

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

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

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

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

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

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

3. 生殖発生毒性試験

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

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

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

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

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

4. 遺伝毒性試験

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

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

5. がん原性試験

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

6. 局所刺激性試験

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

7. 抗原性試験

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

<審査の概略>

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

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

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

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

ホ. 薬理作用に関する資料

<提出された資料の概略>

1. 効力を裏付ける薬理試験

1) 作用機序

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

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

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

(1) GH と GH 受容体の結合様式

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

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

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

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

(3) PEG 化による血中半減期の延長

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

2) IGF-I 低下作用

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

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

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

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

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

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

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

2. 一般薬理試験

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

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

系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる旨が説明された。

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

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

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

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

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

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

<審査の概略>

1. 性差について

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

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

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

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

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

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

1. 非臨床薬物動態試験成績

1) 吸収

(1) 単回投与

① マウスにおける試験成績（ホー7）

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

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

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

② ラットにおける試験成績 (ヘー1)

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

③ サルにおける試験成績 (ホー5)

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

(2) 反復投与

① ラットにおける試験成績 (ヘー1)

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

2) 分布 (へ-2)

(1) 臓器・組織内濃度

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

(2) 全身オートラジオグラフィー

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

(3) 胎盤及び胎児への移行性

B2036-PEG の胎盤及び胎児への移行性に関する試験は実施していない。

3) 代謝

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

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

4) 排泄 (へー2)

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

本薬の乳汁排泄試験は実施していない。

2. 臨床薬物動態試験成績

1) 健康成人における検討

(1) 日本人における成績 (ト-9: SEN-3624 試験)

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

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

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

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

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

2) 患者における検討

(1) 外国人における成績

① 単回皮下投与 (ト-3: SEN-3602 試験)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

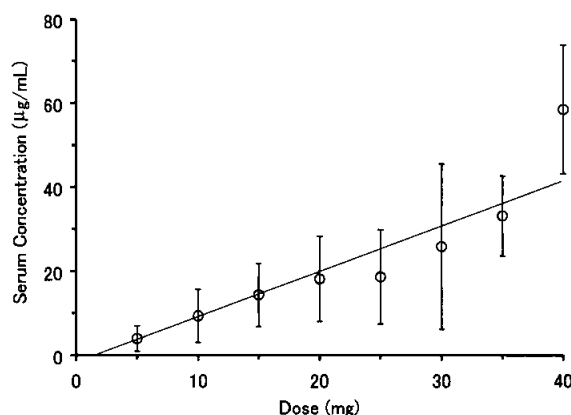


図 本剤 5~40 mg/日を反復 (1 日 1 回) 投与した後の血清中未変化体濃度 (平均値±標準偏差及び近似直線: SEN-3613A 及び SEN-3615 試験の併合解析)

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

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