

疾患を有する患者、頭部放射線照射を受けた患者及び小児期に GHD を発症した患者」を対象とするとされている。実際に、米国における本剤の AGHD に対する効能・効果は成人期発症と小児期発症で適用範囲が異なっており、成人期発症型については「下垂体疾患、視床下部疾患、手術、放射線治療、もしくは外傷により成長ホルモン単独又は複数の下垂体ホルモン分泌不全（下垂体機能低下症）を示す患者」とされており、欧州でも「成人期発症では、視床下部・下垂体の病態が認められ、プロラクチン以外の下垂体ホルモンが少なくとも 1 つ欠損していることが明らかな患者」とされており、米国及び欧州ともに視床下部・下垂体疾患の合併ないし既往歴、治療歴を有しない成人期発症型の AGHD 患者は適用対象とされていない。さらに、国内臨床試験においても頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴を有しない成人期発症型の AGHD 患者は対象とされていなかった。一方、申請者は、本邦の研究班による平成 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」を引用して、小児期発症、または頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴を有さなくとも、主症候とされる臨床症状並びに身体所見を有し、GH 分泌刺激試験において基準を満たす症例も、重症 AGHD と診断されていることより、器質性疾患の有無は問わず、本剤の治療対象として考えている旨を説明していることから、機構は国内臨床試験の対象にも含まれず、欧米でも対象外とされている当該患者層に本剤を適用す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、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験は、GRS コンセンサス・ガイドライン(1998年)及び成長科学協会が平成 10 年度報告書にて発表した AGHD 診断の手引き(案)を参照して実施されたことから、小児期発症型患者については器質性疾患の既往・合併がない患者も対象としたが、成人期発症型患者については頭蓋内器質性疾患の既往・合併が必須となるような選択基準を設定した。

小児期発症、または頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴を有さない症例を治療対象とすることの妥当性については、GH 分泌不全により発現する AGHD の臨床症状のうち、自覚症状については不定愁訴に類似するものが多く、特に高齢者では加齢によるものか GH 分泌不全に伴って発現したものであるか鑑別することは重要であるが、GH 分泌刺激試験による GH 頂値から AGHD 患者と区別することが可能である。また、明らかな器質的病変やその既往が認められていない AGHD 患者であっても、患者が自身の過去の治療歴、既往歴を正確に記憶していない、あるいは器質的障害が潜在していることを現在の医学レベルでは検知できない等の理由により、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴を有さない AGHD と診断される可能性がある。さらに、AGHD において発現する諸症候は GH の分泌不全に基づくものであるため、GH が分泌されていない状態そのものが症候発現の原因であることから、分泌不全の原因により病態や治療に対する反応性が異なる可能性は低いと考える。したがって、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴の有無という病因により、AGHD の診断及び治療を区別することの意義はないと考える。

さらに、GRS コンセンサス・ガイドラインにおいて、成人期発症の頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴を有さない AGHD 患者が GH 補充療法の治療対象に含まれなかった理由として、1997 年当時、AGHD という疾患が広く認知されているような状況にはなく国際的にコンセンサスが得られた診断基準が存在しなかったため、疾患概念を確立することが一義であったことによると考える。患者に負担がかかる GH 分泌刺激試験はやみくもに実施するべきではないとの考えにより、GH 分泌刺激試験の実施対象を明確にするために GH 分泌不全が強く疑われる患者（器質性疾患を有する患者、小児期に GH 分泌不全と診断された患者等）のみを対象として GH 分泌刺激試験が実施されるようなガイドラインの作成を目的としたため、本ガイドラインでは成人期発症の頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴を有さない AGHD 患者は GH 分泌刺激試験の実施対象とはされなかった。

機構は、器質性疾患の既往・合併を伴わない成人期発症の GH 分泌不全は患者数も限られていると推測されること、病因が異なっても GH 欠乏という意味では同じであると考えられること、本邦の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症 AGHD と診断された患者に対し、GH が欠乏していても病因の違いのみを理由として本剤を適用できなくなる可能性があること等を考慮すると、本剤による AGHD 治療の目的が GH 補充療法であることを考慮し、GH 分泌不全の病因は問わずに GH 欠乏による臨床症候が認められた患者で、GH 補充が有効であると判断された場合には GH 補充療法の意義はあるとする申請者の主張は理解する。その一方で、成人期発症の器質性疾患の既往・合併がない AGHD 患者については、GRS コンセンサス・ガイドライン並びに米国及び欧州ともに GH 補充療法の治療対象としていないこと、さらに、国内第Ⅲ相臨床試験においても対象患者としていないことから、有効性及び安全性が確立しているとは言い難く、本剤の投与対象とすることは適当ではないと考える。成人期発症の器質性疾患の既往・合併がない AGHD 患者を本剤の適応対象とすることが妥当であるか否かについては、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(7) 安全性について

① 海外臨床試験及び市販後臨床試験における安全性について

海外で実施された第Ⅲ相試験 4 試験（ E003、E004、E005、E006）並びに市販後臨床試験 2 試験（ GDED、 T002）の成績が参考資料として提出された。なお、 E003 及び E004 試験は同じプロトコールで実施され、併合解析した結果が E003/4 とされた。 E005 及び E006 試験についても同様である。

海外第Ⅲ相比較試験（ E003/4: 参考資料 5.3.5.1-1）として、成人期発症の AGHD 患者を対象にプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、6 カ月の二重盲検期に、本剤 0.04375mg/kg/週を開始用量として 1 カ月間、その後 5 カ月間は 0.0875mg/kg/週に増量された。その後の 12 カ月間については、本剤 0.04375mg/kg/週を 1

カ月間投与し、その後 11 カ月間は 0.0875mg/kg/週が投与された。実薬 72w 群 (52 例) では死亡例は認められず、重篤な有害事象が 7 例、有害事象による中止が 3 例、有害事象が 44 例に認められた。プラセボ/実薬群 (44 例) では死亡例及び有害事象による中止は認められず、重篤な有害事象が 5 例、有害事象が 33 例に認められた。

海外第Ⅲ相比較試験 (██████████ E005/6: 参考資料 5.3.5.1-2) として、小児期発症の AGHD 患者を対象にプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、██████████ E003/4 と同じとされた。実薬 72w 群 (32 例) では死亡例は認められず、重篤な有害事象が 1 例、有害事象による中止例が 2 例、有害事象が 18 例に認められた。プラセボ/実薬群 (30 例) では死亡例及び有害事象による中止例は認められず、重篤な有害事象が 1 例、有害事象が 21 例に認められた。

市販後臨床試験 (██████████ GDED: 参考資料 5.3.5.1-3) として、AGHD 患者に対する本剤の低用量投与 (3.0 μ g/kg/日を 3 カ月間投与後、6.0 μ g/kg/日に増量し 3 カ月間投与) 及び高用量投与 (6.0 μ g/kg/日を 3 カ月間投与後、12.0 μ g/kg/日に増量し 3 カ月間投与) による非盲検並行群間比較試験が実施された。低用量群 (302 例) では死亡例は認められず、重篤な有害事象が 14 例、有害事象による中止例が 7 例、有害事象が 167 例に認められた。高用量群 (293 例) では、死亡例は認められず、重篤な有害事象が 18 例、有害事象による中止例が 16 例、有害事象が 194 例に認められた。

市販後臨床試験 (██████████ T002: 参考資料 5.3.5.1-5) として、AGHD 患者に対する本剤の血清 IGF-I 濃度に基づく個々の患者ごとの用量調整法 (ID 群: 200 μ g/日を 8 週間、その後は血清 IGF-I 濃度及び臨床症候に基づいて、必要ならば 8 週間隔で 200 μ g/日ずつ増量) 及び体重当たりの用量漸増法 (FD 群: 4.0 μ g/kg/日を 16 週間、8.0 μ g/kg/日を 8 週間、12.0 μ g/kg/日を 8 週間) による非盲検並行群間比較試験が実施された。ID 群 (187 例) では 1 例の死亡例 (鎮静剤の偶発的過量投与) が認められたが、本剤との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象が 9 例、有害事象による中止例が 9 例、有害事象が 118 例に認められた。FD 群 (200 例) では 1 例の死亡例 (脳転移及び脳血管発作) が認められたが、本剤との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象が 7 例、有害事象による中止例が 4 例、有害事象が 136 例に認められた。

以上、海外臨床試験全体 (1140 例) における死亡例は 2 例、重篤な有害事象は 62 例、有害事象による中止例は 41 例であった。

国内臨床試験及び海外臨床試験において発現した有害事象の発現傾向、重篤事象の発現傾向及び投与中止に至った有害事象の発現傾向には大きな差があるとは考えられない。

② 脳腫瘍について

機構は、国内外において、本剤投与患者で脳腫瘍の既往がないのに新たな脳腫瘍が発生した症例及び脳腫瘍が再発した症例について調査して説明するよう求めた。さらに、脳腫瘍により GH 分泌不全をきたしている患者に本剤を投与した時の安全性について申請者の

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。成人及び小児の本剤投与患者で新たに脳腫瘍を発症した症例及び脳腫瘍が再発した症例について、国内外の20●●年●月●日付の定期的安全性最新報告では、臨床試験及び市販後調査で対象とされた全17,667例（小児：10,943例、成人：6,724例）において、20●●年●月●日までに281例（小児：73例、成人：208例）の新生物発生が報告された。そのうち脳腫瘍の発症症例は合計161例（0.91%）で、視床下部・下垂体領域（Hypothalamic・pituitary region、以下HPR）で発生した125例中腫瘍の再発／増大がみられた症例は117例（93.6%）であり、HPRを除く頭蓋内腫瘍36例中腫瘍の再発／増大がみられた症例は23例（63.9%）であった。また、本報告によると、下垂体腫瘍を含むHPRにおける脳腫瘍について、GH補充療法を開始してから腫瘍の再発又は腫瘍の増大がみられるまでの期間には、特に一定の傾向はみられないとされている。一方で、頭蓋咽頭腫や下垂体腺腫のような特定の腫瘍は、GH分泌不全の一般的な原因であるが、GH治療を受けていないGH分泌不全患者において再発率が高いと報告されている（Neurosurgery 2003;53:815-822）。最も可能性のある腫瘍再発のリスクファクターは、GH分泌不全を引き起こす原因である脳腫瘍の既往歴を有することであり、現在得られている安全性情報からは、GH補充療法が脳腫瘍の再発に関与するという根拠は得られていない。さらに、これまでの報告によると、GH補充療法は下垂体腫瘍の再発リスクの増大に関与していないと言われている（J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1704-1710）。また、Hatrackらは、GH投与群と無治療群を、それぞれ平均3.6年と3.4年追跡した結果、それぞれ78.7%と71.4%の症例で下垂体腫瘍サイズの増大はみられなかったと報告している（Eur J Endocrinol 2002;146:807-811）。更に、Millらは、下垂体抽出GHで治療された6,000例以上の患者を追跡した結果、腫瘍全体の発生率は増加していなかったと報告している（J Pediatr 2004;144:430-436）。しかしながら、今後も本剤投与中に報告された新生物の発生については、詳細に調査する必要があると考える。

さらに機構は、腫瘍発生等に対する安全性確保として、本剤の投与中止の目安及び腫瘍発生のリスクを低減するための方策について、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。脳腫瘍の発生及び再発のリスクについては、国内外のデータから示されるように、GH補充療法が脳腫瘍発現のリスクを大きくするものではないと考えられる。しかし、腫瘍の発現と本剤との関係について最終的な結論に達することは困難であるため、脳腫瘍発生のリスクを軽減させるため、脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による下垂体性小人症又はAGHDの患者に対しては、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い、慎重に投与することが必要であると考え、したがって、本剤を使用する医師に対し、脳腫瘍に関する注意を喚起する必要があると考え、その旨を添付文書（案）に記載した。

【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）

- (1) 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による下垂体性小人症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。〕

8. その他の注意

- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

機構は、腫瘍発生のリスクを低減するための具体的な方策と、腫瘍発生を早期に検出するため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。AGHD 患者における GH 補充療法実施時の安全性に関する指針として、Growth Hormone Research Society から 2 つの報告 (J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-381、2001;86:1868-1870) がなされ、その中で腫瘍に関するリスク管理について、① 頭蓋内器質障害による GH 分泌不全を示す患者については、通常の頭蓋内器質疾患治療後の継続診療と同様に定期的な画像診断を行い、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行った上で治療を継続する、② GH 投与開始前にハイリスク群を鑑別するためには、全ての AGHD 患者に対し投与開始前に画像診断を行うことを推奨する、③ IGF-I が細胞増殖作用を有することから、腫瘍のリスクを増加させないために、治療中の患者においても血清 IGF-I 濃度に基づき GH 投与量を調整する、④ 癌検診については、癌の早期発見のために一般人と同様の癌検診を受けることが推奨される、旨が示されており、治療時の腫瘍に関するリスク管理については、これらの指針に基づいて使用上の注意の解説書など市販後に配布する資料において適切な解説を加える予定である。

機構は、以上の回答を概ね了承するものの、本剤の用量を調節するために定期的に血清 IGF-I 濃度を測定するとしていることについて、腫瘍増悪防止の観点から適切な IGF-I の検査の間隔及び IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) をモニターする必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。GH 投与後、血清 IGF-I 濃度値が安定するまでに 4 週間を要することが報告 (J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3913-3919) されていることから、国内長期投与試験 (K02A 試験) では 4 週間毎に血清 IGF-I 濃度を測定した。K02A 試験の P/H 群において投与後 24 週時には血清 IGF-I 濃度が定常状態に到達したと考えられることから、検査間隔は本剤投与開始から 24 週時までは 4 週毎に実施し、定常状態に到達した 24 週後からは 12~24 週毎に行なうのが適当であると考え。IGFBP-3 のモニターの必要性については、IGFBP-3 が IGF-I の作用を調整する他に、IGF-I の腫瘍組織における分化促進作用を抑制し (内分泌・糖尿病科 2002;15:302-308)、アポトーシスを誘導するなど、IGF-I に拮抗する作用を持つことが報告 (J National Cancer Inst 2000;92:1472-1489) さ

れていることから、血清 IGF-I 濃度が高値かつ血清 IGFBP-3 濃度が低値である場合には悪性腫瘍発生リスクが増加する可能性は考えられるが、これまで血清 IGF-I 濃度及び血清 IGFBP-3 濃度と悪性腫瘍との因果関係を示すデータはなく、国内臨床試験においても血清 IGF-I 濃度の増加に伴い血清 IGFBP-3 濃度も増加しており、感度が高い IGF-I の血中濃度を基準値内にとどめておくことで腫瘍発生のリスクは回避できると考えている。

機構は、回答を了承した。

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、その結果、試験の信頼性あるい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（5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、医療機関から治験審査委員会に対し、治験終了に係る結果概要の通知が行われていなかった件に関し、モニターは当該事実を把握しておらず、適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い状況にあったこと、有害事象の取り扱いに不備があ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. 総合評価

本剤の有効性については、重症と分類される AGHD 患者を対象とした第Ⅲ相試験で、主要評価項目である 24 週間後の LBM の変化率において、プラセボに対する優越性が検証され、体組成の改善効果が示されたと考える。一方で、申請者は、LBM の改善だけでなく、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しているが、高脂血症の治療という面では効果は僅かであり、また AGHD に対する GH 補充療法としての有用性がこの点にのみ集約されるとは考え難いことから、提出された資料からは AGHD 患者に対して GH 補充療法による心血管系疾患の発現リスク低減については確認されていないと考える。

本剤の安全性については、脳腫瘍の発現リスクを上昇させるおそれもあるが、現時点でリスクを上昇させている兆候は海外の市販後の調査からも認められておらず、その他の有

害事象については、特に臨床的に問題となるものはみられなかった。

本剤による AGHD 治療は、不足している GH を補うという点では理解できるものの、現時点では個々の患者に不足している GH 量及び必要量を明確にすることはできず、血清 IGF-I 濃度を指標に投与量を調節することにより過剰投与を回避する方法が講じられるに留まること、重症 AGHD 以外の患者に対する治療効果は国内外ともに確認されていないこと、癌の増悪リスクが完全には払拭されないこと等から、本剤による治療が必須の患者に適用を限定して認めることが適当であると考ええる。

また、治療は長期に及ぶこと、GH の必要量が加齢により減少し、かつ感受性が強くなることから、製造販売後には中止基準の明確化を行なうとともに脳腫瘍を始めとする発癌リスクについて引き続き調査を行なうことが必要であると考ええる。

以上を踏まえ機構は、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」に基づいて対象患者を重症 AGHD 患者に限定した上で、GH 分泌刺激試験における頂値に加え、臨床症候も認められる患者を対象とし、注意喚起及び市販後における長期的な調査を行うことを前提に、本剤を承認して差し支えないと考える。なお、成人期発症の重症 AGHD 患者については、GRS コンセンサス・ガイドラインでは「器質的異常の既往・合併を有する患者」に限られているものの、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」では器質的異常を伴わない患者も含まれていることから、器質性疾患の既往・合併がある患者に限る必要があるかどうかについて専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

審査報告(2)

平成 18 年 2 月 6 日

I. 申請品目

〔販売名〕	ヒューマトロップ C6mg、同 C12mg
〔一般名〕	ソマトロピン（遺伝子組換え）
〔申請者〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 12 月 19 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

4. 臨床に関する資料

<審査の概略>

(1) 成人成長ホルモン分泌不全症の疾患概念について

成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）の診断基準及び治療方針については、海外における「GRSコンセンサス・ガイドライン」及び厚生省特定疾患対策研究事業の「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「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（平成16年度改訂）」が存在する。機構は、国内の関連学会でこれを標準とすることについてコンセンサスが得られ、「成人GH分泌不全症の診断の手引き」が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、専門委員の意見を求めた。

これに対して専門委員より、関連学会の専門医にAGHDの疾患概念は普及しつつあること、並びに関連学会においてAGHDに対するGH補充療法の重要性が指摘され続けてきており、「成人GH分泌不全症の診断の手引き」は専門医の間には受け入れられる状況にあると考えられる旨の意見が述べられた。さらに、診断及び治療開始が内分泌を専門としない一般の臨床医のもとで行われることは想定されないものの、治療を継続していく上では専門医のみでなく一般臨床医が関わることも想定されるため、その際には「成人GH分泌不全症の診断の手引き」が参考となると考えられる旨の意見が示された。

以上より機構は、AGHDの疾患概念は専門医の間においては普及しつつあるものであり、「成人GH分泌不全症の診断の手引き」を標準とすることは、臨床現場において受け入れられる状況にあるものと判断した。

以上を踏まえ、機構は、本疾患の治療に際しては、適切に診断がなされた患者に対し、注意深く用量調整を行いながら投与される必要があると考えることから、内分泌専門医もしくはその指導のもとに適正使用されるように十分に情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、AGHD患者に対するGH補充療法は、内分泌領域以外に小児内分泌領域及び下垂体近傍手術を専門とする脳神経外科領域で実施されることを想定しており、これらの領域でAGHDは疾患として認知されていると考えるが、本剤の適正使用を確保するため、内分泌の知識を十分に有した医師もしくはその指導のもとに使用されるよう注意喚起すると回答した。さらに申請者は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、内分泌専門医もしくはその指導のもとに適正に使用するよう記載するとともに、医師向けの「使用上の注意の解説」やAGHD治療の手引き等を配布し、内分泌専門医以外の医師に対しても理解しやすいよう診断及び治療方法等について網羅的に解説し、診断及び治療に際しては内分泌専門医と連携するよう、医療情報担当者を通じて注意喚起する予定である旨を説明した。

機構は、回答を了承した。

(2) 有効性について

提出された資料において、本剤によるGH補充療法について、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て本剤を評価した機構の判断については、概ね専門委員より妥当であるとの旨が述べられた。

また、専門委員からは、提示された資料において本剤のAGHD患者に対する臨床的有効性の評価は不十分であり、特に総コレステロールの改善により本剤の脂質代謝に対する有効性が示されたとする申請者の主張は受け入れ難いが、本剤のAGHD患者に対する現状における治療の基本は、不足しているGHを補充する補充療法であること、並びにAGHD患者の示す病態が個々の症例により異なるため、臨床試験において単一の評価指標でその治療効果を示すことは困難であり、GH補充による作用の一つの指標としてLBMを選択したことは受け入れ可能であるとの見解が示され、今回提示された資料に基づいて本剤の有効性は必要最低限示されていると判断することは可能であると述べられた。しかしながら、提出された資料において有意な改善が示されたとされる個別の評価項目に関して、その臨床的意義はいずれも明確になっているとは言いがたく、提示されたデータではAGHD患者に対して本剤がどのような有益性をもたらすものであるか明らかにされていないことより、市販後にその臨床的有効性について更なる検討が必要であるとの専門委員の見解が示された。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本剤投与により影響があると考えられる事象、例えば脂質代謝、肥満、QOL等について今後網羅的に観察し、安全性及び有効性に関する情報を集積する必要があると考え、申請者に製造販売後調査の骨子を提示するよう求めた。また、本剤投与により、心血管系疾患のリスクが高いとの報告があるAGHD患者の心血管系疾患罹患率又は死亡率を低下させる作用があるか否かは検証されていないため、海外を含めて実施予定の大規模調査等があれば、併せて説明するよう求めた。

申請者は、国内においては、特定使用成績調査として、主目的を日常診療下で実施される本剤治療の臨床的に重大な有害事象の発現状況（特に脳腫瘍の再発・発現）を調査すること、副次目的を心血管系疾患の危険因子の変化（臨床検査値、血圧等）の評価及びその他のホルモン補充療法との相互作用を検出することとして設定したコホートスタディを実施する予定である旨を説明した。さらに、海外においては、欧米を中心に下垂体機能低下症のコントロール及び合併症に関する国際調査（HypoCCS：The Global Hypopituitary Control and Complications Study）が実施されており、本調査の主目的は、AGHD患者に対して臨床現場で施行される長期のGH補充療法が、臨床的に重大な有害事象の発現を増加または減少させるかを調査すること、副次目的として、AGHD患者におけるGH補充療法の長期的ベネフィットについて、① 心血管系疾患の危険因子、② 骨折発現率、③ 生活満足度調査から評価した生活の質、④ 患者群全体を通じてのGH補充療法のベネフィット、⑤ その他のホルモン補充療法との相互作用をみつけることであり、調査期間は2002年～2012年、目標症例数は、本剤群8000例、非治療群は登録患者の約10%と予定され、国内で実施予定の調査についても、HypoCCSに参画する方向で検討中である旨が説明された。

機構は、製造販売後調査が本剤承認後速やかに実施されることを前提として、申請者の回答を了承した。

(3) 治療期間及び中止基準について

機構は、生理的GH分泌は加齢とともに低下することが知られていることから、本剤を投与しても患者のAGHDによる臨床症候の改善が認められなくなり、また本剤を投与しなくても血清IGF-I値が対応する年齢層の基準範囲内となった場合には、本剤の投与を中止すべきと判断し、専門委員に意見を求めたところ、専門委員より、治療継続が不要となった患者に対して本剤が漫然と投与し続けられないようにするためにも、機構の判断は概ね妥当であると評価された。しかしながら、基本的にはGH分泌不全を来す原因は生涯に亘り永続するものであること、並びに血清IGF-I値が年齢相応の値を示し、GHの基礎分泌量が正常範囲域に入ったとしても、GH分泌刺激に対してGHの産生を増加させる反応は不十分である可能性があることから、本剤の中止を試みた後に症状の再発又は悪化が認められた場合には、本剤の再投与も考慮する必要があるとの意見が述べられた。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は申請者に対して、健康成人であっても加齢により生理的成長ホルモン分泌が低下することから、本剤の投与中止基準について、本剤投与による症状の改善が認められなくなり、本剤を投与しなくてもIGF-I値が基準範囲内に入っている場合には、投与の中止を考慮するよう添付文書等で注意喚起するように求めた。

申請者は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に以下の記載を行う旨を回答し、機構はこれを了承した。

「用法・用量に関連する使用上の注意」