

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

表 血清中 IGF-I 値と基準範囲内症例数の推移

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

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

4) 投与中止・休薬基準について

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

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

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

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

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

3. 有効性について

1) 主要評価項目の妥当性について

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

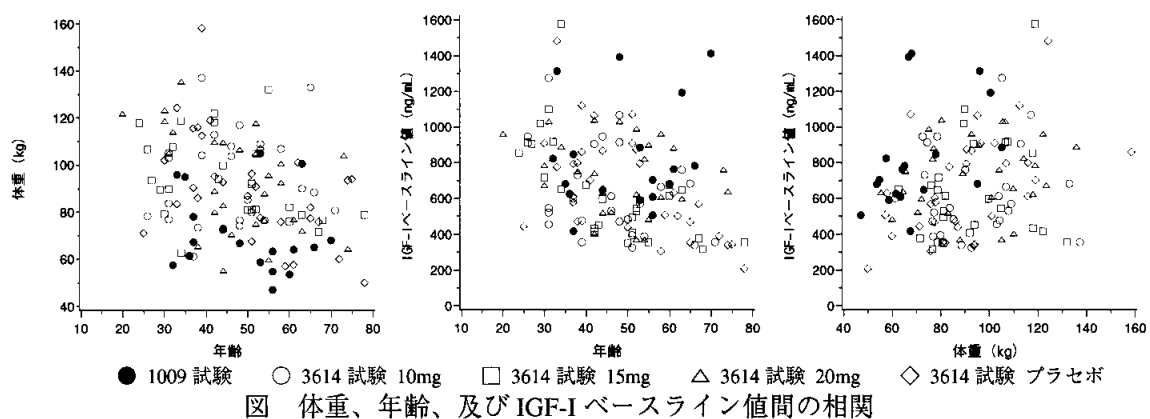
申請者は以下のように回答した。先端巨大症患者の予後を改善し、死亡率を一般人口の平均レベルまで引き下げるためには、血清中 IGF-I 値の正常化を維持することが重要と考える。また、本剤は GH 受容体に結合することにより GH の作用を遮断するため、腫瘍の性質にかかわらず、適切な用量を投与した場合、理論的にはすべての患者で IGF-I 値が正常化すると考えられる。しかしながら、国内臨床試験（1009 試験）の試験期間は本剤投与開始後 12 週間と限られており、さらに投与量は 10 mg 又は 15 mg としたことから、短期間の臨床試験において血清 IGF-I 低下がある程度確認できれば、最終的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

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

2) 国内外の IGF-I 正常化率の相違について

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

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



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

表 IGF-I ベースライン値別 IGF-I 正常化率

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

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

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

4. 安全性について

1) 肝機能検査値異常について

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

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

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

表 肝機能検査値異常で中止に至った症例の中止時検査値一覧

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

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

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

2) 脳腫瘍について

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

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

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

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

3) 高脂血症について

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

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

機構は申請者の回答を了承した。

4) 抗 GH 抗体について

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

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

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

5. 自己注射について

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

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

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

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

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

Ⅳ. 機構の総合評価

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

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

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

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

審査報告 (2)

平成 18 年 11 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ソマバート皮下注用 10mg、同 15mg、同 20mg
[一 般 名]	ペグピソマント（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ファルマシア株式会社（現 ファイザー株式会社）
[申請年月日]	平成 14 年 12 月 24 日

II. 審査内容

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

1. 対象患者について

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

効能・効果は以下のとおり改められ、機構は、これを了承した。

変更前

【申請時効能・効果】

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

変更後

【効能・効果】

下記疾患における IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

2. 投与を中止する場合の判断について

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

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

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

機構は以上の回答を了承した。

3. 自己注射について

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

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

機構は、回答を了承した。

4. 製造販売後調査等について

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

いて検討するよう申請者に求めた。

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

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

Ⅲ. 総合評価

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

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

【効能・効果】 下記疾患における IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善

先端巨大症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

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

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

審査報告書 (2)

平成 18 年 12 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ソマバート皮下注用 10mg、同 15mg、同 20mg
[一 般 名] ペグビソマント (遺伝子組換え)
[申 請 年 月 日] 平成 14 年 12 月 24 日
[申 請 者] ファルマシア株式会社 (現 ファイザー株式会社)

[審 査 結 果]

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