

## 審議結果報告書

平成 21 年 2 月 13 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ノルディトロピン S 注 5mg、同注 10mg、  
ノルディトロピンノルディフレックス注 5mg、同注 10mg、  
同注 15mg

[一 般 名] ソマトロピン（遺伝子組換え）

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 2 月 27 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 1 月 30 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、再審査期間は平成 22 年 4 月 19 日までとされた。

## 審査報告書

平成 21 年 1 月 8 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ノルデイトロピン S 注 5 mg、②同 10 mg、③ノルデイトロピン ノルデ<br>イフレックス注 5 mg、④同 10 mg、⑤同 15 mg  |
| [一 般 名] | ソマトロピン（遺伝子組換え）   |
| [申 請 者] | ノボ ノルディスク ファーマ株式会社   |
| [申請年月日] | 平成 19 年 2 月 27 日   |
| [剤型・含量] | ①②<br>1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5 mg 又は 10 mg 含有<br>する注射剤<br>③～⑤<br>1 筒中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5 mg、10 mg 又は 15 mg 含有す<br>る注射剤 |
| [申請区分]  | 医療用医薬品（4）（6）新効能医薬品、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 21 年 1 月 8 日

|         |   |
|---------|---|
| [販 売 名] | ①ノルディトロピン S 注 5 mg、②同 10 mg、③ノルディトロピン ノルディフレックス注 5 mg、④同 10 mg、⑤同 15 mg |
| [一 般 名] | ソマトロピン（遺伝子組換え）  |
| [申 請 者] | ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  |
| [申請年月日] | 平成 19 年 2 月 27 日  |
| [特記事項]  | なし  |
| [審査結果]  |   |

提出された資料から、重症の成人成長ホルモン分泌不全症に対する本剤の有効性及び安全性は示されていると判断する。

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】

①②

- ・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 0.175 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長  
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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・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 0.021 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1週間に 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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 1 mg を超えないこと。

③～⑤

- ・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 0.175 mg 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 0.35 mg 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軟骨異栄養症における低身長

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 0.35 mg 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 0.021 mg 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 0.084 mg 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 1 mg を超えないこと。

（下線部追加）

審査報告（1）

平成 20 年 12 月 2 日

I. 申請品目

|            |  |
|------------|--|
| [販 売 名]    | ①ノルディトロピン S 注 5 mg、②同 10 mg、③ノルディトロピン ノルディフレックス注 5 mg、④同 10 mg、⑤同 15 mg  |
| [一 般 名]    | ソマトロピン（遺伝子組換え）   |
| [申 請 者]    | ノボ ノルディスク ファーマ株式会社   |
| [申請年月日]    | 平成 19 年 2 月 27 日   |
| [剤型・含量]    | ①②<br>1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5 mg 又は 10 mg 含有する注射剤<br>③～⑤<br>1 筒中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5 mg、10 mg 又は 15 mg 含有する注射剤   |
| [申請時効能・効果] | ・骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症<br>・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長<br>・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長<br>・ <u>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</u><br><p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>  |
| [申請時用法・用量] | ①②<br>・骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症<br>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 0.175 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。<br>・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長<br>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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。<br>・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長<br>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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。<br>・ <u>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</u><br><u>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 0.021 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品</u> |

ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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日量として通常 1 mg を超えない。

③～⑤

- ・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 0.175 mg 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 0.35 mg 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軟骨異栄養症における低身長

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 0.35 mg 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 0.021 mg 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 0.084 mg 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日量として通常 1 mg を超えない。

(下線部追加)

[特記事項]

特になし

## II. 提出された資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ノルディトロピン製剤（そのうち本申請に係る「ノルディトロピン S 注 5 mg」等 5 品目について、以下「本剤」という）は、ソマトロピン（遺伝子組換え）を有効成分として含有するヒト成長ホルモン製剤である。本邦においては、山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）が 1988 年 11 月に「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」を効能・効果としてノルディトロピン製剤の一部の輸入承認を取得し、その後、「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示すタ

ターナー症候群における低身長」の承認も取得した。1992～1993年にかけて、ノルディトロピン製剤の輸入承認は山之内製薬株式会社から申請者が承継し、「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長」、成長ホルモン分泌不全という制限をなくした「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」の承認も取得した。

成長ホルモン（以下、「GH」）は、加齢とともに減少はするが一生継続して分泌されるホルモンである。本申請の効能・効果である成人成長ホルモン分泌不全症（Adult Growth Hormone Deficiency、以下、「AGHD」）は、GH分泌不全となった時期が小児期である場合は小児期発症 AGHD、成人期である場合は成人期発症 AGHD と分類され、発症時期に関係なく体脂肪の増加、除脂肪体重や細胞外液量の減少及び骨塩量の低下などを含む体組成の特徴的変化及び不活発、不安、活動性低下、精神活動の低下、孤独感、QOLの悪化などの身体的・精神的症状が認められる疾患である（Cuneo RC, et al., *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992;37:387-397, De Boer H, et al., *Endocr Rev*, 1995;16:63-86, Carroll PV, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:382-395）。

また、間脳下垂体機能低下症例における GH 欠損状態の死亡原因及び合併症を解析検討した調査によると、GH 欠損群では、狭心症、心血管障害、動脈硬化の危険因子である脂質異常症、高血圧及び糖尿病の合併率が GH 正常群と比較して統計学的に有意に高いという結果が得られている（厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、平成6年度総括研究事業報告書、1995;37-40）。

本剤の AGHD の効能追加については、2000年12月に「成人の成長ホルモン欠乏症」を効能・効果として追加する輸入承認事項一部変更承認申請がブリッジング開発戦略に基づきなされたがブリッジングが成立したとは認められず、海外データの外挿はできないと判断された。さらに、国内後期第Ⅱ相用量設定試験（XXXXXXXXXX J/1/J 試験）成績からは、本申請について有効性及び安全性を評価することは困難であり、国内の AGHD に対する本剤の臨床的効果を示すための検証試験の追加が必要であるとされ、2002年5月に申請を取下げている。上記指摘を受けて、申請者は、重症 AGHD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（GHLiquid-1518 試験）等を追加実施した上で、本剤の AGHD に対する有用性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外においては、2008年11月現在、94カ国で AGHD に対する承認を取得している。

## 2. 品質に関する資料

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売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

### (i) 薬理試験成績の概略

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売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) 薬物動態試験成績の概略

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売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。

#### (iii) 毒性試験成績の概略

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売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・用量に係る製造販売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

効能・効果及び用法・用量に係る製造販売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。

#### (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>

本申請にあたり、評価資料として、国内で実施された後期第Ⅱ相用量設定試験 (██████████) J/1/J 試験)、第Ⅲ相試験 (GHLiquid-1518 試験) 及び長期投与試験 (GHLiquid-1519 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、国内で実施された長期投与延長試験 2 試験 (██████████) J/2/J 試験及び GHLiquid-1650 試験)、海外で実施された 10 試験 (小児期発症を対象とした 3 試験< ██████████ 5/DK 試験、██████████ 9/NL 試験、██████████ 13/B 試験>、成人期発症を対象とした 4 試験< ██████████ 8/S 試験、██████████ 15/D 試験、██████████ 16/DK 試験、██████████ 20/UK 試験> 及び長期投与試験 3 試験< ██████████ 5/DK/LTS 試験、██████████ 9/NL 試験、██████████ 15-22/D 試験>) の成績が提出された。

#### (1) 後期第Ⅱ相用量設定試験 (5.3.5 : (██████████) J/1/J 試験<19██年██月~19██年██月>)

AGHD 患者 (目標症例数 75 例、各群 25 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び至適用量の検討を目的として、無作為化非盲検用量群間比較試験が実施された。

なお、本試験においては、GH 分泌刺激試験で血清 GH 頂値 $\leq$ 5.0 ng/mL の患者が組み入れの対象とされた (重症 AGHD 患者の血清 GH 頂値は 3.0 ng/mL 以下)。

用法・用量は、投与開始 4 週間は全ての被験者に本剤 0.01 IU (=0.0033 mg) /kg/日、その後 4 週間は 0.01 IU/kg/日 (L 群)、0.02 IU/kg/日 (M 群) 又は 0.03 IU/kg/日 (H 群)、最後の 28 週間は 0.01 IU/kg/日 (L 群)、0.03 IU/kg/日 (M 群)、0.05 IU/kg/日 (H 群) を通算で 36 週間 1 日 1 回就寝

前に皮下投与とされた。なお、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現により投与の継続が困難な場合は、1 ランク低い投与量に減量可（L 群の場合は 50 %減量）とされた。

総投与症例数 66 例（L 群 22 例、M 群 23 例、H 群 21 例）全例が ITT（Intent-to-treat）集団とされ、安全性解析対象とされた。また、16 例（治験の中止・脱落による投与期間不足 6 例、治験薬の投与法不遵守 2 例、併用薬に係る規定不遵守 6 例、血清 IGF-I 濃度が低値でなかった（150 ng/mL 以上）2 例）を除いた 50 例（L 群 16 例、M 群 17 例、H 群 17 例）が最終全般改善度採用症例とされた。有効性は最終全般改善度採用症例を対象に最終用量の群（L 群 22 例、M 群 19 例、H 群 9 例、計 50 例）での解析が、安全性及び有用度は ITT 集団を対象に割り付けられた用量群（L 群 22 例、M 群 23 例、H 群 21 例、計 66 例）での解析が主とされた。なお、有効性については ITT 集団を対象に割り付けられた用量群での解析も行われた。

また、発症時期による分類では、成人期発症症例（18 歳以上で発症）が 35 例（L 群 11 例、M 群 13 例、H 群 11 例）、小児期発症症例（18 歳未満で AGHD 発症）が 31 例（L 群 11 例、M 群 10 例、H 群 10 例）であった。

有効性については、身長、体重、ウエスト/ヒップ比、脈拍数、血圧、握力、体組成（Bioelectrical-Impedance 法（以下、「BI 法」））及び脂肪量（Computed Tomography 法（以下、「CT 法」））を治験担当医師が総合判断した最終全般改善度（1. 著明改善、2. 中等度改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. 悪化、9. 判定不能）、QOL（Cornell Medical Index<sup>1</sup>（以下、「CMI」））及び Nottingham Health Profile<sup>2</sup>（以下、「NHP」））、自他覚症候の改善度（1. 改善、2. 不変、3. 悪化）及び患者の印象（1. 非常に良くなった、2. 良くなった、3. やや良くなった、4. 全く変わらない、5. 悪くなった）で評価された。

安全性については、有害事象、副作用、臨床検査成績等から、概括安全度（1. 安全である、2. ほぼ安全である、3. 安全性に問題がある、4. 安全ではない、9. 判定不能）で評価された。

また、改善度及び安全度等が総合的に判断され、本剤の有用度（1. 極めて有用、2. 有用、3. やや有用、4. どちらともいえない、5. 好ましくない、9. 判定不能）も評価された。

有効性について、投与終了時（投与 36 週後又は中止時）の最終全般改善度における「中等度改善」以上の症例の割合を改善率（%）として算出した結果、最終用量の群における改善率は L 群、M 群及び H 群でそれぞれ 36.4 %（8/22 例）、63.2 %（12/19 例）及び 44.4 %（4/9 例）、ITT 集団における改善率は 27.3 %（6/22 例）、47.8 %（11/23 例）及び 42.9 %（9/21 例）であった。QOL について、最終用量の群において、CMI における身体的自覚症及び精神的自覚症の投与 36 週後の投与開始時からの変化量において、「泌尿生殖器系（男性）」については用量反応性が認められたが（ $p=0.006$ 、Jonckheere 検定、以下同様）、その他の項目においては用量反応性は認められなかった。NHP における身体的及び精神的自覚症、生活行動への影響の投与 36 週後の投与開始時からの変化量においては、いずれの項目においても用量反応性は認められなかった。ITT 集団においても、

<sup>1</sup> 患者の健康状態を調査する調査表で、身体的及び精神的自覚症に関する質問事項から構成される。

<sup>2</sup> 患者の健康状態を調査する調査表で、身体的及び精神的自覚症、並びに生活行動への影響に関する質問事項から構成される。

CMI における「泌尿生殖器系（男性）」については用量反応性が認められたが（ $p=0.041$ ）、CMI 及び NHP のその他の項目において用量反応性は認められなかった。投与終了時の自他覚症候の改善度（改善された件数/全ての件数）は、最終用量の群において、L 群、M 群及び H 群でそれぞれ 12/27 件、17/26 件及び 12/19 件、ITT 集団において、15/34 件、16/32 件及び 20/36 件であった。また、投与終了時の患者の印象における「良くなった」以上の症例の割合は、最終用量の群において、L 群、M 群及び H 群でそれぞれ 36.4 %（8/22 例）、63.2 %（12/19 例）及び 33.3 %（3/9 例）、ITT 集団において、28.6 %（6/21 例）、56.5 %（13/23 例）及び 38.1 %（8/21 例）であった。

有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）は、57.6 %（38/66 例）84 件認められ、内訳は L 群、M 群及び H 群でそれぞれ 22.7 %（5/22 例）11 件、73.9 %（17/23 例）33 件及び 76.2 %（16/21 例）40 件であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。高度（重度）の有害事象は 5 例認められ、内訳は L 群 1 例（低 Na 血症）、M 群 1 例（疲労）、H 群 3 例（背（部）痛、知覚減退、浮腫）であった。M 群の疲労以外は副作用とされたが、いずれも消失又は軽減が確認された。有害事象により治験を中止した症例（5 例）の内訳は、M 群 1 例（筋（肉）痛）、H 群 4 例（疲労及び浮腫 1 例、肝酵素増加・関節痛・口渇・背（部）痛 1 例、関節腫脹・疼痛・腰痛・血圧上昇 1 例、色素性母斑・皮膚色素沈着 1 例）であり、いずれも副作用とされた。いずれかの群で 5 %以上に認められた有害事象は、表 1 のとおりであった。副作用は、56.1 %（37/66 例）79 件認められ、内訳は L 群、M 群及び H 群でそれぞれ 22.7 %（5/22 例）11 件、73.9 %（17/23 例）31 件及び 71.4 %（15/21 例）37 件であった。

表 1 いずれかの群で 5 %以上に認められた有害事象（ITT 集団）

|       | L 群 (n=22) |    | M 群 (n=23) |    | H 群 (n=21) |    | 合計 (n=66) |    |
|-------|------------|----|------------|----|------------|----|-----------|----|
| 全有害事象 | 5 (22.7)   | 11 | 17 (73.9)  | 33 | 16 (76.2)  | 40 | 38 (57.6) | 84 |
| 関節痛   | 1 (4.5)    | 2  | 3 (13.0)   | 4  | 3 (14.3)   | 3  | 7 (10.6)  | 9  |
| 背（部）痛 | 1 (4.5)    | 1  | 0 (0.0)    | 0  | 3 (14.3)   | 3  | 4 (6.1)   | 4  |
| 知覚減退  | 0 (0.0)    | 0  | 1 (4.3)    | 1  | 2 (9.5)    | 3  | 3 (4.5)   | 4  |
| 耐糖能異常 | 0 (0.0)    | 0  | 2 (8.7)    | 2  | 0 (0.0)    | 0  | 2 (3.0)   | 2  |
| 顔面浮腫  | 0 (0.0)    | 0  | 2 (8.7)    | 2  | 2 (9.5)    | 2  | 4 (6.1)   | 4  |
| 頭痛    | 0 (0.0)    | 0  | 2 (8.7)    | 2  | 0 (0.0)    | 0  | 2 (3.0)   | 2  |
| 疼痛    | 0 (0.0)    | 0  | 0 (0.0)    | 0  | 3 (14.3)   | 4  | 3 (4.5)   | 4  |
| 疲労    | 0 (0.0)    | 0  | 1 (4.3)    | 1  | 2 (9.5)    | 2  | 3 (4.5)   | 3  |
| 浮腫    | 0 (0.0)    | 0  | 0 (0.0)    | 0  | 3 (14.3)   | 3  | 3 (4.5)   | 3  |
| 末梢性浮腫 | 3 (13.6)   | 3  | 8 (34.8)   | 9  | 5 (23.8)   | 6  | 16 (24.2) | 18 |

発現症例数（発現率%） 発現件数

治験担当医師が臨床的に問題と判断した臨床検査値の異常変動は、18.2 %（12/66 例）14 件認められ、内訳は L 群 13.6 %（3/22 例）3 件（ALT 増加、超低比重リポ蛋白増加、低 Na 血症、各 1 例 1 件）、M 群 26.1 %（6/23 例）6 件（耐糖能低下/障害 2 例 2 件、ALT 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、血小板増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、各 1 例 1 件）、H 群 14.3 %（3/21 例）5 件（血圧上昇 1 例 2 件、ALT 増加、AST 増加、血中リン増加、各 1 例 1 件）であり、いずれも副作用とされた。低 Na 血症は高度の有害事象であったが消失（軽減）が確認された。その他の事象は軽度又は中等度

であった。

体液貯留に関連する有害事象（関節痛、末梢性浮腫、背（部）痛、感覚鈍麻等）は、L 群、M 群及び H 群でそれぞれ 18.2 %（4/22 例）7 件、52.2 %（12/23 例）19 件及び 57.1 %（12/21 例）23 件認められ、H 群の 1 例（筋（肉）痛）以外は副作用とされた。

投与終了時の概括安全度において「安全である」と評価された症例の割合は、L 群 63.6 %（14/22 例）、M 群 30.4 %（7/23 例）、H 群 33.3 %（7/21 例）であった。

投与終了時の有用度（「有用」以上の評価の累計）は、L 群 31.8 %（7/22 例）、M 群 52.2 %（12/23 例）、H 群 38.1 %（8/21 例）であった。

以上より申請者は、以下のように説明している。本剤は AGHD に対して有用な薬剤であることが示唆され、固定用量の場合は M 群の用量（0.03 IU/kg/日）が推奨されると考える。なお、申請者は、本試験実施後に Growth Hormone Reseach Society（以下、「GRS」）が公表した「成人成長ホルモン分泌不全症に対する診断と治療におけるコンセンサスガイドライン」（*J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:379-81）（以下、「コンセンサスガイドライン」）によって、重症 AGHD 患者は「GH 分泌刺激試験による GH 頂値が 3 ng/mL 未満」で「GH 製剤による治療を受けるべき対象」とされたことから、本試験において GH 分泌刺激試験の頂値が 3 ng/mL 未満であったサブグループについて追加解析を行ったところ、有効性、有害事象及び副作用の発現において主解析の結果と比較し特記すべき違いはみられなかった。

申請者は、上記の国内臨床試験成績や海外試験成績等を提示し、本剤の AGHD の効能追加について、2000 年 12 月に「成人の成長ホルモン欠乏症」を効能・効果として追加する輸入承認事項一部変更承認申請をブリッジング開発戦略に基づき行った。しかしながら、医薬品医療機器審査センター（当時）は審査の過程において、国内外の類似性が検討された試験における試験計画（用法・用量等）や患者背景が多くの点で異なっていたこと、主要評価項目が定められていなかったこと、体脂肪やウエスト／ヒップ比など、民族的要因の影響を受けると考えられる評価項目での検定結果が国内、海外ともに有意な変化であったということだけで類似していると判断されていたこと、開鍵後にブリッジングの評価方法が決められていたことなどから、ブリッジングが成立したとは認められず、海外データの外挿はできないと判断した。さらに、XXXXXXXXXX J/1/J 試験成績からは、血清 IGF-I 濃度と AGHD の病態改善との対応が十分に把握することができず、提出された資料のみでは本申請について有効性及び安全性を評価することは困難であり、国内の AGHD に対する本剤の臨床的效果を示すための検証試験の追加が必要であるとされ、2002 年 5 月に申請が取下げられた。その後、上記指摘を受けて、申請者は、重症 AGHD 患者を対象とした GHLiquid-1518 試験等を実施した。

## （2）第Ⅲ相試験（5.3.5：GHLiquid-1518 試験＜2003 年 6 月～2005 年 1 月＞）

AGHD 患者（目標症例数 114 例、各群 57 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

なお、本試験においては、GH 分泌刺激試験で血清 GH 頂値 $\leq 3.0$  ng/mL の患者が組み入れの対象とされた。

用法・用量は、投与開始 4 週間は本剤 0.003 mg/kg/日、その後 4 週間は 0.006 mg/kg/日、最後の 16 週間は 0.012 mg/kg/日を通算で 24 週間 1 日 1 回就寝前に皮下投与とされた。なお、副作用が発現し、規定された用法・用量で投与することができない場合は、投与量を 50% に減量可とされた（投与開始 4 週間で忍容できないと治験担当医師が判断した場合は治験中止）。

総投与症例数 121 例（本剤群 61 例、プラセボ群 60 例）のうち 5 例（本剤群 2 例：症例報告書の回収・最終確認の未完了 1 例、GCP 不適合 1 例、プラセボ群 3 例：GCP 不適合 3 例）を除いた 116 例（本剤群 59 例、プラセボ群 57 例）が安全性解析対象とされ、さらに 6 例（本剤群 3 例：利用可能な有効性データなし 2 例、併用禁止薬剤の使用 1 例、プラセボ群 3 例：併用禁止薬剤の使用 3 例）を除いた 110 例（本剤群 56 例、プラセボ群 54 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

また、発症時期による分類では、成人期発症症例（18 歳以上で発症）が 55 例（本剤群 28 例、プラセボ群 27 例）、小児期発症症例（18 歳未満で AGHD 発症）が 61 例（本剤群 31 例、プラセボ群 30 例）であった。

有効性の主要評価項目は、二重エネルギー X 線吸収測定法（Dual Energy X-ray Absorptiometry、以下、「DEXA 法」）による躯幹部体脂肪量 (kg) の投与開始時に対する投与 24 週後 (Last observation carried forward、以下「LOCF」) の変化率<sup>3</sup>（最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差）とされ、変化率は本剤群  $-16.16\pm 1.81\%$ 、プラセボ群  $1.66\pm 1.84\%$ 、群間差とその 95% 信頼区間は  $-17.82\%$  [ $-22.90, -12.74$ ] であり、群間に有意差が認められた ( $p<0.001$ 、投与群、性別及び発症時期（小児期又は成人期）を固定効果とした分散分析)。

副次評価項目における投与 24 週後 (LOCF) の投与開始時からの変化量は、表 2 のとおりであった。そのうち QOL については、MOS 36-Item Short-Form Health Survey（以下、「SF-36」）が用いられ、各項目から 8 つの下位尺度をスコアリング後、2 つのサマリースコア（身体的健康をあらわすサマリースコア（Physical Component Summary、以下、「PCS」）及び精神的健康をあらわすサマリースコア（Mental Component Summary、以下、「MCS」））が算出されたが、いずれのサマリースコアにおいても、群間に有意差は認められなかった ( $p=0.225$  及び  $p=0.871$ 、各サマリースコアのベースライン値を共変量、投与群、性別及び発症時期を固定効果とした分散分析)。

<sup>3</sup> 躯幹部体脂肪量 (kg) の変化率 (%) = {投与 24 週後 (LOCF) の躯幹部体脂肪量 (kg) / ベースラインの躯幹部体脂肪量 (kg) - 1}  $\times 100$

表2 副次評価項目における投与24週後（LOCF）の投与開始時からの変化量（GHLiquid-1518試験）

| 副次評価項目                    | 本剤群                   |                       |                      | プラセボ群                |                       |                      | p値<br>(プラセボ群との比較) | 群間差<br>[95%信頼区間] <sup>a</sup> |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|
|                           | 投与前                   | 投与24週後<br>(LOCF)      | 変化量 <sup>a</sup>     | 投与前                  | 投与24週後<br>(LOCF)      | 変化量 <sup>a</sup>     |                   |                               |
| 躯幹部体脂肪率 (%)               | 32.44±8.77<br>(56)    | 27.92±10.51<br>(56)   | -4.40±0.45<br>(56)   | 33.57±9.49<br>(54)   | 33.83±9.76<br>(54)    | 0.35±0.46<br>(54)    | <0.001            | -4.75<br>[-6.01, -3.49]       |
| 全身体脂肪率 (%)                | 31.16±8.54<br>(51)    | 27.68±9.76<br>(51)    | -3.42±0.37<br>(51)   | 32.15±8.65<br>(53)   | 32.26±8.80<br>(53)    | 0.14±0.36<br>(53)    | <0.001            | -3.56<br>[-4.58, -2.55]       |
| 全身除脂肪体重率 <sup>b</sup> (%) | 68.84±8.54<br>(51)    | 72.32±9.76<br>(51)    | 3.42±0.37<br>(51)    | 67.85±8.65<br>(53)   | 67.74±8.80<br>(53)    | -0.14±0.36<br>(53)   | -                 | -                             |
| 躯幹部体脂肪量 (kg)              | 10.276±4.145<br>(56)  | 8.851±4.435<br>(56)   | -1.390±0.159<br>(56) | 9.847±4.127<br>(54)  | 9.966±4.274<br>(54)   | 0.150±0.162<br>(54)  | <0.001            | -1.539<br>[-1.986, -1.093]    |
| 全身体脂肪量 (kg)               | 20.016±7.805<br>(51)  | 17.940±8.174<br>(51)  | -2.040±0.265<br>(51) | 19.000±7.135<br>(53) | 19.192±7.389<br>(53)  | 0.218±0.259<br>(53)  | <0.001            | -2.259<br>[-2.991, -1.527]    |
| 躯幹部除脂肪体重 (kg)             | 20.564±3.617<br>(56)  | 21.569±3.682<br>(56)  | 0.994±0.134<br>(56)  | 18.930±4.684<br>(54) | 18.944±4.798<br>(54)  | -0.103±0.140<br>(54) | <0.001            | 1.097<br>[0.710, 1.483]       |
| 全身除脂肪体重 (kg)              | 42.941±8.174<br>(51)  | 45.084±8.463<br>(51)  | 2.096±0.260<br>(51)  | 39.742±9.898<br>(53) | 39.915±10.086<br>(53) | 0.012±0.261<br>(53)  | <0.001            | 2.083<br>[1.352, 2.815]       |
| ウエスト/ヒップ比                 | 0.856±0.061<br>(56)   | 0.849±0.067<br>(56)   | -0.008±0.005<br>(56) | 0.850±0.074<br>(53)  | 0.845±0.069<br>(53)   | -0.006±0.005<br>(53) | 0.820             | -0.002<br>[-0.015, 0.012]     |
| 総コレステロール (mg/dL)          | 225.8±48.2<br>(55)    | 210.7±42.3<br>(55)    | -12.9±4.0 (55)       | 213.0±36.5<br>(53)   | 218.5±40.9<br>(53)    | 3.7±4.1 (53)         | 0.004             | -16.6<br>[-27.9, -5.3]        |
| HDL-コレステロール (mg/dL)       | 52.0±16.9<br>(55)     | 55.4±18.8<br>(55)     | 3.5±1.1<br>(55)      | 54.0±17.8<br>(53)    | 54.5±17.8<br>(53)     | 0.6±1.2<br>(53)      | 0.077             | 2.9<br>[-0.3, 6.0]            |
| LDL-コレステロール (mg/dL)       | 135.9±39.6<br>(55)    | 123.9±34.5<br>(55)    | -10.9±3.3 (55)       | 128.4±35.2<br>(53)   | 131.5±35.7<br>(53)    | 1.6±3.4<br>(53)      | 0.009             | -12.6<br>[-22.0, -3.1]        |
| 中性脂肪 (mg/dL)              | 180.7±139.7<br>(55)   | 174.5±155.1<br>(55)   | -1.9±13.0 (55)       | 145.9±88.7<br>(53)   | 154.1±120.9<br>(53)   | 8.0±13.2<br>(53)     | 0.594             | -9.9<br>[-46.5, 26.8]         |
| IGF-I SD スコア              | -2.160±1.327<br>(56)  | 1.157±1.922<br>(56)   | 3.351±0.168<br>(56)  | -2.465±1.108<br>(54) | -2.439±1.257<br>(54)  | 0.014±0.170<br>(54)  | <0.001            | 3.337<br>[2.865, 3.809]       |
| IGFBP-3 SD スコア            | -2.344±2.869<br>(56)  | 1.300±2.014<br>(56)   | 3.699±0.217<br>(56)  | -2.731±3.447<br>(54) | -2.301±3.620<br>(54)  | 0.395±0.220<br>(54)  | <0.001            | 3.304<br>[2.697, 3.912]       |
| IGF-I/IGFBP-3 モル比         | 0.106±0.050<br>(56)   | 0.243±0.097<br>(56)   | 0.137±0.008<br>(56)  | 0.091±0.030<br>(54)  | 0.086±0.034<br>(54)   | -0.005±0.008<br>(54) | <0.001            | 0.142<br>[0.119, 0.165]       |
| PCS                       | 49.154±11.442<br>(40) | 51.576±10.265<br>(40) | 2.406±1.245<br>(40)  | 49.569±8.530<br>(40) | 49.713±10.155<br>(40) | 0.264±1.241<br>(40)  | 0.225             | 2.142<br>[-1.346, 5.629]      |
| MCS                       | 49.416±8.432<br>(40)  | 50.505±8.043<br>(40)  | 1.474±1.137<br>(40)  | 47.604±8.694<br>(40) | 49.273±8.734<br>(40)  | 1.212±1.135<br>(40)  | 0.871             | 0.263<br>[-2.936, 3.461]      |

投与前及び投与24週後（LOCF）：平均値±標準偏差（解析例数）、変化量：最小二乗平均値±標準誤差（解析例数）

a：各評価項目のベースライン値を共変量、投与群、性別及び発症時期を固定効果とした分散分析

b：全身除脂肪体重率の検定は全身体脂肪率の検定と等価であるため行われていない

有害事象は、本剤群 88.1 % (52/59 例) 238 件、プラセボ群 86.0 % (49/57 例) 188 件認められた。重篤な有害事象は、治験薬投与開始後に本剤群 2 例 3 件（咽頭炎・扁桃炎、腹痛）、プラセボ群 2 例 2 件（扁桃炎、高 Na 血症）認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。有害事象による中止例は、本剤群 1 例（感覚障害：軽度、治験薬との因果関係あり）であったが、軽快が確認された。死亡例は認められなかった。いずれかの群で 5 %以上に認められた有害事象は、表 3 のとおりであった。

表3 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|        | 本剤群 (n=59) |     | プラセボ群 (n=57) |     |
|--------|------------|-----|--------------|-----|
| 全有害事象  | 52 (88.1)  | 238 | 49 (86.0)    | 188 |
| 鼻咽頭炎   | 16 (27.1)  | 20  | 18 (31.6)    | 32  |
| 関節痛    | 12 (20.3)  | 16  | 3 (5.3)      | 5   |
| 末梢性浮腫  | 11 (18.6)  | 11  | 2 (3.5)      | 2   |
| 浮腫     | 8 (13.6)   | 11  | 1 (1.8)      | 1   |
| 背部痛    | 8 (13.6)   | 11  | 1 (1.8)      | 1   |
| 感覚鈍麻   | 7 (11.9)   | 8   | 1 (1.8)      | 1   |
| 四肢痛    | 5 (8.5)    | 6   | 0 (0.0)      | 0   |
| 悪心     | 5 (8.5)    | 5   | 1 (1.8)      | 2   |
| 筋痛     | 5 (8.5)    | 5   | 1 (1.8)      | 1   |
| 上気道の炎症 | 4 (6.8)    | 5   | 7 (12.3)     | 22  |
| 注射部位疼痛 | 4 (6.8)    | 4   | 1 (1.8)      | 1   |
| 血中リン増加 | 4 (6.8)    | 4   | 0 (0.0)      | 0   |
| 頭痛     | 3 (5.1)    | 3   | 7 (12.3)     | 14  |
| 咽頭炎    | 3 (5.1)    | 3   | 1 (1.8)      | 2   |
| 消化不良   | 3 (5.1)    | 3   | 0 (0.0)      | 0   |
| 顔面浮腫   | 3 (5.1)    | 3   | 0 (0.0)      | 0   |
| 発熱     | 3 (5.1)    | 3   | 0 (0.0)      | 0   |
| 筋骨格硬直  | 2 (3.4)    | 2   | 3 (5.3)      | 3   |
| 胸痛     | 1 (1.7)    | 1   | 3 (5.3)      | 3   |
| 倦怠感    | 1 (1.7)    | 1   | 3 (5.3)      | 3   |
| 歯痛     | 0 (0.0)    | 0   | 3 (5.3)      | 3   |

発現症例数（発現率%）発現件数

副作用は、本剤群 67.8% (40/59 例) 124 件（筋骨格系及び結合組織障害 21 例 38 件、全身障害及び投与局所様態 20 例 33 件、神経系障害 11 例 13 件、臨床検査値の異常 10 例 14 件、胃腸障害 6 例 7 件、皮膚及び皮下組織障害 6 例 6 件、耳及び迷路障害 3 例 3 件、呼吸器・胸部及び縦隔障害 2 例 2 件、生殖系及び乳房障害 1 例 2 件、血液及びリンパ系障害、感染症及び寄生虫症、肝胆道系障害、心臓障害、精神障害、良性・悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）、各 1 例 1 件）、プラセボ群 22.8% (13/57 例) 24 件（全身障害及び投与局所様態 6 例 7 件、臨床検査値の異常 4 例 8 件、神経系障害 4 例 4 件、眼障害 2 例 2 件、胃腸障害、皮膚及び皮下組織障害、血液及びリンパ系障害、各 1 例 1 件）認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた副作用は、表 4 のとおりであった。

表4 いずれかの群で5%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

|        | 本剤群 (n=59) |     | プラセボ群 (n=57) |    |
|--------|------------|-----|--------------|----|
| 全副作用   | 40 (67.8)  | 124 | 13 (22.8)    | 24 |
| 関節痛    | 12 (20.3)  | 16  | 0 (0.0)      | 0  |
| 末梢性浮腫  | 11 (18.6)  | 11  | 2 (3.5)      | 2  |
| 浮腫     | 8 (13.6)   | 11  | 1 (1.8)      | 1  |
| 感覚鈍麻   | 6 (10.2)   | 7   | 1 (1.8)      | 1  |
| 背部痛    | 5 (8.5)    | 8   | 0 (0.0)      | 0  |
| 四肢痛    | 4 (6.8)    | 5   | 0 (0.0)      | 0  |
| 筋痛     | 4 (6.8)    | 4   | 0 (0.0)      | 0  |
| 血中リン増加 | 4 (6.8)    | 4   | 0 (0.0)      | 0  |
| 倦怠感    | 1 (1.7)    | 1   | 3 (5.3)      | 3  |
| 消化不良   | 3 (5.1)    | 3   | 0 (0.0)      | 0  |
| 顔面浮腫   | 3 (5.1)    | 3   | 0 (0.0)      | 0  |

発現症例数（発現率%） 発現件数

本剤群で5%以上に異常変動が認められた臨床検査項目は、血中AST、ALT、ALP、リン、FT<sub>4</sub>及びインスリンであった。

体液貯留に関連する有害事象は、本剤群55.9%（33/59例）81件、プラセボ群19.3%（11/57例）17件、副作用は、本剤群54.2%（32/59例）73件、プラセボ群8.8%（5/57例）7件認められた。

なお、本試験中に有害事象の回復又は軽快が確認されなかった症例は、本剤群12例（19件）、プラセボ群3例（4件）あり、本剤群の2例は未回復であったがいずれも軽度でGHLiquid-1519試験をもって追跡調査を終了とされた。また、GHLiquid-1650試験にて追跡調査が行われたものの、未回復であった症例は本剤群5例（9件）あった。そのうち副作用と判断された3例6件（感覚鈍麻・倦怠感・膿疱性乾癬・片耳ろう、そう痒症、血小板数増加）については、治験担当医師により追跡調査不要と判断された。

以上より申請者は、AGHD患者への本剤の漸増法による投与により躯幹部体脂肪量の有意な減少が認められたこと、安全性については、本剤群で報告された有害事象はGH作用に起因する体液貯留に関連する有害事象を除きプラセボ群と比較し特記すべき違いはなく、体液貯留に関連する有害事象についても従来のGH補充療法で報告されているものと特記すべき違いは認められなかったことから、本剤のAGHD患者への有効性が認められ、安全性についても特に問題はなかったと説明している。

### （3）長期投与試験（5.3.5：GHLiquid-1519試験<2003年12月～2005年12月>）

GHLiquid-1518試験を完了したAGHD患者を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性の検討を目的として、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、用量調整群では、本剤0.003 mg/kg/日で投与を開始し、投与開始後4週から12週までは日本人健康者の年代別の血清IGF-I濃度の平均値～+1.96 SD（Shimatsu A, *et al.*, *Clin Endocrinol*, 1996;44:101-110）を目標として積極的に用量調整（投与量の範囲は0.1 mg～1.0 mg/日）を行い、その後の36週間は血清IGF-I濃度と臨床症状を基に用量の維持又は調整（投与量の範囲は1日0.1 mg～1.0 mg/日）を行うとされ、通算で48週間1日1回就寝前に皮下投与とされた。固

定用量群では、投与開始 4 週間は本剤 0.003 mg/kg/日、その後 4 週間は 0.006 mg/kg/日、最後の 40 週間は 0.012 mg/kg/日を通算で 48 週間 1 日 1 回就寝前に皮下投与とされた。なお、有害事象が発現しその症状が持続している場合、①治験担当医師が忍容できると判断した場合は指示投与量の変更はなし、②治験担当医師が忍容できないと判断した場合は指示投与量を 50 %減量又は治験を中止し、投与量の減量後、有害事象が回復した場合は元の量に増量可とされた。

GHLiquid-1518 試験を完了した 118 例のうち 113 例が本試験へ移行し、用量調整群に 75 例、固定用量群に 38 例が割り付けられた。総投与症例数 113 例（用量調整群 75 例、固定用量群 38 例）のうち 5 例（用量調整群 4 例：実施医療機関の都合による治験中止 1 例、GCP 不適合 3 例、固定用量群 1 例：GCP 不適合）を除いた 108 例（用量調整群 71 例、固定用量群 37 例）が安全性解析対象とされ、さらに 5 例（用量調整群 2 例：併用禁止薬剤の使用、固定用量群 3 例：利用可能な有効性データなし 1 例、併用禁止薬剤の使用 2 例）を除いた 103 例（用量調整群 69 例、固定用量群 34 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象とされた。治験薬投与開始後の中止・脱落例（13 例）の内訳は、用量調整群 8 例（副作用 1 例、治験実施計画書不遵守 3 例、その他 4 例）、固定用量群 5 例（副作用 1 例、治験実施計画書不遵守 2 例、その他 2 例）であった。

また、発症時期による分類では、成人期発症症例（18 歳以上で発症）が 50 例（用量調整群 36 例、固定用量群 14 例）、小児期発症症例（18 歳未満で AGHD 発症）が 58 例（用量調整群 35 例、固定用量群 23 例）であった。

有効性の主要評価項目は、DEXA 法による躯幹部体脂肪量 (kg) の投与開始時に対する投与 48 週後 (LOCF) の変化率<sup>4</sup> (最小二乗平均値±標準誤差) とされ、変化率は用量調整群-8.12±2.36 %、固定用量群-9.35±3.42 %、群間差とその 95 %信頼区間は 1.23 % [-7.03, 9.48] であり、群間に有意差は認められなかった (p=0.768、治療群 (用量調整群、固定用量群) 及び GHLiquid-1518 試験における投与群 (プラセボ群、本剤群) を固定効果とした分散分析)。

副次評価項目における投与 48 週後 (LOCF) の投与開始時からの変化量は、表 5 のとおりであった。

---

<sup>4</sup> 躯幹部体脂肪量 (kg) の変化率 (%) = {投与 48 週後 (LOCF) の躯幹部体脂肪量 (kg) /ベースラインの躯幹部体脂肪量 (kg) -1} ×100

表5 副次評価項目における投与48週後（LOCF）の投与開始時からの変化量（GHLiquid-1519試験）

|                     | 用量調整群             | 固定用量群             | p 値   | 群間差 [95%信頼区間]          |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------|------------------------|
| 躯幹部体脂肪率 (%)         | -2.60±0.57 (65)   | -2.50±0.82 (31)   | 0.914 | -0.11 [-2.10, 1.88]    |
| 全身体脂肪率 (%)          | -2.10±0.47 (63)   | -1.63±0.71 (28)   | 0.577 | -0.48 [-2.17, 1.22]    |
| 躯幹部体脂肪量 (kg)        | -0.647±0.178 (65) | -0.623±0.258 (31) | 0.940 | -0.024 [-0.646, 0.598] |
| 全身体脂肪量 (kg)         | -0.921±0.293 (63) | -0.700±0.441 (28) | 0.678 | -0.221 [-1.276, 0.834] |
| 躯幹部除脂肪体重 (kg)       | 0.385±0.111 (65)  | 0.491±0.160 (31)  | 0.587 | -0.106 [-0.493, 0.281] |
| 全身除脂肪体重 (kg)        | 1.032±0.233 (63)  | 0.965±0.351 (28)  | 0.873 | 0.068 [-0.771, 0.906]  |
| 両腕の除脂肪体重 (kg)       | 0.118±0.034 (63)  | 0.095±0.051 (28)  | 0.706 | 0.023 [-0.099, 0.145]  |
| 両脚の除脂肪体重 (kg)       | 0.417±0.108 (64)  | 0.369±0.156 (31)  | 0.801 | 0.048 [-0.329, 0.426]  |
| 総コレステロール (mg/dL)    | -6.4±3.5 (65)     | -10.6±4.8 (33)    | 0.491 | 4.1 [-7.7, 15.9]       |
| HDL-コレステロール (mg/dL) | -1.8±0.9 (65)     | 3.2±1.3 (33)      | 0.002 | -5.0 [-8.2, -1.8]      |
| LDL-コレステロール (mg/dL) | 1.2±3.3 (65)      | -2.7±4.6 (33)     | 0.502 | 3.8 [-7.5, 15.1]       |
| 中性脂肪 (mg/dL)        | 1.0±9.3 (65)      | -21.9±13.1 (33)   | 0.159 | 22.9 [-9.2, 54.9]      |
| IGF-I SD スコア        | 0.895±0.180 (69)  | 1.375±0.258 (34)  | 0.131 | -0.480 [-1.106, 0.146] |
| IGFBP-3 SD スコア      | 1.419±0.162 (69)  | 1.824±0.231 (34)  | 0.154 | -0.406 [-0.965, 0.154] |
| IGF-I / IGFBP-3 モル比 | 0.028±0.008 (69)  | 0.047±0.012 (34)  | 0.200 | -0.019 [-0.048, 0.010] |

最小二乗平均値±標準誤差（解析例数）

各評価項目のベースライン値を共変量、治療群及び GHLiquid-1518 試験における投与群を固定効果とした分散分析

有害事象は、用量調整群 98.6% (70/71 例) 382 件、固定用量群 91.9% (34/37) 216 件認められた。重篤な有害事象は、用量調整群で 5 例 7 件（急性扁桃炎・腸炎、膀胱炎、頭蓋内圧上昇、白内障、脱水・上気道の炎症）、固定用量群で 3 例 3 件（倦怠感、感染、皮膚裂傷）認められ、固定用量群の倦怠感（1 例）は副作用とされた。有害事象による中止例は、用量調整群 1 例（血中ブドウ糖増加：軽度、中止後に軽快）、固定用量群 1 例（肥大（全身障害）：軽度、未回復だが症状が安定していることより追跡調査不要と判断）であった。死亡例は認められなかった。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は、表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 有害事象                  | 用量調整群 (n=71)  | 固定用量群 (n=37)  |
|-----------------------|---------------|---------------|
| 全有害事象                 | 70 (98.6) 382 | 34 (91.9) 216 |
| 鼻咽頭炎                  | 31 (43.7) 53  | 16 (43.2) 24  |
| 上気道の炎症                | 13 (18.3) 18  | 4 (10.8) 12   |
| 関節痛                   | 12 (16.9) 15  | 5 (13.5) 5    |
| 頭痛                    | 10 (14.1) 21  | 4 (10.8) 7    |
| IGF-I 増加 <sup>5</sup> | 9 (12.7) 10   | 7 (18.9) 13   |
| 下痢                    | 8 (11.3) 9    | 1 (2.7) 1     |
| 背部痛                   | 6 (8.5) 6     | 5 (13.5) 11   |
| 筋痛                    | 4 (5.6) 5     | 4 (10.8) 5    |
| 四肢痛                   | 2 (2.8) 3     | 4 (10.8) 6    |
| 咽喉頭疼痛                 | 1 (1.4) 1     | 4 (10.8) 4    |

発現症例数（発現率%）発現件数

副作用は、用量調整群 57.7% (41/71 例) 98 件、固定用量群 59.5% (22/37 例) 66 件認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた副作用は、表 7 のとおりであった。

<sup>5</sup>本試験においては被験者の血清 IGF-I 濃度が同年齢の日本人の平均値+3.0 SD を超えた場合に有害事象（「IGF-I 増加」）として報告された。

表7 いずれかの群で5%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

|           | 用量調整群 (n=71) | 固定用量群 (n=37) |
|-----------|--------------|--------------|
| 全副作用      | 41 (57.7) 98 | 22 (59.5) 66 |
| IGF-I 増加  | 9 (12.7) 10  | 7 (18.9) 13  |
| 関節痛       | 7 (9.9) 9    | 2 (5.4) 2    |
| 浮腫        | 6 (8.5) 7    | 2 (5.4) 2    |
| 血中 ALP 増加 | 6 (8.5) 6    | 0 (0.0) 0    |
| 頭痛        | 4 (5.6) 9    | 3 (8.1) 4    |
| 末梢性浮腫     | 2 (2.8) 4    | 2 (5.4) 2    |
| 筋痛        | 2 (2.8) 3    | 3 (8.1) 4    |
| 背部痛       | 2 (2.8) 2    | 3 (8.1) 8    |
| 四肢痛       | 1 (1.4) 1    | 3 (8.1) 5    |
| 感覚鈍麻      | 1 (1.4) 4    | 2 (5.4) 3    |
| 倦怠感       | 1 (1.4) 1    | 2 (5.4) 2    |
| 肩部痛       | 0 (0.0) 0    | 2 (5.4) 2    |
| 肥大        | 0 (0.0) 0    | 2 (5.4) 2    |

発現症例数（発現率%） 発現件数

いずれかの群で5%以上に異常変動が認められた臨床検査項目は、血中AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、リン、インスリン及び尿潜血であった。

体液貯留に関連する有害事象は、用量調整群で50.7%（36/71例）57件、固定用量群で51.4%（19/37例）40件、副作用は、用量調整群で32.4%（23/71例）35件、固定用量群で35.1%（13/37例）30件認められた。

安全性解析対象集団から除外された症例のうち、重度で重篤な副作用が1例1件（椎間板突出）認められ、未回復であるが症状は安定しており、追跡調査は不要と判断された。なお、本試験中に有害事象の回復又は軽快が確認されなかった症例は、用量調整群25例（45件）、固定用量群9例（10件）あり、そのうち用量調整群の14例（24件）、固定用量群の5例（6件）についてはGHLiquid-1650試験にて追跡調査が行われたものの、用量調整群の9例（14件）、固定用量群の2例（3件）は未回復であった。未回復の有害事象のうち、副作用と判断された用量調整群5例5件（関節痛2例2件、血中ALP増加、血中トリグリセリド増加、尿中血陽性各1例1件）、固定用量群1例1件（肥大（全身障害））についてはいずれも軽度と判断され、治験担当医師により追跡調査不要と判断された。

以上より申請者は、用量調整群、固定用量群のいずれにおいても同程度の効果が得られ、GHLiquid-1518試験で得られた治療効果は本試験終了時にも維持されたことから長期有効性が示され、また、投与終了時におけるGH作用に起因する有害事象の発現件数等から、本剤の投与量を血清IGF-I濃度及び臨床症状に基づいて調整する方法はより安全な投与方法であると説明している。

（4）長期投与延長試験（5.3.5： ██████████ J/2/J 試験 <19████年██月~19████年██月>） <参考資料>

██████████ J/1/J 試験の延長試験として、非盲検並行群間比較試験が実施され、██████████ J/1/J 試験で割付けられた3用量群にて本剤が156週間 ██████████ J/1/J 試験の36

週間を含む) 継続投与された。44 例が登録され、L 群 15 例、M 群 18 例、H 群 11 例に割り付けられ、全ての症例が解析対象とされた。有害事象は、L 群 26.7 % (4/15 例) 14 件、M 群 77.8 % (14/18 例) 37 件、H 群 72.7 % (8/11 例) 15 件、重篤な有害事象は 4 例 5 件 (L 群 : 1 例 2 件 (損傷・痙攣)、M 群 : 2 例 2 件 (肺炎、鼻炎)、H 群 : 1 例 1 件 (下垂体良性腫瘍)) 認められ、H 群の 1 例 (下垂体良性腫瘍) は副作用とされた。有害事象により治験を中止した症例 (4 例) の内訳は L 群 1 例 (頭痛・高血圧)、M 群 2 例 (耐糖能異常、肺浸潤)、H 群 1 例 (下垂体良性腫瘍) で、肺浸潤以外は副作用とされた。死亡例は認められなかった。副作用は L 群 20.0 % (3/15 例) 13 件、M 群 77.8 % (14/18 例) 30 件、H 群 72.7 % (8/11 例) 15 件認められ、発現率が高かった事象は、関節痛と末梢性浮腫であった。以上より申請者は、本剤の長期投与による安全性プロファイルに特段の問題はないと考えられたと説明している。

#### (5) 長期投与延長試験 (5.3.5 : GHLiquid-1650 試験<2004 年 11 月~2006 年 9 月>) <参考資料>

GHLiquid-1519 試験の延長試験として非盲検並行群間比較試験が実施され、GHLiquid-1519 試験における用法にて本剤が継続投与 (最大 136 週間、GHLiquid-1519 試験の 48 週間を含む) された。用量は、GHLiquid-1519 試験の来院 9 までの維持用量 (固定用量群では 0.0015、0.003、0.006 又は 0.012mg/kg/日) が継続された。なお、GHLiquid-1519 試験の用量調整群については、血清 IGF-I 濃度と臨床症状に基づき本剤の用量が維持又は調整された。86 例 (用量調整群 56 例、固定用量群 30 例) が登録され、治験依頼者のモニタリングに不備があった 3 つの実施医療機関にて登録された 3 例を除く 83 例 (用量調整群 54 例、固定用量群 29 例) が安全性解析対象とされた。有害事象は、用量調整群及び固定用量群 (以下、同順) でそれぞれ 98.1 % (53/54 例) 523 件及び 96.6 % (28/29 例) 282 件、重篤な有害事象は 14.8 % (8 例) 10 件 (うち本試験移行後に発現した事象は 6 例 7 件) 及び 13.8 % (4 例) 4 件 (同 2 例 2 件) 認められ、うち本試験移行後に発現した用量調整群の 1 例 (腎盂腎炎) は副作用とされた。有害事象により治験を中止した症例は用量調整群 1 例 (軽度の肝障害及び中等度のインスリン非依存性糖尿病) であり、副作用とされた。死亡例は認められなかった。副作用は同様に 64.8 % (35/54 例) 100 件及び 62.1 % (18/29 例) 81 件認められ、いずれかの群で 10 %以上に認められた副作用は、関節痛、筋痛、四肢痛、背部痛及び血清 IGF-I 増加であったが、新たに問題となるようなものはなかった。以上より申請者は、GHLiquid-1519 試験で得られた結果と同様であると考えられたと説明している。

#### <審査の概略>

##### (1) AGHD に対する GH 補充療法の意義及び適用対象について

申請者は、AGHD 患者に対する GH 補充療法の意義について、以下のように説明している。GH の作用は成長促進作用と抗インスリン作用に大別される。成長促進作用は主に肝臓、骨、筋肉、性腺、その他の臓器に対する蛋白合成促進、細胞増殖促進及び軟骨形成・骨成長促進作用であり、抗インスリン作用は糖質代謝、脂質代謝においてインスリン作用に拮抗する。したがって、GH に

は生体での体脂肪の増加防止、筋肉などの蛋白組織の重量・機能の保持、骨代謝・脂質代謝・糖質代謝の調整を通し腎機能・心機能・免疫機能を維持する作用がある。AGHD患者の病態は様々であるが、特に体脂肪の増加、除脂肪体重、細胞外液量及び骨塩量の減少等、体組成の特徴的変化やQOLの悪化等が挙げられる (Cuneo RC, et al., *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992;37:387-397, De Boer H, et al., *Endocr Rev*, 1995;16:63-86, Carroll PV, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:382-395)。海外の疫学調査では、AGHDにおける心血管疾患による死亡率の上昇が報告されており (Rosén T and Bengtsson BÅ, *Lancet*, 1990;336:285-288, Frustaci A, et al., *Am J Clin Pathol*, 1992;97:503-511)、国内でも間脳下垂体機能低下症例におけるGH欠損状態の死亡原因及び合併症を解析検討した調査によると、GH欠損群では、狭心症、心血管障害、動脈硬化の危険因子である脂質異常症、高血圧及び糖尿病の合併率がGH正常群と比較して統計学的に有意に高いという結果が得られている (厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班, 平成6年度総括研究事業報告書, 1995;37-40)。これらの病態を改善するには、運動療法、食事療法、脂質異常症改善剤投与等による治療もあるが、本来、GH分泌不全に伴う病態に対してGH補充療法を行うことが最も重要と考える。

機構は、以下のように考える。AGHDの疾患概念及びGH補充療法の意義については、コンセンサスガイドラインに加え、国内でも「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き (平成17年度改訂)」(厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班)に続き、2006年に「成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン」(日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会)、2007年に「成人成長ホルモン分泌不全症診断と治療のガイドライン」(成長科学協会)が公表されたことなどから、一定のコンセンサスは得られていると考えられ、AGHD患者におけるGH補充療法の意義は生理的に必要なGHを補充できるという意味では論理的には理解できる。本申請において体脂肪量の低下が確認されたことから、本剤をAGHDに適用する意義はあると考える。しかしながら、GH補充療法による長期的な心血管系疾患発症の予防効果については、国内外ともに未だ立証されていないことから、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と考える。なお、AGHD患者における本剤の適用範囲については、GH製剤であり既承認類薬であるヒューマトロップ及びジェノトロピンと同様に重症AGHD患者とされており、成人期発症の器質性疾患の既往・合併がない患者については適用対象とされていないことから、問題ないと判断した。

## (2) 有効性について

### 1) 心血管系疾患発症の予防効果について

機構は、GHLiquid-1518試験及びGHLiquid-1519試験においてDEXA法による躯幹部体脂肪量の変化率を主要評価項目に設定することで、心血管系疾患の危険因子である内臓脂肪蓄積を評価可能と考えた理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。内臓脂肪量はCT法により直接測定可能であるが、GHLiquid-1518試験及びGHLiquid-1519試験では除脂肪体重(副次評価項目)をDEXA法により測定する必要があったことから、多量の放射線曝露を避けるため、CT法による内臓脂肪量ではな

く、DEXA 法による内臓脂肪量を含む躯幹部体脂肪量の変化率を主要評価項目とした。また、躯幹部体脂肪量と心血管系疾患の危険因子との関連については、それぞれの変化量に有意な正の相関が認められたとの報告 (Okura T, *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004;24:923-929) があることから、躯幹部体脂肪量は心血管系疾患の発症に関連すると考えられるため、躯幹部体脂肪量の変化率を主要評価項目とすることは妥当であるとする。

機構は、躯幹部体脂肪量の変化率に基づいた心血管系疾患発症の予防効果について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。伊藤らにより心血管系疾患 (高血圧、脂質異常症、糖尿病) 発症リスクに対する躯幹部体脂肪量のカットオフ値が検討されている (Ito H, *et al.*, *Int J Obesity*, 2003;27:232-237)。また、躯幹部体脂肪量と前述の心血管系疾患の危険因子との関連については、それぞれの変化量に有意な正の相関が認められたとの報告があることを踏まえると、内臓脂肪と相関のある躯幹部体脂肪量の減少は、心血管系疾患発症の予防効果に関連すると考えられる。

機構は、GHLiquid-1518 試験及び GHLiquid-1519 試験における主要評価項目 (躯幹部体脂肪量変化率) と脂肪に関する他の評価項目との関連性、及び躯幹部体脂肪量変化率が内臓脂肪の変化を反映するとした根拠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。主要評価項目及び脂肪又は除脂肪体重に関連する副次評価項目は、GH の作用である成長促進作用と抗インスリン作用、代謝機能改善、心血管系疾患の予防等を考慮して、相互的に関連している指標を設定したものである。また、GH 治療において脂肪量減少効果が最も大きいのは内臓脂肪であったとの報告 (Jørgensen JOL, *et al.*, *Clin Endocrinol*, 1996;45:681-688) や、脂肪量減少効果が最も大きい部位は躯幹部であったとの報告 (Hansen TB, *et al.*, *Clin Endocrinol*, 1995;43:689-696) があることから、内臓脂肪量を最も反映するのは躯幹部であるとする。

機構は、以下のように考える。内臓脂肪の評価方法においては、現時点では信頼性の観点から CT 法を用いることが望ましい (Wajchenberg BL, *Endocrine Reviews*, 2000;21:697-738、山東、医学のあゆみ, 2001;198:986-990) と考えるが、AGHD 患者に対する GH 治療後に躯幹部体脂肪量の変化を検討した報告 (Bengtsson BÅ, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1993;76:309-317、Snel YE, *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995;15:1543-1548) において、一貫して皮下脂肪よりも内臓脂肪の減少率が高いという結果は、測定方法は異なるものの、申請者が引用した Jørgensen らの報告と矛盾するものではなく、GH 治療による躯幹部体脂肪量の減少は、内臓脂肪量の減少を反映するとの考えは、理論的には理解する。なお、GHLiquid-1518 試験において副次評価項目とされた躯幹部及び全身の体脂肪率、躯幹部及び全身体脂肪量、除脂肪体重に関する項目 (全身除脂肪体重率、全身及び躯幹部における除脂肪体重) の投与 24 週後の投与開始時からの変化量では、本剤により体組成の改善が示唆されたと考える。その一方、実施された臨床試験における本剤の投与期間は限られており、臨床試験成績からは、躯幹部体脂肪量の減少に基づく心血管系疾患発症の予防効果は明確にされていないことから、今後、長期投与時の心血管系疾患発症の予防効果について引き続き検討されることが望ましいと考える。

## 2) QOL について

機構は、GHLiquid-1518 試験において、本剤群とプラセボ群で QOL の改善に有意差が認められなかったことについて申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。被験者背景等のカテゴリーごとに QOL スコアの変化量及びベースライン値を要約し、背景因子及び有効性のベースラインが SF-36 の 8 つの下位尺度 (PF : 身体機能、RP : 日常役割機能—身体、BP : 体の痛み、GHP : 全体的健康感、VT : 活力、SF : 社会生活機能、RE : 日常生活機能—精神、MH : 心の健康) の変化量に及ぼす影響を検討するため、投与群、性別、発症時期、基礎疾患 (腫瘍群と非腫瘍群) を固定効果とし、年齢、BMI、GH 欠損期間、ベースラインの躯幹部体脂肪率、ベースラインの下位尺度スコアを共変量とした共分散分析を行った。その結果、本剤群が有意であった尺度はなかったが、RP が基礎疾患の腫瘍群で改善、BP 項目が 50 歳以上の群で悪化する傾向がみられた。その他の項目及び背景因子等について解釈可能な結果は得られなかった。本剤投与によって高年齢 (50 歳以上) で BP が悪化する可能性が示唆されたことについては、体液貯留の有害事象が高年齢ほど発現しやすいことに起因していると考えられる。

過去、日本人を対象として実施された GH 治療の二重盲検比較試験 (入江ら, 薬理と治療, 1997;25:199-211, Chihara, et al., *Growth Horm IGF Res*, 2006;16:132-142) においては、海外で開発された NHP、CMI、SF-36、QoL-AGHDA (QoL assessment of GHD in Adults) が用いられたが、いずれも QOL スコアの改善は認められておらず、その原因として日本人と欧米人の国民性の違いが考えられた (入江ら, 薬理と治療, 1997;25:199-211)。特に NHP、CMI 及び SF-36 は慢性疾患を対象としたものであり、下垂体機能低下症に特異的な調査票ではないことから、日本人の成人下垂体機能低下症に特異的な QOL 調査票の開発が推奨されている。そのため、本剤の製造販売後調査では、日本人の成人下垂体機能低下症の QOL 評価のために開発された「成人下垂体機能低下症 QOL 尺度 (Japanese Adult Hypopituitarism Questionnaire、以下、「JAHQ」)」を使用する予定である。

機構は、以下のように考える。前述のとおり GHLiquid-1518 試験の結果から、本剤による体組成の改善は示唆されたと考えるが、本剤投与により、真のエンドポイントである心血管系疾患発症の予防効果及び QOL の改善効果は示されていないことから、本剤による GH 補充療法は、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適当であると考え。なお、AGHD 患者において、既承認薬 (GH 製剤) においても心血管系疾患発症の予防効果及び QOL の改善効果が示されていないことを勘案すると、今後、それらの効果について更なる検討が必要であると考え。

## (3) 用法・用量について

機構は、XXXXXXXXXX J/1/J 試験の最終全般改善度の評価基準について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。XXXXXXXXXX J/1/J 試験における最終全般改善度の評価方法

は、治験担当医師が試験終了時又は中止時に、試験期間を通じ臨床評価全ての項目（身長、体重、脈拍、体組成等）についての効果を総合して判定することとしていたため、点数化のような一定の基準は特に定めていなかった。

機構は、以下のように考える。[REDACTED] J/I/J 試験においては、主要評価項目が規定されておらず、最終全般改善度も治験担当医師の主観に基づく評価であり、個々の臨床評価項目の臨床的意義や重み付けが不明であること等から、本試験成績から本剤の臨床用量が設定されたと判断することは困難と考える。しかしながら、コンセンサスガイドライン等を参考に、既承認類薬（GH製剤）と同様の用法・用量で GHLiquid-1518 試験が実施され、体組成の改善効果が示唆されたことから、本剤の臨床用量を既承認類薬と同様の用量とすることに問題はないと考える。なお、本剤の臨床試験においては、1日あたりの用量が設定されていたが、既承認類薬の用量が1週間あたりの用量で規定されていることを考慮して、本剤についても1週間あたりの用量で規定されていることについては適切であると考えられる。

#### （4）投与中止基準について

機構は、本剤による治療を開始した後の中止基準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。AGHD 患者への GH 補充療法に際しては年齢（健康人においては加齢に伴い生理的な GH 分泌量が減少することが知られている）や臨床症状、副作用等を考慮した上で、投与中に血清 IGF-I 濃度をモニタリングしながら用量調整、投与中止、休薬あるいは投与再開を検討されるべきものとするため、一律に治療終了年齢や具体的な減量・治療中止判定基準を設けることはできない。したがって、本剤投与中は定期的に血清 IGF-I 濃度を参照しながら、基準範囲上限<sup>6</sup>を超えないよう用量調整すること、また、適宜減量、投与中止等の処置を行う旨を添付文書において注意喚起する。なお、血清 IGF-I 濃度の測定間隔としては、「成人成長ホルモン分泌不全症診断と治療のガイドライン」にあるように、本剤投与開始後 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 回を目安とすることとし、添付文書において注意喚起する。

機構は、加齢に伴い生理的な GH 分泌量が減少することが知られていることから、高齢者に対する本剤の投与中止のタイミング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 は一生継続して分泌されるホルモンであり、必要量の補充は基本的に生涯必要である。さらに、高齢による GH 分泌量の低下に伴い AGHD 患者への補充量も少なくなるが、患者の GH 分泌状態は個々に異なるため、血清 IGF-I 濃度をモニタリングし、年齢相当の値を示すような場合には本剤の投与終了を考慮する必要がある。しかし、本剤による治療の必要性、加齢に伴う効果の現れ方、副作用の発現、他の併発疾患等、考慮すべき点が多岐にわたるため、一律の中止基準を設定することは困難である。なお、高齢者への投与に関しては、添付文書において「成長ホルモン維持量は加齢に伴い減少することが報告されていること」

<sup>6</sup> 島津章、千原和夫、肥塚直美、寺本明、田中敏章、巽圭太ら、日本人成人における血中インスリン様成長因子-I 濃度の基準範囲について、ホルモンと臨床、2007;55:107-133。

及び「高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること」について注意喚起する。

機構は、GH 補充療法により血清 IGF-I 濃度が基準範囲に入った高齢者に対して一元的に治療を中止すべきとまでは言い切れないが、血清 IGF-I 濃度が加齢に伴い対応する年齢層の健康人の正常範囲内に入った患者については投与中止を考慮する必要があると考える。このことについては、添付文書において既承認類薬と同様に注意喚起する旨の説明がなされており、妥当なものとして判断した。以上のことを勘案すると、GH は基本的には生涯補充されるものであるが、具体的な治療終了年齢や治療期間を設定する科学的根拠はなく、治療をいつまで継続するかについては個々の患者毎に内分泌専門医が判断すべきものとする。したがって、添付文書の重要な基本的注意の項で、本剤の治療は内分泌専門医もしくはその指導の下で行うことを注意喚起している申請者の対応は適切なものとする。

## (5) 安全性について

### 1) 海外臨床試験 10 試験における安全性の比較について

機構は、本剤の AGHD に対する国内外の臨床試験における本剤の安全性プロファイルについて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。AGHD 患者を対象とした海外臨床試験 10 試験（参考資料）で登録された被験者は 303 例であり、全ての有害事象のうち体液貯留に関連する有害事象が半数以上認められ、これらの有害事象は本剤投与初期に多く発現する傾向がみられた。また、重篤な有害事象として、2 例の死亡に関連している痙攣並びに下垂体良性腫瘍（再発）及び下垂体腺腫が発現したが、本剤投与とこれらの事象の再発との因果関係は否定されている。脳腫瘍の再発あるいは拡大が 6 例（本剤投与群 4 例、プラセボ群 2 例、うち本剤投与群 3 例は副作用とされた）認められ、その他の腫瘍性の有害事象として、軟性線維腫（部位は記載なし）、女性乳房良性腫瘍（各 1 例）が認められた。糖尿病発症例は 4 例認められた。心血管系への影響を観察する目的で検討された血圧及び心拍数等のパラメータへの本剤投与の影響は小さいと判断された。以上のように、海外の AGHD 患者における本剤の安全性プロファイルは、他の GH 製剤の臨床試験における安全性プロファイルと同様であり、本剤に特異的な問題はみられなかった。一方、評価資料である国内 3 試験の安全性解析対象（180 例）で比較的良好にみられた有害事象は、海外臨床試験と同様に体液貯留に関連する事象であった。脳腫瘍の再発の報告はなく、耐糖能障害に関連する有害事象が 6 例に認められたが、糖尿病と診断された例はなかった。心血管系に関連する安全性パラメータにおいては、特記すべき問題は認められなかった。以上より、国内外の臨床試験における本剤の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、国内外の臨床試験における本剤の安全性プロファイルに大きな違いはないとした申請者の説明は概ね妥当なものとするが、本剤を最も長期間投与された患者は ██████████ 5/DK/LTS 試験の終了者（10 例）で、それらの患者の平均投与期間は 5.6 年（範囲：4.5 年～6.1 年）であり、それらの患者において脳腫瘍の再発は認められていないものの、

20/UK 試験終了後に治験薬の継続提供を受けていた患者（2例）において下垂体腫瘍の再発が認められたこと、本剤は生涯投与される可能性があること、本剤の投与対象者は基礎疾患が脳腫瘍である患者が多いことから、本剤投与中には十分に観察すべきであると考える。

## 2) 基礎疾患が脳腫瘍である AGHD 患者について

機構は、基礎疾患が脳腫瘍である患者における安全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。評価資料に用いた国内3試験において、安全性解析対象（180例）のうち約半数の被験者の基礎疾患が腫瘍性であったが、試験中に再発は報告されなかった。国内の長期投与延長試験（J/2/J 試験）では下垂体良性腫瘍の再発が44例中1例に、海外臨床試験では本剤が投与された281例中6例（2.1%：下垂体良性腫瘍5例、下垂体腫瘍1例）に認められたが、本剤の投与を開始してからの再発時期に一定の傾向はみられなかった。国内では、15歳未満の原発性脳腫瘍患者（GHの治療歴あり：312例、GHの治療歴なし：254例）における脳腫瘍（全ての腫瘍）の再発率は「GHの治療歴あり」で24.0%、「GHの治療歴なし」で42.5%であったと報告されている（日本内分泌学会雑誌, 1999;75:103）。海外では、Childhood Cancer Survivor Studyに登録された米国又はカナダの小児期発症癌患者（良性腫瘍を除く、GHの治療歴あり：361例、GHの治療歴なし：12,963例）を対象に5年間の後方視的研究がなされ、原疾患の再発は「GHの治療歴あり」で9/297例みられ、「GHの治療歴なし」に対する「GHの治療歴あり」の腫瘍の再発リスク比 [95%信頼区間] は0.83 [0.37, 1.86] で、うち脳腫瘍を含む中枢神経系腫瘍の再発リスク比は0.31 [0.13, 0.77] であったと報告されている（Sklar CA, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:3136-3141）。別の報告では、「GHの治療歴なし」に対する「GHの治療歴あり」の腫瘍の再発リスク比は0.6 [0.4, 0.9] であったとされている（Swerdlow AJ, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:4444-4449）。これらの報告から、GRSは、現時点でGH療法が脳腫瘍の再発を高めることはないとしている（*J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:1868-1870）。よって脳腫瘍を原疾患としたAGHD患者に対して本剤を投与することについて、安全性に問題はないと考える。しかしながら、医学専門家の意見等より、原疾患の進行又は再発の観察を行うため画像診断を定期的に行う必要があるが、その実施間隔は個々の患者の基礎疾患や状態を考慮して個別に対処することが適切と考え、添付文書の重要な基本的注意にその旨を記載し注意喚起する。

機構は、以下のように考える。現時点でGH投与により脳腫瘍の再発リスクが上昇するとのデータは得られておらず、GH投与中に報告された脳腫瘍以外の新生物の発生については、GHを投与しても頭蓋外、非白血病性の新生物の罹患頻度は上昇しないとの報告（Tuffli GA, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1995;80:1416-1422）もある。その一方で、一部の癌について、血清IGF-I濃度と発癌のリスクについて検討された報告（Hankinson SE, *et al.*, *Lancet*, 1998;351:1393-1396, Ma J, *et al.*, *J Natl Cancer Inst*, 1999;91:620-625）もあり、さらに、GHは細胞増殖作用を有することが知られている。AGHD患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれていることから、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合には脳腫瘍の再発の有無について注意深く観察する必要があると考えており、画像診断を定期的に行う旨を添付文書において注意喚起するとして申請者の回答は適

切なものと判断した。なお、国内外において本剤が成人患者に長期間投与されたデータ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。

#### (6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について、計画骨子（案）を示した上で、症例数を 250 例、観察期間を 2 年間、実施予定期間を最大 5 年間とした特定使用成績調査を実施する旨を説明している。

機構は、製造販売後調査においては、本剤の長期投与時の心血管系疾患発症の予防効果や、学会等でコンセンサスが得られている QOL 評価法による QOL の改善効果等について、現時点で適切と考えられる方法により、それらの情報を収集する必要があると考える。

### 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、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、重症の成人成長ホルモン分泌不全症に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、重症の成人成長ホルモン分泌不全症に対する効能・効果を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成 21 年 1 月 8 日

### 1. 申請品目

|         |   |
|---------|---|
| [販 売 名] | ①ノルディトロピン S 注 5 mg、②同 10 mg、③ノルディトロピン ノルディフレックス注 5 mg、④同 10 mg、⑤同 15 mg |
| [一 般 名] | ソマトロピン（遺伝子組換え）  |
| [申 請 者] | ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  |
| [申請年月日] | 平成 19 年 2 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）製造販売後調査について

機構は、本剤による、心血管系疾患発症の予防効果、及び QOL の改善効果については示されていないことを考慮し、現時点で適切と考えられる方法により、それらについての情報が収集できるような製造販売後調査を検討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。実施予定の長期使用に関する特定使用成績調査（症例数を 250 例、観察期間を 2 年以上、実施予定期間を最大 5 年間とした調査）において、臨床検査項目及びバイタルサインとして、中性脂肪、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、血糖値及び血圧の測定を行い、これらの情報を基に有害事象の収集と併せて心血管疾患発症の有無を確認する予定である。なお、当該調査では、グローバル調査である「NordiNet International Outcome Study（以下、「NordiNet IOS」）」の調査項目に加えて、身体測定、臨床検査、患者 QOL を追加し、QOL については「成人下垂体機能低下症 QOL 尺度（JAHQ）」を使用し、経年的に評価した上で、国内における集計解析を行う予定である。さらに、当該調査で収集された情報は、NordiNet IOS のグローバルデータベースである「NordiNet International Outcome Database」にもインポートされ、グローバルの集計解析にも使用する予定である。

機構は、長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査が実施され、当該調査結果がまとまり次第、速やかに結果を報告するとともに、臨床現場に適切に情報提供することを前提に、回答を了承した。

#### （2）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、医療機関及び医療従事者向けの説明資料等で「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成 17 年度改訂）」に準じ、本剤の適用範囲を具体的に記載するとともに、重症の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情報提供し、注意喚起するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。医療機関及び医療従事者等には、以下の説明資料により情報提供する予定である。「新医薬品の「使用上の注意」の解説」については、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成 17 年度改訂）」の内容に必要と考えられる説明を加えたものであり、「成長ホルモン分泌刺激試験マニュアル」については、本疾患の診断に必須である GH 分泌刺激試験の種類及びその具体的方法を説明したものである。なお、「製品情報概要書」においても、GH 頂値については言及する予定である。さらに診断基準、GH 分泌刺激試験の種類、GH 頂値のカットオフ値、治療の目標値等も網羅し、簡潔にまとめたリーフレットも作成する予定である。

機構は、回答を了承した。

### （3）審査報告（1）の訂正について

審査報告（1）について、誤記や内容をより適切に表現するために、以下の通り記載の一部を訂正する。なお、本記載内容の変更は、本剤の評価に影響しないと判断する。

訂正箇所は以下の通り。

- ・ 8 頁上から 16 行目 Bioelectrical-Impedance 法→Bioelectrical-Impedance 法（実線部削除）
- ・ 11 頁上から 17～18 行目 Last observation carried forward、以下「LOCF」→投与 24 週後の評価の欠側値は last observation carried forward (LOCF) で補完（実線部変更）
- ・ 14 頁下から 1 行目 1 日 0.1 mg～1.0 mg/日→0.1 mg～1.0 mg/日（実線部削除）
- ・ 15 頁上から 6 行目 113 例が本試験へ移行し、用量調整群に 75 例→113 例が本試験へ移行し、各群への割付には、GHLiquid-1518 試験における投与群（プラセボ群、本剤群）を層別因子とした最小化法が用いられ、用量調整群に 75 例（実線部追加）
- ・ 19 頁上から 15～16 行目 国内でも「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と手引き（平成 17 年度改訂）」（厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班）に続き→国内でも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によって作成された「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と手引き（平成 17 年度改訂）」に続き（点線部削除、実線部追加）

・ 25 頁上から 7 行目

2 年間→2 年以上 (実線部変更)

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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。

#### 【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】

①②

- ・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 0.175 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長  
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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・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 0.021 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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 1 mg を超えないこと。

③～⑤

- ・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 0.175 mg 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 0.35 mg 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軟骨異栄養症における低身長  
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 0.35 mg 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 0.021 mg 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 0.084 mg 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 1 mg を超えないこと。

（下線部追加）