

衛研発 第 3667 号
平成 13 年 10 月 23 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名	ジェノトロピン 1.3mg、ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピンカビクイック 0.7mg、ジェノトロピンカビクイック 1.0mg、ジェノトロピンカビクイック 1.3mg
一般名	ソマトロピン（遺伝子組換え）
申請者名	ファルマシア・アップジョン株式会社（現 ファルマシア株式会社）
申請年月日	平成 12 年 9 月 28 日
薬効分類名	241（脳下垂体ホルモン剤）
申請区分	新効能医薬品 1 - （4）
化学構造式	
分子式	$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量	22,125.07
構造式	別紙の通り
化学名	
（日本名）	ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
（英名）	growth hormone human (genetical recombination)
特記事項	医薬品輸入承認事項一部変更承認申請、希少疾病用医薬品
審査担当部	審査第一部

別紙

NH ₂ -	Phe	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Asp
Asn	Ala	Met	Leu	Arg	Ala	His	Arg	Leu	His	Gln	Leu
Ala	Phe	Asp	Thr	Tyr	Gln	Glu	Phe	Glu	Glu	Ala	Tyr
Ile	Pro	Lys	Glu	Gln	Lys	Tyr	Ser	Phe	Leu	Gln	Asn
Pro	Gln	Thr	Ser	Leu	Cys	Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Pro
Thr	Pro	Ser	Asn	Arg	Glu	Glu	Thr	Gln	Gln	Lys	Ser
Asn	Leu	Glu	Leu	Leu	Arg	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Ile
Gln	Ser	Trp	Leu	Glu	Pro	Val	Gln	Phe	Leu	Arg	Ser
Val	Phe	Ala	Asn	Ser	Leu	Val	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asp
Ser	Asn	Val	Tyr	Asp	Leu	Leu	Lys	Asp	Leu	Glu	Glu
Gly	Ile	Gln	Thr	Leu	Met	Gly	Arg	Leu	Glu	Asp	Gly
Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Gln	Ile	Phe	Lys	Gln	Thr	Tyr
Ser	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ser	His	Asn	Asp	Asp	Ala
Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	Phe	Arg
Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Arg	Ile
Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe-COOH

審査結果

平成 13 年 10 月 23 日作成

販売名 ジェノトロピン 1.3mg、ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピンカビクイック 0.7mg、ジェノトロピンカビクイック 1.0mg、ジェノトロピンカビクイック 1.3mg

一般名 ソマトロピン（遺伝子組換え）

申請者名 ファルマシア・アップジョン株式会社（現 ファルマシア株式会社）

申請年月日 平成 12 年 9 月 28 日

審査結果 有効性について

ドイツにおける第Ⅰ相試験及びスウェーデンにおける第Ⅱ相試験において、主要評価項目である成長速度は、治療群で有意に増加していたことから、本薬の「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長」に対する有効性は認められた。

安全性について

一般的に成長ホルモンが糖尿病の発症及び悪化に影響を及ぼすこと、また、プラダーウィリー症候群の患児では高率に糖尿病を発症することが知られている。糖尿病を発症した場合は本薬の投与は禁忌であり、本薬投与中は糖尿病の発症などをより注意深く観察することを添付文書中に記載した。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増

	量することができる。
プラダーウィリー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.245mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。（ジェノトロピン 5.3mg のみ）

下線部今回追加

審査報告（１）

平成 13 年 7 月 23 日作成

1. 申請品目

- [販売名] ジェノトロピン 1.3mg、ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピンカビクイック 0.7mg、ジェノトロピンカビクイック 1.0mg、ジェノトロピンカビクイック 1.3mg
- [一般名] ソマトロピン（遺伝子組換え）
- [申請年月日] 平成 12 年 9 月 28 日
- [申請者] ファルマシア・アップジョン
- [申請時の効能・効果]
- ・ 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
 - ・ 成長ホルモン分泌不全を示す骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
 - ・ 骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長
 - ・ 骨端線閉鎖を伴わないブラダーウィリー症候群における低身長及び体組成異常
- （下線部今回追加）
- [申請時の用法・用量]
- ・ 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
 - ・ 成長ホルモン分泌不全を示す骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
- 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として、0.175 mg を 2 ～ 4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6 ～ 7 回に分けて皮下に注射する。
- なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。（ジェノトロピン 5.3mg のみ）
- ・ 骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長
- 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として、0.175 mg を 6 ～ 7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。
- なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。（ジェノトロピン 5.3mg のみ）
- ・ 骨端線閉鎖を伴わないブラダーウィリー症候群における

低身長及び体組成異常

通常 1 日に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.033mg を皮下注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。（ジェノトロピン 5.3mg のみ）

[特記事項]

医薬品輸入承認事項一部変更承認申請、希少疾病用医薬品

2. 提出された資料及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

プラダーウィリー症候群（PWS）は父由来の第 15 番染色体（15q11-q13）の欠失または母方片親性ダイソミーを主とする遺伝子異常に伴う疾患である。その病態としては、乳児期以降の肥満、幼児期からの低身長、体組成異常等が認められる。PWS の治療としては、食事療法、運動療法、性ホルモン補充療法、成長ホルモン療法の 4 療法を骨格とされている。近年、遺伝子診断技術の進歩に伴い PWS の診断が乳児期早期に可能となり、肥満発現前より食事療法が開始され、肥満のない PWS 患者もみられるようになっている。その一方で、食事療法、さらに通常食事療法と併用される運動療法は患者に対して厳格な制限を強いるために、これらの療法を完全に行うことは難しいのが実状である。成長ホルモン（GH）は成長促進作用を有するだけでなく、蛋白代謝、脂質代謝に対して直接作用し、体脂肪減少や体組成改善の効果が期待されることから、食事等の制限を緩和できる治療法として成長ホルモン療法が求められてきている。

本薬はヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤であり、既に本邦において「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」等の効能で承認されている。今般「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長及び体組成異常」の効能追加のための承認事項一部変更申請が提出されたものである。

なお、本薬は 2000 年 6 月に「プラダーウィリー症候群における体組成異常の改善」の効能について希少疾病用医薬品の指定を受けている。また、米国においては 2000 年 6 月に「プラダーウィリー症候群による成長障害を有する患児に対する長期治療」として、EU においては 2000 年 7 月に「プラダーウィリー症候群の成長及び体組成の改善」として既に承認されている。

本薬については、以下の効能・効果、用法・用量の追加が平成 13 年 2 月 27 日一部変更承認されている。

・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回

に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。(ジェノトロピン 5.3mg のみ)

ト．臨床試験成績に関する資料

提出された臨床試験結果の概略

申請資料に含まれた臨床試験は、日本人及び白人の薬物動態を検討した第 相臨床試験が1試験、海外で実施された第 / 相臨床試験が2試験で、計3試験である。このうち、第 / 相臨床試験は、いずれも当初は承認申請を目的としたものではなく、各試験の実施責任医師により、本薬の PWS に対する効果を検討する目的で実施された。このため、両試験は必ずしもすべてが現行の「臨床試験の実施に関する基準」(1997年 ICH-GCP) に準拠してはいなかったが、申請者は、これらの試験の詳細を検討した結果、これらの試験を評価資料として使用可能と判断し、米国及び EU において承認申請を行い、承認されている。

平成 12 年 3 月 15 日付で定量法が国際単位から mg 表示へと切り替えられた (1IU = 0.33mg)。本申請では、切り替え前の臨床試験を使用しているため、投与量は IU 表示されている。

第 相試験

日本人と白人の健常成人各 24 例に、本薬 3 用量 (0.06、0.12 及び 0.24IU/kg) が 1 週間以上の休薬期をおいてそれぞれ単回投与され、AUC を中心とした薬物動態パラメータの比較が行われた。GH 血中濃度は AutoDELFI A 法により、IGF-I 血清中濃度はラジオイムノアッセイ法により、それぞれ測定された。

日本人被験者と白人被験者の背景の比較では、白人被験者で体重がやや大きかったが、ほぼ同じと考えられた。AUC_{0-t} (mIU・h/L) は、0.06IU/kg 投与では日本人で 181 ± 50、白人で 179 ± 59、0.12IU/kg 投与では日本人で 434 ± 70、白人で 449 ± 129、0.24IU/kg 投与では日本人で 1011 ± 200、白人で 1121 ± 279 であった。また、AUC_{0-∞} (mIU・h/L) は、0.06IU/kg 投与では日本人で 188 ± 57、白人で 186 ± 61、0.12IU/kg 投与では日本人で 440 ± 70、白人で 454 ± 131、0.24IU/kg 投与では日本人で 1004 ± 185、白人で 1153 ± 259 であった。対数変換した後の GH 血清中濃度の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-∞} における日本人と白人の比の 90%信頼区間は、0.06IU/kg の AUC_{0-∞} を除き、全て 0.8～1.25 の範囲内であった。0.06IU/kg の AUC_{0-∞} については、上限が 1.279 と 1.25 を上回ったものの、本質的な差はないものと思われた。一方、C_{max} (mIU/L) は、0.06IU/kg 投与では日本人で 19.4 ± 8.3、白人で 33.0 ± 15.8、0.12IU/kg 投与では日本人で 41.6 ± 10.9、白人で 70.6 ± 36.9、0.24IU/kg 投与では日本人で 97.7 ± 44.3、白人で 163.2 ± 82.9 であった。すなわち、C_{max} の両人種間の比較では同等性基準から外れる結果であり、比率は約 0.6 と日本人が白人よりも低値を示し

た。しかし、GH は内因性ホルモンであり、その分泌は間歇的であることから、Cmax の値は生理的分泌に大きく影響を受ける可能性がある。従って、AUCの方がGHの体内動態をよりの確に評価しえると判断され、両人種間の本薬の薬物動態は類似していると判断された。投与量とIGF-I血清中濃度のAUC_{0-t}との関係では、投与量が0.06IU/kgから0.12IU/kgに2倍増加すると、AUCは日本人で1.1倍、白人で1.2倍増加した。さらに用量が0.06IU/kgから0.24IU/kgに4倍増加すると、AUCは日本人で1.3倍、白人で1.8倍増加した。このことより、本薬0.06~0.24IU/kgの投与量の範囲において、IGF-IのAUCは大きく変化しないと推測された。

安全性については、本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。日本人被験者においては、有害事象は認められなかった。白人被験者においては、24例中14例、35件(中等度:4件、軽度:31件)の有害事象が発現した。主な内容は、味覚倒錯(14件)、不安(4件)などであった。白人の1症例は0.24IU/kg投与の投与期1終了後に咽頭炎の有害事象のため脱落した。臨床検査値及びバイタルサインについては、両人種ともに特に臨床問題となるものは認められなかったとされた。

以上より、日本人と白人間で本薬の薬物動態は類似していると判断された。

第 / 相試験

1) ドイツにおける第 / 相試験

染色体検査によりPWSと診断された思春期前のPWS低身長(PWS成長曲線から予測した最終身長が男子で169cm未満、女子で156cm未満)患者に対し、二群間並行オープン無作為化試験が実施された。治療群は本薬0.15IU/kg/日を2年間皮下投与され、コントロール群は最初の1年をコントロール期間として無治療で観察され、次の1年間を治療期間として本薬0.15IU/kg/日を皮下投与された。エントリー症例19例は治療群10例とコントロール群9例に割り付けられた。治療群のうち、開始時より来院しなかった2例が脱落し、残る8例が2年間の投与を完了した。うち1例は有害事象により投与量が変更されたため、有効性評価対象から除外された。コントロール群は全員が2年間投与を完了した。

主要評価項目である開始1年目の成長速度は、治療群が 10.7 ± 2.3 cm/年、コントロール群が 4.3 ± 1.5 cm/年で、治療群で有意に増加していた(Wilcoxon順位和検定: $p=0.001$)。開始2年目の成長速度は、治療群が 7.3 ± 2.1 cm/年、コントロール群が 11.0 ± 3.1 cm/年で、コントロール群ではコントロール期間に比べ2倍以上の増加が認められた。身長SDS(標準偏差スコア)の変化量は、1年目では治療群で 1.19 ± 0.54 、コントロール群で -0.11 ± 0.35 、2年目では治療群で 0.37 ± 0.51 、コントロール群で 1.15 ± 0.62 で、1年目の身長SDSの変化量はコントロール群に比べ治療群で有意に増加していた(Wilcoxon順位和検定: $p=0.0015$)。骨年齢の検討では、試験開始2年後の時点で、暦年齢を超えることはなかった。

体組成関連因子として体重、BMI(肥満指数[=体重(kg)/身長(m)²])、ウェストヒップ比、皮下脂肪厚などが検討された。体重は両群とも試験期間を通して体重の増加が認めら

れたが、体重の変化量については両群間で有意差はみられなかった。BMI については、開始 1 年目の BMI 変化量は治療群が -0.45 ± 2.6 、コントロール群が 0.95 ± 1.6 で、両群間に有意差はなかった (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.0567$)。ウェストヒップ比は、開始 1 年目の変化率が治療群で -0.03 ± 0.04 に対しコントロール群で 0.02 ± 0.06 と、治療群で有意に低かった (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.0111$)。

IGF-I 及び IGFBP-3 の検討では、開始 1 年目の平均 IGF-I 及び平均 IGFBP-3 が、治療群でそれぞれ 377.1ng/mL 及び 4.8mg/L 、コントロール群で 98.3ng/mL 及び 2.8mg/L で、両項目とも治療群で有意に増加していた (Wilcoxon 順位和検定、IGF-I: $p=0.0015$ 、IGFBP-3: $p=0.0015$)。また、参考として検討した Rohrer 指数の開始 1 年目の変化率は、治療群で -18.79 ± 17.68 、コントロール群で 1.06 ± 10.17 で、治療群で有意に低下した (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.0115$)。

安全性の検討では、重篤な有害事象は 5 例 5 件に発現した。その内訳は、外科的処置、背部痛 (2 例 2 件)、頭蓋内圧亢進及び骨折で、背部痛 2 件と頭蓋内圧亢進は治験薬との因果関係が否定されず、投与量の減量により軽快した。また、投与開始時からの合併症である側彎症の悪化による背 (部) 痛が 2 件報告され、本薬投与による急激な成長促進効果によるものと考えられた。治験期間中の臨床検査項目の変動については、特異的な傾向はないと考えられた。

以上より、PWS の低身長患者に対する本薬の 0.15IU/kg/日 投与の有効性及び安全性が確認できたとされた。

2) スウェーデンにおける第 / 相試験

臨床症状より PWS と診断され、治験調整医師により確認を受けた 3-12 歳の PWS 低身長 (PWS 成長曲線から予測した最終身長が男子で 165cm 未満、女子で 154cm 未満) 患者に対し、二群間並行オープン無作為化試験が実施された。A 群は本薬 0.1IU/kg/日 を 2 年間皮下投与され、B 群は最初の 1 年をコントロール期間として無投与で観察され、次の 1 年を治療期間として本薬 0.2IU/kg/日 を皮下投与された。エントリー症例 30 例のうち重症側彎症のため本薬が投与されなかった 1 例を除く 29 例が A 群 15 例と B 群 14 例に割り付けられた。B 群のうち、染色体検査の結果 PWS でないと判定された 2 例が、1 例は 1 年後に判定されたため除外、残る 1 例は 2 年後に判定されたため、有効性評価から除外された。A 群は全員が 2 年間投与を完了した。

主要評価項目は低身長の改善とされた。開始 1 年目の成長速度は、A 群が $11.65 \pm 2.27\text{cm/年}$ 、B 群が $4.96 \pm 1.24\text{cm/年}$ で、A 群で有意に増加していた (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.0001$)。開始 2 年目の成長速度は、A が $6.92 \pm 2.10\text{cm/年}$ 、B 群が $13.55 \pm 2.40\text{cm/年}$ で、B 群では A 群の 1 年目の結果を上回る成長速度を示した。身長 SDS の変化量は、1 年目では A 群で 1.13 ± 0.47 、B 群で -0.13 ± 0.27 、2 年目では A 群で 0.20 ± 0.40 、B 群で 1.56 ± 0.55 で、1 年目の身長 SDS の変化量はコントロール群に比べ治療群で有意に増加していた (Wilcoxon

順位和検定： $p=0.0001$ ）。骨年齢変化量の検討では、A群とB群で、さらにA群の1年目と2年目で差はなかった。0.1IU/kg/日（A群の試験開始1年目）と0.2IU/kg/日（B群の試験開始1年目～2年目）の成長促進効果の比較では、0.2IU/kg/日投与群の身長 SDS 変化量は0.1IU/kg/日投与群に比べて有意に増加していた（Wilcoxon 順位和検定： $p=0.0246$ ）。骨年齢の変化量については、両群間で有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定： $p=0.1368$ ）。

体組成関連因子の検討では、投与開始1年目の体重増加について、両群間で有意差はみられなかった。BMIについては、開始1年目のBMI変化量はA群が -1.26 ± 1.40 、B群が 1.14 ± 1.52 で、A群で有意に減少した（Wilcoxon 順位和検定： $p=0.0002$ ）。その他、除脂肪体重、全身水分量、体脂肪量などが検討された。

IGF-Iの検討では、治験開始から1年後のIGF-Iの推移を症例ごとにプロットすると、1年後では明らかにIGF-Iが上昇し、未治療の1年後では変化はみられなかった。また、参考的に検討したRohrer指数の開始1年目の変化率は、A群で -27.07 ± 12.39 、B群で 3.08 ± 13.97 で、治療群で有意に低下した（Wilcoxon 順位和検定： $p < 0.0001$ ）。

安全性の検討では、重篤な有害事象は2件報告された。1件は「不慮の事故」でブランコから落下し、一時意識を失い、その日1日言語障害を来したが、後遺症が残ることなく回復したもので、本薬との因果関係はなしと判定された。残る1件は、「関節脱臼」で、入院の上整復処置を受け、後遺症が残ることなく回復したもので、本薬との因果関係はなしと判定された。有害事象のうち副作用と判定されたのは、53件中8件（5例）で、攻撃性（1例2件）毛髪脱落、関節痛、浮腫（2例2件）体重増加及び下肢不安症であった。臨床検査値の検討では、報告された異常値のうち、臨床的に問題があると判定されたものはなく、インスリン（増加）を除き変動に一定の傾向がみられたものはなかった。血中グルコースおよびHbA1cには本薬投与に起因すると考えられた異常変動はみられなかった。

以上より、PWSの低身長患者に対する本薬の0.1IU/kg/日及び0.2IU/kg/日投与の有効性及び安全性が確認され、かつ0.2IU/kg/日投与は0.1IU/kg/日投与より効果的と考えたとされた。

その他の資料

1) GCP 遵守について

海外で実施された2試験は、PWSを専門とする医師からの要請に基づき計画され、試験開始前にそれぞれ治験調整医師の所属する治験実施施設において倫理委員会の承認を受けてから実施された。試験終了後、申請者は社内手順に基づくQA監査を実施し、資料の信頼性及びGCP逸脱事項について調査を行った。その結果、現在のGCP及び申請者の治験実施に関する標準操作手順書から一部逸脱していると考えられる事項について、陳述書を作成し、EU及びFDAに承認申請時に提出した。本邦における承認申請にあたっては、同様の陳述書が作成され、参考資料として提出された。

2) KIGS (国際市販後調査データベース)における PWS 患者の治療成績

年より申請者が実施している低身長患者に対する本薬投与の国際市販後調査データベースである KIGS の中の、PWS 患者についての治療成績が提出された。それによると、PWS 患者は 100 例登録されており、本薬の投与量は 0.55IU/kg/週前後であった。投与 3 年間では良好な成長促進効果がみられ、4 年間投与された 18 例においても同様な結果であったとされた。一方、投与期間中、BMI SDS の大きな変化はみられないとされた。安全性についても、主な有害事象は PWS に起因する疾患 (脊椎奇形、痙攣など) であった。また、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) がみられたが、GH 投与によるインスリン抵抗性の増大は既知のことであり、GH 投与中はインスリン値のモニタリングを行うべきであるとされた。

PWS に関するジェノトロピン海外データの利用可能性

1) 国内市販後調査における PWS 患者の治療成績

下垂体性小人症 (GHD) に対する本薬の国内市販後調査に含まれていた 19 例の日本人 PWS 患者が検討された。19 例中 18 例で、身長 SDS は投与開始時 - 3.33 ± 0.88 から投与 1 年後 - 2.95 ± 0.82 に、成長速度 SDS は投与開始時 - 1.25 ± 3.01 から投与 1 年後 3.33 ± 3.63 に変化し、良好な成長促進効果がみられたとされた。体組成では、BMI は投与開始時から投与 1 年後と、大きな変化はみられなかった。また、19 例について報告された有害事象は、尿糖、白血球減少、肺炎が各 1 件、計 3 件であった。このうち尿糖以外は因果関係はなしと判断された。

2) PWS の病態、診断法の比較

PWS の罹病率は、国内では 1/17482 (Japan Brain and Development 1995, 17, 324)、米国では 1/16062 (Am J Med Genet 1990, 37, 97-99) と報告されており、国内外で類似しているとされた。また、病態については国内外の成長身長曲線 (日本小児科学会雑誌 1999, 103, 2, J Pediatr 1998, 157, 634-642) の比較では類似しており、診断法も染色体検査による方法 (Am J Hum Genet 1996, S8, 1085-1088) で、国内外で違いはない。一方、内因性 GH 分泌及び IGF-I 産生までの生体反応、血中濃度は民族差があるとの報告はみられていない。また、外因性 GH を投与した際の IGF-I の反応は民族間で類似しているとされた

。

3) PWS 患者に対するジェノトロピンの治療用量

海外で実施された 2 試験より、本薬投与による PWS 患者の成長促進効果は投与量に依存すると考えられた。また、本薬 0.1 ~ 0.2IU/kg/日投与は PWS 患者の体組成異常の改善に有効であると考えられた。一方、安全性に関しては、PWS 患者は原疾患による脊柱変形の合

併の可能性が高いため、成長ホルモン投与による急激な成長促進により、脊柱変形の過度な進行が懸念されることから、定期的な観察が必要であるとされた。これら全ての結果及び考察より、PWS 患者に対する本薬の至適用量は 0.1IU/kg/日と判断された。また、PWS 患者に対する成長ホルモンの有効性に民族差があるとは考えにくいことから、本邦では臨床試験は行われていないものの、日本人においても海外で行われた臨床試験と同様の有効性及び安全性が得られるものと判断された。

審査センターでの審査の概要

審査センターでは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

審査センターは、PWS に対する標準的治療法及び成長ホルモン治療の位置付けについて尋ねた。申請者は、PWS の治療の骨格は、食事療法、運動療法、性ホルモン補充療法、成長ホルモン補充療法であるが、本症の根本的病因が不明である現状では、これらすべての治療法は根本的治療ではないが、肥満、体組成異常、低身長、性腺機能低下、筋力低下などが、患者の QOL を低下させているのは事実であると回答した。そして、肥満や体組成異常の病因の一つとして、遺伝的背景に加えて過食、運動嫌い等の関与は明らかで、その治療の基本として食事療法、運動療法が不可欠であり、また、本症には性腺機能低下が存在することから性ホルモン補充療法は必要であるとした。成長ホルモン療法については、本症の低身長を改善する上で不可欠であり、成長ホルモンの効果は食事療法、運動療法、性ホルモンとの併用により、有効な効果が期待されると回答した。審査センターは、この回答を了承した。

(2) 有効性について

効能・効果について

希少疾病指定時の効能には「プラダーウィリー症候群における体組成異常の改善」であった。しかし、申請された効能は、「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長および体組成異常」となっており、低身長の改善が含まれていたことから、審査センターはこの理由を尋ねた。申請者は、米国では抗肥満薬として適応外使用が問題になるとの理由から本薬の効能は「低身長を呈する PWS の患児に対する長期療法：PWS の診断は染色体分析により確認する」の適応症で承認されているが、添付文書中には体組成異常の改善効果に関するデータが併記されていること、EU においては「PWS における成長促進及び体組成異常の改善：PWS の診断は染色体分析により確認する」の適応症で承認を受けていること、本邦の開発は米国、EU と同時に行っていたこと、ならびに医薬品機構における事前相談において、「体組成異常の改善」を効能(案)とするよりも「低身長の改善」で申請した方が説明しやすいのではないかとの助言を受けたことから「低身長の改善」を加えたと説明した。そして、PWS の高い肥満度は低身長で重い体重であることも原因であ

ると考えられており肥満度を低くするには低身長を改善することも必要であること、また、GH 分泌不全性低身長を始めとする低身長患児でも GH 治療後に同時に肥満を伴っていた患児の体組成の改善が認められたとの報告がなされていることから、低身長の改善は、広い意味で体組成の改善に含まれることに問題はないと回答した。審査センターは、これらの回答を了承した。

体組成異常及びその評価項目について

審査センターは、PWS における体組成異常と肥満の定義、本薬の体組成異常に対する作用及び体組成を示す個々の評価項目の妥当性について説明を求めた。申請者は、肥満の定義は「身体に脂肪が異常に蓄積した状態、あるいは脂肪組織が過剰に蓄積した状態」であり、PWS 患者における体組成異常の定義は特に規定されていないが、その特徴を考慮してあえて定義するならば「身体における体脂肪量と除脂肪体重の構成比が健常状態に比し異常である状態」となり、この状態は肥満の定義と極めて類似した状態であると回答した。本薬の作用については、脂肪蓄積を減らし脂質代謝を正常化させる作用であると回答した。BMI、体脂肪量、ウェストヒップ比、皮下脂肪計による皮下脂肪量、全身の除脂肪体重及び体脂肪量、CT 法による脂肪、筋量等の評価項目の妥当性について、申請者は、肥満症の治療で、今回臨床試験で使用した測定項目を用い実際に判定されているとした。また、疫学的な調査報告はされていないものの、PWS 患者は、幼少期からの内臓型の脂肪蓄積を原因とした二次性の疾患を合併することが知られており、これはこの患者では除脂肪体重 / 体脂肪量の比が低いことが特徴で、このことが体脂肪量の多いことを示し、それが体幹部中心に広がる内臓型の脂肪蓄積であることが原因であると回答した。

本申請資料における体組成の評価について、審査センターは評価項目によって結果が一樣ではなく、これらの結果をもって体組成異常が改善されたと評価するには不十分であると考えている。従って、「体組成異常の改善」の効能を評価するためには、体組成異常の評価項目について、主要な評価項目をいくつかに限定し、他の項目を副次的にした臨床試験を実施すべきと考える。

長期の有効性及び安全性について

審査センターは、申請資料では 2 年までのデータしかないため、仮に本薬を長期に使用して投与終了時点を迎えた場合の本薬の有効性及び安全性について考察を求めた。申請者は、スウェーデン / デンマークで実施された第 Ⅰ 相試験の治験開始から 7 年間フォローアップされた 14 例のデータを示した。成長促進効果については、14 例中 4 例が最終身長に達しており、4 例とも両親の身長から計算した目標身長には到達できなかったものの、いずれの患者も身長 SDS は低身長といわれている - 2.0 SDS 以内に改善されており、最終身長に影響する骨年齢の異常な進行もなかったことから本治療が有効であろうと回答した。体組成因子に関しては、14 例の BMI SDS の評価から、本薬の投与により投与開始時の患

児の BMI SDS は +2.0~3.0BMI SDS から正常に近づき、投与継続により維持できていると推察した。安全性に関しては、PWS では糖代謝の悪化と筋力低下より生じる脊椎変形(側彎症)の合併が多いとし、糖代謝の悪化については、7年間のフォローされた14人の血中グルコース濃度とインスリン濃度の経時推移が正常範囲で変動していることより糖代謝に対する GH の影響は少ないと考えると考察した。側彎症の悪化については、それに伴う背部痛が今回の臨床試験でも45例中2例で発現しており、いずれも本薬の投与と関係があるとされていることから、重要な基本的注意欄に注意を喚起すると回答した。審査センターは、低身長に関する本薬の長期的有効性および安全性に関しては申請者の見解が妥当なものであると判断するが、体組成異常の改善については、本回答から本薬の長期的有効性を判断するのは困難であるとする。

海外データの利用について

今回の申請資料には国内臨床試験の結果が含まれていないことから、審査センターは、日本と海外での PWS の患者背景、治療方法の違いについて説明を求めた。申請者は、治療方法に関しては、日本では食事療法、運動療法、性ホルモン補充療法、成長ホルモン補充療法を PWS 治療の骨幹に据えており、この治療方法は PWS の国際学会 (Prader-Willi syndrome scientific workshop and conference for scientists, professionals and parents) においてコンセンサスが得られていると回答した。また、患者背景に関しては、肥満度に関して、欧米人患児に比し日本人患児は軽度であったと報告があり、食習慣、社会環境の差異があると考えとした。審査センターは、肥満度について日本人患児が欧米人に比べ軽度であるとする、本申請のデータから、本邦における体組成異常の改善効果を評価するのは困難と考える。

さらに、審査センターは、国内市販後調査に登録された日本人の PWS 患者 19 例について、本薬による治療の効果及び安全性についての報告がされていたことから、これらの症例について海外データとの比較を求めた。申請者は、社内の国際市販後調査データベースである KIGS に登録された 83 例と患者背景、成長促進効果、BMI、Rohrer 指数について比較を行い、大きな差はなく類似性が認められると回答した。審査センターは、日本人 19 例は、GH の投与量も様々であることなど、これらのデータから類似性を判断するのは困難であるが、少なくとも大きな相違は認められないと判断した。

面談時に申請者側専門家より日本人の PWS 患者 37 例について GH による治療をした成績が示されたことから、審査センターは、37 例の調査データで最終身長に達したデータの追加を求めた。申請者は、文献による日本人 PWS 患者 252 例 (男子 153 例、女子 99 例) の平均最終身長は男子 147.7cm、女子 141.2cm と予測されており、申請者側専門家が

にアンケートを通じて行ったアンケート結果から集積し得た 37 例中、最終身長に達したと考えられる患者 11 例 (男子 6 例、女子 5 例) の平均最終身長はそれぞれ cm、 cm であったと回答した。審査センターはこの回答を了承した。

用法・用量について

今回の申請資料では、国内臨床試験は実施されていないため、海外における用法・用量（EU：0.035mg/kg/日、米国：0.24mg/kg/週）に類似した用法・用量が設定されている（0.1IU/kg/日 = 0.033mg/kg/日）。審査センターは、今回申請された用法・用量の設定の妥当性を判断するデータは乏しいものの、低身長改善に関し、対象疾患に国内外において類似性がみられると考えられること、GHの有効性について民族差を考える根拠に乏しいことの2点より、海外データを参考にして国内における有効性および安全性を推測することは可能ではないかと考える。しかしながら、その妥当性について、専門協議における十分な議論を踏まえた上で判断したい。

投与基準について

審査センターは、既承認となっている低身長治療に対する本薬の効能・効果については、治療適用・継続・中止基準が記載されているが、今回申請の効能には特にその記載がなかったため、投与中止・終了基準を明確にするように説明を求めた。申請者は、「効能・効果に関連する使用上の注意」に、具体的な適応基準と治療中止・終了基準を示した。この基準は身長に関係した指標のみで決められていることから、審査センターは、体組成について考慮する必要がないか尋ねた。申請者は、体組成改善効果は、複数の個別評価とともに総合的に評価し判定しなくてはならず、治療対象についても、発育期の小児PWS患者が対象となるため、各指標の評価においても、性別及び年齢別に各々の指標に対して標準からの乖離（SDスコア等）で評価する必要があり、非常に複雑であると考えられたため、基準を設定することは困難であると回答した。審査センターは、この基準についての妥当性については専門委員の意見を参考にして最終的な判断をしたいと考える。

(3) 安全性について

遺伝子組換え成長ホルモン治療の安全性については、国際的コンセンサスが発表されており、悪性腫瘍、糖尿病、良性頭蓋内圧亢進など、GH治療についての留意事項が示されている（*J Clin End Met* 2001, 86, 1868-1870）。また、最近、GH投与を行った小児で、NIDDMの発現率が高かったとの報告（*Lancet* 2000, 355, 610-613）があることから、審査センターは本薬投与によるNIDDM発現に関する考察を求めた。申請者は、PWSはNIDDM発現リスクの高い疾患であり、GH療法を実施する場合、耐糖能の変化に注意する必要があると考えるという内容の記載を概要中に反映させると回答した。審査センターはこの回答を了承した。

今回の申請資料では、その資料に含まれている臨床試験の結果のみで安全性が評価されていたために、審査センターは他の効能で問題となった悪性腫瘍に関する危険性について考察を求めた。申請者は、KIGSを用いて白血病、頭蓋咽頭腫、その他の頭蓋内腫瘍、その

他の腫瘍の検討、国内安全性データなどをまとめた。そして、成長障害に対する GH 治療においては、成長障害の原因別に安全性の比較をした場合、特異的に発現する有害事象は予測可能であり、その原因は疾患にあると考えるとした。そして、このような事象を除き、成長障害の原因によって発現頻度及び重篤度の上昇する有害事象は認められず、また、GH 投与量の違いによる安全性の比較においても、用量依存的な有害事象の発現頻度及び重篤度の上昇は認められなかったと回答した。審査センターは、投与量別の検討では、低用量の例数が多く、高用量の例数が少ないことから、申請者のいう用量依存的な上昇が認められないといえるデータではないと考えるが、その他については妥当な回答であると判断する。

3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、薬事法施行規則第 18 条の 4 の 3 (申請資料の信頼性の基準) に違反する事実はなく、審査センターとしては承認審査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審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、不適合となる違反事例は見あらず、審査センターとしては承認審査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。

4. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本薬の PWS の低身長改善効果については、海外では有効性が示されており、本邦においても同様の有効性が期待されるとする申請者の主張を妥当と判断する。一方、体組成異常改善効果については、今回の資料では短期的及び長期的な有効性の判断は困難であること、国内外における食事療法の有効性なども異なることから、本邦における有効性の判断は困難と考えるが、専門協議における議論を踏まえて判断したい。また、用法・用量についても、国内臨床試験において有効性が確認されたものではないことから、専門協議における議論を踏まえて、その妥当性を判断したい。審査中に申請者から提示された投与中止基準についても、その妥当性を専門協議における議論を踏まえて判断したい。安全性に関しては、既承認効能でみられた有害事象と大きく異ならないと考えるが、今後とも注意深く使用する必要があると考える。

審査報告（２）

平成 13 年 10 月 23 日作成

【販売名】	ジェノトロピン 1.3mg、ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピンカビクイック 0.7mg、ジェノトロピンカビクイック 1.0mg、ジェノトロピンカビクイック 1.3mg
【一般名】	ソマトロピン（遺伝子組換え）
【申請年月日】	平成 12 年 9 月 28 日
【申請者】	ファルマシア・アップジョン株式会社（現 ファルマシア株式会社）

1. 審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との専門協議（専門協議）により申請効能である「体組成異常の改善」の妥当性、用法・用量の妥当性等が主要問題点として提起された。これら主要問題点に関して、申請者、専門委員及び審査センター審査担当官の３者で面接審査会を実施した後、専門協議が専門委員及び審査センター審査担当官により開催された。これらの審査の経過及び結果を報告する。

効能・効果について

審査センター及び専門委員は、申請効能・効果のうち「体組成異常の改善」に関しては、提出資料では日本人に関して明確に有効性を示すデータが不足していると考えた。すなわち、海外と国内における対象疾患の治療の現状及び患者の体格差を考慮すると、海外臨床試験の結果を日本人に外挿できるかどうか疑問であるとされた。これに対し申請者は、審査センター及び専門委員の意見を了解し、申請効能・効果を以下のように変更すると回答した。

「骨端線閉鎖を伴わないブラダーウィリー症候群における低身長」

上記の回答を審査センター及び専門委員は妥当であると考え、体組成異常の改善については、ブラダーウィリー症候群の重要な治療の一環であることから、適切な評価指標の選定を含め、今後、本薬投与による日本人における体組成の改善効果を検討すべきであると判断し、申請者に伝えた。申請者は、関連学会（日本小児内分泌学会、日本小児遺伝学会、日本肥満学会）と連絡をとりつつ、市販後に臨床試験を行なう方向で考慮すると回答した。また、有効性評価指標としては、脂肪量、骨量を除く除脂肪体重を測定することが重要であるが、測定機器の整備状態や放射線被曝などから、実施には困難が予想される、と回答した。審査センターは、実施可能性も含め、今後十分に検討が行なわれることが望ましいと考える。

用法・用量について

既承認の効能・効果における用法・用量には皮下注射に加えて筋肉内注射も存在し、筋肉内注射による間欠投与も可能とされている。審査センター及び専門委員は、今回の用法・用量では皮下注射による毎日投与のみであることについて、間欠投与との間に有効性及び安全性で差がみられるかどうか検討を求めた。申請者は、現行の筋肉内注射の用法・用量は過去に筋肉内注射が行なわれていた頃の記載であったが、痛みを伴うことから現在ではほとんど採用されず、蓄積されたデータから、投与方法及び間隔の違いによる有効性、安全性の検討は困難であるとした。しかし、対象疾患は異なるが成長ホルモン分泌不全性低身長に対する臨床試験では、週 2~4 回投与（筋肉注射）と週 6~7 回投与（皮下注射）の比較で有効性の差はみられず、毎日投与でも安全性は守られた（*Endocrinol Japon, 1988, 35, 477-484*）こと、成長ホルモンはパルサタイルに分泌され、就寝後に最大となる分泌を示すため、毎日の就寝前に投与することが理論的には最も効果的と考えられるとした。しかしながら、既承認効能での投与方法及びこれまでの実績を考慮し週 6~7 回投与とすることが望ましいと答えた。これに伴い、用量の記載方法を週当たり体重当たり量に変更するが、その際、力価の換算を日本の既承認効能での変換（1IU = 0.35mg）を用い、以下のように変更すると回答した。

「通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.245mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。」

審査センター及び専門委員は、新たな用法・用量について、臨床試験で有効性・安全性が示された用量・用法と類似していることを確認した上で、申請者の回答を了承した。

有効性の主要評価項目について

審査センター及び専門委員は、ブラダーウィリー症候群における本薬投与の最終的な目標が何であるか、また最終的な目標に対する本薬の有効性が示されたデータの有無について尋ねた。申請者は、本薬投与のプライマリーエンドポイントは短期的には体組成異常及び低身長の改善であり、長期的には体組成異常がもたらす二次疾病の予防であるとした。しかし、現時点で骨端線閉鎖後に本薬の治療を続けたデータはなく長期的な治療目標における治療効果の確認は行なわれていないと回答した。その上で、市販後に、治療を受けた患児において体組成を含めたフォローアップを実施し、小児期から成人期への移行期、移行期後の本薬の有効性及び安全性を段階的に検討する予定であると回答した。これらの回答を審査センター及び専門委員は了承した。

糖尿病患者に対する投与について

一般的に成長ホルモンは糖尿病の発症及び悪化に影響を及ぼすことが知られているが、ブラダーウィリー症候群の患児においては高率に糖尿病を発症することから、審査センタ

ー及び専門委員は、ブラダーウィリー症候群に対して成長ホルモンを投与した場合の糖尿病の発症・悪化に関するデータの有無について尋ねるとともに、「禁忌」とされている「糖尿病の患者」の取り扱いとの関係について説明を求めた。申請者は、ブラダーウィリー症候群において成長ホルモン投与と糖尿病の発症に言及した文献はなかったが、今回提出した海外臨床試験において、14例の患者に更に投与を続け7年間フォローアップした際のデータでは、血糖値及び血中インスリン濃度はいずれも正常域内の推移であった、と回答した。また、ブラダーウィリー症候群においても糖尿病を発症した場合は本薬の投与は禁忌であり、本薬投与中は糖尿病の発症などをより注意深く観察する必要があると考えたとした。審査センター及び専門委員はこれらの回答を了承した。

本薬の投与基準について

低身長に関する治療継続及び中止基準について、現在のターナー症候群に対する基準を参考に検討を指示したところ、申請者より、ターナー症候群における本薬の位置付けと類似していることから、ターナー症候群における治療継続及び中止基準をもとにブラダーウィリー症候群における治療継続及び中止基準を設定すると回答した。審査センター及び専門委員は、これらの回答を了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、効能・効果、用法・用量を以下のように整備した上で、本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。なお、変更された本効能は希少疾病医薬品指定時の効能と異なるものの、より効能を厳密に規定したものであり、希少疾病用医薬品の指定からは逸脱していないことから、再審査期間は10年が適当であると考えます。

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを6～7回に分けて皮下に注射するが、投与開始6カ月後以降増量基準に適合した場合は0.35mgまで増量することができる。
ブラダーウィリー症候	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）とし

群

て 0.245mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。(ジェノトロピン 5.3mg のみ)

下線部今回追加