与したときの最低血清中ランレオチド濃度推移（平均値＋標準偏差）

投与開始 4 週後は n=13、投与開始 8 週後及び 12 週後は n=9、投与開始 16 週後は n=7、投与開始 20 週後及び 24 週後は n=4

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Figure 14.2.4-2］

表 2.7.2-3　日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に ATG 剤を反復深部皮下投与したときの最低血清中ランレオチド濃度の記述統計量

投与状況	評価時期	最低血清中ランレオチド濃度（ng/mL）						
		n	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max
本剤 90 mg を継続投与したとき	Week 4	13	1.43	0.95	66.4	0.00	1.18	3.34
	Week 8	9	1.59	1.01	63.5	0.19	1.82	3.24
	Week 12	9	2.51	0.90	35.8	1.77	2.30	4.72
	Week 16	7	2.43	1.05	43.2	0.61	2.30	3.77
	Week 20	4	3.80	1.33	35.0	2.33	3.69	5.48
	Week 24	4	4.07	1.14	28.0	3.11	3.90	5.39
本剤 90 mg の投与開始 16 週後に用量を 60 mg に減量して継続投与したとき	Week 20	3	1.52	0.81	53.3	0.74	1.47	2.36
	Week 24	3	2.20	2.59	117.9	0.19	1.28	5.12

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.4-2、Listing 16.2.5-3 に基づき作成した］

2.7.2.2.1.3　国内 301 試験の PK 評価の結論

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg（開始用量）を反復深部皮下投与したとき、初回投与 4 週後の血清中ランレオチドの $C_{min,4W}$ は 1.43 ± 0.95 ng/mL（13 名）であり、投与開始 16 週後（反復投与 4 回目の 4 週後）の血清中ランレオチドの $C_{min,16W}$ は 2.43 ± 1.05 ng/mL（7 名）であった。また、術前投与患者と長期投与患者の初回投与 4 週後の血清中ランレオチドの $C_{min,4W}$ は同程度であった。

2.7.2.2.2　外国人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした海外 069 試験

海外 069 試験は、外国人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に PR 剤 30 mg を反復筋肉内投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、非対照の第 III 相試験である。本治験では、PR 剤 30 mg を 14 日ごとに 1 回、反復筋肉内投与した。投与期間は 6 ヵ月間とし、投与開始 1 ヵ月後に血中遊離トリヨードサイロニン（free triiodothyronine：FT3）濃度が実施医療機関での基準値上限を超えていた場合は、投与頻度を 10 日ごとに 1 回に変更した。なお、ランレオチドの曝露量について、PR 剤 30 mg の 14 日ごとに 1 回の投与は本剤 60 mg の 4 週ごとに 1 回の投与に概ね相当し、PR 剤 30 mg の 10 日ごとに 1 回の投与は本剤 90 mg の 4 週ごとに 1 回の投与に概ね相当する［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 2.7.1.3.4］。

本治験の臨床薬理評価では、PR 剤 30 mg を 14 日ごと、又は 14 日ごとから 10 日ごとに変更して反復筋肉内投与を受けた被験者の血漿中ランレオチド濃度を測定し、ランレオチドの PK を検討した。

2.7.2.2.2.1　海外 069 試験のヒト血漿中ランレオチド濃度の評価方法

海外 069 試験におけるヒト血漿中ランレオチド濃度は、[redacted]（スペイン）でバリデートした放射免疫測定法（radioimmunoassay：RIA）により測定した。血漿中ランレオチド濃度は、投与開始 1、3、及び 6 ヵ月後の各時点（PR 剤投与前）で測定し、反復筋肉内投与後の C_{min} を評価した。

2.7.2.2.2.2　海外 069 験の PK 評価の結果

治験実施計画書適合集団（per protocol set：PPS）に該当した被験者 16 名のうち、治験終了（投与開始 6 ヵ月後）までに PR 剤 30 mg を 14 日ごと、又は 14 日ごとから 10 日ごとに変更して、少なくとも 4 ヵ月以上反復筋肉内投与された被験者は、それぞれ 7 名であった。これらの被験者のうち評価可能な PK データより算出された投与開始 6 ヵ月後の血漿中ランレオチドの C_{min} は、PR 剤 30 mg を 14 日ごとに投与された被験者で 1.11 ± 0.86 ng/mL（4 名）、PR 剤 30 mg を 14 日ごとから 10 日ごとに変更して投与された被験者で 1.69 ± 1.37 ng/mL（4 名）であった。なお、本治験では PR 剤 30 mg を同一の投与頻度で継続投与された被験者の評価例数及び評価時点が限られたため、定常状態における PK 評価は実施しなかった。

2.7.2.2.2.3　海外 069 試験の PK 評価の結論

外国人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に PR 剤 30 mg を 14 日ごと、又は 14 日ごとから 10 日ごとに変更して 4 ヵ月以上反復筋肉内投与したとき、投与開始 6 ヵ月後の血漿中ランレオチドの C_{min} はそれぞれ 1.11 ± 0.86 ng/mL（4 名）及び 1.69 ± 1.37 ng/mL（4 名）であり、血漿中ランレオチドの C_{min} は 4 週間あたりの総投与量に応じて増加した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象にした国内 301 試験及び海外 069 試験の PK データ（血清中又は血漿中ランレオチドの C_{min}）は、それぞれの試験で同一の用法・用量で継続投与された被験者の評価例数及び評価時点が限られており、また、国内 301 試験と海外 069 試験で用いた被験薬の製剤及び用法・用量は異なっている。そのため、国内 301 試験と海外 069 試験の PK データの比較は実施せず、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の PK は、本剤の既承認適応症で PK の類似性が確認されている先端巨大症及び NET 患者の PK データ［1.13.1-2-3 項　膵・消化管神経内分泌腫瘍 CTD 2.7.2.3.1］と比較しながら総合的に検討した。

2.7.2.3.1　TSH 産生下垂体腫瘍患者と既承認適応症患者の血清中ランレオチド濃度の比較

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与した国内 301 試験の血清中ランレオチドの C_{min} の記述統計量と、本剤を同じ用法・用量で日本人の先端巨大症患者に投与した国内臨床試験［第Ⅱ相 ITM-014-002 試験（以下、国内 002 試験）、第Ⅲ相 ITM-014-003 試験（以下、国内 003 試験）］の血清中ランレオチドの C_{min} の記述統計量を表 2.7.2-4 に示す。

国内 301 試験の C_{min} は、先端巨大症患者で本剤投与後の C_{min} がほぼ定常状態に達する投与開始 16 週後（反復投与 4 回目の 4 週後）を含め、国内 002 試験及び国内 003 試験の C_{min} と同様に推移した。

国内 301 試験の C_{min} 推移と、本剤を同じ用法・用量で日本人の先端巨大症患者に投与した国内 002 試験及び国内 003 試験、並びに外国人の先端巨大症患者に投与した海外臨床試験［第Ⅱ相 E-[redacted]-52030-076 試験（以下、海外 076 試験）、第Ⅱ相 E-[redacted]-52030-717 試験（以下、海外 717 試験）］の各血清中ランレオチドの C_{min} 推移を図 2.7.2-3 に示した。また、本剤 120 mg を同じ用法で日本人の NET 患者に投与した国内臨床試験［第Ⅱ相 ITM-014N-001 試験（以下、国内 001 試験）］及び外国人の NET 患者に投与した海外臨床試験［第Ⅲ相 2-55-52030-726 試験（以下、海外 726 試験）］の血清中ランレオチドの C_{min} について、用量比例性を仮定して本剤 90 mg に用量補正したときの各血清中ランレオチドの C_{min} 推移を図 2.7.2-3 に示した。

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象とした国内 301 試験の血清中ランレオチドの C_{min} 推移は、先端巨大症患者で本剤投与後の血清中ランレオチドの C_{min} がほぼ定常状態に達する投与開始 16 週後（反復投与 4 回目の 4 週後）を含め、日本人及び外国人の先端巨大症患者の血清中ランレオチドの C_{min} と同様な推移をしており、反復投与 4 回目でほぼ定常状態に達したと考えられた。また、先端巨大症患者で比較可能な C_{min} が得られていない投与開始 20 週後及び 24 週後の日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者の血清中ランレオチドの C_{min} 推移は、NET 患者の用量補正した血清中ランレオチドの C_{min} 推移と同様であった。

以上のとおり、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したときのランレオチドの PK は、日本人及び外国人の先端巨大症患者及び NET 患者に本剤を同一の用法・用量で継続投与したときのランレオチドの PK と類似していると考えられた。

表 2.7.2-4　日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者（国内 301 試験）及び先端巨大症患者（国内 002 試験、国内 003 試験）に ATG 剤 90 mg を反復深部皮下投与したときの最低血清中ランレオチド濃度の記述統計量

試験	評価時期	最低血清中ランレオチド濃度（ng/mL）						
		n	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max
TSHoma 国内 301 試験	Week 4	13	1.43	0.95	66.4	0.00	1.18	3.34
	Week 8	9	1.59	1.01	63.5	0.19	1.82	3.24
	Week 12	9	2.51	0.90	35.8	1.77	2.30	4.72
	Week 16	7	2.43	1.05	43.2	0.61	2.30	3.77
	Week 20	4	3.80	1.33	35.0	2.33	3.69	5.48
	Week 24	4	4.07	1.14	28.0	3.11	3.90	5.39
Acromegaly 国内 002 試験	Week 4	7	1.88	0.42	22.3	1.24	1.86	2.55
	Week 8	7	2.68	0.71	26.5	1.78	2.65	3.65
	Week 12	7	3.21	0.83	25.8	2.40	2.89	4.70
	Week 16	7	3.25	1.51	46.4	1.71	2.65	6.28
Acromegaly 国内 003 試験	Week 4	32	1.24	0.90	72.5	0.28	1.05	4.85
	Week 8	30	1.87	0.86	45.9	0.52	1.74	4.49
	Week 12	30	2.26	0.95	41.9	0.82	2.18	5.65
	Week 16	28	2.64	0.89	33.9	1.13	2.75	5.03

TSHoma: TSH 産生下垂体腫瘍、Acromegaly: 先端巨大症
出典：[国内 301 試験、国内 002 試験、及び国内 003 試験のデータに基づき作成した]

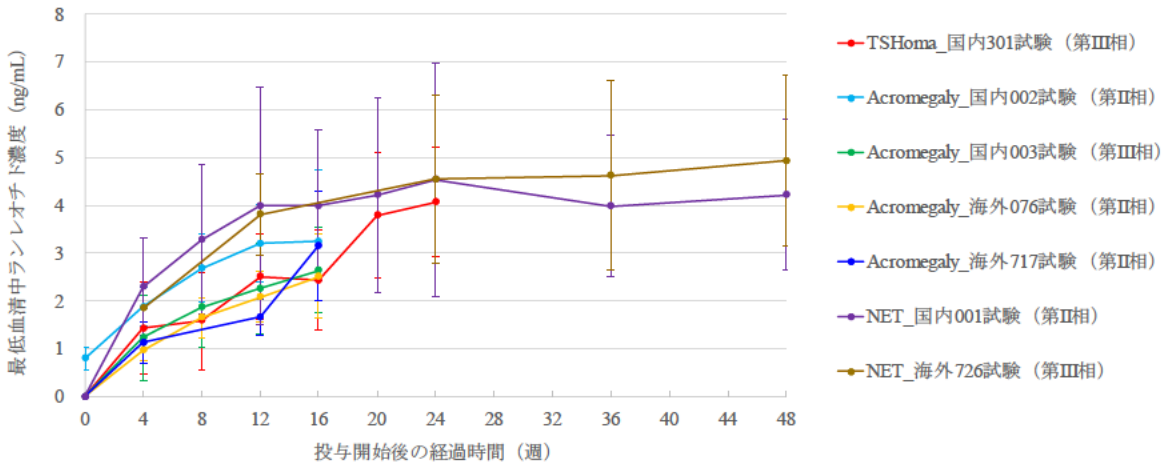


図 2.7.2-3　ATG 剤 90 mg を反復深部皮下投与したときの日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者（国内 301 試験）、日本人及び外国人の先端巨大症患者（国内 002 試験、国内 003 試験、海外 076 試験、及び海外 717 試験）、並びに日本人及び外国人の NET 患者（国内 001 試験及び海外 726 試験）における最低血清中ランレオチド濃度推移（平均値±標準偏差）

TSHoma: TSH 産生下垂体腫瘍、Acromegaly: 先端巨大症、NET: 神経内分泌腫瘍
国内 301 試験は各時点 n = 4~13、国内 002 試験は各時点 n = 7、国内 003 試験は各時点 n = 28~32、国内 001 試験は各時点 n = 14~28、海外 076 試験は各時点 n = 5~6、海外 717 試験は各時点 n = 6~24、海外 726 試験は各時点 n = 62~85。国内 001 試験及び海外 726 試験の最低血清中ランレオチド濃度推移は、用量比例性を仮定して本剤 90 mg に用量補正した濃度推移。
出典：[国内 301 試験、国内 002 試験、国内 003 試験、国内 001 試験、海外 076 試験、海外 717 試験、及び海外 726 試験のデータに基づき作成した]

2.7.2.3.2　PK に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因

既承認適応症の承認申請において、人種、年齢、性別、及び体重は、ランレオチドの PK に影響を及ぼし、かつ用量調節が必要となる内因性要因にはならないことを示した［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 2.7.2.3.2］［1.13.1-2-3 項　膵・消化管神経内分泌腫瘍 CTD 2.7.2.3.3］。本申請では、先端巨大症・下垂体性巨人症の申請時にランレオチドの PK に影響を及ぼす内因性要因として特定していた腎機能障害及び肝機能障害について、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の PK への影響を検討した。なお、前回の既承認適応症の申請以後に有効性及び安全性に影響を及ぼしうる新たな薬物相互作用は特定されていない。

2.7.2.3.2.1　PK に対する腎機能障害の影響

国内 301 試験の PK 解析対象集団に該当した被験者 13 名について、推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）により腎機能正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度腎機能障害（60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中等度腎機能障害（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）、及び重度腎機能障害（30 mL/min/1.73 m^2 未満）に層別したときの血清中ランレオチドの C_{min} への腎機能障害の影響を検討した。投与前検査時点 $C_{min,0W}$ において腎機能正常患者は 7 名、軽度腎機能障害患者は 6 名であり、中等度及び重度腎機能障害患者は組み入れられなかった。被験者の血清中ランレオチドの C_{min} の記述統計量を表 2.7.2-5 に示す。

軽度腎機能障害患者の C_{min} の平均値は、投与開始 4 週後から投与開始 16 週後にかけて腎機能正常患者を上回って推移した。定常状態に達すると考えられる投与開始 16 週後の $C_{min,16W}$ は、腎機能正常患者で 1.96 ± 0.94 ng/mL（4 名）、軽度腎機能障害患者で 3.06 ± 0.97 ng/mL（3 名）であった。軽度腎機能障害患者の $C_{min,16W}$ は腎機能正常患者に対して 1.56 倍高かったが、腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者との間で投与期間中の有害事象の発現割合に大きな違いはなかった［2.7.4.5.1 項］。

なお、高度慢性腎不全患者及び健康成人に IR 剤 7 μg/kg を単回急速静脈内投与した E-[redacted]-52030-011 試験［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 5.3.3.3-1］では、高度慢性腎不全患者の全身クリアランス（clearance：CL）は健康成人に対して 43%低下し、また無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity：AUC_{inf}）は 2.0 倍に増加した。この結果より、既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症では、中等度から重度の腎機能障害患者に対して 60 mg を開始用量とすることを注意喚起している。

表 2.7.2-5　日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に ATG 剤 90 mg を反復深部皮下投与したときの最低血清中ランレオチド濃度の記述統計量（腎機能カテゴリー別）

Subgroup	Study Visit	Serum Lanreotide Concentration (ng/mL)						
		n	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max
eGFR (mL/min/1.73m^2) 90 ≤ (Normal)	Week 4	7	0.98	0.67	68.1	0.00	0.91	1.88
	Week 8	5	0.88	0.64	72.8	0.19	0.65	1.82
	Week 12	5	2.06	0.31	15.3	1.77	1.90	2.49
	Week 16	4	1.96	0.94	48.2	0.61	2.22	2.80
	Week 20	1	4.07	-	-	4.07	4.07	4.07
	Week 24	1	3.13	-	-	3.13	3.13	3.13
eGFR (mL/min/1.73m^2) 60 ≤ , < 90 (Mild)	Week 4	6	1.96	1.01	51.6	0.85	1.86	3.34
	Week 8	4	2.48	0.52	21.1	2.11	2.29	3.24
	Week 12	4	3.07	1.13	36.7	2.28	2.63	4.72
	Week 16	3	3.06	0.97	31.6	1.96	3.45	3.77
	Week 20	3	3.70	1.61	43.6	2.33	3.30	5.48
	Week 24	3	4.39	1.16	26.5	3.11	4.66	5.39

eGFR: estimated glomerular filtration rate, -: not applicable, CV (%): SD/Mean*100
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.4-4 に基づき作成した]

2.7.2.3.2.2　PK に対する肝機能障害の影響

国内 301 試験の PK 解析対象集団に該当した被験者 13 名について、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase : AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）により肝機能正常（いずれも基準値上限以下）、軽度肝機能障害（いずれかが基準値上限の 1 倍超 2 倍以下）、中等度肝機能障害（いずれかが基準値上限の 2 倍超 3 倍以下）、及び重度肝機能障害（いずれかが基準値上限の 3 倍超）に層別したときの血清中ランレオチドの C_{min} への肝機能障害の影響を検討した。投与前検査時点 $C_{min,0W}$ において肝機能障害患者は 1 名（軽度）のみであり、当該患者は軽度腎機能障害も併有していたため、国内 301 試験ではランレオチドの PK に対する肝機能障害の影響は評価できなかったが、肝機能正常患者と軽度肝機能障害患者との間で投与期間中の有害事象の発現割合に大きな違いはなかった［2.7.4.5.1 項］。

なお、慢性肝機能障害患者（Child-Pugh 分類のグレード B 及び C）及び健康成人に IR 剤 7 μg/kg を点滴静脈内投与した E-[redacted]-52030-701 試験［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD 5.3.3.3-2］では、中等度から重度の肝機能障害患者の CL は健康成人に対して 31%低下し、また血清中濃度 - 時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve：AUC）は 1.4 倍に増加した。この結果より、既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症では、中等度から重度の肝機能障害患者に対して 60 mg を開始用量とすることを注意喚起している。

2.7.2.3.3　TSH 産生下垂体腫瘍患者における PK 評価の結論

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者を対象にした国内 301 試験では、本剤 90 mg（開始用量）を同一の用法・用量で継続投与された被験者の評価例数及び評価時点が限られたこと、また、国内 301 試験と海外 069 試験では用いた被験薬の製剤及び用法・用量が異なっていることを考慮し、

国内 301 試験と海外 069 試験の PK データの比較は実施せず、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の血清中ランレオチドの PK は、本剤の既承認適応症である先端巨大症及び NET の日本人及び外国人患者の PK データと比較しながら総合的に検討した。

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したとき、初回投与 4 週後の血清中ランレオチドの $C_{min,4W}$ は 1.43 ± 0.95 ng/mL であり、投与開始 16 週後（4 回目の反復投与 4 週後）の $C_{min,16W}$ は 2.43 ± 1.05 ng/mL であった。$C_{min,4W}$ は、術前投与患者と長期投与患者で同程度であった。日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者の血清中ランレオチドの C_{min} 推移は、先端巨大症患者で本剤投与後の血清中ランレオチドの C_{min} がほぼ定常状態に達する投与開始 16 週後（反復投与 4 回目の 4 週後）を含め、日本人及び外国人の先端巨大症患者に本剤を同一の用法・用量で継続投与したときの血清中ランレオチドの C_{min} と同様に推移しており、反復投与 4 回目でほぼ定常状態に達したと考えられた。また、先端巨大症患者で比較可能な C_{min} が得られていない投与開始 20 週後及び 24 週後の血清中ランレオチドの C_{min} 推移は、NET 患者の本剤 90 mg に用量補正した血清中ランレオチドの C_{min} 推移と同様であった。したがって、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したときのランレオチドの PK は、日本人及び外国人の先端巨大症患者及び NET 患者に本剤を同一の用法・用量で継続投与したときのランレオチドの PK と類似していると考えられた。

ランレオチドの PK に影響を及ぼす内因性要因として、先端巨大症・下垂体性巨人症の申請時に特定していた腎機能障害及び肝機能障害について、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の PK への影響を検討した。腎機能障害について、血清中ランレオチドの C_{min} が定常状態に達すると考えられる投与開始 16 週後の軽度腎機能障害患者の $C_{min,16W}$ は、腎機能正常患者に対して 1.56 倍高かったが、腎機能正常患者と軽度腎機能障害患者との間で投与期間中の有害事象の発現割合に大きな違いは認めなかった。なお、肝機能障害について、国内 301 試験に組み入れられた肝機能障害患者が軽度肝機能障害と軽度腎機能障害を併有する患者 1 名のみであったため、肝機能障害の有無及び程度が本剤の PK に及ぼす影響については評価できなかった。

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　免疫原性

2.7.2.4.1.1　国内 301 試験のヒト血清中抗ランレオチド抗体の評価方法

国内 301 試験におけるヒト血清中抗ランレオチド抗体は、[redacted]（英国、[redacted]）でバリデートした電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay：ECLIA）により測定した［2.7.1.1.1.3 項］。ヒト血清中抗ランレオチド抗体の分析は、段階的に実施した。最初に、すべてのヒト血清検体についてスクリーニング試験を実施し、その後、シグナルがカットポイント以上となった検体について確認試験を実施した。確認試験で抗体陽性と判定された検体については抗体価測定を実施した。血清中抗ランレオチド抗体は、評価フェーズでは本剤の投与開始前、投与開始 4、8、12、16、20、及び 24 週後の各時点（本剤投与前）、並びに手術前検査（該当した術前投与患者のみ）で測定し、血清中抗ランレオチド抗体の有無（陽性・陰性）、抗体価、及びそのランレオチドの PK に対する影響につい

て評価した。延長フェーズでは、評価フェーズの最終投与の以後 24 週ごとに承認取得まで測定する計画であり、現在も継続中である。本申請では本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。

2.7.2.4.1.2　国内 301 試験の免疫原性評価の結果及び結論

国内 301 試験において、被験者 13 名中 4 名で抗ランレオチド抗体陽性を認めた（抗体発現率：30.8%）。4 名のうち 1 名で本剤投与前から抗ランレオチド抗体陽性を認めており、残る 3 名で本剤投与後に新たに抗ランレオチド抗体陽性を認めた。

T01-002：

本剤投与開始 12 週後以降に抗体陽性を示し、本剤投与開始 12、16、20、24、及び 48 週後で抗体価はそれぞれ 2 倍、4 倍、8 倍、32 倍、及び 32 倍であった。抗体陽性を示した期間中に発現した有害事象は、「血中ブドウ糖増加」、「筋痙縮」、「グリコヘモグロビン増加」、「上咽頭炎」、「齲歯」、「脱毛症」、「胆石症」、及び「副鼻腔炎」各 1 件であった。当該被験者は本剤の投与を継続中である。

T08-001：

本剤投与開始 8 週後に抗体陽性を示し、抗体価は 2 倍であった。手術前検査時（本剤投与開始 12 週後）には抗体陰性を示した。当該被験者は手術前検査後に治験を終了した。抗体陽性を示した期間中に発現した有害事象は、「頭痛」、「倦怠感」、及び「下痢」各 1 件であった。

T13-002：

本剤投与開始 12 週後以降に抗体陽性を示し、本剤投与開始 12 週後及び手術前検査時（本剤投与開始 12 週後）の抗体価はいずれも 2 倍であった。当該被験者は手術前検査後に治験を終了した。抗体陽性を示した期間中に発現した有害事象は、「下痢」及び「投与部位そう痒感」各 1 件であった。

T14-001：

本剤投与開始前及び手術前検査時（本剤投与開始 4 週後）に抗体陽性を示し、本剤投与開始前及び手術前検査時（本剤投与開始 4 週後）の抗体価はそれぞれ 2 倍及び 1 倍であった。当該被験者は手術前検査後に治験を終了した。抗体陽性を示した期間中に発現した有害事象は、「下痢」2 件、並びに「頭痛」、「口腔咽頭痛」、「白色便」、「胆石症」、「便秘」、及び「異常便」各 1 件であった。

治験期間中に抗ランレオチド抗体陽性を認めた 4 名のいずれの被験者でも有効性の欠如を認めず、過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる副作用の発現を認めなかった。また、評価フェーズにおいて抗ランレオチド抗体陽性被験者の血清中ランレオチドの C_{min} は、本剤の投与開始 12 週後まで抗ランレオチド抗体陰性被験者の血清中ランレオチドの C_{min} と同様に推移した（表 2.7.2-6）。

表 2.7.2-6　日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に ATG 剤 90 mg を反復深部皮下投与したときの最低血清中ランレオチド濃度の記述統計量（抗ランレオチド抗体陽性・陰性被験者）

Subgroup	Study Visit	Serum Lanreotide Concentration (ng/mL)						
		n	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Max
Anti-lanreotide antibody (+)	Week 4	4	1.50	1.41	94.4	0.00	1.32	3.34
	Week 8	3	1.75	1.53	87.3	0.19	1.82	3.24
	Week 12	3	3.04	1.49	49.0	1.90	2.49	4.72
	Week 16	1	0.61	-	-	0.61	0.61	0.61
	Week 20	0	-	-	-	-	-	-
	Week 24	0	-	-	-	-	-	-
Anti-lanreotide antibody (−)	Week 4	9	1.40	0.78	55.5	0.43	1.18	2.91
	Week 8	6	1.51	0.82	54.4	0.54	1.66	2.41
	Week 12	6	2.24	0.39	17.3	1.77	2.29	2.82
	Week 16	6	2.74	0.74	27.1	1.96	2.55	3.77
	Week 20	4	3.80	1.33	35.0	2.33	3.69	5.48
	Week 24	4	4.07	1.14	28.0	3.11	3.90	5.39

-: not applicable, CV (%): SD/Mean*100
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.4-7 及び Table 14.2.4-8 に基づき作成した］

本剤の投与開始 16 週後の血清中ランレオチドの $C_{min,16W}$ は、抗ランレオチド抗体陽性被験者で低値を示したが、当該評価時点の被験者数が 1 名（被験者番号 T01-002）と限られたため、$C_{min,16W}$ の低値が抗ランレオチド抗体の発現に起因しているかは評価できなかった。しかしながら、被験者番号 T01-002 では、本剤の投与開始 16 週後の抗体価は 4 倍と小さく、また、抗ランレオチド抗体の発現に起因すると考えられる有効性の欠如や過敏症を含めた副作用の発現が認められなかったことから、$C_{min,16W}$ の低値は、抗ランレオチド抗体の発現によるものではないと推察された。

以上のとおり、本剤のランレオチドの PK、並びに有効性及び安全性に対する抗ランレオチド抗体の明らかな影響は認められなかった。

2.7.2.5　TSH 産生下垂体腫瘍患者における臨床薬理評価の総合的な結論

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したとき、初回投与 4 週後の血清中ランレオチドの $C_{min,4W}$ は、術前投与患者と長期投与患者とで同程度であった。日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者の血清中ランレオチドの C_{min} 推移は、日本人及び外国人の先端巨大症患者に本剤を同一の用法・用量で継続投与したときの血清中ランレオチドの C_{min} 推移と同様であり、反復投与 4 回目でほぼ定常状態に達したと考えられた。また、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したときのランレオチドの PK は、日本人及び外国人の先端巨大症患者及び NET 患者に本剤を同一の用法・用量で継続投与したときのランレオチドの PK と類似していると考えられた。

ランレオチドの PK に影響を及ぼす内因性要因を日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者において検討した結果、腎機能の低下（軽度腎機能障害）による C_{min} の増加傾向が認められたが、腎機能正

常患者と軽度腎機能障害患者との間で投与期間中の有害事象の発現割合に大きな違いは認めなかった。

本剤の免疫原性について、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤 90 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与したとき、抗ランレオチド抗体は被験者 13 名中 4 名（30.8%）で陽性を示したが、本剤のランレオチドの PK、並びに有効性及び安全性に対する抗ランレオチド抗体の明らかな影響は認められなかった。

2.7.2.6　付録

該当なし

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.3　臨床的有効性の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　治験デザインの概略 4
2.7.3.1.2　有効性評価項目 8
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1　国内 301 試験 10
2.7.3.2.1.1　被験者の内訳 10
2.7.3.2.1.2　主要評価項目の結果 11
2.7.3.2.1.3　副次評価項目の結果 14
2.7.3.2.1.4　探索的評価項目の結果 17
2.7.3.2.2　海外 069 試験 18
2.7.3.2.2.1　被験者の内訳 18
2.7.3.2.2.2　主要評価項目の結果 18
2.7.3.2.2.3　副次評価項の結果（ITT 集団） 19
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.3.1　試験対象集団 21
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 23
2.7.3.3.2.1　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度 23
2.7.3.3.2.2　下垂体腫瘍サイズ 26
2.7.3.3.2.3　合計スコア（発汗増加、下痢、発熱、無力症、便秘、及び頭痛） 29
2.7.3.3.2.4　心拍数 30
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 31
2.7.3.3.4　その他の情報源（文献情報） 32
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 34
2.7.3.4.1　効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案） 34
2.7.3.4.2　設定根拠 34
2.7.3.4.2.1　効能又は効果及び効能又は効果に関連する注意の設定根拠 34
2.7.3.4.2.2　用法及び用量の設定根拠 36
2.7.3.4.2.3　用法及び用量に関連する注意の設定根拠 39
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 41
2.7.3.5.1　長期投与における効果の持続 41
2.7.3.5.2　抗原性 41
2.7.3.6　付録 41

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ATG 剤	Autogel-formulation	オートゲル剤
CT	Computed tomography	コンピュータ連動断層撮影
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GH	Growth hormone	成長ホルモン
IGF-I	Insulin-like growth factor -I	インスリン様成長因子-I
IR 剤	Immediate release-formulation	速放性製剤
ITT	Intention to treat	海外 069 試験：治験に参加した被験者のうち、PR 剤の投与が一度でもあった被験者の集団
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
Max	Maximum value	最大値
Min	Minimum value	最小値
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
N, n	Number of patients	被験者数
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
PR 剤	Prolonged release-formulation	乳酸-グリコール酸共重合体を用いた徐放性製剤
PRL	Prolactin	プロラクチン
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
sstr	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
TSH	Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)	甲状腺刺激ホルモン

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

甲状腺刺激ホルモン［thyroid-stimulating hormone (thyrotropin) : TSH］産生下垂体腫瘍に対する本剤［ランレオチド・オートゲル剤（autogel-formulation : ATG 剤）］の有効性は、ITM-014T-301 試験（評価資料 ; 以下、国内 301 試験）の結果で評価した。7～14 日ごとに 1 回投与するランレオチドの徐放性製剤（prolonged release-formulation : PR 剤）の TSH 産生下垂体腫瘍に対する有効性を検討した 52030 ST 8069 試験（以下、海外 069 試験）は参考資料とした。

国内 301 試験は本申請では評価フェーズ（24 週間）及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。なお、本治験は、延長フェーズとして承認取得まで継続する計画のため、現在も実施中である。

各臨床試験の要約を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1　各臨床試験の要約

報告書番号 試験番号 評価／参考	実施 地域	治験 デザイン	使用 薬剤	用法・用量 投与期間	主要評価項目	有効性 解析対象集団
［5.3.5.2-1-2］ ITM-014T-301 評価資料	国内	第 III 相 非盲検 非対照	ATG 剤	90 mg を 4 週ごとに 1 回 病態に応じて 60、90、又は 120 mg を 4 週ごとに 1 回 評価フェーズ：24 週間 延長フェーズ： 本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得まで	血中 TSH 濃度 血中 FT3 濃度 血中 FT4 濃度	FAS：13 名 術前投与患者 a) 6 名 長期投与患者 b) 7 名 PPS：11 名 術前投与患者 a) 6 名 長期投与患者 b) 5 名
［5.3.5.2-2］ 52030 ST 8069 参考資料	海外	第 III 相 非盲検 非対照	PR 剤	30 mg を 14 日ごとに 1 回 病態に応じて 10 日ごとに 1 回（6 ヵ月）	血中 TSH 濃度 血中 α サブユニット濃度 血中 FT3 濃度 血中 FT4 濃度	ITT：19 名 PPS：16 名

ATG 剤: autogel-formulation, PR 剤: prolonged release-formulation,
TSH: thyroid-stimulating hormone (thyrotropin), FT3: free triiodothyronine, FT4: free thyroxine,
FAS: full analysis set, PPS: per protocol set, ITT: intention to treat.
a）術前投与患者：評価フェーズの期間内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するため、本剤の投与を終了した患者
b）長期投与患者：上記に該当しない患者

2.7.3.1.1　治験デザインの概略

（1）国内 301 試験

本治験は、TSH 産生下垂体腫瘍患者に ATG 剤（本剤）60 mg、90 mg、又は 120 mg を投与した際の有効性及び安全性を評価する多施設共同、単一群、用量調節、非盲検、第 III 相試験である。

本剤の剤形及び性状は、以下のとおりである。

- 治験成分記号：ITM-014
- 一般名：　ランレオチド酢酸塩（Lanreotide Acetate）
- 含量：　ランレオチドとして 60 mg、90 mg、120 mg の製剤があり、いずれもランレオチド濃度は 0.246 mg/mg である。

本治験では、本剤を 4 週ごとに 1 回、深部皮下投与することとした。投与量は本剤投与開始 12 週後（4 回目）までは 1 回の投与当たりランレオチドとして 90 mg とし、本剤投与開始 16 週後（5 回目）以降は、用量調節基準*に従い増量又は維持することとした。ただし、臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきであると判断した場合、本剤投与開始 4 週後（2 回目）以降は、用量調節基準*に従い減量することとした。

*用量調節基準

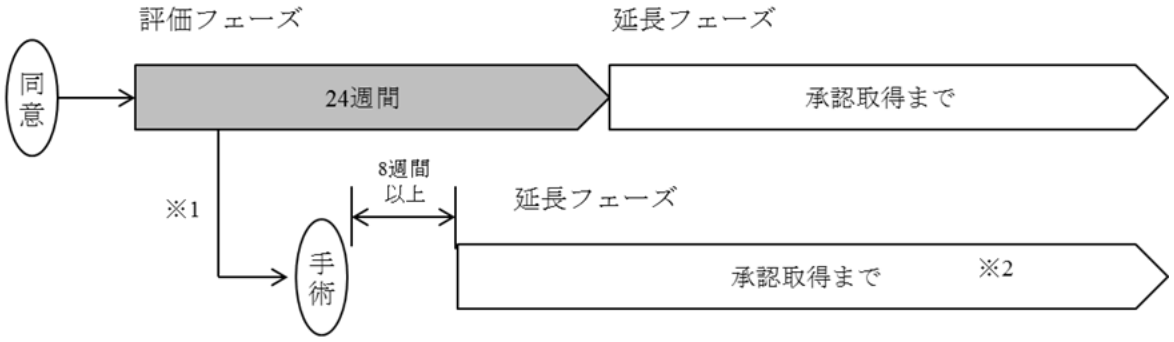
以下の用量調節基準に従い、本剤の投与量を上限 120 mg、下限 60 mg とし適宜増減することとした。120 mg 使用中に増量の対象となる場合又は 60 mg 使用中に減量の対象となる場合は、治験担当医師が治験の継続に問題ないと判断すれば同一の投与量を維持することとした。

調節時期	条件	用量調節
本剤投与開始 16 週後（5 回目）以降	中央測定の血中 FT4 濃度が基準値上限を超えている場合	血中 FT4 濃度測定の次回規定来院時の投与より、30 mg 単位で増量する
	甲状腺中毒症の臨床症状を認める場合	30 mg 単位で増量する
	上記条件に該当しない場合	維持
本剤投与開始 4 週後（2 回目）以降	臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきであると判断した場合	30 mg 単位で減量する

FT4: free thyroxine（遊離サイロキシン）

投与期間は、評価フェーズは 24 週間（術前投与患者では、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術が施行できると治験担当医師が判断し治験薬の投与を終了するまで；最短で 3 週間、最長で 24 週間）、延長フェーズは本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得までとした。

治験デザインを図 2.7.3-1 に示す。



※1：甲状腺機能の改善を認める、又は腫瘍の縮小を認めるなどにより、TSH産生下垂体腫瘍に対する手術がより安全に、より確実に施行できると治験担当医師が判断した場合は、治験薬投与開始3週後を最短として、手術前検査実施後に治験薬の投与を終了できる。

※2：TSH産生下垂体腫瘍の術後に甲状腺機能の改善又は腫瘍サイズのコントロールが必要と治験担当医師が判断した場合は、手術施行から少なくとも8週間空け24週間以内に治験薬投与再開前検査（P0週検査）を実施し、延長フェーズで治験薬の投与を再開できる。

図 2.7.3-1　治験デザイン（国内 301 試験）

出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　図 9-1]

対象疾患に関する主な組入れ基準として、以下を設定した。

- 「TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成 22 年度改訂）」[1)] に従い、治験担当医師が TSH 産生下垂体腫瘍の「確実例」又は「ほぼ確実例」に該当すると診断した患者
- TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難な患者（周術期のリスク低減のため術前に薬物治療により甲状腺機能の改善を図る必要があると判断された患者を含む）、手術を希望しない患者、又は術後に腫瘍が残存している患者
- 本登録前検査日の 1 週以内にオクトレオチド酢酸塩注射液を使用していない患者
- 本登録前検査日の 8 週以内に持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤を使用していない患者
- 本登録前検査日の 8 週以内に下垂体腫瘍に対する手術を施行していない患者
- 本登録前検査日の 52 週以内に下垂体腫瘍に対する放射線治療を施行していない患者

目標被験者数は、以下のとおり設定した。

8 名以上：i）と ii）を合わせた被験者数

i）評価フェーズの期間内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するため、本剤の投与を終了した患者（術前投与患者）：3 名以上

ii）i）に該当しない患者（長期投与患者）：5 名以上

主要評価項目の解析として、本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 4、8、12、16、20、24 週後、以後 12 週ごと、及び最終時*、以下同様）での測定値について、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、最小値、最大値、上側四分位点、及び下側四分位点）を算出することとした。また、ベースライン及び各評価時点での測定値が基準範囲内であった被験者の割合を算出することとした。

*：　本剤投与開始 52 週後までの各被験者の最終評価時点を最終時とした。

解析対象集団として、以下を設定した。

- 最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）：
  本登録された被験者のうち、本剤の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団
  有効性評価項目の主要解析対象集団とした。
- 治験実施計画書適合集団（per protocol set：PPS）：
  FAS のうち治験実施計画書からの大きな逸脱のある被験者を除いた集団
  有効性評価項目の副次解析対象集団とした。

（2）海外 069 試験

本治験は、TSH 産生下垂体腫瘍の治療における PR 剤の有効性（血中甲状腺ホルモン濃度、血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、及び甲状腺中毒症状）、及び安全性を評価する非盲検、非対照、多施設共同、第 III 相試験である。

本治験では、PR 剤 30 mg を 14 日ごとに 1 回、筋肉内投与することとした。初回投与の 1 ヵ月後に血中遊離トリヨードサイロニン（free triiodothyronine：FT3）濃度が実施医療機関での基準値上限を超えている場合は、投与頻度を増やし、10 日ごとに 1 回投与することとした。投与期間は 6 ヵ月間とした。PR 剤 30 mg の 14 日ごとに 1 回の投与は ATG 剤 60 mg の 4 週ごとに 1 回の投与におおむね相当し、PR 剤 30 mg の 10 日ごとに 1 回の投与は ATG 剤 90 mg の 4 週ごとに 1 回の投与におおむね相当する［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD2.7.1.3.4］。

治験デザインを図 2.7.3-2 に示す。

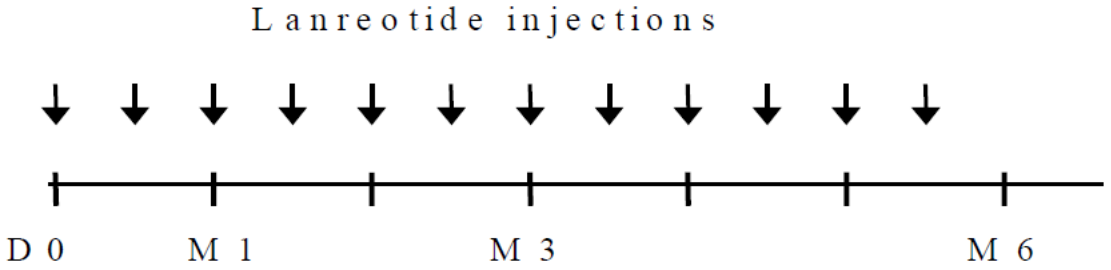


図 2.7.3-2　治験デザイン（海外 069 試験）

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　9.5.1.3 項］

対象疾患に関する主な組入れ基準として、以下を設定した。

i）以下の基準により原発性 TSH 産生下垂体腫瘍と診断されている患者

- 不適切 TSH 分泌症候群（血中甲状腺ホルモン濃度は高値を示すにもかかわらず、血中 TSH 濃度は低値を示していない）を認める

- コンピュータ連動断層撮影（computed tomography：CT）又は磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）検査で下垂体腫瘍を認める

ii）下垂体腫瘍に対する手術を受けたことのない患者、又は 1 ヵ月以内に下垂体腫瘍に対する手術を受けていない患者

iii）下垂体腫瘍に対する放射線治療を受けたことのない患者、又は 1 年以内に下垂体腫瘍に対する放射線治療を受けていない患者

iv）15 日以内に他のソマトスタチンアナログ（速放性製剤）又は 1 ヵ月以内に他のソマトスタチンアナログ（徐放性製剤）を使用していない患者

v）ドパミン作動薬を使用している場合は、3 ヵ月以上前から使用しており、治験期間中は用法用量を変更しない患者。もし治験担当医師が登録前にドパミン作動薬の中止を望む場合は、15 日以上のウォッシュアウト期間を設けた患者

vi）1 ヵ月以内に合成甲状腺ホルモン製剤を使用していない患者

主要評価項目の解析として、D0（治験薬投与開始前検査）、M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での測定値について、被験者数、平均値、標準誤差、標準偏差、中央値、及び範囲を示すこととした。

解析対象集団として、以下を設定した。

- Intention to treat（ITT）集団（主解析）：
  治験に参加した被験者のうち、PR 剤の投与が一度でもあった被験者の集団
  有効性評価項目の主要解析対象集団とした。
- PPS：
  ITT 集団のうち選択基準及び除外基準を満たした被験者の集団
  有効性評価項目の副次解析対象集団とした。

2.7.3.1.2　有効性評価項目

（1）国内 301 試験

評価資料である国内 301 試験では、有効性評価項目として以下を設定した。

1）主要評価項目：血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中遊離サイロキシン（free thyroxine：FT4）濃度

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度は、臨床検査中央測定機関で、電気化学発光免疫測定法により測定した。

2）副次評価項目

i）下垂体腫瘍サイズ（MRI 検査又は CT 検査）

下垂体腫瘍サイズは、画像検査中央測定機関で測定し、長径（mm）、短径（mm）、及び体積（cm^3）を算出した。

ii）TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘：計 11 項目）

来院時に、TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状の程度（なし、軽度、中等度、又は重度）を問診で確認した。各症状の程度を 0～3 にスコア化［なし（0）～重度（3）］し、各「臨床症状スコア」及び「合計スコア」（各「臨床症状スコア」の合計）を算出した。

3）探索的評価項目

i）他の血中内分泌ホルモン濃度［成長ホルモン（growth hormone：GH）、プロラクチン（prolactin：PRL）、副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone：ACTH）、卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH）、黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）、インスリン様成長因子-I（insulin-like growth factor -I：IGF-I）、コルチゾール、エストラジオール（女性のみ実施）、テストステロン（男性のみ実施）］

他の血中内分泌ホルモン濃度は、臨床検査中央測定機関で測定した。

ii）ホルター心電図（心拍数及び不整脈）

ホルター心電図は 24 時間計測し、ホルター心電図中央解析機関で解析した結果に基づき 24 時間の平均心拍数（拍／分）を算出した。

有効性評価項目の設定根拠を以下に示す。

TSH 産生下垂体腫瘍の治療の第一選択は手術による選択的腫瘍摘出術である[2)]。TSH 産生下垂体腫瘍の薬物治療の目的は、甲状腺機能及び腫瘍サイズのコントロールであるとされ[3)]、手術前の患者では周術期における甲状腺クリーゼなどのリスクを低減する目的で薬物療法が必要とされる[4)]。

本治験では、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難な患者（周術期のリスク低減のため術前に薬物治療により甲状腺機能の改善を図る必要があると判断された患者を含む）、手術を希望しない患者、又は術後に腫瘍が残存している患者を対象とし、いずれも甲状腺機能の改善が必要であることから、海外 069 試験の主要評価項目も参考に、主要評価項目は血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度とした。海外 069 試験で主要評価項目としている血中 α サブユニット濃度は、本邦の診断の手引きでは当該項目の測定は必要とされていないこと[1)]、現在本邦では測定することは困難であること[5)]から、本治験では評価項目として設定しなかった。

また、腫瘍サイズのコントロールを評価する下垂体腫瘍サイズは副次評価項目とし、その他、TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状を設定した。また、他の血中内分泌ホルモン濃度は、TSH 産生下垂体腫瘍患者の一部にその他の内分泌ホルモン（GH、PRL、ACTH、FSH、LH、IGF-I、コルチゾール、エストラジオール、及びテストステロンなど）の同時産生を認める症例が報告[1)]されていること、またホルター心電図は甲状腺ホルモンの影響で頻脈及び不整脈が報告[6)]されていることから、それぞれ探索的評価項目として設定した。

（2）海外 069 試験

参考資料である海外 069 試験では、有効性評価項目として以下を設定した。

1）主要評価項目：

血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度

臨床検査中央測定機関で測定した。いずれの項目も、国内 301 試験と異なる方法（免疫放射定量測定法）で測定した。

2）副次評価項目

i）ホルモンの過剰分泌による症状

- 甲状腺中毒症状（体重減少、発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛）

  来院時に被験者への問診で確認した。発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛の各症状の程度を 0～3（症状なし～重度）でスコア化し、スコアの合計［0～18（いずれも症状なし～いずれの症状も重度）］を「合計スコア」として算出した。
- 心電図（心拍数）

  実施医療機関で測定した。
- 甲状腺エコー

  実施医療機関で測定した。

ii）腫瘍症候群の発現［下垂体 CT 検査（又は MRI 検査）、及び視野検査］

- 下垂体 CT 検査（又は MRI 検査）は、実施医療機関で測定した。
- 視野検査は、実施医療機関で、Goldmann 視野計により測定した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内 301 試験

長期投与患者では、「本剤投与開始 52 週後までの最終時」は有効性のデータが存在する「本剤投与開始 48 週後」の時点で評価した。

2.7.3.2.1.1　被験者の内訳

同意を取得した被験者 13 名全例が、仮登録及び本登録を実施し、本剤を投与された。治験を中止した被験者はいなかった。本剤を投与された被験者 13 名のうち、術前投与患者は 6 名、長期投与患者は 7 名であった。術前投与患者は、6 名全例で本剤による甲状腺機能の改善及び TSH 産生下垂体腫瘍の縮小を認め、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術を施行できると治験担当医師が判断し、本剤の投与を終了した。TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術施行後に本剤の投与を再開した被

験者はいなかった。長期投与患者は、7 名全例が評価フェーズを完了して延長フェーズに移行した後、52 週後までの投与を完了し、本剤の投与を継続中である（20[redacted]年[redacted]月時点）。

FAS には 13 名を、PPS には 11 名を採用した。PPS から除外した被験者は 2 名（T07-001 及び T13-001）であった。1 名（T07-001）は、重篤な有害事象（「心タンポナーデ」）の治療のため併用制限薬（ドパミン塩酸塩）を単回投与した。1 名（T13-001）は、合併症「バセドウ病」の治療のため併用制限薬（チアマゾール）を継続投与した。

2.7.3.2.1.2　主要評価項目の結果

1 名の被験者（T13-001）で、ベースラインの血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が他の被験者と比較して大きく異なったため、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度は平均値ではなく中央値で評価した。

（1）主解析（FAS）の結果

1）測定値

i）被験者全体

被験者全体（13 名）では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（下側四分位点～上側四分位点）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、16、20、24、36、48 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.49（2.72～7.08）、1.90（1.22～3.74）、2.13（1.30～4.07）、2.05（1.34～3.64）、2.15（1.78～5.02）、1.97（1.77～3.39）、3.15（2.23～5.29）、2.96（2.25～3.45）、2.97（2.04～3.35）、及び 2.01（0.61～3.13）μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 5.12（4.70～6.43）、3.61（2.76～4.08）、3.49（2.94～4.54）、3.55（2.57～4.41）、3.30（3.09～4.49）、3.41（3.26～4.62）、3.79（3.09～4.38）、3.19（2.82～3.96）、3.36（3.05～3.86）、及び 3.33（2.70～3.86）pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 2.25（1.85～2.71）、1.29（1.23～1.87）、1.43（1.29～1.68）、1.33（1.18～1.72）、1.28（1.08～2.55）、1.26（1.17～2.55）、1.34（1.29～1.47）、1.19（1.12～1.61）、1.16（1.04～1.48）、及び 1.23（1.18～1.58）ng/dL であった。被験者全体では、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、以降本剤投与開始 52 週後までの最終時まで基準範囲内を維持した［表 2.7.6.1-8］［図 2.7.6.1-1］。

ii）術前投与患者

術前投与患者（6/13 名）は、いずれも本剤投与開始 16 週後までに本剤の投与を終了したため、本剤投与開始 16 週後以降の結果を有する被験者はいなかった。術前投与患者での血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、

3.59（1.52～10.20）、1.25（0.04～5.05）、1.19（1.07～1.30）、0.98（0.61～1.34）、及び0.76（0.04～5.05）μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 5.80（4.70～8.24）、3.02（2.56～4.98）、2.90（2.31～3.49）、2.92（2.29～3.55）、及び 2.99（2.29～4.98） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 2.44（1.88～3.03）、1.43（1.21～1.98）、1.37（1.12～1.62）、1.45（1.18～1.72）、及び 1.34（1.18～1.98）ng/dL であった。術前投与患者では、被験者全体と同様、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、手術施行前の最終時で基準範囲内であった［表 2.7.6.1-9］［図 2.7.6.1-2］。

iii）長期投与患者

長期投与患者（7/13 名）では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、16、20、24、36、48 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.08（0.74～10.20）、2.36（0.10～7.54）、2.88（0.07～8.09）、2.41（0.03～5.69）、2.15（0.01～5.41）、1.97（0.01～5.78）、3.15（1.41～7.03）、2.96（1.77～8.22）、2.97（2.01～8.64）、及び 2.81（0.01～8.64）μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 4.86（4.11～18.50）、3.89（2.73～14.60）、4.05（2.81～19.20）、3.68（2.26～16.10）、3.30（2.83～14.90）、3.41（3.01～18.30）、3.79（2.68～5.61）、3.19（2.59～4.85）、3.36（2.45～5.30）、及び 3.38（2.45～18.30）pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 1.85（1.35～6.61）、1.29（1.10～4.44）、1.43（1.12～5.61）、1.33（0.85～7.53）、1.28（0.95～4.91）、1.26（1.02～5.90）、1.34（0.91～2.92）、1.19（1.05～2.55）、1.16（1.03～2.47）、及び 1.22（1.03～5.90）ng/dL であった。長期投与患者では、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、以降本剤投与開始 48 週後まで基準範囲内を維持した［表 2.7.6.1-10］［図 2.7.6.1-3］。

2）基準範囲内であった被験者の割合

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の基準値は、それぞれ 0.500～5.00 μIU/mL、2.30～4.30 pg/mL、及び 0.90～1.70 ng/dL である。

i）被験者全体

被験者全体（13 名）では、本剤投与開始 52 週後までの最終時に血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合は、それぞれ 61.5%、69.2%、及び 76.9%であった。

血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時で 1/13 名（7.7%）及び 9/13 名（69.2%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で 8 名増加した。血中 FT4 濃度が

基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時で 2/13 名（15.4%）及び 10/13 名（76.9%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で 8 名増加した［表 2.7.6.1-11］［図 2.7.6.1-4］。

ii）術前投与患者

術前投与患者（6/13 名）では、最終時に血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合は、それぞれ 50.0%、66.7%、及び 83.3%であった。

血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び最終時で 0/6 名（0.0%）及び 4/6 名（66.7%）であり、ベースラインと比較して最終時で 4 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び最終時で 0/6 名（0.0%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して手術施行前の最終時で 5 名増加した［表 2.7.6.1-12］［図 2.7.6.1-5］。

iii）長期投与患者

長期投与患者（7/13 名）では、本剤投与開始 48 週後に血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合は、それぞれ 83.3%、83.3%、及び 83.3%であった。

血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 48 週後で 1/7 名（14.3%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 48 週後で 4 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 48 週後で 2/7 名（28.6%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 48 週後で 3 名増加した［表 2.7.6.1-13］［図 2.7.6.1-6］。

（2）副解析（PPS）の結果

1）測定値

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の結果は、副解析（PPS）でも主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.1-2］［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Figure 14.2.1-6］［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.5-4］［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Figure 14.2.5-6］。

2）基準範囲内であった被験者の割合

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度がそれぞれ基準範囲内であった被験者の割合の結果は、副解析（PPS）でも主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.5-2］［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Figure 14.2.1-16］［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Figure 14.2.1-18］［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Figure 14.2.1-20］。

2.7.3.2.1.3　副次評価項目の結果

（1）下垂体腫瘍サイズ

1）主解析（FAS）の結果

1 名の被験者（T01-002）で、ベースラインの下垂体腫瘍サイズ（体積）が他の被験者と比較して著しく大きかったため、下垂体腫瘍サイズ（体積）の測定値は平均値ではなく中央値で評価した。

被験者全体（13 名）では、下垂体腫瘍サイズ（体積）の測定値の中央値（下側四分位点～上側四分位点）は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時でそれぞれ、1.14（0.51～3.59）及び 0.88（0.40～3.12）cm^3 であった。下垂体腫瘍サイズ（体積）のベースラインから本剤投与開始 52 週後までの最終時までの変化率の中央値（下側四分位点～上側四分位点）は−23.82%（−38.11%～−19.78%）であった［表 2.7.6.1-14］。

術前投与患者（6/13 名）及び長期投与患者（7/13 名）の下垂体腫瘍サイズの記述統計量をそれぞれ表 2.7.3-2、表 2.7.3-3 に示す。術前投与患者（6/13 名）及び長期投与患者（7/13 名）のいずれも、全例で下垂体腫瘍サイズ（体積）が縮小した［表 2.7.6.1-15］。

2）副解析（PPS）の結果

下垂体腫瘍サイズの結果は、副解析（PPS）でも主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-2］。

表 2.7.3-2 術前投与患者の下垂体腫瘍サイズ（FAS）

Parameter (Unit)	Observed value at visit										Percent change from baseline								
	Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
Pituitary Tumor																			
Long axis (mm)																			
	Pre dose	6	19.53	8.71	3.56	7.9	14.75	17.90	26.01	32.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 12	2	18.66	16.48	11.65	7.0	7.00	18.66	30.31	30.3	2	-9.35	2.91	2.05	-11.4	-11.40	-9.35	-7.29	-7.3
	Week 24	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Final point	6	17.45	7.85	3.21	7.0	12.31	17.56	19.95	30.3	6	-10.29	9.80	4.00	-23.3	-16.54	-10.24	-7.29	5.8
Short axis (mm)																			
	Pre dose	6	14.25	7.86	3.21	5.9	7.68	12.70	19.36	27.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 12	2	14.93	12.85	9.09	5.8	5.84	14.93	24.02	24.0	2	-6.50	6.98	4.94	-11.4	-11.44	-6.50	-1.56	-1.6
	Week 24	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Final point	6	11.86	6.49	2.65	5.8	8.83	9.28	13.88	24.0	6	-13.37	17.62	7.19	-29.7	-28.30	-17.82	-1.56	15.0
Volume (cm^3)																			
	Pre dose	6	3.08	3.37	1.38	0.2	1.08	1.37	5.75	8.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 12	2	3.39	4.59	3.24	0.1	0.14	3.39	6.63	6.6	2	-30.96	10.11	7.15	-38.1	-38.11	-30.96	-23.82	-23.8
	Week 24	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Final point	6	2.08	2.45	1.00	0.1	0.79	0.89	3.12	6.6	6	-33.51	11.06	4.52	-45.8	-45.42	-32.64	-23.82	-20.7

表 2.7.3-3 長期投与患者の下垂体腫瘍サイズ（FAS）

Parameter (Unit)		Observed value at visit									Percent change from baseline								
	Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
Pituitary Tumor																			
Long axis (mm)																			
	Pre dose	7	24.38	19.12	7.23	12.5	12.51	16.64	24.81	66.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 12	7	22.40	19.40	7.33	10.2	11.73	15.46	25.02	65.0	7	-10.03	14.08	5.32	-35.5	-18.57	-1.81	0.85	1.7
	Week 24	6	24.76	19.56	7.99	9.5	13.00	19 25	24.57	63.0	6	-7.27	13.19	5.38	-32.9	-8.19	-2.85	-0.80	3.9
	Week 48	6	23.90	18.75	7.66	11.0	14.83	16 18	24.01	61.2	6	-8.96	11.83	4.83	-30.1	-11.99	-6.82	-3.21	5.2
	Final point	7	21.94	17.89	6.76	10.2	11.01	15.62	24.01	61.2	7	-10.33	11.39	4.31	-30.1	-18.57	-7.53	-3.21	5.2
Short axis (mm)																			
	Pre dose	7	17.69	18.84	7.12	6.1	6.35	10 94	18.80	59.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 12	7	14.34	18.45	6.97	2.5	4.83	8.98	14.24	55.3	7	-27.45	22.73	8.59	-60.8	-48.96	-24.22	-6.56	3.8
	Week 24	6	16.06	19.49	7.96	4.1	6.06	8.94	13.13	55.2	6	-19.15	13.70	5.59	-36.1	-30.13	-20.91	-6.65	-0.2
	Week 48	6	16.31	15.43	6.30	4.6	5.98	12.81	15.15	46.5	6	3.57	67.68	27.63	-31.0	-27.65	-20.97	-19.41	141.4
	Final point	7	14.78	14.66	5.54	4.6	5.58	10 97	15.15	46.5	7	-3.93	64.89	24.53	-49.0	-30.99	-21.38	-19.41	141.4
Volume (cm^3)																			
	Pre dose	7	12.77	30.47	11.52	0.4	0.47	0.96	3.59	81.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 12	7	11.00	26.37	9.97	0.3	0.32	0.77	3.10	70.8	7	-19.96	13.91	5.26	-38.7	-35.53	-19.09	-13.51	2.1
	Week 24	6	13.94	31.23	12.75	0.2	0.39	1.10	3.20	77.7	6	-19.76	22.84	9.32	-63.0	-23.16	-14.20	-5.10	1.0
	Week 48	6	12.68	28.05	11.45	0.3	0.40	1.01	3.46	69.9	6	-19.77	12.66	5.17	-41.6	-23.74	-17.49	-14.60	-3.6
	Final point	7	10.90	26.03	9.84	0.3	0.30	0.73	3.46	69.9	7	-22.02	13.00	4.92	-41.6	-35.53	-19.78	-14.60	-3.6

（2）TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状

1）主解析（FAS）の結果

11 項目すべての合計スコア［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時でそれぞれ 3.2 ± 2.8（3.0）及び 1.6 ± 2.1（1.0）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で低下（改善）した。合計スコアは、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）から低下（改善）した［表 2.7.6.1-16］。

ベースラインで程度が中等度以上（中等度及び重度）であった臨床症状は、動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、及びびまん性甲状腺腫大であった。これらの症状について、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時に程度が中等度以上であった被験者数は、動悸で 2 名及び 1 名、頻脈で 2 名及び 1 名、発汗増加で 2 名及び 1 名、体重減少で 1 名及び 0 名、びまん性甲状腺腫大で 1 名及び 0 名であり、いずれもベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で減少した［表 2.7.6.1-17］。

2）副解析（PPS）の結果

TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状の結果は、副解析（PPS）でも主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-8］［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-4］。

2.7.3.2.1.4　探索的評価項目の結果

（1）他の血中内分泌ホルモン濃度［GH、PRL、ACTH、FSH、LH、IGF-I、コルチゾール、エストラジオール（女性のみ実施）、テストステロン（男性のみ実施）］

1）主解析（FAS）の結果

GH について、合併症（PT）として「先端巨大症」又は「血中成長ホルモン増加」を有する被験者が計 3 名含まれていたが、ベースラインでは 13 名すべてが基準範囲内であった。そのうち、本剤投与開始 52 週後までの最終時に基準範囲外となった被験者を 1 名認めたが、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった。

PRL について、ベースラインで基準範囲超の被験者を 13 名中 5 名認め、いずれも本剤投与後に低下傾向を認めたが、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった。

IGF-I について、12/13 名の被験者で本剤投与後に低下を認めたが、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった。

他の内分泌ホルモン濃度について、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-19］。

2）副解析（PPS）の結果

他の血中内分泌ホルモン濃度の結果は、副解析（PPS）でも主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.3-2］。

（2）ホルター心電図

1）主解析（FAS）の結果

ホルター心電図は評価フェーズ（本剤投与開始 24 週後まで）のみ測定した。

平均心拍数は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。平均心拍数［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、本登録前検査（ベースライン）及び評価フェーズの最終時でそれぞれ、81.8 ± 13.8（81.2）及び 69.7 ± 12.2（69.2）拍／分であった［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-20］。平均心拍数のベースラインから評価フェーズの最終時までの変化量が最も大きかった被験者は T14-002 であり（1 分間当たりの心拍数は、それぞれ 105 及び 86 拍／分。変化量は−19 拍／分。24 時間の総心拍数は、それぞれ約 151,000 及び約 124,000 拍、変化量は−27,000 拍。）、平均心拍数の低下は、TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状の結果［動悸：臨床症状スコアが 2（中等度）から 0（症状なし）へと低下、頻脈：臨床症状スコアが 2（中等度）から 1（軽度）へと低下］と一致した。

24 時間のホルター心電図の測定時に計測された不整脈所見のうち、T04-001 の「洞性徐脈」1 件を治験担当医師が有害事象と判断した。その他に治験担当医師が有害事象と判断した所見はなかった［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Listing 16.2.6-3-3］。

2）副解析（PPS）の結果

副解析（PPS）の結果も、主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.3-4］。

国内 301 試験の結果の詳細は［2.7.6.1 項］に示した。

2.7.3.2.2　海外 069 試験

2.7.3.2.2.1　被験者の内訳

19 名が本治験に登録された。そのうち 17 名が治験を完了し、2 名が治験を中止した（有害事象による中止 1 名及び治験担当医師の判断による中止 1 名）［図 2.7.6.2-1］。

本治験に登録された 19 名を ITT 集団とし、ITT 集団から選択基準に関する逸脱があった 3 名（登録時に不適切 TSH 分泌症候群を呈していなかった 2 名及び末梢性の甲状腺機能低下症であった 1 名）を除いた 16 名を PPS とした。主要評価項目では、ITT 集団及び PPS 共に、いずれかの測定時点で適切なデータが取得できなかった被験者 3 名（治験を中止した 2 名及びベースラインに欠測のあった 1 名）を除いて解析した。

2.7.3.2.2.2　主要評価項目の結果

（1）主解析（ITT 集団）の結果

末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名の血中 TSH 濃度が他の被験者と比較して大きく異なったため、ITT 集団での有効性の結果は中央値に基づいて解析した。

血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、D0、M3、及び M6（以下同様）でそれぞれ、2.3（1.1～46.0）、1.6（0.4～28.0）、及び 1.5（0.6～79.0） μUI/mL であった。血中 α サブユニット濃度の測定値は、それぞれ 1.1（0.4～5.2）、0.7（0.2～3.2）、及び 0.9（0.3～2.5） UI/L であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 7.9（2.4～11.6）、3.8（2.1～8.1）、及び 4.2（2.5～8.0） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 28.0（4.9～40.0）、14.0（3.2～32.4）、及び 12.5（2.3～34.5） pg/mL であった。血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、治験薬投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した［表 2.7.6.2-17］［表 2.7.6.2-18］［表 2.7.6.2-19］［表 2.7.6.2-20］。

（2）副解析（PPS）の結果

副解析（PPS）でも、血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値は、主解析（FAS）の結果と同様の傾向を示した［表 2.7.6.2-21］［表 2.7.6.2-22］［表 2.7.6.2-23］［表 2.7.6.2-24］。

2.7.3.2.2.3　副次評価項の結果（ITT 集団）

（1）ホルモンの過剰分泌による症状

1）甲状腺中毒症状（体重減少、発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛）

体重［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、D0、M1、M3、及び M6 でそれぞれ、71.05 ± 16.4（67）、71.41 ± 16.4（67）、71.86 ± 17.5（65.2）、及び 71.53 ± 16.9（65） kg であり、治験薬投与後のいずれの評価時点でもベースラインからの変化は小さかった［表 2.7.6.2-26］。

合計スコア（発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛）［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、D0、M1、M3、及び M6 でそれぞれ、4.5 ± 3.5（4）、2.6 ± 3.2（2）、2.7 ± 3.3（2）、及び 2.3 ± 2.1（2）であり、治験薬投与後のすべての評価時点でベースラインから低下（改善）した［表 2.7.6.2-27］。

2）心電図（心拍数）

心拍数［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、D0、M1、M3、及び M6 で、それぞれ 77.8 ± 13.2（75）、70.0 ± 11.4（69.5）、68.9 ± 9.2（65）、及び 70.0 ± 14.0（65）拍／分であり、治験薬投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した［表 2.7.6.2-29］。

3）甲状腺エコー

登録時に甲状腺エコーを測定した 17 名のうち、M6 でも測定したのは 13 名であった。甲状腺サイズを直径で示した被験者と体積で示した被験者がおり、それぞれ算出方法が異なるため、甲状腺サイズの記述統計量は算出できなかった。

（2）腫瘍症候群の発現

1）下垂体 CT 検査（又は MRI 検査）

下垂体腫瘍サイズ［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、D0 及び M6 で 1.4 ± 0.8（1.3）及び 1.2 ± 0.8（1）cm であり、D0 と比較して M6 で縮小した［表 2.7.6.2-30］。

2）視野検査

1 名の被験者で、PR 剤投与後（M6）に新たに異常を認めた［左眼の弓形暗点（arcuate scotoma）の悪化］。D0 で異常を認めた 3 名のうち、1 名は治験を中止したため M6 での経過は確認せず、残る 2 名は M6 でも異常を認めた［表 2.7.6.2-31］。

海外 069 試験の結果の詳細は［2.7.6.2 項］に示した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

国内 301 試験及び海外 069 試験は、試験間で被験薬の製剤及び用法・用量が異なるため、併合解析は実施せず、試験ごとに個別に評価することとした。

2.7.3.3.1　　試験対象集団

国内 301 試験及び海外 069 試験ではいずれも、不適切 TSH 分泌症候群（血中甲状腺ホルモン濃度は高値を示すにもかかわらず、血中 TSH 濃度は低値を示していない）を呈し、かつ下垂体腫瘍を認めた場合に TSH 産生下垂体腫瘍であると診断し、有効性及び安全性評価に影響を及ぼす前治療があった場合には必要な期間を空けた患者を対象とした（2.7.3.1.1 項）。評価資料である国内 301 試験で治験計画時に参照した「TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成 22 年度改訂）[1)]」が治験開始後、平成 30 年に改訂された[7)]が、患者集団の選択にかかわる基準の変更はなかった。国内 301 試験には市販後に使用が予想される患者集団が組み入れられていると考えた。

国内 301 試験及び海外 069 試験の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.3-4 に示す。

TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術状況について、治験参加前の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術あり／なしの割合は、国内 301 試験では 15.4%（2/13 名）及び 84.6%（11/13 名）、海外 069 試験では 52.6%（10/19 名）及び 47.4%（9/19 名）であった。

診断からの期間（平均値 ± 標準偏差）は、国内 301 試験では 39.59 ± 54.73 ヵ月、海外 069 試験では 36 ± 38 ヵ月であった。

ベースラインの血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値（最小値～最大値）は、国内 301 試験ではそれぞれ 3.49（0.74～10.2） μIU/mL、5.12（4.11～18.50） pg/mL、及び 2.25（1.35～6.61） ng/dL（基準値：それぞれ 0.500～5.00 μIU/mL、2.30～4.30 pg/mL、及び 0.90～1.70 ng/dL）、海外 069 試験ではそれぞれ 2.4（1.1～46.0） μUI/mL、8.4（2.4～15.7） pg/mL、及び 2.93（0.49～4.00） ng/dL（比較を容易にするため、単位を ng/dL として記載した）（基準値：それぞれ 0.2～4 μUI/mL、2～6 pg/mL、及び 0.6～1.5 ng/dL）であり、国内 301 試験と海外 069 試験とで大きな違いはなかった。

下垂体腫瘍サイズの中央値（最小値～最大値）は、国内 301 試験では 17.29（7.9～66.2） mm（長径）、海外 069 試験では 10（0～33） mm（長径）（比較を容易にするため、単位を mm として記載した）であり、国内 301 試験と海外 069 試験とで大きな違いはなかった。

その他の項目は、両試験で大きな違いはなかった。

全体として、両試験で組み入れられた患者集団に大きな差異はなかった。

表 2.7.3-4　人口統計学的及びその他の基準値の特性

［国内 301 試験（FAS）及び海外 069 試験（ITT）］

	国内 301 試験 (N=13)	**海外 069 試験 (N=19)**
Sex (n[%])		
Male	5 (38.5)	9 (47.4)
Female	8 (61.5)	10 (52.6)

表 2.7.3-4　人口統計学的及びその他の基準値の特性

［国内 301 試験（FAS）及び海外 069 試験（ITT）］（続き）

	国内 301 試験 (N=13)	海外 069 試験 (N=19)
Age (years) [a)]		
n	13	19
Mean (SD)	52.7 (15.9)	44.9 (13.2)
Median	55.0	42.0
Min, Max	24, 77	22.0, 72.0
Weight (kg) [b)]		
n	13	19
Mean (SD)	60.20 (11.96)	71.5 (15.3)
Median	58.70	72.0
Min, Max	37.8, 78.6	45.0, 93.0
Time since diagnosis (months)		
n	13	19
Mean (SD)	39.59 (54.73)	36 (38)
Median	8.81	31
Min, Max	0.5, 169.9	0, 147
Previous Medications (n[%])		
Yes	3 (23.1)	14 (73.7%)
No	10 (76.9)	5 (26.3%)
Previous Therapies (operation) (n[%])		
Yes	2 (15.4)	10 (52.6)
No	11 (84.6)	9 (47.4)
Previous Therapies (except for operation) (n[%])		
Yes	1 (7.7)	4 (21.1%)
No	12 (92.3)	15 (78.9%)
TSH value [b)、c)]		
n	13	18
Mean (SD)	4.7871 (3.1988)	5.2 (10.3)
Median	3.4900	2.4
Min, Max	0.742, 10.200	1.1, 46.0
FT3 value [b)、d)]		
n	13	16
Mean (SD)	6.478 (3.795)	8.1 (3.2)
Median	5.120	8.4
Min, Max	4.11, 18.50	2.4, 15.7
FT4 value [b)、e)]		
n	13	18
Mean (SD)	2.494 (1.343)	2.71 (1.12)
Median	2.250	2.93
Min, Max	1.35, 6.61	0.49, 4.00
Size of pituitary tumor (long axis) [b)、f)]		
n	13	17
Mean (SD)	22.14 (14.86)	12 (8)
Median	17.29	10
Min, Max	7.9, 66.2	0, 33
Any Reported Complications (n[%])	13 (100.0)	13 (68.4)
Any Reported Medical History (n[%])	6 (46.2)	13 (68.4)

a）Age at informed consent

b）The values before starting the administration of the Investigational Drug

c）301 study: μIU/mL, 069 study: μUI/mL.

d）301 study: pg/mL, 069 study: pg/mL.

e）比較を容易にするため、両試験共に単位を ng/dL として表記した。

f）比較を容易にするため、両試験共に単位を mm として表記した。

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-3、表 11-14、5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 15、Table 16、Table 17、Table 19、Table 24、Table 26、Table 28］

国内 301 試験では、治験を中止した被験者はいなかった。海外 069 試験では、2/19 名が治験を中止した。1 名は有害事象（嘔吐）により M1 に治験を中止し、もう 1 名はホルモン濃度（血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度）は改善したが臨床症状が悪化し、治験担当医師の判断により M3 に治験を中止した。

詳細は［2.7.6.1.2 項］及び［2.7.6.2.2 項］に示した。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値について、国内 301 試験の主解析（FAS）の結果を表 2.7.3-5 に、海外 069 試験の主解析（ITT 集団）の結果を表 2.7.3-6（血中 TSH 濃度）、表 2.7.3-7（血中 FT3 濃度）、及び表 2.7.3-8（血中 FT4 濃度）に示す。

表 2.7.3-5　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値（被験者全体）（FAS）（国内 301 試験）

Parameter (Unit) / Study Visit	Observed value at visit								
	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
TSH value (uIU/mL)									
Pre dose	13	4.7871	3.1988	0.8872	0.742	2.7200	3.4900	7.0800	10.200
Week 4	13	2.6394	2.4873	0.6899	0.042	1.2200	1.9000	3.7400	7.540
Week 8	9	2.9401	2.4161	0.8054	0.071	1.3000	2.1300	4.0700	8.090
Week 12	9	2.3801	1.7552	0.5851	0.029	1.3400	2.0500	3.6400	5.690
Week 16	7	2.8160	1.9062	0.7205	0.012	1.7800	2.1500	5.0200	5.410
Week 20	7	2.5080	1.7855	0.6749	0.006	1.7700	1.9700	3.3900	5.780
Week 24	6	3.7083	2.1097	0.8613	1.410	2.2300	3.1450	5.2900	7.030
Week 36	6	3.6000	2.3444	0.9571	1.770	2.2500	2.9550	3.4500	8.220
Week 48	6	3.6633	2.4999	1.0206	2.010	2.0400	2.9700	3.3500	8.640
Final point	13	2.3292	2.4090	0.6681	0.006	0.6120	2.0100	3.1300	8.640
FT3 value (pg/mL)									
Pre dose	13	6.478	3.795	1.052	4.11	4.700	5.120	6.430	18.50
Week 4	13	4.394	3.164	0.877	2.56	2.760	3.610	4.080	14.60
Week 8	9	5.238	5.299	1.766	2.31	2.940	3.490	4.540	19.20
Week 12	9	4.803	4.339	1.446	2.26	2.570	3.550	4.410	16.10
Week 16	7	5.150	4.344	1.642	2.83	3.090	3.300	4.490	14.90
Week 20	7	5.689	5.586	2.111	3.01	3.260	3.410	4.620	18.30
Week 24	6	3.888	1.086	0.443	2.68	3.090	3.785	4.380	5.61
Week 36	6	3.433	0.839	0.342	2.59	2.820	3.190	3.960	4.85
Week 48	6	3.562	0.969	0.396	2.45	3.050	3.355	3.860	5.30
Final point	13	4.526	4.236	1.175	2.29	2.700	3.330	3.860	18.30
FT4 value (ng/dL)									
Pre dose	13	2.494	1.343	0.372	1.35	1.850	2.250	2.710	6.61
Week 4	13	1.765	0.934	0.259	1.10	1.230	1.290	1.870	4.44
Week 8	9	1.976	1.434	0.478	1.12	1.290	1.430	1.680	5.61
Week 12	9	2.154	2.100	0.700	0.85	1.180	1.330	1.720	7.53
Week 16	7	1.909	1.427	0.539	0.95	1.080	1.280	2.550	4.91
Week 20	7	2.087	1.757	0.664	1.02	1.170	1.260	2.550	5.90
Week 24	6	1.543	0.701	0.286	0.91	1.290	1.335	1.470	2.92
Week 36	6	1.452	0.573	0.234	1.05	1.120	1.190	1.610	2.55
Week 48	6	1.388	0.556	0.227	1.03	1.040	1.155	1.480	2.47
Final point	13	1.758	1.311	0.363	1.03	1.180	1.230	1.580	5.90

μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-7］

表 2.7.3-6　血中 TSH 濃度の測定値（μUI/mL）（ITT 集団）（海外 069 試験）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	14	5.8	2.3	3.1	11.7	1.1	46.0
M3	14	3.7	1.6	1.9	7.1	0.4	28.0
M6	14	7.2	1.5	5.5	20.7	0.6	79.0

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 5 改変］

表 2.7.3-7　血中 FT3 濃度の測定値（pg/mL）（ITT 集団）（海外 069 試験）

Visit (time)	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
D0	11	7.3	7.9	0.8	2.8	2.4	11.6
M3	11	4.6	3.8	0.6	2.1	2.1	8.1
M6	11	4.8	4.2	0.6	2.0	2.5	8.0

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 7 改変］

表 2.7.3-8　血中 FT4 濃度の測定値（pg/mL）（ITT 集団）（海外 069 試験）

Visit (time)	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
D0	16	25.9	28.0	2.8	11.3	4.9	40.0
M3	16	17.6	14.0	2.4	9.8	3.2	32.4
M6	16	13.9	12.5	1.9	7.6	2.3	34.5

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 8 改変］

国内 301 試験では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、16、20、24、36、48 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.49（0.74～10.20）、1.90（0.04～7.54）、2.13（0.07～8.09）、2.05（0.03～5.69）、2.15（0.01～5.41）、1.97（0.01～5.78）、3.15（1.41～7.03）、2.96（1.77～8.22）、2.97（2.01～8.64）、及び 2.01（0.01～8.64） μIU/mL、血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 5.12（4.11～18.50）、3.61（2.56～14.60）、3.49（2.31～19.20）、3.55（2.26～16.10）、3.30（2.83～14.90）、3.41（3.01～18.30）、3.79（2.68～5.61）、3.19（2.59～4.85）、3.36（2.45～5.30）、及び 3.33（2.29～18.30） pg/mL、血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 2.25（1.35～6.61）、1.29（1.10～4.44）、1.43（1.12～5.61）、1.33（0.85～7.53）、1.28（0.95～4.91）、1.26（1.02～5.90）、1.34（0.91～2.92）、1.19（1.05～2.55）、1.16（1.03～2.47）、及び 1.23（1.03～5.90） ng/dL であった。血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の中央値は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。

同様に、海外 069 試験では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、D0、M3、及び M6（以下同様）でそれぞれ、2.3（1.1～46.0）、1.6（0.4～28.0）、及び 1.5（0.6～79.0） μUI/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 7.9（2.4～11.6）、3.8（2.1～8.1）、及び 4.2（2.5～8.0） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 28.0（4.9～40.0）、14.0（3.2～32.4）、及び 12.5（2.3～34.5） pg/mL であった。血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の中央値は、治験薬投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。

2.7.3.3.2.2　　下垂体腫瘍サイズ

下垂体腫瘍サイズについて、国内 301 試験の結果（FAS）を表 2.7.3-9 に、海外 069 試験の結果（ITT 集団）を表 2.7.3-10 に示す。

表 2.7.3-9　下垂体腫瘍サイズ（FAS）（国内 301 試験）

Parameter (Unit)	Observed value at visit									Percent change from baseline								
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
Pituitary																		
Long axis (mm)																		
Pre dose	13	22.80	14.44	4.00	11.7	15.35	17.67	24.86	66.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	22.31	17.30	5.77	11.1	14.34	15.46	21.63	66.2	9	-8.67	11.99	4.00	-37.8	-9.06	-4.60	-2.58	1.0
Week 24	6	24.52	19.87	8.11	12.5	13.24	17.39	22.19	64.4	6	-8.96	14.41	5.88	-28.7	-25.06	-3.15	-0.60	6.9
Week 48	6	24.04	19.17	7.82	11.4	13.38	17.01	23.18	62.3	6	-10.56	14.70	6.00	-33.1	-24.27	-4.51	-0.82	3.8
Final point	13	20.48	13.40	3.72	11.4	14.13	16.64	19.16	62.3	13	-9.32	11.68	3.24	-33.1	-9.06	-4.93	-2.10	3.8
Short axis (mm)																		
Pre dose	13	16.53	14.27	3.96	6.2	8.83	12.21	17.36	60.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	15.09	15.63	5.21	5.2	8.03	8.82	13.52	55.0	9	-14.97	7.95	2.65	-23.8	-20.11	-17.08	-9.27	0.6
Week 24	6	19.44	18.15	7.41	6.1	8.30	14.46	17.97	55.4	6	19.94	63.82	26.05	-31.1	-8.65	-0.05	12.84	146.7
Week 48	6	17.71	17.24	7.04	3.9	6.94	12.37	19.61	51.1	6	6.13	62.62	25.56	-56.2	-23.77	-10.69	12.93	125.2
Final point	13	14.99	11.87	3.29	3.9	8.82	10.87	16.76	51.1	13	-2.38	42.01	11.65	-56.2	-20.11	-10.99	0.63	125.2
Volume (cm^3)																		
Pre dose	13	8.84	22.87	6.34	0.6	1.09	1.86	3.64	84.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	9.87	23.95	7.98	0.4	0.75	0.92	3.33	73.5	9	-17.50	14.14	4.71	-42.1	-23.70	-13.86	-9.03	4.1
Week 24	6	14.51	32.16	13.13	0.3	0.72	1.34	3.27	80.1	6	-16.27	21.61	8.82	-59.4	-15.23	-7.76	-4.56	-2.9
Week 48	6	12.91	28.43	11.61	0.3	0.66	1.13	3.37	70.9	6	-23.79	17.17	7.01	-53.6	-33.08	-18.96	-10.81	-7.4
Final point	13	7.21	19.21	5.33	0.3	0.75	1.52	3.19	70.9	13	-22.78	16.81	4.66	-53.6	-33.08	-21.73	-10.81	4.1
Pituitary Tumor																		
Long axis (mm)																		
Pre dose	13	22.14	14.86	4.12	7.9	14.10	17.29	24.81	66.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	21.57	17.86	5.95	7.0	11.73	15.46	25.02	65.0	9	-9.88	12.24	4.08	-35.5	-16.79	-7.29	-0.06	1.7
Week 24	6	24.76	19.56	7.99	9.5	13.00	19.25	24.57	63.0	6	-7.27	13.19	5.38	-32.9	-8.19	-2.85	-0.80	3.9
Week 48	6	23.90	18.75	7.66	11.0	14.83	16.18	24.01	61.2	6	-8.96	11.83	4.83	-30.1	-11.99	-6.82	-3.21	5.2
Final point	13	19.87	13.82	3.83	7.0	12.31	16.75	19.95	61.2	13	-10.32	10.24	2.84	-30.1	-16.54	-9.08	-6.12	5.8
Short axis (mm)																		
Pre dose	13	16.10	14.36	3.98	5.9	7.68	12.64	18.80	59.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	14.47	16.62	5.54	2.5	5.58	8.98	14.24	55.3	9	-22.80	21.89	7.30	-60.8	-34.98	-20.41	-6.56	3.8
Week 24	6	16.06	19.49	7.96	4.1	6.06	8.94	13.13	55.2	6	-19.15	13.70	5.59	-36.1	-30.13	-20.91	-6.65	-0.2
Week 48	6	16.31	15.43	6.30	4.6	5.98	12.81	15.15	46.5	6	3.57	67.68	27.63	-31.0	-27.65	-20.97	-19.41	141.4
Final point	13	13.43	11.28	3.13	4.6	5.98	9.68	14.66	46.5	13	-8.29	47.53	13.18	-49.0	-28.30	-21.38	-11.44	141.4

表 2.7.3-9 下垂体腫瘍サイズ（FAS）（国内 301 試験）（続き）

Parameter (Unit)	Observed value at visit									Percent change from baseline								
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
Volume (cm^3)																		
Pre dose	13	8.30	22.23	6.17	0.2	0.51	1.14	3.59	81.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	9.30	23.14	7.71	0.1	0.32	0.77	3.10	70.8	9	-22.40	13.47	4.49	-38.7	-35.53	-21.09	-13.88	2.1
Week 24	6	13.94	31.23	12.75	0.2	0.39	1.10	3.20	77.7	6	-19.76	22.84	9.32	-63.0	-23.16	-14.20	-5.10	1.0
Week 48	6	12.68	28.05	11.45	0.3	0.40	1.01	3.46	69.9	6	-19.77	12.66	5.17	-41.6	-23.74	-17.49	-14.60	-3.6
Final point	13	6.83	19.03	5.28	0.1	0.40	0.88	3.12	69.9	13	-27.32	13.08	3.63	-45.8	-38.11	-23.82	-19.78	-3.6

出典：［5.3.5.2-1-2 国内 301 試験 表 11-14］

表 2.7.3-10　下垂体腫瘍サイズ（cm）（ITT 集団）（海外 069 試験）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	14	1.4	1.3	0.2	0.8	0.5	3.3
M6	14	1.2	1	0.2	0.8	0	3.3

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 33 改変］

国内 301 試験では、下垂体腫瘍サイズ（長径）の中央値（最小値～最大値）は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時でそれぞれ、17.29（7.9～66.2）及び 16.75（7.0～61.2） mm であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で縮小した。

同様に、海外 069 試験では、下垂体腫瘍サイズの中央値（最小値～最大値）は、D0 及び M6 で 1.3（0.5～3.3）及び 1（0～3.3） cm であり、D0 と比較して M6 で縮小した。

2.7.3.3.2.3　　合計スコア（発汗増加、下痢、発熱、無力症、便秘、及び頭痛）

国内 301 試験の TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目のうち、海外 069 試験で評価した 6 項目［発汗増加、下痢、発熱（海外 069 試験では「熱恐怖症」として評価）、無力症、便秘、及び頭痛］の合計スコアについて、国内 301 試験の結果（FAS）を表 2.7.3-11 に、海外 069 試験の結果（ITT 集団）を表 2.7.3-12 に示す。

表 2.7.3-11　発汗増加、下痢、発熱、無力症、便秘、及び頭痛の計 6 項目の合計スコア（FAS）（国内 301 試験）

Parameter [a]	Converted total score at visit								
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
Total Score of Clinical Symptoms [b]									
Pre dose	13	1.2	1.4	0.4	0	0.0	1.0	2.0	4
Week 4	13	1.0	1.0	0.3	0	0.0	1.0	2.0	3
Week 8	9	1.4	1.5	0.5	0	0.0	1.0	3.0	4
Week 12	9	0.8	1.1	0.4	0	0.0	0.0	1.0	3
Week 24	6	0.2	0.4	0.2	0	0.0	0.0	0.0	1
Week 48	6	0.2	0.4	0.2	0	0.0	0.0	0.0	1
Final point	13	0.7	0.9	0.3	0	0.0	0.0	1.0	3

a）The clinical symptoms include the following symptoms: Increased sweating, Diarrhea, Fever, Asthenia, Constipation, and Headache.
b）Severities of Clinical Symptoms were converted to the scores as follows: None to 0, Mild to 1, Moderate to 2 and Severe to 3.
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.2.2-11］

表 2.7.3-12　発汗増加、下痢、発熱（熱恐怖症）、無力症、便秘、及び頭痛の計 6 項目の合計スコア（ITT 集団）（海外 069 試験）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	17	4.5	4	0.8	3.5	0	13
M1	17	2.6	2	0.8	3.2	0	10
M3	17	2.7	2	0.8	3.3	0	13
M6	17	2.3	2	0.5	2.1	0	6

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 30 改変］

国内 301 試験では、発汗増加、下痢、発熱、無力症、便秘、及び頭痛の計 6 項目の合計スコア［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、24、48 週後、及び最終時で、それぞれ 1.2 ± 1.4（1.0）、1.0 ± 1.0（1.0）、1.4 ± 1.5（1.0）、0.8 ± 1.1（0.0）、0.2 ± 0.4（0.0）、0.2 ± 0.4（0.0）、及び 0.7 ± 0.9（0.0）であり、本剤投与開始 8 週後を除き、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下（改善）した。

一方、海外 069 試験では、発汗増加、下痢、発熱（熱恐怖症）、無力症、便秘、及び頭痛の計 6 項目の合計スコア［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、D0、M1、M3、及び M6 で、それぞれ 4.5 ± 3.5（4）、2.6 ± 3.2（2）、2.7 ± 3.3（2）、2.3 ± 2.1（2）であり、治験薬投与後のすべての評価時点でベースラインから低下（改善）した。

2.7.3.3.2.4　　心拍数

心拍数について、国内 301 試験の結果を表 2.7.3-13 に、海外 069 試験の結果を表 2.7.3-14 に示す。

表 2.7.3-13　平均心拍数（FAS）（国内 301 試験）

Parameter (Unit)	Observed value at visit						
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max
Heart Rate (beats/min)							
Before registration	13	81.8	13.8	3.8	63	81.2	105
Week 12	9	68.9	11.9	4.0	55	70.9	94
Week 24	6	64.2	7.2	2.9	55	67.6	71
Final point	13	69.7	12.2	3.4	55	69.2	94

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-20］

表 2.7.3-14　心拍数（拍／分）（ITT 集団）（海外 069 試験）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	14	77.8	75	3.5	13.2	60	105
M1	14	70.0	69.5	3.1	11.4	55	88
M3	14	68.9	65	2.4	9.2	55	82
M6	14	70.0	65	3.7	14	55	112

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 32 改変］

国内 301 試験では、ホルター心電図で測定した平均心拍数［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、ベースライン、本剤投与開始 12、24 週後、及び最終時で、それぞれ 81.8 ± 13.8（81.2）、68.9 ± 11.9（70.9）、64.2 ± 7.2（67.6）、及び 69.7 ± 12.2（69.2）拍／分であり、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。

同様に、海外 069 試験では、心拍数［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、D0、M1、M3、及び M6 で、それぞれ 77.8 ± 13.2（75）、70.0 ± 11.4（69.5）、68.9 ± 9.2（65）、及び 70.0 ± 14（65）拍／分であり、治験薬投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。

以上、海外 069 試験の有効性の成績は国内 301 試験の成績を支持するものであった。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

海外 069 試験では部分集団解析は実施しなかったため、本項では血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度について、国内 301 試験の FAS を対象に実施した以下のカテゴリでの部分集団解析結果を示す。

（1）性別
（2）年齢（65 歳未満、65 歳以上）
（3）治験参加前の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の有無
（4）併用制限薬使用の有無
（5）ソマトスタチン受容体（somatostatin receptor：sstr）発現の有無
（6）Knosp 分類（0～4、評価できず）
（7）腎機能障害の程度
　1）推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）（mL/min/1.73m^2）（90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満、30 未満）
　2）クレアチニンクリアランス（mL/min）（90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満、30 未満）
（8）肝機能障害の程度（ベースラインのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼのいずれかが基準値上限の 3 倍超、いずれかが基準値上限の 2 倍超 3 倍以下、いずれかが基準値上限の 1 倍超 2 倍以下、いずれも基準値上限以下）

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度のサブグループ解析では、被験者全体の結果と異なる傾向を示す部分集団の存在は示唆されなかった［2.7.6.1.4.4 項］。

2.7.3.3.4　その他の情報源（文献情報）

下記検索条件に基づき入手した文献のうち、TSH 産生下垂体腫瘍に対するランレオチド投与後の有効性又は安全性成績が報告された文献情報を以下に記す。

- 医中誌（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日検索）
  （ソマチュリン/ソマツリン/ランレオチド）AND（TSHoma/TSH 産生下垂体腫瘍/TSH 産生下垂体腺腫/TSH 産生腫瘍/TSH 産生腺腫/下垂体性 TSH 分泌亢進症）
  ＊「TSH→甲状腺刺激ホルモン」の場合もある
  検索結果：8 件
- PubMed（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日検索）
  （Somatuline/Lanreotide）AND（TSHoma/TSH secreting pituitary adenoma/TSH secreting pituitary tumor/Thyrotropin secreting pituitary adenoma/Thyrotropin secreting pituitary tumor/Thyrotroph adenoma）
  検索結果：42 件

（1）志鎌らの国内症例報告[8)]では、手術施行前の GH・TSH 同時産生下垂体腫瘍患者 1 名にランレオチド酢酸塩徐放性製剤を投与したところ、血中甲状腺ホルモン濃度は低下傾向を示し、下垂体腫瘍の縮小を認め、視交叉の圧排は消失した。ヨウ化カリウムの併用により甲状腺機能は正常化し、手術を施行した。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

（2）得津らの国内症例報告[9)]では、手術施行前の TSH 産生下垂体腫瘍患者 2 名に ATG 剤 60 mg／月を投与したところ、甲状腺機能は正常化し、下垂体腫瘍の縮小を認めた。手術を施行し、経過は良好であった。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

（3）類家らの国内症例報告[10)]では、手術施行前の TSH 産生下垂体腫瘍患者 2 名に ATG 剤 90 mg を 3 回投与したところ、血中甲状腺ホルモン濃度は正常化し、下垂体腫瘍の縮小を認めた。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

（4）鍋倉らの国内症例報告[11)]では、手術施行前の GH・TSH 同時産生下垂体腫瘍患者 1 名に ATG 剤 90 mg／月を 3 回投与したところ、視野狭窄の軽度改善は認めたが、腫瘍サイズに変動なく、IGF-I と甲状腺機能は依然高値であった。手術施行直前の血中 FT3 濃度は無機ヨード投薬で正常化せず、デキサメタゾン 4 mg／日追加で正常化した後、手術を施行した。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

（5）岩田らの国内症例報告[12)]では、手術施行前の TSH 産生下垂体腫瘍患者 2 名にランレオチドを投与したところ、血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度の低下傾向を認め、手術を施行した。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

（6）田口らの国内症例報告[13)]では、手術施行前の TSH+GH 産生下垂体腫瘍患者 1 名に ATG 剤

90 mg／月を 2 回投与したところ、血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度の正常化並びに下垂体腫瘍の縮小を認め、手術を施行した。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

（7）Gancel らの海外症例報告[14]では、4 名に PR 剤 30 mg を月 2～3 回投与したところ、ベースラインで高値であった血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が低下し、甲状腺中毒症状も改善した。下垂体腫瘍の体積に変化はなかった。4 名のうち手術前に PR 剤を投与した 3 名は、問題となる副作用は報告されなかった。残る 1 名は、高度の腹痛及び下痢が発現し、PR 剤を休薬した。

（8）Pichler らの海外症例報告[15]では、手術を希望しない 1 名に PR 剤 30 mg を投与したところ、投与開始 3 週間後に血中甲状腺ホルモン濃度は正常範囲内となった。投与開始 2～3 日後から下痢及び腹部不快感が発現したものの忍容性に問題はなかったが、のちに頻回に仙痛を発現し PR 剤の投与を中止した。

（9）Shimon らの海外症例報告[16]では、1 名に PR 剤 30 mg を 14 日ごとに投与したところ、血中甲状腺ホルモン濃度は正常範囲内となり、下垂体腫瘍も縮小した。投与期間中、副作用を含む安全性の問題は報告されなかった。

（10）Beck-Peccoz らの海外症例報告[17]では、1 名に PR 剤 20 mg を 45 日ごとに投与したところ、投与開始 3 ヵ月後に血中甲状腺ホルモン濃度は正常範囲内となり、下垂体腫瘍は消失した。投与期間中、副作用を含む安全性の問題は報告されなかった。

（11）Prieto-Tenreiro らの海外症例報告[18]では、手術施行前の 1 名にランレオチド 20 mg／月を 3 回投与し手術を施行した。腫瘍は完全に切除できず、術後の血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が基準値上限を超えていたため、ランレオチド 20 mg／月の投与を継続した。4 年後、ランレオチド 20 mg／月の投与を継続しており、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度は基準範囲内に低下しており、下垂体腫瘍も縮小していた。投与期間中、副作用を含む安全性の問題は報告されなかった。

（12）Panigagua らの海外症例報告[19]では、TSH 産生下垂体腫瘍の手術施行後、残存腫瘍を有する患者 2 名に ATG 剤 120 mg／月を投与した。1 名は ATG 剤 120 mg を 1 回投与後に血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度が正常化し、また臨床症状が改善した。投与 13 ヵ月後に再手術を施行し、血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度が正常化したが、再手術 12 ヵ月後に腫瘍が増大した。その後、血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度が再び上昇したため ATG 剤 120 mg／月を再開したところ、投与再開 1 年後も腫瘍サイズと甲状腺ホルモンは安定した。もう 1 名は ATG 剤 120 mg／月を 1 回投与後に血中 TSH 濃度が低下し、血中 FT4 濃度は正常化し、また 10 回投与後に腫瘍が消失した。投与期間中、副作用を含む安全性の問題は報告されなかった。

（13）Rabbiosi らの海外症例報告[20]では、腫瘍サイズが巨大なため手術不適応であった 1 名に ATG 剤 120 mg／月を投与したところ、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が基準範囲内に低下し、下垂体腫瘍の縮小も認めた。投与期間中、問題となる副作用は報告されなかった。

（14）Kamoun らの海外症例報告[21]では、手術施行前の 1 名に PR 剤 30 mg／10 日を筋肉内投与

したところ、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT4 濃度が基準範囲内に低下した。手術を施行し、術後の回復も問題なかった。投与期間中、問題となる副作用は報告されなかった。

（15）Rimareix らの海外症例報告では[22)] では、1 名に ATG 剤 120 mg／月を投与した。この 1 名は、ベースラインの血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度は基準値上限を超えていたが、最終来院時ではいずれも基準範囲内に低下した。最終来院時に下垂体腫瘍の縮小も認めた。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

効能又は効果（案）	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍
効能又は効果に関連する注意（案）	治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。
用法及び用量（案）	通常、成人にはランレオチドとして 90mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて 60mg、90mg 又は 120mg を 4 週毎に投与する。
用法及び用量に関連する注意（案）	1. 用量は 120mg を上限とし、甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺ホルモン濃度及び臨床症状により、30mg 単位で適宜増減できる。なお、120mg 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. 中等度から重度の肝機能障害又は中等度から重度の腎機能障害のある患者では、60mg を開始用量として 4 週毎に 3 ヵ月間、深部に皮下投与した後、120mg を上限として 30mg 単位で適宜増減すること。 3. 本剤 60mg 又は 90mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 120mg に用量変更し、投与間隔をそれぞれ 8 週毎又は 6 週毎に延長できる場合があるが、延長する際には患者の状態を十分観察しながら投与すること。

2.7.3.4.2　設定根拠

2.7.3.4.2.1　効能又は効果及び効能又は効果に関連する注意の設定根拠

海外の主要国において、ランレオチドで承認されている効能又は効果を表 2.7.3-15 に示す。

表 2.7.3-15　海外で承認されている効能又は効果

国名	剤形	効能又は効果
蘭国	ATG 剤	Lanreotide Autogel is indicated for: The treatment of acromegaly. To normalize the secretion of Growth Hormone (GH) before or after surgery and/or radiotherapy or if surgery and/or radiotherapy is not an option. Treatment of clinical symptoms of neuroendocrine tumors (NET) with carcinoid syndrome properties. The treatment of grade 1 and a subset of grade 2 (Ki67 index up to 10%) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) of midgut, pancreatic or unknown origin where hindgut sites of origin have been excluded, in adult patients with unresectable locally advanced or metastatic disease. Treatment of primary thyrotropic adenomas if surgery is unsuccessful or impossible.
仏国	PR 剤	Treatment of acromegaly when the circulating levels of Growth Hormone (GH) and of IGF-1 remains abnormal after surgery and/or radiotherapy or for whom surgery and/or radiotherapy is not an option. Treatment of clinical symptoms associated with carcinoid tumours. Treatment of primary thyrotropic adenomas responsible for hyperthyroidism As a preparation for or as a complement to surgery and/or radiotherapy, or where these therapies are not appropriate.
英国	PR 剤	Acromegaly: Somatuline LA is indicated for the treatment of acromegaly when the circulating levels of growth hormone (GH) and/or Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) remain abnormal after surgery and/or radiotherapy. Thyrotropic Adenomas: Somatuline LA is indicated for the treatment of thyrotropic adenomas when the circulating level of thyroid stimulating hormone remains inappropriately high after surgery and/or radiotherapy. Neuroendocrine Tumours: Somatuline LA is indicated for the relief of symptoms associated with neuroendocrine (particularly carcinoid) tumours.

海外で承認の根拠となった海外 069 試験及び本邦で実施した国内 301 試験は、いずれも表 2.7.3-15 の効能又は効果に示す患者集団（TSH 産生下垂体腫瘍）を対象としている（2.7.3.3.1 項）。国内 301 試験では、本剤投与後に血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度のベースラインからの低下、並びに下垂体腫瘍サイズのベースラインからの縮小を認め（2.7.3.2.1 項）、日本人の患者集団においても本剤による甲状腺機能及び腫瘍サイズの良好なコントロールが可能であることが示された。

また、国内 301 試験では、TSH 産生下垂体腫瘍に対する周術期における甲状腺クリーゼなどのリスクを低減するため、術前に薬物療法による甲状腺機能のコントロールが必要と判断された患者を組み入れ（6/13 名）、本剤を投与した。その結果、6 名全例で甲状腺機能の改善を認め手術の施行に至ったことから、本剤の効能又は効果は手術の施行状況を問わない「TSH 産生下垂体腫瘍」とした。なお、TSH 産生下垂体腫瘍に対する治療の第一選択はあくまでも手術であることを踏まえ、術前投与においては周術期のリスクの低減を目的とする旨、効能又は効果に関連する注意に記載した。なお、仏国では PR 剤で「As a preparation for or as a complement to surgery and/or radiotherapy,」と術前投与を目的とした使用が添付文書で認められている。

以上より、本邦における効能又は効果及び効能又は効果に関連する注意を 2.7.3.4.1 項のとおりとすることが妥当であると考えた。

2.7.3.4.2.2　用法及び用量の設定根拠

海外の主要国において、ランレオチドで承認されている先端巨大症及び TSH 産生下垂体腫瘍に対する用法及び用量を表 2.7.3-16 に示す。蘭国での ATG 剤及び PR 剤[23)]、並びに仏国での PR 剤の TSH 産生下垂体腫瘍に対する用法及び用量において、開始用量及び上限とする用量は先端巨大症と同様である。

表 2.7.3-16　海外で承認されている用法及び用量（先端巨大症及び TSH 産生下垂体腫瘍）

国名	剤形	用法及び用量	
		Acromegaly	**Thyrotropic Adenomas**
蘭国	ATG 剤	The recommended starting dose is 60 to 120 mg administered every 28 days. Thereafter the dose should be individualised according to the response of the patient. This must be done as judged by a reduction in symptoms and/or a reduction in GH and/or IGF-I levels). For the first administration of Somatulin AutoSolution: Based on the clinical symptoms and / or measured decrease in GH and / or IGF-1 concentration, treatment can be started with one deep subcutaneous injection of Somatulin AutoSolution every 28 days. The dosage can be adjusted based on the effect achieved. Patients well controlled on a somatostatin analogue can be treated with lanreotide Autogel 120 mg every 42-56 days. Long term monitoring of symptoms, GH and IGF-I levels should be undertaken as clinically indicated.	The recommended starting dose is 60 to 120 mg administered every 28 days. If the response is insufficient, according to the measured TSH and thyroid hormone values, the dosage can be adjusted. Patients who are well-adjusted with a somatostatin analogue can be transferred to Somatulin AutoSolution 120 mg every 42 or 56 days. Continued monitoring of GH and IGF-1 levels is recommended.
	PR 剤	Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. However, if the plasma levels of GH and IGF-1 (insulin-like growth factor-1), determined before the following injection, show an insufficient effect, the injection frequency can be increased to 1 every 10 days.	Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. In case of an insufficient response, based on the measured TSH and thyroid hormone levels, the injection frequency can be increased to 1 every 10 days.
仏国	PR 剤	The frequency of administration of the prolonged release form can initially be set to one intramuscular injection every 14 days. In case of an insufficient response, judged by the levels of growth hormone and IGF-1 (measured prior to the next injection), the frequency of injection may be increased to 1 every 10 days.	The frequency of administration of the prolonged release form can initially be set to one intramuscular injection every 14 days. In case of an insufficient response, judged by the levels of thyroid hormone and TSH, the frequency of injection may be increased to 1 every 10 days.
英国	PR 剤	Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. The frequency of subsequent injections may be varied in accordance with the individual patient's response (as judged by a reduction in symptoms and/or a reduction in GH and/or IGF-1 levels) such that injections can be given every 7 to 10 days as necessary.	Initially, one intramuscular injection should be given every 14 days. In the case of an insufficient response, as judged by the levels of thyroid hormone and TSH, the frequency of injection may be increased to one every 10 days. Continued treatment should be guided by periodic measurement of thyroid hormone and TSH.

国内 301 試験でも、TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の用法及び用量は、本邦で承認されている先端巨大症の用法及び用量と同一とした。

国内 301 試験では、本剤投与開始 52 週後の最終時までに 8/13 名が本剤 90 mg の投与を継続し、4/13 名が本剤 60 mg に減量し、1/13 名が本剤 120 mg に増量した。本剤 60 mg に減量した 4 名はいずれも長期投与患者であった。そのうち 3 名は本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後、本剤 60 mg を 36 週間（9 回）投与し、残る 1 名は本剤 90 mg を 48 週間（12 回）投与後、本剤 60 mg を 4 週間（1 回）投与した。本剤 120 mg に増量した 1 名は、本剤 90 mg を 48 週間（12 回）投与後、本剤 120 mg を 4 週間（1 回）投与した。

国内 301 試験で予定する用法及び用量で本剤を投与した結果、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の曝露は、日本人及び外国人の先端巨大症患者における本剤の曝露と同程度であった［2.7.2.5 項］。

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の有効性について、国内 301 試験で予定する用法及び用量で本剤を投与した結果、主要評価項目である血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、いずれの時点でもベースラインから低下し、副次評価項目である下垂体腫瘍サイズの中央値もいずれの時点でもベースラインからの縮小を認めた（2.7.3.2.1 項）。これらの結果より TSH 産生下垂体腫瘍患者の薬物療法の目的である甲状腺機能及び腫瘍サイズの良好なコントロールは、本用法及び用量により可能であることが示唆された。

日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の安全性について、既承認の適応症［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD2.7.4、1.13.1-2-3 項　膵・消化管神経内分泌腫瘍 CTD2.7.4］や本剤及び PR 剤の市販後データ［2.7.4.6 項］の安全性プロファイルと同様であった。

国内 301 試験では、1/13 名で本剤 120 mg を投与した。当該被験者は、本剤投与開始 12 週（3 回投与）後以降の血中 FT4 濃度が基準範囲上限を超え、用量を 120 mg へ増量することが必要とされたものの、有害事象として胃腸障害（「軟便」3 件、「急性腹症」1 件、及び「腸炎」1 件）が発現したため、本剤投与開始 16 週後から 44 週後まで本剤の用量を増量せず、90 mg の用量を維持した。本剤投与開始 48 週後時点で「軟便」は継続していたものの、「急性腹症」及び「腸炎」は消失した。治験担当医師は原疾患である TSH 産生下垂体腫瘍により高値となっていた甲状腺ホルモンのコントロールを優先すべきと判断し、本剤投与開始 48 週後より用量を 120 mg に増量した。増量後の本剤投与開始 52 週後までに「軟便」の悪化及び新たな有害事象の発現は認めず、安全性に問題はなかった。なお、国内 301 試験では本剤投与開始 52 週後に有効性評価を設定していないため、本申請では本剤 120 mg 投与後の有効性データは含まれない。上記を踏まえると、実際の医療現場にも甲状腺機能又は腫瘍サイズのコントロールのため 90 mg を超える用量を必要とする患者が存在することから、それらの患者に対し増量の選択肢を提供することが必要であると考える。なお、蘭国での ATG 剤（本剤）の TSH 産生下垂体腫瘍の用量上限は 120 mg であり、添付文書上に TSH 産生下垂体腫瘍での 120 mg 投与の安全性に関する特段の注意はない。

海外の症例報告では TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する本剤 120 mg の投与例が報告されている。Panigagua らの症例報告[19]では、2 名に ATG 剤 120 mg／月を投与したところ、いずれの被験者も血中 FT4 濃度が基準範囲内に低下し、下垂体腫瘍の縮小を認めた（1 名では消失した）。投与期間中、副作用を含む安全性の問題は報告されなかった。Rimareix らの症例報告では[22]では、1 名に ATG 剤 120 mg／月を投与した。この 1 名は、ベースラインの血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度は基準値上限を超えていたが、最終来院時ではいずれも基準範囲内に低下した。最終来院時に下垂

体腫瘍の縮小も認めた。投与期間中、投与中止が必要となる副作用は報告されなかった。Rabbiosi らの症例報告[20)]では、手術不適応であった 1 名に本剤 120 mg／月を投与したところ、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度が基準範囲内に低下し、下垂体腫瘍の縮小も認めた。投与期間中、問題となる副作用は報告されなかった。以上、海外の症例報告では本剤 120 mg 投与時に血中 FT3 濃度や血中 FT4 濃度の基準範囲内への低下及び下垂体腫瘍の縮小が認められており、また本剤 120 mg 投与時の安全性に関して問題は報告されなかった。

国内 301 試験では、本剤 90 mg を開始用量として投与した結果、術前投与患者及び長期投与患者のいずれも甲状腺機能及び腫瘍サイズの良好なコントロールを認め、忍容性に問題はなかった。

また、国内 301 試験では、副作用の発現により本剤 60 mg への減量が必要であった被験者が 4 名存在し、本剤 60 mg への減量後、いずれの被験者も本剤投与開始 52 週後まで本剤の投与を継続しており、胃腸障害に関連する事象などの有害事象が発現した場合でも、被験者の安全性を確保しながら本剤を減量することで、胃腸障害に関連する事象などの有害事象の悪化又は新たな発現のリスクを管理し有効に治療することが可能であった。したがって、医療現場において副作用の発現により減量が必要なケースが生じることを考慮し、本剤 60 mg の用量が必要と考えた。

以上より、本邦における用法及び用量を 2.7.3.4.1 項のとおりとすることが妥当であると考えた。

2.7.3.4.2.3　用法及び用量に関連する注意の設定根拠

（1）用量調節方法

用量調節は、国内 301 試験での用量調節基準［表 2.7.6.1-1］も参考に、甲状腺刺激ホルモン濃度及び甲状腺ホルモン濃度、並びに臨床症状により 30 mg 単位で用量を調整することが適切と考えた。また、上限用量である 120 mg まで増量しても改善がみられない場合には、本剤の投与を継続しても治療効果が得られない可能性が高いため、他の治療法への切替えを考慮する必要があると考えた。

以上より、「用量は 120 mg を上限とし、甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺ホルモン濃度及び臨床症状により、30 mg 単位で適宜増減できる。なお、120 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。」を設定した。

（2）腎機能障害患者における開始用量

高度慢性腎機能不全患者を対象としてランレオチドの速放性製剤（immediate release-formulation：IR 剤）を静脈内投与した試験（E-[redacted]-52030-011 試験［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD5.3.3.3-1］）等の結果から、高度慢性腎不全患者では、腎代謝の低下に伴うと考えられるランレオチド曝露量の増加が報告されている。このため既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症では、中等度から重度の腎機能障害患者に対しては 60 mg を開始用量とすることを注意喚起している。

国内 301 試験では、中等度（eGFR：30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満）以上の腎機能障害患者は組み入れられなかったため、中等度以上の腎機能障害が薬物動態及び安全性に及ぼす影響については評価できなかった。軽度（eGFR：60 mL/min/1.73m^2 以上

90 mL/min/1.73m^2 未満）の腎機能障害患者（6 例）の最低血清中ランレオチド濃度は、腎機能正常患者（7 例）を上回って推移したが［2.7.2.3.2.1 項］、軽度の腎機能障害患者の有害事象の発現割合は、腎機能正常患者の有害事象の発現割合と大きな違いはなかった［2.7.4.5.1 項］。

以上より、中等度以上の腎機能障害を有する TSH 産生下垂体腫瘍患者に対しては、開始用量を 60 mg とし、安全性を確認しながら必要に応じて用量を増量することが適切であり、本疾患の用法及び用量に関連する注意として 2.7.3.4.1 項のとおりとすることが妥当であると考えた。

（3）肝機能障害患者における開始用量

慢性肝機能障害患者（Child-Pugh 分類のグレード B 及び C）を対象として IR 剤を静脈内投与した試験（E-[redacted]-52030-701 試験［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症 CTD5.3.3.3-2］）等の結果から、中等度以上の肝機能障害者では、肝代謝又は胆汁中排泄の低下に伴うと考えられるランレオチド曝露量の増加が報告されている。これより既承認の先端巨大症・下垂体性巨人症では、中等度から重度の肝機能障害患者で 60 mg を開始用量とすることを注意喚起している。

国内 301 試験では、組み入れられた肝機能障害患者は 1 例（軽度）のみであり、軽度の腎機能障害を併有する患者であったため、肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響については評価できなかった［2.7.2.3.2.2 項］。軽度の肝機能障害患者の有害事象の発現割合は、肝機能正常患者の有害事象の発現割合と大きな違いはなかった［2.7.4.5.1 項］。

以上より、中等度以上の肝機能障害を有する TSH 産生下垂体腫瘍患者に対しては、開始用量を 60 mg とし、安全性を確認しながら必要に応じて用量を増量することが適切あり、本疾患の用法及び用量に関連する注意として 2.7.3.4.1 項のとおりとすることが妥当であると考えた。

（4）投与間隔延長

本邦における先端巨大症・下垂体性巨人症の適応では、用法及び用量に関連する注意に「本剤 60 mg 又は 90 mg にて良好で安定した状態を示す患者には、本剤 120 mg に用量変更し、投与間隔をそれぞれ 8 週毎又は 6 週毎に延長できる場合があるが、延長する際には患者の状態を十分観察しながら投与すること。」と記載があり、投与間隔の延長が可能となっている。これは先端巨大症患者を対象にした A-[redacted]-52030-046 試験、A-[redacted]-52030-077 試験、及び A-[redacted]-52030-169 試験で、本剤 120 mg の 6 週毎又は 8 週毎の投与による有効性及び安全性が確認されたことに基づいている。現在、本剤の先端巨大症の適応の承認国の多くにおいて投与間隔の延長が認められている。

先端巨大症と TSH 産生下垂体腫瘍は共に下垂体前葉に発生し、下垂体特異的転写因子 Pit-1 を上流にもつ内分泌ホルモン（TSH 又は GH）を過剰分泌する機能性下垂体腫瘍であり [24]、いずれも内分泌ホルモンと腫瘍サイズをコントロールすることが薬物治療の目的である。TSH 産生下垂体腫瘍患者においては、本剤の投与間隔延長時の有効性及び安全性を

直接的には検証していないが、国内 301 試験の結果、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者と日本人及び外国人の先端巨大症患者における本剤の薬物動態は類似していると考えられ［2.7.2.3.1 項］、その中で TSH 産生下垂体腫瘍患者に対する有効性が確認でき、安全性にも特に問題は認められなかったことから、先端巨大症と同様、日本人の TSH 産生下垂体腫瘍患者で投与間隔を延長した際の有効性及び安全性に大きな懸念はないと考えた。

さらに、本邦の TSH 産生下垂体腫瘍患者においても本剤投与時の患者の状態に応じて投与間隔を延長可能とすることは、患者の負担軽減と利便性の向上に繋がる。

なお、ATG 剤が TSH 産生下垂体腫瘍の適応で承認されている蘭国では、TSH 産生下垂体腫瘍患者に対し 120 mg の 42 日毎又は 56 日毎の投与への変更が認められている（表 2.7.3-16）。

以上より、本疾患の用法及び用量に関連する注意として 2.7.3.4.1 項のとおりとすることが妥当であると考えた。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　長期投与における効果の持続

国内 301 試験では、長期投与患者（7/13 名）は、7 名全例が評価フェーズを完了して延長フェーズに移行した後、本剤投与開始 52 週後までの投与を完了し、本剤の投与を継続中である（20[redacted]年[redacted]月時点）。長期投与患者では、本剤の有効性は本剤投与開始 52 週後の最終時まで維持され（2.7.3.2.1 項）、耐薬性を認めなかった。

2.7.3.5.2　抗原性

国内 301 試験では、治験期間中に 13 名中 4 名で抗ランレオチド抗体陽性を認めた。1 名で 32 倍の抗体価を認めた。その他 3 名は 1 倍又は 2 倍の低い抗体価を認め、うち 1 名は治験期間中に抗ランレオチド抗体の消失を認めた。4 名のいずれの被験者も有効性の欠如を認めず、また過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる副作用の発現を認めなかった。

2.7.3.6　付録

該当せず

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.4　臨床的安全性の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略 5
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2　有害事象 9
2.7.4.2.1　有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 9
2.7.4.2.1.2　死亡 17
2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象 17
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 17
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 23
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 23
2.7.4.3　臨床検査値の評価 24
2.7.4.3.1　血液学的検査 24
2.7.4.3.2　血液生化学的検査 25
2.7.4.3.3　尿検査 27
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 28
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 31
2.7.4.5.1　内因性要因 31
2.7.4.5.2　外因性要因 32
2.7.4.5.3　薬物相互作用 33
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 33
2.7.4.5.5　過量投与 33
2.7.4.5.6　薬物乱用 33
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 33
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 33
2.7.4.6　市販後データ 33
2.7.4.6.1　国内の市販後安全性情報 33
2.7.4.6.2　海外の市販後安全性情報 34
2.7.4.6.2.1　死亡 34
2.7.4.6.2.2　過量投与 34
2.7.4.6.2.3　偶発的な曝露 35
2.7.4.6.2.4　妊娠 35

2.7.4.7　その他の安全性情報 35
2.7.4.8　付録 35

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG 剤	Autogel-formulation	オートゲル剤
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	High Level Term	高位語
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米欧医薬規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）での検討の結果、開発された医薬用語集で、日本国内をはじめ欧米でも医薬規制の場で広く利用されている。
N, n	Number of patients	被験者数
PR 剤	Prolonged release-formulation	乳酸-グリコール酸共重合体を用いた徐放性製剤
PT	Preferred Term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TSH	Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)	甲状腺刺激ホルモン

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略

甲状腺刺激ホルモン［thyroid-stimulating hormone (thyrotropin) : TSH］産生下垂体腫瘍に対する本剤［ランレオチド・オートゲル剤（autogel-formulation : ATG 剤）］の安全性は、ITM-014T-301 試験（評価資料 ; 以下、国内 301 試験）の結果で評価した。7～14 日ごとに 1 回投与するランレオチドの徐放性製剤（prolonged release-formulation : PR 剤）の TSH 産生下垂体腫瘍に対する安全性を検討した 52030 ST 8069 試験（以下、海外 069 試験）は参考資料とした。

国内 301 試験は本申請では評価フェーズ（24 週間）及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。なお、本試験は、延長フェーズとして承認取得まで継続する計画のため、現在も実施中である。

各臨床試験の要約を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　各臨床試験の要約

報告書番号 試験番号 評価／参考	実施 地域	治験 デザイン	使用 薬剤	用法・用量 投与期間	主な安全性の評価 項目	安全性 解析対象集団
［5.3.5.2-1-2］ ITM-014T-301 評価資料	国内	第 III 相 非盲検 非対照	ATG 剤	90 mg を 4 週ごとに 1 回 病態に応じて 60、90、又は 120 mg を 4 週ごとに 1 回 評価フェーズ : 24 週間 延長フェーズ : 本剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得まで	有害事象 臨床検査 バイタルサイン 体重 標準 12 誘導心電図 腹部（胆嚢）エコー 抗ランレオチド抗体	13 名 術前投与患者 a) 6 名 長期投与患者 b) 7 名
［5.3.5.2-2］ 52030 ST 8069 参考資料	海外	第 III 相 非盲検 非対照	PR 剤	30 mg を 14 日ごとに 1 回 病態に応じて 10 日ごとに 1 回（6 ヵ月）	有害事象 臨床検査 血圧 胆嚢エコー	19 名

ATG 剤: autogel-formulation, PR 剤: prolonged release-formulation, TSH: thyroid-stimulating hormone (thyrotropin).
a）術前投与患者：評価フェーズの期間内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するため、本剤の投与を終了した患者
b）長期投与患者：上記に該当しない患者

治験デザインの詳細は、［2.7.3.1.1 項］に示した。

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画

（1）安全性評価項目

1）国内 301 試験

評価資料である国内 301 試験では、安全性評価項目として以下を設定した。

i）有害事象

ii）臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
iii）バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重
iv）標準 12 誘導心電図
v）腹部（胆嚢）エコー
vi）抗ランレオチド抗体

安全性評価項目は、本邦の TSH 産生下垂体腫瘍患者における本剤の安全性を評価するため、一般的な項目として有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び体重を設定し、ソマトスタチンアナログの薬理作用を考慮して、標準 12 誘導心電図及び腹部（胆嚢）エコーを設定した。また、抗ランレオチド抗体が産生される可能性があるため、抗ランレオチド抗体を設定した。

2）海外 069 試験

参考資料である海外 069 試験では、安全性評価項目として以下を設定した。

i）有害事象
- ソマトスタチンアナログの既知の有害事象［「下痢」、「便秘」、「腹痛」、及び注射部位の局所反応（「注射部位疼痛」、「注射部位紅斑」、及び「注射部位硬結」）］
- その他の有害事象

ii）臨床検査
iii）血圧
iv）胆嚢エコー

（2）解析方法

国内 301 試験及び海外 069 試験は、試験間で被験薬の製剤及び用法・用量が異なるため、併合解析は実施せず、試験ごとに個別に評価することとした。各試験の有害事象の定義及び取扱いを以下に示す。

1）国内 301 試験

本剤投与開始時から本剤の最終投与の規定来院日（休薬した場合を含む）の 6 週後の同一曜日までに、被験者に認められたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾病、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、及びバイタルサインの測定値の異常変動を有害事象とした。また、本剤を投与する前に認められた事象（徴候、症状、疾病）については、投与前と比べて本剤投与開始後に悪化したと判断される場合を有害事象とした。TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘）は有効性評価の一部とし［2.7.3.1.2 項］、有害事象としては取り扱わないこととした（重篤な場合、TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状の悪化を治験薬が原因であったと治験担当医師が判断した場合、又は症状の悪化と TSH 産生下垂体腫瘍との関連性に不明な点があると治験担当医師が判断した場合を除く）。有害事象は投与量

ごと及び全体で集計した。投与量ごとの集計は各有害事象発現前の直近の投与量に基づき集計した。

本項では、有害事象名を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J version 22.0 の器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）で読み替えた。

有害事象の本剤との因果関係は、「因果関係が否定できる」又は「因果関係が否定できない」の 2 段階で本剤との合理的な可能性を考慮して評価した。

有害事象の重症度は、表 2.7.4-2 に示した基準を用いて、「軽度」、「中等度」、又は「高度」の 3 段階で評価した。

表 2.7.4-2　重症度の判定基準（国内 301 試験）

分類	判定基準
1. 軽度	処置を必要とせず、治験薬の使用の継続が可能な程度
2. 中等度	有害事象のための処置又は治験薬の減量・休薬・中止を必要とする程度（被験者の判断による処置あるいは中止を除く）
3. 高度	有害事象のための処置及び治験薬の中止を必要とする程度（被験者の判断による処置あるいは中止を除く）

出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 9-5]

重篤な有害事象と判断する基準は、「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」、「治療のための入院若しくは入院・加療期間の延長が必要なもの」、「永続的若しくは顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「先天異常を来すもの」、「その他の医学的に重要な状態」とした。

重要な有害事象として、「治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象」及び「特に注目すべき有害事象」を評価した。「特に注目すべき有害事象」は以下のとおり定め、それぞれの関連する事象（MedDRA 用語）を表 2.7.4-付録-2 のとおりに定義した。

- 重要な特定されたリスク：
  「胃腸障害」、「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」、及び「血糖コントロールへの影響」
- 重要な潜在的リスク：
  「甲状腺機能異常」及び「徐脈」
- 重要と分類されないリスク：
  「注射部位反応」、「アレルギー反応」、「薬物相互作用」、「肝機能障害」、「腎機能障害」、「無力症」、「食欲減退」、「疲労」、「貧毛症」、「嗜眠」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「体重減少」、「ほてり」、「不眠症」、「脱毛症」、「浮動性めまい」、及び「頭痛」

安全性解析対象集団は「本登録された被験者のうち、本剤の投与が一度でもあり投与後の安全性評価が存在する被験者の集団」と定義した。

2）海外 069 試験

治験実施中に発現した「下痢」、「便秘」、「腹痛」、及び注射部位の局所反応（「注射部位疼痛」、「注射部位紅斑」、及び「注射部位硬結」）を「ソマトスタチンアナログの既知の有害事象」とし、時点ごとに発現割合を集計した。加えて、登録時に認められなかった又は治験開始後に変化した症状、合併症、臨床検査値異常、若しくは臨床症状の異常所見を「その他の有害事象」とし、発現ごとに発現割合を集計した。

本項では、有害事象名を MedDRA /J version 22.0 の SOC 及び PT で読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、「probable（おそらく関連あり）」、「possible（関連があるかもしれない）」、「none（関連なし）」、又は「not assessable（評価できず）」の 4 段階で評価した。

有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」、又は「高度」の 3 段階で評価した。判定基準の詳細な定義は不明であった。

重篤な有害事象と判断する基準は、「死亡に至るもの」、「生命を脅かすもの」、「入院が必要なもの」、「入院期間の延長が必要なもの」、「先天異常を来すもの」、「癌」、「過量投与」、「永続的な障害に陥るもの」とした。

重要な有害事象として、「治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象」及び「特に注目すべき有害事象」を評価した。「特に注目すべき有害事象」は、国内 301 試験と同じ定義で集計した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

（1）国内 301 試験

本剤を投与した 13 名の曝露期間（投与回数×4 週間）の平均値は約 8 ヵ月であった（平均値 ± 標準偏差 : 31.9 ± 23.3 週間、中央値 : 51.1 週間、及び最小値～最大値 : 4 週間～54 週間）。

13 名すべての被験者（100.0%）が計画された用法・用量*での投与を完了した。

このうち 8 名は本剤 90 mg の投与を本剤投与開始 52 週までの最終時まで継続し、4 名は本剤 60 mg に減量し、1 名は本剤 120 mg に増量した。本剤 90 mg を継続した 8 名のうち、6 名が術前投与患者であった。6 名のうち 4 名は本剤 90 mg を 4 週間（1 回）投与後に投与を終了し、残る 2 名は本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後に投与を終了した。本剤 60 mg に減量した 4 名はいずれも長期投与患者であり、3 名は本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後、本剤 60 mg を 36 週間（9 回）投与し、残る 1 名は本剤 90 mg を 48 週間（12 回）投与後、本剤 60 mg を 4 週間（1 回）投与した。本剤 120 mg に増量した 1 名は、本剤 90 mg を 48 週間（12 回）投与後、本剤 120 mg を 4 週間（1 回）投与した。

本剤 90 mg の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 22.8 ± 19.6 週間（中央値 : 16.0 週間、最小値～最大値 : 4 週間～52 週間）、本剤 60 mg の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 28.0 ± 16.0 週間（中央値 : 36.0 週間、最小値～最大値 : 4 週間～36 週間）、本剤 120 mg の曝露期間の平均値は 4.0 週間（中央値 : 4.0 週間、最小値～最大値 : 4 週間～4 週間）であった［2.7.6.1.3

項］。

*：計画された用法・用量は「投与量は本剤投与開始 12 週後（4 回目）までは 1 回の投与当たりランレオチドとして 90 mg とし、本剤投与開始 16 週後（5 回目）以降は、用量調節基準［2.7.3.1.1 項］に従い本剤の投与量を上限 120 mg、下限 60 mg とし適宜増減する」であった。

（2）海外 069 試験

PR 剤を投与した 19 名の曝露期間の平均値は約 6 ヵ月であった（平均値±標準偏差：178.1±38.7 日、中央値：183 日、及び最小値～最大値：28 日～229 日）。

計画された用法は、「ランレオチド徐放性製剤 30 mg（PR 剤）を 14 日又は 10 日ごとに 6 ヵ月間投与する」であり、PR 剤を投与した 19 名のうち、治験を中止した 2 名（有害事象による中止 1 名及び治験担当医師の判断による中止 1 名）を除く 17 名（89.5%）が計画された用法での投与を完了した。このうち、9 名は 14 日ごとに 6 ヵ月間投与し、3 名は 14 日ごとに 1 ヵ月間投与したものの血中 FT3 濃度が上昇したため、その後は 10 日ごとに 5 ヵ月間投与し、残る 5 名は血中 FT3 濃度の上昇を認めたものの投与頻度を増やすのが 1 ヵ月遅れ、14 日ごとに 2 ヵ月間、その後は 10 日ごとに 4 ヵ月間投与した［2.7.6.2.5.1 項］。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は、［2.7.3.3.1 項］に示した。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象の概略

（1）国内 301 試験

有害事象の概略を表 2.7.4-3 に示す。

有害事象は 92.3%（12/13 名）に、副作用は 92.3%（12/13 名）に発現した。重症度が高度の有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象は 23.1%（3/13 名）に発現した。治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 30.8%（4/13 名）に発現した。

表 2.7.4-3　有害事象の概略（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

	ITM-014			
	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Any Adverse Events	3 (75.0) [17]	12 (92.3) [88]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [105]
Any Adverse Drug Reactions	3 (75.0) [12]	12 (92.3) [66]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [78]
Maximum Severity				
Mild				
Adverse Events	1 (25.0) [14]	2 (15.4) [60]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [74]
Adverse Drug Reactions	3 (75.0) [12]	5 (38.5) [54]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [66]
Moderate				
Adverse Events	2 (50.0) [3]	10 (76.9) [28]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [31]
Adverse Drug Reactions	0 (0.0) [0]	7 (53.8) [12]	0 (0.0) [0]	7 (53.8) [12]
Severe				
Adverse Events	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Adverse Drug Reactions	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Serious				
Adverse Events	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Adverse Drug Reactions	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Leading To Discontinuation, Reduction or Withdrawal				
Adverse Events	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]
Adverse Drug Reactions	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]

n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-2］

有害事象を表 2.7.4-4 に示す。

最も高頻度に発現した有害事象（PT）は「下痢」［76.9%（10/13 名）］であった。各有害事象発現前の直近の投与量ごとの発現割合は、本剤 120 mg では 0.0%（0/1 名）、本剤 90 mg では 92.3%（12/13 名）、本剤 60 mg では 75.0%（3/4 名）であった。なお、直近の投与量が 120 mg の有害事象の発現割合は、本剤投与開始 48 週後から 52 週後まで 120 mg を投与した 1 名（T06-001）の 4 週間のみの曝露期間における成績である。

表 2.7.4-4　有害事象（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Total	全体	3 (75.0) [17]	12 (92.3) [88]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [105]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [6]	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [9]
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Anaemia	貧血	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Headache	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Eye disorders	眼障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Corneal disorder	角膜障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [5]	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [5]
Bradycardia	徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Pericarditis	心膜炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (75.0) [10]	11 (84.6) [40]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [50]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Abnormal faeces	異常便	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Constipation	便秘	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Dental caries	齲歯	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Diarrhoea	下痢	1 (25.0) [4]	10 (76.9) [20]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [24]
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Faeces pale	白色便	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [7]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [10]
Flatulence	鼓腸	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Gastritis	胃炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Faeces soft	軟便	1 (25.0) [2]	1 (7.7) [6]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [8]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Cholelithiasis	胆石症	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Alopecia	脱毛症	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Erythema	紅斑	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Asteatosis	皮脂欠乏症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

表 2.7.4-4　有害事象（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Limb mass	四肢腫瘤	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [15]	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [15]
Injection site induration	注射部位硬結	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Malaise	倦怠感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Administration site pruritus	投与部位そう痒感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]
Administration site induration	投与部位硬結	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Investigations	臨床検査	1 (25.0) [1]	3 (23.1) [3]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-3]

（2）海外 069 試験

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象を表 2.7.4-5 に示す。

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度の有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-5　ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（海外 069 試験）

Preferred Term	System Organ Class	Visit	Mild intensity	Moderate intensity	Total
Injection site pain 注射部位疼痛	General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	M1 M3 M6	7 (36.8%) 5 (27.8%) 6 (35.3%)	2 (10.5%) 1 (5.6%) 2 (11.8%)	9/19 (47.4%) 6/18 (33.3%) 8/17 (47.1%)
Injection site erythema 注射部位紅斑	General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	M1 M3 M6	0 2 (11.1%) 0	0 0 1 (5.9%)	0 2/18 (11.1%) 1/17 (5.9%)
Injection site induration 注射部位硬結	General disorders and administration site conditions 一般・全身障害および投与部位の状態	M1 M3 M6	4 (21.1%) 4 (22.2%) 6 (35.3%)	1 (5.3%) 1 (5.6%) 0	5/19 (26.3%) 5/18 (27.8%) 6/17 (35.3%)
Abdominal pain 腹痛	Gastrointestinal disorders 胃腸障害	M1 M3 M6	7 (36.8%) 5 (27.8%) 5 (29.4%)	6 (31.6%) 4 (22.2%) 4 (23.5%)	13/19 (68.4%) 9/18 (50.0%) 9/17 (52.9%)
Diarrhoea 下痢	Gastrointestinal disorders 胃腸障害	M1 M3 M6	10 (52.6%) 8 (44.4%) 6 (35.3%)	5 (26.3%) 4 (22.2%) 4 (23.5%)	15/19 (78.9%) 12/18 (66.7%) 10/17 (58.8%)
Constipation 便秘	Gastrointestinal disorders 胃腸障害	M1 M3 M6	0 1 (5.6%) 1 (5.9%)	0 0 0	0 1/18 (5.6%) 1/17 (5.9%)

MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 14 改変］

その他の有害事象の一覧を表 2.7.4-6 に示す。

その他の有害事象の発現割合は 31.6%（6/19 名）であった。重症度が高度の有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象は発現しなかった。PR 剤の投与中止に至った有害事象が 1 名で発現した。

表 2.7.4-6　その他の有害事象の一覧（海外 069 試験）

Centre	N°	Visit	Preferred Term		Intensity	Link with the treatment	System Organ Class	
01	02	M6	Migraine	片頭痛	Moderate	Not assessable	Nervous system disorders	神経系障害
02	01	M1	Loss of consciousness	意識消失	Moderate	Not assessable	Nervous system disorders	神経系障害
03	01	M1	Nausea	悪心	Mild	Possible	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
			Abdominal distension	腹部膨満	Moderate	Probable	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
04	01	M1	Nausea	悪心	Mild	Possible	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
		M1	Flatulence	鼓腸	Mild	Possible	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
		M3	Menorrhagia	月経過多	Mild	None	Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害
		M3	Abdominal pain upper	上腹部痛	Moderate	Not assessable	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
		M6	Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	None	Investigations	臨床検査
04	02	M1	Injection site haematoma	注射部位血腫	Mild	Probable	General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態
		M1	Muscle spasms	筋痙縮	Moderate	Not assessable	Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害
		M1	Vomiting*	嘔吐*	Moderate	Probable	Gastrointestinal disorders	胃腸障害
10	01	M1	Balance disorder	平衡障害	Moderate	Not assessable	Nervous system disorders	神経系障害
		M3	Abdominal distension	腹部膨満	Moderate	Possible	Gastrointestinal disorders	胃腸障害

* Treatment discontinued due to the adverse event, that occurred 48h after the first injection of lanreotide
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 13 改変]

2.7.4.2.1.1.2　　2 名以上に発現した有害事象

（1）国内 301 試験

2 名以上に発現した有害事象（PT）は、「下痢」[76.9%（10/13 名）]、「白色便」[38.5%（5/13 名）]、「上咽頭炎」、「胆石症」、及び「注射部位硬結」[いずれも 23.1%（3/13 名）]、「頭痛」、「軟便」、「注射部位そう痒感」、「倦怠感」、及び「グリコヘモグロビン増加」[いずれも 15.4%（2/13 名）] であった（表 2.7.4-4）。重篤なものはなかった。

（2）海外 069 試験

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）のうち、「便秘」以外の有害事象は 2 名以上に発現した。その内訳は、「下痢」が M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）（以下同様）でそれぞれ、78.9%（15/19 名）、66.7%（12/18 名）、58.8%（10/17 名）、「腹痛」がそれぞれ 68.4%（13/19 名）、50.0%

（9/18 名）、52.9%（9/17 名）、「注射部位疼痛」がそれぞれ 47.4%（9/19 名）、33.3%（6/18 名）、47.1%（8/17 名）、「注射部位硬結」がそれぞれ 26.3%（5/19 名）、27.8%（5/18 名）、35.3%（6/17 名）、「注射部位紅斑」がそれぞれ 0%（0/19 名）、11.1%（2/18 名）、5.9%（1/17 名）であった（表 2.7.4-5）。

その他の有害事象のうち 2 名以上に発現した有害事象（PT）は、「悪心」及び「腹部膨満」［いずれも 10.5%（2/19 名）］であった（表 2.7.4-6）。

重篤なものはなかった。

2.7.4.2.1.1.3　重症度別の有害事象

（1）国内 301 試験

重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度の有害事象は発現しなかった［表 2.7.6.1-21］。

（2）海外 069 試験

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象及びその他の有害事象共に、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度の有害事象は発現しなかった（表 2.7.4-5）（表 2.7.4-6）。

2.7.4.2.1.1.4　発現時期別の有害事象

（1）国内 301 試験

有害事象全体の発現時期別の発現割合は、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」で 92.3%（12/13 名）、「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」で 77.8%（7/9 名）、「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」で 28.6%（2/7 名）、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」で 42.9%（3/7 名）、「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」で 14.3%（1/7 名）であり、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合が最も高かった。

他の発現時期と比較して「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合が高かった（他の発現時期と比較して発現例数の差を 2 名以上認めた、以下同様）有害事象（PT）の「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」、「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」、及び「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」、及び「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」での発現割合（以下同様）はそれぞれ、「下痢」が 76.9%（10/13 名）、0.0%（0/9 名）、0.0%（0/7 名）、0.0%（0/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）、「白色便」が 30.8%（4/13 名）、0.0%（0/9 名）、0.0%（0/7 名）、14.3%（1/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）、「注射部位硬結」が 23.1%（3/13 名）、0.0%（0/9 名）、0.0%（0/7 名）、0.0%（0/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）、「頭痛」及び「注射部位そう痒感」がいずれも 15.4%（2/13 名）、0.0%（0/9 名）、0.0%（0/7 名）、0.0%（0/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）であった。「白色便」を除き、いずれの有害事象も初発時期は本剤投与開始 85 日後までであった。

他の発現時期と比較して「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」の発現割合が高かった有害事象（PT）の「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」、「本剤投与開始 86 日後

から 169 日後」、「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」、及び「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」での発現割合（以下同様）は、「グリコヘモグロビン増加」が 0.0%（0/13 名）、22.2%（2/9 名）、0.0%（0/7 名）、0.0%（0/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）であった。

他の発現時期と比較して「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」、及び「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」の発現割合が高かった有害事象は認めなかった［表 2.7.6.1-22］。

本剤の投与継続に伴い発現頻度が上昇する有害事象は認めなかった。

（2）海外 069 試験

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）のうち、時期ごとの発現割合で変化を認めた事象は「腹痛」及び「下痢」であり、いずれも M3 及び M6 と比較して M1 で高かった。その時期ごとの発現割合は M1、M3、及び M6 でそれぞれ、「腹痛」は 68.4%（13/19 名）、50.0%（9/18 名）、及び 52.9%（9/17 名）、「下痢」は 78.9%（15/19 名）、66.7%（12/18 名）、及び 58.8%（10/17 名）であった（表 2.7.4-5）。

その他の有害事象では、発現時期別の発現割合は M1、M3、及び M6 でそれぞれ、26.3%（5/19 名）、10.5%（2/19 名）、及び 10.5%（2/19 名）であった。このうち、他の発現時期と比較して M1 の発現割合が高かった有害事象（PT）は「悪心」［10.5%（2/19 名）］であった（表 2.7.4-6）。

2.7.4.2.1.1.5　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）

（1）国内 301 試験

副作用は 92.3%（12/13 名）に発現した。最も高頻度に発現した副作用（PT）は「下痢」［76.9%（10/13 名）］であり、その他に 2 名以上に発現した副作用（PT）は、「白色便」［38.5%（5/13 名）］、「胆石症」及び「注射部位硬結」［いずれも 23.1%（3/13 名）］、並びに「頭痛」、「軟便」、「注射部位そう痒感」、「倦怠感」、及び「グリコヘモグロビン増加」［いずれも 15.4%（2/13 名）］であった［表 2.7.6.1-23］。重症度別の副作用の発現割合は、軽度の事象で 38.5%（5/13 名）、中等度の事象で 53.8%（7/13 名）であり、高度の事象は発現しなかった。発現時期別の副作用の発現割合は、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」で 92.3%（12/13 名）、「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」で 44.4%（4/9 名）、「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」で 14.3%（1/7 名）、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」で 28.6%（2/7 名）、「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」で 14.3%（1/7 名）であり、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合が最も高かった。本剤の投与継続に伴い発現頻度が上昇する傾向を示す副作用は認めなかった［2.7.6.1.6.2.6 項］。

（2）海外 069 試験

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）（すべて副作用）の最も高頻度に発現し

た時期の発現割合は、「下痢」が 78.9%（15/19 名）、「腹痛」が 68.4%（13/19 名）、「注射部位疼痛」が 47.4%（9/19 名）、「注射部位硬結」が 35.3%（6/17 名）、「注射部位紅斑」が 11.1%（2/18 名）、「便秘」が 5.9%（1/17 名）であった（表 2.7.4-5）。

その他の有害事象のうち、因果関係が「possible（関連があるかもしれない）」と判定された有害事象の発現割合は 15.8%（3/19 名）、「probable（おそらく関連あり）」と判定された有害事象の発現割合は 10.5%（2/19 名）であり、このうち 2 名以上に発現した有害事象（PT）は、「悪心」［10.5%（2/19 名）］であった（表 2.7.4-6）。

2.7.4.2.1.2　死亡

国内 301 試験及び海外 069 試験で、死亡した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象

（1）国内 301 試験

重篤な有害事象（PT）は 3 名に 4 件発現した（「急性腹症」1 名、「心臓アブレーション」及び「心タンポナーデ」1 名、並びに「低ナトリウム血症」1 名）［表 2.7.6.1-24］。

「急性腹症」を発現した 1 名と「心臓アブレーション」及び「心タンポナーデ」を発現した 1 名は術前投与を目的としない「長期投与患者」であり、いずれの事象も本剤 90 mg を投与時に発現した。いずれの事象も、本剤との因果関係は否定され、本剤の投与中止には至らず、転帰は回復であった。「低ナトリウム血症」を発現した 1 名は「術前投与患者」であり、本事象は下垂体腫瘍摘出術施行後の合併症として発現したため、本事象発現時は本剤の投与を終了していた。本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった（表 2.7.4-付録-1）。

（2）海外 069 試験

海外 069 試験では、重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

（1）国内 301 試験

治験薬の減量に至った有害事象は、全体で 30.8%（4/13 名）の被験者に発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、いずれも非重篤であった。転帰は 3 名（「筋痙縮」、「グリコヘモグロビン増加」、及び「洞性徐脈」が各 1 名）が未回復、1 名（「口腔咽頭不快感」、「下痢」、及び「倦怠感」）が回復であった。これらの事象は、いずれも本剤との因果関係は「関連あり」と判断された。治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象は発現しなかった。

その他、1 名で血中 FT4 濃度が基準値を超えたが、有害事象として胃腸障害（「軟便」3

件、「急性腹症」1 件、及び「腸炎」1 件）が発現したため本剤投与開始 16 週後から 44 週後まで本剤の用量を増量せず 90 mg の用量を維持した。その後、「軟便」1 件は継続していたものの、増量による悪化又は胃腸障害に関連する新たな有害事象の発現リスクより甲状腺ホルモンのコントロールを優先すべきと治験担当医師は判断したため、本剤投与開始 48 週後に 120 mg に増量した。増量後、本剤投与開始 52 週後までに「軟便」の悪化又は胃腸障害関連の新たな有害事象の発現は認めなかった［2.7.6.1.6.3.2 項］。

（2）海外 069 試験

PR 剤の投与中止に至った有害事象（PT）として、1 名に「嘔吐」が発現した。PR 剤の投与中止後、本事象は消失した。本事象の重症度は中等度であり、非重篤と判断された。事象発現と PR 剤の投与との時間的関連性を考慮し、本事象は PR 剤との因果関係は「probable（おそらく関連あり）」と判断された［2.7.6.2.5.3 項］。PR 剤の減量又は休薬に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.4.2.1.4.2　特に注目すべき有害事象

重要な特定されたリスク［「胃腸障害」、「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」、及び「血糖コントロールへの影響」］及び重要な潜在的リスク（「甲状腺機能異常」及び「徐脈」）に関連する事象の評価結果を以下に示す。重要と分類されないリスクについては、集計結果を表 2.7.4-付録-3（国内 301 試験）及び表 2.7.4-付録-5（海外 069 試験）に示した。

（1）重要な特定されたリスク

1）国内 301 試験

重要な特定されたリスクに関連する事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.4-7（「胃腸障害」）、表 2.7.4-8［「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」］、及び表 2.7.4-9（「血糖コントロールへの影響」）に示す。

「胃腸障害」に関連する事象（PT）は、全体で 84.6%（11/13 名）の被験者に発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、「急性腹症」を除きいずれも非重篤であった。2 名（「下痢」及び「軟便」が各 1 名）を除き、転帰はいずれも回復であった。

「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」に関連する事象（PT）は、全体で 38.5%（5/13 名）の被験者に発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、「急性腹症」を除きいずれも非重篤であった。1 名（「胆石症」）が TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行後治験を終了しており転帰が追跡不能であり、1 名（「胆石症」）が未回復であった以外は、転帰はいずれも回復であった。

「血糖コントロールへの影響」に関連する事象（PT）は、全体で 23.1%（3/13 名）の被験者に発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、いずれも非重篤であった。転帰はいずれも未回復であった。

- 合併症（PT）として「耐糖能障害」を有する T01-001 が本剤投与 113 日目に「グリコヘモグロビン増加」を発現した。血清ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）値（基準値：4.6%～6.2%）はベースライン、本剤投与開始 12、24、及び 48 週後でそれぞれ 6.4%、6.4%、6.5%、及び 6.7%であった。また、本剤投与 113 日目の院内血清 HbA1c 値（基準値：4.9%～6.0%）は 6.5%であった。治験担当医師は、本剤との因果関係を関連ありと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該事象の重症度は中等度であり、治験担当医師は本剤の減量が必要と判断した。

当該被験者は治験を継続中である。

- T01-002 は本剤投与 83 日目に「血中ブドウ糖増加」を発現した。また、本剤投与 59 日目に発現した「筋痙縮」により 60 mg に減量した後、本剤投与 141 日目に「グリコヘモグロビン増加」を発現した。血糖値（空腹時）（基準値：70～109 mg/dL）はベースライン、本剤投与開始 12、24、及び 48 週後でそれぞれ 95、112、99、及び 103 mg/dL、血清 HbA1c 値（基準値：4.6%～6.2%）はベースライン、本剤投与開始 12、24、及び 48 週後でそれぞれ 5.5%、5.8%、6.0%、及び 6.1%であった。また、本剤投与 141 日目の院内血清 HbA1c 値（基準値：4.9%～6.0%）は 6.3%であった。治験担当医師は、「血中ブドウ糖増加」、「グリコヘモグロビン増加」の両事象について、本剤との因果関係を関連ありと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該両事象について、重症度は軽度であり、治験担当医師は本剤の減量、休薬、又は中止は不要と判断した。当該被験者は治験を継続中である。
- T02-001 は本剤投与 335 日目に「高コレステロール血症」を発現した。治験担当医師は、本剤との因果関係を関連なしと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該事象の重症度は軽度であり、治験担当医師は本剤の減量、休薬、又は中止は不要と判断した。当該被験者は治験を継続中である。

表 2.7.4-7　「胃腸障害」に関連する事象（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014			
		60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Gastrointestinal effects (AESI)	胃腸障害	2 (50.0) [9]	11 (84.6) [38]	0 (0.0) [0]	11 (84.6) [47]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (50.0) [9]	11 (84.6) [38]	0 (0.0) [0]	11 (84.6) [47]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Abnormal faeces	異常便	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Constipation	便秘	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Diarrhoea	下痢	1 (25.0) [4]	10 (76.9) [20]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [24]
Faeces pale	白色便	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [7]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [10]
Flatulence	鼓腸	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Faeces soft	軟便	1 (25.0) [2]	1 (7.7) [6]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [8]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-13］

表 2.7.4-8　「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」に関連する事象（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Cholelithiasis (including acute cholecystitis and Pancreatitis) (AESI)	胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）	1 (25.0) [1]	4 (30.8) [5]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [6]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Cholelithiasis	胆石症	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Investigations	臨床検査	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-14］

表 2.7.4-9　「血糖コントロールへの影響」に関連する事象（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Effects on Glycoregulation (AESI)	血糖コントロールへの影響	1 (25.0) [1]	3 (23.1) [3]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Investigations	臨床検査	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-15］

2）海外 069 試験

「胃腸障害」に関連する事象について、ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）では、「下痢」が約 70%、「腹痛」が約 60%、及び「便秘」が約 6%の被験者に発現した（表 2.7.4-5）。その他の有害事象では、「胃腸障害」に関連する事象は、21.1%（4/19 名）の被験者に発現した。その内訳（PT）は、「腹部膨満」及び「悪心」がそれぞれ 10.5%（2/19 名）、並びに「上腹部痛」、「鼓腸」、及び「嘔吐」がそれぞれ 5.3%（1/19 名）であった（表 2.7.4-付録-4）。

「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」に関連する事象について、ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）では、「腹痛」が約 60%の被験者に発現した（表 2.7.4-5）。その他の有害事象では、「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」に関連する事象は、21.1%（4/19 名）の被験者に発現した。その内訳（PT）は、「腹部膨満」及び「悪心」がそれぞれ 10.5%（2/19 名）、並びに「上腹部痛」及び「嘔吐」がそれぞれ 5.3%（1/19 名）であった（表 2.7.4-付録-4）。

「血糖コントロールへの影響」に関連する事象は、その他の有害事象として 5.3%（1/19 名）の被験者に発現した。その内訳（PT）は、「意識消失」が 5.3%（1/19 名）であった（表 2.7.4-付録-4）。

（2）重要な潜在的リスク

1）国内 301 試験

「甲状腺機能異常」に関連する事象は、発現しなかった。

「徐脈」に関連する事象の発現状況を表 2.7.4-10 に示す。

「徐脈」に関連する事象は、全体で 15.4%（2/13 名）の被験者に発現した。

- 合併症（PT）として「右脚ブロック」及び「高血圧」を有する T04-001 が本剤投与 85 日目に「洞性徐脈」を発現した。治験担当医師は本剤との因果関係を関連ありと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該事象の重症度は中等度であり、治験担当医師は、治験薬の減量が必要と判断した。当該被験者は治験を継続中である。
- 合併症（PT）として「高血圧」を有する T02-001 が本剤投与 83 日目に「徐脈」を発現した。治験担当医師は本剤との因果関係を関連ありと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該事象の重症度は軽度であり、治験担当医師は本剤の減量、休薬、又は中止は不要と判断した。当該被験者は治験を継続中である。

表 2.7.4-10　徐脈に関連する事象（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Bradycardia (AESI)	徐脈	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Bradycardia	徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-16]

2）海外 069 試験

「甲状腺機能異常」及び「徐脈」に関連する事象は、発現しなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

（1）国内 301 試験

SOC ごとの内訳では、最も高頻度に発現したものは「胃腸障害」[92.3%（12/13 名）]であり、次いで「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」[それぞれ 46.2%（6/13 名）]であった（表 2.7.4-4）。

（2）海外 069 試験

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象の SOC は、いずれも「胃腸障害」又は「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。SOC「胃腸障害」のソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）の発現割合の内訳は、「下痢」が約 70%、「腹痛」が約 60%、及び「便秘」が約 6%であり、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」では、「注射部位疼痛」が約 40%、「注射部位硬結」が約 30%、及び「注射部位紅斑」が約 9%であった（表 2.7.4-5）。

その他の有害事象の SOC で最も高頻度に発現したものは「胃腸障害」[21.1% (4/19 名)]であり、次いで「神経系障害」が［15.8%（3/19 名）］であった（表 2.7.4-6）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内及び海外の臨床試験で発現したすべての重篤な有害事象及び重要な有害事象の記述は、［2.7.6.1 項］（国内 301 試験）及び「有効性及び安全性試験報告書」［5.3.5.2-2 項］（海外 069 試験）に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査

（1）国内 301 試験

国内 301 試験では、血液学的検査として赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、及び白血球分画を測定した。表 2.7.4-11 の異常変動確認基準に該当した被験者の割合を表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-11　臨床検査値（血液学的検査）の異常変動確認基準（国内 301 試験）

検査項目	前「基準範囲内」→後「基準範囲外」	前「基準範囲外」→後「基準範囲外」[a)]
赤血球数	350 万/μL 未満[b)] 又は 前値の 20%以上の変動	前値 350 万/μL 以上から後値 350 万/μL 未満[b)]に悪化した場合 又は 前値の 20%以上の変動
ヘモグロビン	11 g/dL 未満[b)] 又は 前値の 20%以上の変動	前値 11 g/dL 以上から後値 11 g/dL 未満[b)]に悪化した場合 又は 前値の 20%以上の変動
ヘマトクリット	前値の 20%以上の変動	前値の 20%以上の変動
血小板数	100000/μL 未満[b)] 又は 前値の 20%以上の変動	前値 100000/μL 以上から後値 100000/μL 未満[b)]に悪化した場合 又は 前値の 20%以上の変動
白血球数	4000/μL 未満[b)] 又は 前値の 20%以上の変動	前値 4000/μL 以上から後値 4000/μL 未満[b)]に悪化した場合 又は 前値の 20%以上の変動
白血球分画	前値の 20%以上の変動	前値の 20%以上の変動

a）前値基準範囲外から施設基準値方向への後値基準範囲外は、集計対象としない。
b）平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[1)]
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　16.1.9 項］

いずれの臨床検査値（平均値 ± 標準偏差）も臨床的に意味のある変動を認めなかった。

異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画（好酸球）、白血球分画（単球）、及び白血球分画（リンパ球）［いずれも 7.7%（1/13 名）］であった。

表 2.7.4-12　異常変動確認基準に該当した被験者の割合（血液学的検査）（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

Category Parameter	ITM-014 (N=13) n (%)
Hematology	
RBC count	0 (0.0)
Hemoglobin	1 (7.7)
Hematocrit	0 (0.0)
Platelets	1 (7.7)
WBC count	1 (7.7)
Neutrophils/Leukocytes	0 (0.0)
Eosinophils/Leukocytes	1 (7.7)
Basophils/Leukocytes	0 (0.0)
Monocytes/Leukocytes	1 (7.7)
Lymphocytes/Leukocytes	1 (7.7)

If values were out of normal range, but recovering to normal range, the change was not counted as abnormal changes.
Data from some subjects were excluded because the laboratory test results including baseline values were judged ineligible for the analysis.
Subject with one or more abnormal changes within a parameter of abnormal criteria is counted only once in that parameter.
Calculation of percentages based on N.
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.3.4-3]

（2）海外 069 試験

海外 069 試験では、血液学的検査として赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、及び白血球数を測定した。

PR 剤投与後に血液学的検査項目が基準範囲外となった被験者の割合は 10.5%（2/19 名）（赤血球数高値が 1 名、並びに赤血球数低値及び白血球数高値が 1 名）であり［表 2.7.6.2-37］、いずれも臨床的に問題はなかった。

2.7.4.3.2　血液生化学的検査

（1）国内 301 試験

国内 301 試験では、血液生化学的検査として総たん白、アルブミン、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）、アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）、乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase：LDH）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-glutamyltranspeptidase：γ-GTP）、尿素窒素（blood urea nitrogen：BUN）、クレアチニン、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、血糖（空腹時）、HbA1c、Na、K、Ca、P、及び Cl を測定した。表 2.7.4-13 の異常変動確認基準に該当した被験者の割合を表 2.7.4-14 に示す。

表 2.7.4-13　臨床検査値（血液生化学的検査）の異常変動確認基準（国内 301 試験）

検査項目	前「基準範囲内」→後「基準範囲外」	前「基準範囲外」→後「基準範囲外」[a)]
総たん白 アルブミン HDL コレステロール γ-GTP LDH	基準値上限の 150%以上又は基準値下限の 50%以下の変動 若しくは 前値の 50%以上の変動	前値基準値上限超から後値基準値上限の 150%以上又は前値基準値下限超から後値基準値下限の 50%以下に悪化した場合 若しくは 前値の 50%以上の変動
LDL コレステロール トリグリセライド 総ビリルビン	基準値上限の 120%以上又は基準値下限の 80%以下の変動 若しくは 前値の 50%以上の変動	前値基準値上限超から後値基準値上限の 120%以上又は前値基準値下限超から後値基準値下限の 80%以下に悪化した場合 若しくは 前値の 50%以上の変動
AST ALT ALP	基準値上限の 125%以上 [b)]又は基準値下限の 75%以下の変動 若しくは 前値の 50%以上の変動	前値基準値上限超から後値基準値上限の 125%以上又は前値基準値下限超から後値基準値下限の 75%以下に悪化した場合 若しくは 前値の 50%以上の変動
BUN クレアチニン	施設基準値超 [b)]	前値の 20%以上の変動
血糖（空腹時）	120 mg/dL 以上 [b)]又は 69 mg/dL 以下 [b)] 若しくは 前値の 20%以上の変動	前値基準値上限超から後値 120 mg/dL 以上 [b)]又は前値基準値下限超から後値 69 mg/dL 以下 [b)]に悪化した場合 若しくは 前値の 20%以上の変動
Na	150 mEq/L 以上 [b)]又は 135 mEq/L 以下 [b)] 若しくは 前値の 5%以上の変動	前値基準値上限超から後値 150 mEq/L 以上 [b)]又は前値基準値下限超から後値 135 mEq/L 以下 [b)]に悪化した場合 若しくは 前値の 5%以上の変動
K	5.0 mEq/L 以上 [b)]又は 3.5 mEq/L 以下 [b)] 若しくは 前値の 10%以上の変動	前値基準値上限超から後値 5.0 mEq/L 以上 [b)]又は前値基準値下限超から後値 3.5 mEq/L 以下 [b)]に悪化した場合 若しくは 前値の 10%以上の変動
Ca	10.6 mg/dL 以上 [b)]又は 8.5 mg/dL 以下 [b)] 若しくは 前値の 5%以上の変動	前値基準値上限超から後値 10.6 mg/dL 以上 [b)]又は前値基準値下限超から後値 8.5 mg/dL 以下 [b)]に悪化した場合 若しくは 前値の 5%以上の変動
P	前値の 10%以上の変動	前値の 10%以上の変動
Cl	前値の 5%以上の変動	前値の 5%以上の変動

a)　前値基準範囲外から施設基準値方向への後値基準範囲外は、集計対象としない。
b)　平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」[1)]
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　16.1.9 項]

いずれの臨床検査値（平均値 ± 標準偏差）も臨床的に意味のある変動を認めなかった。

異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は、血糖（空腹時）[46.2%（6/13 名）]、トリグリセライド [38.5%（5/13 名）]、γ-GTP 及びクレアチニン [いずれも 23.1%（3/13 名）]、ALP、総ビリルビン、ALT、及び BUN [いずれも 15.4%（2/13 名）]、並びに AST、LDH、LDL コレステロール、及び P [いずれも 7.7%（1/13 名）] であった。

表 2.7.4-14　異常変動確認基準に該当した被験者の割合（血液生化学的検査）（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

Category Parameter	ITM-014 (N=13) n (%)
Biochemical	
Total protein	0 (0.0)
Albumin	0 (0.0)
Total bilirubin	2 (15.4)
AST	1 (7.7)
ALT	2 (15.4)
Al-P	2 (15.4)
LDH	1 (7.7)
Gamma GTP	3 (23.1)
BUN	2 (15.4)
Creatinine	3 (23.1)
LDL cholesterol	1 (7.7)
HDL cholesterol	0 (0.0)
Triglyceride	5 (38.5)
Blood glucose (fasting)	6 (46.2)
Na	0 (0.0)
K	0 (0.0)
Ca	0 (0.0)
P	1 (7.7)
Cl	0 (0.0)

If values were out of normal range, but recovering to normal range, the change was not counted as abnormal changes.
Data from some subjects were excluded because the laboratory test results including baseline values were judged ineligible for the analysis.
Subject with one or more abnormal changes within a parameter of abnormal criteria is counted only once in that parameter.
Calculation of percentages based on N.
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.3.4-3]

（2）海外 069 試験

海外 069 試験では、血液生化学的検査として総ビリルビン、AST、ALT、ALP、クレアチニン、血糖（空腹時）、及び尿素を測定した。PR 剤投与後に血液生化学的検査項目が基準範囲外となった被験者の割合は 26.3%（5/19 名）（ALP 低値が 1 名、ALP 高値が 1 名、血糖値低値が 1 名、血糖値高値が 1 名、並びに ALP 低値及び血糖値高値が 1 名）であった［表 2.7.6.2-37］。

2.7.4.3.3　尿検査

（1）国内 301 試験

国内 301 試験では、尿検査項目としてたん白、糖、ウロビリノーゲン、及び潜血を定性的に検査した。表 2.7.4-15 の異常変動確認基準に該当した被験者の割合を表 2.7.4-16 に示す。

表 2.7.4-15　臨床検査値（尿検査）の異常変動確認基準（国内 301 試験）

検査項目	「−」、「±」→「−」、「±」	「−」、「±」→「+」以上	「+」以上→1 段階以上の変動 a)
たん白 糖 ウロビリノーゲン 潜血	異常変動なし	異常変動あり	異常変動あり

a）前値基準範囲外から施設基準値方向への後値基準範囲外は、集計対象としない。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　16.1.9 項］

異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は、尿潜血［23.1%（3/13 名）］、尿たん白［15.4%（2/13 名）］、及び尿糖［7.7%（1/13 名）］であった。

表 2.7.4-16　異常変動確認基準に該当した被験者の割合（尿検査）（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

Category Parameter	ITM-014 (N=13) n (%)
Urine test	
Protein	2 (15.4)
Glucose	1 (7.7)
Urobilinogen	0 (0.0)
Occult blood	3 (23.1)

If values were out of normal range, but recovering to normal range, the change was not counted as abnormal changes.
Data from some subjects were excluded because the laboratory test results including baseline values were judged ineligible for the analysis.
Subject with one or more abnormal changes within a parameter of abnormal criteria is counted only once in that parameter.
Calculation of percentages based on N.
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.3.4-3］

（2）海外 069 試験

海外 069 試験では、尿検査を実施しなかった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）血圧・脈拍数

1）国内 301 試験

表 2.7.4-17 の異常変動確認基準に該当した被験者の割合を表 2.7.4-18 に示す。

表 2.7.4-17　バイタルサインの異常変動確認基準（国内 301 試験）

パラメータ	臨床的に重要な値	ベースラインからの変化
心拍数	≧120bpm	15 bpm 以上の増加
	≦50bpm	15 bpm 以上の減少
収縮期血圧	≧180mmHg	20 mmHg 以上の上昇
	≦90mmHg	20 mmHg 以上の低下
拡張期血圧	≧105mmHg	15 mmHg 以上の上昇
	≦50mmHg	15 mmHg 以上の低下

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　16.1.9 項］

異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は脈拍数［7.7%（1/13 名）］であった。

表 2.7.4-18　異常変動確認基準に該当した被験者の割合（バイタルサイン）（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

Parameter	ITM-014 (N=13) n (%)
Systolic Blood Pressure	0 (0.0)
Diastolic Blood Pressure	0 (0.0)
Pulse Rate	1 (7.7)
Weight	1 (7.7)

Data from some subjects were excluded because the vital signs including baseline values were judged ineligible for the analysis.
Subject with one or more abnormal changes within a parameter of abnormal criteria is counted only once in that parameter.
Calculation of percentages based on N.
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.3.5-2］

2）海外 069 試験

収縮期血圧及び拡張期血圧共に、D0（治験薬投与開始前検査）と比較して M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）でわずかに低下したが［収縮期血圧（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は D0：129.4 ± 15.3 mmHg 及び M3：122.9 ± 15.7 mmHg、拡張期血圧は D0：78.5 ± 9.3 mmHg 及び M3：76.8 ± 10.1 mmHg］、臨床的に重要なものではなかった［表 2.7.6.2-38］。

脈拍数は測定しなかった。

（2）体重

1）国内 301 試験

治験期間中に、体重は大きな変化を認めなかった。1/13 名（7.7%）の被験者が表 2.7.4-19 の異常変動確認基準に該当した（表 2.7.4-18）。

表 2.7.4-19　臨床検査値（体重）の異常変動確認基準（国内 301 試験）

パラメータ	臨床的に重要な値	ベースラインからの変化
体重	規定せず	7%以上の増加
	規定せず	7%以上の減少

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　16.1.9 項］

2）海外 069 試験

海外 069 試験では、体重は有効性の副次評価項目として評価した。

体重［平均値 ± 標準偏差（最小値～最大値）］は、D0 では 71.05 ± 16.4（45～95）kg、M6 では 71.53 ± 16.9（45～105） kg と変化は小さかった［表 2.7.6.2-26］。

（3）腹部（胆嚢）エコー

1）国内 301 試験

治験期間中に、1 名の被験者（長期投与患者 T01-002）が胆石を、2 名の被験者（術前投与患者 T14-001 及び長期投与患者 T02-001）が胆泥を新たに発現した。胆石は本剤投与開始 48 週後に認められた。胆泥は T14-001 では手術前検査時（本剤投与開始 4 週後）に、T02-001 では本剤投与開始 48 週後に認めた。長期投与患者 2 名はいずれも治験を継続中である。

ベースラインで胆石及び胆泥を有していた被験者 1 名（T13-001）では、胆泥は本剤投与開始 24 週後に消失した。

2）海外 069 試験

胆嚢エコー検査の結果、PR 剤投与後に新たに胆石が発現した被験者はいなかった。登録時に胆石を有していた 4 名は、いずれも前治療としてオクトレオチドを投与されており、そのうち 2 名は治験中に胆石が消失した。

（4）抗ランレオチド抗体

1）国内 301 試験

治験期間中に、13 名中 4 名で抗ランレオチド抗体陽性を認めた。1 名で 32 倍の抗体価を認めた。その他 3 名は 1 倍又は 2 倍の低い抗体価を認め、うち 1 名は治験期間中に抗ランレオチド抗体の消失を認めた。4 名のいずれの被験者も有効性の欠如を認めず、また過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる副作用の発現を認めなかった。

2）海外 069 試験

海外 069 試験では、抗ランレオチド抗体は測定しなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

（1）国内 301 試験

以下のカテゴリーで有害事象の発現割合を集計した。

1）性別

2）年齢（65 歳未満、65 歳以上）

3）腎機能障害の程度

- 推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）（mL/min/1.73m^2）（90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満、30 未満）
- クレアチニンクリアランス（mL/min）（90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満、30 未満）

4）肝機能障害の程度（ベースラインの AST 及び ALT のいずれかが基準値上限の 3 倍超、いずれかが基準値上限の 2 倍超 3 倍以下、いずれかが基準値上限の 1 倍超 2 倍以下、いずれも基準値上限以下）

5）糖尿病合併の有無［MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA queries：SMQ）「Hyperglycaemia/New onset diabetes mellitus（高血糖/糖尿病の発症）」に該当する合併症の有無］

6）抗ランレオチド抗体発現の有無（結果は 2.7.4.4 項に示した。）

内因性要因別の有害事象を表 2.7.4-20 に示す。

内因性要因別の有害事象の解析では、被験者全体の結果と異なる傾向を示す要因の存在は示唆されなかった。

表 2.7.4-20　内因性要因別の有害事象（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

	ITM-014	
	Adverse Events n (%) [m]	Adverse Drug Reactions n (%) [m]
Sex		
Male (N=5)	5 (100.0) [50]	5 (100.0) [35]
Female (N=8)	7 (87.5) [55]	7 (87.5) [43]
Age		
< 65 (N=10)	9 (90.0) [80]	9 (90.0) [62]
65 <= (N=3)	3 (100.0) [25]	3 (100.0) [16]
eGFR (mL/min/1.73m^2)		
90 <= (Normal) (N=7)	7 (100.0) [66]	7 (100.0) [54]
60 <= < 90 (Mild) (N=6)	5 (83.3) [39]	5 (83.3) [24]
30 <= < 60 (Moderate) (N=0)	0 (-) [0]	0 (-) [0]
< 30 (Severe) (N=0)	0 (-) [0]	0 (-) [0]
Creatinine clearance (mL/min)		
90 <= (N=10)	9 (90.0) [84]	9 (90.0) [65]
60 <= < 90 (N=2)	2 (100.0) [13]	2 (100.0) [8]
30 <= < 60 (N=1)	1 (100.0) [8]	1 (100.0) [5]
< 30 (N=0)	0 (-) [0]	0 (-) [0]
Impaired hepatic function		
3 x upper limit < AST or ALT (N=0)	0 (-) [0]	0 (-) [0]
2 x upper limit < AST or ALT <= 3 x upper limit (N=0)	0 (-) [0]	0 (-) [0]
Upper limit < AST or ALT <= 2 x upper limit (N=1)	1 (100.0) [12]	1 (100.0) [10]
AST and ALT <= upper limit (N=12)	11 (91.7) [93]	11 (91.7) [68]
Diabetes		
Yes (N=3)	3 (100.0) [36]	3 (100.0) [26]
No (N=10)	9 (90.0) [69]	9 (90.0) [52]
Anti-Lanreotide Antibody		
Positive (N=4)	4 (100.0) [35]	4 (100.0) [27]
Negative (N=9)	8 (88.9) [70]	8 (88.9) [51]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets].
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Table 14.3.1-2-2～8 及び Table 14.3.1-2-10～16 改変］

（2）海外 069 試験

海外 069 試験では、内因性要因についての解析を実施しなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

国内 301 試験及び海外 069 試験では、外因性要因について解析を実施していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

国内及び海外の臨床試験において、新たな薬物相互作用試験は実施していない。過去の結果については前回申請時の CTD 2.7.4 項参照［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症］［1.13.1-2-3 項　膵・消化管神経内分泌腫瘍］。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

国内 301 試験及び海外 069 試験では妊娠は報告されなかった。過去の報告については前回申請時の CTD 2.7.4 項参照［1.13.1-1-3 項　先端巨大症・下垂体性巨人症］［1.13.1-2-3 項　膵・消化管神経内分泌腫瘍］。

2.7.4.5.5　過量投与

国内 301 試験及び海外 069 試験では、過量投与は報告されなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

国内 301 試験及び海外 069 試験では、本剤又は PR 剤の乱用の可能性は報告されなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

国内 301 試験では本剤の投与終了後に関連する有害事象の発現は報告されておらず、本剤の離脱作用及び反跳作用に関する臨床上の懸念は少ないと考える。なお、海外 069 試験では本剤の投与中止後に報告された有害事象は確認できなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転又は機械操作に対する本剤又は PR 剤の影響、又は精神機能の障害を評価するための特定の試験は実施していない。自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について、SOC「神経系障害」及び SOC「精神障害」の発現割合は、国内 301 試験ではそれぞれ 23.1%（3/13 名）及び 0%、海外 069 試験ではそれぞれ 15.8%（3/19 名）及び 0%であり、いずれも臨床上の懸念はなかった。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　国内の市販後安全性情報

本邦で先端巨大症の適応で市販を開始した 2013 年 1 月 17 日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのソマチュリン皮下注の規格別出荷数量は、60 mg 4,815 本、90 mg 24,118 本、120 mg 41,621 本、計 70,554 本であった。

すなわち､本剤を 1 ヵ月に 1 回投与されたと推定した場合の製造販売後の患者の推定曝露量は、約 70,554 subject treatment-months であった。2013 年 1 月 17 日（上市日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、国内の自発報告又は特定使用成績調査で報告された副作用は 298 名 567 件であった。

重篤な副作用は 54 名 86 件報告された。SOC で多く認めたものとして、「胃腸障害」が 15 名 19 件、「肝胆道系障害」が 14 名 19 件、「神経系障害」が 9 名 9 件あった。また、非重篤な副作用は 267 名 481 件報告され、SOC で多く認めたものとして、下痢など「胃腸障害」が 126 名 172 件、血中ブドウ糖増加やグリコヘモグロビン増加など「臨床検査」が 51 名 83 件、倦怠感など「一般・全身障害および投与部位の状態」が 42 名 49 件、高血糖など「代謝および栄養障害」が 45 名 48 件あった。このうち死亡に至った症例を 3 名 3 件（腸閉塞、状態悪化、消化管膵神経内分泌腫瘍疾患）認めたが、いずれの症例も原因を本剤のみに特定することは困難であり、転帰が死亡と報告された症例において新たな安全性上の懸念は報告されなかった。

重篤な有害事象が発現した妊娠時曝露が特定使用成績調査において 2 名報告された。1 名は、本剤との因果関係が否定できない有害事象として「頭痛」、「子宮内膜症」、「早産」、及び「前置胎盤」が報告され、もう 1 名は本剤との因果関係が否定できる有害事象として「胎児発育不全」、「早産」、及び「臍帯異常」が報告された。その他、過量投与又は偶発的な曝露の報告はなかった。

2.7.4.6.2　海外の市販後安全性情報

1995 年から 2018 年 11 月までの期間に欧州及び米国ではランレオチドの全剤形、全適応症で 4,106,649 subject treatment-months 以上の曝露が行われた。

市販後期間に報告された有害事象プロファイルは、Company Core Data Sheet の情報と一致していた。

2.7.4.6.2.1　死亡

国内外の全剤形、全適応症で 2019 年 2 月 28 日までの市販後報告において、1128 名 1718 件でランレオチド投与後に死亡に至った事象が報告された。

1128 名中 157 名の死因は疾患の進行（PT「疾患進行」、「新生物進行」、「悪性新生物進行」又は付随する疾患進行）によるものと考えられた。

転帰が死亡と報告された症例において新たな安全性上の懸念は報告されなかった。患者の多くは死亡につながり得る進行性及び／又は転移性疾患、複数の合併症、並びに臨床症状を有していた。いくつかの報告では情報が不足していたためランレオチド投与との因果関係を評価又は確定することが困難であった。

2.7.4.6.2.2　過量投与

国内外の全剤形、全適応症で 2019 年 2 月 28 日までの市販後の使用経験において、高位語（High Level Term : HLT）「過量投与 NEC」に含まれる PT が 224 名 366 件報告された。そのうち 1 名 2 件は重篤、363 件は非重篤、1 件は重篤度不明（情報なし）であった。

1 名で 2 件の過量投与が発生し、その後死亡が報告された。薬物乱用歴がある当該男性患者は、膵癌（適応外）に対して約 10 年間ランレオチドを投与しており、過量投与の約 2 年前には母親の死亡に伴いうつ病を発症していた。ランレオチド投与が継続していたか不明である。検死解剖の結果、報告医師は麻薬の過量投与による死亡と判定した。

規定の推奨投与量を超える処方に基づく過量投与は 34 件報告された。

2.7.4.6.2.3　偶発的な曝露

国内外の全剤形、全適応症で 2019 年 2 月 28 日までの市販後の使用経験において、HLT「偶発的製品曝露」に含まれる PT が 8 名 8 件報告された。すべて非重篤であり、PT「偶発的製品曝露」に分類された。

シリンジから飛び出たランレオチドが患者の皮膚に付着したことによる偶発的な曝露が 3 件報告された。そのうち 1 件は大腿部の曝露部位が不均一なしこり（uneven and lumpy）（詳細不明）となった。注射器の針刺しが 3 件報告され、そのうち 1 件は出血を伴った。1 件は注射器のプランジャーが固く患者が針を抜いた際にランレオチドが顔に飛び散ったものであった。残りの 1 件は看護師が誤って自身の指に注射したものであり、注射部位に膨張と不快感が 4 ヵ月持続した。

報告された事象は情報が限られていたがすべて非重篤であり、安全性上の懸念は確認されなかった。

2.7.4.6.2.4　妊娠

国内外の全剤形、全適応症で 2019 年 2 月 28 日までの市販後の使用経験において、SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」に含まれる PT が 31 名 124 件報告された。そのうち、14 名 84 件が重篤な有害事象として報告された。

早産児のうち 1 件では、その後死亡が報告された。当該新生児（性別不明）は 23 週の早産であった。父親はランレオチド投与中であり、母親は子宮頚管短縮（short cervix）及び変性子宮類線維症（degenerating fibroid）の治療歴があるが、早産の原因に関する詳細情報は不明である。報告された事象についてランレオチドとの因果関係は否定できると報告企業は判断した。

全体として妊娠中にランレオチドを投与又は曝露した症例は限られているが（50 例未満）、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

2.7.4.7　その他の安全性情報

TSH 産生下垂体腫瘍に対するランレオチドの有効性及び安全性を示す文献情報を［2.7.3.3.4 項］に示す。

2.7.4.8　付録

表 2.7.4-付録-1　重篤な有害事象を発現した症例（国内 301 試験）

投与群	Subject ID	人種	性別	年齢	事象発現時の投与量	有害事象（基本語）	発現日 a)	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	治験薬の処置	転帰
本剤	T06-001	Asian	[redacted]性	4[redacted]歳	90 mg	軟便	2	4	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	注射部位硬結	8	78	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	注射部位そう痒感	13	18	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	軟便	30	2	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	注射部位硬結	43	43	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	軟便	58	5	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	皮脂欠乏症	84	-	否定できる	中等度	非重篤	変更せず	未回復
					90 mg	急性腹症	96	18	否定できる	中等度	重篤	変更せず	回復
					90 mg	軟便	86	3	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	軟便	114	15	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	腸炎	133	9	否定できない	中等度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	上咽頭炎	140	4	否定できる	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	軟便	142	-	否定できない	中等度	非重篤	変更せず	未回復
					90 mg	血中ビリルビン増加	141	36	否定できる	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	心室性期外収縮	170	-	否定できる	軽度	非重篤	変更せず	未回復
					90 mg	蜂巣炎	279	6	否定できる	中等度	非重篤	変更せず	回復
本剤	T07-001	Asian	[redacted]性	6[redacted]歳	90 mg	下痢	4	8	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	上腹部痛	37	77	否定できる	中等度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	心臓アブレーション	152	6	否定できる	中等度	重篤	変更せず	回復
					90 mg	心タンポナーデ	152	58	否定できる	中等度	重篤	変更せず	回復
					90 mg	心膜炎	152	-	否定できる	中等度	非重篤	変更せず	未回復
					90 mg	胃炎	153	-	否定できる	中等度	非重篤	変更せず	未回復
本剤	T08-001	Asian	[redacted]性	3[redacted]歳	90 mg	下痢	1	8	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	頭痛	31	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	倦怠感	31	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	下痢	31	7	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	歯肉炎	34	10	否定できる	中等度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	投与部位硬結	30	3	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	頭痛	58	3	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	倦怠感	58	1	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	下痢	58	8	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	下痢	85	7	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	回復
					90 mg	貧血	85	-	否定できない	軽度	非重篤	変更せず	未回復
					90 mg	低ナトリウム血症	109	5	否定できる	軽度	重篤	該当せず	回復

MedDRA Dictionary Version 22.0
a）Day1：治験薬投与開始日
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Listing 16.2.7-2］

表 2.7.4-付録-2　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象	定義
胃腸障害	下記の HLGT の事象 ・ gastrointestinal signs and symptoms ・ gastrointestinal motility and defaecation conditions 下記の PT の事象 ・ steatorrhoea
胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）	下記の SMQ に含まれる事象 ・ functional, inflammatory and gallstone related biliary disorders (Narrow) ・ acute pancreatitis (Broad)
血糖コントロールへの影響	下記の SMQ に含まれる事象 ・ hyperglycaemia/new onset diabetes mellitus (Broad) 下記の HLT の事象 ・ hypoglycaemic conditions NEC ・ hyperglycaemic conditions NEC 下記の PT の事象 ・ blood glucose decreased ・ glycosylated haemoglobin decreased
甲状腺機能異常	下記の SMQ に含まれる事象 ・ thyroid dysfunction (Broad)
徐脈	下記の SMQ に含まれる事象 ・ bradyarrhythmias (including conduction defects and disorders of sinus node function) (Narrow) 下記の PT の事象 ・ bradycardia ・ heart rate decreased
注射部位反応	下記の HLT の事象 ・ administration site reactions NEC ・ application and instillation site reactions ・ injection site reactions 下記の PT の事象 ・ injection site abscess
アレルギー反応	下記の SMQ に含まれる事象 ・ hypersensitivity (Narrow)
薬物相互作用	下記の PT の事象 ・ drug interaction ・ inhibitory drug interaction ・ potentiating drug interaction
肝機能障害	下記の SMQ に含まれる事象 ・drug related hepatic disorders - comprehensive search (Broad)
腎機能障害	下記の SMQ に含まれる事象 ・ acute renal failure (Broad)
無力症	下記の HLT の事象 ・ Asthenic conditions
食欲減退	下記の PT の事象 ・ Decreased appetite
疲労	下記の PT の事象 ・ Fatigue

表 2.7.4-付録-2　特に注目すべき有害事象（続き）

特に注目すべき有害事象	定義
貧毛症	下記の PT の事象 ・ Hypotrichosis
嗜眠	下記の PT の事象 ・ Lethargy
筋骨格痛	下記の PT の事象 ・ Musculoskeletal pain
筋肉痛	下記の PT の事象 ・ Myalgia
体重減少	下記の PT の事象 ・ Weight decreased
ほてり	下記の PT の事象 ・ Hot flush
不眠症	下記の HLT の事象 ・ Disturbances in initiating and maintaining sleep
脱毛症	下記の HLT の事象 ・ Alopecias
浮動性めまい	下記の PT の事象 ・ Dizziness
頭痛	下記の SOC かつ HLGT の事象 SOC: Nervous system disorders HLGT: Headaches

HLGT: High Level Group Term（高位グループ語）, PT: Preferred Term（基本語）, SMQ: Standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）, HLT: High Level Term（高位語）, SOC: System Organ Class（器官別大分類）. MedDRA Dictionary Version 22.0

出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 14.3.1-付録-1]

表 2.7.4-付録-3　重要と分類されないリスクの集計結果（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）

（1）「注射部位反応」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Administration Site Reactions (AESI)	注射部位反応	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [12]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [12]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [12]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [12]
Injection site induration	注射部位硬結	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Administration site pruritus	投与部位そう痒感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]
Administration site induration	投与部位硬結	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-17］

（2）「アレルギー反応」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

（3）「薬物相互作用」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

表 2.7.4-付録-3　重要と分類されないリスクの集計結果（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）（続き）

（4）「肝機能障害」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Hepatic Dysfunction (AESI)	肝機能障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Investigations	臨床検査	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-18]

（5）「腎機能障害」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

（6）「無力症」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Asthenia (AESI)	無力症	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Malaise	倦怠感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-19]

表 2.7.4-付録-3　重要と分類されないリスクの集計結果（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）（続き）

（7）「食欲減退」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=3) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=0) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Decreased appetite (AESI)	食欲減退	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-20］

（8）「疲労」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（9）「貧毛症」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（10）「嗜眠」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（11）「筋骨格痛」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（12）「筋肉痛」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（13）「体重減少」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（14）「ほてり」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

表 2.7.4-付録-3　重要と分類されないリスクの集計結果（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）（続き）

（15）「不眠症」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

（16）「脱毛症」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Alopecia (AESI)	脱毛症	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Alopecia	脱毛症	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-21]

（17）「浮動性めまい」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Dizziness (AESI)	浮動性めまい	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-22]

表 2.7.4-付録-3　重要と分類されないリスクの集計結果（安全性解析対象集団）（国内 301 試験）（続き）

（18）「頭痛」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=3) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=0) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Headache (AESI)	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Headache	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-23]

表 2.7.4-付録-4　重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの集計結果（海外 069 試験）

（1）「胃腸障害」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		N=19 n	 (%)	 m
Gastrointestinal effects (AESI)	胃腸障害	4	(21.1)	[7]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4	(21.1)	[7]
Abdominal distension	腹部膨満	2	(10.5)	[2]
Abdominal pain upper	上腹部痛	1	(5.3)	[1]
Flatulence	鼓腸	1	(5.3)	[1]
Nausea	悪心	2	(10.5)	[2]
Vomiting	嘔吐	1	(5.3)	[1]

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）として評価した「腹痛」、「下痢」、及び「便秘」を除く。
出典：[表 2.7.4-6 改変（表 2.7.4-付録-2 の検索式に基づき該当事象を集計した。）]

（2）「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		N=19 n	 (%)	 m
Cholelithiasis (including acute cholecystitis and Pancreatitis) (AESI)	胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）	4	(21.1)	[6]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4	(21.1)	[6]
Abdominal distension	腹部膨満	2	(10.5)	[2]
Abdominal pain upper	上腹部痛	1	(5.3)	[1]
Nausea	悪心	2	(10.5)	[2]
Vomiting	嘔吐	1	(5.3)	[1]

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）として評価した「腹痛」を除く。
出典：[表 2.7.4-6 改変（表 2.7.4-付録-2 の検索式に基づき該当事象を集計した。）]

表 2.7.4-付録-4　重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの集計結果（海外 069 試験）（続き）

（3）「血糖コントロールへの影響」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		n	N=19 (%)	m
Effects on Glycoregulation (AESI)	血糖コントロールへの影響	1	(5.3)	[1]
Nervous system disorders	神経系障害	1	(5.3)	[1]
Loss of consciousness	意識消失	1	(5.3)	[1]

出典：[表 2.7.4-6 改変（表 2.7.4-付録-2 の検索式に基づき該当事象を集計した。）]

（4）「甲状腺機能異常」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

（5）「徐脈」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

表 2.7.4-付録-5　重要と分類されないリスクの集計結果（海外 069 試験）

（1）「注射部位反応」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		n	N=19 (%)	m
Administration Site Reactions (AESI)	注射部位反応	1	(5.3)	[1]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.3)	[1]
Injection site haematoma	注射部位血腫	1	(5.3)	[1]

ソマトスタチンアナログの既知の有害事象（PT）として評価した「注射部位疼痛」、「注射部位紅斑」、及び「注射部位硬結」を除く。

出典：[表 2.7.4-6 改変（表 2.7.4-付録-2 の検索式に基づき該当事象を集計した。）]

（2）「アレルギー反応」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

（3）「薬物相互作用」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

（4）「肝機能障害」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		n	N=19 (%)	m
Hepatic Dysfunction (AESI)	肝機能障害	1	(5.3)	[1]
Investigations	臨床検査	1	(5.3)	[1]
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(5.3)	[1]

出典：[表 2.7.4-6 改変（表 2.7.4-付録-2 の検索式に基づき該当事象を集計した。）]

（5）「腎機能障害」に関連する事象

該当する事象は認めなかった。

表 2.7.4-付録-5　重要と分類されないリスクの集計結果（海外 069 試験）（続き）

（6）「無力症」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（7）「食欲減退」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（8）「疲労」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（9）「貧毛症」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（10）「嗜眠」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（11）「筋骨格痛」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（12）「筋肉痛」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（13）「体重減少」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（14）「ほてり」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（15）「不眠症」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（16）「脱毛症」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

（17）「浮動性めまい」に関連する事象
該当する事象は認めなかった。

表 2.7.4-付録-5　重要と分類されないリスクの集計結果（海外 069 試験）（続き）

（18）「頭痛」に関連する事象

System Organ Class Preferred Term		n	N=19 (%)	m
Headache (AESI)	頭痛	1	(5.3)	[1]
Nervous system disorders	神経系障害	1	(5.3)	[1]
Migraine	片頭痛	1	(5.3)	[1]

出典：［表 2.7.4-6 改変（表 2.7.4-付録-2 の検索式に基づき該当事象を集計した。）］

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.5　参考文献

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.5　　参考文献 3
2.7.1 項の参考文献 3
2.7.2 項の参考文献 3
2.7.3 項の参考文献 3
2.7.4 項の参考文献 5

2.7.5　参考文献

2.7.1 項の参考文献

1）難病情報センター．下垂体性 TSH 分泌亢進症（指定難病 73）．令和 2 年 8 月更新.
2）Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev. 1996 Dec;17(6):610-38.
3）Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, et al. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. Endocr J. 2014;61(11):1131-6.
4）Fujio S, Yoshimoto K. TSH-Secreting Pituitary Adenoma. No Shinkei Geka. 2018 Dec;46(12):1053-63.
5）Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. J Mol Endocrinol. 2014;52(3):R223-40.
6）Ben-Shlomo A, Melmed S. Pituitary somatostatin receptor signaling. Trends Endocrinol Metab. 2010;21(3):123-33.
7）FDA. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. US Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CVM, 2001.
8）Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res. 2007 Oct;24(10):1962-73.
9）EMA Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2011, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009.
10）Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004 Jun;289(1-2):1-16.
11）Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008 Dec 15;48(5):1267-81.

2.7.2 項の参考文献

該当せず

2.7.3 項の参考文献

1）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」班編集. TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成 22 年度改訂）.
2）難病情報センター．下垂体性 TSH 分泌亢進症（指定難病 73）．令和 2 年 8 月更新.

3）Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. Eur Thyroid J. 2013 Jun;2(2):76-82.
4）Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;23(5):597-606.
5）Fujio S, Yoshimoto K. TSH-Secreting Pituitary Adenoma. No Shinkei Geka. 2018 Dec;46(12):1053-63.
6）Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, et al. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. Endocr J. 2014;61(11):1131-6.
7）厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班編集. TSH 産生下垂体腫瘍の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）. 日本内分泌学会雑誌. 2019 May;95(Suppl):29-30.
8）志鎌 明人, 矢藤 繁, 古川 祥子, 村松 愛子, 岩崎 仁, 菅野 洋子, ほか. ランレオチドを術前投与した GH・TSH 産生下垂体腺腫の一例; 日本内分泌学会雑誌 90(2014)957.
9）得津 明美, 岡田 洋右, 鳥本 桂一, 大塚 隆史, 成澤 学, 黒住 旭, ほか. 術前ランレオチド投与が奏功した TSH 産生下垂体腫瘍の 2 症例; 日本内分泌学会雑誌 93(2017)548.
10）類家 裕太郎, 田村 愛, 石田 晶子, 出口 ハンナ, 河野 貴史, 佐久間 一基, ほか. 術前にランレオチド投与を行った TSH 産生下垂体腺腫 2 例の検討; 日本内分泌学会雑誌 93(2017)747.
11）鍋倉 弘樹, 山口 秀樹, 清水 浩一郎, 田中 友梨, 与那嶺 真一, 野田 智穂, ほか. SSA 製剤に抵抗性であった GH・TSH 同時産生下垂体腺腫の若年男性例; 日本内分泌学会雑誌 94(2018)403.
12）岩田 慎平, 松尾 文, 大塚 由絵, 松尾 裕子, 椛島 正治, 永山 綾子, ほか. ソマトスタチンアナログを術前投与した TSH 産生下垂体腫瘍（TSHoma）の 3 症例; 日本内分泌学会雑誌 94(2018)418.
13）田口 慧, 木下 康之, 栗栖 薫. 術前ソマトスタチンアナログ投与が奏功した TSH+GH 産生下垂体腺腫; 日本内分泌学会雑誌 95(2019)715.
14）Gancel A, Vuillermet P, Legrand A, Catus F, Thomas F, Kuhn JM. Effects of a slow-release formulation of the new somatostatin analogue lanreotide in TSH-secreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Mar;40(3):421-8.
15）Pichler R, Maschek W. Long-term treatment of thyrotropin-secreting microadenoma with lanreotide and cabergoline. Eur J Endocrinol. 2001 Feb;144(2):179-80.
16）Shimon I, Nass D, Gross DJ. Pituitary macroadenoma secreting thyrotropin and growth hormone: remission of bihormonal hypersecretion in response to lanreotide therapy. Pituitary. 2001 Sep;4(4):265-9.
17）Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006 Sep;2(9):524-8; quiz following p528.
18）Prieto-Tenreiro A, Díaz-Guardiola P. Long term treatment of a thyrotropin-secreting

microadenoma with somatostatin analogues. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010;54(5):502-6.

19）Paniagua AE, Bernabeu I, Leskela S, Marazuela M. Lanreotide autogel-induced tumour shrinkage in thyrotropin-secreting pituitary macroadenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Mar;74(3):406-8.

20）Rabbiosi S, Peroni E, Tronconi GM, Chiumello G, Losa M, Weber G. Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs. Thyroid. 2012 Oct;22(10):1076-9.

21）Kamoun M, d'Herbomez M, Lemaire C, Fayard A, Desailloud R, Huglo D, et al. Coexistence of thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma and graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2014 Mar;3(1):60-4.

22）Rimareix F, Grunenwald S, Vezzosi D, Rivière LD, Bennet A, Caron P. Primary Medical Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by First-Generation Somatostatin Analogs: A Case Study of Seven Patients. Thyroid. 2015 Aug;25(8):877-82.

23）SOMATULINE PR 30 mg 蘭国添付文書. 2019 年 10 月 14 日版.

24）Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. Endocr Pathol. 2017 Sep;28(3):228-43.

2.7.4 項の参考文献

1）平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号 厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」

ソマチュリン皮下注 60 mg
ソマチュリン皮下注 90 mg
ソマチュリン皮下注 120 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.6　　個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1　　ITM-014 の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第 III 相試験［5.3.5.2-1-2、ITM-014T-301 試験（評価資料）］ 6
2.7.6.2　　原発性甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍の治療におけるランレオチドの有効性及び安全性を評価した臨床試験［5.3.5.2-2、52030 ST 8069 試験（参考資料）］ 85

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AE	Adverse event	有害事象
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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG 剤	Autogel-formulation	オートゲル剤
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CT	Computed tomography	コンピュータ連動断層撮影
DAP	Diastolic arterial pressure	拡張期血圧
ddl	Degree of freedom	自由度
ECG	Electrocardiogram	心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ENT	Ear-nose-throat	耳鼻咽喉
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FT3	Free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free thyroxine	遊離サイロキシン
GH	Growth hormone	成長ホルモン
γ-GTP	γ-Glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HR	Heart rate	心拍数
IGF-I	Insulin-like growth factor -I	インスリン様成長因子-I
ITT	Intention to treat	海外 069 試験：治験に参加した被験者のうち、PR 剤の投与が一度でもあった被験者の集団
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
Max	Maximum value	最大値
md	Missing data	欠測値

略号	略さない表現	定義又は説明
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	日米欧医薬規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）での検討の結果、開発された医薬用語集で、日本国内をはじめ欧米でも医薬規制の場で広く利用されている。
Min	Minimum value	最小値
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
N, n	Number of patients	被験者数
PPS	Per protocol set	治験実施計画書適合集団
PR 剤	Prolonged release-formulation	乳酸-グリコール酸共重合体を用いた徐放性製剤
PRL	Prolactin	プロラクチン
PT	Preferred Term	基本語
SAP	Systolic arterial pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM, SE	Standard error of the mean (standard error)	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
sstr	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
TSH	Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)	甲状腺刺激ホルモン

2.7.6　　個々の試験のまとめ

臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表

報告書番号 試験番号 評価／参考	実施 地域	対象被験者数 a)	治験 デザイン	使用 薬剤	用法・用量 投与期間	主な 評価項目
［5.3.5.2-1-2］ ITM-014T-301 評価資料	国内	TSH 産生 下垂体腫瘍患者 13 名	第 III 相 非盲検 非対照	ATG 剤	90 mg を 4 週ごとに 1 回 病態に応じて 60、90、又は 120 mg を 4 週ごとに 1 回 評価フェーズ：24 週間 延長フェーズ： ATG 剤の TSH 産生下垂体腫瘍の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得まで	有効性 安全性
［5.3.5.2-2］ 52030 ST 8069 参考資料	海外	TSH 産生 下垂体腫瘍患者 19 名	第 III 相 非盲検 非対照	PR 剤	30 mg を 14 日ごとに 1 回 病態に応じて 10 日ごとに 1 回（6 ヵ月）	有効性 安全性

ATG 剤: autogel-formulation, PR 剤: prolonged release-formulation, TSH: thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)
a）安全性の解析対象集団

2.7.6.1　ITM-014 の甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍を対象とした非盲検、第 III 相試験［5.3.5.2-1-2、ITM-014T-301 試験（評価資料）］

本申請では、評価フェーズ（24 週間）及び延長フェーズ移行後の本剤投与開始 52 週後までの結果に基づき評価した。

治験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験方法

項　　目	内　　容
目的	甲状腺刺激ホルモン［thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)：TSH］産生下垂体腫瘍患者に ITM-014（ランレオチドとして 60 mg、90 mg、又は 120 mg）を投与した際の有効性及び安全性を評価する。
開発の相	第 III 相
治験デザイン	多施設共同、単一群、用量調節、非盲検
被験者数	計画時 8 名以上：（1）と（2）を合わせた被験者数 （1）評価フェーズの期間内に TSH 産生下垂体腫瘍の選択的腫瘍摘出術を施行するため、本剤［ランレオチド・オートゲル剤（autogel-formulation：ATG 剤）］の投与を終了した患者（以下、術前投与患者）：3 名以上 （2）（1）に該当しない患者（以下、長期投与患者）：5 名以上 解析時 最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）：13 名 治験実施計画書適合集団（per protocol set：PPS）：11 名 薬物動態解析対象集団：13 名 安全性解析対象集団：13 名
治験薬	治験成分記号：ITM-014 一般名：ランレオチド酢酸塩（Lanreotide Acetate） 含量：ランレオチドとして 60 mg、90 mg、120 mg の製剤があり、いずれもランレオチド濃度は 0.246 mg/mg である。 ロット番号： M18766（60 mg）、N21461（60 mg）、M18764（90 mg）、M19855（90 mg）、N21462（90 mg）、M18765（120 mg）、N21463（120 mg）
用法・用量	本剤を 4 週ごとに 1 回、深部皮下投与した。 投与量は本剤投与開始 12 週後（4 回目）までは 1 回の投与当たりランレオチドとして 90 mg とし、本剤投与開始 16 週後（5 回目）以降は、用量調節基準*に従い増量又は維持した。 ただし、臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきであると判断した場合、本剤投与開始 4 週後（2 回目）以降は、用量調節基準*に従い減量した。TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術施行後に本剤の投与を再開する場合は、本剤投与再開時の用量は 90 mg とし、その後は用量調節基準*に従い適宜増減した。なお、手術施行前の最終投与時の本剤の用量が 60 mg であった被験者は、本剤投与再開時の用量を 60 mg とすることを可とした。 *：用量調節基準 以下の用量調節基準に従い、本剤の投与量を上限 120 mg、下限 60 mg とし適宜増減した。120 mg 使用中に増量の対象となる場合又は 60 mg 使用中に減量の対象となる場合は、治験担当医師が治験の継続に問題ないと判断すれば同一の投与量を維持した。

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>用法・用量（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>調節時期</th><th>条件</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td rowspan="3">本剤投与開始（又は再開）16 週後（5 回目）以降</td><td>中央測定の血中 FT4 濃度が基準値上限を超えている場合</td><td>血中 FT4 濃度測定の次回規定来院時の投与より、30 mg 単位で増量する</td></tr>
<tr><td>甲状腺中毒症の臨床症状を認める場合</td><td>30 mg 単位で増量する</td></tr>
<tr><td>上記条件に該当しない場合</td><td>維持</td></tr>
<tr><td>本剤投与開始（又は再開）4 週後（2 回目）以降</td><td>臨床的に問題となる副作用が発現し、治験担当医師が減量すべきであると判断した場合</td><td>30 mg 単位で減量する</td></tr>
</table>
FT4：Free thyroxine：遊離サイロキシン
</td></tr>
<tr><td>組入れ基準</td><td>
(1) 選択基準
治験担当医師は、以下の基準をすべて満たす者を被験者として選択した。
1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
2) 「TSH 産生下垂体腫瘍の診断の手引き（平成 22 年度改訂）」に従い、治験担当医師が TSH 産生下垂体腫瘍の「確実例」又は「ほぼ確実例」に該当すると診断した患者
3) TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行が困難な患者（周術期のリスク低減のため術前に薬物治療により甲状腺機能の改善を図る必要があると判断された患者を含む）、手術を希望しない患者、又は術後に腫瘍が残存している患者

(2) 除外基準
治験担当医師は、以下の基準のいずれかに抵触する者は被験者から除外した。
1) ソマトスタチンアナログに対する過敏症を有する患者
2) 症候性の胆石症を有する患者
3) 本登録前検査日の 1 週以内*にオクトレオチド酢酸塩注射液を使用した患者
4) 本登録前検査日の 8 週以内*に持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤を使用した患者
5) 本登録前検査日の 8 週以内*に下垂体腫瘍に対する手術を施行した患者
6) 本登録前検査日の 52 週以内*に下垂体腫瘍に対する放射線治療を施行した患者
7) 本登録前検査日の 8 週以内*に他の治験薬又は未承認医薬品を投与された患者
8) 本治験実施計画書で併用が禁止された薬剤又は治療法を、同意取得日から最終観察時**までの間に使用しなければならない患者
9) 悪性腫瘍を合併している患者
10) 本登録前検査でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）が基準値上限の 2.5 倍以上の患者
11) 本登録前検査で血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者
12) アルコール依存症若しくは薬物乱用が認められる、又はその既往を有する患者
13) 妊娠若しくは授乳中の患者、又は妊娠していることが疑われる患者
14) 妊娠可能な女性のうち、同意取得日から最終観察時**までの間、適切な避妊に合意が得られない患者
15) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
組入れ基準（続き）	*：　本登録前検査日の指定期間前の同一曜日の翌日以降と定義した。 **：　承認時まで本剤の投与を継続した被験者は承認後検査時まで、治験を中止した被験者は中止後検査時まで、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術を施行後に本剤を再開しなかった被験者は手術前検査時までと定義した。
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 血中 TSH 濃度、血中遊離トリヨードサイロニン（free triiodothyronine：FT3）濃度、血中遊離サイロキシン（free thyroxine：FT4）濃度 2) 副次評価項目 i) 下垂体腫瘍サイズ［磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）検査又はコンピュータ連動断層撮影（computed tomography：CT）検査］ ii) TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘） 3) 探索的評価項目 i) 他の血中内分泌ホルモン濃度［成長ホルモン（growth hormone：GH）、プロラクチン（prolactin：PRL）、副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone：ACTH）、卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone：FSH）、黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）、インスリン様成長因子-I（insulin-like growth factor -I：IGF-I）、コルチゾール、エストラジオール（女性のみ実施）、テストステロン（男性のみ実施）］ ii) ホルター心電図（心拍数、不整脈） (2) 安全性 1) 有害事象 2) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） 3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重 4) 標準 12 誘導心電図 5) 腹部（胆嚢）エコー 6) 抗ランレオチド抗体 (3) 薬物動態 1) 血清中ランレオチド濃度（トラフ）
統計手法	(1) 解析対象集団 ・ FAS（有効性評価項目の主要解析対象集団）： 本登録された被験者のうち、本剤の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団 ・ PPS（有効性評価項目の副次解析対象集団）： FAS のうち治験実施計画書からの大きな逸脱のある被験者を除いた集団 ・ 薬物動態解析対象集団（薬物動態評価項目の主要解析対象集団）： 本登録された被験者のうち、投与後の薬物動態評価が存在する被験者の集団 ・ 安全性解析対象集団（安全性評価項目の主要解析対象集団）： 本登録された被験者のうち、本剤の投与が一度でもあり投与後の安全性評価が存在する被験者の集団

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	(2) 有効性の解析 1) 主要評価項目 主要評価項目である、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度について以下の解析を行った。 ・ 本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 4、8、12、16、20、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 12 週ごと、及び最終時**、以下同様）での測定値について、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、最小値、最大値、上側四分位点、及び下側四分位点、以下同様）を、被験者全体及び本剤投与開始後の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の有無別で算出し、推移図（中央値、平均値＋標準誤差、及び平均値＋標準偏差）を作成した。 ・ ベースラインから各評価時点までの変化量及び変化率について、記述統計量を被験者全体及び本剤投与開始後の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の有無別で算出し、推移図（平均値＋標準偏差）を作成した。 ・ ベースライン及び最終時**の測定値について、その変化量を目視できるよう両時点を線で結び、ベースラインでの測定値が大きい順に被験者ごとに図示した。また、本剤投与開始後の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の有無別で、同様に図示した。 ベースライン及び各評価時点での各基準値の正常範囲内である被験者数を、被験者全体及び本剤投与開始後の TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の有無別で集計した。 2) 副次評価項目 i）下垂体腫瘍サイズ［MRI 検査（又は CT 検査）］ ・ 本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 12、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 24 週ごと、及び最終時**、以下同様）での測定値の記述統計量を算出した。 ・ ベースラインから各評価時点までの変化率について、記述統計量を算出し、経時推移図（平均値＋標準偏差）を作成した。 ii）TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘）について a.及び b.の解析を行い、臨床症状 7 項目（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害）及び臨床症状 6 項目（発汗増加、下痢、発熱、無力症、便秘、頭痛）について b.の解析を行った。 a. 本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 4、8、12、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 24 週ごと、及び最終時**）における臨床症状の被験者数を程度ごと（なし、軽度、中等度、又は重度）に集計し、グラフで図示した。 b. 臨床症状の程度を 0～3 にスコア化［なし（0）～重度（3）］し、各臨床症状スコア及び合計スコアを算出した。ある時点でいずれか一つの臨床症状スコアに欠測値が存在する被験者については、その時点の合計スコアを算出しなかった。ベースライン及び各評価時点での各臨床症状スコア及び合計スコアについて、記述統計量を算出した。

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	3) 探索的評価項目 i）他の血中内分泌ホルモン濃度［GH、PRL、ACTH、FSH、LH、IGF-I、コルチゾール、エストラジオール（女性のみ実施）、テストステロン（男性のみ実施）］ 本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 4、8、12、16、20、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 12 週ごと、及び最終時**）での測定値の記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、中央値、最小値、及び最大値、以下同様）を算出した。 ii）心拍数（ホルター心電図） 本登録前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 12、24 週後、及び最終時**）での測定値の記述統計量を算出した。また、被験者ごとに睡眠時の心拍数平均値****の記述統計量を算出した。 *：　本剤投与開始後に TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術を施行後に本剤を再開した被験者のみ実施することとした。 **：　本項では、本剤投与開始 52 週後までの各被験者での最終評価時点（中止した被験者は中止時）を「最終時」とした。 ***：　術前投与患者については手術前検査を「最終時」とし、長期投与患者については延長フェーズ内の最終評価時点（中止した被験者は中止時）を「最終時」とした。 ****：睡眠時間は、入眠時は切り上げ、起床時は切り捨てで算出した。例えば 22:30～5:30 の場合、23:00～5:00 を睡眠時間とし算出した。心拍数は、該当時間の心拍数を合計し、睡眠時間で割った。 (3) 薬物動態の解析 ・　血清中ランレオチド濃度について、本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 4、8、12、16、20、24 週後、以下同様）での測定値の記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何標準偏差、及び幾何変動係数、以下同様）を算出した。 ・　開始用量 90 mg が継続投与された期間 *における血清中ランレオチド濃度について、ベースライン及び各評価時点での測定値の記述統計量を算出した。 ・　開始用量 90 mg が継続投与された期間 *における血清中ランレオチド濃度について、ベースライン及び各評価時点での測定値の記述統計量を、抗薬物抗体陰性被験者 **及び抗薬物抗体陽性被験者 ***ごとに算出した。 *：　治験期間を通して開始用量 90 mg から投与量の変更を行わなかった被験者についてはベースラインから本剤投与開始 24 週後、途中で投与量の変更を行った被験者についてはベースラインから変更した用量を投与する直前の採血時点までとした。 **：　評価フェーズの全時点で抗ランレオチド抗体が陰性と判定された被験者 ***：評価フェーズで 1 時点でも抗ランレオチド抗体が陽性と判定された被験者

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	(4) 安全性の解析 1) 有害事象 本治験では、本剤投与開始時から本剤の最終投与の規定来院日（休薬した場合を含む）の 6 週後の同一曜日までに、被験者に認められたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾病、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、及びバイタルサインの測定値の異常変動を有害事象とした。また、本剤を投与する前に認められた事象（徴候、症状、疾病）については、投与前と比べて本剤投与開始後に悪化したと判断される場合を有害事象とした。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J version 22.0 で読み替えた。 有害事象及び副作用について、下記の分類で、器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Term：PT）を用いて、発現例数、発現割合、発現件数（各有害事象発現前の直近の投与量ごとの集計では、発現例数、投与量ごとの発現割合、発現件数）を集計した。 ・ 重篤度 ・ 2 名以上に発現した事象（有害事象のみ） ・ 重症度 ・ 発現時期 ・ 治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った事象 ・ 特に注目すべき事象 2) 臨床検査 連続変数の項目は、本登録前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 12 週後、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 24 週ごと、以下同様）での測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値、以下同様）を算出した。 カテゴリー変数の項目は、評価時点ごとに集計した。また、ベースラインと各評価時点のクロス集計を行った。なお、測定値が定量下限値以下のデータは定量下限値として集計に含めた。 3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重 本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 4、8、12、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 24 週ごと）の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。 4) 腹部（胆嚢）エコー 胆石有無、胆泥有無について、本登録前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 24 週ごと）でのカテゴリー集計を行った。また、ベースラインと各評価時点のクロス集計を行った。 5) 抗ランレオチド抗体 本剤投与開始前検査（ベースライン）及び各評価時点（本剤投与開始 4、8、12、16、20、24 週後、手術前検査*、P0 週検査*、以後 24 週ごと）での抗体の有無（陽性・陰性）について集計した。また、ベースラインと各評価時点のクロス集計を行った。 *：本剤投与開始後に TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術を施行後に本剤を再開した被験者のみ実施することとした。
検査・観察項目及び時期	表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 のとおり

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
治験実施期間	2018 年 1 月 22 日（最も早い同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最も遅い本剤投与開始 52 週後観察日） なお、本治験は承認取得まで継続中である。
実施医療機関	15 施設（日本）

表 2.7.6.1-2 検査・観察項目及び時期

項目		治験期間																		
		同意取得	前観察期間			治験薬投与期間[6]														承認後検査又は中止後検査又は手術前検査[7]
						評価フェーズ							延長フェーズ							
			仮登録	本登録前検査	本登録	0週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	以降	
許容範囲			※1	※2		※3	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	※4
来院		○[3]		○[3]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4週ごと	○
同意取得		○																		
症例登録			○		○															
被験者背景調査		○		○		○														
治験薬投与						○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4週ごと	
採血	内分泌学検査[1]			○		○	○	○	○	○	○	○			○			○	12週ごと	○
	血液学的検査[1]			○					○			○						○	24週ごと	○
	血液生化学的検査[1]			○					○			○						○	24週ごと	○
	抗ランレオチド抗体検査[1]					○	○	○	○	○	○	○						○	24週ごと	○
	血清中ランレオチド濃度測定[1]					○	○	○	○	○	○	○								○[8]
採尿	尿検査[1]			○[4]					○			○						○	24週ごと	○
下垂体MRI検査（又はCT検査）			←		→	[5]			○			○						○	24週ごと	○
TSH産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状評価[1]						○	○	○	○			○						○	24週ごと	○
ホルター心電図検査[2]				○					○			○								○[8]
腹部（胆嚢）エコー検査				○								○						○	24週ごと	○
血圧・脈拍数・体重測定[1]						○	○	○	○			○						○	24週ごと	○
標準12誘導心電図検査[1]						○	○		○			○						○	24週ごと	○
有害事象			←																	→

※1 ：文書による同意取得を治験担当医師が確認した日の 2 週後の同一曜日までに仮登録を実施することとした。
※2 ：仮登録後かつ本登録前検査実施の条件を満たした日の 6 週後の同一曜日までに本登録前検査を実施することとした。
※3 ：本登録前検査の 6 週後の同一曜日までに本剤の投与を開始することとした。以降、本剤の投与開始日を許容範囲の起点とすることとした。
※4 ：本剤の最終投与の規定来院日（休薬した場合を含む）を起点として、6 週後の同一曜日までに実施することとした。
なお、手術前検査は本剤投与開始 3 週後の同一曜日以降に実施することとした。

1) 本剤投与日の観察・検査項目は本剤投与前に実施することとした。

2) 来院日から翌日まで、24 時間以上測定することとした。
3) 同意取得日と本登録前検査日は同日を可とすることとした。
4) 妊娠可能な女性の場合は、尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピンも測定することとした。
5) 仮登録後かつ本登録前検査実施の条件を満たした日から、本剤投与開始までに実施することとした。
6) 本剤の投与により甲状腺機能の改善を認める、又は腫瘍の縮小を認めるなどにより、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術がより安全に、より確実に施行できると治験担当医師が判断した場合は、本剤の投与を終了し手術前検査を実施できることとした。
7) 規定の観察・検査項目を可能な限り実施することとした。
8) 評価フェーズ期間内の中止後検査時又は手術前検査時のみ実施することとした。

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 9-3］

表 2.7.6.1-3 観察・検査項目及び実施時期（TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術施行後に本剤の投与を再開する場合）

項目		同意取得	治験期間								
			治験薬投与期間 5)								承認後検査又は中止後検査又は手術前検査 6)
			延長フェーズ								
			P0週	P4週	P8週	P12週	P16週	P20週	P24週	以降	
許容範囲			※1	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	±7日	※2
来院		○ 4)	○ 4)	○	○	○	○	○	○	4週ごと	○
同意取得		○									
被験者背景調査			○								
治験薬投与			○	○	○	○	○	○	○	4週ごと	
採血	内分泌学検査 1)		○			○			○	12週ごと	○
	血液学的検査 1)		○						○	24週ごと	○
	血液生化学的検査 1)		○						○	24週ごと	○
	抗ランレオチド抗体検査 1)		○						○	24週ごと	○
採尿	尿検査 1)		○						○	24週ごと	○
下垂体MRI検査（又はCT検査） 2)			○						○	24週ごと	○
TSH産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状評価 1)			○						○	24週ごと	○
腹部（胆嚢）エコー検査 2)			○						○	24週ごと	○
血圧・脈拍数・体重測定 1)			○						○	24週ごと	○
標準12誘導心電図検査 1)			○						○	24週ごと	○
有害事象 3)			←	—	—	—	—	—	—	—	→

※1 ：本剤投与開始後に施行した TSH 産生下垂体腫瘍の術後に甲状腺機能の改善又は腫瘍サイズのコントロールが必要と治験担当医師が判断した場合は、手術施行から 8 週間後の同一曜日以降、24 週間後の同一曜日までに、本剤投与再開前検査（P0 週検査）を実施し、本剤の投与を再開することができることとした。本剤の投与を再開した場合は、本剤投与再開日を以降の許容範囲の起点とすることとした。

※2 ：本剤の最終投与の規定来院日（休薬した場合を含む）を起点として、6 週後の同一曜日までに実施することとした。

1) 本剤投与日の観察・検査項目は本剤投与前に実施することとした。
2) P0 週検査時のみ、本剤投与前に実施することとした。
3) 手術施行前の本剤の最終投与の規定来院日（休薬した場合を含む）の 6 週後の同一曜日から本剤投与再開時までに発現した事象は有害事象として取り扱わないこととした。有害事象は本剤投与再開時から収集することとした。

4) 本剤投与再開のための同意取得日と P0 週検査日は同日を可とすることとした。
5) 本剤の投与により甲状腺機能の改善を認める、又は腫瘍の縮小を認めるなどにより、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術がより安全に、より確実に施行できると治験担当医師が判断した場合は、本剤の投与を終了し手術前検査を実施することができることとした。
6) 規定の観察・検査項目を可能な限り実施することとした。

出典：［5.3.5.2-1-2 国内 301 試験 表 9-4］

2.7.6.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示す。

同意を取得した被験者 13 名全例が、仮登録及び本登録を実施し、本剤を投与された。治験を中止した被験者はいなかった。本剤を投与された被験者 13 名のうち、術前投与患者は 6 名、長期投与患者は 7 名であった。術前投与患者は、6 名全例で本剤による甲状腺機能の改善及び TSH 産生下垂体腫瘍の縮小を認め、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術を施行できると治験担当医師が判断し、本剤の投与を終了した。TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術施行後、本剤の投与を再開した被験者はいなかった。長期投与患者は、7 名全例が評価フェーズを完了して延長フェーズに移行した後、52 週後までの投与を完了し、本剤の投与を継続中である（20[redacted] 年[redacted]月時点）。

表 2.7.6.1-4　被験者の内訳（同意を取得した被験者）

	ITM-014 (N=13) n (%)
Ineligible for pre-registration	0 (0.0)
Ineligible for registration	0 (0.0)
Subjects registration	13 (100.0)
Subjects receiving Investigational Drug in evaluation phase	13 (100.0)
Subjects transferred to operation in evaluation phase	6 (46.2)
Subjects completed for evaluation phase	13 (100.0)
Subjects withdrawn in evaluation phase	0 (0.0)
Subjects receiving Investigational Drug in extension phase	7 (53.8)
Subjects withdrawn in extension phase	0 (0.0)

Calculation of percentages based on the number of subjects obtaining informed consent.
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 10-2]

表 2.7.6.1-5　被験者の内訳（本登録された被験者）

	ITM-014 (N=13) n (%)
Extension phase	
Number of subjects continued	7 (53.8)
Subjects transferred to operation in evaluation phase	6 (46.2)
Number of subjects discontinued	0 (0.0)
Reason for discontinuation	
Adverse event	0 (0.0)
Death	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Physician decision	0 (0.0)
Withdrawal by subject	0 (0.0)
Lack of Efficacy	0 (0.0)
Other	0 (0.0)

Calculation of percentages based on the number of analysis population.
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 10-3]

本登録された被験者 13 名のうち、治験実施計画書から逸脱した被験者は 3 名であった。その内訳は、来院日に関する逸脱 1 名（T13-001：[redacted]）、併用薬又は併用療法に関する逸脱 2 名（T07-001：[redacted]、T13-001：[redacted]）、臨床検査に関する逸脱 1 名（T06-001：[redacted]）、及び治験実施手順に関する逸脱 1 名（T13-001：[redacted]）であった。

FAS、薬物動態解析対象集団、及び安全性解析対象集団には 13 名を、PPS には 11 名を採用した。PPS から除外した被験者は、併用制限薬を使用した 2 名（T07-001 及び T13-001）であった。1 名（T07-001）は、重篤な有害事象（「心タンポナーデ」）の治療のため併用制限薬（ドパミン塩酸塩）を単回投与した。1 名（T13-001）は、合併症「バセドウ病」の治療のため併用制限薬（チアマゾール）を継続投与した。

併用制限薬を新たに使用した 2 名のうち 1 名（T13-001）は併用制限薬を継続投与したため、有効性評価への影響を考慮し本剤投与開始 24 週後以降（併用制限薬使用以降）の有効性データをすべて不採用とした。

2.7.6.1.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

FAS の人口統計学及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-6 に示す。

年齢（平均値 ± 標準偏差）は 52.7 ± 15.9 歳であり、男性が 38.5%（5/13 名）、女性が 61.5%（8/13 名）であった。

診断から同意取得までの期間（平均値 ± 標準偏差）は 39.59 ± 54.73 ヵ月であり、8 名が 1 年未満に、5 名が 3 年以上前に診断されていた。ベースラインの血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値（最小値～最大値）は、それぞれ 3.49（0.74～10.2） μIU/mL、5.12（4.11～18.50）pg/mL、及び 2.25（1.35～6.61）ng/dL（基準値：それぞれ 0.500～5.00 μIU/mL、2.30～4.30 pg/mL、及び 0.90～1.70 ng/dL）であり、下垂体腫瘍サイズ（体積）の中央値（最小値～最大値）は 1.14（0.2～81.8） cm^3 であった。原疾患に対する前治療の内訳は、薬剤ありの被験者が 23.1%（3/13 名：1 名はオクトレオチド酢酸塩、1 名はヨウ化カリウム、並びに 1 名はオクトレオチド酢酸塩、ヒドロコルチゾン、及びチアマゾールを使用）、手術ありの被験者が 15.4%（2/13 名）、及び手術以外の療法ありの被験者が 7.7%（1/13 名：TSH 産生下垂体腫瘍に対する放射線治療）であった。既往歴は 46.2%（6/13 名）、合併症は 100.0%（13/13 名）が有していた。合併症のうち、最も多かったのは「高血圧」［38.5%（5/13 名）］であり、次いで「不眠症」及び「喘息」［いずれも 23.1%（3/13 名）］であった。その他、原疾患に関連する合併症として、「先端巨大症」を 2 名（T04-001 及び T13-001）、「血中成長ホルモン増加」を 1 名（T12-001）、「バセドウ病」を 1 名（T13-001）に認めた。

PPS の結果も FAS の結果と同様であった。

表 2.7.6.1-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	ITM-014 (N=13)
Age (years) [a]	
n	13
Mean (SD)	52.7 (15.9)
Median	55.0
Min, Max	24, 77
Age (n[%])	
< 65	10 (76.9)
65 <=	3 (23.1)
Sex (n[%])	
Male	5 (38.5)
Female	8 (61.5)
Ethnic (n[%])	
Hispanic or Latino	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	13 (100.0)
Race (n[%])	
Asian	13 (100.0)
Black / African American	0 (0.0)
Caucasian / White	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Weight (kg) (n[%]) [c]	
n	13
Mean (SD)	60.20 (11.96)
Median	58.70
Min, Max	37.8, 78.6
eGFR (mL/min/1.73m^2) [b]	
n	13
Mean (SD)	99.31 (26.81)
Median	93.29
Min, Max	61.3, 137.9
eGFR (mL/min/1.73m^2) (Category) (n[%]) [b]	
90 <= (Normal)	7 (53.8)
60 <= < 90 (Mild)	6 (46.2)
30 <= < 60 (Moderate)	0 (0.0)
< 30 (Severe)	0 (0.0)
Time since diagnosis (months)	
n	13
Mean (SD)	39.59 (54.73)
Median	8.81
Min, Max	0.5, 169.9
Time since diagnosis (n[%]) [d]	
< 1 year	8 (61.5)
1 year <= < 3 years	0 (0.0)
3 years <=	5 (38.5)
TSH (Immunohistochemistry) (n[%])	
Positive	7 (53.8)
Negative	0 (0.0)
Unknown	6 (46.2)

表 2.7.6.1-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	ITM-014 (N=13)
TSH value (uIU/mL) [c)]	
n	13
Mean (SD)	4.7871 (3.1988)
Median	3.4900
Min, Max	0.742, 10.200
FT3 value (pg/mL) [c)]	
n	13
Mean (SD)	6.478 (3.795)
Median	5.120
Min, Max	4.11, 18.50
FT4 value (ng/dL) [c)]	
n	13
Mean (SD)	2.494 (1.343)
Median	2.250
Min, Max	1.35, 6.61
Alpha subunit (Immunohistochemistry) (n[%])	
Positive	2 (15.4)
Negative	0 (0.0)
Unknown	11 (84.6)
GH (Immunohistochemistry) (n[%])	
Positive	7 (53.8)
Negative	0 (0.0)
Unknown	6 (46.2)
PRL (Immunohistochemistry) (n[%])	
Positive	4 (30.8)
Negative	3 (23.1)
Unknown	6 (46.2)
ACTH (Immunohistochemistry) (n[%])	
Positive	1 (7.7)
Negative	5 (38.5)
Unknown	7 (53.8)
FSH (Immunohistochemistry) (n[%])	
Positive	0 (0.0)
Negative	6 (46.2)
Unknown	7 (53.8)
LH (Immunohistochemistry) (n[%])	
Positive	0 (0.0)
Negative	6 (46.2)
Unknown	7 (53.8)
sstr (Immunohistochemistry) (n[%]) [e)]	
Positive	2 (15.4)
Negative	0 (0.0)
Unknown	11 (84.6)
Previous Medications for TSH secreting pituitary adenoma (n[%])	
Yes	3 (23.1)
No	10 (76.9)

表 2.7.6.1-6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	ITM-014 (N=13)
Previous Therapies (operation) for TSH secreting pituitary adenoma (n[%])	
Yes	2 (15.4)
No	11 (84.6)
Previous Therapies (except for operation) for TSH secreting pituitary adenoma (n[%])	
Yes	1 (7.7)
No	12 (92.3)
Syndrome of resistance to thyroid hormone (n[%])	
Yes	0 (0.0)
No	4 (30.8)
Unknown	9 (69.2)
Anti-thyroid autoantibody (n[%])	
Yes	1 (7.7)
No	10 (76.9)
Unknown	2 (15.4)
Previous medical history (n[%])	
Yes	6 (46.2)
No	7 (53.8)
Complication (n[%])	
Yes	13 (100.0)
No	0 (0.0)
Size of pituitary tumor (cm^3) [c)]	
n	13
Mean (SD)	8.30 (22.23)
Median	1.14
Min, Max	0.2, 81.8
Knosp (n[%])	
0	2 (15.4)
1	9 (69.2)
2	1 (7.7)
3	0 (0.0)
4	1 (7.7)
Not Evaluable	0 (0.0)

Calculation of percentages based on N.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
a）Age at informed consent
b）eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 * $sCr^{-1.094}$ * $age^{-0.287}$ * (0.739 if Female)
c）The values before starting the administration of the Investigational Drug
d）Time since diagnosis (year) = (starting administration day - diagnosed day) / 365
e）sstr: Somatostatin receptor
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-3］

2.7.6.1.3　治験薬の投与状況

本剤の投与状況を表 2.7.6.1-7 に示す。

本剤を投与した 13 名の曝露期間（投与回数×4 週間）の平均値は約 8 ヵ月であった（平均値 ± 標準偏差：31.9 ± 23.3 週間、中央値：51.1 週間、及び最小値～最大値：4 週間～54 週間）。

計画された用法・用量は「投与量は本剤投与開始 12 週後（4 回目）までは 1 回の投与当たりランレオチドとして 90 mg とし、本剤投与開始 16 週後（5 回目）以降は、用量調節基準（表 2.7.6.1-1）に従い本剤の投与量を上限 120 mg、下限 60 mg とし適宜増減する」であった。術前投与患者では、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術が施行できると治験担当医師が判断し治験薬の投与を終了するまでを投与期間とし、最短で 3 週間、最長で 24 週間とした。

13 名全例（100.0%）が計画された用法・用量での投与を完了した。このうち 8 名は 90 mg の投与を継続し、4 名は 60 mg に減量し、1 名は 120 mg に増量した。90 mg を継続した 8 名のうち、6 名が術前投与患者であった。6 名のうち 4 名は本剤 90 mg を 4 週間（1 回）投与後に投与を終了し、残る 2 名は本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後に投与を終了した。60 mg に減量した 4 名はいずれも長期投与患者であり、3 名は本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後、本剤 60 mg を 36 週間（9 回）投与し、残る 1 名は本剤 90 mg を 48 週間（12 回）投与後、本剤 60 mg を 4 週間（1 回）投与した。また、60 mg に減量後 90 mg に増量した被験者はいなかった。1 名（T06-001）は、本剤投与開始 12 週後以降の血中 FT4 濃度が基準値上限を超えたが、胃腸障害に関連する有害事象が同時期に発現したため、本剤投与開始 16 週後から 44 週後まで増量せず、90 mg の投与維持が判断された。その後、本剤投与開始 48 週後に 120 mg に増量した。本剤 90 mg の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 22.8 ± 19.6 週間（中央値：16.0 週間、最小値～最大値：4 週間～52 週間）、60 mg の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 28.0 ± 16.0 週間（中央値：36.0 週間、最小値～最大値：4 週間～36 週間）、120 mg の曝露期間の平均値は 4.0 週間（中央値：4.0 週間、最小値～最大値：4 週間～4 週間）であった。

評価フェーズの期間中に、2 名の被験者が併用制限薬を使用した［T07-001：重篤な有害事象（「心タンポナーデ」）の治療としてドパミン塩酸塩（ドパミン作動薬）を使用、T13-001：本剤投与開始 20 週後に、バセドウ病が発覚したためチアマゾール（抗甲状腺薬）を使用］。この 2 名は PPS から除外した（2.7.6.1.1 項）。

表 2.7.6.1-7　本剤の投与状況（FAS）

	ITM-014 (N=13)
Frequency of Correct Administration	
n	13
Mean (SD)	4.2 (2.3)
Median	6.0
Min, Max	1, 6
Compliance Rate (%) [a)]	
n	13
Mean (SD)	100.00 (0.00)
Median	100.00
Min, Max	100.0, 100.0
Total Dose (mg)	
n	13
Mean (SD)	650.8 (473.8)
Median	900.0
Min, Max	90, 1200
Treatment Duration (weeks) [b)]	
n	13
Mean (SD)	27.9 (23.3)
Median	47.1
Min, Max	0, 50
Exposure Duration (weeks) [c)]	
n	13
Mean (SD)	31.9 (23.3)
Median	51.1
Min, Max	4, 54
Exposure Duration per dose (weeks) [d)]	
60 mg	
n	4
Mean (SD)	28.0 (16.0)
Median	36.0
Min, Max	4, 36
90 mg	
n	13
Mean (SD)	22.8 (19.6)
Median	16.0
Min, Max	4, 52
120 mg	
n	1
Mean (SD)	4.0 (-)
Median	4.0
Min, Max	4, 4

a）Compliance Rate (%) = Frequency of Correct Administration / Frequency of Prescribed Administration * 100

b）Treatment Duration (weeks) = (Date of the Last Administration - Date of the First Administration + 1) / 7

c）Exposure Duration (weeks) = Treatment Duration + 4

d）Exposure Duration per dose (weeks) = Frequency of Administration of each dose * 4

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-5］

2.7.6.1.4　有効性の結果

長期投与患者では、「本剤投与開始 52 週後までの最終時」は有効性のデータが存在する「本剤投与開始 48 週後」の時点で評価した。

2.7.6.1.4.1　主要評価項目

1 名の被験者（T13-001）で、ベースラインの血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が他の被験者と比較して大きく異なったため、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度は平均値ではなく中央値で評価した。

（1）測定値

1）被験者全体

被験者全体（FAS）について、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値を表 2.7.6.1-8 及び図 2.7.6.1-1 に示す。

被験者全体（13 名）では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（下側四分位点～上側四分位点）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、16、20、24、36、48 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.49（2.72～7.08）、1.90（1.22～3.74）、2.13（1.30～4.07）、2.05（1.34～3.64）、2.15（1.78～5.02）、1.97（1.77～3.39）、3.15（2.23～5.29）、2.96（2.25～3.45）、2.97（2.04～3.35）、及び 2.01（0.61～3.13）μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 5.12（4.70～6.43）、3.61（2.76～4.08）、3.49（2.94～4.54）、3.55（2.57～4.41）、3.30（3.09～4.49）、3.41（3.26～4.62）、3.79（3.09～4.38）、3.19（2.82～3.96）、3.36（3.05～3.86）、及び 3.33（2.70～3.86） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 2.25（1.85～2.71）、1.29（1.23～1.87）、1.43（1.29～1.68）、1.33（1.18～1.72）、1.28（1.08～2.55）、1.26（1.17～2.55）、1.34（1.29～1.47）、1.19（1.12～1.61）、1.16（1.04～1.48）、及び 1.23（1.18～1.58） ng/dL であった。被験者全体では、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、以降本剤投与開始 52 週後までの最終時まで、評価フェーズ（24 週時）までと同様に基準範囲内を維持した。

表 2.7.6.1-8 血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値（被験者全体）（FAS）

Parameter (Unit)	Observed value at visit								
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
TSH value (uIU/mL)									
Pre dose	13	4.7871	3.1988	0.8872	0.742	2.7200	3.4900	7.0800	10.200
Week 4	13	2.6394	2.4873	0.6899	0.042	1.2200	1.9000	3.7400	7.540
Week 8	9	2.9401	2.4161	0.8054	0.071	1.3000	2.1300	4.0700	8.090
Week 12	9	2.3801	1.7552	0.5851	0.029	1.3400	2.0500	3.6400	5.690
Week 16	7	2.8160	1.9062	0.7205	0.012	1.7800	2.1500	5.0200	5.410
Week 20	7	2.5080	1.7855	0.6749	0.006	1.7700	1.9700	3.3900	5.780
Week 24	6	3.7083	2.1097	0.8613	1.410	2.2300	3.1450	5.2900	7.030
Week 36	6	3.6000	2.3444	0.9571	1.770	2.2500	2.9550	3.4500	8.220
Week 48	6	3.6633	2.4999	1.0206	2.010	2.0400	2.9700	3.3500	8.640
Final point	13	2.3292	2.4090	0.6681	0.006	0.6120	2.0100	3.1300	8.640
FT3 value (pg/mL)									
Pre dose	13	6.478	3.795	1.052	4.11	4.700	5.120	6.430	18.50
Week 4	13	4.394	3.164	0.877	2.56	2.760	3.610	4.080	14.60
Week 8	9	5.238	5.299	1.766	2.31	2.940	3.490	4.540	19.20
Week 12	9	4.803	4.339	1.446	2.26	2.570	3.550	4.410	16.10
Week 16	7	5.150	4.344	1.642	2.83	3.090	3.300	4.490	14.90
Week 20	7	5.689	5.586	2.111	3.01	3.260	3.410	4.620	18.30
Week 24	6	3.888	1.086	0.443	2.68	3.090	3.785	4.380	5.61
Week 36	6	3.433	0.839	0.342	2.59	2.820	3.190	3.960	4.85
Week 48	6	3.562	0.969	0.396	2.45	3.050	3.355	3.860	5.30
Final point	13	4.526	4.236	1.175	2.29	2.700	3.330	3.860	18.30

表 2.7.6.1-8　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値（被験者全体）（FAS）（続き）

Parameter (Unit)	Observed value at visit								
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
FT4 value (ng/dL)									
Pre dose	13	2.494	1.343	0.372	1.35	1.850	2.250	2.710	6.61
Week 4	13	1.765	0.934	0.259	1.10	1.230	1.290	1.870	4.44
Week 8	9	1.976	1.434	0.478	1.12	1.290	1.430	1.680	5.61
Week 12	9	2.154	2.100	0.700	0.85	1.180	1.330	1.720	7.53
Week 16	7	1.909	1.427	0.539	0.95	1.080	1.280	2.550	4.91
Week 20	7	2.087	1.757	0.664	1.02	1.170	1.260	2.550	5.90
Week 24	6	1.543	0.701	0.286	0.91	1.290	1.335	1.470	2.92
Week 36	6	1.452	0.573	0.234	1.05	1.120	1.190	1.610	2.55
Week 48	6	1.388	0.556	0.227	1.03	1.040	1.155	1.480	2.47
Final point	13	1.758	1.311	0.363	1.03	1.180	1.230	1.580	5.90

μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-7］

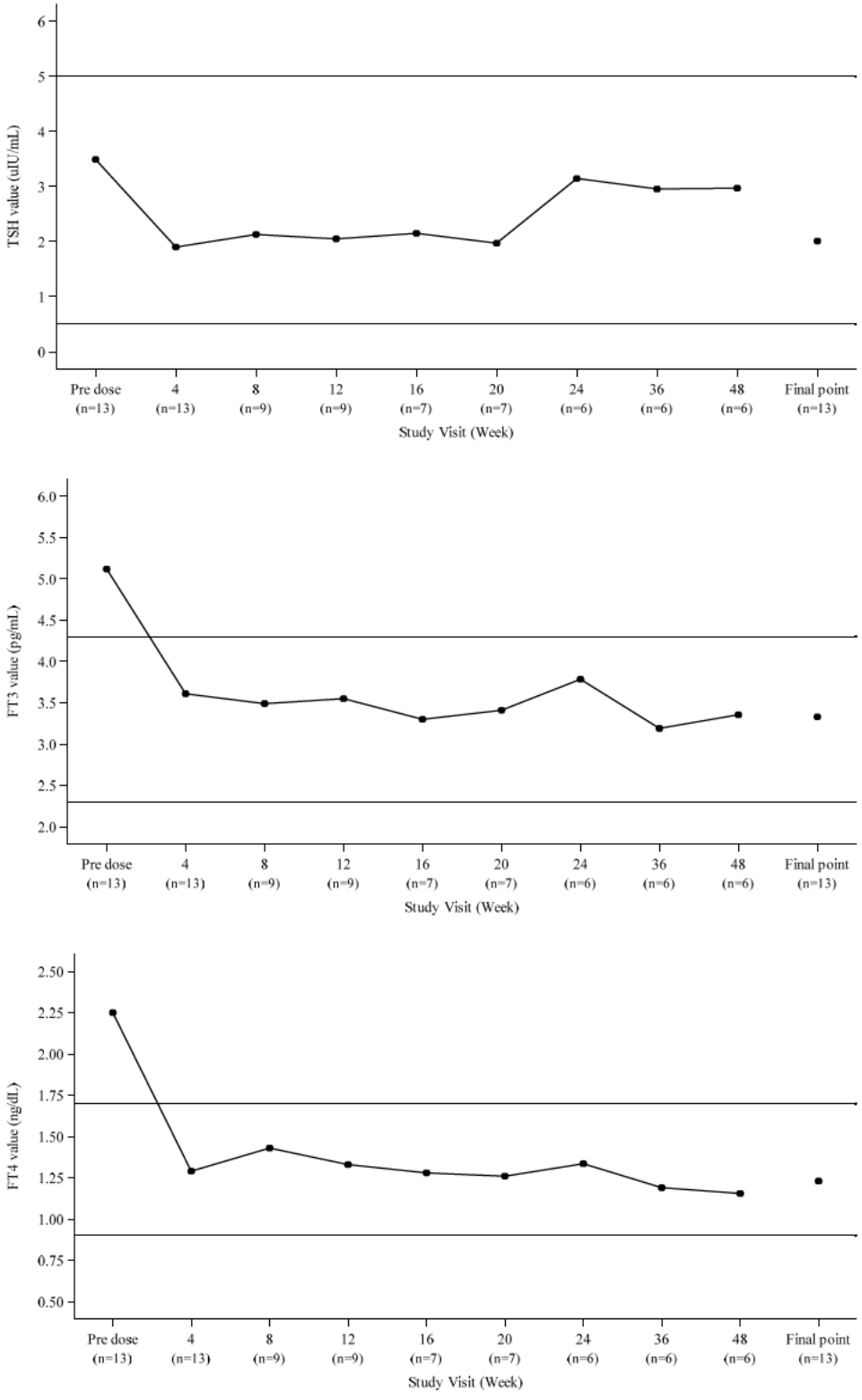


図 2.7.6.1-1　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の推移（被験者全体）（中央値）（FAS）

Dashed lines for serum TSH, serum FT3 and serum FT4 indicate the upper and lower limit of the reference range of serum TSH, serum FT3 and serum FT4.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　図 11-1］

2）術前投与患者

術前投与患者（FAS）について、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値を表 2.7.6.1-9 及び図 2.7.6.1-2 に示す。

術前投与患者（6/13 名）は、いずれも本剤投与開始 16 週後までに本剤の投与を終了したため、本剤投与開始 16 週後以降の結果を有する被験者はいなかった。術前投与患者での血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.59（1.52～10.20）、1.25（0.04～5.05）、1.19（1.07～1.30）、0.98（0.61～1.34）、及び 0.76（0.04～5.05） μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 5.80（4.70～8.24）、3.02（2.56～4.98）、2.90（2.31～3.49）、2.92（2.29～3.55）、及び 2.99（2.29～4.98） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 2.44（1.88～3.03）、1.43（1.21～1.98）、1.37（1.12～1.62）、1.45（1.18～1.72）、及び 1.34（1.18～1.98） ng/dL であった。術前投与患者では、被験者全体と同様、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認めた。血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、手術施行前の最終時で基準範囲内であった。

表 2.7.6.1-9　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値（術前投与患者）（FAS）

Operation	Observed value at visit						
Parameter (Unit) / Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max
Operation							
Yes							
TSH value (uIU/mL)							
Pre dose	6	4.7833	3.2370	1.3215	1.520	3.5900	10.200
Week 4	6	1.5783	1.7828	0.7278	0.042	1.2500	5.050
Week 8	2	1.1850	0.1626	0.1150	1.070	1.1850	1.300
Week 12	2	0.9760	0.5148	0.3640	0.612	0.9760	1.340
Week 16	0	-	-	-	-	-	-
Week 20	0	-	-	-	-	-	-
Week 24	0	-	-	-	-	-	-
Week 36	0	-	-	-	-	-	-
Week 48	0	-	-	-	-	-	-
Final point	6	1.3822	1.8404	0.7513	0.042	0.7565	5.050
FT3 value (pg/mL)							
Pre dose	6	6.015	1.269	0.518	4.70	5.800	8.24
Week 4	6	3.372	0.940	0.384	2.56	3.020	4.98
Week 8	2	2.900	0.834	0.590	2.31	2.900	3.49
Week 12	2	2.920	0.891	0.630	2.29	2.920	3.55
Week 16	0	-	-	-	-	-	-
Week 20	0	-	-	-	-	-	-
Week 24	0	-	-	-	-	-	-
Week 36	0	-	-	-	-	-	-
Week 48	0	-	-	-	-	-	-
Final point	6	3.195	0.968	0.395	2.29	2.990	4.98
FT4 value (ng/dL)							
Pre dose	6	2.418	0.436	0.178	1.88	2.435	3.03
Week 4	6	1.523	0.341	0.139	1.21	1.425	1.98
Week 8	2	1.370	0.354	0.250	1.12	1.370	1.62
Week 12	2	1.450	0.382	0.270	1.18	1.450	1.72
Week 16	0	-	-	-	-	-	-
Week 20	0	-	-	-	-	-	-
Week 24	0	-	-	-	-	-	-
Week 36	0	-	-	-	-	-	-
Week 48	0	-	-	-	-	-	-
Final point	6	1.438	0.309	0.126	1.18	1.340	1.98

μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-8］

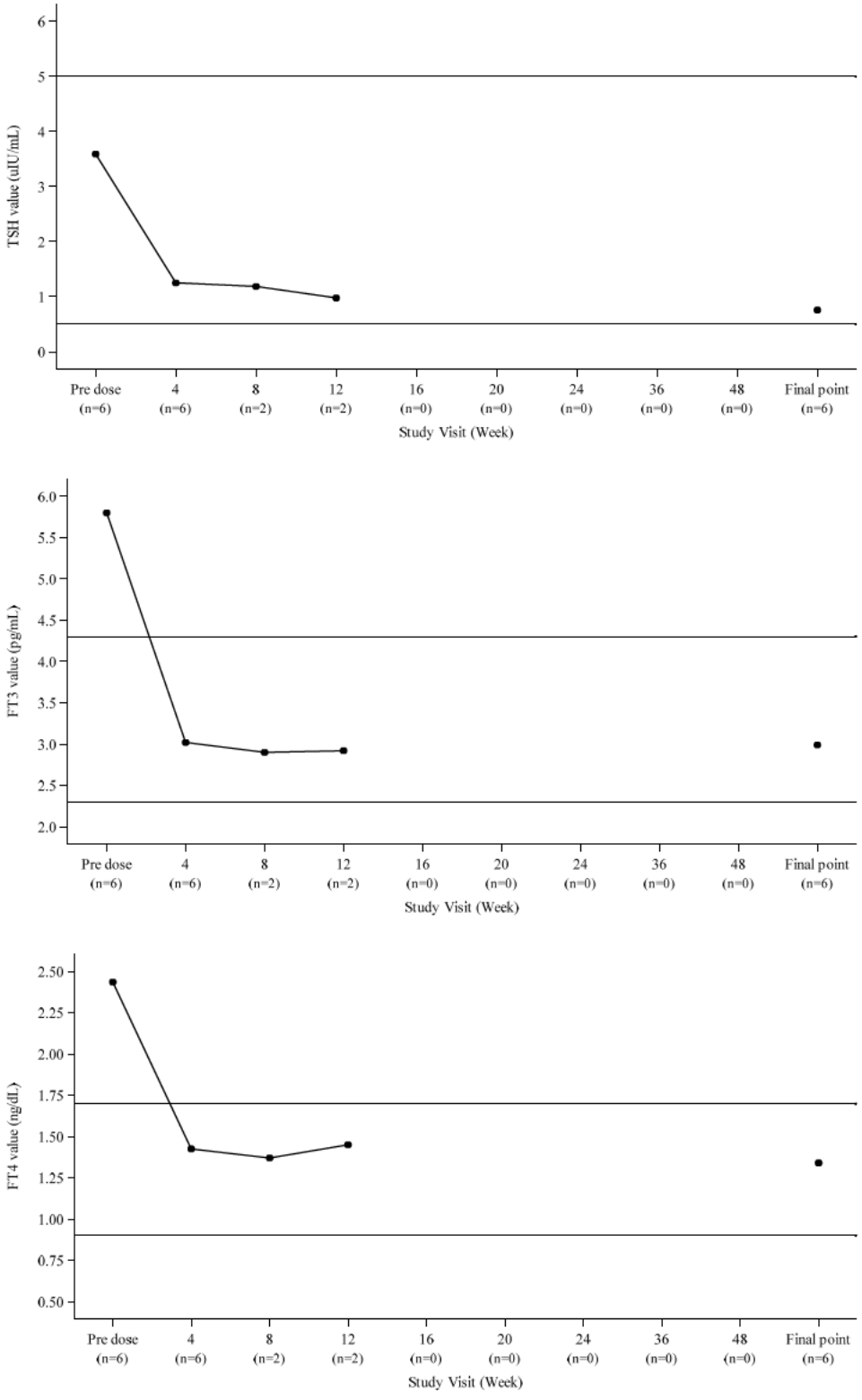


図 2.7.6.1-2　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の推移
（術前投与患者）（中央値）（FAS）

Dashed lines for serum TSH, serum FT3 and serum FT4 indicate the upper and lower limit of the reference range of serum TSH, serum FT3 and serum FT4.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　図 11-2］

3）長期投与患者

長期投与患者（FAS）について、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値を表 2.7.6.1-10 及び図 2.7.6.1-3 に示す。

長期投与患者（7/13 名）では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（最小値～最大値）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、16、20、24、36、48 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.08（0.74～10.20）、2.36（0.10～7.54）、2.88（0.07～8.09）、2.41（0.03～5.69）、2.15（0.01～5.41）、1.97（0.01～5.78）、3.15（1.41～7.03）、2.96（1.77～8.22）、2.97（2.01～8.64）、及び 2.81（0.01～8.64） μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 4.86（4.11～18.50）、3.89（2.73～14.60）、4.05（2.81～19.20）、3.68（2.26～16.10）、3.30（2.83～14.90）、3.41（3.01～18.30）、3.79（2.68～5.61）、3.19（2.59～4.85）、3.36（2.45～5.30）、及び 3.38（2.45～18.30） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 1.85（1.35～6.61）、1.29（1.10～4.44）、1.43（1.12～5.61）、1.33（0.85～7.53）、1.28（0.95～4.91）、1.26（1.02～5.90）、1.34（0.91～2.92）、1.19（1.05～2.55）、1.16（1.03～2.47）、及び 1.22（1.03～5.90） ng/dL であった。長期投与患者では、ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、以降本剤投与開始 48 週後まで基準範囲内を維持した。

表 2.7.6.1-10　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値（長期投与患者）（FAS）

Operation	Observed value at visit						
Parameter (Unit) / Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	Median	Max
Operation							
No							
TSH value (uIU/mL)							
Pre dose	7	4.7903	3.4253	1.2946	0.742	3.0800	10.200
Week 4	7	3.5489	2.7630	1.0443	0.102	2.3600	7.540
Week 8	7	3.4416	2.5414	0.9606	0.071	2.8800	8.090
Week 12	7	2.7813	1.7941	0.6781	0.029	2.4100	5.690
Week 16	7	2.8160	1.9062	0.7205	0.012	2.1500	5.410
Week 20	7	2.5080	1.7855	0.6749	0.006	1.9700	5.780
Week 24	6	3.7083	2.1097	0.8613	1.410	3.1450	7.030
Week 36	6	3.6000	2.3444	0.9571	1.770	2.9550	8.220
Week 48	6	3.6633	2.4999	1.0206	2.010	2.9700	8.640
Final point	7	3.1409	2.6681	1.0084	0.006	2.8100	8.640
FT3 value (pg/mL)							
Pre dose	7	6.876	5.202	1.966	4.11	4.860	18.50
Week 4	7	5.270	4.164	1.574	2.73	3.890	14.60
Week 8	7	5.906	5.915	2.236	2.81	4.050	19.20
Week 12	7	5.341	4.843	1.830	2.26	3.680	16.10
Week 16	7	5.150	4.344	1.642	2.83	3.300	14.90
Week 20	7	5.689	5.586	2.111	3.01	3.410	18.30
Week 24	6	3.888	1.086	0.443	2.68	3.785	5.61
Week 36	6	3.433	0.839	0.342	2.59	3.190	4.85
Week 48	6	3.562	0.969	0.396	2.45	3.355	5.30
Final point	7	5.667	5.640	2.132	2.45	3.380	18.30
FT4 value (ng/dL)							
Pre dose	7	2.559	1.854	0.701	1.35	1.850	6.61
Week 4	7	1.973	1.241	0.469	1.10	1.290	4.44
Week 8	7	2.149	1.602	0.605	1.12	1.430	5.61
Week 12	7	2.356	2.375	0.898	0.85	1.330	7.53
Week 16	7	1.909	1.427	0.539	0.95	1.280	4.91
Week 20	7	2.087	1.757	0.664	1.02	1.260	5.90
Week 24	6	1.543	0.701	0.286	0.91	1.335	2.92
Week 36	6	1.452	0.573	0.234	1.05	1.190	2.55
Week 48	6	1.388	0.556	0.227	1.03	1.155	2.47
Final point	7	2.033	1.779	0.672	1.03	1.220	5.90

μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-9］

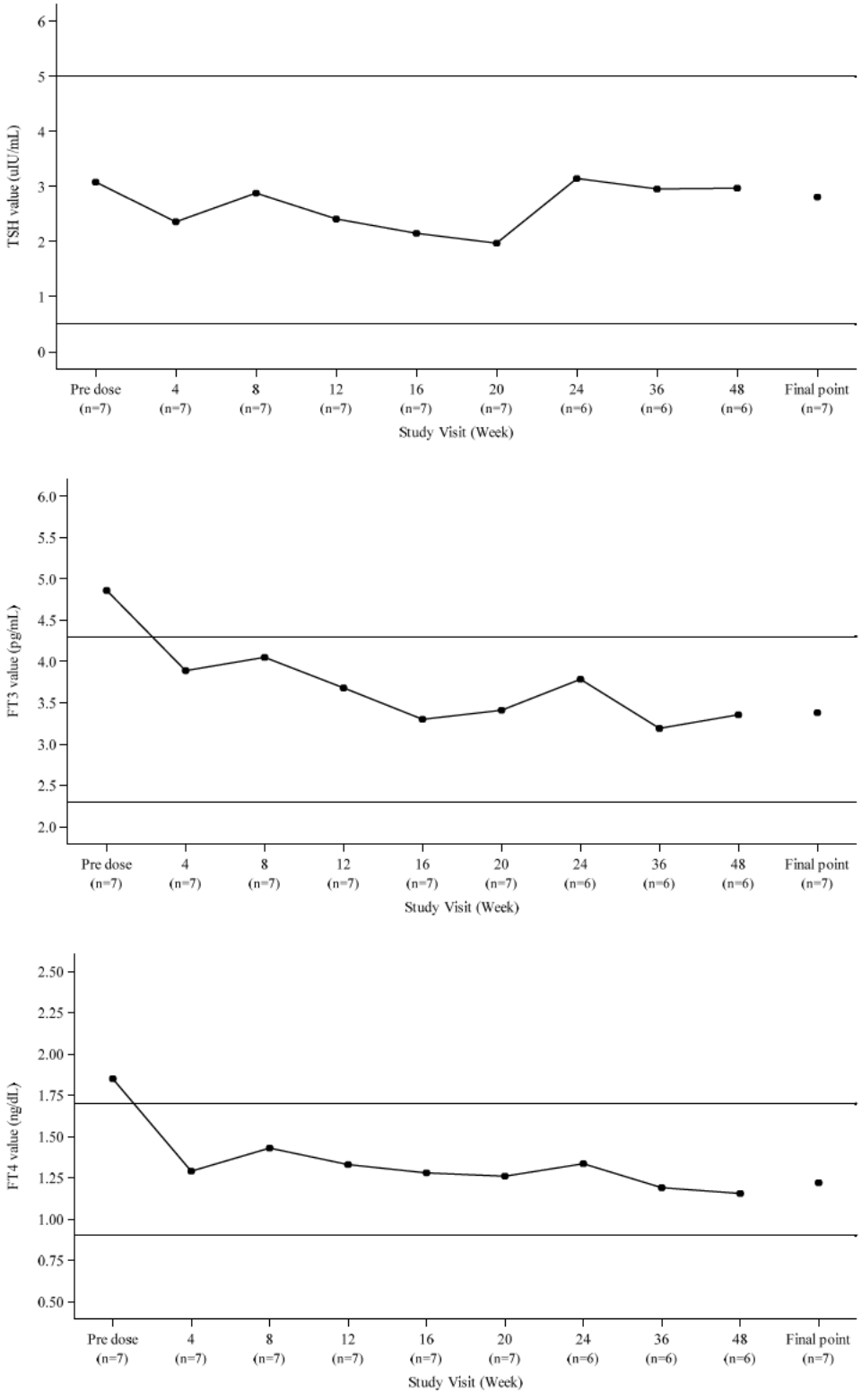


図 2.7.6.1-3　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の推移（長期投与患者）（中央値）（FAS）

Dashed lines for serum TSH, serum FT3 and serum FT4 indicate the upper and lower limit of the reference range of serum TSH, serum FT3 and serum FT4.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　図 11-3］

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の測定値の結果は、PPS でも FAS の結果と同様の傾向を示した。

（2）基準範囲内であった被験者の割合

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の基準値は、それぞれ 0.500～5.00 μIU/mL、2.30～4.30 pg/mL、及び 0.90～1.70 ng/dL である。

1）被験者全体

被験者全体（FAS）について、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度がそれぞれ基準範囲内であった被験者の割合を表 2.7.6.1-11 に、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の、被験者ごとのベースラインと本剤投与開始 52 週後までの最終時の測定値を図 2.7.6.1-4 に示す。

被験者全体（13 名）では、本剤投与開始 52 週後までの最終時に血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合は、それぞれ 61.5%、69.2%、及び 76.9%であった。

血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時で 1/13 名（7.7%）及び 9/13 名（69.2%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で 8 名増加し、評価フェーズ（24 週時）までの最終時の 6 名［5.3.5.2-1、ITM-014T-301 試験　評価フェーズ（24 週間）の結果（評価資料）］（以下同様）から 2 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時で 2/13 名（15.4%）及び 10/13 名（76.9%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で 8 名増加し、評価フェーズ（24 週時）までの最終時の 8 名増加を維持した。

表 2.7.6.1-11　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合（被験者全体）（FAS）

Parameter	ITM-014	
Reference Range	Overall	
Study Visit	N	n (%)
TSH (uIU/mL)		
0.500 <= <= 5.00		
Pre dose	13	8 (61.5)
Week 4	13	7 (53.8)
Week 8	9	7 (77.8)
Week 12	9	7 (77.8)
Week 16	7	4 (57.1)
Week 20	7	5 (71.4)
Week 24	6	4 (66.7)
Week 36	6	5 (83.3)
Week 48	6	5 (83.3)
Final point	13	8 (61.5)
FT3 (pg/mL)		
2.30 <= <= 4.30		
Pre dose	13	1 (7.7)
Week 4	13	10 (76.9)
Week 8	9	6 (66.7)
Week 12	9	4 (44.4)
Week 16	7	5 (71.4)
Week 20	7	5 (71.4)
Week 24	6	3 (50.0)
Week 36	6	5 (83.3)
Week 48	6	5 (83.3)
Final point	13	9 (69.2)
FT4 (ng/dL)		
0.90 <= <= 1.70		
Pre dose	13	2 (15.4)
Week 4	13	9 (69.2)
Week 8	9	7 (77.8)
Week 12	9	5 (55.6)
Week 16	7	5 (71.4)
Week 20	7	5 (71.4)
Week 24	6	5 (83.3)
Week 36	6	5 (83.3)
Week 48	6	5 (83.3)
Final point	13	10 (76.9)

n = Number of subjects within the reference range for the indicated parameter; Calculation of percentages based on N.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-10］

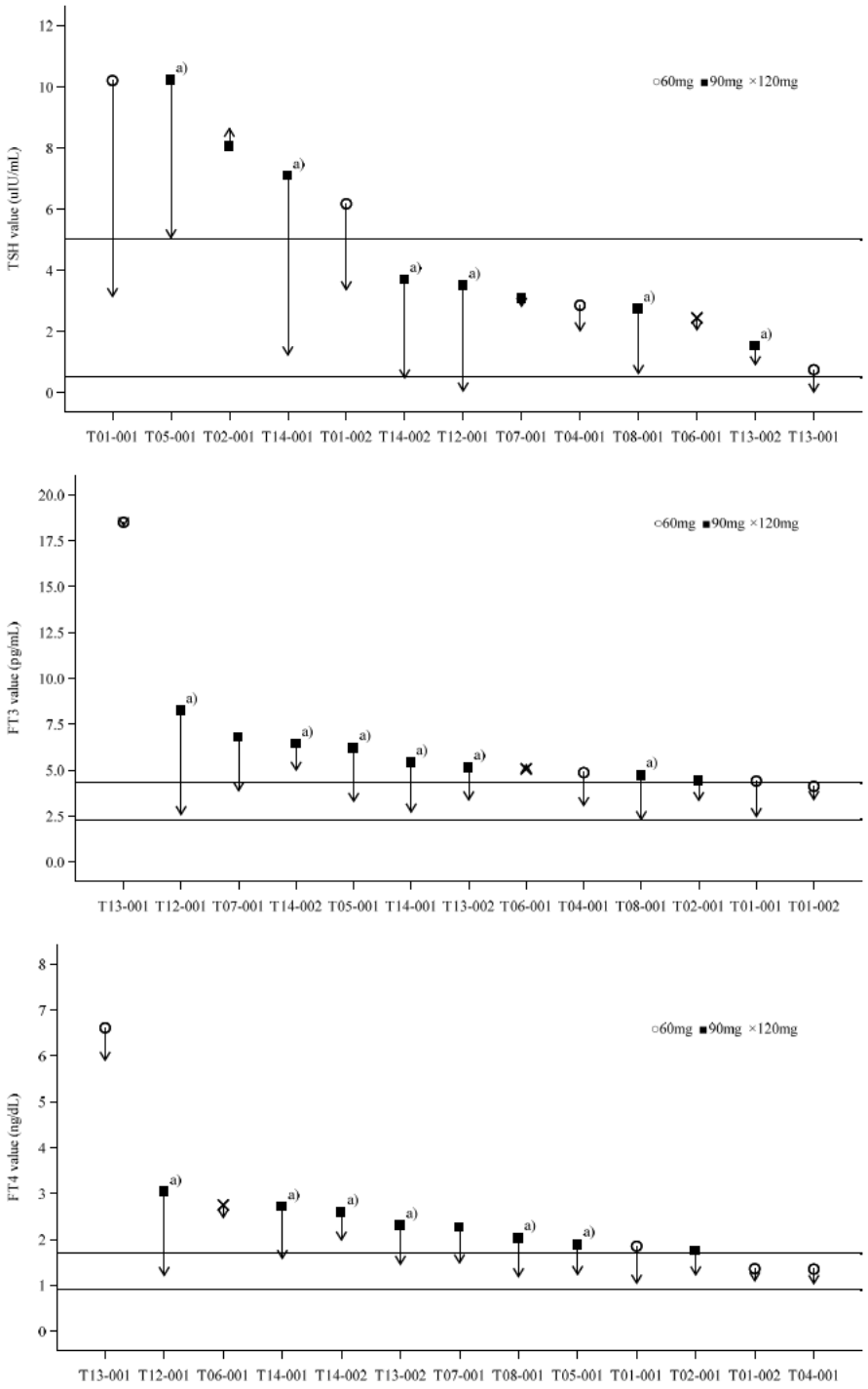


図 2.7.6.1-4　被験者ごとの血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度のベースラインと最終時の測定値（被験者全体）（FAS）

The doses indicated are the Lanreotide doses at the Final point.
Dashed lines for serum TSH, serum FT3 and serum FT4 indicate the upper and lower limit of the reference range of serum TSH, serum FT3 and serum FT4.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
a）Subjects with TSH-secreting pituitary adenoma surgery after the start of the administration of the Investigational Drug
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　図 11-4]

2）術前投与患者

術前投与患者（FAS）について、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度がそれぞれ基準範囲内であった被験者の割合を表 2.7.6.1-12 に、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の、被験者ごとのベースラインと最終時の測定値を図 2.7.6.1-5 に示す。

術前投与患者（6/13 名）では、最終時に血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合は、それぞれ 50.0%、66.7%、及び 83.3%であった。

血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び最終時で 0/6 名（0.0%）及び 4/6 名（66.7%）であり、ベースラインと比較して最終時で 4 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び最終時で 0/6 名（0.0%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して最終時で 5 名増加した。

表 2.7.6.1-12　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合（術前投与患者）（FAS）

Parameter	ITM-014	
Reference Range	Subjects with operation	
Study Visit	N	n (%)
TSH (uIU/mL)		
0.500 <= <= 5.00		
Pre dose	6	4 (66.7)
Week 4	6	3 (50.0)
Week 8	2	2 (100.0)
Week 12	2	2 (100.0)
Week 16	0	0 (-)
Week 20	0	0 (-)
Week 24	0	0 (-)
Week 36	0	0 (-)
Week 48	0	0 (-)
Final point	6	3 (50.0)
FT3 (pg/mL)		
2.30 <= <= 4.30		
Pre dose	6	0 (0.0)
Week 4	6	5 (83.3)
Week 8	2	2 (100.0)
Week 12	2	1 (50.0)
Week 16	0	0 (-)
Week 20	0	0 (-)
Week 24	0	0 (-)
Week 36	0	0 (-)
Week 48	0	0 (-)
Final point	6	4 (66.7)
FT4 (ng/dL)		
0.90 <= <= 1.70		
Pre dose	6	0 (0.0)
Week 4	6	4 (66.7)
Week 8	2	2 (100.0)
Week 12	2	1 (50.0)
Week 16	0	0 (-)
Week 20	0	0 (-)
Week 24	0	0 (-)
Week 36	0	0 (-)
Week 48	0	0 (-)
Final point	6	5 (83.3)

n = Number of subjects within the reference range for the indicated parameter; Calculation of percentages based on N.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-11］

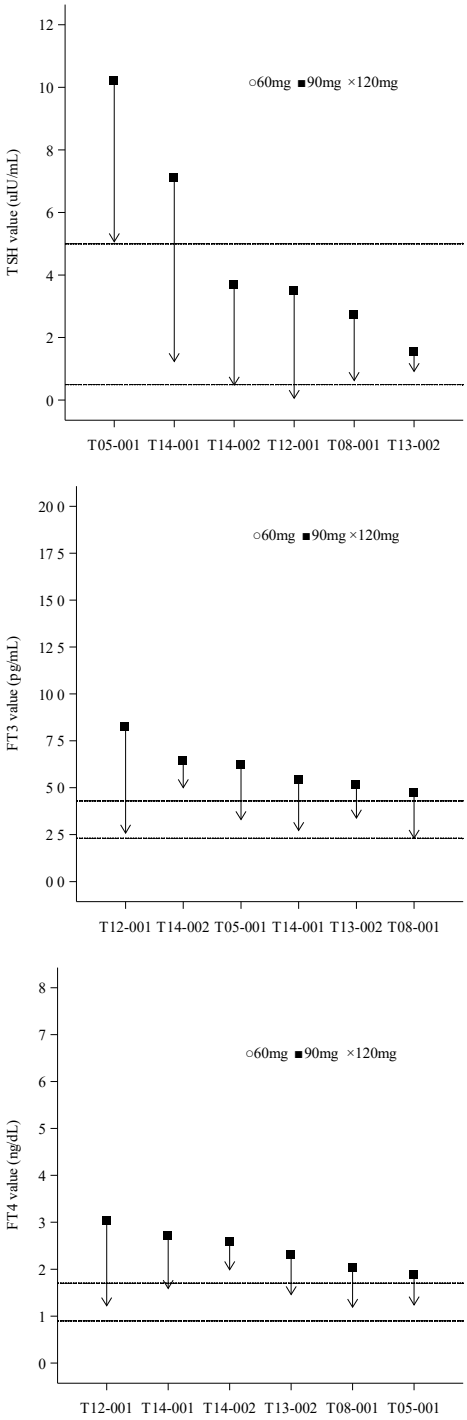


図 2.7.6.1-5　被験者ごとの血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度のベースラインと最終時の測定値（術前投与患者）（FAS）

The doses indicated are the Lanreotide doses at the Final point.
Dashed lines for serum TSH, serum FT3 and serum FT4 indicate the upper and lower limit of the reference range of serum TSH, serum FT3 and serum FT4.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　図 11-5］

3）長期投与患者

長期投与患者（FAS）について、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度がそれぞれ基準範囲内であった被験者の割合を表 2.7.6.1-13 に、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の、被験者ごとのベースラインと最終時の測定値を図 2.7.6.1-6 に示す。

長期投与患者（7/13 名）では、本剤投与開始 48 週後に血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合は、それぞれ 83.3%、83.3%、及び 83.3%であった。

血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 48 週後で 1/7 名（14.3%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 48 週後で 4 名増加し、評価フェーズ（24 週時）までの 2 名から 2 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 48 週後で 2/7 名（28.6%）及び 5/6 名（83.3%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 24 週後で 3 名増加し、評価フェーズ（24 週時）までの 3 名増加を維持した。

表 2.7.6.1-13　血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合（長期投与患者）（FAS）

Parameter	ITM-014	
Reference Range	Subjects without operation	
Study Visit	N	n (%)
TSH (uIU/mL)		
0.500 <= <= 5.00		
Pre dose	7	4 (57.1)
Week 4	7	4 (57.1)
Week 8	7	5 (71.4)
Week 12	7	5 (71.4)
Week 16	7	4 (57.1)
Week 20	7	5 (71.4)
Week 24	6	4 (66.7)
Week 36	6	5 (83.3)
Week 48	6	5 (83.3)
Final point	7	5 (71.4)
FT3 (pg/mL)		
2.30 <= <= 4.30		
Pre dose	7	1 (14.3)
Week 4	7	5 (71.4)
Week 8	7	4 (57.1)
Week 12	7	3 (42.9)
Week 16	7	5 (71.4)
Week 20	7	5 (71.4)
Week 24	6	3 (50.0)
Week 36	6	5 (83.3)
Week 48	6	5 (83.3)
Final point	7	5 (71.4)
FT4 (ng/dL)		
0.90 <= <= 1.70		
Pre dose	7	2 (28.6)
Week 4	7	5 (71.4)
Week 8	7	5 (71.4)
Week 12	7	4 (57.1)
Week 16	7	5 (71.4)
Week 20	7	5 (71.4)
Week 24	6	5 (83.3)
Week 36	6	5 (83.3)
Week 48	6	5 (83.3)
Final point	7	5 (71.4)

n = Number of subjects within the reference range for the indicated parameter; Calculation of percentages based on N.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-12］

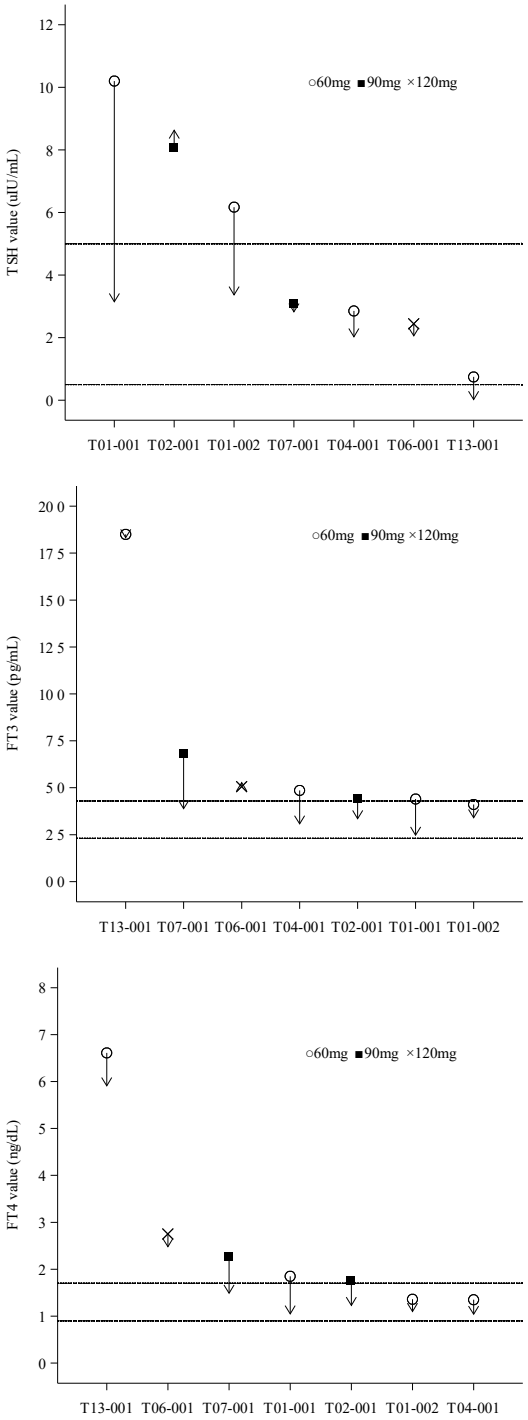


図 2.7.6.1-6　被験者ごとの血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度のベースラインと最終時の測定値（長期投与患者）（FAS）

The doses indicated are the Lanreotide doses at the Final point.
Dashed lines for serum TSH, serum FT3 and serum FT4 indicate the upper and lower limit of the reference range of serum TSH, serum FT3 and serum FT4.
μIU/mL は uIU/mL と表示した。
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　図 11-6］

血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度がそれぞれ基準範囲内であった被験

者の割合の結果は、PPS でも FAS の結果と同様の傾向を示した。

2.7.6.1.4.2　副次評価項目

2.7.6.1.4.2.1　下垂体腫瘍サイズ

下垂体腫瘍サイズの測定値及び変化率（FAS）を表 2.7.6.1-14 に、被験者ごとの下垂体腫瘍サイズを表 2.7.6.1-15 に示す。

1 名の被験者（T01-002）で、ベースラインの下垂体腫瘍サイズ（体積）が他の被験者と比較して著しく大きかったため、下垂体腫瘍サイズ（体積）の測定値は平均値ではなく中央値で評価した。

被験者全体（13 名）では、下垂体腫瘍サイズ（体積）の測定値の中央値（下側四分位点～上側四分位点）は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時でそれぞれ、1.14（0.51～3.59）及び 0.88（0.40～3.12）cm^3 であった。下垂体腫瘍サイズ（体積）のベースラインから本剤投与開始 52 週後までの最終時までの変化率の中央値（下側四分位点～上側四分位点）は、−23.82%（−38.11%～−19.78%）であった。

術前投与患者（6/13 名）では、6 名全例で下垂体腫瘍サイズ（体積）が縮小した。

長期投与患者（7/13 名）では、7 名全例で下垂体腫瘍サイズ（体積）が縮小した。評価フェーズ（24 週時）と比較して下垂体腫瘍サイズ（体積）が増大した被験者がいたが、全例でベースラインからの下垂体腫瘍サイズ（体積）の縮小が維持された。

下垂体腫瘍サイズの結果は、PPS でも FAS の結果と同様の傾向を示した。

表 2.7.6.1-14 下垂体腫瘍サイズ（FAS）

Parameter (Unit)	Observed value at visit									Percent change from baseline								
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
Pituitary																		
Long axis (mm)																		
Pre dose	13	22.80	14.44	4.00	11.7	15.35	17.67	24.86	66.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	22.31	17.30	5.77	11 1	14.34	15.46	21.63	66.2	9	-8.67	11.99	4.00	-37.8	-9.06	-4.60	-2.58	1.0
Week 24	6	24.52	19.87	8.11	12.5	13.24	17.39	22.19	64.4	6	-8.96	14.41	5.88	-28.7	-25.06	-3.15	-0.60	6.9
Week 48	6	24.04	19.17	7.82	11.4	13.38	17.01	23.18	62.3	6	-10.56	14.70	6.00	-33.1	-24.27	-4.51	-0.82	3.8
Final point	13	20.48	13.40	3.72	11.4	14.13	16.64	19.16	62.3	13	-9.32	11.68	3.24	-33.1	-9.06	-4.93	-2.10	3.8
Short axis (mm)																		
Pre dose	13	16.53	14.27	3.96	6.2	8.83	12.21	17.36	60.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	15.09	15.63	5.21	5.2	8.03	8.82	13.52	55.0	9	-14.97	7.95	2.65	-23.8	-20.11	-17.08	-9.27	0.6
Week 24	6	19.44	18.15	7.41	6.1	8.30	14.46	17.97	55.4	6	19.94	63.82	26.05	-31.1	-8.65	-0.05	12.84	146.7
Week 48	6	17.71	17.24	7.04	3.9	6.94	12.37	19.61	51.1	6	6.13	62.62	25.56	-56.2	-23.77	-10.69	12.93	125.2
Final point	13	14.99	11.87	3.29	3.9	8.82	10.87	16.76	51.1	13	-2.38	42.01	11.65	-56.2	-20.11	-10.99	0.63	125.2
Volume (cm^3)																		
Pre dose	13	8.84	22.87	6.34	0.6	1.09	1.86	3.64	84.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	9.87	23.95	7.98	0.4	0.75	0.92	3.33	73.5	9	-17.50	14.14	4.71	-42.1	-23.70	-13.86	-9.03	4.1
Week 24	6	14.51	32.16	13.13	0.3	0.72	1.34	3.27	80.1	6	-16.27	21.61	8.82	-59.4	-15.23	-7.76	-4.56	-2.9
Week 48	6	12.91	28.43	11.61	0.3	0.66	1.13	3.37	70.9	6	-23.79	17.17	7.01	-53.6	-33.08	-18.96	-10.81	-7.4
Final point	13	7.21	19.21	5.33	0.3	0.75	1.52	3.19	70.9	13	-22.78	16.81	4.66	-53.6	-33.08	-21.73	-10.81	4.1
Pituitary Tumor																		
Long axis (mm)																		
Pre dose	13	22.14	14.86	4.12	7.9	14.10	17.29	24.81	66.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	21.57	17.86	5.95	7.0	11.73	15.46	25.02	65.0	9	-9.88	12.24	4.08	-35.5	-16.79	-7.29	-0.06	1.7
Week 24	6	24.76	19.56	7.99	9.5	13.00	19.25	24.57	63.0	6	-7.27	13.19	5.38	-32.9	-8.19	-2.85	-0.80	3.9
Week 48	6	23.90	18.75	7.66	11.0	14.83	16.18	24.01	61.2	6	-8.96	11.83	4.83	-30.1	-11.99	-6.82	-3.21	5.2
Final point	13	19.87	13.82	3.83	7.0	12.31	16.75	19.95	61.2	13	-10.32	10.24	2.84	-30.1	-16.54	-9.08	-6.12	5.8
Short axis (mm)																		
Pre dose	13	16.10	14.36	3.98	5.9	7.68	12.64	18.80	59.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	14.47	16.62	5.54	2.5	5.58	8.98	14.24	55.3	9	-22.80	21.89	7.30	-60.8	-34.98	-20.41	-6.56	3.8
Week 24	6	16.06	19.49	7.96	4.1	6.06	8.94	13.13	55.2	6	-19.15	13.70	5.59	-36.1	-30.13	-20.91	-6.65	-0.2
Week 48	6	16.31	15.43	6.30	4.6	5.98	12.81	15.15	46.5	6	3.57	67.68	27.63	-31.0	-27.65	-20.97	-19.41	141.4
Final point	13	13.43	11.28	3.13	4.6	5.98	9.68	14.66	46.5	13	-8.29	47.53	13.18	-49.0	-28.30	-21.38	-11.44	141.4

表 2.7.6.1-14 下垂体腫瘍サイズ（FAS）（続き）

Parameter (Unit)	Observed value at visit									Percent change from baseline								
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
Volume (cm^3)																		
Pre dose	13	8.30	22.23	6.17	0.2	0.51	1.14	3.59	81.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Week 12	9	9.30	23.14	7.71	0.1	0.32	0.77	3.10	70.8	9	-22.40	13.47	4.49	-38.7	-35.53	-21.09	-13.88	2.1
Week 24	6	13.94	31.23	12.75	0.2	0.39	1.10	3.20	77.7	6	-19.76	22.84	9.32	-63.0	-23.16	-14.20	-5.10	1.0
Week 48	6	12.68	28.05	11.45	0.3	0.40	1.01	3.46	69.9	6	-19.77	12.66	5.17	-41.6	-23.74	-17.49	-14.60	-3.6
Final point	13	6.83	19.03	5.28	0.1	0.40	0.88	3.12	69.9	13	-27.32	13.08	3.63	-45.8	-38.11	-23.82	-19.78	-3.6

出典：［5.3.5.2-1-2 国内 301 試験 表 11-14］

表 2.7.6.1-15　被験者ごとの下垂体腫瘍サイズ（本登録された被験者）

		Pituitary Tumor					
		Volume (cm^3)					
		Analysis Visit					
Subject ID	Study Day of Surgery	Pre dose	Week 12	Week 24	Week 48	Preoperative_1	Final point
T01-001	No surgery	3.594120	3.095300	3.197280	3.463210	NA	3.463210
T01-002	No surgery	81.822600	70.766300	77.653400	69.878500	NA	69.878500
T02-001	No surgery	0.514322	0.315282	0.190475	0.300191	NA	0.300191
T04-001	No surgery	0.955507	0.773107	0.965507	0.728648	NA	0.728648
T05-001	35	1.136090	NA	NA	NA	0.900782 [b)]	0.900782
T06-001	No surgery	0.474326	0.484286	0.391984	0.402248	NA	0.402248
T07-001	No surgery	1.619380	1.277780	1.244260	1.299050	NA	1.299050
T08-001	102	8.701500	6.629000	NA	NA	ND	6.629000
T12-001	28	5.747120	NA	NA	NA	3.115020 [b)]	3.115020
T13-001	No surgery	0.399902	0.257813	0.226172 [a), b)]	0.306445 [a), b)]	NA	0.257813
T13-002	99	0.230859	0.142877	NA	NA	ND	0.142877
T14-001	27	1.606640	NA	NA	NA	0.876974 [b)]	0.876974
T14-002	34	1.078830	NA	NA	NA	0.785625 [b)]	0.785625

NA: Not applicable, ND: No Data.
a）Record excluded from analysis
b）Not selected for the Analysis Visit
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-15］

2.7.6.1.4.2.2　TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状

TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目すべて（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘）について、合計スコア（FAS）を表 2.7.6.1-16 に、症状ごとの程度（FAS）を表 2.7.6.1-17 に示す。

11 項目すべての合計スコア［平均値 ± 標準偏差（中央値）］は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時でそれぞれ 3.2 ± 2.8（3.0）及び 1.6 ± 2.1（1.0）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で低下（改善）した。合計スコアは、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）から低下（改善）した。

ベースラインで程度が中等度以上（中等度及び重度）であった臨床症状は、動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、及びびまん性甲状腺腫大であった。これらの症状について、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時に程度が中等度以上であった被験者数は、動悸で 2 名及び 1 名、頻脈で 2 名及び 1 名、発汗増加で 2 名及び 1 名、体重減少で 1 名及び 0 名、びまん性甲状腺腫大で 1 名及び 0 名であり、いずれもベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で減少した。

TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状の結果は、PPS でも FAS の結果と同様の傾向を示した。

表 2.7.6.1-16　合計スコア［TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目すべて（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘）］（FAS）

Parameter [a]	Converted total score at visit								
Study Visit	n	Mean	SD	SE	Min	25 percentile	Median	75 percentile	Max
Total Score of Clinical Symptoms [b]									
Pre dose	13	3.2	2.8	0.8	0	1.0	3.0	6.0	8
Week 4	13	2.1	1.8	0.5	0	1.0	2.0	3.0	6
Week 8	9	2.6	3.1	1.0	0	1.0	1.0	3.0	10
Week 12	9	1.8	2.3	0.8	0	0.0	1.0	2.0	7
Week 24	6	0.5	0.5	0.2	0	0.0	0.5	1.0	1
Week 48	6	0.3	0.5	0.2	0	0.0	0.0	1.0	1
Final point	13	1.6	2.1	0.6	0	0.0	1.0	3.0	7

a）The clinical symptoms include the following symptoms: Palpitation, Tachycardia, Increased sweating, Weight loss, Diffuse thyromegaly, Headache, Visual disturbance, Diarrhea, Fever, Asthenia, and Constipation.
b）Severities of Clinical Symptoms were converted to the scores as follows: None to 0, Mild to 1, Moderate to 2 and Severe to 3.
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-16］

表 2.7.6.1-17　症状ごとの程度［TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目すべて（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘）］（FAS）

Clinical Symptom		ITM-014 Severity			
Study Visit	N	None n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Palpitation					
Pre dose	13	9 (69.2)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)
Week 4	13	11 (84.6)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	8 (88.9)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Week 12	9	8 (88.9)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	12 (92.3)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Tachycardia					
Pre dose	13	9 (69.2)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0.0)
Week 4	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	8 (88.9)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Week 12	9	8 (88.9)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
Increased sweating					
Pre dose	13	9 (69.2)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)
Week 4	13	9 (69.2)	3 (23.1)	1 (7.7)	0 (0.0)
Week 8	9	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)
Week 12	9	7 (77.8)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
Week 24	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)

表 2.7.6.1-17　症状ごとの程度［TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目すべて（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘）］（FAS）（続き）

Clinical Symptom Study Visit		ITM-014 Severity			
	N	None n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Weight loss					
Pre dose	13	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0.0)
Week 4	13	11 (84.6)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diffuse thyromegaly					
Pre dose	13	6 (46.2)	6 (46.2)	1 (7.7)	0 (0.0)
Week 4	13	8 (61.5)	4 (30.8)	1 (7.7)	0 (0.0)
Week 8	9	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0.0)
Week 12	9	6 (66.7)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	9 (69.2)	4 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache					
Pre dose	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4	13	9 (69.2)	4 (30.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	5 (55.6)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	9	7 (77.8)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	11 (84.6)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visual disturbance					
Pre dose	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea					
Pre dose	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	7 (77.8)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fever					
Pre dose	13	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	9	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.1-17　症状ごとの程度［TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目すべて（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘）］（FAS）（続き）

Clinical Symptom Study Visit		ITM-014 Severity			
	N	None n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Asthenia					
Pre dose	13	11 (84.6)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4	13	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	9	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation					
Pre dose	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 4	13	11 (84.6)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 8	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 12	9	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 24	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Week 48	6	6 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Final point	13	11 (84.6)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 11-17］

2.7.6.1.4.3　探索的評価項目

2.7.6.1.4.3.1　他の血中内分泌ホルモン濃度［GH、PRL、ACTH、FSH、LH、IGF-I、コルチゾール、エストラジオール（女性のみ実施）、及びテストステロン（男性のみ実施）］

GH について、合併症（PT）として「先端巨大症」又は「血中成長ホルモン増加」を有する被験者が計 3 名含まれていたが、ベースラインでは 13 名すべてが基準範囲内であった。そのうち、本剤投与開始 52 週後までの最終時に基準範囲外となった被験者を 1 名認めたが、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった。

PRL について、ベースラインで基準範囲超の被験者を 13 名中 5 名認め、いずれも本剤投与後に低下傾向を認めたが、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった。

IGF-I について、12/13 名の被験者で本剤投与後に低下を認めたが、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなかった。

その他の項目で、治験担当医師が有害事象と判断した変動はなく、臨床上問題となる変動ではないと考えられた。

2.7.6.1.4.3.2　ホルター心電図（心拍数、不整脈）

ホルター心電図は評価フェーズ（本剤投与開始後 24 週後まで）のみ測定した。

平均心拍数は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。平均心拍数［平均値±標準偏差（中央値）］は、ベースライン及び評価フェーズの最終時でそれぞれ、81.8±13.8（81.2）及び69.7±12.2（69.2）拍／分であった。平均心拍数のベースラインから評価フェーズの最終時までの変化量が最も大きかった被験者はT14-002であり（1分間当たりの心拍数は、それぞれ105及び86拍／分。変化量は−19拍／分。24時間の総心拍数は、それぞれ約151,000及び約124,000拍、変化量は−27,000拍。）、平均心拍数の低下は、TSH産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状の結果［動悸：臨床症状スコアが2（中等度）から0（症状なし）へと低下、頻脈：臨床症状スコアが2（中等度）から1（軽度）へと低下］と一致した。

睡眠時の平均心拍数も同様の傾向を示した。

24時間のホルター心電図の測定時に計測された不整脈所見のうち、本剤投与85日目に発現したT04-001の「洞性徐脈」1件を治験担当医師が有害事象と判断した。その他に治験担当医師が有害事象と判断した所見はなかった。「洞性徐脈」1件の詳細については2.7.6.1.6.3.2（2）2）項に示す。

2.7.6.1.4.4　サブグループ解析

血中TSH濃度、血中FT3濃度、及び血中FT4濃度について、FASを対象に以下のカテゴリーでサブグループ解析した。

（1）性別
（2）年齢（65歳未満、65歳以上）
（3）治験参加前のTSH産生下垂体腫瘍に対する手術の有無
（4）併用制限薬使用の有無
（5）ソマトスタチン受容体（somatostatin receptor：sstr）発現の有無
（6）Knosp分類（0～4、評価できず）
（7）腎機能障害の程度
　1）推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）（mL/min/1.73m^2）（90以上、60以上90未満、30以上60未満、30未満）
　2）クレアチニンクリアランス（mL/min）（90以上、60以上90未満、30以上60未満、30未満）
（8）肝機能障害の程度（ベースラインのAST及びALTのいずれかが基準値上限の3倍超、いずれかが基準値上限の2倍超3倍以下、いずれかが基準値上限の1倍超2倍以下、いずれも基準値上限以下）

血中TSH濃度、血中FT3濃度、及び血中FT4濃度のサブグループ解析では、被験者全体の結果と異なる傾向を示す部分集団の存在は示唆されなかった。

2.7.6.1.5　薬物動態の結果

2.7.6.1.5.1　血清中ランレオチド濃度の解析

（1）本剤を投与された全被験者の血清中ランレオチド濃度

本剤を投与開始する前の血清中ランレオチド濃度は、すべての被験者で定量下限未満であった。本剤を投与された全被験者のランレオチドの最低血清中濃度［平均値 ± 標準偏差（被験者数）］は、本剤投与 4、8、12、16、20、及び 24 週後でそれぞれ、1.43 ± 0.95 ng/mL（13 名）、1.59 ± 1.01 ng/mL（9 名）、2.51 ± 0.90 ng/mL（9 名）、2.43 ± 1.05 ng/mL（7 名）、2.82 ± 1.61 ng/mL（7 名）、及び 3.27 ± 1.97 ng/mL（7 名）であった。

（2）本剤を開始用量 90 mg で継続投与された期間での血清中ランレオチド濃度

本剤を投与開始する前の血清中ランレオチド濃度は、すべての被験者で定量下限未満であった。本剤を開始用量 90 mg で継続投与された期間でのランレオチドの最低血清中濃度［平均値 ± 標準偏差（被験者数）］は、本剤投与 4、8、12、16、20、及び 24 週後でそれぞれ、1.43 ± 0.95 ng/mL（13 名）、1.59 ± 1.01 ng/mL（9 名）、2.51 ± 0.90 ng/mL（9 名）、2.43 ± 1.05 ng/mL（7 名）、3.80 ± 1.33 ng/mL（4 名）、及び 4.07 ± 1.14 ng/mL（4 名）であった。

（3）抗ランレオチド抗体陽性／陰性で層別したときの、本剤を開始用量 90 mg で継続投与された期間での血清中ランレオチド濃度

抗ランレオチド抗体の陰性被験者と陽性被験者のランレオチドの最低血清中濃度は、本剤投与開始 12 週後までは同様に推移した。本剤投与開始 16 週後では 1 名（T01-002）の陽性被験者の最低血清中濃度が低値を示した。当該評価時点での被験者数が 1 名と少なかったため、この最低血清中濃度の低値が抗ランレオチド抗体の発現に起因しているか否かを正確に評価することは困難だが、T01-002 の本剤投与開始 16 週後の抗体価は 4 と小さいこと、当該被験者では抗ランレオチド抗体の発現に起因すると考えられる薬効減弱や副作用を認めなかったことを踏まえ、本剤投与開始 16 週後の最低血清中濃度の低値は、抗ランレオチド抗体の発現によるものではないと推察した。

以上から、抗ランレオチド抗体の有無が本剤の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.7.6.1.6　安全性の結果

2.7.6.1.6.1　治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団は FAS と同一であるため、安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性、並びに本剤の投与状況はそれぞれ 2.7.6.1.2 項及び 2.7.6.1.3 項に示す。

2.7.6.1.6.2　有害事象

2.7.6.1.6.2.1　有害事象の概略

有害事象の要約を表 2.7.6.1-18 に示す。

有害事象は 92.3%（12/13 名）に、副作用は 92.3%（12/13 名）に発現した。重症度が高度の有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象は 23.1%（3/13 名）に発現した。治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 30.8%（4/13 名）に発現した。

表 2.7.6.1-18　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	ITM-014			
	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Any Adverse Events	3 (75.0) [17]	12 (92.3) [88]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [105]
Any Adverse Drug Reactions	3 (75.0) [12]	12 (92.3) [66]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [78]
Maximum Severity				
Mild				
Adverse Events	1 (25.0) [14]	2 (15.4) [60]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [74]
Adverse Drug Reactions	3 (75.0) [12]	5 (38.5) [54]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [66]
Moderate				
Adverse Events	2 (50.0) [3]	10 (76.9) [28]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [31]
Adverse Drug Reactions	0 (0.0) [0]	7 (53.8) [12]	0 (0.0) [0]	7 (53.8) [12]
Severe				
Adverse Events	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Adverse Drug Reactions	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Serious				
Adverse Events	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Adverse Drug Reactions	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Leading To Discontinuation, Reduction or Withdrawal				
Adverse Events	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]
Adverse Drug Reactions	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]

n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-2]

2.7.6.1.6.2.2　有害事象

有害事象の SOC、PT 別発現割合を表 2.7.6.1-19 に示す。

最も高頻度に発現した有害事象（SOC）は胃腸障害［92.3%（12/13 名）］であり、有害事象（PT）は「下痢」［76.9%（10/13 名）］であった。各有害事象発現前の直近の投与量ごとの発現割合は、本剤 120 mg では 0.0%（0/1 名）、本剤 90 mg では 92.3%（12/13 名）、本剤 60 mg では 75.0%（3/4 名）であった。

表 2.7.6.1-19　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Total	全体	3 (75.0) [17]	12 (92.3) [88]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [105]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [6]	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [9]
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Anaemia	貧血	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Headache	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Eye disorders	眼障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Corneal disorder	角膜障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [5]	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [5]
Bradycardia	徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Pericarditis	心膜炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (75.0) [10]	11 (84.6) [40]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [50]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Abnormal faeces	異常便	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Constipation	便秘	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Dental caries	齲歯	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Diarrhoea	下痢	1 (25.0) [4]	10 (76.9) [20]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [24]
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Faeces pale	白色便	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [7]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [10]
Flatulence	鼓腸	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Gastritis	胃炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Faeces soft	軟便	1 (25.0) [2]	1 (7.7) [6]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [8]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Cholelithiasis	胆石症	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Alopecia	脱毛症	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Erythema	紅斑	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Asteatosis	皮脂欠乏症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

表 2.7.6.1-19　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Limb mass	四肢腫瘤	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [15]	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [15]
Injection site induration	注射部位硬結	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Malaise	倦怠感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Administration site pruritus	投与部位そう痒感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]
Administration site induration	投与部位硬結	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Investigations	臨床検査	1 (25.0) [1]	3 (23.1) [3]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-3]

2.7.6.1.6.2.3　　2 名以上に発現した有害事象

2 名以上に発現した有害事象の SOC、PT 別発現割合を表 2.7.6.1-20 に示す。

2 名以上に発現した有害事象（PT）は、「下痢」[76.9%（10/13 名）]、「白色便」[38.5%（5/13 名）]、「上咽頭炎」、「胆石症」、及び「注射部位硬結」[いずれも 23.1%（3/13 名）]、「頭痛」、「軟便」、「注射部位そう痒感」、「倦怠感」、及び「グリコヘモグロビン増加」[いずれも 15.4%（2/13 名）] であった。

表 2.7.6.1-20　2 名以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014			
		60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Total	全体	3 (75.0) [12]	11 (84.6) [51]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [63]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Headache	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (50.0) [9]	11 (84.6) [33]	0 (0.0) [0]	11 (84.6) [42]
Diarrhoea	下痢	1 (25.0) [4]	10 (76.9) [20]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [24]
Faeces pale	白色便	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [7]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [10]
Faeces soft	軟便	1 (25.0) [2]	1 (7.7) [6]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [8]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Cholelithiasis	胆石症	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [9]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [9]
Injection site induration	注射部位硬結	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Malaise	倦怠感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Investigations	臨床検査	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-4]

2.7.6.1.6.2.4　　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象の SOC、PT 別発現割合を表 2.7.6.1-21 に示す。

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度の事象で 15.4% (2/13 名)、中等度の事象で 76.9% (10/13 名) であり、高度の事象は発現しなかった。

表 2.7.6.1-21 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014											
		Mild				Moderate				Severe			
		60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Total	全体	1 (25.0) [14]	2 (15.4) [60]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [74]	2 (50.0) [3]	10 (76.9) [28]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [31]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (25.0) [2]	0 (0.0) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [3]	1 (25.0) [1]	4 (30.8) [5]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [6]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Anaemia	貧血	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Headache	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Eye disorders	眼障害	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Corneal disorder	角膜障害	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

表 2.7.6.1-21 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014											
		Mild				Moderate				Severe			
		60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Bradycardia	徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Pericarditis	心膜炎	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (50.0) [9]	4 (30.8) [26]	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [35]	1 (25.0) [1]	7 (53.8) [14]	0 (0.0) [0]	8 (61.5) [15]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Abnormal faeces	異常便	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Constipation	便秘	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Dental caries	齲歯	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Diarrhoea	下痢	1 (25.0) [4]	5 (38.5) [12]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [16]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [8]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [8]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Faeces pale	白色便	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [7]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [10]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Flatulence	鼓腸	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Gastritis	胃炎	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Faeces soft	軟便	1 (25.0) [2]	0 (0.0) [5]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [7]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Cholelithiasis	胆石症	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

表 2.7.6.1-21 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014											
		Mild				Moderate				Severe			
		60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Alopecia	脱毛症	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Erythema	紅斑	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Asteatosis	皮脂欠乏症	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Limb mass	四肢腫瘤	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [15]	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [15]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Injection site induration	注射部位硬結	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Malaise	倦怠感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Administration site pruritus	投与部位そう痒感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Administration site induration	投与部位硬結	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Investigations	臨床検査	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

表 2.7.6.1-21 重症度別の有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014											
		Mild				Moderate				Severe			
		60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]	60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one in that worst severity.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2 国内 301 試験 表 12-5]

2.7.6.1.6.2.5　発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象を表 2.7.6.1-22 に示す。

有害事象全体の発現時期別の発現割合は、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」で 92.3%（12/13 名）、「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」で 77.8%（7/9 名）、「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」で 28.6%（2/7 名）、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」で 42.9%（3/7 名）、「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」で 14.3%（1/7 名）であり、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合が最も高かった。本剤の投与継続に伴い発現頻度が上昇する傾向を示す有害事象及び遅発性の有害事象は認めなかった。

他の発現時期と比較して「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合が高かった有害事象（PT）の「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」、「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」、及び「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」、及び「本剤投与開始 338 日後から 421 日後での発現割合（以下同様）はそれぞれ、「下痢」が 76.9%（10/13 名）、0.0%（0/9 名）、0.0%（0/7 名）、0.0%（0/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）、「白色便」が 30.8%（4/13 名）、0.0%（0/9 名）、0.0%（0/7 名）、14.3%（1/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）、「注射部位硬結」が 23.1%（3/13 名）、0.0%（0/9 名）、0.0%（0/7 名）、0.0%（0/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）、「頭痛」及び「注射部位そう痒感」がいずれも 15.4%（2/13 名）、0.0%（0/9 名）、0.0%（0/7 名）、0.0%（0/7 名）、及び 0.0%（0/7 名）であった。「白色便」を除き、いずれの有害事象も初発時期は本剤投与開始 85 日後までであった。

表 2.7.6.1-22 発現時期別の有害事象（初発の集計）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014				
		(N=13) Day 1 ~ Day 85 n (%) [m]	(N=9) Day 86 ~ Day 169 n (%) [m]	(N=7) Day 170 ~ Day 253 n (%) [m]	(N=7) Day 254 ~ Day 337 n (%) [m]	(N=7) Day 338 ~ Day 421 n (%) [m]
Total	全体	12 (92.3) [44]	7 (77.8) [15]	2 (28.6) [3]	3 (42.9) [8]	1 (14.3) [2]
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (23.1) [3]	3 (33.3) [3]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	1 (14.3) [1]
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Gingivitis	歯肉炎	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Influenza	インフルエンザ	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (7.7) [1]	2 (22.2) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Anaemia	貧血	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (7.7) [1]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Decreased appetite	食欲減退	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Nervous system disorders	神経系障害	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Headache	頭痛	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Eye disorders	眼障害	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Corneal disorder	角膜障害	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Cardiac disorders	心臓障害	2 (15.4) [2]	1 (11.1) [2]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Bradycardia	徐脈	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Pericarditis	心膜炎	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

表 2.7.6.1-22 発現時期別の有害事象（初発の集計）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014				
		(N=13) Day 1 ~ Day 85 n (%) [m]	(N=9) Day 86 ~ Day 169 n (%) [m]	(N=7) Day 170 ~ Day 253 n (%) [m]	(N=7) Day 254 ~ Day 337 n (%) [m]	(N=7) Day 338 ~ Day 421 n (%) [m]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (84.6) [19]	2 (22.2) [3]	1 (14.3) [1]	1 (14.3) [2]	0 (0.0) [0]
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Abnormal faeces	異常便	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Constipation	便秘	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Dental caries	齲歯	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Diarrhoea	下痢	10 (76.9) [10]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Faeces pale	白色便	4 (30.8) [4]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Flatulence	鼓腸	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Gastritis	胃炎	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Faeces soft	軟便	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	1 (14.3) [1]
Cholelithiasis	胆石症	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	1 (14.3) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Alopecia	脱毛症	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Erythema	紅斑	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Muscle spasms	筋痙縮	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Limb mass	四肢腫瘤	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

表 2.7.6.1-22 発現時期別の有害事象（初発の集計）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014				
		(N=13) Day 1 ~ Day 85 n (%) [m]	(N=9) Day 86 ~ Day 169 n (%) [m]	(N=7) Day 170 ~ Day 253 n (%) [m]	(N=7) Day 254 ~ Day 337 n (%) [m]	(N=7) Day 338 ~ Day 421 n (%) [m]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5) [8]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Injection site induration	注射部位硬結	3 (23.1) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (14.3) [1]	0 (0.0) [0]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Malaise	倦怠感	1 (7.7) [1]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Administration site pruritus	投与部位そう痒感	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Administration site induration	投与部位硬結	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Investigations	臨床検査	1 (7.7) [1]	3 (33.3) [3]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0 (0.0) [0]	2 (22.2) [2]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0 (0.0) [0]	1 (11.1) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term in the multiple periods is counted as one in the earliest period.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets]; Calculation of percentages based on N.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：［5.3.5.2-1-2 国内 301 試験 表 12-6］

2.7.6.1.6.2.6　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の SOC、PT 別発現割合を表 2.7.6.1-23 に示す。

副作用は 92.3%（12/13 名）に発現した。最も高頻度に発現した副作用（SOC）は胃腸障害［84.6%（11/13 名）］であり、副作用（PT）は「下痢」［76.9%（10/13 名）］であった。2 名以上に発現した副作用（PT）は、「下痢」［76.9%（10/13 名）］、「白色便」［38.5%（5/13 名）］、「胆石症」及び「注射部位硬結」［いずれも 23.1%（3/13 名）］、並びに「頭痛」、「軟便」、「注射部位そう痒感」、「倦怠感」、及び「グリコヘモグロビン増加」［いずれも 15.4%（2/13 名）］であった。重症度別の副作用の発現割合は、軽度の事象で 38.5%（5/13 名）、中等度の事象で 53.8%（7/13 名）であり、高度の事象は発現しなかった。発現時期別の副作用の発現割合は、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」で 92.3%（12/13 名）、「本剤投与開始 86 日後から 169 日後」で 44.4%（4/9 名）、「本剤投与開始 170 日後から 253 日後」で 14.3%（1/7 名）、「本剤投与開始 254 日後から 337 日後」で 28.6%（2/7 名）、「本剤投与開始 338 日後から 421 日後」で 14.3%（1/7 名）であり、「初回投与開始日から本剤投与開始 85 日後」の発現割合が最も高かった。本剤投与開始 52 週後までの投与継続に伴い発現頻度が上昇する傾向を示す副作用は認めなかった。

表 2.7.6.1-23　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014			
		60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Total	全体	3 (75.0) [12]	12 (92.3) [66]	0 (0.0) [0]	12 (92.3) [78]
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Anaemia	貧血	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Headache	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Bradycardia	徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [2]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (50.0) [9]	11 (84.6) [35]	0 (0.0) [0]	11 (84.6) [44]
Abnormal faeces	異常便	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Diarrhoea	下痢	1 (25.0) [4]	10 (76.9) [19]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [23]
Enterocolitis	腸炎	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Faeces pale	白色便	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [7]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [10]
Flatulence	鼓腸	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Faeces soft	軟便	1 (25.0) [2]	1 (7.7) [6]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [8]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Cholelithiasis	胆石症	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]

表 2.7.6.1-23　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=3) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=0) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Alopecia	脱毛症	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Erythema	紅斑	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Limb mass	四肢腫瘤	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [15]	0 (0.0) [0]	6 (46.2) [15]
Injection site induration	注射部位硬結	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Malaise	倦怠感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Administration site pruritus	投与部位そう痒感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]
Administration site induration	投与部位硬結	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Investigations	臨床検査	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5 3 5 2-1-2　国内 301 試験　表 12-7]

2.7.6.1.6.2.7　内因性要因別の有害事象

以下のカテゴリーで有害事象の発現割合を集計した。

（1）性別

（2）年齢（65 歳未満、65 歳以上）

（3）腎機能障害の程度

- eGFR（mL/min/1.73m^2）（90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満、30 未満）
- クレアチニンクリアランス（mL/min）（90 以上、60 以上 90 未満、30 以上 60 未満、30 未満）

（4）肝機能障害の程度（ベースラインの AST 及び ALT のいずれかが基準値上限の 3 倍超、いずれかが基準値上限の 2 倍超 3 倍以下、いずれかが基準値上限の 1 倍超 2 倍以下、いずれも基準値上限以下）

（5）糖尿病合併の有無［MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA queries：SMQ）「Hyperglycaemia/New onset diabetes mellitus（高血糖/糖尿病の発症）」に該当する合併症の有無］

（6）抗ランレオチド抗体発現の有無

内因性要因別の有害事象の解析では、被験者全体の結果と異なる傾向を示す要因の存在は示唆されなかった［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　Tables 14.3.1-2-2～8］。

2.7.6.1.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.1.6.3.1　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象を表 2.7.6.1-24 に示す。

重篤な有害事象は、全体で 23.1%（3/13 名）の被験者に発現した。重篤な副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.1-24　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014			
		60 mg (N'=4) n' (%) [m]	90 mg (N'=13) n' (%) [m]	120 mg (N'=1) n' (%) [m]	Overall (N=13) n (%) [m]
Total	全体	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：［5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-9］

重篤な有害事象の叙述を以下に示す。

本剤は治験コンビネーション製品に該当するため、重篤な有害事象の評価においては、薬物部分との因果関係評価に加えて、機械器具部分との因果関係評価及び不具合に関する情報の評価を行った。

本治験では、重篤な有害事象の因果関係の判定結果は、治験依頼者と治験責任医師ですべて同じであった。また、本治験ではいずれの有害事象も機械器具部分（手技含む）との因果関係が否定されたため、「因果関係」及び「処置」は、治験薬に関する内容を記載した。

（1）T06-001

有害事象名（PT）	急性腹症
発現日	本剤投与 96 日目
転帰日	本剤投与 113 日目
因果関係	否定できる
重症度	中等度
本剤の処置	変更せず
転帰	回復
重篤と判断した理由	入院

当該被験者は 4[redacted]歳[redacted]性であり、TSH 産生下垂体腫瘍と診断されてから同意取得までの期間は 8 ヵ月であった。既往歴（PT）は「糖尿病性ケトアシドーシス」、本剤投与開始時の合併症（PT）は「せつ」、「足部白癬」、「子宮平滑筋腫」、「膵管内乳頭粘液性腫瘍」、「薬物過敏症」、「季節性アレルギー」、「造影剤アレルギー」、「1 型糖尿病」、「喘息」、及び「皮脂欠乏症」であった。本剤投与開始後、重篤な有害事象発現時までに使用していた併用薬は、ロペラミド塩酸塩及びムコ多糖体多硫酸エステルであった。本事象発現までに、本剤 90 mg を 4 回投与した。

本剤投与 96 日目（4 回目の投与の 11 日後）、20 時 30 分頃、食後に下腹部痛、下痢、嘔気が出現し、実施医療機関の救急内科を受診した。胃腸炎の診断にて鎮痛剤投与後改善し帰宅した。本剤投与 97 日目、再度腹痛が出現し、実施医療機関の内分泌代謝内科を受診した。炎症反応上昇あり、肝障害の出現や腹部 CT 上腸管の拡張を認めた。症状は周期性であるが、再度腹痛で受診する可能性が高く、腸管の安静が必要のため入院となった。非特異性腸炎（感染性腸炎疑い）にて、禁食、維持液（補液）で経過をみることとした。本剤投与 98 日目、腹痛は軽快し、臨床症状は改善傾向であった。本剤投与 101 日目、昼食より食事を再開した。腹痛は出現しなかった。本剤投与 102 日目、食事再開後、腹部症状の増悪を認めず、退院した。本剤投与 113 日目、治験担当医師は、転帰を回復と判断した。同日、本剤 90 mg を投与した。

本剤が原因である合理的な可能性がみられないため、治験担当医師は、本事象は本剤との因果関係は関連なしと判断した。

当該被験者では、その他の有害事象（PT）として「軟便」、「注射部位硬結」、「注射部位そう痒感」、「皮脂欠乏症」、「腸炎」、「上咽頭炎」、「血中ビリルビン増加」、及び「心室性期外収縮」が発現した。

（2）T07-001

有害事象名（PT）	心臓アブレーション	心タンポナーデ
発現日	本剤投与 152 日目	本剤投与 152 日目
転帰日	本剤投与 157 日目	本剤投与 209 日目
因果関係	否定できる	否定できる
重症度	中等度	中等度
本剤の処置	変更せず	変更せず
転帰	回復	回復
重篤と判断した理由	入院	入院期間の延長

当該被験者は 6[redacted]歳[redacted]性であり、同意取得時に TSH 産生下垂体腫瘍と診断された。既往歴（PT）は「尿路結石」、本剤投与開始時の合併症（PT）は「ドライアイ」、「心室性期外収縮」、「高血圧」、「喘息」、「慢性閉塞性肺疾患」、及び「背部痛」であった。本剤投与開始後、重篤な有害事象発現時までに使用していた併用薬は制酸剤（配合剤）、ランソプラゾール、及びレバミピドであった。

本剤投与開始の約 6 年前、他院にて、心室性期外収縮多発を指摘され、β 遮断薬（メインテート）の投与を開始した。本剤投与開始の約 2 ヵ月前、TSH 産生下垂体腫瘍にて実施医療機関を紹介受診した。本剤投与開始 25 日前、気管支喘息への悪影響を懸念してメインテートの投与を中止した。本剤投与開始 13 日前、本治験のベースラインのホルター心電図にて、心室性期外収縮多発（17.8%、最大 4 連発）を認めた。本剤投与開始 7 日前、心エコーでは明らかな心機能低下を認めなかった。メインテートの投与を再開した。本剤投与 22 日目、循環器内科にてホルター心電図を再評価し、心室性期外収縮多発（27%、最大 48 連発）を認めた。メインテートを増量し、メキシレチンを追加した。本剤投与 84 日目、循環器内科にてホルター心電図を再評価し、心室性期外収縮多発（28.8%、最大 100 連発）を認めた。右室流出路起源と思われる心室性期外収縮及び持続性心室頻拍を認め、アブレーション治療の適応となり、本剤投与 151 日目、循環器内科に入院した。本剤投与 152 日目（6 回目の投与の 11 日後）、カテーテルアブレーションを施行した。有効通電できたが、心タンポナーデを生じ途中で中止した。タンポナーデはヘパリンリバースにより自然止血が得られ、一時的なカテコラミン使用により血行状態は安定し、カテコラミンなしで血圧が落ち着いた。アブレーション後、心室性期外収縮が再発しており、治療効果が不十分となっている可能性があり、入院前に中止した抗不整脈薬を再開した。本剤投与 153 日目、病棟へ転入した。保存的加療のみで、血行動態は安定していた。止血は得られており、心嚢水も拘束性障害を来すほどの貯留ではないと考えた。いまだ心室性期外収縮を認めるが、前日よりは安定してきていた。白血球数の上昇を認め、心膜炎が疑われた。本剤投与 154 日目、アブレーションのための入院期間は同日までを予定していたが、心タンポナーデを生じたため入院期間を延長した。本剤投与 155 日目、熱型安定してきており、白血球数も改善傾向であり、心膜炎は安定していた。心室性期外収縮が遷延しているが悪化を認めなかった。本剤投与 156 日目、全身状態に著変を認めなかった。本剤投与 157 日目、心エコーでは心

嚢水が少量残っているが減少傾向であった。状態安定しているため、同日退院した。本剤投与 209 日目、心エコーを実施し、回復と判断した。

本剤投与開始の約 6 年前より多発性心室性期外収縮を指摘されており、本剤投与前のホルター心電図と抗不整脈薬投与後のホルター心電図の結果で改善が認められなかったことから今回の治療を行ったため、治験担当医師は、「心臓アブレーション」は本剤との因果関係は関連なしと判断した。カテーテルアブレーション治療において、心タンポナーデは 1.3%で起こる最も頻度の高い合併症と報告されており、本剤の副作用として凝固能異常が認められないこと、ヘパリンリバースによって自然止血が認められ改善傾向に向かっていることから、治験担当医師は、「心タンポナーデ」は本剤との因果関係は関連なしと判断した。

当該被験者では、その他の有害事象（PT）として「下痢」、「上腹部痛」、「心膜炎」、及び「胃炎」が発現した。

（3）T08-001

有害事象名（PT）	低ナトリウム血症
発現日	本剤投与 109 日目
転帰日	本剤投与 113 日目
因果関係	否定できる
重症度	軽度
本剤の処置	該当せず
転帰	回復
重篤と判断した理由	入院期間の延長

当該被験者は 3[redacted]歳[redacted]性であり、TSH 産生下垂体腫瘍と診断されてから同意取得までの期間は 1 ヵ月であった。既往歴（PT）は「創傷」、本剤投与開始時の合併症（PT）は「頭痛」、「アレルギー性鼻炎」、「齲歯」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」であった。本剤投与開始後、重篤な有害事象発現時までに使用していた併用薬はロキソプロフェンナトリウム、セフカペンピボキシル塩酸塩、及びアジスロマイシンであった。

本剤投与 86 日目、TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術適応と判断され、本剤投与を一時中断し、本剤投与 102 日目に内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術（下垂体腫瘍）を予定した。本剤投与 99 日目、内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術（下垂体腫瘍）目的にて入院した。体重は 74.5 kg であった。本剤投与 102 日目、予定どおり、内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術（下垂体腫瘍）を実施した。本剤投与 103 日目、血清 Na 値（基準値：138-145 mmol/L）は 143 mmol/L、尿比重 1.007 であった。本剤投与 109 日目（4 回目の投与の 24 日後）、軽度低ナトリウム血症を認めた。血清 Na 値は 132 mmol/L、体重は 75.8 kg、尿比重は 1.013 であった。本剤投与 110 日目、低ナトリウム血症の進行を認めた。体重増加、尿比重高値のため、水分制限にて経過観察した。血清 Na 値は 125 mmol/L、体重は 76.4 kg、尿比重は 1.020 であった。

本剤投与 111 日目、低ナトリウム血症は継続していた。体重増加もいまだ認め、約 1 kg の水分貯留があると考えられた。治験担当医師は退院の延期を決定し、低 Na 血症は重篤と判断した。引き続き、水分制限にて経過観察した。血清 Na 値は 128 mmol/L、体重は 75.5 kg、尿比重は 1.012 であった。本剤投与 112 日目、血清 Na 値は 129 mmol/L、体重は 74.7 kg、尿比重は 1.002 であった。本剤投与 113 日目、低ナトリウム血症から回復と判断した。血清 Na 値は 140 mmol/L、体重は 73.6 kg、尿比重は 1.015 であった。同日、退院した。

低ナトリウム血症は内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術実施患者の 3 割程度に起こるとされており、術後の予測される経過と考えている。しかしながら、いったん退院日を確定した後に悪化をみとめ、退院日を延期としたことから、重篤な有害事象の定義（入院期間の延長）に該当すると考え、本事象を重篤と判断した。術後の予測される経過の範疇と考えているため、治験担当医師は、本事象は本剤との因果関係は関連なしと判断した。

当該被験者では、その他の有害事象（PT）として「下痢」、「頭痛」、「倦怠感」、「歯肉炎」、「投与部位硬結」、及び「貧血」が発現した。

2.7.6.1.6.3.2　他の重要な有害事象

重要な有害事象は、「治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象」及び「特に注目すべき有害事象」と定義した。

（1）治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象を表 2.7.6.1-25 に示す。

治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象は 30.8%（4/13 名）の被験者に発現した。発現した有害事象（PT）は「洞性徐脈」、「口腔咽頭不快感」、「下痢」、「筋痙縮」、「倦怠感」、及び「グリコヘモグロビン増加」であり、いずれも治験薬の減量に至った有害事象であった。

その他、T06-001 は 16 週に「軟便」及び「急性腹症」、20 週に「軟便」及び「腸炎」、24 週に「軟便」を発現した。当該被験者は本剤投与開始 12 週後以降の血中 FT4 濃度が基準値上限を超えたが、上記事象が発現したため、本剤投与開始 16 週後から 44 週後まで増量せず、90 mg の投与維持が判断された。その後、「軟便」1 件は継続していたものの、治験担当医師は増量により期待される治療効果と副作用発現のベネフィットリスクバランスを考慮した結果、本剤投与開始 48 週後に 120 mg に増量した。

表 2.7.6.1-25　治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Total	全体	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]	0 (0.0) [0]	4 (30.8) [6]
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Diarrhoea	下痢	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Malaise	倦怠感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Investigations	臨床検査	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-11]

治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の叙述を以下に示す。

1）T01-001（「グリコヘモグロビン増加」）

本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後、本剤投与 113 日目に発現した「グリコヘモグロビン増加」により、5 回目の投与時に 60 mg に減量した。当該事象の重症度は中等度であり、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該被験者は治験を継続中である。

2）T01-002（「筋痙縮」）

本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後、本剤投与 59 日目*に発現した「筋痙縮」により、5 回目の投与時に 60 mg に減量した。当該事象の重症度は中等度であり、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該被験者は治験を継続中である。

*当該事象の発現日は、発現した月は特定できたものの発現した日が不明だったため、当該発現月の初日に発現した有害事象として算出した。

3）T04-001（「洞性徐脈」）

本剤 90 mg を 48 週間（12 回）投与後、本剤投与 85 日目に発現した「洞性徐脈」により、13 回目の投与時に 60 mg に減量した。当該事象の重症度は中等度であり、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該被験者は治験を継続中である。

4）T13-001（「下痢」、「口腔咽頭不快感」、及び「倦怠感」）

本剤 90 mg を 16 週間（4 回）投与後、本剤投与 92 日目に発現した「下痢」、「口腔咽頭不快感」、及び「倦怠感」により、5 回目の投与時に 60 mg に減量した。当該事象の重症度はいずれも軽度であり、いずれも本剤投与開始 52 週後までに回復した。当該被験者は治験を継続中である。

その他、T06-001 は本剤投与 86 日目に「軟便」、96 日目に「急性腹症」、114 日目に「軟便」、133 日目に「腸炎」、及び 142 日目に「軟便」を発現した。当該被験者は本剤投与開始 12 週後以降の血中 FT4 濃度が基準値上限を超えたが、上記事象が同時期に発現したため、本剤投与開始 16 週後から 44 週後まで増量せず、90 mg の投与維持が判断された。本剤投与 86 日目及び 114 日目に発現した「軟便」2 件の重症度は軽度、「急性腹症」、「腸炎」、及び本剤投与 142 日目に発現した「軟便」各 1 件の重症度は中等度であり、このうち「急性腹症」は重篤な有害事象として報告された。本剤投与 86 日目から 133 日目に発現した 4 件の有害事象はいずれも本剤投与開始 48 週後までに回復した。本剤投与 142 日目に発現した「軟便」の本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。「軟便」1 件が継続していたものの、当該被験者の治療では、増量による「軟便」の悪化のリスク又は新たに胃腸障害に関連する副作用が発現するリスクよりも、甲状腺ホルモンのコントロールを優先すべきと治験担当医師は判断したため、本剤投与開始 48 週後に本剤の用量を 120 mg に増量した。120 mg に増量後、本剤投与開始 52 週後までに「軟便」の悪化又は胃腸障害関連の新たな有害事象の発現は認めず、当該被験者は治験を継続中である。

(2) 特に注目すべき有害事象

先端巨大症及び神経内分泌腫瘍を対象とした国内外の臨床試験結果及び市販後情報に基づき、以下の各リスクに関連する事象を「特に注目すべき有害事象」として評価した。

- 重要な特定されたリスク：
  「胃腸障害」、「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」、及び「血糖コントロールへの影響」
- 重要な潜在的リスク：
  「甲状腺機能異常」及び「徐脈」
- 重要と分類されないリスク：
  「注射部位反応」、「アレルギー反応」、「薬物相互作用」、「肝機能障害」、「腎機能障

害」、「無力症」、「食欲減退」、「疲労」、「貧毛症」、「嗜眠」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「体重減少」、「ほてり」、「不眠症」、「脱毛症」、「浮動性めまい」、及び「頭痛」

1）重要な特定されたリスク

重要な特定されたリスクに関連する事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.1-26（胃腸障害）、表 2.7.6.1-27［胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）］、及び表 2.7.6.1-28（血糖コントロールへの影響）に示す。

「胃腸障害」に関連する事象は、全体で 84.6%（11/13 名）の被験者に発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、「急性腹症」を除きいずれも非重篤であった。2 名（「下痢」及び「軟便」が各 1 名）を除き、転帰はいずれも回復であった。

「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」に関連する事象は、全体で 38.5%（5/13 名）の被験者に発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、「急性腹症」を除きいずれも非重篤であった。1 名（「胆石症」）が TSH 産生下垂体腫瘍に対する手術の施行後治験を終了しており転帰が追跡不能であり、1 名（「胆石症」）が未回復であった以外は、転帰はいずれも回復であった。

「血糖コントロールへの影響」に関連する事象は、全体で 23.1%（3/13 名）の被験者に発現した。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、いずれも非重篤であった。転帰はいずれも未回復であった。

- 合併症（PT）として「耐糖能障害」を有する T01-001 が本剤投与 113 日目に「グリコヘモグロビン増加」を発現した。血清ヘモグロビン A1c（hemoglobin A1c：HbA1c）値（基準値：4.6%～6.2%）はベースライン、本剤投与開始 12、24、及び 48 週後でそれぞれ 6.4%、6.4%、6.5%、及び 6.7%であった。また、本剤投与 113 日目の院内血清 HbA1c 値（基準値：4.9%～6.0%）は 6.5%であった。治験担当医師は、本剤との因果関係を関連ありと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該事象の重症度は中等度であり、治験担当医師は治験薬の減量を必要と判断した。当該被験者は治験を継続中である。
- T01-002 は本剤投与 83 日目に「血中ブドウ糖増加」を発現した。また、本剤投与 59 日目に発現した「筋痙縮」により 60 mg に減量した後、本剤投与 141 日目に「グリコヘモグロビン増加」を発現した。血糖値（空腹時）（基準値：70～109 mg/dL）はベースライン、本剤投与開始 12、24、及び 48 週後でそれぞれ 95、112、99、及び 103 mg/dL、血清 HbA1c 値（基準値：4.6%～6.2%）はベースライン、本剤投与開始 12、24、及び 48 週後でそれぞれ 5.5%、5.8%及び 6.0%、及び 6.1%であった。また、本剤投与 141 日目の院内血清 HbA1c 値（基準値：4.9%～6.0%）は 6.3%であった。治験担当医師は、「血中ブドウ糖増加」、「グリコヘモグロビン増加」の両事象について、本剤との因果関係を関連ありと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該両事象について、重症度は軽度であり、治験担当医師は治験薬の減量、休薬、又は中止は不要と判断した。当該被験者は治験を継続中である。

表 2.7.6.1-26　特に注目すべき有害事象（胃腸障害）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Gastrointestinal effects (AESI)	胃腸障害	2 (50.0) [9]	11 (84.6) [38]	0 (0.0) [0]	11 (84.6) [47]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (50.0) [9]	11 (84.6) [38]	0 (0.0) [0]	11 (84.6) [47]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Abnormal faeces	異常便	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Constipation	便秘	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Diarrhoea	下痢	1 (25.0) [4]	10 (76.9) [20]	0 (0.0) [0]	10 (76.9) [24]
Faeces pale	白色便	2 (50.0) [3]	4 (30.8) [7]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [10]
Flatulence	鼓腸	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Faeces soft	軟便	1 (25.0) [2]	1 (7.7) [6]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [8]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-13]

表 2.7.6.1-27　特に注目すべき有害事象［胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）］（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Cholelithiasis (including acute cholecystitis and Pancreatitis) (AESI)	胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）	1 (25.0) [1]	4 (30.8) [5]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [6]
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Acute abdomen	急性腹症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Cholelithiasis	胆石症	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [3]
Investigations	臨床検査	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-14]

表 2.7.6.1-28　特に注目すべき有害事象（血糖コントロールへの影響）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Effects on Glycoregulation (AESI)	血糖コントロールへの影響	1 (25.0) [1]	3 (23.1) [3]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Investigations	臨床検査	1 (25.0) [1]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (25.0) [1]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-15]

2）重要な潜在的リスク

「甲状腺機能異常」に関連する事象は、発現しなかった。

「徐脈」に関連する事象の発現状況を表 2.7.6.1-29 に示す。

徐脈に関連する事象は、全体で 15.4%（2/13 名）の被験者に発現した。

- 合併症（PT）として「右脚ブロック」及び「高血圧」を有する T04-001 が本剤投与 85 日目に「洞性徐脈」を発現した。治験担当医師は本剤との因果関係を関連ありと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該事象の重症度は中等度であり、治験担当医師は治験薬の減量が必要と判断した。当該被験者は治験を継続中である。
- 合併症（PT）として「高血圧」を有する T02-001 が本剤投与 83 日目に「徐脈」を発現した。当該被験者の脈拍数は、本剤投与開始前、本剤投与開始 4、8、12、24、及び 48 週後でそれぞれ、81、59、58、53、53、及び 64 拍／分であり、治験担当医師は再考の上、本剤投与開始 12 週後（本剤投与開始 83 日目）に「徐脈」が発現したと判断した。また、治験担当医師は、当該事象が治験薬投与開始後の甲状腺ホルモンの低下によるものであり、本剤との因果関係を関連ありと判断し、本剤投与開始 52 週後の転帰は未回復であった。当該事象の重症度は軽度であり、治験担当医師は当該事象を臨床上問題ない程度と判断したため、治験薬の減量、休薬、又は中止は不要とした。当該被験者は治験を継続中である。

表 2.7.6.1-29　特に注目すべき有害事象（徐脈）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Bradycardia (AESI)	徐脈	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Bradycardia	徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-16]

3）重要と分類されないリスク

重要と分類されないリスクに関連する事象の発現状況を、それぞれ表 2.7.6.1-30（注射部位反応）、表 2.7.6.1-31（肝機能障害）、表 2.7.6.1-32（無力症）、表 2.7.6.1-33（食欲減退）、表 2.7.6.1-34（脱毛症）、表 2.7.6.1-35（浮動性めまい）、及び表 2.7.6.1-36（頭痛）に示す。

「注射部位反応」に関連する事象は、全体で 38.5%（5/13 名）の被験者に発現した。

「肝機能障害」に関連する事象は、全体で 7.7%（1/13 名）の被験者に発現した。

「無力症」に関連する事象は、全体で 15.4%（2/13 名）の被験者に発現した。

「食欲減退」に関連する事象は、全体で 7.7%（1/13 名）の被験者に発現した。

「脱毛症」に関連する事象は、全体で 7.7%（1/13 名）の被験者に発現した。

「浮動性めまい」に関連する事象は、全体で 7.7%（1/13 名）の被験者に発現した。

「頭痛」に関連する事象は、全体で 15.4%（2/13 名）の被験者に発現した。

「アレルギー反応」、「薬物相互作用」、「腎機能障害」、「疲労」、「貧毛症」、「嗜眠」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「体重減少」、「ほてり」、及び「不眠症」、に関連する事象は、発現しなかった。

表 2.7.6.1-30　特に注目すべき有害事象（注射部位反応）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Administration Site Reactions (AESI)	注射部位反応	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [12]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [12]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [12]	0 (0.0) [0]	5 (38.5) [12]
Injection site induration	注射部位硬結	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]	0 (0.0) [0]	3 (23.1) [4]
Injection site pain	注射部位疼痛	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [2]
Administration site pruritus	投与部位そう痒感	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [4]
Administration site induration	投与部位硬結	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-17]

表 2.7.6.1-31　特に注目すべき有害事象（肝機能障害）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Hepatic Dysfunction (AESI)	肝機能障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Investigations	臨床検査	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-18]

表 2.7.6.1-32　特に注目すべき有害事象（無力症）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Asthenia (AESI)	無力症	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Malaise	倦怠感	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-19]

表 2.7.6.1-33　特に注目すべき有害事象（食欲減退）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Decreased appetite (AESI)	食欲減退	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Decreased appetite	食欲減退	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-20]

表 2.7.6.1-34　特に注目すべき有害事象（脱毛症）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Alopecia (AESI)	脱毛症	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Alopecia	脱毛症	1 (25.0) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-21]

表 2.7.6.1-35　特に注目すべき有害事象（浮動性めまい）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Dizziness (AESI)	浮動性めまい	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]	0 (0.0) [0]	1 (7.7) [1]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-22]

表 2.7.6.1-36　特に注目すべき有害事象（頭痛）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term		ITM-014 60 mg (N'=4) n' (%) [m]	 90 mg (N'=13) n' (%) [m]	 120 mg (N'=1) n' (%) [m]	 Overall (N=13) n (%) [m]
Headache (AESI)	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]
Headache	頭痛	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]	0 (0.0) [0]	2 (15.4) [3]

AESI: Adverse event of special interest
Subjects with more than one adverse event within the same level of MedDRA term is counted as one.
n = Number of subjects with AE; m = Number of adverse events [in square brackets];
n' = Number of subjects who had any adverse events after the administration with the corresponding dose of the Investigational Drug;
N' = Number of subjects who have received the corresponding dose of the Investigational Drug at least one time.
MedDRA Dictionary, Version 22.0 was used for coding adverse events.
The onset date of "Muscle spasms" of Subject T01-002 is set to 20[redacted].
出典：[5.3.5.2-1-2　国内 301 試験　表 12-23]

2.7.6.1.6.4　臨床検査値

いずれの臨床検査値（平均値 ± 標準偏差）も臨床的に意味のある変動を認めなかった。

異常変動確認基準に該当した被験者が認められた項目は、血液学的検査ではヘモグロビン、血小板数、白血球数、白血球分画（好酸球）、白血球分画（単球）、及び白血球分画（リンパ球）［いずれも 7.7%（1/13 名）］、血液生化学的検査では血糖（空腹時）［46.2%（6/13 名）］、トリグリセライド［38.5%（5/13 名）］、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-glutamyltranspeptidase：γ-GTP）及びクレアチニン［いずれも 23.1%（3/13 名）］、アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）、総ビリルビン、ALT、及び尿素窒素（blood urea nitrogen：BUN）［いずれも 15.4%（2/13 名）］、並びに AST、乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase：LDH）、LDL コレステロール、及び P［いずれも 7.7%（1/13 名）］、尿検査項目では尿潜血［23.1%（3/13 名）］、尿たん白［15.4%（2/13 名）］、及び尿糖［7.7%（1/13 名）］であった。

2.7.6.1.6.5　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.1.6.5.1　バイタルサイン及び体重

治験期間中に、血圧、脈拍数、及び体重は、大きな変化を認めなかった。異常変動確認基準に該当した項目は、脈拍数及び体重［いずれも 7.7%（1/13 名）］であった。

2.7.6.1.6.5.2　腹部（胆嚢）エコー

治験期間中に、1 名の被験者（T01-002）が胆石を、2 名の被験者（T14-001 及び T02-001）が胆泥を、新たに発現した。胆石を認めた 1 名（T01-002）は本剤投与開始 48 週後に胆石を認め、治験を継続中である。胆泥を認めた 2 名のうち、1 名（T14-001）は手術前検査時に胆泥を認め、本剤を 4 週間（1 回）投与後に投与を終了し、治験を終了した。1 名（T02-001）は本剤投与開始 48 週後に胆泥を認め、治験を継続中である。ベースラインで胆石及び胆泥を有していた被験者 1 名

（T13-001）では、本剤投与開始 24 週後に胆石は認めたものの、胆泥が消失した。本剤投与開始 48 週後も本剤投与開始 24 週後と同様であった。

2.7.6.1.6.5.3　　抗ランレオチド抗体

治験期間中に、13 名中 4 名で抗ランレオチド抗体陽性を認めた。4 名のうち 1 名は本剤投与前から抗ランレオチド抗体陽性を認めており、残る 3 名は本剤投与後に新たに抗ランレオチド抗体陽性を認めた。

- T01-002：
  本剤投与開始 12 週後以降に抗体陽性を示し、本剤投与開始 12、16、20、24、及び 48 週後で抗体価はそれぞれ 2 倍、4 倍、8 倍、32 倍、及び 32 倍であった。抗体陽性を示した期間中に発現した有害事象は「血中ブドウ糖増加」、「筋痙縮」*、「グリコヘモグロビン増加」、「上咽頭炎」、「齲歯」、「脱毛症」、「胆石症」、及び「副鼻腔炎」各 1 件であった。
  *：当該事象の発現日は、発現した月は特定できたものの発現した日が不明だったため、本剤投与開始 12 週後（抗体価 2 倍）との時間的関連性は不明である。
- T08-001：
  本剤投与開始 8 週後に抗体陽性を示し、抗体価は 2 倍であった。本剤投与開始 12 週後は抗体陰性を示し、当該被験者は治験を終了した。抗体陽性を示した期間中に発現した有害事象は「頭痛」、「倦怠感」、及び「下痢」各 1 件であった。
- T13-002：
  本剤投与開始 12 週後以降に抗体陽性を示し、本剤投与開始 12 週後及び手術前検査時の抗体価はいずれも 2 倍であった。抗体陽性を示した期間中に発現した有害事象は「下痢」及び「投与部位そう痒感」各 1 件であった。
- T14-001：
  ベースライン及び手術前検査時に抗体陽性を示し、ベースライン及び手術前検査時の抗体価はそれぞれ 2 倍及び 1 倍であった。抗体陽性を示した期間中に発現した有害事象は「下痢」2 件、並びに「頭痛」、「口腔咽頭痛」、「白色便」、「胆石症」、「便秘」、及び「異常便」各 1 件であった。

治験期間中に抗ランレオチド抗体陽性を認めた 4 名の被験者で、治験担当医師はいずれも有効性の欠如は認めず、また過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる副作用の発現を認めないと判断した。

2.7.6.1.7　　結論

（1）有効性

主要評価項目について、被験者全体（13 名）では、血中 TSH 濃度の測定値の中央値（下側四分位点～上側四分位点）（以下同様）は、ベースライン、本剤投与開始 4、8、12、16、20、24、36、48 週後、及び最終時（以下同様）でそれぞれ、3.49（2.72～7.08）、1.90（1.22

～3.74）、2.13（1.30～4.07）、2.05（1.34～3.64）、2.15（1.78～5.02）、1.97（1.77～3.39）、3.15（2.23～5.29）、2.96（2.25～3.45）、2.97（2.04～3.35）、及び 2.01（0.61～3.13） μIU/mL であった。血中 FT3 濃度の測定値は、それぞれ 5.12（4.70～6.43）、3.61（2.76～4.08）、3.49（2.94～4.54）、3.55（2.57～4.41）、3.30（3.09～4.49）、3.41（3.26～4.62）、3.79（3.09～4.38）、3.19（2.82～3.96）、3.36（3.05～3.86）、及び 3.33（2.70～3.86） pg/mL であった。血中 FT4 濃度の測定値は、それぞれ 2.25（1.85～2.71）、1.29（1.23～1.87）、1.43（1.29～1.68）、1.33（1.18～1.72）、1.28（1.08～2.55）、1.26（1.17～2.55）、1.34（1.29～1.47）、1.19（1.12～1.61）、1.16（1.04～1.48）、及び 1.23（1.18～1.58） ng/dL であった。被験者全体では、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与後のすべての評価時点でベースラインから低下した。ベースラインで基準値上限を超えていた血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度の中央値は、本剤投与開始 4 週後（投与回数 1 回）に基準範囲内への低下を認め、以降本剤投与開始 52 週後までの最終時まで基準範囲内を維持した。術前投与患者（6/13 名）／長期投与患者（7/13 名）別の結果も同様の傾向を示した。

本剤投与開始 52 週後までの最終時で血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者の割合は、被験者全体（13 名）では、それぞれ 61.5%、69.2%、及び 76.9%であった。血中 FT3 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時で 1/13 名（7.7%）及び 9/13 名（69.2%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で 8 名増加した。血中 FT4 濃度が基準範囲内であった被験者数は、ベースライン及び本剤投与開始 52 週後までの最終時で 2/13 名（15.4%）及び 10/13 名（76.9%）であり、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で 8 名増加した。術前投与患者（6/13 名）／長期投与患者（7/13 名）別の結果でも、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度について、基準範囲内であった被験者数が増加した。

本剤投与開始 52 週後までの最終時に血中 FT4 濃度が基準値上限を超えていた被験者は 3 名であった。T13-001（本剤投与開始 52 週後までの最終時：20 週）は、「下痢」、「口腔咽頭不快感」、及び「倦怠感」の発現のため本剤の用量を減量しており、本剤投与開始 52 週後までの最終時の本剤の用量は 60 mg であった。T06-001（本剤投与開始 52 週後までの最終時：48 週）は、「軟便」、「急性腹症」、及び「腸炎」の発現のため本剤投与開始 16 週後から 44 週後まで本剤の用量を増量せず、本剤の用量を 90 mg に維持した。その後、甲状腺ホルモンのコントロールのため、本剤投与開始 48 週後に 120 mg に増量した。T14-002（本剤投与開始 52 週後までの最終時：手術前検査）は、手術施行のため 4 週間（1 回）投与後に本剤の投与を終了しており、本剤投与開始 52 週後までの最終時の本剤の用量は 90 mg であった。

下垂体腫瘍サイズ（体積）は、術前投与か長期投与かを問わず、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で縮小した。

TSH 産生下垂体腫瘍に伴う臨床症状 11 項目（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少、びまん性甲状腺腫大、頭痛、視野障害、下痢、発熱、無力症、及び便秘）すべての合計スコアは、ベースラインと比較して本剤投与開始 52 週後までの最終時で低下（改善）した。

（2）薬物動態

2.7.6.1.3 項に示した投与量で本剤を投与された全被験者のランレオチドの最低血清中濃度［平均値±標準偏差（被験者数）］は、本剤投与 4、8、12、16、20、及び 24 週後でそれぞれ、1.43 ± 0.95 ng/mL（13 名）、1.59 ± 1.01 ng/mL（9 名）、2.51 ± 0.90 ng/mL（9 名）、2.43 ± 1.05 ng/mL（7 名）、2.82 ± 1.61 ng/mL（7 名）、及び 3.27 ± 1.97 ng/mL（7 名）であった。

本剤を開始用量 90 mg で継続投与された期間でのランレオチドの最低血清中濃度［平均値±標準偏差（被験者数）］は、本剤投与 4、8、12、16、20、及び 24 週後でそれぞれ、1.43 ± 0.95 ng/mL（13 名）、1.59 ± 1.01 ng/mL（9 名）、2.51 ± 0.90 ng/mL（9 名）、2.43 ± 1.05 ng/mL（7 名）、3.80 ± 1.33 ng/mL（4 名）、及び 4.07 ± 1.14 ng/mL（4 名）であった。

抗ランレオチド抗体陽性／陰性で層別したときの、本剤を開始用量 90 mg で継続投与された被験者の血清中ランレオチド濃度の結果から、抗ランレオチド抗体の有無が本剤の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられた。

（3）安全性

有害事象は 92.3%（12/13 名）に発現した。各有害事象発現前の直近の投与量ごとの発現割合は、本剤 120 mg では 0.0%（0/1 名）、本剤 90 mg では 92.3%（12/13 名）、本剤 60 mg では 75.0%（3/4 名）であった。2 名以上に発現した有害事象（PT）は、「下痢」［76.9%（10/13 名）］、「白色便」［38.5%（5/13 名）］、「上咽頭炎」、「胆石症」、及び「注射部位硬結」［いずれも 23.1%（3/13 名）］、「頭痛」、「軟便」、「注射部位そう痒感」、「倦怠感」、及び「グリコヘモグロビン増加」［いずれも 15.4%（2/13 名）］であった。重症度が高度の有害事象は発現せず、すべて軽度又は中等度であった。本剤の投与継続に伴い発現頻度が上昇する傾向を示す有害事象は認めなかった。

副作用は 92.3%（12/13 名）に発現した。2 名以上に発現した副作用（PT）は、「下痢」［76.9%（10/13 名）］、「白色便」［38.5%（5/13 名）］、「胆石症」及び「注射部位硬結」［いずれも 23.1%（3/13 名）］、並びに「頭痛」、「軟便」、「注射部位そう痒感」、「倦怠感」、及び「グリコヘモグロビン増加」［いずれも 15.4%（2/13 名）］であった。

死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、全体で 23.1%（3/13 名）の被験者に発現した。その内訳は、「急性腹症」、「心臓アブレーション」、「心タンポナーデ」、及び「低ナトリウム血症」が、それぞれ 7.7%（1/13 名）であり、いずれも転帰は回復であった。重篤な副作用は発現しなかった。

「治験薬の投与中止、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象」のうち治験薬の減量に至った有害事象が 30.8%（4/13 名）の被験者に発現した。治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象はなかった。本剤の用量を減量した 4 名の被験者は、本剤の用量を減量後、いずれも治験の中止には至らず、本剤投与開始 52 週後以降も治験を継続中である。その他、治験薬の減量に至った有害事象以外に、T06-001 は 16 週に「軟便」及び「急性腹症」、20 週に「軟便」及び「腸炎」、24 週に「軟便」を発現した。当該被験者は本剤投与開始 12

週後以降の血中 FT4 濃度が基準値上限を超えたが、上記事象が同時期に発現したため、増量せず 90 mg の投与維持が判断された。その後、当該被験者の治療では、増量による胃腸障害に関連する副作用の悪化又は新たな発現リスクよりも、甲状腺ホルモンのコントロールを優先すべきと治験担当医師は判断し、本剤投与開始 48 週後に 120 mg に増量した。

また、「特に注目すべき有害事象」のうち、「重要な特定されたリスク」に関連する事象として、「胃腸障害」に関連する事象が全体で 84.6%（11/13 名）、「胆石症（急性胆嚢炎、膵炎）」に関連する事象が全体で 38.5%（5/13 名）、及び「血糖コントロールへの影響」に関連する事象が全体で 23.1%（3/13 名）、並びに「重要な潜在的リスク」に関連する事象として、「徐脈」に関連する事象が全体で 15.4%（2/13 名）の被験者に発現した。

臨床検査値、バイタルサイン、体重、及び腹部（胆嚢）エコーでは、臨床的に意味のある変化は認めなかった。

治験期間中に、13 名中 4 名で抗ランレオチド抗体陽性を認めた。1 名で 32 倍の抗体価を認めた。その他 3 名は 1 倍又は 2 倍の低い抗体価を認め、うち 1 名は治験期間中に抗ランレオチド抗体の消失を認めた。4 名のいずれの被験者も有効性の欠如を認めず、また過敏症を含めた抗ランレオチド抗体に起因すると考えられる副作用の発現を認めなかった。

TSH 産生下垂体腫瘍患者に本剤を投与したときの安全性を検討した結果、既承認の適応症である先端巨大症及び神経内分泌腫瘍の臨床試験結果及び市販後情報で確認されている安全性プロファイルと比べ、新たな懸念を認めなかった。

2.7.6.2　原発性甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍の治療におけるランレオチドの有効性及び安全性を評価した臨床試験［5.3.5.2-2、52030 ST 8069 試験（参考資料）］

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験方法

項　　目	内　　容
目的	原発性甲状腺刺激ホルモン［thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)：TSH］産生下垂体腫瘍の治療における、ランレオチド徐放性製剤 30 mg（prolonged release-formulation：PR 剤）の機能上の有効性［血中甲状腺ホルモン濃度、血中 TSH 濃度、及び血中 α サブユニット濃度］、臨床上の有効性（甲状腺中毒症状）、及び安全性を評価する。
開発の相	第 III 相
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
被験者数	Intention to treat（ITT）集団　：19 名 治験実施計画書適合集団（per protocol set：PPS）　：16 名
治験薬	ソマチュリン®徐放性製剤 30 mg（ランレオチド） Batch numbers：B007/C009/C016/C020/C025/D004/D014/D017/E002
用法・用量	PR 剤を 14 日ごとに 1 回、6 ヵ月間、筋肉内投与する。 初回投与の 1 ヵ月後に血中遊離トリヨードサイロニン（free triiodothyronine：FT3）濃度が実施医療機関での基準値上限を超えている場合は、投与頻度を増やし、10 日ごとに 1 回投与する。
組入れ基準	(1) 選択基準 以下の基準をすべて満たす患者を被験者として選択することとした。 1) 年齢が 18 歳以上の男女 2) 以下の両基準により原発性 TSH 産生下垂体腫瘍と診断されている患者 ・ 不適切 TSH 分泌症候群（血中甲状腺ホルモン濃度は高値を示すにもかかわらず、血中 TSH 濃度は低値を示していない）を認める ・ コンピュータ連動断層撮影（computed tomography：CT）又は磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging：MRI）検査で下垂体腫瘍を認める 3) 下垂体腫瘍に対する手術を受けたことのない患者、又は 1 ヵ月以内に下垂体腫瘍に対する手術を受けていない患者 4) 下垂体腫瘍に対する放射線治療を受けたことのない患者、又は 1 年以内に下垂体腫瘍に対する放射線治療を受けていない患者 5) 15 日以内に他のソマトスタチンアナログ（速放性製剤）又は 1 ヵ月以内に他のソマトスタチンアナログ（徐放性製剤）を使用していない患者 6) ドパミン作動薬を使用している場合は、3 ヵ月以上前から使用しており、治験期間中は用法用量を変更しない患者。もし治験担当医師が登録前にドパミン作動薬の中止を望む場合は、15 日以上のウォッシュアウト期間を設けた患者 7) 1 ヵ月以内に合成甲状腺ホルモン製剤を使用していない患者 8) 本人の意思で同意説明文書に署名できる患者

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
組入れ基準（続き）	(2) 除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する患者は被験者から除外することとした。 1) 下垂体腫瘍に対する手術が必要となる視野障害を有する患者 2) 妊娠可能な女性（潜在的なリスクについて適切な説明を受けた上で、治験期間中は厳格に避妊することに同意している場合は登録可能とした） 3) 進行性の悪性病変を有する患者 4) 心理的、地理的、又は医学的な理由により、治験の円滑な進捗を妨げる可能性があると判断された患者 (3) 中止基準 以下の基準のいずれかに該当する患者は本治験を中止することとした。 1) 以下のいずれかの治療が必要となった患者 ・ 下垂体腫瘍に対する手術 ・ 下垂体腫瘍に対する放射線治療 ・ 抗甲状腺薬の使用 2) 治験実施計画書の規定（来院日、投与頻度等）を遵守できなかった患者
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、血中遊離サイロキシン（free thyroxine：FT4）濃度、血中 α サブユニット濃度 2) 副次評価項目 i) ホルモンの過剰分泌による症状 ・ 甲状腺中毒症状（体重減少、発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、及び便秘） ・ 心電図（心拍数） ・ 甲状腺エコー ii) 腫瘍症候群の発現［頭痛の発現、下垂体 CT 検査（又は MRI 検査）、及び視野検査］ (2) 安全性 1) 有害事象 ・ ソマトスタチンアナログ既知の有害事象（血圧、下痢、便秘、腹痛、及び注射部位の局所反応） ・ その他の有害事象 2) 胆嚢エコー 3) 臨床検査［赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、血小板数、尿素、クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase：AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、及び空腹時血糖］
統計手法	(1) 解析対象集団 ・ ITT 集団（主解析）： 治験に参加した被験者のうち、PR 剤の投与が一度でもあった被験者の集団 ・ PPS： ITT 集団のうち選択基準及び除外基準を満たした被験者の集団

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	(2) 有効性の解析 有効性の解析では、被験者数が少ないためノンパラメトリックな解析（ランク分析）のみを実施することとした。有意水準はα＝5%（両側検定）とした。 1) 量的変数 各変数について、被験者数、平均値、標準誤差、標準偏差、中央値、及び範囲を示した。D0（治験薬投与開始前検査）及びM6（治験薬投与開始6ヵ月後）でのみ測定した変数には、対応のあるWilcoxon検定を用いた。すべての来院時に測定した変数には、Friedman検定を用いた。これら2つの検定は対応のあるデータに用いるものであるため、規定されたすべての測定時点で適切なデータが取得できた被験者のみを対象とした。少なくとも3つの測定時点を要因としたFriedman検定の結果を解釈した上で、Wilcoxon検定により結論を確認することとした。 2) 質的変数 各変数について、被験者数及び頻度（%）を示した。 (3) 有効性データの取扱い 主要評価項目（血中TSH濃度、血中αサブユニット濃度、血中FT3濃度、及び血中FT4濃度）に関する検体は、各来院時（D0、M1、M3、及びM6）に採取した。 副次評価項目として、甲状腺中毒症状（体重減少、発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、及び便秘）、心拍数、甲状腺体積、腫瘍症候群の発現（頭痛、下垂体腫瘍サイズ、及び視野）を評価した。加えて、発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛について、各症状の程度を0～3（症状なし～重度）でスコア化し、スコアの合計［0～18（いずれも症状なし～いずれの症状も重度）］を「合計スコア」として算出した。 (4) 安全性の解析 安全性の解析では、被験者数が少ないためノンパラメトリックな解析（ランク分析）のみを実施することとした。有意水準はα＝5%（両側検定）とした。
検査・観察項目及び時期	表 2.7.6.2-2 のとおり
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の治験終了日）
実施医療機関	10施設（フランス、イタリア、及びハンガリー）

表 2.7.6.2-2　検査・観察項目及び時期

	D0	M1	M3	M6
Informed consent	x			
Verification of the inclusion and non inclusion criteria	x			
Socio-demographic data	x			
Medical and surgical history	x			
Previous treatments and history of the disease	x			
Associated pathologies	x			
Associated treatments	x			
Clinical examination	x	x	x	x
ECG	x	x	x	x
Thyroid ultrasound	x			x
Assays of TSH, α sub-unit, FT3, FT4	x	x	x	x
Scan or MRI of the pituitary	x			x
Visual field	x			x
Pituitary function test	x			x
Clinical tolerance		x	x	x
Biological tolerance	x	x	x	x
Gallbladder ultrasound	x			x
Lanreotide plasma measurement	x	x	x	x

治験中の来院は 4 回とした（D0：治験薬投与開始前検査、M1：治験薬投与開始 1 ヵ月後、M3：治験薬投与開始 3 ヵ月後、及び M6：治験薬投与開始 6 ヵ月後）。
出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 1］

2.7.6.2.1　被験者の内訳

（1）被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示す。

19 名が本治験に登録された。そのうち 17 名が治験を完了し、2 名が治験を中止した。1 名は有害事象［嘔吐（vomiting）］により治験を中止した（2.7.6.2.5.3 項）。もう 1 名はホルモン濃度（血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度）は改善したが臨床症状は悪化しており、治験担当医師の判断により M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）に治験を中止した。本被験者は高血圧症、頭痛、無力症、1 年間で体重が 20 kg 増加する病的肥満（体重 95 kg 及び身長 160 cm）、及び労作性呼吸困難のコントロールが困難な状態にあり、ソマトトロピン軸の再精査が必要とされた。

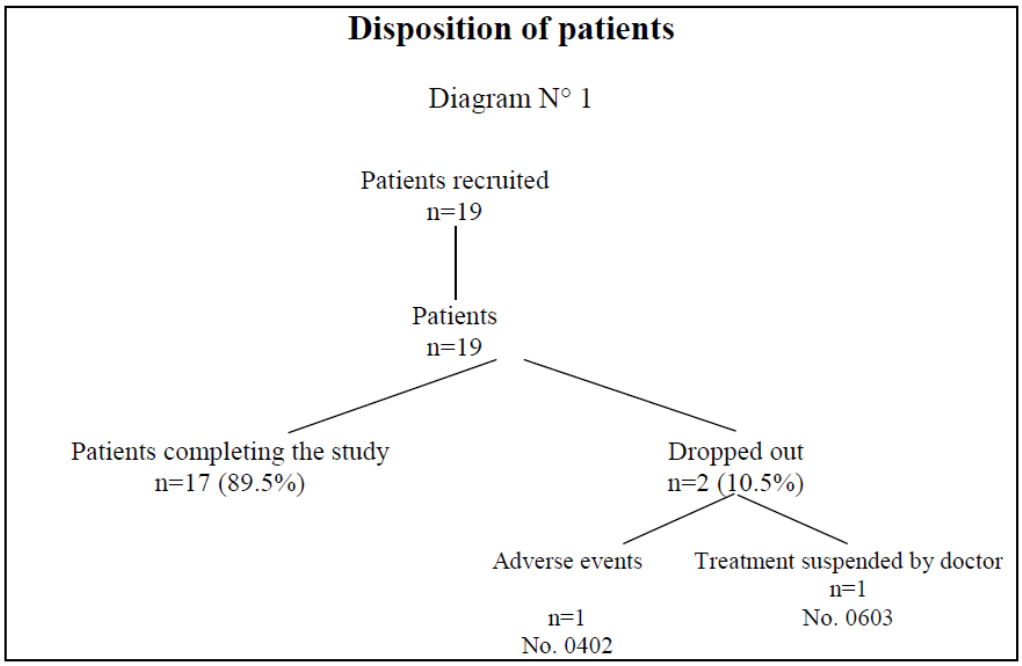


図 2.7.6.2-1　被験者の内訳

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　10.1 項］

（2）治験実施計画書からの逸脱

1）選択基準に関する逸脱

選択基準から逸脱した被験者は 3 名であった。その内訳は、末梢性の甲状腺機能低下症であった被験者が 1 名、登録時に不適切 TSH 分泌症候群を呈していなかった被験者が 2 名であった。

末梢性の甲状腺機能低下症であった 1 名は、登録の 2 ヵ月前までレボチロキシンナトリウム（Levothyrox®）200 µg で治療しており、以降、治療はしていなかった。本被験者は 3[redacted] 歳の[redacted]性であり、慢性うつ病及び胃潰瘍の既往があった。登録の約 10 年前に、下垂体 CT 検査により下垂体腫瘍と診断されていた。腫瘍サイズは 1.6 cm であり、トルコ鞍外への進展を認めなかった。下垂体腫瘍と診断された約 3 週間後に下垂体腫瘍に対する手術を実施し、残存腫瘍はなく追加の治療もしなかった。免疫組織化学検査は実施しなかった。登録の約 2 ヵ月前に実施した下垂体画像検査では、腫瘍サイズは 1.8 cm であり、トルコ鞍外への進展を認めなかった。本治験の登録時、被験者は高度の発汗及び無力症、並びに軽度の頭痛を呈していた。触診で甲状腺腫を認めた。血中 TSH 濃度は 46 µIU/mL と高く、血中 FT4 濃度は 4.9 pg/mL と基準値下限（6～15 pg/mL）未満であり、血中 FT3 濃度は 2.4 pg/mL（基準値：2～6 pg/mL）であった。部分的な成長ホルモン（growth hormone：GH）不全を認めたものの、他のホルモン不全又は下垂体ホルモンの過剰分泌を認めなかった。

登録時に不適切 TSH 分泌症候群を呈していなかった 2 名のうち 1 名は、登録時の血中甲状腺ホルモン濃度が基準値範囲内であった。登録の約 10 年前、本被験者は下垂体

腫瘍（macroadenoma）に対する手術を実施し、免疫細胞化学検査は TSH 陽性であった。その後、残存腫瘍に対して放射線治療を実施した。本被験者は、下垂体腫瘍に対する手術の約 3 年後から登録の 4 ヵ月前までオクトレオチド（サンドスタチン®）を投与されていた。

残る 1 名も、登録時の血中甲状腺ホルモン濃度は基準値範囲内であり、不適切 TSH 分泌症候群を呈していなかった。登録の約 10 ヵ月前、本被験者は下垂体腫瘍に対する手術を実施し、免疫細胞化学検査は TSH 陽性であった。その後、残存腫瘍に対して放射線治療を実施した。本被験者は、登録の約 1 年前～約半年前に抗甲状腺薬を、登録の約 1 年前～登録の約 10 ヵ月前にサンドスタチンを投与されていた。

上記以外の被験者は、臨床検査値異常はあったものの、治験結果の解析に大きな影響を与えない程度であり、すべての組入れ基準に合致していた。

2）主要評価項目の解析に影響を与え得る逸脱

主要評価項目について、いずれかの測定時点で適切なデータが取得できなかった被験者は 3 名であった。3 名のうち 2 名は、治験を中止したため M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）以降のデータが欠測であった（2.7.6.2.1（1）項）。残る 1 名は、登録時に採取した検体がいずれもベースラインとして採用できなかったため、ベースラインが欠測となった。

主要評価項目は対応のあるデータで解析するため、この 3 名はいずれの解析対象集団でも主要評価項目の解析から除外した（2.7.6.2.1（3）項）。

（3）解析対象集団

ITT 集団（主解析）は 19 名であった。

PPS は、ITT 集団から選択基準に関する逸脱があった 3 名（登録時に不適切 TSH 分泌症候群を呈していなかった 2 名及び末梢性の甲状腺機能低下症であった 1 名）を除いた 16 名とした。

上述のとおり、主要評価項目では、ITT 集団及び PPS 共に、いずれかの測定時点で適切なデータが取得できなかった被験者 3 名（治験を中止した 2 名及びベースラインに欠測のあった 1 名）を除いて解析した。

2.7.6.2.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

2.7.6.2.2.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.2-3 に示す。

男性は 9/19 名（47.4%）及び女性は 10/19 名（52.6%）であった。年齢［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）、以下同様］は 44.9 ± 13.2（22, 72）歳、身長は 165.6 ± 8.5（150, 183） cm、体重は 71.5 ± 15.3（45, 93） kg であった。

表 2.7.6.2-3　人口統計学的特性（ITT 集団）

Sex			N		%	
	Males		9		47,4%	
	Females		10		52,6%	
	N	Mean	Median	SD	SE	Min	Max
AGE (years)	19	44.9	42.0	13.2	3.0	22.0	72.0
HEIGHT (cm)	19	165.6	166.0	8.5	2.0	150.0	183.0
WEIGHT (kg)	19	71.5	72.0	15.3	3.5	45.0	93.0
BMI (kg/m²)	19	25.9	24.8	4.5	1.0	19.5	33.5
BMI (kg/m²) Males	9	25.7	27.1	4.2	1.4	19.5	30.4
BMI (kg/m²) Females	10	26.1	24.1	5.0	1.6	20.0	33.5

BMI: Body mass index.
出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 15］

2.7.6.2.2.2　その他のベースライン特性

（1）原疾患にかかわる被験者背景

原疾患にかかわる被験者背景を表 2.7.6.2-4 に、前治療の内訳を表 2.7.6.2-5 に示す。

診断からの期間［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）、以下同様］は 36 ± 38（0, 147）ヵ月であり、1 年以上前に診断された被験者は 13/19 名（68.4%）、3 年以上前に診断された被験者は 7/19 名（36.8%）であった。最近（1 ヵ月未満）診断された被験者は 2/19 名（10.5%）であった。

CT 又は MRI 検査で測定した診断時の下垂体腫瘍サイズは、1.5 ± 0.8（0.5, 4） cm であった。浸潤を認めた被験者は 10/19 名（52.6%）であり、浸潤部位の内訳はトルコ鞍下方 4 件、トルコ鞍上方 7 件、及びトルコ鞍側方 6 件であった。Microadenoma だった被験者は 5 名であり、その下垂体腫瘍サイズは 0.5～0.8 cm であった。また、1 名では、腫瘍が下垂体の右側部分に不均一に造影され、サイズを正確に計測できなかった。

免疫組織化学検査は 8/19 名（42.1%）の被験者で実施された。そのうち 7 名が抗 TSH 抗体陽性であり、3 名は抗 α サブユニット抗体も陽性であった。抗 TSH 抗体陽性であった 7 名のうち、1 名は抗 GH 抗体及び抗プロラクチン抗体が陽性、1 名は抗黄体形成ホルモン-卵胞刺激ホルモン抗体陽性であった。

17/19 名（89.5%）の被験者が前治療を実施していた。手術を実施していた被験者は 10/19 名（52.6%）で、8 名に残存腫瘍があった。また、ソマトスタチンアナログによる治療を実施していた被験者は 12/19 名（63.2%）であった。臨床症状に対する治療として抗甲状腺薬を投与された被験者は 5/19 名（26.3%）、放射線治療を実施した被験者は 4/19 名（21.1%）、ドパミン作動薬を投与された被験者は 2/19 名（10.5%）であった。

前治療を実施した 17 名のうち、8 名は単独の前治療を実施しており（下垂体腫瘍に対する手術 3 名、ソマトスタチンアナログによる治療 3 名、又は抗甲状腺薬による治療 2 名）、9 名は複数の前治療を併用していた。

前治療を実施しなかった 2 名では、1 名が登録の 1 ヵ月前に、もう 1 名が登録の数日前に腫瘍が見つかった。

表 2.7.6.2-4　原疾患にかかわる被験者背景（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SD	SE	Min	Max
Duration (days)	14	754	830	560	150	0	1438
Duration (months)	19	36	31	38	9	0	147
				N		**%**	
History of diagnosis (classes)							
	< 1 month			2		10.5%	
	[1 month - 1 year]			4		21.1%	
	]1 year - 3 years]			6		31.6%	
	> 3 years			7		36.8%	
Immunohistochemistry							
	No			11		57.9%	
	Yes			8		42.1%	
of which	anti-TSH reaction			7			
	reaction + anti-sub unit α			3			
Scan or MRI							
Presence Adenoma	Yes			19		100%	
	No			0		0%	
	N	**Mean**	**Median**	**SD**	**SE**	**Min**	**Max**
Size of the tumour (cm)	17	1,5	1,5	0,8	0,2	0,5	4
				N		**%**	
Invasion	No			9		47.4%	
	Yes			10		52.6%	
of which	infra-sellar			4			
	supra-sellar			7			
	latero-sellar			6			
contd.				**N**		**%**	
Previous treatment							
1) Surgery	No			9		47.4%	
	Yes			10		52.6%	
	of which tumour res.			*8*			
2) Radiotherapy	No			15		78.9%	
	Yes			4		21.1%	
3) Dopaminergic Agonist	No			17		89.5%	
	Yes			2		10.5%	
4) Somatostatin Analogue	No			7		36.8%	
	Yes			12		63.2%	
5) Synthetic anti-thyroid	No			14		73.7%	

出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 16]

表 2.7.6.2-5　前治療の内訳（ITT 集団）

Previous treatments		N	%
	None	2	10.5%
1 = surgery	1 only	3	15.8%
2 = radiotherapy	4 only	3	15.8%
3 = dopa. agonist.	5 only	2	10.5%
4 = somato. analogue	1 + 3 + 4	1	5.3%
5 = anti-thyroid	1 + 4	2	10.5%
	1 + 2 + 3 + 4	1	5.3%
	1 + 2 + 4	2	10.5%
	1 + 2 + 4 +5	1	5.3%
	4 + 5	2	10.5%

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 17］

（2）既往歴及び手術歴

既往歴を表 2.7.6.2-6 に、手術歴を表 2.7.6.2-7 に示す。

既往歴は 13/19 名（68.4%）で 26 件報告された。件数が多かった既往歴は消化器関連（9 件）及び循環器関連（5 件）であり、その他は神経精神関連（3 件）、耳鼻咽喉関連、肺関連、及び産科関連（各 2 件）、並びに眼科関連、リウマチ関連、及び代謝関連（各 1 件）であった。

下垂体や甲状腺以外の手術歴は 13/19 名（68.4%）で 23 件報告された。最も件数が多かった手術歴は消化器関連の手術（8 件）であり、その他は循環器関連及び神経関連（各 4 件）、産婦人科関連及び耳鼻咽喉関連（各 3 件）、並びに整形外科関連（1 件）であった。

表 2.7.6.2-6　既往歴（ITT 集団）

		N	%
Medical history			
	No	6	31.6%
	Oui	13	68.4%
		(26 histories)	
	1 history	*5*	*26.3%*
	2 histories	*4*	*21.1%*
	3 histories	*3*	*15.8%*
	4 histories	*1*	*5.3%*
	Digestive tract	9	
	Cardiovascular	5	
	Neuro-Psy.	3	
	ENT	2	
	Pulmonary	2	
	Obstetric	2	
	Ophthalmology	1	
	Rheumatology	1	
	Métabolisme	1	

ENT: Ear-nose-throat.
出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 19］

表 2.7.6.2-7　手術歴（ITT 集団）

		N	%
Surgical history			
	No	6	31.6%
	Yes	13	68.4%
		(23 histories)	
	1 history	*7*	*36.8%*
	2 histories	*3*	*15.8%*
	3 histories	*2*	*10.5%*
	4 histories	*1*	*5.3%*
	Digestive surgery	8	
	Vascular surgery	4	
	Neuro-surgery	4	
	Gynaeco-obstetric	3	
	ENT	3	
	Orthopaedic	1	

ENT: Ear-nose-throat.
出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 20]

（3）合併症及び併用療法

合併症を表 2.7.6.2-8 に、併用療法を表 2.7.6.2-9 に示す。

合併症は 13/19 名（68.4%）で 21 件報告された。多かった合併症は、循環器関連（8 名）及び神経精神関連（4 名）であった。登録時に糖尿病を有している被験者はいなかった。血糖値がわずかに高値を示した被験者が 2 名おり、いずれも過体重であった。

併用療法は 14/19 名（73.7%）が実施していた。多かった併用療法は、β 遮断薬又は抗不整脈薬（9/35 件）の投与であった。抗甲状腺薬及び治験薬以外のソマトスタチンアナログは併用禁止としており、投与されなかった。

表 2.7.6.2-8　合併症（ITT 集団）

		N	%
Associated pathologies			
	No	6	31.6%
	Yes	13 *(21 pathologies)*	68.4%
	1 Pathology	*7*	*36.8%*
	2 Pathologies	*4*	*15.8%*
	3 Pathologies	*2*	*10.5%*
	Cardio-vascular	8	
	Neuro-Psychiatric	4	
	Digestive system	1	
	ENT	1	
	Pulmonary	1	
	Nephro-urology	1	
	Exogenous	1	
	Hypogonadism	1	
	Gallstones	1	
	Thyrotropic adenoma*	1	
	Metabolism	1	

* erroneously quoted as an associated pathology

ENT: Ear-nose-throat.
出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 26］

表 2.7.6.2-9　併用療法（ITT 集団）

		N	%
Associated treatments	No	5	26.3%
	Yes	14 *(35 Treatments)*	73.7%
	1 Treatment	*4*	*21.1%*
	2 Treatments	*5*	*26.3%*
	3 Treatments	*2*	*10.5%*
	4 Treatments	*1*	*5.3%*
	5 Treatments	*1*	*5.3%*
	6 Treatments	*1*	*5.3%*
of which	beta-blockers or anti-arrhythmics	9	

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 27］

（4）血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度

登録時のホルモン濃度を表 2.7.6.2-10 に示す。

登録時の血中 TSH 濃度［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）及び中央値、以下同様］は、5.2 ± 10.3（1.1, 46.0）及び 2.4 μUI/mL であった（基準値：0.2～4 μUI/mL）。登録時の血中 α サブユニット濃度は、1.7 ± 1.4（0.4, 5.2）及び 1.1 UI/L であった。登録時の血中 FT3 濃度は、8.1 ± 3.2（2.4, 15.7）及び 8.4 pg/mL であった（基準値：2～6 pg/mL）。登録時の血中 FT4 濃度は、27.1 ± 11.2（4.9, 40.0）及び 29.3 pg/mL であった（基準値：6～15 pg/mL）。

表 2.7.6.2-10　登録時の血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SD	SE	Min	Max
Centralised biology							
TSH (μUI/mL)	18	5.2	2.4	10.3	2.4	1.1	46.0
α Sub-unit (UI/L)	17	1.7	1.1	1.4	0.3	0.4	5.2
FT3 (pg/mL)	16	8.1	8.4	3.2	0.8	2.4	15.7
FT4 (pg/mL)	18	27.1	29.3	11.2	2.6	4.9	40.0

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 28］

その他、登録時の検査では、下垂体腫瘍から TSH 及び α サブユニット以外のホルモンが分泌されたという報告はなかった。

3 名が副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone：ACTH）不全を認め、ACTH 刺

激試験で異常を示し、ACTH 濃度は基準値範囲内又は基準値下限未満を示した。この 3 名はいずれも治療を変更しなかった。2 名は、ACTH 関連のデータが欠測であった。

7 名が GH 不全を認め、別の 7 名は一部 GH 不全を認めた。2 名は、GH 関連のデータが欠測であった。

2 名が性腺刺激ホルモン不全を認めた。

（5）甲状腺中毒症状

登録時の甲状腺中毒症状を表 2.7.6.2-11 に示す。

3/19 名（15.8%）では、登録時に甲状腺中毒症状を認めなかった。それ以外の 16 名は、甲状腺中毒症状を認め、その多くは程度が中等度であった。登録時の合計スコア［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）、以下同様］は、5.0 ± 3.6（0, 13）であった。登録時の血圧値は、収縮期血圧が 131.1 ± 16.0（110, 160） mmHg、拡張期血圧が 79.7 ± 10.1（60, 100） mmHg であった。

表 2.7.6.2-11　登録時の甲状腺中毒症状（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SD	SE	Min	Max
Weight (kg)	19	72.0	72.0	16.0	3.7	45.0	95.0
SAP (mmHg)	19	131.1	130.0	16.0	3.7	110.0	160.0
DAP (mmHg)	19	79.7	80.0	10.1	2.3	60.0	100.0
Symptom scores (0-18)	19	5.0	4.0	3.6	0.8	0	13

		N	%
Symptoms			
Sweats	absent	7	36.8%
	mild	4	21.1%
	moderate	5	26.3%
	severe	3	15.8%
Thermophobia	absent	7	36.8%
	mild	3	15.8%
	moderate	7	36.8%
	severe	2	10.5%
Asthenia	absent	6	31.6%
	mild	3	15.8%
	moderate	8	42.1%
	severe	2	10.5%
Diarrhoea	absent	16	84.2%
	mild	1	5.3%
	moderate	2	10.5%
	severe	0	0.0%
Constipation	absent	16	84.2%
	mild	2	10.5%
	moderate	1	5.3%
	severe	0	0.0%
Headaches	absent	12	63.2%
	mild	2	10.5%
	moderate	3	15.8%
	severe	2	10.5%

SAP: Systolic arterial pressure, DAP: Diastolic arterial pressure.
出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 21］

（6）その他の所見

1）心電図所見

登録時の心電図所見を表 2.7.6.2-12 に示す。

19 名のうち、18 名が心拍数を測定し、1 名が欠測であった。心拍数［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値)］は、77.0 ± 12.0（60, 105）拍／分であった。異常所見として、2 名に心拍障害、3 名に陰性 T 波を認めた。

表 2.7.6.2-12　登録時の心電図所見（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SD	SE	Min	Max
HR (bt/min)	18	77.0	75.0	12.0	2.8	60.0	105.0
			N			**%**	
Electrocardiogram							
Rhythm disorders		No	17			89.5%	
		Yes	2			10.5%	
		Extrasystolic	*2*				
Other anomalies		No	16			84.2%	
		Yes	3			15.8%	
		Negative T waves	*3*				

HR: Heart rate.
出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 23］

2）CT 又は MRI 検査、並びに甲状腺エコーの所見

登録時の CT 又は MRI 検査、並びに甲状腺エコーの所見を表 2.7.6.2-13 に示す。

19 名のうち、17 名が甲状腺エコーを実施し、2 名が欠測であった。甲状腺サイズを直径で示した被験者と体積で示した被験者がおり、それぞれ算出方法が異なるため、甲状腺サイズの記述統計量は算出できなかった。

19 名全例が登録時に CT 又は MRI 検査を実施し、下垂体腫瘍サイズを評価した。そのうち 17 名では下垂体腫瘍サイズを特定でき、2 名では特定できなかった。下垂体腫瘍サイズを特定できた 17 名のうち 1 名は、治験担当医師により下垂体腫瘍サイズが 0 cm と評価された。本被験者は、放射線検査の結果、腺腫が下垂体の右側部分に不均一に造影された。17 名の下垂体腫瘍サイズの最大径［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値)］は 1.2 ± 0.8（0, 3.3） cm であった。

19 名のうち 11 名は腫瘍が完全にトルコ鞍内に存在しており、8 名はトルコ鞍外への進展を認めた（トルコ鞍側方の海綿静脈洞 6 件、トルコ鞍上方 5 件、トルコ鞍下方の蝶形骨洞 1 件)。

19 名のうち、17 名が胆嚢エコーを実施し、2 名が欠測（胆嚢摘出術前であった被験者 1 名及びエコーを実施しなかった被験者 1 名）であった。胆嚢エコーを実施した 17 名のうち 4 名に胆石を認めた。

表 2.7.6.2-13　登録時の画像所見（ITT 集団）

		N	Mean	Median	SD	SE	Min	Max
Volume of pituitary adenoma (cm)		17	1.2	1.0	0.8	0.2	0.0	3.3
Pituitary scan or MRI					n=19			
Invasion	No				11		57.9%	
	Yes				8		42.1%	
of which	infra-sellar				1			
	supra-sellar				5			
	latero-sellar				6			
Gallbladder ultrasound					n=17			
Presence of gallstones	No				13		76.5%	
	Oui				4		23.5%	

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 24］

3）視野検査

登録時の視野検査所見を表 2.7.6.2-14 に示す。

16/19 名（84.2%）が視野正常であり、3 名で視野障害を認めた。

表 2.7.6.2-14　登録時の視野検査所見（ITT 集団）

		N	%
Examination normal		n=19	
	Yes	16	84.2%
	No	3	15.8%
of which	Hemianopia	1	
	Quadranopia	3	
	Other	2	
	Cataract *Blind spot exclusion*		

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 25］

2.7.6.2.3　　治験薬の投与状況

1 ヵ月当たりの投与回数、並びに M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）及び M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）での血中 FT3 濃度を表 2.7.6.2-15 に、血漿ランレオチド濃度を表 2.7.6.2-16 に示す。

PR 剤の用法は、「14 日ごとに 1 回、又は血中 FT3 濃度が実施医療機関での基準値上限を超えていた場合は投与頻度を増やし、10 日ごとに 1 回、筋肉内投与する」と規定した。

PPS で主要評価項目の解析対象とした 13 名のうち 8 名は、治験終了時の投与頻度は 10 日ごとに 1 回であった。

M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）の主要評価項目のデータは欠測が多かったため評価せず、D0（治験薬投与開始前検査）及び M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）のデータを評価した。

表 2.7.6.2-15　1 ヵ月当たりの投与回数、並びに M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）及び M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）での血中 FT3 濃度

(central laboratory norms 2 - 6 pg/mL)

Centre	Number	D0 to M1	FT3 to M1	M1 to M2	M2 to M3	FT3 to M3	M3 to M4	M4 to M5	M5 to M6
01	**01**	2	6.9	2	2	8.2	2	2	2
01	**02**	2	md	2	2	2.6	2	2	2
01	**03**	2	8.9	2	3	3.2	3	3	3
02	**01**	2	7	2	2	8.1	2	2	2
03	**01**	2	4.4	2	2	3.7	2	2	2
04	**01**	2	3.6	2	2	3.8	2	2	2
04	**02**	2	md			md			
04	**03**	2	2.1	3	3	2.1	3	3	3
05	**01**	2	md	2	3	3.6	3	3	3
06	**01**	2	md	3	3	md	3	3	3
06	**02**	2	md	2	2	md	2	2	2
06	**03**	2	4.6	2	2	3.5			
08	**01**	2	5.4	2	2	4.2	2	2	2
09	**01**	2	3.7	2	2	3.5	2	2	2
10	**01**	2	3	2	2	2.3	2	2	2
11	**01**	2	8.1	2	3	6.7	3	3	3
11	**02**	2	8.2	2	3	6.3	3	3	3
11	**03**	2	7.3	2	3	7.4	3	3	3
11	**04**	2	7.1	3	3	md	3	3	3

md: missing data

2 = 1 injection every 14 days, 3 = 1 injection every 10 days

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 3］

表 2.7.6.2-16　血漿ランレオチド濃度（ng/mL）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Lanreotide level (ng/mL)							
D0	0						
M1	14	0.79	0.82	0.13	0.48	0.11	1.62
M3	14	1.22	1.11	0.20	0.73	0.46	3.22
M6	11	1.42	1.35	0.33	1.09	0.08	3.59

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 4］

2.7.6.2.4　有効性の結果

2.7.6.2.4.1　主要評価項目

2.7.6.2.4.1.1　ITT 集団の結果

末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名の血中 TSH 濃度が他の被験者と比較して約 10 倍程度高く、平均値で評価することが適切ではなかったため、ITT 集団での有効性の結果は中央値に基づいて解析した。

D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の変化は Wilcoxon 検定で、D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の推移は Friedman 検定で確認した。

D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、又は M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の推移は、D0、M3、及び M6 にいずれも欠測がなかった以下の被験者を対象に解析した。

- 血中 TSH 濃度：14 名（欠測 5 名）
- 血中 α サブユニット濃度：15 名（欠測 4 名）
- 血中 FT3 濃度：11 名（欠測 8 名）
- 血中 FT4 濃度：16 名（欠測 3 名）

D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の変化は、D0 と M6 にいずれも欠測がなかった 16 名を対象に解析した。

ITT 集団における、D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での血中 TSH 濃度を表 2.7.6.2-17 に示す。

末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名は、他の被験者と比較して血中 TSH 濃度が 10 倍高かったものの、Friedman 検定の結果、血中 TSH 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（p = 0.011）［D0 中央値：2.3 µUI/mL、M6 中央値：1.5 µUI/mL］。対応のある Wilcoxon 検定の結果、血中 TSH 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.012）。

表 2.7.6.2-17　血中 TSH 濃度（µUI/mL）（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	14	5.8	2.3	3.1	11.7	1.1	46.0
M3	14	3.7	1.6	1.9	7.1	0.4	28.0
M6	14	7.2	1.5	5.5	20.7	0.6	79.0
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 9.00$, ddl = 2, p = 0.011 Wilcoxon: W = -2.51, p = 0.012							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 5］

ITT 集団における血中 TSH 濃度の推移（中央値及び平均値 ± 標準誤差）を図 2.7.6.2-2 に示す。

他の被験者と比較して血中 TSH 濃度が 10 倍高かった末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名は、平均値 ± 標準誤差の推移図からは除外した。

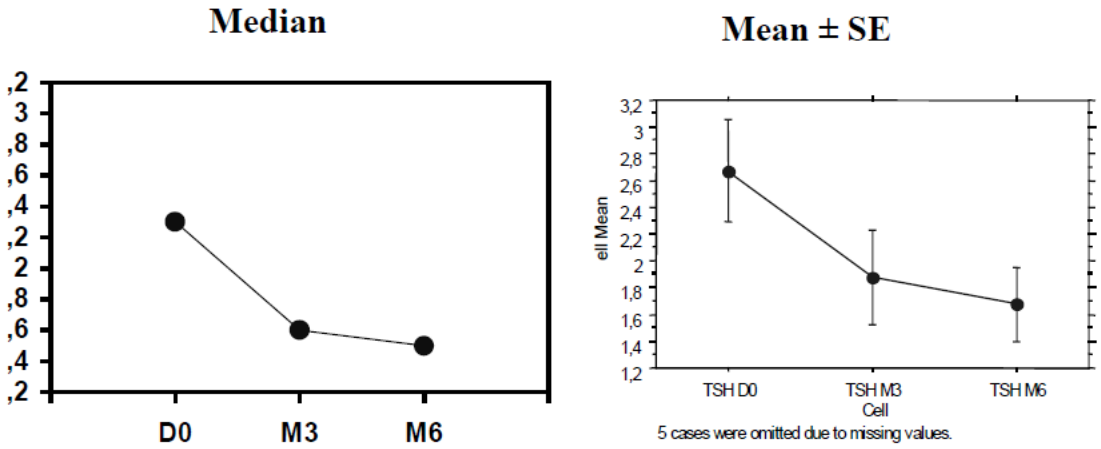


図 2.7.6.2-2　血中 TSH 濃度（μUI/mL）の推移（中央値及び平均値 ± 標準誤差）（ITT 集団）

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Figure 1］

ITT 集団における D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での血中 α サブユニット濃度を表 2.7.6.2-18 に示す。

Friedman 検定の結果、血中 α サブユニット濃度は D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（p = 0.0004）［D0 中央値：1.1 UI/L、M6 中央値：0.9 UI/L］。対応のある Wilcoxon 検定の結果、血中 α サブユニット濃度は D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.0012）。

表 2.7.6.2-18　血中 α サブユニット濃度（UI/L）（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	15	1.7	1.1	0.4	1.4	0.4	5.2
M3	15	1.0	0.7	0.2	0.8	0.2	3.2
M6	15	1.0	0.9	0.2	0.6	0.3	2.5
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 15.70$, ddl = 2, p = 0.0004 Wilcoxon: W = -3.24, p = 0.0012							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 6］

ITT 集団における血中 α サブユニット濃度の推移（中央値及び平均値 ± 標準誤差）を図 2.7.6.2-3 に示す。

他の被験者と比較して血中 TSH 濃度が 10 倍高かった末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名は、平均値 ± 標準誤差の推移図からは除外した。

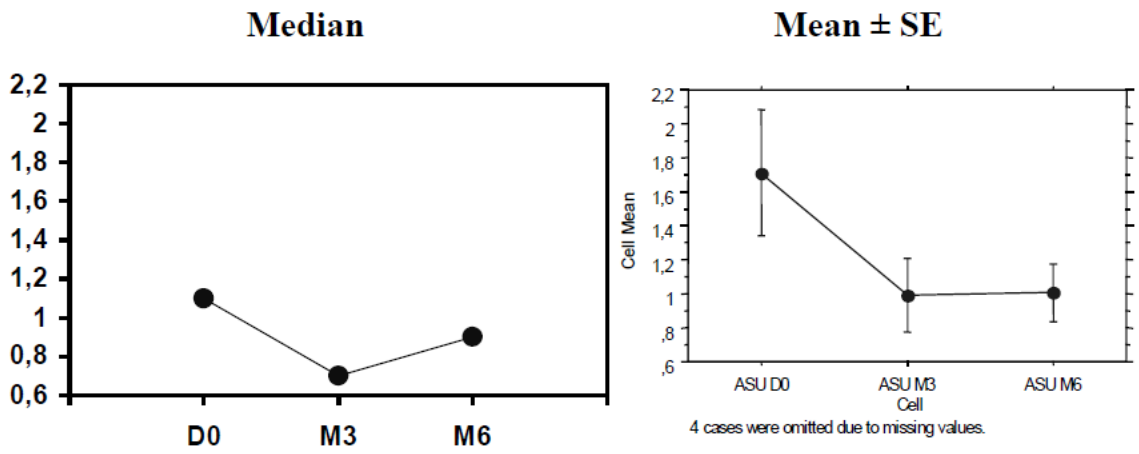


図 2.7.6.2-3　血中 α サブユニット濃度（UI/L）の推移（中央値及び平均値 ± 標準誤差）（ITT 集団）

出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Figure 2]

ITT 集団における D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での血中 FT3 濃度を表 2.7.6.2-19 に示す。

Friedman 検定の結果、血中 FT3 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（p = 0.0116）[D0 中央値：7.9 pg/mL、M6 中央値：4.2 pg/mL]。対応のある Wilcoxon 検定の結果、血中 FT3 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.0012）。

表 2.7.6.2-19　血中 FT3 濃度（pg/mL）（ITT 集団）

Visit (time)	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
D0	11	7.3	7.9	0.8	2.8	2.4	11.6
M3	11	4.6	3.8	0.6	2.1	2.1	8.1
M6	11	4.8	4.2	0.6	2.0	2.5	8.0
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 8.91$, ddl = 2, p = 0.0116 Wilcoxon: W = -3.23, p = 0.0012							

出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 7]

ITT 集団における血中 FT3 濃度の推移（中央値及び平均値 ± 標準誤差）を図 2.7.6.2-4 に示す。

他の被験者と比較して血中 TSH 濃度が 10 倍高かった末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名は、平均値 ± 標準誤差の推移図からは除外した。

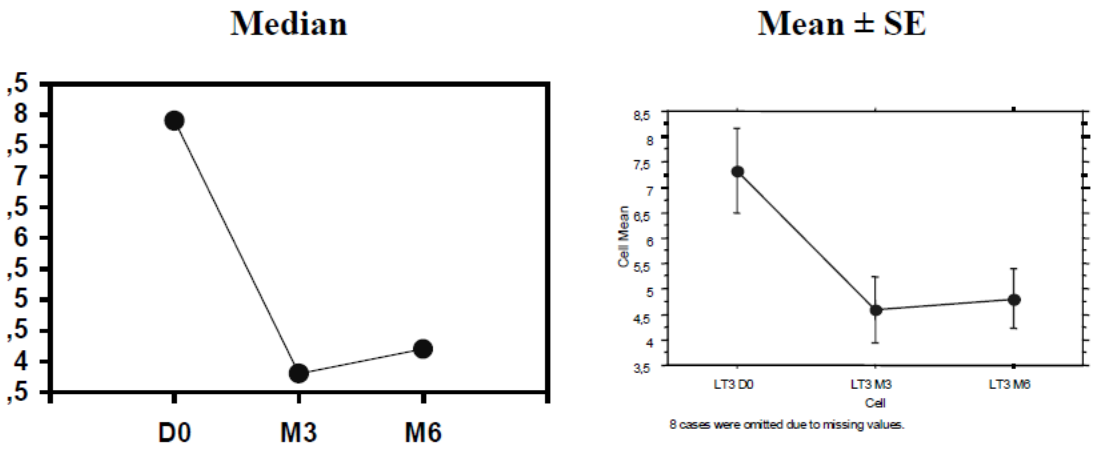


図 2.7.6.2-4　血中 FT3 濃度（pg/mL）の推移（中央値及び平均値 ± 標準誤差）（ITT 集団）

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Figure 3］

ITT 集団における D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での血中 FT4 濃度を表 2.7.6.2-20 に示す。

Friedman 検定の結果、血中 FT4 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（p = 0.0002）［D0 中央値：28.0 pg/mL、M6 中央値：12.5 pg/mL］。対応のある Wilcoxon 検定の結果、血中 FT4 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.0005）。

表 2.7.6.2-20　血中 FT4 濃度（pg/mL）（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	16	25.9	28.0	2.8	11.3	4.9	40.0
M3	16	17.6	14.0	2.4	9.8	3.2	32.4
M6	16	13.9	12.5	1.9	7.6	2.3	34.5
Results of the tests: Friedman: χ^2 = 17,38, ddl = 2, p = 0,0002 Wilcoxon: W = -3,46, p = 0,0005							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 8］

ITT 集団における血中 FT4 濃度の推移（中央値及び平均値 ± 標準誤差）を図 2.7.6.2-5 に示す。

他の被験者と比較して血中 TSH 濃度が 10 倍高かった末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名は、平均値 ± 標準誤差の推移図からは除外した。

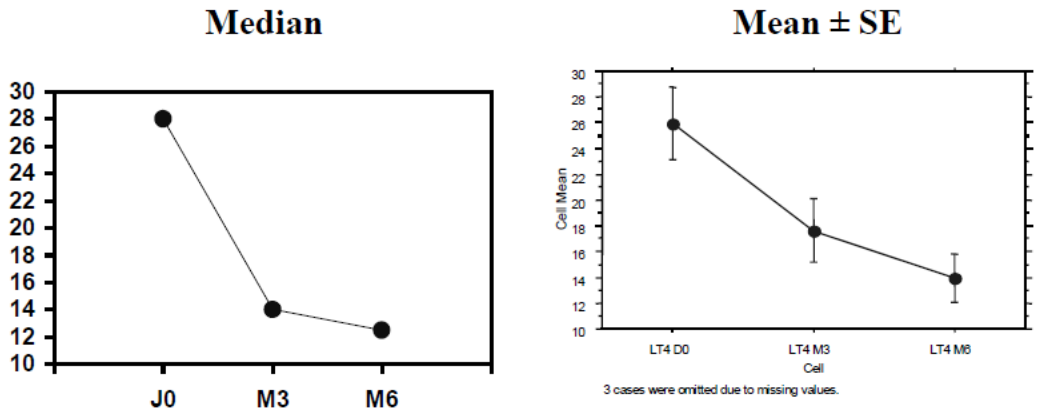


図 2.7.6.2-5　血中 FT4 濃度（pg/mL）の推移（中央値及び平均値 ± 標準誤差）（ITT 集団）
出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Figure 4]

2.7.6.2.4.1.2　　PPS の結果

PPS での D0（治験薬投与開始前検査）の血中 TSH 濃度［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）及び中央値、以下同様］は、2.6 ± 1.4（1.1, 4.5）及び 2.3 μUI/mL であった。血中 α サブユニット濃度は、1.6 ± 1.5（0.4, 5.2）及び 1.1 UI/mL であった。血中 FT3 濃度は、8.7 ± 1.6（6.4, 11.6）及び 8.8 pg/mL であった。血中 FT4 濃度は、29.4 ± 9.2（14.1, 40.0）及び 30.2 pg/mL であった。

ITT 集団と同様に、D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の変化は Wilcoxon 検定で、D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の推移は Friedman 検定で確認した。

D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、又は M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の推移は、D0、M3、及び M6 にいずれも欠測がなかった以下の被験者を対象に解析した。

- 血中 TSH 濃度：11 名（欠測 5 名）
- 血中 α サブユニット濃度：12 名（欠測 4 名）
- 血中 FT3 濃度：8 名（欠測 8 名）
- 血中 FT4 濃度：13 名（欠測 3 名）

D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の変化は、血中 TSH 濃度及び血中 FT4 濃度は 13 名、血中 α サブユニット濃度は 12 名、血中 FT3 濃度は 11 名を対象に解析した。

PPS における D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での血中 TSH 濃度を表 2.7.6.2-21 に示す。

PPS の結果は、ITT 集団の結果と同様であった。Friedman 検定の結果、血中 TSH 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（p = 0.012）［D0 中央値：2.3 μUI/mL、M6 中央値：1.4 μUI/mL］。対応のある Wilcoxon 検定の結果、血中 TSH 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.0033）。

表 2.7.6.2-21　血中 TSH 濃度（μUI/mL）（PPS）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	11	2.6	2.3	0.4	1.4	1.1	4.5
M3	11	1.7	1.5	0.4	1.2	0.4	3.6
M6	11	1.6	1.4	0.3	1.0	0.6	3.4
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 8,91$, ddl = 2, p = 0.012 Wilcoxon: W = -2.94, p = 0.0033							

出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 9]

PPS における D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での血中 α サブユニット濃度を表 2.7.6.2-22 に示す。

Friedman 検定の結果、血中 α サブユニット濃度は D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（p = 0.0031）[D0 中央値：1.1 UI/L、M6 中央値：0.8 UI/L]。対応のある Wilcoxon 検定の結果、血中 α サブユニット濃度は D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.0047）。

表 2.7.6.2-22　血中 α サブユニット濃度（UI/L）（PPS）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	12	1.6	1.1	0.4	1.5	0.4	5.2
M3	12	1.0	0.7	0.3	0.9	0.2	3.2
M6	12	1.0	0.8	0.2	0.7	0.3	2.5
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 11.29$, ddl = 2, p = 0.0031 Wilcoxon: W = -2.82, p = 0.0047							

出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 10]

PPS における D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での血中 FT3 濃度を表 2.7.6.2-23 に示す。

Friedman 検定の結果、血中 FT3 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（p = 0.0076）[D0 中央値：8.8 pg/mL、M6 中央値：4.9 pg/mL]。対応のある Wilcoxon 検定の結果、血中 FT3 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.0033）。

表 2.7.6.2-23　血中 FT3 濃度（pg/mL）（PPS）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	8	8.7	8.8	0.6	1.6	6.4	11.6
M3	8	5.1	5.0	0.8	2.3	2.1	8.1
M6	8	5.5	4.9	0.7	1.9	2.7	8.0
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 9.75$, ddl = 2, p = 0.0076 Wilcoxon: W = -2.93, p = 0.0033							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 11］

PPS における D0（治験薬投与開始前検査）、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）、及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での血中 FT4 濃度を表 2.7.6.2-24 に示す。

Friedman 検定の結果、血中 FT4 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（p = 0.0023）［D0 中央値：30.2 pg/mL、M6 中央値：14.0 pg/mL］。対応のある Wilcoxon 検定の結果、血中 FT4 濃度は D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.0019）。

表 2.7.6.2-24　血中 FT4 濃度（pg/mL）（PPS）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	13	29.4	30.2	2.6	9.2	14.1	40.0
M3	13	19.9	21.0	2.6	9.3	7.0	32.4
M6	13	15.7	14.0	2.0	7.2	8.5	34.5
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 12.15$, ddl = 2, p = 0.0023 Wilcoxon: W = -3.11, p = 0.0019							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 12］

全体として、PPS の結果は ITT 集団の結果と一貫していた。

2.7.6.2.4.1.3　被験者ごとの結果

D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）における血中 TSH 濃度、血中 α サブユニット濃度、血中 FT3 濃度、及び血中 FT4 濃度を、被験者ごとに図 2.7.6.2-6、図 2.7.6.2-7、図 2.7.6.2-8、及び図 2.7.6.2-9 に示す。

被験者ごとの結果は、それぞれのホルモン濃度の測定値が D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）のいずれも欠測のなかった被験者についてのみ提示した。また、他の被験者と比較して血中 TSH 濃度が 10 倍高かった末梢性の甲状腺機能低下症の 1 名の結果は提示しなかった。

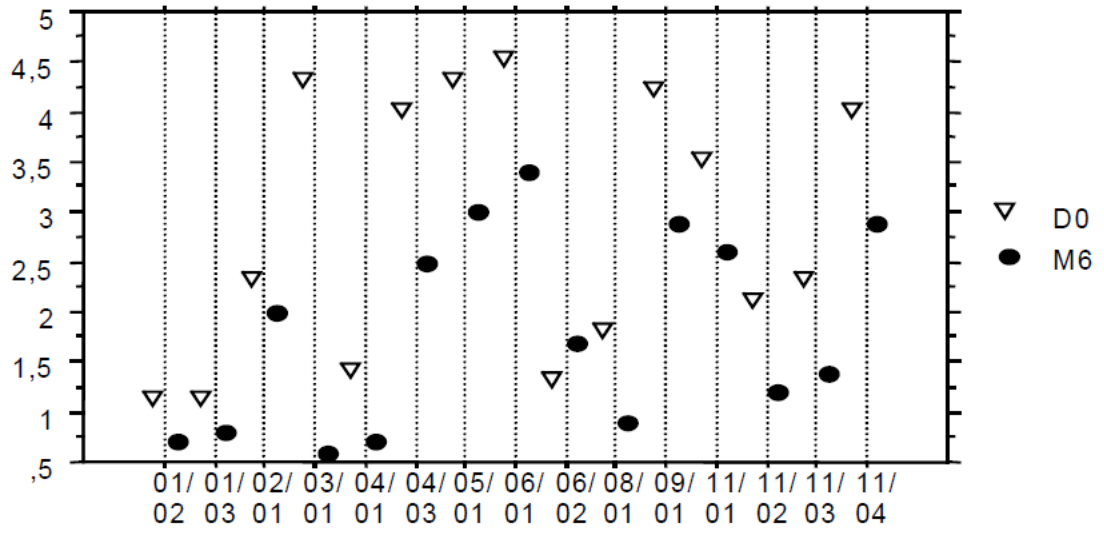


図 2.7.6.2-6　D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）における被験者ごとの血中 TSH 濃度（μUI/mL）

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Figure 9］

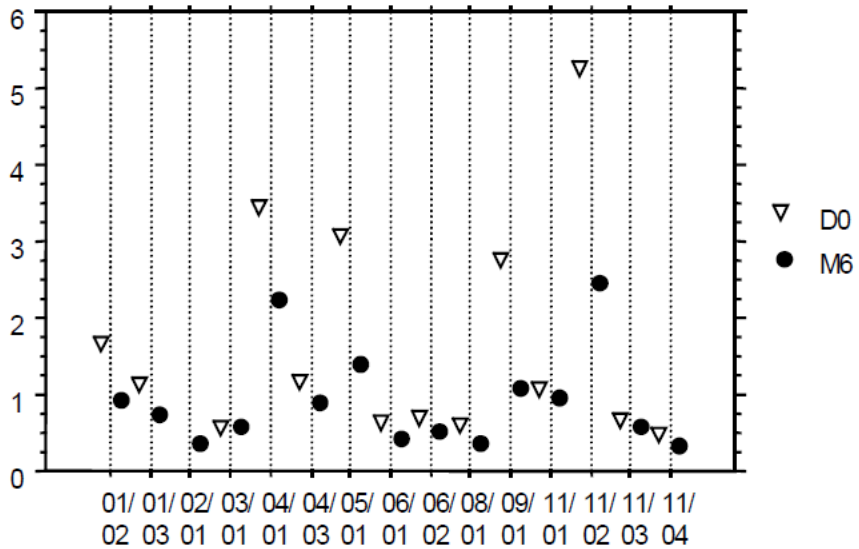


図 2.7.6.2-7　D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）における被験者ごとの血中 α サブユニット濃度（UI/L）

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Figure 10］

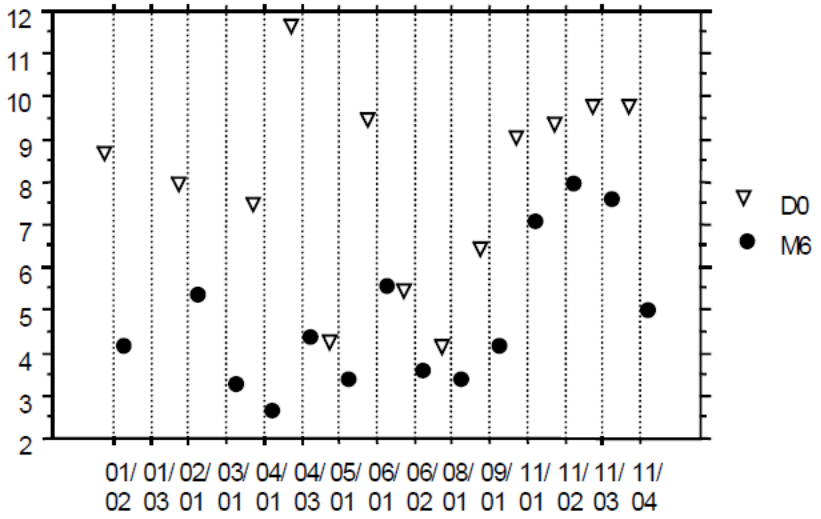


図 2.7.6.2-8　D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）における被験者ごとの血中 FT3 濃度（pg/mL）

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Figure 11］

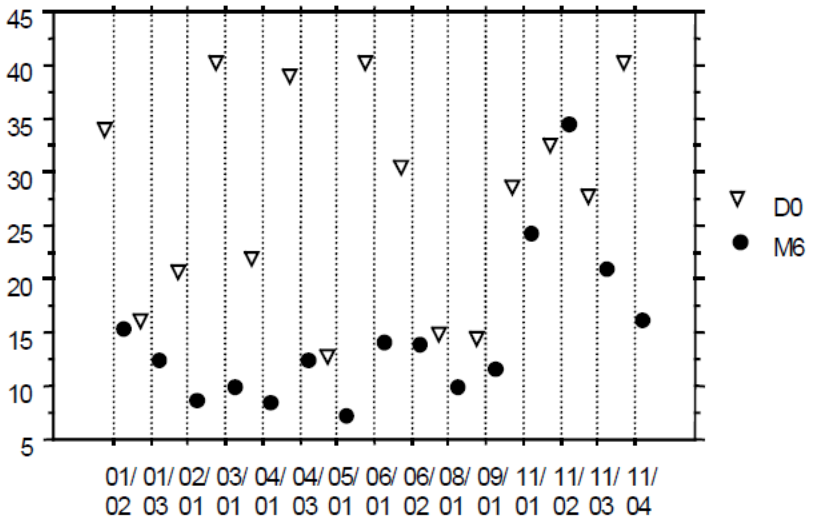


図 2.7.6.2-9　D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）における被験者ごとの血中 FT4 濃度（pg/mL）

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Figure 12］

2.7.6.2.4.1.4　計画外の解析

血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度、血中 α サブユニット濃度、及び血中 TSH 濃度における評価時点間の比較を表 2.7.6.2-25 に示す。

主要評価項目（血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度、血中 α サブユニット濃度、及び血中 TSH 濃度）について、Student の t 検定を用いて平均値を評価時点間で比較することにより、時期別の効果を評価した。PR 剤投与前（D0）と PR 剤投与後の各評価時点（M1、M3、及び M6）を比較したところ、血中 TSH 濃度、血中 FT4 濃度、及び血中 α サブユニット濃度は、M1（治験薬投与開始 1 ヵ

月後）で統計学的に有意に低下し（それぞれ、p = 0.0488、p = 0.0232、及び p = 0.0249）、血中 FT3 濃度は M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）で統計学的に有意に低下した（p = 0.0032）。PR 剤投与後の各評価時点間で比較したところ、血中 FT4 濃度の M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）と M6（治験薬投与 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めた（p = 0.0395）が、その他の評価時点間では統計的学有意差を認めなかった。

血漿ランレオチド濃度と血中甲状腺ホルモン（血中 FT3 及び血中 FT4）濃度の相関を評価したところ、血中 FT3 及び血中 FT4 濃度のいずれも、血漿ランレオチド濃度との有意な相関を認めなかった（それぞれ p = 0.91 及び p = 0.19）。

表 2.7.6.2-25　血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度、血中 α サブユニット濃度、及び血中 TSH 濃度における評価時点間の比較

Variable Period	No.	Mean of the differences	SD	SEM	p (Student)
FT3					
D0-M1	11	1.252	9.986	3.011	0.6862
D0-M3	9	-3.800	2.746	0.915	0.0032
D0-M6	11	-3.327	1.791	0.540	0.0001
M1-M3	12	-2.963	7.302	2.108	0.1875
M1-M6	12	-4.290	9.220	2.661	0.1353
M3-M6	10	-0.130	1.559	0.493	0.7980
FT4					
D0-M1	14	-10.371	15.085	4.032	0.0232
D0-M3	14	-10.093	10.606	2.834	0.0035
D0-M6	13	-13.785	10.577	2.933	0.0005
M1-M3	14	1.686	14.844	3.967	0.6779
M1-M6	13	-2.215	12.939	3.588	0.5486
M3-M6	14	-4.871	7.965	2.129	0.0395
α Sub-unit					
D0-M1	13	-0.652	0.918	0.255	0.0249
D0-M3	13	-0.680	0.916	0.254	0.0201
D0-M6	12	-0.599	0.850	0.245	0.0327
M1-M3	14	0.050	0.437	0.117	0.6758
M1-M6	12	-0.037	0.35	0.097	0.7118
M3-M6	13	-0.046	0.402	0.111	0.6858
TSH					
D0-M1	11	-0.922	1.364	0.412	0.0488
D0-M3	11	-0.918	1.436	0.433	0.0599
D0-M6	13	-0.977	0.960	0.266	0.0032
M1-M3	8	0.256	1.482	0.524	0.6397
M1-M6	10	-0.045	1.153	0.365	0.9045
M3-M6	12	-0.267	1.061	0.306	0.4026

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 35］

2.7.6.2.4.2　副次評価項目

副次評価項目は、各評価時点（D0：治験薬投与開始前検査、M1：治験薬投与開始 1 ヵ月後、M3：治験薬投与開始 3 ヵ月後、及び M6：治験薬投与開始 6 ヵ月後）のデータで解析した。

2.7.6.2.4.2.1　ホルモンの過剰分泌による症状

（1）甲状腺中毒症状（体重減少、発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛）

統計解析計画時は、「頭痛」は「2.7.6.2.4.2.2 項 腫瘍症候群の発現」に含めていたが、本項に含めて集計した。

甲状腺中毒症状は、治験を中止した 2 名を除く 17 名で評価した。

体重の結果を表 2.7.6.2-26 に示す。

体重［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）］は、D0（治験薬投与開始前検査）では 71.05 ± 16.4（45, 95） kg、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）では 71.53 ± 16.9（45, 105） kg と変化は小さく、統計学的有意差を認めなかった（Friedman 検定：p = 0.96、Wilcoxon 検定：p = 0.91）。

表 2.7.6.2-26　体重（kg）（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	17	71.05	67	4.0	16.4	45	95
M1	17	71.41	67	4.0	16.4	45	96
M3	17	71.86	65.2	4.2	17.5	45	102
M6	17	71.53	65	4.1	16.9	45	105
Results of the tests: Friedman: χ^2 = 0,30, ddl = 3, p = 0,96 Wilcoxon: W = -2.5, p = 0.91							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 29］

発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛の計 6 項目の合計スコアの結果を表 2.7.6.2-27 に示す。

合計スコア［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）］は、D0（治験薬投与開始前検査）では 4.5 ± 3.5（0, 13）、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）では 2.3 ± 2.1（0, 6）であり、D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた（Friedman 検定：p = 0.017、Wilcoxon 検定：p = 0.0023）。

表 2.7.6.2-27　合計スコア（発汗増加、下痢、熱恐怖症、無力症、便秘、及び頭痛の計 6 項目）（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	17	4.5	4	0.8	3.5	0	13
M1	17	2.6	2	0.8	3.2	0	10
M3	17	2.7	2	0.8	3.3	0	13
M6	17	2.3	2	0.5	2.1	0	6
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 10,11$, ddl = 3, p = 0.017 Wilcoxon: W = -46, p = 0.0023							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 30］

甲状腺中毒症状の発現割合及び程度を、症状ごとに表 2.7.6.2-28 に示す。

発汗及び熱恐怖症は、D0（治験薬投与開始前検査）ではいずれも 12 名に発現したが、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）でいずれも 3 名となり、速やかに症状が改善した。しかし、無力症、下痢、便秘、及び頭痛については改善を認めなかった。

表 2.7.6.2-28　甲状腺中毒症状の発現割合及び程度（ITT 集団）

		D0		M1		M3		M6	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Sweats									
	absent	7	36.8	11	57.9	11	61.1	14	82.4
	mild	4	21.1	2	10.5	5	27.8	2	11.8
	moderate	5	26.3	5	26.3	1	5.6	1	5.9
	severe	3	15.8	1	5.3	1	5.6	0	0
Thermophobia									
	absent	7	36.8	12	63.2	15	83.3	14	82.4
	mild	3	15.8	4	21.1	2	11.1	2	11.8
	moderate	7	36.8	2	10.5	1	5.6	1	5.9
	severe	2	10.5	1	5.3	0	0	0	0
Asthenia									
	absent	6	31.6	9	47.4	7	38.9	6	35.3
	mild	3	15.8	2	10.5	2	11.1	6	35.3
	moderate	8	42.1	6	31.6	6	33.3	4	23.5
	severe	2	10.5	2	10.5	3	16.7	1	5.9
Diarrhoea									
	absent	16	84.2	17	89.5	15	83.3	14	82.4
	mild	1	5.3	0	0	0	0	2	11.8
	moderate	2	10.5	2	10.5	2	11.1	1	5.9
	severe	0	0	0	0	1	5.6	0	0
Constipation									
	absent	16	84.2	18	94.7	17	94.4	14	82.4
	mild	2	10.5	0	0	1	5.6	2	11.8
	moderate	0	0	1	5.3	0	0	1	5.9
	severe	1	5.3	0	0	0	0	0	0
Headaches									
	absent	12	63.2	12	63.2	14	77.8	12	70.6
	mild	2	10.5	3	15.8	0	0	3	17.6
	moderate	3	15.8	3	15.8	3	16.7	2	11.8
	severe	2	10.5	1	5.3	1	5.6	0	0

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 31］

（2）心電図（心拍数）

心拍数の測定結果を表 2.7.6.2-29 に示す。

心拍数は 14 名で評価した。心拍数［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値）］は、D0（治験薬投与開始前検査）では 77.8 ± 13.2（60, 105）拍／分、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）70.0 ± 14.0（55, 112）拍／分と変化は小さく、Wilcoxon 検定では統計学的有意差を認めたが（p = 0.024）、Friedman 検定では統計学的有意差を認めなかった（p = 0.074）。

表 2.7.6.2-29　心拍数（拍／分）（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	14	77.8	75	3.5	13.2	60	105
M1	14	70.0	69.5	3.1	11.4	55	88
M3	14	68.9	65	2.4	9.2	55	82
M6	14	70.0	65	3.7	14	55	112
Résultats des tests: Friedman: $\chi^2 = 6.94$, ddl = 3, p = 0.074							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 32］

（3）甲状腺エコー

登録時に甲状腺エコーを実施した 17 名のうち、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）でも実施したのは 13 名であった。甲状腺サイズを直径で示した被験者と体積で示した被験者がおり、それぞれ算出方法が異なるため、甲状腺サイズの記述統計量は算出できなかった。

2.7.6.2.4.2.2　腫瘍症候群の発現

（1）CT 又は MRI 検査

各評価時点での下垂体腫瘍サイズを表 2.7.6.2-30 に示す。

下垂体腫瘍サイズ［平均値 ± 標準偏差（最小値, 最大値)］は、D0（治験薬投与開始前検査）で 1.4 ± 0.8（0.5, 3.3） cm、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）で 1.2 ± 0.8（0, 3.3） cm であり、D0（治験薬投与開始前検査）と比較して M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）で縮小したものの、D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）の間に統計学的有意差を認めなかった（Wilcoxon 検定：p = 0.12)。

表 2.7.6.2-30　下垂体腫瘍サイズ（cm）（ITT 集団）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Visit (time)							
D0	14	1.4	1.3	0.2	0.8	0.5	3.3
M6	14	1.2	1	0.2	0.8	0	3.3
Results of the tests: Wilcoxon: W = -6.5, p = 0.12							

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 33］

（2）視野検査

視野検査の結果を表 2.7.6.2-31 に示す。

D0（治験薬投与開始前検査）に視野障害を認めた 3 名のうち、1 名は治験を中止したため M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）での経過は確認されなかった。残る 2 名は M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）でも視野障害を認めた。また、D0（治験薬投与開始前検査）で視野障害を認めなかった 1 名で、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）に 1 件の視野障害［左眼の弓形暗点（arcuate scotoma）の悪化］を認めた。左眼の弓形暗点は、登録時点で合併していたが確認されていなかったと考えられ、臨床的に重要ではないと判断され有害事象としても報告されなかった。本被験者の診療録によると、その後も治療はせず、診断のための精密検査も臨床症状の追跡調査も実施されなかった。

表 2.7.6.2-31　視野検査の結果（ITT 集団）

		D0	M6
Examination normal		n=19	n=16
	Yes	16 (84.2%)	13 (81.2%)
	No	3 (15.8%)	3 (18.7%)
of which	Hemianopia	1	1
	Quadranopia	3	1
	Other	2	3

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 34］

2.7.6.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.5.1　治験薬の曝露状況

PR 剤の曝露期間を表 2.7.6.2-32 に示す。

PR 剤を投与した 19 名の曝露期間は約 6 ヵ月であった（平均値 ± 標準偏差：178.1 ± 38.7 日、最小値：28 日、最大値：229 日、及び中央値：183 日）。

計画された用法は、「ランレオチド徐放性製剤 30 mg（PR 剤）を 14 日又は 10 日ごとに 6 ヵ月間投与する」であり、PR 剤を投与した 19 名のうち、治験を中止した 2 名を除く 17 名（89.5%）が計画された用法での投与を完了した。このうち、9 名は 14 日ごとに 6 ヵ月間投与し（ランレオチドの総投与量 360 mg）、3 名は 14 日ごとに 1 ヵ月間投与したものの血中 FT3 濃度が上昇したため、その後は 10 日ごとに 5 ヵ月間投与し（ランレオチドの総投与量 510 mg）、残る 5 名は血中 FT3 濃度の上昇を認めたものの投与頻度を増やすのが 1 ヵ月遅れ、14 日ごとに 2 ヵ月間、その後は 10 日ごとに 4 ヵ月間投与した（ランレオチドの総投与量 480 mg）。

表 2.7.6.2-32　曝露期間（日）

	N	Mean	Median	SE	SD	Min	Max
Period (days)	19	178.1	183	8.9	38.7	28	229

出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 36]

2.7.6.2.5.2　有害事象

（1）ソマトスタチンアナログ既知の有害事象

有害事象のうち、注射部位の局所反応（痛み、発赤、及び硬化）、腹痛、下痢、及び便秘を「ソマトスタチンアナログ既知の有害事象」として評価した。統計解析計画時は、「血圧」を本項に含めていたが、バイタルサインとして集計した（2.7.6.2.5.5 項 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目）。

ソマトスタチンアナログ既知の有害事象の評価結果を表 2.7.6.2-33 に示す。

ソマトスタチンアナログ既知の有害事象は、多くの被験者に発現した。各事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度の事象は発現しなかった。注射部位の局所反応の発現割合は、痛みが約 40%、硬化が約 30%であった。腹痛及び下痢の発現割合は、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）と比較して M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）で高かった。注射部位の局所反応（発赤）及び便秘はほとんど発現しなかった。

表 2.7.6.2-33　ソマトスタチンアナログ既知の有害事象［注射部位の局所反応（痛み、発赤、及び硬化）、腹痛、下痢、及び便秘］

	Visit	Mild intensity		Moderate intensity		Total	
Pain at injection point	M1	7	(36.8%)	2	(10.5%)	9/19	(47.4%)
	M3	5	(27.8%)	1	(5.6%)	6/18	(33.3%)
	M6	6	(35.3%)	2	(11.8%)	8/17	(47.1%)
Redness at injection point	M1	0		0		0	
	M3	2	(11.1%)	0		2/18	(11.1%)
	M6	0		1	(5.9%)	1/17	(5.9%)
Hardening at injection point	M1	4	(21.1%)	1	(5.3%)	5/19	(26.3%)
	M3	4	(22.2%)	1	(5.6%)	5/18	(27.8%)
	M6	6	(35.3%)	0		6/17	(35.3%)

	Visit	Mild intensity		Moderate intensity		Total	
Abdominal pain	M1	7	(36.8%)	6	(31.6%)	13/19	(68.4%)
	M3	5	(27.8%)	4	(22.2%)	9/18	(50.0%)
	M6	5	(29.4%)	4	(23.5%)	9/17	(52.9%)
Diarrhoea	M1	10	(52.6%)	5	(26.3%)	15/19	(78.9%)
	M3	8	(44.4%)	4	(22.2%)	12/18	(66.7%)
	M6	6	(35.3%)	4	(23.5%)	10/17	(58.8%)
Constipation	M1	0		0		0	
	M3	1	(5.6%)	0		1/18	(5.6%)
	M6	1	(5.9%)	0		1/17	(5.9%)

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 14］

（2）その他の有害事象

その他の有害事象の概略を表 2.7.6.2-34 に示す。

その他の有害事象は、6/19 名（31.6%）に 14 件［消化器障害（digestive disorders）7 件、神経感覚障害（neuro-sensory disorders）3 件、及びその他 4 件］発現した。

表 2.7.6.2-34　その他の有害事象の概略

		N	%
Patients having presented at least one AE		6	31,6 %
Nomber of AE		14	
digestive disorders		7	50.0%
neuro-sensory disorders		3	21.4%
others		4	28.6%

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 37］

その他の有害事象を表 2.7.6.2-35 に示す。

報告された 14 件の有害事象のうち、多かったのは消化器関連（digestive system）7/14 件（50%）［悪心（nausea）2 件、腹部の鼓腸（abdominal meteorism）、腹部膨満（abdominal distension）、右季肋部痛（pain in the right hypochondrium）、鼓腸（flatulence）、及び嘔吐（vomiting）が各 1 件］、神経感覚関連（neuro-sensory effects）3/14 件（21.4%）［片頭痛の悪化（intensification of migraine pain）、意識の短時間及び不完全な喪失（brief and incomplete loss of consciousness）、及びバランス障害（balance disorders）］であった。その他、不正子宮出血（metrorrhagia）、アルカリホスファターゼ上昇（elevation of alkaline phosphatases）、注射部位血腫（haematoma at the point of injection）、及びこむら返り（cramps in the calves）が各 1 件発現した。

有害事象の重症度は、軽度 6 件及び中等度 8 件であり、高度の有害事象は発現しなかった。9 件の有害事象について、PR 剤との因果関係を評価した。その内訳は、「関連なし（none）」が 2 件、「関連があるかもしれない（possible）」が 4 件、「おそらく関連あり（probable）」が 3 件であった。

表 2.7.6.2-35　その他の有害事象

Centre	N°	Visit	Nature	Intensity	Link with the treatment	System-organ class
01	02	M6	Intensification of headaches (migraine type)	Moderate	Not assessable	Neuro-sensory
02	01	M1	Brief and incomplete loss of consciousness during 2 meals	Moderate	Not assessable	Neuro-sensory
03	01	M1	Nausea	Mild	Possible	Digestive
		M1	Abdominal meteorism	Moderate	Probable	Digestive
04	01	M1	Nausea	Mild	Possible	Digestive
		M1	Flatulence	Mild	Possible	Digestive
		M3	Metrorrhagia	Mild	None	Gynaecological
		M3	Pain in right hypochondrium	Moderate	Not assessable	Digestive
		M6	Elevation of alkaline phosphatases	Mild	None	Biology
04	02	M1	Haematoma at injection site	Mild	Probable	Skin
		M1	Cramps in calves	Moderate	Not assessable	Musculo-skeletal
		M1	Vomiting*	Moderate	Probable	Digestive
10	01	M1	Balance disorders	Moderate	Not assessable	Neuro-sensory
		M3	Abdominal distension	Moderate	Possible	Digestive

* Treatment discontinued due to the adverse event, that occurred 48h after the first injection of lanreotide

出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 13]

2.7.6.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象は発現しなかった。

PR 剤の投与中止に至った有害事象として、1 名に［嘔吐（vomiting）］が発現した。PR 剤の初回投与 48 時間後から、2 日間にわたり複数の嘔吐が発現した。本事象の発現により、本被験者は PR 剤の投与を中止した。PR 剤の投与中止後、本事象は消失した。治験担当医師は、本事象を非重篤と判断し、PR 剤との因果関係は発現時期を考慮し「おそらく関連あり（probable）」と判断した。

1 名の被験者で、PR 剤の初回投与 11 日後の食事中に、意識の短時間及び不完全な喪失（incomplete loss of consciousness）が短時間のうちに 2 件発現した。倦怠感が数分続いた。本被験者は後遺症もなく回復し、その後も PR 剤の投与を継続したにもかかわらず、治験中に本事象が発現することはなかった。血糖値は基準値範囲内（約 6.0 mmol/L）、心拍数は 60 拍／分であり、いずれも治験期間中に大きな変化はなかった。治験担当医師は、本事象を非重篤と判断し、PR 剤との因果関係は「評価できず（not assessable）」とした。

2.7.6.2.5.4　臨床検査値

D0（治験薬投与開始前検査）の臨床検査値異常を表 2.7.6.2-36 に示す。

D0（治験薬投与開始前検査）では、14 名に 23 件の臨床検査値異常を認め、そのうち 9 件は治験期間中に基準値範囲内となった。D0（治験薬投与開始前検査）の臨床検査値異常のうち、臨床的に重要と考えられるものを以下に示す。

- 2 名で耐糖能異常を認めた。いずれも糖尿病の既往はなく、わずかに過体重であった（55 kg/150 cm 及び 81 kg/173 cm）。血糖値は、1 名は D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）で 6.5 及び 7.3 mmol/L、もう 1 名は 6.3 及び 6.49 mmol/L であり、治験中に上昇した。血糖値の上昇は、PR 剤と関連あるかもしれないと判断された。
- 2 名で中等度の貧血を認めた。1 名は 7[redacted]歳の[redacted]性で、再発性の結核の治療をしていた。ヘモグロビン濃度は D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）で 11.3 g/100mL 及び 10.4 g/100mL であった。残る 1 名は 4[redacted]歳の[redacted]性で、既往歴はなかった。ヘモグロビン濃度は D0（治験薬投与開始前検査）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）で 12.4 g/100mL 及び 12.9 g/100mL であった。いずれの被験者も、貧血の原因は特定できなかった。
- 1 名で血小板減少症（血小板数 85000/mm^3）を認めた。本被験者は 4[redacted] 歳であり、性腺機能低下に対してテストステロン及び β 遮断薬を投与されていた。血小板数は、M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）及び M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）では基準値範囲内となったが、M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）では基準値下限（100000/mm^3）となった。血小板減少症の原因は特定できなかった。
- 3 名でトランスアミナーゼ（ALT 又は AST）高値を認めた。ALT 高値を認めた 1 名は 4[redacted]歳で、性腺機能低下に対してテストステロンを、慢性うつ病に対して複数の薬剤を投与されていた。ALT は、D0（治験薬投与開始前検査）で 89 UI/L、M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）で基準値範囲内となったが、M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）及び M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）ではわずかに高値となった（それぞれ 57 及び 68 UI/L）。AST 高値を認めた 1 名は 3[redacted]歳で、慢性うつ病に対して複数の薬剤を、高コレステロール血症に対してフェノフィブラートを投与されていた。AST は、D0、M1、M3、及び M6 でそれぞれ 58、39、35、及び 63 UI/L で、M1 では高値のまま、M3 で基準値範囲内となったが、M6 では高値となった。本被験者はアルコール依存症を合併している可能性があった。AST 高値を認めたもう 1 名は 3[redacted]歳で、既往歴や併用薬剤はなかった。AST は、D0、M1、M3、及び M6 でそれぞれ 49、61、32、及び 70 UI/L で、M1 では高値のまま、M3 で基準値範囲内となったが、M6 では高値となった。

表 2.7.6.2-36　D0（治験薬投与開始前検査）の臨床検査値異常

Patient	Parameter	Lower limit	Upper limit	Value at D0
0101	Total bilirubin	2	18	31
0102	Haematocrit	40	52	38
0103	Haematocrit	40	52	38
	Creatininemia	50	100	46
	Alkaline phosphatases	73	207	316
0201	ASAT	7	40	4
	Glycaemia	3.6	6.1	6.5
0301	Leucocytes	3.8	10	10.4
0401	Alkaline phosphatases	80	220	282
0601	Glycaemia	3.9	5.8	3.73
0602	Platelets	130	400	514
	Haemoglobin	11.5	18	11
0603	Creatininemia	44	106	42
	Blood urea	2.5	7.5	2
0801	Platelets	100	340	85
	Haematocrit	40	48	39
0901	ALAT	9	40	89
1001	ASAT	0	37	58
1101	ASAT	8	41	49
1104	Leucocytes	4.5	8.5	4.2
	Haemoglobin	14	18	12
	Haematocrit	42	52	37
	Glycaemia	3.3	6.1	6.3

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 38］

PR 剤投与後に新たに認めた臨床検査値異常を表 2.7.6.2-37 に示す。

PR 剤投与後に新たに臨床検査値異常を認めた被験者は 7 名であった。PR 剤投与後に新たに認めた臨床検査値異常のうち、臨床的に重要と考えられるものを以下に示す。

- PR 剤の投与中止に至った有害事象［嘔吐（vomiting）］を発現した 1 名では、M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）でアルカリホスファターゼが上昇した。
- PR 剤投与後に、2 名で血糖値の上昇を認めた。いずれの被験者も、糖尿病の既往はなく、中等度の過体重であった。

表 2.7.6.2-37　PR 剤投与後に新たに認めた臨床検査値異常

Patient	Parameter	Lower limit	Upper limit	Value on inclusion	Value at trial end
0102	Alkaline phosphatases	73	207	83	66
0201	Erythrocytes	3.5	5.0	4.94	5.51
0301	Alkaline phosphatases	35	110	56	34
	Glycaemia	3.8	5.8	5.6	6.4
0401	Glycaemia	3.6	6.1	5.27	6.11
0402	Alkaline phosphatases	70	200	182	248
0602	Glycaemia	3.9	5.8	4.37	3.77
1001	Erythrocytes	4.5	5.5	4.64	4.48
	Leucocytes	4	10	6.17	10.80

出典：[5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 39]

2.7.6.2.5.5　　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

（1）胆嚢エコー

胆嚢エコー検査の結果、PR 剤投与後に新たに胆石が発現した被験者はいなかった。登録時に胆石を有していた 4 名は、全例が前治療としてオクトレオチドを投与されており、そのうち 2 名は治験中に胆石が消失した。

（2）血圧

血圧の結果を表 2.7.6.2-38 に示す。

収縮期血圧及び拡張期血圧共に、D0（治験薬投与開始前検査）と比較して M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）でわずかに低下したが［収縮期血圧（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は D0：129.4 ± 15.3 mmHg 及び M3：122.9 ± 15.7 mmHg、拡張期血圧は D0：78.5 ± 9.3 mmHg 及び M3：76.8 ± 10.1 mmHg］、臨床的に重要なものではなかった。

表 2.7.6.2-38　血圧

	SAP (mmHg)				DAP (mmHg)			
	N	Mean	SD	SE	N	Mean	SD	SE
Visit (time)								
D0	17	129.4	15.3	3.7	17	78.5	9.3	2.3
M1	17	130.9	16.0	3.9	17	79.7	8.6	2.1
M3	17	122.9	15.7	3.8	17	76.8	10.1	2.5
M6	17	130.9	16.6	4.0	17	77.4	11.2	2.7
Results of the tests: Friedman: $\chi^2 = 3.58$, ddl = 3, p = 0.31 Wilcoxon: W = 8, p = 0.67					Friedman: $\chi^2 = 0.65$, ddl = 3, p = 0.88 Wilcoxon: W = -3.5, p = 0.76			

出典：［5.3.5.2-2　海外 069 試験　Table 41］

2.7.6.2.6　結論

（1）有効性

PR 剤の有効性は、主要評価項目（血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度、及び血中 α サブユニット濃度）の D0（治験薬投与開始前検査）と M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）でのデータについて、ITT 集団のうち 16 名を対象として評価した。誤って登録された末梢性の甲状腺機能低下症を有する被験者 1 名では、血中 TSH 濃度が他の被験者と比較して約 10 倍程度と極めて高値であり、平均値で評価することが適切ではなかったため、主要評価項目は中央値に基づいて解析した。PR 剤の投与により、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度、及び血中 α サブユニット濃度は、D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的に有意な低下を認めた。また、計画外の解析として、主要評価項目（血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度、血中 FT4 濃度、及び血中 α サブユニット濃度）を評価時点間で比較することにより、時期別の効果を評価したところ、血中 TSH 濃度、血中 FT4 濃度、及び血中 α サブユニット濃度は M1（治験薬投与開始 1 ヵ月後）で、血中 FT3 濃度は M3（治験薬投与開始 3 ヵ月後）で、それぞれ D0（治験薬投与開始前検査）から統計学的に有意に低下した。

M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）では、16 名のうち 12 名で血中甲状腺ホルモン濃度（血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度）が基準値範囲内となった。残る 4 名のうち 3 名は血中甲状腺ホルモン濃度が高値のままであり、1 名は血中 FT3 濃度は基準値範囲内であったが、血中 FT4 濃度はわずかに高値を示していた。

主要評価項目では、PPS の結果も ITT 集団の結果と一貫していた。

副次評価項目では、甲状腺中毒症状のうち、登録時に頭痛や消化器障害よりも多かった発汗及び熱恐怖症で、症状の速やかな改善を示した。合計スコアは、D0（治験薬投与開始前検査）から M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）までに統計学的有意差を認めた。心拍数は、D0（治験薬投与開始前検査）でわずかに高かったのみで、PR 剤投与後に大きな低下を認

めなかった。

下垂体腫瘍サイズは、D0（治験薬投与開始前検査）と比較して M6（治験薬投与開始 6 ヵ月後）で縮小したものの、D0 と M6 の間に統計学的有意差を認めなかった。

（2）安全性

ソマトスタチンアナログ既知の有害事象（注射部位の局所反応及び消化器障害）を経時的に評価したところ、その発現割合は他の臨床試験の結果と同程度であり、各事象の重症度は軽度又は中等度であった。これらの事象は経時的に減少する傾向を認め、PR 剤の投与を変更する必要はなかった。

その他の有害事象は 6/19 名（31.6%）に 14 件発現し、その重症度は軽度又は中等度であった。

その他の有害事象 14 件の内訳は、消化器障害（digestive nature）7 件［PR 剤との因果関係、以下同様：「関連があるかもしれない（possible）」が 4 件及び「おそらく関連あり（probable）」が 2 件］、神経感覚障害（neuro-sensory disorders）3 件［いずれも「評価できず（not assessable）」］、注射部位血腫（haematoma at the injection point）1 件［「おそらく関連あり（probable）」］、不正子宮出血（metrorrhagia）及びアルカリホスファターゼ上昇（elevation of alkaline phosphatases）各 1 件［いずれも「関連なし（none）」］、及びこむら返り（cramps in calves）1 件［「評価できず（not assessable）」］であった。

死亡した被験者はおらず、重篤な有害事象は発現しなかった。PR 剤の投与中止に至った有害事象が 1 名に発現した（PR 剤の初回投与 48 時間後から嘔吐を発現した）。

胆嚢エコー検査の結果、PR 剤投与後に新たに胆石が発現した被験者はいなかった。登録時に胆石を有していた 4 名は、全例が前治療としてオクトレオチドを投与されており、そのうち 2 名は治験中に胆石が消失した。

登録時に糖尿病を有している被験者はいなかった。過体重の被験者 2 名で、登録時の血糖値がわずかに高値を示し、PR 剤投与後も血糖値が上昇したが、治療の必要はなかった。

血液学的検査及び肝機能検査値に、臨床的に意味のある変動はなかった。

PR 剤の投与頻度を増やしても、副作用の発現割合及び発現時期に大きな影響はなかった。

全体として、原発性 TSH 産生下垂体腫瘍患者に PR 剤を 6 ヵ月間投与したときの忍容性は良好であった。