

◇成人成長ホルモン分泌不全症

(2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

(4) AGHD患者における本剤の適応範囲について

① 病型分類について

機構は、GRSコンセンサス・ガイドラインではSevere GH deficiencyの患者がGH補充療法を受ける適格な対象であり、Partial GH deficiencyに対する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、並びに臨床試験における対象患者についても重症AGHDに該当する患者であったことから、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症のAGHDに該当する患者に限り、本剤の適応を承認すべきであると判断した。

これに対して専門委員より、AGHD患者に本剤を投与することにより心血管系疾患罹患率又は死亡率を改善することが検証された場合には、将来的にはより重症度の低いAGHD患者も本剤による治療対象となりえる可能性は否定できないとする意見も述べられたが、現状では重症AGHD患者を対象とした臨床試験においてLBMに対する効果が確認されたのみであり、中等症の患者における有効性及び安全性は確立していないことから本剤の適応を「重症AGHD患者」に限定する必要があるとする機構の判断は、専門委員により支持された。また、添付文書に「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」による診断基準を具体的に記載することによって、手引きの内容に従って適切に診断・治療が行われるよう注意喚起するべきであるとの意見が出されたほか、疾患の診断基準等を含めて関連学会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性についても、専門委員により支持された。

機構は、申請者に対して、効能・効果を「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」として本剤の適用患者が明確になるようにすること、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」に準じ、重症AGHDと診断する際のGH分泌刺激試験の種類やGH頂値のカットオフ値等について一覧表を作成し、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載すること、AGHDの診断基準等も含めて関連学会を通じて医療従事者に十分に啓蒙すること、併せて、医療機関向けの配布資料等においても、本剤の対象疾患及びその診断方法がわかるように「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」の内容について具体的に説明を加えるとともに、GH分泌刺激試験の種類、その具体的方法やGH頂値のカットオフ値等について情報提供することを指示した。

これに対して申請者より、機構の指示に従い効能・効果及び添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の記載整備を行うこと、日本内分泌学会、日本小児科学会及び間脳下垂体腫瘍学会を通じたAGHDの病態や診断・治療に関する啓蒙活動を引き続き実

施すること、AGHDの具体的な診断及び治療方法について解説した資料「AGHD治療の手引き」、並びに本剤使用時の注意事項を解説した「使用上の注意の解説」を作成し、AGHDの確定診断及び本剤の使用方法について情報提供し、適正使用を確保する予定である旨の回答が示され、機構はこれを了承した。

② 成人期発症の器質的異常の既往・合併症がないAGHD患者について

機構は、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分泌不全の原因を問わずにGH欠乏による臨床症候が認められた患者で、GH補充療法が有効であると判断された場合には、本剤投与の意義はあるとする申請者の主張は概ね理解するものの、成人期発症の頭蓋内器質性疾患の既往歴・合併症又は周産期異常の既往のない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GH補充療法の適応としていないこと、国内第Ⅲ相試験においても対象とされていないこと、並びに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切でない判断した。

この機構の判断に対して、専門委員より、成人期発症の頭蓋内器質性疾患の既往歴・合併症又は周産期異常のないAGHD患者が治療の対象とされないことについて若干の懸念が残るとの意見も出されたが、国内の「成人GH分泌不全症の診断の手引き」のベースとなったGRSコンセンサス・ガイドラインにおいて適応とされていないこと、並びに臨床試験においても対象とされていないことから、やむを得ない判断であると結論された。

以上より機構は、本剤の治療対象が明確になるように、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、本剤の治療対象は、(1) 小児期発症型では成長障害を伴う患者、もしくは(2) 成人期発症では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症と診断された患者とすることを明記するように求めた。

これに対して申請者は、「成人期発症の頭蓋内器質性疾患の既往歴・合併症又は周産期異常のないAGHD患者」については、本剤の適応対象外とするものの、「小児期発症型で成長障害を伴う患者」とすることについては、① 「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において、「性腺機能低下症を合併している時や適切なGH補充療法後では成長障害を認めないことがある」と記載されていること、② GRSコンセンサス・ガイドラインでは、GH分泌刺激試験を実施すべき対象として小児期にGH分泌不全が認められた患者と規定しており、成長障害に関する規定はないこと、③ 国内臨床試験(K01A試験)に参加した小児期発症型患者37例中8例で成長障害が認められていなかったことより、「小児期発症型で成長障害を伴う患者」を「小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者(小児期発症型)」に変更して記載すると回答した。

機構は、上記手引き等の記載を踏まえて成長障害を伴わない小児期発症型の成人ホルモン分泌不全症患者を治療対象として含めることは妥当であると判断し、申請者の回答を概

ねて承した。しかしながら GRS コンセンサス・ガイドラインにおいて、小児期発症型では成人期に GH 欠乏を再確認する必要性が強調されていることより、機構は申請者に対して、小児期発症型では成人期において GH 欠乏を再確認することを追記するように求めた。

これに対して申請者は、「小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。」と注意喚起する旨を回答した。

機構は回答を了承した。

(5) 血清IGF-I値のモニタリングについて

機構は、血清IGF-I値のモニタリングについても専門協議において議論し、専門委員から本剤投与において最も懸念される点は過量投与となることであり、本剤投与中の適正量に関するモニタリングとして血清IGF-I値を用いることは臨床的に有用であるものの、血清IGF-I値を基準範囲に収めた場合でも、関節痛、浮腫等の副作用が多く認められるとの意見が述べられた。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、本剤の投与初期における用量設定も含めた血清IGF-I値のモニタリングの間隔について申請者の見解を述べたうえで、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項において、検査間隔等も含めて注意喚起するよう求めた。

申請者は、血清IGF-I濃度のモニタリング間隔について、① GRSコンセンサス・ガイドラインでは、GH補充療法施行時にGH投与量を調整するための血清IGF-I濃度のモニタリング間隔について「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が、一度維持用量に達した後は年1～2回の測定で十分である。」と記載されていること、② 国内臨床試験（K02A試験）では、4週間ごとに血清IGF-I濃度を測定しGH投与量を調整した結果、試験開始後24週目に血清IGF-I濃度の平均値が定常状態に到達したことより、本剤投与開始後24週目までは4週ごとを目安とし、血清IGF-I濃度が定常状態に到達した後は12～24週ごとを目安とすることが適当と考えるが、血清IGF-I濃度が定常状態に到達した後も患者の状態を慎重に観察し、副作用等の発現状況に応じて適宜IGF-I濃度の測定を行い、必要に応じてGH投与量の減量、中止を検討する必要があると考え、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項に以下のように記載すると回答した。

機構は回答を了承した。

「用法・用量に関連する使用上の注意」

◇成人成長ホルモン分泌不全症

(1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な

処置をとること。

「重要な基本的注意」

◇成人成長ホルモン分泌不全症

(2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

(4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

(6) その他

国内第Ⅲ相試験（ K01A）及び長期投与試験（ K02A）の継続投与試験として、安全性を評価するため K03A 試験（20 年 月～継続中）として非盲検非対照（オープン）試験が実施されており、本試験への移行 24 週間（治療期：H/H（K01A、K02A 試験とも本剤投与）群は通算 96 週間、P/H（K01A 試験はプラセボ、K02A 試験は本剤投与）群は通算 72 週間）の中間報告が、申請後に提出された。用法・用量は、前回来院時の血清 IGF-I 濃度に基づき、本剤を皮下に 0.021～0.084mg/kg/週の範囲で適宜増減（最大投与量は 1 日 1mg）し投与すること、同一の副作用が 2 週間以上継続して認められた場合に治験責任医師又は治験分担医師は減量を検討することとされた。

総登録例数 51 例（H/H 群 27 例、P/H 群 24 例）の安全性について、有害事象の発現率は 82.4%（42/51 例）131 件であり、発現率 5%以上の主な事象は、鼻咽頭炎 17.6%（9/51 例）、発熱 15.7%（8/51 例）、鼻漏 9.8%（5/51 例）、頭痛 9.8%（5/51 例）、関節痛 7.8%（4/51 例）、背部痛 7.8%（4/51 例）、下痢 NOS 7.8%（4/51 例）、咳嗽 7.8%（4/51 例）、アレルギー性鼻炎 NOS 7.8%（4/51 例）、嘔吐 NOS 5.9%（3/51 例）、咽喉頭疼痛 5.9%（3/51 例）、上気道の炎症 5.9%（3/51 例）、発疹 NOS 5.9%（3/51 例）であった。また、副作用発現率は 23.5%（12/51 例）14 件であり、主な副作用は関節痛 5.9%（3/51 例）であった。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象が 2 例（手骨折、うつ病の悪化各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。うつ病の悪化の 1 例は、うつ病治療のために併用禁止薬が投与されるため、治験が中止された。重篤な有害事象以外に治験の中止に至った有害事象は 1 例（関節痛）、減量に至った有害事象は 2 例（肺炎 NOS、関節痛）に認められた。また、本治験中に増悪は認められなかったものの先行試験中に発現した関節痛による減量が 1 例に認められ、肺炎 NOS については治験薬投与との因果関係はないとされ、関節痛については治験薬との因果関係はあるとされた。腫瘍の発生及び再発については、1 例に軽度の後天性血管腫の発生がみられたが、脳幹部過誤腫の既往を有する症例であり、治験薬投与との因果関係は否定された。HbA_{1c}については、治験開始時に 1 例で異常高値がみられたが、投与後 24 週には基準値内となった（5.9% → 5.8%）。

また、DXA法により測定した全身LBMの変化率(平均値±SD、48例)は $-0.2 \pm 3.13\%$ であった。血清IGF-I値(平均値±SD、51例)について、本試験開始時には $198 \pm 79.8 \text{ ng/mL}$ 、投与後24週時LOCFでは $192 \pm 87.2 \text{ ng/mL}$ であり、一定レベルに維持されていた。QOL(SF-36)については、本試験開始時と比べて、24週後において8項目中3項目上昇し、5項目低下したが、その平均変化量は比較的小さかった。

以上より申請者は、血中IGF-I濃度に基づく用量調節法を用いた24週間の本剤投与により、既に48～72週間の本剤投与を受けた成人成長ホルモン分泌不全症患者においてもLBMの増加は維持され、良好な安全性が示されたと考える旨を説明した。

さらに、現在継続中のK03A試験において、本剤投与24週以降から2006年1月10日までに収集された重篤な有害事象は4例6件(低ナトリウム血症及び副腎機能不全、胃腸炎、構語障害及び浮動性めまい、足関節部骨折)であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、海外安全性情報について、申請時に提出された安全性定期報告のカットオフ日(20██年██月██日)以降から20██年██月██日までに収集された重篤な有害事象のうち、5件以上みられたのは、肺炎11件、敗血症6件、下垂体の良性腫瘍10件、頭蓋咽頭腫7件、再発下垂体腫瘍9件、新生物進行10件、髄膜腫15件、脳新生物6件、骨肉腫6件、脱水9件、低血糖症7件、頭痛7件、良性頭蓋内圧亢進5件、失神7件、痙攣12件、心筋梗塞5件、呼吸困難5件、睡眠時無呼吸症候群8件、嘔吐5件、大腿骨頭すべり症7件、側弯症8件、胸痛5件、転倒7件であり、死亡が9件みられた。

申請者は、海外臨床試験及び市販後の自発報告に基づく注意喚起すべき副作用についてはCore Data Sheetに記載して注意喚起しており、手根管症候群及び錯感覚がCore Data Sheetに新たに追加されたと説明した。

機構は、提出された範囲の国内継続投与試験の結果において、新たな副作用の発現または副作用の発現率が高くなる傾向は認められていないと判断した。また、新たに提出された安全性定期報告において、腫瘍性疾患の再燃、あるいは新たな発現が否定できない有害事象が認められるものの、現在の添付文書(案)における注意喚起レベルを変更する必要があるものではないと判断した。

III. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新効能医薬品であることから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤ともに毒薬・劇薬に該当しないとされている。

【効能・効果】

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
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軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

（下線部追加）

【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0.35mg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。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）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0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

通常開始用量として、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0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

（下線部追加）