

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/日に増量可能とされ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ったが、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顕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する。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30 mgを上限として、5 mgずつ漸増でき、本剤30 mg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増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3.5 ng/mL（日本人患者集団の最低値）として、用量を25 mgから最大用量30 mgまで増量した時、血清中未変化体のトラフ濃度は48.2 µg/mLから99.5 µg/mLと2.1倍上昇し、平均年齢（50歳）及び平均GH濃度（20.6 ng/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30 mg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ことが多いことから、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

現したことを示す徴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

妊婦に関しては、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。

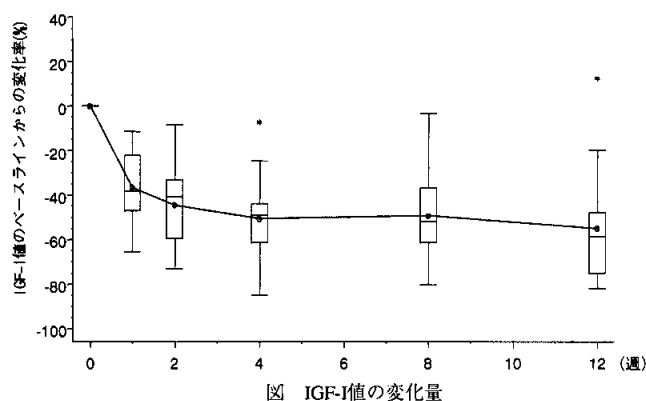
以上の成績から申請者は、本剤 1.5 mg/kg までの単回皮下投与において、忍容性は良好であることが示されたと説明した。

2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験(P3 製剤)(追ト-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)。



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、抗体の力価はいずれも低く（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>）

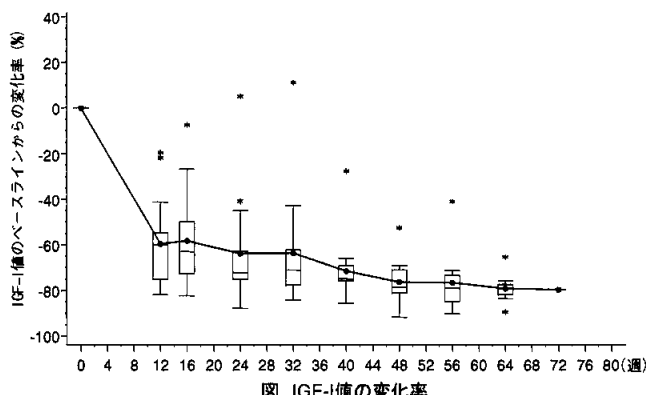
A6291009 試験（以下 1009 試験）で本剤を 1 回でも投与され、治験責任医師により本試験への移行に問題がないと判断された患者（目標症例数 15 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照継続投与試験が実施された。用法・用量は、本試験移行後 4 週間は 1009 試験で選択された本剤 10 mg/日又は 15 mg/日を引き続き投与し、4 週以降から IGF-I 値が性別・年齢別基準値内に収まるよう 10 mg/日～30 mg/日の範囲で 8 週ごとに 5 mg ずつ増減可能とされ、患者自身（自己注射）又は補助者により投与された。なお、投与期間は本剤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

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は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 ± 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 ± 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増加及び眼痛

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する旨を説明した。

2. 海外における主な臨床試験成績

1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（トー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 $-4.0 \pm 16.81\%$ 、10 mg 群 $-26.7 \pm 27.86\%$ 、15 mg 群 $-48.3 \pm 26.41\%$ 及び 20 mg 群 $-62.5 \pm 21.33\%$ 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 $p=0.0001$ 、閉手順による〔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、抗体力価はいずれも低く (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(投与の中断) 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 \pm 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 \pm 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 カ月後に膵がんにより、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、HbA_{1c} 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(追参トー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 $7.15 \mu\text{g/mL}$ であり、P3 製剤へ変更後は $7.27 \sim 8.79 \mu\text{g/mL}$ 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 30 mg/週、80 mg/週及びプラセボを 6 週間投与、SEN-3613 では初回 30 mg/週投与後、80 mg/週まで 10 mg ずつ増量し 12 週間以上投与、SEN-3614 では初回 80 mg/日投与後、10 mg/日群、15 mg/日群、20 mg/日群及びプラセボ群で 12 週間投与、SEN-3613A では初回 80 mg/日投与後、5~40 mg/日で平均 84.7 週投与、SEN-3615 では初回 80 mg/日投与後、5~40 mg/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 80 mg 投与するところを誤って 1 日 80 mg 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、膵がん、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。

30 mg/日を超えて投与（35～40 mg/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上の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的位置づけについて、「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ブロモクリプチン、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、メシル酸ブ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無い利点を有するが、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改変した誘導体であり、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られる。

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られる。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、本剤は薬物療法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られる。

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 80mg 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れなかったことから、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、米国の情報を踏まえ、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

—: 15 mg へ増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 への増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

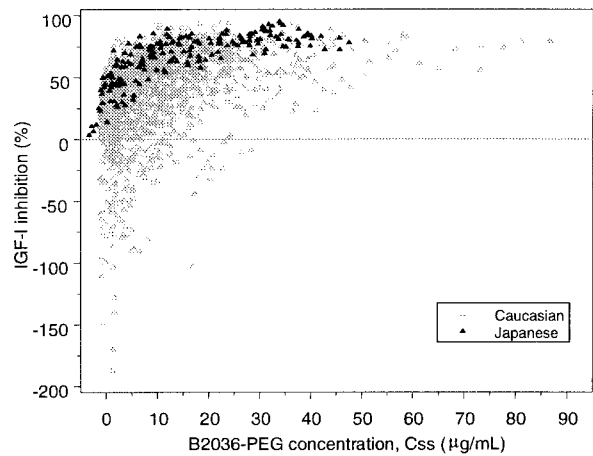


図 トラフ濃度と IGF-I 低下率の関係

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、さらなる増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 まで増量することで、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、増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/日まで増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られる。

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

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ているが、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