

審議結果報告書

平成 20 年 7 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[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、同皮下注用 0.6mg、
同皮下注用 0.8mg、同皮下注用 1.0mg、同皮下注用 1.4mg 及び
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 7 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 7 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 20 年 7 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ジェノトロピン 5.3mg、②ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、③同皮下注用 0.6mg、④同皮下注用 0.8mg、⑤同皮下注用 1.0mg、⑥同皮下注用 1.4mg、⑦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 7 月 27 日
[剤型・含量]	1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を①5.33mg、②0.40mg、③0.60mg、④0.80mg、⑤1.00mg、⑥1.40mg 又は⑦12.0mg 含有する用時溶解注射剤（前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、前部に有効成分を含有する粉末、後部に溶解液が充てんされている。）
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 20 年 7 月 14 日

[販 売 名]	①ジェノトロピン 5.3mg、②ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、③同皮下注用 0.6mg、④同皮下注用 0.8mg、⑤同皮下注用 1.0mg、⑥同皮下注用 1.4mg、⑦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 7 月 27 日
[特 記 事 項]	なし
[審 査 結 果]	

提出された資料から、骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相試験等から示されたと判断する。また、安全性については、国内第Ⅲ相試験で確認された安全性プロファイルは既承認効能での安全性プロファイルと比べて大きな差異はみられていないことから、基本的には示されたと判断する。しかしながら、SGA 性低身長症における評価症例は少ないこと、SGA 性低身長症に対する治療開始年齢は GH 分泌不全性低身長に比較して低く、GH の投与期間が長期に亘ることが想定されること等から、今後、最終身長に到達するまでの有効性及び安全性データを収集することを前提に、本剤を承認して差し支えないと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- 【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
 - (1) ターナー症候群
 - (2) 慢性腎不全
 - (3) プ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）*
 - ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

* 「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」については本申請後の 2006 年 7 月に承認を取得している。

(下線部追加)

【用法・用量】

①⑦

- ・ 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。
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。
- ・ 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長
 - (1) 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。
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。
 - (2) 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 ヶ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。
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。
 - (3) 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。
- ・ 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。
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。

- ・ 骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症

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 0.23mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47mg まで増量し、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。

②~⑥

- ・ 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 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

(1) 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 6~7 回に分けて皮下に注射する。

(2) 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 ヶ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。

(3) 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。

- ・ 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。

- ・ 骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症

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 0.23mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

（下線部追加）

審査報告（1）

平成 20 年 6 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ジェノトロピン 5.3mg、②ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、③同皮下注用 0.6mg、④同皮下注用 0.8mg、⑤同皮下注用 1.0mg、⑥同皮下注用 1.4mg、⑦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 7 月 27 日
[剤型・含量]	1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を①5.33mg、②0.40mg、③0.60mg、④0.80mg、⑤1.00mg、⑥1.40mg 又は⑦12.0mg 含有する用時溶解注射剤（前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、前部に有効成分を含有する粉末、後部に溶解液が充てんされている。）
[申請時効能・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 （1）ターナー症候群 （2）慢性腎不全 （3）プラダーウィリー症候群 ・ <u>骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延性低身長</u> （下線部追加）
[申請時用法・用量]	①⑦ ・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。 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。 ・骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 （1）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。 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。

(2) 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ヵ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。

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。

(3) 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。

・ 骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延性低身長

通常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0.067mgを皮下に注射する。なお症状に応じて適宜減量する。

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。

②～⑥

・ 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

(1) 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6～7回に分けて皮下に注射する。

(2) 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ヵ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。

(3) 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。

・骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延性低身長

通常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0.067mgを皮下に注射する。なお症状に応じて適宜減量する。

(下線部追加)

[特記事項] 特になし

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ジェノトロピン製剤(本申請に係る「ジェノトロピン 5.3mg」等7品目。以下、本剤)は、遺伝子組換え技術により合成されたヒト成長ホルモン(ソマトロピン(遺伝子組換え))を有効成分として含有する注射剤である。本邦において本剤は、1988年9月に「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」、1991年1月に成長ホルモン(以下、GH)分泌不全を伴う「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」、1997年7月に「骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長」、2001年2月に「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」(GH分泌不全を伴わない患者に対する効能を追加)、2002年1月に「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」の承認を取得している。なお、本申請後の2006年7月には「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」の承認も取得している。

本申請の対象疾患であるSGA(small-for-gestational age)性低身長症(申請時の効能・効果は、「骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延性低身長」)は、胎児因子、胎盤因子、母胎因子などの因子により、子宮内の胎児の発育が遅延あるいは停止することにより低身長を来し、2歳までに標準身長に追いつき成長(catch-up)しない場合には、小児期を通じて低身長のまま経過することが知られている。また、SGA性低身長症においては低身長のみでなく、神経学的障害、精神社会的異常、代謝異常や血圧に対する影響なども報告されており(Barker *et al.*, *BMJ* 298:564-567, 1989, Hales *et al.*, *BMJ* 303:1019-1022, 1991, Barker *et al.*, *Diabetologia* 36:62-67, 1993, Lundgren *et al.*, *Pediatr Res* 50:91-96, 2001)、胎児期の発育障害は出生後の成長のみでなく、脳神経系の発達やホルモンの感受性に影響を与え、多様な異常のリスクとなることが示唆されている。

申請者は、2001年より子宮内発育遅延性低身長を対象として、国内第Ⅲ相試験を開始し、2004年7月に、海外臨床試験成績も含めて子宮内発育遅延性低身長に対する有用性が確認できたとして、輸入承認事項一部変更承認申請を行った。

本申請がなされて以降、2006年2月にはGrowth Hormone Research Society / European Society of Paediatric Endocrinology / Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society主催の会議においてSGA児に関する診断や治療方針について検討され、「The child born small for gestational age

child (SGA): A consensus statement on management of the Child Born Small for Gestational Age through to adult hood」が発表された (Clayton *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab* 92:804-810, 2007. 以下、SGA consensus 2006)。これを受けて、2007年4月に日本小児内分泌学会及び日本未熟児新生児学会により「SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン」(田中ら、*日本小児科学会雑誌* 111:641-646, 2007. 以下、国内ガイドライン) が作成された。国内ガイドラインには、「GH 治療の対象となる SGA 児の定義は、出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の 10 パーセントイル未満で、かつ出生の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の -2 SD 未満であるものとする。さらに、このうち暦年齢 2 歳までに -2 SD 以上に catch-up しなかった場合、SGA 性低身長症と呼ぶ。」と記載されている。国内において、GH 治療の対象となる SGA 性低身長症患者は、2000 人/年未満と推定されている。

本剤は、SGA 性低身長症について 2008 年 5 月現在、米国及び欧州を含む海外の 62 の国及び地域において承認されている。

2. 品質に関する資料

効能・効果及び用法・用量に係る輸入承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験の概略

効能・効果及び用法・用量に係る輸入承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

2) 薬物動態試験の概略

効能・効果及び用法・用量に係る輸入承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

3) 毒性試験の概略

効能・効果及び用法・用量に係る輸入承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概略

効能・効果及び用法・用量に係る輸入承認事項一部変更承認申請であり、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略

<提出された資料の概略>

既承認効能の承認申請時に提出された国内第Ⅰ相単回投与試験(307-MET-0018-046 試験)の成績に加え、国内第Ⅲ相試験(307-MET-0021-002 試験及び GENASG-0021-007 試験)の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅰ相単回投与試験 (5.3.3.3 : 治験番号 307-MET-0018-046)

国内及び海外の健康成人男性(目標症例数 48 例:日本人 24 例、白人 24 例)を対象に、本剤単回投与時の安全性、GH の薬物動態及びインスリン様成長因子Ⅰ(以下、IGF-I)の体内動態を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.02、0.04 及び 0.08 mg/kg (用量として 0.06、0.12 及び 0.24 IU/kg が設定されたが、報告書中の数値から、1 IU=0.33 mg として換算されている)を単回皮下投与とされ、休薬期間は 1 週間とされた。

ベースライン値で補正した GH の血清中濃度推移から算出した $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 及び C_{max} は、日本人及び白人ともに用量の増加に伴って上昇し、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は用量によらずほぼ同様の値を示した。対数変換した $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} の日本人と白人の平均値の比の 90%信頼区間は、0.02 mg/kg 群の $AUC_{0-\infty}$ については上限が 1.279 と同等性を評価するために一般的に用いられる基準範囲(0.8~1.25)の上限を上回ったものの、他の用量においては基準範囲内であった。また、3 用量のデータを併せて評価した場合も、平均値の比の 90%信頼区間は基準範囲内であった。

以上より申請者は、GH の AUC より、本剤投与後の GH の薬物動態は両民族で類似しており、GH の薬理学的反応の指標となる IGF-I 濃度の AUC_{0-t} は投与量の増加に伴って上昇し、また、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1、5.3.5.1-6 : 治験番号 307-MET-0021-002、GENASG-0021-007 (第 2 回中間報告))

骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延(SGA)性低身長患児に本剤 0.033 mg/kg (34 例)及び 0.067 mg/kg (33 例)を 1 日 1 回 12 ヶ月間皮下投与(307-MET-0021-002 試験)した後、両群とも 0.067 mg/kg にて 1 日 1 回 48 ヶ月目まで皮下投与された(GENASG-0021-007 試験(第 2 回中間報告))。なお、GENASG-0021-007 試験において 0.033 mg/kg から 0.067 mg/kg に増量された群を増量群、48 ヶ月を通して 0.067 mg/kg が投与された群を維持群とした。IGF-I は IRMA (免疫放射定量測定法)により測定された(定量範囲:0.250~50.0 ng/mL)。

1) 血清中 IGF-I 濃度の推移

0.033 及び 0.067 mg/kg 群における投与開始時の血清中 IGF-I 濃度(算術平均値±標準偏差)は、それぞれ 127.94 ± 53.62 (n=34) 及び 119.33 ± 49.70 ng/mL (n=31:2 例はデータ欠測)であった。両群とも投与開始後約 2 ヶ月間は、IGF-I 濃度は上昇傾向を示した。2 ヶ月目以降の IGF-I 濃度は、0.033 mg/kg 群の方が 0.067 mg/kg 群よりも低く、12 ヶ月後ではそれぞれ

257.34±106.69 及び 326.10±118.86 ng/mL であった。両群とも 12 ヶ月後の IGF-I 濃度は投与開始時に比べて有意に高かった。24 ヶ月後には、増量群の IGF-I 濃度は 410.04±174.95 ng/mL となり、投与量増加に伴い上昇する傾向を示したが、36 及び 48 ヶ月後は同様の値であった。24 及び 36 ヶ月後では、両群とも同様の値であり、48 ヶ月後はそれぞれ 444.29±200.75 及び 460.14±174.30 ng/mL であった。

2) 血清中 IGF-I 標準偏差スコアの推移

0.033 及び 0.067 mg/kg 群における投与開始時の IGF-I 標準偏差スコア (以下、SDS) (算術平均値±標準偏差) は、それぞれ 0.037±1.183 及び -0.162±1.059 であった。両群とも投与開始後約 2 ヶ月まで IGF-I SDS は上昇傾向を示し、12 ヶ月後ではそれぞれ 1.861±1.592 及び 2.865±1.589 であり、12 ヶ月後の IGF-I SDS は投与開始時に比べて両群とも有意に上昇した。増量群では、24 及び 36 ヶ月後においてそれぞれ 3.329±2.188 及び 3.138±2.249 となり、12 ヶ月後より高値を示したが、48 ヶ月後には 1.716±1.513 と 12 ヶ月後より低値を示した。一方、維持群においては、36 ヶ月後まで 12 ヶ月後と同様の値で推移したが、48 ヶ月後には 1.886±1.097 と 12 ヶ月後より低値を示した。

3) 血清中インスリン様成長因子結合蛋白 3 の推移

0.033 及び 0.067 mg/kg 群における投与開始時の血清中インスリン様成長因子結合蛋白 3 (以下、IGFBP-3) (算術平均値±標準偏差) は、それぞれ 2.673±0.696 及び 2.515±0.625 µg/mL であった。両群とも投与開始後約 2 ヶ月まで血清中 IGFBP-3 濃度は上昇傾向を示し、その後ほぼ一定の値で推移した。12 ヶ月後の変化量は、0.033 mg/kg 群では 0.067 mg/kg 群よりも有意に低値を示した (p=0.0269、Wilcoxon 順位和検定)。12 ヶ月後以降の血清中 IGFBP-3 濃度は、両群ともほぼ同様に推移し、36 ヶ月後の変化量は、維持群の方がわずかに高値を示した (維持群: 2.597±0.909、増量群: 2.086±0.620 µg/mL)。以上のように、IGFBP-3 の動態は IGF-I と同様の傾向を示した。なお、アッセイキットが途中で変更されたため、統計解析計画書のデータ取り扱い規定に従い、アッセイキット変更前までのデータが集計に用いられた。

<審査の概略>

機構は、国内第 I 相単回投与試験 (307-MET-0018-046 試験) において、0.02、0.04 及び 0.08 mg/kg 群の各群のデータを統合して、日本人と白人の血清中 IGF-I 濃度の AUC が類似していると評価していることの妥当性について、申請者に説明を求めた。また、0.02、0.04 及び 0.08 mg/kg 群における日本人と白人の GH 濃度の AUC は同程度と申請者は述べているが、IGF-I 濃度の AUC は 0.02 及び 0.04 mg/kg 群では日本人の方が白人より高く、0.08 mg/kg 群では日本人の方が白人より低いことから、血清中 GH 濃度と IGF-I 濃度の各々の民族差及び血清中 GH 濃度及び IGF-I 濃度の相関性に関する民族差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。0.02、0.04 及び 0.08 mg/kg 群では、日本人と白人の血清中 IGF-I 濃度の AUC の平均値の比の点推定値は 0.9~1.1 と 1 に近い値を示したものの、個体間のばらつきが大きく、AUC の対数変換後の比の平均値の 90 %信頼区間は、0.02 及び 0.04 mg/kg 群では、上限はそれぞれ 1.416 及び 1.256 と生物学的同等性の基準範囲の上限 (1.25) を上回り、0.08 mg/kg 投与群では下限は 0.765 と基準範囲の下限 (0.8) を下回った。このことは、例数を増やすことにより、90 %信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内に入る可能性を示しているが、IGF-I 濃度の AUC の平均値は、低投与量 (0.02~0.04 mg/kg) では 10 %程度日本人の方が高く、高投与量では 10 %程度日本人の方が低くなる傾向を示している。この IGF-I 濃度における民族差が認められた場合の SGA 児の安全性に及ぼす影響について考察すると、試験開始時から 12 ヶ月後までの有害事象の発現頻度から、0.033 mg/kg 群と 0.067 mg/kg 群における治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現率は、国内臨床試験ではそれぞれ 94.1 %及び 90.9 %、海外臨床試験 (併合) ではそれぞれ 45.7 %及び 47.0 %であり、因果関係を否定できない有害事象 (以下、副作用) の発現率は国内臨床試験でそれぞれ 20.6 %及び 24.2 %、海外臨床試験 (併合) ではそれぞれ 1.9 %及び 5.1 %と、いずれの発現率も国内臨床試験の方が海外臨床試験より高かった。したがって、IGF-I 濃度の AUC の差 (低投与量では日本人が、高投与量では白人が高値) から、有害事象の発現率の民族差を説明することは困難と考える。一方、有効性については、国内臨床試験と海外臨床試験の成長速度 SDS (主要評価項目)、身長 SDS、PAH (Parental-adjusted height) SDS (副次評価項目) が類似していたことから、少なくとも 0.033~0.067 mg/kg の投与量の範囲では、IGF-I 濃度にみられた民族差は反映されていないものと考えられる。以上のことから、IGF-I 濃度の AUC において民族差が認められたとしてもわずかであり (点推定値 : 0.867~1.135)、この差は臨床上有意味なものではないと考える。

機構は、白人の健康成人と小児 (GH 分泌不全でない低身長児) における GH の薬物動態から、日本人の SGA 性低身長症患者における GH の薬物動態を推察することの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。GH 投与後の白人及び日本人の GH 分泌不全症患者、白人の SGA 性低身長症患者における GH の AUC を比較したところ、GH の薬物動態に GH 分泌不全症と SGA 性低身長症の病態に起因する差はないことが示唆されたことから、日本人 SGA 性低身長症患者と白人 SGA 性低身長症患者の薬物動態は類似すると考えた。また、日本人と白人の健康成人において、血清中の IGF-I 濃度と GH 濃度は正の相関を示し、さらに、Zegher さんも GH 投与量に依存して血清中 IGF-I 濃度の上昇が認められたと報告していること (de Zegher *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab* 81:1887-1892, 1996) (ベルギー第三相試験 (080-8122-011 試験)) から、血清中 IGF-I 濃度を測定することにより GH 濃度の推定は可能と考える。したがって、血清中 IGF-I 濃度をもとに日本人と白人の SGA 性低身長症患者における GH の薬物動態の類似性を議論することは可能であると考える。

機構は、GH 投与後の血清中 GH 濃度及び IGF-I 濃度をもとに日本人と白人の SGA 性低身長症患者における GH の薬物動態の類似性を推察することは有用と考えるが、後述するように（「審査の概略」（2）を参照）、海外臨床試験には試験デザインの差異があること、国内第Ⅲ相試験では無治療群が設定されていないことから、国内外の用量反応の類似性を評価することは困難であると機構は判断し、申請時の臨床データパッケージ（海外臨床試験成績を評価資料として、ブリッジングにより外挿する構成）が審査の過程で変更された（国内開発とし海外臨床試験成績を参考資料に変更）。以上のことを踏まえると、本剤の用量と臨床的有効性及び安全性の関連等について、国内外の臨床試験成績を比較検討して評価することが重要と考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第Ⅰ相単回投与試験（307-MET-0018-046 試験）及び国内第Ⅲ相試験（307-MET-0021-002 試験及び GENASG-0021-007 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外の第Ⅲ相試験（●●041 試験、●●070●●071 試験、●●079 試験及び●●080●●8122-011 試験）の成績とこれら海外 4 試験をまとめたサマリーレポートが提出された。

（1）国内臨床試験<評価資料>

1）国内第Ⅰ相単回投与試験（5.3.3.3：試験番号 307-MET-0018-046<19●●年●●月～19●●年●●月>）

国内及び海外の健康成人男性（目標症例数 48 例：日本人 24 例、白人 24 例）を対象に、本剤単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.02、0.04 及び 0.08 mg/kg（用量として 0.06、0.12 及び 0.24 IU/kg が設定されたが、報告書中の数値から、1 IU=0.33 mg として換算されている）を単回皮下投与とされ、休薬期間は 1 週間とされた（薬物動態については、「4. 臨床に関する資料」（ii）（1）を参照）。

総投与症例数 48 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象は、日本人における発現はなく、白人では 14 例に 35 件（軽度 31 件、中等度 4 件）認められた。因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、7 例に 18 件認められ、頻度の高かった事象は味覚倒錯 6 例 14 件（0.02 mg/kg 群 4 件、0.04 mg/kg 群 5 件、0.08 mg/kg 群 5 件、以下同順）、不安 2 例 4 件（1 件、1 件、2 件）であった。1 期に 0.08 mg/kg を投与された 1 例は、咽頭炎と発熱のために治験中止となったが、因果関係なしと判断された。死亡例は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の安全性に特段の問題はないと考える旨を説明した。

2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : 治験番号 307-MET-0021-002<2001年11月~2003年9月>)

暦年齢が3歳以上(男児:8歳未満、女児:7歳未満)の骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延(SGA)性低身長患児(目標症例数70例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検用量群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.033 mg/kg又は0.067 mg/kgを1日1回皮下投与とされ、投与期間は12ヵ月間とされた(薬物動態については、「4. 臨床に関する資料」(ii)(2)を参照)。

総投与症例数67例(0.033 mg/kg群34例、0.067 mg/kg群33例)全例が安全性解析対象及び有効性解析対象(Intent-to-treat:ITT)であった。

主要評価項目であるITT集団における暦年齢相当成長速度SDS¹⁾、成長速度及び暦年齢相当身長SDSは次表のとおりであった。暦年齢相当成長速度SDSは両群ともに投与開始時より上昇し、投与12ヵ月後の群間比較において、0.067 mg/kg群は0.033 mg/kg群に比べ有意に高かった(p<0.0001、Wilcoxon順位和検定、以下同様)。成長速度(投与12ヵ月後)及び暦年齢相当身長SDS(変化量)についても、0.067 mg/kg群は0.033 mg/kg群に比べ有意に高かった(いずれもp<0.0001)。

表 暦年齢相当成長速度SDS、成長速度、暦年齢相当身長SDSの推移及び変化量(ITT集団)

		0.033 mg/kg 群		0.067 mg/kg 群		検定*
		投与開始時	12ヵ月後	投与開始時	12ヵ月後	
暦年齢相当成長速度SDS	推移	-1.863±1.146	2.584±1.849	-1.425±1.581	4.698±2.063	p<0.0001
	変化量	—	4.444±1.989	—	6.123±2.226	p=0.0028
成長速度(cm/年)	推移	5.33±0.92	8.14±1.34	5.48±1.20	9.67±1.45	p<0.0001
暦年齢相当身長SDS	推移	-3.07±0.73	-2.46±0.90	-3.13±0.84	-2.21±0.96	—
	変化量	—	0.60±0.31	—	0.93±0.33	p<0.0001

平均値±標準偏差 *群間比較(12ヵ月後又は変化量): Wilcoxon順位和検定

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、0.033 mg/kg群で94.1%(32/34例)199件、0.067 mg/kg群で90.9%(30/33例)263件認められた。重篤な有害事象は、0.033 mg/kg群の2例(喘息2例)、0.067 mg/kg群の3例(中耳炎、ウイルス感染、肺炎)に認められたが、いずれも因果関係は否定された。高度の事象として、喘息(0.033 mg/kg群1例)、肺炎及びウイルス感染(0.067 mg/kg群2例)が報告された以外は軽度又は中等度とされた。休薬に至った有害事象は、0.033 mg/kg群の7例、0.067 mg/kg群の13例に認められた。有害事象による中止例は1例であった。主な(両群合計で5例以上に発現)有害事象を次表に示す。

¹⁾ 標準偏差スコア(Standard deviation score:SDS) = (実測値-基準値) / SD

表 主な有害事象*

有害事象名	0.033 mg/kg 群 例数 (%)	0.067 mg/kg 群 例数 (%)	合計 例数 (%)
上気道感染	23 (67.6)	21 (63.6)	44 (65.7)
気管支炎	9 (26.5)	10 (30.3)	19 (28.4)
咽頭炎	6 (17.6)	10 (30.3)	16 (23.9)
中耳炎	6 (17.6)	7 (21.2)	13 (19.4)
湿疹	6 (17.6)	5 (15.2)	11 (16.4)
結膜炎	5 (14.7)	6 (18.2)	11 (16.4)
インフルエンザ様症候群	3 (8.8)	8 (24.2)	11 (16.4)
胃腸炎	4 (11.8)	6 (18.2)	10 (14.9)
鼻炎	4 (11.8)	5 (15.2)	9 (13.4)
頭痛	2 (5.9)	5 (15.2)	7 (10.4)
唾液腺炎	1 (2.9)	5 (15.2)	6 (9.0)
喘息	4 (11.8)	2 (6.1)	6 (9.0)
発熱	1 (2.9)	5 (15.2)	6 (9.0)
細菌感染	1 (2.9)	4 (12.1)	5 (7.5)

*両群合計で5例以上に発現した有害事象

副作用は、0.033 mg/kg 群で 20.6 % (7/34 例) 13 件 (頭痛、腹痛、好酸球増多症各 1 件、注射部位出血 4 件、喘息 6 件)、0.067 mg/kg 群で 24.2 % (8/33 例) 14 件 (そう痒症、関節痛、骨疾患、頭痛、胃腸炎、内分泌障害、尿中 GH 低値、貧血、注射部位反応各 1 件、低蛋白血症 2 件、伝染性軟いぼ 3 件) 認められた。なお、死亡例は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 0.067 mg/kg 投与は 0.033 mg/kg 投与に比べて優れた成長促進効果を示し、また、いずれの用量においても安全性に問題はなかったと考える旨を説明した。

3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-6 : 治験番号 GENASG-0021-007 <20●●年●●月～承認日まで継続>)

307-MET-0021-002 試験 (以下、002 試験) で 1 年間の投与を完了した被験者を対象に、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.067 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与とされ、投与期間は 002 試験終了後から本効能・効果の承認日までとされた。本報告では、002 試験を含めて投与後 48 ヶ月までのデータが提出された。002 試験における本剤 0.067 mg/kg 群は本治験でも同用量が投与され (維持群)、0.033 mg/kg 群は 0.067 mg/kg に増量された (増量群)。なお、0.033 mg/kg 群のうちの 1 例は、治験担当医師により有効と判断されたため、0.033 mg/kg を継続投与されたが、増量群に含められた。

総投与症例数 61 例 (増量群 29 例、維持群 32 例) 全例が安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性の評価項目である暦年齢相当成長速度 SDS、成長速度及び暦年齢相当身長 SDS は次表のとおりであった。暦年齢相当成長速度 SDS は、増量群では投与 12～24 ヶ月の値は投与 0～12 ヶ月の値と同程度であり、維持群では投与 12～24 ヶ月の値は投与 0～12 ヶ月の値より低かったものの、増量群の投与 0～12 ヶ月及び 12～24 ヶ月と同程度の効果がみられた。投与 24～48 ヶ月の値は両群ともに徐々に減少したが、正の値を維持した。両群ともに暦年

齢相当身長 SDS は試験期間を通じて増加し、投与 48 カ月後の平均値は-2SD を超えた。成長速度は、両群ともに投与 12~24 カ月の値は投与 0~12 カ月の値より低かった。投与 24~48 カ月の値は両群ともに徐々に減少し、暦年齢相当身長 SDS と同様の傾向がみられた。

表 暦年齢相当成長速度 SDS、成長速度及び暦年齢相当身長 SDS の推移及び変化量 (ITT 集団)

投与群		002 試験 投与開始時	投与 0~12 カ月 (002 試験)	投与 12~24 カ月 (007 試験)	投与 24~36 カ月 (007 試験)	投与 36~48 カ月 (007 試験)
暦年齢相当成長速度 SDS						
増量群*	推移	-1.866±1.221	2.520±1.790	2.782±1.978	1.812±1.526	1.480±1.543
	変化量	—	4.383±1.992	4.647±2.029	3.758±1.710	3.438±1.926
維持群	推移	-1.450±1.600	4.768±2.056	2.595±1.731	1.696±2.111	0.824±1.527
	変化量	—	6.218±2.193	4.046±2.015	3.220±2.356	2.276±1.650
成長速度 (cm/年)						
増量群*	推移	5.36±0.99	8.09±1.27	7.83±1.33	6.88±0.94	6.68±0.98
	変化量	—	2.75±1.51	2.49±1.50	1.59±1.31	1.44±1.51
維持群	推移	5.45±1.21	9.72±1.45	7.70±1.19	6.75±1.52	6.08±1.14
	変化量	—	4.28±1.61	2.26±1.43	1.35±1.63	0.64±1.20
暦年齢相当身長 SDS						
増量群*	推移	-3.14±0.76	-2.53±0.92	-2.02±0.97	-1.80±0.99	-1.48±1.05
	変化量	—	0.60±0.29	1.11±0.40	1.37±0.48	1.70±0.56
維持群	推移	-3.09±0.83	-2.17±0.96	-1.70±1.03	-1.53±1.10	-1.49±1.15
	変化量	—	0.93±0.34	1.40±0.44	1.65±0.54	1.82±0.58

平均値±標準偏差 *007 試験においても投与量 0.033 mg/kg を維持した 1 例 (症例: S14-01) を含む。

有害事象は、93.4% (57/61 例) 700 件認められ、そのうち増量群では 89.7% (26/29 例) 371 件、維持群では 96.9% (31/32 例) 329 件であった。重篤な有害事象は、12 例 21 件、増量群 8 例 13 件 (胃腸炎 2 件、上気道感染、中耳炎、喘息、咽頭炎、アデノイド肥大、気管支炎、難聴、損傷、肺炎、鼠径部ヘルニア及び停留睾丸各 1 件)、維持群 4 例 8 件 (咽頭炎 2 件、アデノイド肥大 2 件、中耳炎 1 件、網膜剥離 1 件、鼠径部ヘルニア 1 件、ウイルス感染 1 件) 認められた。なお、アデノイド肥大 (維持群、増量群各 1 件) 及び咽頭炎 (維持群 1 件) 以外は、因果関係が否定された。有害事象のため投与を一時中止した例は 21 例で、上気道感染 (10 件)、中耳炎 (6 件)、胃腸炎 (4 件)、喘息 (5 件)、発熱 (3 件)、インフルエンザ様症候群 (4 件)、咽頭炎及びアデノイド肥大 (各 3 件)、ウイルス感染 (2 件)、細菌感染、気管支炎、水痘、難聴、網膜剥離、骨格奇形、損傷及び鼠径部ヘルニア (各 1 件) の発現が中止理由であった。主な (両群合計 5 例以上に発現) 有害事象を次表に示す。

表 主な有害事象*

有害事象名	増量群 例数 (%)	維持群 例数 (%)	合計 例数 (%)
上気道感染	25 (86.2)	27 (84.4)	52 (85.2)
中耳炎	13 (44.8)	13 (40.6)	26 (42.6)
胃腸炎	16 (55.2)	6 (18.8)	22 (36.1)
気管支炎	9 (31.0)	9 (28.1)	18 (29.5)
鼻炎	5 (17.2)	12 (37.5)	17 (27.9)
インフルエンザ様症候群	8 (27.6)	9 (28.1)	17 (27.9)
咽頭炎	5 (17.2)	9 (28.1)	14 (23.0)
結膜炎	5 (17.2)	8 (25.0)	13 (21.3)
喘息	4 (13.8)	5 (15.6)	9 (14.8)
湿疹	5 (17.2)	3 (9.4)	8 (13.1)
発熱	6 (20.7)	1 (3.1)	7 (11.5)
嘔吐	5 (17.2)	1 (3.1)	6 (9.8)
副鼻腔炎	3 (10.3)	3 (9.4)	6 (9.8)
細菌感染	3 (10.3)	3 (9.4)	6 (9.8)
白血球増多	2 (6.9)	4 (12.5)	6 (9.8)
紫斑	2 (6.9)	4 (12.5)	6 (9.8)
好酸球増多	2 (6.9)	3 (9.4)	5 (8.2)
膿痂性皮疹	4 (13.8)	1 (3.1)	5 (8.2)
水痘	3 (10.3)	2 (6.3)	5 (8.2)

*両群合計で5例以上に発現した有害事象

副作用は、26.2% (16/61例) 34件認められ、そのうち増量群では27.6% (8/29例) 17件、維持群では25.0% (8/32例) 17件であった。2例以上に発現した副作用は、増量群では頭痛及び注射部位出血 (各2例)、維持群では疼痛 (2例) であり、いずれも軽度又は中等度であった。死亡例は認められなかった。

臨床検査値の異常変動は、27.9% (17/61例) 32件認められ、好酸球増多 (増量群2例4件、維持群3例4件)、白血球増多 (同2例3件、4例5件)、血尿 (維持群3例5件)、リンパ球減少 (各群1例1件)、異型リンパ球 (増量群2例2件)、AST上昇 (増量群2例2件)、ALT上昇 (増量群2例2件)、抗hGH抗体陽性 (維持群1例1件)、蛋白尿 (増量群1例1件)、血小板血症 (増量群1例1件) であった。このうち、好酸球増多の1例 (増量群) 以外は投与中に回復した。

耐糖能検査では、投与開始時は正常型で、投与48ヵ月後・中止時に境界型に移行した例が増量群で5例、維持群で3例認められたが、糖尿病型への移行例はなかった。投与開始時に境界型で、投与48ヵ月後・中止時に正常型へ改善した例が増量群で4例、維持群で2例認められた。HbA_{1c}については、異常変動とされた症例は認められなかった。

骨年齢については、左手のX線撮影によるTW2法 (RUSスコア法) の測定値の検討では、投与48ヵ月後において投与開始時からの骨年齢の増加が4歳を超えた被験者は49.2% (30/61例) 認められ、増量群では37.9% (11/29例)、維持群では59.3% (19/32例) であった。そのうち増量群の13.8% (4/29例)、維持群の25.0% (8/32例) で5歳以上の増加が認められた。骨年齢の増加が著しかった症例は、増量群で5.8歳増加3例、維持群で6.5歳増加2例であった。骨成長に関連した有害事象として、関節痛及び成長痛が増量群の2例、維持群の4例に認められ、そのうち4例 (増量群1例、維持群3例)

については副作用と判断されたが、いずれも軽度であった。

以上より申請者は、本剤投与 12 ヶ月後から 48 ヶ月後の期間において、安全性に問題はなく、また、両群における成長促進効果が確認されたと考える旨を説明した。

(2) 海外第Ⅲ相試験<参考資料>

1) フランス第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : 治験番号●●041<19●●年●●月~19●●年●●月>)

3~11歳 11 ヶ月の子宮内発育遅延 (SGA) 性低身長患児 (目標症例数 147 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.033 又は 0.067 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与、もしくは無治療とされ、治験期間は全患児が最終身長に到達するまで (成長速度 < 2 cm/年と定義) とされた。無治療群の被験者には、12 ヶ月後と 24 ヶ月後にそれぞれ再同意を求め、無治療継続に同意しない場合は本剤のいずれかの群に無作為に割り付けられた。また、36 ヶ月以降は本剤投与を受ける一部の患児は間欠投与²⁾又は断続投与³⁾に無作為に割り付けられた。本報告では、全患児における 72 ヶ月間の成績が中間報告としてまとめられた (主要評価項目については、最初の 24 ヶ月間の ITT 集団で評価)。

総投与症例数 140 例 (0.033 mg/kg 群 60 例、0.067 mg/kg 群 52 例、無治療群 28 例) 全例が安全性解析対象及び有効性解析対象 (ITT) であり、24 ヶ月の投与を完了した 128 例 (0.033 mg/kg 群 53 例、0.067 mg/kg 群 48 例、無治療群 10 例、無治療/0.033 mg/kg 群 9 例、無治療/0.067 mg/kg 群 8 例) のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱 20 例を除く 108 例 (0.033 mg/kg 群 43 例、0.067 mg/kg 群 42 例、無治療群 9 例、無治療/0.033 mg/kg 群 8 例、無治療/0.067 mg/kg 群 6 例) が PP 0-24 解析対象であった。24 ヶ月以降の継続投与例は 122 例 (0.033 mg/kg 群 16 例、0.067 mg/kg 群 13 例、非継続投与群 66 例、無治療群 3 例、無治療/継続投与群 9 例、無治療/非継続投与群 15 例) であり、72 ヶ月の投与完了例は 100 例 (0.033 mg/kg 群 15 例、0.067 mg/kg 群 7 例、非継続投与群 58 例、無治療群 2 例、無治療/継続投与群 7 例、無治療/非継続投与群 11 例) であった。

主要評価項目である ITT 集団における暦年齢相当成長速度 SDS は、次表のとおりであり、試験開始時~12 ヶ月において 0.033 mg/kg 群及び 0.067 mg/kg 群はいずれも無治療群に比べて有意に高かった (いずれも $p < 0.0001$ 、 t 検定⁴⁾、以下同様)。また、12~24 ヶ月において、0.067 mg/kg 群は無治療群に比べて有意に高かった ($p < 0.0001$)。試験開始時~72 ヶ月において、身長 SDS の上昇が維持され、PAH SDS、体重 SDS 及び BMI SDS についても、24 ヶ月までに認められた効果が維持された。

²⁾ 投与期間と無治療期間を 3 ヶ月ごとに交互させる投与方法。

³⁾ 身長 SDS が -1SD 以上で一旦投与中止。その後、①身長 SDS が -2SD 以下に低下、②12 ヶ月以上の投与中断、③成長速度が試験開始時の成長速度を下回った場合、同用量で投与を再開する投与方法。

⁴⁾ 試験開始時~12 ヶ月及び 12~24 ヶ月における本剤群と無治療群との差の検定は、期間ごとに Dunnett 型の多重比較を用いて行われた。さらに、二つの治療期間で検定を行うことから、Bonferroni 法を用いて多重性を調整し、各期間における Dunnett 型の多重比較の有意水準は 0.025 とされた。

表 試験開始から 24 ヶ月における暦年齢相当成長速度 SDS (ITT 集団)

投与群 (例数)	解析期間		
	試験開始前期間 ^{*1}	試験開始時～12 ヶ月	12 ヶ月～24 ヶ月
0.033 mg/kg 群 (60)	-1.3±1.5	2.6±1.6	0.8±1.7
0.067 mg/kg 群 (52)	-1.3±1.0	4.1±1.9	1.8±1.9
無治療群: 12 ヶ月まで (28)	-1.1±0.8	-0.4±1.4	—
無治療群: 24 ヶ月まで (11)	-0.8±0.7	—	-0.6±1.1
無治療群/0.033 mg/kg 群 (9)	-1.0±0.8	—	2.6±2.0
無治療群/0.067 mg/kg 群 (8)	-1.5±0.6	—	3.4±1.4
主解析 ^{*2}			
0.033 mg/kg 群 vs. 無治療群	—	p<0.0001	p=0.0164
0.067 mg/kg 群 vs. 無治療群	—	p<0.0001	p<0.0001

平均値±標準偏差 *1 試験開始時及び試験開始前 12 ヶ月の身長を基に算出 *2 Dunnett 型の多重比較

有害事象は、試験開始時～12 ヶ月までにおいて 0.033 mg/kg 群 30.0 % (18/60 例)、0.067 mg/kg 群 40.4 % (21/52 例)、無治療群 25.0 % (7/28 例) (以下同順)、12～24 ヶ月において 31.3 % (20/64 例)、35.7 % (20/56 例)、10.0 % (1/10 例)、24～72 ヶ月において 38.1 % (8/21 例)、58.8 % (10/17 例)、33.3 % (1/3 例) であった。

副作用は、試験開始時～12 ヶ月の 0.067 mg/kg 群 2 例 (喘息、骨発育異常 (骨軟骨炎))、12～24 ヶ月の 0.067 mg/kg 群 2 例 (関節痛、疼痛)、24～72 ヶ月の 0.067 mg/kg 群 3 例 (蕁麻疹、麻痺・骨軟化症、注射部位反応) 及び非継続投与群 9 例 (高血糖 2 例、注射部反応 2 例、性的早熟、脊椎奇形、女性型乳房、糖尿病、筋奇形各 1 例) に認められ、骨発育異常 (骨軟骨炎)、糖尿病各 1 例を除いて軽度又は中等度であった。有害事象による投与中止例は、試験開始時～72 ヶ月の非継続投与群 3 例 (筋奇形、外科的処置、糖尿病) であった。

臨床検査値の変動として、高血糖又は HbA_{1c} の上昇が 5 例に認められ、1 例は 1 型糖尿病を発症し投与が一時中断されたが、その後再開された。他の 4 例のうち 3 例は投与が中止された。死亡例は認められなかった。

2) 北欧第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : 治験番号●●070●●071<19●●年●●月～19●●年●●月>)

2 歳以上 (男児 : 9 歳以下、女児 : 8 歳以下) の子宮内発育遅延 (SGA) 性低身長患児 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験がスウェーデン、フィンランド、デンマーク及びノルウェーの 4 ヶ国で実施された。

●●070 及び ●●071 試験は、当初別に計画された治験であり、類似した治験デザインであるものの、異なる SGA 性低身長症患児を対象 ●●070 試験では成長障害に関連する症候群を有する児を除外、●●071 試験ではラッセル・シルバー症候群患児のみを対象) としたが、解析及び管理上の目的から 2 試験を併合して単一治験として実施された。

用法・用量は、本剤 0.033 又は 0.067 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与、もしくは無治療とされ、無治療群は 24 ヶ月以降も治験を継続する場合は 0.067 mg/kg 投与とされた。24 ヶ月以降は、投与群にかかわらず、治験責任医師の判断により投与が中止又は中断された。治験期間は全患児が最終身長に到達するまで (成長速度 < 2 cm/年と定義) とされた。本報告では、全患

児における 72 ヶ月間の成績が中間報告としてまとめられた（主要評価項目については、最初の 24 ヶ月間の ITT 集団で評価）。

総投与症例数 56 例（0.033 mg/kg 群 21 例、0.067 mg/kg 群 20 例、無治療群 15 例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象（ITT）であり、治験実施計画書からの重大な逸脱 8 例を除いた 45 例（0.033mg/kg 群 16 例、0.067mg/kg 群 18 例、無治療群 11 例）が PP 0-24 解析対象であった。24 ヶ月以降の継続投与例は 33 例（0.033 mg/kg 群 8 例、0.067 mg/kg 群 9 例、無治療/非継続投与群 1 例、無治療/継続投与群 7 例、非継続投与群 8 例）であり、72 ヶ月の投与完了例は 28 例（0.033 mg/kg 群 7 例、0.067 mg/kg 群 8 例、無治療/非継続投与群 1 例、無治療/継続投与群 6 例、非継続投与群 6 例）であった。

主要評価項目である ITT 集団における暦年齢相当成長速度 SDS は次表のとおりであり、試験開始時～12 ヶ月において 0.033 mg/kg 群及び 0.067 mg/kg 群はいずれも無治療群に比べて有意に高かった（いずれも $p < 0.0001$ 、t 検定⁵⁾、以下同様）。また、12～24 ヶ月においても、0.033 mg/kg 群及び 0.067 mg/kg 群はいずれも無治療群に比べて有意に高かった（それぞれ $p = 0.0002$ 及び $p < 0.0001$ ）。試験開始時から 72 ヶ月において、身長 SDS の上昇が維持され、PAH SDS 及び体重 SDS も同様に推移した。

表 試験開始から 24 ヶ月における暦年齢相当成長速度 SDS（ITT 集団）

投与群（例数）	解析期間		
	試験開始前期間 ^{*1}	試験開始時～12 ヶ月	12 ヶ月～24 ヶ月
無治療群（15）	-0.8±1.0	-0.9±0.9	-1.1±0.7
0.033 mg/kg 群（21）	-1.4±0.9	2.6±1.7	1.2±1.6
0.067 mg/kg 群（20）	-0.9±0.9	4.5±1.8	2.6±1.8
主解析 ^{*2}			
0.033 mg/kg 群 vs. 無治療群	—	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$
0.067 mg/kg 群 vs. 無治療群	—	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$

平均値±標準偏差 *1 試験開始時及び試験開始前 12 ヶ月の身長を基に算出 *2 Dunnett 型の多重比較

有害事象は、投与開始時～24 ヶ月までにおいて 0.033 mg/kg 群 85.7 %（18/21 例）、0.067 mg/kg 群 70.0 %（14/20 例）、無治療群 33.3 %（5/15 例）（以下同順）、24～72 ヶ月において 93.8 %（15/16 例）、77.8 %（7/9 例）、無治療群 87.5 %（7/8 例）認められた。

副作用は、試験開始時～24 ヶ月の 0.033 mg/kg 群 1 例（多汗）及び 0.067 mg/kg 群 4 例（攻撃的反応、リンパ節症、湿疹、低血糖）、24～72 ヶ月の 0.033 mg/kg 群 1 例（多汗）、0.067 mg/kg 群 2 例 3 件（運動過多、不随意筋萎縮、感情不安定）及び非継続投与群 2 例 3 件（気分揺、疲労、頭痛）に認められた。攻撃的反応（1 例）を除いて軽度又は中等度であった。有害事象による投与中止例は、試験開始時～24 ヶ月の 0.033 mg/kg 群 1 例（特発性血小板減少性紫斑病の悪化）、0.067 mg/kg 群 1 例（攻撃的反応）であった。

臨床上有意とされた検査値の変動として、0.033 mg/kg 群の 1 例に HbA_{1c} 低下（3.9%）及び 0.067 mg/kg 群の 1 例にインスリン上昇（30.0 mU/L）が認められたが、いずれも投与中止

⁵⁾ 試験開始時～12 ヶ月及び 12～24 ヶ月における本剤群と無治療群との差の検定は、期間ごとに Dunnett 型の多重比較を用いて行われた。さらに、二つの治療期間で検定を行うことから、Bonferroni 法を用いて多重性を調整し、各期間における Dunnett 型の多重比較の有意水準は 0.025 とされた。

には至らなかった。死亡例は認められなかった。

3) ドイツ第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4 : 治験番号●●079<19●●年●●月～19●●年●●月>)

2歳以上(男児:8歳以下、女児:7歳以下)の子宮内発育遅延(SGA)性低身長患児(目標症例数70例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.033又は0.067 mg/kgを1日1回皮下投与、もしくは無治療とされ、試験期間は全患児が最終身長に到達するまで(成長速度<2 cm/年と定義)とされた。無治療群では、最後に登録された患児が24ヵ月目の来院を終了するまで無治療で試験を継続することが可能とされた。本報告では、72ヵ月間の成績が中間報告としてまとめられた(主要評価項目については、最初の24ヵ月間のITT集団で評価)。

総投与症例数69例(0.033 mg/kg群24例、0.067 mg/kg群25例、無治療群20例)全例が安全性解析対象及び有効性解析対象(ITT)であり、57例(0.033 mg/kg群20例、0.067 mg/kg群19例、無治療群18例)が24ヵ月の投与を完了した。24ヵ月の投与完了例のうち、試験実施計画書からの重大な逸脱15例を除く42例(0.033 mg/kg群17例、0.067 mg/kg群16例、無治療群9例)がPP 0-24解析対象であった。24ヵ月以降の継続投与例は51例(0.033 mg/kg群20例、0.067 mg/kg群17例、無治療群14例)であり、72ヵ月の投与完了例は25例(0.033 mg/kg群15例、0.067 mg/kg群10例、無治療群0例)であった。

主要評価項目であるITT集団における暦年齢相当成長速度SDSは次表のとおりであり、試験開始時～12ヵ月において0.033 mg/kg群及び0.067 mg/kg群はいずれも無治療群に比べて有意に高かった(いずれも $p<0.0001$ 、 t 検定⁶⁾、以下同様)。また、12～24ヵ月において、0.067 mg/kg群は無治療群に比べて有意に高かった($p=0.0004$)。試験開始時から72ヵ月において、身長SDSの上昇が維持され、PAH SDS及び体重SDSも同様に推移した。

表 試験開始から24ヵ月における暦年齢相当成長速度SDS (ITT集団)

投与群 (例数)	解析期間		
	試験開始前期間 ^{*1}	試験開始時～12ヵ月	12ヵ月～24ヵ月
無治療群 (20)	-1.5±1.7	-0.8±1.2	-0.4±0.8
0.033 mg/kg 群 (24)	-0.9±1.4	2.5±2.3	1.0±2.4
0.067 mg/kg 群 (25)	-1.3±1.5	4.4±2.9	1.9±2.6
主解析 ^{*2}			
0.033 mg/kg 群 vs. 無治療群	—	$p<0.0001$	$p=0.0233$
0.067 mg/kg 群 vs. 無治療群	—	$p<0.0001$	$p=0.0004$

平均値±標準偏差 *1 試験開始時及び試験開始前12±2ヵ月の身長を基に算出 *2 Dunnett型の多重比較

有害事象は、試験開始時～24ヵ月までにおいて0.033 mg/kg群79.2% (19/24例)、0.067 mg/kg群80.0% (20/25例)、無治療群50.0% (10/20例)、24～72ヵ月において85.0% (17/20例)、82.4% (14/17例)、50.0% (7/14例)認められた。有害事象による投与中止例は、

⁶⁾ 試験開始時～12ヵ月及び12～24ヵ月における本剤群と無治療群との差の検定は、期間ごとにDunnett型の多重比較を用いて行われた。さらに、二つの治療期間で検定を行うことから、Bonferroni法を用いて多重性を調整し、各期間におけるDunnett型の多重比較の有意水準は0.025とされた。

試験開始時～72 ヶ月の 0.067 mg/kg 群 3 例（網膜沈着物、視力異常、運動失調）であった。

副作用は、試験開始時～24 ヶ月の 0.033 mg/kg 群 2 例（気管支炎、注射部反応）、0.067 mg/kg 群 1 例（運動失調）、24～72 ヶ月の 0.067 mg/kg 群 3 例（炎症反応、注射部萎縮、注射部線維症）に認められたが、全て軽度又は中等度であった。

臨床上有意な検査値異常が 8 例で認められ、このうち耐糖能異常（0.033 mg/kg 群 2 例、無治療群 1 例）については、本剤との因果関係は否定されなかった。2 例（0.033 mg/kg 群 1 例：経口ブドウ糖負荷試験における血糖値上昇、0.067 mg/kg 群 1 例：脂質関連値の上昇）が投与を中止され、本剤との因果関係は否定されなかった。また、0.033 mg/kg 群で性的早熟 1 例が報告されたが、因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

4) ベルギー第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5 : 治験番号●●080●●8122-011<1991年7月～19●●年●●月>)

2～8 歳の子宮内発育遅延 (SGA) 性低身長患児 (目標症例数 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.067 又は 0.1 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与、もしくは無治療とされた。無治療群は 24 ヶ月後に治験を終了とされ、本剤群は 24 ヶ月の投与終了後 24 ヶ月間の無治療経過観察期が設定された (●●080 試験)。引き続き、本剤群 (2 群) を身長 SDS 及び思春期段階をもとにそれぞれ 0.067 mg/kg 又は無治療に割り付け、24 ヶ月間の投与が行われた (●●8122-011 試験)。治験期間は全患児が最終身長に到達するまで (成長速度 < 2 cm/年と定義) とされた。割付条件は、8 歳未満については、身長 SDS が -2.0 SD を超える児は 12 ヶ月の無治療経過観察、-2.0 SD 以下の児は 0.067 mg/kg を 24 ヶ月投与、8 歳以上で思春期前の児は身長 SDS が -2.0 SD を超える場合は 12 ヶ月の無治療経過観察、-2.0 SD 以下の児は 0.067 mg/kg を最終身長に到達するまで投与、8 歳以上で思春期の児については 0.067 mg/kg を最終身長もしくは児が満足しうる身長に到達するまで投与とされた。思春期開始は、女児では乳房の発達 (Tanner stage2 以上)、男児では精巣の大きさ (4 mL 以上) により定義された。最終身長への到達は、最近 6 ヶ月以上における身長の増加量が 2 cm/年未満と定義された。本報告では、72 ヶ月間の成績が中間報告としてまとめられた (主要評価項目については、最初の 24 ヶ月間の ITT 集団で評価)。

総投与症例数 52 例 (0.067 mg/kg 群 20 例、0.1 mg/kg 群 19 例、無治療群 13 例) 全例が安全性解析対象及び有効性解析対象 (ITT) であり、そのうち 46 例 (0.067 mg/kg 群 17 例、0.1 mg/kg 群 18 例、無治療群 11 例) が PP 0-24 解析対象であった。24 ヶ月以降の継続投与例数は 36 例 (0.067 mg/kg / 無治療群 7 例、0.067 / 0.067 mg/kg 群 11 例、0.1 mg/kg / 無治療群 11 例、0.1 / 0.067 mg/kg 群 7 例) であり、72 ヶ月の投与完了例は 33 例 (0.067 mg/kg / 無治療群 6 例、0.067 / 0.067 mg/kg 群 11 例、0.1 mg/kg / 無治療群 9 例、0.1 / 0.067 mg/kg 群 7 例) であった。

主要評価項目である ITT 集団における暦年齢相当成長速度 SDS は次表のとおりであり、

試験開始時～12 ヶ月及び 12～24 ヶ月において、0.067 mg/kg 群及び 0.1 mg/kg 群はいずれも無治療群に比べて有意に高かった（いずれも $p<0.0001$ 、 t 検定⁷⁾）。身長 SDS の上昇は、72 ヶ月間維持された。無治療期間の 24～48 ヶ月には、変化量の減少が認められたが、試験開始時を上回る SDS が維持された。本剤投与を再開した児の身長 SDS の上昇は、投与を再開しなかった児に比べて大きかった。

表 試験開始から 24 ヶ月における暦年齢相当成長速度 SDS (ITT 集団)

投与群 (例数)	解析期間		
	試験開始前期間 ^{*1}	試験開始時～12 ヶ月	12 ヶ月～24 ヶ月
無治療群 (15)	-0.5±1.0	-1.0±0.8	-0.6±1.3
0.067 mg/kg 群 (20)	-0.8±0.8	5.6±1.6	2.8±1.8
0.1 mg/kg 群 (20)	-0.7±1.2	6.1±2.2	4.5±1.7
主解析 ^{*2}			
0.067 mg/kg 群 vs. 無治療群	—	$p<0.0001$	$p<0.0001$
0.1 mg/kg 群 vs. 無治療群	—	$p<0.0001$	$p<0.0001$

平均値±標準偏差 *1 試験開始時及び試験開始前 12±3 ヶ月の身長を基に算出 *2 Dunnett 型の多重比較

有害事象は、試験開始時～24 ヶ月までにおいて 0.067 mg/kg 群 45.0 % (9/20 例)、0.1 mg/kg 群 68.4 % (13/19 例)、無治療群 69.2 % (9/13 例)、24～72 ヶ月において、投与再開群 (24～48 ヶ月は無治療経過観察を行い、48 ヶ月以降は 0.067 mg/kg を投与) 83.3 % (15/18 例)、無治療群 77.8 % (14/18 例) で認められた。

副作用は、試験開始時～24 ヶ月の 0.1 mg/kg 群 5 例 (母斑 2 例、人格障害、近視、骨格奇形各 1 例)、0.067 mg/kg 群 3 例 4 件 (湿疹及びその再発、近視、母斑)、24～72 ヶ月の投与再開群 2 例 (乳房奇形、脊椎奇形)、無治療群 2 例 (脊椎奇形、骨格奇形) に認められ、24～48 ヶ月の無治療群の骨格奇形 (脚長差) 1 例以外は軽度又は中等度であった。有害事象による投与中止例はなく、死亡例も認められなかった。糖代謝に関連して、試験開始時～12 ヶ月に 3 例で HbA_{1c} 又は空腹時血糖値が上昇したが、12～24 ヶ月には低下した。

<審査の概略>

(1) 本剤の位置づけ及び投与対象について

機構は、本申請時、国内ガイドラインが作成されておらず、骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延性低身長に対して本剤を投与することの意義が不明であったことから、「骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延性低身長」(申請時の効能・効果) の診断方法及び GH 治療に係る国内外の関係学会の見解について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。欧米の関係学会による正式な承認を受けたものではないが、SGA 国際諮問委員会は 2003 年に SGA 性低身長児に対する GH 治療のガイドラインを発表した。また、2006 年 2 月に英国にて開催された GRS (The Growth Hormone Research Society) と ESPE (European Society for Pediatric Endocrinology) /LWPES (Lawson Wilkins

⁷⁾ 試験開始時～12 ヶ月及び 12～24 ヶ月における本剤群と無治療群との差の検定は、期間ごとに Dunnett 型の多重比較を用いて行われた。さらに、二つの治療期間で検定を行うことから、Bonferroni 法を用いて多重性を調整し、各期間における Dunnett 型の多重比較の有意水準は 0.025 とされた。

Pediatric Society) との共同国際会議における議論を踏まえ、診断や治療指針に関する SGA consensus 2006 が発表された。さらに、これを受けて国内ガイドラインも作成された。

機構は、SGA 性低身長症治療における本剤の位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。SGA 患児に対する GH 治療は、下垂体性小人症（小児 GHD）のような原因疾患（GH 分泌不全状態）に対するホルモン補充療法ではなく、SGA の特徴の 1 つである低身長を改善することを目的とするものであり、ターナー症候群、慢性腎不全、プラダーウィリー症候群における低身長に対すると同様の薬理的治療と位置づけられている。国内においては、SGA 性低身長症患児における catch-up 率が 3 歳以降停滞する可能性があることが報告されている（板橋ら、*日本周産期・新生児医学会雑誌* 40: 440, 2004）ことから、GH 治療が検討されている。SGA 性低身長症における成長障害の程度は既承認効能と同等又はそれ以上であり、また、国内外の臨床試験で認められた有害事象は従来の他の成長障害においてみられた有害事象と同様であり、GH 治療に伴う新たなリスクは認められなかったことから、GH を SGA 性低身長症治療の選択肢とするべきであると考えられる。

機構は、本剤の治療を開始する場合の患児の年齢、治療開始前の成長速度、治療開始時の暦年齢相当身長 SDS について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。治療開始年齢は、SGA consensus 2006 では 2~4 歳未満又は 4 歳以上（年齢以外に異なる条件を付与）とされているが、国内においては SGA 児の身長の catch-up 率が暦年齢 3 歳以後増加することはないとの報告（Itabashi *et al.*, *Early Human Development* 83:327-333,2007）に基づき 3 歳とした。治療開始前の成長速度については、暦年齢相当身長 SDS が -2.5 SDS 未満である児の治療開始前 1 年間の成長速度 SDS が 0 未満であれば catch-up する可能性はほとんどなく、治療対象として適当と考えられるため、「標準成長速度の 0 SD 以下」とした。治療開始時の身長については、欧米のデータを参考に、治療開始後に身長 SDS は改善したとしても標準身長に到達しないことを想定し、「現在の身長が標準身長の -2.5 SD 以下」とした。以上の治療開始基準は、国内ガイドラインに沿うものであり、また、関係学会のコンセンサスが得られていると考える。

機構は、前述したように、本申請時には「骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延性低身長」（申請時の効能・効果）に係る国内ガイドラインが作成されていなかったこと等から、当該効能・効果に関して疾患概念が確立されているとは判断できず、また、本剤の位置づけも不明確と言わざるを得ない状況であったが、その後、SGA consensus 2006 が発表され、また、これを受けて作成された国内ガイドラインに基づいた治療開始基準も設定されたこと等から、SGA 性低身長症患児に本剤を投与することの意義はあるものと判断した。

以上を踏まえ機構は、国内ガイドラインに鑑みて申請時の効能・効果が適切であるか、申請者に検討を求めた。

申請者は、国内ガイドラインに準じ効能・効果を「SGA (small-for-gestational age) 性低身長症」に改めるとともに、効能・効果に関連する使用上の注意についても適切に修正する

と回答した。

機構は、国内ガイドラインに準じた効能・効果に改めるとした申請者の回答を了承した。

(2) 海外臨床試験成績の外挿について

機構は、本申請時、ブリッジングによる海外臨床試験成績（4 試験）の外挿を企図した臨床データパッケージとされていたことから、海外臨床試験成績（4 試験）の外挿が可能と判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人及び白人の健康成人を対象とした国内第 I 相単回投与試験（307-MET-0018-046 試験）にて GH と IGF-I の動態の類似性を示し、補足的に日本人 SGA 児の IGF-I の推移と Zegher らによる報告 (de Zegher *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab* 81:1887-1892, 1996) との比較を行った。また、国内第 III 相試験と 4 つの海外第 III 相試験の 12 ヶ月間の有効性及び安全性データが類似していることを示すことにより、海外臨床試験の 72 ヶ月間の成績を外挿すること、並びに長期投与による有効性、安全性及び継続治療の必要性を説明することが可能と判断した。

機構は、4 つの海外第 III 相試験には試験デザインの差異（例えば、無治療群と本剤群の評価期間の差異、一定期間経過後の無治療群の取り扱いの差異（無治療群と本剤群のいずれに割り付けるのか、その場合の評価期間）等）があること、国内第 III 相試験では無治療群が設定されていないこと等から、国内外における本剤の用量反応の類似性を適切に評価することは困難と考えた。以上のことを踏まえ、機構は、ブリッジングによる海外臨床試験成績の外挿は困難と判断し、国内臨床試験成績を中心とした臨床データパッケージに変更するよう申請者に求めた。

申請者は、了解し、ブリッジング開発から国内開発に変更し、国内第 III 相試験を評価資料、海外第 III 相試験を参考資料とした臨床データパッケージを提示した。

機構は、新たに提示された臨床データパッケージに基づき審査を継続することとした。

(3) 国内ガイドラインの治療適用基準に合致する集団での有効性及び安全性について

1) 有効性について

機構は、国内ガイドラインが本申請後に作成され、国内第 III 相試験（307-MET-0021-002 試験及び GENASG-0021-007 試験。以下、002 試験及び 007 試験）での選択基準（暦年齢相当身長 SDS が -2SD 以下）と国内ガイドラインの治療適用基準（暦年齢相当身長 SDS が -2.5SD 未満）に差異が生じたことから、国内ガイドラインの当該治療適用基準に合致する集団での本剤の有効性について、002 及び 007 試験の成績をもとに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。002 試験において登録された 67 例中の 48 例が当該治療適用基準に合致したため、これらの症例における有効性を検討した結果、投与開始 12 ヶ月での成長速度 SDS（平均値±SD）は 0.033 mg 群 1.960 ± 1.642 、0.067 mg 群 4.366 ± 2.201 （ $p=0.0002$ 、Wilcoxon 順位和検定、以下同様）であり、成長速度 SDS の変化量は、0.033 mg

群 4.085±2.002、0.067 mg 群 5.966±2.410 (p=0.0099) であった。

表 国内ガイドラインの治療適用基準に合致する集団での有効性

投与群		002 試験 投与開始時	投与0~12 ヶ月 (002 試験)	投与12~24 ヶ月 (007 試験)	投与24~36 ヶ月 (007 試験)	投与36~48 ヶ月 (007 試験)
暦年齢相当成長速度 SDS						
増量群	推移	-2.127±1.100	1.960±1.642	2.639±1.996	1.573±1.591	1.415±1.686
	変化量	—	4.085±2.002	4.795±2.060	3.812±1.905	3.708±1.936
維持群	推移	-1.601±1.635	4.366±2.201	2.335±1.878	1.284±1.811	0.693±1.609
	変化量	—	5.966±2.410	3.976±2.241	3.000±2.057	2.405±1.367
成長速度 (cm/年)						
増量群	推移	5.19±1.03	7.74±1.07	7.76±1.39	6.74±1.00	6.70±1.05
	変化量	—	2.56±1.55	2.56±1.61	1.61±1.51	1.67±1.65
維持群	推移	5.47±1.26	9.51±1.55	7.59±1.32	6.52±1.45	5.90±1.21
	変化量	—	4.05±1.73	2.16±1.58	1.13±1.47	0.54±1.25
暦年齢相当身長 SDS						
増量群	推移	-3.45±0.58	-2.91±0.71	-2.51±0.76	-2.27±0.78	-1.98±0.90
	変化量	—	0.53±0.30	1.02±0.43	1.31±0.53	1.68±0.64
維持群	推移	-3.42±0.75	-2.50±0.92	-2.01±1.00	-1.83±1.04	-1.81±1.90
	変化量	—	0.92±0.37	1.39±0.49	1.60±0.59	1.79±0.64
平均値±標準偏差						

また、002 試験において当該治療適用基準に合致する 48 例のうち、007 試験に移行した症例 (44 例) の本剤投与開始から 48 ヶ月後までの有効性については、維持群 (24 例) では投与開始後 12 ヶ月以降、増量群 (20 例) では投与開始後 24 ヶ月以降、成長速度 SDS は経年的に低下したが、48 ヶ月時点では増量群 1.415±1.686、維持群 0.693±1.609 であった。以上のことから、国内ガイドラインの治療適用基準に合致する集団においても、本剤の有効性は示された。

2) 安全性について

機構は、国内ガイドラインの治療適用基準に合致する集団での本剤の安全性について、002 及び 007 試験の成績をもとに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。002 試験の投与開始から 12 ヶ月において、当該治療適用基準に合致する集団では、有害事象は 93.8% (45/48 例) 356 件、副作用は 22.9% (11/48 例) 22 件認められ、これらは全体集団における発現率 (それぞれ 92.5% (62/67 例)、22.4% (15/67 例)) と同様であった。007 試験の 12 ヶ月から 48 ヶ月の期間において、当該治療適用基準に合致する集団では、有害事象は 95.5% (42/44 例)、副作用は 31.8% (14/44 例) で、全体集団における発現率 (それぞれ 93.4% (57/61 例)、26.2% (16/61 例)) と類似していた。

機構は、002 試験実施後に国内ガイドラインが作成されたこと等の背景を考慮すると、このような解析により本剤の有効性を評価することはやむを得ないとする。また、国内ガイドラインの治療適用基準に合致する集団と全体集団での有効性及び安全性に大きな差異が認められないことから、回答を了承するとともに、全体集団の成績に基づき審査を行った。

(4) 本剤の有効性について

国内第Ⅲ相試験において無治療群が設定されなかったことについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（002 試験）において無治療群が設定されなかったことから、002 試験の被験者と同世代の日本人小児における成長の年次推移を示す等の方法により、無治療時の成長について説明することを求めるとともに、海外データと定量的な比較を行うよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。002 試験において無治療群は設定しなかったが、試験開始 1 年前から投与開始時までの GH 無治療期間における成長速度 SDS（平均値）は、-1.647（n=67）であった。同様に、海外臨床試験（4 試験）では、-1.27~-0.68（4 試験を併合した場合は-1.12）となり、国内外で大きな差異はみられなかった。Δ成長速度 SDS についても検討したところ、同様に国内外で大きな差異はみられなかった。

次に、国内 SGA 児における成長に関するデータとして SFD（Small for dates ; SGA と同義）成長発達研究会（以下、SFD 研究会）の調査結果（板橋、成長（AGA,SGA）の評価と説明。周産期医学 35: 445-449, 2005）を用いて検討した。当該調査では、1633 例の SGA 児について、出生施設（25 施設）から各家庭に質問票を郵送することにより、退院後の 0 歳～最長 23 歳までの成長に関する情報が収集された。評価対象とされた 1387 症例（男児 674 名、女児 713 名）の成長速度 SDS⁸⁾ は次表の通りであった。

表 成長速度 SDS の要約統計量

年齢（歳）	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8	8~9
男	● ± ()	● ± ()	● ± ()	● ± ()	● ± ()	● ± ()
女	● ± ()	● ± ()	● ± ()	● ± ()	● ± ()	—
全例	● ± ()	● ± ()	● ± ()	● ± ()	● ± ()	● ± ()

平均値±標準偏差、()：例数

注) 同一症例の経時的な推移の評価ではない。

女児及び全例の 4~5 歳時を除き、いずれの年齢でも 1 年後の成長速度 SDS の平均値は 0 以下であり、1 年間の身長 SDS の平均値の変化が 0 付近であることも併せると、男女とも各年齢時において catch-up は認められなかった。一方、海外臨床試験（4 試験）の無治療期間（試験開始 1 年前～試験開始時）、無治療群の試験開始時（試験開始 1 年前～試験開始時）及び無治療群の試験開始から 12 ヶ月後における成長速度 SDS（平均値±SD）はそれぞれ、-1.27±1.22 ~ -0.68±1.00（併合：-1.12±1.22）、-1.530±1.722 ~ -0.537±1.008（併合：-1.034±1.148）、及び-0.967±0.847~-0.434±1.409（併合：-0.700±1.173）であった。

以上のように、SFD 研究会の調査対象児と海外臨床試験（4 試験）の無治療群のいずれにおいても catch-up は認められず、また、成長速度 SDS（平均値）の分布は重なっていた。

⁸⁾ 例：3~4 歳での成長速度 SDS = {(4 歳時の身長 - 3 歳時の身長) × 365 日 / (4 歳時の身長測定日 - 3 歳時の身長測定日) - 3.5 歳時の同性同年齢の標準値} / 3.5 歳の標準偏差

したがって、国内第Ⅲ相試験における試験開始1年前から投与開始時までのGH無治療期間における成長速度 SDS は、当該試験で無治療群を設定したときに得られる試験開始12ヵ月後の成長速度 SDS として代用することは可能であると考える。

機構は、本剤の有効性を評価するためには、基本的には同時対照として無治療群を設定することが適切と考える。一方、SFD 研究会の調査結果は同一症例の成長を連続的に観察したデータではなく、また、アンケート結果であることから、データの質が担保されたものとは判断できない。さらに、002 試験における GH 無治療期間におけるデータは、同一症例を連続的に観察したものであるが、本剤群での投与開始前のデータであり、同時対照として無治療群を設定した場合のデータと質的に異なる可能性は否定できない。しかしながら、002 試験と海外臨床試験（4 試験）での無治療期間（試験開始1年前～試験開始時）及び海外臨床試験（4 試験）での無治療群の試験開始時（試験開始1年前～試験開始時）、試験開始12ヵ月後の成長速度 SDS に大きな差異は認められなかったこと等から、本剤の有効性に関しては、002 試験の試験開始1年前から試験開始時までの成長速度 SDS と比較することで、評価可能と判断した。この考え方に基づき 002 試験開始1年前から試験開始時までの成長速度 SDS（平均値）である-1.647 と比較すると、本剤 0.033mg/kg 群の 2.584、0.067mg/kg 群の 4.698 は、いずれも上回る数値を示し、また、本剤群の数値は海外臨床試験における 0.033 及び 0.067mg/kg 群の数値とそれぞれ同様であることから、本剤の有効性は示されたと判断した。なお、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。

（5）本剤の安全性について

1）既承認効能との比較

機構は、既承認効能と SGA 性低身長症における本剤の安全性プロファイルを比較考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。既承認効能と共通に認められ、かつ SGA 性低身長症に3例以上認められた副作用は、関節痛・下肢痛等の成長痛（既承認効能：0.25%（16/6484例）、SGA 性低身長症：7.5%（5/67例））と頭痛（既承認効能：0.11%（7/6484例）、SGA 性低身長症：6.0%（4/67例））であった。SGA 性低身長症のみで認められた副作用は、投与部位の出血（4/67例）、いぼ及びアデノイド肥大（各 2/67例）、胃腸炎、口腔嚢胞、総蛋白減少、喘息・気管支炎、扁桃肥大及び鼻膿瘍（各 1/67例）であった。投与部位の出血は、SGA 性低身長症に特有の副作用とは考えていない。いぼ及びアデノイド肥大については、現時点で SGA 性低身長症に起因したとする根拠は不明である。発現例数が1例のみの副作用は、現時点では SGA 性低身長症に特有の副作用とする根拠は不明であると考えられる。既承認効能のみで認められた副作用のうち、発現例数が最も多かった耐糖能低下（52例）については、現時点で SGA 性低身長症の治験においては認められていない。以上のように、これまでの臨床試験で確認された SGA 性低身長症における本剤の安全性プロファイルは、既承認効能

と同様であると考える。

機構は、既承認効能と比べて SGA 性低身長症に対する本剤の投与症例は少なく、本剤の安全性プロファイルが同様であると結論付けることは困難と考える。関節痛・下肢痛等の成長痛及び頭痛の発現頻度は、既承認効能と比較して SGA 性低身長症でいずれも高く、また、GH 投与中の頭痛に関して EMEA では「重症もしくは繰り返す頭痛、視覚障害、嘔気・嘔吐がみられた時は乳頭浮腫を疑い、眼底鏡検査を行うことを推奨する。」としていること等から、重症度、随伴症状、予後も含めた安全性情報を製造販売後に収集する必要があると考える。

2) 長期投与時の安全性について

機構は、国内ガイドラインには「現在のところ、この長期に及ぶ GH 治療が、成人や老人になってからの健康上の益、不利益にどう結びつくのか、特に代謝疾患の危険性が高まるかどうかは不明である。」とされていること、及び GH 分泌不全性低身長と比較して SGA 性低身長症では早期から GH 治療が開始されることを踏まえ、本剤の長期投与時の安全性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。SGA 性低身長症に対する GH 投与が最も早く承認された主要国は米国（2001 年）であるが、GH 治療が開始された SGA 性低身長症の患児は大半がまだ小児期と考えられ、成人後の安全性情報は蓄積されていないため、小児期に GH 治療を受けた SGA 性低身長症患児の成人や老人になってからの健康上のリスク・ベネフィットや代謝疾患の危険性については現在のところ不明である。SGA 性低身長症に対する治療開始年齢は GH 分泌不全性低身長に比較して低いため、GH の投与期間が長くなることが想定され、より慎重な投与が必要と考える。SGA 性低身長症においては、専門医（日本内分泌学会内分泌代謝科（小児科）専門医）が中心となり、その管理下で GH 治療が行われると想定されるが、耐糖能などの糖尿病に関連する項目を定期的に測定していくことの重要性を担当医師が認識する必要があるため、治療前及び治療中における IGF-I、HbA_{1c}、空腹時血糖又は随時血糖、TSH、遊離 T₄、骨年齢等を定期的に測定することについて臨床現場に適切に注意喚起する予定である。

機構は、国際 SGA 諮問委員会 (International SGA advisory board) の報告 (Lee *et al.*, *Pediatrics* 111:1253-61, 2003) に「SGA 性低身長児のうち 3 歳以降まで身長-2 SD 以下で成長障害が持続する児は小児内分泌の専門医によって管理されるべきである。」とあることから、国内においても小児内分泌専門医を中心として管理することが適切と考える。治療前及び治療中における検査については、定期的実施することを臨床現場に適切に注意喚起するとの申請者の説明に問題はないと考える。

①悪性腫瘍のリスク

機構は、小児成長障害に対する GH 療法は長期にわたるものであり、また、GH は細胞増

殖作用を有することから、悪性腫瘍のリスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。GH療法の対象疾患には腫瘍のリスクがある患者が含まれること等から、大規模かつ長期間の観察による安全性分析が必要と考え、本剤の国際的市販後データベース（KIGS）を1987年に設立し、統一した症例記録用紙によるデータ収集を行っている。現在（2006年1月）までに56123例164558総治療年のデータが集積されている。白血病は、15歳未満で一般に1/30000人・年の頻度で新規発症すると言われており、KIGSでの頻度（1/36064人・年）はそれと同程度であった。急性リンパ芽球性白血病の再発は、観察期間にもよるが、KIGSで8/625例（1.3%）であり、7～8%と言われる再発率より低かった。白血病から二次性悪性腫瘍の発生する頻度は2～3%と報告されており、KIGSでの1.3%（8/625例）はそれより高くなかった。頭蓋咽頭腫の再発率は、平均観察期間がまだ4.1年であるが、12.6%と低かった。脳腫瘍の再発は、腫瘍の悪性度によって異なるが、再発率が高い（19～25%）と言われる星状細胞腫で11.3%と低かった。以上のように、現在までの解析を見る限り、GH療法が脳腫瘍や白血病等の重大なリスクを増大させていないことが報告されているが、引き続きデータを集積していきたいと考えている。

機構は、現時点では、本剤の投与によって悪性腫瘍のリスクが増大するとされているわけではないが、GH分泌不全を伴わないSGA性低身長症患者に細胞増殖作用を有する本剤を長期間にわたり投与したときのリスクを評価するために、悪性腫瘍に係る情報を製造販売後調査等を含めて蓄積していく必要があると考える。

②側弯症のリスク

機構は、GHによる骨成長に伴って側弯症等の脊柱変形を誘発する可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。GHによる骨成長に伴って側弯症などの脊柱変形を誘発する可能性がある。国内第Ⅲ相試験（007試験）においては、骨成長関連の有害事象として関節痛（4例）及び成長痛（2例）が報告されている。そのうち4例は副作用と判断されたが、いずれも臨床的に問題となるものではなかった。一方、海外臨床試験においては、側弯症（8例）及び脚長差（1例）が報告されている。参考までに、カナダケベック州の学校検診の報告では、側弯症の発現頻度は42/1000（Morais *et al.*, *Am J Public Health* 75:1377-80, 1985）とされている。以上のことを踏まえ、本剤の添付文書には「関節痛・下肢痛等の成長痛」及び「側弯症等の脊柱変形の進行」を副作用として記載して注意喚起を行っており、また、今後の製造販売後調査においても情報収集を行う予定である。

機構は、GH治療を受けた日本人のSGA性低身長児における側弯症の発現頻度は、日本人の正常小児における最新の頻度と比較すべきものとする。SGA性低身長児のGH治療は、ほとんどが幼児期より思春期までの長期間にわたるものと想定され、GH投与による急激な骨の成長が骨形態に与える影響を考慮する必要があることから、脊柱変形を誘発する可能性を踏まえた上で、製造販売後に安全性情報を集積していく必要があると考える。

③耐糖能異常のリスク

機構は、本剤投与により耐糖能異常が発現するリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。耐糖能異常のリスク評価を目的に、002 試験では投与 12 ヶ月後に経口ブドウ糖負荷試験（以下、OGTT）を実施した。その結果、52 例のうち糖尿病型に移行した症例はなく、正常型から境界型に移行した症例は 0.033 mg 群、0.067 mg 群（以下、同順）で各 4 例あり、境界型から正常型に移行した症例はそれぞれ 3 例及び 2 例あった。同様に、007 試験において 48 ヶ月又は中止時に OGTT が実施された 50 例のうち糖尿病型に移行した症例はなく、正常型から境界型に移行した症例は、それぞれ 5 例及び 3 例あった。境界型から正常型に移行した症例は、それぞれ 4 例及び 2 例あった。両試験では HbA_{1c} も評価したが、いずれにおいても悪化傾向は認められていない。以上のことから、本剤投与により耐糖能異常が問題となることはないと考ええる。

機構は、SGA 児では早ければ 1 歳でインスリン抵抗性が認められるという報告 (Soto *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab* 88:3645-3650, 2003) があること、及び既承認効能においては糖尿病患者への本剤投与は禁忌とされていることを踏まえ、本剤投与により耐糖能異常が発現するリスクについて、製造販売後に安全性情報を収集する必要があると考える。

(6) 用法・用量について

1) 用量・用量の妥当性

機構は、日本人での用量設定試験を実施せずに、用法・用量を「通常 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 0.067 mg を皮下に注射する。なお症状に応じて適宜減量する。」（本申請時）としたことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。002 試験では、4 つの海外臨床試験を参考に 0.033 mg/kg 及び 0.067 mg/kg 群を設定した。その結果、0.067 mg/kg 群では 0.033 mg/kg 群よりも成長速度 SDS が有意に高かった。また、002 試験で得られた群ごとの成長速度 SDS の平均値は、海外臨床試験で得られた成長速度 SDS の平均値の範囲内にあることが確認された。ベルギーで実施された第Ⅲ相試験でのみ 0.1 mg/kg 群が設定されたが、0.067 mg/kg の投与で十分な成長促進効果が得られていたことから、002 試験では 0.1 mg/kg 群は設定しなかった。さらに、SFD 研究会の調査結果から、無治療では日本人の SGA 性低身長症患児の多くは catch-up することなく、成人期においても低身長を呈する可能性が大きいことが示唆されており、当該調査結果は海外臨床試験における無治療群の成績の分布の範囲内であることも確認された。以上のことから、日本人での用量設定試験を実施しなかったものの、決定した用法・用量は妥当であると考えている。

機構は、本申請後に作成された国内ガイドラインにおける推奨用量（治療量）等を踏まえ、申請時の用法・用量について再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内ガイドラインにおける推奨用量（治療量）、及び

既承認効能における用法・用量の記載内容を考慮し、1週間あたりの用量の表記（通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として初期治療量 0.23 mg を6～7回に分けて皮下に注射する。なお、反応が悪ければ1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。）に改める。また、改めた用法・用量の設定根拠について、国内ガイドラインには、「0.033 mg/kg/日（又は 0.23 mg/kg/週）で開始し、反応が悪ければ 0.067 mg/kg/日（又は 0.47 mg/kg/週）まで増量してもよい。」とされており、その設定根拠として、「治療量は、多くの論文で高用量の方が初期の catch-up が有意に高いと報告されている。しかし、長期的には有意差がないという論文も見られる。GH 治療も、個々の患者で反応性が異なり、治療量が 1 つだけでは良好な治療成績が得られない。わが国の治験で用いた 0.033 mg/kg/日でも平均では有意な成長率改善が認められるため初期治療量を 0.033 mg/kg/日とし、しかしその量では反応が悪い患者もいるため、患者の反応性によって 0.067 mg/kg/日までの増量できる治療の幅を持たせた。」と記載されている。以上のことに加えて、国内第Ⅲ相試験の 12 ヶ月の成績から、暦年齢相当成長速度 SDS においては 0.067 mg/kg 群の方が 0.033 mg/kg 群より有意に優ったが、投与前との比較においては両群とも明らかな成長促進効果が認められている。当該試験で本剤の投与を受けた 67 例のうち、国内ガイドラインの治療適用基準（暦年齢相当身長 SDS が -2.5 SDS 未満）に合致する集団（48 例）において、全体集団と同様の成長促進効果が確認されている。また、海外臨床試験での 24 ヶ月までの成績において、0.067 mg/kg 群の方が 0.033 mg/kg 群より成長率の改善で有意に優り、投与前との比較においては両群で明らかな成長促進効果が認められている。さらに、海外臨床試験での 72 ヶ月間の成績において、0.033 mg/kg 群と 0.067 mg/kg 群の暦年齢相当身長 SDS は 2.1 及び 2.6 であり、用量依存的に上昇し、投与 24 ヶ月から 72 ヶ月の暦年齢相当身長 SDS において両群とも 0.9 の上昇が認められ、長期的には両群間で相違はないと考えられた。安全性については、国内外の臨床試験において比較的発現頻度が高かった有害事象のほとんどは呼吸器感染症、ウイルス感染症、細菌感染症等の小児期に多い事象であり、用量依存性や投与期間に伴う発現頻度の上昇は認められず、また、国内ガイドラインの治療適用基準に合致する集団においても同様であった。以上のこと等から、改めた用法・用量は妥当と考える。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと判断し、回答を了承した。

2) 増量の判断基準

機構は、改められた用法・用量において「反応が悪ければ1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し」とされていることについて、「反応が悪い」と判断する際の基準とその設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。007 試験では、原則として全例に 0.067 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与（1年目に 0.033 mg/kg 投与された症例は 0.067 mg/kg に増量、1年目に 0.067 mg/kg を投与された症例は同量を継続）しており、各症例の成長速度に基づいて増量する試験デザインではなかった。投与 1 年間の成長速度 SDS が投与前の成長速度 SDS より低下し

た症例を抽出したところ、0.033 mg/kg 群の 29 例中 2 例が該当した。これらの症例では、0.067 mg/kg への増量によって前年を上回る成長速度 SDS が認められたが、「反応が悪い」と判断する際の基準をこれらの症例のみから設定することは困難であり、臨床現場においては主治医の判断に委ねることが適切と考える。

機構は、適正使用の観点から、増量する際の客観的な判断基準を設定することは重要と考えるが、現時点で基準を設定できるだけのデータが蓄積されていないことを考慮すると、今後、製造販売後調査等において収集される情報をもとに検討されることが望ましいと考える。なお、増量の判断基準については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

3) 投与の継続及び終了基準について

申請者は、海外第Ⅲ相試験（4 試験）において標準身長の上限（+2SD）を超えた症例はなかったことから、SGA 性低身長に対する GH 投与では正常範囲を超えて治療される可能性は低いとし、SGA consensus 2006 に基づいた「年間成長速度が思春期による最大成長時を過ぎて 2 cm 未満になった場合」を投与の終了基準としている。

機構は、投与継続の可否を判断する際に身長を判断基準にする必要性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。既承認効能では絶対身長に基づいた中止基準を設定しておらず、また、低身長治療においては Target height（父親と母親の身長から算出する目標身長）が用いられることがあるが、個々の患児において Target height は異なり、GH 治療の投与終了基準として男女ごとに一律な身長を設定することは困難と考える。SGA における投与の継続基準においては、既承認効能での継続基準に加え、年間成長速度に基づく項目のみを設定しているため、絶対身長ではなく年間成長速度をもとに投与終了の可否を判断することが適切と考える。

機構は、フランス第Ⅲ相試験（041 試験）では、投与後 36 ヶ月以降に身長 SDS が -1SD の場合、無治療で経過観察する試験デザインとなっていること、また国内 007 試験において、1 例は反応性が高いために 0.033 mg/kg 投与からの増量が見送られていることから、このような反応性が高いと考えられる患児に対して過度の投与が行われる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。フランス第Ⅲ相試験成績より、GH の 72 ヶ月の継続投与で得られる効果は標準身長基準値の下限（-2 SD）に達する程度の効果であること、成長促進効果が認められても 3 年目以降に身長 SDS が -1SD に到達して投与を中止すれば、それまでに得られた GH の治療効果が失われること、投与 1 年目に良好な成長促進効果が得られても、次年以降にそれを上回る効果は得られなかったこと、また、4 つの海外臨床試験成績からも、本剤の効果は経年的に減弱していくと考えられることから、過度の投与が行われる可能性は低いと考える。

機構は、年間成長速度をもとに投与終了の可否を判断するという考えを否定するものではないが、低身長治療においては目標身長が用いられることがあるとの申請者の説明もあり、適正使用の観点から、今後国内外で情報が集積されていく中で、身長を投与継続の可否を判断する際の基準とする可能性についても検討されることが望ましいと考える。また、GH 治療を受ける患児又はその家族、あるいは主治医の希望・期待といった観点から、過度の投与（必要以上の投与）がなされないよう、臨床現場に適切に情報提供を行う必要があると考える。

4) 最終身長到達前の投与中止について

国内ガイドラインでは「GH 治療を 2~3 年行って中止すると、成長の catch down が起こるので、短期間の治療はあまり勧められない。」とされており、EU における本剤の添付文書には「SGA 児において、最終身長に達する前に投与を中止すると、成長ホルモンの投与によって得られる身長増加分の一部が失われる可能性がある。」と記載されている。

機構は、本剤の短期使用後の中止に伴う有効性及び安全性に関し、最終身長に到達する前に GH 投与を中止した場合のその後の経過について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤投与開始後に投与を中止し、その後の身長を追跡した成績を 4 つの海外臨床試験成績の併合解析結果から以下のように説明した。

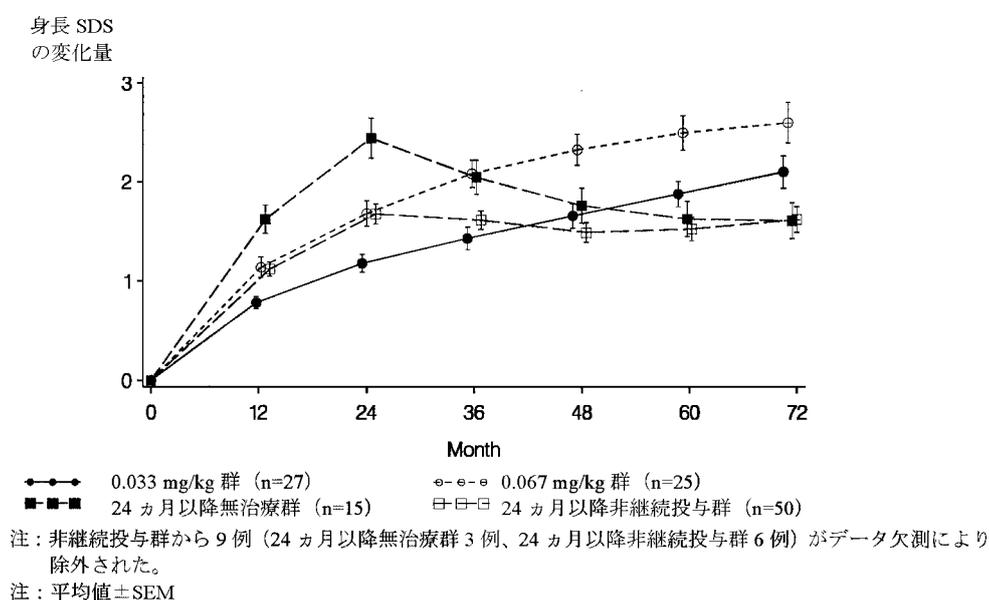


図 身長 SDS の変化量の推移

図に示すように、0.033 mg/kg 群及び 0.067 mg/kg 群とも身長 SDS の変化量は、投与開始後 72 ヶ月後まで経時的に上昇したのに対し、24 ヶ月以降、無治療群では本剤投与中止後身長 SDS の変化量は経時的に低下し、24 ヶ月から 72 ヶ月後までに 0.8 SD 低下した。24 ヶ月以降非継続投与群（フランス、北欧、ベルギーの試験において、24 ヶ月後までは 0.033 又は 0.067 mg/kg 群に属し本剤の継続投与を受けたが、24 ヶ月以降 72 ヶ月後までは投与の中

断又は中止（間欠投与、継続投与、治験責任医師の裁量による投与又は完全な投与中止）がなされた集団）では、24 ヶ月以降の身長 SDS の変化量に大きな変化は認められなかった。

以上のように、最終身長に到達する前に投与を中止した場合、治療によって得られた身長の伸びが失われることが認められたことから、最終身長到達前に投与を中止すべきでないとする。

機構は、適切に注意喚起されることを前提に、回答を了承した。

（7）製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査の基本計画書及び実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めるとともに、製造販売後臨床試験として、国内第Ⅲ相試験（007 試験）を継続して被験者が最終身長に到達するまでのデータを収集することを検討するよう求めた。

申請者は、製造販売後調査等基本計画書（案）、特定使用成績調査実施計画書（案）及び製造販売後臨床試験（007 試験の延長）実施計画書骨子（案）を提示して、以下のように説明した。SGA 性低身長症を対象に、本疾患領域の専門医（日本内分泌学会内分泌代謝科（小児科）専門医）が在籍する施設にて、長期使用実態下での本剤の有効性、安全性等に関する情報を把握するため、効能追加承認時から再審査期間終了 1 年前までの定点全例調査を計画している。検査項目としては、糖代謝関連（血糖値、HbA_{1c}）及び甲状腺機能関連（TSH、遊離 T₄）を予定している。また、本剤長期投与時（最終身長まで）の安全性を検討することを目的として、製造販売後臨床試験（007 試験の延長）を実施する。

機構は、以上の計画内容は概ね妥当と考えるが、当該調査の詳細について更なる検討を求めているところである。

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、特に問題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）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関で原資料と症例報告書との不整合（経口ブドウ糖負荷試験値、治験薬投与の遵守状況）、手順書に従った治験薬の管理がなされていないこと、一部の原資料（血清生化学検査伝票等）が保存されていない事例が認められた。治験依頼者では、上記の原資料と症例報告書の不整合に関し、モニターが把握していない事例があったこと、また把握していたにもかかわらず適切な措置が講じられていない事例が認められることから、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい

が大きな問題は認められないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のSGA性低身長症に対する有効性及び安全性は基本的には示されていると判断する。しかしながら、本剤は長期にわたって使用される薬剤であること等から、本剤が投与される全例を対象とした製造販売後調査及び国内第Ⅲ相試験(007試験)を延長した製造販売後臨床試験を実施し、長期投与時の安全性及び有効性に係る情報を収集する必要があると考える。

以上を踏まえ、専門協議での検討において特に問題ないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 20 年 7 月 14 日

1. 申請品目

〔販売名〕	①ジェノトロピン 5.3mg、②ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、③同皮下注用 0.6mg、④同皮下注用 0.8mg、⑤同皮下注用 1.0mg、⑥同皮下注用 1.4mg、⑦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 7 月 27 日

2. 審査内容

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）で以下の点について検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1.及び 2.(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）効能・効果について

機構は、国内ガイドラインに準じ、承認申請時の効能・効果（骨端線閉鎖を伴わない子宮内発育遅延性低身長）を「SGA（small-for-gestational age）性低身長症」に改めるとした申請者の考えを妥当と判断した。この機構の判断は、専門委員に支持された。一方、一部の専門委員から、海外の添付文書等を考慮し、「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症」とする方が適当と思われるとの意見が述べられた。

機構は、骨端線が閉鎖した患児に本剤を投与し続けることの意義は認められず、欧米の添付文書においても骨端線閉鎖を伴う患児に対して成長促進を目的として本剤を使用することは禁忌とされていることから、専門委員の意見に基づき既承認の効能・効果の表現に準じ「骨端線閉鎖を伴わない」を付すことが適当と判断した。

（2）本剤の有効性について

機構は、本剤の有効性を評価するためには、基本的には同時対照として無治療群を設定することが適切と考えるが、002 試験と海外臨床試験（4 試験）での無治療期間（試験開始 1 年前～試験開始時）及び海外臨床試験（4 試験）での無治療群の試験開始時（試験開始 1 年前～試験開始時）、試験開始 12 ヶ月後の成長速度 SDS に大きな差異は認められなかったこと等から、本剤の有効性に関しては、002 試験の試験開始 1 年前から試験開始時までの成

長速度 SDS と比較することで評価可能と判断した。この考え方に基づき 002 試験開始 1 年前から試験開始時までの成長速度 SDS (平均値) である -1.647 と比較すると、本剤 0.033mg/kg 群の 2.584、0.067mg/kg 群の 4.698 は、いずれも上回る数値を示し、また、本剤群の数値は海外臨床試験における 0.033 及び 0.067mg/kg 群の数値とそれぞれ同様であることから、本剤の有効性は示されたと判断した。この機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 増量の判断基準について

機構は、増量する際の判断基準を国内臨床試験成績から設定することは困難であり、臨床現場においては主治医の判断に委ねることが適切であるとの申請者の考えについて、適正使用の観点から、増量する際の客観的な判断基準を設定することは重要と考えるが、現時点で基準を設定できるだけのデータが蓄積されていないことを考慮すると、今後、製造販売後調査等において収集される情報をもとに検討されることが望ましいと考える。この機構の判断は、専門委員により支持された。

(4) 製造販売後調査について

機構は、SGA 性低身長症に対する治療開始年齢は GH 分泌不全性低身長に比較して低く、GH の投与期間が長期に亘ることが想定されること等から、今後、長期投与時の安全性情報を収集していく必要があり、また、有効性についても、最終身長に到達するまでのデータを収集する必要があると考える。以上のことを踏まえ、特定使用成績調査について、特に検討すべき調査項目等はないか専門委員に意見を求めたところ、専門委員からは、SGA 性低身長症は単一疾患ではなく、遺伝性疾患も内在している可能性があり、GH を長期間投与したときの有効性及び安全性が不明であること等から、既承認の効能・効果と比べてより長期間（最終身長に到達するまで）の調査を行う必要があること、調査項目として QOL、血圧、血中脂質、骨密度等を設定することが望ましいこと、調査結果をもとに増量、投与の中止・終了基準についても検討されることが望ましいこと等の意見が示された。さらに、調査症例数については、必ずしも全例調査である必要はないが、製造販売後臨床試験における症例数では十分ではないことから、少なくとも 200 例を確保する必要があるとの意見が述べられた。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査等基本計画書（案）及び実施計画書（案）を提示した上で、以下のように説明した。製造販売後臨床試験に加えて、長期使用に係る特定使用成績調査を実施する。長期使用に係る特定使用成績調査では、骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症における本剤長期使用時の有効性及び安全性に関する情報を収集する。症例数は、400 例程度となる見込みである。検査等の項目として、血糖値、HbA_{1c}、TSH、遊離 T₄、総コレステロール、トリグリセリド、血圧、身長、体重、思春期発来の有無、IGF-1、骨年齢、QOL に関するアンケート調査を予定している。また、最終身長に到達したと判断されるまでの

情報が収集された症例については、本剤の投与状況、投与量変更理由、投与継続（中止）理由、成長速度、暦年齢相当成長速度 SDS、暦年齢相当身長 SDS 等について検討する。なお、登録された症例については、最終身長に到達したと判断されるまでの観察を可能な限り継続し、本剤の投与が継続されている場合又は投与終了後であっても最終身長に関わる情報が得られた場合には、その結果を報告する。さらに、製造販売後臨床試験において収集された最終身長到達までのデータについても報告する予定である。

機構は、申請者の回答に大きな問題はないと考える。なお、骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症については、最終身長に到達するまでのデータを可能な限り収集・解析し、定期的に中間報告の上、結果がまとまり次第報告するとともに、必要に応じて臨床現場に情報提供するよう申請者を指導した。

(5) 審査報告 (1) の訂正

申請者は、審査報告 (1) 確定後、臨床に関する資料の記載内容に誤りがあつた旨報告し、訂正を申し出た。

機構は、本記載内容の変更は、本剤の評価に影響しないと判断し、以上の訂正を了承するとともに、審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、今後、承認申請書、添付資料及び追加資料等については、記載内容を予め十分精査した上で提出するよう申請者を指導した。

12 頁上から 12 行目 94.1% → 97.1%

14 頁下から 7 行目 94.1% (32/34 例) 199 件 → 97.1% (33/34 例) 208 件

15 頁「表 主な有害事象」

有害事象名	0.033 mg/kg 群 例数 (%)	合計 例数 (%)
上気道感染	23 (67.6) → 24 (70.6)	44 (65.7) → 45 (67.2)
気管支炎	9 (26.5) → 10 (29.4)	19 (28.4) → 20 (29.9)
咽頭炎	6 (17.6) → 7 (20.6)	16 (23.9) → 17 (25.4)
胃腸炎	4 (11.8) → 5 (14.7)	10 (14.9) → 11 (16.4)

20 頁上から 13 行目 それぞれ $p=0.0002$ 及び $p<0.0001$ → いずれも $p<0.0001$

同 頁 「表 試験開始から 24 ヶ月における暦年齢相当成長速度 SDS (ITT 集団)」

投与群 (例数)	解析期間
	12 ヶ月～24 ヶ月
0.067 mg/kg 群 (20)	2.6 ± 1.8 → 2.6 ± 1.9

26 頁下から 9 行目 92.5% (62/67 例) → 94.0% (63/67 例)

31 頁上から 4 行目 52 例 → 67 例

同 頁上から 6 行目 3 例及び 2 例 → 2 例及び 1 例

3. 総合評価

以上のとおり、提出された資料に基づき審査を行った結果、機構は、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及び新用量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。

【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
 - (1) ターナー症候群
 - (2) 慢性腎不全
 - (3) プ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）
- ・骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症

(下線部追加)

【用法・用量】

①⑦

- ・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。
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。
- ・骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長
 - (1) 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。
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。
 - (2) 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ヵ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。
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。
 - (3) 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。

・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。

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。

・骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症

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0.23mgを6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、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。

②~⑥

・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

（1）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6~7回に分けて皮下に注射する。

（2）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ヵ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。

（3）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。

・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。

・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

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0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。

（下線部追加）

審査報告書 (2)

平成 20 年 8 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] ①ジェノトロピン 5.3mg、②ジェノトロピンミニクイック皮下注用
0.4mg、③同皮下注用0.6mg、④同皮下注用0.8mg、⑤同皮下注用1.0mg、
⑥同皮下注用1.4mg、⑦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 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 7 月 27 日

[審 査 結 果]

4. 臨床に関する資料の下記の点について、誤記が認められたが、下記の修正によっても、審査報告書の結論に影響がないことを確認した。

該当箇所	現行	訂正後
9 頁、上から 1 行目	・・・management of the Child Born <u>Small for Gestational Age</u> through to adult hood	・・・management through to adult hood
17 頁、表 主な有害事象	膿痂性皮疹	膿疱性皮疹
17 頁、下から 5 行目	59.3%	59.4%
18 頁、上から 6 行目	3～11 歳	3～7 歳
27 頁、表 成長速度 SDS の要 約統計量	女 3～4 ●●●● 女 4～5 ●●●●	女 3～4 ●●●● 女 4～5 ●●●●