

蓋咽頭腫各 1 例)、P/H 群 1 例 (うつ病) に認められ、頭蓋咽頭腫の 1 例のみ治験薬との因果関係は否定されず投与が中止され、うつ病の 1 例は減量されず、高度の回転性眩暈 1 例は休薬された。本剤との因果関係が否定されなかった頭蓋咽頭腫の症例は、頭蓋咽頭腫の既往歴を有する小児期発症の AGHD 患者で、先行試験より本剤の投与を受け、通算の本剤投与 240 日目に定期 MRI 検査にて、頭蓋咽頭腫の再発と診断された症例であった。

以上より申請者は、24 週間の GH 補充療法により得られた LBM の増加は、投与後 72 週時においても維持され、IGF-I 濃度による用量調節法を用いることで、良好な安全性が示されたと考える旨を説明した。

<機構における審査の概略>

(1) AGHD の疾患概念について

機構は、AGHD の疾患概念について、医療現場においてどの程度認知されているものであるか、国内外におけるガイドラインや診断の手引き、学会における見解等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外においては、AGHD に対する GH 補充療法は、1995 年から現在 (平成 17 年 11 月現在) に至るまでに米国を含む世界 62 カ国で承認されており、さらに AGHD の診断基準及び治療方針の指針として、1997 年に各国からの内分泌領域の専門家、GH を供給している製薬会社及び規制当局の代表により構成される GRS (The Growth Hormone Research Society) にて「AGHD の診断と治療のための国際コンセンサス・ガイドライン」(以下、GRS コンセンサス・ガイドライン) が作成され、公表されている (J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-381)。一方、国内においては、厚生省特定疾患対策研究事業による「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」(以下、研究班) による平成 6 年度の総括研究事業報告書において、下垂体機能低下症患者のうち、GH 欠乏群で高血圧、糖尿病、高脂血症の有病率が高く、長期予後への懸念があることが示唆され、平成 13 年度総括研究事業報告書及び 14 年度総括・分担研究報告書において、GRS コンセンサス・ガイドラインを参考として作成された「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」が公表され、AGHD の診断基準とともに治療の必要性が示されている。

なお、国内第Ⅲ相試験は、1998 年の GRS コンセンサス・ガイドライン及び平成 10 年に成長科学協会が公表した診断の手引き (案) を基に実施され、GH 分泌刺激試験についてはインスリン負荷試験 (実施困難な場合にはアルギニンまたはグルカゴン負荷試験) により GH 頂値が 3ng/mL 未満である患者を選択している。同研究班による平成 13 年度総括研究事業報告書及び 14 年度総括・分担研究報告書において作成された「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」では、AGHD の診断における GH 分泌刺激試験のカットオフポイントは 5 ng/mL と定義され、そのうち 3 ng/mL 以下が重症 AGHD と定義されている。その後 GH 分泌刺激試験に関する事項の改訂がなされ (平成 16 年度総括・分担研究報告書、122-123)、重症 AGHD が疑われる場合には、GH 分泌刺激試験として、インスリン負荷試

験又は GHRP-2 負荷試験をまず試みることで、血清 GH 値は測定キットにより値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式を用いて判定すること（リコンビナント GH を標準品とした場合は不要）、リコンビナント GH を標準品とした場合には AGHD の GH 分泌刺激試験のカットオフポイントを 3ng/mL と定義し、そのうち 1.8ng/mL 以下を重症 AGHD と定義すること、GHRP-2 負荷試験による重症 AGHD のカットオフポイントを 15 ng/mL（リコンビナント GH を標準品とした場合は 9 ng/mL）と定義することが追加された。

さらに、1999 年日本内分泌学会から AGHD における GH 補充療法の重要性を指摘した要望書が厚生省に提出されている。以上のことより、AGHD 患者への GH 補充療法の必要性は広く国内外で認識され、また診断基準及び治療方針についても既に確立されていることから、AGHD の疾病概念は世界中で広く認知されているものと考えられる。

機構は、AGHD の診断基準及び治療方針において、「GRS コンセンサス・ガイドライン」並びに国内においても「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」が作成されるなど、AGHD の疾患概念並びに一定の診断及び治療の基準が定められていることについては理解するが、国内学会で上記のガイドライン及び研究班による「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」における AGHD の診断基準を標準とすることについてコンセンサスが得られ、臨床現場において受け入れられる状況にあるかについては、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

(2) 本剤の位置付けについて

機構は、申請者に対し AGHD に対して現在行われている対症療法及び本剤の必要性について説明するとともに、本剤の位置付けについて見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGHD 患者の臨床症候は多種多様であり、自覚症状として易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などがあり、身体所見として体脂肪（内臓脂肪）の増加、ウエスト/ヒップ比の増加、LBM の低下、筋肉量の低下などがある。AGHD 患者に対する対症療法の治療効果について、国内外で学会、文献等による報告はなく、現在 AGHD 患者の多種多様な症候のそれぞれを改善する目的で、多種類の薬剤を組み合わせ治療されているが、これらの対症療法は部分的治療にすぎず、AGHD 患者の症候を完全には改善することができない。一方、GH 補充療法は、AGHD 患者に生理的に必要な GH 量を補填することから必要かつ十分な根治的治療と位置付けられ、多種多様な臨床症候を改善することが期待される。その結果、AGHD 患者は自覚症状の改善に伴い「生活の質」が好転し、GH 欠乏に伴う体組成異常に起因する心血管系疾患リスクを減少させることが期待される。海外 14 カ国での大規模市販後調査の結果、GH 投与を受けた AGHD 患者に対し、GH 投与を受けていない患者における死亡リスクの比は 3.25 であると推定され、GH 療法が AGHD 患者の死亡率を低下させる可能性があることが報告されている（Monson *et al.*, *Eur J Endocrinol* 2003;148:9-14）。

機構は、AGHD 患者への GH 補充療法は、生理的に不足している GH を補填できるという意味において論理的には概ね理解できるものの、GH 補充療法による長期的な心血管疾患の発現リスク低下作用については、未だ国内外ともに立証されておらず、本申請においても LBM の改善が確認されたことに留まっていることから、現時点で本剤による AGHD の治療を根治療法と位置付けるまでには至っていないと考える。しかしながら、AGHD における LBM の改善効果が認められており、既存の対症療法の必要性も考慮した上で、本剤を AGHD に適用する意義はあるのではないかと考える。

(3) 本剤の有効性について

① 心血管系疾患発症の予防効果について

機構は、国内臨床試験において、主要評価項目とした LBM と本疾患における真のエンドポイントと考えられる心血管系疾患のリスクとの関係について、体重や BMI (Body Mass Index)、内臓脂肪などの既存の類似指標よりも LBM の方がより良い指標となると考えた理由を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。GH 補充療法の効果を判断する上で、LBM が体重、BMI 及び内臓脂肪よりも良い指標であると考えた理由は、水分や蛋白質、グリコーゲン等から構成される LBM は、体組成の中でも GH の有する蛋白同化作用や水分貯留作用、脂質分解作用により直接的な調整を受けており、その増加は AGHD 患者における代謝機能異常の改善を示すと考えたためである。一方で、体重や BMI、体脂肪量は、GH の作用以外の影響（例えば食事量など）が大きいいため、GH 欠乏による代謝機能異常の直接的な影響の度合は比較的少ないと考えた。また、内臓脂肪の計測は一般的に広く行われているというわけではなく、計測に用いる CT を設置している医療機関も多くはないことから、臨床試験において本剤の評価指標として内臓脂肪を用いることは実際的ではないと考えた。LBM 増加と心血管系疾患のリスク軽減との関係については、AGHD 患者では体組成の異常、即ち体脂肪 (Fat Mass、以下 FM) 増加と LBM 減少を示すことが知られており、体組成の変化は FM あるいは LBM のいずれかの変化を捉えることで確認でき、一方、内臓脂肪の蓄積は心血管系疾患のリスクファクターであることが報告されていることから (Obes Res 1995;3:645-647)、GH 補充療法による LBM の増加及び FM の減少で、心血管系疾患のリスクを軽減することが期待できると考えた。

機構は、FM が内臓脂肪のみを反映する指標ではないことから、内臓脂肪の蓄積が心血管系疾患のリスクファクターであるとしても、LBM の改善をもって心血管系疾患のリスク軽減を主張することは妥当ではないと考えている。さらに機構は、本邦では下垂体機能低下症女性患者における GH 欠乏例と非欠乏例とを比較したときに明らかな心血管系疾患のリスクに差は認められなかったという報告 (Endocr J 2002; 49:597-604) もあることを踏まえて、GH 補充療法が心血管系疾患のリスクを低下させると考える根拠を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。当該論文では、成人下垂体機能低下症男性患者における GH 欠乏例は、GH 非欠乏例に比し、喫煙や飲酒などの生活習慣が良好であったにもかかわらず、BMI が統計学的に有意に高く、更に、総コレステロール、LDL コレステロールが統計学的に有意に高いことを報告している。BMI や LDL コレステロール等は心血管系疾患のリスクに関連する指標であり、下垂体機能低下症男性患者の GH 欠乏例は心血管系疾患のリスクを有すると考えられる。一方、下垂体機能低下症日本人女性患者において、GH 欠乏例と非欠乏例の間で心血管系疾患のリスクに差がなかったが、これは GH の役割を否定するものではなく、むしろ GH の他に心血管系疾患のリスクを増加させる因子（例えばエストロゲン欠乏など）があり、その影響が大であったために、GH の影響がマスクされた可能性を考えるべきである。さらに同報告では、AGHD 診断のための GH 分泌刺激試験が十分に実施されていないこと（259 例中 185 例）があげられ、長期予後に関しては更なる調査が必要であるとされている。AGHD 患者と心血管系疾患との関係について、AGHD 患者における心血管系疾患による死亡率などに関するプロスペクティブな調査は現在実施中であるが、レトロスペクティブな調査において、下垂体機能低下症患者における心血管系疾患による死亡率が、一般人口死亡率に比較して 1.41 倍高かったとする報告（*Clin Endocrinol* 1997; 46: 75-81）、あるいは年齢及び性別で調整した健康人に比較し約 2 倍高かったとする報告（*Lancet* 1990;336:285-288）等がある。下垂体機能低下症患者を対象とした疫学調査では、GH 以外の下垂体ホルモン補充療法がなされているものの、これら下垂体機能低下症患者の中には AGHD 患者が含まれていることから、下垂体機能低下症患者で観察されている心血管系疾患による死亡率及び罹病率の上昇に、GH 欠乏が関与していることは否定できない。さらに国内外の報告から、AGHD 患者では、心血管系疾患のリスクファクターである血管機能障害、体組成の異常、脂質代謝の異常、高血圧及び心臓機能の低下などが認められており、これら複数のリスクにより心血管系疾患の死亡率が高くなると考えられる。これらリスクファクターに対し、GH 補充療法では、血管拡張などの血管機能への作用（*Clin Endocrinol* 2002;56:493-501）、体脂肪の減少（*N Engl J Med* 1989;321:1797-1803）、脂質代謝の改善（*J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4657-4665）、線維素溶解能の向上（*Thromb Haemostasis* 1996;76:422-428）、拡張期血圧の低下（*Clin Endocrinol* 1994;40:393-400）、心臓機能の向上（*J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1088-1093）等の改善効果が示されており、最終的には AGHD 患者の心血管系疾患による死亡率を減少させることが考えられる。さらに、GH 補充療法の心血管系疾患発症に対する効果として、スウェーデンにおいて、成人下垂体機能低下症患者に対して GH 補充療法を行った場合、一般人口と比較して心筋梗塞の罹患率が低かったことが報告されている（*J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3306-3312）。

機構は、AGHD 患者を含む下垂体機能低下症患者における心血管系疾患のリスクについて、国内外で相反する報告があり、海外の報告にあるように AGHD 患者に対する GH 補充

療法が心血管系疾患のリスクファクターを改善させるとしても、それが心血管系疾患発症の予防効果を得るのに十分な効果であるかは明らかではないと考える。機構は、国内臨床試験において認められた LBM の増加により、どの程度心血管系疾患のリスクが軽減されるかについて探索的な情報を得るために、申請者に対し、国内臨床試験の対象となった患者において、LBM の値に基づいて心血管系疾患のリスクが高いと判定された症例がどれくらい存在したか、また GH 補充療法により LBM が増加した症例のうち、心血管系疾患のリスクが低いと判定されるまで改善された症例がどれくらい存在したか、データを提示して具体的に説明するように求めた。

申請者は、GH 補充療法の効果を測る指標として LBM の基準値を設定していなかったため、心血管系疾患のリスクを高いと判定する基準を総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が基準値より高値であることとし、これらが正常化あるいは低下した場合に心血管系疾患のリスクが低くなったと判定するとして検討したが、層別解析を行った場合の症例数が十分ではなかったため、結論を出すことは困難であった旨を回答した。

以上の回答より、機構は、LBM の増加及び FM の減少の具体的な閾値と心血管系疾患のリスクの関係が明らかではないため、主要評価項目である LBM の増加のみで、本剤による心血管系疾患のリスク軽減効果を推測することは困難であると考えている。

② 総コレステロール値について

機構は、国内臨床試験において、ベースラインの総コレステロール値が異常高値であった患者群では、投与 48 週間の総コレステロール値が $247 \pm 43 \text{mg/dL}$ とベースラインよりは下回っているものの、通常心血管系疾患のリスクの基準となる 220mg/dL を超えており、この結果から心血管系疾患のリスクをどの程度軽減できるかといえるのか、並びに総コレステロール値が正常以下であった群については本剤を投与しても有意な低下を認めなかったとされているが、その理由について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。GH はコレステロール代謝のいくつかのステップに関与し、全体としてコレステロール代謝を活性化する、あるいは、代謝回転を早くするホルモンであり、単純に血中コレステロール値を低下させる物質ではない。GH は肝臓の LDL 受容体数を増加させることにより、コレステロールに富んだ血中 LDL 及び Intermediate Density Lipoprotein (IDL)、レムナントを肝臓に取り込み、血中コレステロール値を低下させる (GH and IGF Res 1999;9:1-7)。一方、GH は脂肪組織等で脂肪を分解し、中性脂肪 (TG) から遊離脂肪酸 (FFA) を産生し、血中に放出された FFA は肝臓に取り込まれ、GH の働きで肝内 TG 産生に使用され、同時にアポリポ蛋白 B (ApoB) 産生も促進される結果、コレステロールと Very Low Density Lipoprotein (VLDL) が肝臓から血中へ放出され、血中コレステロール値は上昇する。国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験における総コレステロール値の変動は、GH 補充療法によって脂質代謝回転が促進され、GH 投与前とは異なった平衡状態になる過程を示したものと考えられ、患者のベースラインの状況によって

は、血中コレステロール値が、大きな変化を示さない場合、減少する場合あるいは増加する場合も起こりえる。しかし、48週間のGH補充療法を行った結果、平均総コレステロール値は正常上限の220mg/dLを超えているものの、ベースラインと比較して統計学的に有意に低下していた。AGHD患者は様々な臨床症候を示し、総コレステロール値の異常も臨床症候の1つであるが、一部の患者では、臨床症候として総コレステロール値の異常を示さず、正常値以下である場合もある。更に、総コレステロール値が正常値以下の患者において、GH補充療法を行っても有意な低下を示さなかったことについては、上述のように、GHのコレステロール代謝における作用点は複数あり、血中コレステロール値を低下させる作用と増加させる作用がほぼ同程度で相殺されれば、血中コレステロール値は変動しないと考えられる。

機構は、LBMの改善及び血中コレステロール値の低下作用が認められたこと等から、本剤が心血管系疾患の発現リスクを低下させるという申請者の主張について、体組成の改善効果が示されたとは考えるものの、高脂血症の治療という面では臨床試験において示された改善は僅かであり、GH補充療法が心血管系疾患のリスクを低下させると評価することは困難であると考え。さらに、AGHD患者に対する本剤の心血管系疾患発症の予防効果については、海外の疫学調査で示唆される結果が報告されてはいるものの、十分なエビデンスが示されているとは判断できないと考える。

③ QOLについて

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験ではQOLの評価において、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められなかったことに対する申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤群のLBMの変化率がプラセボ群に比して有意に高値を示すことを検証するために投与期間、症例数を設定しており、SF-36質問票を用いてQOLの変化を十分に検出できるような試験デザインを設定していないこと、また、QOL質問票による評価では、主観的な評価を数値化するため、数値化された結果は必然的に大きなバラツキを含み、SF-36各下位尺度偏差得点の24週間投与後の平均変化量に対し、標準偏差が大きかったため、統計学的な有意差を検出できなかったと考えられる。さらに、SF-36は疾患特異的なQOL質問票ではないことから、GH補充の効果に対する真のQOL変化への感度は主要評価項目であるLBM程高くないこと、及びGH補充によるLBMへの効果が現れる時期とQOLへの効果が現れる時期とは異なる可能性が考えられる。後者は、成人発症型患者に対しより長期の48週間を投与した場合に、2つの下位尺度「日常生活機能(精神)」及び「日常役割機能(身体)」の偏差得点が24週投与時より大きな変化を示し、統計学的に有意な群内変化が認められたことから支持される。

機構は、QOLの評価には症例数及び投与期間が不足していたこと、SF-36は疾患特異的

な QOL 質問票ではないことが、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な差が認められなかった理由の要素であると考えられるものの、本試験結果から、AGHD 患者における QOL 低下が GH の不足によるものであるとする根拠は示されていないことから、本剤の投与により AGHD 患者の QOL が改善することが期待できると積極的に主張することは妥当でないと考える。

以上の検討結果に基づき、本剤の有効性を評価すると、心血管系疾患のリスクを低下させる可能性は示唆されたものの、QOL の改善は認められず、申請者の主張する根治的治療の位置付けにはほど遠い有効性しか示されていないと考える。しかしながら、個別の評価項目における改善は少ないものの、GH 欠乏によると考えられる複数の異常を同時に改善する効果及び現在まだ明らかでない検査値等に現れない異常に対する効果を有する可能性も否定できず、AGHD 患者の病態を全体的に改善の方向へ向かわせる底上げ的な治療と位置付け、本剤を評価することが妥当であるかについては専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、GH 補充療法における用量調節において血清 IGF-I 濃度を指標に用いた根拠について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。GRS コンセンサス・ガイドラインでは、GH 補充療法における用量調節法に関する指針として、GH 作用の生化学マーカーとしては血清 IGF-I 濃度が唯一信頼できること、GH 投与に対する感受性は個人間でバラツキがあることが知られており、特に、高齢者では感受性が高いこと、過量投与を避けるため、血清 IGF-I 濃度を用量設定に利用し、血清 IGF-I 濃度を年齢別に定められた基準範囲に維持する必要があること、投与開始初期には 1~2 カ月ごとに血清 IGF-I 濃度を測定する必要があることが示されている。このような背景から、GRS コンセンサス・ガイドラインの用量調節に関する指針及び海外市販後臨床試験で得られた知見から、国内長期投与試験において、血清 IGF-I 濃度を指標とした用量調節法を設定した。国内長期投与試験の結果、血清 IGF-I 濃度が基準範囲を大きく超えた症例はなかったが、用量漸増法を用いた国内第Ⅲ相試験では、血清 IGF-I 濃度が基準範囲を大きく超える症例がみられた。一方、国内長期投与試験においても、国内第Ⅲ相試験と同様、本剤の LBM に対する有効性及び安全性が確認された。以上の結果から、血清 IGF-I 濃度を指標とした用量調節法は過量投与を避け、適切な量の GH を補充する最適の用法であることが確認されたと考える。したがって、用法・用量として、血清 IGF-I 濃度を指標とした用量調節法が適切であると判断した。

機構は、有効性及び安全性の観点からの至適用法・用量の設定が行われたとは言い難いものの、患者毎に必要なとされる GH の量を的確に把握することは現時点では不可能であること、また、GH の過剰投与を防止する意味で血清 IGF-I 濃度を指標として用量を調節することとしていることから、本剤による GH 補充療法が必須であることが明確な患者に限定

して使用されるのであれば、可能な限りの配慮が行なわれていると考え、回答を了承した。

(5) 本剤による治療期間及び中止基準について

機構は、AGHD 患者に対し GH 補充療法が必要と考えられる適切な期間について、申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGHD 患者の GH 分泌不全は生涯にわたり継続するため、GH 補充療法は原則的に生涯にわたり継続することが必要と考える。但し、健康人でも加齢に伴い生理的な GH 分泌量及び血清 IGF-I 濃度基準値が低下するため、高齢の AGHD 患者では血清 IGF-I 濃度が基準範囲内になることがあると予想される。加齢によって血清 IGF-I 濃度が基準範囲内になり、さらに AGHD の臨床症候が GH 補充療法により軽減されると認識されなくなった場合には、GH 補充療法継続の必要性について医師が検討する必要がある。また、年齢に関係なく、それまでの治療経過から AGHD の臨床症候が GH 補充療法により軽減されると認識できず、血清 IGF-I 濃度が基準範囲内に維持されている場合には、GH 補充療法継続の必要性について医師が検討する必要がある。

機構は、年齢に関係なく、それまでの治療経過から AGHD の臨床症候が GH 補充療法により軽減されると認識できず、血清 IGF-I 濃度が基準範囲内に維持されている場合には、GH 補充療法継続の必要性について医師が検討する必要があるとする申請者の回答は妥当であると考え。また、GH の補充により IGF-I を介した作用だけでなく GH の直接作用の寄与もあるとされていることから、血清 IGF-I 濃度が基準範囲に入った高齢者に対して一元的に本剤による治療を中止すべきであるとまでは言い切れないが、IGF-I 濃度が加齢に伴い対応する年齢層の健康人の正常範囲に入った患者については、中止も考慮する必要があると考える。定期的な血清 IGF-I 濃度のモニタリングに加え、治療中止の判断基準等については、専門協議において検討したいと考える。

(6) AGHD 患者における本剤の適用範囲について

① 病型分類について

機構は、GRS コンセンサス・ガイドライン及び国内の AGHD の診断の手引きにおける AGHD の病型分類、並びに国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験の対象患者が GH 分泌刺激試験において GH 頂値が 3ng/mL 未満の患者とされていたことを踏まえ、本剤の適用範囲をどのような患者と考えているのか、さらに本剤による治療を真に必要とする患者に適切に投与されるための注意喚起の方策について、説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤による治療を開始するにあたっては、間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により作成された「平成 13 年度報告書 間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」の中の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」に準じて AGHD（中等度含む）と診断された患者で、治療すべき臨床症候を有する場合に本治療の適応を考慮することが、現行で最も妥当であると判断している。国内臨床試験の対象

集団は、GRS コンセンサス・ガイドラインでは Severe GH deficiency、並びに診断の手引きでは重症 AGHD とされているインスリン負荷試験に対する GH 分泌能の頂値が 3ng/mL 未満の症例であったが、GRS コンセンサス・ガイドラインでは、GH の定量法は統一したキットによるべきであるとの指針も示されている。本ガイドライン公表時に標準的な方法であった RIA 法による市販キットは既になく、そのため新しい定量法に対応した GH 分泌の閾値が設定される必要がある。さらに、定量の際に用いる GH 標準品は、近い将来下垂体抽出 GH からリコンビナント GH による WHO Standard に変更される。これらのことにより、診断の手引きに示される GH 分泌能の閾値についても変更を余儀なくされると思われる。以上のことから、本治療の対象となると想定される患者群を、GH 分泌に関する生化学的検査のみにより、GH 分泌刺激試験及び定量法の種類に無関係に一律な GH 分泌能の閾値を用いて、適切に分別することは困難であると考え。治療の対象であるか否かは随伴する臨床症候の種類とその程度に依存し、決定されるべきと考え。さらに、治療対象患者集団の GH 分泌能の閾値を設定する際には、GH 必要量は年齢により変化することを考慮する必要がある。GH の分泌量は年齢とともに減少し、高齢では GH 分泌不全症の患者に近いレベルまで分泌量が下がることが知られており、GH 分泌不全症の臨床症候が発現する GH 分泌低下の程度は年齢によって異なることが示唆される。すなわち治療を必要とする臨床症候が現れる GH 分泌能低下の閾値は年齢によって異なることが予想され、GH 分泌不全症の治療対象の定義において、GH 分泌刺激試験について年齢を考慮しない一律の閾値を設けることは疑問である。

以上より、確定診断を行うための生化学的検査に関して今後の研究の進展や新たな知見による変更が予想されることから、添付文書中に GH 分泌刺激試験の種別、必要な分泌刺激試験の実施数及び閾値などを記載することは適当でないと考える。したがって、上記診断基準に示された病因となる既往症や GH 分泌能を確認するための生化学的検査についての解説及び治療すべき臨床症候の指針について、「使用上の注意」の解説に診断基準及び参考文献を引用し詳述することで本剤の適正使用を図る予定である。

機構は、申請者が少なくとも 1 つの GH 分泌刺激試験において GH の頂値が 5ng/mL であることが診断に必須であるとする「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成 13 年度報告書 間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」に準じて AGHD と診断された患者（中等度を含む）に対して本治療の適応を考慮することが妥当であるとしている一方で、治療対象の定義において、GH 分泌能に一律の閾値を設けることは疑問であると主張していることには矛盾があると考え。

また、GRS コンセンサス・ガイドラインにおいて、AGHD は適切な臨床的背景（視床下部・下垂体性疾患、頭部放射線照射の治療歴、小児期 GHD 発症）を有する患者において、GH 分泌刺激試験及び GH 単独分泌不全の場合には、それに加えて生化学的検査に基づき診断されるべきとされていること、AGHD のうち、GH 分泌刺激試験における血清中 GH 頂

値が 3 ng/mL 未満と定義される Severe GH deficiency の患者が GH 補充療法を受ける適格な対象であり、GH 頂値が 3 ng/mL を超える Partial GH deficiency に対しては GH 補充療法の効果は確立されていないとされていること、さらに国内臨床試験の患者も GH 分泌刺激試験で頂値が 3 ng/mL であったことより、GH 補充療法の適応として、GRS コンセンサス・ガイドラインにおける Severe GH deficiency、診断の手引きでは重症 AGHD に該当する患者であることが必要条件と考える。

一方で、随伴する臨床症候の種類とその程度を考慮すべきとする申請者の考え方については理解でき、むしろ患者毎に不足している GH 量を明確にすることができないからこそ、治療すべき臨床症候及びその閾値等を明確にし、臨床上明らかに GH を補充しなければならない患者を対象とすることが適当であると考え。

また、本剤による治療は補充療法である性格上、副作用等安全性の問題が生じない限り投与を中止することは難しいと考えられることから（中止基準については(5)を参照）、補充療法が必要である患者を限定しない場合、長期にわたって不必要な GH を投与し続けるおそれもあることに注意するべきと考える。

以上を踏まえ機構は、本剤による治療の適応を、GH 分泌刺激試験で重症 AGHD に該当する患者であることに加え、臨床症候を有する患者とすることが妥当であると考え、臨床試験における GH 刺激試験の頂値 (3ng/mL) を考慮して、本剤の効能・効果について再度申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、効能・効果については申請時と同様に「成人成長ホルモン分泌不全症」のままとした上で、効能・効果に関連する使用上の注意において“本剤の成人成長ホルモン分泌不全症の適用は、厚生労働省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の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」（機構注：「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」の中で示されている）に基づき、重症の成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者とすること。”と注意喚起する旨を説明した。

機構は、本剤の治療対象が重症 AGHD 患者である旨の申請者の回答については、概ね妥当なものとする。しかしながら、本剤の治療対象を明確にするためには、本剤の効能・効果において重症 AGHD 患者が本剤の治療対象であることを明確にする必要があると考える。さらに、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」が臨床現場において標準として受け入れられるものであるとすれば、効能・効果に関連する使用上の注意において、本診断の手引きに準じて重症の AGHD と診断するよう注意喚起し、疾患の診断基準等も含めて関連学会等を通じて医療従事者を十分に啓蒙するとともに、医師向けの説明資料等で情報提供する必要があると考えている。本療法の適応対象及びその記載方法については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

② 成人期発症の器質性疾患の既往・合併がない AGHD 患者について

AGHD の鑑別診断について、GRS コンセンサス・ガイドラインでは「視床下部・下垂体