

ける QOL-AGHDA スコアは、投与前と比較して投与 24 週後のスコアの平均値は両群とも低下したが、プラセボ群のみで有意差が認められた ($p=0.0016$ 、Wilcoxon 符号付き順位検定)。この原因について、AGHDA スコアの投与前及び投与前後の差の分布を比較したところ、投与前のスコアの平均値は、本剤群 7.6 (中央値 4)、プラセボ群 8.1 (中央値 8) であり、特に本剤群が低く、投与前後の差の平均値は、本剤群-1.3 (中央値-0.5)、プラセボ群-2.1 (中央値-1) と本剤群の減少幅が小さい傾向にあるが、ほぼ同様の結果であった。さらに、患者背景 (性、年齢、発症時期) 及び投与前の QOL-AGHDA スコアが投与前後のスコアの変化に及ぼす影響を探索的に検討するため、これらの患者背景、投与前のスコア並びに投与群を因子、合計スコアの投与前後の差を応答とする共分散分析を行ったところ、投与前のスコアの効果のみが有意となり ($p=0.0018$)、スコアの変化に影響を及ぼしていることが示唆された。以上より本試験では、QOL-AGHDA が薬効を評価する上で十分な感度を有した適切な指標であったとは考えられない旨が説明された。

一方、SF-36 について、申請者は、国内第 Ⅲ 相試験における SF-36 のスコアで、本剤群とプラセボ群の間では有意差が認められなかった理由として、「身体機能」、「身体役割機能」、「社会的機能」、「心理的役割機能」の 4 項目では、投与前のスコアは両群の平均値及び中央値共 80 を超えており、投与前の時点で多くの症例は比較的高い QOL を示しており、これらの項目で薬剤投与による効果を評価することは難しいこと、「痛みの症状」についても、プラセボ群の平均値が 80 を超えなかったものの同様な傾向が認められたことを挙げ、試験の計画時点でこれらの QOL について、群間で有意差を検出することを目的として症例数を設定しておらず、十分な検出力を有していなかった旨を説明した。

機構は、本剤群がプラセボ群と比べて統計学的有意差が認められなかった理由として、投与前の QOL スコアが良好であったこと、群間で有意差を検出することを目的とした症例設定でなかったこと等が可能性として考えられることについては理解するが、AGHD 患者の QOL の評価においては、GH 分泌不全をきたしている基礎疾患 (脳腫瘍、外傷、シーハン症候群、特発性等) の種類や重症度を考慮すべきであったと考える。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おらず、QOL の改善効果は国内長期投与試験においても明らかではないことから、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はないと考える。

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と考えている。なお、有意な改善が示されたとされる個々の評価項目に関して、その臨床的意義が明確になっているとは言い難く、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、市販後において臨床的有効性について更なる検討が必要であると考えている。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については必ずしも明確にはなっていないため、製造販売後に、これらの有効性について確認するための調査を実施する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、血清 IGF-I SDS が試験開始時においても基準範囲内にある患者が見られていることから、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。GH 分泌不全であったにもかかわらず IGF-I SDS が基準範囲内に入る患者が多い理由は、血中 IGF-I 値は成長ホルモン分泌状態だけではなく、栄養状態(蛋白質摂取量やエネルギー摂取量)、肝機能、甲状腺ホルモンレベルの影響を受けることが考えられる。

また、AGHD のコンセンサス・ガイドライン検討に先立ち、23 人の器質性下垂体機能低下患者(年齢：17-77 歳)と性、年齢、BMI をマッチさせた 35 人の健康被験者(年齢：17-78 歳)を対象に、インスリン負荷による GH 分泌刺激試験の GH 頂値 (ITT GH peak)、24 時間、20 分毎採血による平均 GH 濃度 (24 h integrated GH concentration : IGHC)、生化学パラメータとして IGF-I と、IGFBP-3 の 4 つの方法を検討した試験結果では、ITT GH peak では AGHD 患者の健康人に重複なしに明確に区別できたが、血中 IGF-I 値は下垂体機能低下群の 70% (23 例中 16 例) が正常群の血中 IGF-I 値の範囲内であったことを報告しており (Lancet 1994; 343:1064-1068)、血中 IGF-I 値は GH 分泌不全症であるか否かの確定診断には適さないことを明らかにしている。したがって、血中 IGF-I 値は、成長ホルモン補充療法の生化学パラメータとして最も重要であるが、GH の作用のすべてが血中の IGF-I を介して働くものではないこと及び肝機能や栄養状態などの GH 分泌状態以外の要因によっても血中レベルは変動するので、AGHD の診断あるいは GH 治療の対象とする否かは分泌刺激試験の結果を中心として判断すべきであり、血中 IGF-I 値はあくまで参考所見として活用すべきであるとする。

以上のことから、GH 分泌刺激試験で GH 分泌不全症と確定診断された AGHD 患者について、血中 IGF-I 値が基準値内であっても補充療法を行うべきであり、投与前から基準範囲内である患者の場合には低用量から開始し体液貯溜関連副作用に注意しながら血中 IGF-I 値基準値内プラス側を目標に用量調節すべきであるとする。血中 IGF-I 値は健常人と AGHD 患者の分布は重複しているため、基準範囲のマイナス側は GH 分泌不全症のリスクが否定できない範囲と考えられ、重複の少ない範囲であるプラス側を目標にすべきと判断した。

機構は、血中 IGF-I 測定の最も重要な意義は GH の過量投与を避けることであり、「血中 IGF-I 値が健常人と AGHD 患者の分布は重複しているため、重複の少ない範囲であるプラス側を目標にすべき」とした申請者の回答は不適切であるとする。しかしながら、申請者の回答からは、有効性及び安全性の両面を考慮して至適用法・用量の設定が行われたとは考え難いものの、患者毎に必要とされる 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、AGHD のコンセ

ンサス・ガイドラインでは GH の過剰投与を防止する意味で血清 IGF-I 濃度を指標に投与量を調節することとされていることから、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、安全性も考慮に入れて血中 IGF-I 値を指標に用量調節を行うということについては妥当なものとする。

さらに機構は、本申請用法・用量は 1 日あたりの記載とされており、既承認効能に対する用法・用量は週あたりの記載とされていることから、誤投与或いは医療現場で混乱が生じる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、本剤が他効能において既に長期に亘り広く医療現場で使用されていることから、本効能における用法・用量のみで異なった記載とすることは、医療現場で混乱を来すと考え、以下のように週あたりの用法・用量に改めると回答した。

【申請時用法・用量】

通常、初期投与量として 1 日 1 回体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.003mg を皮下に注射する。その後、血清中インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度をみながら投与量を調整する。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日最大投与量は、体重にかかわらず 1.0mg とする。

【変更後用法・用量】

通常、初期投与量として 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。その後、血清中インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度をみながら投与量を調整する。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日最大投与量は、体重にかかわらず 1.0mg とする。

機構は、「1日1回0.003mgを投与」から「1週間に0.021mgを6～7回に分けて投与」に規定することの妥当性について、変更後の用法・用量は0.003mgに単に7を乗じた数値と推察されるが、その数値の根拠が説明されていない。しかしながら、設定された用量を積極的に否定する理由もないことから、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。GH の分泌は、思春期に最大となり以後加齢とともに減少し、AGHD 患者での典型的な症状である体脂肪の増加、除脂肪体重の減少、骨量の低下は、老化に伴ってほとんどの人に現れることより、AGHD と健常人との差は高齢者では少なくなるため、補充療法の必要性は老齢の AGHD 患者では低くなるとの考えがある。しかしながら Toogood らは、60 歳以上の器質性下垂体機能低下患者と性、年齢、BMI をマッチさせた健康な老齢者の GH 分泌能と体組成の比較において、24 時間採血による AUC_{GH} の中央値（最小～最大）は、健康な

老人（平均：70.6歳）の968.54 µg/L/min（範囲：227.20～4625.00）に対し、患者（平均：66.0歳）では119.25 µg/L/min（範囲：7.27～843.60）、アルギニン負荷試験でのGH頂値は、健康な老人の8.87 µg/mL（範囲：1.77～42.3）に対し、患者では0.41 µg/mL（範囲：0.03～6.89）と差があり、体組成については、BMIと除脂肪体重には有意差はみられなかったものの、ウエストヒップ比と脂肪量はAGHD患者で有意に多いことを報告している（*In Growth Hormone Therapy, ed by Monson JP, 177-190, Blackwell Science, London, 1999*）。また、Feldt-Rasmussenらは市販後データベース（KIMS）を用いて、65歳より高齢で初めてGH治療を開始したAGHD患者295例（男性173例、女性122例）の有効性と安全性を、65歳未満の成人期発症AGHD患者2469例（男性1249例、女性1220例）と比較し、有効性では総コレステロール、腹囲、BIAで測定した除脂肪体重、QOL-AGHDAで、65歳を超える層で若年齢層と同様に有効性を示す結果が得られ、安全性にも特に差がないと報告している（*Growth Horm IGF Res 2004;14:S51-58*）。以上を総合的に勘案すると、GHは基本的には生涯補充すべきであり、具体的な治療終了年齢や治療期間を設定する根拠はなく、治療をいつまで継続するか否かは個々の患者毎に、内分泌専門医の裁量に委ねるべき事項と考える。

機構は、具体的な治療終了年齢や治療期間を設定することは困難であると考え、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のGH補充療法継続の必要性についても、検討する必要があると考える。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、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値が対応する年齢層の健康人の正常範囲に入っている場合には、投与の中止を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添付文書等で注意喚起するように、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGHDに対するGH投与における安全性確保のために留意しなければならない点として、補充を必要とする量に個人差があること、及び本剤による治療は長期間にわたる可能性が高いことから、治療中に必要とする用量が時間の経過に伴って変化する可能性があることである。したがって、添付文書の「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」において、血清中IGF-I濃度の年齢別・性別基準値及び症状による用量調節に関する注意喚起を行っている。しかしながら、本剤を長期に投与しても臨床症状が改善しない場合は、投与を継続するべきではないと考える。さらに、高齢者ではGHによる副作用が発現しやすいこと、加齢とともに必要とされるGH補充量が少なくなることから、本剤による補充療法は効果と副作用を考慮して投与量の減量や投与の中止が必要であると考え。以上のことから、添付文書において、症状の改善が認められない場合には投与を中止すること、及び高齢者へ投与する場合には副作用の発現等を考慮して減量や投与中止を考慮する旨の注意喚起を行う。

機構は、添付文書の記載については整備を要するものの、回答は妥当なものと判断した。

(6) AGHD 患者における本剤の適用範囲について

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 Ⅰ 相試験の対象患者が 18～65 歳の GH 不全症（以下、GHD）と診断されて 2 年以上経過している小児期発症、または成人期発症の GH 分泌不全症（器質性に原因による場合には、手術、放射線療法等の処置終了後 2 年以上経過）、かつ GH 分泌刺激試験において GH 頂値が 3 ng/mL 未満の患者とされていることを踏まえ、以下の点について検討した。

病型分類について

機構は、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、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。本剤の適応範囲は、疾患定義からは、小児期発症の患者については、成長障害の治療があった場合その治療が終了していること、成人期発症の患者については、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こと、重症度からは、インスリン負荷試験（禁忌の場合はアルギニン負荷、グルカゴン負荷あるいは L-Dopa 負荷試験）による GH 分泌刺激試験を実施することによって判定し、コンセンサス・ガイドラインにおける severe GH deficiency の定義、間脳下垂体機能障害調査研究班で規定されている重症 AGHD の定義及び国内第 Ⅰ 相試験において設定した GH 分泌刺激試験での GH 頂値 3 ng/mL 未満を基準としている。コンセンサス・ガイドラインにおいても、severe GH deficiency と partial GH deficiency のうち治療されるべき対象を severe GH deficiency と診断された患者としており、GH 頂値が 3 ng/mL 未満であれば治療対象になると考える。一方、GH 頂値 5 ng/mL 未満が GHD と診断されるが、GH 頂値 3～5 ng/mL の partial GH deficiency 患者については、現時点では国内における使用経験もないため、将来的に検討すべきと考えている。

機構は、本剤の治療の適応は、GH 分泌刺激試験を実施することによって判定し、コンセンサス・ガイドラインにおける severe GH deficiency の定義、間脳下垂体機能障害調査研究班で規定されている重症 AGHD の定義に該当する患者とするとして申請者の回答を了承した。その上で、本剤の対象が重症 AGHD 患者であることを、効能・効果において規定するよう申請者に指摘した。

申請者より、効能・効果において、成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）とする旨の回答がなされ、機構はこれを了承した。

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

機構は、AGHD の鑑別診断について、コンセンサス・ガイドラインでは「視床下部・下垂体疾患を有する患者、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、欧州における本剤の 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「既知の視床下部-下垂体疾患を有しており、かつ既知の下垂体ホルモン欠損症（プロラクチンを除く）を 1 つ以上有する患者」とされ

ており、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。一方、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」では、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。機構は、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回答した。臨床症状有無の設定基準を BMI 25 未満、ウエストヒップ比：女性 0.85 未満、男性 0.95 未満、総コレステロール値 190 mg/dL 未満、LDL 115 mg/dL 未満、中性脂肪 180 mg/dL 未満、HDL > 40 mg/dL、AGHDA：女性 6 未満、男性 5 未満とし、市販後データベース（KIMS）に登録され、GH 頂値が 3 ng/mL 未満の症例で、すべての設定基準データを有する患者 2875 例について検討したところ、すべてが正常であった症例は 54 例（1.9%）であり、なおかつ自覚症状もない症例は 17 例（0.6%）のみであった。また、国内第 Ⅲ 相試験においても、同じ基準ですべてが正常であった症例は 4 例（5.3%）のみであった。しかしながら、このような症例に対しても症候が認められてから治療するのではなく症状が出ないように GH を補充することが重要であり、将来的な心血管系疾患発症率を低下させるためにも治療対象となると考える。

機構は、GH 分泌刺激試験における GH 頂値は基準を満たしているが、臨床症状の設定基準がすべて正常及び自覚症状もない症例にも本剤を投与する必要があるという申請者の主張について、AGHD 患者の診断を行う上で現実的な状況ではなく、本邦における AGHD の診断の手引きからも外れている可能性があると考え。さらに、AGHD 患者では不定愁訴と類似した自覚症状及び臨床所見がみられることから、患者に負荷となる GH 分泌刺激試験がやみくもに実施されてしまう可能性を否定できないと考えている。機構は、国内臨床試験における成人期発症例の成因及び症例数を提示して有効性及び安全性について考察するとともに、成人期発症の器質性疾患の既往・合併がない AGHD 患者を本剤の治療対象に含めることが妥当であるか説明を求めた。

申請者は、有効性及び安全性の観点から、成人期発症の器質性疾患の既往・合併がない AGHD 患者を本剤の治療対象に含めることが妥当であると考えを、以下のように説明した。

国内臨床試験（075 試験）における成人期発症の特発性 AGHD 患者数は、本剤群で 3 例、プラセボ群で 1 例であった。有効性の観点から、075 試験における本剤投与 24 週後の除脂肪体重について、成人期発症の特発性 AGHD 患者 3 例ではそれぞれ 1.7%、4.4%及び 4.8%増加、本剤群全体（37 例）では 4.7%増加であり、その他の項目についても同様の推移を示した。さらに安全性について、075 試験及び 076 試験における成人期発症の特発性 AGHD 患者 1 例において関節痛や緊張亢進等の副作用がみられ、治験薬の減量或いは投与中止に至ったもののいずれも軽度であった。ここでみられた副作用は、本剤投与により既に報告されている事象である。以上から、成人期発症の特発性 AGHD 患者に対する GH の有効性と、成因を問わない AGHD 患者に対する有効性は大きく変わらないものと考え。

欧米における効能・効果について、欧州では成人期発症型の重度の AGHD 患者は「既知の視床下部・下垂体疾患を有しており、かつ既知の下垂体ホルモン欠損症（プロラクチンを除く）を 1 つ以上有する患者」と規定されている。しかしながら、米国では「小児期または成人期発症の成長ホルモン分泌不全（GHD）を有する成人の長期補充療法。GHD の診断は適切な GH 刺激試験に基づいて行わなければならない。」とされており、添付文書上で AGHD の成人期発症の成因について特に規定されていない。さらに、本邦における AGHD の診断の手引きでは発症時期にかかわらず特発性 AGHD 患者も含まれている。成人期発症の特発性患者の頻度は本来少なく、MRI で器質的障害が特定できない症例、比較的高齢で昔の病歴が不明、頭部外傷の疑い、下垂体炎など、診断段階で成因を明確にできないと考える。以上より、成因を特定することができなくても、GH の分泌が重度に障害されている患者に対しては本剤の治療適応範囲と考える。

機構は、国内臨床試験（075 試験）における成人期発症の特発性 AGHD の症例数は極めて少数であり、しかもプラセボ群が 1 例のみであることから比較することができず、成人期発症のいわゆる特発性 AGHD に対する本剤の有効性を評価するのは困難であると考えている。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、コンセンサス・ガイドラインでは AGHD の診断対象とされていないこと並びに欧州において本剤の適用範囲に含まれていないこと、さらに不定愁訴に類似した症状が認められたことを根拠として、患者に負荷を与える GH 分泌刺激試験をむやみに実施される可能性を完全に否定できないことから、本剤の適用範囲に含めることは適当ではないと考える。この機構の判断の妥当性について、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

(7) 安全性について

① 海外臨床試験における安全性について

米国承認申請時に提出された GCP 適合の第Ⅲ相試験である主要 6 試験（TRN[■]-081-01/CTN[■]-8124-015、TRN[■]-081-02/CTN[■]-8124-019、TRN[■]-001/CTN[■]-8124-016、TRN[■]-131-04、TRN[■]-131-08、CTN[■]-8124-011）の成績については、安全性に関して評価を行った。主要 6 試験は基本的には同一のデザインで実施され、対象は GH 分泌刺激試験において血清中 GH 頂値 5 ng/mL 以下の AGHD 患者とされ、用法・用量は、本薬として投与開始 4 週間 0.006 mg/kg/日投与し、その後 0.012 mg/kg/日へ増量することとされ、最初の 6 カ月間は二重盲検期間であり、その後非盲検下に長期投与（3 試験で 30 カ月、3 試験で 6 カ月）を行った。6 試験で 172 例（本剤群 85 例、プラセボ群 87 例）が組み入れられ、二重盲検期（6 カ月間）で本剤群に認められた主な有害事象は、関節痛 25.9%（22/85 例）、末梢腫脹 21.2%（18/85 例）、上気道感染 20.0%（17/85 例）、四肢疼痛 18.8%（16/85 例）、四肢硬直 15.3%（13/85 例）、異常感覚 12.9%（11/85 例）、頭痛 10.6%（9/85 例）であった。非盲検期に認められた有害事象で、投与 6～12 カ月後に発現率が特に高かった事象は、関節痛、疲労、末梢腫脹、めまい、頭痛、四肢疼痛、異常感覚及び四肢硬直であったが、それ以降は低下した。

重篤な有害事象については、19[■]年[■]月[■]日までにクリーンファイルが得られた臨床試験、

及び19■■年■■月■■日から■■月■■日までの間に開鍵した11試験を対象とした。二重盲検期間(6カ月間)に本剤の投与を受けた690例のうち49例(7.1%)で重篤な有害事象が認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は、失神、視力障害、腹痛、下痢、嘔吐、口渇、発熱、呼吸障害、感染、疾患の再発及び外科的処置であった。腫瘍の再発は3例(下垂体腺腫、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ)に認められた。投与6カ月以降の非盲検期に本剤の投与を受けた1365例のうち106例(7.8%)で重篤な有害事象が認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は、頭痛、胸痛、発熱、腹痛、手根管症候群、事故、悪寒、疾患の再発、状態悪化、外科的処置、胃腸炎、腹痛、憩室炎、下痢、直腸出血、小腸炎、嘔気、嘔吐、うつ病、失神、痙攣、大発作痙攣、眩暈、副腎不全、狭心症、中枢神経系腫瘍(再発)、肺炎、上気道感染、腎結石、ウイルス感染、めまいであった。腫瘍の再発・悪化は17例(下垂体腺腫または腫瘍11例、腫瘍2例、頭蓋咽頭腫1例、脊索腫1例、中枢神経腫瘍1例、腺腫1例)、さらに2例(髄膜腫1例、悪性下垂体腫瘍1例)に認められた。19■■年■■月■■日までの臨床試験における被験者3031例のうち8例(本剤投与中7例、プラセボ投与中1例)が死亡した。死亡例の内訳は、プラセボ群が再発性の星細胞腫1例、本剤群が飛行機事故1例、頭蓋内嚢胞への埋め込み合併症1例、腓悪性腫瘍1例、呼吸停止1例、悪性下垂体腫瘍1例、呼吸障害1例、脳出血1例で、因果関係の否定されなかった死亡例は、プラセボ群の再発性の星細胞腫1例、腓悪性腫瘍1例で、飛行機事故1例と脳出血1例は因果関係の判定結果が得られなかった。

以上より申請者は、体液貯留に関連する有害事象が多く認められたが、投与量及び投与方法を調整することで、これらの有害事象の発現を抑えることが可能と考えられること、糖尿病の誘発や下垂体腫瘍又は他の腫瘍再発のリスクを増大させることを示唆する所見は認められなかったことより、AGHD患者に対する本剤の補充療法は概ね安全であり、忍容性も良好であるとする旨説明した。

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。1989年12月から2004年末日までに市販後部門で集積され、厚生労働省に報告された脳腫瘍に関する国内症例43例の内、脳腫瘍を再発、又は腫瘍の病歴ありで脳腫瘍の発現した症例は35例(成人9例、小児26例)、腫瘍の病歴なしに新たに脳腫瘍を発現したと思われる症例は8例(成人2例、小児6例)であり、国内の治験が開始された19■■年■■月から20■■年■■月■■日までに、厚生労働省に報告した脳腫瘍に関する海外症例37例の内、脳腫瘍を再発、又は腫瘍の病歴ありで脳腫瘍の発現した症例は33例(成人21例、小児12例)、腫瘍の病歴なしに新たに脳腫瘍を発現したと思われる症例は4例(成人3例、小児1例)であった。以上より、国内及び海外のいずれの症例についても、多くは脳腫瘍を再発、又は脳腫瘍の病

歴ありで脳腫瘍が発現した症例であった。また、間脳下垂体系及び中枢神経系の腫瘍はその発生部位の特殊性から、周囲の正常組織を含めて十分なマージンをとる外科的切除が極めて困難な疾患であるため、外科的切除を施行しても実際には一部腫瘍組織が残存してしまう場合があるものの、下垂体及びその周辺の腫瘍の大半は良性腫瘍であり、残存組織として存在してもそのサイズが大きくなる事は少ないが、稀に年月とともに増大してくることがある。成長科学協会により、GH 治療の原発性脳腫瘍の再発に及ぼす影響を調べるため、調査票による後方視的研究（日本内分泌学会雑誌 1999;75:103）が行われ、1988 年から 1993 年の間で、15 歳未満の原発性脳腫瘍患者のうち、調査票の回答が得られた GH 療法あり 312 例、及び GH 療法なし 254 例について検討され、GH 療法あり群でみられた腫瘍の再発率（24.0%）は、GH 療法なしの群（42.5%）よりも低く、またすべての種類別脳腫瘍においても同様の結果であった。本剤の小児を対象とした国際的市販後データベース（KIGS）における種類別脳腫瘍の再発率においても、報告されている同種の脳腫瘍患者の再発率を上回るものではなく、GH 治療による脳腫瘍発現率のリスク増加は認められなかった。Swerdlow らは、1965 年から 1996 年まで、GH 治療を受けた脳腫瘍（頭蓋咽頭腫を除く）の小児患者 180 例、及び GH 治療を受けていない脳腫瘍の小児患者 891 例を追跡調査した結果、患者全体の再発リスクと脳腫瘍の病理所見に顕著な相関性が認められたが、GH 治療を受けていない小児脳腫瘍患者に対し、GH 治療を受けた小児脳腫瘍患者の相対的な再発危険率は 0.6（95%信頼区間 [0.4, 0.9]）で、GH 治療群の再発危険率は、無治療群よりも低く、小児における GH 治療は脳腫瘍再発の危険性を増加させないことを示唆する結果が得られている（J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4444-4449）。以上の点を考慮すると、現在までのところ GH の投与により脳腫瘍の再発が増大する可能性は示唆されていないことから、脳腫瘍を原疾患とした GH 分泌不全の患者に対し本剤の安全性に問題はないと判断した。

機構は、国内外において本剤が成人の患者に長期間投与された症例は限られていることから、本剤投与中に報告された新生物の発生については、製造販売後にも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。現在までの情報では、本剤の投与による腫瘍の発生、再発のリスクの増大は認められていないと考えるが、GH が細胞増殖作用を有することや腫瘍再発の報告もあることより、本剤投与に対する安全性確保のための投与中止の目安としては、投与中に画像診断等で悪性腫瘍を疑われる場合には投与中止をするべきであり、既に悪性腫瘍の患者に対しては既存の添付文書において禁忌として規定している。また、脳腫瘍の既往のある場合は、特に慎重に投与するべきであると考えている。本剤投与にあたり、特に画像検査等の定期的診断を義務付けて投与中止を目安とするのではなく、個々の患者における脳腫瘍の既往等の基礎疾患を考慮して画像診断など定期的に行うことが必要であると考えている。リスク低減のための方策として、現在の添付文書案に以下のように記載し、投与の際の注意を喚起している。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

2. 悪性腫瘍のある患者 [成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]

【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、松果体腫、下垂体腺腫等) による下垂体性小人症及び成人の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。]

9. 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、「個々の患者における脳腫瘍の既往等の基礎疾患を考慮して画像診断など定期的に行うことが必要である」との回答については妥当であると考えている。本剤の適応対象には脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれることを考慮すると、本剤投与中に新たな腫瘍の発生及び再発が懸念されることから、本剤の治療中に定期的な画像診断を実施するよう添付文書等で注意喚起する必要がないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。小児及び成人患者を対象とした国際的な市販後データベースである KIGS 及び KIMS の成績からは、GH 治療が脳腫瘍のリスクを増大させるという事実は認められていないが、GH 及び GH で刺激されるインスリン様成長因子 (IGFs) が腫瘍を促進させる可能性を否定できないため、脳腫瘍の既往のある患者においては、本剤の治療中に定期的な画像診断を実施することを注意喚起する。

機構は、添付文書における記載を整備する必要はあると考えているが、回答は概ね妥当なものと判断した。

機構は、本剤を長期間投与する場合の安全性を担保するための具体的な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。本剤を長期にわたって投与するため、体液貯留に関連する副作用が発生しやすいと予想されるが、本剤を低用量から投与を開始すること、並びに本来必要としている補充量を超えないように、GH 濃度を反映している血中 IGF-I 値を定期的に測定して、本剤の投与量を調整し患者ごとに投与量を設定していくことにより、それらの副作用の発生を押さえることが可能であると考えられる。また、糖尿病の誘発や下垂体またはその他の腫瘍の再発のリスクを増大させることを示唆する所見は認められていないが、成長ホルモンが有する作用を考慮し、添付文書の中では腫瘍の種類により投与を中止、あるいは慎重に投与する等の注意を喚起している。

機構は、以上の回答を概ね了承するものの、AGHD 患者では脳腫瘍等の既往のある患者が含まれていることから、CT 等の画像診断を実施し、注意深く観察する必要があると考えている。

.....浮腫、関節痛等について.....

AGHD 患者では細胞外液が減少しており、GH を補充することにより細胞外液を貯留する方向に作用することから、体液貯留に関連する副作用である関節痛、筋（肉）痛、緊張亢進及び浮腫が見られると申請者は考察している。機構は、本剤を長期間投与することにより、これらの副作用の発現率が上昇する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。AGHD 患者の初期用量として高用量を設定した場合、GH の水分代謝に対する影響により水分貯留による浮腫等の副作用が発現することが知られている。強制的に用量を増量した第 Ⅲ 相試験においては、関節痛 13.5%（5/37 例）、浮腫 21.6%（8/37 例）に認められたが、血清 IGF-I 濃度を指標に本剤の投与量を調節した長期投与試験においては、P/G 群で関節痛 8.3%（3/36 例）、浮腫 5.6%（2/36 例）と発現率が低下しており、血清 IGF-I 濃度をモニターしながら性別、年齢別基準値に収まるように用量を調節することにより発現率をある程度抑制できると考えられる。なお、G/G 群で関節痛 17.1%（6/35 例（うち 3 例は先行試験から継続して見られた症例））、浮腫 22.9%（8/35 例 [うち 1 例は先行試験から継続して見られた症例]）であった。

機構は、以上の回答において、関節痛については長期投与試験において発現率が低下したことから、低用量から血清 IGF-I 濃度を指標に調節することにより、発現率を低下させる可能性が示唆されているが、浮腫については P/G 群で発現率の低下が認められているものの、G/G 群では発現率の低下は認められなかったことを踏まえ、浮腫だけでなく GH の薬理作用による水分貯留に関連する副作用及び有害作用に関して、血清 IGF-I 濃度を指標に低用量から本剤を投与することによりこれらの発現率を低下させる可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 Ⅲ 相試験及び長期投与試験において水分貯留に関連する有害事象（浮腫、関節痛、緊張亢進、筋（肉）痛、知覚減退、異常感覚、腱鞘炎、腱炎、顔面浮腫）が認められた症例について、症例毎の血中 IGF-I SDS の推移と発現時期の関係について検討した結果、血清 IGF-I SDS が基準値の上限近く又は上限超であった場合に発現が多く認められた有害事象は、浮腫、関節痛、緊張亢進、筋（肉）痛であり、血清 IGF-I SDS が基準値範囲内であっても、急速な上昇が認められた症例に多く認められた有害事象は、浮腫、関節痛、緊張亢進であり、有害事象発現直前に測定された血清 IGF-I SDS に上昇傾向が認められた場合に多く認められた事象は、浮腫、関節痛、緊張亢進、筋（肉）痛、知覚減退、異常感覚であった。しかしながら長期投与試験において、血清 IGF-I 値が基準値範囲内に収まるように適宜増減が開始された時期より、血清 IGF-I SDS の変動は安定化し、有害事象の減少が認められたことから、本剤投与開始から血清 IGF-I SDS が安定するまでは、血中 IGF-I 値を定期的に測定しながら慎重に投与量の増減を行うことで、急速な血中 IGF-I 値上昇を防ぎ、血清 IGF-I SDS を基準値内に収めることで、水分貯留に関連した事象の発現をある程度抑制できると考える。AGHD のコンセンサス・ガイドラインには、GH 治療による水分貯留関連の有害事象は一過性、かつ用量依存性であることが記されており、本剤の添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に初期用量を低用量で開始すること、及び増量する場合には副作用を避けるために漸増し、1 カ月以上間隔をおくように注意喚起している。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、血清 IGF-I 値のモニタリング間隔については、さらに検討する必要があると考える。(8) 血清 IGF-I 値のモニタリングについて参照)。

発症期別の本剤のリスクについて

国内第 相試験において、本剤投与群を発症期別に検討してみると、有害事象発生率で成人期発症 88.9% (16/18 例) と小児期発症 84.2% (16/19 例) と差が認められなかったが、副作用の発現率では小児期発症 47.4% (9/19 例) に対し成人期発症 72.2% (13/18 例) と成人期発症群において発現率が高く、特に浮腫及び関節痛については、小児期発症群ではそれぞれ 10.5% (2/19 例) 及び 0% (0/19 例) であるのに対し、成人期発症群ではそれぞれ 33.3% (6/18 例) 及び 22.2% (4/18 例) と高率であった。機構は、このような副作用の発現率が異なる小児期発症患者と成人期発症患者について、同様に取扱うことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。申請用法・用量である個々の患者の血中 IGF-I 値を指標とした用量調節法を用いた国内長期投与試験(076 試験)において発症期別のリスクを検討した結果、076 試験の P/G 群での副作用発現率は、0 週～24 週(075 試験と同じ投与期間)で、小児期発症型 42.1% (8/19 例) 成人期発症型 41.2% (7/17 例) 24 週～48 週で、小児期発症型 23.5% (4/17 例) 成人期発症型 31.3% (5/16 例) と、ほぼ同様であった。0 週～24 週における、関節痛の副作用は、小児期発症型 5.3% (1/19 例) 成人期発症型 0.0% (0/17 例) 浮腫の副作用は、小児期発症型 5.3% (1/19 例) 成人期発症型 5.9% (1/17 例) に認められたのみであった。以上のように、個々の血中 IGF-I 値を指標とした用量調整法を用いた 076 試験の安全性の比較においては、成人期発症と小児期発症で差を認めなかった。また、AGHD 患者に用量強制漸増法で GH を投与した場合、有害事象の発現に最も関与した因子は年齢と BMI であったことが報告されていること (Clin Endocrinol 1995;43:143-149) 並びに 075 試験において小児期発症型と成人期発症型の患者背景において、BMI は同様であったものの、小児期発症型の患者群の年齢が低値であったことから、これらの因子を考慮せず、GH 投与量を強制漸増する方法では過剰になる可能性があり、個々の患者の血中 IGF-I 値を指標とした用量調整法であれば、安全性において、成人期発症型と小児期発症型を同様に取扱うことは特に問題ないと考える。

機構は、申請者の回答を概ね了承した。

(8) 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、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、浮腫等の副作用が認められる。このことから機構は、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るよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。GH 投与により血清 IGF-I 濃度は速やかに上昇し、投与 2 週後で投与前と比較し有意に上昇し、2～4 週以降では男女に若干の差はあるものの、IGF-I 濃度は

徐々にプラトーに達することが報告されている(J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3913-3919)。したがって、投与開始初期にはGHの投与量を調整していく観点から4週間隔で測定し、その後IGF-I濃度が安定した場合にはその測定間隔を広げて3~6カ月の間隔で測定することで、GHが過量投与されるのを防ぐことが可能であると考え。なお、コンセンサス・ガイドラインではGH投与初期には1~2カ月に1回IGF-I濃度を測定すること、またIGF-I濃度が安定した場合は1年に1~2回測定することとされている。

また、血清 IGF-I の測定を 4 週ごとに行う必要があると考えられる期間について、個々の症例により投与量を決定するまでの期間は異なると考えるが、076 試験成績から投与開始 12 週後から 24 週後までには大半の症例で投与量を決定できると考える。075 試験でプラセボが投与され 076 試験で本剤が投与された群では、076 試験開始時に固定初期用量で 8 週間、その後、個々の患者で来院 4 週前の血清 IGF-I 濃度が性別・年齢別基準値内に収まるように副作用を考慮し維持投与量を設定した。血清 IGF-I 濃度を投与 24 週時までは 4 週ごとに、投与 24 週時以降は 12 週ごとに測定した。20 週時の血清 IGF-I 濃度及び副作用を参考にした 24 週時までの投与量で 84.8%(28 例/33 例)の症例で個々の患者の投与量を固定することができた。血清 IGF-I の測定を 4 週ごとに行う必要があると考えられる期間は症例によって異なるが、血清 IGF-I 濃度により 12 週後に投与量を決定できる症例もあると考えられ、また 12 週以降に投与量を増量もしくは減量した症例においても、その大半の症例が 24 週時の血清 IGF-I 濃度や副作用の状況をもとに投与量を固定できると考える。

機構は、申請者の回答からみて、血清IGF-I濃度を4週間隔で測定する期間は24週間が適切であると考え。これらの測定間隔等を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起するとともに、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することを、重要な基本的注意の項に記載することを前提に、回答を了承した。

・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 及び 5.3.5.2)に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、医療機関で認められた原資料と症例報告書との不整合、並びに治験実施計画書からの逸脱及び治験審査委員の指名不備に関し、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。

・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、AGHD に対する GH 補充療法としての有用性がこの点のみに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、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、内分泌専門医或いは内分泌専門医の指導のもとで使用されることを前提に認めることが適当であると考え。

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うとともに脳腫瘍を始めとする発癌リスクについて、国内外を問わず長期的な視野で調査を行うことが必要であると考え。

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、製造販売後において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 患者における器質性疾患の既往・合併がない患者については、本剤の適用範囲に含めることは適当ではないと考えている。この機構の判断の妥当性については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

審査報告 (2)

平成 18 年 4 月 4 日

・申請品目

[販 売 名]	ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、同 0.6mg、同 0.8mg、同 1.0mg、同 1.2mg、同 1.4mg、同 1.6mg、同 1.8mg、同 2.0mg、ジェノトロピン注射用 12mg
[一 般 名]	ソマトロピン（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 19 日

・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 >

機構は、本剤は AGHD 患者において不足している GH を補うという補充療法であり、現時点で本剤による AGHD 治療を根治療法と位置づけるまでには至っていないものの、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づけることが妥当であると考えている。その上で、「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、以下に示す事項及び添付文書を整備した上で、製造販売後において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ている。この機構の判断は、専門委員より妥当であると支持された。

(1) 成人期発症の器質的異常の既往・合併症がないAGHD患者への本剤の適用について

機構は、国内臨床試験（075 試験）における成人期発症の特発性 AGHD 症例数は極めて少数であり（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）、プラセボ群が 1 例のみであることから本剤群との比較をすることができず、成人期発症のいわゆる特発性 AGHD に対する本剤の有効性を評価するのは困難であると考えている。さらに、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、コンセンサス・ガイドラインでは AGHD の診断対象とされていないこと並びに欧州において本剤の適応範囲とされていないこと、さらに不定愁訴に類似した症状が認められたことを根拠として、患者に負荷を与える GH 分泌刺激試験がむやみに実施される可能性を完全に否定できないことから、本剤の投与対象とすることは適当ではないと考えている。

この点に関して専門委員より、成人期発症の特発性 AGHD 患者が少ないのであれば、今後そのような患者を対象とした臨床試験の実施は困難であるため、適応範囲に含めることも考慮されるが、成人期発症の特発性 AGHD という疾患概念自体が確立されていない状況では慎重に適応対象を選択すべきであると結論され、機構の判断は妥当であると支持された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、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、以下のように明記することで注意喚起するよう申請者に指示した。

「本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1) 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）もしくは(2) 成人期発症型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、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」において重症と診断された患者とすること。」

申請者は、指示された内容を添付文書に記載する旨回答し、機構はこれを了承した。

(2) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、臨床試験における増量法を反映させるよう求めた。

申請者は、国内臨床試験（075 試験及び 076 試験）における用法・用量に基づき、以下のように改める旨を回答した。

【変更後用法・用量】

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。

機構は、回答を了承した。

(3) 本剤による治療期間及び中止基準について

機構は、健常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、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起するよう求めた。

申請者は、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ことから、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よう、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起すると回答した。

機構は回答を了承した。

(4) 血清 IGF-I 値のモニタリングについて

機構は、本剤の投与初期における用量設定も含めた血清 IGF-I 濃度のモニタリングの間隔について、添付文書において注意喚起するとともに、本剤による治療中に血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう定期的に検査することを添付文書に記載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。投与開始初期には GH の投与量を血清 IGF-I 濃度に基づき調整する必要があることから 4 週間隔で測定し、ほとんどの症例が 24 週時までには血清 IGF-I 濃度や副作用の発現状況をもとに投与量を固定できるものとする。さらに、血清 IGF-I 濃度が基準範囲内に収まった後、測定間隔を 12 週から 24 週間隔とすることで、過剰投与を防ぐことが可能であるとする。以上を踏まえ、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」の項に以下のように記載することで、注意喚起する。

「用法・用量に関連する使用上の注意」

2. 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合には、次の点に留意すること。

- (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」

(5) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清 IGF-I 値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。

(7) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では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には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

機構は、回答を了承した。

(5) 安全性について

機構は、最近までに報告された安全性情報を取りまとめ、提示するように求めた。

申請者は、国内076試験の長期投与延長試験である081試験（現在進行中）において、57例中7例14件に重篤な有害事象（倦怠感・卵巣良性腫瘍、肛門周囲膿瘍、上気道の炎症・脳出血、インフルエンザ、食中毒、腰ヘルニア・突発難聴・幻聴・妄想、腸炎・胆嚢炎・胆管炎）が認められ、

このうち副作用と判定された事象が、倦怠感・卵巣良性腫瘍、腰ヘルニア・突発難聴・幻聴・妄想の2例6件であったこと、いずれも予測可能で、死亡及び生命危機と判断された事象はなかったことを説明した。

機構は、症例数が少なく、本邦におけるAGHDに対する本剤の長期投与の安全性については情報が不足していることから、製造販売後調査においてさらに情報収集する必要があると考える（(7) 製造販売後調査についての項参照）。

(6) 適正使用確保のための方策について

機構は、本剤の適正使用を確保するため、本剤の対象疾患及びその診断方法がわかるように、添付文書や医療機関向けの説明資料等で、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、本剤の適用範囲を具体的に記載するとともに、重症成人成長ホルモン分泌不全症と診断する際の 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、注意喚起するよう求めた。併せて、AGHD の診断基準等も含めて、医療従事者に十分に啓蒙するよう求めた。

申請者は、指摘された内容を添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」において注意喚起するとともに、医療機関及び医療従事者向けの情報提供を行うためのガイドブックを作成する旨を回答した。併せて、本ガイドブック等を用い、関連学会の学術集会等を通じて、医療機関及び医療従事者に対して啓蒙を行う旨を回答した。

機構は、回答を了承した。

(7) 製造販売後調査について

専門協議において、提出された臨床試験成績では、成長ホルモン補充療法の効果として LBM の改善についてのみが確認されていることから、成長ホルモンの投与により影響があると考えられるその他の事象、例えば脂質代謝、肥満、QOL 等についても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ことが確認された。

機構は、申請者に対して、本剤は長期間使用する可能性のある薬剤であること、心血管疾患の発現リスクの低減については立証されていないこと等を考慮し、製造承認後に実施予定の調査の骨子について説明するよう求めた。さらに、海外も含めて実施予定あるいは実施中の大規模調査等があれば併せて説明し、日本人の当該調査への参画見込みについても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後において、予測できない副作用の把握、使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性及び有効性等に影響を与えられ得る要因の把握を目的とした使用成績調査を計画している。その中で、GH の影響があると考えられる脂質代謝関連検査項目 (LDL コレステロール、HDL コレステロール、TG 等)、体組成関連指標 (BMI、体脂肪率等)、QOL に関連する指標等を収集する予定である。また、心血管疾患の発現リスク低下作用に関して、実施中または実施予定の大規模調査等はないものの、19 年より本剤の長期的な安全性及び有効性について国際的な多施設共同調査として薬剤疫学調査 (観察研究) を実施し、

29 カ国、約 9000 例のデータが国際市販後データベース KIMS (Pfizer International Metabolic Database) に集積されており、20 年 月中旬時点での登録症例の情報を基に発行された KIMS Overview20 の解析において、本剤の長期的な治療による心血管系疾患リスク要因の改善が示唆された。なお、本邦の KIMS への参画については、現在検討中である。

さらに機構は、長期投与による安全性及び有効性について確認できる調査を実施し、脳腫瘍の再発・発現についても調査するように求めた。

申請者は、計画中の製造販売後調査において 年を超えて本剤投与が継続される症例の長期フォローアップを行うか、あるいは KIMS への参画により、本剤の長期投与による安全性及び有効性の検討を進める予定であると回答した。

機構は、本剤の製造販売後に、長期間投与による安全性及び有効性について、主に脳腫瘍の再発・発現、心血管系疾患の発現リスクの低減、QOL の改善等に主眼をおいた長期間の調査を実施し、その結果が確実に報告されることを前提に、回答を了承した。

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次の疾患における低身長
ターナー症候群
慢性腎不全
ブラダーウィリー症候群
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。

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-（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）