

# 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2013に準拠して作成

成長ホルモン受容体拮抗剤

劇薬 処方箋医薬品

**ソマバート®皮下注用10mg**

**ソマバート®皮下注用15mg**

**ソマバート®皮下注用20mg**

SOMAVERT® for s. c. Injection 10mg, 15mg, 20mg

注射用ペグビソマント（遺伝子組換え）

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ソマバート皮下注用10mg： 1バイアル中 ペグビソマント（遺伝子組換え）10mg（タンパク質部分） ソマバート皮下注用15mg： 1バイアル中 ペグビソマント（遺伝子組換え）15mg（タンパク質部分） ソマバート皮下注用20mg： 1バイアル中 ペグビソマント（遺伝子組換え）20mg（タンパク質部分）
一般名	和名：ペグビソマント（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Pegvisomant（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年1月26日 薬価基準収載年月日：2007年3月16日 発売年月日：2007年6月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo">https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo</a>

本IFは2018年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

本冊子で用いた略語の定義一覧

略語	定義
GH	成長ホルモン
hGH	ヒト成長ホルモン
IGF-I	インスリン様成長因子-I
PEG	ポリエチレングリコール
SD	標準偏差
IGFBP-3	インスリン様成長因子結合タンパク-3
G120K-PEG	hGHの120番目のグリシンをリジンに置換したタンパクであるG120KをPEG化したもの
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
LTs	肝機能検査値
ULN	正常値上限
A/G比	アルブミンとグロブリンの比

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>
1. 販売名 .....	2
2. 一般名 .....	2
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法） .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS登録番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 物理化学的性質 .....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4
3. 有効成分の確認試験法 .....	4
4. 有効成分の定量法 .....	4
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 剤形 .....	5
2. 製剤の組成 .....	6
3. 注射剤の調製法 .....	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	6
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7
6. 溶解後の安定性 .....	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	7
8. 生物学的試験法 .....	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	7
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	7
11. 力価 .....	8
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	8
14. その他 .....	8
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 効能又は効果 .....	9
2. 用法及び用量 .....	10
3. 臨床成績 .....	12
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>28</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	28
2. 薬理作用 .....	28
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>35</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	35
2. 薬物速度論的パラメータ .....	37
3. 吸収 .....	38
4. 分布 .....	38
5. 代謝 .....	39
6. 排泄 .....	40
7. トランスポーターに関する情報 .....	40
8. 透析等による除去率 .....	40

<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>41</b>
1. 警告内容とその理由	41
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	41
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	41
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	41
5. 慎重投与内容とその理由	41
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42
7. 相互作用	45
8. 副作用	46
9. 高齢者への投与	50
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	51
11. 小児等への投与	52
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
13. 過量投与	53
14. 適用上の注意	53
15. その他の注意	54
16. その他	54
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>55</b>
1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	55
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>58</b>
1. 規制区分	58
2. 有効期間又は使用期限	58
3. 貯法・保存条件	58
4. 薬剤取扱い上の注意点	58
5. 承認条件等	58
6. 包装	58
7. 容器の材質	59
8. 同一成分・同効薬	59
9. 国際誕生年月日	59
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	59
11. 薬価基準収載年月日	59
12. 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	59
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
14. 再審査期間	59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	59
16. 各種コード	60
17. 保険給付上の注意	60
<b>XI. 文献</b>	<b>61</b>
1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62
<b>XII. 参考資料</b>	<b>63</b>
1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	65
<b>XIII. 備考</b>	<b>66</b>
その他の関連資料	66

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

成長ホルモン（GH）は、種々の細胞膜上にある GH 受容体に結合して生理活性を発揮する。GH には 2 つの受容体結合部位（Site1 及び Site2）があり、1 つの GH 分子は 2 つの GH 受容体に結合することにより、GH 受容体の二量体を形成し、インスリン様成長因子-I（IGF-I）の合成・分泌が促進される。1994 年、米国の Sensus 社は上記 GH の Site1 と Site2 に着目し、両サイトを変異させた GH 受容体拮抗剤ソマバート（一般名：ペグビソマント（遺伝子組換え））の開発を始めた。その後、ソマバートの開発は Sensus 社から Pharmacia 社（現 Pfizer 社）に移行し、2002 年には欧州で、2003 年には米国で先端巨大症治療薬として承認された。国内では国内及び海外臨床試験をもとに輸入承認申請を行い、2007 年 1 月に承認を得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 日本で初めての成長ホルモン受容体拮抗剤である。

「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照

(2) IGF-I 値の正常化に効果を示し、国内臨床試験における先端巨大症患者 18 例中、血清中 IGF-I 値の正常化率は、44.4%（8/18）であった。

「V-3. (2) 臨床効果」の項参照

(3) 長期投与においても IGF-I 値の正常化が維持された。

「V-3. (2) 臨床効果」の項参照

(4) 1 日 1 回の自己投与が可能である。

「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

(5) 国内臨床試験における安全性評価対象例 18 例中、副作用の発現症例は、16 例（88.9%）であった。その主なものは、注射部位反応 4 例（22.2%）、AST（GOT）増加 3 例（16.7%）、ALT（GPT）増加 3 例（16.7%）、腹痛 3 例（16.7%）、胃不快感 2 例（11.1%）、下痢 2 例（11.1%）、鼻咽頭炎 2 例（11.1%）、頭痛 2 例（11.1%）、倦怠感 2 例（11.1%）、注射部位出血 2 例（11.1%）、血中コレステロール増加 2 例（11.1%）等であった（承認時）。

海外臨床試験における安全性評価対象例 160 例中、副作用の発現症例は、69 例（43.1%）であった。その主なものは、頭痛 9 例（5.6%）、注射部位反応 8 例（5.0%）、疲労 7 例（4.4%）、体重増加 6 例（3.8%）、注射部位出血 5 例（3.1%）、限局性皮下脂肪貯留 5 例（3.1%）、多汗症 5 例（3.1%）等であった（承認時）。

特定使用成績調査（全例調査）における安全性評価対象例 250 例中、副作用の発現症例は、89 例（35.6%）であった。その主なものは、肝機能異常 25 例（10.0%）、肝障害 9 例（3.6%）、肥満 7 例（2.8%）、頭痛 6 例（2.4%）、体重増加 5 例（2.0%）、注射部位硬結 5 例（2.0%）等であった（再審査終了時）。

「VIII-8. 副作用」の項参照

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ソマバート<sup>®</sup>皮下注用 10mg

ソマバート<sup>®</sup>皮下注用 15mg

ソマバート<sup>®</sup>皮下注用 20mg

#### (2) 洋名

SOMAVERT<sup>®</sup> for s.c. Injection 10mg, 15mg, 20mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ペグビソマント（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Pegvisomant (Genetical Recombination) (JAN)

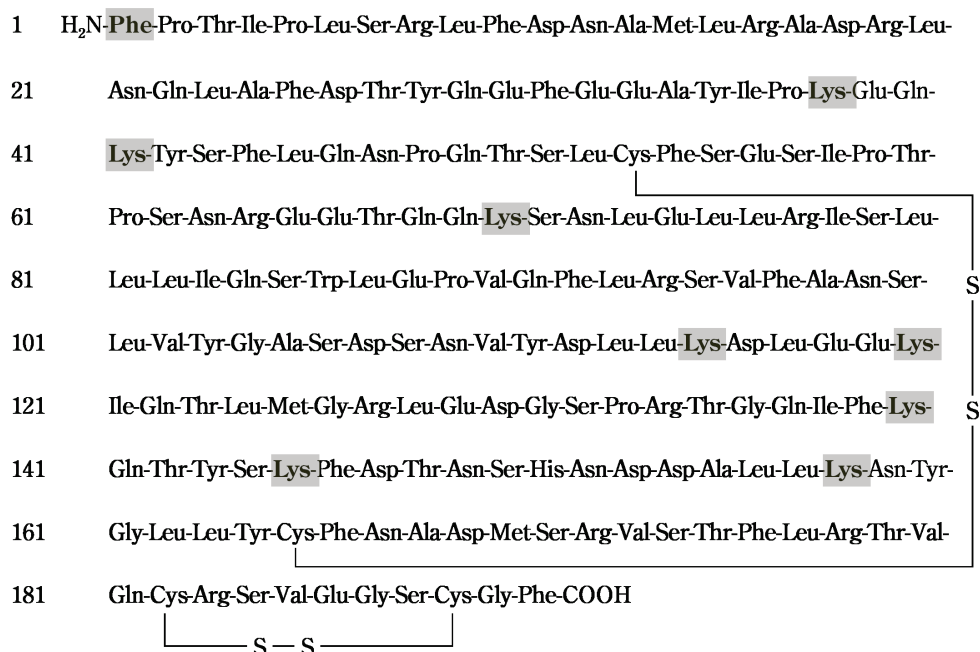
pegvisomant (r-INN)

#### (3) ステム

peg 化合物 : peg-

### 3. 構造式又は示性式

ペグビソマント（遺伝子組換え）のアミノ酸配列：



\* 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。

PEG の構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{980}\text{H}_{1515}\text{N}_{259}\text{O}_{303}\text{S}_7 \cdot 5[\text{CH}_3\text{OCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{CO}]$  (n は 101~122)

分子量：約 47,000

### 5. 化学名（命名法）

本質

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産生される 191 個のアミノ酸残基からなるヒト成長ホルモン誘導体 ( $\text{C}_{980}\text{H}_{1515}\text{N}_{259}\text{O}_{303}\text{S}_7$  ; 分子量：21,997.52) 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）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：B2036-PEG

### 7. CAS 登録番号

218620-50-9

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明又はわずかに乳濁した液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：約 7.4

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	濃度	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	5mg/mL、 7.5mg/mL、 10mg/mL	-70°C	プラスチック ボトル、密栓	24 ヶ月	明確な品質の変化は認められなかった。
加速試験	5mg/mL、 7.5mg/mL、 10mg/mL	-20°C	プラスチック ボトル、密栓	6 ヶ月	明確な品質の変化は認められなかった。

測定項目：外観、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、微生物限度試験、生物活性、含量

#### 3. 有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー（ペプチドマップ）

#### 4. 有効成分の定量法




紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

1 バイアル中

販売名	ソマバート 皮下注用 10mg	ソマバート 皮下注用 15mg	ソマバート 皮下注用 20mg
区別	用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤		
外観			
有効成分	ペグビソマント（遺伝子組換え）10mg（タンパク質部分）	ペグビソマント（遺伝子組換え）15mg（タンパク質部分）	ペグビソマント（遺伝子組換え）20mg（タンパク質部分）
性状	[凍結乾燥製品] 白色～微灰白色の塊状をした粉末 [溶解後の薬液] 添付溶解液で溶解した注射液は、無色～微帯緑黄色澄明又はわずかに乳濁した液		

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

添付溶解液で溶解した注射液の pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	7.1～7.7
浸透圧比	約 1（生理食塩液対比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ソマバート皮下注用 10mg：1 バイアル中 ペグビソマント（遺伝子組換え）10mg（タンパク質部分）を含有する。

ソマバート皮下注用 15mg：1 バイアル中 ペグビソマント（遺伝子組換え）15mg（タンパク質部分）を含有する。

ソマバート皮下注用 20mg：1 バイアル中 ペグビソマント（遺伝子組換え）20mg（タンパク質部分）を含有する。

### (2) 添加物

1 バイアル中

添加物	グリシン	1.36mg
	D-マンニトール	36.0mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	

### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

### (4) 添付溶解液の組成及び容量

各製剤には溶解液として日局注射用水 20mL を添付している（「X-6. 包装」の項参照）。

### (5) その他

該当資料なし

## 3. 注射剤の調製法

用时、添付の注射用水 20mL から 1mL を加えた後、バイアルを両手に挟み、薬剤の粉末が溶けるように両手の中でゆっくりと転がして溶解すること（激しく振盪しないこと）。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。なお、安定性試験データより、溶解後 24 時間までは変化を認めていない（「IV-6. 溶解後の安定性」及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照）。

## 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	含量 (タンパク質部分)	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期 保存試験	10mg、15mg、 20mg	5℃	ガラス バイアル、 ゴム栓	36 ヶ月	明確な品質の変化は認められなかった。
加速試験	10mg、15mg、 20mg	25℃、 60%RH	ガラス バイアル、 ゴム栓	6 ヶ月	明確な品質の変化は認められなかった。
苛酷試験	10mg、15mg、 20mg	30℃、 60%RH	ガラス バイアル、 ゴム栓	6 ヶ月	溶解後の液の外観に着色（わずかに帯緑 黄色）が認められ、凝集体及び酸化体に おいて規格からの逸脱が認められた。
	10mg、15mg、 20mg	25℃、 120 万 lux・hr + 200W・h/m <sup>2</sup>	ガラス バイアル、 ゴム栓	—	変化は認められなかった。

測定項目：外観、確認試験、pH、溶解時間、純度試験、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、含量

\* 苛酷試験では未実施。

## 6. 溶解後の安定性

含量 (タンパク質部分)	保存条件	保存形態	保存期間	結果
10mg、20mg	15～25℃	ガラスバイアル	24 時間	変化は認められなかった。
10mg、20mg	15～25℃	ポリプロピレン製シリンジ	24 時間	変化は認められなかった。

測定項目：pH、純度試験、生物活性、含量

(日局注射用水 1mL に溶解)

## 7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー（ペプチドマップ）

SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

本品に混入が予想される副生成物及び分解生成物は、凝集体、酸化体等である。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

下記疾患における IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態および諸症状の改善  
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）

#### 〈解説〉

先端巨大症は、下垂体からの GH の分泌が亢進して起こる疾患であり、大部分は GH 産生下垂体腺腫によるもので、過剰な GH 分泌により血清中 IGF-I が増加し、種々の症状（軟部組織の肥大、特有な顔貌、皮膚の肥厚及び発汗等）を呈する<sup>1)</sup>。GH は下垂体腺腫の直接産物であるが、臨床症状とは弱い相関しか認められず、脈動的分泌と著明な日内変動のため、単回の測定値で判断することには注意が必要である<sup>2)</sup>。また、GH 濃度の日内変動の要因を検討するためには、1 日に複数回の採血を行わなければならないが、複数回の採血は患者への侵襲の点から望ましいものではない。

一方、IGF-I は GH の生物作用を示し、臨床症状との強い相関が認められている<sup>3)</sup>。また、日内変動は見られないため単回測定に意義がある。IGF-I は年齢、性別により変動するが、年齢、性別基準値に照らし合わせて評価することが可能である（「V-2. 用法及び用量」の項参照）。このような理由から、本剤による先端巨大症における血清中 IGF-I 値の変化・正常化及び諸症状（指輪サイズ、頭痛、関節痛、発汗亢進、疲労感、軟部組織の肥大）の改善を目的とした臨床試験を実施し、その結果に基づき本剤の効能・効果として血清中 IGF-I 値の正常化及び諸症状の改善を設定した。

厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班による「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（2006 年改訂版）」<sup>4)</sup>によると、薬物治療の対象は、手術後コントロール不良又は手術により十分な腫瘍摘出ができない場合となっている。本手引きにおいては、薬物療法における本剤の位置づけについては、他剤と並列の位置づけとして記載されている。

しかし、本剤は注射剤であることから、まずは患者の負担の少ない経口剤（ドパミン作動薬）での投与を先行させる意味で、他の注射剤（ソマトスタチン誘導体）と同様に「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」と設定した。

疾患名については、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（2006 年改訂版）」<sup>4)</sup>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「先端巨大症」とした。

## 2. 用法及び用量

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。

### 〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) 本剤の投与にあたっては、4～8 週間隔で血清中 IGF-I 値を測定し、その値が性別・年齢別正常値内に収まる範囲で投与量の調整を行うこと。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」、「その他の注意」の項参照〕
- (2) 初期維持用量での投与時、あるい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、本剤の休薬あるいは投与中止を考慮すること。
- (3) 本剤を 3 ヶ月以上投与しても、血清中 IGF-I 値の正常化が認められずかつ血清中 IGF-I 値の低下傾向も認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

### 〈解説〉

本剤の用法・用量に関しては、米国での承認用法・用量をもとに国内での臨床試験を実施し、日本人での先端巨大症患者における用法・用量の適切性について検討した。その結果、有効性及び安全性が確認されたため、本剤の用法・用量として初回用量を 40mg とし、その後 2 日目以降は 1 日 1 回 10mg を開始用量とし、血清中 IGF-I 値及び症状に応じて 5mg ずつ増減し、最大用量としては 1 日 30mg とすることとした（用量はタンパク質部分として表示）。

なお、初回用量を負荷投与としたのは、海外臨床試験において本剤の濃度が IC<sub>50</sub>（血清中 IGF-I 値を 50%低下させるために必要なトラフ濃度）以上に達するまでの期間を短縮させることが確認できたためである。

また、本剤の表示量は有効成分ペグビソマント（遺伝子組換え）中の活性成分であるタンパク質部分に相当する量で表記している。そのため「(タンパク質部分)」と表記した。

- (1) 血清中 IGF- I 値を投与量の指標としている（「V-1. 効能又は効果」の項参照）。この IGF- I 値の正常値範囲は年齢と共に変動することが知られており、国内臨床試験で使用した日本人健康成人における IGF- I 基準値<sup>5)</sup>を以下に示す。

日本人健康成人 IGF- I 参考値 (ng/mL)				
年齢 (歳)	性別	症例数	平均値	基準値*
17～20 未満	男	12	347	219～509
	女	8	391	264～542
	合計	20	364	233～525
20～30 未満	男	141	202	85～369
	女	101	234	119～389
	合計	242	215	96～382
30～40 未満	男	104	169	67～318
	女	40	171	73～311
	合計	144	170	69～316
40～50 未満	男	75	131	41～272
	女	31	139	46～282
	合計	106	134	43～275
50～60 未満	男	95	125	59～215
	女	36	126	37～266
	合計	131	125	52～230
60～70 未満	男	29	124	42～250
	女	15	84	37～150
	合計	44	110	35～226
70 以上	男	13	137	75～218
	女	24	106	38～207
	合計	37	117	47～217

\* 基準値：平均値±1.96SD として計算

本剤承認時までの海外臨床試験及び国内臨床試験から、血清中 IGF- I 値は本剤投与開始 4 週後からほぼ定常状態に達すると考えられている。また、血清中 IGF- I 値が安定した場合、4 週ごとの血清中 IGF- I 測定は患者にとって負担が大きいと考えられることから、血清中 IGF- I 値が安定し、用量が維持できると判断された場合には、血清中 IGF- I 値の測定間隔を 8 週ごととする 것도可能とした。以上のことから 4～8 週間隔で血清中 IGF- I 値を測定し、投与量の調節を行うように設定した。

- (2) 本剤は GH 受容体拮抗剤であるため、本剤の初期維持用量での投与、あるい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ている場合は、GH 分泌不全状態の臨床徴候及び症状（易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、体脂肪の増加、除脂肪体重の増加等）が起きることを完全に否定できないため、本剤の休薬あるいは投与中止を考慮すべきと考え設定した。
- (3) 本剤は GH 作用発現の唯一の経路に位置する GH 受容体を作用点とするため、血清中 IGF- I 値が低下しない症例が存在する可能性は極めて低いと考えている。実際、国内臨床試験において本剤を投与された全症例で血清中 IGF- I 値の低下が認められた。また、今のところ本剤の無効例に関する文献は確認されていない。
- しかしながら、万一、血清中 IGF- I 値及び臨床症状に応じて本剤の投与量が適切に調整され、患者の最適用量を 3 ヶ月以上投与しても、血清中 IGF- I 値の正常化が認められず、かつ血清中 IGF- I 値の低下傾向が認められない場合は、本剤の投与中止を考慮すべきと考え設定した。目安を 3 ヶ月としたのは本剤の血清中濃度は、投与 4～8 週後に定常状態に達すると推定されており、患者間のバラツキを考慮し、さらに 4 週間延ばしたためである。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

本剤の製造取得販売承認申請には、日本人の先端巨大症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（A6291009 試験）及び長期投与試験（A6291011 試験）の2試験の成績を評価資料とした。

また、国内第Ⅰ相試験（SEN-3624 試験）の1試験及び国内臨床試験成績を補完する目的で、外国臨床試験の9試験の成績を参考資料とした〔外国人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験2試験（SEN-3601 試験及びSEN-3623 試験）、外国人の先端巨大症患者を対象とした〔第Ⅱ/Ⅲ相試験4試験（SEN-3602 試験、SEN-3611 試験、SEN-3613 試験及びSEN-3614 試験）、長期投与試験2試験（SEN-3613A 試験及びSEN-3615 試験）及び市販後臨床試験1試験（467-MET-9119-007 試験）〕〕。

国内臨床試験の構成及びその位置付けを外国臨床試験と対比して以下に示す。

国内における臨床試験	外国における臨床試験
第Ⅰ相試験	
単回投与試験 (SEN-3624) : 27 例 単回皮下投与 プラセボ、0.6、1.0、1.5 mg/kg	単回皮下投与試験 (SEN-3601) : 36 例 単回皮下投与 プラセボ、0.03、0.1、0.3、1.0
	バイオアベイラビリティ試験 (SEN-3623) : 12 例 単回皮下および静注 20 mg 皮下 / 10 mg 静注
	先端巨大症患者における単回投与試験 (SEN-3602) : 6 例 単回皮下投与 0.3、1.0 mg/kg
第Ⅱ/Ⅲ相試験	
	週1回投与固定用量群間比較試験 (SEN-3611) : 46 例 週1回、6週間皮下投与 プラセボ、30、80 mg/週
	週1回投与用量漸増試験 (SEN-3613) : 36 例 週1回12週間皮下投与 初回30 mg 投与後、80 mg/週まで 10 mg ずつ用量を増量
	連日投与用量漸増長期投与試験 (SEN-3613A) : 38 例 連日皮下投与 初回80 mg、維持量5-40 mg/日
連日投与試験 (A6291009) : 18 例 連日12週間皮下投与 初回40 mg、8週まで10 mg/日、以降5 mg/日の増量可	連日投与固定用量群間比較試験 (SEN-3614) : 112 例 連日12週間皮下投与 初回80 mg、以降10、15、20 mg/日またはプラセボ
連日投与長期試験 (A6291011) : 16 例 (進行中) 連日皮下投与 1009 試験の最終投与量 (10 または 15 mg/日) 4週以降5 mg/日の増減可	連日投与用量漸増長期試験 (SEN-3615) : 109 例 連日皮下投与 初回80 mg、維持量5-40 mg/日
	市販後臨床試験
	連日投与用量漸増試験 (467-MET-9119-007) : 53 例 (31 例) 連日皮下投与 28 週 (+12 週) 10 mg/日、8週以降5 mg/日の増減可

評価資料

相 試験計画書番号 実施国	試験の種類	対象 症例数	用法・用量 投与期間、投与経路
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (A6291009) [日本]	オープン試験、用量漸 増法	先端巨大症患者18例	本剤を初回 40mg 投与後 8 週まで 10mg/日、8 週以降 10 又は 15mg/日、 12 週まで 1 日 1 回、連日皮下投与
長期投与試験 <sup>a)</sup> (A6291011) [日本]	オープン試験、用量漸 増法	先端巨大症患者16例	6291009 試験の本剤の最終投与量(10 又 は 15mg/日)継続投与、IGF-I 値により 4 週以降 8 週ごと 5mg/日の増減(上限: 30mg/日)し調整、1 日 1 回、連日皮下 投与

a) 全症例が投与 60 週後(本試験開始から 48 週後)の来院を終えた時点での試験終了前最終評価結果を記載。

参考資料

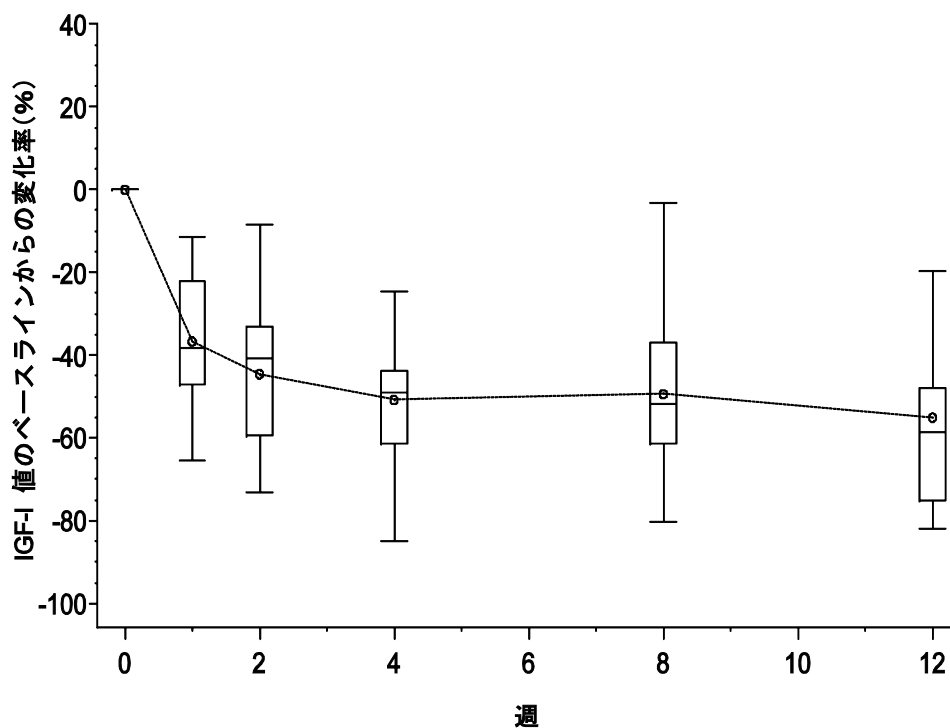
相 試験計画書番号 実施国	試験の種類	対象 症例数	用法・用量 投与期間、投与経路
第Ⅰ相試験 (SEN-3624) [日本]	二重盲検、プラセボ対 照、用量漸増試験	健康成人男子27例 各用量につき実薬6例 プラセボ3例	本剤0.6、1.0、1.5mg/kg、プラセボ、 単回皮下投与
第Ⅰ相試験 (SEN-3601) [オランダ]	二重盲検、プラセボ対 照試験	健康成人男子36例 各用量につき実薬6例 プラセボ3例	本剤 0.03、0.1、0.3、1.0mg/kg、 プラセボ、単回皮下投与
第Ⅰ相試験 (SEN-3623) [米国]	オープン、パイオアバ イラビリティ試験	健康成人12例 (男性6例、女性6例)	本剤 20mg 単回皮下投与、 10mg 単回静脈内投与
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (SEN-3602) [オランダ]	オープン試験	先端巨大症患者6例 (男性5例、女性1例)	本剤 0.3、1.0mg/kg、単回皮下投与
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (SEN-3611) [米国、英国、オランダ]	二重盲検、プラセボ対 照、用量群間比較	先端巨大症患者46例 (男性28例、女性18例)	本剤 30、80mg/週、プラセボ、週 1 回、 6 週間皮下投与
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (SEN-3613) [米国、英国、オランダ]	オープン試験、用量漸 増法	先端巨大症患者36例 (SEN-3611終了症例)	本剤を初回 30mg 投与後、 80mg/週まで 10mg ずつ用量を増量、 週 1 回 12 週間皮下投与
第Ⅱ/Ⅲ相試験 (SEN-3614) [米国、英国、オランダ、 スウェーデン、ドイツ]	二重盲検、プラセボ対 照、用量群間比較	先端巨大症患者112例	本剤を初回 80mg、以降 10、15、20 mg/日、 プラセボ、1 日 1 回、12 週間連日皮下 投与
長期投与試験 (SEN-3613A) [米国、英国、オランダ]	オープン試験、用量漸 増法	先端巨大症患者38例 (SEN-3613終了症例)	本剤を初回 80mg、維持量 5~40mg/日、 1 日 1 回、連日皮下投与、 平均 84.7±29.4 週間
長期投与試験 (SEN-3615) [米国、英国、オランダ、 スウェーデン、ドイツ]	オープン試験、用量漸 増法	先端巨大症患者109例 (SEN-3614終了症例)	本剤を初回 80mg、維持量 5~40mg/日、 プラセボ、1 日 1 回、連日皮下投与 平均 42.6±21.3 週間
市販後試験 (467-MET-9119-007) [米国、英国、オランダ スウェーデン]	オープン試験、用量漸 増法	先端巨大症患者53例	8 週まで本剤 10mg/日、以降 8 週ごとに 5mg/日増減、1 日 1 回、28 週間+12 週間 皮下投与

## (2) 臨床効果

### 1) 国内臨床試験

#### ①連日投与試験 (A6291009 試験) <sup>6)</sup>

国内の先端巨大症患者 18 例を対象とした臨床試験 (12 週間連日投与) を実施した。被験者は初日 40mg (タンパク質部分)、2 日目から投与 8 週後まで 10mg (タンパク質部分) を連日投与し、18 例中 11 例は 9 週目から 15mg (タンパク質部分) へ増量した (1 日 1 回投与)。投与後の血清中 IGF-I 値の変化率は、 $-54.7 \pm 24.72\%$  (平均変化率  $\pm$  標準偏差) であり、投与前と比較し有意に減少した (95% 信頼区間  $-67.02$ 、 $-42.43$ )。血清中 IGF-I 値の正常化率は、44.4% (8/18) であった。指輪サイズ及び臨床症状スコア (軟部組織の肥大、関節痛、頭痛、発汗亢進、疲労感) の合計値においても改善がみられた。



IGF-I 値のベースラインからの変化率 (%) の推移

「V-3. (4) 1) 日本人先端巨大症患者に対する連日投与試験」の項参照

#### 6) 社内資料：多施設共同、非対照、非盲検試験 (有効性及び安全性の検討) [L20061116011]

#### ②長期投与試験 (A6291011 試験) <sup>7)</sup>

連日投与試験で本剤を投与された被験者のうち医師により安全性及び有効性が問題ないと判断された被験者 (16 例) に対し、1 日量 30mg (タンパク質部分) を上限とする長期投与試験を行った。投与期間の中央値は 433.5 日 (最小値、最大値：92、502) であった。最終観測時点の血清中 IGF-I 値の変化率は、 $-66.7 \pm 31.19\%$  (平均変化率  $\pm$  標準偏差) であり低下を維持した。血清中 IGF-I 値の正常化率は 81.3% (13/16) であった (投与中止例 2 例を含む)。指輪サイズ及び臨床症状スコア (軟部組織の肥大、関節痛、頭痛、発汗亢進、疲労感) においても引き続き改善がみられた。

「V-3. (5) 3) ①日本人先端巨大症患者に対する長期投与試験」の項参照

7) 社内資料：長期投与試験 [L20061116012]

## 2) 海外臨床試験（外国人データ）

### ①連日投与二重盲検試験（SEN-3614 試験）<sup>8)</sup>

先端巨大症患者 112 例を対象とした二重盲検比較試験（12 週間連日投与）を実施した。有効性評価対象症例 111 例において、血清中 IGF-I 値、IGFBP-3（インスリン様成長因子結合タンパク-3）値は本剤 10、15 及び 20mg（タンパク質部分）投与群で投与前と比較し用量依存的に有意に減少した。一方プラセボ群では投与前と比較しほとんど変動しなかった。また、血清中 IGF-I 値の正常化率は 10mg 群 54%（14 例/26 例）、15mg 群 81%（21 例/26 例）、20mg 群 89%（25 例/28 例）であったのに対し、プラセボ群では 10%（3 例/31 例）であった。指輪サイズは 15 及び 20mg 群でプラセボ群に比し有意に減少した。臨床症状スコアの検討では、軟部組織の肥大、発汗亢進が 15 及び 20mg 群でプラセボ群に比し有意に改善した。疲労感及び臨床症状スコアの合計では 10、15 及び 20mg すべての群でプラセボ群に比し有意に改善した。

「V-3. (4) 2) 外国人先端巨大症患者に対する固定用量群間比較試験」の項参照

8) 社内資料：プラセボ対照、多施設、無作為、二重盲検比較試験 [L20061116002]

### ②長期投与試験（SEN-3613A 及び SEN-3615 試験）<sup>9)、10)</sup>

先端巨大症患者を対象とした 1 日量 40mg（タンパク質部分）を上限とする長期投与試験を実施した。各試験の対象患者数は 38 例と 109 例であり、平均投与期間は 84.7 週と 42.6 週であった。血清中 IGF-I 値の正常化率は、それぞれ 97.4%（38 例中 37 例、40mg（タンパク質部分）で正常化した 2 例を含む）及び 92.6%（108 例中 100 例、35mg 及び 40mg（タンパク質部分）で正常化した 2 例を含む）であり、血清中 IGF-I 値に対する効果は長期投与によって減弱することなく維持された。

「V-3. (5) 3) ②外国人先端巨大症患者に対する連日投与用量漸増長期試験及び③外国人先端巨大症患者に対する連日投与用量漸増長期試験」の項参照

9) 社内資料：オープン・延長試験 [L20061116014]

10) 社内資料：オープン試験 [L20061116015]

## (3) 臨床薬理試験

### 日本人健康成人に対する単回投与試験（SEN-3624 試験）<sup>11)</sup>

日本人健康成人男子 27 例を対象に、ペグビソマント 0.6mg、1.0mg、1.5mg（タンパク質部分）/kg 又はプラセボを単回皮下投与し、プラセボ対照二重盲検試験法において自他覚症状、臨床検査値異常変動などを検討した。副作用はいずれも臨床検査値異常であり、0.6mg/kg 群 6 例中 1 例にプロラクチン高値 2 件、1.0mg/kg 群 6 例中 2 例に TSH 高値、TSH 高値・低値各 1 件、1.5mg/kg 群 6 例中 2 例にプロラクチン高値、TSH 低値各 1 件が認められたが、その後の追跡調査の結果、ベースラインへの回復が確認された。また、用量依存的な発現率の傾向はみられなかった。以上の結果から、日本人健康成人男子において、ペグビソマントの 0.6mg、1.0mg、1.5mg（タンパク質部分）/kg の用量範囲での単回皮下投与における安全性に問題はなかった。

11) 社内資料：第 I 相臨床試験－単回投与試験－ [L20061116006]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

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。

(4) 探索的試験

1) 日本人先端巨大症患者に対する連日投与試験 (A6291009 試験)<sup>6)</sup>

米国での承認用量\*を基に日本人先端巨大症患者における有効性及び安全性を検討した。

\*SEN-3614 試験結果より、初回投与量 40mg/日と 80mg/日の間で臨床的に大きな差が無いことが確認され、初回投与量 40mg/日が適切であるとの米国 FDA による評価を踏まえ、本試験では初回投与量を 40mg/日と設定した「V-3. (4) 2) 外国人先端巨大症患者に対する連日投与試験」の項参照)。

試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
対象	日本人先端巨大症患者 18 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上の患者</li> <li>・先端巨大症と既に診断されている患者</li> <li>・適格性調査の血清IGF-I値が各年齢・性別基準値上限の1.3倍以上高値を示す患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング検査前3ヵ月以内にオクトレオチド徐放性製剤の治療を受けた患者</li> <li>・投与開始前3週間以内にソマトスタチンアナログ製剤 (例: 酢酸オクトレオチド) の治療を受けた患者</li> <li>・投与開始前6週間以内にドーパミン受容体アゴニスト製剤 (例: メシル酸プロモクリプチン、カベルゴリン、メシル酸ペルゴリド) の治療を受けた患者</li> </ul>
試験方法	<p>投与開始日: 本剤40mg/日を皮下投与。</p> <p>投与2~56日目: 本剤10mg/日を1日1回皮下投与。</p> <p>投与57~84日目: 投与29日目 (4週後) に測定された血清IGF-I値、投与56日目 (8週後) までの臨床症状改善度及び忍容性を考慮の上、投与57日目 (投与8週) 以降本剤10mg/日又は15mg/日を1日1回皮下投与。</p> <p>投与期間: 12週間</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <p>血清 IGF-I 値のベースラインからの変化率 (%)</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 IGF-I 値の実測値及び血清 IGF-I 正常化率*</li> <li>*少なくとも1時点で血清 IGF-I 値が基準範囲内に低下した症例を正常とし、正常化率を計算した。</li> <li>・指輪サイズ (円周)</li> </ul> <p>ヨーロッパで標準的に使われる指輪サイズ (A~Z6) を用いて最小=1、最大=63として評価を行なった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> </ul> <p>臨床症状については、9段階評価スケール (なし=0、軽度=2、中等度=4、ひどいが我慢ができる=6、ひどく我慢できない=8) で評価し、その合計 (0~40) 点で総合的に評価した。</p> <p>先端巨大症に関する全体的な健康状態については、11段階評価スケール (不良=0、好調=10) で判定されたスコアについて評価した。</p> <p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査値</p>

結果	<p><u>有効性</u></p> <p>投与 12 週後における血清 IGF-I 値のベースラインからの変化率は-54.7% (95%信頼区間：-67.02、-42.43) であり、有意な低下が認められた (<math>p &lt; 0.0001</math>、1 標本 t 検定)。</p> <p>血清 IGF-I 値の実測値 (平均値±標準偏差) は経時的に低下し、ベースライン値 <math>823.9 \pm 301.66</math> ng/mL に対して、投与 12 週後では <math>357.1 \pm 201.60</math> ng/mL であった。また、血清 IGF-I 正常化率は全期間で 44.4% (8/18 例) (95%信頼区間：21.53、69.24) であった。</p> <p>指輪サイズは、ベースライン値 (平均値±標準偏差) <math>42.3 \pm 9.79</math> に対して 12 週後では <math>38.9 \pm 9.28</math> であり、ベースラインからの変化量は <math>-3.0 \pm 2.48</math> で、投与期間が長くなることに伴い低下した。</p> <p>臨床症状のスコアは、ベースライン <math>12.5 \pm 8.85</math> から 12 週後 <math>10.1 \pm 7.97</math> に低下し、変化量は <math>-2.7 \pm 3.34</math> であった (各スコア変化量は <math>-0.4 \sim -0.8</math>)。全体的な健康状態に関するスコアは、ベースライン <math>5.7 \pm 2.49</math> から 12 週後 <math>7.0 \pm 2.45</math> と増加し、変化量は <math>1.1 \pm 1.06</math> であった。投与 12 週後における臨床症状のスコア及び合計点の改善が認められ、多くの症例において全体的な健康状態の改善が認められた。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象による投与中止は 2 例であり、本剤との因果関係を否定できないとされた有害事象はそのうち 1 例 [血清 AST (GOT) 上昇及び血清 ALT (GPT) 上昇] であった。死亡例は認められなかった。</p> <p>因果関係を否定できない有害事象は 72.2% (13/18 例、26 件) に認められた。主なものは、血清 AST (GOT) 上昇及び血清 ALT (GPT) 上昇が各 3 例 (各 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 (各 11.1%) であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。</p>
----	--

「V-3. (2) 1) ①連日投与試験」の項参照

6) 社内資料：多施設共同、非対照、非盲検試験 (有効性及び安全性の検討) [L20061116011]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。  
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。

- 2) 外国人先端巨大症患者に対する固定用量群間比較試験（外国人データ、SEN-3614 試験）<sup>8)</sup>  
 高用量を皮下投与後、連日少量分割皮下投与した場合の、外国人先端巨大症患者における有効性及び安全性を検討した。

試験デザイン	二重盲検、無作為、固定用量群間、プラセボ対照、多施設共同 実施国：米国、英国、オランダ、スウェーデン、ドイツ
対象	外国人先端巨大症患者 112 例 (10mg 群 26 例、15mg 群 26 例、20mg 群 28 例、プラセボ群 32 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の先端巨大症患者</li> <li>・ 登録時 IGF-I 値が各年齢基準値上限の 1.3 倍以上高値を示す患者 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ スクリーニング検査前 3 ヶ月以内に持続性ソマトスタチンアナログ製剤（例：ソマトスタチンアナログ LAR）の治療を受けた患者</li> <li>・ 登録日前 2 週間以内にソマトスタチンアナログ製剤（例：ソマトスタチンアナログ）の治療を行った患者</li> <li>・ GH/IGF-1 濃度が上昇するような疾患（例：重度の肝・腎疾患、神経性食欲不振、ラロン症候群、レボドパや麻薬性鎮痛薬による治療、ヘロインを乱用）を有する患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>投与開始日：本剤 80mg/日*又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与。        * 初回投与量として 80mg を計画していたが、誤投与により、10mg 群では 26 例中 10 例に 40mg/日、16 例に 80mg/日を初回投与し、15mg/日群では 25 例中 12 例に 60mg/日、13 例に 80mg/日を初回投与した。</p> <p>投与 2～84 日目：本剤 10mg/日、15mg/日、20mg/日又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与。</p> <p>投与期間：12 週間</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目        血清 IGF-I 値のベースラインからの変化率 (%)</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血清 IGF-I 正常化率          少なくとも 1 時点で血清 IGF-I 値が基準範囲内に低下した症例を正常とし、正常化率を計算した。</li> <li>・ 指輪サイズ (円周)          ヨーロッパで標準的に使われる指輪サイズ (A～Z6) を用いて最小=1、最大=63 として評価を行なった。</li> <li>・ 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)          臨床症状については、9 段階評価スケール (なし=0、軽度=2、中等度=4、ひどいが我慢ができる=6、ひどく我慢できない=8) で評価し、その合計 (0～40) 点で総合的に評価した。</li> <li>先端巨大症に関する全体的な健康状態については、11 段階評価スケール (不良=0、好調=10) で判定されたスコアについて評価した。</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p> <p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査値 等</p>

<p>結果</p>	<p>有効性</p> <p>投与 12 週後における血清 IGF-I 値のベースラインからの変化率 (95%信頼区間) は 10mg 群、15mg 群、20mg 群及びプラセボ群で、それぞれ -26.7% (-38.0、-15.5)、-48.3% (-58.9、-37.6)、-62.5% (-70.7、-54.2) 及び -4.0% (-10.1、2.2) であり、本剤群はいずれもプラセボ群と比較して有意な低下が認められ (p=0.0001、閉手順による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。</p> <p>投与 12 週後における血清 IGF-I 正常化率は 10mg 群、15mg 群、20mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 53.8% (14/26 例)、80.8% (21/26 例)、89.3% (25/28 例) 及び 6.5% (2/31 例) であり、各本剤群はいずれもプラセボ群と比較して有意に高かった (10mg 群 : p=0.0157、15mg 群 : p=0.0001、20mg 群 : p=0.0001、ロジスティック回帰分析)。</p> <p>投与 12 週後における指輪サイズは、15mg 群及び 20mg 群でプラセボ群と比較して有意に低下した (15mg 群 : p=0.001、20mg 群 : p&lt;0.001、繰り返し測定値の分散分析)。臨床症状のスコアにおいて、軟部組織の肥大及び発汗亢進では、15mg 群及び 20mg 群 (いずれの項目も 15mg 群 : p&lt;0.05、20mg 群 : p&lt;0.001、繰り返し測定値の分散分析) であり、疲労感では、各本剤群 (10mg 群 : p&lt;0.05、15mg 群 : p&lt;0.001、20mg 群 : p&lt;0.05、繰り返し測定値の分散分析) にプラセボ群と比較して有意差が認められた。また、関節痛と頭痛では本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。</p> <p>安全性</p> <p>有害事象による投与中止は 1 例 (肝機能検査値異常) であった。死亡例は認められなかった。</p> <p>因果関係を否定できない有害事象は 10mg 群 46.2% (12/26 例)、15mg 群 30.8% (8/26 例)、20mg 群 35.7% (10/28 例)、プラセボ群 28.1% (9/32 例) に認められた。主なものは、本剤群では注射部反応 5 例 (10mg 群 2 例、15mg 群 0 例、20mg 群 3 例)、頭痛 3 例 (10mg 群 1 例、15mg 群 1 例、20mg 群 1 例)、無力症 4 例 (10mg 群 2 例、15mg 群 1 例、20mg 群 1 例)、嘔気 4 例 (10mg 群 0 例、15mg 群 1 例、20mg 群 3 例)、下痢 3 例 (10mg 群 1 例、15mg 群 0 例、20mg 群 2 例)、肥満 (症) 3 例 (10mg 群 1 例、15mg 群 1 例、20mg 群 1 例) であった。プラセボ群では発汗 4 例、めまい、傾眠、頭痛、無力症 各 2 例であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。</p>
-----------	---

結果	<参考> 米国における申請後の追加解析 初回投与量40mg群と80mg群の間で臨床効果と安全性に大きな違いは認められず、また、本疾患の治療が長期に亘ること等から、この差は臨床的に意味のあるものではないと評価され、初回投与量は40mgへ変更され、日本における承認申請後の2003年3月に承認された。		
	IGF-I 濃度 (ng/mL) のベースラインからの平均低下率 (%)		
		初回投与量 40mg 群 (N=10)	初回投与量 80mg 群 (N=16)
	ベースライン(実測値)	704.10±287.543	578.38±220.735
	2週	25.23±25.814	30.72±32.298
	4週	31.96±26.650	31.98±30.768
	8週	28.17±31.379	27.91±33.984
	12週	29.46±22.055	25.04±31.525
	平均値±土標準偏差		
	10mg/日投与群中 IGF-I 値が正常化した患者数 (%)		
初回投与量 40mg 群	初回投与量 80mg 群		
5/10 例 (50) *	9/16 例 (56.3) *		
* : 初回 40mg 又は 80mg 投与後、10mg/日を 12 週間投与中に一度でも IGF-I 正常域内に復した患者数の割合			
有害事象			
初回投与量	有害事象		
40mg 群	8/10 例に合計 31 件の有害事象が発現し、ほとんどの有害事象は、治験責任/分担医師により軽度と判断された。1 例に ALT 及び AST の上昇が認められた。有害事象による治験中止例はなし。		
80mg 群	15/16 例に合計 41 件の有害事象が発現し、ほとんどの有害事象は、治験責任/分担医師により軽度と判断された。治験薬の投与期間中に肝機能値の上昇が 2 症例認められた。有害事象による治験中止例はなし。		

8) 社内資料：プラセボ対照、多施設、無作為、二重盲検比較試験 [L20061116002]

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。  
 通常、成人にはベグピソマント（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。

### 3) 安全性試験

#### ①日本人先端巨大症患者に対する長期投与試験（A6291011 試験）<sup>7)</sup>

日本人先端巨大症患者における本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討した（承認日まで）。

試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
対象	A6291009 試験（以下 1009 試験）に参加した患者 16 例
主な登録基準	治験責任（分担）医師によって安全性・有効性の観点から本試験への移行が問題ないと判断された患者等
主な除外基準	1009試験中又は本試験への移行に伴い、先端巨大症に対する他の治療方法への切り替えが選択された患者等
試験方法	本試験移行後、4週間： 1009試験での用量継続（本剤10mg/日又は15mg/日を1日1回皮下投与）。 本試験移行後、投与4週後以降： 血清IGF-I値が性別・年齢別基準値内に収まるよう、8週間ごとに10mg/日～30mg/日の範囲で5mgずつ増減し、患者ごとの適正用量に調整。 投与期間：1009試験の最終来院日から本剤の承認日まで
評価項目	安全性 1009 試験と同様。 有効性 1009試験と同様。
結果	<u>安全性</u> 重篤な有害事象は 2 例 2 件（顔面麻痺、胸痛）報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。 因果関係を否定できないとされた有害事象は、81.3%（13/16 例、38 件）に認められた。そのうち 2 例以上に認められた有害事象は、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 (GOT) 増加、血清 ALT (GPT) 増加及び眼痛 各 2 例であった。長期投与により、発現頻度が高くなる傾向を示す有害事象は認められなかった。 臨床検査値異常は 81.3%（13/16 例）に認められた。肝機能に関する臨床検査値について、本剤投与後に最も異常となった値と基準範囲上限値の比を算出した結果、血清 ALT (GPT) では 3.0～10.0 倍が 1 例、1.9～3.0 倍が 2 例認められ、血清 AST (GOT) では 1.9～3.0 倍が 1 例認められた。その他は基準範囲上限値の 1.9 倍未満であった。 <u>有効性</u> 血清 IGF-I 値のベースライン(1009 試験開始時)からの変化率は、投与 12 週後（本試験開始時）では-59.5%、56 週後（すべての症例が来院を終えた評価時点）では-76.7%であった。 血清 IGF-I 値の実測値は経時的に低下し、投与 12 週後の 316.1ng/mL に対して、投与 56 週後は 194.9ng/mL であった。また、血清 IGF-I 正常化率は 81.3%（13/16 例）であった。 指輪サイズは本試験においても低下の維持が認められた。臨床症状のスコア及びその合計点、全体的な健康状態に関するスコアはいずれも 1009 試験に引き続き改善が認められた。

7) 社内資料：長期投与試験 [L20061116012]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

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。

②外国人先端巨大症患者に対する連日投与用量漸増長期試験

(外国人データ、SEN-3613A 試験)<sup>9)</sup>

高用量を皮下投与後、10mg/日を連日投与にて開始する漸増投与法(上限 40mg)に変更した場合の、外国人先端巨大症患者における本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン	多施設、オープン 実施国：米国、英国、オランダ
対象	外国人先端巨大症患者 38 例
主な登録基準	前試験 (SEN-3611試験 <sup>注1</sup> 又はSEN-3613試験 <sup>注2</sup> ) に参加した患者 注1：主な登録基準は、血清IGF-I値が各年齢基準値上限より50%以上高値を示す患者、投与前3週間に酢酸オクトレオチドの治療を行っていない患者等であった。 注2：SEN-3611試験の継続試験
主な除外基準	GH/IGF-Iレベルに影響のある疾患を有する (例：重度の肝・腎疾患、神経性食欲不振 等) 患者
試験方法	初回本剤80mgを皮下投与した後、翌日から10mg/日を開始用量として1日1回連日投与し、40mg/日を上限として5mgずつ適宜漸増した。 投与期間 (平均値±標準偏差)：84.7±29.4週間
評価項目	安全性 主要評価項目 有害事象、臨床検査値 等 有効性 ・血清 IGF-I 値のベースラインからの変化率 (%) ・血清 IGF-I 正常化率 少なくとも 1 時点で血清 IGF-I 値が基準範囲内に低下した症例を正常とし、正常化率を計算した。 ・指輪サイズ (左中指) ヨーロッパで標準的に使われる指輪サイズ (A~Z6) を用いて最小=1、最大=63 として評価を行なった。 ・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) 臨床症状については、9 段階評価スケール (なし=0、軽度=2、中等度=4、ひどいが我慢ができる=6、ひどく我慢できない=8) で評価し、その合計 (0~40) 点で総合的に評価した。 等

結果	<p><u>安全性</u></p> <p>重篤な有害事象は死亡 2 例を含む 10 例 19 件が報告された。本剤との因果関係が「可能性あり」と判断されたのは 1 件（パニック障害）で、他は因果関係が否定された。死亡は 2 例 2 件（脳血管障害、心筋梗塞）報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。</p> <p>因果関係を否定できない有害事象は 13 例で、主なものは注射部反応 4 例、体重増加 3 例であった。</p> <p>有害事象発現率は 10mg/日で 45.9% (17/37 例)、15mg/日で 55.6% (15/27 例)、20mg/日で 95.5% (21/22 例) であった。</p> <p>因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は 1 例 2 件（白血球数減少、血小板数減少）であった。</p> <p><u>有効性</u></p> <p>血清 IGF-I 値のベースライン (SEN-3611 試験開始時) からの変化率は、投与 12 週後では -59.6%、投与 52 週後では -70.8% であった。</p> <p>また、血清 IGF-I 正常化率は 97.4% (37/38 例) であり、SEN-3613 試験の 48.6% (17/35 例) と比べ明らかに高かった。</p> <p>指輪サイズ、臨床症状のスコアにおいても、SEN-3611 及び SEN-3613 試験時に比べ、明らかな改善を認めた。</p>
----	---

9) 社内資料：オープン・延長試験 [L20061116014]

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

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。

③外国人先端巨大症患者に対する連日投与用量漸増長期試験  
 (外国人データ、SEN-3615 試験)<sup>10)</sup>

外国人先端巨大症患者における本剤の連日長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討した。

試験デザイン	多施設、オープン、用量漸増 実施国：米国、英国、オランダ、スウェーデン、ドイツ
対象	外国人先端巨大症患者 109 例
主な登録基準	年齢18歳以上でSEN-3614試験 <sup>注)</sup> を完了した患者 注：主な登録基準は、登録時IGF-I値が各年齢基準値上限の1.3倍以上高値を示す患者等であった。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・3ヵ月以内に他の持続性ソマトスタチンアナログ製剤の治療を行っていた患者</li> <li>・2週間以内にソマトスタチンアナログ製剤(例:酢酸オクトレオチド)の治療を行っていた患者</li> <li>・GH/IGF-I濃度が上昇するような疾患(例：重度の肝・腎疾患、神経性食欲不振等)を有する患者</li> </ul>
試験方法	前試験 (SEN-3614試験) で本剤投与群であった患者には初回プラセボ投与、プラセボ群であった患者には初回本剤80mgを投与し、翌日からいずれも本剤10mg/日を1日1回8週間投与した。9週目以降は血清IGF-Iが各年齢基準値内に入るように、40mg/日を上限として5mgずつ適宜漸増した。投与期間 (平均±標準偏差)：42.6±21.3週間
評価項目	安全性 有害事象、臨床検査値 等 有効性 主要評価項目 血清 IGF-I 値のベースラインからの変化率 (%) 副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清 IGF-I 正常化率 少なくとも1時点で血清 IGF-I 値が基準範囲内に低下した症例を正常とし、正常化率を計算した。</li> <li>・指輪サイズ (左中指) ヨーロッパで標準的に使われる指輪サイズ (A~Z6) を用いて最小=1、最大=63 として評価を行なった。</li> <li>・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) 臨床症状については、9 段階評価スケール (なし=0、軽度=2、中等度=4、ひどいが我慢ができる=6、ひどく我慢できない=8) で評価し、その合計 (0~40) 点で総合的に評価した。</li> </ul> 等

結果	<p><u>安全性</u></p> <p>重篤な有害事象は 22 件報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡例は、投与中止後に 3 例認められた。</p> <p>因果関係を否定できない有害事象は 47/109 例に認められ、主なものは頭痛 5 例 (4.6%)、注射部反応及び肝機能異常各 4 例 (3.7%)、高コレステロール血症 3 例 (2.8%) であった。</p> <p>因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は、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、腎機能検査値及び ALP 上昇各 1 例であった。</p> <p><u>有効性</u></p> <p>血清 IGF-I 値のベースライン (試験開始時) からの変化率は-43.8%であった。</p> <p>また、血清 IGF-I 正常化率は 92.6% (100/108 例) であった。</p> <p>指輪サイズ、臨床症状のスコアにおいても、SEN-3614 試験時に比べ、臨床的改善を認め、臨床的に問題となる所見はなく、忍容性を示した。</p>
----	---

10) 社内資料：オープン試験 [L20061116015]

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

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。

## (6) 治療の使用

### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

特定使用成績調査は、本剤の使用実態下（長期使用時）における安全性及び有効性を検討することを目的とし、承認条件に基づき実施された。

製造販売後臨床試験は、製造販売承認取得以前より実施していた国内臨床試験「先端巨大症患者に対する B2036-PEG 長期投与試験（A6291011 試験）」の継続実施であり、試験に参加した被験者への人道的配慮として本剤が医療機関にて正式採用されるまでの間、試験薬を継続提供し、長期使用における有効性及び安全性を確認することを目的に実施した。

#### ①特定使用成績調査（A6291023 試験）：

調査課題名	ソマバート特定使用成績調査－長期使用に関する調査－（全例調査）
調査期間	2007年6月5日（本剤発売日）～2015年12月
登録期間	2007年6月5日（本剤発売日）～2015年6月
対象症例	本剤が投与された全症例 安全性解析対象症例 250 例、有効性解析対象症例 249 例
調査方法	登録方式：全例調査方式（レトロスペクティブな調査を含む） 観察期間：本剤投与開始日から最大5年間 （経過観察期間：26週、52週、104週、156週、208週、260週）
評価項目	安全性 副作用発現状況 重点調査項目：肝機能検査値異常、腫瘍の増大、低血糖症状 有効性 主要評価項目 ・担当医師の総合判断による臨床効果（「有効」「無効」「判定不能」の2段階3区分） 副次評価項目 ・血清 IGF-I 値のベースラインからの変化率（%） 等

結果	<p><b>安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現率は 35.6% (89/250 例) であった。主な副作用は、肝機能異常 10.0% (25/250 例)、肝障害 3.6% (9/250 例)、肥満及び疾患進行 各 2.8% (各 7/250 例)、下垂体腫瘍及び頭痛 各 2.4% (各 6/250 例)、体重増加 2.0% (5/250 例) であった。</li> <li>重篤な副作用は 8.0% (20/250 例) に認められ、2 例以上に発現した重篤な副作用は、下垂体腫瘍 (疾患進行を含む) 及び肝障害 各 2.0% (各 5/250 例)、下垂体の良性腫瘍 (疾患進行を含む) 1.2% (3/250 例) 及び再発下垂体腫瘍 0.8% (2/250 例) であった。</li> </ul> <p>重点調査項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「肝機能検査値異常 (肝障害を含む)」に該当する副作用は 16.0% (40/250 例) であった。</li> <li>「低血糖症状」に関連する副作用は認められなかった。</li> <li>「腫瘍の増大」について、本剤の投与開始前に検査データが収集された 86 例において、投与開始以降に腫瘍サイズの増大が認められたのは 12.8% (11/86 例)、増大が認められなかった症例は 68.8% (59/86 例)、投与開始後の検査データ欠測により不明が 18.6% (16/86 例) であった。</li> </ul> <p><b>有効性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終評価時の医師による総合判断による臨床効果は、「有効」217 例、「無効」8 例、「判定不能」21 例であり、判定不能を除いた有効率は 96.4% (217/225 例) であった。各観察期間終了時点 (52 週、104 週、156 週、208 週、260 週) のいずれにおいても有効率は 94% を超えていた。</li> <li>本調査における投与最終評価時の血清 IGF-I 値の正常化率は、53.9% (131/243 例) であった。</li> </ul> <p>公開資料 (総合機構 HP) : 再審査報告書 (平成 29 年 11 月 14 日)  <a href="http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180112001/671450000_21900AMY00004_A100_1.pdf">http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180112001/671450000_21900AMY00004_A100_1.pdf</a></p>
----	--

社内資料：再審査申請資料

②製造販売後臨床試験 (A6291011 試験) :

「V-3. (5) 3) ①日本人先端巨大症患者に対する長期投与試験 (A6291011 試験)」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

以下の承認条件に基づき、長期使用に関する特定使用成績調査 (全例調査) を実施した。すでに再審査期間を終了し、再審査の結果を踏まえ、付された以下の承認条件は解除された。

【承認条件】 (解除済み)

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。

## 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

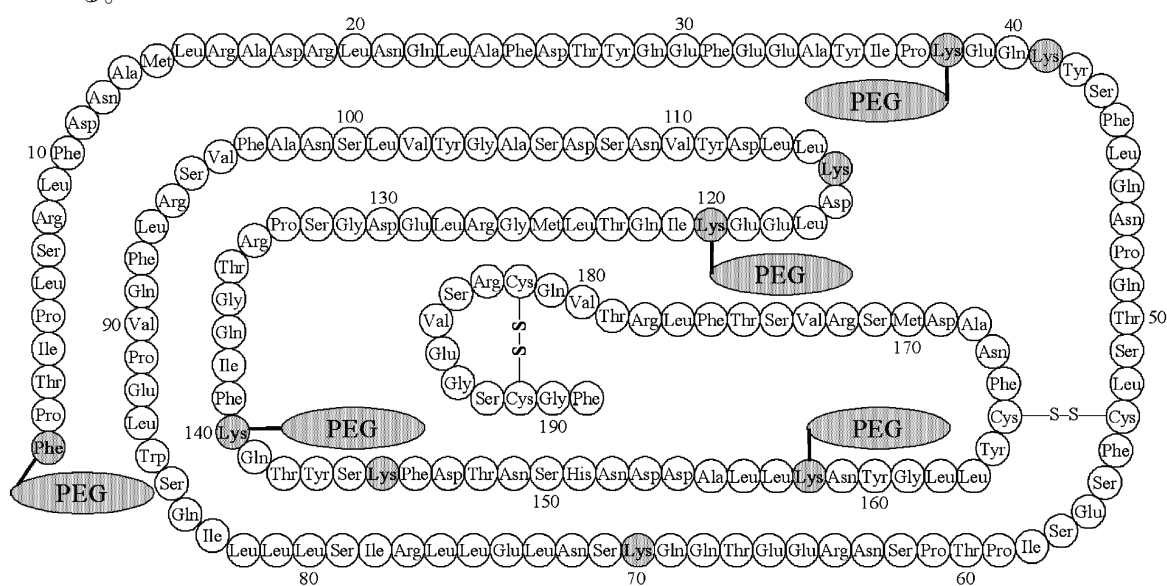
該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### [ペグビソマントの構造]

ペグビソマントはヒト成長ホルモン (hGH) に9カ所のアミノ酸置換を加えたタンパク質に、1分子あたり分子量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る。



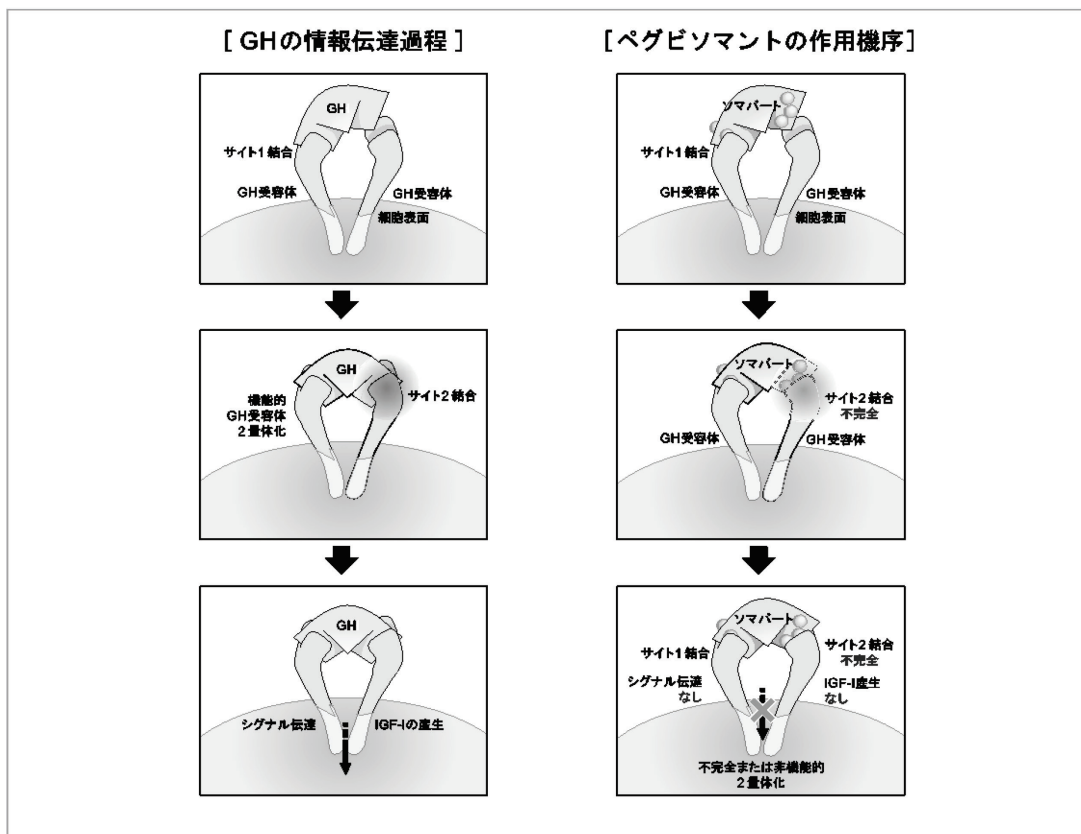
● Phe ● Lys : PEG化される可能性の高いアミノ酸残基

ペグビソマントのアミノ酸置換

位置	置換
18	His→Asp
21	His→Asn
120	Gly→Lys
167	Arg→Asn
168	Lys→Ala
171	Asp→Ser
172	Lys→Arg
174	Glu→Ser
179	Ile→Thr

[ペグビソマンツの作用機序]<sup>12)</sup>

GHの情報伝達過程では、最初に、GHにある2つの受容体結合部位(サイト1及びサイト2)の内のサイト1がGH受容体に結合し、中間体を形成する。次に、この中間体がサイト2でもう1つの受容体と結合し、GH受容体が二量体化する。その結果、IGF-Iの合成・分泌が促進される。ペグビソマンツはGHのサイト1よりもGH受容体に対する親和性が高く、GH受容体に競合的に結合する。また、サイト2での結合も阻害することにより、GH受容体の二量体化を妨げ、IGF-Iの合成・分泌を抑制する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) GH受容体に対する結合能 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

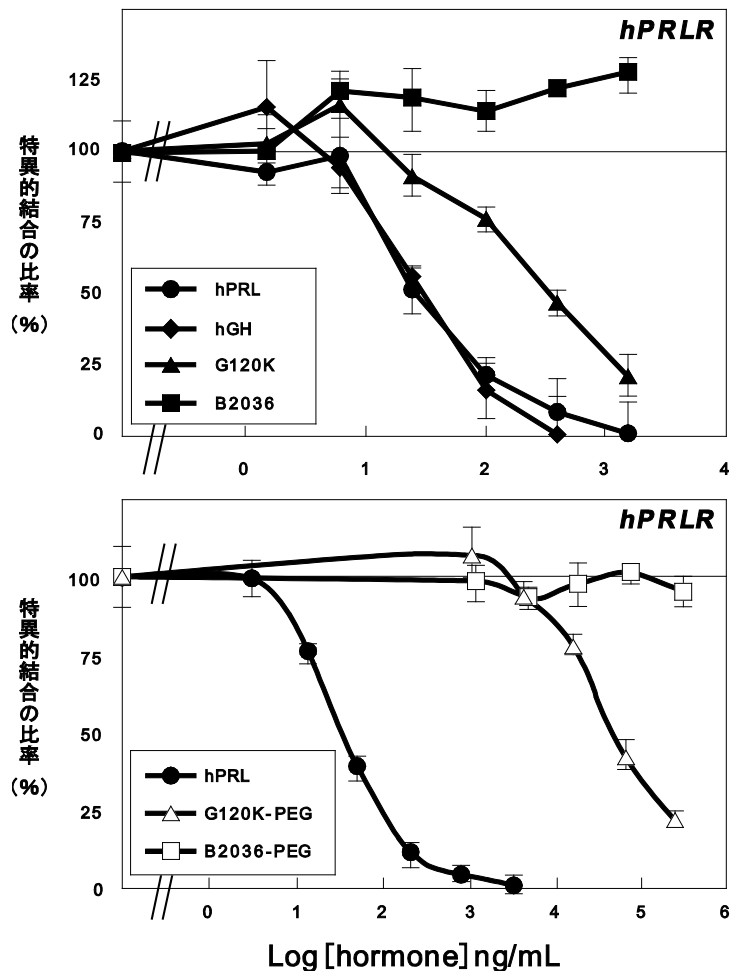
マウス、ラット、ウサギ、イヌ、アカゲザル及びヒトの肝ミクロゾームのホモジネートに0.1nM~100μMペグビソマンツ及び0.5~2ng/mLの<sup>125</sup>I]hGHを加えて、<sup>125</sup>I]hGHの結合を50%阻止する濃度(IC<sub>50</sub>)を用いてペグビソマンツのGH受容体への結合能を測定した。ペグビソマンツは、アカゲザル及びウサギのGH受容体に対してはヒトの受容体と同程度の結合能を示したが、イヌ、マウス及びラットの受容体に対する結合能はそれらより低かった。

動物種	IC <sub>50</sub> (95%信頼区間), nM
ヒト	4.67 (3.57-6.10)
アカゲザル	1.42 (0.77-2.61)
ウサギ	2.04 (0.55-7.61)
イヌ	39.8 (14.1-112)
マウス	98.6 (21.1-462)
ラット	960 (175-5270)

各種動物のGH受容体に対するペグビソマンツの結合能

2) プロラクチン受容体に対する結合能 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

hGH は hGH 受容体だけでなく、プロラクチン受容体にも結合することが知られているため、ペグビソマントを含む hGH 類縁物質のヒトプロラクチン (hPRL) 受容体への結合能を検討した。hGH 類縁物質としては、ペグビソマント (B2036-PEG)、PEG の結合していない活性成分であるペグビソマントのタンパク質部分 (B2036)、hGH の 120 番目のグリシンをリジンに置換したタンパクである G120K 及びこれを PEG 化した G120K-PEG であった。ヒト繊維芽細胞より調製した hPRL 受容体 (hPRLR) に各薬物及び<sup>125</sup>I]hPRL を加えて、特異的結合の比率を用いて各薬物の hPRLR への結合能を測定した。ペグビソマント、B2036 の hPRLR への結合はいずれも検出されず、hPRLR の活性化及び活性化阻害を示さなかった。一方、G120K 及び G120K-PEG は、それぞれ hPRL の 1/10、1/1000 の hPRLR への結合能を示し、濃度依存的な hPRLR の活性化阻害を示した。



プロラクチン受容体に対する結合親和性

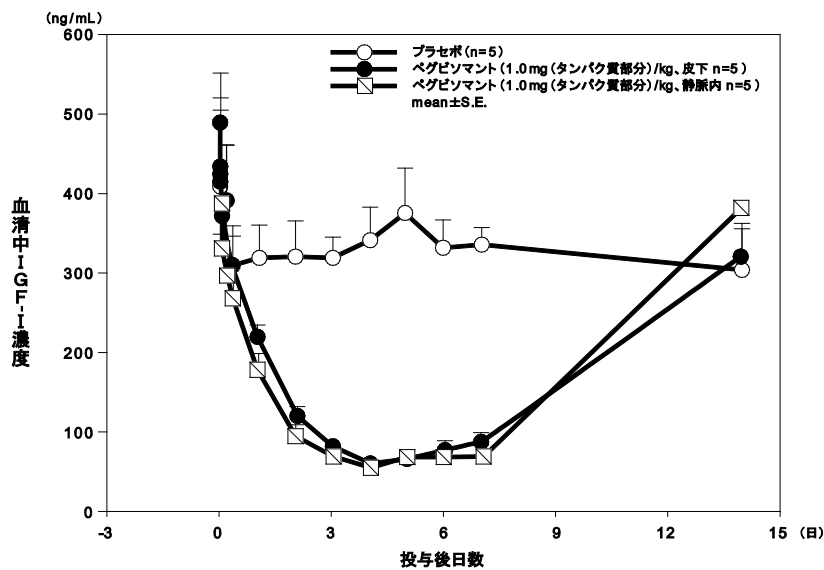
3) その他の各種受容体に対する結合能 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

各種特異的なリガンドとの結合阻害比率を用いてペグビソマントの各受容体への結合能を検討した結果、いずれの受容体 (アドレナリン  $\alpha_{2A}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  受容体、ドパミン  $D_1$ ,  $D_{2L}$ ,  $D_{2S}$ ,  $D_3$  受容体、インターロイキン-6 受容体、ロイコトリエン  $B_4$  受容体、ムスカリン  $M_1$ ,  $M_2$  受容体、ニューロキニン  $NK_1$ ,  $NK_2$  受容体、オピオイド  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$  受容体、セロトニン  $5-HT_{1A}$  受容体) においてもペグビソマントは各種リガンドの結合に対して影響を与えなかった。

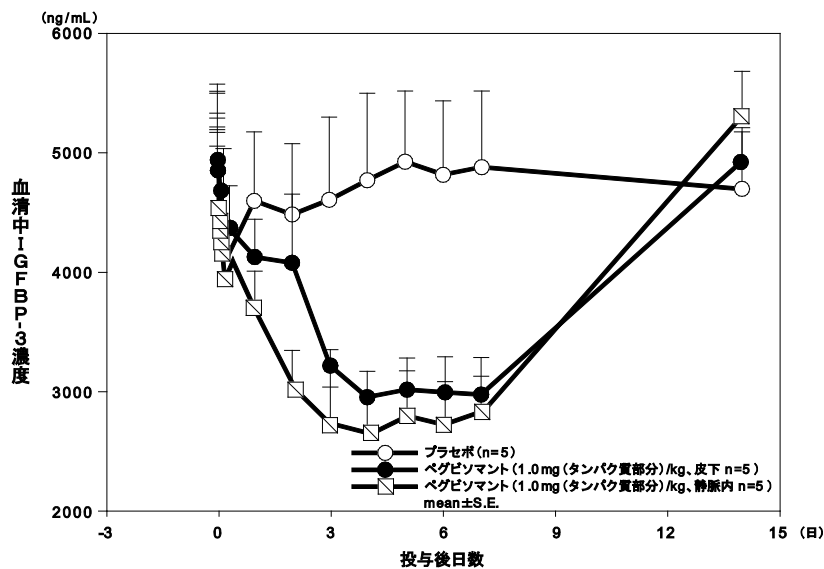
4) アカゲザルにおける検討

①単回投与試験（実験①）<sup>16)</sup>

雄アカゲザルにペグビソマント 1.0mg/kg を静脈内又は皮下投与もしくは溶媒を皮下投与し、IGF-I 及びインスリン様成長因子結合タンパク-3 (IGFBP-3) 濃度低下作用の持続時間を検討した。各投与後、経時的に血清中 IGF-I 及び IGFBP-3 濃度を測定したところ、血清中 IGF-I 及び IGFBP-3 濃度はペグビソマントの静脈内、皮下のいずれの投与経路でも、投与 4 日後に最低値に達し、投与後 7 日まで持続し、14 日後には回復した。投与後 4 日後における低下率は静脈内、皮下投与の順に、IGF-I が 85.8%、85.4%で、IGFBP-3 が 41.4%、38.3%であった（用量はタンパク質部分として表示）。



血清中 IGF-I 濃度の推移

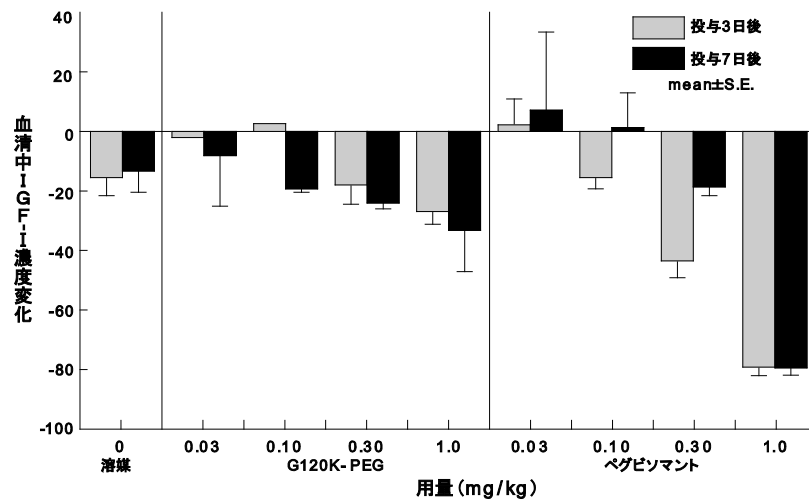


血清中 IGFBP-3 濃度の推移

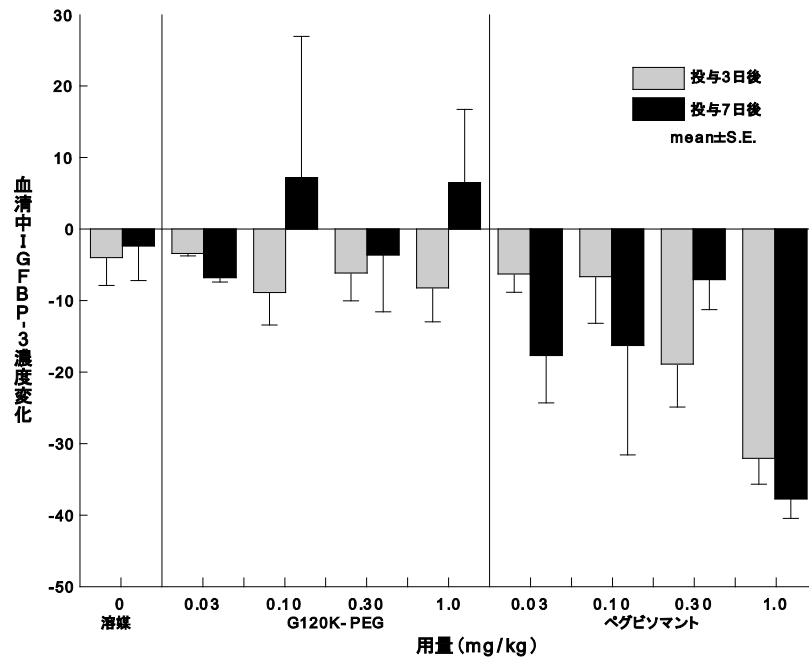
②単回投与試験（実験②）<sup>16)</sup>

雄アカゲザルにペグビソマント（0.03、0.1又は0.3mg/kg）、G120K-PEG（0.03、0.1、0.3又は1.0mg/kg）もしくは溶媒を皮下投与し、実験①の結果と合わせてIGF-I濃度低下作用に対する用量反応性を検討した。それぞれの投与前、投与3日後及び7日後に血清中IGF-I及びIGFBP-3濃度を測定した。投与3日後の測定において、ペグビソマント0.3mg/kg以上で血清IGF-I濃度を用量依存的に低下させ、1.0mg/kgでは投与7日後まで低下作用が持続した。

血清IGFBP-3濃度に対してもほぼ同様の作用を示した。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ほぼ同程度であった（用量はタンパク質部分として表示）。



血清中 IGF-I 濃度の変化



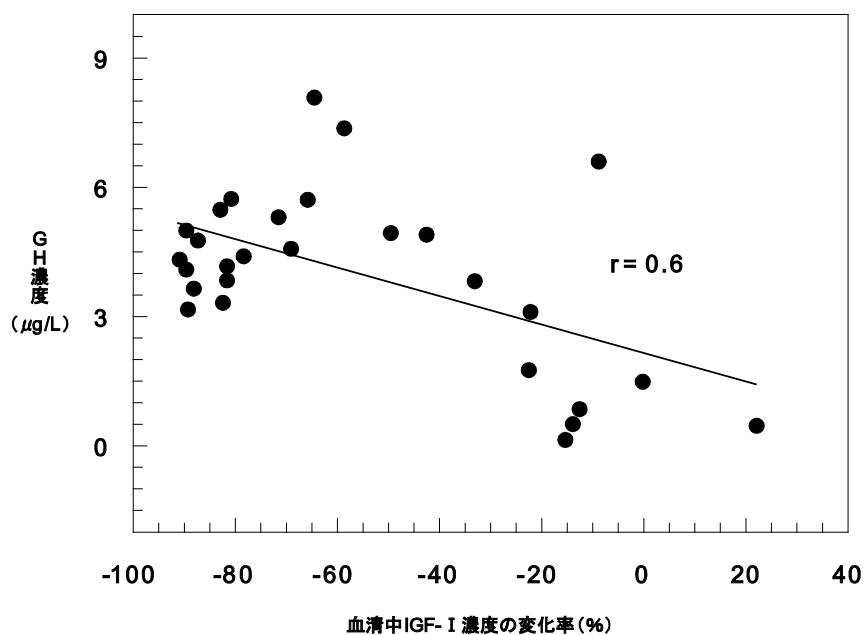
血清中 IGFBP-3 濃度の変化

### ③単回投与試験（実験③）<sup>17)</sup>

雌雄アカゲザルにペグビソマント 0.3mg/kg を静脈内又は皮下投与もしくは 1mg/kg を皮下投与し、各投与後最大 336 時間（14 日間）までの間、経時的に IGF-I 濃度低下作用を検討した。ペグビソマントは雌雄とも 0.3mg/kg 静脈内及び皮下投与時には投与後 50 時間まで、1mg/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 濃度の抑制を持続したが、その後回復に転じ、投与前値を上回る傾向を示した（用量はタンパク質部分として表示）。

### ④反復投与試験<sup>16)</sup>

雄アカゲザルにペグビソマント 0.1、0.3 又は 1.0mg/kg もしくは溶媒を週 1 回、7 回皮下投与し、週 1 回の各投与の直前及び最終投与の 7 日後の計 8 回採血を行い、IGF-I、インスリン、グルコース及びコレステロールの血清中濃度及び GH 濃度と IGF-I 濃度変化との相関を検討した。ペグビソマントは 1.0mg/kg で血清中 IGF-I 濃度を投与期間中にわたり持続的に低下させたが、0.3mg/kg 以下では無影響であった。一方、インスリン、グルコース及びコレステロールの血清中濃度に対し、ペグビソマントは 1.0mg/kg の用量で無影響であった。また、血清中 GH 濃度と IGF-I 濃度の変化率の間には有意 ( $p < 0.02$ ) な負の相関が認められた（用量はタンパク質部分として表示）。



血清中 GH 濃度と IGF-I 濃度変化の相関

### 5) ウサギにおける検討<sup>18)</sup>

雌ウサギ（ニュージーランド白色種）にペグビソマント 3mg/kg/日又は溶媒を Day0（投与開始日）、1、2、6、7 及び 8 に反復皮下投与し、投与開始直前、Day2 及び 3 の投与 2 及び 6 時間後、並びに Day8 の投与 2、6、26 及び 30 時間後に血清中 IGF-I 濃度を測定した。ペグビソマントは 3mg/kg の皮下投与で血清中 IGF-I 濃度を 54～81%低下させた。溶媒投与群の血清中 IGF-I 濃度も投与前値と比べて 20～33%の低下を示したが、Day8（最終投与日）の投与 26 時間後には投与前値にまで回復した（用量はタンパク質部分として表示）。

## 6) マウスにおける検討

### ①単回投与試験<sup>19)</sup>

雌雄マウス (CD-1) にペグビソマント 0.3mg/kg を静脈内、あるいは 0.3 又は 1mg/kg を皮下投与した。投与前及び投与後 96 時間まで経時的に血清中 IGF-I 濃度を測定した。いずれの投与群においても、投与前と比べて、ペグビソマント投与後の血清中 IGF-I 濃度に特記すべき変化は見られなかった (用量はタンパク質部分として表示)。

### ②反復投与試験<sup>20)</sup>

雄マウス (CD-1) にペグビソマント 0.25、0.5、1 又は 2mg/kg もしくは溶媒を 1 日 1 回 5 日間皮下投与し、投与開始翌日より 7 日間血清中 IGF-I 濃度を測定した。ペグビソマントは血清中 IGF-I 濃度を用量依存的に低下させたが、その低下率は最大で 30%程度 (1 及び 2mg/kg 投与群の投与開始 5 日後) であった (用量はタンパク質部分として表示)。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

〈参考〉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。

非臨床においては、雄ラット (Sprague-Dawley) にヒト成長ホルモン (hGH) 又は hGH1 分子あたり 5 分子の PEG5000 を結合させた蛋白 (PEG-hGH) 0.1mg/kg を単回静脈内投与した場合、半 hGH の半減期は 1.35 時間であったのに対し、PEG-hGH の半減期は 15 時間であった<sup>21)</sup>。

臨床においては、日本人及び健康成人 (外国人) にペグビソマント 1mg (タンパク質部分) /kg を単回皮下投与した場合、血中半減期は、74~80 時間であった (「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)。一方、hGH を成人 GH 欠損患者に皮下投与した場合、血中半減期は 3.7 時間で<sup>22)</sup>、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た。

これらの非臨床及び臨床試験成績から、B2036 についても PEG 化によって血中半減期が延長すると考えられた。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

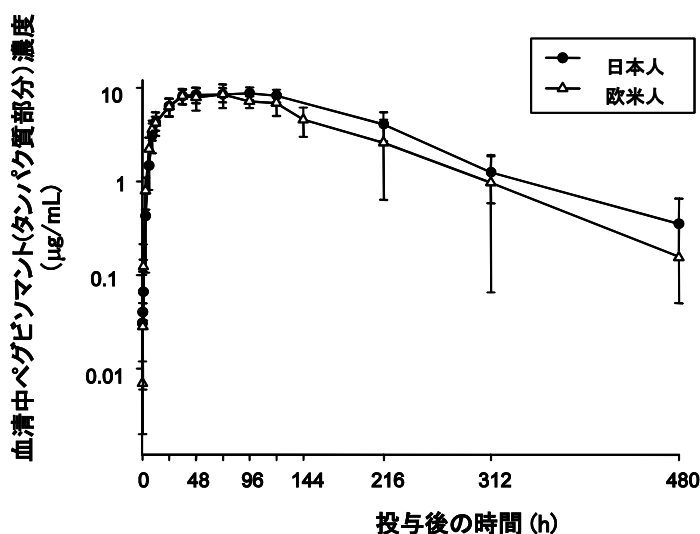
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（健康成人）

<外国人及び日本人データ><sup>11)、23)、24)</sup>

健康成人（外国人）にペグビソマント 20mg（タンパク質部分）を単回皮下投与後 49 時間に  $C_{max}$  (1.39  $\mu$ g/mL) を示し、半減期は約 6 日（138 時間）であった。

日本人及び外国人の健康成人にペグビソマント 1mg（タンパク質部分）/kg を単回皮下投与した場合、それぞれの血清中薬物動態パラメータの平均値は、 $C_{max}$  が  $9.01 \pm 1.43$  及び  $8.98 \pm 2.19$   $\mu$ g/mL、 $T_{max}$  が 76 及び 60 時間、AUC が  $1,910 \pm 410$  及び  $1,510 \pm 550$   $\mu$ g·h/mL、 $T_{1/2}$  が 74 及び 80 時間であり、同様の値を示した。



健康成人（日本人及び外国人）にペグビソマント 1mg（タンパク質部分）/kg を単回皮下投与後の血清中のペグビソマント（タンパク質部分）濃度推移

##### 2) 単回投与（先端巨大症患者）

<外国人データ><sup>※)</sup>

外国人の先端巨大症患者にペグビソマント 1.0mg（タンパク質部分）/kg を単回皮下投与した場合、血清中薬物動態パラメータの平均値は、 $C_{max}$  が  $6.53 \pm 3.40$   $\mu$ g/mL、 $T_{max}$  が 77 時間、AUC が  $1,060 \pm 120$   $\mu$ g·h/mL、 $T_{1/2}$  が 80 時間であり、健康成人にて得られた値と大きく異ならなかった。

※) 社内資料

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

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。

3) 反復投与後定常状態での血清中ペグビソマント及び IGF-後濃度  
 <外国人及び日本人データ><sup>25)、26)</sup>

外国人先端巨大症患者にペグビソマント 10、15 又は 20mg (タンパク質部分) を 1 日 1 回長期投与した後の定常状態における血清中濃度 (平均±標準偏差) はそれぞれ 9.30±6.30、14.3±7.5 及び 18.1±10.1 µg/mL であり、ほぼ投与量に比例して増加した。また、日本人及び外国人先端巨大症患者にペグビソマントを長期投与した後の血清中ペグビソマント濃度と IGF- I 濃度の関係は、ペグビソマント濃度の上昇に伴い、ペグビソマント濃度 10 µg/mL 付近までは IGF- I 濃度は大きく減少し、この付近を越えると、緩やかに減少した。

4) 腎機能不全患者

腎機能不全患者についてペグビソマントに関する試験は実施していない。ペグビソマント未変化体の尿中への排泄がわずか 0.05%~0.5% であること、及び PPK (ポピュレーションファーマコキネティクス) に用いたペグビソマントの実測値 (Css) と Cockcroft Gault 式を用いて算出した CLcr 値との関係について CLcr が低値の領域 (40~80mL/hr : 軽度~中等度の腎障害患者に対応する) に着目した場合に (図)、CLcr の低下に伴いペグビソマントの Css が上昇する傾向は認められなかったことを考えあわせると、CLcr の変動がペグビソマントの薬物動態に及ぼす影響は少ないものと推察される。

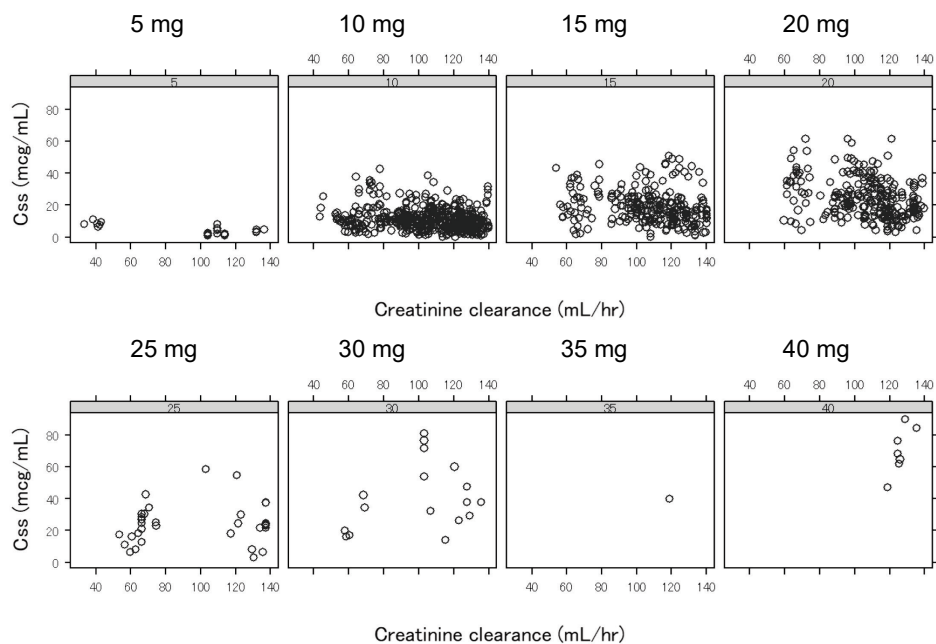


図 日本人及び欧米人先端巨大症患者にペグビソマント (タンパク質部分) 5~40mg/日を反復 (1 日 1 回) 投与した後の定常状態時の各投与量ごとのトラフ値 (Css) とクレアチンクリアランス (CLcr) の関係 (CLcr<140mL/hr のプロットのみ表示)

5) 肝機能不全患者<sup>25)</sup>

肝機能不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。また、肝機能不全患者は臨床試験において除外基準に該当しているため、本剤を肝機能障害患者に投与した検討もない。なお、PPK (ポピュレーションファーマコキネティクス) 解析の結果からは ALP、AST、ALT は本剤の CL/F に対する有意な共変量として示されなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

外国人先端巨大症患者を対象とした臨床試験 3 試験（SEN-3613A 試験、SEN-3614 試験及び SEN-3615 試験）及び日本人先端巨大症患者を対象とした臨床試験 2 試験（A6291009 試験及び A6291011 試験）から得た 168 例（日本人 18 例）について、本剤を 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を併合し、非線形混合効果モデルによる PPK（ポピュレーションファーマコキネティクス）解析を行った。その結果、用量、年齢及び投与前の血清中 GH 濃度が CL/F の有意な共変量とされた。また、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時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顕著ではないと考えられた。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の薬物動態は 1 コンパートメントモデル及び非線形混合効果モデルによるポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) 解析を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ<sup>24)</sup>

<外国人データ>

健康成人（外国人）にペグビソマント 20mg（タンパク質部分）を単回皮下投与後 49 時間に  $C_{max}$ （1.39  $\mu$ g/mL）を示し、半減期は約 6 日（138 時間）であった。バイオアベイラビリティは 57% であった。

(4) 消失速度定数<sup>※)</sup>

10mg（タンパク質部分）静脈内投与： $k_{e1}=0.0055$  1/h

20mg（タンパク質部分）皮下投与： $k_{e1}=0.0059$  1/h

※) 社内資料

注) 本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

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。

(5) クリアランス<sup>24)</sup>

＜外国人データ＞

健康成人（外国人）にPEGビソマント 10mg（タンパク質部分）を静脈内投与したときのクリアランスは 1.03mL/min であった。

(6) 分布容積<sup>24)</sup>

＜外国人データ＞

健康成人（外国人）にPEGビソマント 10mg（タンパク質部分）を静脈内投与したときの分布容積は 12.4L であった。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

「VII-2. (3) バイオアベイラビリティ」の項参照

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考：ラット＞<sup>27)</sup>

雌雄ラットに [<sup>125</sup>I] ペグビソマント 3mg（タンパク質部分）/kgを単回皮下投与した後の全身オートラジオグラフィの結果より、ラットでは [<sup>125</sup>I] ペグビソマントは血液脳関門を通過しにくいと考えられる。

(2) 血液－胎盤関門通過性

PEGビソマント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が、ヒト GH 及び PEG4000（分子量 4000 のポリエチレングリコール）がそれぞれ胎盤へ移行する可能性がある<sup>28)</sup>、<sup>29)</sup> ことから、PEGビソマントについても胎盤及び胎児への移行の可能性があると考えられた。

＜参考：ウサギ＞<sup>30)</sup>、<sup>31)</sup>

ウサギを用いた初期胚発生に関する試験では、PEGビソマント 10mg（タンパク質部分）/kg/日投与群で着床後の吸収胚数の増加が認められたが、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験においては 10mg（タンパク質部分）/kg/日までの投与量で催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

(3) 乳汁への移行性

PEGビソマントの乳汁排泄試験は実施していないが、ヒト GH 及び PEG4000（分子量 4000 のポリエチレングリコール）がそれぞれ乳汁へ移行する可能性がある<sup>28)</sup>、<sup>29)</sup> ことから、PEGビソマントについても乳汁への移行の可能性があると考えられた。

注）本剤の承認されている用法・用量は次のとおりである。

通常、成人にはPEG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。

#### (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

<参考：ラット>※)

雌雄ラットに $[^{125}\text{I}]$ ペグビソマントを 3mg (タンパク質部分) /kg を単回皮下投与し、組織内放射能濃度を検討した。雌雄ともに血清及び血球中放射能濃度は投与後 24 時間に最高濃度( $C_{\text{max}}$ )を示し、その後緩やかに減少した。投与後 24 時間には、褐色細胞、甲状腺/副甲状腺、卵巣、肺、腎臓、心臓、骨髄(大腿骨)、肝臓、精巣、副腎、精巣上体及び胃の各組織において  $1\mu\text{g eq. /g}$  以上の放射能濃度を示した。投与後 24 時間以降、甲状腺/副甲状腺を除くすべての組織における放射能濃度は減少した。投与後 168 時間においては褐色細胞、胃及び甲状腺/副甲状腺を除くすべての組織において、それぞれの組織の  $C_{\text{max}}$  に対して 1/7~1/10 倍の放射能濃度に減少した。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。

※) 社内資料

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

ペグビソマントの代謝経路は、そのタンパク質部分及び PEG5000 (分子量 5000 のポリエチレングリコール) の代謝、並びに両分子間のアミド結合の安定性の各観点から推定可能であり、それぞれの代謝について考察した。その結果、PEG5000 は代謝を受け難く、またタンパク質部分とポリエチレングリコールの間のアミド結合は安定と考えられることから、ペグビソマントの代謝はそのタンパク質部分の代謝に依存するものと考えられた。ペグビソマントのタンパク質部分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なかった。

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

#### (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比率

該当資料なし

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

＜参考：ラット＞<sup>※)</sup>

雌雄ラットに<sup>[125I]</sup>ペグビソマントを 3mg (タンパク質部分) /kg を単回皮下投与し、尿及び糞中総放射能排泄率を検討した。放射能は主に尿中に排泄され、投与後 168 時間までの尿中排泄率は雌雄それぞれで投与放射能の 87%及び 83%であった。また、投与後 168 時間までの糞中排泄率は雌雄ともに投与放射能の 1.5%であった。

※) 社内資料

### (2) 排泄率

＜外国人データ＞<sup>24)</sup>

健康成人 (外国人) にペグビソマント 20mg (タンパク質部分) を単回皮下投与したときの未変化体 (タンパク質部分) の尿中排泄率は投与量の 1%未満であった。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

---

## 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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

一般的注意事項として設定した。本剤の成分による発疹等の過敏症の既往がある患者に本剤を投与した場合、過敏症状が再発する可能性が高いと考えられる。本剤の投与に際しては問診を行い、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のあることが判明した場合には、本剤の投与は避けること。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

### 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

インスリン又は経口血糖降下剤による治療を受けている患者 [「相互作用」の項参照]

〈解説〉

本剤投与により GH の作用が抑制されることに伴い、インスリン感受性が増大することがある。また、本剤投与により空腹時血糖が低下し、インスリン感受性が増大したとの報告<sup>32)、33)</sup>がある。このため、糖尿病患者では低血糖があらわれる可能性があることから設定した。低血糖症状があらわれた場合には、インスリンや経口血糖降下剤の用量を減量する等注意すること。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (1) 成長ホルモン産生下垂体腫瘍は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、定期的に MRI 検査等を行い患者の状態を十分観察すること。  
**腫瘍の進展**が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。
- (2) ALT (GPT)、AST (GOT) が上昇することがあるので、以下の点に注意すること。
  - 1) 本剤投与開始時  
本剤投与開始前には必ず肝機能検査 (ALT (GPT)、AST (GOT) 等) を行うなど臨床検査値及び臨床症状を十分に観察し、投与の開始を検討すること。
  - 2) 本剤投与中  
本剤投与開始後 1 年間は 1 ヶ月に 1 回、以後は定期的に肝機能検査を行うこと。また、本剤投与中に、肝障害を示唆する症状 (疲労、悪心、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こと。  
患者に対し、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、直ちに連絡するよう指導すること。
- (3) 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、医師の直接の指導、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にすること。

### 〈解説〉

- (1) 既存の先端巨大症治療薬と同様に、一般的注意事項として設定した。  
一般的に GH 産生下垂体腫瘍は進展することがあり、この進展に伴い下垂体付近の視神経などが圧迫され、視野狭窄などの重篤な症状を生じることがある。このような症状が見られた場合には、他の治療法への変更等適切な処置を行うこと。  
本剤投与前後における下垂体腫瘍の大きさの変化を検討した結果、国内臨床試験では腫瘍サイズの有意な変化は認められなかった。  
海外臨床試験では、被験者 160 例のうち MRI 測定による評価が可能であったのは 131 例であり、ベースライン時から最終 MRI 測定までの期間は平均 11.5 ヶ月であった。この 131 例において腫瘍サイズの有意な変化は認められなかったが、腫瘍サイズの増大によって治療を要した症例は 2 例認められた。本 2 症例の腫瘍サイズの増大は、本剤を休薬している間にも明らかな増大が認められたため、本剤投与との因果関係が否定され、急速に増大する腫瘍が進展したと考えられた。  
なお、本剤の投与期間が長くなることによって、腫瘍サイズが変化する傾向は認められなかったことから、本剤の投与期間と下垂体腫瘍サイズの変化には関連性がないと考えられた<sup>34)</sup>。  
しかし、本剤の長期投与と下垂体腫瘍の増大の関連性を完全には否定できないこと及び薬物治療に関係なく GH 産生下垂体腫瘍自身が進展する可能性もあることから、定期的な MRI 検査を行い腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。

(2) ペグビソマントによる肝機能障害の機序は不明であり、用量依存性も認められないとの報告がある<sup>35)</sup>。

海外臨床試験において、AST (GOT) 及び ALT (GPT) の高値を示した症例が認められたことから設定した。海外臨床試験では 160 例中 6 例 (3.8%) に 6 件の肝機能検査値異常の副作用が認められた。その副作用の内訳はトランスアミナーゼ上昇 2 件、肝機能検査値異常 2 件、ALT (GPT) 増加 1 件、肝酵素上昇 1 件である (「VIII-8. 副作用」の項参照)。

国内臨床試験では 18 例中 3 例 (16.7%) に 6 件の肝機能検査値の上昇の副作用が認められた。その副作用の内訳は AST (GOT) 増加 3 件、ALT (GPT) 増加 3 件である (「VIII-8. 副作用」の項参照)。

肝機能検査値異常の副作用により投与中止に至った症例は、海外臨床試験で 1 例、国内臨床試験で 3 例認められた。

肝機能検査値異常の副作用で中止に至った症例の中止時検査値一覧

海外/国内	副作用名	年齢/性別	ALT (U/L) *	AST (U/L) *	中止時期	回復時期
海外	トランスアミナーゼ上昇	40 代男性	888	407	投与約 9 週目	中止約 6 週後
国内	AST (GOT) 増加 ALT (GPT) 増加	60 代女性	344	176	投与 59 日目	中止 62 日後
国内	AST (GOT) 増加 ALT (GPT) 増加	30 代女性	132	49	投与 93 日目	中止 21 日後
国内	AST (GOT) 増加 ALT (GPT) 増加	30 代女性	153	77	投与 112 日目	中止 57 日後

\*本剤投与中止時 (中止時直近) の値

肝機能検査値異常の副作用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、本剤の投与によって慢性肝疾患を発現したことを示す徴候は認められなかった。しかし、AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇の機序は未だ不明のため、定期的に肝機能をモニターする必要性及び肝障害を示唆する症状があらわれた場合の対処方法を記載した。

なお、米国添付文書において、肝機能検査の結果に基づく投与開始及び投与継続に関する推奨事項が記載されている。参考情報として以下に示す。

〈参考〉 SOMAVERT®米国添付文書 2016 年 4 月改訂版より抜粋

**肝機能基準値に基づく SOMAVERT 投与開始及び  
SOMAVERT 投与中の定期的肝機能検査に関する推奨事項**

肝機能検査値 (LTs) 基準値	推奨事項
正常	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SOMAVERT の投与を開始してもよい。</li> <li>・ <b>投与開始</b>から 6 ヶ月間は 1 ヶ月ごと、次の 6 ヶ月間は 3 ヶ月ごと、翌年は年 2 回、肝機能検査を行うこと。</li> </ul>
正常値上限 (ULN) 3 倍以下の LT 上昇	SOMAVERT の投与を開始してもよいが、投与開始から少なくとも 1 年間は 1 ヶ月ごと、翌年は年 2 回、肝機能検査を行うこと。
ULN3 倍以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 包括的検査を行い、肝機能障害の原因が確定するまで、SOMAVERT を投与しない。</li> <li>・ 特にソマトスタチン類似薬による治療歴がある患者では、胆石症又は総胆管結石症の存在を確認する。</li> <li>・ 検査結果に基づき、SOMAVERT の投与開始について検討する。</li> <li>・ 投与開始する場合には、LTs 及び臨床症状を十分に観察すること。</li> </ul>

SOMAVERT 投与中、LT 上昇又はその他の肝機能障害の徴候又は症状が認められた場合、以下の患者管理が推奨される。

**肝機能検査の結果に基づく SOMAVERT 投与継続に関する臨床的推奨事項**

肝機能検査値及び 臨床徴候・症状	推奨事項
ULN3 倍以上で 5 倍未満の上昇(肝炎又はその他の肝障害の徴候/症状又は血清総ビリルビン (TBIL) 上昇が認められない時)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SOMAVERT の投与を継続してもよいが、肝機能検査を週 1 回行い、さらなる LT 上昇について観察する (下記参照)。</li> <li>・ 肝機能障害の他の原因があるかどうかを判断するために、包括的な肝機能検査を行う。</li> </ul>
ULN の少なくとも 5 倍の上昇、又は血清 TBIL 上昇を伴う少なくとも ULN の 3 倍のトランスアミナーゼ上昇 (肝炎又はその他の肝障害の症状の有無に関わらない)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 直ちに SOMAVERT の投与を中止する。</li> <li>・ 血清中濃度が正常に戻ったか、また、いつ戻ったかを確認するために、継続的な LTs を含む、包括的な肝機能検査を行う。</li> <li>・ LTs が正常に戻った場合には (他の肝機能障害の原因が特定されたかに関係なく)、SOMAVERT の再投与を慎重に検討し、LT モニタリングを頻繁に行うこと。</li> </ul>
肝炎又はその他の肝障害を示唆する徴候又は症状が認められる時 (例えば、黄疸、ビリルビン尿、疲労、嘔気、嘔吐、右上腹部痛、腹水、説明のつかない浮腫、打撲しやすい、など)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 直ちに包括的な肝臓検査を行う。</li> <li>・ 肝障害が確認された場合には、SOMAVERT の投与を中止する。</li> </ul>

- (3) 在宅自己注射の導入にあたり、医師もしくは医師の監督の下で十分な指導が行われるよう設定した。患者が確実に自己注射を実施できるようになるまで指導すること (「VIII-14. 適用上の注意」の項参照)。
- また、使用済みの注射針及び注射器等の廃棄方法については、各医療機関で定められた医療機器廃棄に関する手順にしたがって、安全な廃棄方法を患者に指導すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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
インスリン製剤 経口血糖降下剤	低血糖症状があらわれることがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど注意すること。	本剤投与により成長ホルモンの作用が抑制されることに伴い、インスリン感受性が高くなるため。
麻薬	本剤の血清中 IGF- I 低下作用を減弱させる可能性がある。	麻薬の血清中成長ホルモン濃度上昇作用による影響の可能性が考えられる <sup>8)</sup> 。

〈解説〉

#### 【インスリン製剤 経口血糖降下剤】

「慎重投与」の項に記載したとおり、本剤投与により GH の作用が抑制されることに伴い、インスリン感受性が增大することがあるため、インスリン製剤、経口血糖降下剤（スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビグアナイド系製剤等）と併用した場合に低血糖があらわれる可能性があることから設定した。

国内臨床試験において1例に低血糖症の副作用が認められた。本症例は試験開始前より糖尿病に対するインスリン治療を行っていた症例で、副作用の程度は軽度であり、昼食をすることで発現日当日に軽快した。必要に応じてインスリンの用量調節を行いながら本剤の投与は継続されており、以後は低血糖症状は認められなかった。

海外臨床試験においても1例に低血糖症の副作用が認められた。本症例はⅡ型糖尿病のためにインスリン治療を行っていた症例で、空腹時血糖が低下したが、副作用の程度は軽度であり、1日後に消失した。

#### 【麻薬】

麻薬（アルカロイド系麻薬（天然麻薬）、非アルカロイド系麻薬）の血清中 GH 濃度上昇作用により、本剤の IGF- I 低下作用を減弱させる可能性が考えられるため設定した。

海外臨床試験を用いたポピレーションファーマコキネティクス解析において、ソマバートと麻薬を併用した患者では、血清中 IGF- I の低下を指標とした EC<sub>50</sub>（50%の阻害を認める血清中ペグビソマント濃度）が、非併用患者と比較して約2倍（各々14.0 μg/mL、27.4 μg/mL）に上昇した<sup>8)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内臨床試験における安全性評価対象例 18 例中、副作用の発現症例は、16 例 (88.9%) であった。その主なものは、注射部位反応 4 例 (22.2%)、AST (GOT) 増加 3 例 (16.7%)、ALT (GPT) 増加 3 例 (16.7%)、腹痛 3 例 (16.7%)、胃不快感 2 例 (11.1%)、下痢 2 例 (11.1%)、鼻咽頭炎 2 例 (11.1%)、頭痛 2 例 (11.1%)、倦怠感 2 例 (11.1%)、注射部位出血 2 例 (11.1%)、血中コレステロール増加 2 例 (11.1%) 等であった (承認時)。

海外臨床試験における安全性評価対象例 160 例中、副作用の発現症例は、69 例 (43.1%) であった。その主なものは、頭痛 9 例 (5.6%)、注射部位反応 8 例 (5.0%)、疲労 7 例 (4.4%)、体重増加 6 例 (3.8%)、注射部位出血 5 例 (3.1%)、限局性皮下脂肪貯留 5 例 (3.1%)、多汗症 5 例 (3.1%) 等であった (承認時)。

特定使用成績調査における安全性評価対象例 250 例中、副作用の発現症例は、89 例 (35.6%) であった。その主なものは、肝機能異常 25 例 (10.0%)、肝障害 9 例 (3.6%)、肥満 7 例 (2.8%)、頭痛 6 例 (2.4%)、体重増加 5 例 (2.0%)、注射部位硬結 5 例 (2.0%) 等であった (再審査終了時)。

#### 〈解説〉

国内外において先端巨大症患者を対象として実施された承認時の臨床試験及び再審査終了に伴う特定使用成績調査の結果に基づき記載した (「VIII-8 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)。

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

### (3) その他の副作用

	3%以上	1%~3%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
過 敏 症				アナフィラキシー様反応
血 液		出血傾向	白血球増加症、血小板数減少、白血球数減少	
代 謝 異 常		糖尿病、低血糖症、限局性皮下脂肪貯留、グリコヘモグロビン増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加	高脂血症、血中ブドウ糖増加、肥満	
精神・神経系	頭痛	振戦、浮動性めまい、傾眠、異常な夢、浅眠	感覚減退、健忘、突発的睡眠、ナルコレプシー、過眠症、リビドー亢進、錯乱状態、怒り、不眠症、無感情、末梢ピリピリ感	

	3%以上	1%～3%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
感 覚 器		眼痛	眼精疲労、眼圧迫感、視力低下、眼球運動異常、メニエール病、耳鳴	
循 環 器		血圧上昇、高血圧	ほてり、不整脈	
呼 吸 器			低換気	
消 化 器	下痢	悪心、嘔吐、胃不快感、鼓腸、腹部膨満、腹痛、軟便、便秘	口内乾燥、歯間の増大、歯肉腫脹、流涎過多、消化不良、痔核	
肝 臓		AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査値異常	肝酵素上昇、血中アルカリホスファターゼ増加	
皮 膚		癢痒症、多汗症	顔面腫脹、丘疹、紅斑、紅斑性皮疹、挫傷発生の増加傾向、寝汗、皮膚乾燥、皮膚乾燥・皮膚過敏、皮膚疼痛	
筋・骨格系		関節痛	関節炎、筋痛、頸部痛	
腎 臓			血尿、尿潜血陽性、多尿、蛋白尿、腎機能障害	
全 身 症 状	疲労	インフルエンザ様疾患、空腹感、末梢性浮腫、無力症、倦怠感	異常感、創傷治癒不良、発熱、胸部不快感	
注 射 部 位	注射部位出血、注射部位反応	注射部位紅斑、注射部位疼痛	注射部位腫脹	
そ の 他	体重増加	鼻咽頭炎	挫傷、乳房腫瘤、総蛋白減少	

注：自発報告のため頻度不明

発現頻度は承認時の国内試験及び海外試験の結果に基づいている。

〈解説〉

国内外において先端巨大症患者を対象として実施された承認時の臨床試験の成績に基づき記載した。詳細な情報については、「VIII-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照のこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内試験及び海外試験の副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	外国*	日本	合計		外国*	日本	合計
安全性評価対象例数	160	18	178	精神障害	9 (5.6)		9 (5.1)
副作用発現例数	69 (43.1)	16 (88.9)	85 (47.8)	リビドー亢進	1 (0.6)		1 (0.6)
胃腸障害	21 (13.1)	5 (27.8)	26 (14.6)	異常な夢	3 (1.9)		3 (1.7)
悪心	4 (2.5)		4 (2.2)	錯乱状態	1 (0.6)		1 (0.6)
胃不快感	1 (0.6)	2 (11.1)	3 (1.7)	浅眠	2 (1.3)		2 (1.1)
下痢	4 (2.5)	2 (11.1)	6 (3.4)	怒り	1 (0.6)		1 (0.6)
鼓腸	4 (2.5)		4 (2.2)	不眠症	1 (0.6)		1 (0.6)
口内乾燥	1 (0.6)		1 (0.6)	無感情	1 (0.6)		1 (0.6)
歯間の増大	1 (0.6)		1 (0.6)	全身障害および投与局所様態	29 (18.1)	7 (38.9)	36 (20.2)
歯肉腫脹		1 (5.6)	1 (0.6)	インフルエンザ様疾患	3 (1.9)		3 (1.7)
痔核	1 (0.6)		1 (0.6)	異常感	1 (0.6)		1 (0.6)
消化不良	1 (0.6)		1 (0.6)	胸部不快感		1 (5.6)	1 (0.6)
軟便	1 (0.6)	1 (5.6)	2 (1.1)	空腹感	3 (1.9)		3 (1.7)
腹痛		3 (16.7)	3 (1.7)	倦怠感		2 (11.1)	2 (1.1)
腹部膨満	2 (1.3)		2 (1.1)	創傷治癒不良	1 (0.6)		1 (0.6)
便秘	3 (1.9)		3 (1.7)	注射部位紅斑	1 (0.6)	1 (5.6)	2 (1.1)
流涎過多	1 (0.6)		1 (0.6)	注射部位腫脹	1 (0.6)		1 (0.6)
嘔吐	2 (1.3)		2 (1.1)	注射部位出血	5 (3.1)	2 (11.1)	7 (3.9)
感染症および寄生虫症		2 (11.1)	2 (1.1)	注射部位反応	8 (5.0)	4 (22.2)	12 (6.7)
鼻咽頭炎		2 (11.1)	2 (1.1)	注射部位疼痛	3 (1.9)		3 (1.7)
眼障害	2 (1.3)	2 (11.1)	4 (2.2)	発熱	1 (0.6)		1 (0.6)
眼圧迫感		1 (5.6)	1 (0.6)	疲労	7 (4.4)		7 (3.9)
眼精疲労	1 (0.6)		1 (0.6)	末梢性浮腫	3 (1.9)		3 (1.7)
眼痛	1 (0.6)	1 (5.6)	2 (1.1)	無力症	2 (1.3)		2 (1.1)
視力低下		1 (5.6)	1 (0.6)	代謝および栄養障害	7 (4.4)	4 (22.2)	11 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.5)	1 (5.6)	5 (2.8)	限局性皮下脂肪貯留	5 (3.1)		5 (2.8)
関節炎	1 (0.6)		1 (0.6)	高脂血症		1 (5.6)	1 (0.6)
関節痛	2 (1.3)	1 (5.6)	3 (1.7)	低血糖症	1 (0.6)	1 (5.6)	2 (1.1)
筋痛	1 (0.6)		1 (0.6)	糖尿病	2 (1.3)	1 (5.6)	3 (1.7)
頸部痛	1 (0.6)		1 (0.6)	肥満		1 (5.6)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)		2 (1.1)	皮膚および皮下組織障害	14 (8.8)	2 (11.1)	16 (9.0)
出血傾向	2 (1.3)		2 (1.1)	痒疹症	2 (1.3)	1 (5.6)	3 (1.7)
白血球増加症	1 (0.6)		1 (0.6)	顔面腫脹	1 (0.6)		1 (0.6)
血管障害	2 (1.3)	1 (5.6)	3 (1.7)	丘疹		1 (5.6)	1 (0.6)
ほてり	1 (0.6)		1 (0.6)	紅斑	1 (0.6)		1 (0.6)
高血圧	1 (0.6)	1 (5.6)	2 (1.1)	紅斑性皮疹	1 (0.6)		1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)		1 (0.6)	挫傷発生の増加傾向	1 (0.6)		1 (0.6)
低換気	1 (0.6)		1 (0.6)	寝汗	1 (0.6)		1 (0.6)
耳および迷路障害	2 (1.3)		2 (1.1)	多汗症	5 (3.1)		5 (2.8)
メニエール病	1 (0.6)		1 (0.6)	皮膚乾燥	1 (0.6)		1 (0.6)
耳鳴	1 (0.6)		1 (0.6)	皮膚乾燥・皮膚過敏	1 (0.6)		1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)		1 (0.6)	皮膚疼痛	1 (0.6)		1 (0.6)
挫傷	1 (0.6)		1 (0.6)	臨床検査	18 (11.3)	7 (38.9)	25 (14.0)
心臓障害		1 (5.6)	1 (0.6)	アミノ酸・アミノトランスフェラーゼ増加		3 (16.7)	3 (1.7)
不整脈**		1 (5.6)	1 (0.6)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	3 (16.7)	4 (2.2)
神経系障害	18 (11.3)	2 (11.1)	20 (11.2)	グリコヘモグロビン増加	2 (1.3)		2 (1.1)
ナルコレプシー	1 (0.6)		1 (0.6)	トランスアミナーゼ上昇	2 (1.3)		2 (1.1)
過眠症	1 (0.6)		1 (0.6)	肝機能検査値異常	2 (1.3)		2 (1.1)
感覚減退	1 (0.6)		1 (0.6)	肝酵素上昇	1 (0.6)		1 (0.6)
傾眠	2 (1.3)		2 (1.1)	眼球運動異常		1 (5.6)	1 (0.6)
健忘	1 (0.6)		1 (0.6)	血圧上昇	2 (1.3)		2 (1.1)
振戦	2 (1.3)		2 (1.1)	血小板数減少	1 (0.6)		1 (0.6)
頭痛	9 (5.6)		11 (6.2)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)		1 (0.6)
突発的睡眠	1 (0.6)	2 (11.1)	1 (0.6)	血中コレステロール増加	3 (1.9)	2 (11.1)	5 (2.8)
浮動性めまい	4 (2.5)		4 (2.2)	血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	1 (5.6)	2 (1.1)
末梢ビリビリ感		1 (5.6)	1 (0.6)	血中ブドウ糖増加	1 (0.6)		1 (0.6)
腎および尿路障害	3 (1.9)		3 (1.7)	総蛋白減少		1 (5.6)	1 (0.6)
血尿	1 (0.6)		1 (0.6)	体重増加	6 (3.8)	1 (5.6)	7 (3.9)
腎機能障害	1 (0.6)		1 (0.6)	尿潜血陽性		1 (5.6)	1 (0.6)
多尿	1 (0.6)		1 (0.6)	白血球数減少	1 (0.6)		1 (0.6)
蛋白尿	1 (0.6)		1 (0.6)	合計件数	164	50	214
生殖系および乳房障害		1 (5.6)	1 (0.6)				( ) : %
乳房腫瘍		1 (5.6)	1 (0.6)				

\* 有害事象と本剤との因果関係を「関連あり」、「多分関連あり」、「可能性あり」、「ほとんどなし」、「関連なし」の5段階に分類し、「関連あり」、「多分関連あり」、「可能性あり」について因果関係を否定できない有害事象（副作用）として集計した。  
 \*\* 国内試験の1例で同時に発現した「上室性期外収縮」、「第二度房室ブロック」、「洞不全症候群」を「不整脈」として1件にまとめた。

特定使用成績調査

安全性評価対象例数	250
副作用発現症例数 (%)	89 (35.6)
副作用発現件数	137

副作用名	
胃腸障害	10 (4.0)
悪心	4 (1.6)
下痢	2 (0.8)
腹痛	3 (1.2)
腹部膨満	2 (0.8)
便秘	1 (0.4)
嘔吐	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (10.0)
倦怠感	4 (1.6)
疾患進行	7 (2.8)
注射部位そう痒感	3 (1.2)
注射部位硬結	5 (2.0)
注射部位紅斑	2 (0.8)
注射部位腫脹	2 (0.8)
注射部位肥厚	3 (1.2)
注射部位疼痛	1 (0.4)
疲労	1 (0.4)
肝胆道系障害	34 (13.6)
肝機能異常	25 (10.0)
肝障害	9 (3.6)
高ビリルビン血症	1 (0.4)
薬物性肝障害	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)
関節痛	2 (0.8)
血管障害	1 (0.4)
高血圧	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)
鼻痛	1 (0.4)

副作用名	
神経系障害	9 (3.6)
意識消失	1 (0.4)
記憶障害	1 (0.4)
頭痛	6 (2.4)
浮動性めまい	2 (0.8)
代謝および栄養障害	12 (4.8)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.4)
高コレステロール血症	1 (0.4)
高尿酸血症	1 (0.4)
脂質異常症	1 (0.4)
食欲減退	1 (0.4)
肥満	7 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)
脱毛症	1 (0.4)
発疹	1 (0.4)
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)	13 (5.2)
下垂体の良性腫瘍	3 (1.2)
下垂体腫瘍	6 (2.4)
再発下垂体腫瘍	4 (1.6)
臨床検査	14 (5.6)
ALT (GPT) 増加	2 (0.8)
AST (GOT) 増加	1 (0.4)
γ-GTP 増加	3 (1.2)
肝機能検査値異常	2 (0.8)
血小板数減少	1 (0.4)
成長ホルモン濃度高値	3 (1.2)
体重増加	5 (2.0)
白血球数減少	1 (0.4)

( ) : %

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

特定使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度

背景因子		副作用 (特定使用成績調査/ 調査期間: 2007年6月~2015年12月、全例調査) 例数 (%)
年齢	小児 (15歳未満)	2/2 例 (100%)
	高齢者 (65歳以上)	12/50 例 (24.0%)
基礎疾患	腎機能障害患者	1/9 例 (11.1%)
	肝機能障害患者	4/16 例 (25.0%)
合併症	糖尿病	32/111 例 (28.8%)

公開資料: 審査結果報告書より抜粋

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

〈解説〉

高齢者への使用経験は少ないため、一般的注意事項として設定した。

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、高齢者では血中濃度が増加することが考えられる。

〈参考〉 海外において65歳以上の患者に投与した文献

- ・オクトレオチドLARからペグビソマントに変薬した76歳女性患者にペグビソマント10mg（タンパク質部分）を投与した<sup>32)</sup>。
- ・オクトレオチドで治療抵抗性の67歳男性患者にペグビソマント20mg（タンパク質部分）を2年間投与しIGF-I値は基準範囲内となった<sup>36)</sup>。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦<sup>30)、31)</sup>

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ウサギを用いた初期胚発生に関する試験では、PEGビソマント 10mg (タンパク質部分) /kg/日投与群で着床後の吸収胚数の増加が認められたが、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験においては 10mg (タンパク質部分) /kg/日までの投与量で催奇形性を示唆する所見は認められなかった。]

### (2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤の乳汁中への移行は不明である。]

#### 〈解説〉

##### (1) 妊婦

本剤の胎盤及び胎児への移行性については検討していないため不明であるが、ヒト GH 及び PEG4000 (分子量 4000 のポリエチレングリコール) はそれぞれ胎盤へ移行する可能性がある<sup>26)、27)</sup> ことから、本剤についても胎盤及び胎児への移行の可能性が考えられる。そのため、妊婦への投与は、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と設定した。

なお、ウサギを用いた初期胚発生に関する試験では、10mg (タンパク質部分) /kg/日投与群で着床後の吸収胚数の増加が認められた<sup>28)</sup>。

〈参考〉妊婦へ投与した文献

##### ・Quereshi ら<sup>37)</sup>

挙児を希望する 29 歳の女性に体外受精を実施し、妊娠が確認される 2 週間後までPEGビソマントの治療を実施し、妊娠確認後に治療を中止した。なお、患者は帝王切開で健康男児を出生し、1 歳たった現在発育は良好である。

##### ・Schreiber ら<sup>38)</sup>

先端巨大症患者 229 例を対象としたドイツで実施したPEGビソマントの市販後調査において、1 例に妊娠を認めた症例があった。この症例は妊娠を確認したと同時にPEGビソマントの投与を中止しているが、妊娠 12 週においてPEGビソマント治療とは関係ない理由で妊娠が中断された。

##### (2) 授乳婦

本剤の母乳中への排泄については検討していないため不明であるが、ヒト GH 及び PEG4000 (分子量 4000 のポリエチレングリコール) はそれぞれ乳汁中へ移行する可能性がある<sup>26)、27)</sup> ことから、本剤についても乳汁への移行の可能性が考えられる。そのため、授乳婦に本剤を投与する際の注意事項として設定した。

〈参考〉

PEGビソマントはヒト GH に 9 ヲ所のアミノ酸置換を加えたタンパク質に、1 分子あたり分子量 5000 のポリエチレングリコール 4~6 個を共有結合させた化合物である(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)。

## 11. 小児等への投与

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（使用経験がない）。

### 〈解説〉

承認時までの臨床試験では 18 歳以下の患者に本剤を投与していないため、小児患者における本剤の安全性は確立していない。また、下垂体性巨人症には適応はない。

### 〈参考〉 小児へ投与した文献

#### ・ Rix ら<sup>39)</sup>

下垂体性巨人症を示した McCune-Albright 症候群患者（12 歳女児）にカベルゴリン 1mg/日及びオクトレオチド 30mg（タンパク質部分）/4 週を投与したところ、血清プロラクチンは正常化した。GH は高値のままであった。放射線照射後、ペグビソマント 10mg（タンパク質部分）/日投与を行ったところ GH 分泌が著明に低下し、IGF-I 値が正常化した。なお、発育は停止し症状も改善した。

#### ・ Akintoy ら<sup>40)</sup>

gsp 由来がん細胞遺伝子により McCune-Albright 症候群患者 5 例（13 歳、17 歳を含む）に、ペグビソマントを初回 40mg（タンパク質部分）、その後 20mg（タンパク質部分）/日投与したことにより、血清 IGF-I 値が低下し、脳腫瘍及び肝機能には影響を及ぼさなかった。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は構造的に成長ホルモンと極めて類似しており、交叉反応が起こるため、通常の見測定法による血清中成長ホルモン濃度の測定値が高値を示すことがある。更に、本剤投与中は血清成長ホルモン濃度が上昇することがある。したがって、血清中 IGF-I 値をもとに本剤の用量調整を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「その他の注意」の項参照]

### 〈解説〉

本剤のタンパク質のアミノ酸配列は、9 個のアミノ酸が置換されていることを除きヒト GH と同一であり、これにいくつかのポリエチレングリコール（分子量 5000）を共有結合している薬剤である。このため、構造的に GH と類似しており、市販の GH アッセイでは交叉反応を引き起こす可能性がある。また、正確な GH アッセイにおいても本剤の投与中に血清 GH 濃度が上昇することがある。

健康成人に本剤 1mg（タンパク質部分）/kg 又はプラセボを投与した結果、本剤投与群では 62 時間後に血清中 IGF-I 値の低下と GH 値の上昇を認めた<sup>41)</sup>。この事象は、本剤が GH 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られているため、血清中 IGF-I 値の低下により視床下部-下垂体におけるフィードバック反応によって、GH 分泌が亢進したためと考えられる。

これらの理由から本剤の用量調節には GH 濃度ではなく IGF-I 値を指標とする必要がある。

### 13. 過量投与

海外において過量投与の症例が1例報告されている。

#### (1) 症状

7日間にわたり本剤80mg（タンパク質部分）/日を投与し、投与中に軽度の無力症と口内乾燥感の程度が悪化した。過量投与の約1週間後に、不眠、疲労の増強、末梢性浮腫、振戦が発現した。

#### (2) 処置

本剤の過量投与が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、IGF-I値が正常範囲の下限値以上に回復するまでは再投与しないこと。

#### 〈解説〉

海外において過量投与の症例が1例あった<sup>※)</sup>ため、記載した。

- (1) 本剤はGH受容体拮抗剤であるため、GH分泌不全状態の臨床徴候及び症状（易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、体脂肪の増加、除脂肪体重の増加等）が発現する場合がある。
- (2) 本剤の過量投与が疑われた場合は、本剤の投与を一旦中止し、IGF-I値が正常範囲の下限値以上に回復するまでは再投与しないこと。

※) 社内資料

### 14. 適用上の注意

本剤の使用に際しては、以下の点に注意すること。

#### (1) アンブルカット時

添付の注射用水のアンブルは、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすること。

#### (2) 調製時

用时、本剤のバイアルに添付の注射用水を1mL加える。バイアルを両手に挟み、薬剤の粉末が溶けるように両手の中でゆっくりと転がして溶解すること（激しく振盪しないこと）。バイアルのキャップのゴムの部分をアルコール綿で清拭し、バイアル内の薬液（1mL）を全てシリンジに吸い上げること。

#### (3) 投与时

本剤は皮下注射のみに使用すること。

注射部位の有害事象（出血、紅斑、疼痛、腫脹等）が報告されているので、注射部位を上腕、太腿、腹部、臀部等広範囲に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。発赤、湿疹、損傷のある部位は避けること。

#### (4) 調製後の使用

溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

〈解説〉

(1) アンブルカット時の一般的注意に準じて記載した。

(2) 本剤には溶解液として日局注射用水 20mL を添付している。用時、添付の注射用水 20mL から 1mL を本剤に加えて、バイアルを両手に挟み、薬剤の粉末が溶けるように両手の中でゆっくりと転がして溶解すること。激しく振盪すると薬剤の成分が分解してしまうことがあるので注意すること。

なお、余った注射用水は捨てるよう指導すること。

(3) 注射部位の有害事象として報告されている具体的な症状及びこれらの有害事象の発現を防止するための注射部位の選択方法を記載した。皮下注射にあたっては、組織、神経などへの影響を避けるために、注射針を刺入したときに患者が激痛を訴えたり、血液が逆流した場合は、部位をかえて注射すること。ペグビソマント注射中に限局性皮下脂肪を生じたとの報告がある<sup>42)、43)</sup>。

また、皮下注射を繰り返す場合は、注射部位を広範に求め、同一部位への反復投与による負担がかからないようにすること。注射部位の有害事象があらわれた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。

(4) 本剤の溶解後安定性試験の結果から、溶解後はできるだけ速やかに使用すること（「IV-6. 溶解後の安定性」の項参照）。

## 15. その他の注意

本剤は成長ホルモン受容体拮抗剤であるため、血清中成長ホルモンが高値を示しているも、成長ホルモン分泌不全状態を生じる可能性がある。したがって、血清中 IGF-I 値をもとに本剤の用量調整を行うとともに、成長ホルモン分泌不全状態の臨床徴候及び症状に注意すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照]

〈解説〉

本剤の承認時までの臨床試験において GH 分泌不全状態に関連する安全性の問題は発生していない。

しかしながら、本剤は GH 受容体拮抗剤であるため、GH 受容体への結合により GH の作用を遮断し、その結果 IGF-I 値を低下させる。GH の分泌は抑制しない。そのため、血清中 GH 濃度が高値を示しているも、GH 分泌不全状態を生じる可能性がある。

本剤の用量調節には GH 濃度ではなく IGF-I 値を指標とするとともに、GH 分泌不全状態の臨床徴候及び症状として易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、体脂肪の増加、除脂肪体重の増加等に注意すること。

## 16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験<sup>※)</sup>

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用として、中枢神経系、心血管系、腎/泌尿器系に対する作用を検討した。次表に試験成績をまとめて示した。なお、呼吸系、自律神経系、胃腸管系については、各毒性試験において一般状態変化又は病理組織学的所見は認められなかった。

試験項目		動物種	投与方法	投与量 (タンパク質部分)	成績
中枢神経系	一般症状	カニクイザル (雌雄、n=1/性)	静脈内 単回	15mg/kg 100mg/kg	死亡例なし。行動、一般状態、摂餌量及び体重に対して無影響。
	体温	カニクイザル (雄、n=4)	静脈内 単回	100mg/kg	無影響
心血管系	心電図	カニクイザル (雌雄、n=1/性)	静脈内 単回	15mg/kg 100mg/kg	無影響
	血圧、心拍数、 心電図	カニクイザル (雄、n=4)	静脈内 単回	100mg/kg	無影響
腎/ 泌尿器系	尿検査	カニクイザル (雌雄、n=1/性)	静脈内 単回	15mg/kg 100mg/kg	100mg/kg 投与の雌雄に尿中Na <sup>+</sup> 濃度の顕著な低下。 100mg/kg 投与の雄に軽度及び中程度の血尿。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>※)</sup>

マウス及びカニクイザルに対しては、以下の投与条件においていずれの場合も症状の発現及び死亡例は認められなかった。

概略の致死量 (タンパク質部分)

投与経路	動物種	マウス (CD-1)	カニクイザル
		雄、雌	雄、雌
静脈内		>10mg/kg	>100mg/kg
皮下		>10mg/kg	—

※) 社内資料

(2) 反復投与毒性試験※)

マウス、ラット及びサルを用いて検討した。共通して認められた所見はペグビソマントの薬理作用に関連すると考えられるアルカリホスファターゼの低下であった。長期間の投与においても実験に用いた全ての動物で内分泌系の異常や免疫反応は認められなかった。次表に試験成績をまとめて示した。

動物種	投与方法	投与量 (タンパク質部分)	主な所見・試験成績
マウス (雄、雌)	皮下 14日間	0、0.1、0.3、1、3 (mg/kg/日)	1mg/kg/日以上以上の群で血清総タンパク、カルシウムの増加、0.3mg/kg/日以上以上の群でアルブミンの増加、0.1mg/kg/日以上(雄)の群でA/G比増加が認められた。また、3mg/kg/日以上(雄)及び1mg/kg/日以上(雌)の群で総コレステロールの増加、1mg/kg/日以上(雄)及び0.3mg/kg/日以上(雌)の群でアルカリホスファターゼの減少が認められた。1mg/kg/日以上以上の群で肝細胞に好塩基性及び好酸性の増強が認められた。本試験における無毒性量は3mg/kg/日と推察された。
アカゲザル (雄、雌)	皮下 28日間	0、0.1、0.3、1、3 (mg/kg/回×隔日)	1mg/kg/回×隔日(雄)及び0.3mg/kg/回×隔日以上(雌)の群で体重増加抑制、3mg/kg/回×隔日(雌)の群でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、赤血球数の減少が認められた。また、1mg/kg/回×隔日以上以上の群でアルカリホスファターゼの減少が認められた。本試験における無毒性量は雄0.3mg/kg/回×隔日、雌0.1mg/kg/回×隔日と推察された。
カニクイザル (雄、雌)	静脈内 28日間+ 28日間回復	0、7、16、40 (mg/kg/回×2回/週)	7mg/kg/回×2回/週以上(雌)及び16mg/kg/回×2回/週以上(雄)の群でアルカリホスファターゼの減少が認められ、この変化は40mg/kg/回×2回/週の群では、回復期間終了時にも認められた。16mg/kg/週2回以上(雌)で血清カルシウムの減少が認められたが、回復期間終了時には回復した。40mg/kg/回×2回/週以上(雌)の群では、回復期間終了時に血清無機リンの減少が認められた。本試験における無毒性量は40mg/kg/回×2回/週と推察された。
ラット (雄、雌)	皮下 26週間+ 4週間回復	0、3、10、30 (mg/kg/日)	30mg/kg/日(雄)の群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められたが、回復試験終了時には回復した。10mg/kg/日以上(雄)及び30mg/kg/日(雌)の群でアルカリホスファターゼの減少が認められたが、4週間の休薬により回復した。30mg/kg/日(雌)の群で腎臓重量と肝臓重量の増加、30mg/kg/日の群で肝細胞内小空胞の増加及び中等度の腎症の発現が認められた。また、各投与群で投与部位の炎症が認められた。本試験における無毒性量は10mg/kg/日と推察された。
アカゲザル (雄、雌)	皮下 26週間+ 8週間回復	0、0.3、1、3 (mg/kg/回×1回/週)	1mg/kg/回×1回/週以上(雄)及び3mg/kg/回×1回/週(雌)の群で体重増加抑制が認められたが、休薬期間中に回復あるいは回復傾向を示した。3mg/kg/回×1回/週(雌)の群で血清アルカリホスファターゼならびに無機リンの減少、1mg/kg/回×1回/週以上(雌)及び3mg/kg/回×1回/週(雄)の群で尿素窒素の増加が認められ、無機リンの減少は回復期間後も持続したが、他のパラメータは回復した。3mg/kg/回×1回/週(雌)の群で赤血球数の減少が認められたが、回復期間終了時には回復した。3mg/kg/回×1回/週の群で副腎束状帯の空胞化、膵臓ランゲルハンス島の小型化、骨海綿組織の骨梁並びに骨髄の減少が認められたが、骨髄減少及び膵臓ランゲルハンス島の小型化を除き、いずれも休薬により回復した。本試験における無毒性量は0.3mg/kg/回×1回/週と推察された。

※) 社内資料

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 初期胚発生に関する試験<sup>30)</sup>

ウサギ（ニュージーランド白色種）に0、1、3又は10mg（タンパク質部分）/kg/日を妊娠0～7日目に皮下投与した試験において、10mg（タンパク質部分）/kg/日の群で着床後の吸収胚数の増加が認められた。

#### 2) 胚・胎児発生に関する用量設定試験<sup>44)</sup>

ウサギ（ニュージーランド白色種）に0、0.3、1、3、10mg（タンパク質部分）/kg/日を妊娠7～20日目に皮下投与した試験において、10mg（タンパク質部分）/kg/日の群で母体に軽度の体重増加抑制が認められた。胎児に奇形及び発育の変化は認められなかった。

#### 3) 胚・胎児発生に関する試験<sup>31)</sup>

ウサギ（ニュージーランド白色種）に0、1、3、10mg（タンパク質部分）/kg/日を妊娠7～20日目に皮下投与した試験において、10mg（タンパク質部分）/kg/日の群で着床後死亡率の増加が認められた。胎児に奇形及び発育の変化は認められなかった。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性試験<sup>※)</sup>

微生物を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、突然変異誘発性、染色体異常誘発性ともに陰性であった。

#### 2) がん原性試験<sup>※)</sup>

ラットに0、2、8、20mg（タンパク質部分）/kg/日を104週間以上皮下投与したところ、生存期間に対する影響は認められなかった。非腫瘍性及び腫瘍性病変は投与部位にのみ認められた。非腫瘍性病変としては線維化及び炎症が全ての用量でみられ、用量の増加に伴って重症度は上昇した。腫瘍性病変として8及び20mg（タンパク質部分）/kg/日の雄で悪性線維性組織球腫がみられたが、雌では認められなかった。なお、当該所見がヒトで発現する可能性は低いものと考えられた。また、本剤の細胞の増殖に及ぼす影響をヒト髄膜腫瘍、ヒト乳癌、マウス大腸腫瘍を用いて検討したところ、腫瘍細胞に対し増殖作用を示さず、むしろ抗腫瘍活性が認められた。

#### 3) 局所刺激性試験<sup>18)</sup>

ウサギへの反復皮下投与による皮膚刺激性試験において、皮膚における局所刺激性は認められなかった。

#### 4) 抗原性試験<sup>※)</sup>

トランスジェニックマウス及びアカゲザルにおける14日間皮下投与試験で、弱い免疫原性が認められ、抗体の産生も示唆されたが、免疫反応に関連したと考えられる毒性所見は観察されなかった。

※) 社内資料

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：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：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

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：36 ヶ月（最終年月を外箱等に記載）

### 3. 貯法・保存条件

2～8℃

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

<承認条件>

該当なし

「V-3 (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照

<希少疾病用医薬品>

本剤は、希少疾病用医薬品の指定を受けている。

### 6. 包装

ソマバート皮下注用 10mg：1 バイアル（溶解液 日局 注射用水 20mL 添付）

ソマバート皮下注用 15mg：1 バイアル（溶解液 日局 注射用水 20mL 添付）

ソマバート皮下注用 20mg：1 バイアル（溶解液 日局 注射用水 20mL 添付）

7. 容器の材質

ガラスバイアル

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

9. 国際誕生日

2002年11月13日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ソマバート皮下注用 10mg	2007年1月26日	21900AMY00004
ソマバート皮下注用 15mg	2007年1月26日	21900AMY00005
ソマバート皮下注用 20mg	2007年1月26日	21900AMY00006

11. 薬価基準収載年月日

2007年3月16日

12. 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2017年12月21日

再審査結果：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第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

10年間：2007年1月26日～2017年1月25日（希少疾病用医薬品）（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ソマバート皮下注用 10mg	117750301	2499409D1022	620004860
ソマバート皮下注用 15mg	117751001	2499409D2029	620004861
ソマバート皮下注用 20mg	117752701	2499409D3025	620004862

## 17. 保険給付上の注意

先端巨大症（下垂体性成長ホルモン分泌亢進症）は難病法における指定難病とされており、指定医療機関で治療を受けた場合、医療費助成制度の対象となり、医療費の自己負担分の一部が公費負担される。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 對馬 敏夫：医学と薬学 32 (5) : 873, 1994 [L49990048529]
- 2) 島津 章：ホルモンと臨床 52 (9) : 875, 2004 [L20061128133]
- 3) Clemmons, D. R. et al. : N Engl J Med 301 (21) : 1138, 1979 [L20070116001]
- 4) 千原 和夫：“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(平成 17 年度改訂)”  
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成 17 年度総括・分担研究報告書 : 114, 2006 [L20061108038]
- 5) 島津 章ほか：ホルモンと臨床 44 (10) : 1129, 1996 [L49990047406]
- 6) 社内資料：多施設共同、非対照、非盲検試験(有効性及び安全性の検討) [L20061116011]
- 7) 社内資料：長期投与試験 [L20061116012]
- 8) 社内資料：プラセボ対照、多施設、無作為、二重盲検比較試験 [L20061116002]
- 9) 社内資料：オープン・延長試験 [L20061116014]
- 10) 社内資料：オープン試験 [L20061116015]
- 11) 社内資料：第 I 相臨床試験－単回投与試験－ [L20061116006]
- 12) Muller, A. F. et al. : J Clin Endocrinol Metab 89 (4) : 1503, 2004 [L20040521021]
- 13) 社内資料：肝臓成長ホルモン受容体への B2036-PEG の結合 [L20061116023]
- 14) Goffin, V. et al. : Endocrinology 140 (8) : 3853, 1999 [L49990075312]
- 15) 社内資料：Evaluation of binding activity of B2036-PEG [L20061116024]
- 16) 社内資料：サルにおける成長ホルモンアンタゴニストの作用 [L20061116016]
- 17) 社内資料：アカゲザルにおける薬物動態及び薬効薬理 [L20061116017]
- 18) 社内資料：ウサギにおける皮膚刺激性試験 [L20061116018]
- 19) 社内資料：マウスにおける薬物動態及び薬効薬理 [L20061116020]
- 20) 社内資料：A Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of  
Growth Hormone Antagonists in Mice [L20061116022]
- 21) Clark, R. et al. : J Biol Chem 271 (36) : 21969, 1996 [L49990138294]
- 22) 伊藤 善也：薬理と治療 25 (2) : 505, 1997 [L49990018179]
- 23) 社内資料：第 I 相単回用量漸増試験 [L20061116005]
- 24) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ及び薬物動態 [L20061116007]
- 25) 社内資料：ポピュレーションファーマコキネティクス解析(補足) [L20061116008]
- 26) 社内資料：Population Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of a growth hormone  
receptor antagonist, pegvisomant, in Japanese and western acromegaly  
patients [L20061116009]
- 27) 社内資料：放射性標識体投与時の組織内分布及び排泄 [L20061116010]
- 28) 百瀬 裕子：薬理と治療 17 (12) : 5767, 1989 [L20061128135]
- 29) 網野 光人ほか：薬理と治療 17 (7) : 3113, 1989 [L20061128136]
- 30) 社内資料：ウサギにおける初期胚発生に関する試験 [L20061116003]
- 31) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 [L20061116004]
- 32) Drake, W. M. et al. : Eur J Endocrinol 149 (6) : 521, 2003 [L20040217196]
- 33) Barkan, A. L. et al. : J Clin Endocrinol Metab 90 (10) : 5684, 2005 [L20051115009]
- 34) van der Lely, A. J. et al. : Lancet 358 (9295) : 1754, 2001 [L49990127976]
- 35) Biering, H. et al. : Eur J Endocrinol 154 (2) : 213, 2006 [L20060411031]
- 36) Drake, W. M. et al. : Eur J Endocrinol 145 (4) : 451, 2001 [L20070418033]
- 37) Qureshi, A. et al. : J Assist Reprod Genet 23 (11-12) : 439, 2006 [L20070228054]
- 38) Schreiber, I. et al. : Eur J Endocrinol 156 (1) : 75, 2007 [L20070220062]

- 39) Rix, M. et al. : Eur J Endocrinol 153 (2) : 195, 2005 [L20050921020]  
40) Akintoye, S. O. et al. : J Clin Endocrinol Metab 91 (8) : 2960, 2006 [L20061011025]  
41) Veldhuis, J. D. et al. : J Clin Endocrinol Metab 87 (12) : 5737, 2002 [L20070115009]  
42) Maffei, P. et al. : Ann Intern Med 145 (4) : 310, 2006 [L20060929023]  
43) Plockinger, U. et al. : Eur J Endocrinol 158 (4) : 467, 2008 [L20080326003]  
44) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験 [L20061116019]  
45) 島津 章ほか：“ 5. 日本人成人の血中インスリン様成長因子-1 濃度の基準範囲設定に関する研究”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平成 18 年度総括・分担研究報告書：39, 2007 [L20070308003]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ペグビソマントは 2018 年 3 月現在、欧米を始め世界 43 の国及び地域で承認されている。本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 【効能・効果】

下記疾患における IGF- I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態および諸症状の改善  
 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。

### 米国・欧州における添付文書の概要

国名	米国
会社名	ファイザー社
販売名	SOMAVERT®
剤型 含量	注射剤（バイアル製剤：凍結乾燥粉末） 10mg、15mg、20mg、25mg、30mg (pegvisomant)
承認 年月日	2003 年 3 月 25 日
効能 効果	SOMAVERT は、外科的手術又は放射線療法に効果不十分な先端巨大症患者、又はこれらの治療法の施行が適切ではない患者に対して適応とされる。治療目標は、IGF- I 血清中濃度を正常化することとする。
用法 用量	SOMAVERT の推奨初回投与量は、医師の監視のもとで 40mg を皮下投与する。患者又はその家族に対して皮下投与方法を説明し、翌日以降、毎日 1 日 1 回 SOMAVERT10mg を皮下投与するように指導する。  血清 IGF-I 濃度を正常化するために用量を調整する（IGF- I 血清中濃度を 4～6 週間ごとに測定する）。投与量は、成長ホルモン（GH）濃度又は先端巨大症の徴候及び症状に基づいてはならない。IGF- I 血清中濃度が正常範囲内であるにもかかわらず、依然として症状が見られる場合に、SOMAVERT の投与量を増量する有益性について不明である。  ・ IGF- I 血清中濃度が正常範囲より高い場合には、4～6 週間ごとに 5mg ずつ増量する。 ・ IGF- I 血清中濃度が正常範囲より低い場合には、4～6 週間ごとに 5mg ずつ減量する。 ・ 複数回での Somavert 投与を単回投与に変更した場合も、IGF-I 濃度をモニタリングするべきである。  推奨される用法・用量は、10～30mg を 1 日 1 回皮下投与、最高投与量は 30mg を 1 日 1 回皮下投与である。
改訂年月	2016 年 4 月

国名	欧州
会社名	ファイザー社
販売名	SOMAVERT10mg 粉末及び注射用溶解用液 SOMAVERT15mg 粉末及び注射用溶解用液 SOMAVERT20mg 粉末及び注射用溶解用液 SOMAVERT25mg 粉末及び注射用溶解用液 SOMAVERT30mg 粉末及び注射用溶解用液
剤型 含量	注射剤 10mg、15mg、20mg、25mg、30mg（ペグビソマントとして）
承認 年月日	2002年11月13日
効能 効果	先端巨大症で、外科的処置及び／又は放射線療法の効果が不十分であった患者、あるいはソマトスタチン類似薬による適切な治療を行っても IGF-I 濃度が正常化しなかった患者もしくはこのような治療に耐えられなかった患者の治療に適応となる。
用法 用量	<p>先端巨大症治療の経験を有する医師の監視下で治療を開始すること。</p> <p>初回用量 80mg を医師の監視下で皮下投与する。翌日以降、SOMAVERT10mg を注射用水 1ml で溶解して、1日1回皮下投与する。</p> <p>IGF-I 血清中濃度に基づいて用量を調整する。IGF-I 血清中濃度を 4～6 週間ごとに測定し、IGF-I 血清中濃度を年齢別正常範囲内に維持し、最適な治療効果を持続させるために、5mg/日ずつ用量調整を行う。</p> <p>最大投与量は 30mg/日を超えないこと。</p> <p>投与量を変更するにあたり SOMAVERT10mg、SOMAVERT15mg、SOMAVERT20mg、SOMAVERT25mg 及び SOMAVERT30mg の 5 製剤がある。</p> <p>小児 0～17 歳小児患者に対する SOMAVERT の安全性及び有効性は確立していない。データは得られていない。</p> <p>高齢者 用量調整の必要はない。</p> <p>肝又は腎機能障害患者 腎又は肝機能障害患者に対する SOMAVERT の安全性及び有効性は確立していない。</p> <p><u>投与方法</u> ペグビソマントは、皮下投与すべきである。 脂肪肥大症を予防するために、注射部位を毎日変更すべきである。</p>
改訂年月	2016年10月

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリアの分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

##### 1) 妊婦

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ウサギを用いた初期胚発生に関する試験では、ペグビソマント 10mg (タンパク質部分) /kg/日投与群で着床後の吸収胚数の増加が認められたが、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験においては10mg (タンパク質部分) /kg/日までの投与量で催奇形性を示唆する所見は認められなかった。〕

##### 2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤の乳汁中への移行は不明である。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2016年4月)
オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2018年3月)

<参考：分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

C : RISK CANNOT BE RULED OUT

Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use 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) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

#### 【使用上の注意】「小児等への投与」

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(使用経験がない)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年4月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of SOMAVERT in pediatric patients have not been established.
欧州の添付文書 (2016年10月)	Paediatric population The safety and efficacy of SOMAVERT in children aged 0 to 17 years have not been established. No data are available.

### XIII. 備考

その他の関連資料

〈参考〉日本人血中 IGF-I 濃度基準範囲（「第一」キット）<sup>45)</sup>

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203

〈参考〉日本人血中 IGF-I 濃度基準範囲（「第一」キット）<sup>45)</sup>（つづき）

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

**製造販売**

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

