

# 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

SOMAVERT<sup>®</sup> for s. c. Injection 10mg, 15mg, 20mg  
注射用ペグビソマント (遺伝子組換え)

貯法: 2~8℃  
使用期限: 最終年月を外箱等に記載

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	10 mg	15 mg	20 mg
承認番号	21900AMY00004	21900AMY00005	21900AMY00006
薬価取載	2007年3月		
販売開始	2007年6月		
※※再審査結果	2017年12月		
国際誕生	2002年11月		

## 【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

## 【組成・性状】

### 1. 組成

1 パイアル中:

販売名 成分	ソマバート皮下注用 10 mg	ソマバート皮下注用 15 mg	ソマバート皮下注用 20 mg
有効成分	ペグビソマント (遺伝子組換え) 10 mg (タンパク質部分)	ペグビソマント (遺伝子組換え) 15 mg (タンパク質部分)	ペグビソマント (遺伝子組換え) 20 mg (タンパク質部分)
添加物	グリシン 1.36 mg D-マンニトール 36.0 mg 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		

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 (「包装」の項参照)。用時、日局注射用水を1mL加えて溶解すること (「適用上の注意」の項参照)。

### 2. 性状

本剤は白色~微灰白色の塊状をした粉末である。添付溶解液で溶解した注射液は、無色~微黄緑黄色澄明又はわずかに乳濁し、その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)

## 【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40 mg (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10 mg (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30 mg (タンパク質部分) を上限として、5 mg (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か月以上投与しても、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。

## 【使用上の注意】

### 1. 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

### 2. 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カ月に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。

### 3. 相互作用

#### 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。

### ※※4. 副作用

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）。

	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	
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		痒痒症、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、乳房腫瘍、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。

## 5. 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。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦<sup>2,3)</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10 mg（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10 mg（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。〕

## 7. 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）。

## 8. 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〕

## 9. 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80 mg（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。

## 10. 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

用時、本剤のバイアルに添付の注射用水を1 mL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（1 mL）を全てシリンジに吸い上げること。

### (3) 投与時

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。

## 11. 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ても、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〕

## 【薬物動態】

### 1. 血清中濃度（健康成人）（外国人及び日本人データ）<sup>4-6)</sup>

健康成人（外国人）にペグビソマント20 mg（タンパク質部分）を単回皮下投与後49時間にC<sub>max</sub>（1.39 μg/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。

日本人及び外国人の健康成人にペグビソマント1 mg（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<sub>max</sub>が9.01 ± 1.43及び8.98 ± 2.19 μg/mL、T<sub>max</sub>が76及び60時間、AUCが1,910 ± 410及び1,510 ± 550 μg・h/mLであり、同様の値を示した。

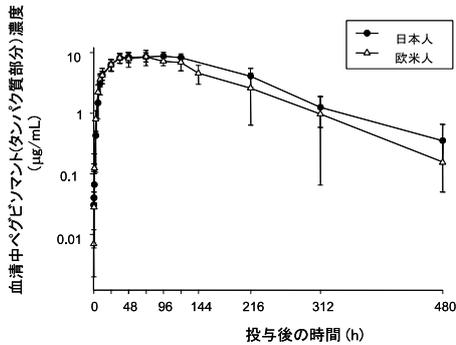


図 健康成人（日本人及び外国人）にペグビソマント 1 mg（タンパク質部分）/kgを単回皮下投与後の血清中ペグビソマント（タンパク質部分）濃度推移

2. 排泄（健康成人）（外国人データ）<sup>6)</sup>

健康成人（外国人）にペグビソマント 20 mg（タンパク質部分）を単回皮下投与後の未変化体（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. 反復投与後定常状態での血清中ペグビソマント及びIGF-I濃度（外国人及び日本人データ）<sup>7,8)</sup>

外国人先端巨大症患者にペグビソマント 10、15又は20 mg（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。

【参考】<sup>9)</sup>

分布

雌雄ラットに [<sup>125</sup>I] ペグビソマント 3 mg（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ーの結果より、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。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

(1)連日投与試験<sup>10)</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 40 mg（タンパク質部分）、2日目から投与 8週後まで 10 mg（タンパク質部分）を連日投与し、18例中 11例は 9週目から 15 mg（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±24.72%（平均変化率±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。

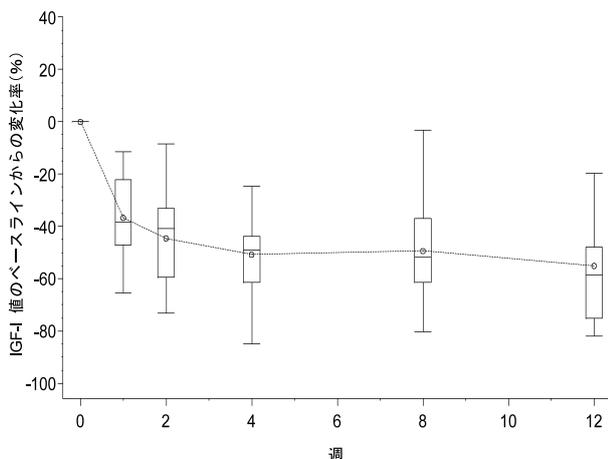


図 IGF-I 値のベースラインからの変化率 (%) の推移

(2)長期投与試験<sup>11)</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名）に対し、1日量 30 mg（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±31.19%（平均変化率±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。

2. 海外臨床試験

(1)連日投与二重盲検試験<sup>1)</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 20 mg（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 10 mg 群 54%（14例/26例）、15 mg 群 81%（21例/26例）、20 mg 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 20 mg 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 20 mg 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 20 mg すべての群でプラセボ群に比し有意に改善した。

(2)長期投与試験<sup>12,13)</sup>

先端巨大症患者を対象とした 1日量 40 mg（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、40 mg（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、35 mg 及び 40 mg（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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用<sup>14-19)</sup>

本剤を皮下投与したアカゲザル、ウサギ及びマウスにおいて血清中 IGF-I 濃度を低下させたが、その作用はマウスでは他の動物種に比して弱かった。

2. 作用機序<sup>20-22)</sup>

本剤は *in vitro* で成長ホルモン（GH）受容体に結合し、GHの結合を阻害することによって GH 受容体の二量体化に伴うシグナル伝達を抑制する。本剤のヒト、アカゲザル及びウサギの GH 受容体に対する結合能は同程度であるが、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弱い。本剤の GH 受容体に対する結合は選択的であり、プロラクチンを含む他の各種受容体には結合しない。この GH 作用の阻害によって、IGF-I 並びに GH 反応性のタンパクである IGFBP-3 及び酸不安定性サブユニット（ALS）の血清中濃度が低下する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペグビソマント（遺伝子組換え）

Pegvisomant（Genetical Recombination）

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（C<sub>980</sub>H<sub>1515</sub>N<sub>230</sub>O<sub>303</sub>S<sub>7</sub>；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 箇所に平均約 5 分子の直鎖ポリエチレングリコール（平均分子量：約 5000）がアミド結合した修飾タンパク質（分子量：約 47,000）

【包装】

- ソマバート皮下注用 10 mg：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 15 mg：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 20 mg：1 バイアル  
（溶解液 日局 注射用水 20mL 添付）

## 【主要文献】

- 1) 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) 社内資料：ウサギにおける初期胚発生に関する試験 [L20061116003]
- 3) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 [L20061116004]
- 4) 社内資料：第 I 相単回用量漸増試験 [L20061116005]
- 5) 社内資料：第 I 相臨床試験 - 単回投与試験 - [L20061116006]
- 6) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ及び薬物動態 [L20061116007]
- 7) 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]
- 8) 社内資料：Population Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of a growth hormone receptor antagonist, pegvisomant, in Japanese and western acromegaly patients [L20061116009]
- 9) 社内資料：放射性標識体投与時の組織内分布及び排泄 [L20061116010]
- 10) 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]
- 11) 社内資料：長期投与試験 [L20061116012]
- 12) 社内資料：オープン・延長試験 [L20061116014]
- 13) 社内資料：オープン試験 [L20061116015]

- 14) 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]
- 15) 社内資料：アカゲザルにおける薬物動態及び薬効薬理 [L20061116017]
- 16) 社内資料：ウサギにおける皮膚刺激性試験 [L20061116018]
- 17) 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]
- 18) 社内資料：マウスにおける薬物動態及び薬効薬理 [L20061116020]
- 19) 社内資料：A Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Growth Hormone Antagonists in Mice [L20061116022]
- 20) 社内資料：肝臓成長ホルモン受容体へのB2036-PEGの結合 [L20061116023]
- 21) Goffin, V. et al. : Endocrinology 140 (8) : 3853, 1999 [L49990075312]
- 22) 社内資料：Evaluation of binding activity of B2036-PEG [L20061116024]

## 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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  
東京都渋谷区代々木3-22-7