

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2018年）に準拠して作成

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 パシレオチドパモ酸塩
<b>シグニフォー<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup>筋注用キット 10mg</b> <b>シグニフォー<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup>筋注用キット 20mg</b> <b>シグニフォー<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup>筋注用キット 30mg</b> <b>シグニフォー<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup>筋注用キット 40mg</b> <b>シグニフォー<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup>筋注用キット 60mg</b>
Signifor <sup>®</sup> LAR <sup>®</sup> kit for i.m. injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	シグニフォーLAR 筋注用キット10mg： 1バイアル中、パシレオチドパモ酸塩17.138mg（パシレオチドとして12.5mg）を含有 シグニフォーLAR 筋注用キット20mg： 1バイアル中、パシレオチドパモ酸塩32.904mg（パシレオチドとして24mg）を含有 シグニフォーLAR 筋注用キット30mg： 1バイアル中、パシレオチドパモ酸塩49.356mg（パシレオチドとして36mg）を含有 シグニフォーLAR 筋注用キット40mg： 1バイアル中、パシレオチドパモ酸塩65.808mg（パシレオチドとして48mg）を含有 シグニフォーLAR 筋注用キット60mg： 1バイアル中、パシレオチドパモ酸塩98.712mg（パシレオチドとして72mg）を含有
一般名	和名：パシレオチドパモ酸塩（JAN） 洋名：Pasireotide Pamoate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日： 10mg、30mg 2018年3月23日 20mg、40mg、60mg 2016年9月28日 薬価基準収載年月日： 10mg、30mg 2018年8月29日 20mg、40mg、60mg 2016年11月18日 販売開始年月日： 10mg、30mg 2018年8月29日 20mg、40mg、60mg 2016年12月2日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 コンタクトセンター TEL：0120-108-100 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.recordatirarediseases.com/ja">https://www.recordatirarediseases.com/ja</a>

本IFは2025年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	10
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
2. 製品の治療学的特性	2	9. 溶出性	10
3. 製品の製剤学的特性	3	10. 容器・包装	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(2) 包装	10
(1) 承認条件	3	(3) 予備容量	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	11
6. RMPの概要	4	11. 別途提供される資材類	11
II. 名称に関する項目	5	12. その他	11
1. 販売名	5	V. 治療に関する項目	12
(1) 和名	5	1. 効能又は効果	12
(2) 洋名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(3) 名称の由来	5	3. 用法及び用量	13
2. 一般名	5	(1) 用法及び用量の解説	13
(1) 和名（命名法）	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(2) 洋名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	14
(3) ステム（stem）	5	5. 臨床成績	15
3. 構造式又は示性式	5	(1) 臨床データパッケージ	15
4. 分子式及び分子量	5	(2) 臨床薬理試験	18
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(3) 用量反応探索試験	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(4) 検証的試験	24
III. 有効成分に関する項目	6	1) 有効性検証試験	24
1. 物理化学的性質	6	2) 安全性試験	32
(1) 外観・性状	6	(5) 患者・病態別試験	32
(2) 溶解性	6	(6) 治療的使用	32
(3) 吸湿性	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特 定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造 販売後臨床試験の内容	32
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	32
(5) 酸塩基解離定数	6	(7) その他	33
(6) 分配係数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	34
(7) その他の主な示性値	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	2. 薬理作用	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	(1) 作用部位・作用機序	34
IV. 製剤に関する項目	8	(2) 薬効を裏付ける試験成績	35
1. 剤形	8	(3) 作用発現時間・持続時間	43
(1) 剤形の区別	8	VII. 薬物動態に関する項目	44
(2) 製剤の外観及び性状	8	1. 血中濃度の推移	44
(3) 識別コード	8	(1) 治療上有効な血中濃度	44
(4) 製剤の物性	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	44
(5) その他	9	(3) 中毒域	46
2. 製剤の組成	9	(4) 食事・併用薬の影響	46
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加 剤	9	2. 薬物速度論的パラメータ	46
(2) 電解質等の濃度	9	(1) 解析方法	46
(3) 熱量	9	(2) 吸収速度定数	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		

(3) 消失速度定数	46	11. 適用上の注意	60
(4) クリアランス	47	12. その他の注意	61
(5) 分布容積	47	(1) 臨床使用に基づく情報	61
(6) その他	47	(2) 非臨床試験に基づく情報	61
3. 母集団（ポピュレーション）解析	47	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>62</b>
(1) 解析方法	47	1. 薬理試験	62
(2) パラメータ変動要因	47	(1) 薬効薬理試験	62
4. 吸収	48	(2) 安全性薬理試験	62
5. 分布	48	(3) その他の薬理試験	62
(1) 血液－脳関門通過性	48	2. 毒性試験	63
(2) 血液－胎盤関門通過性	48	(1) 単回投与毒性試験	63
(3) 乳汁への移行性	48	(2) 反復投与毒性試験	63
(4) 髄液への移行性	49	(3) 遺伝毒性試験	65
(5) その他の組織への移行性	49	(4) がん原性試験	65
(6) 血漿蛋白結合率	49	(5) 生殖発生毒性試験	65
6. 代謝	49	(6) 局所刺激性試験	66
(1) 代謝部位及び代謝経路	49	(7) その他の特殊毒性	67
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	50	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>68</b>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	50	1. 規制区分	68
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	50	2. 有効期間	68
7. 排泄	50	3. 包装状態での貯法	68
8. トランスポーターに関する情報	50	4. 取扱い上の注意	68
9. 透析等による除去率	51	5. 患者向け資材	68
10. 特定の背景を有する患者	51	6. 同一成分・同効薬	68
11. その他	52	7. 国際誕生年月日	68
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>53</b>	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	68
1. 警告内容とその理由	53	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	68
2. 禁忌内容とその理由	53	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	53	11. 再審査期間	69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	53	12. 投薬期間制限に関する情報	69
5. 重要な基本的注意とその理由	53	13. 各種コード	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55	14. 保険給付上の注意	69
(1) 合併症・既往歴等のある患者	55	<b>XI. 文献</b>	<b>70</b>
(2) 腎機能障害患者	55	1. 引用文献	70
(3) 肝機能障害患者	55	2. その他の参考文献	71
(4) 生殖能を有する者	56	<b>XII. 参考資料</b>	<b>72</b>
(5) 妊婦	57	1. 主な外国での発売状況	72
(6) 授乳婦	57	2. 海外における臨床支援情報	73
(7) 小児等	57	<b>XIII. 備考</b>	<b>76</b>
(8) 高齢者	57	その他の関連資料	76
7. 相互作用	57	<b>&lt;別紙&gt;</b>	<b>77</b>
(1) 併用禁忌とその理由	57		
(2) 併用注意とその理由	58		
8. 副作用	59		
(1) 重大な副作用と初期症状	59		
(2) その他の副作用	60		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60		
10. 過量投与	60		

## 略語一覧

なし(個別に各項目において解説する。)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

シグニフォーLAR（一般名：パシレオチドパモ酸塩、以下、本剤）は、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で、有効成分であるパシレオチドの徐放性粉末を含むバイアル、専用分散液（プレフィルドシリンジ）及びバイアルアダプターで構成される筋注用キットである。パシレオチドは、シクロヘキサペプチド構造をとるソマトスタチンアナログ（SSA）で、ソマトスタチン受容体（sstr）に結合し成長ホルモン（GH）及び副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の分泌抑制等の薬理活性を發揮する。sstrは正常組織でも広く発現するが、特にホルモンを過剰分泌する固形腫瘍で発現が亢進し、下垂体腺腫では5種類のsstrサブタイプ（sstr1～5）が発現している。既存SSAのオクトレオチド等はsstr2にのみ高い親和性を示す一方、パシレオチドは複数のsstrサブタイプに高親和性を示すSSAとして設計・創製された。

パシレオチドは皮下注用製剤と長時間作用型の徐放性筋注用製剤の2剤形が開発されてきた。先端巨大症及び下垂体性巨人症に対しては、海外では臨床開発初期には皮下注用製剤が用いられたが、最終的には国内外ともに連日注射の必要がなく、外来治療に適した剤形の徐放性筋注用製剤である本剤のみが開発された。クッシング病に対しては、海外では初めに皮下注用製剤で承認を取得したが、その後利便性の高い徐放性製剤の開発を開始し、国内外にて徐放性筋注用製剤である本剤が開発された。

先端巨大症及び下垂体性巨人症は、原因のほとんどがGH産生下垂体腺腫であり、パシレオチドはsstr1、2、3及び5に高い親和性を有していることから、優れたGH分泌抑制作用を示すことが期待された。本剤は、海外では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）、及び他のSSA前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（C2402試験）の成績に基づき、2014年11月に欧州で、同年12月に米国で先端巨大症に対して承認を得た。本邦では、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（G1101試験）、先端巨大症患者又は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）、及び上記の海外第Ⅲ相臨床試験（C2305、C2402試験）の成績に基づき、2016年9月、「先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）」を適応症として、承認を取得した。

クッシング病は、良性下垂体腺腫からのACTHの過剰分泌によって副腎が刺激され、コルチゾールが過剰分泌されることにより慢性的な高コルチゾール血症を呈する疾患であり、ACTH過剰分泌にはsstr5が重要な役割を担っていると考えられている。パシレオチドは、sstr5への親和性が最も高いことからクッシング病に対する治療薬として期待された。海外では、国際共同第Ⅲ相臨床試験（G2304試験）において、本剤のクッシング病患者に対する有効性と忍容可能な安全性プロファイルが確認され、2017年9月に欧州で、2018年6月に米国でクッシング病に対して承認を取得した。本邦では、国内第Ⅰ相臨床試験（G1101試験）で本剤の安全性、用量比例性及び薬物動態に日本人と外国人で違いはないことを確認し、国際共同第Ⅲ相臨床試験（G2304試験）に参加し、その結果、日本人における本剤の有効性、安全性が確認されたことから、2018年3月、「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）」を適応症として承認を取得した。

<海外>

2004年3月	健康成人を対象に単回投与の海外第Ⅰ相臨床試験（C2101試験）開始
2006年6月	先端巨大症及び神経内分泌腫瘍患者を対象に海外第Ⅰ相臨床試験（C2110試験）開始
2008年2月	薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象に本剤とオクトレオチドLARを比較する海外第Ⅲ相臨床試験（C2305試験）開始
2010年7月	他のSSAによる前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象に本剤と前治療SSA継続投与を比較する海外第Ⅲ相臨床試験（C2402試験）開始
2011年11月	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）開始
2014年11月	欧州で先端巨大症に対して承認

2014年12月	米国で先端巨大症に対して承認
2017年9月	欧州でクッシング病に対して承認
2018年6月	米国でクッシング病に対して承認

<国内>

2010年1月	健康成人を対象に国内第Ⅰ相臨床試験（G1101試験）開始
2011年11月	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）開始
2012年10月	薬物治療歴のない又は薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象に国内第Ⅱ相臨床試験（C1202試験）開始
2016年9月	「先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）」を適応症として承認を取得
2018年3月	「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）」の適応追加承認を取得

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、ソマトスタチン受容体（sstr）に結合することにより、GH及びIGF-I分泌、ならびに副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）及びコルチコステロン分泌を抑制する。第一世代SSAがsstr2に選択的に作用するのに対して、本剤は多くのsstr（1、2、3、5）に作用し、特にsstr5、2の順に高い親和性を示す。（p.35参照）
2. 本剤は、オクトレオチドLAR又はランレオチド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、オクトレオチドLAR又はランレオチド投与群に対し、有意に高い奏効率を示した。また、本剤は、薬物治療歴のない先端巨大症患者において、オクトレオチドLAR投与群と比較して有意に高い奏効率を示した。（p.31～32、p.29～30参照）
3. 本剤は、日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者において、薬物治療歴の有無にかかわらず、投与12週後の奏効率は18.2%であった。（p.22～23参照）
4. 本剤は、クッシング病患者において、主要有効性評価項目である投与7ヵ月後の奏効率は、10mg群で41.9%、30mg群で40.8%であった。（p.26～27参照）
5. 本剤は、先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者において、4週に1回の筋肉内投与で、安定してIGF-I値及びGH値を低下させ、その効果は25ヵ月にわたり持続した。（p.29～30参照）
6. 本剤は、クッシング病患者において、4週に1回の筋肉内投与によりコルチゾール濃度を正常化させ、その効果は30ヵ月にわたり持続した。（p.26～27参照）
7. 副作用  
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、肝機能障害が報告されている。（p.59参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤は専用分散液で用時懸濁して用いる注射剤である。(p.7参照)

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材		
最適使用推進ガイドライン		
保険適用上の留意事項通知		

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

先端巨大症・下垂体性巨人症

医薬リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

クッシング病

1. 医薬リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
2. 国内での投与経験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。(「V. 5. (6)治療的使用」の項参照)

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査	医療従事者向け資材（適正使用のためのシグニフォーLAR 副作用マネジメントガイド）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症、クッシング病）
クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	患者向け資材（シグニフォーガイドブック、シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症、クッシング病）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
特定使用成績調査	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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

#### (2) 洋名

Signifor<sup>®</sup>LAR<sup>®</sup> kit for i.m. injection

#### (3) 名称の由来

Signifor : Significant binding to four receptors

LAR : long-acting release の略

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

パシレオチドパモ酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

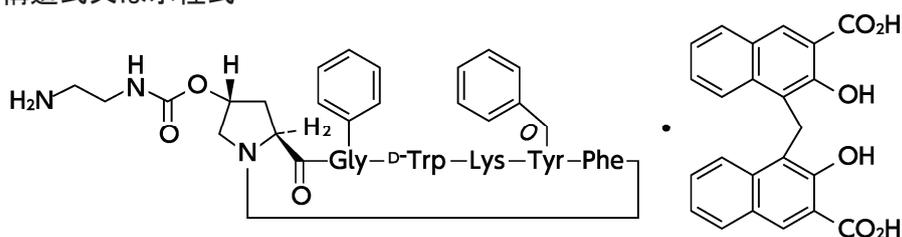
Pasireotide Pamoate (JAN)

pasireotide (r-INN)

#### (3) ステム (stem)

peptides and glycopeptides : -tide

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{58}H_{66}N_{10}O_9 \cdot C_{23}H_{16}O_6$

分子量 : 1435.58

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

Cyclo[-(4*R*)-4-(2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-D-tryptophyl-L-lysyl-4-*O*-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-]mono[4,4'-methylenebis(3-hydroxy-2-naphthoate)]

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 (治験番号) : SOM230

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～うすい黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

メタノールに溶けにくく、エタノール又はアセトンに極めて溶けにくく、水、2-プロパノール、1-オクタノール又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

パシレオチドパモ酸塩の溶解度 (25°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
メタノール	3.2
エタノール	0.6
アセトン	0.19
水	<0.0006
2-プロパノール	0.01
1-オクタノール	0.09
アセトニトリル	0.0006

##### (3) 吸湿性

吸湿性がある。

25.6°C/92%RHで約14%、80%RHで約11%の水分の吸収が認められた。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

非晶質の物質であるので、融点はない。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa1=10.2、pKa2=9.1

(25°C、0.15mol/L塩化カリウム水/ジオキサン混液溶液中)

##### (6) 分配係数

1-オクタノールにほとんど溶けないため、分配係数は測定されていない。

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D = -20.0 \sim -30.0^\circ$

[10mg/mLパシレオチドパモ酸塩のアセトニトリル/水混液 (3 : 2) 溶液]

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

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	-20°C	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート*袋	60ヵ月	60ヵ月まで安定
加速試験	5°C	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート*袋	6ヵ月	6ヵ月まで安定
	25°C/60%RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート*袋	6ヵ月	6ヵ月まで安定
苛酷試験	25°C/60%RH	無包装	1ヵ月	1ヵ月まで安定
	30°C/65%RH	無包装	1ヵ月	水分の増加が認められた
光安定性試験	—	無包装	120万lux・h ≥200W・h/m <sup>2</sup>	性状及び溶状（色調）に 変化が認められた

試験項目：性状、溶状、類縁物質、水分、含量等

\*ポリエチレン／ポリエチレンテレフタレート／アルミニウム／ポリエチレンテレフタレート

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

剤形の区別：専用分散液で用時懸濁して用いる注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観<sup>注)</sup>：

シグニフォーLAR 筋注用キット (10mg、20mg、30mg、40mg、60mg) の構成

a



b



c



- a. バイアル製剤 (パシレオチドとしてそれぞれ 12.5mg、24mg、36mg、48mg、72mg 含有) :  
有効成分を含む徐放性の粉末 (マイクロスフェア) を充填したバイアル
- b. 専用分散液 (2.25mL) : プレフィルドシリンジ
- c. バイアルアダプター

性状：バイアル内は、ごくうすい黄色～うすい黄色の粉末。

注) 本剤は調整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。専用分散液は2mLが投与できるよう0.25mL過量充填されている。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

シグニフォーLAR筋注用キット10mg

pH：約5.6

浸透圧比：約1.0 (生理食塩液に対する比)

シグニフォーLAR筋注用キット20mg

pH：約6.0

浸透圧比：約1.0 (生理食塩液に対する比)

シグニフォーLAR筋注用キット30mg

pH：約5.6

浸透圧比：約1.0 (生理食塩液に対する比)

シグニフォーLAR筋注用キット40mg

pH：約6.2

浸透圧比：約1.0 (生理食塩液に対する比)

シグニフォーLAR筋注用キット60mg

pH：約5.8

浸透圧比：約1.0 (生理食塩液に対する比)

注1) 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2) 本剤1バイアルを専用分散液で懸濁した後のろ液

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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
添加剤注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
	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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

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。

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分及び製剤由来の類縁物質である。

6. 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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### 調製法

- 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。
- 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。
- 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。
- 4) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

※調製方法の詳細は、「XIII. その他の関連資料」の項参照

### 溶解後の安定性

該当資料なし

本剤は専用分散液に懸濁後直ちに使用すること。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は通常、筋肉内投与で用いる製剤であり、配合変化試験は実施していない。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 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]

### (3) 予備容量

該当資料なし

#### (4) 容器の材質

##### [バイアル製剤]

バイアル : ガラス  
ゴム栓 : ブチルゴム  
キャップ : 金属 (アルミニウム)、プラ (PP)

##### [バイアルアダプター]

バイアルアダプター : プラ (PC)

##### [添付専用分散液]

シリンジ : ガラス、プラ (PP)  
ゴム栓 : ブチルゴム  
プランジャー : プラ (PP)  
キャップ : プラ (PP)

#### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

#### 12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

（解説）

#### ○先端巨大症・下垂体性巨人症

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相試験（C2305試験）、ソマトスタチンアナログ（SSA）前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（C2402試験）、薬物治療歴のない又は薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（C1202試験）において、本剤の有効性が示されたことに基づく。

#### ○クッシング病

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）において、本剤の有効性が示されたことに基づく。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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。

（解説）

5.1 下垂体性巨人症は脳性巨人症や染色体異常などによる高身長例と鑑別し、本剤の適応となる患者を適切に選択する必要があるため、下垂体性病変に由来することを十分に確認するため設定した。

5.2 本剤投与時の高血糖関連事象の発現率は、既存SSAと比べて高かったため、他のSSA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ため設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 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。

(解説)

###### 〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象としたC2305試験では、40mgを4週毎に筋肉内投与し、トラフ濃度が定常状態に達する3ヵ月後以降、60mgへの増量を可とした。既存SSAでコントロール不良な先端巨大症患者を対象としたC2402試験では、40mg又は60mgを4週毎に筋肉内投与した。いずれの試験も忍容性に問題がみられた場合には、いつでも20mgまで減量を可とした。この結果、いずれの試験でも本剤の優れた有効性と良好な安全性が示された。C2402試験の40mg群と60mg群の有効性の差はわずかであったため、薬物治療歴のない先端巨大症患者及び既存SSAでコントロール不良な先端巨大症患者のいずれに対しても、開始用量は40mgが適切と考えられた。

薬物治療歴のない又は薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内試験であるC1202試験では、20mg、40mg又は60mgを4週毎に筋肉内投与し、投与3ヵ月以降、20mg単位での増量を可とした。また、忍容性に問題がみられた場合には、いつでも20mgまで減量を可とした。日本人と外国人の薬物動態(PK)に明らかな民族差は認められず、本剤の曝露量はほぼ用量に比例して増加した。C1202試験のPKデータ、並びに母集団inhibitory Emax modelの薬物動態/薬力学(PK/PD)パラメータを用いて日本人患者での至適用量を考察したところ、本剤による奏効はGH及びIGF-Iのベースライン値に依存すると考えられるものの、本剤40mg以上の用量ではGH及びIGF-Iの最大抑制作用の約70%に達していると考えられ、日本人患者においても40mgが開始用量として適切と判断した。また、用量群別の有効性(GH及びIGF-Iの低下)に明らかな用量反応関係は認められなかったが、個々の患者では増量効果が確認された。安全性プロファイルは外国人と同様で、60mgまでの安全性が確認された。

以上の結果に基づき、先端巨大症・下垂体性巨人症に対する本剤の用法及び用量を設定した。

###### 〈クッシング病〉

クッシング病患者を対象としたG2304試験では、10mg又は30mgを4週毎に筋肉内投与し、平均尿中遊離コルチゾール(mUFC)がコントロールされておらず、かつ安全性に懸念がない場合は投与4ヵ月後以降に最大40mgまで増量を可とし、安全性に問題がある場合は5mgまで減量を可とした。この結果、有効性の主要評価項目である投与7ヵ月後の奏効率、及び主要な副次評価項目である投与4ヵ月後に増量した患者を非奏効とした場合の投与7ヵ月後の奏効率は、本剤10mg群と30mg群で同程度であったが、投与4ヵ月後までの高血糖関連事象や胆石症関連事象の発現率は30mg群が高かったことから、開始用量は10mgとした。また、投与4ヵ月後までのmUFC減少効果は30mg群がわずかに高かったこと、増量によって奏効した被験者が認められたこと、曝露量とmUFC正常化に正の関係が認められたことを踏まえ、患者の状態に応じて最高40mgまで増量可能とした。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### V. 5. (3) 用量反応探索試験の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 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〕

（解説）

###### 〈先端巨大症・下垂体性巨人症の場合〉

- 7.1 臨床試験では、以下の要領で患者の病態に応じて用量調節を行い、投与を継続した結果、本剤の有効性が示されている。
- ・ 本剤のトラフ濃度が定常状態に達する3ヵ月後以降に、成長ホルモン濃度及びIGF-I濃度により増量可能
  - ・ 忍容性に問題がみられた場合には20mg単位で減量可能
- 7.2 本剤の主要消失経路は胆汁排泄と考えられることから、肝機能障害患者を対象にパシレオチド二アスパラギン酸塩（以下、パシレオチドSC）（皮下注用製剤で国内未承認）を単回皮下投与したときのPKを検討したところ、健康成人と比べ、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者ではAUCinfがそれぞれ8%、60%及び79%増加し、Cmaxが7%、67%及び69%増加した。ピーク濃度の予測値を算出したところ、肝機能障害がない患者に本剤60mgを反復投与した場合25.8ng/mL、中等度の肝機能障害患者に本剤40mgを反復投与した場合28.8ng/mLで同程度であったことから、中等度の肝機能障害患者の最高用量は40mgが妥当と考えられた。中等度の肝機能障害患者では20mgから投与を開始し、増量は40mgまでとすること。なお、重度の肝機能障害患者は禁忌である。

##### Child-Pugh 分類

臨床所見・生化学検査	スコア		
	1	2	3
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0～3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8～3.5	<2.8
プロトロンビン活性値 (%)	>70	40～70	<40

総スコア	クラス	重症度
5～6	A	軽度
7～9	B	中等度
10～15	C	重度

日本肝臓研究会編：臨床・病理 原発性肝臓取扱い規約2009年6月（第5版補訂版）金原出版，15，2009

〈クッシング病の場合〉

- 7.3 G2304試験で忍容性が確認された本剤40mgを上限に増量可能とし、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により本剤の用量を適宜調整することとした。最高用量である40mgを投与しても改善がみられない場合には、本剤による治療効果が期待できないため、他の治療法への切替えを考慮することとした。
- 7.4 肝機能障害患者を対象にパシレオチドSCを単回皮下投与した時、健康成人と比べ、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者ではAUCinfがそれぞれ8%、60%及び79%増加し、Cmaxが7%、67%及び69%増加した。中等度肝機能障害患者に10及び20mgを投与したときのAUCは、肝機能正常者にそれぞれ16及び32mgを投与したときの曝露量に相当し、これらの曝露量はG2304試験で有効かつ忍容性が認められた。以上より、中等度の肝機能障害を有する患者の開始用量は10mgで、最高用量は20mgが妥当と考えられ、使用上の注意に設定した。なお、重度の肝機能障害患者は禁忌である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第I相	G1101 (国内)	健康成人 32例	単一施設 非盲検 用量漸増	PK 安全性	本剤10、20、40又は60mg、単回 筋肉内投与	◎
第I相	C2101 (海外)	健康成人 78例	単一施設 非盲検 用量漸増	PK 安全性	本剤10、20、30、40又は60mg、 単回筋肉内投与（全患者は本剤投 与の5~7日前にパシレオチドSC 300µg、単回皮下投与）	◎
第I相	C2110 (海外)	先端巨大症患者† 又は神経内分泌腫 瘍患者 85例（†40例）	多施設共同 非盲検 無作為化	安全性 PK PK/PD	本剤20、40又は60mg、28日に1 回、計3回/3ヵ月間筋肉内投与 （パシレオチドSCの投与経験の ない患者は、本剤投与の5日以上 前にパシレオチドSC300µg、単回 皮下投与）	◎
第I相	C2110E1 (海外)	先端巨大症患者† 又は神経内分泌腫 瘍患者 60例（†29例）	（C2110試験の 継続投与試験）	安全性 PK PK/PD	本剤20~60mg、28日に1回筋肉内 投与（有効性に応じ60mgまで増 量可） [継続投与期13ヵ月、継続投 与期2固定せず*]	◎
第I相	B2112 (海外)	健康成人 4例	単一施設 非盲検	PK マスバランス	[ <sup>14</sup> C]-パシレオチドSC600µg、 単回皮下投与	◎
第I相	B2113 (海外)	健康成人 158例	単一施設 二重盲検 無作為化 クロスオーバ ープラセボ及 び実薬対照	心臓 (QT間隔) への影響、 安全性	パート1（用量漸増） パシレオチドSC900、1200、 1500、1800、1950、2100µg/ 回又はプラセボ、1日2回5日間皮 下投与 パート2（3期クロスオーバー）パ シレオチドSC1950µg/回、1日2回 5日間皮下投与+モキシフロキサ シンプラセボ（MP）1カプセル、 単回経口投与； プラセボ、1日2回5日間皮下投与 +MP 1カプセル、単回経口投 与； プラセボ、1日2回5日間皮下投与 +モキシフロキサシン400mg、単 回経口投与	◎
第I相	B2114 (海外)	健康成人及び軽 度、中等度、又は重 度肝機能障害患者 34例	多施設 非盲検	肝機能障害 の影響	パシレオチド SC 600µg、単回皮 下投与	◎

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第 I 相	B2125 (海外)	健康成人 112例	単一施設 二重盲検 無作為化 クロスオーバー プラセボ及び 実薬対照	心臓 (QT間隔) への影響	(4期クロスオーバー) パシレオチドSC 1950µg/回、1日2 回5日間皮下投与+モキシフロキサ シンプラセボ (MP) 1錠、単回 経口投与； パシレオチドSC 600µg/回、1日2 回5日間皮下投与+MP 1錠、単回 経口投与； プラセボ、1日2回5日間皮下投与 +MP 1錠、単回経口投与； プラセボ、1日2回5日間皮下 投与+モキシフロキサシン 400mg、単回経口投与	◎
第 I 相	B2126 (海外)	健康成人及び軽 度、中等度、重度 腎機能障害、又は 末期腎不全患者 50例	多施設 非盲検	腎機能障害 の影響	パシレオチド SC 900µg、単回皮 下投与	◎
第 I 相	B2127 (海外)	健康成人 42例	単一施設 非盲検 クロスオーバー	ベラパミル との薬物相 互作用	パシレオチドSC 600µg皮下投与 (Day 1、Day 18)； ベラパミル240mg、1日1回経口投 与 (Day 15～21、絶食下又は食後 の2コホート)	◎
第 II 相	C1202 (国内)	先端巨大症又は下 垂体性巨人症患者 33例	多施設共同 非盲検 無作為化	有効性 安全性 PK PK/PD	コア期 (48週間) 本剤20、40、又は60mg、28日毎に 1回筋肉内投与 (投与3ヵ月以降、 有効性に応じ60mgまで増量可) <u>継続期*</u> コア期の有効性に応じ投与継続可	◎
第 III 相	C2305 (海外)	先端巨大症患者 358例	多施設共同 二重盲検 無作為化 実薬対照	有効性 安全性 PK PK/PD	コア期 (48週間) 本剤40mg又はオクトレオチド LAR 20mg、28日毎に1回筋肉内投 与 (投与3ヵ月以降、有効性に応 じ60mgまで増量可) <u>継続期*</u> コア期の有効性に応じ、投与薬を 継続又はクロスオーバー	◎
第 III 相	C2402 (海外)	先端巨大症患者 198例	多施設共同 投与薬非盲 検・被験薬用 量二重盲検 無作為化 実薬対照	有効性 安全性 PK PK/PD	コア期 (24週間) 本剤群：本剤40mg又は60mg (用 量二重盲検)、28日毎に1回筋肉 内投与 対照薬群：オクトレオチドLAR 30mg、28日毎に1回筋肉内投与、 又はランレオチド120mg、28日に 1回皮下投与 <u>継続期*</u> 本剤群のコア期での奏効例は盲検 下で投与継続可、開鍵後40mg群 の非奏効例は60mgに増量して投 与可； 対照薬群の非奏効例は本剤投与にク ロスオーバー可 (開始用量40mg、 有効性に応じ60mgに増量可)	◎
第 I 相	B2107 (海外)	健康成人 66例	単一施設 非盲検 用量漸増	糖代謝への 影響	パシレオチドSC 150、300、600、 900、1200、1500µgを1日1回、又 は300、600、900、1200、1500µg/ 回を1日2回8日間皮下投与	○

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第I相	B2124 (海外)	健康成人 90例	単一施設 非盲検 無作為化	血糖降下薬 併用の影響	パシレオチドSC 1200µg/日、1日2回7日間、単剤又は以下のいずれかの併用で皮下投与 ・メトホルミン1000mg/日、1日2回、6日間 (Day2～7) 経口投与 ・ナテグリニド180mg/日、1日3回、6日間 (Day2～7) 経口投与 ・ビルダグリプチン100mg/日、1日2回、6日間 (Day2～7) 経口投与 ・リラグルチド0.6mg、1日1回、6日間 (Day1～6) 皮下投与	○
第II相	B2216 (海外)	健康成人 45例	単一施設 二重盲検 無作為化	糖代謝への影響	パシレオチドSC 600、900、1200 µg/回を1日2回8日間皮下投与	○

パシレオチド SC：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）、オクトレオチド LAR：オクトレオチド徐放性筋注用製剤、ランレオチド：ランレオチド徐放性皮下注用製剤

◎：評価資料、○：参考資料

\* 中止基準への合致、開発中止、又は本剤市販まで継続可とされた。

### <クッシング病>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第III相	G2304 (国際共同)	クッシング病患者 150例うち日本人 11例	多施設共同 二重盲検 無作為化	有効性 安全性 PK PK/PD	コア期 (12ヵ月) 本剤10mg又は30mg、28日毎に1回筋肉内投与 (投与4ヵ月後以降必要に応じ40mgまで増量可) 継続期 (12ヵ月)* コア期に有効性が認められ、かつ忍容性に問題がない場合に移行	◎
第II相	B2208 (海外)	クッシング病患者 39例	多施設共同 非盲検 非無作為化 Simon2-stage	有効性 安全性 PK PK/PD	パシレオチドSC 600µg/回を1日2回皮下投与	○
第II相	B2208E1 (海外)	クッシング病患者 19例	(B2208試験の継続投与試験)	有効性 安全性 PK PK/PD	パシレオチドSC 600又は900µg/回を1日2回皮下投与	○
第III相	B2305 (海外)	クッシング病患者 162例	多施設共同 二重盲検 無作為化	有効性 安全性 PK PK/PD	パシレオチドSC 600又は900µg/回を1日2回皮下投与	○

パシレオチド SC：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）

◎：評価資料、○：参考資料

\* 継続期 12ヵ月後に本剤投与継続の臨床的ベネフィットがあると判断された被験者は、長期投与試験である B2412 試験での投与が可能となるまで投与継続可とされた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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)  
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 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)  
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) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### ① 国内第 I 相臨床試験 (G1101試験) <sup>8)</sup>

<試験デザイン> 単一施設、非盲検、用量漸増試験

<対象> 日本人健康成人32例 (各群8例)

<試験方法> 本剤10、20、40、又は60mgを単回筋肉内投与した。

<試験結果>

- ・ 治験薬との関連を否定できない有害事象 (副作用) は22/32例 (68.8%) に認められた。
- ・ 本剤投与後の食後血糖の最高値は、いずれの用量でも投与前と比べて増加した。また、本剤投与後の食後血糖の最高値のベースラインからの変化量 (平均値) は、用量増加に伴い増加する傾向が認められた。

#### ② 海外第 I 相臨床試験 (C2101試験、外国人のデータ) <sup>9)</sup>

<試験デザイン> 単一施設、非盲検、用量漸増試験

<対象> 外国人健康成人78例 (13コホート、各6例)

<試験方法> 1期 (Day 1) にはパシレオチド二アスパラギン酸塩 (パシレオチドSC) (皮下注用製剤で国内未承認) 300µgを単回皮下投与し、2期 (Day 5~7) には本剤10、20、30、40、又は60mgを単回筋肉内投与した。

<試験結果>

##### 1期 (パシレオチドSC投与期)

- ・ 副作用は45/78例 (57.7%) に認められた。
- ・ 投与中止に至った副作用は、下痢、浮動性めまい、筋肉痛、悪心、嘔吐が各1例に発現した。
- ・ 空腹時のインスリン減少及びグルカゴン減少を伴う空腹時血糖 (FPG) の増加が認められた。また、食後のインスリン増加とグルカゴン減少を伴う食後血糖値の増加が認められた。これらの変化は経時的に正常化する傾向が認められた。

##### 2期 (本剤投与期)

- ・ 副作用は62/74例 (83.8%) に発現した。
- ・ HbA1cがわずかに増加した。
- ・ 空腹時のインスリン減少及びグルカゴン減少を伴うFPGの増加が認められた。これらの変化は経時的に正常化する傾向がみられた。

#### ③ 海外第 I 相臨床試験 (C2110試験、外国人のデータ) <sup>10)</sup>

<試験デザイン> 多施設共同、非盲検、無作為化試験

<対象> 先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者、85例 (うち先端巨大症患者40例)

<試験方法> 組入れ基準に合致した患者 [77例 (うち先端巨大症患者35例)] を本剤20mg、40mg、及び60mg群に1:1:1の比で無作為化し、1ヵ月 (28日) 毎に1回、計3回筋肉内投与した。本試験前にパシレオチドSCの投与経験がない患者では、本剤投与前に同製剤300µgを単回皮下投与し、忍容性を確認した。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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)  
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 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)  
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。

<試験結果（先端巨大症患者）>

- ・副作用は、20mg群で4/10例（40.0%）、40mg群で6/12例（50.0%）、及び60mg群で7/13例（53.8%）に認められた。
- ・死亡例は認められなかった。
- ・重篤な副作用としては、60mg群の1/13例に糖尿病が発現した。
- ・投与中止に至った副作用は、20mg群の1/10例（10.0%）に認められ、糖尿病であった。

#### ④ 海外第 I 相臨床試験（C2110E1試験、外国人のデータ）<sup>11)</sup>

<試験デザイン>C2110試験の継続試験（多施設共同、非盲検）

<対象>先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者、60例（うち先端巨大症患者29例）

<試験方法>継続投与期1（E1期、3ヵ月間）とこれに続く継続投与期2（E2期、中止基準への合致、開発中止、又は本剤市販まで）で構成された。

- ・コア試験を完了した被験者は、任意で継続試験に参加し、E1期で1ヵ月（28日）毎に1回、3ヵ月間、本剤20、40、又は60mgの筋肉内投与を受けた。
- ・E1期を完了した患者は、治験担当医師の判断により、E2期でさらに投与を継続することが可能であった。
- ・用量は、有効性及び安全性に応じいつでも20mg単位での増減（最高60mg、最低20mg）が可能であった。
- ・治験薬投与を終了又は中止した患者では、治験薬最終投与日の56日後に安全性の追跡調査を実施することとした。

<試験結果（先端巨大症患者）>

- ・副作用は25/29例（86.2%）に認められた。
- ・死亡例は認められなかった。
- ・重篤な副作用は2/29例（6.9%）に発現し、1例が2型糖尿病、もう1例が腹痛、感染性胆嚢炎、及び胆石症であった。
- ・治験薬の投与中止に至った副作用は、洞性徐脈、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、浮動性めまいが各1例に認められた。

## 2) 薬力学的試験（糖代謝関連、外国人のデータ）

### ① 海外第 I 相臨床試験（B2107試験）<sup>12)</sup>

<試験デザイン>単一施設、非盲検、用量漸増試験

<対象>外国人の健康成人66例

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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。

＜試験方法＞以下の用量でパシレオチドSC（皮下注用製剤で国内未承認）を8日間投与したときの血糖、インスリン、グルカゴンプロファイルに対する影響を検討した。

コホート1：パシレオチドSC 150 $\mu$ g 1日1回  
コホート2：パシレオチドSC 150 $\mu$ g 1日2回  
コホート3：パシレオチドSC 300 $\mu$ g 1日1回  
コホート4：パシレオチドSC 300 $\mu$ g 1日2回  
コホート5：パシレオチドSC 600 $\mu$ g 1日1回  
コホート6：パシレオチドSC 450 $\mu$ g 1日2回  
コホート7：パシレオチドSC 900 $\mu$ g 1日1回  
コホート8：パシレオチドSC 600 $\mu$ g 1日2回  
コホート9：パシレオチドSC 1200 $\mu$ g 1日1回  
コホート10：パシレオチドSC 750 $\mu$ g 1日2回  
コホート11：パシレオチドSC 1500 $\mu$ g 1日1回

＜試験結果＞

空腹時の投与では、インスリン及びグルカゴンは減少し、血糖値は増加した。食後投与時のインスリンの減少は、空腹時投与時と比べて小さかった。また、Day 7のパシレオチドSC投与の血糖に対する影響は、Day 1と比べて小さかった。

## ② 海外第Ⅱ相臨床試験（B2216試験、外国人のデータ）<sup>13)</sup>

＜試験デザイン＞単一施設、無作為化、非盲検試験

＜対象＞外国人健康成人45例

＜試験方法＞パシレオチドSC（600、900、又は1200 $\mu$ g/回）を1日2回7日間（Day3 夕方～Day10朝）投与したときのインスリン分泌、肝臓/末梢組織におけるインスリン感受性への影響を、経口糖負荷試験、2段階高血糖クランプ試験、及び2段階インスリン抵抗性試験で評価した。

＜試験結果＞

パシレオチドSC投与により経口糖負荷後のインスリン分泌は抑制され、肝臓・末梢ともにインスリン感受性に影響は認められなかった。

## ③ 海外第Ⅰ相臨床試験（B2124試験、外国人のデータ）<sup>14)</sup>

＜試験デザイン＞単一施設、無作為化、非盲検試験

＜対象＞外国人健康成人90例（各群18例）

＜試験方法＞パシレオチドSC（600 $\mu$ g 1日2回7日間、Day 1～7）皮下投与の対照群と、当該パシレオチドSC投与と血糖降下薬のメトホルミン（500mgを1日2回、Day 2～7経口投与）、ナテグリニド（60mgを1日3回、Day 2～7経口投与）、ビルダグリプチン（50mgを1日2回、Day 2～7経口投与）、リラグルチド（0.6mgを1日1回、Day 1～6皮下投与）をそれぞれ併用した群で、パシレオチドSC投与開始前日、Day 1、及びDay 7に経口糖負荷試験を施行し、血糖値、血中インスリン値等を経時的に測定した。

＜試験結果＞

パシレオチドSC投与時の高血糖に対しては、DPP4阻害薬及びGLP-1受容体作動薬が有効である可能性が示された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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) QT/QTc評価試験

#### ① 海外第 I 相臨床試験 (B2113試験、外国人のデータ)<sup>15)</sup>

<試験デザイン> 単一施設、無作為化、二重盲検試験

<対象> 外国人の健康成人158例 (パート1: 55例、パート2: 103例)

<試験方法>

パート1: パシレオチドSC (皮下注用製剤で国内未承認) (900、1200、1500、1800、1950、又は2100 $\mu$ g/回) 又はプラセボを1日2回5日間皮下投与したときの最大耐容量 (MTD) を決定する (プラセボ対照、用量漸増)。

パート2: プラセボ又はパシレオチドSCをMTDで1日2回、5日間皮下投与したときのQTcFへの影響を、モキシフロキサシンのプラセボ又は400mgの単回経口投与と評価する (プラセボ及び実薬 [モキシフロキサシン塩酸塩] 対照、3期クロスオーバー)。

<試験結果>

##### パート1

- ・副作用は54/55例 (98.2%) に認められた。
- ・1日2回皮下投与によるMTDは1950 $\mu$ g/回と決定した。

##### パート2

- ・QTcF間隔は、プラセボ投与ではすべての検査時点でベースラインと比べて短縮したのに対し、SOM SC投与では複数の検査時点でベースラインと比べて延長した。QTcF間隔のベースラインからの平均変化量の、パシレオチドSC投与時とプラセボ投与時の差は、投与2時間後が17.5msecと最も大きかった。その差の95%信頼区間の上限は、投与1、1.5、及び2時間後で10msecを上回り、パシレオチドSCのMTD投与のQTcF間隔への影響を否定できなかった。
- ・副作用は、パシレオチドSC投与で86/88例 (97.7%)、モキシフロキサシン投与で42/83例 (50.6%)、プラセボ投与で41/84例 (48.8%) に認められた。

#### ② 海外第 I 相臨床試験 (B2125試験、外国人のデータ)<sup>16)</sup>

<試験デザイン> 単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬 [モキシフロキサシン塩酸塩] 対照、4期クロスオーバー試験

<対象> 外国人の健康成人112例

<試験方法> プラセボ、パシレオチドSC 600 $\mu$ g及び1950 $\mu$ gを1日2回5日間皮下投与<sup>†</sup>と、プラセボ又はモキシフロキサシン400mgを単回経口投与したときのQTcI間隔への影響を評価した。

<試験結果>

- ・QTcI間隔のベースラインからの平均変化量の、パシレオチドSC投与時とプラセボ投与時の差は、パシレオチドSC 600 $\mu$ g投与、1950 $\mu$ g投与とともに、投与2時間後に最大となり、その平均値 [90%信頼区間] は600 $\mu$ g投与で13.19 [11.38、15.01] msec、1950 $\mu$ g投与では16.12 [14.30、17.95] msecであった。その差の90%信頼区間の上限はすべての検査時点で10msecを上回り、パシレオチドSCのQTcI間隔への影響を否定できなかった。
- ・副作用は、全体で109/112例 (97.3%)、パシレオチドSC 600 $\mu$ g投与で101/105例 (96.2%)、1950 $\mu$ g投与で105/105例 (100%)、モキシフロキサシン投与で46/107例 (43.0%)、プラセボ投与で49/108例 (45.4%) に認められた。
- ・死亡は認められなかった。

<sup>†</sup>: パシレオチドSC (皮下注用製剤で国内未承認) 600 $\mu$ g及び1950 $\mu$ gを1日2回5日間皮下投与したときのC<sub>max</sub> (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、それぞれ24.3 $\pm$ 7.20及び80.6 $\pm$ 25.3ng/mLであり、本剤60mgを反復筋肉内投与したときの予想C<sub>max</sub>はパシレオチドSC 600 $\mu$ gのC<sub>max</sub>と同程度であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I (ソマトメジニン-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)  
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 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)  
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) 用量反応探索試験

#### 1) クッシング病患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（B2208試験、外国人のデータ）<sup>17)</sup>

目的：クッシング病患者におけるパシレオチド SC（皮下注用製剤で国内未承認）の短期間の有効性、安全性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化、Simon 2-stage	
実施国	フランス、ドイツ、イタリア、イギリス、米国	
対象	下垂体腺腫の外科的切除術適応の新規クッシング病患者及び下垂体への放射線照射歴のない下垂体切除後の持続性又は再発性クッシング病患者、39例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上で、試験登録前2ヵ月以内に2回測定したUFCがいずれもULNの2倍以上の患者</li> <li>・Karnofsky Performance Statusが60以上の患者</li> </ul>	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・異所性ACTH分泌、副腎腫瘍、結節性両側副腎過形成又は遺伝性的原因による高コルチゾール血症の患者</li> <li>・コントロール不良の糖尿病を有する患者</li> <li>・試験開始前8週間以内に長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けた患者</li> </ul>	
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本試験はSimonの2-stageデザインを適用しており、第1 stageで10例を組み入れ、投与15日後のmUFC正常化が2例以上に認められた場合に、第2 stageに移行し16例を組み入れることとした。</li> <li>・1日2回（朝9時及び夜9時）パシレオチドSC 600µgを15日間自己皮下投与した。</li> <li>・副作用により調節が必要な場合には、150µgずつの減量を可能とした。</li> </ul>	
主評価項目	投与15日後のmUFCの正常化（基準値範囲内）	
副次評価項目	血漿中ACTH濃度及び血清コルチゾール濃度等	
結果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要有効性解析対象における投与15日後にmUFCが正常化した患者の割合は17%（5/29例）であった。</li> <li>・投与15日後のmUFCは、主要有効性解析対象集団29例中22例（76%）でベースラインより減少し、7例（24%）で増加した。</li> <li>・主要有効性解析対象における血漿中ACTH濃度及び血清コルチゾール濃度の平均値はベースラインより低下した。</li> </ul>
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用は39例中34例（87%）に発現し、発現率が10%以上の事象は、下痢（43.6%）、高血糖（35.9%）、悪心（23.1%）、頭痛（17.9%）、腹痛（17.9%）、無力症（12.8%）、低血圧（12.8%）、疲労（10.3%）であった。</li> <li>・重篤な有害事象は、3例に認められ、2例が高血糖、1例は心関連事象であった。</li> <li>・死亡例は認められなかった。</li> <li>・投与中止に至った有害事象は、1例で高血糖であった。</li> </ul>

#### 2) クッシング病患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（B2208E1試験、外国人のデータ）<sup>18)</sup>

目的：B2208試験で臨床的ベネフィットが得られたクッシング病患者を対象にパシレオチドSC（皮下注用製剤で国内未承認）の長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化	
実施国	フランス、ドイツ、イタリア、イギリス、米国	
対象	B2208試験を完了し、臨床的ベネフィットがみられたクッシング病患者、19例	

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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。

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ B2208試験でパシレオチドSCが15日間投与され、mUFCが正常化した、又はパシレオチドSC投与による顕著な臨床的ベネフィットが得られていると治験責任（分担）医師が判断した患者</li> <li>・ B2208試験でパシレオチドSC投与期間中に安全性及び忍容性の懸念がなかった患者</li> </ul>	
試験方法	パシレオチドSC 600µg 1日2回投与を継続した。mUFCの増加を認めた場合900µg 1日2回への増量を可能とした。副作用が発現した場合には、150µgずつ減量することを可能とした。	
主評価項目	投与6ヵ月後の正常化（基準値範囲内）	
副次評価項目	長期反復投与時の安全性等	
結果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与6ヵ月後のmUFC正常化率は22.2%（4/18例、95%信頼区間：6.4%、47.6%）であった。6例（33.3%）はmUFCの減少はみられたものの正常化には達しなかった。8例はmUFC非減少であったが、8例中7例は投与6ヵ月後より前に試験を中止したため非減少として取り扱われた。</li> <li>・ 投与6ヵ月後の血清コルチゾール及び血漿中ACTHの平均値はB2208試験のベースラインと比べて低下を維持した。</li> </ul>
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 19例全例に有害事象が発現した。主な有害事象は下痢（68.4%）、悪心（63.2%）、高血糖（57.9%）、腹痛（47.4%）であった。</li> <li>・ Grade 4の有害事象は2例に認められ、GGT増加、2型糖尿病が各1例であった。いずれも治験薬と関係ありと判断された。</li> <li>・ 死亡例は認められなかった。</li> <li>・ 投与中止に至った有害事象は、2型糖尿病（1例）であった。別の1例が検査値異常（HbA1c及び血糖値の上昇）により投与中止となった。</li> </ul>

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### 1) 先端巨大症・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）<sup>1)</sup>

目的：先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象として、本剤の有効性、安全性、及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を検討した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化
実施国	日本
対象	薬物治療歴のない又は12週間以上のSSA又はドパミン作動薬による前治療でコントロール不良な先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者、33例
主な登録基準	18歳以上で、次のa又はbのいずれかに合致する患者： a. 以下のすべての基準に合致する薬物治療歴のない先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者 ・75g経口ブドウ糖負荷試験後の最低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2時間以内に測定した5ポイントのGHの平均値が5μg/Lを超える患者 ・IGF-Iが性別・年齢別の基準値上限を超える患者 ・下垂体手術を1回以上受けたことがあるが、薬物治療歴のない患者、又は、MRIで描出可能な下垂体腺腫を有し、なおかつ下垂体手術を拒否するか、下垂体手術が禁忌である新規患者 b. SSA又はドパミン作動薬による治療を12週間以上行っても、以下の両基準に合致するコントロール不良な先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者 ・2時間以内に測定した5ポイントのGHの平均値が2.5μg/Lを超える患者 ・IGF-Iが性別・年齢別の基準値上限の1.3倍を超える患者
主な除外基準	・実施中の薬物治療ではコントロール不良な先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者のうち、以下に該当する場合。これらの患者はGH受容体拮抗薬による治療を開始する前に、必ず最低12週間の長時間作用型SSA又はドパミン作動薬による治療を受けていなければならないこと。 －Visit 1（スクリーニング）前8週間にドパミン作動薬の投与を受けていた患者 －Visit 1前4週間に長時間作用型SSAの投与を受けていた患者 －Visit 1前8週間にGH受容体拮抗薬による治療を受けていた患者 ・Visit 1前3年以内に下垂体への放射線照射を受けたことがある患者

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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。

試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期（28日以内）、コア期（12ヵ月間）、及び継続期（中止基準への合致、開発中止、又は本剤市販まで）で構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング期評価で組入れ基準に合致した患者を、20mg、40mg、又は60mg群に1:1:1の比で無作為化した〔前治療（SSA、ドパミン作動薬、GH受容体拮抗薬）の有無により層別化〕。</li> <li>コア期には、本剤20、40、又は60mgを、1ヵ月（28日）毎に12ヵ月間、筋肉内投与した。Month 3（4回目投与）及びMonth 7（8回目投与）に、1時点前の有効性評価でGHが2.5µg/L以上及び/又はIGF-Iが高値の場合は、20mg単位での増量（最高60mgまで）を可とした。</li> <li>継続期は、コア期終了時に奏効例と判定された被験者の投与継続を可とした。また、非奏効例と判定された患者も、治験責任（分担）医師がクリニカルベネフィットがあると判断した場合には、投与継続を可とした。</li> <li>コア期及び継続期のいつでも、忍容性に応じ20mg単位での減量を可とした。</li> <li>治験薬投与を終了又は中止した患者では、治験薬最終投与日の56日後に安全性の追跡調査を実施することとした。</li> </ul>	
主要評価項目	全患者（全用量群併合）での投与3ヵ月後の奏効率（「GHが2.5µg/L未満」及び「IGF-Iが正常値」の両基準を達成した患者の割合）	
副次評価項目	用量群別の投与3ヵ月後の奏効率、投与3ヵ月後のGHが2.5µg/L未満の患者の割合、投与3ヵ月後のIGF-Iが正常値の患者の割合、腫瘍体積のベースラインからの変化量等	
結果 （データ カット オフ：2015 年4月）	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与3ヵ月後の奏効率（90%信頼区間）は18.2%（8.2%、32.8%）であった。</li> <li>用量群別の投与3ヵ月後の奏効率（95%信頼区間）は、20mg、40mg、及び60mg群（各群11例）でそれぞれ9.1%（0.2%、41.3%）、36.4%（10.9%、69.2%）、及び9.1%（0.2%、41.3%）であった。</li> <li>投与3ヵ月後のGHが2.5µg/L未満の患者の割合及びIGF-Iが正常値の患者の割合は、それぞれ30.3%（95%信頼区間：15.6%、48.7%）及び24.2%（95%信頼区間：11.1%、42.3%）であった。</li> <li>3ヵ月毎の投与12ヵ月後までの全患者（用量群併合）での奏効率は、投与3ヵ月後から大きな変動なく維持された。投与12ヵ月後の奏効率は、15.2%（95%信頼区間：5.1%、31.9%）であった。</li> <li>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±標準偏差は、<math>-6.17 \pm 39.9\%</math>（評価例数29例）であった（追加解析）。</li> </ul>
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は、コア期、全投与期でそれぞれ28/33例（84.8%）、30/33例（90.9%）に認められた。</li> <li>全投与期で発現率が10%以上の副作用は、コア期、全投与期でそれぞれ高血糖（42.4%、45.5%）、糖尿病（24.2%、24.2%）、胆石症（12.1%、15.2%）、耐糖能障害（12.1%、12.1%）であった。心電図QT延長は（6.1%、6.1%）にみられた。</li> <li>死亡例は認められなかった。</li> <li>コア期で2例以上に発現した重篤な副作用は、高血糖3例（9.1%）、糖尿病2例（6.1%）であった。</li> <li>コア期中、3例（9.1%）が副作用により投与を中止した。その内容は20mg群で糖尿病（グレード3<sup>††</sup>）、肝機能検査異常（グレード2<sup>††</sup>）、40mg群で高血糖（グレード3<sup>††</sup>）であった。高血糖以外は、最終観察日まで消失した。</li> </ul> <p>††：重症度（グレード）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。</p>

注）本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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) 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) <sup>6,7)</sup>

目的：クッシング病患者を対象として、本剤の有効性、安全性、及び薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) を検討した。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化
実施国	日本、米国、イタリア、ベルギー、中国、カナダ、フランス、ドイツ、ポーランド、トルコ、ブラジル、インド、ペルー、スペイン、アルゼンチン、オランダ、ロシア、タイ、イギリス
対象	ACTH依存性クッシング病と確定診断され、スクリーニング時の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患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除術不適応の新規患者、150例うち日本人11例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上で、Karnofsky Performance Statusが60以上の患者</li> <li>新たにクッシング病と診断された患者は、下垂体手術が適応とならない場合のみ組入れ可能とする</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去6ヵ月以内にミトタンが投与された患者</li> <li>10年以内に下垂体への放射線照射歴がある患者</li> <li>血糖コントロールが不良な糖尿病患者 (HbA1c 8%超)</li> <li>トルサード ド ボワントの危険因子を有する患者</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は、コア期 (12ヵ月) 及び継続期 (12ヵ月) で構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤10mg群又は30mg群に1:1の比で無作為化した [スクリーニング時のmUFC (ULNの1.5倍以上2倍未満、2倍以上5倍以下) で層別化]。</li> <li>コア期は、開始用量を10mg又は30mgとして1ヵ月 (28日) 毎に1回筋肉内投与した。投与4、7、9ヵ月後にmUFCがコントロールされておらず、かつ安全性に懸念がない場合は最大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。</li> <li>継続期は、コア期終了時の評価で、有効性 (mUFCがULN以下、又はULN以下ではないが治験責任 (分担) 医師が臨床的ベネフィットがあると判断) が認められ、かつ忍容性に問題がない患者を移行可能とした。継続期では3ヵ月に1回mUFCを評価し、3ヵ月以上投与後もmUFCがコントロールされておらず、かつ安全性に懸念がない場合は最大40mgまで増量可とし、安全性に問題がある場合は必要に応じて5mgに達するまで減量した。</li> </ul>
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 (mUFCがULN以下であった患者の割合)
副次評価項目	<p>主要副次評価項目：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</p> <p>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及び血漿中ACTH濃度、クッシング病の臨床徴候、腫瘍体積等</p>
結果 (データ カット オフ：2015 年11月)	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>主要評価項目である投与7ヵ月後の奏効率は、10mg群41.9% (31/74例、95%信頼区間：30.51%、53.94%)、30mg群40.8% (31/76例、95%信頼区間：29.65%、52.67%) であった。</li> <li>主要副次評価項目である投与4ヵ月後に増量した患者を非奏効とした場合の投与7ヵ月後の奏効率は、10mg群28.4% (21/74例、95%信頼区間：18.50%、40.05%)、30mg群31.6% (24/76例、95%信頼区間：21.39%、43.25%) であった。</li> <li>主要評価項目及び主要副次評価項目の解析で、いずれの群も95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である15%を超え、本剤10mg及び30mgの有効性が確認された。</li> <li>投与4ヵ月後に増量した患者は10mg群31例、30mg群28例で、そのうち投与7ヵ月後の奏効例はそれぞれ10例及び7例であり、本剤増量後に奏効した患者が認められた。</li> <li>mUFC中央値は、いずれの群も投与1ヵ月後には減少が認められ、投与4ヵ月後までは10mg群に比べて30mg群で減少幅が大きかった。mUFCのベースラインからの変化量の平均値±標準偏差 (評価例数) は、投与7ヵ月後で10mg群<math>-192.4 \pm 271.59</math> nmol/24hours (57例)、30mg群<math>-234.3 \pm 362.86</math> nmol/24hours (67例)、投与12ヵ月後でそれぞれ<math>-195.1 \pm 282.46</math> nmol/24hours (50例) 及び<math>-247.6 \pm 387.05</math> nmol/24hours (54例) であった。</li> </ul>

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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)  
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 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)  
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。

結果 (データ カットオフ：2015 年11月)	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与12ヵ月後に認められたmUFCのベースラインからの減少は、投与30ヵ月後まで維持された。</li> <li>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±標準偏差（評価例数）は、10mg群-22.4±34.66%（35例）、30mg群-16.8±36.32%（38例）であった。</li> <li>血清コルチゾール濃度及び血漿中ACTH濃度はいずれの群も投与1ヵ月後に減少が認められ、投与12ヵ月後までベースラインと比べて低値で推移した。</li> <li>高血圧、体重増加等のクッシング病の臨床徴候に改善が認められた。</li> </ul>
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は、150例中140例（93.3%）に認められた。主な副作用は高血糖70例（46.7%）、下痢48例（32.0%）、胆石症47例（31.3%）、糖尿病31例（20.7%）等であった。</li> <li>Grade 3又は4の副作用発現率は34.7%（52例）であった。</li> <li>死亡例は30mg群で2例（心肺不全及び肺動脈血栓症）認められたが、本剤との関連はなしと判断された。</li> <li>投与中止に至った有害事象の発現率は12.7%（19例）で、2例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、糖尿病（4例）、胆石症、高血糖（各3例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2例）であった。</li> <li>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。</li> </ul>

### 3) クッシング病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（B2305試験、外国人のデータ）<sup>19,20)</sup>

目的：クッシング病患者を対象として、パシレオチドSC（皮下注用製剤で国内未承認）の有効性、安全性及び薬物動態（PK）／薬力学（PD）を検討した。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化
実施国	ベルギー、ブラジル、中国、ドイツ、フランス、イタリア、米国等
対象	下垂体切除後の持続性/再発性又は下垂体腺腫の外科的切除不適な新規クッシング病患者、162例
主な登録基準	18歳以上で、クッシング病と確定診断されたmUFCがULNの1.5倍以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>10年以内に下垂体への放射線照射歴がある患者</li> <li>過去6ヵ月以内にミトタンが投与された患者</li> <li>HbA1cが8%を超える患者</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>本試験は、コア期（12ヵ月）、及び継続期で構成された。</li> <li>コア期では、患者はパシレオチドSC 600µg群（82例）又は900µg群（80例）に無作為化された。</li> <li>開始用量をそれぞれパシレオチドSC 600µg 1日2回又は900µg 1日2回とし、盲検下で3ヵ月間投与した。</li> <li>投与3ヵ月後のmUFCがULNの2倍以下又はベースラインのmUFC以下の患者は、さらに3ヵ月間、盲検下で同量のパシレオチドSCを投与することとした。</li> <li>それ以外の患者は、非盲検下でパシレオチドSCを増量（600µg群は900µg 1日2回に、900µg群は1200µg 1日2回に増量）し、3ヵ月間継続した。</li> <li>投与6ヵ月後に、すべての患者を対象に開鍵し、パシレオチドSCの投与をさらに6ヵ月間継続した。</li> <li>投与6ヵ月後から12ヵ月後まで、治療効果が維持できない場合は、1回投与量を300µgずつ、最大1200µg 1日2回投与まで増量可能とした。</li> <li>投与12ヵ月後までパシレオチドSCの忍容性が認められ、且つ投与12ヵ月後のmUFCがULN以下の患者、又は臨床的ベネフィットが認められる患者は、継続期に移行できることとした。</li> </ul>

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジニン-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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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。

主評価項目	投与6ヵ月後の奏効率（投与3ヵ月後に増量せず、投与6ヵ月後にmUFCがULN以下となった患者の割合）
副次評価項目	投与12ヵ月後までの奏効率、血漿中ACTH濃度及び血清コルチゾール濃度、クッシング病の臨床徴候、腫瘍体積、安全性等
結果	有効性
	安全性

・投与3ヵ月後に増量しなかった患者の投与6ヵ月後の奏効率（95%信頼区間）は、600μg群15%（7%、22%）、900μg群26%（17%、36%）であった。

・投与6ヵ月後の奏効率（95%信頼区間）は、600μg群16%（8%、24%）、900μg群29%（19%、39%）であった。

・投与12ヵ月後の奏効率（95%信頼区間）は、600μg群13%（6%、21%）、900μg群25%（16%、35%）であった。

・いずれの用量群もいずれの評価時点でも、血清コルチゾール、血漿中ACTHの平均値は、試験期間を通してベースラインからの低下がみられた。

・いずれの用量群もmUFCの減少に伴って、クッシング病の臨床徴候の改善がみられた。

・ベースライン時点で下垂体腫瘍のMRI測定が可能であった75例（46%）のうち、投与12ヵ月後の腫瘍体積の変化率の平均（95%信頼区間）は、600μg群で-9.1%（-46.3、28.0）、900μg群で-43.8%（-68.4、-19.2）であった。

・有害事象の発現率は98.1%（159/162例）であった。

・発現率の高かった副作用（全体で30%以上）は、下痢（55.6%）、悪心（48.1%）、高血糖（38.9%）、胆石症（31.5%）であった。Grade3/4の高血糖は11.7%、糖尿病は8.6%であった。

・試験期間中の死亡例はなかった。

注）本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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) 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、外国人のデータ）<sup>2,3)</sup>

目的：薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象に、本剤投与時とオクトレオチドLAR投与時の有効性及び安全性等を比較した。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照
実施国	イタリア、ドイツ、スペイン、米国、コロンビア、ロシア、ベルギー、ハンガリー、ポーランド、韓国、アルゼンチン、ギリシャ、スウェーデン、デンマーク、ノルウェー、フランス、カナダ、台湾、メキシコ、イスラエル、中国、オランダ、イギリス、トルコ、ブラジル、チェコ、スイス
対象	薬物治療歴のない先端巨大症患者、358例 (注：有効性及び安全性の解析は、重大なGCP違反のあった22例を除外し、336例を対象とした。)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18歳以上で、以下の両基準を満たす下垂体腫瘍による先端巨大症患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>経口ブドウ糖負荷試験後のGHの最低値が1<math>\mu</math>g/L未満に抑制されない、又は投与前2時間以内の5回のGH測定値の平均が5<math>\mu</math>g/Lを超える</li> <li>IGF-Iが年齢及び性別の基準値上限を超える（高値）</li> </ul> </li> <li>先端巨大症に対する薬物治療歴がない患者。下垂体手術歴もない新規患者は、MRIで描出可能な下垂体腫瘍を有し、かつ患者が手術を拒否した場合又は手術が禁忌である場合に組入れ可とした。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>オクトレオチド、ランレオチド、又はドパミン受容体拮抗薬を投与中である又は過去に投与歴がある患者。ただし、無作為化の4日以上前の、効果予測以外の目的でのオクトレオチド皮下注用剤の単回投与又は短時間作用型ドパミン受容体拮抗薬の単回投与は、組入れ可とした。</li> <li>Visit 1前10年以内に下垂体への放射線照射を受けたことがある患者</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期（28日以内）、コア期（12ヵ月）、及び継続期（中止基準への合致、Month 26、又は本剤市販まで）で構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>コア期開始時（Month 0）に、下垂体手術歴の有無を層別因子として、本剤群又はオクトレオチドLAR群に1:1の比で無作為化した。</li> <li>本剤は40mg、オクトレオチドLARは20mgの用量で、二重盲検下にて28日毎に1回筋肉内投与した*。</li> </ul> <p>コア期終了後、継続期（任意参加）では、Month 12での有効性評価結果に基づく治験責任（分担）医師判断により、Month 13（14回目投与）から、コア期と同じ治験薬を継続、又はコア期と異なる治験薬（本剤40mg、オクトレオチドLAR 20mg）にクロスオーバーした。</p> <p><b>増量基準</b> 以下の増量可能visitに、1時点前の有効性評価でGHが2.5<math>\mu</math>g/L以上及び/又はIGF-Iが基準値上限を超える場合、本剤は20mg単位（最高60mgまで）、オクトレオチドLARは10mg単位（最高30mgまで）で増量可とした。 [増量可能visit] －コア期：Month 3（4回目投与）、Month 7（8回目投与） －継続期でコア期の治験薬を継続する患者：いつでも可能 －継続期でクロスオーバーする患者：Month 17（クロスオーバー後の投与5回目）又はMonth 20（クロスオーバー後の投与8回目）</p> <p><b>減量基準</b> 忍容性に応じいつでも、本剤は20mg単位、オクトレオチドLARは10mg単位で減量可とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Month 25までは盲検下とし、Month 26に開鍵した。投与薬がオクトレオチドLARであった患者では、その時点で本試験は終了とした。</li> <li>コア期、継続期ともに、治験薬投与を終了又は中止した患者は、治験薬最終投与日の56日後に安全性の追跡調査を実施することとした。</li> </ul> <p>* 治験実施計画書改訂4の前に継続期に参加した患者には、本剤を非盲検下で投与した。継続期は当初、コア期での本剤群の奏効例及びオクトレオチドLAR群での非奏効例を対象に、非盲検下で本剤を投与する計画であった。しかし、治験実施計画書の改訂4でデザインを変更し、コア期での有効性に基づく治験責任（分担）医師判断により、コア期と同じ治験薬を継続、又はコア期と異なる治験薬にクロスオーバーし、盲検下で投与することとした。</p>
主要評価項目	投与12ヵ月後の奏効率 (「GHが2.5 $\mu$ g/L未満」及び「IGF-Iが正常値」の両基準を達成した患者の割合)
副次評価項目	投与12ヵ月後のGHが2.5 $\mu$ g/L未満の患者の割合、投与12ヵ月後のIGF-Iが正常値の患者の割合、投与12ヵ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化等

<p>結果 (データ カットオ フ：2011 年12月)</p>	<p>有効性</p>	<p><u>コア期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与12ヵ月後の奏効率 (95%信頼区間) は、本剤群 (n=165) で31.5% (24.5%、39.2%) 及びオクトレオチドLAR群 (n=171) で18.1% (12.7%、24.7%) であり、オクトレオチドLAR群と比べ本剤群で有意に高く (p=0.004、層別因子で調整した両側Cochran-Mantel-Haenszel検定)、本剤群のオクトレオチドLAR群に対するオッズ比は2.134 (95%信頼区間：1.277、3.566) であった。</li> <li>投与12ヵ月後のGHが2.5µg/L未満の患者の割合 (95%信頼区間) は、本剤群で49.7% (41.8%、57.6%) 及びオクトレオチドLAR群で50.9% (43.1%、58.6%) であり、両群で大きな差はなかった。</li> <li>投与12ヵ月後のIGF-Iが正常値の患者の割合 (95%信頼区間) は、本剤群で39.4% (31.9%、47.3%) 及びオクトレオチドLAR群で22.8% (16.7%、29.8%) であり、オクトレオチドLAR群に比べ本剤群で高かった。</li> <li>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±標準偏差、本剤群で-38.9±21.61%及びオクトレオチドLAR群で-36.9±23.65%であり、両群で減少したが、減少量や減少率に大きな差はなかった。</li> </ul> <p><u>クロスオーバー前†</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>コア期の投与開始から25ヵ月後までの奏効率は、いずれの評価時点も、オクトレオチドLAR群と比べて本剤群で高かった。</li> <li>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は本剤群で-51.2%、オクトレオチドLAR群で-54.7%であった。</li> </ul> <p><u>クロスオーバー後‡</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>切替えた治験薬の投与開始から12ヵ月後の奏効率 (95%信頼区間) は、オクトレオチドLAR→本剤群で17.7% (10.0%、27.9%)、本剤→オクトレオチドLAR群で0%であり、オクトレオチドLAR→本剤群の方が高かった。</li> <li>切替えた治験薬の投与開始から12ヵ月後の、GHが2.5µg/L未満の患者の割合 (95%信頼区間) は、オクトレオチドLAR→本剤群で44.3% (33.1%、55.9%) 及び本剤→オクトレオチドLAR群で24.2% (11.1%、42.3%)、IGF-Iが正常値の患者の割合 (95%信頼区間) は、それぞれ27.8% (18.3%、39.1%) 及び6.1% (0.7%、20.2%) であった。</li> </ul> <p>継続期ベースライン (コア期での投与12ヵ月後) から切替えた治験薬の投与12ヵ月後の腫瘍体積の変化率の平均±標準偏差は、オクトレオチドLAR→本剤群で-25.0±25.39%、本剤→オクトレオチドLAR群で-19.3±28.29%であった。</p> <p>†: 継続期にコア期と同じ薬剤を投与した患者のデータ ‡: 継続期にクロスオーバーした患者のクロスオーバー後の薬剤投与開始後のデータ</p>
	<p>安全性</p>	<p><u>コア期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は、本剤群で136/167例 (81.4%) 及びオクトレオチドLAR群で129/169例 (76.3%) に認められた。</li> <li>2例以上に認められた重篤な副作用は、本剤群では糖尿病及び胆石症 (各2例) であり、オクトレオチドLAR群では認められなかった。</li> <li>2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、本剤群では高血糖 (2例) であり、オクトレオチドLAR群では認められなかった。</li> </ul> <p><u>クロスオーバー前</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は、本剤群で144/167例 (86.2%) 及びオクトレオチドLAR群で129/169例 (76.3%) に認められた。</li> <li>本剤群で発現率が10%以上の副作用は、下痢 (32.9%)、高血糖 (29.3%)、胆石症 (28.7%)、糖尿病 (19.8%)、脱毛症 (16.8%)、腹痛 (12.6%)、腹部膨満 (10.2%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (10.2%) であった。</li> <li>重篤な副作用は、本剤群15.6%、オクトレオチドLAR群10.1%に発現した。2例以上に認められた重篤な副作用は、本剤群で胆石症 (4例)、糖尿病 (3例)、胆嚢炎、急性胆嚢炎 (各2例)、オクトレオチドLAR群で胆石症 (2例) であった。</li> <li>投与中止に至った副作用は、本剤群で5.4%、オクトレオチドLAR群で4.1%に認められた。2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、本剤群で糖尿病、高血糖 (各2例) であり、オクトレオチドLAR群では認められなかった。</li> </ul> <p><u>クロスオーバー後</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用は、オクトレオチドLAR→本剤群で61/79例 (77.2%)、本剤→オクトレオチドLAR群で21/33例 (63.6%) に認められた。</li> <li>オクトレオチドLAR→本剤群で発現率が10%以上の副作用は、高血糖 (27.8%)、胆石症 (22.8%)、下痢 (17.7%)、糖尿病 (16.5%) であった。</li> <li>2例以上に認められた重篤な副作用は、オクトレオチドLAR→本剤群で胆石症 (2例) であり、オクトレオチドLAR→本剤群では認められなかった。</li> <li>投与中止に至った副作用は、オクトレオチドLAR→本剤群で13/79例 (16.5%)、本剤→オクトレオチドLAR群では認められなかった。オクトレオチドLAR→本剤群で2例以上に認められた投与中止に至った副作用は、糖尿病 (4例)、グリコヘモグロビン増加 (3例)、高血糖 (2例) であった。</li> </ul>

5) 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、外国人のデータ）<sup>4,5)</sup>

目的：オクトレオチド徐放性筋注用製剤（LAR）又はランレオチドによる薬物前治療でコントロール不良な先端巨大症患者を対象に、本剤40mg及び60mg投与時とオクトレオチドLAR 30mg又はランレオチド120mg投与時の有効性及び安全性等を比較した。

試験デザイン	多施設共同、投与薬非盲検・被験薬用量二重盲検、無作為化、実薬対照
実施国	イタリア、ドイツ、ベルギー、ブラジル、コロンビア、イスラエル、ノルウェー、ポーランド、スペイン、トルコ、フランス、イギリス、ロシア、ルーマニア、サウジアラビア、アルゼンチン、米国、カナダ
対象	6ヵ月以上のSSA前治療でコントロール不良な先端巨大症患者、198例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18歳以上で、スクリーニング（Visit 1）の6ヵ月以上前に、最大推奨用量であるオクトレオチドLAR 30mg又はランレオチド120mgを24週間以上継続して単独投与されたが、コントロール不良であった先端巨大症患者（以下の両基準を満たす場合） <ul style="list-style-type: none"> <li>－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</li> <li>－IGF-Iが性別及び年齢別の基準値上限の1.3倍を超える</li> </ul> </li> <li>・微小又は巨大下垂体腺腫を有する患者（下垂体手術歴のある患者も組入れ可）</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組入れ前にパシレオチド投与を受けたことがある患者</li> <li>・スクリーニング前8週間以内にGH受容体拮抗薬又はドパミン作動薬が併用された患者</li> <li>・スクリーニング前10年以内に下垂体への放射線照射を受けたことがある患者</li> </ul>
試験方法	<p>本試験は、スクリーニング期（4週間）、コア期（24週間）、及び継続期（中止基準への合致又は本剤市販まで）で構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング期の評価で組入れ基準に合致した患者を、薬物前治療（オクトレオチドLAR、ランレオチド）及びスクリーニングでのGHレベル（2.5～10µg/L、10µg/L超）を層別因子として、本剤40mg群、60mg群、又は薬物前治療の継続投与群（対照群）に1:1:1の比で無作為化した。</li> <li>・投与薬〔本剤（筋肉内投与）、オクトレオチドLAR（筋肉内投与）、又はランレオチド（皮下投与）〕は非盲検とした。</li> <li>・本剤は40mg及び60mg、オクトレオチドLARは30mg、ランレオチドは120mgの用量で、二重盲検下にて28日毎に1回投与した。忍容性に依りつつも、本剤は20mg単位、オクトレオチドLARは10mg単位、ランレオチドは30mg単位で減量可とした。</li> <li>・コア期の終了時に以下に該当する患者は、継続期に移行し、本剤投与継続可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>－コア期に本剤群であり、奏効が認められた患者：用量盲検下での投与継続</li> <li>－コア期に本剤群であり、コントロール不良な患者：治験責任（分担）医師判断により、非盲検下で本剤60mgを投与</li> <li>－コア期にオクトレオチドLAR又はランレオチド投与で、コントロール不良な患者：非盲検下で本剤40mgを投与（3回投与後にコントロール不良な場合60mgに増量可）</li> </ul> </li> <li>・コア期、継続期ともに、治験薬投与を終了又は中止した患者は、治験薬最終投与日の56日後に安全性の追跡調査を実施することとした。</li> </ul>
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-Iが正常値」の両基準を達成した患者の割合）
副次評価項目	投与24週後のIGF-Iが正常値の患者の割合、投与24週後のGHが2.5µg/L未満の患者の割合、投与24週後の腫瘍体積のベースラインからの変化等

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジニン-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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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。

結果 (データ カットオフ：2013 年6月)	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与24週後の奏効率（95%信頼区間）は、本剤40mg群（n=65）で15.4%（7.63%、26.48%）、本剤60mg群（n=65）で20.0%（11.10%、31.77%）、対照群（n=68）で0%（0%、5.28%）であり、本剤40mg群及び60mg群の奏効率は、いずれも対照群と比べて有意に高かった（それぞれ<math>p=0.0006</math>及び<math>p&lt;0.0001</math>、Weighted Simes法に基づいて調整した）。</li> <li>・投与24週後のIGF-Iが正常値の患者の割合（95%信頼区間）は、本剤40mg群で24.6%（14.77%、36.87%）、本剤60mg群で26.2%（16.03%、38.54%）、対照群で0%（0%、5.28%）であり、本剤40mg群及び60mg群の当該割合は、いずれも対照群と比べて有意に高かった（それぞれ<math>p=0.0006</math>及び<math>p&lt;0.0001</math>、Weighted Simes法に基づいて調整した）。</li> <li>・投与24週後のGHが2.5<math>\mu</math>g/L未満の患者の割合（95%信頼区間）は、本剤40mg群35.4%（23.92%、48.23%）、60mg群43.1%（30.85%、55.96%）、対照群13.2%（6.23%、23.64%）であった。</li> <li>・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<math>\pm</math>標準偏差は、本剤40mg群（n=42）で<math>-14.38\pm 18.781\%</math>、60mg群（n=37）で<math>-9.45\pm 17.280\%</math>、対照群（n=36）で<math>-2.04\pm 14.968\%</math>であった。</li> </ul>
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用は、本剤40mg群で45/63例（71.4%）、60mg群で46/62例（74.2%）、及び対照群で29/66例（43.9%）に認められた。</li> <li>・本剤群で発現率が10%以上の副作用は、高血糖（40mg：33.3%、60mg：29.0%、以下同順）、糖尿病（19.0%、25.8%）、下痢（11.1%、19.4%）、胆石症（9.5%、11.3%）であった。</li> <li>・コア期中又は最終投与後56日以内に死亡例は認められなかった。</li> <li>・重篤な副作用は、本剤40mg群で貧血、高血糖、及び血中ブドウ糖増加（各1例）、本剤60mg群で高血糖（1例）が認められた。</li> <li>・投与中止に至った副作用は、本剤40mg群で高血糖及び糖尿病（各1例）、本剤60mg群で高血糖（3例）、糖尿病（1例）であった。</li> </ul>

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

先端巨大症・下垂体性巨人症

追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施中。

クッシング病

承認条件により、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（全例調査）を実施中。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。

## (7) その他

### 心電図に対する影響

健康成人（112例）に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）600 $\mu$ g及び1,950 $\mu$ gを1日2回5日間皮下投与したとき<sup>注</sup>、QTcI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%信頼区間〕はそれぞれ13.19〔11.38, 15.01〕及び16.12〔14.30, 17.95〕msecであった（外国人のデータ）。

注) パシレオチド二アスパラギン酸塩600 $\mu$ g及び1,950 $\mu$ gを1日2回5日間皮下投与したときのCmax（平均値±標準偏差）は、それぞれ24.3±7.20及び80.6±25.3ng/mLであり、本剤60mgを反復筋肉内投与したときの予想Cmaxはパシレオチド二アスパラギン酸塩600 $\mu$ gのCmaxと同程度であった。（「V. 5. (2). 3). ② 海外第 I 相臨床試験（B2125試験、外国人のデータ）」の項参照）

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジニン-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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ソマトスタチン（ソマトトロピン放出抑制因子）、オクトレオチド、ランレオチド

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位

成長ホルモン（GH）や副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）を産生する下垂体腺腫細胞では、ソマトスタチン受容体（sstr）の発現が認められ、パシレオチドはそのsstrに結合して過剰なホルモンの分泌を抑制すると考えられている。

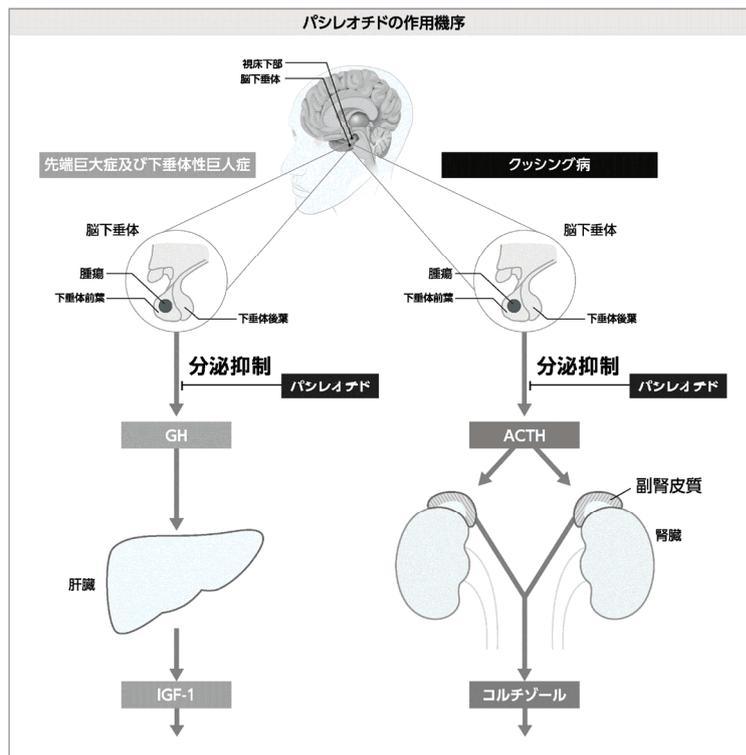
##### 2) 作用機序

通常、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）が発現している。ソマトスタチン受容体サブタイプに対するパシレオチドの結合親和性（IC<sub>50</sub>値）は、sstr1で9.3±0.1nM、sstr2で1.0±0.1nM、sstr3で1.5±0.3nM、sstr4で>100nM、sstr5で0.16±0.01nM（平均値±標準誤差）であり、sstr1、2、3及び5に対し高い親和性を示す<sup>21)</sup>。

sstrはG蛋白質共役受容体であり、その活性化によりcAMP産生が阻害され、GH等のホルモン分泌が抑制される<sup>22)</sup>。

GHはインスリン様成長因子-I（IGF-I）分泌を制御するホルモンであり、GH低下により肝臓におけるIGF-I産生が低下する。本剤は、複数のsstrサブタイプへの結合を介してGH及びIGF-Iの分泌を抑制することにより、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する治療効果が期待される<sup>22)</sup>。

また、クッシング病患者から採取されたACTH産生下垂体腺腫細胞ではsstr5の発現レベルが高いこと<sup>23)</sup>、sstr2に親和性の高いオクトレオチドはクッシング病に対して十分な効果を示さないこと<sup>24)</sup>から、クッシング病の病因である下垂体腺腫からのACTH過剰分泌にはsstr5が重要な役割を担っていると考えられている。本剤は、sstr5への親和性が最も高く、主にsstr5への結合を介してACTHの分泌を抑制することにより、クッシング病に対する治療効果が期待される。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) SSTRに対する作用 (*in vitro*)

#### ① ヒトsstrサブタイプに対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

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倍の高い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	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
SRIF-14 <sup>a)</sup>	0.93±0.12	0.15±0.02	0.56±0.17	1.5±0.4	0.29±0.04
オクトレオチド	280±80	0.38±0.08	7.1±1.4	>1000	6.3±1.0
パシレオチド	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>100	0.16±0.01

競合リガンド結合に対する阻害活性のIC<sub>50</sub> (nmol/L) の平均値±標準誤差 (n=3~7)

a: ソマトスタチン [ソマトトロピン放出抑制因子 (SRIF)] -14

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結合親和性を検討した。sstrリガンドには [<sup>125</sup>I]Tyr<sup>11</sup>-SRIF-14を用いた。

#### 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*)<sup>25)</sup>

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一リン酸 (cAMP) の産生阻害を指標として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倍の高い機能活性を示した。

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	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4 <sup>a)</sup>	sstr5
SRIF-14 <sup>a)</sup>	1.80 ± 1.20	0.24 ± 0.06	0.30 ± 0.13	0.39 ± 0.15	0.32 ± 0.23
オクトレオチド	>1000	0.06 ± 0.02	7.40 ± 3.5	>1000	87 ± 66
パシレオチド	32 ± 13	0.39 ± 0.09	0.70 ± 0.22	>1000	0.55 ± 0.12

50%有効濃度 (nmol/L) の平均値±標準誤差 (n=3~5)

a: ソマトスタチン [ソマトトロピン放出抑制因子 (SRIF)] -14

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 (EC<sub>50</sub>) を算出した。

#### ③ マウスAtT20細胞を用いた検討 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

自然発現するソマトスタチン受容体 (sstr) に対するパシレオチドの結合親和性及び機能活性を、マウス下垂体由来のAtT20細胞 (マウス下垂体癌細胞株) を用いて検討した。

##### i) マウスAtT20細胞のsstrに対する結合親和性<sup>26)</sup>

パシレオチドはsstr5及びsstr2に対して高い親和性を示し、sstr5に対する親和性はより高かった。パシレオチドはsstr5に対し、対照のSRIF-14及びオクトレオチドよりそれぞれ約0.7及び0.8 log単位高い親和性を示したが、sstr2に対しては、それぞれ約1及び0.6 log単位低かった。

AtT20細胞のsstrに対する結合親和性

リガンド	n	[ <sup>125</sup> I]LTT-SRIF-28 (sstr5) pK <sub>d</sub>	[ <sup>125</sup> I]Tyr <sup>3</sup> -octreotide (sstr2) pK <sub>d</sub>
SRIF-14 <sup>a)</sup>	3	9.02 – 0.05	9.87 – 0.09
オクトレオチド	3	8.92 – 0.03	9.44 – 0.07
パシレオチド	8	9.74 – 0.08	8.84 – 0.10

pK<sub>d</sub> : 平均値 – 標準誤差 (–log M)

a : ソマトスタチン [ソマトトロピン放出抑制因子 (SRIF)] -14

方法 : AtT20細胞のホモジネートに[<sup>125</sup>I]LTT-SRIF-28 (sstr5結合標識用) 又は[<sup>125</sup>I]Tyr<sup>3</sup>-オクトレオチド (sstr2結合標識用) を添加し、各濃度のパシレオチドと1時間インキュベートして結合親和性を検討した。

ii) マウスAtT20細胞におけるアゴニスト作用<sup>26)</sup>

パシレオチドは[<sup>35</sup>S]GTPγSの結合を濃度依存的に増加させ、その作用はSRIF-14及びオクトレオチドよりも1.5 log程度強かった。

AtT20細胞マイクロソーム標品への[<sup>35</sup>S]GTPγS結合に対する影響

リガンド	n	pEC50 (–log M)	E <sub>max</sub> (%)
SRIF-14 <sup>a)</sup>	3	6.72 – 0.12	79.0 – 4.3
オクトレオチド	3	6.77 – 0.07	72.5 – 2.0
パシレオチド	13	8.20 – 0.08	59.8 – 1.7

pEC50 : 50%有効濃度の負対数値及びE<sub>max</sub> (最大効果) (%) : 平均値 – 標準誤差

a : ソマトスタチン [ソマトトロピン放出抑制因子 (SRIF)] -14

方法 : AtT20細胞からマイクロソーム標品を調整し、受容体オートラジオグラフィー及び[<sup>35</sup>S]GTPγS結合試験を実施した。

iii) マウスAtT20細胞におけるcAMP産生阻害作用<sup>26)</sup>

パシレオチドは、SRIF-14及びオクトレオチドと同様、フォルスコリン刺激性cAMP産生を濃度依存的に阻害し、阻害作用の最大効果 (E<sub>max</sub>) は各処置群で同程度であった。50%有効濃度の負対数値 (pEC50) はパシレオチドで最も高く、効力が最も高かった。

AtT20細胞のフォルスコリン刺激cAMP産生に対する阻害作用

リガンド	n	pEC50 (–log M)	E <sub>max</sub> (%)
SRIF-14 <sup>a)</sup>	5	9.33 ± 0.17	60 ± 5
オクトレオチド	5	8.97 ± 0.06	58 ± 3
パシレオチド	5	9.52 ± 0.15	64 ± 2

pEC50 (50%有効濃度の負対数値) 及びE<sub>max</sub> (最大効果) (%) : 平均値±標準誤差 (n=5)

a : ソマトスタチン [ソマトトロピン放出抑制因子 (SRIF)] -14

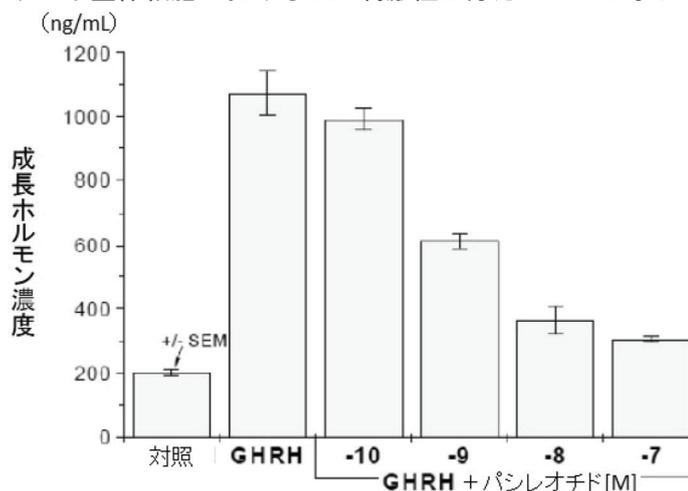
方法 : AtT20細胞をフォルスコリンで刺激し、産生されるcAMPを、[<sup>3</sup>H]アデニンプレラベリング法により測定した。

## 2) GH等分泌抑制作用

### ①初代培養ラット下垂体細胞におけるGH分泌抑制作用 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

パシレオチドは、初代培養ラット下垂体細胞における成長ホルモン刺激ホルモン (GHRH) 刺激によるGH分泌を抑制した ( $IC_{50}=0.4\pm 0.1\text{nmol/L}$ )。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  $1.3\pm 0.2\text{M}$  及び  $1.5\pm 0.3\text{M}$  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。

初代培養ラット下垂体細胞におけるGHRH刺激性GH分泌のパシレオチドによる抑制



平均値±標準誤差 (n=5)  
GHRH: 成長ホルモン刺激ホルモン

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、GHRH 0.3nmol/L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により測定した。

### ②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)<sup>21,27)</sup>

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ほぼ同等であった。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が非常に弱かったが (それぞれ44分の1及び37分の1)、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倍強かった。

ラットにおける各種ペプチドホルモンの血漿中濃度に対する影響

化合物		基礎 GH ID <sub>50</sub> 1時間後	基礎 GH ID <sub>50</sub> 6時間後	刺激下インスリン ID <sub>50</sub> 1時間後	刺激下グルカゴン ID <sub>50</sub> 1時間後	刺激下ガストリン ID <sub>50</sub> 1時間後
オクトレオチド	平均値	0.13	23.7	84.4	1.69	25.7
	n	22	6	8	6	6
	SEM	0.11-0.16	16.9-33.2	62.8-113.6	1.43-2.00	15.5-42.6
パシレオチド	平均値	0.22	5.5	0.83	74.00	949.0
	n	3	2	3	2	2
	SEM	0.12-0.4	4.6、6.6	0.70-0.99	62、88	600、1500

n=2の場合は各実験の値を記載、単位:  $\mu\text{g/kg}$  (皮下投与)

GH: 成長ホルモン、ID<sub>50</sub>: 50%阻害濃度、SEM: 標準誤差 (範囲)

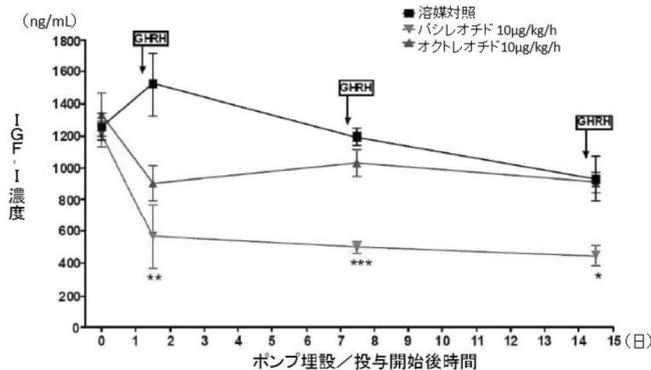
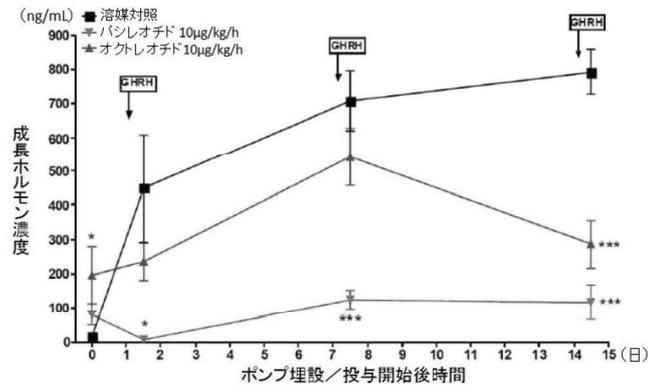
方法: 雄性Sprague-Dawleyラットを麻酔し、オクトレオチド又はパシレオチドを皮下投与した。1時間後又は6時間後に断頭採血 (GH、ガストリン測定用) 又は門脈採血 (インスリン、グルカゴン測定用) を行った。インスリン、グルカゴン、及びガストリンの分泌は、それぞれグルコース、インスリン、及びシメチジンにより刺激した。血漿中ホルモン濃度はいずれも放射免疫測定法 (RIA) により測定した。

③持続皮下投与による基礎GH分泌、GHRH刺激性GH分泌、及びIGF-I分泌に対する作用（ラット）<sup>28)</sup>

GHRH投与により溶媒対照群の血漿中GH濃度は著しく上昇し、パシレオチド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。一方、オクトレオチド投与で有意な抑制がみられたのは14日後のみであった。

IGF-I分泌に対しても同様に、パシレオチドはオクトレオチドよりも強力かつ持続的に抑制した。

ラットにおけるGHRH刺激性GH及びIGF-I分泌に対する作用



平均値±標準誤差（各群n=6）

GHRH：成長ホルモン刺激ホルモン

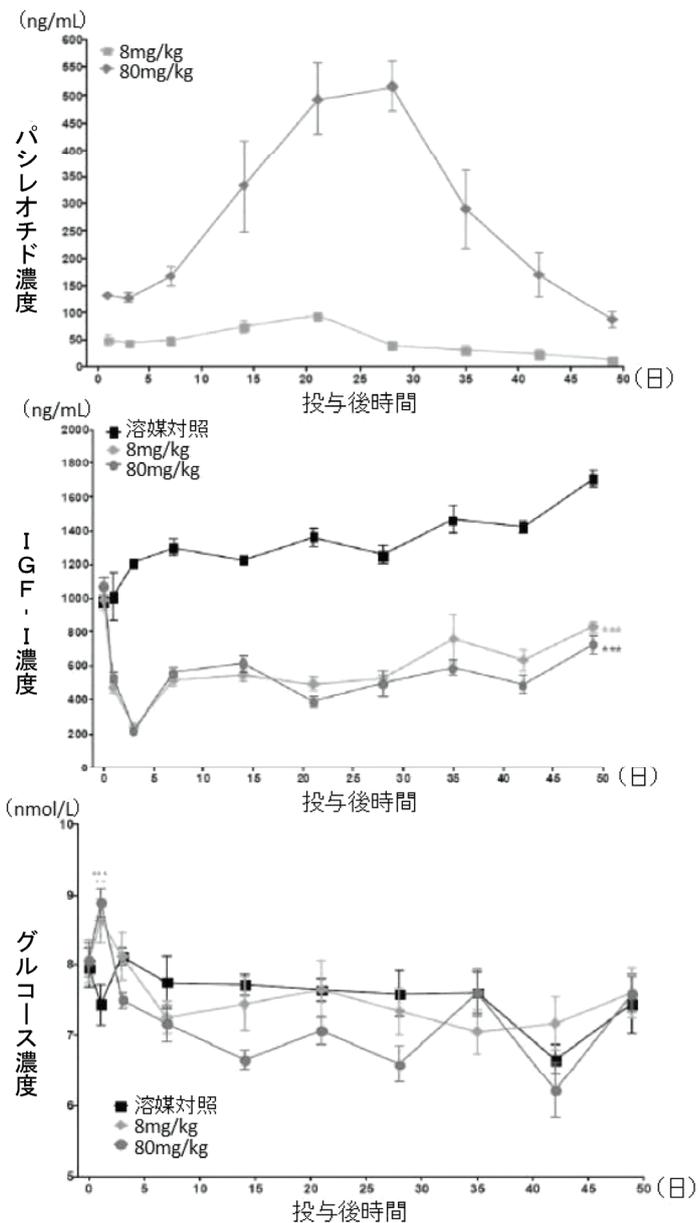
方法：雄性Lewisラットで、浸透圧ミニポンプを用いた持続投与（0.5μL/hで14日間送達）による検討を行った。被験化合物又は溶媒をポンプに充填し、ラット背部皮下に埋め込んだ。ポンプを埋め込む1、7、及び14日後のGHRH（5μg/mL）を静脈内投与し、投与直前及び投与10分後に舌下採血を行い、血漿中GH及びIGF-I濃度をRIA又はELISA法で測定した。

④パシレオチド徐放性製剤を皮下投与したときの血漿中グルコース、IGF-I、及びパシレオチド濃度（ラット）<sup>28)</sup>

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、血漿中IGF-I濃度は投与3日後に溶媒対照群の25%まで低下して最小値を示し、以降は対照群の約50%までの低下が持続し、安定した抑制が認められた。用量の違いにより血漿中パシレオチド濃度に大きな差がみられたにもかかわらず、IGF-I抑制作用はほぼ同等であった。

なお、血漿中グルコース濃度は、1日目にわずかな上昇が認められたことを除き、試験期間を通して有意な変化はなかった。（「IX. 1. (3)その他の薬理試験」の項参照）

ラットにパシレオチド徐放性製剤を単回皮下投与したときの  
血漿中パシレオチド、IGF-I、及びグルコース濃度



平均値±標準誤差 (各群n=6)

方法：雄性Lewisラットにパシレオチド徐放性製剤を8及び80mg/kgの用量で皮下投与し、経時的に血漿中グルコース、IGF-I、及びパシレオチド濃度を測定した。血中グルコース濃度はAccu-Check®compact (RocheDiagnostics) により測定し、IGF-I及びパシレオチド濃度は酵素結合免疫測定法 (ELISA) 法又は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定した。

⑤血漿中GH、インスリン、及びグルカゴン濃度に対する影響（サル）<sup>29)</sup>

GH分泌に対する50%阻害濃度（ID<sub>50</sub>）はパシレオチドとオクトレオチドで同等であったが、インスリン及びグルカゴンに対するID<sub>50</sub>値はオクトレオチドより高かった。GH分泌に対するパシレオチドのID<sub>50</sub>値は、グルカゴン分泌及びインスリン分泌に対するID<sub>50</sub>値よりも低値で、GHに対する選択性がみられた。

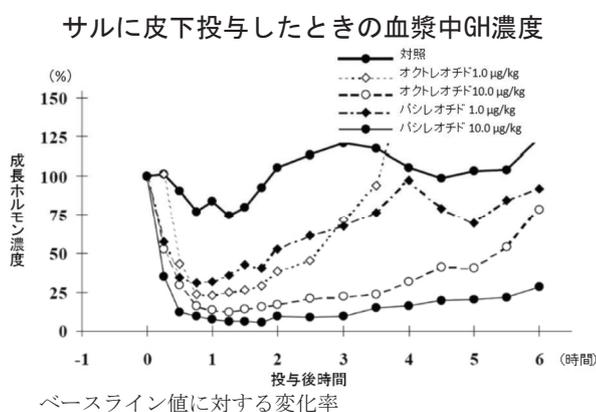
なお、血漿中グルコース濃度は、ラットとは対照的に、パシレオチド又はオクトレオチドの投与後1～2時間で低下傾向がみられ、ピーク時の低下率は14%程度であった。

サルに皮下投与したときの GH、グルカゴン、及びインスリン分泌阻害作用

化合物	GH	インスリン	グルカゴン
オクトレオチド	0.40	1.70	0.12
パシレオチド	0.50	10.50	6.20

50%阻害濃度（μg/kg）

GH：成長ホルモン



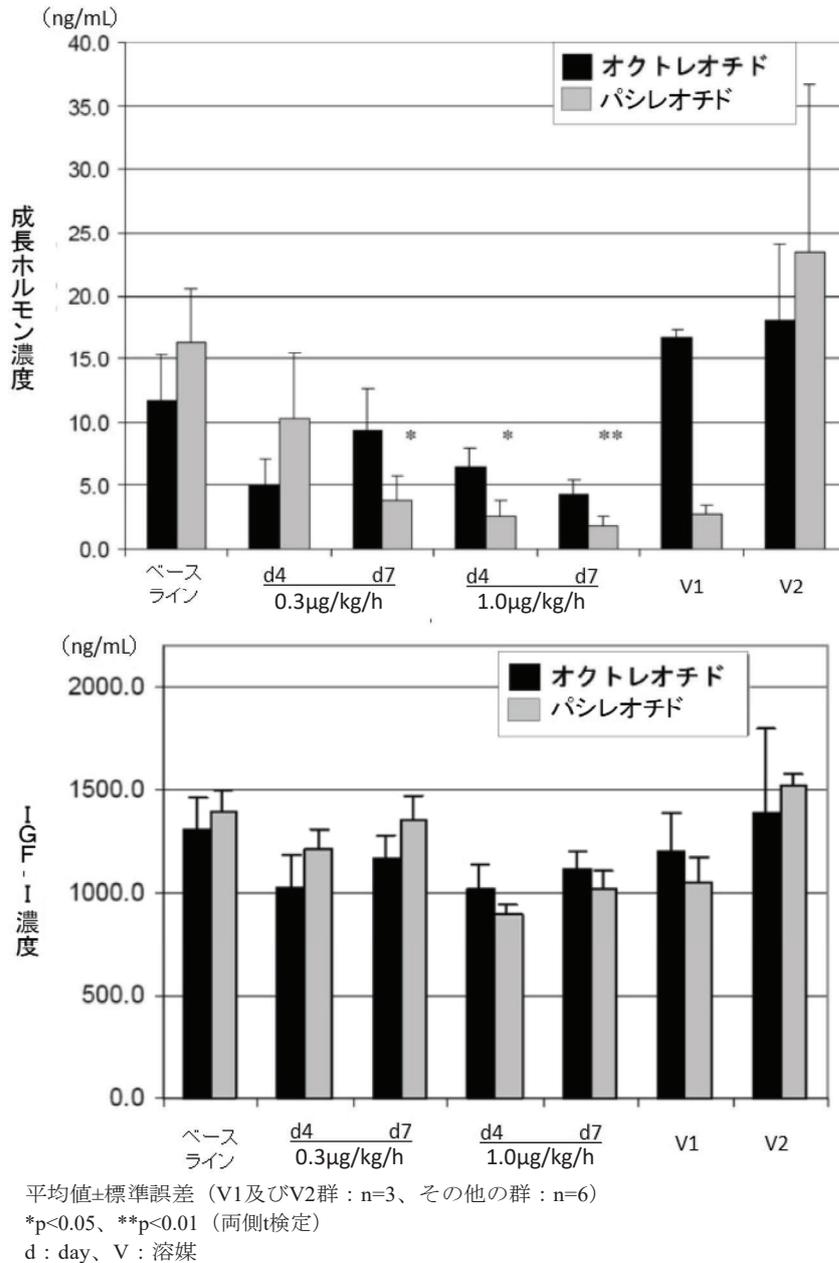
方法：アカゲザルにパシレオチド及びオクトレオチドを皮下投与し、血漿中のGH、グルカゴン及びインスリン基礎分泌、及び血漿中グルコース濃度に対する影響を比較した。投与後30分から2時間までの各ホルモンの血漿中濃度をベースライン値に対する変化率（%）で表し、ID<sub>50</sub>（μg/kg）を算出した。

⑥持続投与したときの血中ホルモン基礎分泌に対する作用（サル）<sup>30)</sup>

パシレオチドは血漿中GH濃度を用量依存的かつ著明に低下させ、その作用は投与終了後も持続した。一方、オクトレオチド投与後にみられたGH低下作用は一過性で、パシレオチド投与後と比較して明らかに軽度であった。ただし、インスリン刺激によって分泌されたGHに対しては、パシレオチドとオクトレオチドは同程度の抑制を示した（ピーク値で有意差なし）。パシレオチドの高用量投与群（1.0μg/kg/h）では、基礎IGF-I濃度にも統計学的に有意な低下が認められたが、オクトレオチドでは有意な低下はみられなかった。

血漿中インスリン及びグルカゴン濃度は、パシレオチド及びオクトレオチドのいずれの投与中にも明らかな影響を受けなかった。血漿中インスリン濃度は、オクトレオチド投与終了後に増加したが、パシレオチド投与終了後に変化はなかった。なお、グルコース濃度には、いずれの投与によってもベースライン値を上回る増加は認められなかった。

サルに持続投与したときの血漿中GH及びIGF-I濃度



方法: カニクイザルにパシレオチド又はオクトレオチド各2用量 (0.3及び1.0µg/kg/h) を皮下浸透圧ミニポンプを用いて持続投与し、Day4及びDay7に採血した。血漿中GH及びIGF-1濃度はRIA法で測定した。Day7にはインスリン (0.1IU/kg) を投与した30分後に採血した。7日間クロスオーバー法で行い、第1期終了後に溶媒 (V1又はV2) を持続投与した。

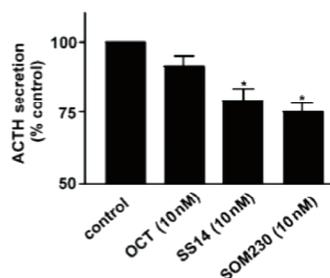
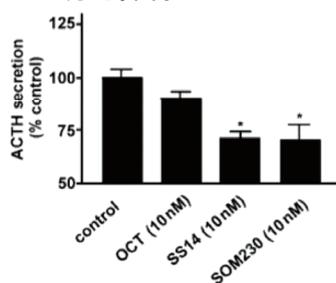
### 3) ACTH等分泌抑制作用

#### ①初代培養ヒト下垂体腺腫細胞及びマウスAtT20細胞における検討 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

初代培養ヒト下垂体腺腫細胞及びマウスAtT20細胞を用いて、パシレオチド、オクトレオチド及びSRIF-14のACTH分泌に対する作用を経時的に検討した。いずれの細胞においても、パシレオチド及びSRIF-14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。AtT20細胞におけるパシレオチドのACTH分泌抑制作用のIC<sub>50</sub>値は0.2nMであった。

初代培養ヒト下垂体腺腫細胞における AtT20 細胞におけるACTH 分泌抑制

ACTH 分泌抑制



\* p<0.01 vs. control (Newman-Keuls検定)  
 平均値±標準誤差 (各群n=4)

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マウスAtT20細胞を用い、オクトレオチド (OCT)、SRIF-14 (SS14) 及びパシレオチド (SOM230) 存在下 (いずれも濃度は10nM) 又は非存在下 (control) で、4、24又は72時間培養し、培養液中のACTH量を測定した。

②副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン刺激によるACTH及びコルチコステロン分泌に対する抑制作用 (ラット) <sup>31)</sup>

副腎皮質ホルモン放出ホルモン (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 $\mu$ g/kgの投与量で、ACTH分泌をそれぞれ45 $\pm$ 3%及び51 $\pm$ 2%抑制し (p=0.015)、コルチコステロン分泌をそれぞれ43 $\pm$ 5% (p<0.05) 及び27 $\pm$ 16% (p>0.05) 抑制した。一方、オクトレオチド (投与量10 $\mu$ g/kg) 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。

ラットに静脈内投与した時のACTH及びコルチコステロン分泌に対する抑制作用

投与群 <sup>a)</sup>	ACTH <sup>b)</sup> (ng/min/mL <sup>-1</sup> )	コルチコステロン <sup>b)</sup> ( $\mu$ g/min/mL <sup>-1</sup> )
溶媒対照	20.18 $\pm$ 3.20	36.87 $\pm$ 4.37
パシレオチド 1 $\mu$ g/kg	23.23 $\pm$ 7.23	30.41 $\pm$ 4.21
パシレオチド 3 $\mu$ g/kg	11.00 $\pm$ 1.46*	21.14 $\pm$ 1.80*
パシレオチド 10 $\mu$ g/kg	9.86 $\pm$ 1.03*	26.85 $\pm$ 5.68
オクトレオチド 10 $\mu$ 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)

a: いずれの群もCRH 0.5 $\mu$ g/kgを投与

b: 血漿中濃度の曲線下面積を示す (平均値±標準誤差、パシレオチド及びオクトレオチド: n=7、溶媒対照: n=8)

方法：雄性Sprague-Dawleyラットに生理食塩水 (溶媒対照)、パシレオチド (1、3、10 $\mu$ g/kg)、又はオクトレオチド (10 $\mu$ g/kg) を静脈内投与し、1時間後にCRH 0.5 $\mu$ 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血漿中濃度の曲線下面積を算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>動物データ<sup>28)</sup>

ラットにパシレオチド徐放性製剤を8又は80mg/kgの用量で皮下投与したとき、いずれの用量でも投与3日後に血漿中IGF-I濃度は溶媒対照群の25%まで低下して最小値を示し、対照群の約50%までの低下が28日間以上持続した。（「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

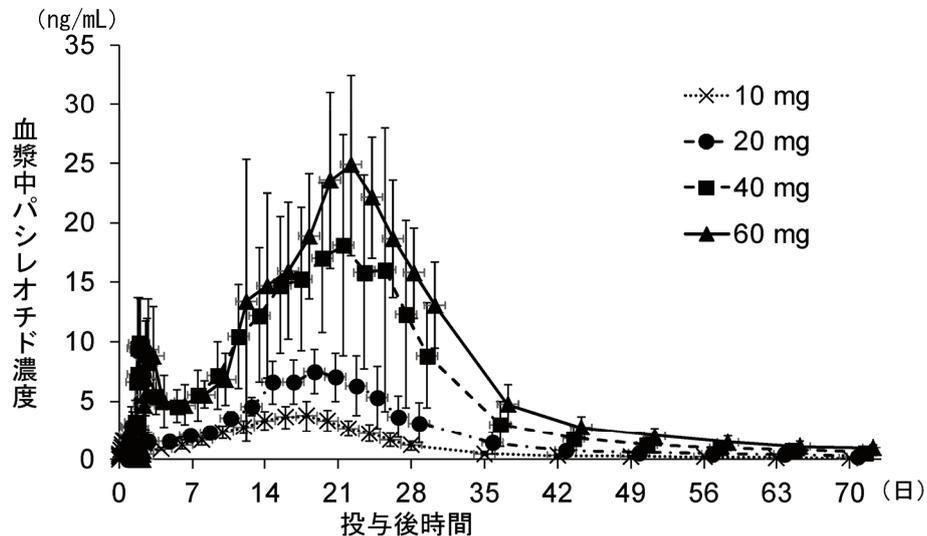
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における単回投与（G1101試験）<sup>8)</sup>

日本人の健康成人（32例）に本剤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Cmaxに達し、その後約12～18日間の半減期で消失した。Cmax及びAUCはほぼ用量に比例して増加した。

日本人健康成人に本剤10mg、20mg、40mg及び60mgを単回筋肉内投与したときの血漿中濃度推移



(各群n=8、平均値±標準偏差)

日本人健康成人に本剤10mg、20mg、40mg及び60mgを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (n=8)	20mg (n=8)	40mg (n=8)	60mg (n=8)
AUClast (ng・hr/mL)	1859 ± 246	3848 ± 1087	9969 ± 4738	12841 ± 1349
Cmax (ng/mL)	4.37 ± 1.07	8.19 ± 1.69	19.8 ± 10.4	29.0 ± 9.0
Tmax (hr)	408 (336-480)	456 (336-528)	480 (384-576)	504 (240-576)
T <sub>1/2</sub> (hr)	291 ± 62	443 ± 254	341 ± 111	378 ± 199

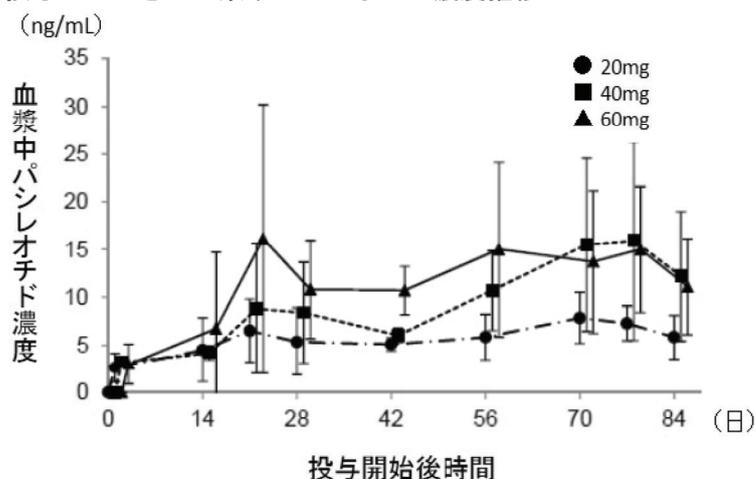
Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

#### 2) 患者における反復投与

##### ① 先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者（G1202試験）<sup>1)</sup>

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）に本剤20mg、40mg、及び60mgを4週毎に12週間筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度の推移は下図のとおりであり、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Cmax（平均値±標準偏差、以下同様）は、各用量でそれぞれ8.23±2.35、17.3±9.61及び16.2±7.12ng/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）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。

日本人患者に本剤20mg、40mg及び60mgを4週毎に12週間筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度推移



(各群 n=11、平均値±標準偏差)

日本人患者に本剤20mg、40mg及び60mgを4週毎に12週間筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20mg (n=11)	40mg (n=11)	60mg (n=11)
Ctrough day 28, 1st inj (ng/mL)	4.58 (5.36 ± 3.35)	6.82 (8.41 ± 5.26)	9.77 (10.8 ± 5.12)
Ctrough day 28, 2nd inj (ng/mL)	4.84 (5.86 ± 2.38)	9.47 (10.7 ± 4.14) <sup>a)</sup>	12.4 (15.0 ± 9.12)
Ctrough day 28, 3rd inj (ng/mL)	5.64 (5.85 ± 2.28) <sup>b)</sup>	12.2 (12.2 ± 6.75) <sup>c)</sup>	9.96 (11.1 ± 4.99) <sup>c)</sup>
Cmax, 1st inj (ng/mL)	7.89 (7.19 ± 3.48)	7.10 (10.3 ± 7.25)	16.0 (17.0 ± 13.7)
Cmax, 3rd inj (ng/mL)	7.55 (8.23 ± 2.35) <sup>b)</sup>	14.2 (17.3 ± 9.61) <sup>c)</sup>	13.4 (16.2 ± 7.12) <sup>c)</sup>

中央値 (平均値±標準偏差)

a : n=10、b : n=9、c : n=8

②クッシング病患者 (G2304試験) <sup>6)</sup>

クッシング病患者 (150例うち日本人11例) に本剤10mg、30mg及び40mgを4週毎に12カ月間筋肉内投与したときのトラフ濃度は投与3回目ではほぼ定常状態となった。定常状態におけるトラフ濃度 (平均値) は、それぞれ2.39~3.36ng/mL (n=13~59)、7.88~9.34ng/mL (n=15~51) 及び 10.7~12.6ng/mL (n=20~44) であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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)  
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 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)  
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。

クッシング病患者に本剤10~40mgを4週に1回反復筋肉内投与したときのトラフ濃度

採血時点	トラフ濃度 (ng/mL)					
	10mg		30mg		40mg	
Month	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
1	65	2.03 (1.25)	64	7.63 (4.58)	—	—
2	57	2.35 (1.15)	61	7.82 (4.22)	—	—
3	59	2.39 (1.32)	51	8.56 (4.26)	—	—
4	51	2.40 (1.11)	49	8.31 (3.87)	—	—
5	25	2.47 (0.938)	50	7.88 (4.00)	20	10.7 (4.91)
6	29	2.47 (0.946)	51	8.46 (3.51)	22	12.0 (5.08)
7	35	2.88 (1.29)	44	9.13 (4.25)	21	11.9 (5.87)
8	22	2.68 (0.975)	28	8.57 (4.70)	34	11.3 (5.18)
9	17	2.87 (1.57)	27	9.00 (4.93)	33	12.1 (5.21)
10	13	3.36 (1.48)	16	8.18 (4.23)	44	11.4 (5.85)
11	23	2.50 (0.988)	19	9.34 (5.61)	43	12.0 (4.58)
12	21	3.07 (1.62)	15	8.90 (4.37)	41	12.6 (6.21)

用量調節を行った患者のデータを含め、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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響（外国人のデータ）<sup>37)</sup>

外国健康成人（17例）にパシレオチドSC（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<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>の幾何平均値の比（併用/単独）とその90%信頼区間は、0.98 [0.91、1.06] 及び0.98 [0.92、1.05] であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

クリアランス及び分布容積は、ノンコンパートメント法を用いて算出した。血漿蛋白結合率は、*in vitro* 試験で限外濾過法により測定した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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) クリアランス

##### G1101試験<sup>8)</sup>

日本人の健康成人に本剤10mg、20mg、40mg及び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。

#### (5) 分布容積

##### G1101試験<sup>8)</sup>

日本人の健康成人に本剤10mg、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<sub>z</sub>/F) は約2170～3290Lであった。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

#### (1) 解析方法

(「VII. 3. (2) パラメータ変動要因」の項参照)

#### (2) パラメータ変動要因

##### 1) 健康成人 (外国人のデータ)<sup>38)</sup>

外国健康成人を対象にパシレオチドSC (皮下注用製剤で国内未承認) を投与した5つの第I相試験のデータ (216例、4248点) を用いた母集団薬物動態解析を実施した。パシレオチドSCを単回投与後、3相性の血漿中濃度推移が認められたことから、皮下からの一次速度吸収過程を含む線形の3-コンパートメントモデルを選択した。セントラルコンパートメントの見かけの分布容積 (V<sub>2</sub>/F) に対し年齢及び体重が、見かけのクリアランス (CL/F) に対し年齢が有意な共変量であった (尤度比検定、 $p < 0.01$ )。10歳の年齢増加でV<sub>2</sub>/Fが約16%上昇し、CL/Fは約11%低下することが示された。また、10kgの体重増加でV<sub>2</sub>/Fは約7%上昇することが示された。その他の検討した要因 (BMI、総ビリルビン、AST、ALT及び人種) は有意な共変量ではなかった。

##### 2) クッシング病患者<sup>39)</sup>

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) のデータ (140例、1766点) を用いて、母集団薬物動態解析を実施した。解析は非線形混合効果モデルを用いてNONMEM (version7.3.0、first order conditional estimation推定法) で行い、本剤の投与部位からの薬物の放出過程を計5つのコンパートメントで記述した2-コンパートメントモデルを使用した。共変量を検討した結果、CL/Fに対して除脂肪体重が、バイオアベイラビリティに対して用量が最終モデルに組み込まれた (尤度比検定、 $p < 0.01$ )。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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)  
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 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)  
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. 吸収

本剤は徐放性製剤であり、筋肉内に投与されたのちマイクロスフェアからパシレオチドが持続的に放出され、循環血中に移行する。

本剤の絶対バイオアベイラビリティを検討した試験はないが、以下の理由からほぼ100%であると考えられる。

### <参考>動物データ

ラット及びサルを用いた非臨床試験成績より、パシレオチドSC（皮下注用製剤で国内未承認）の絶対バイオアベイラビリティは約100%であった。

パシレオチドは生体内でほとんど代謝を受けず、ヒトADME試験で血漿中に代謝物は認められなかったことから、パシレオチドSC投与後のヒトの絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であると考えられる。また、外国人（欧米人、中国人及び台湾人等）の健康成人を対象にパシレオチドSC及び本剤を単回投与したときの相対バイオアベイラビリティ（本剤／パシレオチドSC）はほぼ100%であったことから、本剤の絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であると考えられる。

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### <参考>動物データ

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仔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。胎仔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仔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、胎仔／母動物血漿中濃度比は約0.46～1.0であり、パシレオチドの胎仔への分布は中程度であることが示唆された。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### <参考>動物データ

授乳中のラットに $[^{14}\text{C}]$ -パシレオチドを1mg/kgの用量で単回皮下投与し、AUC<sub>inf</sub>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う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%以下と推察される。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

*In vitro*のデータ<sup>40)</sup>

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%)。

<参考>動物データ

ラットに[<sup>14</sup>C]-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)で高かった。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)で高かった。

#### (6) 血漿蛋白結合率

*In vitro*のデータ<sup>40)</sup>

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。

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

##### 1) 代謝部位

該当資料なし

##### 2) 代謝経路 (*in vitro*)<sup>41)</sup>

ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた検討から、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。

<参考>B2112試験(外国人のデータ)<sup>42)</sup>

外国健康成人(4例)に[<sup>14</sup>C]-パシレオチドSC(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。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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)  
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(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)  
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) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

1) 代謝酵素阻害作用 (*in vitro*)<sup>43,44)</sup>

パシレオチドは臨床用量においてCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5及びUGT1A1を阻害しなかった。

2) 代謝酵素誘導作用 (*in vitro*)<sup>45)</sup>

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

本剤の排泄部位及び経路を検討した試験はない。しかし、ラット、サル、ヒトにおいて皮下投与後に糞中に未変化体で排出されている<sup>38)</sup>ことから、パシレオチドは主に胆汁中に排泄されると考えられる。

(2) 排泄率

B2112試験 (外国人のデータ)<sup>42)</sup>

外国健康成人 (4例) に<sup>14</sup>C]-パシレオチドSC (皮下注用製剤で国内未承認) 600 $\mu$ gを単回皮下投与したとき、投与後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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

1) 膜透過性とトランスポーター (*in vitro*)<sup>46,47)</sup>

パシレオチドの見かけの膜透過係数 (Papp) は約 $0.1 \times 10^{-5}$  cm/minであり、膜透過性は低かった。また、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。

2) トランスポーター阻害 (*in vitro*)<sup>48,49)</sup>

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。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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)  
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 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)  
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。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 肝機能障害者及び腎機能障害者

#### ①肝機能障害者（B2114試験、外国人のデータ）<sup>32, 33)</sup>

外国健康成人並びに軽度（Child-Pughスコア：5～6）、中等度（Child-Pughスコア：7～9）及び重度（Child-Pughスコア：10～15）肝機能障害者にパシレオチドSC（皮下注用製剤で国内未承認）600 $\mu$ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者における血漿中パシレオチド濃度のCmaxの幾何平均値の比とその90%信頼区間は、1.03 [0.72、1.47]、1.46 [1.04、2.04] 及び1.33 [0.93、1.90]、AUCinfの幾何平均値の比とその90%信頼区間は1.12 [0.85、1.48]、1.56 [1.18、2.06] 及び1.42 [1.07、1.87] であった。

外国健康成人及び肝機能障害者にパシレオチドSC600 $\mu$ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n=12)	軽度肝機能障害者 (n=6)	中等度肝機能障害者 (n=7)	重度肝機能障害者 (n=6)
AUCinf (ng・hr/mL)	88.9 (33.8)	100 (24.8)	139 (31.3)	126 (41.5)
Cmax (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%）

#### ②腎機能障害者（B2126試験、外国人のデータ）<sup>34)</sup>

外国健康成人、軽度（eGFR60～89mL/min/1.73m<sup>2</sup>）、中等度（eGFR30～59mL/min/1.73m<sup>2</sup>）、重度（eGFR15～29mL/min/1.73m<sup>2</sup>）の腎機能障害者及び末期腎不全患者（eGFR15mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）にパシレオチドSC（皮下注用製剤で国内未承認）900 $\mu$ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人に対する軽度、中等度、重度腎機能障害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Cmaxの幾何平均値の比とその90%信頼区間は、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]、AUCinfの幾何平均値の比とその90%信頼区間は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。

外国健康成人及び腎機能障害者にパシレオチドSC900 $\mu$ gを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n=19)	軽度腎機能障害者 (n=8)	中等度腎機能障害者 (n=8)	重度腎機能障害者 (n=8)	末期腎不全患者 (n=4)
AUCinf (ng・hr/mL)	189 (21.1) <sup>a)</sup>	145 (39.6)	160 (32.5)	180 (34.2) <sup>b)</sup>	227 (17.0)
Cmax (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

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジニン-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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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) その他（民族間の比較）

### ①先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者<sup>35)</sup>

日本人の先端巨大症及び下垂体性巨人症患者（C1202試験）と外国人の先端巨大症患者（C2110試験、白人患者）に本剤を4週に1回反復投与した時の血漿中濃度の比較から、本剤20及び40mgでは日本人患者の方が本剤の濃度が高い傾向があるものの、60mgでは同様の濃度推移を示し、個体間変動（C1202試験：38.7～62.6%、C2110/C2110E1試験：46.9～76.3%）を考慮すると明らかな差はないと考えられた。

また、用量調節を行った患者のデータも含めて、日本人の定常状態の血漿中トラフ濃度（C1202試験）を外国人の定常状態トラフ濃度（C2305試験及びC2402試験）と比較したとき、トラフ濃度の平均値及び中央値は日本人で高い傾向が認められるものの、本剤の薬物動態に影響を及ぼす患者背景に試験間で差異があったことがその原因と考えられ、個別値の範囲は日本人と外国人で同程度であることから、日本人と外国人の薬物動態に明らかな差はないと考えられた。

### ②クッシング病患者<sup>36)</sup>

クッシング病患者（G2304試験）から得られた外国人（129例）と日本人（11例）の血漿中トラフ濃度を比較した結果、日本人のデータは限られているものの、外国人と日本人のトラフ濃度は同程度であった。トラフ濃度の平均値は外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められたものの、日本人のトラフ濃度の個別値はその大部分が外国人の個別値の範囲に含まれており、トラフ濃度の個体間変動が38.7～73.9%であることも踏まえると、日本人と外国人の薬物動態に明らかな差異はないと考えられた。なお、定常状態の血漿中トラフ濃度について、線形混合効果モデルを用いて解析した結果、民族（日本人）は有意な共変量とは判断されなかった。

## 11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

- 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）  
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（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）  
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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

（解説）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから注意を喚起した。本剤の投与に際しては問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。

2.2 本剤の主要消失経路は胆汁排泄と考えられることから、肝機能障害者を対象にパシレオチドSC（皮下注用製剤で国内未承認）を単回皮下投与したときの薬物動態を検討したところ、健康成人と比べ、軽度、中等度及び重度の肝機能障害者では、AUC<sub>inf</sub>がそれぞれ8%、60%及び79%増加し、C<sub>max</sub>が7%、67%及び69%増加した。重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇することにより高血糖などの副作用が発現するおそれがあるため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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]

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]

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ヵ月毎）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。

(解説)

#### 〈効能共通〉

8.1 ヒトのインスリン分泌細胞である膵β細胞にはsstr1とsstr5が多く発現しており、sstr2のみならずsstr5にも高い親和性を示す本剤は、sstr2に選択的な他のSSAに比べてより強力にインスリン分泌を抑制する。そのため、本剤投与時には、高血糖の発現に注意する必要がある。従って、血糖値等（空腹時血糖、HbA1c等）の測定を行うなど、血糖値の変化に留意すること。高血糖が認められた場合には、患者の状態に応じて適切な処置を行うこと。（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 本剤の臨床試験において徐脈及びQT延長が認められている。本剤投与開始前に心電図検査を行い、投与中も必要に応じて心電図検査を行うなど十分に注意すること。また、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある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など患者の状態を注意深く観察すること。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3 本剤の臨床試験において肝機能異常が認められている。本剤投与開始前に肝機能検査を行い、投与中も定期的に検査を行うなど、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は本剤を休薬し、適切な処置を行うこと。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.4 胆石はSSAの副作用として知られており、本剤の臨床試験においても胆石の形成又は胆石症の悪化が報告されている。本剤投与開始前及び投与中は定期的に（6～12ヵ月毎）超音波又はX線検査を行うなど十分に注意すること。

8.5 本剤の投与により下垂体ホルモンの分泌が抑制される可能性があり、本剤が成長ホルモン及びIGF-I以外の下垂体ホルモンを阻害するおそれを否定できないことから、本剤投与開始前及び投与中は定期的に下垂体機能検査（TSH、遊離T4、ACTH等）を行うなど十分に注意すること。

8.6 本剤の臨床試験において甲状腺機能低下症が認められている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、甲状腺関連の異常所見が認められた場合は、甲状腺機能検査を行うこと。

8.7 本剤の投与により副腎皮質刺激ホルモンの分泌が抑制されるおそれがあり、本剤の臨床試験において低コルチゾール血症が報告されている。本剤投与中は患者の状態に十分注意し、脱力、疲労、食欲不振、悪心、嘔吐、低血圧、低ナトリウム血症、低血糖等の低コルチゾール血症が疑われる症状が認められた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、患者の状態に応じて減量又は休薬を行い、適切な処置を行うこと。

#### 〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.8 成長ホルモン産生下垂体腺腫の進展により、視神経を圧迫して視野狭窄などの症状が生じることがある。本剤使用中は患者の状態を十分観察し、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検討する必要がある。

8.9 成長ホルモン及びIGF-I（ソマトメジン-C）は先端巨大症・下垂体性巨人症において本剤の治療効果の指標であり、また本剤投与開始から3ヵ月経過（本剤投与4回目直前）時から本剤投与量調節の判定指標になるため、定期的に測定すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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ヵ月から投与開始後3ヵ月までは週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]

#### (解説)

9.1.1 本剤の投与により血糖値の変化が認められており、糖尿病の患者では糖尿病が悪化するおそれがあるため設定した。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2 本剤の臨床試験において徐脈が報告されているので、心リスクを有する患者には慎重に投与する必要があるため設定した。

9.1.3 本剤の臨床試験においてQT間隔の延長が認められていることから、QT延長を発現するリスクが高い患者には慎重に投与する必要があるため設定した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 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]

#### (解説)

9.3.1 本剤の臨床試験において、先端巨大症・下垂体性巨人症およびクッシング病患者で重度の肝機能障害患者では、血中濃度が上昇することにより高血糖などの副作用が発現するおそれがあるため設定した。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

9.3.2 本剤の臨床試験において、軽度、中等度肝機能障害患者で血中濃度の上昇が認められていることから、中等度の肝機能障害患者には慎重に投与する必要があるため設定した。中等度肝機能障害患者では、先端巨大症・下垂体性巨人症の場合、中等度の肝機能障害患者では開始用量を20mgとして、患者の状態に応じて最高用量を40mgまで増量可能とする。クッシング病の患者では開始用量を10mgとして、患者の状態に応じて最高用量を20mgまで増量可能とすることが適切である。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

9.3.3 本剤の臨床試験において、軽度肝機能障害者で血中濃度の上昇が認められていることから、軽度の肝機能障害患者には慎重に投与する必要があるため設定した。本剤の臨床試験結果を踏まえると、軽度肝機能障害を有する先端巨大症及び下垂体性巨人症、クッシング病患者では本剤の用量調節は不要と考える。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない

(5) 妊婦

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）。

(解説)

9.5 生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）では、催奇形性は認められなかったが、雌の受胎能の低下がみられ、母動物に毒性が発現する用量では早期吸収胚数及び総吸収胚数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、流産、並びに骨格変異を有する胎児数の増加がみられた。出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）では、体重減少及びそれに伴う耳介開展の遅延を特徴とする発育遅延が認められ、出生児では、乳児期を通して体重増加量の減少がみられた。このように動物実験で生殖毒性が認められており、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

9.6 動物実験で本剤の乳汁移行が報告されている。ヒトの乳汁中に移行する可能性も否定できないため、授乳婦にやむを得ず投与する場合は授乳を中止するよう患者を指導すること。

(7) 小児等

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。

(解説)

9.7 小児等に対する臨床試験は実施しておらず、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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。

(解説)

9.8 高齢者は一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているため、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 キノジン等	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。

(解説)

既承認同種同効薬（ランレオチド、オクトレオチド）の使用上の注意、CCDS（企業中核データシート）及び国内外臨床試験成績に基づいて設定した。

・シクロスポリン

本剤はシクロスポリンの消化管からの吸収を阻害すると考えられる。動物実験（イヌ）において、本剤がシクロスポリンの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

・β遮断剤、カルシウム拮抗剤、水分や電解質を補正する薬剤

本剤の副作用により相加的に作用が増強され副作用の発現するおそれのある薬剤について例示した。ベラパミルについてはパシレオチド SC（皮下注用製剤で国内未承認）600μgとベラパミル240mgを併用した試験において脈拍の増加及び心拍数減少が認められた。併用する場合には患者の状態を観察し、慎重に投与すること。

・CYP3A4で代謝される薬剤

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、血中濃度を上昇させる可能性がある。

・プロモクリプチン

機序は不明だが、オクトレオチド（類薬）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40%上昇したとの報告がある。なお、オクトレオチドの薬物動態パラメータは変化を認めなかった。

・インスリン製剤、血糖降下剤

本剤はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモンを抑制するため、そのバランスでインスリンの血糖降下作用の増強による低血糖を引き起こす可能性がある。本剤を併用する場合には血糖値を測定

し、インスリン投与量を再度検討するなど慎重な対応が必要である。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 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]

(解説)

11.1.1 本剤の臨床試験において高血糖、糖尿病の発症又は増悪が報告されている。定期的に血糖値等（空腹時血糖、HbA1c）の測定を行うなど、血糖値の変化に留意すること。特に、糖尿病など血糖コントロール不良の患者では注意すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

11.1.2 本剤の臨床試験において徐脈及びQT延長が認められている。徐脈又はQT延長が認められた場合の処置として、必要に応じて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の用量調節を行うこと。本剤が投与される先端巨大症等の患者では、高血圧を合併していることが多く、これらの薬剤が投与されている可能性が考えられる。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

11.1.3 本剤の臨床試験において、肝機能障害が報告されている。肝機能の検査を行い、検査値に異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどの処置を行うこと。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
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	脂肪便、変色便、白色便
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	—

(解説)

11.2 先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内及び海外臨床試験（C1202試験、C2305試験、C2402試験）にクッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304試験）を加えた併合集団での副作用発現率を提示した。なお、頻度不明については、国内外で集積された症例報告に基づき改訂されたCCDS（企業中核データシート）の記載を参考にした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.1.4 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 筋肉内のみ投与し、静脈内には投与しないこと。</p> <p>14.2.2 注射針は20ゲージを用いること。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.2.5 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。</p> <p>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。</p>
--

### 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。

(解説)

14.1 調製時のリスク軽減のため、より適切に作業が行われるように設定した。

14.2.1 本剤はパシレオチドパモ塩酸塩を内包したマイクロスフェア型徐放性製剤で、4週間に1回の筋肉内投与で効果が得られるよう設計されている。また本剤を静脈に投与すると、マイクロスフェアが栓子となって肺などの臓器に塞栓を生じさせることが考えられるため、必ず筋肉内のみに投与すること。

14.2.2 マイクロスフェアの径は大きく注射針内に詰まる危険性があるので、20ゲージの注射針を使用すること。

14.2.3 14.2.4 本剤はマイクロスフェアの形で投与局所に長時間とどまる。投与部位への影響を最小にするため、臀筋の1ヵ所に投与し、4週後の投与では同一部位への投与は避けること。

14.2.5 14.2.6 筋肉注射に関する一般的注意に準じて記載した。

14.3.1 注射部位をもむことにより薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため、患者へもまないように指導すること。

※調製及び注射方法については「XIII. その他の関連資料」の項参照

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 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	HEK 293 胞	<i>in vitro</i>	10、30、100μM
		IC <sub>50</sub> > 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、眼瞼下垂、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

#### (3) その他の薬理試験

##### 副次的薬理試験

##### 血漿中グルコース濃度に対する影響（ラット）

パシレオチド10μg/kg投与は、1時間後に血漿中グルコース濃度を有意に上昇させた。投与6時間後に、血漿中グルコース濃度は対照群と同程度まで回復した。低用量（0.01、0.1、1μg/kg）のパシレオチド投与は、グルコース上昇作用を示さなかった。一方、オクトレオチドは、1μg/kg以下の投与ではいずれの時点でも血漿中グルコース濃度に影響を及ぼさなかったが、10μg/kg投与では1時間後に血漿中グルコース濃度を有意に低下させた。

方法：ラットにパシレオチド及びオクトレオチド（各々0.01～10μg/kg）を単回皮下投与し、投与1時間後及び6時間後に血漿中グルコース濃度を測定した。

パシレオチド1μg/kgはラットでGH抑制を示す用量であるが、同用量以下で血漿グルコース上昇はみられなかった。また、パシレオチド10μg/kg投与で認められた一過性のグルコース上昇は、ラットでパシレオチドはオクトレオチドよりも強くグルコース刺激性インスリン分泌を抑制するが、グルカゴン分泌に対する抑制作用がオクトレオチドよりも弱いことと一致する。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
マウス (雌雄各3)	皮下	15、30	>30	30mg/kg : 投与部位の痂皮形成 (雌)
ラット (雌雄各3)	皮下	15、30	>30	15及び30mg/kg : 投与部位のびらん (15mg/kgは雌のみ)、体重減少

### (2) 反復投与毒性試験

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量	無毒性量	毒性所見あるいは試験結果
3ヵ月間ラット (雌雄各20)	筋肉内 (徐放性製剤 を月1回)	0、3、6 mg/body	—	3mg/body以上 : 投与部位の紅斑、体重増加量減少、摂餌量減少、血小板数及びフィブリノゲンの減少、APTT延長、総ビリルビン、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、A/G比、Ca、及びリンの変化、尿量減少、副腎、下垂体、及び甲状腺の相対重量減少、副腎の萎縮・空胞化、上腕骨及び胸骨の萎縮、投与部位の肉芽腫性炎症及び集簇、下垂体及び甲状腺の萎縮
回復期 21週間				回復性 : 体重増加量及び摂餌量の減少は回復傾向が認められた。血液学的及び血液生化学的パラメータの変化のほとんどは回復性を示したが、Ca及びリンは回復期間中も有意な増加がみられた。投与部位での所見を除く病理組織学的変化は回復性を示した。
6ヵ月間ラット (雄30)	筋肉内 (徐放性製剤 を月1回)	0、3.125、 6.25 mg/body	3.125 mg/body	≧3.125mg/body : 体重減少、体重増加量減少、摂餌量減少、リンパ球、血小板、及びフィブリノゲンの軽微な減少、グロブリン、クレアチニン、Ca、及びリンの軽微な減少、コレステロール、Cl、及び尿素の軽微な増加、投与部位の巨細胞肉芽腫 (好酸性顆粒状物質を含有するマクロファージ及び巨細胞の出現)、脾臓のチモージェン顆粒増加、下垂体前葉の好酸性低下、脛骨及び大腿骨での骨新生低下、骨髄の細胞密度低下
回復期 21週間				6.25mg/body : 削瘦、円背位、自発運動低下、紅涙、脱水、粗毛、及び糞減少 (雄)、Na、AST、及びALPの増加、甲状腺の濾胞上皮細胞の菲薄化を伴う濾胞拡大
				回復性 : 摂餌量は回復し、体重パラメータの減少は部分的に回復した。血液学的及び血液生化学的パラメータは対照群と同程度に回復した。時間経過とともに投与部位の肉芽腫の程度及び頻度は軽減した。脾臓でのチモージェン顆粒の増加は完全に回復し、下垂体の変化は部分的に回復した。甲状腺及び骨の変化も回復した。骨髄の細胞密度低下は、3.125mg/body群では完全に回復し、6.25mg/body群では部分的に回復した。

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量	無毒性量	毒性所見あるいは試験結果
26週間ラット (雌雄各20～30)	皮下 (1日1回)	雌： 0、0.024、 0.08、0.24 mg/kg/日  雄： 0、0.008、 0.024、0.08→ 0.24*mg/kg/日 (*投与途中で増量)	0.024 mg/kg/日	<p>≥0.008mg/kg/日： 体重増加量減少(雄)、血清蛋白質、グルコース、トリグリセリド、及びコレステロールの減少(雄)、</p> <p>0.024mg/kg/日： 腔粘膜の肥厚(雌)</p> <p>≥0.024mg/kg/日： 白血球数、リンパ球数、好中球数、及び単球数の減少(雄)、PT及びAPTTの軽度延長(雌)、リン、Mg、及びCaの軽微な減少、卵巣重量減少(雌)、下垂体前葉の好酸性細胞又はGH分泌細胞の細胞質量減少(雄)</p> <p>0.08mg/kg/日： 子宮結節、子宮留膿腫、脱落膜腫(いずれも雌)</p> <p>≥0.08mg/kg/日： 白血球数、リンパ球数、好中球数、及び単球数の減少(雌)、コレステロールの増加(雌)、下垂体、脾臓、及び肝臓重量の軽微又は軽度減少(雄)、子宮角の液貯留及び子宮拡大(雌)、脾臓のリンパ系及び造血系の細胞密度低下並びに骨髄の細胞密度低下(雄)、卵巣の黄体数減少、腔粘膜の過形成又は肥厚、及び粘液産生亢進(雌)、発情期を呈する動物の増加(雌)</p> <p>0.24mg/kg/日： 体重増加量減少、子宮重量増加、子宮角の拡大(いずれも雌)</p>
回復期 8週間		雌： 0、0.24 mg/kg/日  雄： 0、0.08→ 0.24*mg/kg/日 (*投与途中で増量)		<p>回復性 回復期間終了時も、雄ではコレステロール、トリグリセリド及びα-1グロブリンの減少が認められた。すべての臓器重量変化には回復性がみられた。脾臓のリンパ系及び造血系の細胞密度低下並びに骨髄の細胞密度低下(雄)は完全に回復した。</p>
1ヵ月間サル (雌雄各3～5)	筋肉内 (徐放性製剤を月1回)	0、5、30 mg/kg	30 mg/kg	<p>≥5mg/kg： 心拍数増加、脾臓及び胸腺重量減少、投与部位の慢性炎症及び粒状物質の蓄積、盲腸粘膜陰窩での蛋白用物質の蓄積、胸腺のリンパ球枯渇</p> <p>30mg/kg： 総ビリルビン増加、尿素の軽微な増加</p>
回復期 9週間		0、30 mg/kg		<p>回復性 心拍数増加及び血液生化学的パラメータの変化は回復した。また、投与部位及び盲腸の変化、脾臓重量、並びに胸腺のリンパ球の枯渇には回復傾向又は回復性が認められた。</p>

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量	無毒性量	毒性所見あるいは試験結果
39週間サル (雌雄各4~6)	皮下 (1日1回)	0、0.4、 1.6、3.2 mg/kg/日	1.6 mg/kg/日	$\geq 0.4\text{mg/kg/日}$ : 投与部位の腫脹、発赤、痂皮形成、及び肥厚 (主に3.2mg/kg/日群)、大腸拡張、甲状腺重 量減少、投与部位の浮腫、炎症、線維化、及 び出血、下垂体前葉の好酸性増加、軽微~軽 度の甲状腺濾胞小型化(雌) $\geq 1.6\text{mg/kg/日}$ : 結腸及び盲腸の粘膜陰窩の蛋白様物質、末端 部の蛋白様物質を伴う空胞化(雌)、軽微~ 軽度の甲状腺濾胞小型化(雄)
回復期 4週間		0、3.2 mg/kg/日		回復性： いずれの変化も回復性が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験

#### 遺伝毒性試験 (in vitro、ラット)

試験の種類	試験系	処理濃度又は投与量
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA1535、 TA97a、TA98、TA100、TA102	3.2~2000 $\mu\text{g}$ /プレート ( $\pm\text{S9}$ )
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	200~689.4 $\mu\text{g/mL}$ ( $\pm\text{S9}$ : 3時間、 $-\text{S9}$ : 20時間)
小核試験	ラット	0、5、16、50mg/kg (24時間間隔で2回皮下投与)

-S9 : 代謝活性化系非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

いずれの試験においても結果は陰性であり、パシレオチドに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。

### (4) がん原性試験

#### がん原性試験 (マウス、ラット)

動物種	投与経路、投与期間	投与量 (mg/kg/日) [n/群]
マウス <sup>a)</sup>	皮下、26週間 (1日1回)	0、0.5、1、2.5 [雌雄各25]
ラット	皮下、104週間 (1日1回)	0、0.01、0.05、0.3 [雌雄各50]

a : トランスジェニックマウス (CB6F1/Tg.rasH2 マウス)

マウス及びラットで、パシレオチド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。

### (5) 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)

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雄 : 交配前4週間 雌 : 交配前14日~妊娠6日 ラット (雌雄各25)	皮下	0、0.1、1、10	親動物 : 雄 10、 雌 -

雌では、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。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
妊娠6～17日 ラット（雌25）	皮下	0、1、5、10	母動物：5、 胎児：5
妊娠7～20日 ウサギ（雌20）	皮下	0、0.05、1、5	母動物：0.05、 胎児：0.05

### <ラット>

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>

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/日以上群では胎児体重減少が認められた。また、1.0mg/kg/日以上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。

## 3) 出生前及び出生後の発生に関する試験（ラット）

投与期間動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
妊娠6日～分娩後21、22又は23日 ラット（雌24）	皮下	0、2、5、10	F0（母動物）：－ F1（児動物）：－

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。

## (6) 局所刺激性試験

### 局所刺激性試験（ウサギ、ラット）

動物種	投与経路	投与量 (mg/匹) [n/群]
<眼刺激性>		
ウサギ	右眼結膜嚢（単回）	12 [3]
<皮膚刺激性>		
ウサギ	背部皮膚（4時間曝露）	500 [2]
<筋肉刺激性>		
ウサギ	筋肉内（左右後肢、計2箇所）	28、34、40（徐放性製剤） [9]
ラット	筋肉内（単回）	0、5（徐放性製剤） [9又は18]
ラット	筋肉内（単回）	6（徐放性製剤） [15]

パシレオチドは、ウサギの皮膚及び眼に対して刺激性を示さなかった。また、ウサギ及びラットにパシレオチドの徐放性製剤を筋肉内投与したとき、局所忍容性は良好であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験 (ラット)

動物種	投与経路、投与期間	投与量 (mg/kg/日) [n/群]
ラット	皮下、4週間	0、0.08、0.24、0.8 [雌雄各20]

パシレオチドを皮下投与したラットでは、骨髄で造血細胞密度低下及び脂肪組織増加が認められ、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/日群では、脾臓のリンパ球数の減少がみられたが、パシレオチドの投与によりKLH（キーホールリンペットヘモシアニン）に対するIgM及びIgG抗体反応は変化しなかったことから、免疫機能に影響はないと考えられた。

2) 光毒性試験 (*in vitro*)

*In vitro* 3T3 NRU光毒性試験を実施した結果、パシレオチドに光毒性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：シグニフォーLAR 筋注用キット 10mg、20mg、30mg、40mg、60mg

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：パシレオチドパモ酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

包装に表示の使用期限内に使用すること

### 3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8°Cに保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資料

（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

患者向医薬品ガイド：有、くすりのしおり：有

患者用資料：「シグニフォーガイドブック」、「シグニフォーガイドブック Cushing」

URL：<https://rrdj-signifor.jp/>

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同効薬：オクトレオチド酢酸塩、オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤、ランレオチド酢酸塩徐放性製剤

### 7. 国際誕生年月日

2014年11月19日（欧州）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シグニフォーLAR 筋注用キット 10mg	2018年3月23日	23000AMX00453000	2018年8月29日	2018年8月29日
シグニフォーLAR 筋注用キット 20mg	2016年9月28日	22800AMX00677000	2016年11月18日	2016年12月2日
シグニフォーLAR 筋注用キット 30mg	2018年3月23日	23000AMX00454000	2018年8月29日	2018年8月29日
シグニフォーLAR 筋注用キット 40mg	2016年9月28日	22800AMX00678000	2016年11月18日	2016年12月2日
シグニフォーLAR 筋注用キット 60mg	2016年9月28日	22800AMX00679000	2016年11月18日	2016年12月2日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加：2018年3月23日

「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）」

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

先端巨大症・下垂体性巨人症  
2016年9月28日～2024年9月27日

クッシング病  
2018年3月23日～2028年3月22日（希少疾病用医薬品）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
シグニフォーLAR筋注用キット10mg	2499417G4022	2499417G4022	1264661020101	622646601
シグニフォーLAR筋注用キット20mg	2499417G1023	2499417G1023	1252361020101	622523601
シグニフォーLAR筋注用キット30mg	2499417G5029	2499417G5029	1264678020101	622646701
シグニフォーLAR筋注用キット40mg	2499417G2020	2499417G2020	1252378020101	622523701
シグニフォーLAR筋注用キット60mg	2499417G3026	2499417G3026	1252385020101	622523801

## 14. 保険給付上の注意

シグニフォーLAR筋注用キット20mg、同40mg及び同60mg

本製剤は、「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料の厚生労働大臣が定める注射薬の成分であるソマトスタチンアナログに該当するが、専用分散液に用時懸濁して用いる製剤であり、また、用法が臀部筋肉内に注射するものであることなどから、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料は算定できないこと。

（保医発1117第4号：平成28年11月17日）

シグニフォーLAR筋注用キット10mg及びシグニフォーLAR筋注用キット30mg

①本製剤は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料の厚生労働大臣が定める注射薬の成分であるソマトスタチンアナログに該当するが、専用分散液に用時懸濁して用いる製剤であり、また、用法が臀部筋肉内に注射するものであることなどから、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料は算定できないこと。

②シグニフォーLAR筋注用キット10mg及び同30mgは、先端巨大症・下垂体性巨人症の適応を有さないため、使用に当たっては十分留意すること。

（保医発0828第1号：平成30年8月28日）

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 社内文献 No.
- 1) 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]
  - 2) 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]
  - 3) Colao, A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 99 (3), 791, 2014 [20160596]
  - 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無作為化比較第Ⅲ相臨床試験 (C2402試験) [20160680]
  - 5) Gadelha, MR. et al. : Lancet. Diabetes. Endocrinol. 2 (11), 875, 2014 [20160592]
  - 6) 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]
  - 7) Lacroix, A. et al. : Lancet. Diabetes. Endocrinol. 6 (1), 17, 2018 [20180078]
  - 8) 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]
  - 9) 社内資料：健康成人を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験 (C2101試験) [20160681]
  - 10) 社内資料：先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験 (C2110試験) [20160682]
  - 11) 社内資料：先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験の継続試験 (C2110E1試験) [20160683]
  - 12) 社内資料：健康成人で血糖、インスリン、グルカゴンプロファイルに対する影響を検討した海外第Ⅰ相臨床試験 (B2107試験) [20160685]
  - 13) Henry, RR. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 98 (8), 3446, 2013 [20160694]
  - 14) Breitschaft, A. et al. : Diabetes. Res. Pract. 103 (3), 458, 2014 [20160695]
  - 15) 社内資料：心電図に対する影響 (B2113試験) [20160684]
  - 16) 社内資料：心電図に対する影響 (B2125試験) [20160590]
  - 17) Boscaro, M. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 94 (1), 115, 2009 [20180074]
  - 18) Boscaro, M. et al. : Pituitary 17 (4), 320, 2014 [20180075]
  - 19) Colao, A. et al. : N. Engl. J. Med. 366 (10), 914, 2012 [20180076]
  - 20) Schopohl, J. et al. : Pituitary 18 (5), 604, 2015 [20180077]
  - 21) Bruns, C. et al. : Eur. J. Endocrinol. 146 (5), 707, 2002 [20160593]
  - 22) Weckbecker, G. et al. : Nature Reviews; Drug Discovery 2 (12), 999, 2003 [20160696]
  - 23) Hofland, LJ. et al. : Eur. J. Endocrinol. 152 (4), 645, 2005 [20180071]
  - 24) van der Hoek, J. et al. : Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 289(2), E278, 2005 [20180072]
  - 25) Schmid, HA. and Schoeffter, P. : Neuroendocrinology, 80(suppl.1), 47, 2004 [20160697]
  - 26) 社内資料：マウスAtT20 細胞を用いた検討 (ソマトスタチン受容体に対する結合親和性、アゴニスト作用、cAMP 産生阻害作用) [20160686]
  - 27) 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]
  - 28) 社内資料：GH及びIGF-I 分泌抑制作用 (ラット) [20160594]
  - 29) 社内資料：GH、インスリン及びグルカゴン濃度に対する影響 (サル) [20160688]
  - 30) 社内資料：GH 及びIGF-I 分泌抑制作用 (サル) [20160689]
  - 31) Silva, AP. et al. : Eur. J. Endocrinol. 153 (3), R7, 2005 [20180073]
  - 32) Horsmans, Y. et al. : J. Clin. Pharmacol. 52 (4), 552, 2012 [20160699]
  - 33) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態 (B2114 試験) [20160587]
  - 34) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態 (B2126 試験) [20160588]
  - 35) 社内資料：先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象とした薬物動態の民族間の比較 [20160691]

- |   |            |
|---|------------|
| 36) 社内資料：クッシング病患者を対象とした薬物動態の民族間の比較                                  | [20180110] |
| 37) Kornberger, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 54 (11), 1263, 2014 | [20160589] |
| 38) 社内資料：健康成人を対象とした母集団薬物動態解析  | [20160690] |
| 39) 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] |

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

シグニフォーLAR筋注用キットは米国、EUを含む世界60ヵ国以上で承認されている（2018年1月現在）。本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、海外での承認状況とは異なる。

#### 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

#### 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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

#### 米国の添付文書（2024年7月改訂）

販売名	SIGNIFOR® LAR (pasireotide) for injectable suspension, for intramuscular use
会社名	Recordati Rare Diseases Inc.
承認年月	20mg、40mg、60mg：2014年12月                      10mg、30mg：2018年6月
剤形・規格	注射剤・10mg、20mg、30mg、40mg、60mg
効能又は効果	外科的処置の効果が不十分又は施行が困難な先端巨大症患者への治療 外科的処置が施行できない又は根治していないクッシング病患者への治療
用法及び用量	<p><b>先端巨大症</b> 推奨開始用量としてSignifor LAR40mgを4週毎（28日毎）に筋肉内投与する。40mgの投与3ヵ月後に成長ホルモン（GH）及び/又は年齢及び性別に応じたインスリン様成長因子-1（IGF-1）値が正常化せず、忍容性がある場合、最大60mgまで増量できる。因果関係が疑われる有害事象又は過剰な作用（IGF-1が基準値下限未満）の場合は、20mg毎の減量、中断、中止を考慮する。</p> <p><b>クッシング病</b> 推奨開始用量として10mgを4週毎（28日毎）に筋肉内投与する。10mgの投与4ヵ月後に尿中遊離コルチゾール値が正常化せず、忍容性がある場合、最大40mgまで増量できる。因果関係が疑われる有害事象又は過剰な作用（コルチゾール値が基準値下限未満又は低値で副腎不全の症状を示す）の場合は、減量、中断、中止を考慮する。10mgで忍容性がない場合は中断又は中止する。</p> <p><b>肝機能障害患者への投与：</b> 中等度（Child-Pugh分類クラスB）の肝機能障害のある患者 先端巨大症：推奨開始用量は20mg、最大推奨用量は40mgでいずれも4週毎に投与する。 クッシング病：推奨開始用量は10mg、最大推奨用量は20mgでいずれも4週毎に投与する。 重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害の患者では、使用を避ける。</p>

欧州の添付文書（2024年12月改訂）

販売名	Signifor powder and solvent for suspension for injection
会社名	Recordati Rare Diseases
承認年月	20mg、40mg、60mg：2014年11月 10mg、30mg：2017年9月
剤形・規格	注射剤・10mg、20mg、30mg、40mg、60mg
効能又は効果	外科的処置の効果が不十分又は施行ができない、あるいは他のソマトスタチンアナログでコントロールが不十分な先端巨大症の成人患者 外科的処置が施行できない又は効果不十分なクッシング病の成人患者 60mg 規格は先端巨大症の治療に対してのみ使用する。
用法及び用量	<p><b>用量：</b>  <b>先端巨大症</b>            先端巨大症の推奨開始用量として、パシレオチド40mgを4週毎に投与する。            Signifor 40mgの投与3ヵ月後に成長ホルモン（GH）又はインスリン様成長因子-I（IGF-I）値が完全にコントロールできなかった患者では、最大用量60mgに増量可能である。            因果関係が疑われる有害事象、又は過剰な作用（IGF-I値が基準値下限未満）を示した場合、一時的又は永続的に減量が可能である。</p> <p><b>クッシング病</b>            クッシング病の推奨開始用量として、パシレオチド10mgを深部筋肉内に4週毎に投与する。本剤投与1ヵ月後、その後は定期的に臨床的ベネフィットを評価する。用量は2～4ヵ月毎に反応性及び忍容性により漸減可能である。最大用量は40mgの4週間隔投与とする。臨床的ベネフィットがみられない場合には、投与中止を考慮する。因果関係が疑われる有害事象、又は過剰な作用（コルチゾール値が基準値下限未満）を示した場合、減量、中断、又は中止が可能である。</p> <p><b>特別な患者集団（抜粋）</b>  <b>肝機能障害</b>            軽度（Child-Pugh分類クラスA）の肝機能障害のある患者では、用量調整は不要である。            先端巨大症：中等度（Child-Pugh分類クラスB）の肝機能障害のある患者での推奨開始用量は20mgの4週間隔投与、最大推奨用量は40mgの4週間隔投与とする。            クッシング病：中等度（Child-Pugh分類クラスB）の肝機能障害のある患者での推奨開始用量は10mgの4週間隔投与、最大推奨用量は20mgの4週間隔投与とする。            重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害のある患者には、投与すべきでない。</p> <p><b>投与方法：</b>            Signiforは、訓練を受けた医療関係者が深部筋肉内に投与する。投与直前にSigniforを懸濁する。            筋肉内投与の投与箇所は、臀部の筋肉を左右交互に変える。</p>

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年7月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>The limited data with SIGNIFOR LAR in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In embryofetal development studies in rabbits, findings indicating a developmental delay were observed with subcutaneous administration of pasireotide during organogenesis at doses less than the exposure in humans at the highest recommended dose; maternal toxicity was not observed at this dose [see Data].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In embryofetal development studies in rats given 1 mg/kg/day, 5 mg/kg/day, and 10 mg/kg/day subcutaneously throughout organogenesis, maternal toxicity was observed at all doses, including the lowest dose tested which had exposures 12 times higher than that at the maximum therapeutic dose based on area under the curve (AUC) comparisons across species. An increased incidence of early/total resorptions and malrotated limbs was observed in rats at 10 mg/kg/day. At 10 mg/kg/day in rats, the maternal systemic exposure (AUC) was 42179 ng*hr/mL, approximately 106 times the exposure in humans at the highest recommended dose of 60 mg SIGNIFOR LAR administered as an intramuscular injection once every 4 weeks.</p> <p>In embryofetal development studies in rabbits given 0.05 mg/kg/day, 1 mg/kg/day, and 5 mg/kg/day subcutaneously through organogenesis, maternal toxicity was observed at 1 mg/kg/day, at a maternal systemic exposure (AUC) of 1906 ng*hr/mL, approximately 5 times higher than the maximum human therapeutic exposure. An increased incidence of unossified forepaw phalanx, indicative of a developmental retardation, was observed in rabbits at 0.05 mg/kg/day, with maternal systemic exposures less than the systemic exposure in humans at the highest recommended dose.</p> <p>In pre- and post-natal developmental studies in rats given subcutaneous doses of 2 mg/kg/day, 5 mg/kg/day, and 10 mg/kg/day during gestation through lactation and weaning, maternal toxicity was observed at all doses including the lowest dose (9 times higher than the maximum therapeutic dose based on surface area comparisons across species). Retardation of physiological growth, attributed to GH inhibition was observed at 2 mg/kg/day during a pre- and post-natal study in rats. After weaning, body weight gains in the rat pups (F1 generation) exposed to pasireotide were comparable to controls, showing reversibility of this developmental delay.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information available on the presence of SIGNIFOR LAR in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Studies show that pasireotide administered subcutaneously passes into the milk of lactating rats; however, due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in human milk (see Data).</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SIGNIFOR LAR and any potential adverse effects on the breastfed child from SIGNIFOR LAR or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Available data in animals have shown excretion of pasireotide in milk. After a single 1 mg/kg [<sup>14</sup>C]-pasireotide subcutaneous dose to lactating rats, the transfer of radioactivity into milk was observed. The overall milk:plasma (M/P) exposure ratio of total radioactivity was 0.28, based on AUC<sub>0-∞</sub> values.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p>Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as the therapeutic benefits of a reduction in GH levels and normalization of IGF-1 in acromegalic females treated with pasireotide may lead to improved fertility.</p> <p>Similarly, the therapeutic benefits of a reduction or normalization of serum cortisol levels in female patients with Cushing's disease treated with pasireotide may also lead to improved fertility.</p>

	分類
オーストラリア分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2024年9月)

<参考>

オーストラリアの分類の概要： Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## 2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の使用上の注意「小児等」の項の記載は以下のとおりである。

### 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024年7月)	Safety and effectiveness of SIGNIFOR LAR have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (2024年12月)	The safety and efficacy of Signifor in children and adolescents aged 0 to 18 years have not been established. No data are available.

# XIII. 備考

## その他の関連資料

製品同梱の使用説明書

### シグニフォー®LAR®筋注用キットの調製および注射方法

キット梱包内容	準備するもの	準備
<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) フィルム プリスタートレー プランジャー キャップ</p>	<p>注射針 (20ゲージ) 1本</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分間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> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;"> <span style="font-size: 24px; font-weight: bold;">30</span> 分         </div>

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。

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p><b>1</b></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p><b>2</b></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p><b>3</b></p> </div>	<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>フィルムを取り除いたプリスタートレー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。プリスタートレー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ーをはずしてください。</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>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p><b>6</b></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p><b>7</b></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p><b>8</b></p> </div>	<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>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>注射針をシリンジに回しながら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>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p><b>4</b></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>5</b></p> </div>	<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>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、<b>水平方向に穏やかに振ってください (約30秒間)</b>。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いたいです。</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>9</b></p> <p>注射部位 (左右外側上部) 90° 角度</p> </div>	<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>※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、筋筋以外の部位や、皮下あるいは静脈内には絶対に注射しないでください。

QP-03-01

7418844 AXXXXX

<別紙>

1) 日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における本剤投与時の副作用の種類別発現状況一覧表 (C1202試験)

副作用	コア期 (n=33)		継続期 (n=25)		全投与期 (n=33)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	28	(84.8)	6	(24.0)	30	(90.9)
感染症および寄生虫症	3	(9.1)	0		3	(9.1)
胃腸炎	1	(3.0)	0		1	(3.0)
細菌性髄膜炎	1	(3.0)	0		1	(3.0)
鼻咽頭炎	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)
鉄欠乏性貧血	0		1	(4.0)	1	(3.0)
血小板減少症	1	(3.0)	1	(4.0)	1	(3.0)
代謝および栄養障害	23	(69.7)	3	(12.0)	24	(72.7)
高血糖	14	(42.4)	2	(8.0)	15	(45.5)
糖尿病	8	(24.2)	0		8	(24.2)
耐糖能障害	4	(12.1)	0		4	(12.1)
高コレステロール血症	0		1	(4.0)	1	(3.0)
低血糖症	1	(3.0)	0		1	(3.0)
神経系障害	3	(9.1)	0		3	(9.1)
意識変容状態	1	(3.0)	0		1	(3.0)
脳脊髄液漏	1	(3.0)	0		1	(3.0)
浮動性めまい	1	(3.0)	0		1	(3.0)
頭痛	1	(3.0)	0		1	(3.0)
眼障害	1	(3.0)	0		1	(3.0)
網膜剥離	1	(3.0)	0		1	(3.0)
耳および迷路障害	2	(6.1)	0		2	(6.1)
耳管開放	1	(3.0)	0		1	(3.0)
突発難聴	1	(3.0)	0		1	(3.0)
心臓障害	1	(3.0)	0		1	(3.0)
徐脈	1	(3.0)	0		1	(3.0)
血管障害	1	(3.0)	0		1	(3.0)
深部静脈血栓症	1	(3.0)	0		1	(3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.0)	0		1	(3.0)
肺塞栓症	1	(3.0)	0		1	(3.0)
胃腸障害	6	(18.2)	0		6	(18.2)
下痢	2	(6.1)	0		2	(6.1)
悪心	2	(6.1)	0		2	(6.1)
腹部膨満	1	(3.0)	0		1	(3.0)
腹痛	1	(3.0)	0		1	(3.0)
上腹部痛	1	(3.0)	0		1	(3.0)
白色便	1	(3.0)	0		1	(3.0)
嘔吐	1	(3.0)	0		1	(3.0)
肝胆道系障害	8	(24.2)	2	(8.0)	9	(27.3)
胆石症	4	(12.1)	1	(4.0)	5	(15.2)
胆管拡張	2	(6.1)	0		2	(6.1)
胆嚢障害	1	(3.0)	1	(4.0)	2	(6.1)
胆管結石	1	(3.0)	0		1	(3.0)
脂肪肝	0		1	(4.0)	1	(3.0)

副作用	コア期 (n=33)		継続期 (n=25)		全投与期 (n=33)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	3	(9.1)	0		3	(9.1)
脱毛症	2	(6.1)	0		2	(6.1)
冷汗	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)
背部痛	1	(3.0)	0		1	(3.0)
筋痙縮	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)
疲労	1	(3.0)	0		1	(3.0)
末梢性浮腫	1	(3.0)	0		1	(3.0)
臨床検査	6	(18.2)	2	(8.0)	8	(24.2)
血中ブドウ糖増加	1	(3.0)	1	(4.0)	2	(6.1)
心電図QT延長	2	(6.1)	0		2	(6.1)
インスリン様成長因子減少	1	(3.0)	1	(4.0)	2	(6.1)
血中コルチコトロピン減少	0		1	(4.0)	1	(3.0)
血中尿酸増加	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：2015年4月)

<別紙>

2) 先端巨大症患者を対象とした海外臨床試験における本剤投与時の副作用の種類別発現状況一覧表  
(既存 SSA でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (C2402試験))

副作用	薬物治療歴のない患者 (n=167)		コントロール不良の患者 (n=204)		合計 (n=371)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	144	(86.2)	152	(74.5)	296	(79.8)
感染症および寄生虫症	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
注射部位膿瘍	1	(0.6)	0		1	(0.3)
咽頭炎	0		1	(0.5)	1	(0.3)
女性外陰部蜂巣炎	0		1	(0.5)	1	(0.3)
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)	0		1	(0.3)
血管腫	1	(0.6)	0		1	(0.3)
血液およびリンパ系障害	7	(4.2)	5	(2.5)	12	(3.2)
貧血	4	(2.4)	3	(1.5)	7	(1.9)
小球性貧血	3	(1.8)	1	(0.5)	4	(1.1)
白血球減少症	0		2	(1.0)	2	(0.5)
内分泌障害	3	(1.8)	1	(0.5)	4	(1.1)
副腎機能不全	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(0.8)
成長ホルモン欠乏症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
代謝および栄養障害	95	(56.9)	114	(55.9)	209	(56.3)
高血糖	49	(29.3)	61	(29.9)	110	(29.6)
糖尿病	33	(19.8)	41	(20.1)	74	(19.9)
2型糖尿病	11	(6.6)	5	(2.5)	16	(4.3)
食欲減退	6	(3.6)	0		6	(1.6)
空腹時血中ブドウ糖不良	6	(3.6)	2	(1.0)	8	(2.2)
耐糖能障害	3	(1.8)	9	(4.4)	12	(3.2)
高尿酸血症	3	(1.8)	1	(0.5)	4	(1.1)
低血糖症	3	(1.8)	1	(0.5)	4	(1.1)
高脂血症	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(0.8)
高トリグリセリド血症	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(0.8)
コレステリン沈着症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
高コレステロール血症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
高カリウム血症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
低アルブミン血症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
低カリウム血症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
低マグネシウム血症	1	(0.6)	3	(1.5)	4	(1.1)
低リン酸血症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
満腹感欠如	1	(0.6)	0		1	(0.3)
炭水化物不耐症	0		1	(0.5)	1	(0.3)
コントロール不良の糖尿病	0		1	(0.5)	1	(0.3)
精神障害	2	(1.2)	2	(1.0)	4	(1.1)
抑うつ気分	1	(0.6)	0		1	(0.3)
不眠症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
感情障害	0		1	(0.5)	1	(0.3)
落ち着きのなさ	0		1	(0.5)	1	(0.3)
神経系障害	23	(13.8)	14	(6.9)	37	(10.0)
浮動性めまい	11	(6.6)	8	(3.9)	19	(5.1)
頭痛	9	(5.4)	7	(3.4)	16	(4.3)
嗜眠	2	(1.2)	0		2	(0.5)
糖尿病性高血糖昏睡	1	(0.6)	0		1	(0.3)
注意力障害	1	(0.6)	0		1	(0.3)
傾眠	1	(0.6)	0		1	(0.3)
失神	1	(0.6)	0		1	(0.3)
感覚鈍麻	0		1	(0.5)	1	(0.3)
眼障害	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
霧視	1	(0.6)	0		1	(0.3)
眼刺激	0		1	(0.5)	1	(0.3)

副作用	薬物治療歴のない患者 (n=167)		コントロール不良の患者 (n=204)		合計 (n=371)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.6)</b>	<b>1</b>	<b>(0.5)</b>	<b>2</b>	<b>(0.5)</b>
聴力低下	1	(0.6)	0		1	(0.3)
耳出血	0		1	(0.5)	1	(0.3)
外耳痛	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>心臓障害</b>	<b>17</b>	<b>(10.2)</b>	<b>3</b>	<b>(1.5)</b>	<b>20</b>	<b>(5.4)</b>
洞性徐脈	10	(6.0)	2	(1.0)	12	(3.2)
第一度房室ブロック	3	(1.8)	0		3	(0.8)
徐脈	3	(1.8)	0		3	(0.8)
狭心症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
心室内伝導障害	1	(0.6)	0		1	(0.3)
動悸	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
上室性期外収縮	1	(0.6)	0		1	(0.3)
<b>血管障害</b>	<b>4</b>	<b>(2.4)</b>	<b>2</b>	<b>(1.0)</b>	<b>6</b>	<b>(1.6)</b>
高血圧	3	(1.8)	1	(0.5)	4	(1.1)
潮紅	1	(0.6)	0		1	(0.3)
ほてり	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.6)</b>	<b>1</b>	<b>(0.5)</b>	<b>2</b>	<b>(0.5)</b>
咳嗽	1	(0.6)	0		1	(0.3)
呼吸困難	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>胃腸障害</b>	<b>78</b>	<b>(46.7)</b>	<b>50</b>	<b>(24.5)</b>	<b>128</b>	<b>(34.5)</b>
下痢	54	(32.3)	33	(16.2)	87	(23.5)
腹痛	21	(12.6)	9	(4.4)	30	(8.1)
腹部膨満	18	(10.8)	1	(0.5)	19	(5.1)
悪心	15	(9.0)	8	(3.9)	23	(6.2)
上腹部痛	7	(4.2)	4	(2.0)	11	(3.0)
放屁	7	(4.2)	3	(1.5)	10	(2.7)
嘔吐	7	(4.2)	2	(1.0)	9	(2.4)
便秘	5	(3.0)	2	(1.0)	7	(1.9)
腹部不快感	4	(2.4)	0		4	(1.1)
消化器痛	4	(2.4)	1	(0.5)	5	(1.3)
消化不良	3	(1.8)	2	(1.0)	5	(1.3)
軟便	3	(1.8)	0		3	(0.8)
口内乾燥	1	(0.6)	0		1	(0.3)
排便回数増加	1	(0.6)	0		1	(0.3)
胃炎	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
膵臓障害	1	(0.6)	0		1	(0.3)
膵炎	1	(0.6)	0		1	(0.3)
脆弱歯	1	(0.6)	0		1	(0.3)
肛門出血	0		1	(0.5)	1	(0.3)
舌苔	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>58</b>	<b>(34.7)</b>	<b>38</b>	<b>(18.6)</b>	<b>96</b>	<b>(25.9)</b>
胆石症	48	(28.7)	31	(15.2)	79	(21.3)
脂肪肝	5	(3.0)	2	(1.0)	7	(1.9)
胆管拡張	3	(1.8)	4	(2.0)	7	(1.9)
胆嚢炎	3	(1.8)	0		3	(0.8)
胆嚢ポリープ	3	(1.8)	1	(0.5)	4	(1.1)
急性胆嚢炎	2	(1.2)	0		2	(0.5)
肝嚢胞	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(0.8)
胆管結石	1	(0.6)	0		1	(0.3)
胆道仙痛	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
胆嚢障害	1	(0.6)	0		1	(0.3)
胆嚢腫大	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
肝腫大	1	(0.6)	0		1	(0.3)
高ビリルビン血症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
肝損傷	0		1	(0.5)	1	(0.3)

(データカットオフ：2013年1月)

3) 先端巨大症患者を対象とした海外臨床試験における本剤投与時の副作用の種類別発現状況一覧表  
(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相試験 (C2305 試験))

副作用	薬物治療歴のない患者 (n=167)		コントロール不良の患者 (n=204)		合計 (n=371)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	32	(19.2)	9	(4.4)	41	(11.1)
脱毛症	28	(16.8)	7	(3.4)	35	(9.4)
皮膚乾燥	2	(1.2)	0		2	(0.5)
そう痒症	2	(1.2)	0		2	(0.5)
多汗症	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
全身性皮疹	1	(0.6)	0		1	(0.3)
酒さ	1	(0.6)	0		1	(0.3)
蕁麻疹	1	(0.6)	0		1	(0.3)
発疹	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	10	(6.0)	5	(2.5)	15	(4.0)
関節痛	2	(1.2)	2	(1.0)	4	(1.1)
背部痛	2	(1.2)	0		2	(0.5)
筋痙縮	2	(1.2)	3	(1.5)	5	(1.3)
高クレアチン血症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
筋力低下	1	(0.6)	0		1	(0.3)
筋骨格痛	1	(0.6)	0		1	(0.3)
筋肉痛	1	(0.6)	0		1	(0.3)
筋炎	1	(0.6)	0		1	(0.3)
<b>腎および尿路障害</b>	2	(1.2)	2	(1.0)	4	(1.1)
血尿	1	(0.6)	0		1	(0.3)
腎症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
糖尿	0		1	(0.5)	1	(0.3)
腎結石症	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>生殖系および乳房障害</b>	2	(1.2)	2	(1.0)	4	(1.1)
良性前立腺肥大症	1	(0.6)	0		1	(0.3)
膣出血	1	(0.6)	0		1	(0.3)
勃起不全	0		1	(0.5)	1	(0.3)
不規則月経	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	26	(15.6)	7	(3.4)	33	(8.9)
注射部位疼痛	11	(6.6)	1	(0.5)	12	(3.2)
疲労	8	(4.8)	4	(2.0)	12	(3.2)
非心臓性胸痛	2	(1.2)	0		2	(0.5)
随伴疾患進行	1	(0.6)	0		1	(0.3)
硬結	1	(0.6)	0		1	(0.3)
注射部位腫瘍	1	(0.6)	0		1	(0.3)
注射部位結節	1	(0.6)	0		1	(0.3)
倦怠感	1	(0.6)	0		1	(0.3)
末梢性浮腫	1	(0.6)	0		1	(0.3)
口渇	1	(0.6)	0		1	(0.3)
無力症	0		2	(1.0)	2	(0.5)
歩行障害	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>臨床検査</b>	53	(31.7)	27	(13.2)	80	(21.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17	(10.2)	5	(2.5)	22	(5.9)
血中ブドウ糖増加	15	(9.0)	13	(6.4)	28	(7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(5.4)	3	(1.5)	12	(3.2)
グリコヘモグロビン増加	9	(5.4)	8	(3.9)	17	(4.6)
リパーゼ増加	8	(4.8)	2	(1.0)	10	(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(3.6)	2	(1.0)	8	(2.2)
血中ビリルビン増加	5	(3.0)	0		5	(1.3)
血中尿酸増加	5	(3.0)	1	(0.5)	6	(1.6)
体重減少	4	(2.4)	1	(0.5)	5	(1.3)
心電図QT延長	3	(1.8)	1	(0.5)	4	(1.1)
アミラーゼ増加	2	(1.2)	0		2	(0.5)
抱合ビリルビン増加	2	(1.2)	0		2	(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(0.8)

副作用	薬物治療歴のない患者 (n=167)		コントロール不良の患者 (n=204)		合計 (n=371)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(0.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(0.8)
血中トリグリセリド増加	2	(1.2)	2	(1.0)	4	(1.1)
脂質増加	2	(1.2)	0		2	(0.5)
血中カルシウム増加	1	(0.6)	0		1	(0.3)
血中コレステロール増加	1	(0.6)	2	(1.0)	3	(0.8)
血中コレチゾール減少	1	(0.6)	0		1	(0.3)
血中マグネシウム減少	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
血中マグネシウム増加	1	(0.6)	0		1	(0.3)
血中ナトリウム減少	1	(0.6)	0		1	(0.3)
血中尿素増加	1	(0.6)	4	(2.0)	5	(1.3)
血中尿酸減少	1	(0.6)	0		1	(0.3)
心電図S T部分下降	1	(0.6)	0		1	(0.3)
心電図T波振幅減少	1	(0.6)	0		1	(0.3)
心電図2相性T波	1	(0.6)	0		1	(0.3)
心電図T波逆転	1	(0.6)	0		1	(0.3)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.6)	0		1	(0.3)
インスリン様成長因子減少	1	(0.6)	0		1	(0.3)
肝スキャン異常	1	(0.6)	0		1	(0.3)
低比重リポ蛋白減少	1	(0.6)	0		1	(0.3)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(0.5)
総蛋白減少	1	(0.6)	0		1	(0.3)
血中アルブミン減少	0		1	(0.5)	1	(0.3)
血中クレアチニン増加	0		1	(0.5)	1	(0.3)
血中ブドウ糖異常	0		1	(0.5)	1	(0.3)
心電図P R短縮	0		1	(0.5)	1	(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.5)	1	(0.3)
耐糖能低下	0		1	(0.5)	1	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0		1	(0.5)	1	(0.3)
白血球数減少	0		1	(0.5)	1	(0.3)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>4</b>	<b>(2.4)</b>	<b>2</b>	<b>(1.0)</b>	<b>6</b>	<b>(1.6)</b>
処置後下痢	3	(1.8)	0		3	(0.8)
処置による悪心	1	(0.6)	0		1	(0.3)
サンバーン	0		1	(0.5)	1	(0.3)
創傷	0		1	(0.5)	1	(0.3)

(データカットオフ：2011年12月)

<別紙>

4) クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における本剤投与時の副作用の種類別  
発現状況一覧表 (G2304試験)

副作用	全体 (n=150)	
	n	(%)
発現例数	140	(93.3)
感染症および寄生虫症	1	(0.7)
胃腸炎	1	(0.7)
血液およびリンパ系障害	4	(2.7)
貧血	4	(2.7)
内分泌障害	15	(10.0)
副腎機能不全	8	(5.3)
アジソン病	5	(3.3)
成長ホルモン欠乏症	1	(0.7)
副腎皮質機能亢進症	1	(0.7)
高コルチコイド症	1	(0.7)
甲状腺機能低下症	1	(0.7)
代謝および栄養障害	108	(72.0)
高血糖	70	(46.7)
糖尿病	31	(20.7)
食欲減退	10	(6.7)
2型糖尿病	7	(4.7)
耐糖能障害	5	(3.3)
低血糖	4	(2.7)
高コレステロール血症	3	(2.0)
食欲亢進	2	(1.3)
脱水	1	(0.7)
高カリウム血症	1	(0.7)
高尿酸血症	1	(0.7)
低マグネシウム血症	1	(0.7)
低ナトリウム血症	1	(0.7)
空腹時血中ブドウ糖不良	1	(0.7)
1型糖尿病	1	(0.7)
精神障害	5	(3.3)
不眠症	2	(1.3)
易刺激性	2	(1.3)
不安	1	(0.7)
抑うつ気分	1	(0.7)
睡眠障害	1	(0.7)
神経系障害	12	(8.0)
浮動性めまい	5	(3.3)
頭痛	5	(3.3)
味覚異常	3	(2.0)
体位性めまい	1	(0.7)
記憶障害	1	(0.7)
傾眠	1	(0.7)
眼障害	1	(0.7)
霧視	1	(0.7)
耳および迷路障害	2	(1.3)
回転性めまい	2	(1.3)
心臓障害	10	(6.7)
洞性徐脈	6	(4.0)
動悸	2	(1.3)
上室性不整脈	1	(0.7)
第一度房室ブロック	1	(0.7)
徐脈	1	(0.7)
上室性期外収縮	1	(0.7)
血管障害	7	(4.7)
高血圧	4	(2.7)
深部静脈血栓症	1	(0.7)

副作用	全体 (n=150)	
	n	(%)
低血圧	1	(0.7)
起立性低血圧	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.7)
鼻出血	1	(0.7)
胃腸障害	68	(45.3)
下痢	48	(32.0)
悪心	22	(14.7)
腹痛	17	(11.3)
腹部膨満	5	(3.3)
上腹部痛	5	(3.3)
便秘	5	(3.3)
放屁	5	(3.3)
嘔吐	4	(2.7)
腹部不快感	2	(1.3)
呼気臭	2	(1.3)
排便回数増加	2	(1.3)
異常便	1	(0.7)
腹水	1	(0.7)
便意切迫	1	(0.7)
口内乾燥	1	(0.7)
白色便	1	(0.7)
痔核	1	(0.7)
浮腫性膵炎	1	(0.7)
肝胆道系障害	56	(37.3)
胆石症	47	(31.3)
胆汁うっ滞	6	(4.0)
胆嚢コレステリン沈着症	6	(4.0)
肝損傷	4	(2.7)
胆道仙痛	2	(1.3)
胆嚢障害	2	(1.3)
胆嚢ポリープ	2	(1.3)
肝機能異常	2	(1.3)
胆嚢嚢胞	1	(0.7)
胆管拡張	1	(0.7)
胆道障害	1	(0.7)
胆嚢炎	1	(0.7)
急性胆嚢炎	1	(0.7)
慢性胆嚢炎	1	(0.7)
胆嚢腫大	1	(0.7)
脂肪肝	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	10	(6.7)
皮膚剥脱	6	(4.0)
そう痒症	4	(2.7)
脱毛症	3	(2.0)
皮膚乾燥	2	(1.3)
紅斑	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	10	(6.7)
背部痛	3	(2.0)
関節痛	2	(1.3)
関節腫脹	1	(0.7)
筋力低下	1	(0.7)
筋骨格系胸痛	1	(0.7)
筋肉痛	1	(0.7)
頸部痛	1	(0.7)
四肢痛	1	(0.7)

副作用	全体 (n=150)	
	n	(%)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>4</b>	<b>(2.7)</b>
急性腎不全	1	(0.7)
夜間頻尿	1	(0.7)
蛋白尿	1	(0.7)
尿失禁	1	(0.7)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.7)</b>
月経過多	1	(0.7)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>28</b>	<b>(18.7)</b>
疲労	15	(10.0)
無力症	6	(4.0)
微石症	2	(1.3)
末梢性浮腫	2	(1.3)
疼痛	2	(1.3)
不快感	1	(0.7)
注射部位過敏反応	1	(0.7)
注射部位疼痛	1	(0.7)
倦怠感	1	(0.7)
<b>臨床検査</b>	<b>51</b>	<b>(34.0)</b>
血中ブドウ糖増加	13	(8.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	(6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(5.3)
グリコヘモグロビン増加	8	(5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.7)
血中コルチゾール減少	4	(2.7)
リパーゼ増加	4	(2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.0)
血中ビリルビン増加	2	(1.3)
血中インスリン減少	2	(1.3)
肝酵素上昇	2	(1.3)
インスリン様成長因子減少	2	(1.3)
肝機能検査異常	2	(1.3)
アミラーゼ増加	1	(0.7)
血中コルチコトロピン減少	1	(0.7)
血中ブドウ糖変動	1	(0.7)
血中ナトリウム増加	1	(0.7)
血中尿素増加	1	(0.7)
心電図QT延長	1	(0.7)
心電図T波振幅減少	1	(0.7)
心電図再分極異常	1	(0.7)
肝酵素異常	1	(0.7)
プロトロンビン時間延長	1	(0.7)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.7)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	(0.7)
体重増加	1	(0.7)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1</b>	<b>(0.7)</b>
橈骨骨折	1	(0.7)

(データカットオフ：2015年11月)

