

審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ソマバート皮下注用 10mg、同 15mg、同 20mg

[一 般 名] ペグビゾマント（遺伝子組換え）

[申 請 者] ファルマシア株式会社

(現ファイザー株式会社)

[申請年月日] 平成 14 年 12 月 24 日

[審議結果]

平成 18 年 11 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会において報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤とともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 18 年 11 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ソマバート皮下注用 10mg、同 15mg、同 20mg
[一 般 名]	ペグビゾマント（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）
[申 請 年 月 日]	平成 14 年 12 月 24 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にペグビゾマント（遺伝子組換え）のタンパク質部分として 10 mg、15 mg 又は 20 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	
分子式	$C_{980}H_{1514}N_{259}O_{303}S_7 \cdot 5 [CH_3OCH_2(CH_2OCH_2)_nCH_2CO] \quad (n=101 \sim 122)$
分子量	約 47,000
構造式	別紙
本 質	
(日本名)	18-L-アスパラギン酸-21-L-アスパラギン-120-L-リジン-167-L-アスパラギン-168-L-アラニン-171-L-セリン-172-L-アルギニン-174-L-セリン-179-L-トレオニン化ヒト成長ホルモンをコードする cDNA の発現により組換え体で產生される 191 個のアミノ酸残基からなるヒト成長ホルモン誘導体 ($C_{980}H_{1519}N_{259}O_{303}S_7$; 分子量: 22,001.56) のアミノ酸残基（主たる部位：N 末端フェニルアラニン並びに第 38 位、第 41 位、第 70 位、第 115 位、第 120 位、第 140 位、第 145 位及び第 158 位リジン）の 9 箇所に平均約 5 分子の直鎖ポリエチレングリコール（平均分子量：約 5000）がアミド結合した修飾タンパク質（分子量：約 47,000）
(英 名)	Modified protein (molecular weight: ca 47,000) that is linear polyethylene glycol (molecular weight: ca 5000)-conjugated human growth hormone analogue consisting of 191 amino acid residues ($C_{980}H_{1519}N_{259}O_{303}S_7$; molecular weight: 22,001.56) produced in a recombinant cell by expression of a cDNA encoding 18-L-asparatic acid-21-L-

asparagine-120-L-lysine-167-L-asparagine-
168-L-alanine- 171-L-serine-172-L-arginine-174-L-serine-179-L-threonine
human growth hormone, approximate five molecules of polyethylene glycol
attached to amino acid residues (major site: F1, K38, K41, K70, K115, K120,
K140, K145 and K158) by amide linkagee

- [特記事項] 希少疾病用医薬品
[審査担当部] 新薬審査第三部

(別 紙)

1 H₂N-Phe-Pro-Thr-Ile-Pro-Leu-Ser-Arg-Leu-Phe-Asp-Asn-Ala-Met-Leu-Arg-Ala-Asp-Arg-Leu-
21 Asn-Gln-Leu-Ala-Phe-Asp-Thr-Tyr-Gln-Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-Glu-Gln-
41 Lys-Tyr-Ser-Phe-Leu-Gln-Asn-Pro-Gln-Thr-Ser-Leu-Cys-Phe-Ser-Glu-Ser-Ile-Pro-Thr-
61 Pro-Ser-Asn-Arg-Glu-Glu-Thr-Gln-Gln-Lys-Ser-Asn-Leu-Glu-Leu-Leu-Arg-Ile-Ser-Leu- S
81 Leu-Leu-Ile-Gln-Ser-Trp-Leu-Glu-Pro-Val-Gln-Phe-Leu-Arg-Ser-Val-Phe-Ala-Asn-Ser-
101 Leu-Val-Tyr-Gly-Ala-Ser-Asp-Ser-Asn-Val-Tyr-Asp-Leu-Lys-Asp-Leu-Glu-Glu-Lys- S
121 Ile-Gln-Thr-Leu-Met-Gly-Arg-Leu-Glu-Asp-Gly-Ser-Pro-Arg-Thr-Gly-Gln-Ile-Phe-Lys-
141 Gln-Thr-Tyr-Ser-Lys-Phe-Asp-Thr-Asn-Ser-His-Asn-Asp-Asp-Ala-Leu-Leu-Lys-Asn-Tyr-
161 Gly-Leu-Leu-Tyr-Cys-Phe-Asn-Ala-Asp-Met-Ser-Arg-Val-Ser-Thr-Phe-Leu-Arg-Thr-Val-
181 Gln-Cys-Arg-Ser-Val-Glu-Gly-Ser-Cys-Gly-Phe-COOH
S — S

- PEG 化部位: PEG 化される可能性の高いアミノ酸残基を影付き太字で示す。

ペグビンマント（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

審査結果

平成 18 年 11 月 20 日

[販売名]	ソマバート皮下注用 10mg、同 15mg、同 20mg
[一般名]	ペグビソマント（遺伝子組換え）
[申請者]	ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）
[申請年月日]	平成 14 年 12 月 24 日
[特記事項]	希少疾病用医薬品
[審査結果]	

提出された資料から、外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合の先端巨大症における IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅱ/Ⅲ相非盲検非対照試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、検討された症例数が少なかったこと、肝機能障害及び脳腫瘍の副作用等が懸念されることから、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。

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

【効能・効果】 下記疾患における 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（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

【用法・用量】 通常、成人にはペグビソマント（遺伝子組換え）として初日に 40mg（タンパク質部分）を 1 日 1 回皮下投与する。2 日目以降は 1 日 1 回 10mg（タンパク質部分）を投与する。なお、血清中 IGF-I 値及び症状に応じて、1 日量 30mg（タンパク質部分）を上限として、5mg（タンパク質部分）ずつ適宜増減する。

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

審査報告（1）

平成 18 年 10 月 31 日

I. 申請品目

[販売名]	ソマバート皮下注用 10mg、同 15mg、同 20mg
[一般名]	ペグビソマント（遺伝子組換え）
[申請者名]	ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）
[申請年月日]	平成 14 年 12 月 24 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にペグビソマント（遺伝子組換え）のタンパク質部分として 10 mg、15 mg 又は 20 mg を含有する注射用凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果]	末端肥大症における血清中インスリン様成長因子-I (IGF-I) 値の正常化及び諸症状の改善（ただし、外科的処置、放射線療法による効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）
[申請時用法・用量]	通常、成人にはペグビソマント（遺伝子組換え）として初日に 80mg（タンパク質部分）を 1 日 1 回皮下投与する。2 日目以降は 1 日 1 回 10mg（タンパク質部分）から投与を開始し、その後血清中 IGF-I 値及び症状に応じて、1 日量 10mg～30mg（タンパク質部分）の範囲で 5mg（タンパク質部分）ずつ適宜増減する。
[特記事項]	希少疾病用医薬品

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）（平成 16 年 3 月末日まで）、又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようであった。なお、本審査報告（1）においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

申請時に日本人患者における使用成績がなかったことから、追加で日本人患者における有効性及び安全性を確認するための臨床試験が実施された。当該試験成績が提出された段階で機構は審査を再開した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

先端巨大症は、下垂体からの成長ホルモン（GH）の分泌が亢進して起こる疾患であり、その殆どは GH 産生下垂体腺腫に起因する。下垂体腺腫が生ずる原因としては、視床下部障害により起こるとするものと、下垂体 GH 産生細胞の異常により起こるとするものの 2 つの考え方があるが、後者が有力である。下垂体以外の腫瘍として、稀に肺・腎カルチノイドによる Growth hormone-releasing hormone（GHRH）産生腫瘍が原因となることが知られている。

ペグビソマント（遺伝子組換え）（本薬又は B2036-PEG）は、ヒト成長ホルモン（hGH）のアミ

ノ酸配列中 9 カ所が置換されたタンパク (B2036) の N 末端及びリジン残基に、1 分子当たり分子量 5000 のポリエチレングリコール (PEG) 4~6 個を共有結合させた化合物であり、19 [] 年から [] 社により開発が開始された。B2036 は、先端巨大症の主要な原因が GH 分泌過剰であることより、GH 受容体拮抗作用を有するものとして分子生物学的に探索された hGH の遺伝子組換え体であり、本薬は、血中濃度を長時間高く維持することを期待して PEG 化が施されている。なお、[] 社が 19 [] 年～19 [] 年に最初の生産スケールロットを製造し、20 [] 年 [] 月に本薬の米国を除く各国での承認申請及び全世界における販売権に関する契約を Pharmacia 社(現 Pfizer 社)との間で締結した。さらに、20 [] 年 [] 月には [] ([]) [] され、2006 年 9 月現在、世界 40 の国と地域において承認されている。

本申請は、19 [] 年 [] 月に希少疾病用医薬品指定を受けている。当初、希少疾病用医薬品指定を申請したのは [] 社であったが、その後ファルマシア株式会社<現ファイザー株式会社>に承認申請及び販売権が移譲され、20 [] 年 [] 月 [] 日に希少疾病用医薬品指定の付替えがなされている。得られた試験成績から先端巨大症に対する有効性及び安全性が確認されたとして輸入承認申請が行われた。

審査の過程において、効能・効果に関して、医学会、医療現場及び「先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き」(厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、間脳下垂体機能障害に関する調査研究班、平成 17 年度総括・分担研究報告書、2006)において、「末端肥大症」よりも「先端巨大症」が優先して使用されていることから、疾患名を「先端巨大症」に変更する旨が申請者から申し出され、機構はこれを妥当と判断した。

口. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

<提出された資料の概略>

1. 原薬の特性

B2036 及び B2036-PEG の構造については、N-末端配列の決定 (B2036 のみ)、アミノ酸分析、質量分析 (MALDI-TOF)、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) 分析 (還元及び非還元)、等電点電気泳動解析、トリプシン消化ペプチドマップ及びその LC-MS 分析、紫外可視吸収スペクトル解析、円二色性スペクトル解析、キャピラリー電気泳動による PEG 化特性解析 (B2036-PEG のみ) により検討された。また、B2036 及び B2036-PEG の生物活性としては、[] ([]) [] をもとに検討された。

2. 原薬の製造

1) 細胞基材の調製方法及び管理方法

B2036 遺伝子発現プラスミド [] は以下のように作製された。まず、野生型 hGH のコード領域を [] と連結して発現させるプラスミドから、hGH の

コード領域で [REDACTED] の誘発が促進されるような改変プラスミドが作製された。このプラスミドから [REDACTED] 法により Site[†]での hGH 受容体への結合親和性が高い変異体が単離され、さらに GH 受容体 [REDACTED] の増強及び PEG 化されるアミノ酸残基である [REDACTED] 残基の [REDACTED] の最適化を目的とする部位特異的変異導入の結果、B2036 のコード領域が得られた。この遺伝子発現カセットを、[REDACTED] 下で hGH を产生するプラスミド [REDACTED] の発現カセットと置換することにより、プラスミド [REDACTED]を得た。

マスターセルバンク (MCB) は、大腸菌 [REDACTED] を [REDACTED] により形質転換し、[REDACTED] [REDACTED] を含む Luria Broth (LB) 培地で [REDACTED] 段階培養して調製された。ワーキングセルバンク (WCB) は初代 MCB から調製され、WCB1 及び WCB2 を経て現在は WCB3 に更新されている。MCB、WCB1、WCB2 及び WCB3 について、セルバンクの特性解析試験（宿主の確認、生菌数、非宿主の混入、バクテリオファージの混入、制限酵素地図、構造遺伝子配列、プラスミドの保持、プラスミドコピー数<WCB3 を除く>）が実施された。

MCB の安定性評価は、特性解析試験（宿主の確認、生菌数<濃度>、プラスミドの保持、非宿主の混入、制限酵素地図及び構造遺伝子配列）により行い、MCB を更新するか、又は全てのバイアルがなくなるまで少なくとも [REDACTED] 年ごとに継続的に実施される。WCB1 の安定性試験は、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に新たに WCB2 が作製されたため、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に終了している。WCB2 の安定性評価は、最低でも [REDACTED] 年ごとに全てのバイアルがなくなるまで実施され、試験としては、細胞生存率、プラスミドの保持、制限酵素地図及び DNA 配列の決定が行われる。WCB3 の安定性評価は、少なくとも [REDACTED] 年ごとに行われ、WCB を更新するか、又は全てのバイアルがなくなるまで行われる。

MCB 及び WCB の更新は、調製後、特性解析及び純度（表現型による宿主確認、非宿主の混入否定、バクテリオファージの混入否定、制限酵素地図、構造遺伝子配列及びプラスミドの保持）についての試験後に行われる。調製した WCB の安定性評価は、WCB を更新するか、又は全てのバイアルがなくなるまで少なくとも [REDACTED] 年ごとに実施し、安定性試験では、醸酵槽を用いた生産培養試験により細胞増殖能及び目的タンパク質の生産能を評価するとともに遺伝学的試験（制限酵素地図、構造遺伝子配列）を実施する。なお、遺伝学的試験には、必要に応じて [REDACTED] () [REDACTED] を用いる。

[REDACTED] 培養については、WCB1 より調製されたサンプルにより検討された。同時に培養された一部は、最小継代培養細胞のサンプル採取及び試験にも使用された。特性解析試験（制限酵素地図、構造遺伝子配列、プラスミドコピー数、非宿主の混入及びバクテリオファージの混入）の結果、[REDACTED] は、最小継代培養サンプルに比べ、プラスミドコピー数の増加が認められた。

細胞加齢限界 (LCA) については、WCB1 及び WCB2 を用いて培養試験が実施され、それぞれの LCA 培養液の特性解析の結果、プラスミドの保持が確認された。

2) 製造工程

[†] GH は 2 つの受容体結合部位 (Site1 及び Site2) を有する。ホ. 薬理作用に関する資料 1.1) 作用機序の項参照。

原薬の製造工程は、醸酵、B2036 の回収及びその精製、B2036 の PEG 化及び処方化原薬の精製よりなる。醸酵工程は、植菌、細胞の増殖及び B2036 の產生、細胞収穫から構成され、B2036 の回収工程は、細胞 [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] からなる。B2036 の精製工程は、[REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] クロマトグラフィー ([REDACTED])、[REDACTED] フィルトレーション ([REDACTED]F) ①及び [REDACTED] インキュベーション、[REDACTED] クロマトグラフィー ([REDACTED]) ①、[REDACTED]F ②、ろ過/充填/凍結保存からなる。B2036 の PEG 化及び処方化原薬の精製工程は、PEG 化、[REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED]F ③、[REDACTED] クロマトグラフィー②、[REDACTED]F ④、B2036-PEG のろ過/充填からなる。保管容器に充てんされた原薬は、[REDACTED] °C にて保管される。

3) 製造工程の変更

本薬の開発過程で、製造方法は 3 回変更されている（[REDACTED] プロセス、P1 プロセス、P2 プロセス、P3 プロセス<申請製造法>）。[REDACTED] プロセスから P1 プロセスへの製法変更では、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程における [REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程における [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED]、[REDACTED] 工程後におけるバッファー交換条件について変更が行われた。また、P1 プロセスから P2 プロセスへの変更に際しても、同様の工程について変更された。P1 プロセス製剤（P1 製剤）と P2 プロセス製剤（P2 製剤）の同等性/同質性については、B2036 不純物プロファイル、PEG 化プロファイル、比活性の比較・検討が行われ、同等/同質であるとされた。

P3 プロセスは、米国 FDA の 20 [REDACTED] 年承認可能通知書で要求された品質特性を満たすために [REDACTED] 社により開発された。[REDACTED] 工程以降の操作について、[REDACTED] 又は [REDACTED] などの変更、[REDACTED] 過程の追加などが行われ、FDA から要求された純度を上回る目的物質が得られたと申請者は説明している。P3 プロセス中間体 B2036 では、P2 プロセス中間体と比べ、目的物質関連物質の混在量の低下、純度の向上が認められた。この結果について、申請者は、P3 プロセス製剤（P3 製剤）は純度が高いものの、比活性、PEG 化プロファイルは P2 製剤と類似すること、また [REDACTED] の含量の差から見積もると P3 製剤は最大で約 [REDACTED] % 活性が高いと予想されるが、投与量が個々の患者毎に調節されることから、予想される臨床上の効果に大きな影響はないと説明している。

P2 製剤と P3 製剤の同等性/同質性については、非臨床試験（安全性）、臨床試験（薬物動態、臨床上の有効性及び安全性）においても検討された（二. 毒性に関する資料 2. 反復投与毒性試験の項 及び ト. 臨床試験の試験成績に関する資料 2. 3) 市販後臨床試験の項 参照）。非臨床試験（安全性）では毒性及び薬物動態プロファイルに差が認められず、不純物はこれらプロファイルに影響しないものと考えられた。また、海外市販後臨床試験（467-MET-9119-007 試験）において、P2 製剤、P3 製剤それぞれの投与終了時の血清中 B2036-PEG のトラフ濃度を比較したところ、生物学的同等性の許容域内であり、臨床上の有効性・安全性についても概ね差異は認められなかった。以上より、申請者は、ICH ガイドライン Q5E に基づき、P3 製剤を今後使用することは

妥当であると説明している。

3. 原薬の管理

本薬についてはPEG化がB2036-PEGの測定に影響を与えることから、精製B2036について工程内規格及び試験方法が設定され管理されている。試験項目としては、性状、pH、確認試験（ペプチドマップ、SDS-PAGE<還元及び非還元、銀染色>）、純度試験（イオン交換クロマトグラフィー（以下、IEX-HPLC）<物質A*、物質B*>、逆相クロマトグラフィー（以下、RP-HPLC）<物質A*、物質C*、物質D*、その他>、サイズ排除クロマトグラフィー（以下、SE-HPLC）<物質A*>、SDS-PAGE<還元及び非還元、銀染色>、疎水性相互作用クロマトグラフィー（以下、HI-HPLC）<物質A*、物質E*、物質F*、物質G*>）、総DNA量試験、大腸菌タンパク質、エンドトキシン、微生物限度試験、定量法（紫外可視吸光度）が設定されている。B2036の不純物プロファイルについて検討された結果、物質E*、物質B*、物質H*、物質C*及び物質G*は活性を有することが確認され、目的物質関連物質と分類された。一方、物質F*及び物質D*については活性を確認するに十分な量が単離されなかったことから目的物質由来不純物と分類された。

原薬のB2036-PEGについては規格及び試験方法として、性状、pH、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、純度試験（SE-HPLC<凝集体>、[REDACTED]法<物質B*>、ペプチドマップ/HPLC<物質H*>）、エンドトキシン、微生物限度試験、PEG化体比、生物活性試験（[REDACTED]アッセイ）、含量（紫外可視吸光度）が設定されている。原薬の不純物の規格は、規格試験、試験法バリデーション及び安定性試験の結果を考慮して設定されている。

4. 標準物質

B2036-PEGの製造及び試験には2種類の標準物質（B2036-PEG標準物質及びB2036標準物質）が使用されており、それぞれ3種類の製造工程（[REDACTED]プロセス、P2プロセス及びP3プロセス）により製造され、分子特性及び品質特性について比較検討されている。P3プロセス標準物質がもっとも純度が高いものの、その目的物質関連物質、目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の種類に変化は認められていない。B2036標準物質は工程内管理規格を、また、B2036-PEG標準物質は原薬の規格をそれぞれ満たしている。P3プロセスによる標準物質は、B2036-PEG、B2036とも実生産ロットを用いて製造されている。

標準物質は、B2036の確認試験及び純度試験、原薬の確認試験、純度試験、PEG化体比及び生物活性、また、製剤の確認試験、純度試験、PEG化体比、生物活性にそれぞれ用いられ、いずれも自家一次標準物質が用いられる。なお、申請時にP2プロセス以前は自家一次標準物質を基準として検定された自家常用標準物質が使用されていたが、P3プロセス以降は使用されていない。P3プロセスによるB2036-PEG自家一次標準物質及びB2036自家一次標準物質は、それぞれの規格試験に適合した最初のロットについて追加の適格性試験（B2036-PEGについては流体力学的半径、円二色性、蛍光スペクトル、等電点電気泳動、トリプシン消化ペプチドマップ LC/MS分析及びMALDI-TOF質量分析法、B2036についてはN末端配列、アミノ酸分析、流体力学的半径、円二

色性、蛍光スペクトル、等電点電気泳動、エレクトロスプレー質量分析及びトリプシン消化ペプチドマップ LC/MS 分析）を実施し、設定された。

なお、B2036-PEG 自家一次標準物質の生物活性については原薬及び製剤と異なり単位表記とされている。本剤の開発を進めていた米国 [REDACTED] 社は、十分な特性解析が行われた最初のペゲビソマント自家一次標準物質の生物活性を「B2036 [REDACTED] mg相当量当たり [REDACTED] 単位」と設定しており、新しいペゲビソマント自家一次標準物質の生物活性値については、既知の生物活性値を有する更新前のペゲビソマント自家一次標準物質の生物活性値を基準として付与していく方法（ブリッジング）を採用している。

5. 製剤の製造及び管理

B2036-PEG 製剤は、原薬に [REDACTED] 剤として D-マンニトール及びグリシンを添加し、[REDACTED] 剤を加えて凍結乾燥した無菌の白色の粉末であり、無菌注射用水に用時溶解して用いる単回投与無菌バイアル製剤である。活性タンパク質（B2036）として 10mg、15mg 及び 20mg を含有する製剤が申請されている。

本剤の製剤処方は [REDACTED] 社ヒト成長ホルモン（hGH : [REDACTED]）の製剤化開発に基づき開発され、本剤と [REDACTED] の製剤処方は本質的に同一である。製剤の規格及び試験方法として、性状（凍結乾燥品、溶解後の液）、確認試験（ペプチドマップ、SDS-PAGE<還元及び非還元>）、pH、純度試験（SDS-PAGE<還元及び非還元>、[REDACTED] 法<物質 B*>、SE-HPLC<凝集体>、RP-HPLC<物質 H*>）、水分、エンドトキシン、含量均一性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、PEG 化体比、生物活性試験（[REDACTED] アッセイ）、含量（紫外可視吸光度）が設定されている。

<審査の概略>

機構は PEG 化の程度として B2036 一分子あたり共有結合する PEG5000 分子数を 5 個程度として開発設計した理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。hGH について PEG 化の程度と生物活性の関係について検討されており、GH-PEG6（6 カ所 PEG 化された GH）や GH-PEG7 は生物活性が低下する一方、PEG 化度の低い GH-PEG3、GH-PEG2 及び GH-PEG1 は生体内の半減期が短いことから、hGH 1 分子当たりの PEG5000 分子数は 4~5 個が最適であると報告されている（Clark R et al., J Biol Chem 1996; 271: 21969-21977）。したがって、GH のアナログである B2036 についても同様の結果が期待できると考え本薬の開発を行った。

機構は、臨床試験は P1 プロセス及び P2 プロセスにより製造されたものが使用されているが、申請製法及び申請規格は P3 プロセスにより製造されるものとなっており、P2 製剤と P3 製剤とでは、比活性又は PEG 化プロファイル等、品質に係る試験項目において違いが認められることから、申請製剤の臨床上の有効性及び安全性を担保する上での品質保証について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。P2 製剤と P3 製剤について、品質以外の項目について比較したとき、非臨床（安全性）及び海外市販後臨床試験の結果は同等、同質であった。また、本邦で実施された追加臨床試験において、P3 製剤の日本人患者における有効性及び安全性が確認されている。ICH ガイドライン Q5E に基づき、品質が向上し、安全性及び有効性につき有害な影響を及ぼさない P3 製剤を今後使用することは妥当であると考える。

機構は、生物活性の規格値の [] 幅が広く設定されている理由を尋ねるとともに、実測データの多くが [] % を [] 回っていたことから当該規格値の妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。本生物活性試験においては、細胞応答（増殖した細胞数）が増大すると測定値のバラツキも大きくなり、かつ細胞増殖は指数関数的であることから、データを正規分布させるためには測定値を対数変換して評価する必要がある。P3 製剤の [] ロットにおける比生物活性の測定値の平均 $\pm 3 \times$ 標準偏差は [] ~ [] % であることから規格 [] 値は [] % と設定した。上限値については下限値と同一の規格幅を [] 上から算出した結果 [] % と設定していたが、規格設定について再考し、[] % に変更する。

機構は、標準物質の更新方法について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。B2036 自家一次標準物質の更新時には、工程内規格及び試験方法に適合した B2036 について、試験（性状、確認試験<流体力学的半径、円二色性、蛍光スペクトル、トリプシン消化ペプチドマップ LC/MS 分析及びエレクトロスプレー質量分析>、N 末端アミノ酸配列、構成アミノ酸、等電点）を実施し、適合することを確認する。B2036-PEG 自家一次標準物質の更新時には、原薬の規格及び試験方法に適合した原薬について試験（性状、確認試験<流体力学的半径、円二色性、蛍光スペクトル、トリプシン消化ペプチドマップ LC/MS 分析及び MALDI-TOF 質量分析>、等電点、生物活性試験）を実施し、適合することを確認する。

機構は、本剤の生物活性を単位で規定できないか検討を求めた。

申請者は以下のように説明した。本剤の生物活性については単位表示も理論的には可能であるが、生物活性試験から得られる力価と臨床上の力価の関係は確立されておらず、臨床においても表示量及び投与量として質量 (mg) を使用し、単位表記は使用しない。生物活性試験法の目的は製造における一貫性の確認であり、当該規格を全世界共通で運用していることから、原薬及び製剤の生物活性表記としては相対力価%表記を採用したい。

機構は、以上を了承し、設定された原薬及び製剤の規格及び試験方法について妥当と判断した。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

1. B2036 の安定性

原薬及び製剤の特性を評価する上で、B2036 は重要と判断され、B2036 についても安定性試験が実施された。B2036 (P3 プロセス、プラスチックボトル、密栓) について、長期保存試験 ([] °C、24 カ月、継続実施中)、加速試験 ([] °C、6 カ月) 及び苛酷試験 ([] °C、2 カ月) が実施され、外観、確認試験 (SDS-PAGE<還元及び非還元>)、pH、純度試験 (SDS-PAGE<還元及び

非還元>、IEX-HPLC<物質 A*、物質 B*>、RP-HPLC<物質 A*、物質 C*、物質 D*、その他>、SE-HPLC<物質 A*>)、エンドトキシン、微生物限度試験、含量が測定項目とされた。その結果、加速試験及び苛酷試験で、IEX-HPLCにおいて物質 A*の低下、物質 B*の増加が認められ、加速試験では両項目とも一部のロットで規格を逸脱し、苛酷試験では平均値が規格を逸脱した。加えて苛酷試験では規格値を下回る物質 A*の低下 (RP-HPLC) が認められたが、その他の項目において明確な品質の変化は認められなかった。

以上の試験結果より、申請者は、B2036 をプラスチックボトル (密栓) 中、[] °C で保存するとき、24 カ月間品質を適正に維持できると結論している。

2. 原薬の安定性

原薬 (P3 プロセス、プラスチックボトル、密栓) については、[]、[]、[] mg/mL それぞれの濃度について、長期保存試験 ([] °C、24 カ月、継続実施中)、加速試験 ([] °C、6 カ月) 及び苛酷試験 ([] °C、2 カ月) が実施され、外観、確認試験 (SDS-PAGE<還元及び非還元>)、pH、純度試験 (SDS-PAGE<還元及び非還元>、物質 A*、PEG 化体、物質 B*、物質 H*)、エンドトキシン、微生物限度試験、生物活性、含量が測定項目として設定された。その結果、長期保存試験及び加速試験において、PEG 化体、物質 B*及び生物活性の規格値範囲内での変動が認められ、苛酷試験において規格値を上回る物質 B*の増加、規格値範囲内の PEG 化体及び生物活性の変動が認められたが、その他に明確な品質の変化は認められなかった。

以上の試験結果より、申請者は、原薬をプラスチックボトル (密栓) 中、[] °C で保存するとき 24 カ月間品質を適正に維持できると結論している。

3. 製剤の安定性

製剤 (P3 プロセス、ガラスバイアル+ゴム栓) の安定性については、10、15、20 mg の各製剤に関して、長期保存試験 (5°C、36 カ月)、加速試験 (25°C、60 %RH、36 カ月)、苛酷試験 [温度・湿度 (30°C/60 %RH 及び 40°C/75 %RH、6 カ月)、光 (25°C、120 万 lux · hr + 200W · h/m²)] が実施され、外観 (溶解前及び溶解後)、確認試験 (SDS-PAGE<還元及び非還元>)、pH、溶解時間、純度試験 (SDS-PAGE<還元及び非還元>、物質 B*、凝集体、物質 H*及び PEG 化体比)、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、生物活性及び含量が測定項目として設定された。なお、エンドトキシン、不溶性微粒子及び無菌試験については苛酷試験では実施されていない。また、本剤は注射用水に用時溶解して使用することから、注射用水 1mL に溶解後の製剤の安定性 (15~25°C、バイアル又はポリプロピレン製シリンジ、24 時間) について検討され、pH、純度試験 (物質 B*、凝集体、物質 H*、PEG 化体)、生物活性及び含量が試験項目として設定された。その結果、長期保存試験において、物質 B*、物質 H*、PEG 化体及び生物活性について規格値の範囲内での変動が認められた。加速試験では、外観 (溶解後) に経時的な着色が認められ、24 カ月以降は「うすい帯緑黄色」を呈し、規格を逸脱した。また、物質 B*では [] カ月保存以降、規格から逸脱するロットが複数認められ、凝集体及び物質 H*については、[] カ月以降規

格を逸脱した。PEG 化体、水分及び生物活性については、規格範囲内での変動が認められた。苛酷試験 [温度・湿度 (30°C/60 %RH)] では、溶解後の液の外観に着色（わずかに帯緑黄色）が認められるとともに、規格範囲内の水分の増加が認められた。また凝集体及び物質 H*が規格限度値前後まで増加し、PEG 化体 (PEG[<]カ所 PEG 化された B2036)、PEG[>、PEG (>)) では測定値に変動がみられたが、1 ロットで繰り返し []回のうちの 1 つの測定値で規格の逸脱がみられた他は規格範囲内であった。生物活性についても規格範囲内の変動が認められた。苛酷試験 [温度・湿度 (40°C/75 %RH)] では、外観（溶解後）に着色（わずかに帯緑黄色）、SDS-PAGE において一部のロットで新規のマイナーバンドの出現、規格値内の水分の増加が認められた。また、凝集体、物質 H*、物質 B*が増加し、いずれも規格を逸脱した。PEG 化体及び生物活性では、規格値の範囲内の変動が認められた。苛酷試験 [光] 及び溶解後の製剤については、全ての試験項目で変化は認められなかった。

以上の試験結果より、申請者は、製剤をガラスバイアル（密封）中、5°Cで保存するとき 36 カ月間品質を適正に維持でき、また溶解後の溶液については、室温で [] 時間までは品質を適正に維持できるものと考えられると結論している。

<審査の概略>

機構は、原薬及び製剤の安定性試験で、経時的に PEG[> が増加し PEG[> が減少する傾向がみられたため、PEG 鎮の脱離が生じている可能性及び遊離 PEG 鎮の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。分析法であるキャピラリー電気泳動法は、現時点において科学的に最良な方法であるが、ある程度の変動を含んでいる。PEG 鎮数の測定結果は、測定時点間で測定値に変動は認められるが、明瞭な経時的傾向は認められなかった。5、25、30 及び 40°C で保存した製剤中の遊離 PEG 鎮について LC-SEC/MS 法により検討したところ、検出された PEG 鎮の量は、PEG の最大 1 日投与量（皮下注射：40mg）の [] ~ [] であった。保存中に僅かな PEG 鎮の脱離はあるが、その量は本剤の安全性に影響を与えないものと考える。

機構は、申請者が長期安定性試験において「生物活性値に增加傾向が認められた」と解釈していることについて、生物活性が増加する理由の考察と説明を求めた。

申請者は、調査、考察したもの、原因の特定には至らなかったと回答した。

機構は、生物活性試験の精度が相対標準偏差 [] %であることから、試験成績で認められた数値の変動について、理由の説明もないまま「経時的な增加傾向を認める」と結論することは不適切であり、測定値のばらつきの要因等を勘案し、考察を深めることは可能であったと考える。しかし、生物活性値の変動は、いずれも規格範囲内であり、品質上、大きな問題とはならないと考え、申請者の設定した B2036、原薬及び製剤の貯法及び有効期間については妥当であると判断する。

二. 毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

1. 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験としてはマウスの静脈内及び皮下投与、カニクイザルの静脈内投与が実施された。

マウス単回静脈内及び皮下投与試験は本薬 0、0.3、1、3、10 mg/kg で実施され、死亡例は認められず、皮下投与雌の 1 mg/kg 及び 3 mg/kg で子宮角に液体の貯留が認められたのみであった。概略の致死量は 10 mg/kg 以上と判断された。

カニクイザルの単回静脈内投与試験は 15、100 mg/kg で実施され、死亡例は認められず、15 mg/kg 以上の雌雄で血清 IGF-I 値の低下及び胸腺萎縮が、15 mg/kg の雌で月経によると思われる血尿が、100 mg/kg の雌雄で血清リンの低下、白血球数、尿中ナトリウム減少が、100 mg/kg の雄で血尿が認められた。概略の致死量は 100 mg/kg 以上と判断されている。本試験では対照群を設定していないが、本薬投与の影響については同一個体における諸検査値を投与前後で比較することにより評価可能であると考えられた。また、胸腺の萎縮については、加齢性変化でよく認められる所見であるが、本試験に供したサルは精巣が未成熟で、胸腺の萎縮が自然発生するまでの月齢には達していなかったと考えられ、本薬投与による影響と判断された。しかし、性差や、その程度に用量相関性はないことから、毒性学的意義は低いと考えられると申請者は説明している。

2. 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験はマウス 14 日間、ラット 28 日間 (P2 から P3 への製造方法の変更に伴う検討)、サル 28 日間隔日、ラット 26 週間、サル 26 週間週 1 回投与が皮下投与で実施され、サル 28 日間週 2 回が静脈内投与で実施された。

マウス 14 日間皮下投与試験は 0、0.1、0.3、1、3 mg/kg/日で実施され、0.1 mg/kg/日の雌 1/10 例が死亡したが、外傷による事故死と判断された。血液生化学的検査では、1 mg/kg/日以上の雌雄で総タンパク、0.3 mg/kg/日以上の雌雄でアルブミンの増加、0.1 mg/kg/日以上の雄でアルブミン/グロブリン比の上昇、1 mg/kg/日以上の雌と 3 mg/kg/日の雄で総コレステロールの増加、1 mg/kg/日以上の雌雄でカルシウムの増加、0.3 mg/kg/日以上の雌と 1 mg/kg/日以上の雄でアルカリフォスファターゼの減少、1 mg/kg/日以上の雄でグルコース量の減少が認められた。対照群を含む多くの群で投与部位の炎症及び出血が認められ、剖検又は病理組織学的検査では 1 mg/kg/日以上の雌雄で肝細胞の好酸性及び好塩基性の増強が認められた。アルブミン、総タンパク及びアルブミン/グロブリン比の変化は、本薬投与で肝臓におけるタンパク合成が促進、カルシウムの増加は総タンパクの測定時にタンパクに結合していたカルシウムが遊離したもので、総タンパクの増加に伴う二次的な変化と考えられた。肝細胞の好酸性の増強はグリコーゲンの減少、好塩基性の増強はタンパク合成が促進されたことによるとし、いずれも毒性学的意義は低いと考えられた。無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている。

サル 28 日間隔日皮下投与試験では 0、0.1、0.3、1、3 mg/kg が 1 日おきに投与され、0.3 mg/kg 以上の雌と 1 mg/kg 以上の雄で体重減少が認められ、血液学的検査で 1 mg/kg 以上の雄、3 mg/kg の雌でヘモグロビン量の減少、ヘマトクリット低下、赤血球数減少が、血液生化学的検査で 1 mg/kg 以上の雌雄でアルカリフォスファターゼの減少が認められ、本薬の薬理作用に起因した変化と考

えられた。また、すべての投薬群で投与部位の腫脹、出血、浮腫のいずれか又は全てが認められたが、用量との関連は認められなかった。無毒性量は雄 0.3 mg/kg/回×隔日、雌 0.1 mg/kg/回×隔日と判断されている。

サル 28 日間週 2 回静脈内投与試験では 0、7、16、40 mg/kg が週 2 回投与され、血液生化学的検査で 7 mg/kg の雌及び 16 mg/kg 以上の雌雄でアルカリフォスファターゼの減少が、16 mg/kg 以上の雌でカルシウムの減少が認められ、本薬の薬理作用に関連した骨代謝への影響によると考えられた。病理組織学的検査で 16 mg/kg 以上の雌雄で下頸リンパ節の空胞化マクロファージが認められ、本薬を高用量で静脈内投与したことに伴うリンパ系組織による異物反応（マクロファージによる貪食）を示唆するものと考えられた。アルカリフォスファターゼの減少、下頸リンパ節の空胞化マクロファージは 28 日間の休薬期間後の 40 mg/kg 雌雄でも認められ、休薬群では新たに腸間膜リンパ節、脾臓で空胞化マクロファージが認められた。無毒性量は 40 mg/kg を週 2 回と判断されている。

ラット 26 週間皮下投与試験は 0、3、10、30 mg/kg/日で実施され、対照群の雌雄各 1/30 例が切迫殺され、剖検時に尿路結石が認められ、病理組織学的検査で尿管の炎症と移行上皮細胞の過形成及び腎孟拡張や腎臓の化膿性炎症が観察された。3 mg/kg/日の雄 2/42 例が事故及び原因不明により死亡し、雌 1/42 例は衰弱のため切迫殺され、悪性リンパ腫が認められた。雄の原因不明死亡例については死亡前にあえぎ呼吸がみられた以外異常所見は認められず、雌の悪性リンパ腫については、ラットでの自然発症率の範囲内で低用量の 1 匹のみであったことから、投与との関連はないものと判断されている。体重増加抑制と摂餌量の減少が 30 mg/kg/日の雄で、血液学的検査では 30 mg/kg/日群の雄で白血球、リンパ球、好中球の減少が、血液生化学的検査では 3 mg/kg/日以上の雄と 30 mg/kg/日の雌でアルカリフォスファターゼの減少が、10 mg/kg/日以上の雄と 3 mg/kg/日以上の雌でアルブミンの増加が認められた。尿検査では対照群を含めた全ての群でタンパク及び白血球が検出され、10 mg/kg/日の雌と 30 mg/kg/日の雌雄で顆粒円柱が認められた。一般状態、剖検、病理組織学的所見で対照群を含めた全ての群で投与部位の肥厚、皮下組織への空胞化マクロファージ出現など炎症に関連した所見が認められた。肝臓重量は、30 mg/kg/日の雌で増加、雄で減少が認められた。対照群を含めた全ての群で肝細胞内小空胞の増加と腎症が、10 mg/kg/日以上の雌雄で顎下リンパ節の空胞化マクロファージの出現が認められた。4 週間の休薬後は、対照群を含め全群の尿検査でタンパク、3 mg/kg/日の雌及び 10 mg/kg/日以上の雌雄で白血球、3 mg/kg/日の雄及び 10 mg/kg/日以上の雌雄で顆粒円柱が認められた。病理組織学的検査で投与部位の肥厚、線維化、空胞化マクロファージ出現など投与に関連した炎症が全ての投薬群で認められた。10 mg/kg/日の雌と 30 mg/kg/日の雌雄で顎下リンパ節の空胞化マクロファージ出現が、30 mg/kg/日の雌雄で肝細胞内小空胞の増加が、雄の対照群、3 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日以上の雌雄で腎症が認められた。腎症は、ラット加齢性の自然発生性病変であるが、30 mg/kg/日の雌雄各 2 匹の腎症は中等度であり本薬の投与で増悪した可能性も考えられると判断された。30 mg/kg/日の雄での体重増加抑制、摂餌量減少とともに毒性と考えられ、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

サル 26 週間週 1 回皮下投与試験では 0、0.3、1、3 mg/kg が週 1 回投与され、1 mg/kg の雄と 3 mg/kg

の雌雄で体重増加抑制が、3 mg/kg の雌で摂餌量の減少が認められた。血液学的検査で 0.3mg/kg 以上の雌で白血球数、1 mg/kg 以上の雌で血小板数の減少、3 mg/kg 群の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、3 mg/kg の雌でプロトロンビン時間の短縮、3 mg/kg の雌雄でヘモグロビン量、ヘマトクリット、赤血球数の減少が認められた。血液生化学的検査で 0.3 mg/kg 以上の雌と 3 mg/kg の雄でアルカリフォスファターゼの減少が、3 mg/kg の雌でリンの減少が、1 mg/kg の雌と 3 mg/kg の雌雄で血中尿素窒素の増加が認められた。3 mg/kg の雄で腎臓重量と 1 mg/kg 以上の雌で副腎重量の減少が認められた。病理組織学的検査において、対照群を含めたほぼ全群で副腎束状帯の空胞化が、全ての投薬群で胸腺の脂肪化が、1 mg/kg 以上の雌雄で胸腺萎縮が、3 mg/kg の雄で脾臓の腺房細胞の淡明化が、3 mg/kg の雌雄で脾島の小型化が認められた。1 mg/kg 以上の雌雄で盲腸及び結腸の脂肪浸潤が、1 mg/kg の雄と 3 mg/kg の雌雄で大腿骨骨梁減少が、対照群と 1 mg/kg 以上の雌雄で大腿骨骨髓減少が、1 mg/kg の雄と 3 mg/kg の雌雄で胸骨骨質減少が認められた。また、一般状態、病理組織学的検査で、対照群を含めたほぼ全群で投与部位の腫脹、線維化など投与部位の炎症に関連すると思われる変化が認められた。8 週間の休薬試験では、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、赤血球数、リン、及び大腿骨骨髓の減少、脾島の小型化は回復しなかつたが、それ以外の所見は回復又は回復傾向を示した。3 mg/kg で認められた貧血傾向、血中尿素窒素の上昇及びインスリン濃度の減少、1 mg/kg で認められた体重増加抑制、骨及び骨髄の減少を毒性と判断し、無毒性量は 0.3 mg/kg と判断されている。

ラット 28 日間皮下投与試験は、製造方法を P2 プロセスから P3 プロセスへ変更したことに伴う影響を検討するため、0、10、30 mg/kg/日（P3）、30 mg/kg/日（P2）で実施した。血液学的検査で 30 mg/kg/日（P3 及び P2）の雌雄でリンパ球の減少が、30 mg/kg/日（P2）の雌で好中球の減少が認められた。血液生化学的検査では 10 mg/kg/日（P3）の雄、30 mg/kg/日（P2）の雄、30 mg/kg/日（P3）の雌雄でトリグリセリド量の増加が、10 mg/kg/日（P3）の雄、30 mg/kg/日（P3）の雄、30 mg/kg/日（P2）の雄で総コレステロール量の増加が認められた。病理組織学的検査では、10 mg/kg/日（P3）の雌雄、30 mg/kg/日（P2 及び P3）の雌雄で腸間膜リンパ節、下頸リンパ節のいずれかで空胞化マクロファージが認められた。本試験で認められた所見は、両プロセス間で共通しており、P2 プロセスで実施したラット 26 週間皮下投与試験で認められたものと同様であり、製造工程の変更による P3 の毒性プロファイルへの影響に大きな違いはないと考えられている。

3. 生殖発生毒性試験

生殖毒性試験は、ウサギを用いた初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する用量設定試験、胚・胎児発生に関する試験が実施されている。GH もしくは IGF-I が過剰な状態での生殖能への影響については、GH や IGF-I の遺伝子導入トランスジェニックマウスで妊娠率が低下することが報告されており、ラットを用いたヒト成長ホルモン製剤であるソマトロピンの妊娠前・妊娠初期投与試験（10 IU/kg [3.3 mg/kg]）で、雌は発情休止期の延長、雌雄で交尾率及び妊娠率の低下が認められている。また、臨床的にも先端巨大症患者は男性で性欲減退・勃起不全、女性では月経異常が認められることが報告されている。これらを踏まえ、生殖発生毒性試験の実施について、米国

FDA との議論において、初期胚発生試験（妊娠 0～7 日に投与）及び胚・胎児発生試験（妊娠 7～20 日に投与）を本剤に反応性を示すウサギを用いて実施することが推奨された。ウサギ以外での動物を用いた試験に関し、本薬のマウス及びラットでの肝臓由来 GH 受容体への結合能は、hGH 受容体への結合能に比べてそれぞれ 1/20 及び 1/200 と非常に低く（ホ. 薬理作用に関する資料 1.1）作用機序の項（参照）、これらの毒性試験成績をヒトに外挿するのは適切ではないと考えられた。また hGH 受容体を発現させたトランスジェニックモデル動物は現時点で存在せず、実施は困難である。雄性生殖器への影響については、国立医薬品食品衛生研究所及び日本製薬工業協会加盟企業が 22 種の被験物質を用いて反復投与試験によるげっ歯類の雄性生殖器への影響について検討した報告があり、2 週間の反復投与毒性試験における詳細な病理組織学的検索による評価は、受胎能試験と比べ雄性生殖器への影響を高感度で検出できるとしている（Sakai T et al., J Toxicol Sci 2000; 25: 1-21）。本薬のサル及びラットでの 6 カ月間反復投与毒性試験において雄性生殖器に影響が認められなかつたことから、本剤が臨床使用において男性の生殖能に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えられると申請者は説明している。

ウサギにおける初期胚発生に関する試験は 0、1、3、10 mg/kg/日で皮下投与により実施されたが、対照群で流産動物が、3 mg/kg/日以外の群で全胚死亡動物が認められ、10 mg/kg/日で着床後死亡率の増加が認められた。着床後の吸収胚数の増加は、本薬により IGF-I 濃度が正常値以下に低下したことが原因と考えられる。無毒性量は、母動物の一般毒性 10 mg/kg/日、母動物の生殖能 10 mg/kg/日、F1 胎児 3 mg/kg/日と判断されている。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験は 0、0.3、1、3、10 mg/kg/日で皮下投与したところ、全胚死亡動物が 1 mg/kg/日で体重軽度減少が 10 mg/kg/日で認められ、着床前死亡率の増加が 1 mg/kg/日以上で認められたが、個体のばらつきが大きいことや用量依存性がなく、ほとんどが背景データの範囲内であり、10 mg/kg/日において体重減少が認められたことから、試験の最高用量は 10 mg/kg/日に設定された。

ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験は 0、1、3、10 mg/kg/日で皮下投与により実施された。流産した動物が 1 mg/kg/日群で認められたが、全胚死亡動物は対照群を含めた全ての群で同程度認められた。着床後死亡率の増加が 3 mg/kg/日以上で認められ、10 mg/kg/日群では背景データを超えていた。胎児の異常についてはいずれも有意な増加や用量相関性もなく、背景データの範囲内であった。10 mg/kg/日で認められた背景データ値以上の着床後死亡率の増加が毒性と判断され、無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能は 10 mg/kg/日、F1 胎児 3 mg/kg/日と判断されている。

4. 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験が実施されたがいずれの結果も陰性であった。げっ歯類を用いた小核試験が未実施であることについては、FDA、CPMP など海外規制当局との協議結果、本薬については、細菌を用いる復帰突然変異試験結果が陰性であれば、それ以上の遺伝毒性試験を実施する必要性がないことで合意されている。本薬は、B2036 に PEG-5000 を直接共有結合させた物質であり、PEG-5000 と分子量の近い分

子量 6000 の PEG についてのマウスリンフォーマ試験の結果は陰性であったこと、B2036 タンパクについて遺伝毒性試験は未実施であるが、hGH の類縁物質であり、DNA や染色体に直接作用する可能性は低いと考えられることから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

5. がん原性試験

がん原性試験はラットを用いた 2 年間投与試験が実施中であり、20 [] 年 [] 月に最終報告される予定である。がん原性について、参考資料ではあるが *in vitro* 及び *in vivo* での検討がなされている。*in vitro* 試験は、髄膜腫患者の腫瘍組織より調製された初代培養細胞を、B2036 存在下又は非存在下で培養後 ^3H チミジンを加え、細胞内取り込みの放射活性を測定したところ、B2036 の GH 受容体への結合により、髄膜腫初代培養における血清誘発性 DNA 合成を 8~33% 減少させた。*in vivo* 試験は、ヒト髄膜腫の初代培養をヌードマウスに移植し、本薬を 0、45 mg/kg/日投与したところ、3~9 週目に平均腫瘍容積の減少が認められた。また、乳がん細胞系をヌードマウスに移植し、本薬 0、202.5 mg/kg を週 1 回 3 分割投与したところ、一部の細胞系で増殖速度、平均腫瘍容積が減少した。さらに、マウス結腸がんをマウスの脾臓に注入し、本薬を 0、30 mg/kg/日、トポイソメラーゼ I 阻害剤イリノテカン 100 mg/kg/週、本薬 30 mg/kg/日+イリノテカン 100 mg/kg/週投与したところ、対照群以外で脾臓腫瘍の容積の減少、本薬+イリノテカン併用群で肝転移の頻度、肝臓重量減少、肝転移巣数減少、本薬単独群でも肝転移巣数の減少が認められた。

6. 局所刺激性試験

局所刺激性試験はウサギに 0、1、2、6、7、8 日目に 0 及び 3 mg/kg を皮下投与したところ、対照群を含め、軽微な炎症性細胞浸潤が認められたが、両群間に病理組織学的な差がないこと、反復投与毒性試験でも対照群を含めた全ての群で同様の所見が認められていることから、本薬に特異的な所見ではないと判断され、局所刺激性はないと判断されている。

7. 抗原性試験

抗原性試験としては、マウス及びサルにおける抗体産生について検討された。マウスに 2 週間 0.2 mg/kg/日皮下投与し、投与開始後 42 日目まで観察したところ、35 日目に軽度の hGH 抗体産生が認められた。また、サルでは 2 週間 0.2 mg/kg/日皮下投与し、投与終了後 4 週間までの抗体産生を確認したところ、投与終了後 2 週間目に軽度の hGH 抗体産生が認められた。

<審査の概略>

機構は、異なるプロセス製剤を用いて本薬の毒性を検討した妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬は、[] プロセスから P1 プロセス、P2 プロセスを経て、現在の申請製剤である P3 プロセスへと製造工程が変更されており、マウス単回静脈内投与試験、マウス単回皮下投与試験、マウス 14 日間皮下投与試験、サル 28 日間隔日皮下投与試験、サル 26 週間週 1 回皮下投与試験では [] プロセス原薬又は製剤が、すべての生殖発生毒性

試験、微生物を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球における染色体異常試験には P1 プロセス原薬又は製剤が、サル単回静脈内投与試験、ラット 26 週間皮下投与試験、微生物を用いる復帰突然変異試験には P2 プロセス原薬又は製剤が、サル 28 日間週 2 回静脈内投与試験には P3 プロセス製剤をそれぞれ用いた。また、P2 プロセスと P3 プロセスを比較した毒性試験としてラット 28 日間皮下投与試験を実施した。本薬の規格設定にあたって、毒性試験結果は直接引用されていないが、不純物や混入物をより高度に除去できる P3 プロセスを開発して臨床製剤が製造されており(口、物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料 2.3) 製造工程の変更の項参照)、ICH S6 ガイドラインでは、被験物質の規格について、不純物や混入物を定性的に特定する非臨床試験計画を設定するより、それらを除去する精製過程をおく方が望ましいとされていることから、P3 プロセスへの改良は、ガイドラインの考え方とも合致する。製剤間の同等性/同質性について検討された結果、[REDACTED]、P1、P2、P3 のプロセスの違いが毒性評価に影響することはないと判断した。

機構は、これらの回答を了承し、毒性に関しては、特に留意すべき問題点はないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

<提出された資料の概略>

1. 効力を裏付ける薬理試験

1) 作用機序

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、アカゲザル及びヒトの肝ミクロソームを用いて、各動物種における本薬の GH 受容体への結合能について検討された。本薬は hGH 受容体に hGH と競合的に結合し、その 50 %結合阻害濃度 (IC_{50}) は 4.67 nM であった。本薬はアカゲザル及びウサギの GH 受容体にもヒトの場合と同程度の結合能を示したが (IC_{50} : それぞれ 1.42 及び 2.04 nM)、イヌ、マウス及びラットではそれらより低かった (IC_{50} : それぞれ 39.8、98.6 及び 960 nM) (ホ-1)。

hGH はヒトプロラクチン (hPRL) 受容体に対して hPRL と同程度の結合能を示すことから、本薬の hPRL 受容体に対する結合能について検討したところ、hPRL 受容体への結合、受容体の活性化又は活性化阻害は認められなかった。他方、hGH の 120 番目のアミノ酸のみをグリシンからリジンに置換した G120K 及びこれを PEG 化した G120K-PEG は、hPRL 受容体への結合及び活性化阻害作用を示した (ホ-2)。また、本薬は、その他の検討された種々のヒト受容体タンパクに対し結合能を示さなかった (ホ-3)。

申請者は、以下に本薬の GH 受容体に対する作用様式に関する文献的考察を行なっている。

(1) GH と GH 受容体の結合様式

GH には 2 つの受容体結合部位 (Site 1 及び Site 2) があり、生理活性を発現するためにはそれぞれの部位に GH 受容体が 1 分子ずつ結合することにより、受容体が二量体化する必要がある。GH は初めに Site 1 で受容体と結合し、この中間体が Site 2 でもう一つの受容体と結合するという、2 段階の過程を経て受容体を二量体化すると考えられている。

(2) Site 1 における結合能の向上及び Site 2 における結合阻害

Lowman らは、hGH の X 線構造解析及びアラニンスキャニング（アミノ酸残基を 1 個ずつアラニンに置換してそれぞれの hGH 結合蛋白<以下、hGHbp>に対する結合能を測定し、それぞれの残基がどの程度結合に関与しているかを調べる手法）により Site 1 における結合への関与が予測されるアミノ酸残基に関する情報をもとに作成した、15 カ所のアミノ酸残基を置換した変異タンパク質が hGHbp に対して hGH の 380 倍の結合能を持つことを明らかにした (Lowman HB and Wells JA, *J Mol Biol* 1993; 234: 564-578)。B2036 の置換されたアミノ酸残基のうち 6 カ所がこれと一致することより、B2036 におけるこれらのアミノ酸置換が Site 1 における hGHbp との結合能の向上に寄与していると考えられる。

hGHbp についてアラニンスキャニングを行った報告 (Clackson T. et al., *J Mol Biol* 1998; 277: 1111-1128) によると、hGHbp の 104 番目又は 169 番目のトリプトファン残基が hGH との結合に関与することが示唆され、hGH-hGHbp 複合体の X 線構造解析より、この hGHbp の 104 番目のトリプトファンが hGH の 120 番目のグリシンとファン・デル・ワールス力によって会合していることが示された (Fuh G. et al., *Science* 1992; 256: 1677-1680)。また、Ross らは細胞膜表面に発現した hGH 受容体に対する B2036-PEG の親和性が B2036 の 39 分の 1 であったことを報告しており (Ross RJM. et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1716-1723)、B2036 の 120 番目のグリシン残基のリジン残基への置換が、PEG 化による Site 2 における立体的阻害にも寄与していることが示唆された。以上より、B2036-PEG の hGH 受容体に対する作用様式として、Site 1 において hGH より高い親和性で結合する一方で、Site 2 での結合を阻害することにより hGH 受容体の二量体化に伴う細胞内へのシグナル伝達を抑制すると考えている。

(3) PEG 化による血中半減期の延長

B2036 の PEG 化による血中半減期の延長を、動物やヒトで直接比較した試験成績はないが、血中半減期の延長を示唆する非臨床及び臨床データが得られている。Clark らは、本薬と同様に hGH 1 分子あたり 5 分子の PEG5000 を結合させた hGH-PEG のラットにおける半減期を測定したところ、hGH の半減期が 1.35 時間であったのに対し、hGH-PEG の半減期は 15 時間であり、顕著な延長が認められたことを報告している (Clark R et al., *J Biol Chem* 1996; 271: 21969-21977)。ヒトについては、hGH を成人 GH 欠損患者に皮下投与した時の血中半減期は 3.7 時間との報告があり (伊藤善也他. 薬理と治療. 1997; 25: 505-517)、その類縁体である B2036 の血中半減期もこれと同程度と考えられるのに対し、臨床試験における日本人及び外国人健康成人に本剤を単回皮下投与した時の血中半減期は、74~99 時間であった (ヘ.3. (1) 「健康成人における薬物動態」の項参照)。以上より申請者は、B2036 は PEG 化により血中半減期が顕著に延長すると考えられると説明した。

2) IGF-I 低下作用

アカゲザル（雄）において、本薬 (1.0 mg/kg) の単回静脈内及び皮下投与により、IGF-I 及びインスリン様成長因子結合タンパク 3 型 (IGFBP-3) の血清中濃度の低下が認められた。本薬の IGF-I 及び IGFBP-3 抑制効果は投与後 7 日まで持続したが、投与 14 日後には回復した。本薬は、投与 3

日後の測定において 0.3 mg/kg 以上の用量で血清中 IGF-I 濃度を用量依存的に低下させ、最高用量の 1 mg/kg では投与 7 日後まで低下作用が持続した。本薬は IGFBP-3 の血清中濃度に対しても同様の作用を示したが、G120K-PEG による IGF-I 及び IGFBP-3 の変動は、いずれも溶媒投与群とはほぼ同程度であった（ホ-4）。

アカゲザル（雌雄）に本薬を 0.3 mg/kg 静脈内、0.3、1 mg/kg 皮下投与すると、雌雄とも 0.3 mg/kg 静脈内及び皮下投与時には投与後 50 時間まで、1 mg/kg 皮下投与時には投与後 150 時間までそれぞれ血清中 IGF-I 濃度の抑制効果が持続したが、その後投与前値を上回る傾向を示した。また、投与前値及び投与後の観察期間を通して、雌の方が雄より高い IGF-I 濃度を示した（ホ-5）。

アカゲザル（雄）に本薬 1.0 mg/kg を週 1 回反復皮下投与することにより、IGF-I 濃度の持続的な抑制効果が認められた。しかしながら、0.3 mg/kg 以下では無影響であった。また、血清中 GH 濃度と IGF-I 濃度の変化率の間には有意な負の相関が認められ、IGF-I を強く抑制した個体において GH がより高濃度となることが示唆された（ホ-4）。

ウサギ（雌）における検討では、本薬 3 mg/kg/日の反復皮下投与により血清中 IGF-I 濃度を低下させた（ホ-6）。

マウスにおいては、本薬 0.3 mg/kg 静脈内、又は 0.3 若しくは 1 mg/kg 皮下単回投与では IGF-I 濃度に特記すべき変化は認められず（ホ-7）、本薬 1 又は 2 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復皮下投与したときの血清中 IGF-I 濃度の低下率は、最大で 30 %程度であった（参ホ-1）。

以上より申請者は、アカゲザル及びウサギの検討において IGF-I の低下とともに認められた GH の上昇は、IGF-I 低下に伴う視床下部一下垂体系におけるフィードバック機構として GH 分泌が促進されたためであると推察されること、マウスに対する本薬の IGF-I 低下作用は他の 2 種の動物に比べて弱かったが、このことは各種動物の GH 受容体に対する結合能の差を反映していると考える旨を説明した。

2. 一般薬理試験

本薬はヒト DNA 由来の組換え型タンパクより製造された hGH の拮抗薬であるため、ICH ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 12 年 2 月 22 日医薬審第 326 号）に基づき、主要な生理的機能に対する影響を評価するために、カニクイザルにおける単回投与毒性試験（ニ-3）の検査項目として一般症状観察、心電図及び尿検査が実施されている。また、心血管系及び体温に対する影響を検討するためにカニクイザルを用いた安全性薬理試験（追ホ-1）が実施されている。

中枢神経系に及ぼす影響について、カニクイザルの単回投与毒性試験（ニ-3）において（本薬 15 又は 100 mg/kg、単回静脈内投与）投与後 2 週間の観察期間中に死亡例はなく、行動、一般状態、摂餌量及び体重についても特記すべき所見又は変化は認められなかった。さらに、カニクイザルの安全性薬理試験（本薬 100 mg/kg、単回静脈内投与）において体温に対する影響は認められなかった。また、分布試験（ヘ-2）において血液-脳関門を通過しなかったことから、中枢神経

系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる旨が説明された。

心血管系に及ぼす影響について、カニクイザルの単回投与毒性試験（ニ-3）（本薬 15 又は 100 mg/kg、単回静脈内投与）において、全例で洞性頻脈（>250 回／分）が散見されたが、投与前にも記録されており、時間や投与量との関連もなかったことから本薬に起因する所見ではないと考えられた。また、カニクイザルにおける安全性薬理試験（追ホ-1）<100 mg/kg の単回静脈内投与>及びカニクイザルにおける 28 日間週 2 回静脈内投与毒性試験（追ニ-1）<本薬 0、7、16 及び 40 mg/kg >において特記すべき事項は観察されなかった。

呼吸器系に及ぼす影響について、呼吸機能の異常が疑われる一般状態変化はいずれの毒性試験でも認められず、また肺の病理組織学的検査でも異常は認められなかった。

泌尿器系に及ぼす影響について、カニクイザルの単回投与毒性試験（ニ-3）（本薬 15 又は 100 mg/kg、単回静脈内投与）において、100 mg/kg を投与された雌雄の動物で投与 2 日後に尿中 Na⁺ 濃度の顕著な低下が認められた。その他の尿電解質濃度の変動は、生理学的な範囲内と考えられた。また、100 mg/kg を投与された雄において、投与 2 日後及び 4 日後に軽度もしくは中程度の血尿が認められた。他の単回及び反復投与毒性試験での血液生化学的検査や尿検査のデータからは臨床上問題となるような影響は認められなかった。

自律神経系に及ぼす影響について、各毒性試験において関連する一般状態の変化は認められなかった。また、本薬が種々のヒト受容体に対して 10 μM の高濃度でも結合能を示さなかったことから（ホ-3）、本薬が自律神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨が説明された。

消化器系に及ぼす影響について、各毒性試験における一般状態観察で下痢・便秘などの変化は認められておらず、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸の病理組織学的検査においても異常は認められなかった。

以上より申請者は、本薬は 100 mg/kg の用量で腎機能に対して軽度かつ一過性の影響を及ぼすと考えられたが、15 及び 100 mg/kg 投与 1 時間後の雄及び雌のカニクイザルにおける本薬の血中濃度（15 mg/kg：（雄）406.0 及び（雌）392.9 μg/mL、100 mg/kg：（雄）2110.1 及び（雌）1894.6 μg/mL）と、長期投与臨床試験（SEN-3613A 及び SEN-3615）（ヘ-3）における最大維持用量である 30 mg/日投与時の平均血清中濃度（25.8 μg/mL）とを比較した場合、15 mg/kg では 15 倍以上、また 100 mg/kg では 73 倍以上の曝露量であったこと、カニクイザルの単回投与毒性試験において 15 mg/kg では影響がみられなかったことから、100 mg/kg で認められた腎機能への影響について臨床上の意義は低く、その他中枢神経系、心血管系、呼吸器系、自律神経系及び消化器系に対しても臨床上問題となるような所見は認められていないことから、本薬がヒトにおいて主要な生理的機能に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

＜審査の概略＞

1. 性差について

機構は、本薬の IGF-I 低下作用に性差が認められる理由について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬による血清中 IGF-I 濃度の投与前値に対する割合の変動

に顕著な性差はなく、血清中 IGF-I 濃度（実測値）の雌雄間の差は、ベースライン値の性差を反映しているものと考えられる。本試験では血清中 IGF-I 濃度のベースライン値が雄より雌で高値を示したが、カニクイザルにおける 28 日間静脈内投与毒性試験で測定した対照群の血清中 IGF-I 濃度は、雌雄でほぼ同程度、又は雄で高値傾向を示しており（追ニ-1）、サルにおける血清中 IGF-I 濃度のベースライン値に一定の性差はないものと考える。また、ヒトにおいても健康成人の IGF-I 値に性差はみられておらず（概要ト-4 頁、日本人における IGF-I 基準範囲（参考値））、先端巨大症患者における IGF-I 変化率、正常化率とも明らかな性差は認められなかった。なお、臨床において本薬の投与は個々の患者ごとに血清中 IGF-I 値が性別・年齢別正常値内に収まる範囲で投与量の調節を行うため、IGF-I のベースライン値や本薬に対する感受性に関する個人差（性差を含む）があったとしても、治療上の有効性及び安全性に影響する可能性は低いと考える。

機構は、本薬の性差の有無については明確ではないものの、臨床において投与量の調節を実施されることを考慮すると、本薬の有効性・安全性に影響を及ぼす可能性が低いとの申請者の説明について了承できるものと判断した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

血清中及び尿中の B2036-PEG はラジオイムノアッセイ (RIA) 法にて定量され、本薬濃度は B2036 タンパク量として表されている。また、 $[^{125}\text{I}]$ -B2036-PEG を用いた試験における放射能の測定には固体シンチレーションカウンターが用いられた。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差として示されている。

1. 非臨床薬物動態試験成績

1) 吸収

(1) 単回投与

① マウスにおける試験成績（ホ-7）

雌雄マウス（各 n=3/時点）に本薬 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血清中未変化体濃度は雌雄ともに 2 相性の指數関数的減少を示し、 α 相及び β 相における半減期 ($t_{1/2,\alpha}$ 及び $t_{1/2,\beta}$) は雄性において 0.93 及び 16.71 時間、雌性において 0.79 及び 20.01 時間であった。雄性及び雌性マウスの $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 15.56 及び 137.82 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、雌性の方が高値を示した。また、全身クリアランス (CL) 及び分布容積 (Vss) は雄性においてそれぞれ 19.28 mL/hr/kg 及び 441.99 mL/kg、雌性においてそれぞれ 2.17 mL/hr/kg 及び 61.37 mL/kg であった。

雌雄マウス（各 n=3/時点）に本薬 0.3 又は 1.0 mg/kg を単回皮下投与したとき、血清中未変化体濃度は雌雄ともに投与後 12 時間に C_{\max} に達し、 C_{\max} は雄性において 198.87 及び 710.72 ng/mL、雌性において 2476.10 及び 7974.00 ng/mL であり、いずれも用量比例的に増加した。雌雄マウスにおける消失半減期 ($t_{1/2}$) は、いずれの用量においても 16.41～17.27 時間であった。それぞれの投与量における $AUC_{0-\infty}$ は、雄性においてそれぞれ 6.94 及び 28.33 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、雌性においてそれぞれ

87.66 及び 333.30 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、いずれの投与群においても静脈内投与時と同様、雌性の方が高値を示した。0.3 mg/kg 投与時の静脈内投与に対する皮下投与時のバイオアベイラビリティ (F) は雄性において 45 %、雌性において 64 % であった。

② ラットにおける試験成績 (ヘ-1)

雌雄ラット（各 n=4/時点）に本薬 4、40 又は 160 mg/kg を単回皮下投与したとき、 C_{\max} は雄性でそれぞれ 15.9、186 及び 862 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌性でそれぞれ 23.2、218 及び 1027 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、 AUC_{0-48} は雄性でそれぞれ 553、6121 及び 22358 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、雌性でそれぞれ 805、7617 及び 35052 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。これらのパラメータはいずれも用量比例的に増加したが、いずれの投与群においても C_{\max} 及び AUC 値は雄性ラットより雌性ラットの方がやや高値を示した。血清中未変化体濃度は最終試料採取時点（投与後 48 時間）又はその付近で C_{\max} に達し、消失過程を十分に評価できなかったため、その他の薬物動態パラメータは算出できなかった。

③ サルにおける試験成績 (ホ-5)

雌雄アカゲザル（各 n=3）にクロスオーバー法により本薬 0.3 mg/kg を単回静脈内及び 0.3 又は 1.0 mg/kg を単回皮下投与した時、静脈内投与後の血清中未変化体濃度は雌雄ともに 2 相性の指数関数的減少を示し、 $t_{1/2,\alpha}$ 及び $t_{1/2,\beta}$ は雄性で 3.41 ± 0.64 （平均値土標準誤差、以下同様）及び 27.51 ± 0.56 時間、雌性で 3.43 ± 2.53 及び 31.13 ± 2.86 時間で、 $AUC_{0-\infty}$ は雄性及び雌性サルでそれぞれ 139.64 ± 20.16 及び $145.78 \pm 11.29 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、CL 及び Vss は雄性でそれぞれ $2.74 \pm 0.55 \text{ mL/hr/kg}$ 及び $103.34 \pm 20.85 \text{ mL/kg}$ 、雌性でそれぞれ $2.08 \pm 0.17 \text{ mL/hr/kg}$ 及び $92.90 \pm 17.56 \text{ mL/kg}$ であった。いずれのパラメータも雌雄に差は認められなかった。本薬 0.3 又は 1.0 mg/kg を皮下投与した時の血清中未変化体濃度は、それぞれ雄性において 20.68 ± 3.00 及び 32.01 ± 3.99 時間、雌性において 26.79 ± 2.00 及び 40.01 ± 4.01 時間に C_{\max} （それぞれ雄性で 1481.31 ± 174.83 及び $7286.60 \pm 608.81 \text{ ng/mL}$ 、雌性で 1400.49 ± 213.78 及び $5327.60 \pm 781.78 \text{ ng/mL}$ ）に達し、 $AUC_{0-\infty}$ は雄性でそれぞれ 98.29 ± 9.49 及び $1035.84 \pm 274.69 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、雌性でそれぞれ 107.70 ± 14.02 及び $635.09 \pm 135.27 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。また、0.3 mg/kg にて皮下投与した時の $t_{1/2}$ は雌雄サルのいずれにおいても約 26 時間であった。同投与量にて比較した時の静脈内投与に対する F は雌雄サルにおいてそれぞれ 70 ± 16 及び $81 \pm 13 \%$ であった。

(2) 反復投与

① ラットにおける試験成績 (ヘ-1)

雌雄ラット（各 n=3）に本薬 10 又は 20 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復皮下投与した時の最終投与後 24 時間における血清中未変化体濃度は、雄性でそれぞれ 145 ± 9.7 及び $293 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、雌性でそれぞれ 161 ± 44 及び $366 \pm 133 \mu\text{g}/\text{mL}$ と用量比例性を示し、最終投与後の $t_{1/2}$ は、雄性でそれぞれ 41 ± 6.8 及び 30 ± 6.6 時間、雌性でそれぞれ 38 ± 2.6 及び 26 ± 11 時間であった。これらは雌雄ともに定常状態に近い値であると申請者は考えている。また、投与初日より 10 日間反復投与した後 140 時間までの $AUC_{0-\infty}$ は雌雄ラットとともに用量比例性を示した。

2) 分布 (へ-2)

(1) 臓器・組織内濃度

雌雄ラット（各n=3）に[¹²⁵I]-B2036-PEG 3 mg/kg を頸部に単回皮下投与し、組織内放射能濃度及び投与放射能に対する割合について検討した結果、雌雄ともに血清及び血球中放射能濃度は投与後24時間にC_{max}を示し、その後緩やかに減少した。投与部位付近である褐色脂肪、胃、大腸内容物及び小腸内容物は投与後8時間に、甲状腺／副甲状腺は投与後72時間に、その他のすべての組織は血清と同様に投与後24時間にC_{max}を示した。いずれの組織においても放射能の蓄積は認められなかった。また、雄性ラットにおいては副腎（0.5時間）、褐色脂肪（0.5～24時間）及び甲状腺／副甲状腺（72及び168時間）を除くすべての組織において血清中放射能濃度に対する組織内放射能濃度の比率は1未満であった。一方、雌性ラットにおいては、褐色脂肪（0.5～8時間）及び甲状腺／副甲状腺（72及び168時間）を除くすべての組織において血清中放射能濃度に対する組織内放射能濃度の比率は1未満であり、雌雄とともに[¹²⁵I]-B2036-PEG に由来する放射能の組織への分布は低いものと申請者は考えている。組織中放射能の投与量に対する割合が高値を示した組織は投与後24時間の筋肉で、次いで投与後8時間の褐色脂肪、投与後24時間の肝臓及び骨における放射能の投与量に対する割合が高値を示した。その他のすべての組織において放射能の投与量に対する割合はいずれの時間においても1%未満であった。

(2) 全身オートラジオグラフィー

雌雄ラット（各n=1）に[¹²⁵I]-B2036-PEG 3 mg/kg を単回皮下投与し、放射能の組織内分布を全身オートラジオグラフィーにて検討した結果、投与後24時間まで雌雄ラットとともに投与部位にあたる頸部において高い放射能が認められ、[¹²⁵I]-B2036-PEG の吸収が緩やかであることが示された。投与後8時間では、血液、尿及び雌雄生殖組織を含めた多くの組織中において放射能の増加が認められ、投与後24時間において高い放射能を示した組織は、副腎、大動脈、血液、褐色脂肪、腎臓、肝臓、肺、心筋、卵巣、胃（雌のみ）、胃内容物、甲状腺、膀胱及び尿であった。投与後168時間において血清と比較して高い放射能を示した組織は甲状腺のみであり、血液（雌のみ）を除くその他すべての組織において放射能は低値を示すか又は検出されなかった。投与後24及び72時間における雌性ラットの放射能の分布は生殖組織を除いて雄性ラットの分布と同様であった。また、これらの検討結果より、放射能は血液脳関門を通過しにくいことが示された。

(3) 胎盤及び胎児への移行性

B2036-PEG の胎盤及び胎児への移行性に関する試験は実施していない。

3) 代謝

本薬はB2036にPEG 5000が平均約5分子アミド結合した修飾タンパク質であり、B2036とPEG 5000の代謝における挙動は大きく異なると推測される。本薬同様タンパクをPEG化した製剤であるペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）の代謝試験成績から、PEG化されたタンパクの代謝においては、PEGとタンパクがそれぞれ別個の経路をたどると推察される。したがって、本薬の代謝経路を推定するにあたっては、B2036及びPEG5000の代謝並びに両分子間のアミ

ド結合の安定性の観点から考察された。PEG 5000 は代謝を受け難く、また B2036 と PEG の間のアミド結合は安定と考えられることから、B2036-PEG の代謝は B2036 の代謝に依存するものと考えられる。B2036 の代謝は小さなペプチド及び各アミノ酸への分解であることが予期され、その代謝経路は一般に知られていることから代謝試験は実施していない。

4) 排泄（ヘ-2）

雌雄ラット（各 n=3）に [¹²⁵I]-B2036-PEG 3 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 168 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率は雌性ラットでそれぞれ 86.5 ± 1.29 及び 1.50 ± 0.06 %、雄性ラットでそれぞれ 82.7 ± 5.36 及び 1.50 ± 0.08 % であった。なお、尿中に排泄された放射能の多くは、未変化体ではなく、代謝によって分解された小さなペプチド及びアミノ酸に由来している可能性が考えられる旨、申請者より説明された。

本薬の乳汁排泄試験は実施していない。

2. 臨床薬物動態試験成績

1) 健康成人における検討

(1) 日本人における成績（ト-9：SEN-3624 試験）

日本人健康成人男性（薬物動態解析対象 1 群 6 例、計 18 例）を対象に、本剤 0.6、1.0 及び 1.5 mg/kg を単回皮下投与した時、本剤 0.6、1.0 及び 1.5 mg/kg 投与時の血清中未変化体濃度は 70.0～76.0 時間後に C_{max} (5.20 ± 2.39、9.01 ± 1.43 及び 17.36 ± 6.90 µg/mL) に達し、t_{1/2} は 73.6～89.4 時間であり、AUC_{0-∞} はそれぞれ 907.57 ± 350.73、1908.72 ± 410.77 及び 3991.88 ± 1619.58 µg·hr/mL であった。t_{max} 及び t_{1/2} はいずれの用量においてもほぼ一定であった。

(2) 外国人における成績（ト-1：SEN-3601 試験、ト-2：SEN-3623 試験）

外国人健康成人男性（薬物動態解析対象 1 群 6 例、計 24 例）を対象に、本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg を単回皮下投与した時、本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg 投与時の血清中未変化体濃度はそれぞれ 15 ± 10、36 ± 0、38 ± 9 及び 60 ± 19 時間後に C_{max} (0.08263 ± 0.02366、0.4616 ± 0.1106、1.832 ± 0.390 及び 8.982 ± 2.186 µg/mL) に達し、t_{1/2} はそれぞれ 77.7 ± 22.3、99.1 ± 28.7、74.2 ± 33.2 及び 79.8 ± 28.3 時間であり、AUC_{0-∞} はそれぞれ 8.735 ± 1.480、37.40 ± 9.72、182.5 ± 46.5 及び 1506.1 ± 549.6 µg·hr/mL であった。t_{1/2} はいずれの用量においてもほぼ一定であったが、t_{max} は高用量となるにつれ延長傾向を示し、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は用量比以上の上昇を示した。

外国人健康成人（薬物動態解析対象 12 例〔男女、各 6 例〕）を対象に、クロスオーバー法にて本剤 20 mg 皮下投与又は 10 mg を 6 時間かけて持続静脈内注入し、単回皮下投与後のバイオアベイラビリティを検討した。皮下投与時の C_{max} 及び t_{max} はそれぞれ 1387 ± 629 ng/mL 及び 49.02 ± 15.93 時間であり、血清中濃度は t_{max} 後 48～96 時間まで C_{max} と同程度の濃度を持続した。皮下投与後のバイオアベイラビリティは 56.7% であった（90% 信頼区間：[48.7%，64.7%]）。血清中濃度の t_{1/2} は皮下及び静脈内投与とともに約 138 時間と同程度であった。また、投与後 96 時間までの尿

中回収率 f_e (%) は皮下及び静脈内投与とも 0.5% 以下と微量であり、未変化体の尿中排泄率は低いことが示唆された。また、男性における $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は女性より高値を示したが、用量補正した時には性差は認められなかった。

2) 患者における検討

(1) 外国人における成績

① 単回皮下投与（ト-3：SEN-3602 試験）

外国人先端巨大症患者（薬物動態解析対象 1 群 3 例、計 6 例）を対象に、本剤 0.3 及び 1.0 mg/kg を単回皮下投与した時、血清中未変化体濃度はそれぞれ 32.67 ± 12.66 及び 77.08 ± 54.36 時間後に C_{max} (1.79 ± 0.48 及び 6.53 ± 3.40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し、 $t_{1/2}$ は 109.33 ± 37.09 及び 79.54 ± 36.30 時間であり、 $AUC_{0-\infty}$ は 234.09 ± 82.65 及び 1059.91 ± 116.38 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。先端巨大症患者の C_{max} 及び $t_{1/2}$ は健康成人で得られた値とほぼ一致し、AUC についても大きく異ならなかった。

② 反復（週 1 回）皮下投与（ト-4：SEN-3611 試験、ト-5：SEN-3613 試験）

外国人先端巨大症患者（薬物動態解析対象 31 例）を対象に、本剤 30 (n=16) 及び 80 mg (n=15) を週 1 回 6 週間反復皮下投与した時、定常状態に達すると考えられた投与後約 3 週間時における未変化体のトラフ濃度はそれぞれ 0.782 ± 0.851 及び 4.43 ± 2.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、第 6 週では 1.02 ± 1.26 及び 5.29 ± 3.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。先端巨大症患者の未変化体の血清中トラフ濃度における被験者間の変動は大きかった（SEN-3611 試験）。

また、SEN-3611 試験で投与を終了した患者（薬物動態解析対象 35 例）を対象に、本剤 30 mg 週 1 回を開始用量とし、その後 80 mg/週を上限として 10 mg ずつ漸増可能とし、週 1 回 12 週以上、皮下投与した時、本剤 80 mg 週 1 回の反復皮下投与後の定常状態時における未変化体の血清中トラフ濃度 (5.32 ± 4.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は SEN-3611 試験の 6 週時 (5.29 ± 3.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と同程度であった（SEN-3613 試験）。

SEN-3611 及び SEN-3613 試験で得られた血清中未変化体濃度及び IGF-I 低下率の成績を用いた薬力学モデル解析により、IGF-I 濃度を 50% 低下させるのに必要な未変化体濃度 (IC_{50}) は約 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と推定されている。また、SEN-3611 及び SEN-3613 試験で得られた血清中未変化体濃度を用いてコンパートメントモデル解析から薬物動態パラメータを算出し、本剤 10 mg を反復（1 日 1 回）皮下投与した時及び本剤 80 mg を初回投与後 10 mg を反復（1 日 1 回）皮下投与した時の血清中未変化体濃度推移をシミュレートしたところ、80 mg を初回投与することにより、約 2 週間早く 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の血清中未変化体濃度に達することが予測されている。

③ 反復（1 日 1 回）皮下投与（ト-6：SEN-3614 試験、追ト-1：SEN-3613A 試験、追ト-2：SEN-3615 試験）

SEN-3611 試験又は SEN-3613 試験に参加した外国人先端巨大症患者（薬物動態解析対象 37 例）を対象に、本剤 80 mg を初回皮下投与し、その後 1 日 1 回 10 mg を反復皮下投与し、IGF-I 濃度及び臨床症状に基づいて用量を 5~40 mg/日の範囲で変更可能とした時、本剤 10 mg/日 (n=11)、15 mg/日 (n=8) 及び 20 mg/日 (n=18) の未変化体の血清中トラフ濃度はそれぞれ、 13.3 ± 6.1 、 $18.7 \pm$

5.8 及び $21.1 \pm 10.3 \mu\text{g/mL}$ であり、週 1 回投与時の 30 mg/週投与群 (SEN-3611; $1.0 \pm 1.3 \mu\text{g/mL}$) 及び 80 mg/週投与群 (SEN-3611; $5.3 \pm 3.3 \mu\text{g/mL}$, SEN-3613; $5.3 \pm 4.6 \mu\text{g/mL}$) と比較して大きく上昇したことから、適切な用量を週 1 回投与から連日投与に変更することにより、より高い血清中濃度を維持することができると判断されている (SEN-3613A 試験)。また、投与量別の血清中未変化体濃度は、10~20 mg/日の範囲において用量比例関係が認められた (10 mg 群 10.3 ± 6.3 、15 mg 群 16.3 ± 6.3 、20 mg 群 $19.3 \pm 9.8 \mu\text{g/mL}$)。

外国人先端巨大症患者 (薬物動態解析対象 79 例) を対象に、本剤 80 mg¹を初回投与し、本剤 10 (n=26)、15 (n=25) 及び 20 mg (n=28) を 1 日 1 回、12 週間反復投与した時、投与第 12 週目の未変化体の血清中トラフ濃度は、それぞれ 6.6 ± 6.8 、 16.3 ± 11.1 及び $27.2 \pm 16.2 \mu\text{g/mL}$ と用量比以上の高値を示し、ばらつきが大きかった。血清中未変化体トラフ濃度は、第 8 週までに 10 mg/日及び 15 mg/日投与群ではほぼ定常状態に達したが、20 mg/日投与群では第 12 週までの時点でも定常状態に至らなかった (SEN-3614 試験)。

SEN-3614 試験を終了した被験者も含めた外国人先端巨大症患者 (109 例) を対象に、本剤 10 mg を 1 日 1 回、8 週間反復皮下投与 (8 週以降は血清中 IGF-I 濃度に応じ、4 週間の周期で 5 mg/日の幅で増減可能) した時の定常状態時の血清中未変化体濃度は、1 日の投与量 5、10、15、20、25、30 mg で、それぞれ 6.1 ± 3.0 、 8.8 ± 6.3 、 13.2 ± 8.0 、 15.6 ± 10.3 、 18.8 ± 12.8 及び $31.2 \pm 22.6 \mu\text{g/mL}$ であり、平均値は投与量にほぼ比例して増加する傾向が示唆された (SEN-3615 試験)。

SEN-3613A 及び SEN-3615 試験における平均血清中未変化体濃度は、10~20 mg で同様であったことから、両試験の結果を併合したところ、投与量と平均血清中未変化体濃度の関係は、下図のような直線性を示し、投与量 5 mg から少なくとも 35 mg までは定常状態において線形な薬物動態を示すと考えられると申請者は説明している。

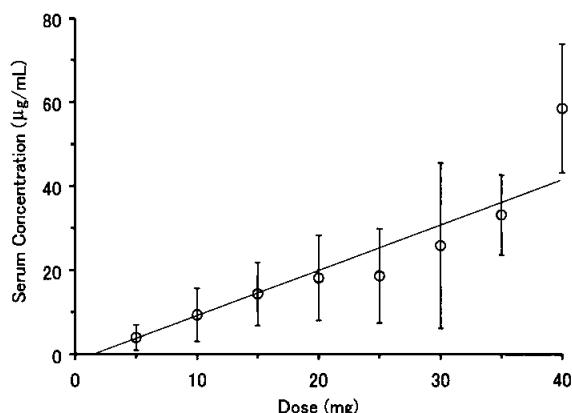


図 本剤 5~40 mg/日を反復 (1 日 1 回) 投与した後の血清中未変化体濃度
(平均値±標準偏差及び近似直線: SEN-3613A 及び SEN-3615 試験の併合解析)

(2) 日本人における成績 (追ト-3: A6291009 及び A6291011 試験)

¹ 初回投与量として 80mg を計画していたが、誤投与により、10 mg/日投与群では 10/26 例に 40mg、16/26 例に 80mg が初回投与され、15mg/日投与群では 12/25 例に 60mg、13/25 例に 80mg が初回投与されていた。誤投与群 22 例について、本剤投与後の血清中未変化体トラフ濃度を比較したところ、80mg 初回投与群と同様であった。

日本人先端巨大症患者（18例）を対象に、本剤40mgを初回投与し、その後1日1回10mgを8週間反復皮下投与した後、15mg/日に增量可能とされ12週まで投与され（A6291009試験）、さらに継続して各患者に応じて8週毎に5mg/日ずつ（上限30mg/日）調整しながら投与された（A6291011試験）時、定常状態に到達すると考えられる投与量変更後4週以降の血清中未変化体トラフ濃度と用量の関係を検討した結果、10～30mgで投与量の増加に伴い、血清中未変化体トラフ濃度の上昇が認められた。

（3）先端巨大症患者におけるポピュレーションファーマコキネティクス（PPK解析）

海外SEN-3613A、SEN-3614及びSEN-3615の3試験並びに国内A6291009及びA6291011の2試験の先端巨大症患者168例（20～78歳、男性95例、女性73例、うち日本人18例）に、本剤5、10、15、20、25、30、35及び40mgを1日1回反復皮下投与した時の定常状態における血清中未変化体濃度測定値2099点を併合してPPKモデルを構築し、探索的に共変量調整及び母集団パラメータ推定が行われており、血清中未変化体濃度は用量、投与間隔及びクリアランス（CL/F）によって記述可能であり、用量、年齢及び投与前の血清中GH濃度がCL/Fの有意な共変量となつたが、民族差は有意ではなかったとされている。また、用量の増加に伴うCLの減少により、5～30mgにおける血清中濃度の上昇は用量比例から予測される値の2倍程度と推測している。

他方、外国人健康成人に高用量（40、60及び80mg）を1日1回14日間反復投与した時のAUCは、40mgで 15.7 ± 4.3 、60mgで 14.5 ± 2.8 、80mgで 21.3 ± 3.8 mg/hr/mLであった（A6291003試験）。

以上より、先端巨大症患者に本剤5～40mgを1日1回、反復皮下投与した後の定常状態における血清中未変化体のトラフ濃度にみられる非線形性は顯著ではないと考えられる（前頁図参照）。

＜審査の概略＞

1. 高用量投与時の血清中濃度上昇の可能性について

機構は、健康成人に本剤を単回投与した試験（SEN-3624及びSEN-3601）では、薬物動態パラメータが用量比以上の上昇を示したことから、高用量投与時の血清中濃度上昇の可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。日本人健康成人に単回投与した時、血清中未変化体濃度のAUC及びC_{max}は高投与量では比例関係から予測される値よりも高値を示しており（SEN-3624）、欧米人先端巨大症患者を対象とした3試験（SEN-3613A、SEN-3614及びSEN-3615）並びに日本人先端巨大症患者を対象とした2試験（A6291009及びA6291011）における反復投与後の定常状態における投与量と血清中未変化体トラフ濃度の関係で、約25μg/mL付近（投与量30mgを超える付近）では投与量との比例関係から予測される値よりも高値を示す傾向が認められた。有効性については、10mg付近よりも30mg付近の方が5mg増加時にIGF-I値の低下する症例の割合が少なく、高用量域で低用量域に比べIGF-I値の急激な低下は生じないものと考えられ、薬物動態の非線形性によりIGF-I値の調節が困難になることはないと考える。安全性についてはトラフ濃

度が高値を示した症例に認められた有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、血清中濃度と重症度に関係は認められなかった。以上より、本剤は1日30mgを上限として、5mgずつ漸増でき、本剤30mgまででは用量に依存していることが確認されていることから、有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、本剤は、低用量から投与を開始し、患者ごとに慎重に観察しながら徐々に增量していくものであることから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

2. 高齢者及び特殊な集団における薬物動態及び安全性について

機構は、先端巨大症患者を対象とした国内外の試験で得られた血清中未変化体のトラフ濃度を用いたPPK解析では年齢の影響が認められていることから、高齢者を含む特殊集団における本剤の動態及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

① 高齢者

PPK解析に基づいて、血清中未変化体のトラフ濃度が最も上昇することが予想される高齢及び投与開始前の血清中GH濃度が低値を示す場合について考察すると、年齢が日本人患者集団の最高年齢70歳、血清中GH濃度が3.5ng/mL（日本人患者集団の最低値）として、用量を25mgから最大用量30mgまで増量した時、血清中未変化体のトラフ濃度は48.2μg/mLから99.5μg/mLと2.1倍上昇し、平均年齢（50歳）及び平均GH濃度（20.6ng/mL）の場合と最大用量で比較すると2.3倍高値を示すことが予想される。実際に高齢者に30mgを超える用量を投与した経験はないものの、高齢者は一般に生理機能が低下している場合が多いことから、用量の増加に伴って血清中未変化体濃度が急激に上昇する可能性は否定できないが、国内外の臨床試験において、65歳で層別したIGF-Iの変化率、IGF-Iの正常化率及び副作用の発現頻度について比較した結果では、高齢者の例数は少ないものの65歳未満の患者と比較して65歳以上の被験者において有効性及び安全性の観点から懸念される事象は認められていない。

② 腎、肝機能低下者

PPK解析の結果ではCL_{cr}の低下に伴った未変化体トラフ濃度の上昇傾向は認められておらず、未変化体の尿中への排泄がわずか0.05～0.5%であることから、CL_{cr}の変動が本剤の薬物動態に及ぼす影響は少ないものと推察している。

肝機能低下者については、臨床試験の除外基準に肝疾患患者が含まれていたために国内外の臨床試験における薬物動態データはないが、国内試験（A6291009試験）にて、安全性評価症例18例中3例（16.7%）に肝機能検査値の上昇（基準値上限の1.9倍以上）が認められ、そのうち1例は有害事象により投与を中止され、他の2例は長期継続投与試験（A6291011試験）に移行後、治験責任医師の判断により本薬の投与が中止されている。海外臨床試験において本剤が投与された160症例中12例（7.5%）に肝機能検査値異常が認められていることから、本剤反復投与後に肝機能検査値が上昇する可能性は否定できない。しかしながら、肝機能検査値異常により投与中止に至った症例は、いずれも投与中止後に完全に回復しており、本薬の投与によって慢性肝疾患を発

現したことを示す徵候は認められなかった。

以上より、肝機能検査値の上昇が認められた場合には、速やかに休薬を行うことで、十分な対応が可能であると考えており、添付文書中で、定期的な肝機能検査値のモニタリングを行うことを記載し、注意喚起している。

③ 妊婦等

妊娠に関しては、本剤の胎盤及び胎児への移行性に関しては検討していないが、アミノ酸構造が類似する hGH における妊娠後期の胎児への移行や PEG5000 の胎盤及び胎児への移行性の可能性を考慮すると、妊娠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のみ投与することが望ましいと考えており、添付文書において注意喚起している。また、本薬の乳汁中への移行についても不明であるため、本薬投与中は授乳を避けるよう添付文書において注意喚起している。

機構は、申請者の回答を概ね了承するが、肝機能障害に関しては、休薬により対応可能としているが、非臨床試験では投与 24 時間後でも肝臓に高い放射能が残存しており、PK パラメータでも排泄されにくいことが示唆されていることから、定期的な肝機能検査値のモニタリング及び休薬のみで十分に対応可能かについては、さらに検討する必要があると考える。また、特殊集団における安全性、有効性についてもシミュレーションからの考察及び限られた症例数の検討であることから、製造販売後調査において確認する必要があると考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験結果の概略>

本申請については 1999 年 3 月 4 日に希少疾病用医薬品として指定されており、対象患者数が少ないこと、既に類薬が承認され市販されていることから、臨床試験に組み込まれる症例数が限られると申請者は考え、申請時には国内臨床試験として第 I 相試験 (SEN-3624) のみが提出されていたが、審査にあたり日本人患者での臨床試験が追加して実施され、国内第 II / III 相試験 (A6291009) 及び長期投与試験 (A6291011) の 2 試験の成績が評価資料として提出された。また、国内臨床試験成績を補完する目的で、海外での臨床試験成績（第 I 相試験 2 試験 [SEN-3601、SEN-3623]、第 II / III 相試験 4 試験 [SEN-3602、SEN-3611、SEN-3613、SEN-3614]、長期投与試験 2 試験 [SEN-3613A、SEN-3615] 及び市販後臨床試験 1 試験 [467-MET-9119-007]）が参考資料として提出された。なお、既に承認されている米国及び EU 諸国では、臨床試験実施時より自己注射が行われており、国内臨床試験においても同様に自己注射により実施されている。

1. 国内における臨床試験成績

1) 第 I 相試験 (P1 製剤) (ト-9 (SEN-3624) 試験<19■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 27 例）を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学作用を検討するため、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.6 mg/kg、1.0 mg/kg、

1.5 mg/kg 又は各用量のプラセボを単回皮下投与することとされた(薬物動態についてはへ項参照)。

総投与症例数 27 例 (本剤投与群 18 例<各群 6 例>、プラセボ投与群 9 例<各群 3 例>) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、0.6 mg/kg 群で 2/6 例 (33.3%) 5 件、1.0 mg/kg 群で 3/6 例 (50.0%) 5 件、1.5 mg/kg 群で 3/6 例 (50.0%) 5 件、プラセボ群で 3/9 例 (33.3%) 7 件に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係の否定できない有害事象 (副作用) は、すべて臨床検査値に関する事象であり、本剤群ではプロラクチン高値 2 例 (0.6 mg/kg 群 2 件、1.5 mg/kg 群 1 件)、TSH 高値・低値 1 例 (1.0 mg/kg 群 1 件)、TSH 高値 1 例 (1.0 mg/kg 群 1 件)、TSH 低値 1 例 (1.5 mg/kg 群 1 件)、プラセボ群では白血球数高値 1 例、ALT 高値 1 例、プロラクチン高値 1 例及び TSH 高値 1 例が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変動ではなかった。

以上の成績から申請者は、本剤 1.5 mg/kg までの単回皮下投与において、忍容性は良好であることが示されたと説明した。

2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (P3 製剤) (追トー3 (A6291009) 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人先端巨大症患者 (目標症例数 15 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、投与 1 日目に初回用量として本剤 40 mg を皮下投与し、2 日目からは本剤 10 mg を 1 日 1 回皮下投与とされたが、57 日目 (9 週目) からは、投与 4 週後の血清 IGF-I 値、投与 8 週後までの安全性及び有効性から、治験責任医師の判断で 10 mg/日又は 15 mg/日のいずれかが選択され、患者自身 (自己注射) あるいは補助者により投与され、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 18 例 (男性 10 例、女性 8 例) 全例が、安全性及び有効性解析対象集団 FAS (Full Analysis Set) とされた。なお、有害事象による中止 2 例 (顔面麻痺 1 例、血清 AST (GOT) 及び ALT (GPT) 上昇 1 例) を除く 16 例が本試験を完了し、最終投与量は 16 例中 11 例が 15 mg/日、5 例が 10 mg/日であった。

主要評価項目である血清 IGF-I 値のベースラインからの変化率は、右図²のとおりであり、LOCF (Last Observation Carried Forward) による投与 12 週後における変化率 (平均値 ± 標準偏差) は、 -54.7 ± 24.72 (%) (95% 信頼区間 [-67.02 %, -42.43 %]) であり、ベースラインからの有意な低下が認められた ($p < 0.0001$ 、対応のある t 検定)。

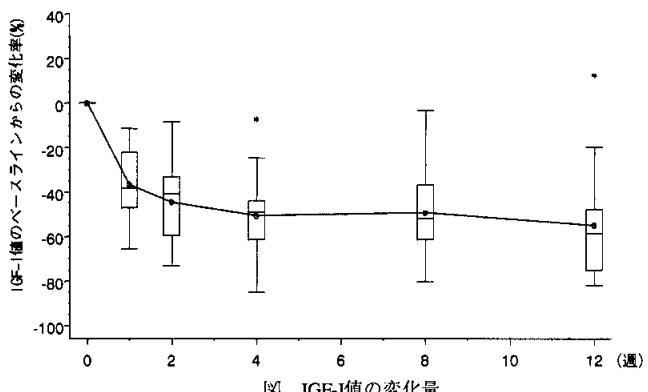


図 IGF-I 値の変化量

副次的評価項目である IGF-I 正常化率 (試験期間中、少なくとも 1 時点で IGF-I 値が基準範囲内に低下した割合) は 44.4% (8/18 例) であった。

² 図中における * は、はずれ値 (四分偏差の 1.5 倍以上離れた値) を示す

指輪サイズ（円周）は、ベースライン値（平均値±標準偏差） 42.3 ± 9.79 に対して 12 週後では 38.9 ± 9.28 であり、ベースラインからの変化量は -3.0 ± 2.48 であった。

さらに先端巨大症に関する臨床症状（頭痛、関節痛、発汗亢進、疲労感、軟部組織の肥大：各項目は 0~8 点の 9 段階で評価し、合計 0~40 点で総合的に判定）のスコアは、ベースライン 12.5 ± 8.85 から 12 週後 10.1 ± 7.97 に低下し、変化量は -2.7 ± 3.34 であった（各スコア変化量は $-0.4 \sim -0.8$ ）。他方、全体的な健康状態に関するスコア（不良 0 から好調 10 まで 11 段階評価スケールで判定）は、ベースライン 5.7 ± 2.49 から 12 週後 7.0 ± 2.45 と増加し、変化量は 1.1 ± 1.06 であった。

また、内分泌学的パラメータである IGFBP-3 値は、ベースライン値（平均値±標準偏差） $6.413 \pm 0.9916 \mu\text{g/mL}$ に対して投与 12 週後では $4.821 \pm 1.7420 \mu\text{g/mL}$ であり（変化量： $-1.579 \pm 1.4150 \mu\text{g/mL}$ ）、GH 値は、ベースライン値 $20.61 \pm 19.705 \text{ ng/mL}$ に対して投与 12 週後では $41.09 \pm 24.944 \text{ ng/mL}$ （変化量： $20.13 \pm 21.218 \text{ ng/mL}$ ）であった。

有害事象は、14/18 例（77.8%）33 件に認められたが、死亡例はなかった。重篤な有害事象は、1 例に顔面麻痺が認められ（投与 15 日目）、本人の判断で本剤の投与を中止し、入院によりステロイド剤の点滴治療が行われたが、因果関係は否定されている。なお、当該症例は退院後に本人の希望及び治験責任医師の判断により長期投与試験（A6291011）に参加し、試験期間中に症状の回復が確認されている。

副作用は、13/18 例（72.2%）26 件に認められ、主な事象は、血清 AST (GOT) 及び ALT (GPT) 上昇が各 3 例（16.7%）、腹痛、注射部位腫瘍、注射部位合併症、下痢及び気道感染が各 2 例（11.1%）であった。なお、血清 AST (GOT) 及び ALT (GPT) が上昇した 3 例のうち、重症度が中等度とされた 1 例は、投与 57 日目に AST (GOT) 上昇（132 IU/L）及び ALT (GPT) 上昇（224 IU/L）が認められ、肝機能障害に伴う臨床所見は特に認められなかったものの、投与 59 日目に試験を中止し、62 日後に経過観察のみで回復した。

抗 GH 抗体について、投与 12 週後又は中止時に抗 GH 抗体検査が 17 例で実施され、2 例が陽性であったが、抗体の力値はいずれも低く（1:2 及び 1:16）、臨床上問題になるものではなかった。

バイタルサイン、心電図、下垂体腫瘍の大きさに特記すべき変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人先端巨大症患者に対し、米国で承認された用法・用量により、血清 IGF-I 値が経時的に低下したことで本剤の有効性が示され、安全性についても特に問題はないことが示されたと考える旨を説明した。

3) 長期投与試験（追ト－4（A6291011）試験<20■年■月～現在継続中>）

A6291009 試験（以下 1009 試験）で本剤を 1 回でも投与され、治験責任医師により本試験への移行に問題がないと判断された患者（目標症例数 15 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照継続投与試験が実施された。用法・用量は、本試験移行後 4 週間は 1009 試験で選択された本剤 10 mg/日又は 15 mg/日を引き続き投与し、4 週以降から IGF-I 値が性別・年齢別基準値内に収まるよう 10 mg/日～30 mg/日の範囲で 8 週ごとに 5 mg ずつ増減可能とされ、患者自身（自己注射）又は補助者により投与された。なお、投与期間は本剤の

承認日までとされ、本試験開始から全例が 48 週間（1009 試験から通算 60 週時）の来院を終えた時点での結果が提出された。

1009 試験における総投与症例 18 例のうち、有害事象で中止した 1 例（AST、ALT 上昇）、規定された来院が困難となった 1 例の 2 例を除く 16 例が、本試験に移行し、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、本中間解析時までに 2 例が有害事象のため中止した。

有効性について、IGF-I 値のベースライン（1009 試験開始時）からの変化率は、右図³のとおりであり、投与 12 週後（本試験開始時） $-59.5 \pm 19.01\%$ 、投与 56 週後 $-76.7 \pm 12.31\%$ 、最終観測時 $-66.7 \pm 31.19\%$ であった。

また、IGF-I 正常化率は 81.3%（13/16 例）であり、本試験開始時における正常化率 37.5%（6/16 例）に比し高値であった。各症例の正常化時点での投与量は、10 mg/日が 4 例、15 mg/日が 6 例、25 mg/日が 1 例、30 mg/日が 2 例であった。

指輪サイズ（円周）は、ベースライン 40.8 ± 9.16 （平均値 \pm 標準偏差）であり、12 週後 37.9 ± 8.40 （変化率： -2.9 ± 2.08 ）、56 週後 38.5 ± 9.03 （変化率： -3.8 ± 2.09 ）であった。

先端巨大症に関する臨床症状のスコアは、ベースライン 10.9 ± 5.94 から 12 週後 8.8 ± 5.70 （変化量： -2.1 ± 2.94 ）、56 週後 7.2 ± 7.78 （変化量： -4.3 ± 7.98 ）と低下し、全体的な健康状態に関するスコアは、ベースライン 6.2 ± 2.10 から 12 週後 7.1 ± 2.16 （変化量： 0.9 ± 1.18 ）、56 週後 7.1 ± 2.10 （変化量： 1.0 ± 1.53 ）であった。

内分泌学的パラメータである IGFBP-3 値は、ベースライン $6.312 \pm 1.006 \mu\text{g/mL}$ （平均値 \pm 標準偏差）から、12 週後 $4.435 \pm 1.257 \mu\text{g/mL}$ 、56 週後 $3.753 \pm 0.645 \mu\text{g/mL}$ まで低下し、GH 値は、ベースライン $16.27 \pm 12.20 \text{ ng/mL}$ から、12 週後 $35.11 \pm 19.24 \text{ ng/mL}$ に上昇したが、その後は大きな変動もなく 56 週後は $31.48 \pm 11.57 \text{ ng/mL}$ であった。

有害事象は、16 例全例に 80 件認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 2 件（顔面麻痺、胸痛）に認められたが、本剤との因果関係は否定されている。顔面麻痺の 1 例は、1009 試験時に発現し試験中止となったが、本人の希望及び治験責任医師の判断により未回復のまま本試験に参加し、試験期間中に症状の回復が確認されている。胸痛の 1 例は、1009 試験開始以前より狭心症様症状が認められ、本試験中にも同症状が発現したため有害事象として報告されたが、心臓カテーテル検査、心電図、心エコーの結果、狭心症は否定され、試験開始 358 日目に回復が確認されている。

副作用は、13/16 例（81.3%）38 件に認められ、2 例以上に認められた事象は、注射部位腫瘍 4 例、腹痛 3 例、頭痛、倦怠感、高コレステロール血症、血清 AST 増加、血清 ALT 增加及び眼痛

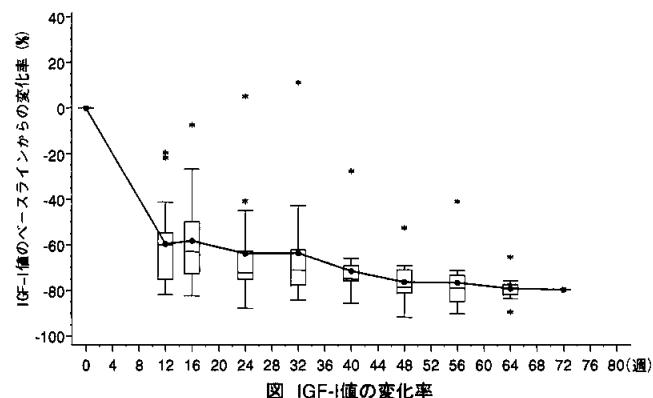


図 IGF-I 値の変化率

³ 図中における * は、はずれ値（四分偏差の 1.5 倍以上離れた値）を示す

が各 2 例であった。多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は倦怠感が 1 例のみであった。

有害事象による投与中止例は 2 例に認められ、いずれも 1009 試験において血清 AST 及び ALT 上昇が認められ、本試験移行後も継続したが、投与中止後いずれの事象も基準範囲内に回復し、本剤との因果関係を否定できないとされた。また、有害事象による一時中止は 2 例 3 件（気道感染 2 件、嘔吐 1 件）に認められたが、本剤との因果関係は否定された。有害事象による減量は 2 例 6 件（頭痛、肥満、関節痛、腹痛各 1 件、倦怠感 2 件）に認められ、このうち頭痛、倦怠感、肥満、関節痛は因果関係を否定できないと判断された。

抗 GH 抗体について、陽性例は 16 例中 2 例 3 件であったが、抗体の力価はいずれも低く（1:2、1:4 及び 1:16）、臨床上問題になるものではなかった。

バイタルサイン、心電図、下垂体腫瘍の大きさに特記すべき変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 60 週間投与時の日本人先端巨大症患者における本剤の有効性は持続しており、長期投与の安全性にも問題ないと考える旨を説明した。

2. 海外における主な臨床試験成績

1) 第 II/III 相試験（ト-6 (SEN-3614) 試験<19■年■月～19■年■月>）

外国人先端巨大症患者（目標症例数 100 例）を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、投与 1 日目に初回用量として本剤 80 mg あるいはプラセボを投与した後、2 日目から本剤 10、15、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、12 週間皮下投与とされた。なお、本剤 10mg 群に割り付けられた 26 例中 10 例において、初回用量として 40mg が誤って投与されていた。

総投与症例数 112 例（男性 63 例、女性 49 例）全例が、安全性解析対象集団とされ、MRI の視交叉圧迫所見により試験を中止した 1 例を除く 111 例が ITT（Intent-to-Treat）解析集団とされた。なお、有害事象等による中止例を除く 108 例が本試験を完了した。

主要評価項目である投与 12 週後の血清中 IGF-I の変化率（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群 -4.0 ± 16.81%、10 mg 群 -26.7 ± 27.86%、15 mg 群 -48.3 ± 26.41% 及び 20 mg 群 -62.5 ± 21.33% で、各本剤群ともプラセボ群に比し有意な IGF-I 値の低下が認められ（いずれも $p=0.0001$ 、閉鎖順による [投与群、施設を因子とした] 繰り返し測定値の分散分析）、用量間にも有意差が認められた。

副次的評価項目である IGF-I 正常化率は、12 週時点でプラセボ群 9.7%（3/31 例）、10 mg 群 53.8%（14/26 例）、15 mg 群 80.8%（21/26 例）及び 20 mg 群 89.3%（25/28 例）であり、各本剤群ともプラセボに比し有意に高かった（それぞれ $p=0.0157$ 、 $p=0.0001$ 、 $p=0.0001$ 、[ベースライン、投与群、施設を因子とした] ロジスティック回帰分析）。

その他の投与 12 週後の指輪サイズ、臨床症状のスコア、IGFBP-3 値、GH 値は次頁表のとおりであり、いずれも 15 mg 群及び 20 mg 群はプラセボ群に比べ有意な改善を認めた。

表 投与 12 週後の指輪サイズ、臨床症状のスコア、IGFBP-3 値及び GH 値の変化量

プラセボ群	10 mg 群	15 mg 群	20 mg 群
-------	---------	---------	---------

指輪のサイズの変化量	-0.1 ± 0.43 (n=31)	-0.8 ± 0.32 (n=26)	-1.9 ± 0.41 (n=26)	-2.5 ± 0.63 (n=28)
vs. プラセボ群*		p=0.1568	p=0.001	p<0.001
vs. 10 mg 群*			p=0.0235	p=0.0031
臨床症状スコアの変化量	1.3 ± 1.1 (n=31)	-2.5 ± 0.8 (n=26)	-4.4 ± 1.2 (n=26)	-4.7 ± 0.9 (n=28)
vs. プラセボ群*		p<0.05	p<0.05	p<0.001
IGFBP-3 変化量	-0.1 ± 0.1 (n=31)	-0.7 ± 0.2 (n=26)	-1.6 ± 0.3 (n=26)	-1.6 ± 0.2 (n=28)
vs. プラセボ群*		p=0.0139	p<0.001	p<0.001
vs. 10 mg 群*			p=0.0136	p<0.001
GH 変化量	-0.8 ± 0.9 (n=31)	2.7 ± 1.1 (n=26)	9.2 ± 2.2 (n=26)	14.4 ± 4.1 (n=28)
vs. プラセボ群*		p=0.0857	p<0.001	p<0.001
vs. 10 mg 群*			p=0.003	p<0.001

* : [投与群、施設を因子とした] 繰り返し測定値の分散分析

平均値 ± 標準誤差

有害事象は、プラセボ群 26/32 例 (81.3%)、10 mg 群 21/26 例 (80.8%)、15 mg 群 17/26 例 (65.4%)、20 mg 群 22/28 例 (78.6%) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、8 例 (プラセボ群 3 例、10 mg 群 1 例、15 mg 群 2 例、20 mg 群 2 例) に認められたが、すべて因果関係は否定されている。副作用は、プラセボ群 9/32 例 (28.1%)、10 mg 群 12/26 例 (46.2%)、15 mg 群 8/26 例 (30.8%)、20 mg 群 10/28 例 (35.7%) に認められ、主な事象は「投与部反応」が 10 mg 群 2 例 (7.7%)、20 mg 群 3 例 (10.7%) 等であり、大部分の事象は、次試験 (SEN-3615) の開始前、又は試験中に消失が確認されている。

臨床検査値異常変動として、ALT (GPT) 及び AST (GOT) の上昇が 6 例 (プラセボ群 1 例、10 mg 群 3 例、15 mg 群 1 例、20 mg 群 1 例) に認められ、4 例 (10 mg 群 3 例、15 mg 群 1 例) は因果関係が否定されておらず、15 mg 群の 1 例 (■) は同事象のため試験を中止した。ALT/AST 以外の臨床検査項目では臨床的に有意な異常変動は認められなかった。

バイタルサインでは、2 例 (15 mg 群) に高血圧が認められ、1 例 (■) は因果関係が否定されているが入院を要する高度のものであり、他の 1 例 (■) は、因果関係の否定されない中等度のものであった。

その他、心電図、下垂体腫瘍の大きさに特記すべき変化は認められず、抗 GH 抗体は本剤群 8 例が陽性であったが、抗体力値はいずれも低く (1:4~1:64)、臨床上問題になるものではなかった。

2) 長期継続投与試験 (追ト-2 (SEN-3615) 試験<19■年■月~20■年■月>)

海外第 II/III 相試験 (SEN-3614) を終了した患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、前試験の実薬群は初回のみプラセボ、プラセボ群は本剤 80 mg が投与され、2 日目からは 1 日 1 回 10 mg を 8 週間投与後、9 週目以降は血清 IGF-I が年齢別基準値内に入るように、5 mg ずつ調整し、上限は 40 mg とされた。

総投与症例数 109 例 (SEN-3614 試験からの継続例 103 例、新規症例 6 例) 全例が有効性及び安全性解析対象とされた。試験期間中 22 例が脱落し [死亡 1 例 (投与中止 43 週後に胃がんのため

死亡)、有害事象 4 例、無効 2 例、プロトコル逸脱(投与の中止) 1 例、選択基準違反(投与前肝機能検査値高値) 1 例、追跡調査不能 2 例及び同意撤回 11 例]、投与期間は 42.6 ± 21.3 週間(1 日～82.0 週)であった。

主要評価項目である IGF-I 値の変化率(平均値 ± 標準偏差)は、 $-43.8 \pm 24.42\%$ (SEN-3614 試験投与前(ベースライン) 717.6 ± 323.93 ng/mL、SEN-3614 試験最終日/SEN-3615 試験投与前 566.7 ± 388.76 ng/mL、SEN-3615 試験終了時 381.0 ± 200.83 ng/mL)であった。

副次的評価項目である IGF-I 正常化率は、IGF-I 測定例 108 例中 100 例(92.6%)であり、指輪サイズ(円周)は(平均値 ± 標準偏差)、SEN-3614 試験投与前 47.8 ± 10.09 mm、SEN-3614 試験最終日/SEN-3615 試験投与前 47.0 ± 10.35 mm、SEN-3615 試験終了時 45.9 ± 10.82 mm であり、臨床症状スコアは SEN-3614 試験最終日/SEN-3615 試験開始時 13.6 ± 7.54 に比べ、SEN-3615 試験終了時には 12.8 ± 7.58 とさらに改善を認め、特に軟部組織の肥大と発汗亢進で改善が著明であった。

有害事象は、93/109 例(85.3%) 584 件に認められ、投与期間中の死亡はなかったが 3 例が投与中止後に死亡した。1 例は試験中止 43 週後に胃がんで、2 例目は試験中止 2 カ月後に腫瘍により、3 例目は体重増加のため投与を中止し、4.5 カ月後に心呼吸器不全で死亡した。重篤な有害事象は 17 例 22 件で報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。副作用は、575 件中 69 件(12%)であり、主な事象(2%以上)は、頭痛(4.6%)、注射部反応(3.7%)、肝機能検査値異常(3.7%)及び高コレステロール血症(2.8%)であった。

臨床検査値異常変動のうち副作用は、肝機能検査値異常 4 例、高コレステロール血症 3 例、高血糖、糖尿病、HbA1c 上昇、中性脂肪上昇、腎機能検査値異常及び ALP 上昇、各 1 例であった。抗 GH 抗体陽性は 26 例で認められたが、その多くは低力価であった。最も高力価の抗体出現例 2 例(256 倍、1024 倍)は、いずれも IGF-I 値の正常化が得られ、中和抗体でないことが示唆された。その他バイタルサイン、下垂体腫瘍の大きさに特記すべき変化は認められなかった。

3) 市販後臨床試験(追参ト-1 (467-MET-9119-007) 試験<20■年■月～20■年■月>)

酢酸オクトレオチド ■ 製剤(■、以下 X)を 3 カ月以上投与された外国人先端巨大症患者を対象に、X から本剤に切り替えた場合の安全性及び P2 製剤と申請製剤である P3 製剤の安全性、有効性を検討するため非盲検試験が実施された。用法・用量は、X 投与中止後 4 週目に P2 製剤を 28 週間投与(最初の 8 週間は 10 mg/日とし、以降は IGF-I 濃度を参考に 8 週ごとに 5 mg/日刻みで増減)し、さらに同用量の P3 製剤を 12 週間投与された。

総投与症例数 53 例の全例が安全性解析対象とされ、ベースライン後の検査に来院しなかった 1 例を除く 52 例が ITT の有効性評価対象とされた。本剤投与を受けた 53 例中 49 例(92.5%)が最初の 32 週の期間(P2 製剤投与完了まで)を完了し、さらに 31 例が P3 製剤を投与され、29 例が 12 週間の延長投与を完了した。

P2 製剤と P3 製剤の生物学的同等性について、投与量 10 mg に補正した P2 製剤反復投与後定常状態時(32 週目)の平均補正トラフ濃度は $7.15 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、P3 製剤へ変更後は $7.27 \sim 8.79 \mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で推移し、P2 製剤投与終了時(32 週目)と P3 製剤投与終了時(44 週目)の対数変換した

トラフ濃度比（0.95）の90%信頼区間は[0.84, 1.08]であり、生物学的同等の許容域内であった。

欠測による6例を除く23例における32週目のIGF-I濃度(平均値±標準偏差)は、 256.9 ± 98.24 ng/mLであり、36、40、44週後の時点では、それぞれ 271.6 ± 111.11 ng/mL、 241.8 ± 90.54 ng/mL、 224.6 ± 90.96 ng/mLであった。P2製剤投与時とP3製剤投与時の対数変換した血清IGF-I濃度比(0.87)の90%信頼区間は[0.81, 0.94]であり、許容範囲内であった。

IGF-I正常化率は、P2製剤からP3製剤に変更された32週時で83.9%(26/31例)であり、36、40、44週後で、それぞれ80.8%(21/26例)、82.8%(24/29例)、96.6%(28/29例)であった。

有害事象は、46/53例(86.8%)に認められ、P2製剤投与期間で43例(81.1%)、P3製剤投与期間で16例(51.6%)であり、製剤を変更したことによる有害事象の発現頻度の増加はなかった。死亡例はP2製剤期間中に1例(心筋梗塞)に認められたが、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、7例に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による投与中止例は3例[P2製剤期間；心筋梗塞による死亡1例(因果関係なし)及び中等度の頭痛1例(因果関係なし)、P3製剤期間；重度の腹部痛(因果関係あり)1例]に認められた。

副作用は、P2製剤期間中(28週間)では14/53例(26.4%)に認められ、主な事象は便秘、注射部位反応であり、P3製剤期間中(12週間)では、1例(腹部痛NOS)のみに認められた。

4) 海外臨床試験における安全性について

海外臨床試験8試験のうち、週1回投与による固定用量群間比較試験(SEN-3611)、週1回投与による用量漸増オープン試験(SEN-3613)、連日投与による固定用量群間比較試験(SEN-3614)及び連日投与による用量漸増長期試験(SEN-3613A、SEN-3615)の5試験の安全性の成績について評価を行った。用法・用量は、SEN-3611では30mg/週、80mg/週及びプラセボを6週間投与、SEN-3613では初回30mg/週投与後、80mg/週まで10mgずつ增量し12週間以上投与、SEN-3614では初回80mg/日投与後、10mg/日群、15mg/日群、20mg/日群及びプラセボ群で12週間投与、SEN-3613Aでは初回80mg/日投与後、5~40mg/日で平均84.7週投与、SEN-3615では初回80mg/日投与後、5~40mg/日で平均42.6週投与とされた。

本剤投与群で認められた主な有害事象(発現率10%以上)は次頁表のとおりであった。

重篤な有害事象は36例55件に認められ、本剤投与中に認められた32例51件のうち3例(メニエル症候群、本剤過量投与、パニック障害による検査入院)は、本剤との因果関係が否定されていない。本剤過量投与の1例は、SEN-3613A試験に参加し、週1回80mg投与するところを誤って1日80mgが連続7日間投与され、倦怠感を伴った無力症、口腔内乾燥などが認められた。また、死亡は、国内試験では現在まで認められていないが、海外臨床試験では6例の死亡が報告されており、投与開始前の死亡1例、投与中止あるいは終了後の死亡5例(心筋梗塞、脳血管障害、胃がん、腫瘍がん、原因不明の心呼吸不全)であり、投与期間中の死亡はなく、いずれも本剤との因果関係は否定されている。有害事象による中止例は8例に認められ、そのうち4例[皮下脂肪肥厚、肝機能検査値異常<ALT(GPT)/AST(GOT)上昇>、激しい頭痛、体重増加<中止4.5カ月後に心呼吸器障害で死亡>]では因果関係を否定されていない。

表 外国臨床試験における主な有害事象（本剤群で発現率 $\geq 10\%$ ）

	本剤群 (n=160)	プラセボ群 (n=47)
総発現例数	140 (88%)	36 (77%)
感染	53 (33%)	2 (4%)
頭痛	41 (26%)	6 (13%)
疼痛	35 (22%)	3 (6%)
かぜ症候群	33 (21%)	1 (2%)
事故による外傷	28 (18%)	2 (4%)
高コレステロール血症	25 (16%)	0 (0%)
無力症	22 (14%)	3 (6%)
背部痛	21 (13%)	3 (6%)
下痢	21 (13%)	3 (6%)
関節痛	21 (13%)	2 (4%)
注射部反応	19 (12%)	2 (4%)
めまい	16 (10%)	2 (4%)
副鼻腔炎	16 (10%)	2 (4%)

例数 (%)

副作用は、69例205件に認められ（SEN-3602試験を含む）、主な事象は、注射部位反応16例(10.0%)、無力症9例(5.6%)、頭痛9例(5.6%)、肝機能検査値異常6例(3.8%)、体重増加6例(3.8%)、下痢5例(3.1%)等であった。

30mg/日を超えて投与(35~40mg/日)された6例中4例に有害事象(顔面浮腫/末梢性浮腫/腹部腫脹/無力症/下痢、歯肉膿瘍、ヘマトクリット及びヘモグロビン低値、副鼻腔炎/頭痛)が認められた。そのうち副作用は、顔面浮腫、末梢性浮腫及び下痢であったが、高度又は重篤な有害事象は認められなかった。また、投与期間別の副作用で、投与期間に依存して発現率が高くなる傾向を示した事象はないと考えられた。

臨床試験値に関する安全性評価において、本剤を投与された235例中15例(6.4%)にALT(GPT)上昇、10例(4.3%)にAST(GOT)上昇が認められたが、肝機能検査値の上昇と投与用量及び投与期間の間には明確な相関は認められず、大部分が投与4週から12週の間に発現しており、特に処置を要せず休薬するのみで正常化した。

＜審査の概略＞

1. 本剤の位置づけについて

機構は、申請時効能・効果において、外科的処置以外に放射線療法についても本剤による治療に先んじて施行されるように位置づけられていたことから、本剤の国内外での臨床的位置づけについて説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本邦における先端巨大症治療の手引きでは、手術ができない場合や手術後コントロール不良で薬物療法により効果がない場合、再発の場合に放射線療法を行うとされている。また、海外においても、放射線療法は手術、薬物療法よりも下位に位置づけられており、先端巨大症の治療指針における放射線治療の位置づけは国内外で変わらない。なお、申請者は、追加臨床試験成績提出時において、資料を全面的に改訂するとともに、効能・効果に

についても「末端肥大症」から「先端巨大症」に改めた上で、「放射線療法」の記載を削除している。

機構は、本剤と既承認類薬との相違について整理した上で、申請者の想定している先端巨大症に対する薬物療法における本剤の臨床上の位置づけについて、「先端巨大症及び下垂体性巨人症の診断と治療の手引き」や海外のガイドライン等を参考にして説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。先端巨大症の治療は、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術（TSS）が第一選択であり、手術ができない場合や手術後コントロール不良で薬物療法に効果がない場合又は腫瘍再発の場合に放射線療法が選択される。薬物治療については、手術後コントロール不良、十分な腫瘍摘出ができない場合に、本剤やドパミン作動薬であるメシル酸プロモクリプチン、ソマトスタチン誘導体である酢酸オクトレオチドを使用するとされているが（先端巨大症及び下垂体性巨人症の診断と治療の手引き、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業、間脳下垂体機能障害に関する調査研究班、平成 17 年度総括・分担研究報告書 2006⁴⁾、いずれの薬剤も並列の位置づけとされている。また、欧州では、2003 年に開催されたコンセンサスワークショップにおいて、薬物療法における本剤の位置づけが欧州の添付文書に基づいて示され、他剤によって適切にコントロールされなかった場合、又は他剤により臨床的に問題となる副作用が発現した場合に用いることとされている。他方、米国における先端巨大症の診断及び治療ガイドラインでは、本剤の高い IGF-I 正常化率及び忍容性から、他剤による治療が行われていない患者に対する第一選択薬の一つとされている。既承認類薬の特性について、メシル酸プロモクリプチンは腫瘍細胞に働き GH 過剰分泌を抑制するものであり、経口投与であるため投薬に煩わしさがない利点を有するが、GH 抑制効果及び IGF-I 正常化率が 10% 以下と低い。また、注射剤である酢酸オクトレオチドは GH 分泌抑制ホルモンであるソマトスタチンのアミノ酸配列を変更した誘導体であり、ソマトスタチン受容体に作用することにより GH 分泌を抑制するが、GH 産生脳下垂体腫瘍の種類により有効性が左右され、IGF-I 正常化率は 46.7% と不十分である上に、1 日 2~3 回の自己皮下注射が必要であり、長期的には胆石の発症などに注意を要する。酢酸オクトレオチド徐放製剤は 4 週間に 1 回の投与であるが、1 日 2~3 回皮下投与製剤を 2 週間以上投与し、有効性及び安全性が確認された後に使用することが条件とされている。本剤は GH 受容体拮抗薬であり下垂体腫瘍の種類に関わらず奏功することが期待され、国内外の臨床試験においても 80% を超える IGF-I 正常化率が達成され、忍容性も確認されており、本剤を先端巨大症に対する薬物療法の第一選択薬の一つとすることは妥当であると考える。

機構は、提出された試験成績より、本剤が類薬と比べて優れた臨床効果を発揮できる可能性を否定するものではないが、直接比較した臨床試験成績は得られていないこと、各臨床試験における IGF-I 正常化率の定義及び患者背景には相違がみられ、安易に比較はできないことから、現時点で各製剤間の優劣の判断は困難であると考える。さらに、「先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き」では 3 剤の位置づけについて言及されておらず、本剤は薬物治療における選択肢の一つとして酢酸オクトレオチドと同じ位置づけになるものと考える。

⁴ <http://square.umin.ac.jp/endocrine/tebiki/001/001001.pdf>

2. 用法・用量について

1) 初回用量の妥当性について

機構は、本剤の初回投与量が、申請時には 80 mg（欧州 80 mg、米国 40 mg）とされていたが、その後に実施された国内臨床試験（A6291009、A6291011 試験）では初回用量を 40 mg に設定していることから、欧米で異なる理由及び初回用量の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。海外臨床試験における薬物動態モデルから 80 mg を初回投与すると、投与しない場合に比して IGF-I 濃度の 50% 低下が約 2 週間早くなることが予測できたため、早期からの改善を期待し、初回用量を 80 mg に設定した。日本人健康成人と欧米健康成人との間で本剤の薬物濃度に大きな違いがないことから、初回用量も含め海外の用法・用量を参考にし、欧州の承認用量である 80 mg を初回用量として申請した（20■年■月）。その後、米国の審査の過程で、海外 II/III 相試験（SEN-3614）で誤投与により初回 40 mg が投与された症例と 80 mg 群で臨床効果及び安全性に大きな差が認めらなかっことから、本疾患の治療が長期に亘ることも考慮して、米国では初回用量を 40 mg に変更した上で承認された。日本人患者における有効性及び安全性を確認するために実施した臨床試験（A6291009）では、米国的情報を踏まえ、40 mg を初回用量とした。その結果、IGF-I 変化量は投与 2 週時点で大きく低下し、各観測時点ではほぼ同じ値で推移した。IGF-I 正常化率は 44.4% (8/18 例) であり、初回 40 mg 投与後に顕著な有害事象もみられず、日本人における本剤の初回用量 40 mg の有効性及び安全性が確認された。また、海外 II/III 相試験のうち 10 mg/日群で初回投与量別に 80 mg 群と 40 mg 群に分け、トラフ濃度を比較しても大きな違いはなかった（下表）。以上のことから、本邦においても初回用量を 40 mg とすることは妥当と考える。

表 各用量の初回投与後に本剤 10 mg/日を 12 週間反復投与した後の本剤の血清中濃度の推移

	初回投与量	2 週目	4 週目	8 週目	12 週目
A6291009	40 mg (n=18)	6.56 ± 4.01	8.05 ± 6.49	9.22 ± 7.65	—
SEN-3614	40 mg (n=10)	5.54 ± 3.99	6.61 ± 4.60	6.89 ± 5.64	5.29 ± 5.52
	80 mg (n=16)	7.12 ± 4.75	6.99 ± 6.53	7.14 ± 7.89	7.41 ± 7.54

ー: 15 mg へ增量した症例が含まれるため算出せず

平均値±標準偏差 [μg/mL]

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 最大用量の妥当性について

機構は、最大用量を海外と同じ 30 mg とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内 1009 試験と海外 SEN-3614 試験において、同一投与量（10 及び 15 mg/日）でのトラフ濃度を比較した結果、8 週時点での 10 mg 群では、ばらつきが大きいものの平均値で日本人患者は外国人患者の 1.3 倍であり（それぞれ $9.22 \pm 7.65 \mu\text{g/mL}$ 及び $7.05 \pm 6.99 \mu\text{g/mL}$ ）、15 mg への增量例では用量変更後 4 週目（投与開始 12 週目）の定常状態で、日本人患者の平均トラフ濃度は外国人患者の 1.1 倍であった（それぞれ $18.2 \pm 14.3 \mu\text{g/mL}$ 及び $16.3 \pm 11.1 \mu\text{g/mL}$ ）。外国人患者を対象とした SEN-3613A、SEN-3614 及び SEN-3615 の 3 試験並びに日本人患者を対象とした A6291009 及び A6291011 の 2 試験での定常状態における平均トラフ濃度は、10~30 mg の用量において外国人患者より日本人患者で高値を示し、10 mg 投与 1 例、15 mg 投与 3 例では特に高値を示したが、認められた有害事象は軽度から中等度であり、良好な忍容性を示したうえ、それぞれの用量において良好な有効性も示しており、さらなる增量は必要としなかった。また、定常状態における本剤トラフ濃度と血清中 IGF-I 低下率の関係を解析したところ（右上図）、日本人及び外国人患者ともに両項目は良く相関し、トラフ濃度 30 $\mu\text{g/mL}$ 以上で血清中 IGF-I 低下率は、ほぼ最大に達することが示唆された。また、国内試験において 10 mg 投与後のトラフ濃度が低値を示した 4 例では、30 mg まで增量することで、3 例は血清 IGF-I 値の正常化が認められ、残り 1 例も投与 64 週時点で 231 ng/mL（正常上限値：218 ng/mL）まで低下が認められたが、增量により副作用として、高血圧（軽度）、頭痛、関節痛、肥満（いずれも中等度）及び倦怠感（重度）が 4 例中 1 例に認められた。この症例は倦怠感（重度）により用量を 20 mg まで減量し、症状の消失を得ている。他の 3 例では 30 mg/日まで增量による副作用は認められなかった。外国人患者を対象とした長期投与試験（SEN-3613A 及び SEN-3615）においては、本剤 35~40 mg/日を投与された 6 例中 4 例に軽度から中等度の有害事象が認められ、副作用として、顔面浮腫、末梢性浮腫及び下痢が 6 例中 1 例に認められたが、中止例はなく、重度又は重篤な有害事象は認められていない。肝機能検査で 3 例に 3 件の軽度かつ一過性の基準値からの逸脱（ALT 上昇 2 件、総ビリルビン上昇 1 件）を認めたが、投与継続中に正常化したことから、30 mg 以下の投与時と比較し、安全性上で特に異なることはなかった。海外 SEN-3613 試験において 1 日 80 mg を 7 日間連続投与された 1 例に、有害事象として倦怠感を伴う無力感、口内乾燥等が認められたが、重篤な有害事象は観察されなかった。以上より、日本人患者の平均トラフ濃度は外国人患者よりも高値を示したが、患者間のばらつきが大きいこと、本剤は患者ごとに IGF-I 値と忍容性を考慮しながら用量調節すること、さらに日本人患者に 30 mg/日及び外国人患者に 40 mg/日までを投与した時の有効性及び安全性の結果から、最大用量を海外と同様に 30 mg/日と設定することは妥当であると考える。

機構は、国内で検討された症例数は限られているが、本剤は個々の患者により用量調節され得

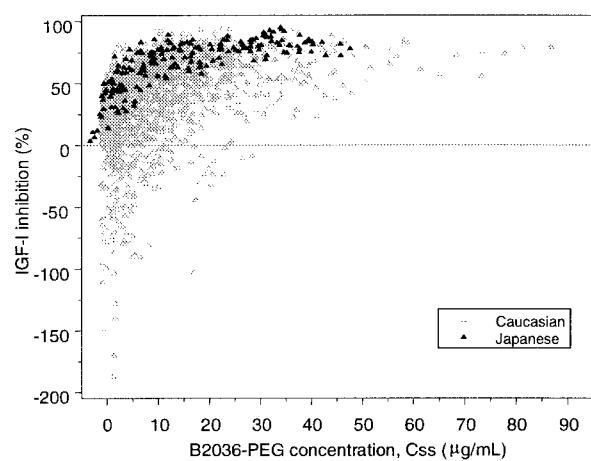


図 ツラフ濃度と IGF-I 低下率の関係

験での定常状態における平均トラフ濃度は、10~30 mg の用量において外国人患者より日本人患者で高値を示し、10 mg 投与 1 例、15 mg 投与 3 例では特に高値を示したが、認められた有害事象は軽度から中等度であり、良好な忍容性を示したうえ、それぞれの用量において良好な有効性も示しており、さらなる增量は必要としなかった。また、定常状態における本剤トラフ濃度と血清中 IGF-I 低下率の関係を解析したところ（右上図）、日本人及び外国人患者ともに両項目は良く相関し、トラフ濃度 30 $\mu\text{g/mL}$ 以上で血清中 IGF-I 低下率は、ほぼ最大に達することが示唆された。また、国内試験において 10 mg 投与後のトラフ濃度が低値を示した 4 例では、30 mg まで增量することで、3 例は血清 IGF-I 値の正常化が認められ、残り 1 例も投与 64 週時点で 231 ng/mL（正常上限値：218 ng/mL）まで低下が認められたが、增量により副作用として、高血圧（軽度）、頭痛、関節痛、肥満（いずれも中等度）及び倦怠感（重度）が 4 例中 1 例に認められた。この症例は倦怠感（重度）により用量を 20 mg まで減量し、症状の消失を得ている。他の 3 例では 30 mg/日まで增量による副作用は認められなかった。外国人患者を対象とした長期投与試験（SEN-3613A 及び SEN-3615）においては、本剤 35~40 mg/日を投与された 6 例中 4 例に軽度から中等度の有害事象が認められ、副作用として、顔面浮腫、末梢性浮腫及び下痢が 6 例中 1 例に認められたが、中止例はなく、重度又は重篤な有害事象は認められていない。肝機能検査で 3 例に 3 件の軽度かつ一過性の基準値からの逸脱（ALT 上昇 2 件、総ビリルビン上昇 1 件）を認めたが、投与継続中に正常化したことから、30 mg 以下の投与時と比較し、安全性上で特に異なることはなかった。海外 SEN-3613 試験において 1 日 80 mg を 7 日間連続投与された 1 例に、有害事象として倦怠感を伴う無力感、口内乾燥等が認められたが、重篤な有害事象は観察されなかった。以上より、日本人患者の平均トラフ濃度は外国人患者よりも高値を示したが、患者間のばらつきが大きいこと、本剤は患者ごとに IGF-I 値と忍容性を考慮しながら用量調節すること、さらに日本人患者に 30 mg/日及び外国人患者に 40 mg/日までを投与した時の有効性及び安全性の結果から、最大用量を海外と同様に 30 mg/日と設定することは妥当であると考える。

ること、海外で高用量投与時の安全性に大きな問題が認められていないことを勘案し、申請者の回答を概ね了承するが、本剤の薬物動態は体重の影響が示唆されること、A6291009 試験で体重47kg の症例に低血糖症状が認められていることから、用法・用量の設定に体重を反映させる必要がないか、低体重に固定用量を投与するリスクも踏まえ説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験（A6291009）では最も体重が軽かった症例（47kg：糖尿病に対するインスリン治療実施中）において、低血糖症状が1件認められたが、その程度は軽度であった。本剤投与により空腹時血糖が低下し、インスリンに対する感受性が増強したとする報告もあることから（Drake WM, et al., Eur J Endocrinol 2003; 149: 521-27、Barkan AL, et al., J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5684-91）、本試験のプロトコルでは、インスリン製剤及び経口血糖降下剤を併用注意薬と規定し、注意喚起を行っていた。なお、当該症例はインスリンの用量調節を適宜行うことで、その後、低血糖症状の発現はみられていない。国内外試験における本剤10 mg 投与時の体重と投与8週後のIGF-I変化率を検討した結果、体重が本剤投与後のIGF-I値に影響を与えることが示唆されているが、当該症例は本剤10 mg投与により血清中IGF-I値は正常域でコントロールされ、低血糖症状も1回のみであることから、安全性に大きな問題はなく、本剤の用法・用量の設定に体重を反映させる必要はないと考える。しかしながら、特に低体重の患者に固定用量を投与する場合、IGF-I変化率とインスリンに対する感受性には相関がなかったとする報告もあるものの一定の見解は得られていないため、血清中IGF-I値が予想以上に低下する可能性も考えられることから、本剤の投与によるインスリン感受性の増強に留意しておく必要があると考える。以上を踏まえ、添付文書の「相互作用」の項にインスリン製剤や経口血糖降下剤の用量を必要に応じて調節するよう注意喚起を行うこととする。

機構は、現時点のデータから用量調節に体重を反映する必要はないものと考えるが、製造販売後の調査において、低体重や糖尿病患者における安全性及び有効性について確認する必要があると考える。

3) 既存治療からの切替えについて

機構は、海外における製剤間比較（467-MET-9119-007）試験では、X投与からwash outせずに本剤（P2製剤）10 mg/日から投与を開始し、8週ごとに5 mg/日刻みで増減としているが、Xから本剤への切り替え後の投与量及び投与量ごとの正常化率の経過を示し、既存療法から本剤に切り替える際の用法・用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本試験では、第4週時にXから本剤（P2製剤）10 mg/日に切り替え、32週まで8週ごとに5 mg刻みで用量が調節された後、本剤P3製剤が投与されたが、ほとんどの症例が10～20 mg/日の用量範囲であった。なお、IGF-I濃度、正常化率については次頁表の通りであった。

血清中IGF-I値について、本剤投与開始時（第4週）の平均値は499.7 ng/mLであったが、第8週時には377.6 ng/mLまで減少が認められた。その後一時456.0 ng/mLまで上昇したが、それ以降は再び減少し、32週時に312.9 ng/mL、44週時には230.1 ng/mLまで減少した。血清中IGF-I値が8週以降に

一度上昇した理由として、薬剤の切り替え直後には残存していたXの効果が次第に消失したことによると考えられ、その後再び減少したのは本剤が適切な用量に調節された結果と考える。このように、Xによる治療を受けていた症例においても本剤を初期投与量10 mgから開始し血清中IGF-I値に応じて適宜増減することで十分な効果が得られると考えられる。また、安全性に関しても特に問題となる事象は報告されていないことから、既存療法による治療を受けていた症例が本剤に切り替える場合であっても、用法・用量を特別に変更する必要はないと考える。

表 血清中 IGF-I 値と基準範囲内症例数の推移

週	血清中 IGF-I 値 (ng/mL)		基準範囲内 症例数		投与量別基準範囲内例数						
	N	平均値 ± SD	N	%	未投与	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg	40 mg
4	52	499.7 ± 253.6	15	28.8	15
8	51	377.6 ± 258.6	28	54.9	.	28
16	50	430.8 ± 223.5	21	42.0	.	17	4
24	50	349.4 ± 189.1	32	64.0	.	12	12	7	.	.	1
32	49	312.9 ± 154.2	38	77.6	.	11	12	11	3	.	1
40	29	252.6 ± 104.6	24	82.8	.	11	7	5	.	.	1
44	29	230.1 ± 99.1	28	96.6	.	11	10	5	.	.	2

機構は、個人の血清中IGF-I値による用量調節が必要である点については、Xからの切り替え有無に依らないことから、概ね申請者の回答を了承できるものと考えるが、一時的に血清中IGF-I値が上昇する可能性があること、国内では検討されていないことから、製造販売後の調査においてXからの切替え例での安全性及び有効性について情報を収集する必要があると考える。

4) 投与中止・休薬基準について

機構は、本剤の投与中止基準・休薬基準について、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の投与によりALT (GPT) やAST (GOT) が上昇するため、本剤投与開始前に肝機能検査値〔ALT (GPT)、AST (GOT) 等〕を測定し、投与開始について検討すること、また本剤投与開始後6カ月間は肝機能検査値を月1回測定し、その後は定期的に肝機能検査値をモニタリングすることを添付文書において注意喚起する。さらに、本剤投与中に肝障害を示唆する症状（疲労、恶心、嘔吐、腹痛、黄疸）が発現した場合には適宜肝機能検査を行い、肝障害が確認された場合には本剤の投与を中止する旨を添付文書において注意喚起する。他方、患者に対しては、本剤使用中に肝障害を示唆する症状があらわれた場合には、本剤の使用を中止し、直ちに医師へ連絡するよう注意喚起する予定である。

さらに、先端巨大症の治療目的は、「合併症の罹病率減少を図り、死亡率を一般人口の平均レベルまで引き下げる」とあるが、日常診療の具体的な治療目標は「血清IGF-I値を年齢・性別基準範囲内に調整・維持すること」及び「臨床的活動性を示す症候がないこと」であり、本剤の用量調節も、血清IGF-I値及び臨床症状に応じて行うべきと考える。しかしながら、本剤を最低用量まで減量しても血清中IGF-I値が正常範囲の下限を下回る場合は、GH分泌不全症を生じる可能性を否定できないため、必要に応じて本剤を休薬又は投与中止とするべきと考える。したがって、

初期維持用量での投与時、又は継続治療中に最低用量まで減量しても、血清中IGF-I値が正常範囲の下限を下回った場合には、本剤の休薬又は投与中止を考慮する旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、申請者の回答を概ね了承するが、本剤による効果が不十分な場合の投与中止基準等については、更に検討が必要と考える。

3. 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

機構は、先端巨大症患者の死亡率を減少させるためには IGF-I 値を正常化させることが重要であることについては理解するが、国内臨床試験では、血清 IGF-I 値の低下は認められるものの年齢・性別基準範囲内に達していない症例や、ある時点では IGF-I 値が低下し正常化しているが、維持できない症例が認められていることから、一時的にでも IGF-I 値が低下すれば本剤が有効であると結論づけることの妥当性について、申請者に説明するよう求めた。

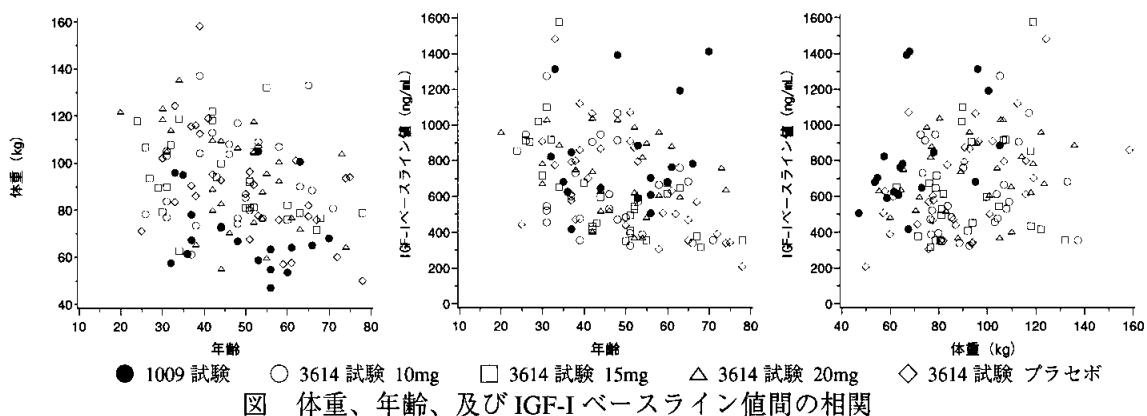
申請者は以下のように回答した。先端巨大症患者の予後を改善し、死亡率を一般人口の平均レベルまで引き下げるためには、血清中 IGF-I 値の正常化を維持することが重要と考える。また、本剤は GH 受容体に結合することにより GH の作用を遮断するため、腫瘍の性質にかかわらず、適切な用量を投与した場合、理論的にはすべての患者で IGF-I 値が正常化すると考えられる。しかしながら、国内臨床試験（1009 試験）の試験期間は本剤投与開始後 12 週間と限られており、さらに投与量は 10 mg 又は 15 mg としたことから、短期間の臨床試験において血清 IGF-I 低下がある程度確認できれば、最終的に適切な用量が選択可能になった時点で、IGF-I の正常化及びその維持が可能であると予測した。実際に、長期試験（A6291011 試験）において、投与 60 週時点での血清 IGF-I 値が正常化した症例は 13/16 例（81.3%）であり、正常範囲内に達していない症例が 3 例、ある一時点では正常化したが、その後基準値範囲外まで再上昇した症例が 3 例認められた。正常範囲内に達しなかった 3 例は、有害事象（AST 及び ALT 上昇）のため本試験 9 日目に中止した 1 例、血清 IGF-I ベースライン値が 1410 ng/mL と高値であったことから、持続的な低下を認めながらも期間中に正常化しなかった 1 例、投与中倦怠感が発現し 10 mg から增量困難であった 1 例であった。また、ある一時点では正常化したが、その後基準値範囲外まで再上昇した 3 例は、28 週時（25 mg）に正常化したがその後上昇し、30 mg 投与で 56 週時に再び正常化した 1 例、44 週時（30 mg）に正常化したが、56 週時に重度の倦怠感のため 20 mg まで減量したことにより再上昇した 1 例、2 週時から 16 週時まで（12 週を除く）10 mg 投与で正常化していたが、肝機能障害が出現し投与を中止したことにより再び上昇した 1 例であった。以上より、適切な投与量が選択できていない短期間の評価では、血清 IGF-I の変化率を指標として本剤の有効性を評価したことは妥当であり、適切な投与量の選択が可能な長期間の評価では血清 IGF-I 値の正常化及び維持が重要であるが、血清 IGF-I 値が正常範囲に達しなかった症例及び維持されなかった症例は、いずれもベースライン値が高値であるか、有害事象による減量及び中止に起因するものであり、本剤の有効性の減弱によるものではないと考える。

機構は、国内臨床試験（1009 試験）では 8 週時に 1 度の用量変更が可能な（10 mg→15 mg）短期間（12 週間）の試験デザインであったことから、本剤の有効性の指標として血清 IGF-I 変化率を用いた申請者の主張は、その後の長期継続投与試験で継続が困難な 2 例を除く全例（16 例）で IGF-I 正常化も含めて評価されていることから了承できるものと考える。また、長期試験において、血清 IGF-I 値が正常範囲に達しなかった症例及び維持されなかつた症例の個々の解析では、本剤の有効性減弱を疑わせる明確な根拠はないものの、国内試験の組み入れ症例数は少數であり、本剤継続投与による有効性減弱を完全に否定できるものではないことから、製造販売後に実施される調査において、有効性減弱に関する可能性のある中和抗体の出現の可能性も含め、長期投与による IGF-I 値の正常化及び維持について確認する必要があると考える。

2) 国内外の IGF-I 正常化率の相違について

機構は、国内 A6291009 試験と海外 SEN-3614 試験の 10 mg 投与時の試験成績を比較すると、IGF-I 変化率は国内（ $-49.4 \pm 20.1\%$ ）の方が海外（ $-28.0 \pm 32.36\%$ ）に比べ高い一方で、正常化率は国内（44.4%）よりも海外（53.8%）で高い結果が得られており、国内外の両指標で乖離した結果となった原因について考察するとともに、国内外で先端巨大症に対する臨床的有効性が同様といえるのか、組み入れられた患者背景の違いも含め説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内 A6291009 試験及び海外 SEN-3614 試験の患者背景を比較した結果、体重（国内試験 70.8 ± 17.2 kg、海外試験 92.2 ± 20.91 kg [平均値 ± 標準偏差]）、身長（国内試験 166.8 ± 12.9 cm、海外試験 174.1 ± 12.76 cm）、IGF-I ベースライン値（国内試験 823.9 ± 301.66 ng/mL、海外試験 670.4 ± 261.24 ng/mL）に違いが認められた。同じ 10 mg で比較可能な投与後 8 週時点の血清 IGF-I 変化率は、外国試験で -28.0% であったのに対し、国内試験では -49.4% と高い結果が得られたため、散布図を視覚的に比較したところ、性別、罹患期間、IGF-I ベースライン値に一定の傾向はないものの、体重は軽いほど IGF-I 値の変化率が大きくなる傾向が認められた。したがって、国内外の変化率に差異がみられたのは、両試験の対象で体重の分布が大きく異なっていたためと考えられるものの、体重と年齢や IGF-I ベースラインの間には強い相関関係があることより（下図）、IGF-I 変化率にはこれらの要因も深く関わっている可能性が示唆された。



また、血清 IGF-I 値の正常化率で海外試験 10 mg 群 53.8% (14/26 例) に対して、国内試験 44.4% (8/18 例) とやや低くなった原因については、国内試験の血清 IGF-I ベースライン値が海外試験に比し高値であったことが影響したと考える。国内試験では、投与後 8 週時点の変化率が -40% 以上と大きく変化しているにもかかわらず正常化に至らなかった症例が 8 例認められたが、海外試験では 1 例のみであり、またベースライン値が 500 ng/mL 以下と低い症例の多くは、より低い変化率で正常化している。さらに、国内外の両試験において、正常化率を IGF-I ベースライン値で層別して解析した結果、プラセボ群以外のすべての投与群で、ベースライン値が高いほど正常化率が低いという関係が認められ、変化率に関しては、プラセボ群を除いて 3 層で大きな違いは認められなかった。

表 IGF-I ベースライン値別 IGF-I 正常化率

		国内試験		外国試験		
		10-15 mg	プラセボ	10 mg	15 mg	20 mg
IGF-I ベースライン値	600 ng/mL 未満	3/3 (100.0%)	3/14 (21.4%)	12/15 (80.0%)	12/13 (92.3%)	7/7 (100.0%)
	600 ng/mL 以上	3/8 (37.5%)	0/8 (0.0%)	1/5 (20.0%)	5/6 (83.3%)	9/10 (90.0%)
	800 ng/mL 未満	2/7 (28.6%)	0/9 (0.0%)	1/6 (16.7%)	4/7 (57.1%)	9/11 (81.8%)
	800 ng/mL 以上					

以上より、国内試験が海外試験と比較して変化率が高い一方で正常化率は低いという結果になった理由は、血清 IGF-I ベースライン値が高値であったことより、相対的指標である変化率では大きく減少したものの、絶対的指標である正常化の基準内まで至らなかった症例が国内試験で多かったことが原因と考える。なお、有効性に関しては長期投与試験で引き続き観察しており、1 日量 10~30 mg の範囲で調節することにより、投与後 60 週時点での正常化率は 81.3% (13/16 例) と上昇し、多くの症例で血清 IGF-I 値は低く維持されていることを確認している。

機構は、申請者の主張は概ね理解できるものと考えるが、1009 試験の組み入れ症例数は少数であり、明確な結論を導くことは困難ではあることから、製造販売後において引き続き確認する必要があると考える。また、低体重であるほど効果を発現しやすい可能性が示唆されていること、本邦における患者は欧米に比し比較的低体重であることから、本邦において相対的に過剰投与になる危険性も否定できないため、血清 IGF-I 値測定により厳重に監視していくよう、臨床現場に周知徹底させる必要があると考える。

4. 安全性について

1) 肝機能検査値異常について

機構は、本剤投与による肝機能障害出現の機序について考察した上で、海外臨床試験と比べて国内試験では総投与症例数が少ないにもかかわらず、肝機能検査値異常となる症例及びそのために投与中止となった症例数が多く認められていることから、日本人において肝機能障害の出現頻度が高くなる懸念はないか、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験において、安全性評価症例 18 例中 3 例 (16.7%) に肝機能検査値の上昇（基準上限値の 1.9 倍以上）が認められており、そのうち 1 例は 1009 試験

中に、他の 2 例は A6291011 試験において投与が中止された。他方、海外臨床試験では、本剤が投与された 160 症例中 12 例（7.5%）で肝機能検査値異常が認められたが、欧米での承認時に主軸となつた SEN-3614 試験では、10 mg/日投与群において 26 例中 3 例（11.5%）に上昇が認められるなど試験により発現頻度が異なっている。その一因として、各試験で症例数が少ないことが考えられる。また、肝機能検査値異常による投与中止例は、海外試験で 2 例、国内試験で 3 例に認められており、国内試験では、事前に海外試験データを精査した後に開始したため、より注意深く肝機能検査値のモニタリングを行ったことが海外試験と比べ中止症例が多くなったとも考えられた。肝機能検査値異常により投与を中止した症例の中止時検査値は以下のとおりであった。

表 肝機能検査値異常で中止に至った症例の中止時検査値一覧

海外／国内	試験番号	症例番号	ALT (U/L)	AST (U/L)
海外	SEN-3611	3613A-0200-204	821	530
海外	SEN-3614	3614-1500-1501	888	407
国内	1009	10041002	344	176
国内	1011	10031003	132	49
国内	1011	10091002	153	77

肝機能検査値異常により投与中止に至った症例は、いずれも中止後に完全に回復しており、本剤の投与による慢性肝疾患の発症は認められなかった。また、肝機能障害出現の機序は未だ不明であるが、休薬により肝機能検査値は正常化することから、定期的に肝機能をモニターすることで十分対応可能であると考える。しかしながら、日本人において肝機能障害の出現頻度が高くなる可能性は完全に否定できないため、本剤投与開始 6 カ月間は月 1 回の定期的な肝機能検査を実施し、定期的な肝機能検査値のモニタリングを行う旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、国内臨床試験における症例数の少なさが影響している可能性については理解するが、肝機能障害発現の機序が現時点では不明であること、海外試験では一時的に重症化した症例がみられており、公表論文でも同様の報告が散見されている（Feenstra J et al., Eur J Endocrinol. 2006 Jun;154:805-6）こと、海外における市販後調査においても肝臓に関連する重篤な有害事象（トランスマニナーゼ上昇、胆石症、肝酵素上昇等）が認められていることから、肝機能障害を有する患者に対して注意喚起するとともに、本剤による肝機能障害の発現については製造販売後調査において確認する必要があると考える。また、肝機能検査の間隔について、米国では投与開始前の肝機能検査値に基づいて検査間隔も含めた注意がなされているが、欧州では投与開始 6 カ月間は 4~6 週ごとに肝機能検査を実施することとされており、本邦における申請者の主張は欧州における検査の実施方法を踏襲したものと思われる。機構は、本剤投与中止により肝機能障害が回復する症例が少なくなく、早期発見が重要であると考えられることから、少なくとも投与開始 6 カ月間は月 1 回の定期的な肝機能検査を実施することとした申請者の主張は妥当なものと考える。

2) 脳腫瘍について

機構は、国内外臨床試験において、本剤の投与により血清中 GH 濃度が上昇していることから、手術により十分な腫瘍摘出が出来なかった患者では腫瘍が増悪する可能性が懸念されるため、本剤が下垂体腫瘍に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。健康成人に本剤 1 mg/kg を投与した結果、IGF-I 値低下と GH 濃度上昇が認められており、この事象は、視床下部-下垂体における hGH 分泌調節機構において、血清 IGF-I 値低下による feedback 機構により、GH 分泌が亢進されたことによると考えられる。また、先端巨大症患者では、GH 受容体及び IGF-I 受容体の量的な減少により、生理的な GH/IGF-I の negative feedback 機構が亢進している可能性が示唆されている (Blerina K. et al., *Clin Endocrinol*, 2003; 59: 328-39) こと、先端巨大症患者に遺伝子組換え IGF-I を投与した後に GH 分泌抑制がみられたとする報告 (Jaffe CA, et al., *Clin Endocrinol Metab.*, 2001; 86: 4364-70) もあることから、先端巨大症患者においても negative feedback 機構が機能していると考えられる。本剤を連日投与した外国臨床試験成績では、本剤投与後に血清 IGF-I 値は低下し、血清 GH 濃度は上昇しており、ほぼ同じ時期に定常状態になることが確認されているが、下垂体腺腫の増大により血清中 GH 濃度が上昇する場合には、継続的な上昇がみられることが考えられる。さらに、国内臨床試験 (A6291009 試験及び A6291011 試験) では、下垂体腫瘍及び下垂体の大きさに有意な変化は認められず (下垂体腫瘍容積の変化量 -0.08~0.20 cm³、下垂体容積の変化量 -0.04~0.02 cm³)、海外臨床試験 (131 例) で腫瘍容積は、本薬投与後 (平均 11.5 カ月) に平均 0.04 cm³ 減少した。また、腫瘍サイズの増大により治療を要した症例 2 例 (2.93 cm³→5.41 cm³ 及び 5.53 cm³→8.71 cm³) が認められたが、いずれも治療前から大きな腫瘍が存在し、再手術又は放射線治療手術が施行された。なお、これら症例についても本剤の投与期間と腫瘍サイズの変化には関連性は認められなかった。市販後臨床試験成績では、酢酸オクトレオチド徐放性製剤が 3 カ月以上投与された後に本剤が 28 週間投与された 41 症例において、腫瘍の大きさに有意な変化は認められず (変化量の中央値 0.02 cm³、範囲 -0.73~1.1 cm³)、約 1 cm³ の腫瘍増大がみられた 2 例のうち、1 例は投与前から急速に増大する下垂体腫瘍を有しており、他の 1 例は酢酸オクトレオチド投与中止後に腫瘍増大が認められ、本剤投与中の 12 カ月間は一定の大きさを維持していた。したがって、本剤投与による血清 GH 濃度上昇は、現在までに得られた知見から下垂体腺腫の増大が原因である可能性は低いと考えられるが、より長期に本剤を投与した場合の血清 GH 濃度の上昇と腫瘍増大の関連性は不明であることから、完全には否定できないこと、また薬物治療に関係なく GH 產生腫瘍自身が増大する可能性もあることから、定期的に MRI 検査等を行い患者の状態を十分観察するとともに、腫瘍の増大が認められた場合には適切な処置を行うことにより、重篤な症状を未然に防ぐよう、添付文書において注意喚起する。

機構は、血清 GH 濃度上昇の原因について、本剤投与による negative feedback 機構の結果とする説明は、公表論文などの報告も踏まえると、妥当であると考える。しかしながら、本剤を長期に使用した場合の血清 GH 濃度上昇が残存腫瘍細胞に与える影響については、症例数も少なく十分なエビデンスはないこと、本剤投与中に腫瘍増大が認められ、新たな視野障害が出現した報告もあることより、血清 GH 濃度上昇が腫瘍細胞の増殖を促すのか、又は腫瘍増大は自然経過による

ものであるのか、製造販売後調査において確認する必要があると考える。また、頭部MRIによる定期的な検査により腫瘍を監視することは重要であり、添付文書において注意喚起するとの申請者の見解は妥当であると考える。

3) 高脂血症について

機構は、国内試験において、副作用として高脂血症等が認められていることから、本剤が脂質代謝に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験（A6291009、A6291011）18例において、因果関係が否定できない高コレステロール血症が2/18例、高脂血症が1/18例に認められ、中性脂肪増加はA6291009試験で5/18例、A6291011試験で3/16例に認められた。GH欠乏症患者では、LDLコレステロール値や総コレステロール値が比較的高く、GH欠乏症の成人患者に高脂血症が多く認められることが報告されている（Libber SM, et al., *Medicine* 1990; 69: 46-55、De Boer H, et al., *Metabolism* 1994; 43: 199-203、Cuneo RC, et al., *Metabolism* 1993; 42: 1519-23）。GHは肝においてLDL受容体を誘導するため、GH治療後にLDLコレステロール値、総コレステロール値が低下する。先端巨大症患者ではLDLコレステロール値や総コレステロール値は低く、中性脂肪は増加する傾向にあり、特にインスリン感受性が低下した患者では増加する傾向が認められている（Oskarsson J et al., *Clin Endocrinol* 1994; 41: 603-8）。他方、本剤の投与により、総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールは増加する傾向が認められており、総コレステロール増加は、GHの影響が低下しているものと考えることができ、GH欠乏症患者にGH治療した場合のLDLコレステロール、総コレステロール減少とは逆の変化と考えられる。なお、SEN-3614試験から継続された長期投与試験（SEN-3615試験）においても、総コレステロール増加が認められたが、中性脂肪に変化は認められなかった。本剤がLDLコレステロール及びHDLコレステロールの両方を増加させる理由として、肝臓におけるGH効果（LDL受容体発現及びLDLクリアランスの向上）への拮抗作用及び糖代謝に対するGH効果（糖尿病誘発効果、HDLコレステロール減少を伴うインスリン抵抗誘発及び中性脂肪増加）への拮抗作用と考えられる。また、本剤の中性脂肪に対する作用は、その作用機序を考えると糖代謝に対するGHの効果と拮抗するために中性脂肪を減少させると考えられる。国内臨床試験では中性脂肪増加が認められた症例も存在するが、その原因として食事の影響による可能性が示唆された。中性脂肪増加は原疾患である先端巨大症の影響も考えられるが、本剤の影響も完全には否定することはできない。ただし、いずれの症例も治療が必要と判断された中性脂肪増加ではなかった。

機構は申請者の回答を了承した。

4) 抗GH抗体について

機構は、抗GH抗体存在下での本剤の有効性及び安全性は現時点で不明と考えられることから、抗GH抗体出現に伴う有効性及び安全性に関する情報収集並びにその測定法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬は、hGH に 9 カ所のアミノ酸置換を加えたタンパクである B2036 に 1 分子当たり分子量 5000 の PEG 4~6 個を共有結合させた化合物であり、理論的に抗体は產生され難いと考える。海外臨床試験において、抗 GH 抗体（非結合型）が測定された 154 例中 24 例（15.6%）に抗体が 1 回以上検出された。抗 B2036-PEG 抗体の検出は技術的に困難であるが、B2036 と hGH は構造的に類似しており、抗原性エピトープを共有するため、抗 GH 抗体を観察することで体液性反応が予測可能と考える。なお、[REDACTED]、[REDACTED]、
([REDACTED]) [REDACTED]、B2036-PEG 存在下で抗 GH 抗体及び抗 B2036-PEG 抗体を正確に測定する方法 [REDACTED]、現時点で新たな測定法は確立できていない。また、国内臨床試験及び海外臨床試験等の結果から、抗 GH 抗体の出現により本剤の効果が減弱した症例は認められておらず、抗 GH 抗体が認められた被験者でも、抗体価は低値であった。さらに現時点では、国内外臨床試験成績からは、抗 GH 抗体の出現によるアレルギー反応や自己免疫疾患などの有害事象は認められていない。しかしながら、現在の抗 GH 抗体及び抗 B2036-PEG 抗体の測定法では、本剤投与中の患者血清中の抗体測定に限界があるため、血清中 IGF-I 値を定期的に測定し、本剤の有効性を観察するとともにアレルギー反応などの有害事象について注意深く観察する必要があると考える。B2036-PEG 存在下で各抗体を確実に検出できる高感度の測定方法はいまだ確立されておらず、新たな測定法を開発中である。

機構は、抗体の出現によって効果が減弱したと考えられる症例は認められていないこと、アナフィラキシーショックや自己免疫疾患の発症などの報告も認められていないことから、現時点では抗体出現が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかし、国内で検討された症例が限られていることから、今後とも、引き続き注意深く観察するとともに、抗体の新たな測定法を確立することも重要と考える。

5. 自己注射について

機構は、本剤を投与する際には患者による自己注射が必要と考えるが、これに対する申請者の対応について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の投与対象である先端巨大症患者の多くは労働年齢層であり、頻回の通院は困難であること等から、自己注射が必要であると考える。また、本剤は 1 日 1 回という頻回の皮下注射が必要であり、疾患の特性上、長期間投与が想定される。国内外の臨床試験及び海外の市販後では自己注射が行われているが、現在までに自己注射による大きな安全性上の問題は報告されていない。国内外の臨床試験で認められた注射部位に関する有害事象に大きな違いはなく、注射部位腫瘤、注射部位感染・炎症及び注射部位・医療用具合併症（注射部位出血）等であり、定期的な来院で十分対処可能であると考える。なお、在宅での自己注射を適切かつ安全に行えるように、初回投与は医師又は医師の監視下で行い、その際に患者に対し本剤の投与量及び 1 日 1 回の皮下注射であることを説明し、同時に、薬液調製方法、注射部位に関する情報、注射針を含めた医療器具廃棄の注意事項等を記載した患者用自己注射の手引きを配布して本剤使用時の注意喚起を促す予定である。また、本剤は濃度が異なる 3 製剤があるが、製剤間の

視認性を高めるため、ラベルの記載や蓋の色を変え、用量の数字を大きくする等の対応を考えている。なお、添付文書の適用上の注意の項で、調製時、皮下注射時、調製後の使用に際しての注意点について注意喚起する予定である。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、患者が確実に自己投与できるようなるまでは、医師の監視下でトレーニングする必要があり、初回投与時のみで十分かについては、さらに検討するように申請者に求めている。また、本剤は血清 IGF-I 値により投与量が変動する可能性があることから、投与量変更時には、医師の監視下で適切に薬液の調製ができているか確認する必要があると考える。なお、過量投与時又は注射部位の有害事象が認められた場合には速やかに医師に連絡を取り、適切な指示を受ける必要があり、医療機関及び患者向けの配布資料等に具体的な症状を記載するなど十分に注意喚起を行うべきであると考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（トー9（SEN-3624）、追トー3（A6291009）及び追トー4（A6291011））に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、重篤で予測できない副作用が治験審査委員会に適切に通知されていなかったことが指摘された。しかしながら、機構は、いずれも GCP 不適合に該当する違反事例までにはあたらず、評価資料に基づき審査を行うことに支障はないものと判断した。

IV. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の先端巨大症患者に対する有効性は示されたと判断する。

安全性については、特段大きな問題は認められていないが、本薬の主な副作用として肝機能検査値異常及び脳腫瘍の増大が懸念されることから、定期的な肝機能検査及び頭部 MRI 検査を実施するよう添付文書において注意喚起することとした。

本剤の先端巨大症に対する効能については、希少疾病用医薬品に指定されており、検討された症例数も限られていることから、製造販売後において、長期投与による安全性及び有効性について確認する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の先端巨大症に対する効能・効果を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 11 月 20 日

I. 申請品目

[販売名]	ソマバート皮下注入 10mg、同 15mg、同 20mg
[一般名]	ペグビゾマント（遺伝子組換え）
[申請者]	ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）
[申請年月日]	平成 14 年 12 月 24 日

II. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1. 対象患者について

機構は、本剤は薬物治療における選択肢の一つとして既承認の酢酸オクトレオチド製剤と同じ位置づけになるものと判断し、効能・効果の記載を改めるよう申請者に求めた。

効能・効果は以下のとおり改められ、機構は、これを了承した。

変更前

【申請時効能・効果】

末端肥大症における血清中インスリン様成長因子-I (IGF-I) 値の正常化及び諸症状の改善
(ただし、外科的処置、放射線療法による効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)

変更後

【効能・効果】

下記疾患における 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（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

2. 投与を中止する場合の判断について

機構は、本剤による効果が不十分な場合及び効果が減弱した場合における投与中止の判断基準について、申請者の見解を示すとともに、添付文書等で注意喚起するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験では本剤が投与された全症例で血清中 IGF-I 値の低下が認められたが、本剤を 3 カ月以上投与しても血清中 IGF-I 値の正常化が認められず、か

つ血清中 IGF-I 値の低下が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮する必要があると考える。その際には、本剤投与前からの血清中 IGF-I 値の低下率及び臨床症状の改善状況を考慮し、本剤の投与中止によるリスクとベネフィットを十分に検討した上で判断するべきであると考える。なお、目安を 3 カ月としたのは、本剤の血清中濃度が投与 4~8 週後に定常状態に達すると推定され、さらに症例によるバラツキを考慮したものである。また、国内外における臨床試験で、抗 GH 抗体の上昇が関連していると思われる有害事象や、抗ペゲビソマント抗体の発現が主な要因と考えられる臨床効果の低下は報告されていないが、これら抗体産生が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす懸念される。しかしながら、現在の抗体測定法には限界があり、本剤投与中の患者血清中の抗 GH 抗体及び抗ペゲビソマント抗体の抗体価を正確に測定できないことから、本剤投与中の患者の血清 IGF-I 値の推移及び臨床症状について、注意深く観察することが必要と考える。以上を踏まえ、これらの内容を添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」の項に記載することで注意喚起するとともに、医療機関向けの「新医薬品の『使用上の注意』の解説」にも反映させる予定である。

機構は以上の回答を了承した。

3. 自己注射について

機構は、自己注射による治療開始に際しては、製剤調製法、消毒法、投与量、製剤の保存法、注射部位の選択及び経過中に起こり得る皮膚の状態等について患者が十分に理解し、確実に実施できるようになるまで、初回以降も医師の監視下で指導を受ける、及びトレーニングする機会を設ける必要があると考える。また、自己注射にあたり習得しておくべき事項については、添付文書、医療機関及び患者向けの配布資料等で適切に情報提供すること、さらに、本剤の投与量を変更する場合には、適切に薬液調製ができることを医師の監視下で確認する必要があると考える。これらの見解は専門委員からも支持され、機構は、以上につき適切に注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行い、患者自らが確実に投与できることを確認した上で自己投与を行うよう「重要な基本的注意」の項で注意喚起する。また、「適用上の注意」の項に薬剤調製法等の留意事項を具体的に記載することで注意喚起を行う。さらに、医療機関向けの「新医薬品の『使用上の注意』の解説」、患者本人の健康管理用の手帳に組み込まれる「ソマバート皮下注射の手引き」においても同様に記載し、注意喚起する予定である。

機構は、回答を了承した。

4. 製造販売後調査等について

機構は、本剤に関して国内で検討された症例数が少ないと想定されることから、製造販売後に、糖尿病などの合併症や前治療薬及び併用薬の影響、肝機能の推移（肝機能検査値）、腫瘍の進展、自己抗体及び中和抗体の影響等を詳細に調査し、本剤の長期投与時の安全性及び有効性について確認する必要があると考え、製造販売後の調査にお

いて検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の投与対象が希少疾病であることから、全症例を対象とした長期投与による安全性及び有効性を検討するための特定使用成績調査を実施する。1症例あたりの観察期間を■年間とし、患者背景や前治療薬、併用薬による影響について検討するとともに、肝機能検査値異常、腫瘍の増大、低血糖症状に関する安全性、血清 IGF-I 値と臨床症状、指輪サイズ、健康状態との関係についても検討する。なお、自己抗体及び中和抗体については、現時点において抗ペグビソマント抗体及び本剤存在下での抗 GH 抗体の測定法が確立されていないことから、実施を予定していない。

機構は、新たな抗体測定法を早期に確立し調査に運用するよう指導し、以上の回答を了承した。

III. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、以下のように承認条件を付し、本剤の効能・効果を整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は10年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

【効能・効果】 下記疾患における 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（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

【用法・用量】 通常、成人にはペグビソマント（遺伝子組換え）として初日に40mg（タンパク質部分）を1日1回皮下投与する。2日目以降は1日1回10mg（タンパク質部分）を投与する。なお、血清中 IGF-I 値及び症状に応じて、1日量 30mg（タンパク質部分）を上限として、5mg（タンパク質部分）ずつ適宜増減する。

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

審査報告書（2）

平成 18 年 12 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ソマバート皮下注用 10mg、同 15mg、同 20mg

[一 般 名] ペグビゾマント（遺伝子組換え）

[申 請 年 月 日] 平成 14 年 12 月 24 日

[申 請 者] ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）

[審査結果]

平成 18 年 11 月 30 日開催の医薬品第一部会における審議の直前に、申請者より承認申請書及び申請資料の規格及び試験方法について、十九項目に及ぶ誤記載があることが報告され、正誤表が提出された。変更点等の詳細について確認したところ、記載を変更しても本剤の本質に影響を及ぼすものではなく、変更しても差し支えないと判断した。