

審議結果報告書

平成 21 年 5 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①グロウジェクト注射用1.33mg

②同8mg

③グロウジェクトBC注射用8mg

[一 般 名] ソマトロピン（遺伝子組換え）

[申 請 者] 日本ケミカルリサーチ株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 8 月 1 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 4 月 24 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 3 月 23 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]	グロウジェクト注射用 1.33 mg、 同 8 mg、 グロウジェクト BC 注射用 8 mg
[一 般 名]	ソマトロピン（遺伝子組換え）
[申 請 者]	日本ケミカルリサーチ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 8 月 1 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 1.33 mg 又は 8 mg 含有する注射剤 1 筒中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 9 mg 含有する注射剤
[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

1 mg を超えないこと。

(点線部削除、実線部追加)

審査報告(1)

平成 21 年 2 月 6 日

・申請品目

[販売名] グロウジェクト注 1.33 mg、 同 8 mg、 グロウジェクト BC8 mg
[一般名] ソマトロピン(遺伝子組換え)
[申請者] 日本ケミカルリサーチ株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 8 月 1 日
[剤型・含量]

1 バイアル中にソマトロピン(遺伝子組換え)を 1.33 mg 又は 8 mg 含有する注射剤

[申請時効能・効果]

1 筒中にソマトロピン(遺伝子組換え)を 9 mg¹含有する注射剤

- ・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
- ・成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

(下線部追加)

[申請時用法・用量]

- ・骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.175 mg たん白質を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.35 mg たん白質を 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。
- ・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、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.003 mg/kg/日を連日皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 0.012 mg/kg/日を上限として漸増し、連日皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-(IGF-)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 を超えない事。

(下線部追加)

[特記事項]

特になし

¹ カートリッジに充てんされているため、構造上生じるデッドスペースなどによる損失量を考慮し、1 mg 過量充てんされている

・提出された資料の概略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

グロウジェクト製剤（グロウジェクト注 1.33 mg 等 3 品目、以下、「本剤」）は、ソマトロピン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）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、1993 年 4 月に「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」を効能としてグロウジェクト製剤の原薬輸入承認及び一部の製剤の製造承認を取得し、1999 年 12 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」の承認も取得した。

成長ホルモン（以下、「GH」）は、小児期の成長促進作用のみならず、成人においても継続して分泌されており、脂質、糖、骨及び水電解質代謝、さらには免疫系などに対し多彩な作用を有する。また、GH の生理作用であるタンパク質同化作用、脂質代謝作用、抗ナトリウム利尿作用などは、筋肉組織量や体脂肪量、体液量、特に細胞外液量に影響を与えるため、体組成の維持に重要な役割を担うことが明らかになってきている（對馬ら、ヒト成長ホルモン 第 1 版（岡田義昭 監修）、メディカルレビュー社；1994；74-97、島津ら、内分泌・糖尿病科、2002；15(suppl.1):129-137）。

成人成長ホルモン分泌不全症（Adult Growth Hormone Deficiency、以下、「AGHD」）は、下垂体の損傷等が原因で GH の分泌量が極度に低下した成人における一連の臨床症状を伴う疾患である。AGHD は GH 分泌不全となった時期により小児期発症 AGHD と成人期発症 AGHD に分類されており、小児期発症例は原因が特定できない特発性が多くを占め、脳腫瘍では頭蓋咽頭腫と胚芽腫が多いとされているが、成人期発症例は下垂体腺腫によるものが多いとされている。AGHD 患者においては、臨床的に脂肪量の相対的な増加と筋肉量の相対的な減少を伴う傾向にあり、多くの場合、活動力と QOL の低下が観察されると報告されている（Carroll PV *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:382-395, Conceicao FL *et al.*, *Front Neuroendocrinol*, 2001;22:213-246）。また、内臓脂肪の増加とともに、心血管系疾患の危険因子である血中トリグリセリド、総コレステロール及び LDL-コレステロールの増加、HDL-コレステロールの減少が認められている（Rosén T *et al.*, *Acta Endocrinologica*, 1993;129:195-200, 山路ら、ホルモンと臨床、1998;46:677-682）。

本申請は AGHD 患者に対する GH 補充療法に係る効能追加の申請であり、AGHD 患者に GH を補充することにより、短期的には体組成及び脂質関連マーカーの改善が期待され、動脈硬化の危険因子の低減により、長期的には心血管系疾患による早期死亡率の低下が期待されるとして開発されたものである。申請者は、2004 年より AGHD 患者を対象として臨床試験を開始し、プラセボ対照二重盲検群間比較試験及び長期投与試験によって、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、本剤は販売されていない。

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

() 薬理試験成績の概略

< 提出された資料の概略 >

効力を裏付ける試験として、下垂体摘出（以下、「HPX」）成熟ラットを用いて、GH の体組成変化（除脂肪体重の減少）及び脂質代謝異常に対する作用が検討されている。なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験については新たに実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) HPX 成熟ラットにおける体組成変化及び脂質代謝異常に対する改善作用（単独投与） (4.2.1.1-2)

HPX 成熟ラット(15 週齢時に下垂体が摘出された 18 週齢の雌性ラット、各群 8 例)に本薬 0.05、0.15、0.5 mg/kg 又は 0.01 w/v% BSA 含有生理食塩液(対照)が 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与された。HPX 対照群では、正常対照群と比べて体重の減少、除脂肪体重の指標である TOBEC(Total Body Electrical Conductivity)比の減少、血漿 IGF- 濃度の低下、血清総コレステロール濃度、血清 HDL-コレステロール濃度、血清リン脂質濃度及び血清遊離脂肪酸濃度の低下並びに血清 LDL-コレステロール濃度の上昇が認められた。本薬群ではこれらのうち体重、TOBEC 比、血漿 IGF- 濃度及び血清 LDL-コレステロール濃度について用量依存的な回復が認められた。

申請者は、HPX 成熟ラットでは除脂肪体重の減少及び血清 LDL-コレステロール濃度の上昇と血清 HDL-コレステロール濃度の低下がみられたことから、AGHD のモデル動物として用いることが可能であるとした上で、本試験において除脂肪体重の減少及び脂質代謝異常に対する本薬の改善効果が示されたことから、AGHD 患者に対し、GH 補充療法が有効であることが示唆されたと説明している。

2)HPX 成熟ラットにおける体組成変化及び脂質代謝異常に対する改善作用(副腎皮質ホルモン及び甲状腺ホルモンとの併用投与)(4.2.1.1-3)

AGHD 患者では、GH 以外の種々の下垂体ホルモン欠損を合併しているケースが多く、ホルモン補充療法が実施される。補充療法に用いられるホルモンのうち、副腎皮質ホルモンであるコルチゾン(以下、「HC」)及び甲状腺ホルモンであるチロキシン(以下、「T₄」)は、脂質代謝に影響を及ぼすことから、HPX 成熟ラット(各群 8 例)に HC 400 µg/kg と T₄ 10 µg/kg (HC+T₄群)又は HC と T₄に加えて本薬 0.5 mg/kg (本薬+HC+T₄群)が 1 日 1 回 14 日間反復皮下投与され、本薬とこれらのホルモンとの併用による影響が検討された。HPX 対照(0.01 w/v% BSA 含有生理食塩液及び HC+T₄ 媒体投与)群では、正常対照(0.01 w/v% BSA 含有生理食塩液及び HC+T₄ 媒体投与)群と比べて体重減少、TOBEC 比の減少、血漿 IGF- 濃度の低下、血清 HDL-

コレステロール濃度、血清トリグリセリド濃度、血清リン脂質濃度及び血清遊離脂肪酸濃度の低下並びに血清 LDL-コレステロール濃度の上昇が認められた。HC+T₄群では HPX 対照群と比べて血漿 IGF- β 濃度の上昇、血清 LDL-コレステロール濃度の低下、血清トリグリセリド濃度及び血清リン脂質濃度の上昇が認められた。本薬+HC+T₄群では、体重、TOBEC 比の回復が認められ、血漿 IGF- β 濃度及び血清 LDL-コレステロール濃度については HC+T₄群と比べても有意な回復が認められた。また、血清甲状腺ホルモン(トリヨードチロニン及び T₄) 濃度については、HPX 対照群では正常対照群と比べて低下が認められたが、HC+T₄群及び本薬+HC+T₄群では HPX 対照群と比べて高値を示した。

申請者は、HC 及び T₄ 併用時においても単独投与時と同様に除脂肪体重の減少及び脂質代謝異常に対する改善効果が認められたことから、副腎皮質ホルモン及び甲状腺ホルモンの補充療法を行っている AGHD 患者に対しても GH 補充療法が有効であることが示唆されたと説明している。

< 審査の概略 >

機構は、本薬の薬理作用については、既承認効能の審査において評価されており、AGHD に対する有効性についても期待できると考える。

() 薬物動態試験成績の概略

薬物動態試験は既承認効能の申請時まで実施されており、本申請用量は既承認効能における用量の範囲内であり、投与経路も同じであることから、新たな資料は提出されていない。

() 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

() 臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績の概略

臨床薬物動態及び臨床薬理試験成績は既承認効能の申請時まで実施されており、本申請用量は既承認効能における用量の範囲内であり、投与経路も同じであることから、新たな資料は提出されていない。

() 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、国内で実施されたプラセボ対照二重盲検群間比較試験 (JR-401A-201 試験) 及び長期投与試験 (JR-401A-202 試験) の成績が提出された。なお、JR-401A-202 試験の継続投与試験 (JR-401A-203 試験、AGHD の承認取得日まで実施予定) が現在実施中である。

(1) プラセボ対照二重盲検群間比較試験 (5.3.5.1-1 : JR-401A-201 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

重症 AGHD 患者² (目標症例数 90 例、各群 30 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、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.012 mg 群では、投与開始 4 週間は本剤 0.003 mg/kg/日、その後 8 週間は 0.006 mg/kg/日、最後の 12 週間は 0.012 mg/kg/日、本剤 0.006 mg 群では、投与開始 4 週間は本剤 0.003 mg/kg/日、その後 20 週間は 0.006 mg/kg/日、プラセボ群では、0.012 mg 群と同量のプラセボとされ、それぞれ通算で 24 週間 1 日 1 回就寝前に皮下投与とされた。なお、本剤の最大投与量は 1.0 mg/日とされ、本剤との因果関係が否定できない同一の有害事象が継続し改善が認められなかった場合には、治験責任 (分担) 医師の判断により 25 ~ 50 % の減量が可とされた。

総投与症例数 96 例 (プラセボ群 32 例、0.006 mg 群 31 例、0.012 mg 群 33 例) のうち、治験責任医師の急病による中止³ の 2 例 (プラセボ群、0.012 mg 群各 1 例) を除いた 94 例 (プラセボ群 31 例、0.006 mg 群 31 例、0.012 mg 群 32 例) が FAS (Full Analysis Set) とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、二重エネルギー X 線吸収法 (Dual Energy X-ray Absorptiometry、以下、「DEXA 法」) で測定された投与開始時から投与 24 週後の躯幹部体脂肪率の変化量⁴ とされ、主解析とされた 0.012 mg 群とプラセボ群の比較において、0.012 mg 群 -4.58 ± 2.59 % (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、プラセボ群 0.24 ± 2.07 %、群間差とその 95 % 信頼区間は -4.81 % [$-5.99, -3.63$] であり (表 1 参照)、群間に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、t 検定)。副解析とされた 0.006 mg 群とプラセボ群の比較では、0.006 mg 群における投与開始時から投与 24 週後の躯幹部体脂肪率の変化量は -3.03 ± 2.51 %、群間差とその 95 % 信頼区間は -3.26 % [$-4.43, -2.09$] であり、群間に有意差が認められた ($p < 0.001$ 、t 検定)。

表 1 躯幹部体脂肪率の変化量

投与群	投与開始時 (%)	投与 24 週後 (%)	変化量 (%)	プラセボ群との差 [95 % 信頼区間]	p 値*
プラセボ群	33.05 \pm 9.51 (31)	33.28 \pm 10.06 (31)	0.24 \pm 2.07 (31)	-	-
0.012 mg 群	33.30 \pm 6.61 (32)	28.73 \pm 7.37 (32)	-4.58 \pm 2.59 (32)	-4.81 [-5.99, -3.63]	<0.001

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

* t 検定

副次評価項目である体組成、IGF- SD スコア、IGFBP-3 SD スコア及び脂質関連マーカーの変化量は、表 2 のとおりであった。

² GH 分泌刺激試験において GH 頂値が 3 ng/mL 未満である患者

³ 治験責任医師の急病により試験を中止した 2 例については、試験開始以降のデータが利用可能でなかったことから、安全性及び有効性の解析対象集団から除外された。なお、これらの被験者について、安全性の面で特に問題となる事象は発生していないことが確認されている。

⁴ 投与 24 週後の欠測値は、12 週間以上本剤の投与が行われ、かつ利用可能な投与 12 週後以降のデータがあれば、投与 24 週後に最も近い診察日のデータで代替

表2 副次評価項目の変化量

副次評価項目	投与群	投与開始時	投与 24 週後	変化量	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]	p 値*
除脂肪体重率 (%)	プラセボ群	66.37±8.93 (29)	66.53±10.08 (31)	-0.12±1.61 (29)	-	-
	0.006 mg 群	66.83±9.40 (31)	69.04±9.24 (30)	2.24±2.18 (31)	2.36 [1.36, 3.35]	<0.001
	0.012 mg 群	66.57±6.28 (29)	70.74±6.88 (32)	3.62±2.44 (29)	3.73 [2.65, 4.82]	<0.001
全身体脂肪率 (%)	プラセボ群	33.63±8.93 (29)	33.47±10.08 (31)	0.12±1.61 (29)	-	-
	0.006 mg 群	33.17±9.40 (31)	30.96±9.24 (30)	-2.24±2.18 (31)	-2.36 [-3.35, -1.36]	<0.001
	0.012 mg 群	33.43±6.28 (29)	29.26±6.88 (32)	-3.62±2.44 (29)	-3.73 [-4.82, -2.65]	<0.001
躯幹部体脂肪量 (kg)	プラセボ群	9.68±3.26 (31)	9.91±3.58 (31)	0.23±0.88 (31)	-	-
	0.006 mg 群	9.70±3.55 (31)	8.86±3.61 (30)	-0.81±0.86 (31)	-1.04 [-1.48, -0.60]	<0.001
	0.012 mg 群	10.00±3.24 (32)	8.59±3.08 (32)	-1.41±1.12 (32)	-1.64 [-2.15, -1.13]	<0.001
除脂肪体重量 (kg)	プラセボ群	38.79±11.00 (29)	38.62±10.52 (31)	0.23±1.50 (29)	-	-
	0.006 mg 群	37.12±8.99 (31)	38.46±9.12 (30)	1.49±1.51 (31)	1.26 [0.48, 2.04]	0.002
	0.012 mg 群	37.82±9.26 (29)	40.76±9.90 (32)	2.08±1.89 (29)	1.85 [0.95, 2.75]	<0.001
全身体脂肪量 (kg)	プラセボ群	19.24±5.96 (29)	19.28±6.88 (31)	0.35±1.40 (29)	-	-
	0.006 mg 群	18.49±6.62 (31)	17.43±6.84 (30)	-1.03±1.39 (31)	-1.38 [-2.10, -0.66]	<0.001
	0.012 mg 群	19.00±5.49 (29)	16.91±5.49 (32)	-1.99±1.81 (29)	-2.34 [-3.19, -1.49]	<0.001
IGF-1 SD スコア	プラセボ群	-2.76±1.41 (31)	-2.89±1.56 (31)	-0.13±0.55 (31)	-	-
	0.006 mg 群	-2.98±1.77 (31)	-1.03±2.23 (30)	1.97±1.27 (31)	2.10 [1.61, 2.60]	<0.001
	0.012 mg 群	-3.10±1.97 (32)	0.54±2.10 (32)	3.63±1.67 (32)	3.76 [3.13, 4.39]	<0.001
IGFBP-3 SD スコア	プラセボ群	-1.60±2.56 (31)	-1.96±2.46 (31)	-0.35±1.08 (31)	-	-
	0.006 mg 群	-2.26±3.44 (31)	-0.15±1.99 (30)	2.02±2.26 (31)	2.37 [1.47, 3.27]	<0.001
	0.012 mg 群	-1.61±2.98 (32)	0.86±2.18 (32)	2.48±2.00 (32)	2.83 [2.02, 3.64]	<0.001
総コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	205.2±29.7 (31)	210.1±37.0 (31)	5.0±32.6 (31)	-	-
	0.006 mg 群	213.3±39.0 (31)	199.6±33.8 (30)	-11.6±24.6 (31)	-16.6 [-31.3, -1.9]	0.027
	0.012 mg 群	211.3±32.7 (32)	191.8±26.4 (32)	-19.5±23.4 (32)	-24.5 [-38.8, -10.2]	0.001
HDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	57.6±17.3 (31)	58.1±15.3 (31)	0.5±8.1 (31)	-	-
	0.006 mg 群	59.0±15.0 (31)	57.4±13.5 (30)	-0.9±8.6 (31)	-1.4 [-5.6, 2.9]	0.527
	0.012 mg 群	57.8±15.7 (32)	59.4±15.8 (32)	1.6±10.3 (32)	1.1 [-3.5, 5.8]	0.628
LDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	125.2±27.5 (31)	130.1±34.6 (31)	4.8±27.5 (31)	-	-
	0.006 mg 群	131.3±35.7 (31)	124.5±30.6 (30)	-5.5±27.3 (31)	-10.4 [-24.3, 3.6]	0.142
	0.012 mg 群	125.7±32.4 (32)	112.2±27.6 (32)	-13.5±20.1 (32)	-18.3 [-30.5, -6.2]	0.004
中性脂肪 (mg/dL)	プラセボ群	134.0±88.1 (31)	140.3±99.5 (31)	6.3±57.4 (31)	-	-
	0.006 mg 群	137.5±96.7 (31)	121.7±56.0 (30)	-16.7±83.1 (31)	-23.0 [-59.3, 13.2]	0.209
	0.012 mg 群	161.4±137.2 (32)	139.7±79.2 (32)	-21.7±121.7 (32)	-28.0 [-76.2, 20.2]	0.247

平均値±標準偏差 (例数)

* t 検定

また、SF-36⁵を用いた QOL 評価では、投与開始時から投与 24 週後の国民標準値に基づくスコアリング (Norm-based Scoring、以下、「NBS」) の変化量について、下位尺度 (身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、社会生活機能、全体的健康感、活力、日常役割機能 (精神)、心の健康) のいずれにおいても 0.012 mg 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった (表 3 参照)。

⁵ MOS Short-Form 36-Items Health Survey : 自己報告式の健康状態調査票で、8 つの下位尺度 (身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康) からなる

表 3 SF-36 の NBS における下位尺度の変化量

下位尺度	投与群	投与開始時	投与 24 週後	変化量	プラセボ群との差 [95 %信頼区間]	p 値*
身体機能 (PF)	プラセボ群	51.84±7.40 (31)	53.08±5.38 (31)	1.25±5.36 (31)	-	-
	0.006 mg 群	49.34±12.22 (31)	52.21±8.84 (30)	2.94±7.04 (30)	1.69 [-1.50, 4.89]	0.073
	0.012 mg 群	51.28±7.72 (32)	53.60±6.02 (32)	2.32±6.43 (32)	1.08 [-1.91, 4.06]	0.253
日常役割機能(身体)(RP)	プラセボ群	47.17±10.07 (31)	49.84±8.77 (31)	2.67±7.19 (31)	-	-
	0.006 mg 群	43.80±14.24 (31)	52.23±6.32 (30)	8.51±11.92 (30)	5.84 [0.81, 10.86]	0.020
	0.012 mg 群	50.14±9.92 (32)	52.37±7.77 (32)	2.23±9.58 (32)	-0.44 [-4.72, 3.84]	0.880
身体の痛み (BP)	プラセボ群	52.05±9.34 (31)	52.64±9.60 (31)	0.58±10.09 (31)	-	-
	0.006 mg 群	48.25±12.11 (31)	48.88±10.77 (30)	0.51±10.48 (30)	-0.07 [-5.34, 5.20]	0.907
	0.012 mg 群	54.21±9.28 (32)	54.94±8.33 (32)	0.73±10.48 (32)	0.15 [-5.04, 5.33]	0.766
社会生活機能 (SF)	プラセボ群	48.18±11.83 (31)	51.79±8.05 (31)	3.61±8.63 (31)	-	-
	0.006 mg 群	47.76±10.43 (31)	51.18±10.12 (30)	3.73±7.66 (30)	0.12 [-4.06, 4.31]	0.939
	0.012 mg 群	49.90±11.97 (32)	52.78±8.30 (32)	2.87±8.51 (32)	-0.73 [-5.05, 3.59]	0.776
全体的健康感 (GH)	プラセボ群	46.55±9.36 (31)	48.65±8.78 (31)	2.11±4.33 (31)	-	-
	0.006 mg 群	42.97±10.75 (30)	47.79±9.25 (30)	5.18±7.17 (29)	3.07 [0.03, 6.11]	0.038
	0.012 mg 群	45.08±8.66 (32)	49.22±10.40 (32)	4.13±8.48 (32)	2.03 [-1.38, 5.44]	0.201
活力 (VT)	プラセボ群	45.93±8.37 (30)	49.37±10.69 (31)	3.32±7.96 (30)	-	-
	0.006 mg 群	46.48±12.47 (31)	49.73±9.21 (30)	3.27±9.03 (30)	-0.04 [-4.44, 4.36]	0.555
	0.012 mg 群	47.87±10.23 (32)	50.33±10.67 (32)	2.47±11.54 (32)	-0.85 [-5.92, 4.22]	0.755
日常役割機能(精神)(RE)	プラセボ群	46.85±10.20 (31)	50.83±8.62 (31)	3.97±7.12 (31)	-	-
	0.006 mg 群	46.99±11.98 (31)	51.20±7.57 (30)	4.25±10.29 (30)	0.28 [-4.25, 4.80]	0.771
	0.012 mg 群	51.53±8.87 (32)	53.27±8.07 (32)	1.73±7.92 (32)	-2.24 [-6.04, 1.56]	0.318
心の健康 (MH)	プラセボ群	46.37±8.63 (30)	49.72±8.53 (31)	3.20±7.66 (30)	-	-
	0.006 mg 群	49.45±11.51 (31)	50.97±8.47 (30)	1.87±6.63 (30)	-1.33 [-5.04, 2.37]	0.345
	0.012 mg 群	50.77±7.41 (32)	51.76±10.15 (32)	0.99±8.54 (32)	-2.21 [-6.34, 1.92]	0.276

平均値±標準偏差 (例数)

* Wilcoxon 順位和検定

有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) は、プラセボ群で 93.5 % (29/31 例) 137 件、0.006 mg 群で 93.5 % (29/31 例) 124 件、0.012 mg 群で 96.9 % (31/32 例) 155 件認められた。臨床検査値の異常変動は、プラセボ群で 22.6 % (7/31 例) 24 件、0.006 mg 群で 29.0 % (9/31 例) 26 件、0.012 mg 群で 18.8 % (6/32 例) 22 件認められたが、臨床検査値の異常変動による中止例は認められなかった。いずれかの群で 5 % (2 例) 以上に認められた有害事象は、表 4 のとおりであった。

表4 いずれかの群で5%(2例)以上に認められた有害事象(安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (31例)	0.006 mg 群 (31例)	0.012 mg 群 (32例)
全有害事象	29 (137) 93.5	29 (124) 93.5	31 (155) 96.9
鼻咽頭炎	11 (16) 35.5	10 (19) 32.3	14 (21) 43.8
頭痛	6 (6) 19.4	4 (4) 12.9	4 (7) 12.5
上気道の炎症	5 (7) 16.1	6 (10) 19.4	4 (6) 12.5
咳嗽	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0	4 (5) 12.5
関節痛	1 (1) 3.2	3 (3) 9.7	4 (4) 12.5
接触性皮膚炎	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0	4 (4) 12.5
下痢	4 (8) 12.9	4 (6) 12.9	3 (4) 9.4
悪心	0 (0) 0.0	1 (1) 3.2	3 (4) 9.4
好酸球数増加	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0	3 (3) 9.4
浮動性めまい	1 (3) 3.2	2 (2) 6.5	3 (3) 9.4
咽頭炎	4 (4) 12.9	1 (3) 3.2	2 (5) 6.3
胃腸炎	4 (4) 12.9	1 (1) 3.2	2 (3) 6.3
ALT 増加	4 (4) 12.9	4 (4) 12.9	2 (2) 6.3
AST 増加	5 (5) 16.1	4 (4) 12.9	2 (2) 6.3
咽喉頭疼痛	1 (1) 3.2	0 (0) 0.0	2 (2) 6.3
湿疹	3 (3) 9.7	2 (2) 6.5	2 (2) 6.3
蕁麻疹	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0	2 (2) 6.3
疲労	2 (2) 6.5	0 (0) 0.0	1 (2) 3.1
注射部位出血	4 (5) 12.9	1 (1) 3.2	1 (1) 3.1
急性気管支炎	2 (2) 6.5	0 (0) 0.0	1 (1) 3.1
インフルエンザ	3 (4) 9.7	3 (3) 9.7	1 (1) 3.1
咽喉頭炎	2 (2) 6.5	0 (0) 0.0	1 (1) 3.1
白血球数増加	2 (2) 6.5	3 (3) 9.7	1 (1) 3.1
尿潜血陽性	1 (1) 3.2	2 (2) 6.5	1 (1) 3.1
背部痛	2 (2) 6.5	3 (3) 9.7	1 (1) 3.1
腹痛	2 (4) 6.5	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0
便秘	2 (2) 6.5	2 (2) 6.5	0 (0) 0.0
注射部位疼痛	2 (3) 6.5	1 (1) 3.2	0 (0) 0.0
発熱	1 (1) 3.2	2 (3) 6.5	0 (0) 0.0
関節捻挫	2 (2) 6.5	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0
γ-GTP 増加	3 (3) 9.7	3 (3) 9.7	0 (0) 0.0

発現例数 (発現件数) 発現率%

重篤な有害事象は、プラセボ群で2例6件(インフルエンザ2件・上気道感染・急性気管支炎・咽頭炎、抗利尿ホルモン不適合分泌) 0.012 mg 群で1例1件(急性腎不全)認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。0.012 mg 群の1例(急性腎不全)は休薬を要したが、プラセボ群の2例では治験薬は継続して投与され、いずれも治験期間内に回復が確認された。死亡例及び有害事象による中止例は認められなかった。

本剤との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)は、プラセボ群で35.5%(11/31例)24件、0.006 mg 群で35.5%(11/31例)20件、0.012 mg 群で34.4%(11/32例)54件認められた。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、プラセボ群で3例7件(AST増加・ALT増加、AST増加・ALT増加・血中トリグリセリド増加、AST増加・γ-GTP増加) 0.006 mg 群で5例11件(AST増加・ALT増加・γ-GTP増加2例、血中コレステロール増加・LDL-コレステロール増加、リンパ球数増加・好中球数減少、尿潜血陽性) 0.012 mg 群で3例7件(AST増加・ALT増加・好酸球増加、LDL-コレステロール増加・好酸球増加、遊離T₄減少・好酸球増加)認められた。いずれかの群で5%(2例)以上に認められた副作用は、表5のとおりであった。

表5 いずれかの群で5% (2例)以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (31例)	0.006 mg 群 (31例)	0.012 mg 群 (32例)
全副作用	11 (24) 35.5	11 (20) 35.5	11 (54) 34.4
浮腫	0 (0) 0.0	1 (1) 3.2	3 (3) 9.4
好酸球数増加	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0	3 (3) 9.4
関節痛	0 (0) 0.0	1 (1) 3.2	2 (2) 6.3
注射部位出血	4 (5) 12.9	0 (0) 0.0	1 (1) 3.1
ALT 増加	2 (2) 6.5	2 (2) 6.5	1 (1) 3.1
AST 増加	3 (3) 9.7	2 (2) 6.5	1 (1) 3.1
注射部位疼痛	2 (3) 6.5	1 (1) 3.2	0 (0) 0.0
γ-GTP 増加	1 (1) 3.2	2 (2) 6.5	0 (0) 0.0

発現例数 (発現件数) 発現率%

以上より申請者は、初期用量として 0.003 mg/kg/日を 4 週間、その後 0.006 mg/kg/日を 8 週間投与後 0.012 mg/kg/日を維持用量としたときの本剤の有効性が示され、安全性に特に問題はないと判断した旨を説明している。

(2) 長期投与試験 (5.3.5.2-1 : JR-401A-202 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

JR-401A-201 試験に参加した重症 AGHD 患者⁶を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、投与開始 8 週間は本剤 0.003 mg/kg/日、その後 40 週間は 0.012 mg/kg/日を上限として、血中 IGF- 濃度が同性・同年齢の基準範囲内 (-1.96SD ~ +1.96SD)⁷となるよう適宜増減とされ、通算で 48 週間 1 日 1 回就寝前に皮下投与とされた。なお、1 回の増量は原則として 2 倍量まで、最大投与量は 1.0 mg/日とされ、同一の副作用が継続し改善が認められなかった場合には、治験責任 (分担) 医師の判断により適宜減量とされた。

総投与症例数 94 例 (JR-401A-201 試験での本剤投与群 (GH/GH 群) 63 例、JR-401A-201 試験でのプラセボ投与群 (P/GH 群) 31 例) 全例が安全性解析対象とされ、6 例 (本試験における投与 24 週以降のデータ欠測) を除いた 88 例 (GH/GH 群 59 例、P/GH 群 29 例) が FAS とされ、有効性解析対象とされた。

有効性評価項目について、本試験開始時から投与 48 週後の変化量⁸は表 6 のとおりであった。

⁶ 治験担当医師により安全性上長期試験への継続参加が可能と判断され、JR-401A-201 試験で少なくとも 12 週間以上治験薬の投与が行われ、投与 12 週以降の DEXA 法による躯幹部体脂肪のデータが存在している者

⁷ 島津ら, ホルモンと臨床, 1996;44:1129-1138

⁸ 投与 48 週後の欠側値は、24 週間以上本剤の投与が行われ、かつ利用可能な投与 24 週以降のデータがあれば、投与 48 週後に最も近い来院日のデータで代替

表 6 有効性評価項目の変化量

有効性評価項目	投与群	本試験開始時	投与 48 週後	変化量	95 %信頼区間	p 値*
躯幹部体脂肪率 (%)	GH/GH 群	29.68±8.30 (58)**	29.94±8.37 (51)	0.35±3.02 (59)**	[-0.44, 1.13]	0.380
	P/GH 群	32.81±10.20 (29)	28.25±11.05 (27)	-4.01±3.21 (29)	[-5.24, -2.79]	<0.001
躯幹部体脂肪量 (kg)	GH/GH 群	8.78±3.32 (58)**	8.94±3.50 (51)	0.30±1.14 (59)**	[-0.00, 0.59]	0.052
	P/GH 群	9.72±3.57 (29)	8.26±3.55 (27)	-1.28±1.26 (29)	[-1.76, -0.80]	<0.001
除脂肪体重率 (%)	GH/GH 群	69.66±8.09 (58)	69.48±8.20 (50)	-0.40±2.76 (58)	[-1.12, 0.33]	0.277
	P/GH 群	67.04±10.21 (29)	70.90±10.71 (27)	3.22±2.52 (29)	[2.27, 4.18]	<0.001
除脂肪体重量 (kg)	GH/GH 群	39.57±9.51 (58)	39.37±8.82 (50)	0.04±1.64 (58)	[-0.39, 0.48]	0.838
	P/GH 群	38.77±10.85 (29)	40.52±11.19 (27)	1.47±1.75 (29)	[0.80, 2.13]	<0.001
全身体脂肪率 (%)	GH/GH 群	30.34±8.09 (58)	30.52±8.20 (50)	0.40±2.76 (58)	[-0.33, 1.12]	0.277
	P/GH 群	32.96±10.21 (29)	29.10±10.71 (27)	-3.22±2.52 (29)	[-4.18, -2.27]	<0.001
全身体脂肪量 (kg)	GH/GH 群	17.33±6.09 (58)	17.49±6.22 (50)	0.47±2.10 (58)	[-0.08, 1.02]	0.093
	P/GH 群	18.84±6.80 (29)	16.43±6.47 (27)	-1.98±2.08 (29)	[-2.77, -1.19]	<0.001
IGF-SD スコア	GH/GH 群	-0.10±2.17 (58)**	-0.19±1.16 (53)	-0.22±1.87 (59)**	[-0.71, 0.27]	0.365
	P/GH 群	-2.85±1.60 (29)	0.25±1.24 (29)	3.10±1.89 (29)	[2.38, 3.82]	<0.001
IGFBP-3 SD スコア	GH/GH 群	0.50±2.10 (58)**	-0.06±1.72 (53)	-0.42±2.18 (59)**	[-0.99, 0.15]	0.142
	P/GH 群	-1.90±2.51 (29)	-0.03±1.58 (29)	1.87±2.33 (29)	[0.98, 2.75]	<0.001
総コレステロール (mg/dL)	GH/GH 群	194.6±28.5 (58)**	194.6±30.9 (53)	0.9±27.1 (59)**	[-6.1, 8.0]	0.789
	P/GH 群	211.1±38.0 (29)	200.1±32.9 (29)	-11.0±29.5 (29)	[-22.2, 0.2]	0.055
HDL-コレステロール (mg/dL)	GH/GH 群	58.2±14.6 (58)**	58.3±14.6 (53)	0.3±8.5 (59)**	[-1.9, 2.5]	0.773
	P/GH 群	59.1±15.2 (29)	60.6±14.8 (29)	1.5±9.0 (29)	[-1.9, 4.9]	0.382
LDL-コレステロール (mg/dL)	GH/GH 群	117.9±26.8 (58)**	116.5±28.2 (53)	-0.3±22.6 (59)**	[-6.2, 5.6]	0.913
	P/GH 群	130.8±33.5 (29)	120.4±28.9 (29)	-10.3±27.9 (29)	[-21.0, 0.3]	0.056
中性脂肪 (mg/dL)	GH/GH 群	129.9±70.8 (58)**	143.1±99.9 (53)	13.8±104.5 (59)**	[-13.4, 41.0]	0.315
	P/GH 群	130.7±79.6 (29)	137.9±84.1 (29)	7.3±78.7 (29)	[-22.7, 37.2]	0.623

平均値±標準偏差 (例数)

* 対応のある t 検定: 本試験開始時と投与 48 週後の前後比較

** 59 例のうち 1 例は本試験開始時 (JR-401A-201 試験の投与 24 週後) のデータが欠測したため、変化量は JR-401A-201 試験の中止時のデータを用いて算出している

QOL について、SF-36 を用いた評価での NBS における下位尺度の変化量は、表 7 に示すとおりであり、いずれも有意差は認められなかった。

表 7 SF-36 の NBS における下位尺度の変化量

下位尺度	投与群	本試験開始時	投与 48 週後	変化量	[95 %信頼区間]	p 値*
身体機能 (PF)	GH/GH 群	53.32±6.62 (58)**	53.67±6.83 (53)	0.59±4.87 (59)**	[-0.68, 1.86]	0.839
	P/GH 群	52.94±5.46 (29)	54.04±5.82 (29)	1.10±4.73 (29)	[-0.70, 2.90]	0.258
日常役割機能(身体) RP)	GH/GH 群	52.62±6.79 (58)**	50.88±8.42 (53)	-1.32±8.16 (59)**	[-3.45, 0.80]	0.276
	P/GH 群	50.34±8.07 (29)	50.81±7.30 (29)	0.47±4.78 (29)	[-1.35, 2.29]	0.741
身体の痛み (BP)	GH/GH 群	52.19±9.80 (58)**	50.66±11.05 (53)	-0.84±11.85 (59)**	[-3.93, 2.25]	0.929
	P/GH 群	53.18±9.36 (29)	50.92±9.15 (29)	-2.26±11.17 (29)	[-6.51, 1.99]	0.371
社会生活機能 (SF)	GH/GH 群	52.11±9.00 (58)**	51.88±8.88 (53)	0.67±9.44 (59)**	[-1.79, 3.13]	0.742
	P/GH 群	51.88±8.13 (29)	52.55±6.61 (29)	0.68±7.32 (29)	[-2.11, 3.46]	0.627
全体的健康感 (GH)	GH/GH 群	48.33±9.99 (58)**	47.60±9.91 (53)	-0.75±7.22 (59)**	[-2.63, 1.13]	0.516
	P/GH 群	49.08±7.80 (29)	49.49±7.97 (29)	0.41±6.14 (29)	[-1.92, 2.74]	0.917
活力 (VT)	GH/GH 群	50.02±10.05 (58)**	49.17±9.96 (53)	-0.70±7.46 (59)**	[-2.64, 1.25]	0.795
	P/GH 群	49.42±10.43 (29)	50.31±9.00 (29)	0.89±9.30 (29)	[-2.65, 4.43]	0.457
日常役割機能(精神) RE)	GH/GH 群	52.85±7.00 (58)**	52.26±7.76 (53)	-0.50±6.33 (59)**	[-2.15, 1.15]	0.585
	P/GH 群	50.87±8.76 (29)	50.00±8.01 (29)	-0.88±7.41 (29)	[-3.69, 1.94]	0.533
心の健康 (MH)	GH/GH 群	51.86±9.01 (58)**	53.72±7.48 (53)	1.40±6.52 (59)**	[-0.30, 3.10]	0.105
	P/GH 群	49.30±8.31 (29)	50.86±7.78 (29)	1.56±7.57 (29)	[-1.32, 4.43]	0.223

平均値±標準偏差 (例数)

* 1 標本 Wilcoxon 検定 : 本試験開始時と投与 48 週後の前後比較

** 59 例のうち 1 例は本試験開始時 (JR-401A-201 試験の投与 24 週後) のデータが欠測したため、変化量は JR-401A-201 試験の中止時のデータを用いて算出している

有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) は、GH/GH 群で 98.4 % (62/63 例) 491 件、P/GH 群で 93.5 % (29/31 例) 245 件認められた。いずれかの群で 5 %以上に認められた有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 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)

	GH/GH 群 (63 例)	P/GH 群 (31 例)	合計 (94 例)
全有害事象	62 (491) 98.4	29 (245) 93.5	91 (736) 96.8
鼻咽頭炎	39 (99) 61.9	17 (27) 54.8	56 (126) 59.6
上気道の炎症	13 (21) 20.6	5 (19) 16.1	18 (40) 19.1
胃腸炎	10 (13) 15.9	6 (8) 19.4	16 (21) 17.0
関節痛	10 (11) 15.9	8 (8) 25.8	18 (19) 19.1
頭痛	9 (20) 14.3	2 (2) 6.5	11 (22) 11.7
ALT 増加	7 (7) 11.1	5 (5) 16.1	12 (12) 12.8
背部痛	7 (7) 11.1	5 (5) 16.1	12 (12) 12.8
悪心	6 (6) 9.5	2 (4) 6.5	8 (10) 8.5
齲歯	6 (6) 9.5	1 (1) 3.2	7 (7) 7.4
AST 増加	6 (6) 9.5	4 (4) 12.9	10 (10) 10.6
注射部位出血	5 (6) 7.9	0 (0) 0.0	5 (6) 5.3
発熱	5 (5) 7.9	0 (0) 0.0	5 (5) 5.3
血中トリグリセリド増加	5 (5) 7.9	1 (1) 3.2	6 (6) 6.4
尿潜血陽性	5 (5) 7.9	1 (1) 3.2	6 (6) 6.4
湿疹	5 (5) 7.9	1 (1) 3.2	6 (6) 6.4
倦怠感	4 (8) 6.3	1 (1) 3.2	5 (9) 5.3
そう痒症	4 (8) 6.3	0 (0) 0.0	4 (8) 4.3
筋痛	4 (7) 6.3	2 (4) 6.5	6 (11) 6.4
急性気管支炎	4 (5) 6.3	1 (1) 3.2	5 (6) 5.3
咽頭炎	4 (5) 6.3	3 (4) 9.7	7 (9) 7.4
インフルエンザ	4 (4) 6.3	0 (0) 0.0	4 (4) 4.3
C-反応性蛋白増加	4 (4) 6.3	3 (3) 9.7	7 (7) 7.4
好酸球数増加	4 (4) 6.3	3 (3) 9.7	7 (7) 7.4
白血球数増加	4 (4) 6.3	2 (3) 6.5	6 (7) 6.4
上腹部痛	3 (4) 4.8	2 (3) 6.5	5 (7) 5.3
筋骨格硬直	3 (4) 4.8	2 (2) 6.5	5 (6) 5.3
創傷	3 (3) 4.8	2 (2) 6.5	5 (5) 5.3
尿中蛋白陽性	3 (3) 4.8	3 (3) 9.7	6 (6) 6.4
接触性皮膚炎	3 (3) 4.8	2 (2) 6.5	5 (5) 5.3
下痢	2 (8) 3.2	5 (19) 16.1	7 (27) 7.4
口内炎	2 (3) 3.2	3 (3) 9.7	5 (6) 5.3
気管支炎	2 (3) 3.2	2 (2) 6.5	4 (5) 4.3
胃炎	2 (2) 3.2	2 (2) 6.5	4 (4) 4.3
挫傷	2 (2) 3.2	3 (3) 9.7	5 (5) 5.3
咽喉頭疼痛	2 (2) 3.2	2 (6) 6.5	4 (8) 4.3
アレルギー性結膜炎	1 (1) 1.6	2 (2) 6.5	3 (3) 3.2
腸炎	1 (1) 1.6	2 (2) 6.5	3 (3) 3.2
嘔吐	1 (1) 1.6	2 (2) 6.5	3 (3) 3.2
遊離 T ₄ 減少	1 (1) 1.6	2 (2) 6.5	3 (3) 3.2
血中 ALP 増加	1 (1) 1.6	2 (2) 6.5	3 (3) 3.2
浮動性めまい	1 (1) 1.6	3 (3) 9.7	4 (4) 4.3
腹痛	0 (0) 0.0	3 (3) 9.7	3 (3) 3.2
便秘	0 (0) 0.0	2 (3) 6.5	2 (3) 2.1
副鼻腔炎	0 (0) 0.0	2 (2) 6.5	2 (2) 2.1

発現例数 (発現件数) 発現率%

重篤な有害事象は、9 例 11 件 (胃腸炎、咽頭炎各 2 件、喘息、損傷、再発下垂体腫瘍、歯髄炎、急性気管支炎、新生物進行、横断性脊髄炎) 認められ、そのうち 3 例 3 件 (再発下垂体腫瘍、新生物進行⁹、横断性脊髄炎) は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は 5 例 6 件 (損傷、うつ病、再発下垂体腫瘍、関節痛・倦怠感、横断性脊髄炎) 認められ、そのうち再発下垂体腫瘍、

⁹ 本試験終了時の MRI で確認され、本剤投与は既に終了していた

関節痛・倦怠感及び横断性脊髄炎は副作用とされたが、いずれも軽快又は回復した。死亡例は認められなかった。

副作用は、GH/GH 群で 52.4 % (33/63 例) 104 件、P/GH 群で 45.2 % (14/31 例) 53 件認められ、いずれかの群で 5 % 以上に認められた副作用は、表 9 のとおりであった。

表 9 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)

	GH/GH 群 (63 例)	P/GH 群 (31 例)	合計 (94 例)
全副作用	33 (104) 52.4	14 (53) 45.2	47 (157) 50.0
関節痛	5 (6) 7.9	4 (4) 12.9	9 (10) 9.6
血中トリグリセリド増加	4 (4) 6.3	1 (1) 3.2	5 (5) 5.3
ALT 増加	3 (3) 4.8	3 (3) 9.7	6 (6) 6.4
AST 増加	2 (2) 3.2	3 (3) 9.7	5 (5) 5.3
浮動性めまい	0 (0) 0.0	2 (2) 6.5	2 (2) 2.1

発現例数 (発現件数) 発現率%

以上より申請者は、本剤の 48 週間投与では安全性に特に問題がなく、また、有効性については JR-401A-201 試験でのプラセボ群 (P/GH 群) では本剤投与による効果が示され、本剤が継続投与された群 (GH/GH 群) においても効果の維持が確認されたと考える旨を説明している。なお、現在、JR-401A-202 試験の継続投与試験 (JR-401A-203 試験) が実施中であり、最終報告書がまとめ次第提出するとともに、臨床現場に必要な情報を提供する等の対応を行う旨を申請者は説明している。

< 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

機構は、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に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。AGHD では GH のタンパク質同化作用、脂肪分解作用、骨代謝促進作用、抗ナトリウム利尿作用等の多様な代謝作用が失われることにより、内臓脂肪の蓄積、筋肉量の減少、脂質代謝異常、骨塩量の低下、QOL の低下など多様な臨床像を呈する疾患である。下垂体機能低下症患者に関する本邦での調査¹⁰では、患者 145 例のうち GH 欠損群 (35 例) で狭心症・脂質異常症・肝障害の合併率が GH 非欠損群 (110 例) に比べて有意に高く、また動脈硬化の危険因子とされる高血圧・糖尿病・脂質異常症の合併について、GH 欠損群でこれらのうち 2 疾患が合併している割合は脂質異常症かつ糖尿病が 8 %、脂質異常症かつ高血圧が 11.8 % と、GH 非欠損群でのそれらの合併率 (いずれも 2.9 %) と比較すると高値であったことから、心血管系疾患の危険性が高いことが示唆される旨が記載されている。また海外での疫学調査では、下垂体機能低下症患者の心筋梗塞、心不全、脳血管障害等の血管障害による死亡が健康成人と比較して約 2 倍高かったとの報告がある (Rosén T *et al.*, *Lancet*, 1990;336:285-288)。AGHD に対する本剤の投与により、既存の GH 製剤と同様にホルモン補充療法として GH を補充し正常な内分泌環境

¹⁰ 入江ら、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

に近づけることで臨床症状を改善し、また長期的には体組成の改善や脂質関連マーカーの改善等により死亡率を低下させることが可能と考えられる。

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、Growth Hormone Research Society 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」)に加え、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治療の手引き(平成17年度改訂)」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、また、臨床試験によって体組成の改善が示唆されたことから、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対象については、既承認類薬(GH 製剤)であるヒューマトロー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・合併がない患者は適用対象とされていないことから、問題はないと判断した。

(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、AGHD 治療における真のエンドポイント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。AGHD 治療における真のエンドポイントは、心血管系疾患による死亡率の低下と考える。AGHD 患者では GH による脂肪分解作用が失われることにより、内臓脂肪の蓄積やウエスト/ヒップ比の増大が認められ、内臓脂肪型肥満を呈する(*Carroll PV et al., J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:382-395)。一般に内臓脂肪の蓄積は、動脈硬化の危険因子である脂質異常症、インスリン抵抗性増大による耐糖能異常をきたし、心血管系疾患の発症リスクを上昇させるとされており(*Nakamura T et al., Atherosclerosis*, 1994;107:239-246, *Wajchenberg BL, Endocr Rev*, 2000;21:697-738) AGHD 患者における心血管系疾患の発症リスクの上昇についても、内臓脂肪の蓄積がその一因と考えられる。AGHD 患者に対する GH 治療により体脂肪が減少するが、その減少効果は皮下脂肪よりも内臓脂肪において高いとされていることから(*Bengtsson BA et al., J Clin Endocrinol Metab*, 1993;76:309-317) GH 治療は心血管系疾患の発症リスクの低減に寄与すると考えられる。

機構は、実際の内臓脂肪量と臨床試験で測定された DEXA 法による躯幹部体脂肪量との関係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。内臓脂肪量の正確な評価としては CT による測定が望ましいが、放射線被曝量の問題で頻回の測定は難しいことから、臨床試験では被曝量が少なく測定誤

差の少ないDEXA法を選択した。DEXA法による躯幹部体脂肪測定では皮下脂肪と内臓脂肪が区別できないことが問題点であるが、AGHD患者は内臓脂肪型肥満を呈すること（Carroll PV *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:382-395）、GH治療による体脂肪の減少は内臓脂肪でより顕著であることなどから、DEXA法による躯幹部体脂肪量の変動は主に内臓脂肪量の変動を反映していると考えられる。

機構は、心血管系疾患の発症リスクとJR-401A-201試験における有効性の主要評価項目（躯幹部体脂肪率の変化量）との関係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。心血管系疾患の発症リスクと躯幹部体脂肪量との関係については、DEXA法による躯幹部体脂肪と高血圧・脂質代謝異常・糖尿病の罹患リスクが相関を示すとの報告（Ito H *et al.*, *Int J Obes(Lond)*, 2003;27:232-237）や、躯幹部体脂肪は閉経後の女性においてインスリン抵抗性の予測因子であるとの報告（Van Pelt RE *et al.*, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002;282:E1023-E1028）などがある。躯幹部体脂肪量と心血管系疾患の発症リスク上昇についての日本人一般成人を対象とした調査では、躯幹部体脂肪量の平均値（男性7.5 kg、女性7.7 kg）及び心血管系リスクに関連する高血圧、脂質代謝異常、糖尿病のリスクに関するカットオフ値（男性8 kg、女性9 kg）が示されている（Ito H *et al.*, *Int J Obes(Lond)*, 2003;27:232-237）。実際にJR-401A-201試験で測定されたAGHD患者の投与開始時の躯幹部体脂肪量（平均値±標準偏差、以下同様）は男性9.23±3.35 kg、女性10.34±3.23 kgと、日本人一般成人での平均値及びカットオフ値に比べて高く、AGHD患者での心血管系疾患の高い発症リスクを示唆していると考えられる。本剤の投与24週後には躯幹部体脂肪量はプラセボ群では男性9.06±3.76 kg、女性10.93±3.17 kgに対し、0.012 mg群では男性8.57±2.70 kg、女性8.61±3.42 kgといずれもプラセボ群よりも低下した。なお、個々の患者については投与開始時にカットオフ値を超えていた被験者（プラセボ群18/31例、0.012 mg群21/32例）のうち、投与24週後にカットオフ値を下回った患者はプラセボ群では1/18例のみであったのに対し、0.012 mg群では4/21例であった。以上より、GH治療による躯幹部体脂肪量の減少は内臓脂肪の減少を反映しており、心血管系疾患の発症リスクを低減し死亡率の低下に寄与することを示唆していると考えられる。なお、躯幹部体脂肪量は個人差が大きいことから、JR-401A-201試験では、躯幹部体脂肪量ではなく躯幹部体脂肪率の変化量を主要評価項目とすることが妥当と考えた。

2) 脂質代謝について

機構は、JR-401A-201試験及びJR-401A-202試験において副次評価項目とされた脂質関連マーカーは必ずしも改善傾向が示されていないことから、GH補充療法による脂質代謝改善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。GHはLDLレセプターの発現増強作用を有しており、AGHDでは肝臓のLDLレセプター数は減少していることが報告されている（Carroll PV *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:382-395）。GH投与により肝臓のLDLレセプター数は増加し、血中LDL-コレステロールの肝臓への取り込みが促進され、血中LDL-コレステロール、総コレステロールは

減少する (Twickler TB *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88:2479-2488)。中性脂肪に関しては、正確な作用機序は不明であるが、GH の持つ脂肪分解作用により脂肪組織から血中に放出された遊離脂肪酸が肝臓に取り込まれ、中性脂肪が合成されることにより VLDL 産生が増加することが示唆されている (Christ ER *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:307-316)。このように、心血管系疾患発症の危険因子としての脂質代謝異常に対して GH 補充療法が長期に亘って改善させるのか否か不明であるが、JR-401A-201 試験及び JR-401A-202 試験において通算して本剤が 72 週間投与された後に投与開始前より総コレステロール及び LDL-コレステロールの有意な減少が認められたことから、長期的には心血管系疾患の発症リスクが低減する可能性が示唆されたと考える。

機構は、以下のように考える。JR-401A-201 試験により認められた躯幹部体脂肪量の減少は、内臓脂肪量の減少を反映しているとの申請者の考えは理解でき、GH 治療による体組成の改善効果は示唆されていると考える。しかしながら、心血管系疾患発症の危険因子である脂質関連マーカーについては、JR-401A-201 試験では総コレステロールと LDL-コレステロールの改善傾向が示されたものの、内臓脂肪蓄積と関連があるとされる中性脂肪と HDL-コレステロールについては改善傾向が示されておらず、AGHD に対する GH 補充療法の長期有効性には未だ不明な点が多いものとする。また、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、それらの臨床試験成績からは、躯幹部体脂肪率の低下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ため、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検討されることが望ましいと考える。

3) QOL について

機構は、JR-401A-201 試験及び JR-401A-202 試験において、QOL の改善傾向が示されなかった理由を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、QOL の改善傾向が示されなかった理由として、QOL の評価はプラセボ効果の影響を受けやすいこと、JR-401A-201 試験及び JR-401A-202 試験では QOL 評価を行うための十分な症例数が確保されていなかった可能性があること、両試験で QOL 評価に用いた SF-36 は一般的な健康状態に関する QOL 調査票であり、AGHD の臨床症状等を考慮して作成されたものではないこと等が考えられると回答した。また、申請者は、日本人成人下垂体機能低下症患者を対象として最近開発された QOL 尺度 (Japanese adult hypopituitarism questionnaire、以下、「JAHQ」) を用いた少数例の検討においては GH 補充療法の QOL に対する効果が示唆されており (置村ら、成長科学協会 研究年報, 2007;13-19) 今後 JAHQ を用いた検討を行う必要があると考える旨を述べた。

機構は、以下のように考える。前述のとおり本剤による体組成の改善効果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と考えられ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と考える。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と考える。AGHDにおけるQOLの評価方法は未だ確立されておらず、最近開発されたJAHQがQOL評価に有用となる可能性があることから、製造販売後にJAHQを用いてQOL評価を行うことは適切であると見え、回答を了承した。

(3) 投与中止基準について

機構は、本剤の投与中止等の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。既承認薬と同様にコンセンサスガイドラインにおいて推奨されている用法・用量に従い投与を開始し、定期的に血清IGF-1濃度を測定して用量を調節する必要があると考える。なお、投与中に副作用として浮腫、関節痛、血糖値上昇、HbA_{1c}上昇が認められた場合は、投与量の減量・休薬あるいは投与中止を考慮することが望ましいと考える。ただし、GHに対する感受性は患者によって異なることから、減量・休薬・投与中止については、患者ごとに副作用の発現状況やIGF-1SDスコア等をもとに総合的に医師が検討する必要があり、明確な判断基準を示すことは困難である。

そのため、前述の内容については、添付文書のみならず、医療従事者向けの「添付文書改訂のお知らせ」や「使用上の注意の解説」などの文書を作成し、減量、休薬、投与中止の判断の根拠となるIGF-1基準値や、浮腫・関節痛などの副作用の発現等について情報提供を行い、適切に減量、休薬、投与中止が行われるようにしたいと考えている。また、患者向け医薬品ガイドにおいても、浮腫、関節痛等の減量、休薬、投与中止を検討する必要がある副作用が発現した際には、医師に相談をするよう注意喚起を行う予定である。

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、高齢者への本剤の投与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。本申請に係る臨床試験においては、安全性を考慮し65歳以上の高齢者を投与対象より除外した。しかし、GHは一生涯分泌されることが知られており、AGHD患者に対するGH補充療法は生涯必要であると考えられるため、高齢者も本剤の適用対象と成り得る。高齢者におけるGHの反応性については、65歳以上を対象とした報告ではIGF-1SDスコアを正常化させるのに必要なGH投与量は若年層に比較して少なかったとの報告がある(Toogood AA & Shalet SM, *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:131-136)。また、GH補充療法において、副作用の発現によって投与量の減量が必要となった患者の年齢は、副作用が発現しなかった患者の年齢より有意に高いとの報告がある(Holmes SJ & Shalet SM, *Clin Endocrinology*, 1995;43:143-149)。これらの結果は、加齢と共にGHの分泌量は低下し(高橋ら, *臨床と研究*, 2003;80:83-85)、補充が必要とされるGH量は若年者に比べて少なくなる可能性を示唆するものである。高齢者に対する本剤投与にあたっては、コンセンサスガイドライン等の推奨に基づき、低用量から投与を開始し、血清IGF-1濃度が基準値を超えないよう投与量の減量や投与中止を考慮の上、用量調節を行うことが望ましい。以上について、上記と同様に、添付文書のみならず、その他の資料も用いて注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。減量、休薬、投与中止の際は、臨床症状や定期的に測定する血清 IGF- 濃度に基づいて判断されること、それらの判断について一律の基準を設けず患者ごとに内分泌専門医が判断すべきであることについては、既承認類薬の添付文書に同様の記載がなされていることを考えると、問題はないと考える。また、GH 補充療法により血清 IGF- 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、本剤投与による症状の改善が認められなくなり、血清 IGF- 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、本剤の添付文書においても既承認類薬と同様に注意喚起することとされており、問題はないと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、既承認類薬の投与量が 1 週間あたりの投与量で規定されていること、本剤の既承認効能についても 1 週間あたりの投与量で規定されていることを踏まえ、用法・用量を 1 週間あたりの投与量で記載することを検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本申請における本剤の用法・用量を以下のとおり 1 週間あたりの投与量に変更すると回答した。

(変更後)

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-（IGF-）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。

機構は、回答を了承した。

(5) 安全性について

1) 脳腫瘍について

本剤の臨床試験において、脳腫瘍を既往として持つ被験者は 55 例（58.5%）で、JR-401A-201 試験では、基礎疾患が腫瘍であった被験者はプラセボ群で 21 例、0.006 mg 群で 18 例、0.012 mg 群で 16 例であったが腫瘍の増悪・再発は認められず、JR-401A-202 試験では、GH/GH 群で 1 例（再発下垂体腫瘍）、試験終了時に P/GH 群で 1 例（新生物進行）認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されていない。

機構は、基礎疾患が脳腫瘍である患者における本剤投与時の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。現在までのところ GH 投与が脳腫瘍再発の危険性を高める

との報告は行われていないため、脳腫瘍を基礎疾患とする AGHD 患者に対する本剤の安全性に特段の問題はないと考えている。しかしながら、GH は細胞増殖作用を有することから、GH 投与が脳腫瘍の危険因子となる可能性は完全には否定されていない。したがって「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, 2007 年)に準じ、脳腫瘍を基礎疾患とした患者に対して本剤投与を行う場合には治療開始前に下垂体周辺の画像診断により脳腫瘍がないことを確認した上で GH 治療を開始すること、また、治療開始後も再発した場合にできるだけ早期に発見できるよう、定期的な観察を行うことが望ましいと考える。さらに、血中 IGF-1 濃度高値が一部の腫瘍発生の危険因子である可能性も指摘されており (Orme SM *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:2730-2734)、GH 治療に伴う血中 IGF-1 濃度高値と腫瘍発生又は増殖の関係も現時点では不明であること (Cohen P *et al.*, *Growth Horm IGF Res*, 2000;10:297-305) から、血中 IGF-1 濃度に基づく GH 投与量の調節が重要であると考え、用量調節の必要性和具体的な調節方法についても注意喚起を行う予定である。

機構は、脳腫瘍を含む腫瘍の発生又は増殖と血中 IGF-1 濃度との関係について現時点では明確な結論は得られておらず、今後も注意が必要であること、また本剤が AGHD 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。なお、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している申請者の対応は適切なものと判断した。

2) 既承認効能との比較

機構は、本剤の AGHD における安全性プロファイルと本剤の既承認効能である骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 (以下、「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 (以下、「ターナー症候群」) における安全性プロファイルに違い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。下垂体性小人症の臨床試験 (2 試験) 及びターナー症候群の臨床試験 (1 試験) 並びに使用成績調査 (下垂体性小人症: 19■■年■■月■■日~19■■年■■月■■日、ターナー症候群: 19■■年■■月■■日~20■■年■■月■■日) と JR-401A-201 試験及び JR-401A-202 試験 (94 例) に共通して認められ、JR-401A-201 試験及び JR-401A-202 試験での発現例数が 2 例以上であった副作用は、表 10 のとおりであった。

表 10 AGHD、下垂体性小人症及びターナー症候群で共通に認められた副作用

副作用名	AGHD (JR-401A-201 試験 及び JR-401A-202 試験) 94 例*	下垂体性小人症及び ターナー症候群 (臨床試験) 212 例**	下垂体性小人症及び ターナー症候群 (使用成績調査) 615 例**
ALT 増加	9 (9) 9.6	7 (7) 3.3	6 (6) 1.0
AST 増加	8 (8) 8.5	6 (6) 2.8	6 (6) 1.0
好酸球増加	6 (6) 6.4	5 (5) 2.4	2 (2) 0.3
血中トリグリセリド増加	5 (5) 5.3	4 (4) 1.9	1 (1) 0.2
尿潜血陽性	4 (4) 4.3	4 (4) 1.9	3 (3) 0.5
血中コレステロール増加	3 (4) 3.2	3 (3) 1.4	1 (1) 0.2
γ-GTP 増加	3 (3) 3.2	3 (3) 1.4	0 (0) 0.0
遊離 T ₄ 減少	3 (3) 3.2	1 (1) 0.5	0 (0) 0.0
倦怠感	2 (3) 2.1	1 (1) 0.5	0 (0) 0.0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (2) 2.1	0 (0) 0.0	1 (1) 0.2
白血球数増加	2 (2) 2.1	7 (7) 3.3	1 (1) 0.2
尿中蛋白陽性	2 (2) 2.1	2 (2) 0.9	6 (6) 1.0
四肢痛	2 (2) 2.1	0 (0) 0.0	1 (1) 0.2

発現例数 (発現件数) 発現率%

* JR-401A-201 試験及び JR-401A-202 試験の例数は、JR-401A-201 試験の安全性評価対象症例数

** 各試験又は調査の安全性評価対象症例数の合計

一方、JR-401A-201 試験及び JR-401A-202 試験での発現例数が 2 例以上で下垂体性小人症及びターナー症候群で認められなかった副作用は、表 11 のとおりであった。

表 11 AGHD にのみ認められた副作用
(JR-401A-201 試験及び JR-401A-202 試験)

副作用名	
関節痛	10 (13) 10.6
浮腫	7 (11) 7.4
注射部位出血	4 (4) 4.3
筋骨格硬直	3 (7) 3.2
筋痛	3 (6) 3.2
背部痛	3 (3) 3.2
浮動性めまい	3 (3) 3.2
耳鳴	2 (10) 2.1
全身性浮腫	2 (3) 2.1
低比重リボ蛋白増加	2 (3) 2.1
感覚減退	2 (3) 2.1
注射部位疼痛	2 (2) 2.1
C-反応性蛋白増加	2 (2) 2.1
リンパ球数増加	2 (2) 2.1
好中球数減少	2 (2) 2.1
関節腫脹	2 (2) 2.1

発現例数 (発現件数) 発現率%

表 11 のうち、発現率が 5 %以上であった副作用は「関節痛」及び「浮腫」で、これらは GH の体液貯留作用に基づくと考えられており (コンセンサスガイドライン) 既報告 (入江ら, 薬理と治療, 1997;25:223-235, Chihara K *et al.*, *Eur J Endocrinol*, 2004;151:343-350, Chihara K *et al.*, *Eur J Endocrinol*, 2005;153:57-65, Chihara K *et al.*, *Growth Horm IGF Res*, 2006;16:132-142) における発現率 (前記 4 論文の報告によれば、浮腫 12.1 % ~ 21.6 %、関節痛 13.5 % ~ 39.4 %) を下回っており、また、これらの副作用は、本剤の用量漸増及び血清 IGF- 濃度に基づく投与量調節によりコントロールが可能と考えられる。以上より、AGHD 患者における本剤の安全性プロファイルは、既承

認効能と比べて大きく異なるものではないと考えられる。

機構は、これらの試験又は調査は、安全性の情報収集等の実施方法が異なるものであり、厳密な比較は困難であるため参考情報として取り扱うことが適当と考えるが、提示されたそれらの比較結果をみる限り、副作用の発現率は AGHD において高い傾向にあることから、製造販売後において AGHD における安全性が検討されることを前提に回答を了承した。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査の計画骨子(案)を示した上で、定点全例調査方式により、観察期間を4年間、実施予定期間6年間とした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(JAHQ)により、それらの情報を収集する必要があると考える。

・ 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 及び 5.3.5.2)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。

・ 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 3 月 23 日

1. 申請品目

[販 売 名]	グロウジェクト注射用 1.33 mg*、同 8 mg*、グロウジェクト BC 注射用 8 mg*
[一 般 名]	ソマトロピン(遺伝子組換え)
[申 請 者]	日本ケミカルリサーチ株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 8 月 1 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の専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(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。実施予定の使用成績調査(定点全例調査方式により、観察期間を 4 年間、実施予定期間を 6 年間とした調査)において、体脂肪率、BMI、ウエスト/ヒップ比などの体組成関連項目については、心血管系疾患発症リスク上昇のカットオフ値も考慮の上、経時推移を評価し、脂質関連マーカー(総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド)及び血圧(収縮期血圧・拡張期血圧)については、経時推移と異常変動を評価する予定である。これらの情報を基に心血管系疾患に関連する有害事象の発現率と併せて心血管系疾患発症の予防効果について検討する予定である。また、QOL については「日本人成人下垂体機能低下症 QOL 尺度(JAHQ)」を使用し、総得点に加え、領域別(社会・心理関連、症状関連)に得点を算出し、経時的に評価する予定である。これらの他にも、血清 IGF-I 濃度、血糖値、HbA_{1c} 及び尿糖の測定を予定している。

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使用成績調査が実施され、当該調査結果がまとめ次第、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。

* 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」(平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号)に基づき、販売名をグロウジェクト注射用 1.33 mg、グロウジェクト注射用 8 mg、グロウジェクト BC 注射用 8 mg にそれぞれ変更するための代替新規申請がなされ、本申請中の平成 21 年 2 月 27 日に承認された。

(2) 適正使用確保のための方策について

機構は、医療機関及び患者向けの説明資材等で、本剤の適正使用を確保するための情報提供を行い、注意喚起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。医療機関には、「添付文書改訂のお知らせ文書」及び「新医薬品の「使用上の注意」の解説」を用いて情報提供を行う予定である。「新医薬品の「使用上の注意」の解説」は、本剤の適用対象、血清 IGF- 濃度を指標とした個々の投与量の調節、本剤治療中の脳腫瘍の再発、浮腫、関節痛等の副作用の発現、高齢者への投与について、「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、血清 IGF- 濃度の年齢別男女別基準範囲、臨床試験成績を引用して説明したものである。患者には、「患者向医薬品ガイド」及び成人成長ホルモン分泌不全症の病因、病態、成長ホルモンによる治療（方法、効果、副作用）、医療費等を紹介する小冊子を用いて情報提供を行う予定である。

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、以下の通り誤記を訂正する。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。

- ・ 17 頁上から 4 行目 Reseach Research (下線部追記)
- ・ 17 頁下から 13 行目、18 頁上から 2 行目 Caroll Carroll (下線部追記)

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。再審査期間は、本剤と有効成分、効能・効果等が同一性を有すると認められる既承認医薬品の再審査期間に合致するよう平成 22 年 4 月 19 日まで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ターナー症候群における低身長
- ・ 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

(下線部追加)

【用法・用量】

- ・ 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg たん白質を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、

** 「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」及び「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」の用法・用量を既承認類薬（GH 製剤）の用法・用量と合わせるため、「たん白質」という文言を今回削除することとした。

あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。

- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg たん白質を 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。

- 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-（IGF-）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。

（点線部削除、実線部追加）