

総合製品情報概要

Signifor[®] LAR[®] kit
pasireotide

劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

持続性ソマトスタチンアナログ マイクロスフェア型徐放性製剤

薬価基準収載



シグニフォーLAR[®] 筋注用キット

Signifor[®] LAR[®] kit for i.m. injection

10mg
20mg
30mg
40mg
60mg

パシレオチドパモ酸塩

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度 (Child-Pugh 分類クラスC) の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]

目次

■ 開発の経緯	03
■ 特徴	05
■ 製品情報(ドラッグインフォメーション)	07
・2. 禁忌	07
・3. 組成・性状	07
・4. 効能又は効果	08
・6. 用法及び用量	08
・8. 重要な基本的注意	09
・9. 特定の背景を有する患者に関する注意	09
・10. 相互作用	10
・11. 副作用	11
・14. 適用上の注意	12
■ 臨床成績	13
1. 海外第Ⅲ相臨床試験PAOLA (C2402) 試験(国際共同、検証試験) [海外データ]	13
2. 海外第Ⅲ相臨床試験(C2305 試験) (国際共同、検証試験) [海外データ]	23
3. 国内第Ⅱ相臨床試験(C1202 試験)	36
4. 国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304 試験) (検証試験) [日本人を含む海外データ]	45
5. 心電図に対する影響[外国人データ]	58
6. 副作用	59
■ 薬物動態	66
1. 血漿中濃度	66
2. 分布・代謝・排泄	69
3. 肝機能障害患者への影響[外国人データ]	72
4. 腎機能障害患者への影響[外国人データ]	74
5. 薬物相互作用[外国人データ]	75



■ 薬効薬理	77
1. 作用機序	77
2. 非臨床試験	79
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	87
1. 安全性薬理試験	87
2. 毒性試験	88
■ 製剤学的事項	91
■ 取扱い上の注意	93
■ 包装	93
■ 関連情報	93
■ 主要文献	94
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(資料請求先を含む)	95
■ 略語一覧	96

開発の経緯

シグニフォー®(一般名：パシレオチドパモ酸塩、以降パシレオチド)徐放性製剤(LAR®)はシクロヘキサペプチドであり、天然のソマトスタチン及び既存のソマトスタチンアナログ(SSA)〔国内承認薬：オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤(以降、オクトレオチドLAR®)、ランレオチド酢酸塩(以降、ランレオチド)〕と同様に、ソマトスタチン受容体(sstr)に結合し、sstrを活性化することにより、成長ホルモン(GH)、インスリン様成長因子(IGF-1)及び副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌を制御します。

①先端巨大症及び下垂体性巨人症

先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する第一選択薬は国内外ともにSSAであり、その他の治療薬としてGH受容体拮抗薬及びドパミン作動薬があります。しかしこれらの既存薬剤で、奏効指標とされる「ランダムに測定したGHが2.5µg/L未満[又はこれに相当する経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)後の抑制されたGH底値が1µg/L未満]かつ「IGF-1が正常値」の両基準を達成できない患者が一定数存在することから、より多くの患者を奏効指標に到達させる薬剤が強く望まれてきました。

sstrには5種のサブタイプ(sstr1~5)があり、GH産生下垂体腺腫にはsstr2及びsstr5が高頻度に発現しており、次いでsstr1及びsstr3が発現しています¹⁾。既存のSSAはsstr2への親和性が高く、一方パシレオチドは4種のサブタイプ(sstr5、2、3、1)に高い親和性を持つことが報告されています²⁾。

一方、GH産生下垂体腺腫患者において、sstr2の発現と既存のSSAに対する生化学的反応の間には正の相関関係^{*1}が報告されていることから³⁾、sstr2の発現が低い一部の先端巨大症患者において、シグニフォー®LAR®はsstr5を介した作用によりGH分泌抑制作用を発揮することが期待されました。

さらに、既存のSSAでコントロール不良、あるいは薬物治療歴がない先端巨大症患者を対象に、既存のSSAとシグニフォー®LAR®を比較する2つの海外第Ⅲ相臨床試験を実施したところ、既存のSSAと比較して有意に^{*2}高い奏効率が認められました^{4)、5)、6)}。さらに日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、シグニフォー®LAR®投与の結果、IGF-1値及びGH値の低下が審査されました⁷⁾。

以上の結果から、前述の海外第Ⅲ相臨床試験成績を検証的試験成績とし、日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験の結果と合わせて、2015年7月、シグニフォー®LAR®は先端巨大症及び下垂体性巨人症を適応症として申請し、2016年9月に「先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)における成長ホルモン、IGF-1(ソマトメジン-C)分泌過剰状態及び諸症状の改善」の効能又は効果で承認されました。

※1 外科的切除術を行ったクッシング病患者39例の腫瘍細胞に発現しているsstrの種類と発現量を免疫組織学的に検討し、sstr2及び5、3の発現量を3段階(スコア0-1:、スコア2:、スコア3:)にわけてスコアリングした。第1世代のSSAは、sstr2発現量が0-1の患者ではOGTTによるACTH分泌を抑制しなかったが、スコア2(20%)、スコア3(50%)では有意に抑制した(χ^2 検定、 $p=0.04$)。

※2 C2402試験:シグニフォー®LAR®40mg群 $p=0.0006$ 、60mg群 $p<0.0001$ 、いずれもadjusted p値(vs実薬対照群)、ランダム化時の層別因子(前治療薬(オクトレオチドLAR®、ランレオチド)及びスクリーニングでのGH値(2.5~10µg/L、10µg/L超))で調整した正確なロジスティック回帰モデルを用いて算出した片側p値をWeighted simes法に基づいて調整C2305試験: $p=0.004$ (vsオクトレオチドLAR®群)、ランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)で調整した両側Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定



②クッシング病

クッシング病治療の第一の目標はコルチゾール濃度を正常化させることです。治療の第一選択肢は下垂体腺腫の外科的切除術ですが、手術が適応とならない患者、手術で寛解しない患者及び再発した患者に対しては、放射線療法、薬物療法、又は両側副腎摘出が実施されます。しかし、これらの治療によっても寛解しない患者が存在することから、新たな治療選択肢として、高コルチゾール血症の原因である下垂体腺腫に作用してACTHの過剰分泌を抑制し、かつ下垂体腺腫に対し抗腫瘍効果を有する薬剤の開発が強く望まれていました。

クッシング病患者では、下垂体腺腫からのACTH過剰分泌にsstr5が重要な役割を担っている可能性が示されています^{8)、9)、10)}。パシレオチドはsstr5に高い親和性を示すことから²⁾、sstr5への結合を介してACTH分泌及び腫瘍細胞増殖に対する抑制作用を発揮することが期待されました。

持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除術が不適応な新規クッシング病患者150例(日本人11例含む)を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、シグニフォー®LAR®投与により投与7ヵ月後に約4割の患者で平均尿中遊離コルチゾール(mUFC)が正常化し^{※3}ました^{11)、12)}。

以上の結果から、前述の国際共同第Ⅲ相臨床試験を評価資料として、日本人におけるシグニフォー®LAR®の有効性、安全性が審査され2018年3月に「クッシング病(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)」を新たな効能又は効果として承認取得しました。

※3 G2304試験：mUFCが基準値上限(ULN)未満となった患者割合を奏効率とした。奏効率の95%信頼区間(CI)の下限が、事前に規定した閾値である15%を超えたため、シグニフォー®LAR®のクッシング病に対する有効性が検証された。

特徴



パシレオチドはsstr5、2、3、1に対し、親和性が高いソマトスタチンアナログ製剤です (*in vitro*)。

- ・sstrに結合し活性化することにより、GH、IGF-1、ACTH及びコルチコステロンの分泌を抑制します。
- ・既存のSSAがsstr2に選択的に作用するのに対して、パシレオチドは多くのsstr(5、2、3、1)に作用し、特にsstr5、2に対し高い親和性を示します。(77、78ページ参照)

先端巨大症及び下垂体性巨人症



〈既存のSSAでコントロール不良な先端巨大症患者での成績〔海外第Ⅲ相臨床試験PAOLA(C2402試験)〕^{4)、5)}

既存のソマトスタチンアナログ製剤による治療でコントロール不良な先端巨大症患者において、シグニフォー[®]LAR[®]40mg投与群及び60mg投与群は、実薬(オクトレオチドLAR[®]30mg投与又はランレオチド120mg投与)対照群と比較して有意に^{※1}高い奏効率^{※2}を示しました〔海外データ〕。

(16ページ参照)



〈薬物治療歴のない先端巨大症患者での成績〔海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)〕⁶⁾

薬物治療歴のない先端巨大症患者において、シグニフォー[®]LAR[®]はオクトレオチドLAR[®]投与群と比較して有意に^{※3}高い奏効率^{※2}を示しました〔海外データ〕。

(26ページ参照)



〈日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者での成績〔国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)〕⁷⁾

薬物治療歴の有無にかかわらず、日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者にシグニフォー[®]LAR[®]を投与したところ、投与12週後の奏効率^{※2}は18.2%でした。

(39ページ参照)



〈薬物治療歴のない先端巨大症患者での成績〔海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)〕⁶⁾

シグニフォー[®]LAR[®]は、4週に1回の筋肉内投与の徐放性製剤で、IGF-1値及びGH値を低下させ、その低下効果は25ヵ月にわたり持続しました〔海外データ〕。

(29ページ参照)

※1 シグニフォー[®]LAR[®]40mg群：p=0.0006、60mg群：p<0.0001、いずれもadjusted p値(vs 実薬対照群)、ランダム化時の層別因子〔前治療薬(オクトレオチドLAR[®]、ランレオチド)及びスクリーニングでのGH値(2.5~10μg/L、10μg/L超)]で調整した正確なロジスティック帰帰モデルを用いて算出した片側p値をWeighted simes法に基づいて調整(有意水準片側p<0.025)

※2 「GHが2.5μg/L未満」及び「IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)」の両基準を達成した患者割合

※3 p=0.004(vs オクトレオチドLAR[®]群)、ランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)で調整した両側Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定



クッシング病



〈持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除術が不適応な新規クッシング病患者での成績(国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験))^{11)、12)}

クッシング病患者に対する投与7ヵ月後の奏効率^{※4}(95%信頼区間(CI))^{※5}は、シグニフォー[®]LAR[®]10mg群で41.9(30.51-53.94)%、30mg群で40.8(29.65-52.67)%でした[日本人を含む海外データ]。 (49ページ参照)

・本試験では、主要評価項目である投与7ヵ月後の奏効率の95%CIの下限値が、事前に規定した閾値である15%を超えたため、シグニフォー[®]LAR[®]のクッシング病に対する治療有効性が検証されました。



〈持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除術が不適応な新規クッシング病患者での成績(国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験))^{11)、12)}

シグニフォー[®]LAR[®]は、投与1ヵ月後に血漿中ACTHの減少が認められ、投与12ヵ月後までベースラインより低値で推移しました[日本人を含む海外データ]。 (52ページ参照)

先端巨大症及び下垂体性巨人症、クッシング病



重大な副作用として高血糖・糖尿病の発症又は増悪、徐脈、QT延長、肝機能障害、低コルチゾール血症が報告されています。



副作用

先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)において、副作発現頻度は、33例中28例(84.8%)でした。主な副作用は高血糖14例(42.4%)、糖尿病8例(24.2%)、耐糖能障害4例(12.1%)、胆石症4例(12.1%)等でした。

コントロール不良な先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験)において副作用発現率は、本剤40mg群で71.4%(45/63名)、60mg群で74.2%(46/62名)でした。主な副作用は、40mg群では高血糖33.3%(21/63例)、糖尿病19.0%(12/63例)、下痢11.1%(7/63例)、60mg群では高血糖29.0%(18/62例)、糖尿病25.8%(16/62例)、下痢19.4%(12/62例)でした。薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)において、副作用発現頻度は86.2%(144/167名)でした。主な副作用は下痢32.9%(55/167例)、高血糖29.3%(49/167例)、胆石症28.7%(48/167例)でした。

(59ページ参照)

クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)において、副作用発現率は、本剤10mg群で90.5%(67/74名)、30mg群で96.1%(73/76名)でした。主な副作用は、10mg群では高血糖47.3%(35/74例)、下痢28.4%(21/74例)、胆石症18.9%(14/74例)、30mg群では高血糖46.1%(35/76例)、胆石症43.4%(33/76例)、下痢35.5%(27/76例)でした。

(64ページ参照)

※4 平均尿中遊離コルチゾール(mUFC)が基準値上限(ULN)以下となった患者の割合。ここでは、投与4ヵ月後の増量の有無を考慮しない場合の投与7ヵ月後の奏効率を示している。

※5 Clopper-Pearson 正確法により算出

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

2024年4月改訂 (第3版)

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は専用分散液で用時懸濁して用いる注射剤である。

販売名	シグニフォー LAR 筋注用キット 10mg	シグニフォー LAR 筋注用キット 20mg	シグニフォー LAR 筋注用キット 30mg	シグニフォー LAR 筋注用キット 40mg	シグニフォー LAR 筋注用キット 60mg
有効成分	パシレオチドパモ酸塩				
有効成分の 含量 (1バイアル中) ^{注1)}	17.138mg	32.904mg	49.356mg	65.808mg	98.712mg
パシレオチド の含量 ^{注1)}	12.5mg	24mg	36mg	48mg	72mg
添加物 ^{注1)}	乳酸・グリコール酸共重合体 (11:9) グルコースエステル				
	16.431mg	31.548mg	47.322mg	63.096mg	94.644mg
添加物 ^{注1)}	乳酸・グリコール酸共重合体 (1:1)				
	16.431mg	31.548mg	47.322mg	63.096mg	94.644mg
専用分散液 (2mL) ^{注2)}	1 シリンジ中 (2.25mL)、日局注射用水適量、及び添加剤として D-マンニトール 101.25mg、カルメ ロースナトリウム 15.75mg、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール 4.5mg を含有する。				

注1) 本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、パシレオチドとしてそれぞれ 10mg、20mg、30mg、40mg 又は 60mg が投与できるよう過量充填されている。

注2) 2mL が投与できるよう過量充填されている。

3.2 性状

販売名	シグニフォー LAR 筋注用キット 10mg	シグニフォー LAR 筋注用キット 20mg	シグニフォー LAR 筋注用キット 30mg	シグニフォー LAR 筋注用キット 40mg	シグニフォー LAR 筋注用キット 60mg
性状	ごくうすい黄色〜うすい黄色の粉末				
pH ^{注3)}	約 5.6	約 6.0	約 5.6	約 6.2	約 5.8
浸透圧比 ^{注4)}	約 1.0 (生理食塩液に対する比)				

注3) 本剤 1 バイアルを専用分散液で懸濁後、生理食塩水で希釈した液

注4) 本剤 1 バイアルを専用分散液で懸濁した後のろ液



4. 効能又は効果

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

(参考)

	シグニフォー LAR筋注用キット				
	10mg	20mg	30mg	40mg	60mg
1. 先端巨大症・下垂体性巨人症	—	○	—	○	○
2. クッシング病	○	○	○	○	—

○: 効能あり、—: 効能なし

5. 効能又は効果に関連する注意

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

- 5.1 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。
- 5.2 高血糖の発症リスクを考慮し、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な場合など、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用すること。

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

〈クッシング病〉

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

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

7. 用法及び用量に関連する注意

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

7.1 用量は 60mg を上限とし、成長ホルモン濃度、IGF-I 濃度及び臨床症状により、20mg 単位で適宜増減できる。なお、60mg 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。

7.2 中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害のある患者では、20mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて 20mg 又は 40mg を 4 週毎に投与する。[8.3、9.3.2、16.6.2 参照]

〈クッシング病〉

7.3 用量は 40mg を上限とし、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により、10mg ～ 40mg の範囲で適宜増減できる。なお、40mg 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。

7.4 中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害のある患者では、10mg を 4 週毎に臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 20mg とする。[8.3、9.3.2、16.6.2 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後 1 ヶ月までは週 1 回、投与開始後 1 ヶ月から投与開始後 3 ヶ月までは 1 ～ 2 週に 1 回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後 4 ヶ月以降も定期的に血糖値 (空腹時血糖、HbA1c 等) を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後 4 ～ 6 週間までは週 1 回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 徐脈及び QT 延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始 3 週後を目安に心電図検査を行うこと。また、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。[9.1.2、9.1.3、11.1.2 参照]

8.3 ALT、AST 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始 2 ～ 3 週後、その後投与開始後 3 ヶ月までは月 1 回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、7.4、11.1.3 参照]

8.4 胆石の形成又は胆石症の悪化 (急性胆嚢炎、胆管炎又は膵炎) があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は、定期的に (6 ～ 12 ヶ月毎) 超音波、X 線による胆嚢及び胆管検査を行うことが望ましい。

8.5 本剤の投与中は複数の下垂体ホルモンの分泌が抑制されるおそれがあるので、必要に応じて、投与開始前及び投与中は定期的に下垂体機能検査を行うこと。

8.6 本剤の投与中に甲状腺機能の低下を伴うことがあるので、患者の状態を十分に観察すること。甲状腺関連の異常所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行うこと。

8.7 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、低コルチゾール血症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。脱力、疲労、食欲不振、悪心、嘔吐、低血圧、低ナトリウム血症、低血糖等の症状があらわれた場合には主治医に連絡するよう指導すること。低コルチゾール血症が疑われた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するとともに、必要に応じて適切な処置を行うこと。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.8 病態悪化に伴い、下垂体腺腫が進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分に観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切替え等適切な処置を行うこと。

8.9 成長ホルモン及び IGF-I を定期的に測定することが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者

投与開始前に血糖値 (空腹時血糖、HbA1c 等) を測定し、血糖をコントロールしておくこと。投与開始後 1 ヶ月から投与開始後 3 ヶ月までは週 1 回、血糖値を測定することが望ましい。糖尿病が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 臨床的に重大な徐脈、急性心筋梗塞、高度心ブロック、うっ血性心不全、不安定狭心症、持続性心室性頻脈、心室細動の既往歴のある患者

徐脈があらわれる又は悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.3 QT 延長のある患者 (先天性 QT 延長症候群、うっ血性心不全、低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者) 低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正



を行い、投与中は定期的に血液検査を行うこと。QT延長が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害患者

投与しないこと。血中濃度が上昇し、副作用がおこりやすくなるおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害患者

患者の状態に応じて適宜用量を調節すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.4、16.6.2 参照]

9.3.3 軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) の肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験 (ラット、ウサギ) で、母動物に毒性が発現する用量で、早期 / 総吸収胚数の発現率の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、流産及び骨格変異を含む生殖発生毒性が認められている。また、動物実験 (ラット) で、臨床曝露量以下で雌の受胎能に影響が認められている (黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、発情周期異常)。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	動物実験 (イヌ) において、本剤がシクロスポリンの消化管吸収を阻害し、血中濃度を低下させたとの報告がある。
抗不整脈剤 QT延長を起こすことが知られている薬剤 [11.1.2 参照]	QT延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	いずれもQT延長の副作用を有するため。
β遮断剤 アテノロール等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム等 水分や電解質を補正する薬剤 [11.1.2 参照]	併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められるおそれがある。	いずれも徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
CYP3A4で代謝される薬剤 キニジン等	主にCYP3A4で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤が成長ホルモンの産生を抑制することにより、間接的にCYP3A4で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性がある。
プロモクリプチン	類薬 (オクトレオチド) でプロモクリプチンとの併用により、プロモクリプチンのAUCが上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
インスリン製剤 血糖降下剤	糖尿病用薬との併用時には低血糖の発現に注意すること。低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血糖、糖尿病の発症又は増悪 (63.4%)

糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡に至るおそれがある。高血糖が認められた場合は、直ちに糖尿病治療薬を投与するなど適切な処置を行い、血糖コントロールの改善が認められない場合は本剤の減量又は投与中止を考慮すること。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 徐脈 (5.7%)、QT 延長 (1.7%)

β遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者において、徐脈又は QT 延長が認められた場合、これらの用量を調節すること。[8.2、9.1.2、9.1.3、10.2 参照]

11.1.3 肝機能障害 (6.3%)

ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加を伴う肝機能障害を起こすことがある。黄疸や顕著な肝機能検査値異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮すること。[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	—	貧血
内分泌障害	—	副腎機能不全
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	下痢、腹痛、悪心、腹部膨満	嘔吐
肝胆道系障害	胆石症	胆嚢炎、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	—
臨床検査	—	血中CK (CPK) 増加、グリコヘモグロビン増加、リパーゼ増加、血中アミラーゼ増加、血中コルチゾール減少、プロトロンビン時間延長
全身障害及び注射部位反応	疲労	注射部位疼痛
代謝及び栄養障害	—	低血糖、食欲減退



14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を示した付属の文書を熟読すること。
- 14.1.2 調製は必ず付属の専用分散液及びバイアルアダプターを使用し、薬剤及び専用分散液を少なくとも30分室温で静置し、内容物を室温に戻してから行うこと。
- 14.1.3 専用分散液の全量をバイアル内に注入後、粉末が完全に懸濁するまで、水平方向に穏やかに振ること。
- 14.1.4 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 筋肉内のみ投与し、静脈内には投与しないこと。
- 14.2.2 注射針は20ゲージを用いること。
- 14.2.3 注射部位は臀部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。
- 14.2.4 臀部には左右交互に投与し、同一部位への投与は避けること。
- 14.2.5 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。
- 14.2.6 注射針を刺入したとき、疼痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.3 薬剤投与後の注意

- 14.3.1 注射部位をもまないように患者に指示すること。

臨床成績

本剤は、第Ⅱ相までの国内臨床試験の結果から、海外での第Ⅲ相試験成績を基に承認されたため、国内第Ⅲ相試験は実施されておりません。また、一部国内における承認内容と異なる成績が含まれております。

1 海外第Ⅲ相臨床試験 PAOLA (C2402) 試験 (国際共同、検証試験) [海外データ]^{4)、5)}

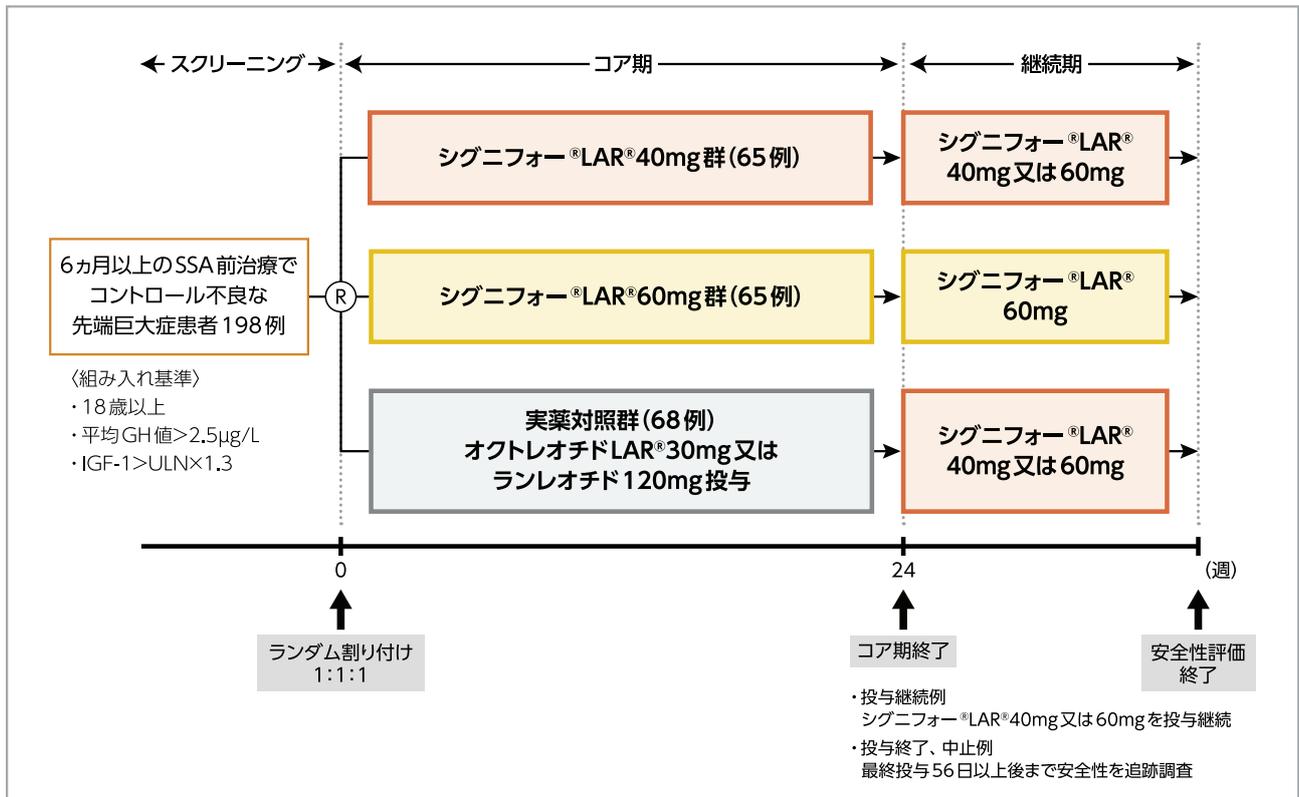
4) 社内資料：他のソマトスタチンアナログ剤でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (C2402 試験) (20160680) (承認時評価資料)

5) Gadelha MR. et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(11): 875-84. [20160592]

COI: 本試験はノバルティスの資金により行われた。本論文の著者のうち4名はノバルティスの社員である。本論文の著者にノバルティスより講演料、研究助成などを受領している者が含まれる。

1) 試験概要

- 目的:** オクトレオチドLAR[®]又はランレオチド酢酸塩(以下、ランレオチド)による薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象に、オクトレオチドLAR[®]30mg又はランレオチド120mg投与に対するシグニフォー[®]LAR[®]40mg及び60mg投与の有効性を検証するとともに、安全性等を評価する。
- 対象:** 6ヵ月以上のSSA前治療でコントロール不良な18歳以上の先端巨大症患者198例
[試験薬投与前2時間以内に5回測定したGHの平均値(平均GH値)が2.5µg/Lを超える又はIGF-1が性別及び年齢別の基準値上限(ULN)の1.3倍を超える。]
- 試験デザイン:** 多施設共同ランダム化二重盲検^{*1} 実薬^{*2} 対照並行群間比較第Ⅲ相試験、国際共同試験、検証試験
- ^{*1} 投与薬非盲検、シグニフォー[®]LAR[®]用量二重盲検
^{*2} オクトレオチドLAR[®]30mg又はランレオチド120mgを投与



- 方法:** 対象を前治療薬(オクトレオチドLAR[®]、ランレオチド)及びスクリーニングでの平均GH値(2.5~10µg/L、10µg/L超)を層別因子として、シグニフォー[®]LAR[®]40mg群(65例、筋肉内投与)、シグニフォー[®]LAR[®]60mg群(65例、筋肉内投与)、実薬対照群(68例、前治療薬の継続投与で、オクトレオチドLAR[®]は30mgを筋肉内投与、又はランレオチドは120mgを皮下投与)に1:1:1の比でランダム化し、それぞれ28日に1回投与した。投与薬は非盲検下で、シグニフォー[®]LAR[®]の用量(40mg又は60mg)は二重盲検下で投与した。コア期の試験薬投与期間は24週間とし、コア期の終了時に以下に該当する症例は、継続期に移行しシグニフォー[®]LAR[®]を投与した。



- ・コア期にシグニフォー®LAR®群であり奏効した症例は、用量盲検下で同量を投与継続
- ・コア期にシグニフォー®LAR®群でありコントロール不良な症例で、医師がシグニフォー®LAR®60mg投与と判断した症例は非盲検下で投与継続
- ・コア期に実薬対照群でコントロール不良であった症例は、非盲検下でシグニフォー®LAR®40mgを3回投与し、その後もコントロール不良な場合は60mgに増量可能とする

継続期でのシグニフォー®LAR®投与は、治験実施計画書に規定した中止基準に合致するか、シグニフォー®LAR®が発売されるまで継続可能とした。

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

忍容性に応じてシグニフォー®LAR®は20mg単位で、オクトレオチドLAR®は10mg単位で、ランレオチドは30mg単位で減量可能とした。

主要評価項目: 投与24週後の奏効率〔GHが2.5µg/L未満〕及び〔IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)〕の両基準を達成した患者割合

副次評価項目: 投与24週後のIGF-1が正常値の患者割合、投与24週後のGHが2.5µg/L未満の患者割合、投与24週後の腫瘍体積縮小率>25%であった患者割合、投与24週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率、健康関連QoL〔acromegaly quality of life (AcroQoL)〕等

安全性評価項目: 有害事象、臨床検査(空腹時血糖値、HbA1c等)等

解析計画: **有効性:** 主要評価項目と主要な副次評価項目は最大の解析対象集団(FAS*)を対象とし、ランダム化時の層別因子で調整した正確なロジスティック回帰モデルを用いて算出した片側p値をWeighted Simes法に基づいて調整し、adjusted p値とした(有意水準片側p<0.025)。共通オッズ比(OR)に対する正確な両側95%信頼区間(CI)及び97.5%CIを算出し、共通ORが1を超えた場合、シグニフォー®LAR®(40mg又は60mg)群が実薬対照群に比べて有意にオッズが高いと判定した。群別の奏効率及びそのClopper-Pearson法による両側95%CIを算出した。

Weighted Simesに基づいた同時検定、及び主要評価項目/主要副次評価項目の階層的検定という多重性を調整するため、Bretzらが提案した手法に基づくゲートキーピング法を用い、多重性比較(主要評価項目及び主要な副次評価項目におけるシグニフォー®LAR®40mg群及び60mg群と実薬対照群とのそれぞれの2群間比較)におけるfamily-wise第一種の過誤確率を α (両側0.05)に保持した。

主要評価項目の補助的解析として、IGF-1及びGHそれぞれのベースラインからの変化量及び変化率の解析を行った。

※ FAS: ランダム化されたすべての患者

安全性: 安全性解析対象集団(SAF*)を対象とし、試験薬投与開始後から最終投与日の56日後までに発現した有害事象発現数及び発現率を算出した。

有害事象の標準化にはMedDRA日本語版16.0版を使用し、重症度はNCI-CTCAE第3.0版に準拠した。グレード5は使用せず、該当する有害事象がCTCAEにない場合は、グレード1:軽度、グレード2:中等度、グレード3:高度、グレード4:生命を脅かす有害事象の4段階で評価した。

※ SAF: 試験薬が1回以上投与され、ベースライン後に適切な安全性評価が実施されたすべての患者

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

オクトレオチドLAR®の国内における用法及び用量は、「通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。」です。

ランレオチドの国内における用法及び用量は、「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。」です。

臨床成績

2) 患者背景

主な人口統計学的特性及び疾患特性について3群間に不均衡はなかった。

ベースラインの患者背景 (FAS※)

		シグニフォー®LAR®群		実薬対照群 (n=68)
		40mg群 (n=65)	60mg群 (n=65)	
年齢(歳) 平均値(SD)		42.9(14.05)	45.8(14.07)	46.2(13.11)
性別 例(%)	男性	27(41.5)	30(46.2)	30(44.1)
	女性	38(58.5)	35(53.8)	38(55.9)
人種 例(%)	白人	53(81.5)	52(80.0)	56(82.4)
	黒人	3(4.6)	8(12.3)	4(5.9)
	アジア系	3(4.6)	1(1.5)	0
	その他	4(6.2)	3(4.6)	7(10.3)
	アメリカ原住民	2(3.1)	1(1.5)	1(1.5)
BMI(kg/m ²) 平均値(SD)		29.1(4.97) n=62	29.8(6.20) n=64	29.5(5.69) n=67
診断からの期間(月)	平均値(SD)	66.4(60.98)	75.0(65.46)	80.1(75.59)
	中央値[範囲]	50.0 [10.1-336.9]	54.5 [7.9-356.6]	53.8 [8.1-357.4]
手術歴あり 例(%)		50(76.9)	41(63.1)	41(60.3)
手術からの期間(月)	平均値(SD)	58.3(64.85)	73.9(51.34)	69.9(66.26)
	中央値[範囲]	32.0 [3.5-336.9]	66.0 [20.5-228.8]	43.7 [5.1-239.7]
過去の放射線治療 例(%)	体外照射療法	2(3.1)	2(3.1)	5(7.4)
	ガンマナイフ療法	0	1(1.5)	0
放射線治療からの期間(年) 平均値(SD)		0	12.0(-) n=1	0
前治療薬 例(%)	オクトレオチドLAR®	50(76.9)	50(76.9)	51(75.0)
	ランレオチド	15(23.1)	15(23.1)	17(25.0)
ベースラインの GH値 例(%)	10 \geq GH>2.5 μ g/L	47(72.3)	47(72.3)	48(70.6)
	GH>10 μ g/L	18(27.7)	18(27.7)	20(29.4)

月：(初回投与日-診断日又は手術日+1)/30.4375

年：(初回投与日-放射線療法日+1)/365.25

※ FAS (full analysis set)：最大の解析対象集団(ランダム化されたすべての患者)



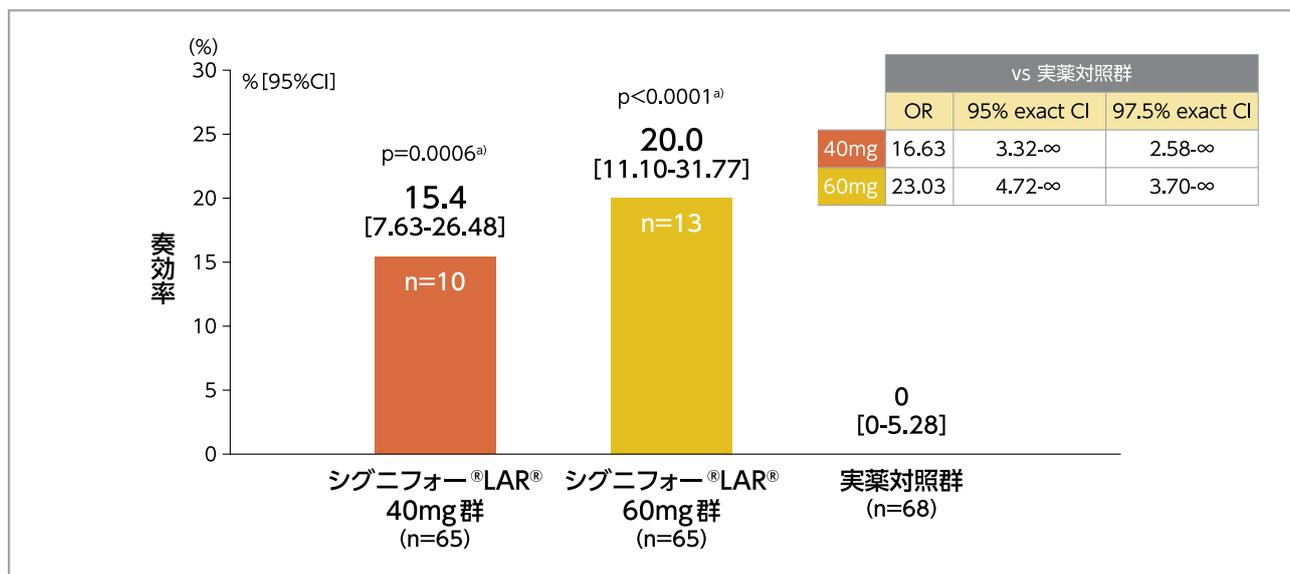
3) 有効性

■ [主要評価項目] 投与24週後の奏効率^{※1}

投与24週後の奏効率は、シグニフォー®LAR®40mg群15.4%、シグニフォー®LAR®60mg群20.0%、実薬対照群0%であり、シグニフォー®LAR®の両用量群で実薬対照群と比べて有意に高値を示した(40mg群:p=0.0006、60mg群:p<0.0001、いずれもadjusted p値、ランダム化時の層別因子^{※2}で調整した正確なロジスティック回帰モデルを用いて算出した片側p値をWeighted Simes法に基づいて調整)。

※1 [GHが2.5µg/L未満]及び[IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)]の両基準を達成した患者割合

※2 層別因子: 前治療薬(オクトレオチドLAR®, ランレオチド)及びスクリーニングでの平均GH値(2.5~10µg/L、10µg/L超)



投与24週後のデータが欠測であった場合、非奏効例として扱った。

a) adjusted p値: ランダム化時の層別因子^{※2}で調整した正確なロジスティック回帰モデルを用いて算出した片側p値をWeighted Simes法に基づいて調整した[vs 実薬対照群]

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

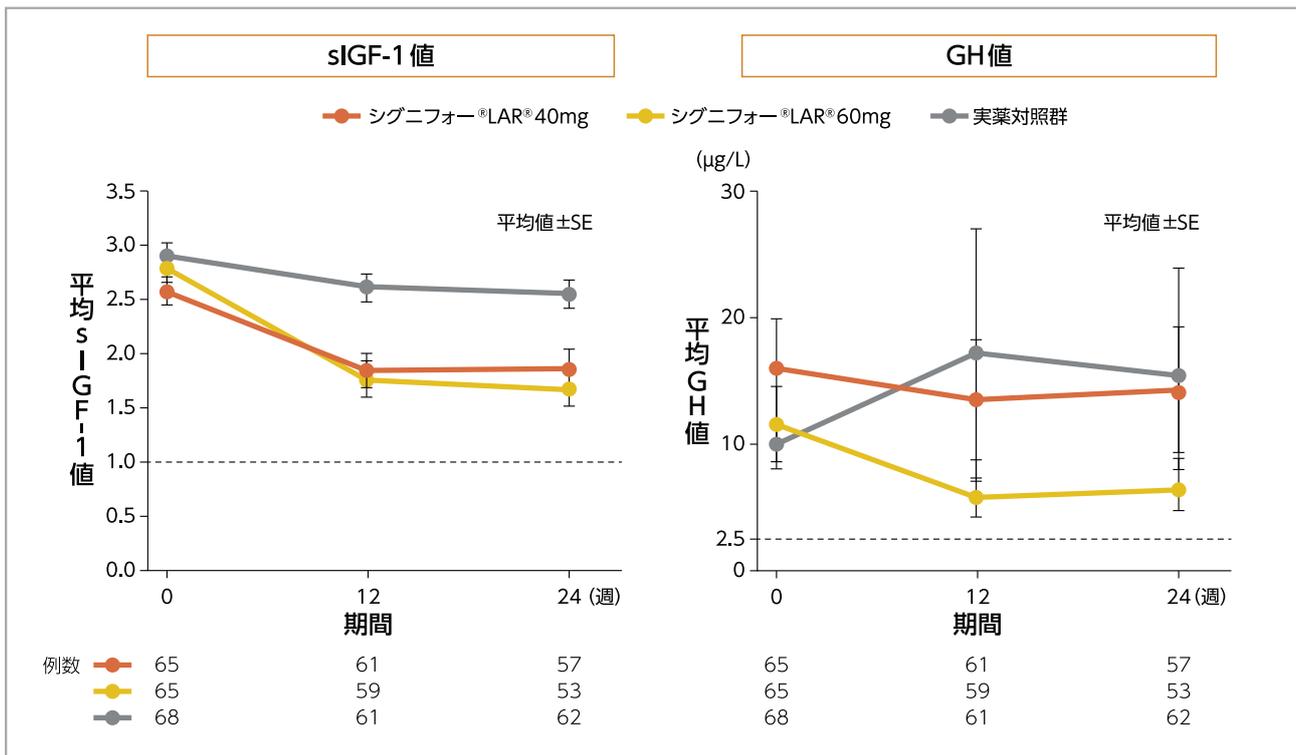
オクトレオチドLAR®の国内における用法及び用量は、「通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。」です。

ランレオチドの国内における用法及び用量は、「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。」です。

臨床成績

■ [主要評価項目の補助的解析] IGF-1 及びGHそれぞれのベースラインからの変化量及び変化率

sIGF-1 値及びGH値の推移は以下の通りであった。投与24週後のsIGF-1 値のベースラインからの変化率の平均値±SDは、シグニフォー®LAR®40mg群で-28.00±34.241%、60mg群で-38.57±31.588%、実薬対照群で-7.19±27.691%であった。投与24週後のGH値のベースラインからの変化率の中央値(範囲)は、シグニフォー®LAR®40mg群で-51.409(-98.81-291.33)%、60mg群で-60.336(-98.68-109.64)%、実薬対照群で-14.709(-96.28-471.40)%であった。



投与24週後のデータが欠測であった場合、非奏効例として扱った。
 sIGF-1 (standardized IGF-1) : 標準化したIGF-1
 sIGF-1 値=IGF-1 測定値/性別及び年齢別の基準値上限

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

オクトレオチドLAR®の国内における用法及び用量は、「通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。」です。

ランレオチドの国内における用法及び用量は、「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。」です。

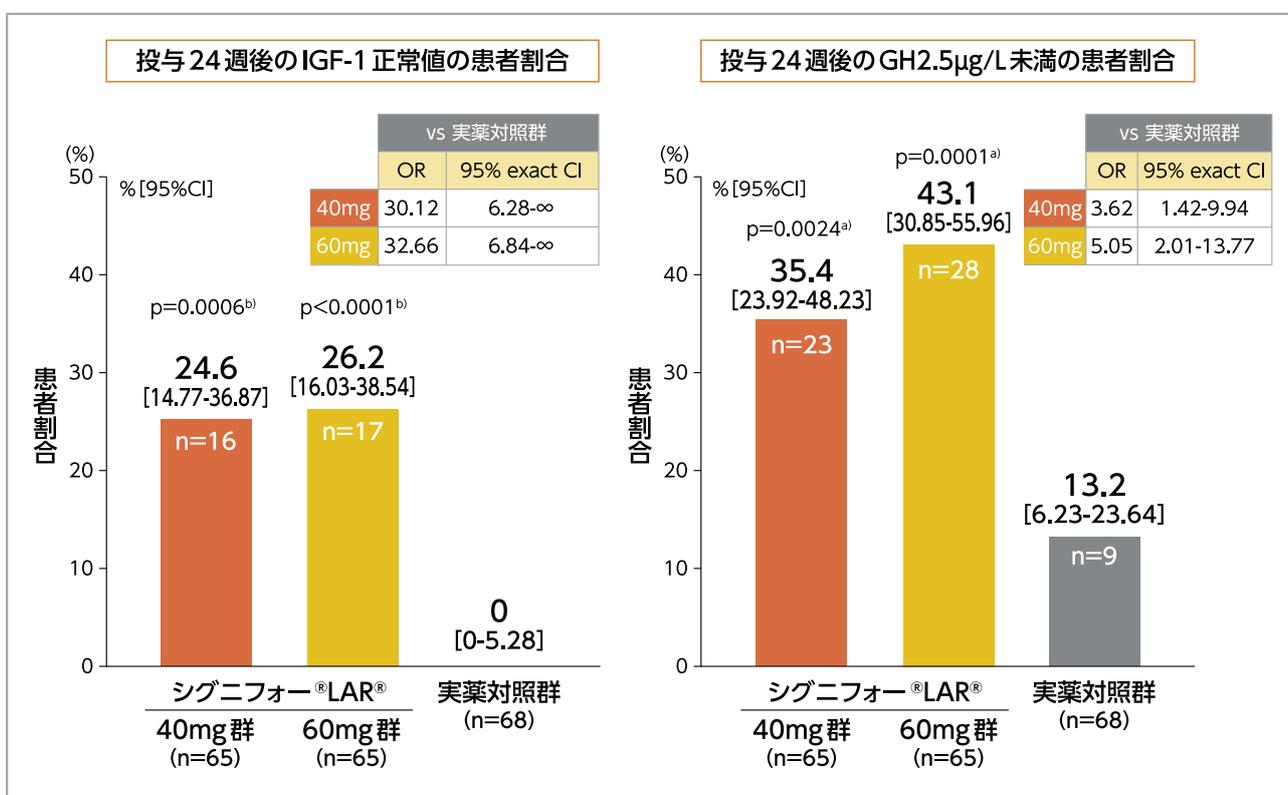


■ [副次評価項目] 投与24週後のIGF-1が正常値の患者割合、投与24週後のGHが2.5µg/L未満の患者割合

投与24週後のIGF-1が正常値の患者割合は、シグニフォー®LAR®40mg群24.6%、60mg群26.2%、実薬対照群0%であり、シグニフォー®LAR®の両用量群で実薬対照群と比べて有意に高値を示した(40mg群：p=0.0006、60mg群：p<0.0001、いずれもadjusted p値、ランダム化時の層別因子*で調整した正確なロジスティック回帰分析を用いて算出した片側p値をWeighted simes法に基づいて調整)。

投与24週後のGHが2.5µg/L未満の患者割合は、シグニフォー®LAR®40mg群35.4%、60mg群43.1%、実薬対照群13.2%であり、シグニフォー®LAR®の両用量群で実薬対照群と比べて有意に高値を示した(40mg群：p=0.0024、60mg群：p=0.0001、ランダム化時の層別因子*で調整した正確なロジスティック回帰モデル)。

※ 層別因子：前治療薬(オクトレオチドLAR®、ランレオチド)及びスクリーニングでの平均GH値(2.5~10µg/L、10µg/L超)



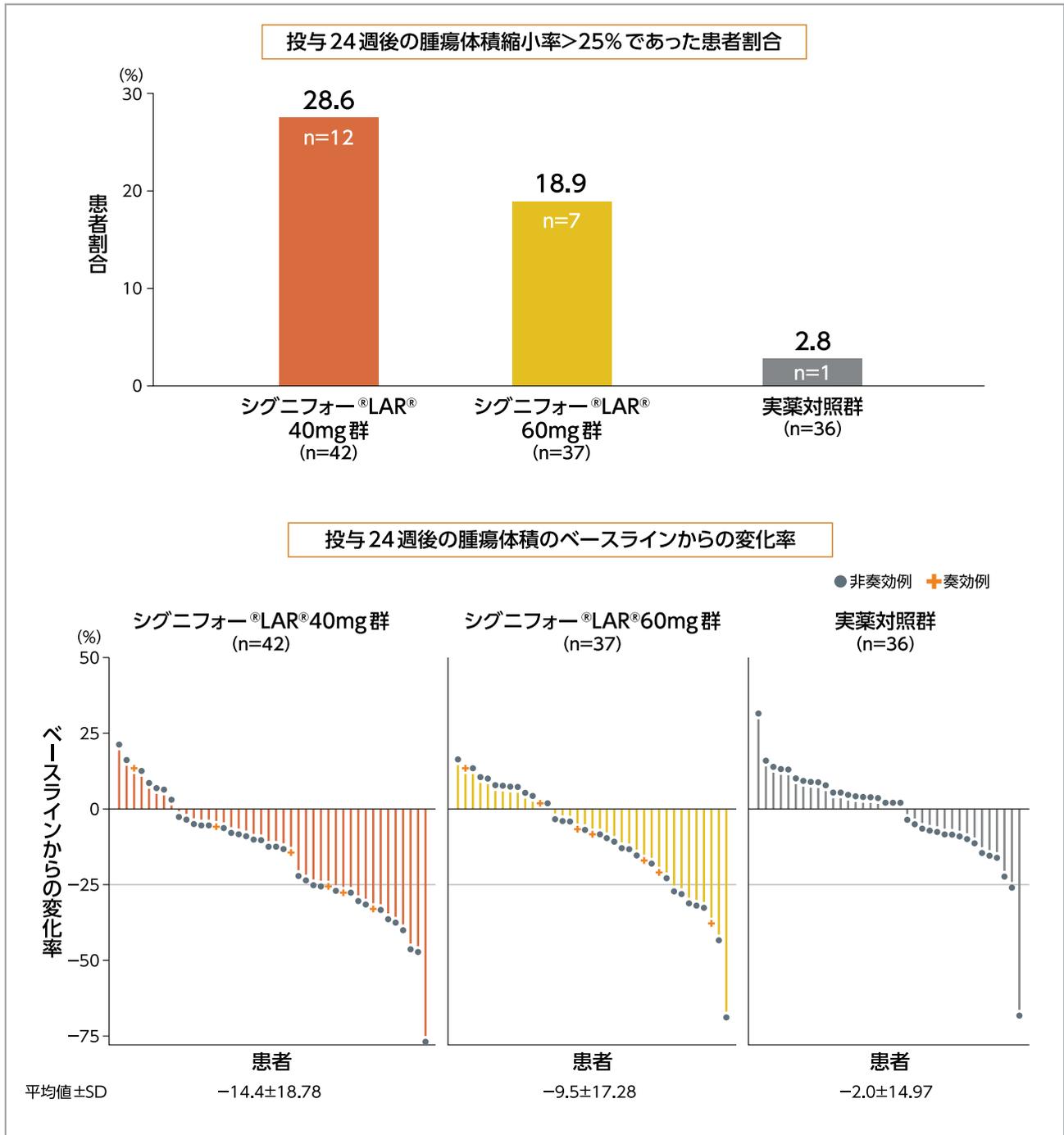
a) p値：ランダム化時の層別因子*で調整した正確なロジスティック回帰モデルを用いて算出した片側p値(vs 実薬対照群)

b) adjusted p値：a)のp値をWeighted Simes法に基づいて調整した(vs 実薬対照群)

臨床成績

■ 参考情報：[副次評価項目] 投与24週後の腫瘍体積

ベースライン及び投与24週後の両時点で腫瘍体積が評価された患者において、投与24週後の腫瘍体積縮小率が25%を超えた患者割合は、シグニフォー®LAR®40mg群 28.6%、60mg群 18.9%、実薬対照群 2.8%であった。また、投与24週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±SD(評価例数)は、シグニフォー®LAR®40mg群 $-14.4 \pm 18.78\%$ (n=42)、60mg群 $-9.5 \pm 17.28\%$ (n=37)、実薬対照群 $-2.0 \pm 14.97\%$ (n=36)であった。

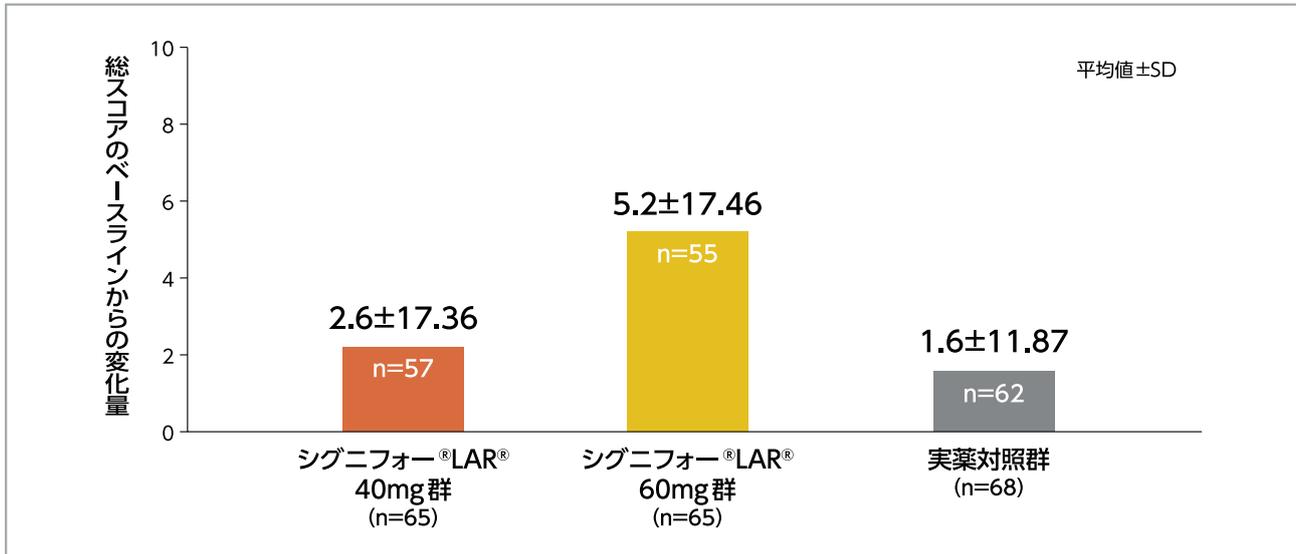


投与24週後はVisit10回目に該当する。



■ 参考情報：[副次評価項目] AcroQoL (健康関連QoL)

投与24週後のAcroQoL総スコアのベースラインからの変化量の平均値±SDは、シグニフォー®LAR®40mg群で 2.6 ± 17.36 、60mg群で 5.2 ± 17.46 、実薬対照群で 1.6 ± 11.87 であった。



6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

オクトレオチドLAR®の国内における用法及び用量は、「通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。」です。

ランレオチドの国内における用法及び用量は、「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。」です。

臨床成績

4) 安全性

コア期における投与期間の中央値(範囲)は、シグニフォー®LAR®40mg群で24.0(11.9-28.0)週、60mg群で24.0(4.0-26.0)週、実薬対照群で24.0(8.1-29.9)週であり、投与回数の中央値(範囲)は、それぞれ6(3-6)回、6(1-6)回、6(2-8)回であった。

■ 副作用(SAF※1)

- コア期における副作用発現状況は、シグニフォー®LAR®40mg群では45/63例(71.4%)、60mg群では46/62例(74.2%)、実薬対照群では29/66例(43.9%)であった。*2
- コア期における主な副作用は、シグニフォー®LAR®40mg群では高血糖21/63例(33.3%)、糖尿病12/63例(19.0%)、下痢7/63例(11.1%)、シグニフォー®LAR®60mg群では高血糖18/62例(29.0%)、糖尿病16/62例(25.8%)、下痢12/62例(19.4%)、実薬対照群では胆石症8/66例(12.1%)、高血糖4/66例(6.1%)、糖尿病3/66例(4.5%)であった。*2
- コア期における重篤な副作用はシグニフォー®LAR®40mg群で2/63例(3.2%)、シグニフォー®LAR®60mg群で1/62例(1.6%)に認められ、実薬対照群では認められなかった。重篤な副作用の内訳はシグニフォー®LAR®40mg群で貧血、高血糖及び血中ブドウ糖増加が各1例、シグニフォー®LAR®60mg群で高血糖が1例であったが、薬物治療又は非薬物治療、入院により投与継続が可能であった。*2
- コア期における投与中止に至った副作用は、シグニフォー®LAR®40mg群で2/63例(3.2%)、シグニフォー®LAR®60mg群で4/62例(6.5%)、実薬対照群で0例であり、内訳は、シグニフォー®LAR®40mg群で高血糖、糖尿病が各1例、60mg群で高血糖が3例、糖尿病が1例であった。*2
- 本試験において、コア期中又は最終投与後56日以内の死亡例はなかった。*2

※1 SAF (safety analysis population) : 安全性解析対象集団(試験薬が1回以上投与され、ベースライン後に適切な安全性評価が実施されたすべての患者)

※2 最後の被験者のコア期の検査・観察終了日: 2013年1月22日

MedDRA日本語版16.0版を使用した。重症度は、米国国立がん研究所(NCI)有害事象共通用語規準(CTCAE)第3.0版を用いて評価した。

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

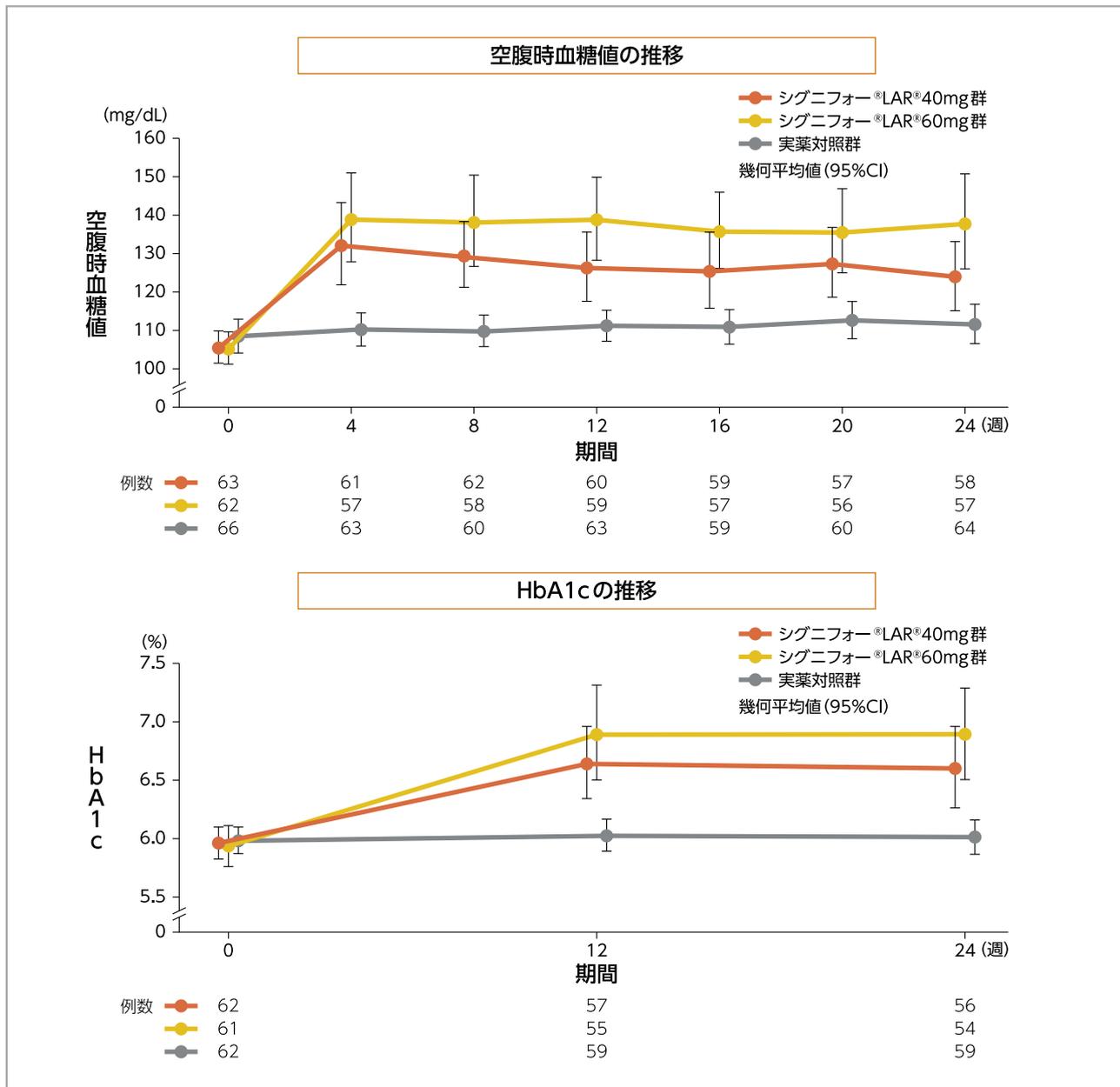
オクトレオチドLAR®の国内における用法及び用量は、「通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。」です。

ランレオチドの国内における用法及び用量は、「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。」です。



■ [安全性評価項目] 空腹時血糖値及びHbA1cの推移

シグニフォー®LAR®投与群及び実薬対照群における空腹時血糖値及びHbA1cは、以下のように推移した。



8. 重要な基本的注意 (抜粋)

(効能共通)

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1～2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4～6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1参照]

臨床成績

2 海外第Ⅲ相臨床試験 (C2305 試験) (国際共同、検証試験) [海外データ]⁶⁾

6) 社内資料：薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (C2305 試験) [20160591]
(承認時評価資料)

1) 試験概要

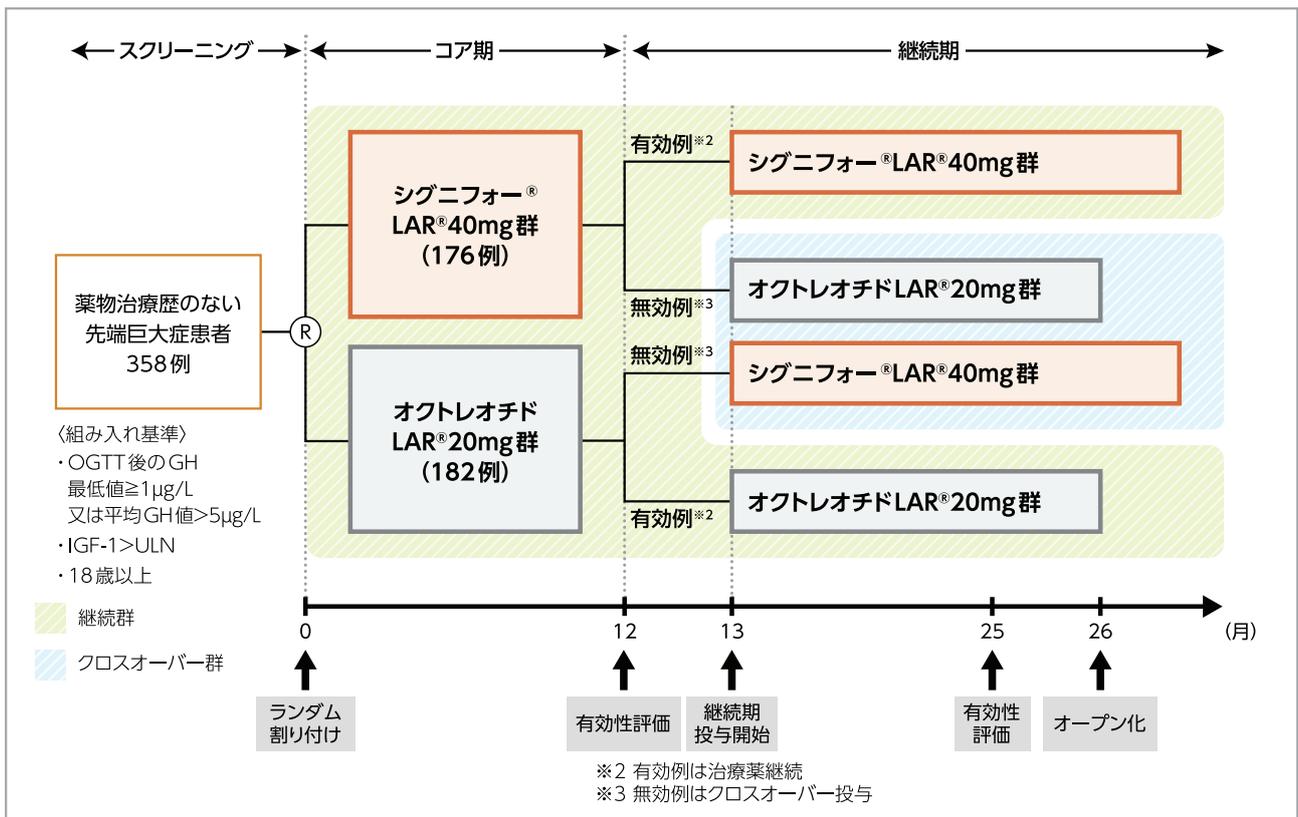
目的：薬物治療歴のない先端巨大症患者における投与 12 ヵ月後の奏効率^{*1}について、オクトレオチドLAR[®]に対するシグニフォー[®]LAR[®]の優越性を検証するとともに、安全性等々を評価する。

^{*1} 「成長ホルモン(GH)が2.5 μ g/L未満」と「インスリン様成長因子(IGF)-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)」の両基準を達成した患者割合

対象：薬物治療歴のない 18 歳以上の先端巨大症患者 358 例
[以下のすべてを満たす；経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)後のGHの最低値が1 μ g/L未満に抑制されない。試験薬投与前2時間以内に5回測定したGHの平均値(平均GH値)が5 μ g/Lを超える。IGF-1が性別及び年齢別の基準値上限(ULN)を超える。]

358 例のうち、GCP違反があった 22 例を除外した 336 例を解析対象とした。

試験デザイン：多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較第Ⅲ相試験、国際共同試験、検証試験



方法：対象を下垂体手術歴の有無を層別因子として、シグニフォー[®]LAR[®] 40mg 群 (176 例) とオクトレオチドLAR[®] 20mg 群 (182 例) にランダムに割り付け、コア期の 12 ヵ月^{*4}間、28 日に 1 回盲検下で筋肉内投与した。継続期では、12 ヵ月時 (13 回目投与) に全症例にコア期と同じ試験薬を投与しその有効性に基づく試験担当医師の判断により、13 ヵ月時 (14 回目投与) よりコア期と同じ試験薬の継続投与又は異なる試験薬へのクロスオーバー投与とした (シグニフォー[®]LAR[®] 群→オクトレオチドLAR[®] 20mg: オクトレオチドLAR[®] への切替え群、オクトレオチドLAR[®] 群→シグニフォー[®]LAR[®] 40mg: シグニフォー[®]LAR[®] への切替え群)。25 ヵ月時までは盲検下とし、26 ヵ月時にオープン化し、投与薬がシグニフォー[®]LAR[®] の場合は、治験実施計画書に規定した中止基準に合致するか発売されるまで非盲検下での投与の継続を可とした。投与薬がオクトレオチドLAR[®] の場合はその時点で試験終了とした。



コア期、継続期ともに、試験薬投与を終了又は中止した症例は、試験薬最終投与日の56日後に安全性の追跡調査を実施した。

以下の時期に、1時点前(前回投与時)の有効性評価でGHが $2.5\mu\text{g/L}$ 以上又はIGF-1がULNより高値の場合は、シグニフォー®LAR®は40mgから60mgに、オクトレオチドLAR®は20mgから30mgに増量可能とした。

- ・コア期：3ヵ月時(4回目投与)、7ヵ月時(8回目投与)
- ・継続期でコア期の試験薬を継続する症例：いつでも可能
- ・継続期でクロスオーバーする症例：17ヵ月時(クロスオーバー後の投与5回目)又は20ヵ月時

忍容性に応じ、シグニフォー®LAR®は20mg、オクトレオチドLAR®は10mgにいつでも減量可能とした。

※4 本試験では1ヵ月=28日と定義した。

主要評価項目：投与12ヵ月後の奏効率〔GHが $2.5\mu\text{g/L}$ 未満〕及び〔IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)〕の両基準を達成した患者割合〕

副次評価項目：投与12ヵ月後のIGF-1が正常値の患者割合、投与12ヵ月後のGHが $2.5\mu\text{g/L}$ 未満の患者割合、投与12ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量及び変化率、健康関連QoL [acromegaly quality of life (AcroQoL)]、コア期の投与開始から25ヵ月後までの奏効率、コア期の投与開始から25ヵ月後のベースラインからの腫瘍体積の変化率、クロスオーバー投与12ヵ月後までの奏効率、IGF-1のクロスオーバー投与12ヵ月後までの推移、GHのクロスオーバー投与12ヵ月後までの推移、クロスオーバー投与12ヵ月後の腫瘍体積の変化率等

安全性評価項目：コア期及び継続期における有害事象、臨床検査(空腹時血糖値、HbA1c等)等

解析計画：有効性：主要評価項目である投与12ヵ月後の奏効率は、FAS^{※5}を対象とし、オクトレオチドLAR®群に対するシグニフォー®LAR®群の優越性を、ランダム化時の層別因子で調整した両側Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて有意水準0.05で検証した。Clopper-Pearson法による正確な両側95%CIも算出した。欠測値はLOCF法^{※6}で補完した。

3つの主要な副次評価項目は、FASを対象とし、ランダム化時の層別因子で調整したCMH検定を用いて解析した。欠測値はLOCF法^{※6}で補完した。投与12ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化量は、群を固定効果とし、ベースラインの腫瘍体積及びランダム化時の層別因子を共変量として、共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて群間比較した。

なお3つの主要な副次評価項目は、全体の第1種過誤の確率を5%に制御するため、主要有効性評価項目である投与12ヵ月後の奏効率の主解析により有意差が示された場合にのみ、Weighted Simes法に基づく閉手順を用いて、多重性を考慮した検定を行った。

※5 FAS (Full analysis set) : ランダム化されたすべての患者からGCP違反22例を除外した解析対象集団

※6 LOCF (Last observation carried forward) 法 : 最終時のデータが欠測であった場合、直近の最終データでのみ補完する方法。

安全性：クロスオーバー前のすべての安全性解析はSAF、クロスオーバー後はクロスオーバー解析対象集団(CAS^{※7})を対象とし、試験薬投与開始後から最終投与日の56日後までに発現した有害事象発現数及び発現率を算出した。

有害事象の標準化はMedDRA日本語版14.1版を使用し、重症度はNCI-CTCAE第3.0版に準拠した。グレード5は使用せず、該当する有害事象がCTCAEにない場合は、グレード1：軽度、グレード2：中等度、グレード3：高度、グレード4：生命を脅かす有害事象の4段階で評価した。

※7 CAS (crossover analysis set) : 投与13ヵ月後以降の初回に投与された試験薬が、コア期で初回に投与された試験薬と異なるすべての患者。

4. 効能又は効果

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

オクトレオチドLAR®の国内における効能又は効果は、「下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」です。

臨床成績

2) 患者背景

主な人口統計学的特性及び疾患特性について群間に不均衡はなかった。

ベースラインの患者背景 (FAS※)

		シグニフォー®LAR® 群 (n=165)	オクトレオチドLAR® 群 (n=171)	全症例 (n=336)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	45.2 (12.42)	45.7 (12.86)	45.5 (12.63)
	中央値 [範囲]	47.0 [18-80]	45.0 [19-85]	46.0 [18-85]
性別 例 (%)	男性	80 (48.5)	85 (49.7)	165 (49.1)
	女性	85 (51.5)	86 (50.3)	171 (50.9)
人種 例 (%)	白人	105 (63.6)	111 (64.9)	216 (64.3)
	アジア系	39 (23.6)	43 (25.1)	82 (24.4)
	その他	17 (10.3)	11 (6.4)	28 (8.3)
	黒人	3 (1.8)	4 (2.3)	7 (2.1)
	アメリカ原住民	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	28.73 (4.556) n=164	28.72 (5.310) n=170	28.72 (4.947) n=334
	中央値 [範囲]	28.15 [19.0-44.4] n=164	27.65 [19.5-55.8] n=170	28.00 [19.0-55.8] n=334
診断からの期間 (月)	平均値 (SD)	20.6 (46.99) n=165	19.4 (42.24) n=171	20.0 (44.57) n=336
	中央値 [範囲]	5.5 [0.4-357.5] n=165	6.3 [0.4-377.1] n=171	5.8 [0.4-377.1] n=336
手術からの期間 (月)	平均値 (SD)	28.1 (50.54) n=70	28.4 (56.29) n=77	28.3 (53.45) n=147
	中央値 [範囲]	9.3 [1.6-328.8] n=70	6.1 [1.2-377.1] n=77	7.0 [1.2-377.1] n=147

※FAS: ランダム化されたすべての患者からGCP違反22例を除外した解析対象集団



3) 有効性

コア期

継続期

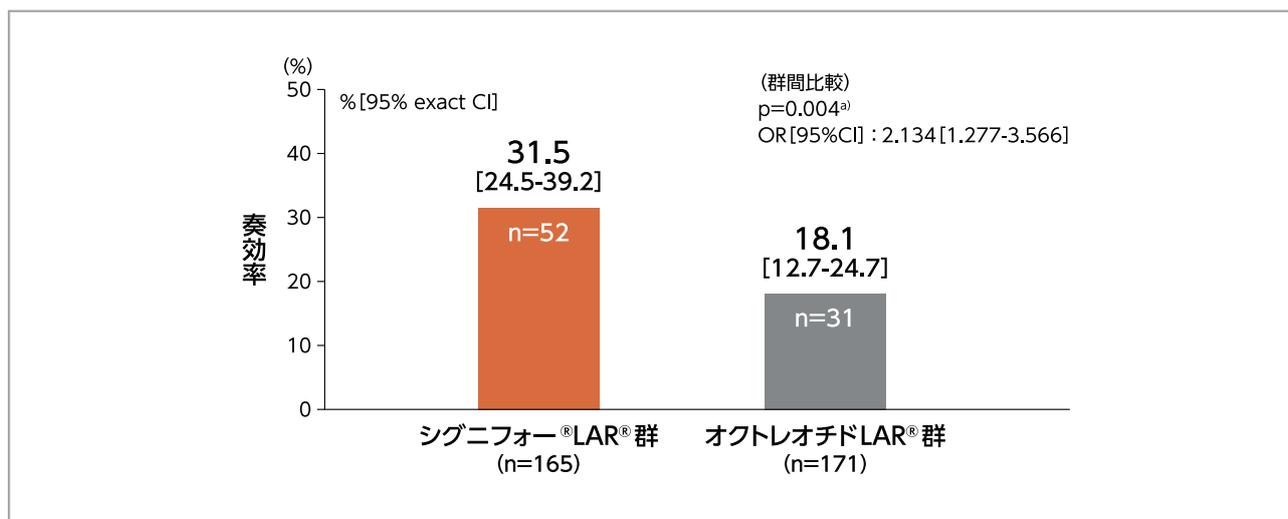
継続群

クロスオーバー群

■ [主要評価項目] 投与12ヵ月後の奏効率※

投与12ヵ月後の奏効率は、シグニフォー®LAR®群31.5%、オクトレオチドLAR®群18.1%であり、シグニフォー®LAR®群で有意に高く〔 $p=0.004$ 、ランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)で調整した両側CMH検定〕、シグニフォー®LAR®群のオクトレオチドLAR®群に対するORは2.134であった。

※「GHが $2.5\mu\text{g/L}$ 未満】及び「IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)」の両基準を達成した患者割合



a) p値：ランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)で調整した両側CMH検定に基づく〔vs オクトレオチドLAR®群〕

4. 効能又は効果

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

オクトレオチドLAR®の国内における効能又は効果は、「下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」です。

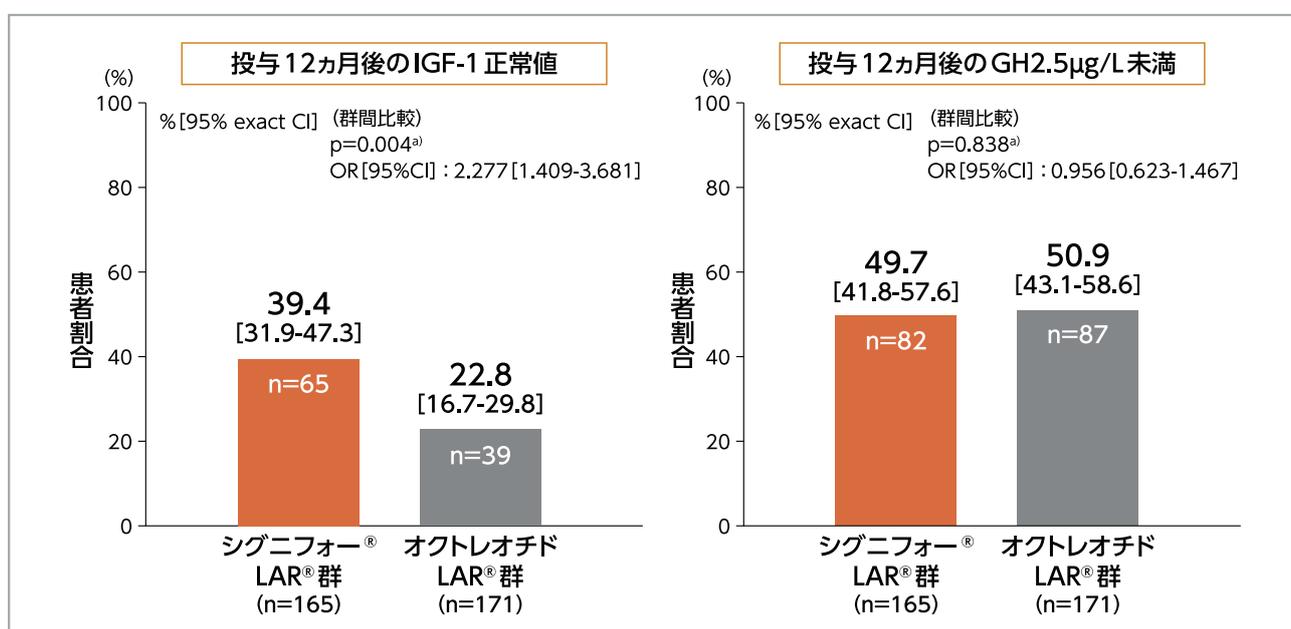
臨床成績

コア期	継続期	
	継続群	クロスオーバー群

■ [副次評価項目] 投与12ヵ月後のIGF-1が正常値の患者割合、投与12ヵ月後のGHが2.5μg/L未満の患者割合

投与12ヵ月後のIGF-1が正常値の患者割合は、シグニフォー®LAR®群で39.4%、オクトレオチドLAR®群で22.8%であり、シグニフォー®LAR®群はオクトレオチドLAR®群に比べて有意に高値を示した [adjusted p=0.004、ランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)で調整した両側CMH検定に基づくp値をWeighted Simes法により調整]。

投与12ヵ月後のGHが2.5μg/L未満の患者割合は、シグニフォー®LAR®群で49.7%、オクトレオチドLAR®群で50.9%であった。



a) adjusted p値：ランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)で調整した両側CMH検定に基づくp値をWeighted Simes法により調整した [vs オクトレオチドLAR®群]



コア期

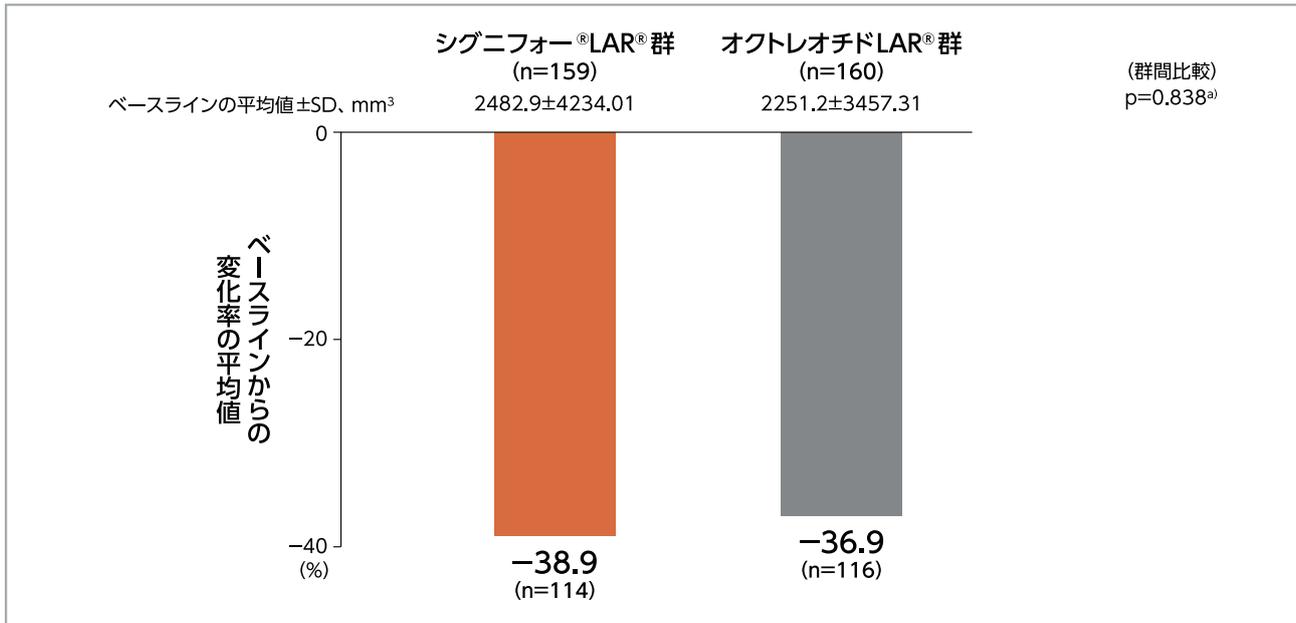
継続期

継続群

クロスオーバー群

■ 参考情報：[副次評価項目] 腫瘍体積

投与12ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±SD(評価例数)は、シグニフォー®LAR®群 $-38.9 \pm 21.61\%$ (n=114)、オクトレオチドLAR®群 $-36.9 \pm 23.65\%$ (n=116)であった。



a) adjusted p値：群を固定効果とし、ベースラインの腫瘍体積及びランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)を共変量としたANCOVAモデルに基づくp値をWeighted Simes法により調整した(vs オクトレオチドLAR®群)

4. 効能又は効果

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

オクトレオチドLAR®の国内における効能又は効果は、「下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」です。

臨床成績

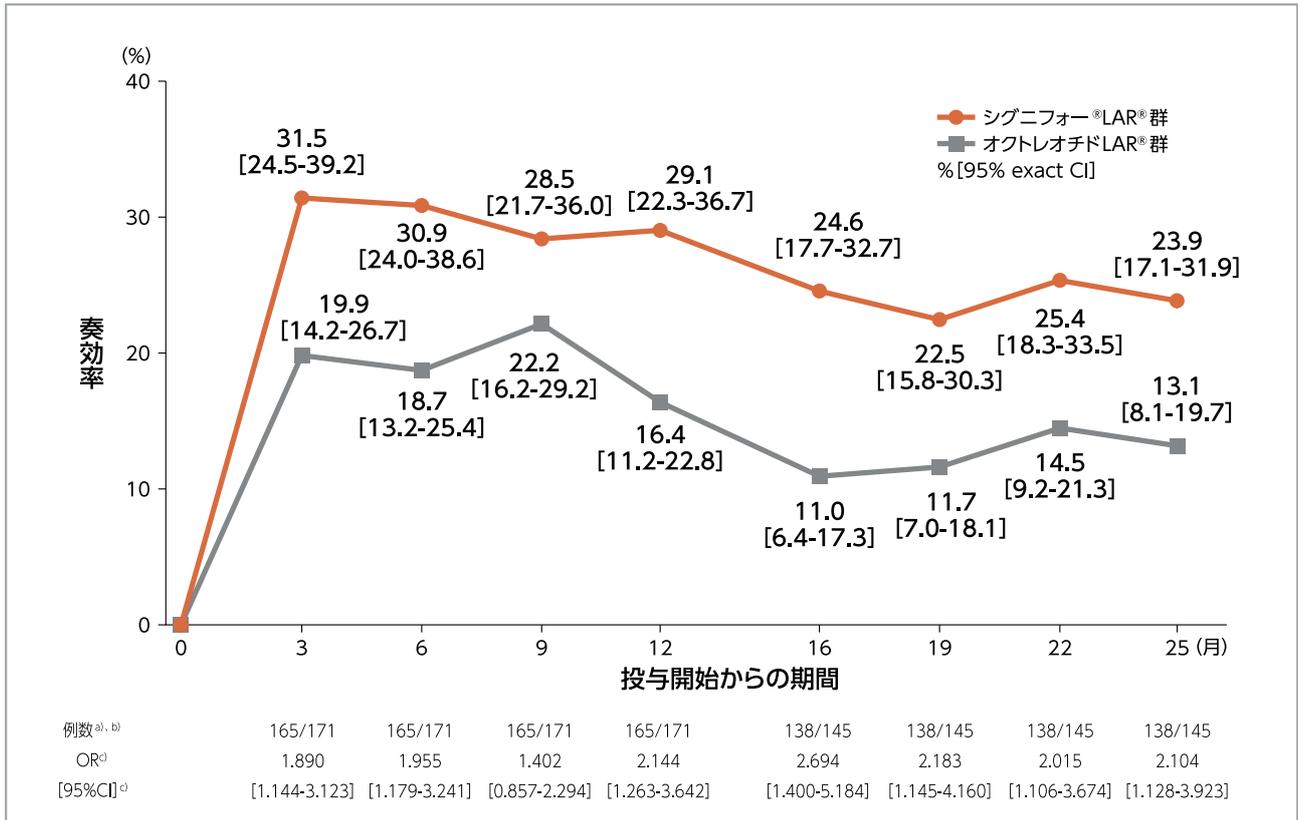
コア期	継続期	
	継続群	クロスオーバー群

コア期終了後から25ヵ月後までの継続期にコア期と同じ薬剤を投与された群

■ [副次評価項目] コア期の投与開始から25ヵ月後までの奏効率*

コア期の投与開始(ベースライン)から25ヵ月後までの奏効率は、いずれの評価時点も、シグニフォー®LAR®群で高かった。

※ 「GHが2.5μg/L未満」及び「IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)」の両基準を達成した患者割合



a) シグニフォー®LAR®群/オクトレオチドLAR®群の症例数

b) 12ヵ月まではFAS、16ヵ月以降は継続期に移行しなかった症例を除外した。中止した症例は中止時以降では非奏効例として取り扱い、継続期でクロスオーバーした症例は16ヵ月以降では非奏効例として取り扱った。

c) OR及びその95%CI: ランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)で調整したCMH検定に基づく

■ 参考情報: [副次評価項目] 腫瘍体積

投与25ヵ月後のベースラインからの腫瘍体積の変化率の平均値±SD(評価例数)はシグニフォー®LAR®群(n=53)で-51.2±20.44%、オクトレオチドLAR®群(n=31)で-54.7±21.93%であった。



コア期	継続期	
	継続群	クロスオーバー群
コア期終了の翌月(13ヵ月)から25ヵ月後までクロスオーバー投与を行った群		

■ 患者背景*

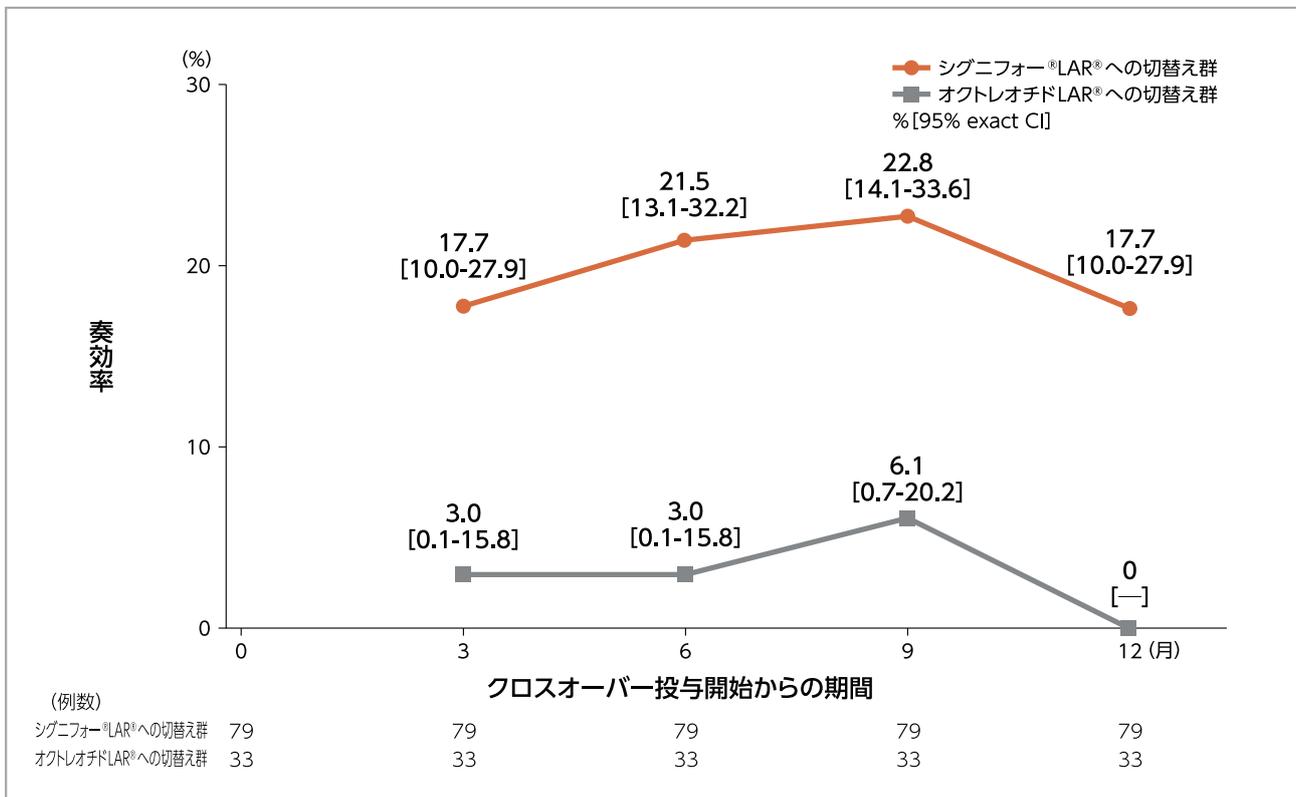
クロスオーバー後解析対象集団 (n=112) *では、男性の割合はシグニフォー®LAR®への切替え群で53.2%、オクトレオチドLAR®への切替え群で39.4%であり、シグニフォー®LAR®への切替え群が高かった。性別以外は群間に不均衡はなかった。

* 投与13ヵ月後以降の初回に投与された試験薬が、コア期で初回に投与された試験薬と異なるすべての症例からGCP違反22例を除外した解析対象集団

■ [副次評価項目] クロスオーバー投与12ヵ月後までの奏効率*

切替えた試験薬の投与(クロスオーバー投与)開始から12ヵ月後の奏効率は、シグニフォー®LAR®への切替え群で17.7%、オクトレオチドLAR®への切替え群で0%であり、シグニフォー®LAR®への切替え群の方が高かった。

* 「GHが2.5µg/L未満」及び「IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)」の両基準を達成した患者割合



4. 効能又は効果

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

オクトレオチドLAR®の国内における効能又は効果は、「下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」です。

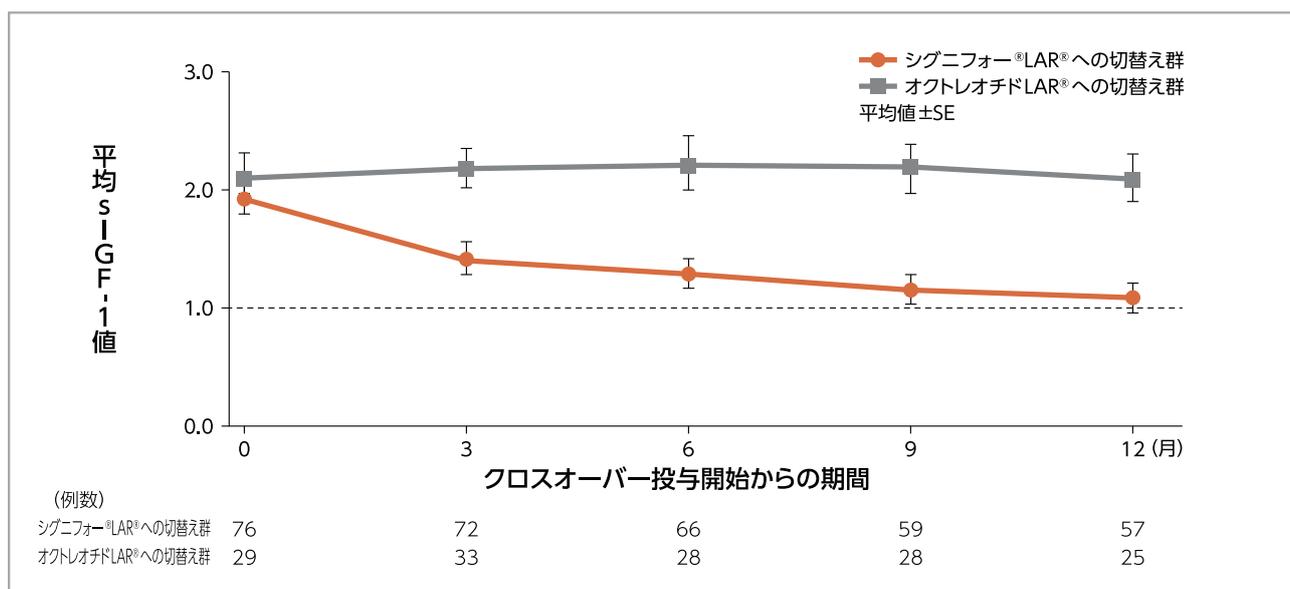
臨床成績

コア期	継続期	
	継続群	クロスオーバー群

コア期終了の翌月(13ヵ月)から25ヵ月後までクロスオーバー投与を行った群

■ [副次評価項目] IGF-1 の推移

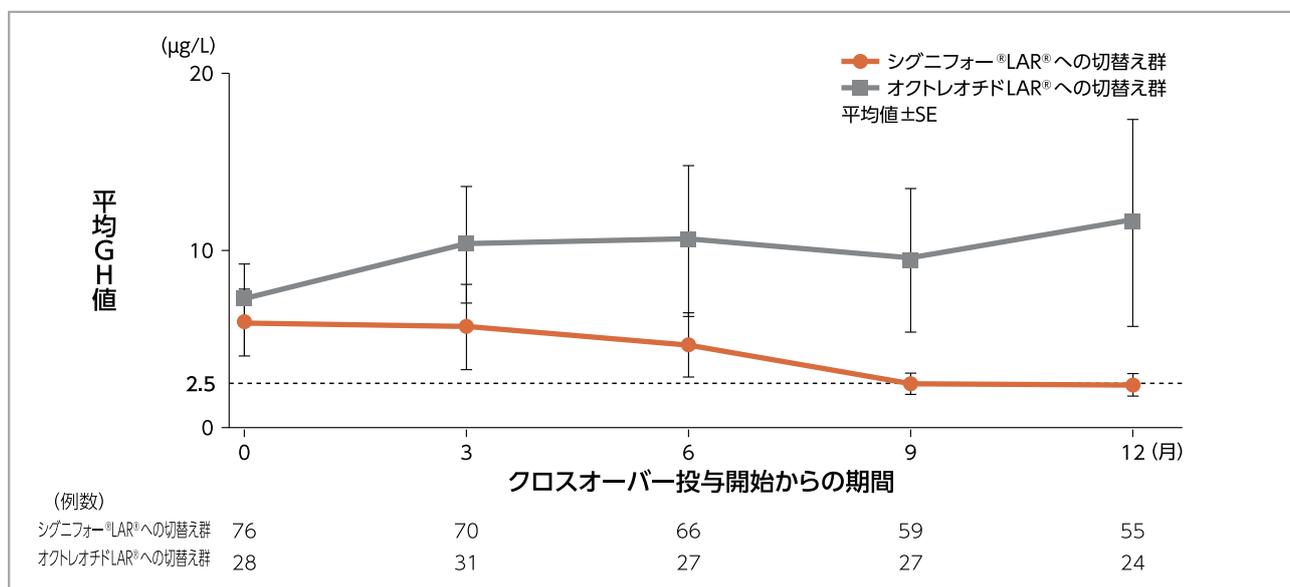
シグニフォー®LAR®への切替え群での平均sIGF-1値は、クロスオーバー投与開始時(ベースライン)は1.9、投与3ヵ月後は1.4(ベースラインからの低下率23.6%)であり、その後も低下し続け、投与12ヵ月後は1.1(ベースラインからの低下率40.9%)に低下した。オクトレオチドLAR®への切替え群での平均sIGF-1値は、クロスオーバー投与開始時は2.1であり、投与12ヵ月後まで2.1~2.2の範囲で維持された。



sIGF-1 値=IGF-1 測定値/性別及び年齢別の基準値上限

■ [副次評価項目] GH の推移

シグニフォー®LAR®への切替え群での平均GH値は、クロスオーバー投与開始時(ベースライン)は5.9μg/Lで、投与12ヵ月後には2.4μg/L(ベースラインからの変化率-23.6%)に低下した。一方、オクトレオチドLAR®への切替え群での平均GH値は、クロスオーバー投与開始時は7.3μg/Lであったが、投与3ヵ月後は10.4μg/Lとベースラインより高く、以後投与12ヵ月後までベースラインより高値が維持された。





コア期	継続期	
	継続群	クロスオーバー群
コア期終了の翌月(13ヵ月)から25ヵ月後までクロスオーバー投与を行った群		

■ 参考情報：[副次評価項目] 腫瘍体積

クロスオーバー投与12ヵ月後の腫瘍体積の変化率の平均値±SD(評価例数)は、シグニフォー®LAR®への切替え群(n=45)で $-25.0 \pm 25.39\%$ 、オクトレオチドLAR®への切替え群(n=23)で $-19.3 \pm 28.29\%$ であった。

4. 効能又は効果

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

オクトレオチドLAR®の国内における効能又は効果は、「下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」です。

4) 安全性

■ 副作用

1) クロスオーバー前^{※1} (SAF^{※2})

- 試験薬の暴露期間の平均値±SDは、シグニフォー[®]LAR[®]群で532.5±339.39日、オクトレオチドLAR[®]群で404.9±185.16日であった。^{※3}
- 副作用は、シグニフォー[®]LAR[®]群で144/167例(86.2%)、オクトレオチドLAR[®]群では129/169例(76.3%)に認められた。^{※3}
- 主な副作用は、シグニフォー[®]LAR[®]群では下痢55/167例(32.9%)、高血糖49/167例(29.3%)、胆石症48/167例(28.7%)、オクトレオチドLAR[®]群では下痢71/169例(42.0%)、胆石症59/169例(34.9%)、腹痛31/169例(18.3%)であった。^{※3}
- 本試験における重篤な副作用は、シグニフォー[®]LAR[®]群で胆石症(4例)、糖尿病(3例)、胆嚢炎、急性胆嚢炎(以上、各2例)、聴力障害、随伴疾患進行、倦怠感、末梢性浮腫、胆道拡張、高血糖、糖尿病性高血糖昏睡(以上、各1例)、オクトレオチドLAR[®]群で胆石症(2例)、副腎機能不全、上腹部痛、下痢、胆嚢炎、急性胆嚢炎、虫垂炎、血中クレアチンホスホキナーゼ(CPK)増加、低血糖症、慢性色素性紫斑(以上、各1例)であった。^{※3}
- 本試験における投与中止に至った副作用は、シグニフォー[®]LAR[®]群で糖尿病、高血糖(以上、各2例)、随伴疾患進行、倦怠感、非心臓性胸痛、グリコヘモグロビン増加、インスリン様成長因子増加、食欲減退、2型糖尿病、脱毛症(以上、各1例)であり、オクトレオチドLAR[®]群で上腹部痛、倦怠感、グリコヘモグロビン増加、血中CPK増加、糖尿病、筋力低下、慢性色素性紫斑(以上、各1例)であった。^{※3}
- クロスオーバー前の投与期間中又は最終投与後56日以内に死亡した患者は、シグニフォー[®]LAR[®]群で大うつ病による1例(継続期)、オクトレオチドLAR[®]群でコア期の心筋梗塞、継続期の敗血症の各1例であったが、いずれも治療薬との関連を否定できると判断された。^{※3}
- シグニフォー[®]LAR[®]群での副作用発現率は86.2%(144例/167例)、グレード^{※4}3又は4の副作用発現率は16.2%(27/167例)であり、ほとんどの事象の重症度はグレード1又は2であった。^{※5}

※1 継続期にコア期と同じ試験薬を投与した症例のすべてのデータ、及び継続期に試験薬を切替えた症例の切替え後試験薬による治療開始前のデータを含む。

※2 試験薬が1回以上投与され、ベースライン後に適切な安全性評価が実施されたすべての症例からGCP違反22例を除外した解析対象集団。

※3 データカットオフ日：2011年12月29日

※4 グレード5は使用せず、該当する有害事象がCTCAEにない場合は、グレード1：軽度、グレード2：中等度、グレード3：高度、グレード4：生命を脅かす有害事象の4段階で評価した。

※5 データカットオフ日：2013年6月3日

2) クロスオーバー後^{※6} (CAS^{※7})

- 試験薬の暴露期間の平均値±SDは、シグニフォー[®]LAR[®]への切替え群で450.6±250.00日、オクトレオチドLAR[®]への切替え群で335.7±73.86日であった。^{※8}
- 副作用は、シグニフォー[®]LAR[®]への切替え群で61/79例(77.2%)、オクトレオチドLAR[®]への切替え群では21/33例(63.6%)に認められた。^{※8}
- 主な副作用は、シグニフォー[®]LAR[®]への切替え群で高血糖22/79例(27.8%)、胆石症18/79例(22.8%)、下痢14/79例(17.7%)、糖尿病13/79例(16.5%)、オクトレオチドLAR[®]への切替え群で胆石症5/33例(15.2%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加5/33例(15.2%)、高血糖4/33例(12.1%)であった。
- 本試験における重篤な副作用はシグニフォー[®]LAR[®]への切替え群で胆石症(3例)、2型糖尿病(1例)であり、オクトレオチドLAR[®]への切替え群では認められなかった。^{※8}



- 本試験における投与中止に至った副作用は、シグニフォー®LAR®への切替え群で糖尿病(4例)、グリコヘモグロビン増加(3例)、高血糖(2例)、血中ブドウ糖増加、2型糖尿病(以上、各1例)であり、オクトレオチドLAR®への切替え群では認められなかった。*8
- クロスオーバー後の投与期間中又は最終投与後56日以内に死亡した患者はシグニフォー®LAR®への切替え群で大動脈瘤破裂による1例であり、試験薬との関連を否定できると判断された。オクトレオチドLAR®への切替え群では死亡例はなかった。*8
- 副作用は、シグニフォー®LAR®への切替え群で62/79例(78.5%)、グレード3又は4の副作用発現率は13/79例(16.5%)であった。*9

*6 継続期に試験薬を切替えた症例の切替え後のデータ。

*7 投与13ヵ月後以降の初回に投与された試験薬が、コア期で初回に投与された試験薬と異なるすべての症例からGCP違反22例を除外した解析対象集団。

*8 データカットオフ日: 2011年12月29日

*9 データカットオフ日: 2013年6月3日

MedDRA14.1版を使用した。重症度は、米国国立がん研究所(NCI)有害事象共通用語規準(CTCAE)第3.0版を用いて評価した。

4. 効能又は効果

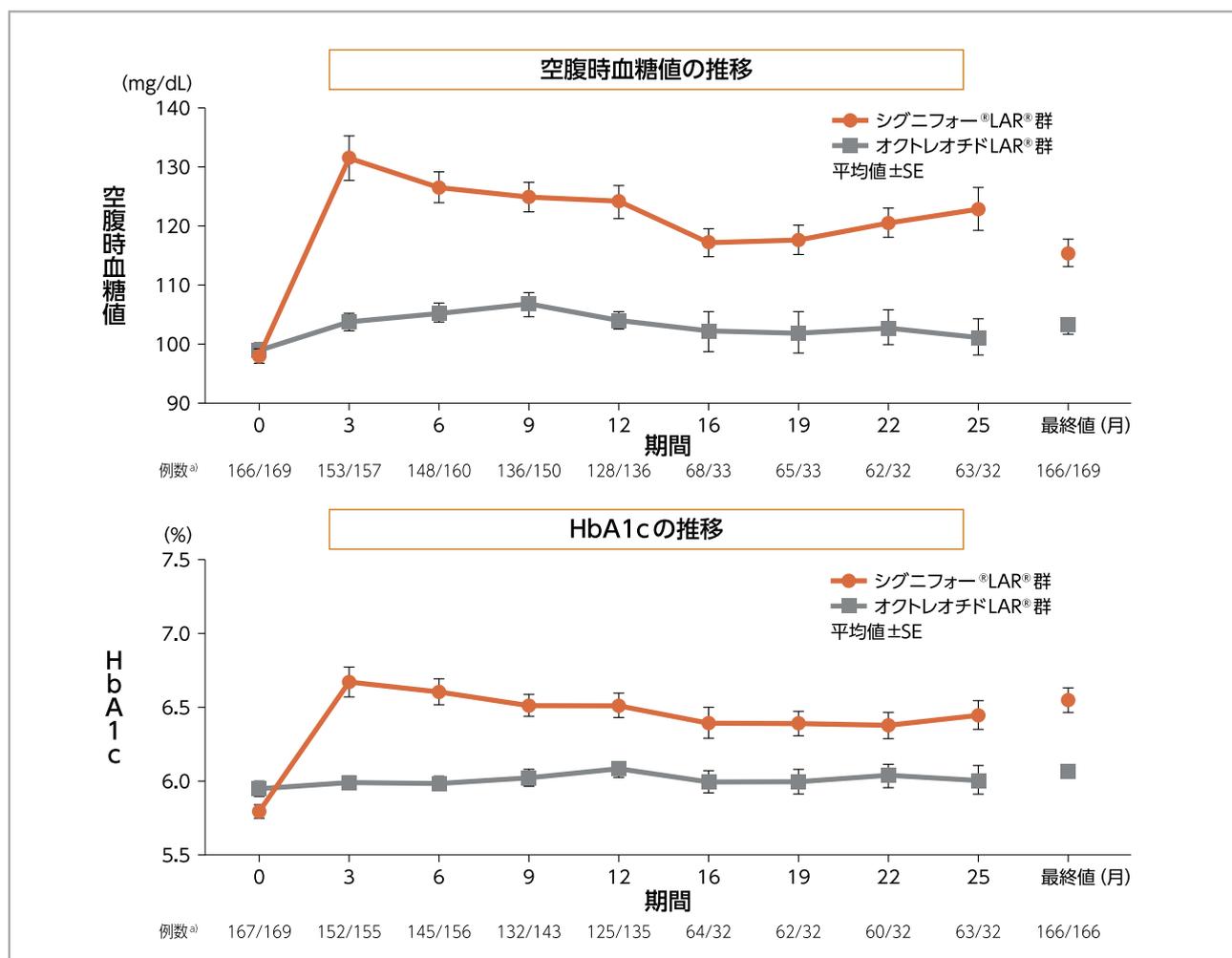
○下記疾患における成長ホルモン、IGF-I(ソマトメジン-C)分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

オクトレオチドLAR®の国内における効能又は効果は、「下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」です。

臨床成績

■ [安全性評価項目] 空腹時血糖値及びHbA1cの推移(継続群)

空腹時血糖値及びHbA1cは、シグニフォー®LAR®群では投与3ヵ月後時点でベースラインより上昇しており、投与6～25ヵ月後までは下記のように推移した。



a) シグニフォー®LAR®群 / オクトレオチドLAR®群

4. 効能又は効果

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

8. 重要な基本的注意(抜粋)

(効能共通)

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1～2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4～6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1参照]

オクトレオチドLAR®の国内における効能又は効果は、「下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)」です。



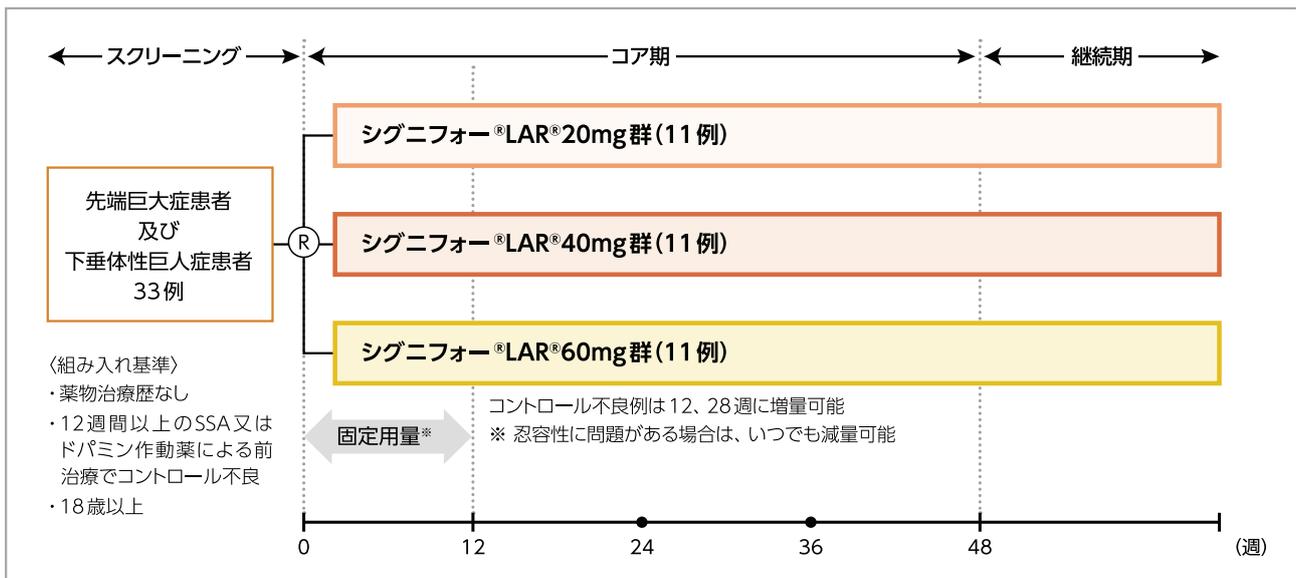
3 国内第Ⅱ相臨床試験 (C1202 試験) 7)

7) 社内資料：日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (C1202 試験) [20160578] (承認時評価資料)

1) 試験概要

- 目的：**日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象にシグニフォー®LAR®による奏効率を検討するとともに、安全性を評価する。
- 対象：**日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者 33 例で、以下の①又は②のいずれかに合致する。
 [①薬物治療歴がなく、以下のすべてを満たす；75gOGTT後の最低GH値が1µg/L未満に抑制されない(糖尿病患者には適用されない)又は試験薬投与前2時間以内に5回測定した平均GH値が5µg/Lを超える。IGF-1が性別及び年齢別の基準値上限(ULN)を超える。下垂体手術を1回以上実施したが薬物治療歴がない又は手術拒否又は手術禁忌。
 ②12週間以上のSSA又はドパミン作動薬による前治療でコントロール不良な患者で以下のすべてを満たす；試験薬投与前2時間以内に5回測定したGHの平均値が2.5µg/Lを超える。IGF-1が性別及び年齢別のULNの1.3倍を超える。]

試験デザイン：多施設共同ランダム化非盲検第Ⅱ相試験



- 方法：**対象を前治療(SSA、ドパミン作動薬又はGH受容体拮抗薬)の有無を層別因子としてシグニフォー®LAR®20mg、40mg又は60mgの3つの用量群に1：1：1でランダムに割り付け、コア期の48週間、28日に1回投与した。継続期では、コア期終了時に奏効例と判定された患者には投与を継続し、非奏効例と判定された患者も、治験責任医師により臨床的ベネフィットがあると判断された場合は、投与継続可能とした。投与は、許容できない毒性が認められる、シグニフォー®LAR®が発売される、又はシグニフォー®LAR®の開発プログラムが中止されるまで継続可能とした。コア期、継続期ともにシグニフォー®LAR®の投与を終了又は中止した患者について、最終投与日の56日後に安全性の追跡調査を実施した。コア期の12週時(4回目投与)、28週時(8回目投与)に、1時点前(前回投与時)の有効性評価でGHが2.5µg/L以上及び/又はIGF-1が性別及び年齢別のULNより高値の場合は、シグニフォー®LAR®を20mg単位、最高60mgまで増量可能とした。また、忍容性に応じ、シグニフォー®LAR®を20mg単位でいつでも減量可能とした。

6. 用法及び用量

(先端巨大症・下垂体性巨人症)

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

臨床成績

主要評価項目: 全症例 (全用量群併合) での投与12週後の奏効率 [「GHが2.5 μ g/L未満」及び「IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内 (正常値)」の両基準を達成した患者割合]

副次評価項目: 投与12週後の用量群別奏効率、投与48週後の奏効率、投与48週後のIGF-1が正常値の患者割合、投与48週後のGHが2.5 μ g/L未満の患者割合、sIGF-1値のベースラインからの変化量、GHのベースラインからの変化量、腫瘍体積のベースラインからの変化、臨床症状 等
sIGF-1値=IGF-1測定値/性別及び年齢別の基準値上限

安全性評価項目: 有害事象、臨床検査 (空腹時血糖値、HbA1c等) 等

解析計画: **有効性:** FASを対象に、主要評価項目である投与3ヵ月後の奏効率とClopper-Pearson法による正確な両側90% CI及び95% CIを算出した。副次評価項目は、各項目とClopper-Pearson法による正確な両側95% CIを算出した。

安全性: SAFを対象に、試験薬投与開始後から最終投与日の56日後までに発現した有害事象発現数及び発現率を評価した。

有害事象の標準化はMedDRA日本語版17.1版を使用し、重症度はNCI-CTCAE第3.0版に準拠した。グレード5は使用せず、該当する有害事象がCTCAEにない場合は、グレード1:軽度、グレード2:中等度、グレード3:高度、グレード4:生命を脅かす有害事象の4段階で評価した。

FAS: ランダム化されたすべての患者

SAF: 少なくとも1回試験薬が投与された患者



2) 患者背景

患者背景 (FAS※)

		全症例 (n=33)
年齢 (歳)	中央値	52
男性 (%)		60.6
体重 (kg)	中央値	70.4
診断名	先端巨大症患者 (例)	32
	下垂体性巨人症患者 (例)	1 (60mg群)
薬物治療歴	あり (例)	25 (21 例は SSA による治療歴)
診断からの期間 (月)	中央値 [範囲]	63.1 [2.3-300.8]
GH 値 (µg/L)	中央値 [範囲]	11.7 [2.1-174]
sIGF-1 値	中央値 [範囲]	2.7 [0.9-5.2]
腫瘍体積 (mm ³)	中央値 [範囲]	386 [19.0-44272.0]

※ FAS: ランダム化されたすべての症例

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

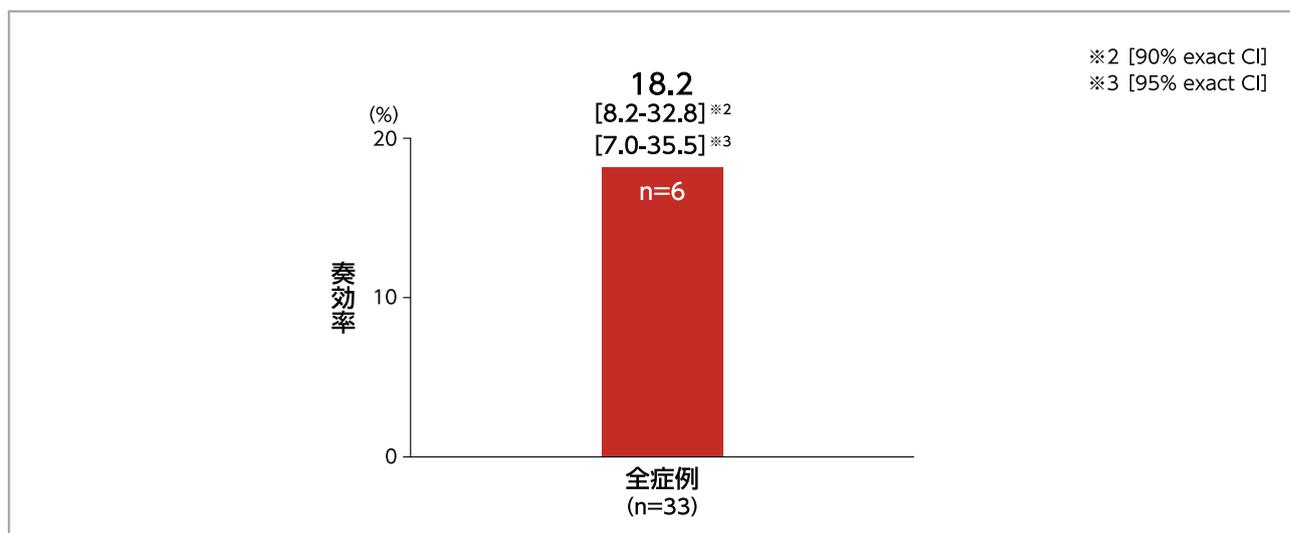
臨床成績

3) 有効性

■ [主要評価項目] 投与12週後の奏効率^{※1}

シグニフォー[®]LAR[®]20mg、40mg又は60mgを投与した全症例における12週後の奏効率は18.2%であった。

※1 「GHが2.5µg/L未満」及び「IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)」の両基準を達成した患者割合



投与12週後のデータが欠測であった場合、非奏効例として扱った。

■ [副次評価項目] 投与12週後の用量群別奏効率[※]

シグニフォー[®]LAR[®]投与12週後の用量群別奏効率は、20mg群9.1%、40mg群36.4%、60mg群9.1%と、いずれの用量群でも奏効が認められたが、用量依存性は認められなかった。

※ 「GHが2.5µg/L未満」及び「IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)」の両基準を達成した患者割合

投与12週後の用量群別奏効率

	シグニフォー [®] LAR [®] 20mg群 (n=11)	シグニフォー [®] LAR [®] 40mg群 (n=11)	シグニフォー [®] LAR [®] 60mg群 (n=11)	全症例 (n=33)
奏効率 % (例数)	9.1 (n=1)	36.4 (n=4)	9.1 (n=1)	18.2 (n=6)
95% exact CI	0.2-41.3	10.9-69.2	0.2-41.3	7.0-35.5

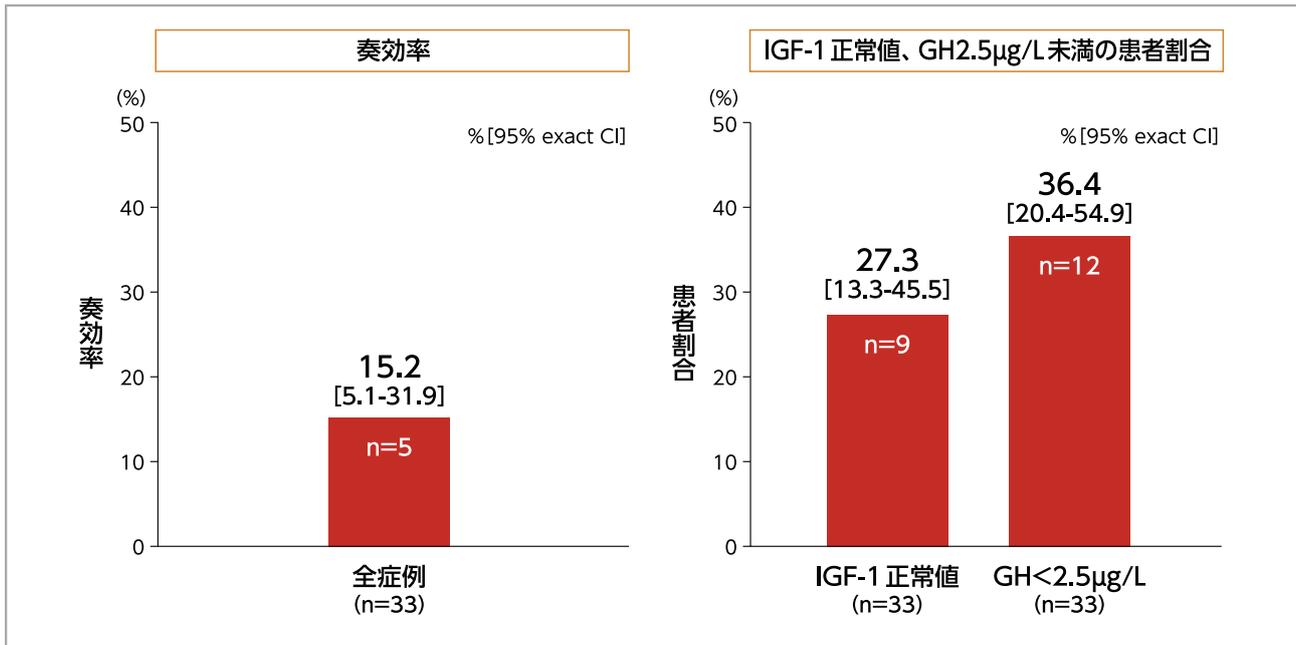
投与12週後のデータが欠測であった場合、非奏効例として扱った。



■ [副次評価項目] 投与48週後の奏効率※、投与48週後のIGF-1が正常値の患者割合、投与48週後のGHが2.5 μ g/L未満の患者割合

投与48週後の全症例での奏効率は15.2% (5/33例、95% exact CI: 5.1-31.9)、IGF-1が正常値の患者割合は27.3%、GHが2.5 μ g/L未満の患者割合は36.4%であった。

※「GHが2.5 μ g/L未満」及び「IGF-1が性別及び年齢別の基準値範囲内(正常値)」の両基準を達成した患者割合



6. 用法及び用量

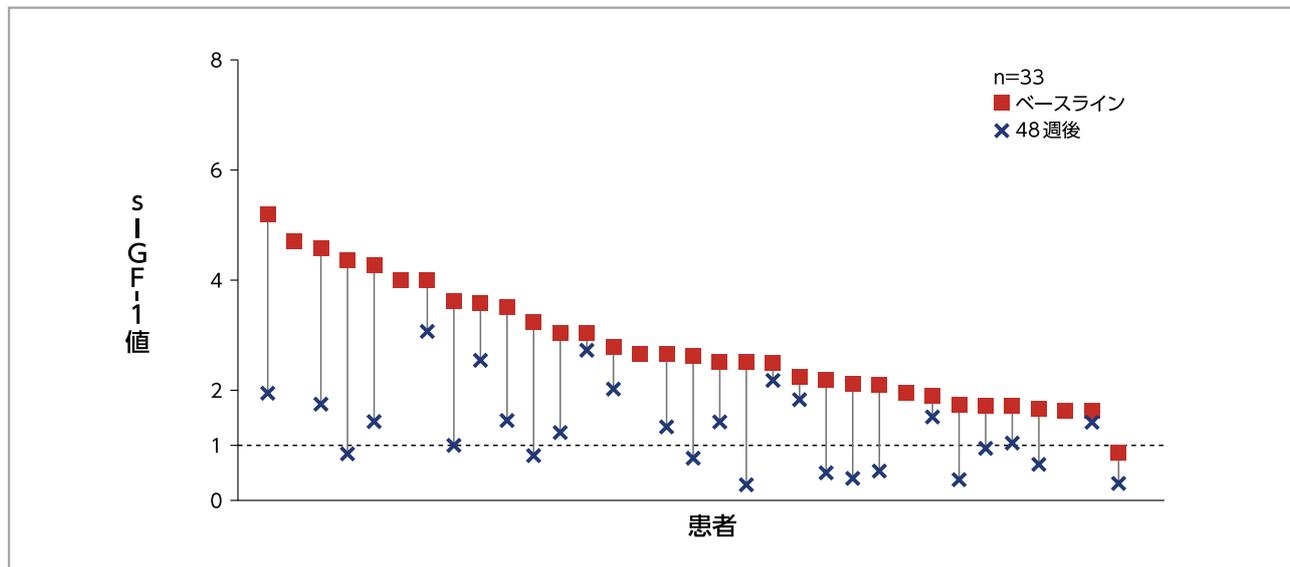
〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

臨床成績

■ [副次評価項目] sIGF-1 値のベースラインからの変化量

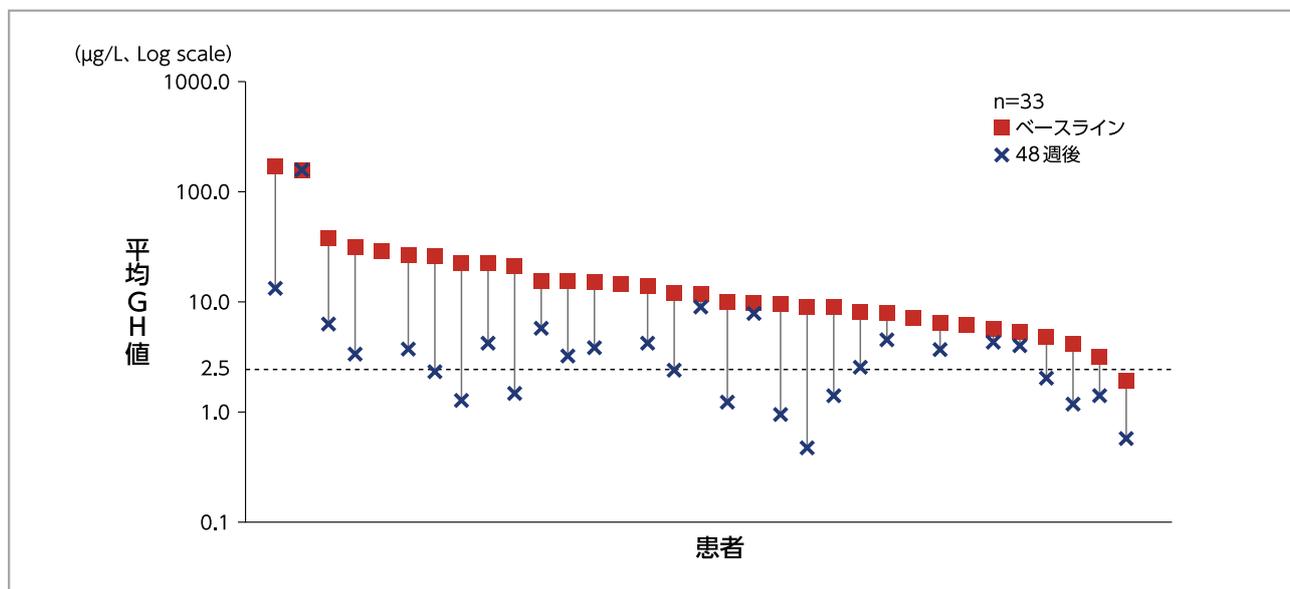
各症例におけるsIGF-1 値のベースラインからの変化量を示す。



sIGF-1 値=IGF-1 測定値/性別及び年齢別の基準値上限

■ [副次評価項目] GH のベースラインからの変化量

各症例における平均 GH 値のベースラインからの変化量を示す。





■ 参考情報：[副次評価項目] 腫瘍体積のベースラインからの変化

腫瘍体積の中央値(範囲)は、ベースライン時(n=29)は386.0(19.0-44272.0) mm³であり、投与48週後(n=26)は315.0(16.0-44550.0) mm³であった。投与48週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±SD(評価例数)は、-6.2±39.89%(n=26)であった。

■ [副次評価項目] 臨床症状

投与48週後のリングサイズのベースラインからの変化率の中央値(範囲)は-2.00(-6.0-1.0)%であった。先端巨大症の臨床症状の頭痛、疲労、発汗、錯感覚及び骨関節痛の5段階評価による重症度スコアは症例数が限られていたため明らかな変化は認められなかった。

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

臨床成績

4) 安全性

シグニフォー®LAR®投与期間の中央値(範囲)は、データカットオフ日*1までの全投与期で380(56-856)日であり、投与回数の中央値(範囲)は14(2-31)回であった。

■ 副作用(SAF*2)

- 副作用の発現状況はコア期に28/33例(84.8%)、全投与期に30/33例(90.9%)であった。*3
- 発現率が10%以上の副作用は、コア期、全投与期でそれぞれ高血糖14例(42.4%)、15例(45.5%)、糖尿病8例(24.2%)、8例(24.2%)、耐糖能障害4例(12.1%)、4例(12.1%)、胆石症4例(12.1%)、5例(15.2%)等であった。*3
- コア期にみられた重篤な副作用は、高血糖2例、胆管結石、糖尿病、細菌性髄膜炎、肺塞栓症、突発難聴(以上各1例)の計7例(21.2%)で、いずれも減量又は休薬、入院加療により投与継続が可能であった。コア期以降に重篤な副作用はなかった。*3
- コア期中に3例(9.1%)が副作用により投与を中止した。その内訳は、シグニフォー®LAR®20mg群の糖尿病(グレード*33)、肝機能検査異常(グレード2)、40mg群の高血糖(グレード3)であった。高血糖以外は最終観察日までに消失が確認された。コア期以降の副作用による投与中止例はなかった。*3
- 本試験において、全投与期間で死亡例はなかった。*3

*1 データカットオフ日：2015年4月2日

*2 試験薬が1回以上投与され、ベースライン後に適切な安全性評価が実施されたすべての症例

*3 グレード5は使用せず、該当する有害事象がCTCAEにない場合は、グレード1：軽度、グレード2：中等度、グレード3：高度、グレード4：生命を脅かす有害事象の4段階で重症度を評価した。

MedDRA日本語版17.1版を使用した。重症度は、米国国立がん研究所(NCI)有害事象共通用語規準(CTCAE)第3.0版を用いて評価した。

6. 用法及び用量

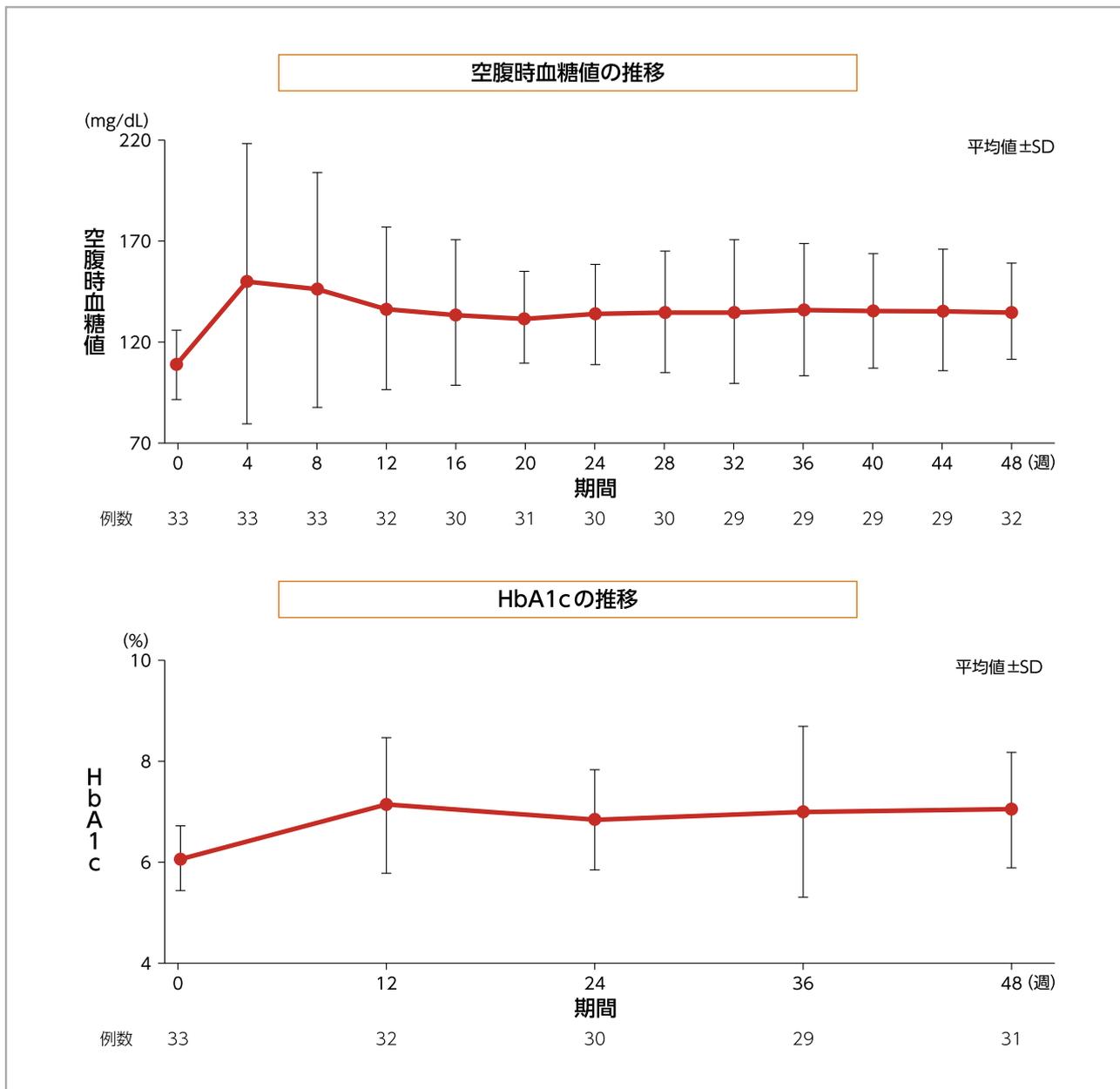
〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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



■ [安全性評価項目] 空腹時血糖値及びHbA1cの推移

空腹時血糖値及びHbA1cは以下のように推移した。



8. 重要な基本的注意 (抜粋)

(効能共通)

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1～2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4～6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1参照]

臨床成績

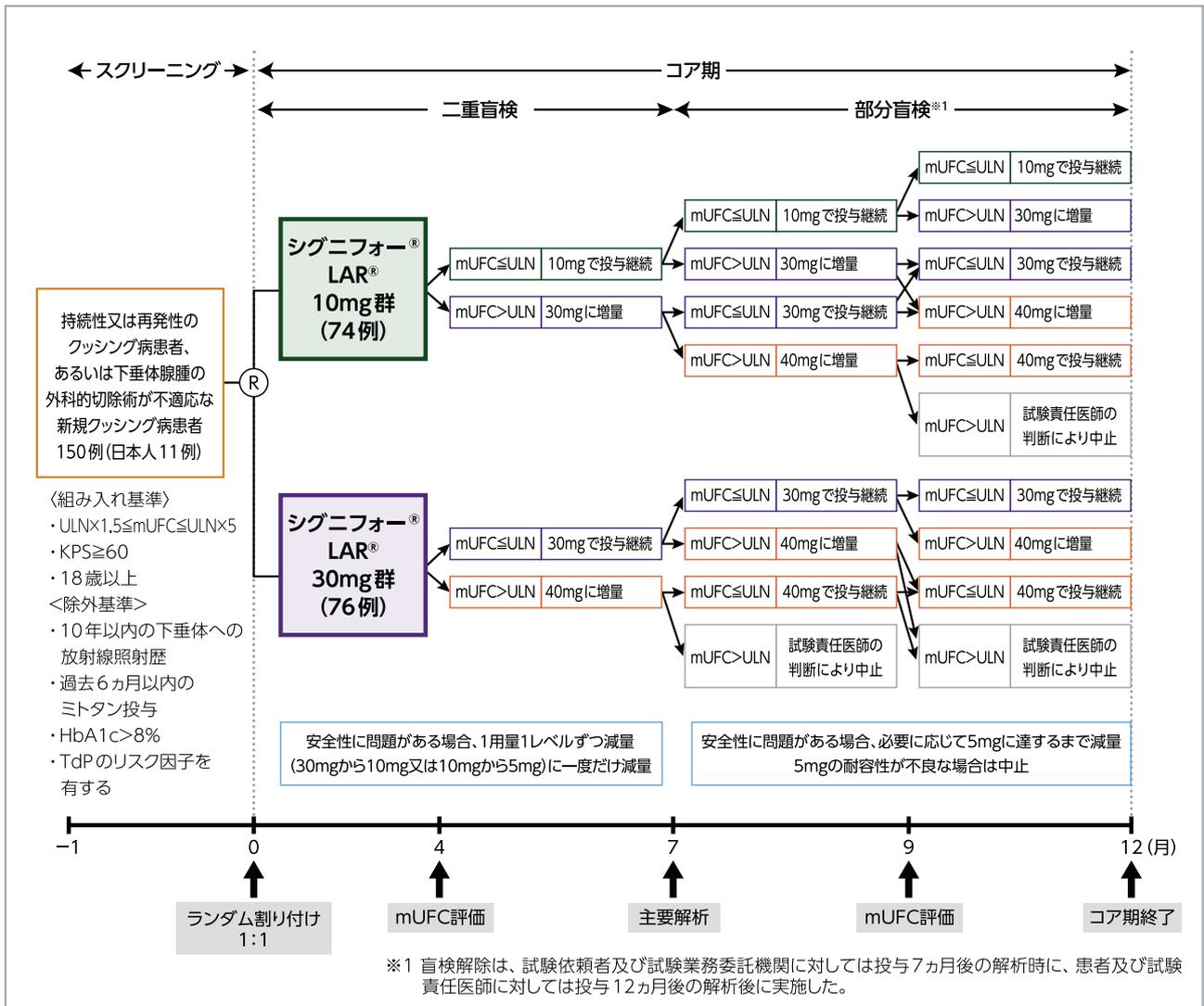
本剤は、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験成績を基に承認されたため、国内第Ⅲ相試験は実施されておりません。また、一部国内における承認内容と異なる成績が含まれております。

4 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (G2304 試験) (検証試験) [日本人を含む海外データ]^{11)、12)}

11) 社内資料：クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (G2304 試験) [20180069] (承認時評価資料)
 12) Lacroix A. et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 ; 6 (1) : 17-26. (20180078)
 COI：本試験はノバルティスの資金により行われ、試験計画の作成、データ収集及び解析、本論文の作成にノバルティスが関与している。本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員である。本論文の著者に、ノバルティスより資金提供、講演料などを受領しているものが含まれる。

1) 試験概要

- 目的：**クッシング病患者に対するシグニフォール[®]LAR[®]の各用量 (10mg 及び 30mg で投与を開始したのち、必要に応じて増量あるいは同じ用量で投与継続) の治療有効性を検証するとともに安全性を評価する。
- 対象：**平均尿中遊離コルチゾール (mUFC) が基準値上限 (ULN) の 1.5 倍以上 5 倍以下の、持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除術が不適応な新規クッシング病患者 150 例 (日本人 11 例)
- 試験デザイン：**多施設共同ランダム化二重盲検国際共同第Ⅲ相試験、検証試験



KPS : Karnofsky Performance Status, TdP : Torsades de Pointes

(コア期データカットオフ日：2015年11月10日)



方 法: 対象をスクリーニング時のmUFC ($ULN \times 1.5 \leq mUFC < ULN \times 2$, $ULN \times 2 \leq mUFC \leq ULN \times 5$) を層別因子として、シグニフォー®LAR®10mg群 [74例 (日本人7例)]、シグニフォー®LAR®30mg群 [76例 (日本人4例)] に1:1の比でランダム化し、それぞれ1ヵ月 (4週、 28 ± 2 日) に1回、筋肉内投与した。
mUFCがコントロールされず、かつ安全性に懸念がない場合には、投与4、7、9ヵ月後に最大40mgまで増量可とし、安全性に問題がある場合は5mgまで減量可とした。

主要評価項目: 投与4ヵ月後の増量の有無を考慮しない場合の投与7ヵ月後の奏効率*

副次評価項目:【主要な副次評価項目】

投与4ヵ月後に増量した患者を非奏効とした場合の投与7ヵ月後の奏効率*

*奏効の基準: mUFCがULN以下であった患者の割合

【その他の副次評価項目】

mUFCのベースラインからの変化量及び変化率の推移、血清コルチゾール濃度、血漿中副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 濃度、クッシング病の臨床徴候 (収縮期血圧、BMI)、腫瘍体積、クッシング症候群 QOL 等

安全性評価項目: 有害事象 (試験薬の最終投与後56日目まで)、臨床検査 (空腹時血糖値、HbA1c等) 等

解析計画:【解析集団】

解析集団	定義	シグニフォー®LAR®群	
		10mg群	30mg群
最大の解析対象集団 (FAS)	ランダム化後にシグニフォー®LAR®が1回以上投与されたすべての患者。割り付けられた用量別に解析。	74例	76例
安全性解析対象集団 (SAF)	ランダム化後にシグニフォー®LAR®が1回以上投与されたすべての患者。最初に投与された用量別に解析。	74例	76例

【有効性】

●主要評価項目と、主要な副次評価項目の主要解析はFASを対象とし、新UFC基準値 (166.48nmol/24 hours) に基づき、奏効率の点推定値とClopper-Pearson 正確法を用いた95%信頼区間 (CI) を算出した。帰無仮説は各用量ともに奏効率が15%以下とし、各用量群の奏効率の95CIの下限が15%を超える場合、その用量が有効であるとした。

また、全体の第一種の過誤を両側5%に保つため、検定は以下の順番に実施し、有意であると判断された場合のみ次へ進む閉手順を採用した。

- ①シグニフォー®LAR®30mg群の主要評価項目
- ②シグニフォー®LAR®30mg群の主要な副次評価項目
- ③シグニフォー®LAR®10mg群の主要評価項目
- ④シグニフォー®LAR®10mg群の主要な副次評価項目

投与7ヵ月後のmUFCが欠測の場合は、last observation carried forward (LOCF) 法を用いて、投与4~7ヵ月後の間の評価可能な最後のmUFCで補完することとし、補完値がない患者は非奏効とした。

6. 用法及び用量

〈クッシング病〉

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

臨床成績

解析計画：●mUFCのベースラインからの変化量及び変化率の推移については、コア期及び継続期のmUFCの実測値から、**(続き)** ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量、両側95%CIを算出し、mUFCの中央値の推移を図示した。

- 血漿中ACTH濃度と血清コルチゾール濃度、収縮期血圧、BMIについては、実測値の平均値の推移を図示した。また、高血圧治療薬の増量なしにSBPが5%以上減少した患者の割合を算出した。
- 腫瘍体積については、患者ごとに変化率を算出した。
- クッシング症候群QOLについては、クッシング症候群の症状に関連する12項目*を、評価前4週間の障害の程度を5段階(1=いつも、2=頻繁に、3=時々、4=めったにない、5=一度もない)として患者自身が評価した。合計スコアを0-100で標準化し、平均値の推移を図示した。minimal important difference (MID)は10.1と規定した。

※ 1.睡眠に問題がある。2.通常の私生活に支障をきたす痛みがある。3.傷の治りにとても時間がかかる。4.あざがでしやすい。5.以前より短期で気分がすぐに変わり突然かっとなる。6.自信がなくなり、不安定だと感じる。7.病気による自分の外見の変化が気になる。8.外出したり家族や友人と関わりたいという気持ちが減った。9.病気により社会活動や娯楽をやめざるを得なかった。10.病気が仕事や学業といった私の日常生活の活動に影響を与えている。11.物事を思い出せない。12.将来の健康が心配だ。

【安全性】

- 安全性の解析は、SAFを対象集団とした。
- 有害事象は、本剤投与開始後から最終投与日の56日後までに発現した事象を集計対象とし、投与群別、重症度別、試験薬との関連別、投与期間別、コア期の最終投与量別、ベースラインの糖尿病状態別に、有害事象の発現症例数及び発現率を算出した。有害事象の標準化にはMedDRA 18.1版を使用した。重症度(グレード)はNCI-CTCAE3.0版に基づき評価した。
- 空腹時血糖値及びHbA1cは、実測値の平均値(SE)の推移を投与群別に図示した。



2) 患者背景

主な人口統計学的特性及び疾患特性について2群間で大きな不均衡は認められなかった。

ベースラインの患者背景 (FAS)

		シグニフォー®LAR®群	
		10mg群 (n=74)	30mg群 (n=76)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	38.3 (12.52)	38.6 (12.99)
性別 例 (%)	男性	16 (21.6)	16 (21.1)
	女性	58 (78.4)	60 (78.9)
人種 例 (%)	白人	39 (52.7)	44 (57.9)
	黒人	2 (2.7)	0
	アジア人	27 (36.5)	24 (31.6)
	その他	6 (8.1)	8 (10.5)
体重 (kg)	平均値 (SD)	74.52 (18.616)	77.90 (19.301)
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	28.37 (6.560)	29.53 (6.745)
KPS 例 (%)	100	24 (32.4)	20 (26.3)
	90	31 (41.9)	33 (43.4)
	80	11 (14.9)	16 (21.1)
	70	8 (10.8)	4 (5.3)
	<70	0	3 (3.9)
診断からの期間 (月)	平均値 (SD)	42.1 (56.78)	43.7 (52.60)
	中央値 [範囲]	22.3 [0.9-394.7]	22.4 [0.7-231.9]
クッシング病の状態 例 (%)	新規	15 (20.3)	12 (15.8)
	持続性 / 再発性	59 (79.7)	64 (84.2)
手術歴あり 例 (%)		59 (79.7)	64 (84.2)
クッシング病治療歴あり 例 (%)		32 (43.2)	30 (39.5)
スクリーニング時の mUFC 例 (%)	1.5×ULN ≤ mUFC < 2.0×ULN	25 (33.8)	25 (32.9)
	2.0×ULN ≤ mUFC ≤ 5.0×ULN	49 (66.2)	51 (67.1)
ベースラインの糖尿病の状態 例 (%)	糖尿病	27 (36.5)	33 (43.4)
	境界型	12 (16.2)	12 (15.8)
	耐糖能正常	35 (47.3)	31 (40.8)

6. 用法及び用量

〈クッシング病〉

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

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

〈効能共通〉

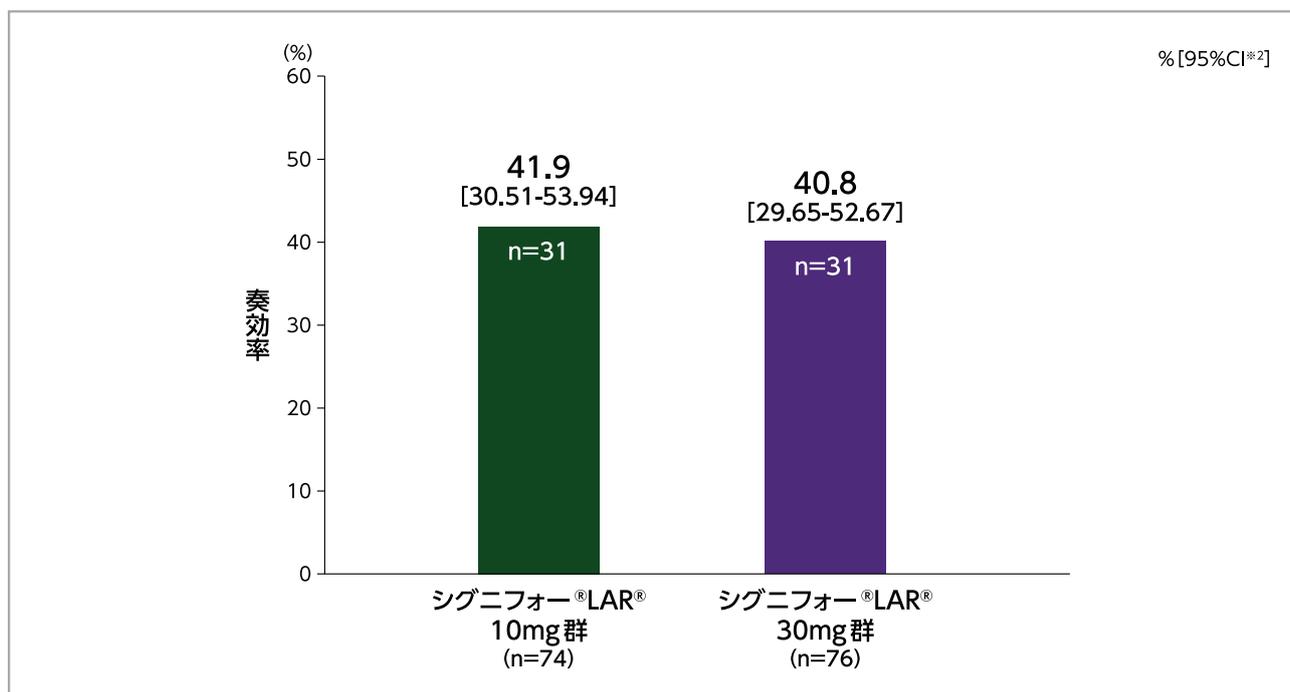
8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1～2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4～6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

臨床成績

3) 有効性

■ [主要評価項目] 投与4ヵ月後の増量の有無を考慮しない場合の投与7ヵ月後の奏効率(コア期)

投与7ヵ月後の奏効率^{※1}(95%CI)^{※2}は、シグニフォー[®]LAR[®]10mg群で41.9(30.51-53.94)%, シグニフォー[®]LAR[®]30mg群で40.8(29.65-52.67)%であり、両用量群で95%CIの下限值が事前に規定した閾値である15%を超えたことから、シグニフォー[®]LAR[®]10mg及びシグニフォー[®]LAR[®]30mgのクッシング病に対する有効性が検証された。



※1 奏効率: mUFCがULN以下であった患者の割合

※2 Clopper-Pearson 正確法

データカットオフ日: 2015年11月10日

6. 用法及び用量

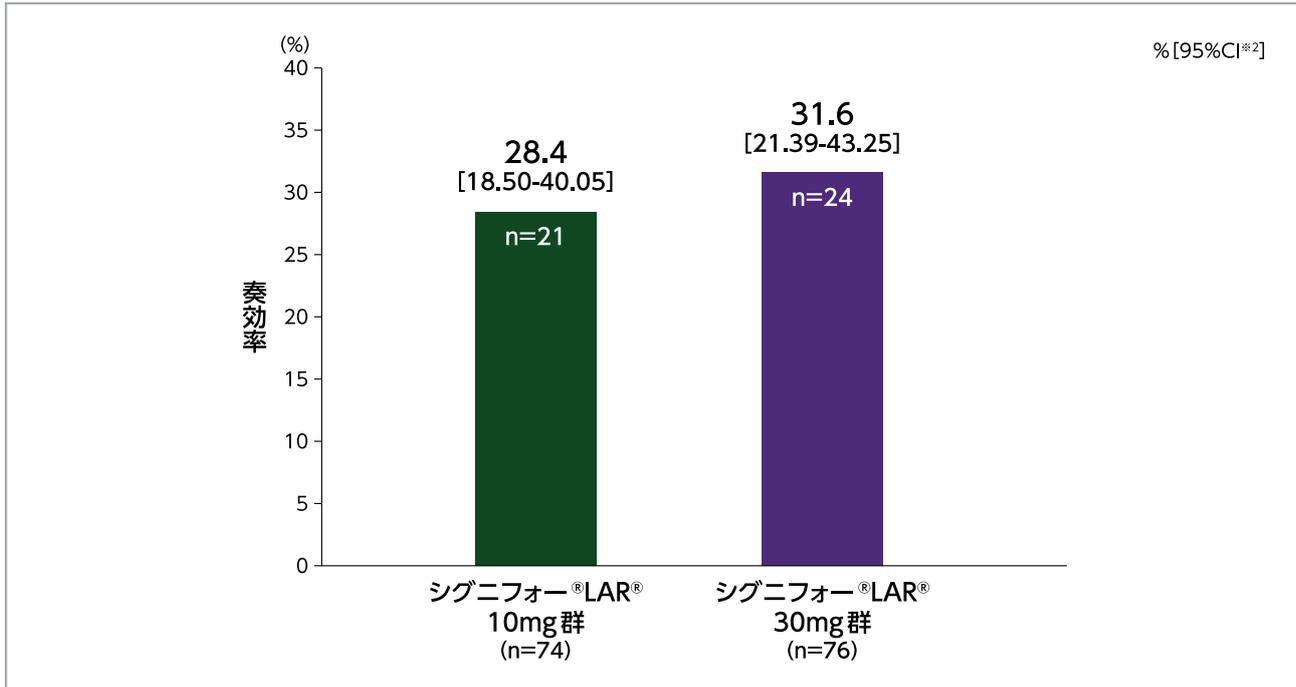
〈クッシング病〉

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



■ [主要な副次評価項目] 投与4ヵ月後に増量した患者を非奏効とした場合の投与7ヵ月後の奏効率(コア期)

投与4ヵ月後に増量した患者を非奏効とした場合の投与7ヵ月後の奏効率^{※1} (95%CI) ^{※2}は、シグニフォー[®] LAR[®]10mg群で28.4(18.50-40.05)%, シグニフォー[®] LAR[®]30mg群で31.6(21.39-43.25)%であり、両用量群で95%CIの下限值が事前に規定した閾値である15%を超えたことから、シグニフォー[®] LAR[®]10mg及びシグニフォー[®] LAR[®]30mgのクッシング病に対する有効性が検証された。



※1 奏効率: mUFCがULN以下であった患者の割合

※2 Clopper-Pearson 正確法

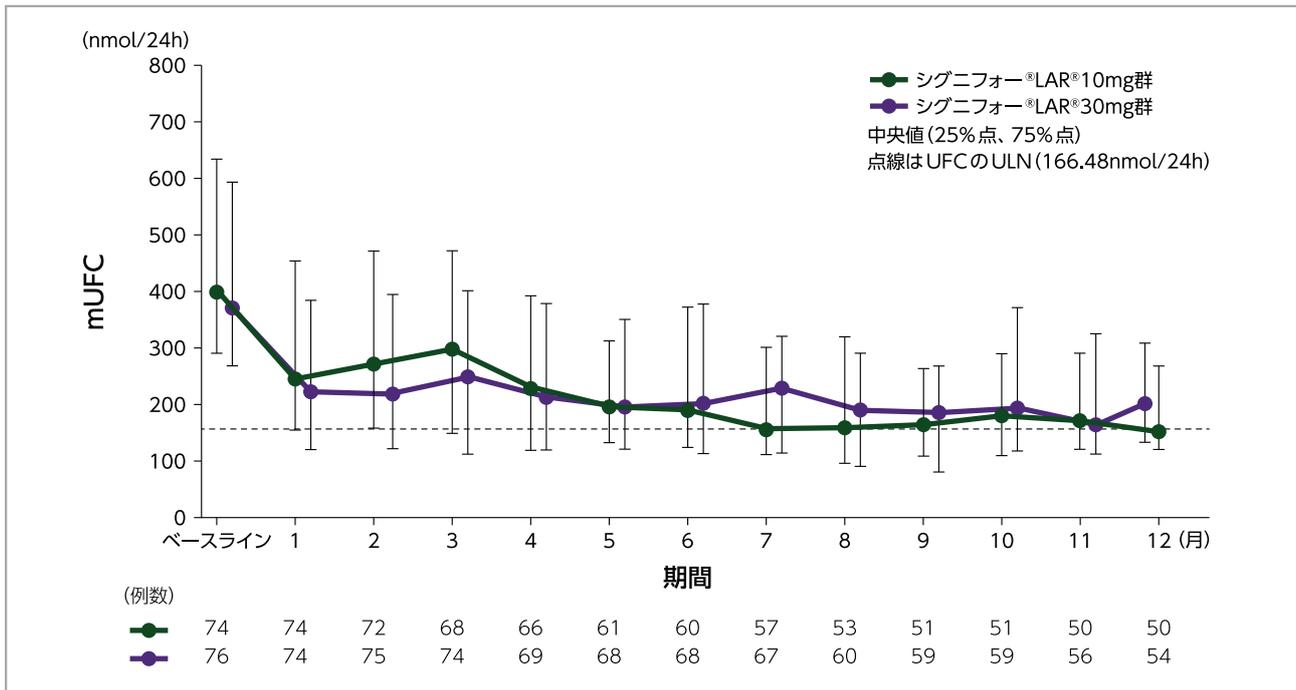
データカットオフ日: 2015年11月10日

臨床成績

■ [副次評価項目] mUFCのベースラインからの変化(コア期)

mUFCの中央値は両用量群で投与1ヵ月後までに減少し、投与4ヵ月後まではシグニフォー®LAR®10mg群に比べてシグニフォー®LAR®30mg群で減少幅が大きかった。両用量群で、効果不十分の場合は投与4、7、9ヵ月後にシグニフォー®LAR®を増量しており、mUFCの中央値は以下のとおり推移した。

mUFCのベースラインからの変化量の平均値±SD(例数)は、投与7ヵ月後でシグニフォー®LAR®10mg群-192.4±271.59nmol/24時間(57例)、シグニフォー®LAR®30mg群-234.3±362.86nmol/24時間(67例)、投与12ヵ月後でそれぞれ-195.1±282.46nmol/24時間(50例)及び-247.6±387.05nmol/24時間(54例)であった。



データカットオフ日: 2015年11月10日

6. 用法及び用量

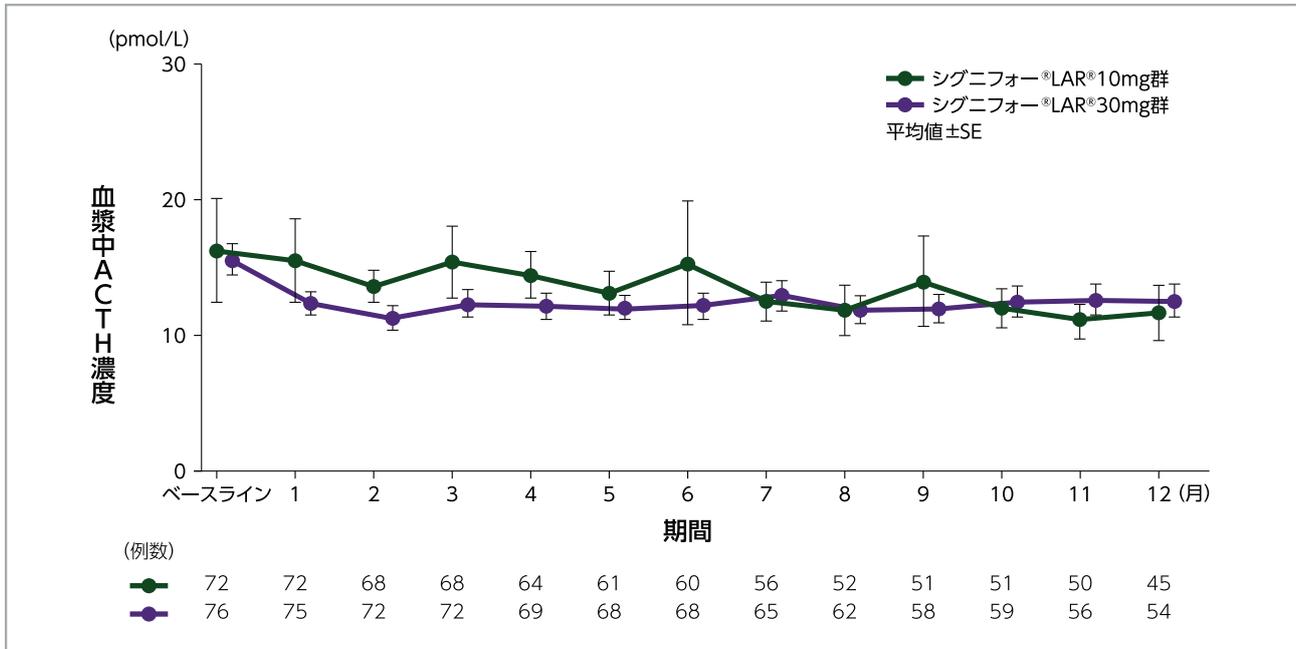
〈クッシング病〉

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



■ [副次評価項目] 血漿中ACTH濃度の推移(コア期)

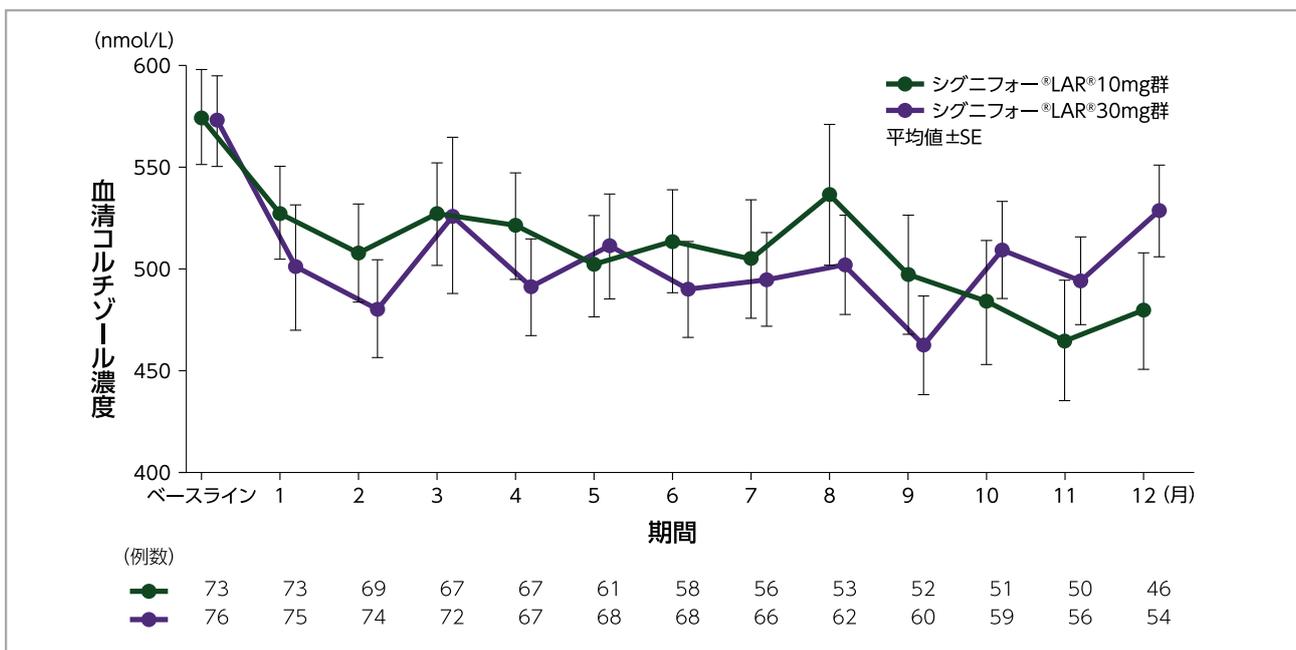
ベースラインの血漿中ACTH濃度の平均値は、シグニフォー®LAR®10mg群及び30mg群でそれぞれ16.3及び15.6pmol/Lであった。いずれの群も投与1ヵ月後に減少が認められ、投与7ヵ月後でそれぞれ12.5及び12.9pmol/Lであった。



データカットオフ日: 2015年11月10日

■ [副次評価項目] 血清コルチゾール濃度の推移(コア期)

ベースラインの血清コルチゾール濃度の平均値は、シグニフォー®LAR®10mg群及び30mg群でそれぞれ574.3及び572.8nmol/Lであった。いずれの群も投与1ヵ月後に減少が認められ、投与7ヵ月後でそれぞれ505.0及び494.7nmol/Lであった。

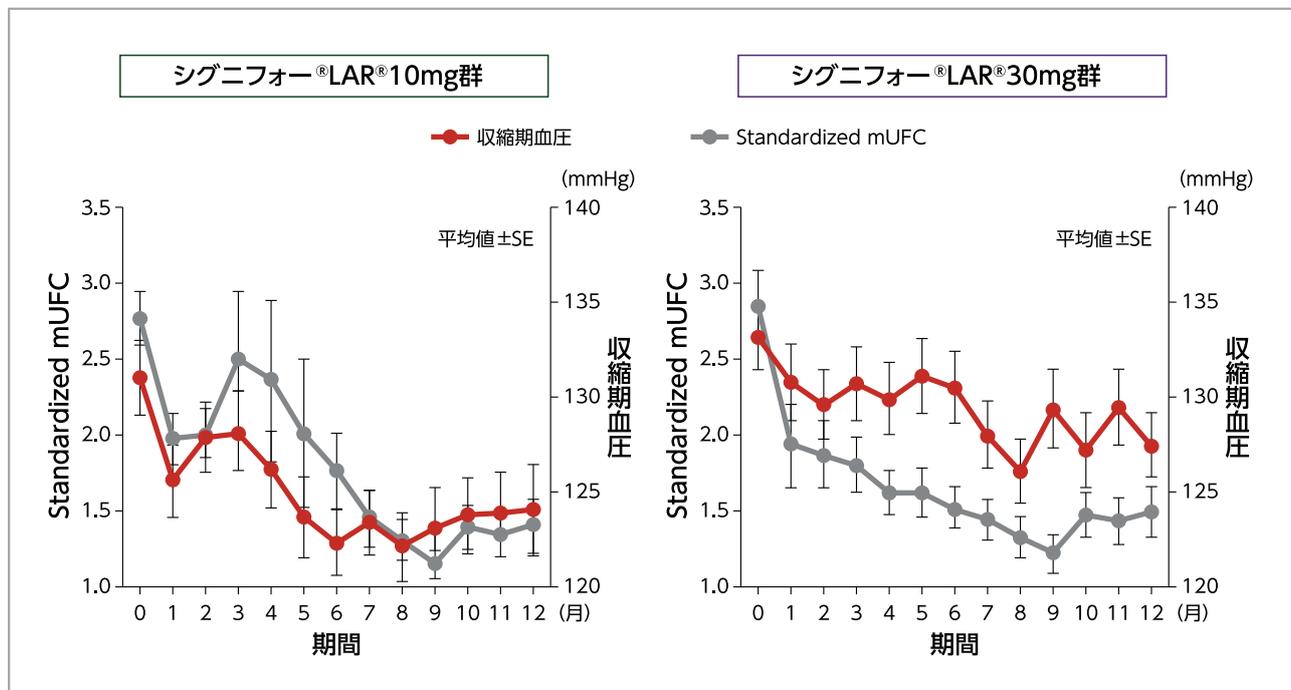


データカットオフ日: 2015年11月10日

臨床成績

■ 参考情報：[副次評価項目] 収縮期血圧の推移(コア期)

両用量群で、Standardized mUFCの減少に伴い、収縮期血圧は以下のとおり推移した。



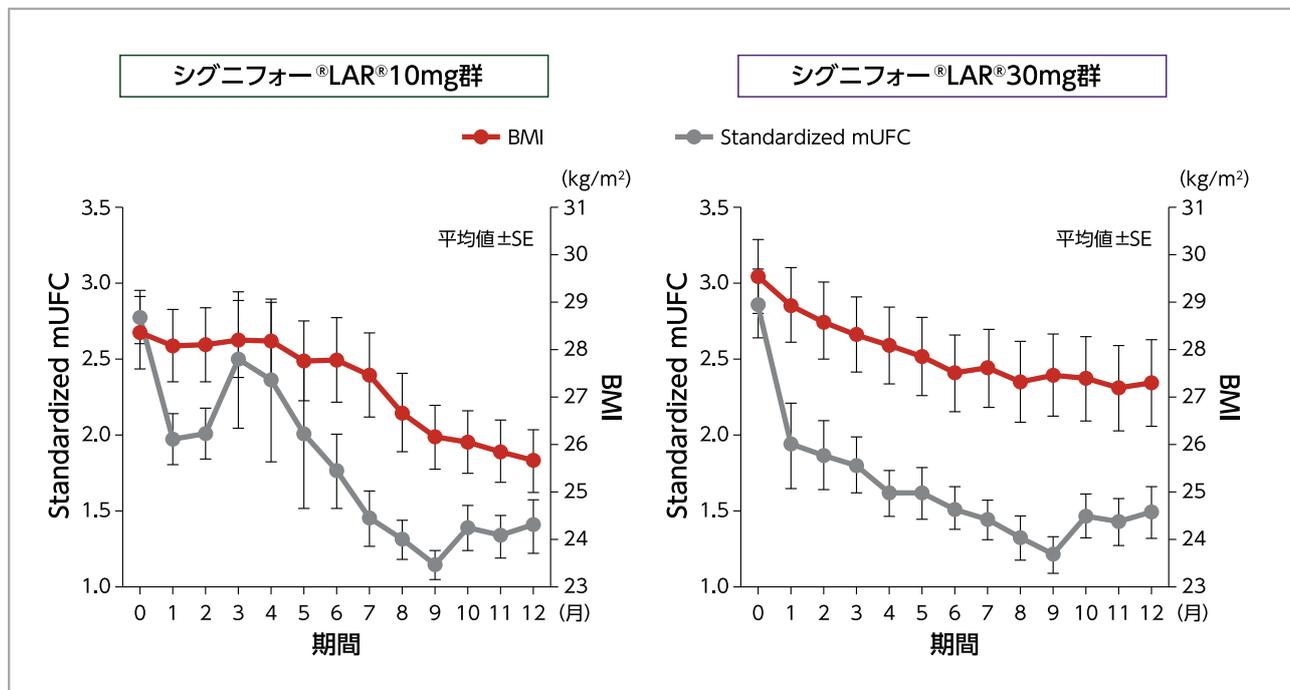
Standardized mUFC : mUFC測定値/ULN (166.48nmol/24h)

データカットオフ日：2015年11月10日



■ 参考情報：[副次評価項目]BMIの推移(コア期)

両用量群で、Standardized mUFCの減少に伴い、BMIは以下のとおり推移した。



Standardized mUFC : mUFC測定値/U LN (166.48nmol/24h)

データカットオフ日 : 2015年11月10日

■ 参考情報：[副次評価項目]腫瘍体積のベースラインからの変化(コア期)

投与12ヵ月後に腫瘍体積が測定された患者73例における腫瘍体積のベースラインからの変化率の中央値は-17.2%であった。

6. 用法及び用量

〈クッシング病〉

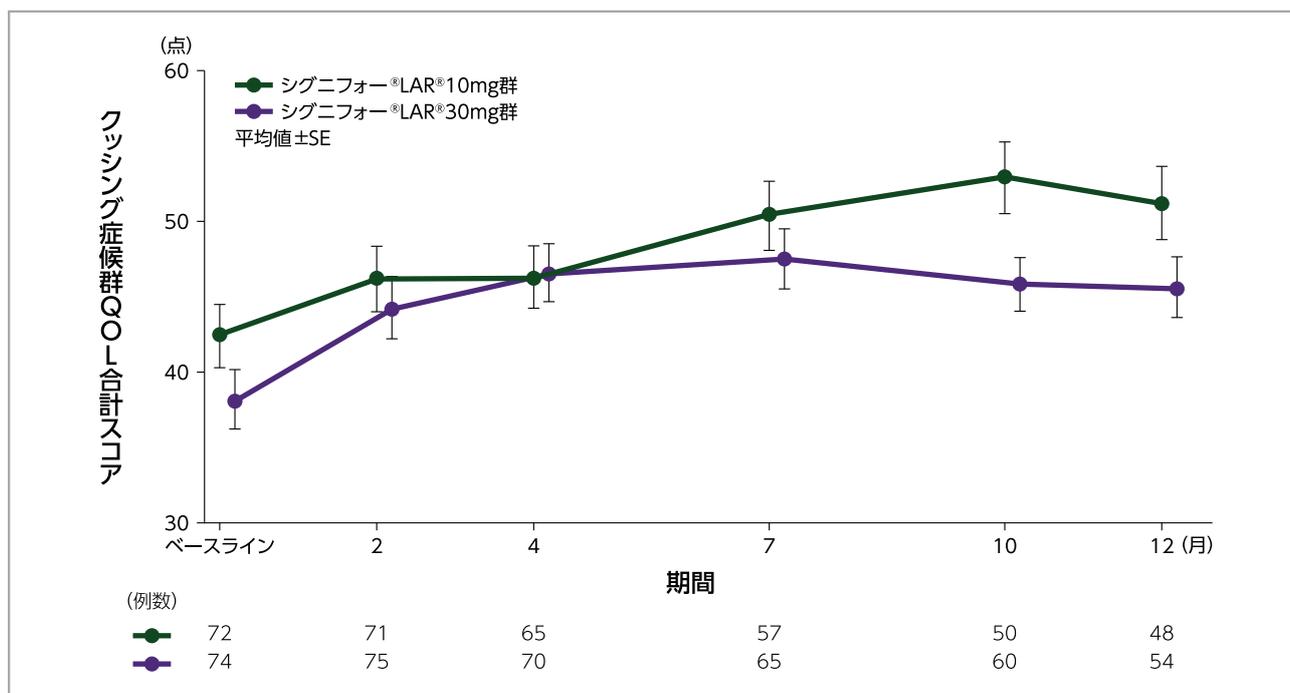
通常、成人にはパシレオチドとして10mgを4週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は40mgとする。

臨床成績

■ 参考情報：[副次評価項目]クッシング症候群QOL(コア期)

ベースラインのクッシング症候群QOL合計スコアの平均値(SD)は、以下のとおり推移した。

クッシング症候群QOL合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、投与7ヵ月後でシグニフォー®LAR®10mg群及びシグニフォー®LAR®30mg群でそれぞれ5.7点及び7.8点、投与12ヵ月後でそれぞれ6.4点及び7.0点であった。



データカットオフ日：2015年11月10日

クッシング症候群QOL合計スコア：下記の12項目*を5段階(1=いつも、2=頻繁に、3=時々、4=めったにない、5=一度もない)で評価し、合計スコアを0-100で標準化した。臨床的に意味のある差のminimal important difference (MID)は10.1と規定した。

- ※ 1.睡眠に問題がある。2.通常の私生活に支障をきたす痛みがある。3.傷の治りにとても時間がかかる。4.あざがでやすい。5.以前より短期で気分がすぐに変り突然かっとなる。6.自信がなくなり、不安定だと感じる。7.病気による自分の外見の変化が気になる。8.外出したり家族や友人と関わりたいという気持ちが減った。9.病気により社会活動や娯楽をやめざるを得なかった。10.病気が仕事や学業といった私の日常生活の活動に影響を与えている。11.物事を思い出せない。12.将来の健康が心配だ。

6. 用法及び用量

〈クッシング病〉

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



4) 安全性

コア期・継続期における投与期間の中央値(範囲)は、シグニフォー®LAR®10mg群で449.0(28-1393)日、シグニフォー®LAR®30mg群で380.5(28-1294)日であり、投与回数の中央値(範囲)は、それぞれ16.5(1-50)回、13.5(1-47)回であった。

データカットオフ日：2015年11月10日(コア期)

■ 副作用/有害事象(SAF)

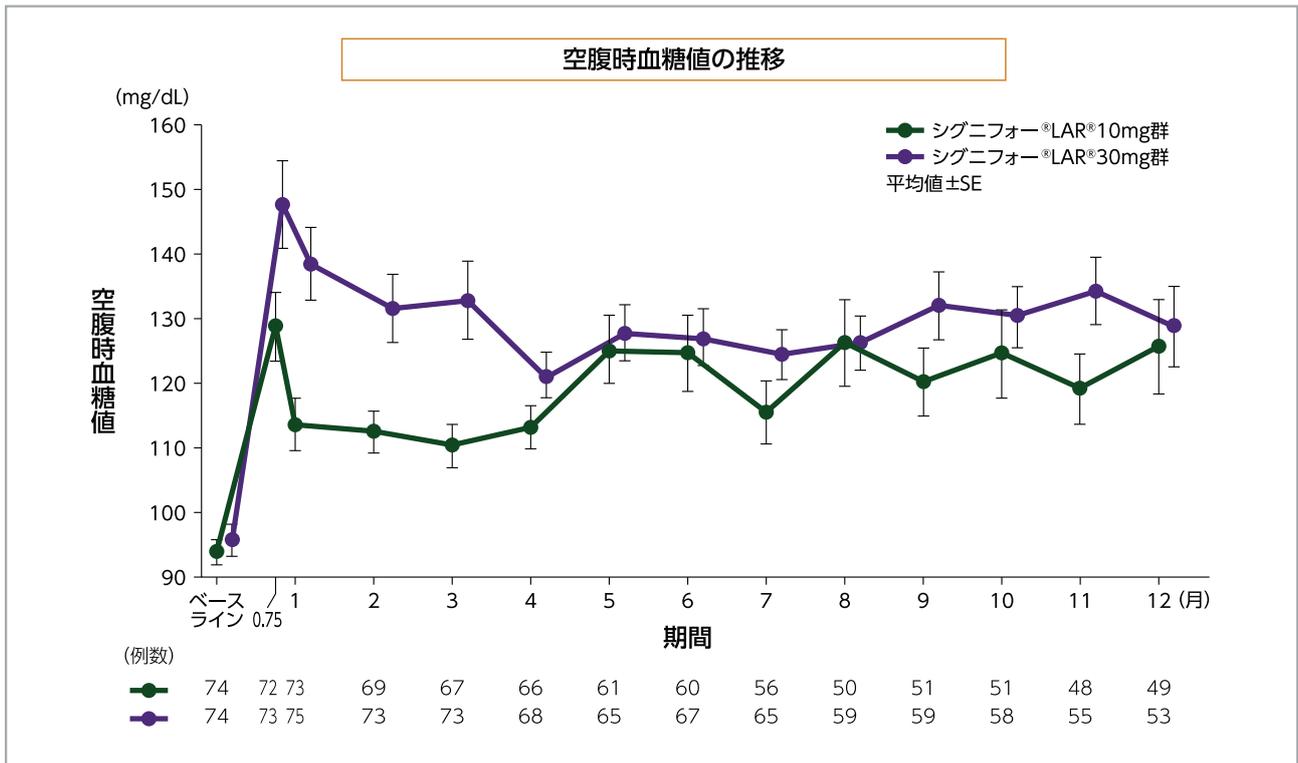
mUFCがコントロールされず、かつ安全性に懸念がない場合は、投与4、7、9ヵ月後に最大40mgまで増量可能としているため、データカットオフ日(2015年11月10日)時点の副作用・有害事象は、SAF全被験者(150例)で集計した。

- 副作用は140/150例(93.3%)に発現し、主なものは高血糖70/150例(46.7%)、下痢48/150例(32.0%)、胆石症47/150例(31.3%)、糖尿病31/150例(20.7%)、悪心22/150例(14.7%)、腹痛17/150例(11.3%)、疲労15/150例(10.0%)等であった。
- 重篤な有害事象の発現率は25.3%(38例)で、2例以上に発現した重篤な有害事象は、胆石症(4例)、下垂体依存性クッシング症候群(3例)、血中コルチゾール減少、肺塞栓症、ストレス骨折、子宮内膜癌(各2例)であった。
- 投与中止に至った有害事象は19/150例(12.7%)であり、2例以上に発現した事象は糖尿病(4例)、胆石症及び高血糖(各3例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加(2例)であった。
- 休薬・減量を要した有害事象は38/150例(25.3%)に発現し、2例以上に発現した事象は糖尿病、副腎機能不全(各7例)、高血糖(5例)、アジソン病(4例)、血中コルチゾール減少(3例)、胆石症、ALT増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)増加(各2例)であった。
- 試験期間中に、シグニフォー®LAR®30mg群で2例(コア期1例、継続期1例)がそれぞれ心肺不全及び肺動脈血栓症により死亡したが、いずれも試験薬との関連なしと判断された。

臨床成績

■ [安全性評価項目] 空腹時血糖値及びHbA1cの推移(コア期)

空腹時血糖値の平均値は、ベースライン時ではシグニフォー®LAR®10mg群93.9mg/dL、シグニフォー®LAR®30mg群95.8mg/dLであり、いずれの用量群も投与0.75ヵ月後にピークに達し(シグニフォー®LAR®10mg群128.8mg/dL、シグニフォー®LAR®30mg群147.6mg/dL)、投与4ヵ月後は113.1mg/dL及び121.2mg/dL、投与12ヵ月後は125.6mg/dL及び128.7mg/dLであった。

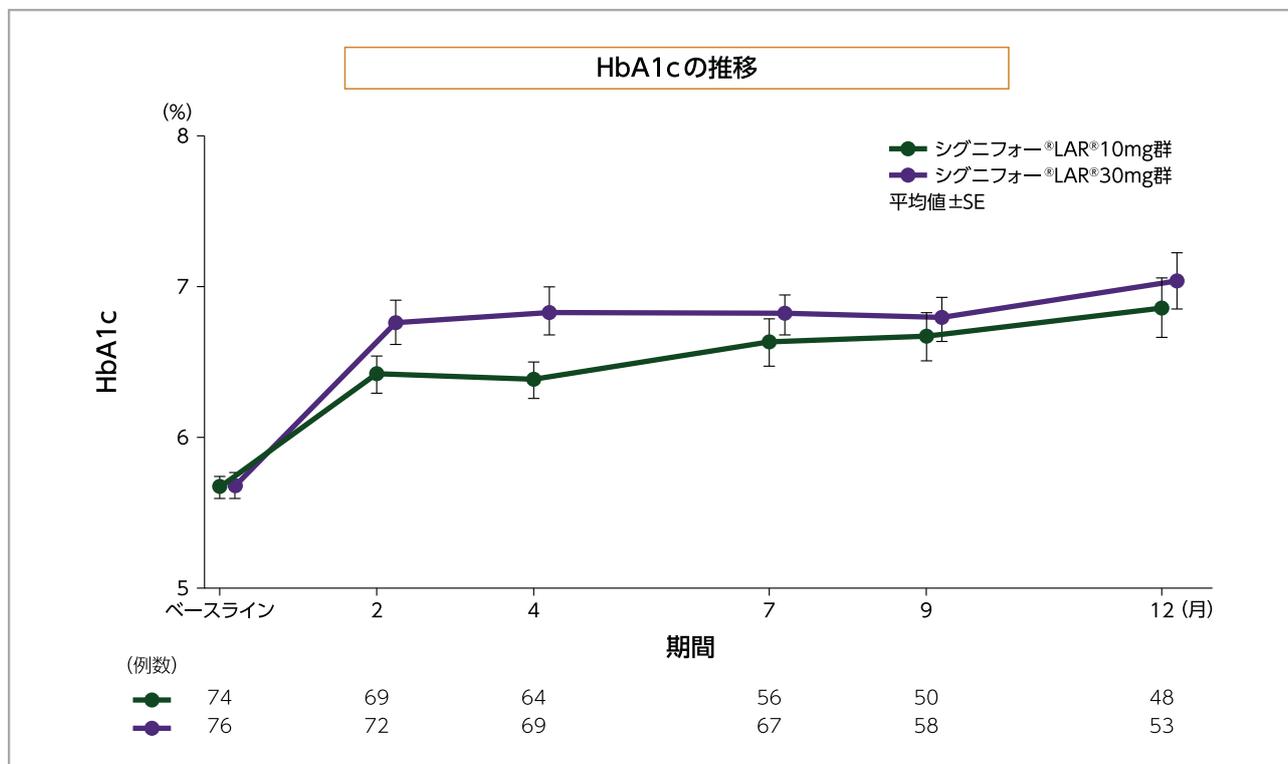


データカットオフ日: 2015年11月10日



HbA1cの平均値は、ベースライン時はいずれの用量群も5.7%であった。

投与2ヵ月後ではシグニフォー®LAR®10mg群6.4%、シグニフォー®LAR®30mg群6.8%であり、投与12ヵ月後ではシグニフォー®LAR®10mg群6.9%、シグニフォー®LAR®30mg群7.0%であった。



データカットオフ日：2015年11月10日

5 心電図に対する影響 [外国人データ]²⁸⁾

健康成人(112名)にパシレオチドニアスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認、以下パシレオチド皮下注)600 μ g及び1950 μ gを1日2回5日間皮下投与したとき、 C_{max} (平均値 \pm SD)はそれぞれ24.3 \pm 7.20及び80.6 \pm 25.3ng/mLであり、シグニフォー®LAR®60mgを反復筋肉内投与したときの予想 C_{max} はパシレオチド皮下注600 μ gの C_{max} と同程度であった。また、QTc_d間隔(個体ごとに心拍数補正したQT間隔)のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は投与2時間後に最大となり、その平均値[90%CI]はそれぞれ13.19[11.38-15.01]及び16.12[14.30-17.95]msecであった。

28) 社内資料：心電図に対する影響(B2125試験)[20160590](承認時評価資料)

6. 用法及び用量

〈クッシング病〉

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

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈効能共通〉

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起すことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1～2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4～6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1参照]

臨床成績

6 副作用

1) 国内第II相臨床試験(C1202試験)⁷⁾

先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第II相臨床試験(C1202試験)において、シグニフォー[®]LAR[®]の投与期間の中央値(範囲)は、全投与期で380(56~856)日であった。本剤との関連を否定できない副作用はコア期で33例中28例(84.8%)に認められた。主な副作用は高血糖14例(42.4%)、糖尿病8例(24.2%)、耐糖能障害4例(12.1%)、胆石症4例(12.1%)等であった。

副作用発現率(C1202試験)

副作用	コア期 (n=33)	継続期 (n=25)	全投与期 (n=33)	副作用	コア期 (n=33)	継続期 (n=25)	全投与期 (n=33)
	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	28 (84.8)	6 (24.0)	30 (90.9)	胃腸障害	6 (18.2)	0	6 (18.2)
感染症および寄生虫症	3 (9.1)	0	3 (9.1)	下痢	2 (6.1)	0	2 (6.1)
胃腸炎	1 (3.0)	0	1 (3.0)	悪心	2 (6.1)	0	2 (6.1)
細菌性髄膜炎	1 (3.0)	0	1 (3.0)	腹部膨満	1 (3.0)	0	1 (3.0)
鼻咽頭炎	1 (3.0)	0	1 (3.0)	腹痛	1 (3.0)	0	1 (3.0)
血液およびリンパ系障害	1 (3.0)	2 (8.0)	2 (6.1)	上腹部痛	1 (3.0)	0	1 (3.0)
鉄欠乏性貧血	0	1 (4.0)	1 (3.0)	白色便	1 (3.0)	0	1 (3.0)
血小板減少症	1 (3.0)	1 (4.0)	1 (3.0)	嘔吐	1 (3.0)	0	1 (3.0)
代謝および栄養障害	23 (69.7)	3 (12.0)	24 (72.7)	肝胆道系障害	8 (24.2)	2 (8.0)	9 (27.3)
高血糖	14 (42.4)	2 (8.0)	15 (45.5)	胆石症	4 (12.1)	1 (4.0)	5 (15.2)
糖尿病	8 (24.2)	0	8 (24.2)	胆管拡張	2 (6.1)	0	2 (6.1)
耐糖能障害	4 (12.1)	0	4 (12.1)	胆嚢障害	1 (3.0)	1 (4.0)	2 (6.1)
高コレステロール血症	0	1 (4.0)	1 (3.0)	胆管結石	1 (3.0)	0	1 (3.0)
低血糖症	1 (3.0)	0	1 (3.0)	脂肪肝	0	1 (4.0)	1 (3.0)
神経系障害	3 (9.1)	0	3 (9.1)	皮膚および皮下組織障害	3 (9.1)	0	3 (9.1)
意識変容状態	1 (3.0)	0	1 (3.0)	脱毛症	2 (6.1)	0	2 (6.1)
脳脊髄液漏	1 (3.0)	0	1 (3.0)	冷汗	1 (3.0)	0	1 (3.0)
浮動性めまい	1 (3.0)	0	1 (3.0)	筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0)	0	1 (3.0)
頭痛	1 (3.0)	0	1 (3.0)	背部痛	1 (3.0)	0	1 (3.0)
眼障害	1 (3.0)	0	1 (3.0)	筋痙縮	1 (3.0)	0	1 (3.0)
網膜剥離	1 (3.0)	0	1 (3.0)	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.1)	0	2 (6.1)
耳および迷路障害	2 (6.1)	0	2 (6.1)	疲労	1 (3.0)	0	1 (3.0)
耳管開放	1 (3.0)	0	1 (3.0)	末梢性浮腫	1 (3.0)	0	1 (3.0)
突発難聴	1 (3.0)	0	1 (3.0)	臨床検査	6 (18.2)	2 (8.0)	8 (24.2)
心臓障害	1 (3.0)	0	1 (3.0)	血中ブドウ糖増加	1 (3.0)	1 (4.0)	2 (6.1)
徐脈	1 (3.0)	0	1 (3.0)	心電図QT延長	2 (6.1)	0	2 (6.1)
血管障害	1 (3.0)	0	1 (3.0)	インスリン様成長因子減少	1 (3.0)	1 (4.0)	2 (6.1)
深部静脈血栓症	1 (3.0)	0	1 (3.0)	血中コルチコトロピン減少	0	1 (4.0)	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.0)	0	1 (3.0)	血中尿酸増加	1 (3.0)	0	1 (3.0)
肺塞栓症	1 (3.0)	0	1 (3.0)	肝機能検査異常	1 (3.0)	0	1 (3.0)
				体重減少	1 (3.0)	0	1 (3.0)

データカットオフ日：2015年4月2日

7) 社内資料：日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第II相臨床試験(C1202試験) [20160578] (承認時評価資料)



2) 海外第Ⅲ相臨床試験 (C2402 試験) [海外データ]

先端巨大症を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (C2402 試験) において、副作用発現率は、本剤40mg群で71.4% (45/63名)、60mg群で74.2% (46/62名)、対照群で43.9% (29/66名)であった。主な副作用は、40mg群では高血糖 33.3% (21/63例)、糖尿病 19.0% (12/63例)、下痢 11.1% (7/63例)、60mg群では高血糖 29.0% (18/62例)、糖尿病 25.8% (16/62例)、下痢 19.4% (12/62例)、対照群では胆石症 12.1% (8/66例)、高血糖 6.1% (4/66例)、糖尿病 4.5% (3/66例)であった⁵⁾。

副作用発現率 (C2402 試験)

副作用	40mg群 (n=63)		60mg群 (n=62)	
	n	(%)	n	(%)
発現例数	45	(71.4)	46	(74.2)
感染症および寄生虫症	1	(1.6)	0	
咽頭炎	1	(1.6)	0	
女性外陰部蜂巣炎	1	(1.6)	0	
血液およびリンパ系障害	2	(3.2)	0	
貧血	2	(3.2)	0	
内分泌障害	1	(1.6)	0	
副腎機能不全	1	(1.6)	0	
代謝および栄養障害	35	(55.6)	36	(58.1)
高血糖	21	(33.3)	18	(29.0)
糖尿病	12	(19.0)	16	(25.8)
2型糖尿病	0		2	(3.2)
空腹時血中ブドウ糖不良	1	(1.6)	0	
耐糖能障害	1	(1.6)	3	(4.8)
炭水化物不耐症	0		1	(1.6)
精神障害	1	(1.6)	1	(1.6)
感情障害	1	(1.6)	0	
落ち着きのなさ	0		1	(1.6)
神経系障害	4	(6.3)	2	(3.2)
浮動性めまい	4	(6.3)	1	(1.6)
頭痛	1	(1.6)	0	
眼障害	0		1	(1.6)
眼刺激	0		1	(1.6)
血管障害	0		2	(3.2)
高血圧	0		1	(1.6)
ほてり	0		1	(1.6)
胃腸障害	15	(23.8)	13	(21.0)
下痢	7	(11.1)	12	(19.4)
腹痛	4	(6.3)	3	(4.8)
腹部膨満	1	(1.6)	0	
悪心	1	(1.6)	2	(3.2)
上腹部痛	1	(1.6)	0	
放屁	3	(4.8)	0	
嘔吐	1	(1.6)	0	
便秘	2	(3.2)	0	
消化器痛	1	(1.6)	0	
消化不良	0		1	(1.6)
舌苔	0		1	(1.6)

臨床成績

副作用発現率(C2402試験) 続き

副作用	40mg群 (n=63)		60mg群 (n=62)	
	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	8	(12.7)	7	(11.3)
胆石症	6	(9.5)	7	(11.3)
胆道仙痛	1	(1.6)	0	
肝損傷	1	(1.6)	0	
皮膚および皮下組織障害	1	(1.6)	4	(6.5)
脱毛症	1	(1.6)	4	(6.5)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.6)	1	(1.6)
関節痛	0		1	(1.6)
筋痙縮	1	(1.6)	0	
生殖系および乳房障害	1	(1.6)	1	(1.6)
勃起不全	0		1	(1.6)
不規則月経	1	(1.6)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.6)	5	(8.1)
注射部位疼痛	0		1	(1.6)
疲労	1	(1.6)	2	(3.2)
無力症	0		2	(3.2)
歩行障害	0		1	(1.6)
臨床検査	5	(7.9)	5	(8.1)
血中ブドウ糖増加	3	(4.8)	4	(6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(1.6)
グリコヘモグロビン増加	0		2	(3.2)
血中尿酸増加	0		1	(1.6)
体重減少	0		1	(1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		1	(1.6)
血中マグネシウム減少	1	(1.6)	0	
血中尿素増加	0		1	(1.6)
血中アルブミン減少	0		1	(1.6)
血中クレアチニン増加	0		1	(1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(1.6)
耐糖能低下	1	(1.6)	0	
尿中ブドウ糖陽性	0		1	(1.6)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.6)	1	(1.6)
サンバーン	1	(1.6)	0	0
創傷	0		1	(1.6)

(データカットオフ: 2013年1月)



3) 海外第Ⅲ相臨床試験 (C2305 試験) [海外データ]

先端巨大症患者を対象とした海外第三相臨床試験 (C2305 試験) において、副作用発現頻度は、本剤投与群 86.2% (144/167名)、オクトレオチドLAR投与群で76.3% (129/169名)であった。主な副作用は本剤投与群で下痢32.9% (55/167例)、高血糖 29.3% (49/167例)、胆石症 28.7% (48/167例)、オクトレオチドLAR投与群では下痢 42.0% (71/169例)、胆石症 34.9% (59/169例)、腹痛 18.3% (31/169例)であった⁶⁾。

副作用発現率 (C2305 試験)

副作用	本剤投与群 (n=167)		副作用	本剤投与群 (n=167)	
	n	(%)		n	(%)
発現例数	144	(86.2)	眼障害	1	(0.6)
感染症および寄生虫症	1	(0.6)	霧視	1	(0.6)
注射部位膿瘍	1	(0.6)	耳および迷路障害	1	(0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(0.6)	聴力低下	1	(0.6)
血管腫	1	(0.6)	心臓障害	17	(10.2)
血液およびリンパ系障害	7	(4.2)	洞性徐脈	10	(6.0)
貧血	4	(2.4)	第一度房室ブロック	3	(1.8)
小球性貧血	3	(1.8)	徐脈	3	(1.8)
内分泌障害	3	(1.8)	狭心症	1	(0.6)
副腎機能不全	2	(1.2)	心室内伝導障害	1	(0.6)
成長ホルモン欠乏症	1	(0.6)	動悸	1	(0.6)
代謝および栄養障害	95	(56.9)	上室性期外収縮	1	(0.6)
高血糖	49	(29.3)	血管障害	4	(2.4)
糖尿病	33	(19.8)	高血圧	3	(1.8)
2型糖尿病	11	(6.6)	潮紅	1	(0.6)
食欲減退	6	(3.6)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.6)
空腹時血中ブドウ糖不良	6	(3.6)	咳嗽	1	(0.6)
耐糖能障害	3	(1.8)	胃腸障害	78	(46.7)
高尿酸血症	3	(1.8)	下痢	55	(32.9)
低血糖症	3	(1.8)	腹痛	21	(12.6)
高脂血症	2	(1.2)	腹部膨満	17	(10.2)
高トリグリセリド血症	2	(1.2)	悪心	15	(9.0)
コレステリン沈着症	1	(0.6)	放屁	8	(4.8)
高コレステロール血症	1	(0.6)	嘔吐	7	(4.2)
高カリウム血症	1	(0.6)	便秘	5	(3.0)
低アルブミン血症	1	(0.6)	腹部不快感	4	(2.4)
低カリウム血症	1	(0.6)	消化器痛	4	(2.4)
低マグネシウム血症	1	(0.6)	消化不良	3	(1.8)
低リン酸血症	1	(0.6)	口内乾燥	1	(0.6)
満腹感欠如	1	(0.6)	排便回数増加	1	(0.6)
精神障害	2	(1.2)	胃炎	1	(0.6)
抑うつ気分	1	(0.6)	脾臓障害	1	(0.6)
不眠症	1	(0.6)	脾炎	1	(0.6)
神経系障害	23	(13.8)	脆弱歯	1	(0.6)
浮動性めまい	11	(6.6)	肝胆道系障害	58	(34.7)
頭痛	9	(5.4)	胆石症	48	(28.7)
嗜眠	2	(1.2)	脂肪肝	5	(3.0)
糖尿病性高血糖昏睡	1	(0.6)	胆管拡張	3	(1.8)
注意力障害	1	(0.6)	胆嚢炎	3	(1.8)
傾眠	1	(0.6)	胆嚢ポリープ	3	(1.8)
失神	1	(0.6)	急性胆嚢炎	2	(1.2)
			肝嚢胞	2	(1.2)

臨床成績

副作用発現率 (C2305 試験) 続き

副作用	本剤投与群 (n=167)		副作用	本剤投与群 (n=167)	
	n	(%)		n	(%)
胆管結石	1	(0.6)	臨床検査	53	(31.7)
胆道仙痛	1	(0.6)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17	(10.2)
胆嚢障害	1	(0.6)	血中ブドウ糖増加	15	(9.0)
胆嚢腫大	1	(0.6)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(5.4)
肝腫大	1	(0.6)	グリコヘモグロビン増加	9	(5.4)
高ビリルビン血症	1	(0.6)	リパーゼ増加	8	(4.8)
皮膚および皮下組織障害	32	(19.2)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.6)
脱毛症	28	(16.8)	血中ビリルビン増加	5	(3.0)
皮膚乾燥	2	(1.2)	血中尿酸増加	5	(3.0)
そう痒症	2	(1.2)	体重減少	4	(2.4)
多汗症	1	(0.6)	心電図QT延長	3	(1.8)
全身性皮疹	1	(0.6)	アミラーゼ増加	2	(1.2)
酒さ	1	(0.6)	抱合ビリルビン増加	2	(1.2)
蕁麻疹	1	(0.6)	血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.2)
筋骨格系および結合組織障害	10	(6.0)	血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.2)
関節痛	2	(1.2)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	(1.2)
背部痛	2	(1.2)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(1.2)
筋痙縮	2	(1.2)	血中トリグリセリド増加	2	(1.2)
高クレアチン血症	1	(0.6)	脂質増加	2	(1.2)
筋力低下	1	(0.6)	血中カルシウム増加	1	(0.6)
筋骨格痛	1	(0.6)	血中コレステロール増加	1	(0.6)
筋肉痛	1	(0.6)	血中コレステロール減少	1	(0.6)
筋炎	1	(0.6)	血中マグネシウム減少	1	(0.6)
腎および尿路障害	2	(1.2)	血中マグネシウム増加	1	(0.6)
血尿	1	(0.6)	血中ナトリウム減少	1	(0.6)
腎症	1	(0.6)	血中尿素増加	1	(0.6)
生殖系および乳房障害	2	(1.2)	血中尿酸減少	1	(0.6)
良性前立腺肥大症	1	(0.6)	心電図ST部分下降	1	(0.6)
腔出血	1	(0.6)	心電図T波振幅減少	1	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	26	(15.6)	心電図2相性T波	1	(0.6)
注射部位疼痛	11	(6.6)	心電図T波逆転	1	(0.6)
疲労	8	(4.8)	高比重リポ蛋白減少	1	(0.6)
非心臓性胸痛	2	(1.2)	インスリン様成長因子減少	1	(0.6)
随伴疾患進行	1	(0.6)	肝スキャン異常	1	(0.6)
硬結	1	(0.6)	低比重リポ蛋白減少	1	(0.6)
注射部位腫瘍	1	(0.6)	低比重リポ蛋白増加	1	(0.6)
注射部位結節	1	(0.6)	総蛋白減少	1	(0.6)
倦怠感	1	(0.6)	傷害、中毒および処置合併症	4	(2.4)
末梢性浮腫	1	(0.6)	処置後下痢	3	(1.8)
口渴	1	(0.6)	処置による悪心	1	(0.6)

(データカットオフ: 2011年12月)

4) 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (G2304 試験) [日本人含む海外データ]

クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (G2304 試験) において、副作用発現率は、本剤 10mg 群で 90.5% (67/74 名)、30mg 群で 96.1% (73/76 名) であった。主な副作用は、10mg 群では高血糖 47.3% (35/74 例)、下痢 28.4% (21/74 例)、胆石症 18.9% (14/74 例)、30mg 群では高血糖 46.1% (35/76 例)、胆石症 43.4% (33/76 例)、下痢 35.5% (27/76 例) であった¹¹⁾。



副作用発現率 (G2304 試験)

副作用	10mg (n=74)		30mg (n=76)		n=150	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	67	(90.5)	73	(96.1)	140	(93.3)
感染症および寄生虫症	1	(1.4)	0		1	(0.7)
胃腸炎	1	(1.4)	0		1	(0.7)
血液およびリンパ系障害	0		4	(5.3)	4	(2.7)
貧血	0		4	(5.3)	4	(2.7)
内分泌障害	7	(9.5)	8	(10.5)	15	(10.0)
副腎機能不全	3	(4.1)	5	(6.6)	8	(5.3)
アジソン病	2	(2.7)	3	(3.9)	5	(3.3)
成長ホルモン欠乏症	0		1	(1.3)	1	(0.7)
副腎皮質機能亢進症	1	(1.4)	0		1	(0.7)
高コルチコイド症	1	(1.4)	0		1	(0.7)
甲状腺機能低下症	0		1	(1.3)	1	(0.7)
代謝および栄養障害	51	(68.9)	57	(75.0)	108	(72.0)
高血糖	35	(47.3)	35	(46.1)	70	(46.7)
糖尿病	13	(17.6)	18	(23.7)	31	(20.7)
食欲減退	2	(2.7)	8	(10.5)	10	(6.7)
2型糖尿病	3	(4.1)	4	(5.3)	7	(4.7)
耐糖能障害	2	(2.7)	3	(3.9)	5	(3.3)
低血糖	2	(2.7)	2	(2.6)	4	(2.7)
高コレステロール血症	1	(1.4)	2	(2.6)	3	(2.0)
食欲亢進	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
脱水	1	(1.4)	0		1	(0.7)
高カリウム血症	0		1	(1.3)	1	(0.7)
高尿酸血症	0		1	(1.3)	1	(0.7)
低マグネシウム血症	0		1	(1.3)	1	(0.7)
低ナトリウム血症	0		1	(1.3)	1	(0.7)
空腹時血中ブドウ糖不良	1	(1.4)	0		1	(0.7)
1型糖尿病	1	(1.4)	0		1	(0.7)
精神障害	3	(4.1)	2	(2.6)	5	(3.3)
不眠症	2	(2.7)	0		2	(1.3)
易刺激性	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(1.3)
不安	1	(1.4)	0		1	(0.7)
抑うつ気分	1	(1.4)	0		1	(0.7)
睡眠障害	0		1	(1.4)	1	(0.7)
神経系障害	7	(9.5)	5	(6.6)	12	(8.0)
浮動性めまい	5	(6.8)	0		5	(3.3)
頭痛	2	(2.7)	3	(3.9)	5	(3.3)
味覚異常	2	(2.7)	1	(1.3)	3	(2.0)
体位性めまい	0		1	(1.3)	1	(0.7)
記憶障害	0		1	(1.3)	1	(0.7)
傾眠	0		1	(1.3)	1	(0.7)
眼障害	1	(1.4)	0		1	(0.7)
霧視	1	(1.4)	0		1	(0.7)
耳および迷路障害	2	(2.7)	0		2	(1.3)
回転性めまい	2	(2.7)	0		2	(1.3)
心臓障害	4	(5.4)	6	(7.9)	10	(6.7)
洞性徐脈	3	(4.1)	3	(3.9)	6	(4.0)
動悸	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
上室性不整脈	0		1	(1.3)	1	(0.7)
第一度房室ブロック	0		1	(1.3)	1	(0.7)
徐脈	0		1	(1.3)	1	(0.7)
上室性期外収縮	1	(1.4)	0		1	(0.7)
血管障害	3	(4.1)	4	(5.3)	7	(4.7)
高血圧	2	(2.7)	2	(2.6)	4	(2.7)
深部静脈血栓症	0		1	(1.3)	1	(0.7)
低血圧	1	(1.4)	0		1	(0.7)
起立性低血圧	0		1	(1.3)	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		1	(1.3)	1	(0.7)
鼻出血	0		1	(1.3)	1	(0.7)
胃腸障害	31	(41.9)	37	(48.7)	68	(45.3)
下痢	21	(28.4)	27	(35.5)	48	(32.0)
悪心	11	(14.9)	11	(14.5)	22	(14.7)
腹痛	8	(10.8)	9	(11.8)	17	(11.3)
腹部膨満	3	(4.1)	2	(2.6)	5	(3.3)
上腹部痛	1	(1.4)	4	(5.3)	5	(3.3)
便秘	4	(5.4)	1	(1.3)	5	(3.3)
放屁	2	(2.7)	2	(2.6)	5	(3.3)
嘔吐	3	(4.1)	1	(1.3)	4	(2.7)
腹部不快感	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
呼気臭	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
排便回数増加	2	(2.7)	0		2	(1.3)
異常便	0		1	(1.3)	1	(0.7)
腹水	1	(1.4)	0		1	(0.7)
便意切迫	0		1	(1.3)	1	(0.7)
口内乾燥	1	(1.4)	0		1	(0.7)
白色便	0		1	(1.3)	1	(0.7)
痔核	1	(1.4)	0		1	(0.7)
浮腫性膀胱炎	1	(1.4)	0		1	(0.7)

臨床成績

副作用発現率 (G2304 試験) 続き

副作用	10mg (n=74)		30mg (n=76)		n=150	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	20	(27.0)	36	(47.4)	56	(37.3)
胆石症	14	(18.9)	33	(43.4)	47	(31.3)
胆汁うっ滞	4	(5.4)	2	(2.6)	6	(4.0)
胆嚢コレステリン沈着症	2	(2.7)	4	(5.3)	6	(4.0)
肝損傷	2	(2.7)	2	(2.6)	4	(2.7)
胆道仙痛	0		2	(2.6)	2	(1.3)
胆嚢障害	0		2	(2.6)	2	(1.3)
胆嚢ポリープ	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
肝機能異常	0		2	(2.6)	2	(1.3)
胆嚢嚢胞	1	(1.4)	0		1	(0.7)
胆嚢拡張	1	(1.4)	0		1	(0.7)
胆道障害	1	(1.4)	0		1	(0.7)
胆嚢炎	0		1	(1.3)	1	(0.7)
急性胆嚢炎	1	(1.4)	0		1	(0.7)
慢性胆嚢炎	0		1	(1.3)	1	(0.7)
胆嚢腫大	0		1	(1.3)	1	(0.7)
脂肪肝	0		1	(1.3)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	2	(2.7)	8	(10.5)	10	(6.7)
皮膚剥脱	2	(2.7)	4	(5.3)	6	(4.0)
そう痒症	1	(1.4)	3	(3.9)	4	(2.7)
脱毛症	0		3	(3.9)	3	(2.0)
皮膚乾燥	0		2	(2.6)	2	(1.3)
紅斑	0		1	(1.3)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4	(5.4)	6	(7.9)	10	(6.7)
背部痛	2	(2.7)	1	(1.3)	3	(2.0)
関節痛	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
関節腫脹	0		1	(1.3)	1	(0.7)
筋力低下	1	(1.4)	0		1	(0.7)
筋骨格系胸痛	0		1	(1.3)	1	(0.7)
筋肉痛	0		1	(1.3)	1	(0.7)
頸部痛	1	(1.4)	0		1	(0.7)
四肢痛	0		1	(1.3)	1	(0.7)
腎および尿路障害	2	(2.7)	2	(2.6)	4	(2.7)
急性腎不全	0		1	(1.3)	1	(0.7)
夜間頻尿	1	(1.4)	0		1	(0.7)
蛋白尿	1	(1.4)	0		1	(0.7)
尿失禁	0		1	(1.3)	1	(0.7)
生殖系および乳房障害	1	(1.4)	0		1	(0.7)
月経過多	1	(1.4)	0		1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	17	(23.0)	11	(14.5)	28	(18.7)
疲労	9	(12.2)	6	(7.9)	15	(10.0)
無力症	4	(5.4)	2	(2.6)	6	(4.0)
微石症	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
末梢性浮腫	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
疼痛	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
不快感	1	(1.4)	0		1	(0.7)
注射部位過敏反応	0		1	(1.3)	1	(0.7)
注射部位疼痛	1	(1.4)	0		1	(0.7)
倦怠感	0		1	(1.3)	1	(0.7)
臨床検査	27	(36.5)	24	(31.6)	51	(34.0)
血中ブドウ糖増加	6	(8.1)	7	(9.2)	13	(8.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	(9.5)	3	(3.9)	10	(6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(6.8)	3	(3.9)	8	(5.3)
グリコヘモグロビン増加	4	(5.4)	4	(5.3)	8	(5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(4.1)	1	(1.3)	4	(2.7)
血中コルチゾール減少	2	(2.7)	2	(2.6)	4	(2.7)
リパーゼ増加	0		4	(5.3)	4	(2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.4)	2	(2.6)	3	(2.0)
血中ビリルビン増加	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
血中インスリン減少	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
肝酵素上昇	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
インスリン様成長因子減少	2	(2.7)	0		2	(1.3)
肝機能検査異常	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(1.3)
アミラーゼ増加	0		1	(1.3)	1	(0.7)
血中コルチコトロピン減少	1	(1.4)	0		1	(0.7)
血中ブドウ糖変動	0		1	(1.3)	1	(0.7)
血中ナトリウム増加	1	(1.4)	0		1	(0.7)
血中尿素増加	1	(1.4)	0		1	(0.7)
心電図QT延長	0		1	(1.3)	1	(0.7)
心電図T波振幅減少	0		1	(1.3)	1	(0.7)
心電図再分極異常	1	(1.4)	0		1	(0.7)
肝酵素異常	1	(1.4)	0		1	(0.7)
プロトロンビン時間延長	1	(1.4)	0		1	(0.7)
トランスアミナーゼ上昇	1	(1.4)	0		1	(0.7)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	(1.4)	0		1	(0.7)
体重増加	1	(1.4)	0		1	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0		1	(1.3)	1	(0.7)
橈骨骨折	0		1	(1.3)	1	(0.7)

(データカットオフ: 2015年11月)



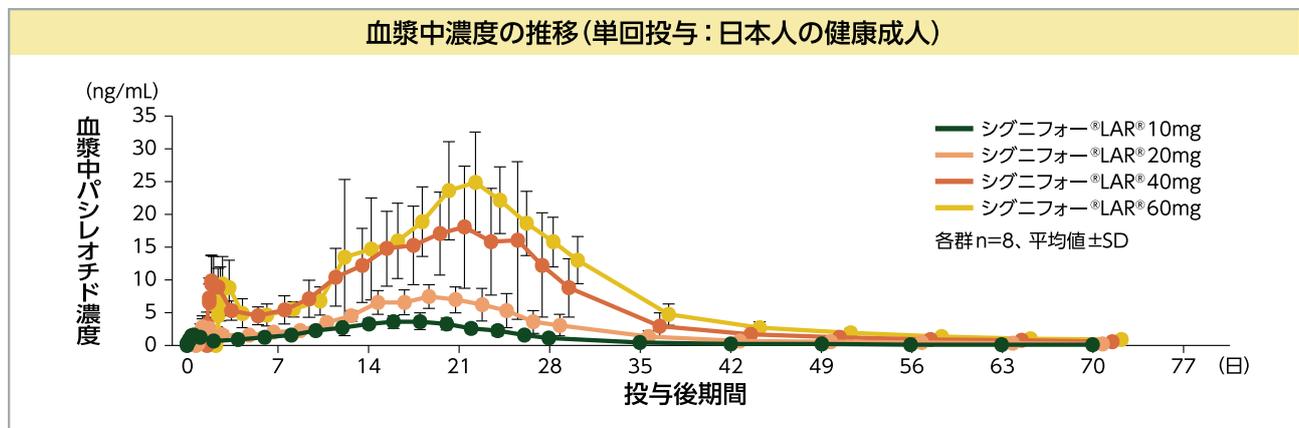
1 血漿中濃度〈日本人含む外国人データ〉

① 単回投与試験〔日本人の健康成人〕¹³⁾

対 象：日本人の健康成人 32名

方 法：シグニフォー®LAR®10mg、20mg、40mg及び60mgを単回筋肉内投与し、薬物動態を検討した。

日本人の健康成人(n=32)にシグニフォー®LAR®10mg、20mg、40mg及び60mgを単回筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度は、投与後約20日にC_{max}に達し、その後約12~18日間の半減期で消失した。C_{max}及びAUCは、ほぼ用量に比例して増加した。



13) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第I相臨床試験(G1101試験)〔20160577〕(承認時評価資料)

薬物動態パラメータ(単回投与：日本人の健康成人)

薬物動態パラメータ	シグニフォー®LAR® 10mg (n=8)	シグニフォー®LAR® 20mg (n=8)	シグニフォー®LAR® 40mg (n=8)	シグニフォー®LAR® 60mg (n=8)
AUC _{last} (ng·hr/mL)	1.859±246	3848±1087	9969±4738	12841±1349
C _{max} (ng/mL)	4.37±1.07	8.19±1.69	19.8±10.4	29.0±9.0
T _{max} (hr)	408 [336-480]	456 [336-528]	480 [384-576]	504 [240-576]
T _{1/2} (hr)	291±62	443±254	341±111	378±199

T_{max}は中央値(最小値~最大値)を、それ以外は平均値±SDを示す。

13) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第I相臨床試験(G1101試験)〔20160577〕(承認時評価資料)

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

〈クッシング病〉

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

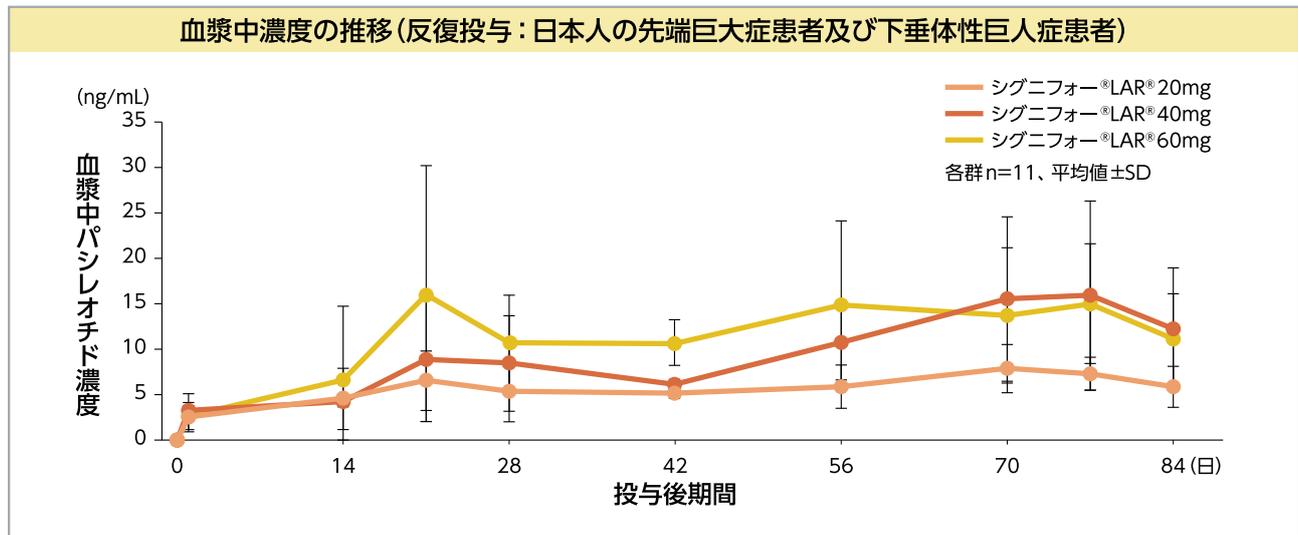
薬物動態

② 反復投与試験 [日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者]⁷⁾

対 象：日本人の先端巨大症患者32例及び下垂体性巨人症患者1例

方 法：シグニフォー®LAR®20mg、40mg又は60mgを4週毎に12週間筋肉内投与し、薬物動態を検討した。

日本人先端巨大症患者 (n=32) 及び下垂体性巨人症患者 (n=1) にシグニフォー®LAR®20mg、40mg及び60mgを4週毎に12週間筋肉内投与したとき、投与3回目以降はほぼ定常状態となった。投与3回目における血漿中パシレオチド濃度のC_{max} (平均値±SD) は、各用量でそれぞれ8.23±2.35、17.3±9.61及び16.2±7.12 ng/mLであった。トラフ濃度の累積係数 (投与3回目/投与1回目、平均値±SD) は、各用量でそれぞれ1.33±0.530、1.85±1.17及び1.64±1.41であった。



7) 社内資料：日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第II相臨床試験 (C1202試験) [20160578] (承認時評価資料)

薬物動態パラメータ (反復投与：日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者)

薬物動態パラメータ	シグニフォー®LAR®20mg (n=11)	シグニフォー®LAR®40mg (n=11)	シグニフォー®LAR®60mg (n=11)
C _{trough} day28, 1st inj (ng/mL)	4.58 (5.36±3.35)	6.82 (8.41±5.26)	9.77 (10.8±5.12)
C _{trough} day28, 2nd inj (ng/mL)	4.84 (5.86±2.38)	9.47 (10.7±4.14) ^{a)}	12.4 (15.0±9.12)
C _{trough} day28, 3rd inj (ng/mL)	5.64 (5.85±2.28) ^{b)}	12.2 (12.2±6.75) ^{c)}	9.96 (11.1±4.99) ^{c)}
C _{max} 1st inj (ng/mL)	7.89 (7.19±3.48)	7.10 (10.3±7.25)	16.0 (17.0±13.7)
C _{max} 3rd inj (ng/mL)	7.55 (8.23±2.35) ^{b)}	14.2 (17.3±9.61) ^{c)}	13.4 (16.2±7.12) ^{c)}

中央値 (平均値±SD) a) n=10、b) n=9、c) n=8

7) 社内資料：日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第II相臨床試験 (C1202試験) [20160578] (承認時評価資料)

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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



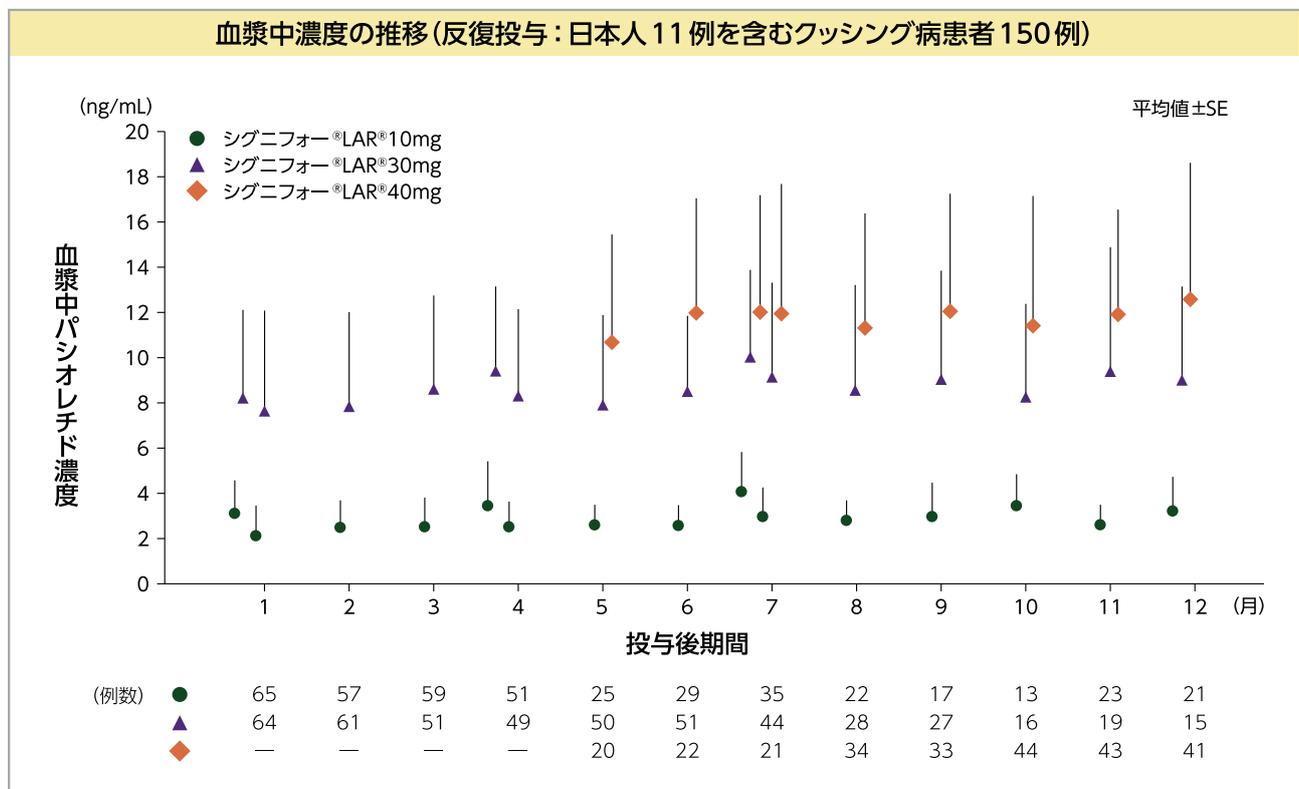
③ 反復投与試験 [クッシング病患者]¹¹⁾

対 象: 日本人 11 例を含むクッシング病患者 150 例

方 法: シグニフォー®LAR®10mg 又は 30mg を開始用量として 4 週に 1 回筋肉内投与し、薬物動態を検討した。増量基準* に応じて最大 40mg までの増量を許容し、安全性に応じて最低用量 5mg までの用量調節を行った (G2304 試験)。

※ 投与 4 か月後の mUFC が ULN の 1.5 倍超、投与 7 か月及び 9 か月後の mUFC が ULN 超。

日本人 11 例を含むクッシング病患者 (n=150) にシグニフォー®LAR®5~40mg を 4 週毎に 12 か月間筋肉内投与したとき、血漿中パシレオチドのトラフ濃度は 3 回投与後 (85 日後) にほぼ定常状態に達し、12 か月後までほぼ一定で推移した。投与 3 回目以降における血漿中パシレオチド濃度のトラフ濃度平均値は、10mg で 2.39~3.36ng/mL (n=13~59)、30mg で 7.88~9.34ng/mL (n=15~51)、40mg で 10.7~12.6ng/mL (n=20~44) であった。



用量調節を行った被験者のデータを含め、直前の投与量で要約統計量を作成した。

薬物濃度、投与量、及び投与後時間が欠測した薬物濃度データ、並びに投与後時間が 28±2 日間の許容範囲を逸脱した薬物濃度データは要約統計から除外した。

11) 社内資料: クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (G2304 試験) [20180069] (承認時評価資料)

6. 用法及び用量

〈クッシング病〉

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

2 分布・代謝・排泄

1) 分布

1) 分布容積(日本人、健康成人)¹³⁾

日本人の健康成人(24名)にシグニフォー®LAR®20mg、40mg及び60mgを単回筋肉内投与したときの見かけの分布容積(V_z/F)は、約2200~3290Lであった。

13) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第I相臨床試験(G1101試験)[20160577](承認時評価資料)

2) 血漿蛋白結合率(*in vitro*)¹⁵⁾

パシレオチドの血漿蛋白結合率は、濃度に依存せず約88%であった。

15) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合及び血球移行[20160579]

3) 血液—胎盤関門通過性(ラット、ウサギ)

妊娠13日目及び18日目のラットにパシレオチドを12.5mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、母動物の血液から胎児への放射能の移行の程度は妊娠13日目のラットにおいては低く(約6%)、妊娠18日目のラットではわずかであった。胎児への全体的な曝露量は低く、その程度は妊娠の段階に依存していることが示唆された。妊娠ウサギにパシレオチドを0.05、1、又は5mg/kgの用量で反復皮下投与したとき、0.05mg/kg投与群ではすべての胎児組織中パシレオチド濃度は定量下限値未満であった。1mg/kg及び5mg/kg投与群では、胎児/母動物血漿中濃度比は約0.46~1.0であり、パシレオチドの胎児への分布は中程度であることが示唆された。

社内資料

4) 乳汁への移行性(ラット)

授乳中のラットに¹⁴C-パシレオチドを1mg/kgの用量で単回皮下投与し、AUC_{inf}を用いて算出した総放射能の乳汁/血漿中曝露量比は0.28であった。ラットの結果をヒトに外挿すると、毎日1Lの母乳を摂取することによって曝露されるパシレオチドの量は、成人に筋肉内投与したときの投与量の0.4%以下と推察された。

社内資料

5) その他の組織への移行性(*in vitro*¹⁵⁾、ラット)

パシレオチドの血球移行は濃度に依存せず、主に血漿分画に分布した(91%)¹⁵⁾。

ラットに¹⁴C-パシレオチドを1mg/kgの用量で単回皮下投与したとき、投与後1時間から3時間で血液及び大部分の組織で放射能濃度はプラトーに達していた。血液中の放射能は投与後24時間で既に定量下限値未満であったが、大部分の組織では投与後336時間でも定量下限値よりも高かった。組織中の放射能の消失は血液(半減期11時間)中よりもはるかに遅く、大部分の組織での半減期は100時間より長かった。半減期の長い組織は骨髄(2900時間)と副腎皮質(2750時間)であり、次いで精巣、脳下垂体、胸腺、及び副腎髄質(521~606時間)であったが、これら組織中の放射能濃度は低かった。

組織/血液中最高濃度比は、大部分の組織で1以下であったが、投与部位(500)、褐色脂肪(52)、腎皮質(15)、血管壁(5.7)、肝臓(4.6)、及び小腸壁(4.5)が高かった。ほとんどの組織における組織/血液中AUC比は、組織からの放射能の消失が緩やかであるために高値を示し、投与部位(4440)、副腎皮質(588)、腎皮質(224)、骨髄(174)、及び血管壁(149)が高かった。

15) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合及び血球移行[20160579]
社内資料



2) 代謝

1) 代謝経路 (*in vitro*¹⁶⁾、外国人データ¹⁷⁾)

パシレオチドはヒト肝及び腎ミクロソーム中で代謝を受けないと考えられる¹⁶⁾。

健康成人(4名)に[¹⁴C]-パシレオチドニアスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認)600μgを単回皮下投与したとき、血漿、尿及び糞中の主要成分はパシレオチドの未変化体であった(外国人データ)¹⁷⁾。

16) 社内資料: 肝及び腎ミクロソームでの*in vitro*代謝(20160580)

17) Lin TH, et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2013; 72(1): 181-8.(20160581)

2) CYPに対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

パシレオチドは臨床用量においてCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5を阻害しなかった。

18) 社内資料: CYPに対する*in vitro*阻害作用(20160582)

3) CYPに対する誘導作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

パシレオチドは臨床用量においてCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3Aを誘導しなかった。

19) 社内資料: CYPに対する*in vitro*誘導作用(20160583)

4) UGTに対する阻害作用 (*in vitro*)²⁰⁾

パシレオチドは臨床用量においてUGT1A1を阻害しなかった。

20) 社内資料: UGTに対する*in vitro*阻害作用(20160584)

4. 効能又は効果

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

先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

○クッシング病(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

〈クッシング病〉

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

3) 排泄

1) 排泄部位及び経路¹⁷⁾

パシレオチドLAR®の排泄部位及び経路を検討した試験はないが、ラット、サル、ヒトにおいてパシレオチドニアスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認)の皮下投与後に糞中に未変化体で排出されていることから¹⁷⁾、パシレオチドは主に胆汁中に排泄されると考えられる。

17) Lin TH, et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2013; 72(1) : 181-8. [20160581]

2) 排泄率(外国人データ¹⁷⁾、日本人データ¹³⁾)

健康成人(4名)に¹⁴C-パシレオチドニアスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認) 600µgを単回皮下投与したとき、投与10日後における総投与放射能の糞中及び尿中排泄率はそれぞれ約48%及び約8%であった(外国人データ)¹⁷⁾。

日本人の健康成人(24名)にパシレオチドLAR®20、40、60mgを単回筋肉内投与したときの見かけのクリアランス(CL/F)は約4.5~5.2L/hrであった¹³⁾。

13) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第I相臨床試験(G1101試験) [20160577] (承認時評価資料)

17) Lin TH, et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2013; 72(1) : 181-8. [20160581]

3) 膜透過性とトランスポーター(*in vitro*)²¹⁾、²²⁾

パシレオチドの見かけの膜透過係数は約 0.1×10^{-5} cm/minであり、膜透過性は低かった。パシレオチドはP-gpの基質であることが示唆されたが、BCRP、OCT1、OATP1B1、1B3又は2B1の基質ではなかった。

21) 社内資料：*In vitro*膜透過性 [20160585]

22) 社内資料：トランスポーターによる*in vitro*輸送 [20160586]

4) トランスポーター阻害(*in vitro*)²³⁾、²⁴⁾

パシレオチドは臨床用量においてP-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、BCRP、MRP2、BSEP、OAT1及びOAT3を阻害しなかった。

23) 社内資料：排出トランスポーター阻害(*in vitro*) [20160692]

24) 社内資料：取り込みトランスポーター阻害(*in vitro*) [20160693]

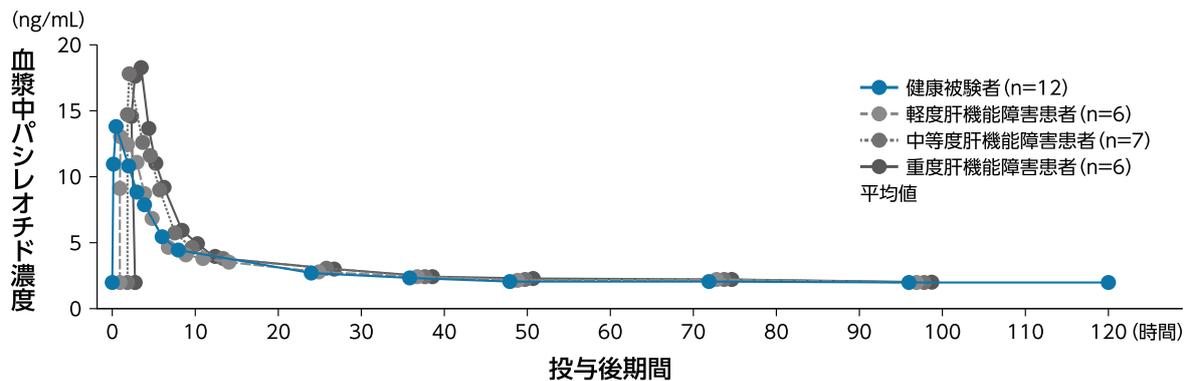


3 肝機能障害患者への影響 [外国人データ]²⁵⁾

- 対 象:** 外国人被験者 31 例 (健康被験者 12 例、軽度肝機能障害患者 6 例、中等度肝機能障害患者 7 例、重度肝機能障害患者 6 例)
軽度: Child-Pugh スコア: 5~6、中等度: Child-Pugh スコア: 7~9、重度: Child-Pugh スコア: 10~15
- 方 法:** パシレオチド二アスパラギン酸塩 (皮下注用製剤で国内未承認、以下パシレオチド皮下注) 600 μ g を単回皮下投与し、薬物動態を検討した。

健康被験者並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害患者にパシレオチド皮下注 600 μ g を単回皮下投与したとき、健康被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害患者における血漿中パシレオチド濃度の C_{max} の幾何平均値の比 [90% CI] は、1.03 [0.72-1.47]、1.46 [1.04-2.04] 及び 1.33 [0.93-1.90]、AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90% CI] は 1.12 [0.85-1.48]、1.56 [1.18-2.06] 及び 1.42 [1.07-1.87] であった。

血漿中濃度の推移 (単回投与: 健康被験者、肝機能障害患者)



25) 社内資料: 肝機能障害者における薬物動態 (B2114 試験) [20160587] (承認時評価資料)

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.2 重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]

4. 効能又は効果

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

先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

○クッシング病 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

〈クッシング病〉

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

8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

〈効能共通〉

8.3 ALT、AST 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始 2 ~ 3 週後、その後投与開始後 3 ヶ月までは月 1 回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、7.4、11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.2 中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害患者

患者の状態に応じて適宜用量を調節すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.4、16.6.2 参照]

9.3.3 軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) の肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

薬物動態

薬物動態パラメータ(単回投与：健康被験者、肝機能障害患者)²⁵⁾

薬物動態パラメータ	健康被験者 (n=12)	軽度肝機能障害患者 (n=6)	中等度肝機能障害患者 (n=7)	重度肝機能障害患者 (n=6)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	88.9 (33.8)	100 (24.8)	139 (31.3) ^{a)}	126 (41.5)
C _{max} (ng/mL)	11.4 (48.4)	11.8 (29.2)	16.6 (42.4)	15.2 (46.1)

幾何平均(変動係数%)

a) n=6

25) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態 (B2114試験) [20160587] (承認時評価資料)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.2 重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]

4. 効能又は効果

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

先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

○クッシング病(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

〈クッシング病〉

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

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

8.3 ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始2～3週後、その後投与開始後3ヵ月までは月1回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、7.4、11.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.2 中等度 (Child-Pugh分類クラスB) の肝機能障害患者

患者の状態に応じて適宜用量を調節すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.4、16.6.2 参照]

9.3.3 軽度 (Child-Pugh分類クラスA) の肝機能障害患者

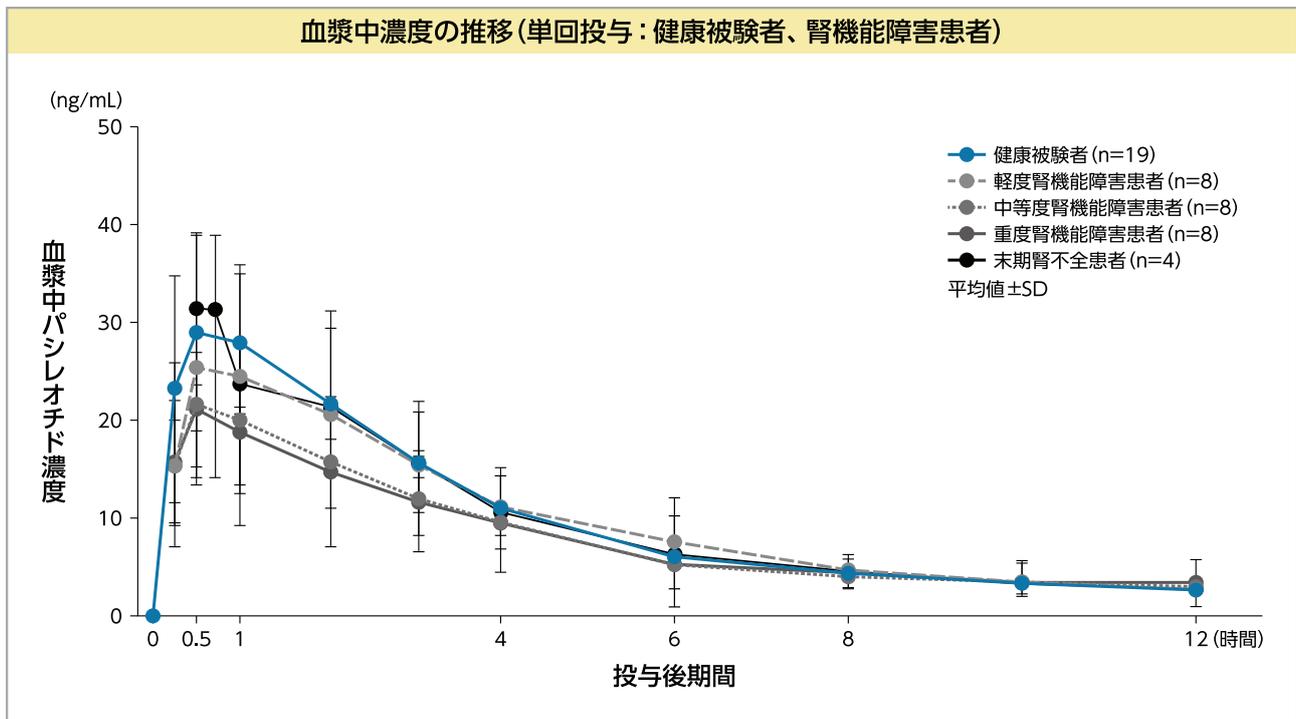
血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]



4 腎機能障害患者への影響[外国人データ]²⁶⁾

- 対 象:** 外国人被験者 47 例 (健康被験者 19 例、軽度腎機能障害患者 8 例、中等度腎機能障害患者 8 例、重度腎機能障害患者 8 例、末期腎不全患者 4 例)
軽度: 推算糸球体濾過量 (eGFR) 60~89mL/min/1.73m²、中等度: 同 30~59mL/min/1.73m²、重度: 同 15~29mL/min/1.73m²、末期腎不全患者: 同 15mL/min/1.73m²未滿、健康被験者: 同 90mL/min/1.73m²以上
- 方 法:** パシレオチドニアスパラギン酸塩 (皮下注用製剤で国内未承認、以下パシレオチド皮下注) 900 μ g を単回皮下投与し、薬物動態を検討した。

健康被験者、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者にパシレオチド皮下注 900 μ g を単回皮下投与したとき、健康被験者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者における血漿中パシレオチド濃度の C_{max} の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.69 [0.53-0.88]、0.70 [0.55-0.90]、0.81 [0.63-1.04] 及び 1.05 [0.76-1.45]、AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は 0.77 [0.62-0.95]、0.85 [0.69-1.04]、0.95 [0.77-1.19] 及び 1.20 [0.91-1.57] であった。



26) 社内資料: 腎機能障害者における薬物動態 (B2126 試験) [20160588] (承認時評価資料)

薬物動態

薬物動態パラメータ(単回投与：健康被験者、腎機能障害患者)²⁶⁾

薬物動態パラメータ	健康被験者 (n=19)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	中等度腎機能障害患者 (n=8)	重度腎機能障害患者 (n=8)	末期腎不全患者 (n=4)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	189 (21.1) ^{a)}	145 (39.6)	160 (32.5)	180 (34.2) ^{b)}	227 (17.0)
C _{max} (ng/mL)	30.3 (32.8)	20.8 (39.5)	21.3 (26.9)	24.5 (51.0)	31.8 (30.4)

幾何平均(変動係数%)
a) n=16、b) n=7

26) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態(B2126試験)[20160588](承認時評価資料)

5 薬物相互作用[外国人データ]²⁷⁾

健康成人(17名)にパシレオチドニアスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認)600μg及びベラパミル240mg(徐放性製剤で国内未承認)を併用投与したとき、血漿中パシレオチド濃度のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比(併用/単独)[90%CI]は、0.98[0.91-1.06]及び0.98[0.92-1.05]であった。

27) Kornberger R. et al., J Clin Pharmacol. 2014; 54(11) : 1263-71.[20160589](承認時評価資料)

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

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

〈クッシング病〉

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

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

〈効能共通〉

8.3 ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始2～3週後、その後投与開始後3ヵ月までは月1回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。[7.2、7.4、11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.2 中等度(Child-Pugh分類クラスB)の肝機能障害患者

患者の状態に応じて適宜用量を調節すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.4、16.6.2参照]

9.3.3 軽度(Child-Pugh分類クラスA)の肝機能障害患者

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]



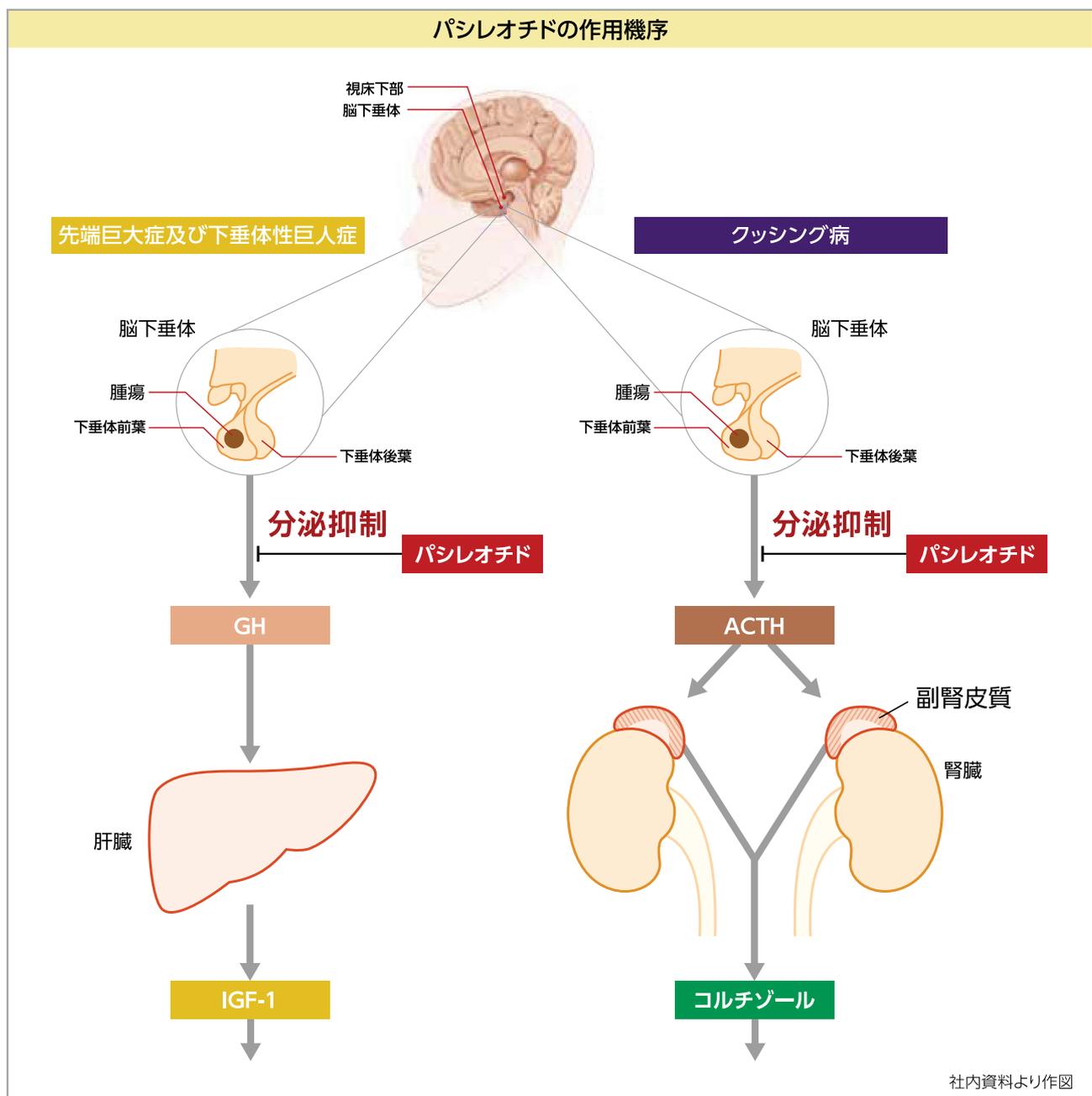
薬効薬理

1 作用機序 1)、2)、8)、29)

下垂体腺腫には、5種類のソマトスタチン受容体サブタイプ (sstr1~5) が発現しており、GH産生下垂体腺腫では主にsstr5と2が、ACTH下垂体腺腫ではsstr5が強発現している。パシレオチドはsstr5、2、3、1に対し親和性を示し、特にsstr5と2に対し高い親和性を示す。

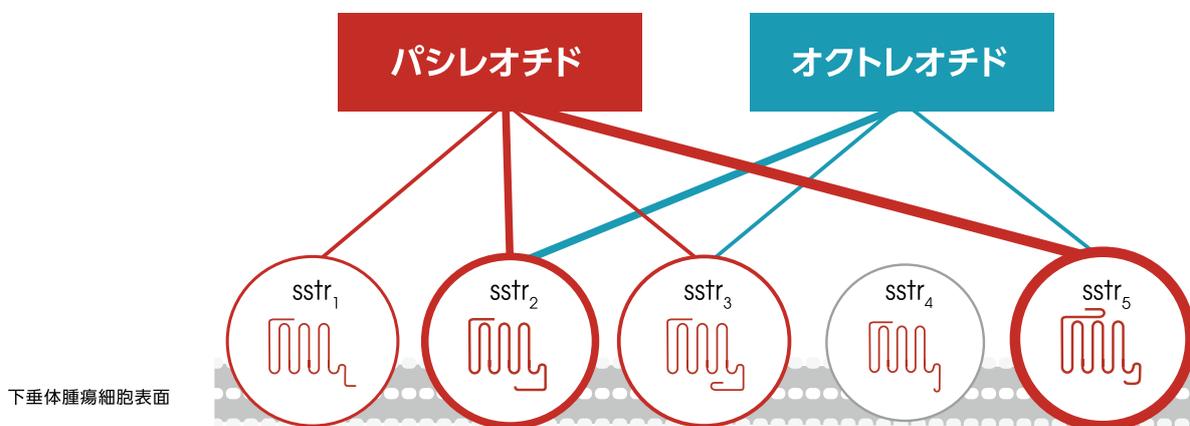
先端巨大症及び下垂体性巨人症において、パシレオチドは複数のサブタイプのsstrへの結合を介して、GHの分泌を抑制する。GHはIGF-1分泌を制御するホルモンであるため、GHの分泌が抑制されると肝臓におけるIGF-1産生も低下する。

クッシング病において、パシレオチドはsstr5への結合を介して、下垂体からのACTH分泌を抑制する。ACTHはコルチゾールの分泌を促進するホルモンであるため、ACTHの分泌が抑制されると副腎皮質からのコルチゾールの分泌も低下し、コルチゾール濃度が正常化する。





作用機序の生化学的根拠



ヒト sstr1~5 に対する結合親和性²⁾ (in vitro)

化合物	50%阻害濃度 (nmol/L)				
	sstr 1	sstr 2	sstr 3	sstr 4	sstr 5
パシレオチド	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>100	0.16±0.01
オクトレオチド	280±80	0.38±0.08	7.1±1.4	>1000	6.3±1.0

平均値±SE, n=3~7

方法: sstr1~4 を発現させた CHO 細胞及び sstr5 を発現させた COS 細胞由来膜標品を用いた競合的結合試験で、ヒト sstr サブタイプ (sstr1~5) に対する結合親和性を検討した。sstr リガンドには [¹²⁵I] Tyr¹¹-SRIF-14 を用いた。

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 COS 細胞: アフリカモリザル腎臓由来細胞 SRIF: 成長ホルモン放出抑制因子

<参考① GH 産生腺腫における mRNA 発現細胞の割合¹⁾と特性²⁹⁾>

割合	44%	96%	44%	5%	86%
特性	血管形成の低下 細胞周期の停止	ホルモン分泌の低下 細胞周期の停止	アポトーシスの増加	細胞周期の停止	ホルモン分泌の低下 細胞周期の停止

<参考② ACTH 産生下垂体腺腫における sstr の mRNA 発現レベル⁸⁾>

クッシング病患者 6 例から採取した ACTH 産生下垂体腺腫において、sstr2 の mRNA 発現レベルは 8~141 コピー /HPRT*であったのに対し、sstr5 の mRNA 発現レベルは 277~1217 コピー /HPRTであった。sstr1、3、4 の mRNA は発現が認められないか、著しく発現レベルが低かった。

方法: クッシング病患者 6 例から採取した ACTH 産生下垂体腺腫から mRNA を抽出し、定量 PCR により sstr1~5 及び HPRT の mRNA 量を定量した。sstr1~5 の mRNA 発現レベルは HPRT の mRNA 量との比として表した。

* ヒボキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ。sstr の発現レベルを標準化するためのコントロールとして使用。

1) van der Hoek J, et al., Eur J Endocrinol. 2007; 156(suppl 1) : S45-51.
2) Bruns C, et al., Eur J Endocrinol. 2002; 146(5) : 707-16.[20160593]
8) Hofland LJ, et al., Eur J Endocrinol. 2005; 152(4) : 645-654.
29) Cuevas-Ramos D, et al., J Mol Endocrinol. 2014; 52(3) : R223-40.

2 非臨床試験

1) ヒト sstr サブタイプに対する結合親和性 (*in vitro*)²⁾

方 法: 各ヒト sstr を発現させた CHO 細胞 (sstr1~4) 及び COS 細胞 (sstr5) 由来細胞膜標品を用いた競合的結合試験で、ヒト sstr サブタイプに対する各被験化合物の結合親和性を検討した。sstr リガンドには [¹²⁵I] Tyr¹¹-SRIF-14 を用いた。

パシレオチドは、sstr1、sstr3、及びsstr5に対し、対照としたオクトレオチドのそれぞれ30倍、5倍、39倍の結合親和性を示した。sstr2に対しては、オクトレオチドの2.5分の1の結合親和性であった。パシレオチド及びオクトレオチドは、いずれもsstr4には親和性を示さなかった。

ヒト sstr1~5 に対する結合親和性

化合物	IC ₅₀ (nmol/L)				
	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
ソマトスタチン (SRIF-14)	0.93±0.12	0.15±0.02	0.56±0.17	1.5±0.4	0.29±0.04
パシレオチド	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>100	0.16±0.01
オクトレオチド	280±80	0.38±0.08	7.1±1.4	>1000	6.3±1.0

競合リガンド結合に対する50%阻害濃度 (IC₅₀) の平均値±SE (n=3~7)

2) Bruns C. et al., Eur J Endocrinol. 2002; 146 (5) : 707-16. (20160593)

2) ヒト sstr サブタイプ発現細胞における cAMP 産生阻害作用 (*in vitro*)³⁰⁾

方 法: 各サブタイプのヒト sstr 遺伝子を安定的に発現させた CCL39 細胞 (sstr1) 又は CHO-K1 細胞 (sstr2、sstr3、sstr4 及びsstr5) を用いてフォルスコリン刺激後の cAMP 産生量を測定し、各アゴニスト処置による cAMP 産生阻害率として、用量反応曲線から50%有効濃度 (EC₅₀) を算出した。

sstr サブタイプに共通したセカンドメッセンジャーである環状アデノシンリン酸 (cAMP) の産生阻害を指標として SSA としての機能活性を検討した結果、パシレオチドはsstr1、sstr3、及びsstr5に対し、対照としたオクトレオチドのそれぞれ30倍以上、11倍、及び158倍の機能活性を示した。

ヒト sstr1~5 発現細胞のフォルスコリン刺激 cAMP 産生に対する阻害作用 (機能活性)

化合物	EC ₅₀ (nM)				
	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
ソマトスタチン (SRIF-14)	1.80±1.20	0.24±0.06	0.30±0.13	0.39±0.15	0.32±0.23
パシレオチド	32±13	0.39±0.09	0.70±0.22	>1000	0.55±0.12
オクトレオチド	>1000	0.06±0.02	7.40±3.5	>1000	87±66

50%有効濃度 (EC₅₀) の平均値±SE (n=3~5)

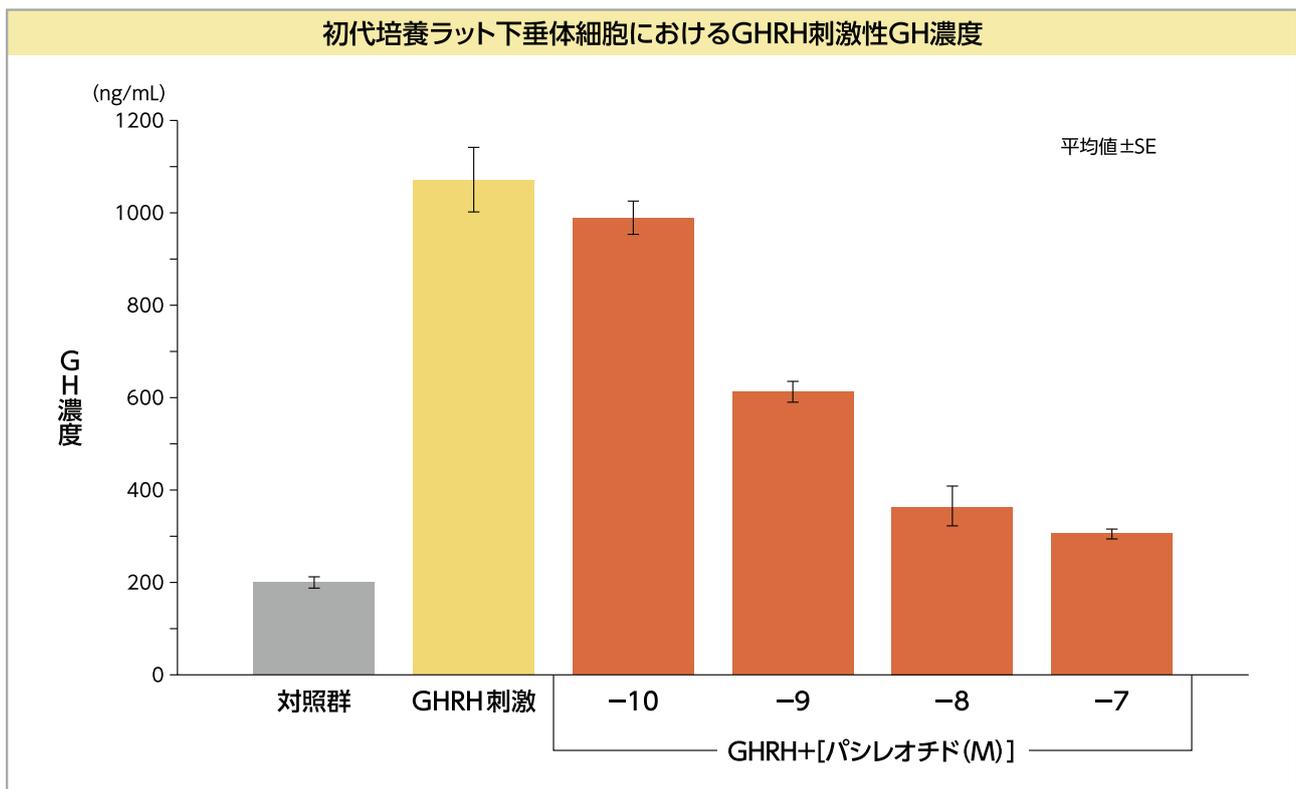
30) Schmid HA. et al., Neuroendocrinology. 2004; 80 (suppl 1) : 47-50. (20160697)



3) GH分泌に対する作用 (*in vitro*)²⁾

方 法: 初代培養ラット下垂体細胞を被験化合物存在下で培養し、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) 0.3nMを添加して3時間で分泌されるGH分泌量を放射免疫測定法 (RIA) により測定した。

パシレオチドは、初代培養ラット下垂体細胞におけるGHRH刺激によるGH分泌を抑制した ($IC_{50}=0.4\pm 0.1nM$)。同条件下で測定したオクトレオチド及びSRIF-14の IC_{50} 値は、それぞれ $1.3\pm 0.2nM$ 及び $1.5\pm 0.3nM$ であり、パシレオチドのGH分泌抑制作用は、オクトレオチド又はSRIF-14の約3倍であった。



2) Bruns C. et al., Eur J Endocrinol. 2002; 146 (5) : 707-16. (20160593)

4) 各種ペプチドホルモンの血漿中濃度に対する影響(ラット)^{2, 31)}

方 法: 雄性 Sprague-Dawley ラットを麻酔し、パシレオチド、オクトレオチドを皮下投与した。1 時間後又は 6 時間後に断頭採血 (GH、ガストリン測定用) 又は門脈採血 (インスリン、グルカゴン測定用) を行った。インスリン、グルカゴン及びガストリンの分泌は、それぞれグルコース、インスリン及びシメチジンにより刺激した。血漿中ホルモン濃度はいずれも放射免疫測定法 (RIA) により測定した。

投与 1 時間後の GH 基礎分泌に対する抑制作用は、パシレオチドとオクトレオチドでは同程度であった。しかし 6 時間後には、パシレオチドはオクトレオチドの 4 倍以上の抑制作用を示した。パシレオチドは、オクトレオチドと比較して、刺激下でのグルカゴン及びガストリン分泌に対する抑制作用はそれぞれ 44 分の 1 及び 37 分の 1 であり、グルコース刺激性インスリン分泌に対する抑制作用は 100 倍であった。

ラットにおける各種ペプチドホルモン血漿中濃度に対する影響

化合物		基礎 GH ID ₅₀ SC1 時間後	基礎 GH ID ₅₀ SC6 時間後	刺激下インスリン ID ₅₀ SC1 時間後	刺激下グルカゴン ID ₅₀ SC1 時間後	刺激下ガストリン ID ₅₀ SC1 時間後
パシレオチド	n	3	2	3	2	2
	平均値 (µg/kg)	0.22	5.5	0.83	74.00	949.0
	SE	0.12-0.4	4.6, 6.6	0.70-0.99	62, 88	600, 1500
オクトレオチド	n	22	6	8	6	6
	平均値 (µg/kg)	0.13	23.7	84.4	1.69	25.7
	SE	0.11-0.16	16.9-33.2	62.8-113.6	1.43-2.00	15.5-42.6

SE: 標準誤差の範囲、n=2 の場合は、各実験の値を並べて記載した。SC (Subcutaneous injection): 皮下投与、ID₅₀: 50% 抑制用量

2) Bruns C, et al., Eur J Endocrinol. 2002; 146 (5) : 707-16. [20160593]
31) 社内資料: 各種ペプチドホルモンの血漿中濃度に対する影響 (ラット) [20160687]

8. 重要な基本的注意 (抜粋)

(効能共通)

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起すことがある。投与開始前、投与開始後 1 ヶ月までは週 1 回、投与開始後 1 ヶ月から投与開始後 3 ヶ月までは 1 ~ 2 週に 1 回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後 4 ヶ月以降も定期的に血糖値 (空腹時血糖、HbA1c 等) を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後 4 ~ 6 週間までは週 1 回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1 参照]



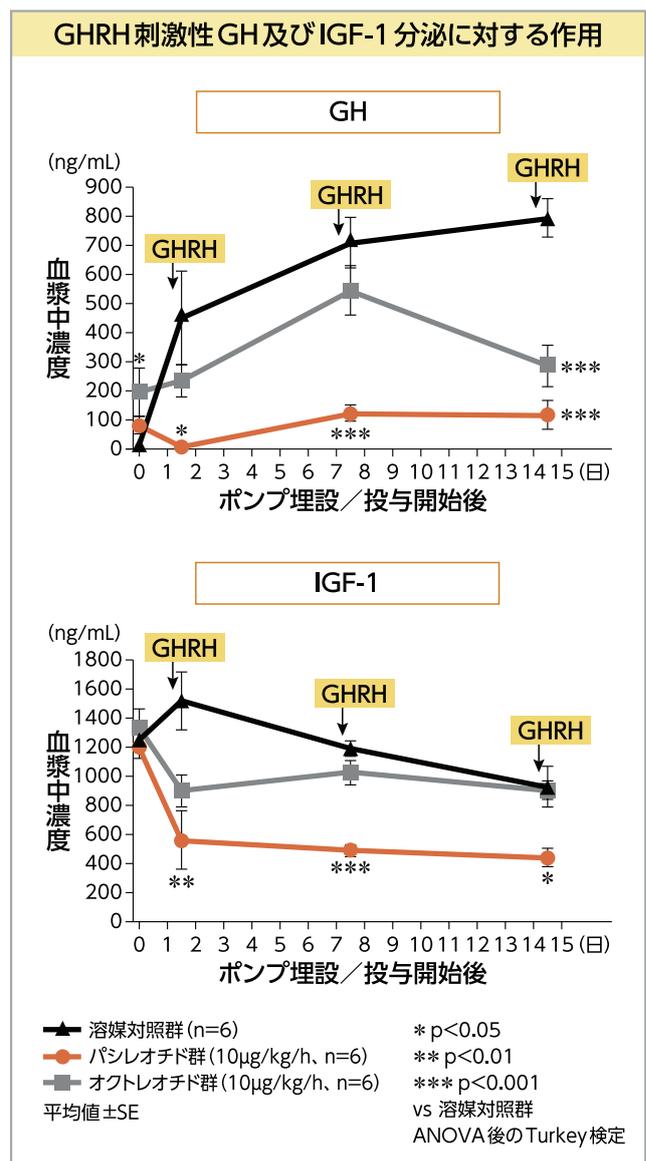
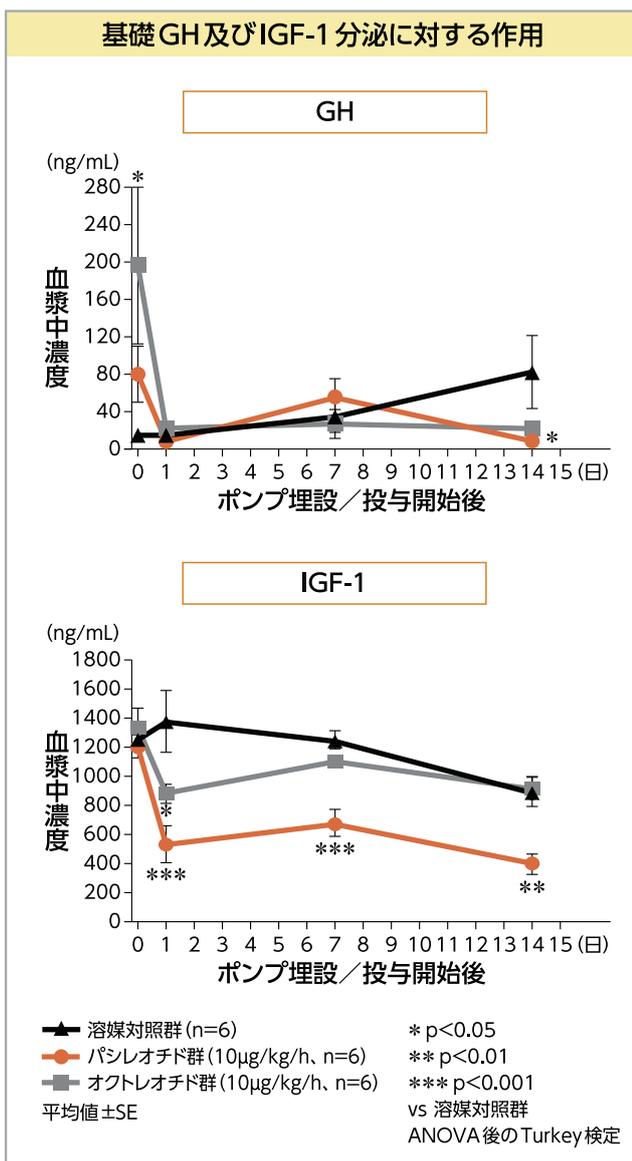
5) 持続投与による基礎GH及びIGF-1、GHRH刺激性GH及びIGF-1分泌に対する作用(ラット)³²⁾

方 法: 雄性Lewisラットで、浸透圧ミニポンプを用いた被験化合物の持続投与(0.5µL/hで14日間送達)による検討を行った。被験化合物又は溶媒をポンプに充填し、ラット背部皮下に埋め込んだ。ポンプを埋め込んだ1、7及び14日後にGHRH(5µg/mL)を静脈内投与し、被験化合物投与直前及び投与10分後に舌下採血を行い、血漿中GH及びIGF-1濃度をRIA又はELISA法で測定した。

投与前の基礎GH濃度の平均値は、8~577ng/mLの範囲であった。投与開始1日後の投与群及び溶媒対照群の血漿中GH濃度は定量限界以下であった。

GHRHの投与により溶媒対照群の血漿中GH濃度は著しく上昇し、溶媒対照群に対しオクトレオチド群で有意な低下がみられたのは14日目のみであったが(p<0.001、ANOVA後のTurkey検定)、パシレオチド群はいずれの測定日においてもGH濃度の上昇を有意に抑制した(1日後:p<0.05、7及び14日後:p<0.001、ANOVA後のTurkey検定)。

パシレオチド群はすべての測定日で溶媒対照群に対しIGF-1分泌を有意に抑制した(1日後:p<0.01、7日後:p<0.001、14日後:p<0.05、ANOVA後のTurkey検定)。

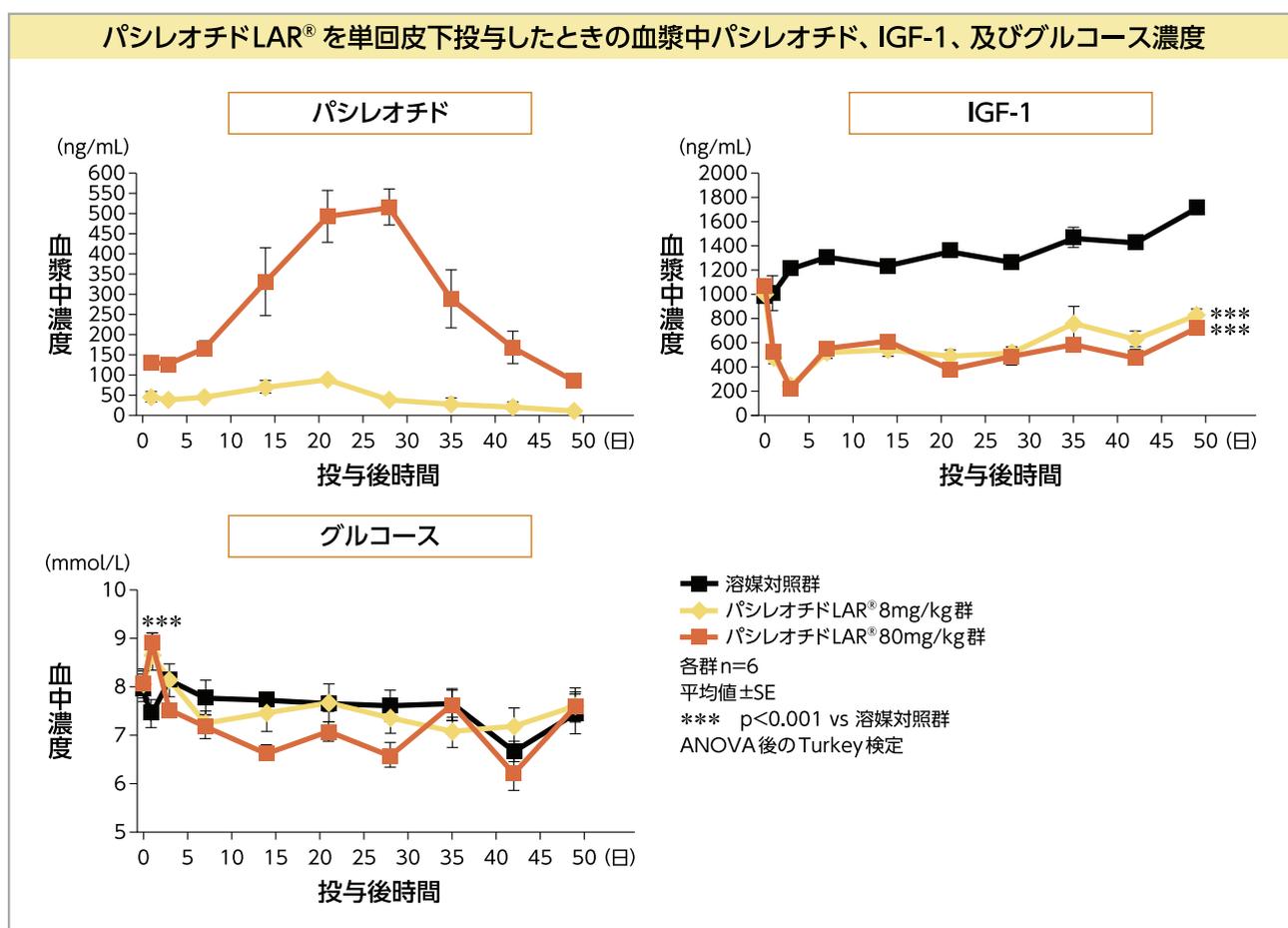


32) 社内資料: GH及びIGF-1分泌抑制作用(ラット) [20160594]

6) 徐放性製剤皮下投与による血漿中パシレオチド及びIGF-1濃度に対する影響(ラット)³²⁾

方 法: 雄性LewisラットにパシレオチドLAR[®](8及び80mg/kg)を皮下投与し、血漿中パシレオチド濃度はLC-MS/MS法、IGF-1濃度はELISA法、血中グルコース濃度は血糖自己測定器を用いて経時的に測定した。

パシレオチドの投与日における血漿中パシレオチド濃度は、8及び80mg/kgでそれぞれ49及び132ng/mLであった。8mg/kg投与群の血漿中パシレオチド濃度は、21日目に最高値の93ng/mLに達し、その後はしだいに低下して49日目には13ng/mLとなった。80mg/kg投与群の血漿中パシレオチド濃度は、28日目に最高値の516ng/mLに達し、その後はしだいに低下して49日目には86ng/mLとなった。一方、IGF-1濃度は投与3日後に対照群の25%まで低下して最小値を示し、以降は対照群の約50%までの低下がみられた。



32) 社内資料: GH及びIGF-1分泌抑制作用(ラット) (20160594)

8. 重要な基本的注意(抜粋)

(効能共通)

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1~2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4~6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1参照]



7) 初代培養ヒト下垂体腺腫細胞及びマウス AtT20 細胞からの ACTH 分泌に対する作用 (*in vitro*)⁸⁾

方 法: クッシング病患者から調整した初代培養下垂体腺腫細胞及び自発的に ACTH を分泌するマウス AtT20 細胞を、オクトレオチド、ソマトスタチン、パシレオチド (各 10nM)、溶媒のいずれかとともに 4、24 又は 72 時間培養し、培養液中の ACTH 量を測定した。

初代培養ヒト下垂体腺腫細胞を用いて、オクトレオチド、ソマトスタチン及びパシレオチドの ACTH 分泌に対する作用を経時的に検討した。ソマトスタチンとパシレオチドは 72 時間後に有意な ACTH 分泌抑制作用を示した。オクトレオチドでは、有意な作用は認められなかった。

同様の試験をマウス AtT20 細胞で実施したところ、初代培養ヒト下垂体腺腫細胞と同様、ソマトスタチンとパシレオチドは 72 時間後に ACTH 分泌を有意に抑制したが、オクトレオチドでは抑制はみられなかった。パシレオチドの ACTH 分泌抑制作用の IC₅₀ 値は 0.2nM であった。

8) Hofland LJ, et al., Eur J Endocrinol. 2005 ; 152 (4) : 645-54. [20180071]

8) 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン刺激で誘発されたACTH及びコルチコステロン分泌に対する抑制作用(ラット)³³⁾

方 法: 雄性Serague-Dawleyラットに溶媒(生理食塩水)、パシレオチド(1、3、10 μ g/kg)、又はオクトレオチド(10 μ g/kg)を静脈内投与し、1時間後に副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)(0.5 μ g/kg)を静脈内投与してACTH及びコルチコステロンの分泌を誘発した。経時的な変化をより適切に評価するため、CRH処置60分前から120分後までの両ホルモンの血漿中濃度のAUCを算出した。

CRHで誘発したACTH及びコルチコステロン分泌に対し、パシレオチドは3及び10 μ g/kgの投与量で、ACTHをそれぞれ45 \pm 3%及び51 \pm 2%有意に抑制した($p=0.015$ 、Dunnの多重比較検定)。パシレオチドは3 μ g/kgの投与量でコルチコステロン分泌を43 \pm 5%有意に抑制した($p<0.05$ 、Dunnの多重比較検定)。一方、オクトレオチド10 μ g/kg投与は、ACTH分泌、コルチコステロン分泌のいずれにも有意な影響を及ぼさなかった。

投与群	AUC	
	ACTH($\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	コルチコステロン($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)
溶媒対照	20.18 \pm 3.20	36.87 \pm 4.37
パシレオチド 1 μ g/kg	23.23 \pm 7.23	30.41 \pm 4.21
パシレオチド 3 μ g/kg	11.00 \pm 1.46*	21.14 \pm 1.80*
パシレオチド 10 μ g/kg	9.86 \pm 1.03*	26.85 \pm 5.68
オクトレオチド 10 μ g/kg	13.24 \pm 2.89	33.56 \pm 5.62

* $p<0.05$ vs 対照群、Dunnの多重比較検定
平均値 \pm SE、各群n=7~8

33) Silva AP. et al., Eur J Endocrinol. 2005; 153(3): R7-R10. [20180073]



安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験

試験項目	試験系	投与経路	投与量等
		試験結果	
〈心血管系に及ぼす影響〉			
hERG 電流	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	10、30、100µM
		IC ₅₀ >30µM 100µMで細胞膜完全性の崩壊	
心電図、血圧	雄性サル、 テレメトリー試験 (覚醒下)	皮下	0、0.4、0.8、1.6mg/kg (n=4/群)
		心機能(心電図、血圧)に対する影響なし 無毒性量：1.6mg/kg	
〈呼吸器系に及ぼす影響〉			
呼吸機能	雄性ラット	皮下	0、0.8、1.6、4mg/kg (n=6/群)
		呼吸機能(呼吸数、分時換気量、一回換気量)に対する影響なし 無毒性量：4mg/kg	
〈中枢神経系に及ぼす影響〉			
神経行動学的 評価項目	雄性マウス	皮下	0、0.4、1.2、4、12mg/kg (n=10/群)
		12mg/kg：運動失調、軽度な自発運動低下及び低体温；個々の動物で握力の低下、聴覚反応性低下、眠瞼下垂、正向反射の消失、及び横臥位 無作用量：4mg/kg	

hERG：human ether-a-go-go related gene

社内資料



2 毒性試験

1) 単回投与毒性試験(マウス、ラット)

パシレオチドをマウス頸部に15mg/kg(雌、n=3)及び30mg/kg(雌雄各n=3)の用量(15及び30mL/kg)で、ラット頸部に15mg/kg(雌、n=3)及び30mg/kg(雌雄各n=3)の用量(15及び30mL/kg)で単回皮下投与したとき、マウスの投与部位の痂皮形成(30mg/kg群の雄n=1)、ラットの投与部位のびらん(15mg/kg群の雌n=3、30mg/kg群の雌雄各n=3)以外の変化は認められず、マウス、ラットともに概略の致死量は30mg/kg超であった。

社内資料

2) 反復投与毒性試験(ラット、サル)

反復投与毒性試験として、パシレオチドの1日1回又は2回の皮下投与によりラットで最長26週間、サルで最長39週間の試験を実施した。なお、イヌの2週間反復投与毒性試験において、種特異的と考えられる重度の胃腸管障害がみられたことから、非げっ歯類の動物種としてサルを選択した。

動物種 性別、n/群	投与経路	投与期間	投与量	無毒性量
		回復期		
ラット 雌雄各20	筋肉内 徐放性製剤を月1回	3カ月間	0、3、6 mg/body	—
		21週間		
ラット 雄30	筋肉内 徐放性製剤を月1回	6カ月間	0、3.125、6.25 mg/body	3.125 mg/body
		21週間		
ラット 雌雄各20~30	皮下 1日1回	26週間	雌：0、0.024、0.08、0.24mg/kg/日 雄：0、0.008、0.024、0.08→ 0.24*mg/kg/日	0.024 mg/kg/日
		8週間	雌：0、0.24mg/kg/日 雄：0、0.08→0.24*mg/kg/日	
サル 雌雄各3~5	筋肉内 徐放性製剤を月1回	1カ月間	0、5、30mg/kg	30 mg/kg
		9週間	0、30mg/kg	
サル 雌雄各4~6	皮下 1日1回	39週間	0、0.4、1.6、3.2mg/kg/日	1.6 mg/kg/日
		4週間	0、3.2mg/kg/日	

※投与途中で増量

下垂体への影響としては、雄ラットで下垂体重量の減少、下垂体前葉のGH分泌細胞の好酸性低下、低用量から体重減少が認められた。サルでは血中GH濃度の減少、グルカゴン濃度の減少、下垂体前葉の好酸性増加がみられたが、体重への影響は認められなかった。甲状腺への影響としては、サルで軽微から軽度の濾胞の小型化が認められた。消化器系への影響としては、サルにおいて剖検所見で大腸拡張、病理組織学的所見で盲腸及び結腸粘膜陰窩の蛋白性物質を認めた。造血器官への影響としては、ラットで胸腺重量の減少及び胸腺の細胞密度低下、並びに脾臓及び骨髄の造血機能の低下が認められた。生殖器に対する影響としては、ラットの試験全般で雌の生殖器及び発情周期における抑制的な変化が認められた。

社内資料

安全性薬理試験及び毒性試験

3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)

雌雄のラット(n=25/群)に、パシレオチドを0.1、1.0及び10mg/kg/日の用量(1mL/kg)で、雄では交配28日前、交配期間中、及び剖検日まで、雌では交配14日前、交配期間、及び妊娠6日目まで皮下投与したとき、雌の1.0mg/kg以上の群で黄体数の減少、及びすべての用量群で着床数又は生存胎児数の減少が認められた。雄の生殖パラメータに変化は認められなかった。

社内資料

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)

妊娠ラット(n=25/群)に酢酸緩衝液に溶解したパシレオチドを1、5又は10mg/kg/日の用量(1mL/kg)で妊娠6日から17日まで皮下投与したとき、ラットの10mg/kg/日群で、早期及び総吸収胚数の増加、生存胎児数の減少、及び胎児体重の減少がみられた。また、10mg/kg/日群では異常回転肢の発現増加がみられた。催奇形性は認められなかった。

ウサギ(n=20/群)に酢酸緩衝液に溶解したパシレオチドを0.05、1.0又は5.0mg/kg/日の用量(1mL/kg)で妊娠7~20日に皮下投与したとき、ウサギの5mg/kg/日群で母動物の死亡及び流産が認められた。1.0mg/kg/日以上以上の群で早期吸収胚数及び総吸収胚数の増加がみられ、5.0mg/kg/日群で生存胎児数の減少が認められた。1.0mg/kg/日以上以上の群では胎児体重減少が認められた。また、1.0mg/kg/日以上以上の群で前肢指骨未骨化の増加、5.0mg/kg/日群で距骨未骨化及び骨格変異を有する胎児数の増加がみられたが、胎児体重減少による二次的変化と考えられた。催奇形性は認められなかった。

社内資料

3) 出生前及び出生後の発生に関する試験(ラット)

妊娠ラット(n=24/群)に酢酸緩衝液に溶解したパシレオチドを2、5及び10mg/kg/日の用量(1mL/kg)で妊娠6日から分娩後21、22又は23日まで皮下投与したとき、ラットのF0世代の母動物では5及び10mg/kg/日投与群で死亡又は切迫殺例がみられ、一般状態の変化、摂餌量及び体重の減少並びに投与部位への影響がすべての投与群で認められた。出産率、妊娠期間、生存児数、死亡児数、着床痕数、性比、及び出生率に投与の影響は認められなかった。F1世代では、すべての投与群で体重の低下や一過性の身体発達の遅延(耳介開展までの平均日数の延長)がみられた。

社内資料



4) その他の毒性試験

1) 遺伝性毒性 (*in vitro*、ラット)

復帰突然変異試験、染色体異常試験及びラット(雄、n=7/群)を用いた小核試験で検討した結果、いずれの試験においても結果は陰性であり、パシレオチドの変異原誘発能又は染色体異常誘発能は認められなかった。

社内資料

2) がん原生(マウス、ラット)

雌雄のトランスジェニックマウス(CB6F1/Tg.rasH2) (n=25/群)を用いた26週間がん原性試験、雌雄のラット(n=50/群)を用いた104週間がん原性試験により評価した結果、いずれの試験においてもパシレオチドの投与に関連した腫瘍発生及び腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

社内資料

3) 局所刺激性(ウサギ、ラット)

パシレオチドによるウサギ(n=3/群)における眼刺激性、ウサギ(n=2/群)における皮膚刺激性、パシレオチド徐放性製剤によるウサギ(n=9/群)、ラット(n=9、15又は18/群)における筋肉刺激性を検討した結果、局所忍容性は良好であった。

社内資料

4) 免疫毒性(ラット)

雌雄のラット(n=20/群)を用いて評価した結果、骨髄で造血細胞密度低下及び脂肪組織増加がみられ、リンパ組織(脾臓、胸腺及び特定のリンパ節)での細胞密度低下も認められた。0.8mg/kg/日投与群では脾臓のリンパ球数の減少がみられた。一方、パシレオチドの投与により抗KLH(キーホールリンペットヘモシアニン) IgM反応及び抗KLH IgG反応はいずれも変化しなかった。

社内資料

5) 光毒性 (*in vitro*)

In vitro 3T3NRU 光毒性試験を実施し、OECD 試験ガイドライン 432に基づいて評価した結果、パシレオチドに光毒性は認められなかった。

社内資料

製剤学的事項

● 製剤の各種条件下における安定性

バイアル製剤

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	5°C	ガラスバイアル	36ヵ月	36ヵ月まで安定
加速試験	25°C/60%RH	ガラスバイアル	6ヵ月	6ヵ月まで安定
光安定性試験	—	ガラスバイアル	120万 lux・h ≥200W・h/m ²	光に対して安定

試験項目：性状、類縁物質、エンドトキシン、無菌、放出性、含量等

専用分散液

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	5°C	ガラスシリンジ	36ヵ月	36ヵ月まで安定
加速試験	25°C/60%RH	ガラスシリンジ	6ヵ月	6ヵ月まで安定
光安定性試験	—	ガラスシリンジ	キセノンランプ 120万 lux・h ≥200W・h/m ²	光に対して安定

試験項目：性状、pH、粘度、エンドトキシン、無菌等

社内資料

● 適用上の注意

1 薬剤調製時の注意

- 1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を示した付属の文書を熟読すること。
- 1.2 調製は必ず付属の専用分散液及びバイアルアダプターを使用し、薬剤及び専用分散液を少なくとも30分室温で静置し、内容物を室温に戻してから行うこと。
- 1.3 専用分散液の全量をバイアル内に注入後、粉末が完全に懸濁するまで、水平方向に穏やかに振ること。
- 1.4 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

2 薬剤投与時の注意(92ページ参照)

- 2.1 筋肉内だけに投与し、静脈内には投与しないこと。
- 2.2 注射針は20ゲージを用いること。
- 2.3 注射部位は臀部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。
- 2.4 臀部には左右交互に投与し、同一部位への投与は避けること。
- 2.5 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。
- 2.6 注射針を刺入したとき、疼痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

3 薬剤投与後の注意(92ページ参照)

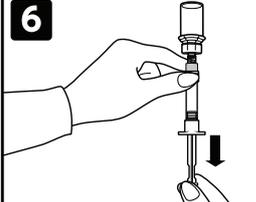
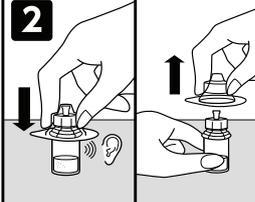
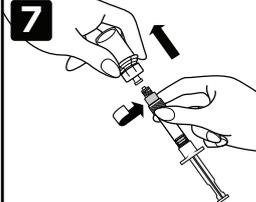
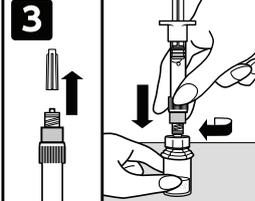
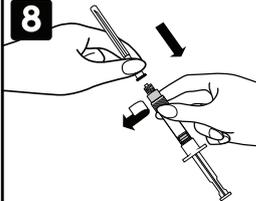
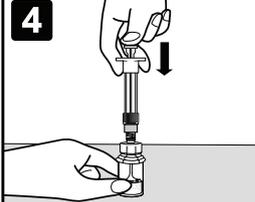
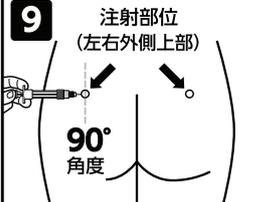
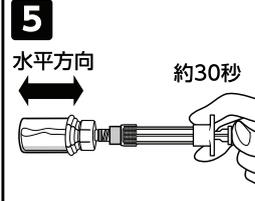
- 3.1 注射部位をもまないように患者に指示すること。



● シグニフォー®LAR®筋注用キットの調製及び投与方法

<p>キット梱包内容</p>  <p>シグニフォー®LAR®筋注用バイアル製剤 バイアルアダプター 専用分散液 (プレフィルドシリンジ)</p>	<p>準備するもの</p>  <p>注射針 (20ゲージ) 1本</p>	<p>準備</p> <p>冷蔵保存されていたシグニフォー®LAR®筋注用キットを取り出してください。</p> <p>注意:本剤は、調製前に室温に戻す必要があります。調製前にバイアル及び専用分散液を少なくとも30分室温に静置してください。ただし、室温に戻した後は、24時間以内の使用が望まれます。</p> 
--	--	--

本剤は、4週間に1回投与の徐放性製剤です。投与に際し、ご注意ください。

<p>1</p> 	<p>バイアルのキャップを取り、アルコール綿でバイアルのゴム栓を拭いてください。</p>	<p>6</p> 	<p>シリンジとバイアルを逆さにし、プランジャーをゆっくり引いて、全内容物をバイアルからシリンジに吸引してください。</p>
<p>2</p> 	<p>フィルムを取り除いたプリスタートレ付きの調製用バイアルアダプターをバイアルの真上に置き、カチッという音がするところまで十分に押し込んでください。プリスタートレを垂直方向に引き上げ、バイアルアダプターからプリスタートレをはずしてください。</p>	<p>7</p> 	<p>シリンジを回しながら、バイアルアダプターからはずしてください。</p>
<p>3</p> 	<p>専用分散液が充てんされたシリンジのキャップをはずし、シリンジを回しながらバイアルアダプターに取り付けてください。</p>	<p>8</p> 	<p>シリンジを回しながら注射針を取り付けてください。シリンジ内での沈殿を避け均一な懸濁液を保つため、シリンジを静かに振ってください。シリンジ内の空気を抜き、直ちに注射してください。</p>
<p>4</p> 	<p>プランジャーをゆっくり押し下げ、専用分散液の全量をバイアル内に注入してください。</p>	<p>9</p> 	<p>左右いずれかの臀部注射部位をアルコール綿で消毒し、筋肉内に全量を注射してください。注射針は刺入部位に対し90度の角度で注射してください。静脈内には注射しないでください。患者さんに疼痛やしびれがないか聞いてから、プランジャーを一旦引き、血液が逆流していないことを確かめ、血液が逆流した場合は別の部位に注射してください。</p>
<p>5</p> <p>水平方向</p> <p>約30秒</p> 	<p>プランジャーを押し下げたままの状態、粉末が完全に懸濁するまで、水平方向に穏やかに振ってください(約30秒間)。懸濁が不十分な場合はさらに30秒間、穏やかに振ります。この時まで、患者さんには側臥位の姿勢で待機してもらうのが望ましいです。</p>	<p>※左右交互に注射して同一部位への投与は避けてください。 ※側臥位の姿勢で注射してください。 ※注射部位はもまないでください。</p> <p>注射針が詰まった場合は、ただちに予備の注射針に交換し、シリンジを振って均一な懸濁液にしてから、残り薬剤を別の部位に注射してください。</p>	

シグニフォー®LAR®は臀部の筋肉内のみ注射し、臀筋以外の部位や、皮下あるいは静脈内には絶対に注射しないでください。

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

■ 取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により使用すること
有効期間：3年
貯 法：凍結を避け、2～8℃に保存

■ 包装

シグニフォー LAR 筋注用キット 10mg：
1バイアル[専用分散液 2mL(シリンジ)、バイアルアダプター 1個添付]
シグニフォー LAR 筋注用キット 20mg：
1バイアル[専用分散液 2mL(シリンジ)、バイアルアダプター 1個添付]
シグニフォー LAR 筋注用キット 30mg：
1バイアル[専用分散液 2mL(シリンジ)、バイアルアダプター 1個添付]
シグニフォー LAR 筋注用キット 40mg：
1バイアル[専用分散液 2mL(シリンジ)、バイアルアダプター 1個添付]
シグニフォー LAR 筋注用キット 60mg：
1バイアル[専用分散液 2mL(シリンジ)、バイアルアダプター 1個添付]

■ 関連情報

承認番号：
シグニフォー®LAR®筋注用キット 10mg 23000AMX00453000
シグニフォー®LAR®筋注用キット 20mg 22800AMX00677000
シグニフォー®LAR®筋注用キット 30mg 23000AMX00454000
シグニフォー®LAR®筋注用キット 40mg 22800AMX00678000
シグニフォー®LAR®筋注用キット 60mg 22800AMX00679000
製造販売承認年月日：シグニフォー®LAR®筋注用キット 10mg、30mg 2018年3月23日
シグニフォー®LAR®筋注用キット 20mg、40mg、60mg 2016年9月28日
薬価基準収載年月日：シグニフォー®LAR®筋注用キット 10mg、30mg 2018年8月29日
シグニフォー®LAR®筋注用キット 20mg、40mg、60mg 2016年11月18日
販売開始年月：シグニフォー®LAR®筋注用キット 10mg、30mg 2018年8月
シグニフォー®LAR®筋注用キット 20mg、40mg、60mg 2016年12月
再審査期間満了年月：先端巨大症・下垂体性巨人症 2024年9月27日(8年)
クッシング病 2028年3月22日(10年)
承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(クッシング病)
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。



■ 主要文献

- 1) van der Hoek J. et al., Eur J Endocrinol. 2007 ; 156 (suppl 1) : S45-51.
- 2) Bruns C. et al., Eur J Endocrinol. 2002 ; 146 (5) : 707-16. [20160593]
- 3) Iacovazzo D. et al., Eur J Endocrinol. 2016 ; 174 (2) : 241-50.
- 4) 社内資料：他のソマトスタチンアナログ剤でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (C2402 試験) [20160680] (承認時評価資料)
- 5) Gadelha MR. et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 ; 2 (11) : 875-84. [20160592]
- 6) 社内資料：薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (C2305 試験) [20160591] (承認時評価資料)
- 7) 社内資料：日本人先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (C1202 試験) [20160578] (承認時評価資料)
- 8) Hofland LJ. et al., Eur J Endocrinol. 2005 ; 152 (4) : 645-54. [20180071]
- 9) van der Hoek J. et al., Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 ; 289 : E278-87 [20180072]
- 10) van der Hoek J. et al., Pituitary. 2004 ; 7 (4) : 257-64.
- 11) 社内資料：クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (G2304 試験) [20180069] (承認時評価資料)
- 12) Lacroix A. et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 ; 6 (1) : 17-26. [20180078]
- 13) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 (G1101 試験) [20160577] (承認時評価資料)
- 14) 社内資料：クッシング病患者を対象とした母集団薬物動態解析 [20180070]
- 15) 社内資料：In vitro 血漿蛋白結合及び血球移行 [20160579]
- 16) 社内資料：肝及び腎ミクロソームでの in vitro 代謝 [20160580]
- 17) Lin TH. et al., Cancer Chemother Pharmacol. 2013 ; 72 (1) : 181-8. [20160581]
- 18) 社内資料：CYPに対する in vitro 阻害作用 [20160582]
- 19) 社内資料：CYPに対する in vitro 誘導作用 [20160583]
- 20) 社内資料：UGTに対する in vitro 阻害作用 [20160584]
- 21) 社内資料：In vitro 膜透過性 [20160585]
- 22) 社内資料：トランスポーターによる in vitro 輸送 [20160586]
- 23) 社内資料：排出トランスポーター阻害 (in vitro) [20160692]
- 24) 社内資料：取り込みトランスポーター阻害 (in vitro) [20160693]
- 25) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態 (B2114 試験) [20160587] (承認時評価資料)
- 26) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態 (B2126 試験) [20160588] (承認時評価資料)
- 27) Kornberger R. et al., J Clin Pharmacol. 2014 ; 54 (11) : 1263-71. [20160589] (承認時評価資料)
- 28) 社内資料：心電図に対する影響 (B2125 試験) [20160590] (承認時評価資料)
- 29) Cuevas-Ramos D. et al., J Mol Endocrinol. 2014 ; 52 (3) : R223-40.
- 30) Schmid HA. et al., Neuroendocrinology. 2004 ; 80 (suppl 1) : 47-50. [20160697]
- 31) 社内資料：各種ペプチドホルモンの血漿中濃度に対する影響 (ラット) [20160687]
- 32) 社内資料：GH及びIGF-1分泌抑制作用 (ラット) [20160594]
- 33) Silva AP. et al., Eur J Endocrinol. 2005 ; 153 (3), R7-R10. [20180073]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(資料請求先を含む)

■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(資料請求先を含む)

製造販売

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂4-8-18

資料請求先

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂4-8-18

お問い合わせ窓口

03-4510-2922

受付時間：月～金 9:00～17:00

(祝祭日及び当社休日を除く)

<https://www.recordatirarediseases.com/ja>

本資料は『医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領』に則り作成しています。



略語	略していない表現(英)	略していない表現(日)
3T3NRU 光毒性試験	3T3Neutral Red Uptake phototoxicity test	B1b/c 3T3細胞(マウス線維芽細胞株)によるニュートラルレッド取り込み光毒性試験
AcroQoL	acromegaly quality of life	—
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AtT20	AtT-20 cells (clone D16-16)	マウス下垂体癌細胞株AtT20
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿(血清/血液)中薬物濃度曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿(血清/血液)中薬物濃度曲線下面積(時間0~t)
AUC _{inf}	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿(血清/血液)中薬物濃度曲線下面積(0~無限大)
AUC _{last}	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿(血清/血液)中薬物濃度曲線下面積(0~最終定量可能時点)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数[体重 kg/(身長 m) ²]
BSEP	Bile Salt Export Pump	—
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンリン酸
CAS	crossover analysis set	クロスオーバー解析対象集団
CCL細胞	centrocyte-like cell	胚中心細胞類似細胞
CHO[-K1]細胞	Chinese Hamster Ovary[-K1] cell	チャイニーズハムスター卵巢由来細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COS細胞	CV-1 in Origin with SV40 (Simian virus 40) transformed African green monkey kidney cell	SV40により形質転換したアフリカミドリザル腎由来細胞
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRH	corticotropin releasing hormone	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event	有害事象共通用語規準
C _{trough}	trough drug plasma (serum/blood) concentration	トラフ時の血漿(血清/血液)中薬物濃度
CYP	cytochrome P	シトクロムP
EC ₅₀	half maximal (50%) effective concentration	50%有効濃度

略語一覧

略語	略していない表現(英)	略していない表現(日)
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GH	Growth Hormone	成長ホルモン
GHRH	Growth Hormone-Releasing Hormone	成長ホルモン放出ホルモン
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HEK細胞	Human Embryonic Kidney cell	ヒト胎児由来腎臓細胞
hERG	human ether-a-go-go related gene	human ether-a-go-go関連遺伝子
HPRT	hypoxanthine phosphoribosyltransferase	ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ID ₅₀	dose leading to 50% inhibiting	50%抑制用量
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1	インスリン様成長因子-1 性別・年齢別で基準値およびその上限と下限が定められている。
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリンM
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
KPS	Karnofsky performance status	—
LAR	long acting release	長時間作用型徐放性製剤
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
LOCF	last observation carried forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH	国際医薬用語集
MID	minimal important difference	臨床的に意味のある差
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク質
mUFC	mean urinary free cortisol	平均尿中遊離コルチゾール
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OGTT	oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
OR	odds ratio	オッズ比
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
QoL	quality of life	生活の質
QT延長	prolonged QT interval QT interval prolongation	QT延長



略語	略していない表現(英)	略していない表現(日)
QTcI	QT individualized correction	—
RH	relative humidity	相対湿度
RIA	radio immuno assay	放射免疫測定
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SC	subcutaneous injection	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
sIGF-1	standardized IGF-1	標準化したIGF-1 本書でのsIGF-1値=IGF-1測定値/性別及び年齢別の 基準値上限(ULN)
SRIF	somatotropin release inhibiting factor	成長ホルモン放出抑制因子
SSA	somatostatin analogues	ソマトスタチンアナログ
sstr	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
T _{1/2}	elimination half life	消失半減期
TdP	Torsades de pointes	—
Tg,rash2 マウス	mice carrying a human prototype c-Ha-ras gene	がん遺伝子[c-Ha-ras]導入マウス
T _{max}	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿(血清/血液)中薬物濃度到達時間
UGT1A1	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1	UDP(ウリジンニリン酸)グルクロン酸転移酵素1A1
ULN	upper limit normal	基準値上限



製造販売元
レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
東京都港区赤坂4-8-18

お問い合わせ窓口：
03-4510-2922
受付時間：月～金 9:00～17:00
(祝祭日及び当社休日を除く)
<https://www.recordatirarediseases.com/ja>

LAC/JP /PRO/SIG/HCP/Apr-2024/86

2024年4月作成