

## 審査報告書

平成 21 年 4 月 30 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 8 月 20 日
[剤型・含量]	①② 1 カートリッジ（1.5 mL）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 ③～⑤ 1 筒（1.5 mL）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]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 21 年 4 月 30 日

[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  
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 8 月 20 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) \*
- ・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】 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

\* 「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 2009 年 4 月に承認を取得している。

† 「成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)」承認時に「成長ホルモン注入器」から「医薬品ペン型注入器」に変更された。

0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器<sup>†</sup>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。

・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 0.23 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。なお、効果不十分な場合は 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

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。

・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 0.23 mg 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 0.47 mg 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 3 月 17 日

I. 申請品目

[販売名]	①ノルディトロピンS注5mg、②同10mg、③ノルディトロピン ノルディフレックス注5mg、④同10mg、⑤同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 8 月 20 日
[剤型・含量]	①② 1カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を5mg又は10mg含有する注射剤 ③～⑤ 1筒中にソマトロピン（遺伝子組換え）を5mg、10mg又は15mg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 ・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 ・ <u>骨端線閉鎖を伴わないSGA（small for gestational age）性低身長症</u> (下線部追加)
[申請時用法・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0.175mgを6～7回に分けて、専用の <u>医薬品ペン型注入器</u> 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0.35mgを6～7回に分けて、専用の <u>医薬品ペン型注入器</u> 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0.35mgを6～7回に分けて、専用の <u>医薬品ペン型注入器</u> を用いて皮下に注射する。 ・ <u>骨端線閉鎖を伴わないSGA（small for gestational age）性低身長症</u> <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</u>

伝子組換え)として0.23 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。反応が悪い場合は0.47 mgに増量することができる。

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。
- ・骨端線閉鎖を伴わないSGA（small for gestational age）性低身長症  
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0.23 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。  
反応が悪い場合は0.47 mgに増量することができる。

（二重線部変更、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

ノルディトロピン（本申請に係る「ノルディトロピンS注5mg」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。なお、「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」については、申請中である。

Small for gestational age（以下、「SGA」）は、在胎週数に対して出生時の身長及び体重が一定の基準未満の出生児を指し、その基準について2006年2月に日本を含む世界6地域の小児内分泌学会及びGrowth Hormone Research Society (GRS)の代表が参加したConsensus Meetingにて検討され、

2007年1月に公表されたManagement of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood (Clayton PE, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 804-10. 以下、「Consensus statement」) では、「出生時の身長及び/又は体重が標準値の-2 SD未満」と定義された。国内では、Consensus statementを参考にして、日本小児内分泌学会及び日本未熟児新生児学会が「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 2007; 111: 641-46. 以下、「国内ガイドライン」) を策定し、2007年4月に公表された。国内ガイドラインでは、SGA児は「出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、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」と定義された。また、国内ガイドラインでは、成長ホルモン(以下、「GH」) 治療の開始条件は、SGA性低身長症児のうちで、暦年齢が3歳以上、かつ成長率SDスコア<sup>1</sup>(以下、「SDS」) が0 SD未満、身長SDSが-2.5 SD未満の条件を満たす場合とされた。

SGAの原因は多様であり、母体の疾患や環境的要因、胎盤の機能低下、母体年齢や父母の身長、産科既往歴等の人口統計学的要因、遺伝子異常等胎児側の要因等、様々な理由により胎児の発育障害が起こるとされている。なお、SGA児は、1年間の全出生児の約5%であり、SGA児の85~90%が出生後2年までに標準身長(平均身長の前2 SD以上)に到達すると報告されている(Albertsson-Wikland K, et al., *Acta Paediatr Suppl*, 1994; 399: 64-70、Karlberg J and Albertsson-Wikland K. *Pediatric Research*, 1995; 38: 733-39)。その一方で、2歳までに標準身長に到達しなかった場合には、小児期を通じて低身長のまま経過することが知られており、これをSGA性低身長症と呼ぶ。低身長である成人では、標準身長の成人より教育、仕事、人間関係において困難を伴うことが多く、また、低身長が健康状態の悪さに関連している可能性も報告(Asao K, et al., *Diabetes Care*, 2006; 29: 1632-37, Magnusson PK, et al., *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 1373-75)されており、低身長であることは単なる外見上の違いだけではなく、社会的、精神的及び身体的な多岐にわたる問題を含んでいると考えられ、GH治療により成長障害のみならず、これらの問題が改善することも期待される。

申請者は、1999年よりSGA性低身長症児を対象として、国内前期第II相試験(外国臨床\* I/II/III試験)を開始したが、中間解析の結果、一部の症例において暦年齢と比較して骨年齢の進行が認められたため、1999年に当該試験を中止した。その後、最終身長到達まで本剤の投与が継続された海外臨床試験において、最終的に暦年齢に対して骨年齢が有意に進行することなく最終身長が改善されたこと、国内のSGA児を4年間フォローアップした臨床データ(Tanaka T, et al., *Clin Pediatr Endocrinol*, 2001; 10(Suppl 15): 15-23)が公表され、投与開始1年目には約1.5歳の骨年齢の進行が認められたものの、2年目以降は各年で約1歳の進行にとどまったこと等により、国内前期第II相試験の中止は科学的に妥当ではなかったと結論され、2000年11月より本剤の国内開発が再開された。今般、申請者は国内第III相試験等においてSGA性低身長症児に対する本剤の有用性が確認できたとして、2007年8月に承認事項一部変更承認申請を行った。

海外においては、2009年2月26日現在、SGA性低身長症に対して65カ国で承認されている。

<sup>1</sup> SDスコア：(実測値-標準値)/標準偏差

\*:新薬承認情報提供時に置き換え

## 2. 品質に関する資料

効能・効果及び用法・用量に係る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) 薬理試験の概略

薬理試験は既承認効能の申請時まで実施されており、身体成長促進効果を含む薬理作用は既に評価されていることから、新たな資料は提出されていない。

### (ii) 薬物動態試験の概略

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。

### (iii) 毒性試験の概略

効能・効果及び用法・用量に係る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) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概略

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.1.1: 臨床\* -1253 試験) の成績が提出された。ヒト血清中 GH、insulin like growth factor-I (以下、「IGF-I」) 及び insulin like growth factor binding protein 3 (以下、「IGFBP-3」) の濃度測定には Immunoradiometric Assay 法を用いた市販のアッセイキット (Diagnostic Systems Laboratories, Inc.、標準品測定範囲: 0.13~30.0 ng/mL、5~600 ng/mL 及び 2.0~100.0 ng/mL) が使用された。

#### (1) 薬物動態試験 (5.3.3.1.1: 臨床\* -1253 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人及びコーカシアン健康成人男性 (目標症例数: 日本人及びコーカシアン各 45 例、計 90 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、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された (試験デザインの詳細、安全性データについては、「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概略 (1) 1」) を参照)。

薬物動態について、主要評価項目とされた本剤投与後の GH の  $C_{max}$  及び  $AUC_{(0-24h)}$  (平均値±標準偏差、以下同様) は、日本人で  $24.5 \pm 11.2$  ng/mL 及び  $253.0 \pm 64.3$  ng·h/mL、コーカシアンで  $22.6 \pm 8.3$  ng/mL 及び  $242.5 \pm 58.7$  ng·h/mL であり、日本人とコーカシアンの比の点推定値とその 90%信頼区間は、 $C_{max}$  については 1.045 [0.906, 1.206]、 $AUC_{(0-24h)}$  については 1.039 [0.943, 1.143] であった。

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

$T_{max}$  は両民族とも約 4~6 時間であり、消失半減期及び  $AUC_{(0-\infty)}$  は、日本人で  $4.1 \pm 1.7$  時間及び  $262.9 \pm 62.9$  ng·h/mL、コーカシアンで  $3.4 \pm 1.0$  時間及び  $247.2 \pm 57.6$  ng·h/mL であった。

薬力学について、IGF-I 及び IGFBP-3 はいずれも本剤投与後に上昇し、日本人における IGF-I は、投与開始前  $240.4 \pm 97.3$  ng/mL、投与 12 時間後  $386.0 \pm 100.2$  ng/mL、同 24 時間後  $490.5 \pm 98.8$  ng/mL であり、IGFBP-3 は、同様に  $4956.1 \pm 1433.9$  ng/mL、 $5209.8 \pm 1535.5$  ng/mL、 $5739.4 \pm 1694.7$  ng/mL であった。コーカシアンにおける IGF-I は、投与開始前  $248.6 \pm 109.0$  ng/mL、投与 12 時間後  $343.1 \pm 121.4$  ng/mL、同 24 時間後  $468.2 \pm 105.9$  ng/mL であり、IGFBP-3 は、同様に  $4567.5 \pm 1418.2$  ng/mL、 $5098.5 \pm 1454.1$  ng/mL、 $5371.7 \pm 1266.5$  ng/mL であった。

以上より申請者は、本剤単回投与時の GH の薬物動態は両民族で差はなく、また、血清中 IGF-I 及び IGFBP-3 は投与 24 時間後まで両民族において同様に推移したことから、薬力学についても両民族で類似していると説明した。

#### < 審査の概略 >

機構は、臨床用量範囲における日本人及びコーカシアン SGA 性低身長症児の薬物動態及び薬力学について、**臨床\*** -1253 試験成績、文献等から比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。**臨床\*** -1253 試験は SGA 性低身長症の臨床試験における設定用量及び予定臨床用量の最大用量に相当する用量（体重 kg 当たりの用量）で実施され、その結果、薬物動態及び薬力学に民族差は認められなかったこと、第Ⅲ相臨床試験（国内：GHLiquid-1516 試験、海外：**外国臨床\*** /14-20-21/NL 試験）において日本人とコーカシアンで同様に IGF-I SDS の増加が認められたこと、健康男児と健康成人男性における内因性 GH 分泌量は二次性徴発来後期のピーク時を除き年齢に依存しないこと（Martha PM, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 336-44）等から、日本人及びコーカシアン SGA 性低身長症児に本剤を投与した場合は同様の薬物動態及び薬力学を示すと考える。

機構は、**臨床\*** -1253 試験成績から、日本人及びコーカシアン健康成人男性における本剤単回投与時の薬物動態及び薬力学は同様であると判断する。また、本申請の対象とする SGA 性低身長症児については、薬物動態及び薬力学に関する国内外の比較検討はなされていないが、**臨床\*** -1253 試験成績、第Ⅲ相臨床試験成績、既存の文献情報等を踏まえ、機構は、本申請パッケージ全体の評価において大きな問題とはならないと判断する。

#### (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、国内の薬物動態試験（**臨床\***-1253 試験）及び第Ⅲ相臨床試験（GHLiquid-1516 試験及び GHLiquid-1517 試験）、並びに海外の第Ⅲ相臨床試験（**外国臨床\*** /14-20-21/NL 試験）の成績が提出された。なお、実施中の GHLiquid-1517 試験については、中間評価が実施され、その結果が提出された。また、参考資料として、国内前期第Ⅱ相試験（**外国臨床\*** /J/3/J 試験）の他、海外 4 試験の成績が提出された。以下に評価資料について記述する。

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

(1) 国内臨床試験<評価資料>

1) 薬物動態試験 (5.3.3.1.1: 臨床\* -1253 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人及びコーカシアン健康成人男性 (目標症例数 90 例: 日本人及びコーカシアン各 45 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、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 15 IU (5 mg) 又はプラセボを単回皮下投与とされた。なお、内因性 GH の影響を除外する目的で治験薬投与の 2 時間前からソマトスタチンが 120 µg/h で 2 時間静脈内注入され、その後は 50 µg/h で 24 時間静脈内注入された (薬物動態及び薬力学については、「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概略 (1)」を参照)。

無作為割付けされた 86 例 (日本人: 本剤群 37 例、プラセボ群 5 例、コーカシアン: 本剤群 39 例、プラセボ群 5 例) 全例が安全性解析対象とされた。なお、86 例のうち、治験薬投与前のソマトスタチン注入後に 4 例 (日本人: 本剤群 1 例、コーカシアン: 本剤群 3 例) が重篤な有害事象 (低血糖) のため治験が中止され、また、治験薬が投与された 82 例のうち 2 例 (日本人及びコーカシアン: 本剤群各 1 例) が悪心のため治験が中止された。

治験薬投与後に発現した全ての有害事象は、本剤群の日本人では 28/37 例 (75.7%) 104 件、コーカシアンでは 31/39 例 (79.5%) 107 件、プラセボ群の日本人では 5/5 例 (100.0%) 10 件、コーカシアンでは 5/5 例 (100.0%) 23 件認められた。重度の有害事象は、本剤群の日本人に 1 例 3 件 (腹痛 2 件、鼓腸 1 件) 認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。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」) は、本剤群の日本人では 2/37 例 (5.4%) 2 件 (挫傷、紅斑各 1 件)、コーカシアンでは 2/39 例 (5.1%) 2 件 (注射部位反応 2 件) 認められた。死亡例は認められなかった。治験薬投与後にいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象を表 1 に示す。

表 1 治験薬投与後にいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象

有害事象名	日本人 本剤群 (37 例)	日本人 プラセボ群 (5 例)	コーカシアン 本剤群 (39 例)	コーカシアン プラセボ群 (5 例)
全有害事象	28 (75.7) 104	5 (100.0) 10	31 (79.5) 107	5 (100.0) 23
注射部位反応	13 (35.1) 17	1 (20.0) 1	13 (33.3) 22	2 (40.0) 2
腹痛	12 (32.4) 15	1 (20.0) 1	6 (15.4) 8	0 (0.0) 0
鼓腸	8 (21.6) 10	0 (0.0) 0	1 (2.6) 1	0 (0.0) 0
注射部位疼痛	6 (16.2) 8	2 (40.0) 2	8 (20.5) 9	2 (40.0) 3
頭痛	5 (13.5) 5	1 (20.0) 1	9 (23.1) 10	2 (40.0) 4
悪心	5 (13.5) 6	0 (0.0) 0	4 (10.3) 5	0 (0.0) 0
下痢	4 (10.8) 4	0 (0.0) 0	4 (10.3) 5	1 (20.0) 1
嘔吐	4 (10.8) 4	0 (0.0) 0	3 (7.7) 3	0 (0.0) 0
注射部位炎症	4 (10.8) 5	2 (40.0) 2	6 (15.4) 9	1 (20.0) 1
低血糖症	4 (10.8) 5	2 (40.0) 3	3 (7.7) 3	1 (20.0) 1
浮動性めまい	1 (2.7) 1	0 (0.0) 0	4 (10.3) 5	2 (40.0) 4
静脈炎	1 (2.7) 1	0 (0.0) 0	3 (7.7) 3	0 (0.0) 0

発現症例数 (発現率%) 発現件数

以上より申請者は、本剤の安全性について、両民族間に特記すべき差異は認められなかったと説明した。

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

## 2) 国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.1 : GHLiquid-1516 試験<2003年7月~2006年3月>)

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症児<sup>2</sup> (目標症例数 89 例: 無治療群 19 例、0.033 mg/kg/日投与群 35 例、0.067 mg/kg/日投与群 35 例) を対象に、本剤 2 用量の有効性及び安全性を検討することを目的に、無作為化並行群間比較試験が実施された。本剤の用量群間については濃度の異なる 2 つの製剤を用いて二重盲検とされ、無治療群 (対照群) については非盲検とされた。なお、本試験は、海外の第Ⅲ相臨床試験 ( 外国臨床\* /14-20-21/NL 試験) の 2 年間投与の成績と比較するため、ブリッジング試験として計画された。

主な組み入れ基準は、在胎週数相当の出生時体重及び在胎週数相当の出生時身長が 10 パーセントイル未満、在胎週数相当の出生時体重 SDS 又は 在胎週数相当の出生時身長 SDS が -2 SDS 以下、暦年齢相当身長 SDS が -2 SDS 以下、3 歳以上 8 歳未満 (男児)、3 歳以上 7 歳未満 (女児) とされた。

用法・用量は、本剤群では本剤 0.033 mg/kg 又は 0.067 mg/kg を 1 日 1 回就寝前に皮下投与とされ、治療期間は 104 週間 (無治療群では 52 週間) とされた。

無作為割付けをされた 98 例のうち、同意撤回の 1 例及び GCP 不適格又は GCP 不適合とされた 15 例を除く 82 例 (無治療群 15 例、0.033 mg/kg/日投与群 (以下、「0.033 mg 群」) 33 例、0.067 mg/kg/日投与群 (以下、「0.067 mg 群」) 34 例) が安全性解析対象及び有効性解析対象である FAS (Full Analysis Set) とされた。なお、GCP 不適格又は GCP 不適合とされた計 15 例のうち 13 例<sup>3</sup> (無治療群 6 例、0.033 mg 群 3 例、0.067 mg 群 4 例) は、治験依頼者 (申請者) の判断により全ての解析から除外された (残り 2 例のデータの取り扱いについては、「Ⅲ. 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断」を参照)。本剤群における中止・脱落例は、0.033 mg 群 2 例 (アトピー性皮膚炎 (本剤との因果関係は否定) による被験者希望による中止、転居各 1 例)、0.067 mg 群 2 例 (注射コンプライアンス不良、除外基準抵触各 1 例) であった。無治療群では 1 例が治験開始後に除外基準抵触により中止された。

有効性の主要評価項目である投与後 52 週の暦年齢相当身長 SDS のベースライン<sup>4</sup> からの変化量 (投与後 52 週の欠測値は last observation carried forward (LOCF) で補完、以下同様) は表 2 のとおりであり、無治療群  $0.08 \pm 0.08$  (最小二乗平均値  $\pm$  標準誤差、以下同様)、0.033 mg 群  $0.55 \pm 0.05$ 、0.067 mg 群  $0.89 \pm 0.05$  であり、0.033 mg 群及び 0.067 mg 群の無治療群に対する優越性が検証された (いずれも  $p < 0.001$ 、閉検定手順に基づくベースライン暦年齢相当身長 SDS 及び年齢を共変量とした ANOVA)。無治療群との群間差とその 95 % 信頼区間は、0.033 mg 群  $0.47 [0.29, 0.65]$ 、0.067 mg 群  $0.81 [0.63, 0.99]$  であった。

<sup>2</sup> 申請資料においては「SGA 性低身長小児」と表記されているが、本審査報告書内においては、国内ガイドラインに従い「SGA 性低身長症児」と表記する。

<sup>3</sup> 治験依頼者 (申請者) の事後調査により、治験依頼者のモニタリングに GCP 上の不備があったとの理由から GCP 不適格と判断された。

<sup>4</sup> 来院 2 (投与開始 0 週目) に測定されたデータがベースラインデータとされた。ただし、血清中 IGF-1、IGFBP-3、臨床検査、尿検査、経口ブドウ糖負荷試験 (以下、「OGTT」) 及び HbA<sub>1c</sub> については、来院 1 (スクリーニング時: 来院 2 の 6 週間以前) に測定されたデータがベースラインデータとされた。

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2 投与後 52 週の△暦年齢相当身長 SDS の解析結果

投与群 (症例数)	ベースライン 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	投与後 52 週 (LOCF) 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	変化量* 最小二乗平均 値±標準誤差	p 値* (無治療群と の比較)	群間差 [95%信頼区間]*
無治療群 (15)	-2.92±0.53 [-3.22, -2.63]	-2.85±0.52 [-3.13, -2.56]	0.08±0.08	—	—
0.033 mg 群 (33)	-2.95±0.62 [-3.17, -2.74]	-2.40±0.66 [-2.63, -2.16]	0.55±0.05	<0.001	0.033 mg 群-無治療群 0.47 [0.29, 0.65]
0.067 mg 群 (34)	-2.90±0.67 [-3.14, -2.67]	-2.02±0.78 [-2.29, -1.74]	0.89±0.05	<0.001	0.067 mg 群-無治療群 0.81 [0.63, 0.99]

a 投与群を固定効果、ベースライン暦年齢相当身長 SDS 及び年齢を共変量とした ANOVA

注：閉検定手順を適用し、無治療群、0.033 mg 群、0.067 mg 群の母平均が等しいという帰無仮説が有意水準 5% で棄却され、かつ無治療群と 0.033 mg 群の母平均が等しいという帰無仮説が有意水準 5% で棄却された場合に、無治療群と 0.033 mg 群の間に統計学的な有意差があるとされた。無治療群と 0.067 mg 群の比較についても同様。

副次評価項目のうち投与後 104 週の△暦年齢相当身長 SDS (ベースラインからの変化量を△と表記、以下同様)、投与後 52 週及び 104 週の△暦年齢相当成長速度 SDS の解析結果は表 3、表 4 及び図 1 のとおりであった (投与後 52 週又は 104 週の欠測値は LOCF で補完、以下同様)。

表 3 投与後 104 週の△暦年齢相当身長 SDS の解析結果

投与群 (症例数)	ベースライン 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	投与後 104 週 (LOCF) 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	変化量* 最小二乗平均 値±標準誤差	p 値*	群間差 [95%信頼区間]*
0.033 mg 群 (33)	-2.95±0.62 [-3.17, -2.74]	-2.17±0.70 [-2.42, -1.92]	0.79±0.07	—	—
0.067 mg 群 (34)	-2.90±0.67 [-3.14, -2.67]	-1.51±0.80 [-1.79, -1.24]	1.39±0.07	<0.001	0.60 [0.41, 0.79]

a 投与群を固定効果、ベースライン暦年齢相当身長 SDS 及び年齢を共変量とした ANOVA

暦年齢相当身長 SDS

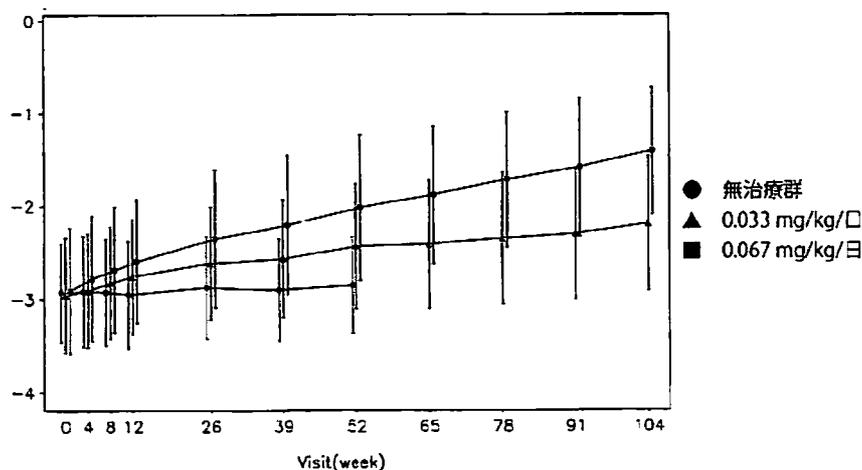


図 1 暦年齢相当身長 SDS (平均値±標準偏差) の経時推移

表 4 投与後 52 週及び 104 週の△暦年齢相当成長速度 SDS の解析結果

投与群 (症例数)	ベースライン 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	投与後 52 週又は 104 週 (LOCF) 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	変化量 <sup>a</sup> 最小二乗平均 値±標準誤差	p 値 <sup>a</sup> (投与後 52 週は無治療 群との比較)	群間差 [97.47%信頼区間] <sup>a</sup>
投与後 52 週					
無治療群 (15)	-1.58±0.58 [-1.90, -1.26]	-0.69±1.36 [-1.44, 0.06]	1.27±0.45	—	—
0.033 mg 群 (33)	-1.70±0.99 [-2.06, -1.35]	2.42±1.89 [1.75, 3.09]	4.19±0.30	<0.001	0.033 mg 群-無治療群 2.91 [1.68, 4.14]
0.067 mg 群 (34)	-2.03±1.45 [-2.54, -1.52]	4.79±1.94 [4.11, 5.46]	6.59±0.30	<0.001	0.067 mg 群-無治療群 5.31 [4.08, 6.54]
投与後 104 週					
0.033 mg 群 (33)	-1.70±0.99 [-2.06, -1.35]	1.01±1.27 [0.56, 1.46]	2.90±0.22		—
0.067 mg 群 (34)	-2.03±1.45 [-2.54, -1.52]	2.73±1.28 [2.28, 3.18]	4.58±0.22	<0.001	1.67 [0.95, 2.39]

a 投与群を固定効果、ベースライン暦年齢相当成長速度 SDS 及び年齢を共変量とした ANOVA

注 1: 投与後 52 週での検定と 104 週での検定における有意水準はそれぞれ 2.53% (Sidak の不等式)

注 2: 投与後 52 週においては、閉検定手順を適用し、無治療群、0.033 mg 群、0.067 mg 群の母平均が等しいという帰無仮説が有意水準 2.53% で棄却され、かつ無治療群と 0.033 mg 群の母平均が等しいという帰無仮説が有意水準 2.53% で棄却された場合に、無治療群と 0.033 mg 群の間に統計学的な有意差があるとされた。無治療群と 0.067 mg 群の比較についても同様。

ベースライン及び投与後52週のIGF-I SDS (平均値±標準偏差) は、無治療群で-1.03±1.50及び-0.50±1.18、0.033 mg群で-0.71±1.18及び0.83±1.00、0.067 mg群で-0.63±1.21及び1.49±1.36であり、投与後104週では、0.033 mg群0.37±1.10、0.067 mg群1.64±1.05であった。

安全性について、投与後 52 週及び 104 週までに認められた有害事象及び副作用の発現頻度は、表 5 のとおりであった。

表 5 有害事象及び副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団)

	投与後 52 週まで			投与後 104 週まで	
	無治療群 (15 例)	0.033 mg 群 (33 例)	0.067 mg 群 (34 例)	0.033 mg 群 (33 例)	0.067 mg 群 (34 例)
全有害事象	15 (100.0) 100	33 (100.0) 247	34 (100.0) 346	33 (100.0) 424	34 (100.0) 571
重篤な有害事象	2 (13.3) 3	5 (15.2) 9	5 (14.7) 8	9 (27.3) 22	5 (14.7) 8
副作用	—	5 (15.2) 6	10 (29.4) 14	6 (18.2) 7	12 (35.3) 20
重篤な副作用	—	1 (3.0) 1	0 (0.0) 0	1 (3.0) 1	0 (0.0) 0
治験中止に至った有害事象	0 (0.0) 0	1 (3.0) 1	0 (0.0) 0	1 (3.0) 1	0 (0.0) 0

発現症例数 (発現率%) 発現件数

投与後 52 週又は 104 週までにいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象を表 6 に示す。

表 6 いずれかの群で3例以上に認められた有害事象

有害事象名	投与後 52 週まで			投与後 104 週まで	
	無治療群 (15 例)	0.033 mg 群 (33 例)	0.067 mg 群 (34 例)	0.033 mg 群 (33 例)	0.067 mg 群 (34 例)
全有害事象	15 (100.0) 100	33 (100.0) 247	34 (100.0) 346	33 (100.0) 424	34 (100.0) 571
鼻咽頭炎	11 (73.3) 37	7 (21.2) 16	18 (52.9) 72	10 (30.3) 27	24 (70.6) 125
上気道の炎症	4 (26.7) 7	17 (51.5) 53	15 (44.1) 37	18 (54.5) 77	18 (52.9) 54
インフルエンザ	4 (26.7) 5	5 (15.2) 5	6 (17.6) 6	10 (30.3) 13	15 (44.1) 19
中耳炎	4 (26.7) 5	4 (12.1) 5	4 (11.8) 4	6 (18.2) 8	6 (17.6) 6
膿痂疹	4 (26.7) 4	3 (9.1) 3	4 (11.8) 4	4 (12.1) 6	6 (17.6) 6
湿疹	3 (20.0) 3	3 (9.1) 3	4 (11.8) 16	5 (15.2) 9	6 (17.6) 19
発熱	3 (20.0) 3	5 (15.2) 6	4 (11.8) 8	7 (21.2) 14	8 (23.5) 15
鼻淵	3 (20.0) 3	2 (6.1) 3	1 (2.9) 1	3 (9.1) 4	2 (5.9) 2
咽喉炎	2 (13.3) 2	6 (18.2) 19	10 (29.4) 21	8 (24.2) 30	11 (32.4) 42
気管支炎	1 (6.7) 1	7 (21.2) 11	7 (20.6) 15	7 (21.2) 15	8 (23.5) 27
胃腸炎	1 (6.7) 1	3 (9.1) 5	7 (20.6) 8	4 (12.1) 7	9 (26.5) 11
ウイルス性胃腸炎	1 (6.7) 1	6 (18.2) 9	6 (17.6) 7	10 (30.3) 13	7 (20.6) 8
扁桃炎	1 (6.7) 1	0 (0.0) 0	5 (14.7) 6	0 (0.0) 0	5 (14.7) 8
アレルギー性鼻炎	1 (6.7) 1	2 (6.1) 2	5 (14.7) 6	3 (9.1) 3	5 (14.7) 11
喘息	1 (6.7) 1	4 (12.1) 5	4 (11.8) 15	7 (21.2) 10	4 (11.8) 18
急性気管支炎	1 (6.7) 3	3 (9.1) 6	3 (8.8) 4	6 (18.2) 18	6 (17.6) 11
嘔吐	1 (6.7) 1	1 (3.0) 1	3 (8.8) 3	2 (6.1) 2	4 (11.8) 5
挫傷	1 (6.7) 1	0 (0.0) 0	3 (8.8) 3	1 (3.0) 1	4 (11.8) 4
蕁麻疹	0 (0.0) 0	4 (12.1) 4	1 (2.9) 1	4 (12.1) 4	1 (2.9) 1
急性中耳炎	0 (0.0) 0	3 (9.1) 9	2 (5.9) 2	4 (12.1) 11	2 (5.9) 2
結膜炎	0 (0.0) 0	3 (9.1) 3	3 (8.8) 4	3 (9.1) 3	5 (14.7) 7
四肢痛	0 (0.0) 0	3 (9.1) 3	0 (0.0) 0	3 (9.1) 3	1 (2.9) 1
下痢	0 (0.0) 0	2 (6.1) 3	3 (8.8) 3	2 (6.1) 3	3 (8.8) 4
急性扁桃炎	0 (0.0) 0	1 (3.0) 1	4 (11.8) 4	2 (6.1) 2	4 (11.8) 5
齲歯	0 (0.0) 0	1 (3.0) 1	3 (8.8) 3	2 (6.1) 2	6 (17.6) 7
ムンプス	-	-	-	4 (12.1) 4	5 (14.7) 5
咳嗽	-	-	-	3 (9.1) 5	4 (11.8) 6
関節痛	-	-	-	0 (0.0) 0	5 (14.7) 6
副鼻腔炎	-	-	-	0 (0.0) 0	3 (8.8) 4
鼻炎	-	-	-	3 (9.1) 4	3 (8.8) 3
水痘	-	-	-	3 (9.1) 3	3 (8.8) 3
伝染性軟属腫	-	-	-	2 (6.1) 2	3 (8.8) 3
便秘	-	-	-	3 (9.1) 3	2 (5.9) 3
皮脂欠乏性湿疹	-	-	-	2 (6.1) 2	3 (8.8) 4

発現症例数 (発現率%) 発現件数

重篤な有害事象は投与後 104 週までに 0.033 mg 群で 9/33 例 (27.3%) 22 件、0.067 mg 群で 5/34 例 (14.7%) 8 件に認められた。同様に副作用は、0.033 mg 群で 6/33 例 (18.2%) 7 件、0.067 mg 群で 12/34 例 (35.3%) 20 件に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、0.033 mg 群で四肢痛 2/33 例 (6.1%) 2 件、0.067 mg 群で関節痛 4/34 例 (11.8%) 5 件、四肢痛 1/34 例 (2.9%) 1 件、抗体検査陽性 2/34 例 (5.9%) 2 件であった。重篤な副作用は、0.033 mg 群で 1 例 1 件 (関節脱臼) に認められたが、その後軽快が確認された。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象のうち休薬に至った症例は、0.033 mg 群で 3 例 3 件 (気管支肺炎、エプスタイン・バーウイルス感染、関節脱臼)、0.067 mg 群で 2 例 2 件 (急性喉頭炎、イレウス) であった。いずれも本剤との因果関係は否定され、その後回復又は軽快が確認された。また、有害事象により治験中止に至った症例は、0.033 mg 群の 1 例 (アトピー性皮膚炎 (軽度)) であったが、本剤との因果関係は否定され、その後回復又は軽快が確認された。

暦年齢及び骨年齢について、ベースラインの骨年齢/暦年齢比はいずれの群でも 1 を下回ってお

り、暦年齢と比較して遅れていた。骨年齢及び骨年齢/暦年齢比の増加率は 0.033 mg群と比べて 0.067 mg群で有意に大きかったが、投与後 104 週の骨年齢/暦年齢比はいずれの投与群とも 0.91 (平均値) であった (表 7)。

表 7 投与後 104 週の骨年齢及び骨年齢/暦年齢比の解析結果

	ベースライン	投与後 104 週	変化量	群間差 [95%信頼区間]
骨年齢				
0.033 mg 群 (29 例)	4.68±1.45	6.72±2.07	2.04±1.08	—
0.067 mg 群 (31 例)	4.13±1.22	6.73±1.69	2.61±1.06	0.57 [0.01, 1.12]
骨年齢/暦年齢比				
0.033 mg 群 (29 例)	0.89±0.19	0.91±0.19	0.02±0.17	—
0.067 mg 群 (31 例)	0.78±0.15	0.91±0.14	0.14±0.15	0.11 [0.03, 0.19]

平均値±標準偏差

OGTT によって治験期間を通じて糖尿病診断基準 (Report of the committee of Japan Diabetes Society on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *J Japan Diab Soc*, 1999; 42: 385-404) における糖尿病型と判定された症例は認められなかった。なお HbA<sub>1c</sub> について、投与後 104 週においては、いずれの群もベースラインと比較し HbA<sub>1c</sub> がわずかに上昇したものの、104 週間の試験期間中に基準範囲 (4.3~5.8%) を逸脱した症例は認められなかった。抗 GH 抗体について、0.033 mg 群 4 例、0.067 mg 群 8 例に、投与後 104 週までに少なくとも 1 回抗体陽性が認められたが、暦年齢相当身長 SDS の推移には抗体発現による明らかな影響は認められなかった。

なお、GCP 不適格又は GCP 不適格として安全性解析対象集団から除外された 15 例 (無治療群 6 例、0.033 mg 群 5 例、0.067 mg 群 4 例) の安全性について、投与後 52 週までに認められた有害事象は、無治療群: 5/6 例 (83.3%) 34 件、0.033 mg 群で 3/5 例 (60.0%) 43 件、0.067 mg 群で 4/4 例 (100.0%) 32 件であった。また、投与後 104 週後までに認められた有害事象は、0.033 mg 群で 5/5 例 (100.0%) 74 件、0.067 mg 群で 4/4 例 (100.0%) 60 件で、そのうち副作用は、0.067 mg 群で 3/4 例 (75.0%) 6 件 (耐糖能障害 2 例 2 件、注射部位蕁麻疹、適用部位丘疹各 1 例 2 件) に認められたが、耐糖能障害はその後改善が確認された。

以上より申請者は、骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症児において、本剤 0.033 mg/kg/日及び 0.067 mg/kg/日のいずれの用量も無治療と比較して有意に暦年齢相当身長 SDS を改善し、その改善の程度は 0.067 mg/kg/日でより大きく、また、安全性に特に問題は認められなかったと説明した。

### 3) 国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.7: GHLiquid-1517 試験<2004 年 8 月~承認まで>)

GHLiquid-1516 試験を完了した被験者を対象に、本剤 2 用量の長期安全性及び有効性の比較検討を目的に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。GHLiquid-1516 試験における本剤投与開始から 156 週 (GHLiquid-1516 試験において無治療群に割付けられた被験者の場合) 又は 208 週 (GHLiquid-1516 試験において本剤群に割付けられた被験者の場合) の時点で中間評価が行われた。

用法・用量は、GHLiquid-1516 試験において本剤の 0.033 mg 群又は 0.067 mg 群に割付けられた被験者の場合は当該用量を継続し (「0.033 mg 継続群」、「0.067 mg 継続群」)、無治療群に割付けら

れた被験者の場合は本剤 0.033 mg/kg/日（以下、「0.033 mg/無治療群」）又は 0.067 mg/kg/日（以下、「0.067 mg/無治療群」）を 1 日 1 回就寝前に皮下投与とされた。

GHLiquid-1516 試験を完了した 92 例のうち 86 例が本試験に移行（0.033 mg 継続群 33 例、0.067 mg 継続群 33 例、0.033 mg/無治療群 10 例、0.067 mg/無治療群 10 例）した。なお、GCP不適格又はGCP不適格とされた 14 例を除いてGHLiquid-1516 試験又はGHLiquid-1517 試験において本剤が少なくとも 1 回投与された 82 例（0.033 mg 継続群 33 例、0.067 mg 継続群 34 例、0.033 mg/無治療群 7 例、0.067 mg/無治療群 8 例）が安全性解析対象及びFASとされた。FASのうち、GHLiquid-1517 試験に移行した 74 例（0.033 mg 継続群 30 例、0.067 mg 継続群 29 例、0.033 mg/無治療群 7 例、0.067 mg/無治療群 8 例）が有効性解析対象であるEndpoint Analysis Setとされた。GCP不適格又はGCP不適格とされた 14 例のうち 12 例<sup>5</sup>（0.033 mg 継続群 3 例、0.067 mg 継続群 4 例、0.033 mg/無治療群 3 例、0.067 mg/無治療群 2 例）は、治験依頼者のモニタリングにGCP上の不備があったとの理由から、治験依頼者（申請者）の判断により全ての解析から除外された（残り 2 例の取り扱いについては、「III. 2. GCP実地調査結果に対する機構の判断」を参照）。なお、GHLiquid-1517 試験中の治験薬投与開始後の中止・脱落例は、0.033 mg 継続群 4 例（被験者又は親の希望 3 例、IgA腎症 1 例）、0.067 mg 継続群 1 例（被験者又は親の希望）、0.033 mg/無治療群 2 例（被験者又は親の希望、治験実施医療機関の閉院、各 1 例）、0.067 mg/無治療群 2 例（治験実施計画書不遵守、治験実施医療機関の閉院、各 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である GHLiquid-1516 試験での本剤投与開始時から 208 週（0.033 mg 継続群及び 0.067 mg 継続群）又は 156 週（0.033 mg/無治療群及び 0.067 mg/無治療群）の△暦年齢相当身長 SDS（最小二乗平均値±標準誤差）は表 8 のとおりであり、0.033 mg 継続群 1.08±0.09、0.067 mg 継続群 1.92±0.09 であり、0.033 mg 継続群に比して 0.067 mg 継続群で有意に改善の程度が大きかった（ $p<0.001$ 、ベースライン暦年齢相当身長 SDS 及び年齢を共変量とした ANOVA、以下同様）。群間差とその 95%信頼区間は 0.84 [0.59, 1.09] であった。また、0.033 mg/無治療群 0.98±0.22、0.067 mg/無治療群 1.71±0.20 であり、0.033 mg/無治療群に比して 0.067 mg/無治療群で有意に改善の程度が大きかった（ $p=0.040$ ）。群間差とその 95%信頼区間は 0.73 [0.04, 1.42] であった。

表 8 △暦年齢相当身長 SDS の解析結果 (Endpoint Analysis Set)

投与群 (症例数)	ベースライン 平均値±標準誤差	投与後 208 週又は 156 週 (LOCF) 平均値±標準誤差	変化量 <sup>a</sup> 最小二乗平均値 ±標準誤差	p 値 <sup>a</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
投与後 208 週					
0.033 mg 継続群 (30 例)	-3.00±0.61	-1.92±0.78	1.08±0.42	—	—
0.067 mg 継続群 (29 例)	-2.83±0.62	-0.92±0.71	1.91±0.52	<0.001	0.84 [0.59, 1.09]
投与後 156 週					
0.033 mg/無治療群 (7 例)	-2.96±0.67	-2.06±0.75	0.90±0.45	—	—
0.067 mg/無治療群 (8 例)	-2.75±0.35	-0.97±0.67	1.78±0.58	0.040	0.73 [0.04, 1.42]

ベースライン：無治療群は GHLiquid-1517 試験における投与開始時、継続群は GHLiquid-1516 試験の投与開始時のデータ

<sup>a</sup> 投与群を固定効果、ベースライン暦年齢相当身長 SDS 及び年齢を共変量とした ANOVA

<sup>5</sup> GHLiquid-1516 試験において、治験依頼者により GCP 不適格症例とされた 13 例のうち 12 例について、解析からの除外が決定された時点で GHLiquid-1517 試験が実施されていたため、当該症例を GHLiquid-1517 試験の解析から除外した。なお、残り 1 例については GHLiquid-1516 試験において中止されている。

副次評価項目である投与後 52 週毎の暦年齢相当成長速度 SDS は、表 9 のとおりであった。

表 9 暦年齢相当成長速度 SDS の要約統計量 (Endpoint Analysis Set)

評価時期	0.033 mg 継続群	0.067 mg 継続群	0.033 mg/ 無治療群	0.067 mg/ 無治療群
ベースライン	-1.70±0.99 (33)	-2.03±1.45 (34)	0.07±1.57 (7)	-1.36±0.71 (8)
投与後 52 週	2.47±1.93 (31)	4.79±1.94 (34)	2.17±0.61 (7)	5.93±1.21 (8)
投与後 104 週	1.11±1.24 (31)	2.89±1.13 (32)	1.53±1.17 (6)	3.40±1.05 (7)
投与後 156 週	0.69±1.09 (27)	2.16±1.59 (29)	1.76±2.10 (6)	2.35±1.31 (7)
投与後 208 週	0.28±1.33 (27)	1.47±1.87 (28)	—	—

平均値±標準偏差 (症例数)

また、投与後 208 週 (LOCF) の IGF-I SDS (平均値±標準偏差) は、0.033 mg 継続群で 0.49±1.09、0.067 mg 継続群で 1.75±1.25 であった。なお、GHLiquid-1516 試験で投与後 102 週に 0.067 mg 群に認められた、IGF-I SDS が 2 を超えた 9 例のうち 1 例は被験者の希望により治験が中止され、他の 8 例の GHLiquid-1517 試験における IGF-I SDS は、投与後 208 週で 2.6±1.4 であった。

安全性について、投与後 208 週又は 156 週までに認められた有害事象及び副作用の発現頻度を表 10 に示す。

表 10 有害事象及び副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団)

	投与後 208 週まで		投与後 156 週まで	
	0.033 mg 継続群 (33 例)	0.067 mg 継続群 (34 例)	0.033 mg/無治療群 (7 例)	0.067 mg/無治療群 (8 例)
全有害事象	33 (100.0) 627	34 (100.0) 879	7 (100.0) 99	8 (100.0) 188
重篤な有害事象	11 (33.3) 29	9 (26.5) 16	1 (14.3) 1	2 (25.0) 4
副作用	8 (24.2) 11	14 (41.2) 27	1 (14.3) 1	3 (37.5) 6
重篤な副作用	2 (6.1) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (12.5) 2

発現症例数 (発現率%) 発現件数

投与後 208 週又は 156 週までにいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象を表 11 に示す。

表 11 いずれかの群で3例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象名	投与後 208 週まで		投与後 156 週まで	
	0.033 mg 継続群 (33 例)	0.067 mg 継続群 (34 例)	0.033 mg/無治療群 (7 例)	0.067 mg/無治療群 (8 例)
全有害事象	33 (100.0) 627	34 (100.0) 879	7 (100.0) 99	8 (100.0) 188
上気道の炎症	22 (66.7) 109	21 (61.8) 84	5 (71.4) 13	6 (75.0) 27
鼻咽頭炎	15 (45.5) 50	27 (79.4) 188	5 (71.4) 34	5 (62.5) 18
気管支炎	14 (42.4) 55	15 (44.1) 56	0 (0.0) 0	4 (50.0) 17
インフルエンザ	13 (39.4) 19	20 (58.8) 29	6 (85.7) 6	4 (50.0) 6
ウイルス性胃腸炎	12 (36.4) 21	8 (23.5) 12	1 (14.3) 1	4 (50.0) 8
発熱	10 (30.3) 24	9 (26.5) 20	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1
湿疹	9 (27.3) 14	9 (26.5) 23	2 (28.6) 2	2 (25.0) 2
咽頭炎	8 (24.2) 44	14 (41.2) 69	2 (28.6) 5	3 (37.5) 7
中耳炎	7 (21.2) 10	12 (35.3) 17	1 (14.3) 9	3 (37.5) 10
喘息	7 (21.2) 11	5 (14.7) 25	1 (14.3) 1	2 (25.0) 2
嘔吐	7 (21.2) 7	4 (11.8) 6	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1
胃腸炎	6 (18.2) 12	10 (29.4) 18	0 (0.0) 0	1 (12.5) 2
膿痂疹	6 (18.2) 9	8 (23.5) 8	2 (28.6) 4	1 (12.5) 3
水痘	6 (18.2) 6	3 (8.8) 3	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1
ムンプス	5 (15.2) 5	6 (17.6) 6	1 (14.3) 1	1 (12.5) 1
便秘	5 (15.2) 7	5 (14.7) 7	0 (0.0) 0	2 (25.0) 3
急性中耳炎	4 (12.1) 13	4 (11.8) 4	1 (14.3) 1	1 (12.5) 2
鼻炎	4 (12.1) 8	4 (11.8) 6	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
蟻虫症	4 (12.1) 5	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
アレルギー性鼻炎	4 (12.1) 4	7 (20.6) 17	1 (14.3) 1	4 (50.0) 5
鼻漏	4 (12.1) 5	3 (8.8) 4	0 (0.0) 0	1 (12.5) 4
蕁麻疹	4 (12.1) 4	2 (5.9) 2	1 (14.3) 1	0 (0.0) 0
結膜炎	4 (12.1) 4	7 (20.6) 12	0 (0.0) 0	2 (25.0) 3
頭痛	4 (12.1) 4	3 (8.8) 4	1 (14.3) 1	0 (0.0) 0
マイコプラズマ性肺炎	3 (9.1) 3	1 (2.9) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
咳嗽	3 (9.1) 5	4 (11.8) 7	1 (14.3) 1	0 (0.0) 0
アトピー性皮膚炎	3 (9.1) 3	4 (11.8) 4	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
腹痛	3 (9.1) 3	2 (5.9) 3	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
アレルギー性結膜炎	3 (9.1) 3	3 (8.8) 4	0 (0.0) 0	2 (25.0) 3
斜視	3 (9.1) 3	1 (2.9) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
四肢痛	3 (9.1) 3	3 (8.8) 5	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1
β 溶血性レンサ球菌感染	2 (6.1) 3	4 (11.8) 4	0 (0.0) 0	1 (12.5) 2
急性扁桃炎	2 (6.1) 2	4 (11.8) 10	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
伝染性軟属腫	2 (6.1) 2	4 (11.8) 4	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
皮脂欠乏性湿疹	2 (6.1) 2	3 (8.8) 5	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
齲歯	2 (6.1) 2	6 (17.6) 7	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1
下痢	2 (6.1) 3	3 (8.8) 4	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
扁桃炎	1 (3.0) 1	7 (20.6) 15	0 (0.0) 0	1 (12.5) 3
挫傷	1 (3.0) 1	5 (14.7) 6	0 (0.0) 0	2 (25.0) 2
関節痛	1 (3.0) 2	6 (17.6) 10	1 (14.3) 1	0 (0.0) 0
リンパ節炎	1 (3.0) 1	5 (14.7) 5	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
副鼻腔炎	0 (0.0) 0	3 (8.8) 5	1 (14.3) 1	1 (12.5) 9
ウイルス性腸炎	0 (0.0) 0	3 (8.8) 3	0 (0.0) 0	1 (12.5) 2
関節捻挫	0 (0.0) 0	3 (8.8) 3	1 (14.3) 1	1 (12.5) 1
耳痛	0 (0.0) 0	3 (8.8) 3	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

発現症例数（発現率%）発現件数

重篤な有害事象は、0.033 mg継続群で 11 例（33.3 %）29 件、0.067 mg継続群で 9 例（26.5 %）16 件、0.033 mg無治療群で 1 例（14.3 %）1 件、0.067 mg無治療群で 2 例（25.0 %）4 件に認められ、そのうちGHLiquid-1517 試験中に休業に至った症例は 0.067 mg継続群の 2 例 3 件（蕁麻疹、ムンプス・無菌性髄膜炎）であったが、全て回復が確認された。いずれかの群で 2 例以上に認め

られた副作用を表 12 に示す。

表 12 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

副作用名	0.033 mg 継続群 (33 例)	0.067 mg 継続群 (34 例)	0.033 mg/無治療群 (7 例)	0.067 mg/無治療群 (8 例)
全副作用	8 (24.2) 11	14 (41.2) 27	1 (14.3) 1	3 (37.5) 6
四肢痛	2 (6.1) 2	3 (8.8) 4	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1
関節痛	1 (3.0) 2	4 (11.8) 7	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
抗体検査陽性	0 (0.0) 0	2 (5.9) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
扁桃肥大	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (25.0) 2

発現症例数 (発現率%) 発現件数

重篤な副作用は 3 例 4 件 (0.033 mg 継続群 2 例: 関節脱臼、IgA 腎症、0.067 mg/無治療群 1 例: 扁桃肥大・アデノイド肥大) に認められ、0.033 mg 継続群の 1 例 (IgA 腎症) は治験中止に至ったが、その後の治療により状態が安定していることが確認された。死亡例は認められなかった。

GHLiquid-1516 試験で IGF-I SDS が 2 を超え、GHLiquid-1517 試験で追跡された 0.067 mg 継続群の 9 例の有害事象について、GHLiquid-1516 試験で IGF-I SDS が 2 以下であった 0.067 mg 継続群 20 例との比較が行われたが、有害事象及び副作用の発現頻度に特段の差はみられなかった。

暦年齢及び骨年齢については、ベースラインの骨年齢/暦年齢比はいずれの群でも 1 を下回っており暦年齢と比較して遅れている傾向がみられたが、本剤投与により骨年齢が正常化する傾向が認められ、投与後 208 週における骨年齢/暦年齢比は両群で約 1 となった (表 13)。

表 13 投与後 208 週の骨年齢及び骨年齢/暦年齢比の解析結果

	ベースライン	投与後 208 週	変化量	群間差 [95%信頼区間]
骨年齢				
0.033 mg 継続群 (26 例)	4.61±1.50	9.23±1.75	4.62±1.03	—
0.067 mg 継続群 (28 例)	4.13±1.17	9.81±1.56	5.69±1.20	1.07 [0.46, 1.68]
骨年齢/暦年齢比				
0.033 mg 継続群 (26 例)	0.88±0.20	1.00±0.15	0.12±0.15	—
0.067 mg 継続群 (28 例)	0.77±0.15	1.05±0.11	0.28±0.16	0.16 [0.07, 0.24]

平均値±標準偏差

OGTT の結果、両群で投与後 208 週を通じて境界型と判定された症例が 52 週の投与週毎にそれぞれの群に 1~3 例認められたが、糖尿病型と判定された症例はなかった。なお HbA<sub>1c</sub> について、208 週間の試験期間中に HbA<sub>1c</sub> が基準範囲 (4.3~5.8%) を超えた症例はなかった。

また、治験期間中に抗 GH 抗体陽性が認められた 14 例 (0.033 mg 継続群 4 例、0.067 mg 継続群 9 例、0.033 mg/無治療群 1 例) のうち、GHLiquid-1517 試験移行後に初めて抗体陽性となった症例は 1 例であったが、いずれの群においても抗体陰性例と比較し、抗体陽性例において身長増加促進効果が減弱することはなかった。

なお、GHLiquid-1517 試験に参加した被験者の中で、GCP 不適格又は GCP 不適合症例として安全性解析対象集団から除外された症例 (以下、「解析除外例」) は、12 例 (0.033 mg 継続群 3 例、0.067 mg 継続群 4 例、0.033 mg/無治療群 3 例、0.067 mg/無治療群 2 例) あり、そのうち 3 例 (0.033 mg 継続群、0.033 mg/無治療群、0.067 mg/無治療群、各 1 例) は被験者又は親の希望若しくは除外基準抵触のため治験中止となった。投与後 208 週までに認められた有害事象の発現頻度は、0.033 mg 継続群で 5 例 (100%) 85 件、0.067 mg 継続群で 4 例 (100%) 109 件、同様に投与後 156 週

までに認められた有害事象の発現頻度は、0.033 mg 無治療群で3例（100%）43件、0.067 mg 無治療群で1例（50%）40件で、重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、0.067 mg 継続群で1例（陰嚢水腫：軽度）認められたが、本剤との因果関係は否定された。解析除外例で認められた有害事象のうち、副作用は、0.067 mg 継続群で3例（75.0%）7件（適用部位丘疹、注射部位蕁麻疹各1例2件、注射部位内出血1例1件、耐糖能障害2例2件）、0.033 mg 無治療群で1例（33.3%）2件（関節痛、背部痛各1例1件）、0.067 mg 無治療群で1例（50.0%）4件（四肢痛、血管浮腫各1例1件、関節痛1例2件）であったが、解析除外例でのみ認められた血管浮腫及び耐糖能障害についてはその後軽快又は改善が確認された。

以上より申請者は、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症児に対する4年間までの投与において、本剤の0.033 mg/kg/日及び0.067 mg/kg/日のいずれも有効であり、0.067 mg/kg/日の方が身長改善の程度が有意に大きく、安全性については耐糖能を注意深くモニタリングする必要はあるが、その他については特に問題は認められなかったと説明した。

## （2）海外臨床試験<評価資料>

### 海外第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1.2：外国臨床\* /14-20-21/NL 試験<1990年10月～2005年5月>）

Catch-upしていないSGA性低身長症児<sup>2</sup>を対象に、本剤の至適用量の検討及び長期投与時の有効性及び安全性、並びに最終身長に対する効果の評価を目的に、無作為化二重盲検並行群間比較試験（外国臨床\* /14/NL試験、投与期間：2年間、目標症例数60例：各群30例）と継続試験（外国臨床\* /20/NL試験（投与期間：2年間））及び延長試験（外国臨床\* /21/NL試験（投与期間：最終身長<sup>6</sup>到達まで））から構成される臨床試験が実施された。なお、本試験は、国内の第Ⅲ相臨床試験（GHLiquid-1516試験）の2年間投与の成績と比較するためのブリッジング対象試験とされた。

外国臨床\* /14/NL試験における主な組み入れ基準は、在胎期間相当の出生時身長が3パーセントイル未満<sup>7</sup>、暦年齢2歳を超えて身長が3パーセントイル未満かつ暦年齢相当成長速度（cm/年）が50パーセントイル以下、投与開始時の暦年齢が3歳以上11歳未満（男児）、3歳以上9歳未満（女児）のSGA性低身長症児とされた。外国臨床\* /20/NL試験では、外国臨床\* /14/NL試験を完了した被験者のうち、成長速度が1 cm/年未満の者及びTW2RUS（Tanner-Whitehouse 2（RUS; radius, ulna and small bones））による骨年齢が16.5歳以上の男児、15歳以上の女児は除外された。

外国臨床\* /21/NL試験では、外国臨床\* /20/NL試験を完了した被験者のうち、過去6ヵ月間の成長速度が1 cm/年未満、又は過去6ヵ月間の成長速度が1 cm/年未満、かつTW2RUSによる骨年齢が16.5歳以上の男児、15歳以上の女児は除外された。

用法・用量は、3 IU/m<sup>2</sup>/日（0.033 mg/kg/日相当<sup>8</sup>、以下、「3 IU群」）又は6 IU/m<sup>2</sup>/日（0.067 mg/kg

<sup>6</sup> 最終身長解析対象集団の解析においては最終成長速度 $\leq 2$  cm/年と定義されたが、治験実施計画書では最終身長の定義がなされていないため、治験責任医師により判断された。

<sup>7</sup> 身長に関する選択基準は身長 SDS $\leq 1.88$ とされていたが、治験実施中にSGAの定義が「在胎期間相当の出生時身長又は出生時体重が-2 SD未満」と変更されたため、最終解析にはこの基準が適用された。

<sup>8</sup> 1 mg=3 IU、1 m<sup>2</sup>=30 kg（DuBois&DuBois式による体表面積）で換算し、0.033 mg/kg/日相当とされた。

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

相当<sup>9</sup>、以下、「6 IU群」)を1日1回就寝前に皮下投与とされた。投与期間は、外国臨床\* /14/NL試験と外国臨床\* /20/NL試験ではそれぞれ2年間、外国臨床\* /21/NL試験では最終身長(治験責任医師により最終身長に到達したと判断されるまで。なお、解析の際には成長速度が2 cm/年以下となったときの身長とされた)到達までとされた。

少なくとも1回は本剤が投与され、SGA性低身長<sup>10</sup>の定義に合致した(ただし二次性徴の発来<sup>11</sup>が確認された場合は、それ以降のデータを除外)53例(3 IU群26例、6 IU群27例)がITT(Intention-to-Treat)集団とされ、ITT集団のうち2005年5月に投与が終了するまでに、最終身長に到達した38例(3 IU群19例、6 IU群19例)が最終身長解析対象集団とされた。成長速度及び身長に関するエンドポイントの解析及び安全性はITT集団、最終身長に関するエンドポイントの解析は最終身長解析対象集団で評価された。ITT集団のうち、外国臨床\* /14/NL試験中に6 IU群の1例が中止・脱落(理由:被験者の申し出)し、外国臨床\* /20/NL試験では52例(3 IU群、6 IU群各26例)が登録された。外国臨床\* /20/NL試験中に3 IU群1例(治療効果なし)、6 IU群1例(治験実施計画書不遵守)が中止・脱落し、外国臨床\* /21/NL試験では50例(3 IU群、6 IU群各25例)が登録された。外国臨床\* /21/NL試験中に3 IU群8例(治験実施計画書不遵守2例、満足できる身長に到達3例、最終身長到達2例、その他(転居)1例)、6 IU群14例(満足できる身長に到達6例、最終身長到達8例)が中止・脱落し、外国臨床\* /21/NL試験を完了した被験者は28例(3 IU群17例、6 IU群11例)であった。

有効性の評価項目である最終身長SDS及び投与開始時から最終身長到達時の身長SDSの変化量(Δ最終身長SDS)の結果は表14のとおりであり、いずれの評価項目においても3 IU群に比して6 IU群で有意に大きかった。

表14 最終身長SDS及びΔ最終身長SDSの解析結果(最終身長解析対象集団)

	3 IU群 (19例)	6 IU群 (19例)	全体 (38例)	p値 <sup>a</sup>	最終身長到達時の投与開始時 からの変化量 [95%信頼区間] <sup>*</sup>
最終身長SDS	-1.7±0.9	-1.5±0.8	-1.6±0.8	0.033	3 IU群: -1.8 [-2.3, -1.4] 6 IU群: -1.4 [-1.8, -0.9]
Δ最終身長SDS	1.4±0.7	1.6±1.0	1.5±0.8	0.023	3 IU群: 1.3 [0.8, 1.8] 6 IU群: 1.8 [1.3, 2.3]

平均値±標準偏差

<sup>a</sup> 投与群を固定効果、性別、投与期間、投与開始時の暦年齢、骨年齢、身長SDS、GH頂値、IGF-Iを共変量としたANOVA

その他の有効性評価項目である身長SDS及び成長速度SDSを表15、表16及び図2に示す。ITT集団における投与開始前の身長SDS(平均値±標準偏差)は、両群とも-3.2±0.7であったが、投与後6年での身長SDS(最小二乗平均値[95%信頼区間])は、3 IU群-0.7[-1.2, -0.1]、6 IU群0.3[-0.4, 1.1]であった。また、ベースラインの成長速度SDS(平均値±標準偏差)は3 IU群及び6 IU群でそれぞれ-0.4±1.3及び-0.8±1.1であった。成長速度SDSは投与後1年で最大となり、その後は低下

<sup>9</sup> 1 mg=3 IU、1 m<sup>2</sup>=30 kg (DuBois&DuBois式による体表面積)で換算し、0.067 mg/kg/日相当とされた。

<sup>10</sup> 在胎週数相当の出生時体重SDS又は出生時身長SDSが-2未満、GH分泌不全ではない(アルギニン負荷試験のGH頂値又は24時間血漿中GHの頂値が≥20 mU/L、ベースラインの身長SDSが-2以下)。

<sup>11</sup> 男児は睾丸容積が4 mLを永続的に超えた場合、女児は乳房をTanner法にて評価し、Tanner stageが永続的に2度以上となった場合と定義された。

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

した。なお、これらのデータについて、二次性徴発来後のデータを含めて検討したが、身長SDS及び成長速度SDSについては、二次性徴発来後のデータを除外した結果と大きく異なることはなかった。

表 15 身長 SDS の最小二乗平均値及び95%信頼区間 (ITT 集団、全データ)

	3IU 群				6IU 群			
	ITT 集団		全データ*		ITT 集団		全データ*	
	例数	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	例数	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	例数	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	例数	最小二乗平均値 [95%信頼区間]
投与後 1年	22	-2.3 [-2.5, -2.1]	26	-2.3 [-2.5, -2.2]	25	-2.1 [-2.3, -1.9]	27	-2.1 [-2.3, -1.9]
2年	21	-1.9 [-2.2, -1.7]	26	-1.8 [-2.1, -1.6]	20	-1.4 [-1.7, -1.2]	26	-1.4 [-1.7, -1.2]
3年	15	-1.6 [-1.9, -1.2]	24	-1.4 [-1.7, -1.1]	14	-1.0 [-1.3, -0.6]	26	-1.0 [-1.3, -0.7]
4年	14	-1.1 [-1.5, -0.6]	25	-1.0 [-1.3, -0.8]	11	-0.4 [-0.9, 0.0]	25	-0.7 [-0.9, -0.4]
5年	12	-0.7 [-1.2, -0.3]	24	-0.8 [-1.1, -0.5]	8	-0.2 [-0.7, 0.3]	25	-0.5 [-0.8, -0.2]
6年	11	-0.7 [-1.2, -0.1]	23	-0.8 [-1.1, -0.5]	6	0.3 [-0.4, 1.1]	23	-0.3 [-0.6, 0.1]
7年	—	—	20	-0.8 [-1.2, -0.4]	—	—	17	-0.2 [-0.7, 0.3]
8年	—	—	15	-0.9 [-1.7, -0.1]	—	—	15	-0.4 [-1.2, 0.4]
9年	—	—	11	-0.9 [-1.9, 0.1]	—	—	9	-0.3 [-1.3, 0.7]
10年	—	—	10	-0.6 [-1.4, 0.1]	—	—	6	-0.2 [-1.0, 0.6]
11年	—	—	6	-1.1 [-1.7, -0.4]	—	—	5	-0.2 [-1.0, 0.5]

ITT 集団については、投与後 7 年以降は二次性徴を発生した被験者が多くなったため、値は算出されていない。

ITT 集団及び全データそれぞれにおいて、投与群及び性別を固定効果とし、身長 SDS のベースライン値を共変量とした ANOVA モデルを各投与年に適用した。

\*少なくとも 1 回は本剤が投与され、SGA 性低身長の定義に合致した症例 (二次性徴が発生した患者を含む)。

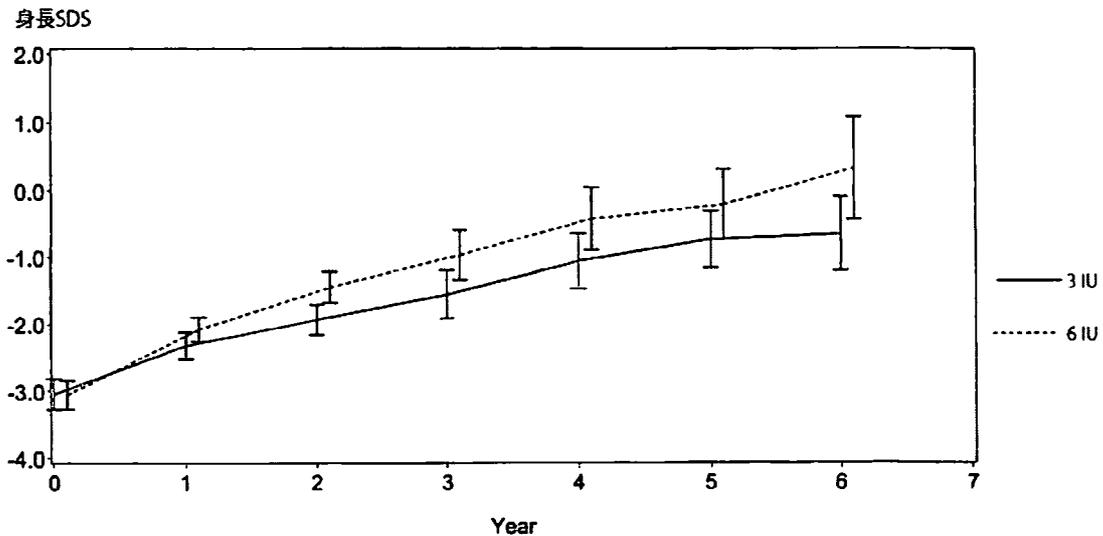


図 2 身長 SDS の経時推移 (ITT 解析対象集団、最小二乗平均値 [95%信頼区間] (Year0 は平均値 ± 2SEM))

表 16 成長速度 SDS の最小二乗平均値及び 95 %信頼区間 (ITT 集団、全データ)

	3 IU 群				6 IU 群			
	ITT 集団		全データ*		ITT 集団		全データ*	
	例数	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	例数	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	例数	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	例数	最小二乗平均値 [95%信頼区間]
投与後 1年	8	5.1 [3.8, 6.5]	10	5.6 [4.3, 6.9]	17	7.2 [6.2, 8.1]	19	7.5 [6.3, 8.6]
2年	8	3.0 [1.8, 4.1]	10	4.5 [3.0, 6.1]	13	4.3 [3.4, 5.1]	18	5.3 [3.8, 6.8]
3年	6	3.5 [0.1, 7.0]	10	4.3 [2.6, 6.1]	8	2.7 [-1.2, 6.6]	18	4.1 [2.8, 5.3]
4年	6	3.9 [1.2, 6.6]	10	4.7 [2.8, 6.7]	6	3.8 [1.1, 6.5]	17	4.2 [2.7, 5.7]
5年	5	2.2 [-0.1, 4.5]	10	3.5 [1.7, 5.4]	6	1.7 [-0.4, 3.8]	17	2.5 [1.0, 4.0]
6年	—	—	9	2.3 [-0.3, 4.9]	—	—	15	3.8 [1.3, 6.3]
7年	—	—	8	1.0 [-1.3, 3.3]	—	—	11	2.8 [0.6, 5.0]
8年	—	—	7	0.5 [-4.8, 5.8]	—	—	9	1.9 [-3.8, 7.5]

ITT 集団及び全データそれぞれにおいて、投与群及び性別を固定効果とし、成長速度 SDS のベースライン値を共変量とした ANOVA モデルを各投与年に適用した。

安全性について、有害事象は、3 IU群で 26/26 例 (100%) 362 件、6 IU群で 27/27 例 (100%) 357 件認められた。重篤な有害事象は、3 IU群で 7 例 10 件、6 IU群で 3 例 4 件認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、治験終了後の死亡 1 例 (3 IU群：事故による損傷) を除いて回復が確認された。治験中止に至った有害事象は認められなかった。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象を表 17 に示す。

表 17 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (ITT 解析対象集団)

有害事象名	3 IU 群 (26 例)	6 IU 群 (27 例)
全有害事象	26 (100.0) 362	27 (100.0) 357
上気道感染	22 (84.6) 44	21 (77.8) 44
インフルエンザ様疾患	19 (73.1) 48	19 (70.4) 69
胃腸炎	14 (53.8) 26	10 (37.0) 19
損傷	14 (53.8) 18	13 (48.1) 22
中耳炎	8 (30.8) 18	7 (25.9) 12
気管支炎	6 (23.1) 8	3 (11.1) 3
頭痛	6 (23.1) 9	11 (40.7) 15
骨折	6 (23.1) 8	2 (7.4) 2
関節痛	6 (23.1) 10	6 (22.2) 8
歯矯正	6 (23.1) 6	7 (25.9) 7
鼻炎	5 (19.2) 5	0 (0.0) 0
アデノイド切除	5 (19.2) 5	5 (18.5) 5
水痘	4 (15.4) 4	2 (7.4) 2
細菌感染	4 (15.4) 4	0 (0.0) 0
発熱	4 (15.4) 5	3 (11.1) 4
背部痛	4 (15.4) 4	4 (14.8) 7
腹痛	4 (15.4) 5	6 (22.2) 6
女性化乳房	4 (15.4) 4	2 (7.4) 2
ウイルス感染	3 (11.5) 4	2 (7.4) 2
白癬感染	3 (11.5) 3	1 (3.7) 1
疼痛	3 (11.5) 3	6 (22.2) 7
湿疹	3 (11.5) 4	4 (14.8) 5
発疹	3 (11.5) 3	3 (11.1) 3
耳チューブ挿入	3 (11.5) 7	2 (7.4) 3
咽喉炎	2 (7.7) 2	7 (25.9) 7
爪の障害	2 (7.7) 2	3 (11.1) 4
耳痛	2 (7.7) 3	3 (11.1) 3
骨発育障害	1 (3.8) 1	4 (14.8) 4
骨障害	1 (3.8) 1	3 (11.1) 3
咳嗽	0 (0.0) 0	3 (11.1) 3

発現症例数 (発現率%) 発現件数

副作用は、3 IU群 11/26 例 (42.3%) 16 件、6 IU群で 17/27 例 (63.0%) 27 件に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用を表 18 に示す。

表 18 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (ITT 解析対象集団)

有害事象名	3 IU 群 (26 例)	6 IU 群 (27 例)
全副作用	11 (42.3) 16	17 (63.0) 27
関節痛	1 (3.8) 1	5 (18.5) 6
背部痛	1 (3.8) 1	2 (7.4) 2
皮膚線条	0 (0.0) 0	2 (7.4) 2
損傷	2 (7.7) 2	2 (7.4) 3
女性化乳房	3 (11.5) 3	2 (7.4) 2

発現症例数 (発現率%) 発現件数

糖代謝について、投与開始時及び投与 1 年後に OGTT、試験終了まで 6 ヶ月に 1 回 HbA<sub>1c</sub> 測定が行われ、投与開始時の OGTT で 3 IU 群及び 6 IU 群の各 1 例、1 年後の OGTT で 3 IU 群の 3 例が糖尿病型と判定されたが、事後検査でいずれの症例も糖尿病の発症は認められず、平均 HbA<sub>1c</sub> は治験期間を通じて低下傾向で基準範囲 (4.3~6.7%<sup>12</sup>) の下限付近にあり、治験期間を通じていずれの群にも基準範囲を逸脱した症例はなかった。

IGF-I SDS については、投与前 IGF-I SDS の平均値は -1.4、投与後 1 年で 3 IU 群は 0.0、6 IU 群は 1.0 に上昇し、投与後 5 年までは上昇傾向にあったが、以降低下し基準範囲内であった。IGFBP-3 については、投与開始前の IGFBP-3 SDS の平均値は -2.5 であったが、投与後 2 年で基準範囲の下限 (-2 SD) 付近まで上昇したが、それ以降の追跡はなされなかった。

以上より申請者は、SGA 性低身長症児に対する本剤 3 IU/m<sup>2</sup>/日又は 6 IU/m<sup>2</sup>/日の長期投与によって正常な平均最終身長が得られ、最終身長は 3 IU/m<sup>2</sup>/日と比べて 6 IU/m<sup>2</sup>/日の方が有意に高く、また、安全性に特に問題は認められなかったと説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は小児期の低身長を改善し、標準範囲内の成人身長を獲得することで小児期から成人後までの低身長に起因する心理社会的問題を軽減することが期待できる薬剤であると説明した。

機構は、以下のように考える。GH 製剤の投与によって、低身長に起因する心理社会的問題を軽減することが明確にされているとは言い難く、国内外を問わず今後の検討課題であると考えますが、Consensus statement や国内ガイドラインが公表されたこと等から、SGA 性低身長症の疾患概念及び GH 補充療法の意義については一定のコンセンサスが得られていると考える。以上のことに加えて、本剤の投与対象について、例えば SGA 性低身長症における本剤治療の開始基準が「3 歳以上」、「治療開始時点における身長が同性、同年齢の標準値 - 2.5 SD 未満」、「治療開始前 1 年間

<sup>12</sup> 外国臨床 /14-20-21/NL 試験実施当時のオランダにおける HbA<sub>1c</sub> の基準範囲。

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

の成長速度が標準成長速度の0 SD未満」とされているなど、既承認類薬（GH製剤）と同様に国内ガイドラインに基づいた記載が添付文書になされていることから、本剤の臨床的位置付けは既承認類薬（GH製剤）と同様であると考えます。

（2）日本人における有効性及び安全性について

1）国内ガイドラインの治療適用基準に準拠した集団での有効性及び安全性について

①ガイドライン準拠集団での有効性

機構は、GHLiquid-1516試験及びGHLiquid-1517試験開始後に国内ガイドラインが公表され、両試験における組み入れ基準と国内ガイドラインにおけるGH治療の開始条件に差異が生じたことから、国内ガイドラインにおけるGH治療の開始条件に準拠する集団（以下、「ガイドライン準拠集団」）での有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ガイドライン準拠集団の抽出に際し、抽出条件を表19のとおり規定した。

表 19 国内ガイドライン準拠集団の抽出条件

GH分泌	アルギニン負荷試験のGH頂値: $\geq 20$ mU/L 又は 24時間血漿中GHの頂値: $\geq 20$ mU/L (=6.67 ng/mL) (国内ガイドラインでは基準なし)
出生時	在胎週数相当の出生時身長 SDS $< -2$ 又は 在胎週数相当の出生時体重 SDS $< -2$ 在胎週数相当の出生時身長 $< 10$ パーセンタイル及び 在胎週数相当の出生時体重 $< 10$ パーセンタイル
身長	身長 SDS $< -2.5$
暦年齢	男児: 3歳以上 8歳未満 女児: 3歳以上 7歳未満 (国内ガイドラインでは、いずれも3歳以上)
成長速度	成長速度 SDS $< 0$

抽出されたGHLiquid-1516試験におけるガイドライン準拠集団は、無治療群12例、0.033 mg群26例、0.067 mg群23例となり、それらの投与後52週又は104週の△暦年齢相当身長SDSの解析結果は表20のとおりであった。

表 20 ベースラインから投与後 52 週又は 104 週の△暦年齢相当身長 SDS (GHLiquid-1516 試験：ガイドライン準拠集団)

投与群 (症例数)	ベースライン (投与前) 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	52週又は104週(LOCF) (投与後) 平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	変化量 <sup>a</sup> (投与後-投与前) 最小二乗平均±標準偏差	差の点推定値 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
投与後 52 週				
無治療群 (12)	-3.07±0.50 [-3.38, -2.75]	-3.01±0.43 [-3.28, -2.74]	0.08±0.09	-
0.033 mg 群 (26)	-3.14±0.56 [-3.37, -2.92]	-2.54±0.66 [-2.81, -2.28]	0.59±0.06	0.033 mg 群-無治療群 0.51 [0.29, 0.72] <sup>b</sup>
0.067 mg 群 (23)	-3.24±0.54 [-3.48, -3.01]	-2.41±0.62 [-2.68, -2.14]	0.83±0.06	0.067 mg 群-無治療群 0.75 [0.53, 0.97] <sup>b</sup>
投与後 104 週				
0.033 mg 群 (26)	-3.14±0.56 [-3.37, -2.92]	-2.29±0.72 [-2.58, -2.00]	0.85±0.08	-
0.067 mg 群 (23)	-3.24±0.54 [-3.48, -3.01]	-1.89±0.65 [-2.17, -1.61]	1.35±0.08	0.067 mg 群-0.033 mg 群 0.50 [0.27, 0.74] <sup>b</sup>

a 投与群を固定効果、ベースライン及び年齢を共変量とした ANOVA

b p<0.001

解析セット：ベースラインと 52 週 (LOCF) のデータがそろった症例

注：閉検定手順を適用した。

一方、GHLiquid-1517 試験のガイドライン準拠集団における投与後 208 週又は 156 週の△暦年齢相当身長 SDS の解析結果は、表 21 のとおりであった。

表 21 投与後 208 週又は 156 週の△暦年齢相当身長 SDS (GHLiquid-1517 試験：ガイドライン準拠集団)

投与群 (症例数)	ベースライン (投与前) 平均値±標準偏差	208週又は156週 (LOCF) (投与後) 平均値±標準偏差	変化量 (投与後-投与前) 平均値±標準偏差	点推定値 [95%信頼区間] <sup>a</sup>
投与後 208 週				
0.033 mg 継続群 (25)	-3.14±0.57	-2.01±0.78	1.13±0.38	0.067 mg 継続群 -0.033 mg 継続群 0.75 [0.43, 1.07] <sup>b</sup>
0.067 mg 継続群 (19)	-3.16±0.51	-1.28±0.61	1.89±0.64	
投与後 156 週				
0.033 mg/ 無治療群 (5)	-3.29±0.44	-2.37±0.60	0.91±0.53	0.067 mg/無治療群 -0.033 mg/無治療群 0.87 [-0.13, 1.87] <sup>b</sup>
0.067 mg/ 無治療群 (6)	-2.90±0.24	-1.13±0.49	1.77±0.56	

a 投与群を固定効果、ベースライン及び年齢を共変量とした ANOVA

解析セット：ベースラインと 208 週又は 156 週 (LOCF) のデータがそろった症例

b p<0.001

GHLiquid-1516 試験の FAS においては、投与後 52 週の△暦年齢相当身長 SDS 及び平均成長速度 SDS は、0.033 mg 群及び 0.067 mg 群では無治療群と比較して、有意な改善が示された。さらにベースラインから投与後 104 週の変化量では、0.067 mg 群の方が 0.033 mg 群よりも暦年齢相当身長 SDS の改善の程度が有意に大きかった。また、GHLiquid-1517 試験の Endpoint Analysis Set では、投与後 208 週において暦年齢相当身長 SDS が、0.033 mg 継続群及び 0.067 mg 継続群で改善しそのベースラインからの変化量は、0.033 mg 継続群よりも 0.067 mg 継続群で有意に大きく、暦年齢相当成長速度 SDS は投与期間を通じて 0.033 mg 継続群に比べ 0.067 mg 継続群で高かった。

ガイドライン準拠集団については、GHLiquid-1517 試験の 0.067 mg/無治療群と 0.033 mg/無治療群の投与後 156 週について、△暦年齢相当身長 SDS の群間差は有意ではなかったが、他の指標については FAS 又は Endpoint Analysis Set と同様の変化であった。以上より、本剤の有効性はこれらの解析対象集団において同様であったと考える。

## ②ガイドライン準拠集団での安全性

機構は、ガイドライン準拠集団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。GHLiquid-1516 試験のガイドライン準拠集団において、投与後 104 週までに発現した有害事象の内訳を表 22 に示す。

表 22 投与後 104 週までに発現した有害事象の内訳 (GHLiquid-1516 試験：ガイドライン準拠集団)

	投与後 52 週まで			投与後 104 週まで	
	無治療群 (12 例)	0.033 mg 群 (26 例)	0.067 mg 群 (23 例)	0.033 mg 群 (26 例)	0.067 mg 群 (23 例)
全有害事象	12 (100.0) 92	26 (100.0) 214	23 (100.0) 231	26 (100.0) 374	23 (100.0) 385
重篤な有害事象	2 (16.7) 3	4 (15.4) 7	3 (13.0) 5	8 (30.8) 20	3 (13.0) 5
副作用	- - -	4 (15.4) 5	8 (34.8) 9	5 (19.2) 6	9 (39.1) 13

発現症例数 (発現率%) 発現件数

関節痛、四肢痛等の「筋骨格系及び結合組織障害」に分類される副作用は、投与後 104 週までに 0.067 mg 群 5 例 6 件、0.033 mg 群 1 例 1 件と 0.067 mg 群に多く認められた。また、ガイドライン準拠集団のうち、GHLiquid-1516 試験又は GHLiquid-1517 試験で少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた症例 (0.033 mg 継続群 26 例、0.067 mg 群 23 例、0.033 mg 無治療群 5 例、0.067 mg 無治療群 6 例) において認められた有害事象の内訳を表 23 に示す。

表 23 有害事象の内訳 (GHLiquid-1516 + GHLiquid-1517 試験：ガイドライン準拠集団)

	投与後 208 週まで		投与後 156 週まで	
	0.033 mg 継続群 (26 例)	0.067 mg 継続群 (23 例)	0.033 mg 無治療群 (5 例)	0.067 mg 無治療群 (6 例)
全有害事象	26 (100.0) 555	23 (100.0) 599	5 (100.0) 72	6 (100.0) 147
重篤な有害事象	10 (38.5) 27	7 (30.4) 11	1 (20.0) 1	2 (33.3) 4
副作用	6 (23.1) 8	11 (47.8) 19	1 (20.0) 1	2 (33.3) 5

発現症例数 (発現率%) 発現件数

副作用は、0.067 mg 継続群で最も多く認められ、特に「筋骨格系及び結合組織障害」に分類される事象の発現が 0.033 mg 継続群 1 例 1 件に対し、0.067 mg 継続群では 6 例 10 件と多かった。

以上のように、GHLiquid-1516 試験と GHLiquid-1517 試験のいずれにおいても、ガイドライン準拠集団と各試験における安全性解析集団の安全性 (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概略 (1) 表 6、表 11 及び表 12」を参照) は同様であった。

機構は、GHLiquid-1516 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考えます。また、ガイドライン準拠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、本剤 4 年間投与による有効性及び安全性は示されていると判断し、回答を了承した。

## 2) 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。国内臨床試験における本剤の効能別の副作用発現率は、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」、3 試験、用量：0.175 mg/kg/週）21.6 %（27/125 例）51 件、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」、3 試験、同：0.175 又は 0.35 mg/kg/週）20.6 %（29/141 例）44 件、骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長（以下、「軟骨異栄養症」、1 試験、同：0.175 又は 0.35 mg/kg/週）11.9 %（7/59 例）11 件及びSGA性低身長症（GHLiquid-1516 試験、0.033 mg群=0.23 mg/kg/週）17.1 %（6/35 例）7 件、（同、0.067 mg群=0.47 mg/kg/週）35.3 %（12/34 例）20 件で、SGA性低身長症の 0.067 mg群で最も高く、特に既承認効能の臨床試験では発現しなかった「筋骨格系及び結合組織障害」（関節痛、四肢痛及び成長痛）の発現がみられた（0.033 mg群：6.1 %（2/33 例）2 件、0.067 mg群：17.6 %（6/34 例）7 件）ため、これらについては添付文書において注意喚起する。これら以外にSGA性低身長症に特異的な副作用は認められなかった。また、使用成績調査/特別調査（既承認効能の調査期間は各々約 10 年間）における副作用発現率は、下垂体性小人症 3.2 %（36/1140 例）42 件、ターナー症候群 13.3 %（12/90 例）21 件、軟骨異栄養症 27.1 %（105/387 例）283 件であった。2008 年 12 月までになされた市販後における医師の自発報告では、重篤な有害事象のうち、死亡は 37 例認められ、うち因果関係が否定されなかったのは 20 例であった<sup>13</sup>。死亡例の詳細を表 24 に示す。

表 24 市販後に報告された死亡（医師の自発報告）

性別	年齢（歳）	適応	事象名	因果関係
女	12	不明	心不全	可能性あり
男	18	成長ホルモン欠乏症	非ホジキンリンパ腫	可能性あり
女	10	成長ホルモン欠乏症	髄芽腫	可能性あり
男	27	成長ホルモン欠乏症	肝嚢胞	可能性あり
女	23	成長ホルモン欠乏症	急性リンパ性白血病	可能性あり
男	15	成長ホルモン欠乏症	疾患再発・髄芽腫	可能性あり
女	10	下垂体機能低下症	突然死	あり
女	8	成長ホルモン欠乏症	発熱・肝芽腫	あり
女	10	ボディ・マス・インデックス増加	睡眠時無呼吸症候群 低換気	不明
女	5	成長ホルモン欠乏症	心肺不全・肺動脈圧上昇・呼吸障害	不明
男	—	意味不明な障害	穿孔性虫垂炎	可能性あり
女	10	下垂体機能低下症	疾患再発・髄芽腫	可能性あり
男	37	適応症不明の薬剤使用	腺癌	可能性あり
女	3	ブラダーウィリ症候群	突然死	不明
男	6	ブラダーウィリ症候群	突然死	不明
女	9	ブラダーウィリ症候群	突然死	不明
女	5	胎児発育遅延	呼吸窮迫	不明
女	68	成長ホルモン欠乏症	心筋梗塞	不明
女	17	成長ホルモン欠乏症	意識消失	可能性あり
男	68	—	心筋梗塞	不明

以上より、SGA 性低身長症の安全性プロファイルは既承認効能と大きく異なるものではないと考える。

機構は、SGA 性低身長症における安全性の検討症例は既承認効能と比べて多くはないことから、SGA 性低身長症における本剤の安全性プロファイルが既承認効能と同様であると結論づけること

<sup>13</sup> 本剤の発売開始は 1988 年で、記録がある 1992 年～2008 年 12 月までの本剤を投与された症例数×年数は、推定 643,171 人・年、SGA 性低身長症の症例数×年数は推定 29,064 人・年であった。

は困難と考える。また、既承認効能の臨床試験では発現しなかった「筋骨格系及び結合組織障害」（関節痛、四肢痛及び成長痛）が SGA 性低身長症においてみられたことから、製造販売後調査において、これらを含めて安全性に係る情報を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、本剤の長期投与時の安全性に関して、以下の点について申請者に説明を求めた。

### （ア）悪性腫瘍のリスク

申請者は、以下のように説明した。2000年5月の Growth Hormone Research Society（GRS）Workshop において、リスク因子（頭蓋内腫瘍の既往、Fanconi 貧血、ダウン症候群、組織球増殖症、多発性先天奇形）のない小児では GH 治療により白血病発症率が高まることはないと報告され（Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1868-70）、日本でも同様の報告（Nishi Y, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 1961-5）がある。新生物の発生については、KIGS（Kabi International Growth Survey：国際的な市販後調査データベース）に登録されている6,000人以上の日本人データの検討（吉澤ら. 内分泌・糖尿病科 2002; 15 (Suppl. 1) : 268-79）や GRS の報告から、一般の発現頻度よりも高いとする証拠がないとされ、GH 治療で特に問題とされる脳腫瘍の再発についても、GH 治療ありで 24.0%、GH 治療なしで 42.5% との全国調査報告（成長科学協会、治療研究小委員会、アドバースイメント専門委員会、日本内分泌学会雑誌 1999; 75: 103）があり、GRS では、再発リスクを増大させる証拠はないとしている（Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1868-70）。また、悪性腫瘍と血清中 IGF-I、IGFBP-3 の関係について、小児への GH 投与による血清中 IGF-I の上昇が悪性腫瘍の発症リスクを上昇させる可能性を示唆した報告はなく、成長期小児の血清中 IGF-I は、二次性徴のピークまで上昇し続け、健康小児においても IGF-I SDS が 2 を超える場合があることから、SGA 性低身長症児の IGF-I が治療開始から一時的に高値となっても、これが悪性腫瘍の発症に結びつくリスクは低いと考えられ、IGF-I、IGFBP-3 と発癌リスクの関係について必ずしも一貫した結果は得られていない。なお、GHLiquid-1516 試験では、ベースラインの IGF-I SDS は、0.033 mg 群-0.71±1.18、0.067 mg 群-0.63±1.21、投与後 104 週では、0.033 mg 群 0.32±1.12、0.067 mg 群 1.64±1.05 であり、0.067 mg 群において IGF-I SDS が基準範囲（2 未満）を上回っていた被験者が 9/32 例（28%）認められたが、いずれも IGFBP-3 SDS が 2 SD を超えていた。一般的に GH 治療を行う際には IGF-I のモニタリングが行うことが推奨されていること（Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1868-70）、SGA 性低身長症の申請用量が既承認効能に対する用量より高用量への増量を可としていること及び上記 GHLiquid-1516 試験の結果を考慮して、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、治療前及び治療中には、IGF-I を 3 ヶ月から 6 ヶ月に 1 回測定する旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。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 性低身長症児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、製造販売後調査により悪性腫瘍に係る情報

を蓄積していく必要があると考える。なお、既承認薬（GH 製剤）と同様に、治療前及び治療中に IGF-I を 3 ヶ月から 6 ヶ月に 1 回測定することを注意喚起すると申請者の考えは適切であると考える。

#### （イ）関節痛、四肢痛、成長痛等

申請者は、以下のように説明した。GH Liquid-1516 試験において、関節痛は 0.067 mg 群の 5 例、四肢痛は 0.067 mg 群の 1 例、0.033 mg 群の 3 例、成長痛は 0.067 mg 群の 1 例に認められたが、いずれも軽度で経過観察のみで回復が認められた。既承認薬と同様に、炎症が認められる場合や、痛みが小児にとって問題となるような場合には、減量、投与中止等の適切な処置を行うことが必要と考えられ、また、股関節の痛みが強い場合や長期間続くようなことがあれば、大腿骨骨頭迂り症等の疑いもあるため、整形外科への紹介も考慮すべきと考える。以上を踏まえ、関節痛、四肢痛、成長痛等に関して注意喚起を行う。

機構は、GH 投与による急激な骨及び関節の成長が骨形態に与える影響を考慮し、関節痛、四肢痛、成長痛等についての適切な注意喚起や、前述したように（「①既承認薬との比較」の項を参照）、製造販売後調査において関節痛、四肢痛、成長痛等に係る情報収集が必要と考えることから、それらのことがなされることを前提に回答を了承した。

#### （ウ）糖代謝に対する影響

申請者は、以下のように説明した。本剤の臨床試験では糖尿病の発症はみられず、既承認薬と比較しても耐糖能障害が明らかに多く発現していることはなかった。GH は抗インスリン作用を有すること、及び catch-up した SGA 児にはインスリン抵抗性が認められるとの報告（Soto N, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 3645-50）があるが、SGA 性低身長症児への GH 治療中の耐糖能には変化なく HbA<sub>1c</sub> は基準範囲であったとの報告（Sas T, *et al.*, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001; 54: 243-51）や、GH 治療終了後 6.5 年経過した SGA 性低身長症若年成人の耐糖能は、GH 治療を実施しなかった群と比較して差異が認められなかったとの報告（van Dijk M, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 160-65）もあることから、現時点では、SGA 性低身長症児への GH 治療によって、2 型糖尿病及び耐糖能障害の発現率を高めることはないと考えるが、投与中は空腹時又は随時血糖、HbA<sub>1c</sub> を 6 ヶ月から 1 年に 1 回測定することが重要であると考える。

機構は、添付文書において、糖代謝に係る注意喚起がなされていることから、申請者の対応は適切であると考えている。なお、製造販売後調査において糖代謝に係る情報を収集する必要があると考える。

#### （3）用法・用量について

##### 1) 用法・用量の妥当性

機構は、用法・用量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。臨床試験成績（評価資料）より、日本人 SGA 性低身長症児

に対しては 0.067 mg/kg/日の用量を推奨するが、0.033 mg/kg/日においても無治療と比較して有意な身長増加促進効果が示されており、十分な効果が認められる症例があると考えられることから、開始時の用量は 0.033 mg/kg/日を 1 週間あたりの用量に換算した 0.23 mg/kg/週とし、個々の患者の状態に合わせて効果不十分な場合は 0.47 mg/kg/週 (0.067 mg/kg/日を 1 週間あたりの用量に換算) への増量を可とするような用法・用量 (案) を設定した。この用法・用量 (案) は国内ガイドラインの記載内容とも整合している。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (GHLiquid-1516 試験及び GHLiquid-1517 試験) において設定された本剤の用法・用量は、0.033 mg/kg/日及び 0.067 mg/kg/日の 1 日 1 回投与であり、それぞれの 1 週間あたりの用量を 6~7 回に分けて投与されたわけではないが、SGA 性低身長症に対する既承認薬 (GH 製剤) の用法・用量が 1 週間あたりの用量をもとに規定されていること、及び本剤の既承認効能も 1 週間あたりの用量をもとに規定されていることから、本剤の SGA 性低身長症に対する用法・用量は適切であると考ええる。

## 2) 増量の判断基準

機構は、「SGA 性低身長症における GH 治療の実施上の注意」(2008 年 10 月 16 日 日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会、以下、「実施上の注意」) には、0.23 mg/kg/週による GH 治療においては、治療中の 1 年ごとの  $\Delta$ 身長 SDS が 1 年目 0.5 SD 未満、2 年目 0.25 SD 未満、3 年目 0.15 SD 未満、4 年目以降 0.1 SD 未満であれば成長反応は平均を下回ると推定し、効果不十分として増量を考慮する上で参考にする旨が記載されていることを踏まえ、増量の判断基準について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。GHLiquid-1517 試験において、本剤 0.033 mg/kg/日を投与したときの  $\Delta$ 身長 SDS (平均値 $\pm$ 標準偏差) は表 25 のとおりであり、実施上の注意の増量基準と同様であった。

表 25 GHLiquid-1517 試験における 0.033 mg 群の投与後 1 年 (52 週) ごとの  $\Delta$ 身長 SDS

	1 年目 (52 週-ベースライン)	2 年目 (104 週-52 週)	3 年目 (156 週-104 週)	4 年目 (208 週-156 週)
$\Delta$ 身長 SDS	0.57 $\pm$ 0.28 (31 例)	0.24 $\pm$ 0.20 (31 例)	0.17 $\pm$ 0.14 (27 例)	0.10 $\pm$ 0.14 (27 例)

(平均値 $\pm$ 標準偏差)

また、成長速度は身長が catch-up する方向にあるかどうかを判断する上で有用な指標と考えられるが、GHLiquid-1516 試験で「成長速度 SDS $\leq$ 0」の症例の割合を検討したところ、ベースラインでは 0.033 mg 群で 94.3 %、0.067 mg 群で 94.1 %、投与後 52 週では 0.033 mg 群で 12.1 %、0.067 mg 群で 5.9 %、投与後 104 週では 0.033 mg 群で 22.6 %、0.067 mg 群で 0.0 %が成長速度 SDS $\leq$ 0 であった。GH 製剤による低身長治療においては、一般に治療開始 1 年目に最も治療効果が大きく、その後は徐々に小さくなることが知られており、投与後 2 年目に成長速度 SDS が 0 を下回った症例については、その後成長速度 SDS が再び上昇する可能性は低いと考えられ、増量を検討するのが妥当と考える。

$\Delta$ 身長 SDS についても同様に GHLiquid-1516 試験での検討を行い、0.067 mg 群では外れ値を除

いた 94.1 %の症例で、投与後 52 週で少なくとも 0.4 SD 以上、投与後 104 週で少なくとも 0.7SD 以上の身長 SDS の増加が認められたことから、0.033 mg/kg/日の用量でこれらに達しない場合には、増量を検討することは妥当であると考え。なお成長速度 SDS と△身長 SDS の関連についても検討されたが、明確な対応関係は認められなかった。

以上より、いずれか 1 つの基準を用いて増量の判断をするのではなく、患者の低身長の程度、成長速度 SDS 及び△身長 SDS を考慮し、総合的に判断するのが適切と考えるため、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に、増量にあたっては実施上の注意を参考に、△身長 SD スコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断する旨を記載する。

機構は、回答を了承した。

### 3) 投与中止基準について

機構は、投与中止基準に関する申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。国内ガイドラインに則り、0.23 mg/kg/週の投与で効果不十分な場合は 0.47 mg/kg/週まで増量する旨の用法・用量(案)を設定した。低身長の治療において、成長促進効果の評価は、成長速度や身長を鑑みて、通常、1 年ごとに行う。治療開始 1 年目に十分な低身長の改善が認められない場合には、まず増量を検討することとなる。したがって、治療を継続の可否の決定は、治療 2 年目以降、増量後に行うことになる。

機構は、現状では投与中止の明確な判断基準を設定することは困難であり、今後、例えば身長を含めて、投与中止基準の設定について検討されることが望ましいと考える。そのため 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、医療機関、患者向けの説明資料等で本剤の適正使用を確保するための情報提供がなされることを前提に回答を了承した。

### 4) 最終身長到達前の投与中止について

機構は、「国内ガイドライン」に「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」と記載されていることから、最終身長に到達する前に本剤投与を中止した症例のその後の経過について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。GHLiquid-1516 試験、GHLiquid-1517 試験及び外国臨床\* /14-20-21/NL 試験では、中止例の追跡は行っていないが、参考資料である海外第Ⅲ相試験(GHLiquid-1424 試験)において、治療後 1 年間の経過について検討を行っている。GHLiquid-1424 試験では、SGA 性低身長症児を異なる 3 つの治療群(33 µg+33 µg 群、100 µg+無治療群、無治療+67 µg 群)に無作為に割付け、このうち 100 µg+無治療群(51 例)では 100 µg/kg/日で 1 年間治療の後、1 年間の無治療期間が設定され、治療開始から 1 年間の身長 SDS のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差、以下同様)は 1.4±0.7 であったが、その後の無治療期間 1 年間で身長 SDS は 0.2±0.3 減少し、catch-down が認められた。公表論文では、Fjellestad-Paulsen ら(Fjellestad-Paulsen A, et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 1234-9)は、SGA 性低身長症児 62

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

例（平均年齢 5.1±1.9 歳）に 0.067 mg/kg/日で 3 年間の GH 治療を行った後、5 年間の経過観察を行ったところ、身長 SDS の平均は、治療開始前-3.3±0.7、治療終了時-1.3±0.8、治療終了 5 年後-2.2±1.2 であった。経過観察の 3 年間で身長 SDS の低下が 0.5 以下であった場合を「身長 SDS が維持された」とみなし、身長 SDS 低下が 0.5 以上と 0.5 未満の群の比較では、後者は年齢及び骨年齢が高く、観察期間の最初の 3 年間に二次性徴を発生した症例の割合が高く（60%対 30%）、少なくとも二次性徴発生までは GH 治療を継続して行うことが望ましいと結論付けられた。また、Rosilio らの報告（Rosilio M, et al., Eur J Endocrinol, 2005; 152: 835-43）では、SGA 性低身長症児 35 例（平均年齢 9.6±0.9 歳）を対象に、0.067 mg/kg/日で 2 年間の治療を行った後、無治療観察（状況により治療再開可）とし、成人身長まで追跡した。その結果、成人身長まで追跡された被験者 20 例において、身長 SDS は治療開始前-2.6±0.5、治療終了時-1.3±0.4、成人身長到達時（6 ヶ月の成長速度が 1cm/年以下又は骨年齢男 18 歳以上、女 16 歳以上となった時、と定義）-2.0±0.8 であった。

機構は、最終身長に到達する前に本剤の投与を中止するか否かは、SGA 性低身長症児の発育状態や安全性を踏まえた上で、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うことが適切と考えるため、添付文書の「重要な基本的注意」の項においてその旨の注意喚起がなされていることは適当と考える。

#### （4）海外臨床試験成績の外挿について

##### 1)ブリッジング解析集団における有効性

申請者は、日本人とコーカシアン健康成人男性における薬物動態及び薬力学が類似していると判断した上で、海外第Ⅲ相臨床試験（外国臨床\* /14-20-21/NL 試験）成績の外挿について、以下のように説明している。コーカシアンに本剤を最終身長到達まで投与したときの有効性及び安全性成績を日本人に外挿することが可能であるか否かを判断するため、GHLiquid-1516 試験と外国臨床\* /14-20-21/NL 試験において 2 年間（104 週間）投与したときのデータを比較検討する際のブリッジング解析集団の抽出条件を規定した（表 26）。

表 26 GHLiquid-1516 試験及び 外国臨床\* /14-20-21/NL 試験におけるブリッジング解析集団の抽出条件

	1516 試験	14-20-21/NL 試験
GH 分泌	GH 分泌刺激試験の GH 頂値：>10 ng/mL	アルギニン負荷試験の GH 頂値：≥20 mU/L 又は 24 時間血漿中 GH プロファイルの頂値：≥20 mU/L (=6.67 ng/mL)
出生時	在胎週数相当の出生時身長<10 パーセンタイル及び 在胎週数相当の出生時体重<10 パーセンタイル 在胎週数相当の出生時身長 SDS≤-2 又は 在胎週数相当の出生時体重 SDS≤-2	在胎週数相当の出生時身長 SDS<-2 又は 在胎週数相当の出生時体重 SDS<-2
低身長	身長 SDS≤-2	身長 SDS≤-2
暦年齢	男児：3 歳以上 8 歳未満 女児：3 歳以上 7 歳未満	男児：3 歳以上 11 歳未満 女児：3 歳以上 9 歳未満
追加基準	104 週の 80% (83.2 週) 以上、治療薬の投与を受けた	

斜体部：ブリッジング解析集団の抽出条件

抽出されたブリッジング解析集団は、GHLiquid-1516 試験 64 例（0.033 mg 群 31 例、0.067 mg 群 33 例）、外国臨床\* /14-20-21/NL 試験 30 例（3 IU 群 15 例、6 IU 群 15 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与後 104 週の△身長 SDS と、副次評価項目である△成長速度 SDS

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

の結果を表 27、図 3 及び図 4 に示す。

表 27 ベースラインから投与後 104 週の△身長 SDS 及び△成長速度 SDS (ブリッジング解析集団)

評価項目	投与量 民族 (症例数)	ベースライン	投与後 104 週	△身長 SDS 又は△成長速度 SDS (投与後 104 週-ベースライン)
		平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]	平均値±標準偏差 [95%信頼区間]
身長 SDS	0.033 mg/kg/日 日本人 (31)	-3.01±0.60 [-3.23, -2.78]	-2.19±0.72 [-2.45, -1.93]	0.81±0.31 [0.70, 0.93]
	3 IU/m <sup>2</sup> /日* コーカシアン (15)	-3.30±0.67 [-3.67, -2.93]	-1.89±0.80 [-2.33, -1.44]	1.41±0.41 [1.19, 1.64]
	0.067 mg/kg/日 日本人 (33)	-2.90±0.68 [-3.14, -2.66]	-1.48±0.78 [-1.76, -1.20]	1.42±0.40 [1.28, 1.56]
	6 IU/m <sup>2</sup> /日* コーカシアン (15)	-3.41±0.69 [-3.79, -3.03]	-1.52±1.15 [-2.16, -0.89]	1.88±0.66 [1.52, 2.25]
成長速度 SDS	0.033 mg/kg/日 日本人 (31)	-1.81±0.90 [-2.15, -1.48]	1.11±1.24 [0.65, 1.56]	2.92±1.48 [2.38, 3.47]
	3 IU/m <sup>2</sup> /日* コーカシアン (5)	-1.40±0.73 [-2.30, -0.50]	2.88±1.24 [1.34, 4.42]	4.28±1.59 [2.31, 6.25]
	0.067 mg/kg/日 日本人 (32)	-2.07±1.48 [-2.61, -1.54]	2.89±1.13 [2.48, 3.29]	4.96±2.03 [4.23, 5.69]
	6 IU/m <sup>2</sup> /日* コーカシアン (10)	-0.80±1.29 [-1.73, 0.12]	3.92±1.90 [2.56, 5.28]	4.72±1.97 [3.32, 6.13]

解析対象：投与前後のデータがそろった被験者

\* 外国臨床\* /14-20-21/NL 試験における用量の単位は、IU/m<sup>2</sup>/日であり、GHLiquid-1516 試験における用量の単位 mg/kg/day と異なることから、当初 1 mg=3 IU、1 m<sup>2</sup>=30 kg (DuBois&DuBois 式による体表面積) として、3 IU/m<sup>2</sup>/日は 0.033 mg/kg/日、6 IU/m<sup>2</sup>/日は 0.067 mg/kg/日と換算された。しかし、体表面積あたりの用量は体重 (kg) あたりの用量と完全に一致せず、ブリッジング解析集団では、実際には体格の小さいときには 0.033 mg/kg/日及び 0.067 mg/kg/日よりもやや高い用量が投与され、体格が大きくなるにつれ、それぞれやや小さい体重 (kg) あたりの用量で投与された。以上から、ブリッジング解析においては、投与期間 2 年間の体重 (kg) あたりの平均実投与量をもとに、3 IU/m<sup>2</sup>/日は 0.043 mg/kg/日、6 IU/m<sup>2</sup>/日は 0.086 mg/kg/日と換算された。

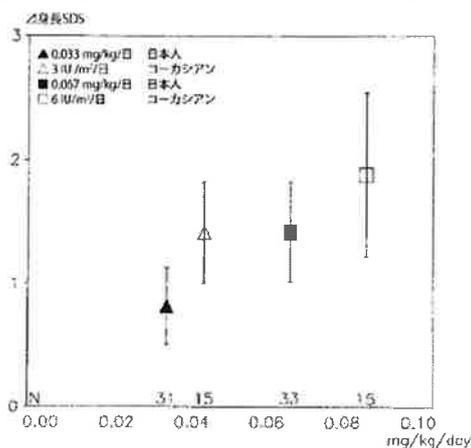


図 3 投与後 104 週の△身長 SDS (平均値±標準偏差)  
(ブリッジング解析集団)

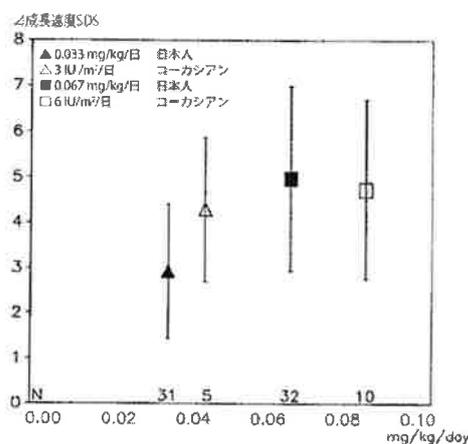


図 4 投与後 104 週の△成長速度 SDS (平均値±標準偏差)  
(ブリッジング解析集団)

投与後 104 週の△成長速度 SDS の変化量は、コーカシアンでは用量依存性が明らかではなかったが、△身長 SDS は、両民族ともに用量依存性が認められ、日本人 0.067 mg/kg/日とコーカシアン 3 IU/m<sup>2</sup>/日は同程度であった。

機構は、最終身長 SDS において両民族に差異が生じる可能性はないか、申請者に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。投与後 52 週ごとの成長速度 SDS は表 28 のとおりであったが、208 週においてはコーカシアン 3 IU/m<sup>2</sup>/日と日本人 0.067 mg/kg/日で違いが認められた。投与

\*:新薬承認情報提供時に置き換え

後 208 週時点では症例は両民族とも約 9 歳で二次性徴発来が近いと考えられるが、短期的な指標である成長速度 SDS は二次性徴の影響を受けやすいと思われる。一方、長期的な評価には身長 SDS が有用で、図 5 に示すように、投与後 208 週まで身長 SDS には両民族で類似した身長増加促進効果が継続して認められた。

表 28 投与後 52 週ごとの成長速度 SDS の要約統計量 (ブリッジング解析集団)

評価時期	要約統計量	0.033 mg/kg/日 日本人	3 IU/m <sup>2</sup> /日 コーカシアン	0.067 mg/kg/日 日本人	6 IU/m <sup>2</sup> /日 コーカシアン
ベースライン	例数 平均値±標準誤差	27 -1.79±0.90	5 -1.40±0.73	28 -2.03±1.51	10 -0.80±1.29
投与後 52 週	例数 平均値±標準誤差	27 2.58±1.99	14 5.05±1.24	28 5.00±1.39	15 6.42±2.43
投与後 104 週	例数 平均値±標準誤差	27 1.12±1.26	14 2.80±1.19	28 2.81±1.16	15 3.82±1.79
投与後 156 週	例数 平均値±標準誤差	27 0.69±1.09	13 2.27±1.30	28 2.15±1.62	15 3.08±2.21
投与後 208 週	例数 平均値±標準誤差	27 0.28±1.33	14 3.03±1.42	28 1.47±1.87	14 3.14±1.62

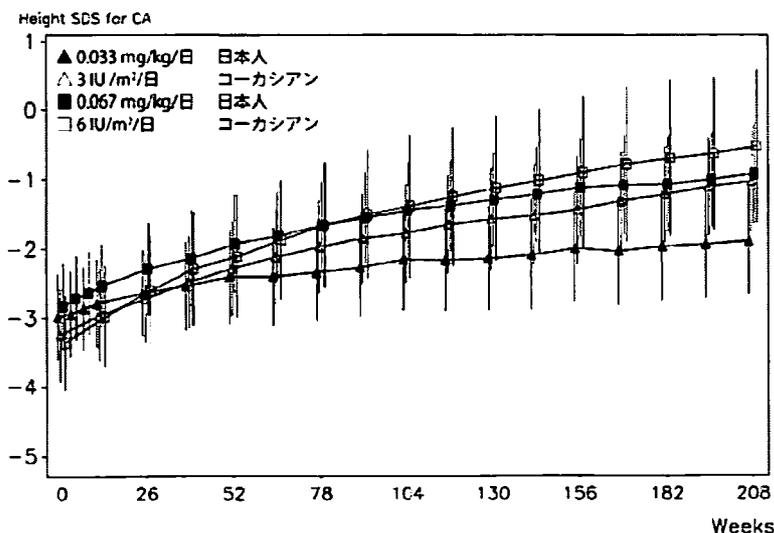


図 5 身長 SDS の経時推移 (最小二乗平均±標準誤差)

\*ブリッジング解析集団より 208 週のデータがないコーカシアン 1 例 (6 IU/m<sup>2</sup>/日) を除外した集団

## 2) ブリッジング解析集団における安全性

安全性について、ブリッジング解析集団における有害事象の発現頻度を表 29 に示す。

表 29 有害事象の発現頻度 (ブリッジング解析集団)

	0.033 mg 群 日本人 (31 例)	3 IU 群 コーカシアン (15 例)	0.067 mg 群 日本人 (33 例)	6 IU 群 コーカシアン (15 例)
全有害事象	31 (100.0) 419	14 (93.3) 47	33 (100.0) 553	15 (100.0) 39
重篤な有害事象	9 (29.0) 22	2 (13.3) 2	5 (15.2) 8	0 (0.0) 0
副作用	5 (16.1) 6	4 (26.7) 4	12 (36.4) 20	8 (53.3) 10
治験中止に至った有害事象	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

発現症例数 (発現率%) 発現件数

いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

を表 30 及び表 31 に示す。

表 30 いずれかの群で3例以上に認められた有害事象（ブリッジング解析集団）

有害事象名	0.033 mg 群 日本人 (31例)	3 IU 群 コーカシアン (15例)	0.067 mg 群 日本人 (33例)	6 IU 群 コーカシアン (15例)
全有害事象	31 (100.0) 419	14 (93.3) 47	33 (100.0) 553	15 (100.0) 39
インフルエンザ	10 (32.3) 13	0 (0.0) 0	14 (42.4) 18	0 (0.0) 0
ウイルス性胃腸炎	10 (32.3) 13	0 (0.0) 0	7 (21.2) 8	0 (0.0) 0
鼻咽頭炎	10 (32.3) 27	0 (0.0) 0	24 (72.7) 125	0 (0.0) 0
上気道の炎症	18 (58.1) 77	0 (0.0) 0	17 (51.5) 50	0 (0.0) 0
咽頭炎	8 (25.8) 30	0 (0.0) 0	11 (33.3) 42	0 (0.0) 0
気管支炎	7 (22.6) 15	0 (0.0) 0	8 (24.2) 27	0 (0.0) 0
発熱	7 (22.6) 14	1 (6.7) 1	8 (24.2) 15	0 (0.0) 0
喘息	7 (22.6) 10	0 (0.0) 0	3 (9.1) 8	0 (0.0) 0
急性気管支炎	6 (19.4) 18	0 (0.0) 0	6 (18.2) 11	0 (0.0) 0
湿疹	5 (16.1) 9	0 (0.0) 0	6 (18.2) 19	0 (0.0) 0
中耳炎	5 (16.1) 7	5 (33.3) 6	6 (18.2) 6	3 (20.0) 3
急性中耳炎	4 (12.9) 11	0 (0.0) 0	2 (6.1) 2	0 (0.0) 0
胃腸炎	4 (12.9) 7	2 (13.3) 2	9 (27.3) 11	0 (0.0) 0
臍痲疹	4 (12.9) 6	0 (0.0) 0	6 (18.2) 6	0 (0.0) 0
蕁麻疹	4 (12.9) 4	0 (0.0) 0	1 (3.0) 1	0 (0.0) 0
ムンプス	4 (12.9) 4	0 (0.0) 0	5 (15.2) 5	0 (0.0) 0
咳嗽	3 (9.7) 5	0 (0.0) 0	4 (12.1) 6	0 (0.0) 0
鼻漏	3 (9.7) 4	0 (0.0) 0	2 (6.1) 2	0 (0.0) 0
鼻炎	3 (9.7) 4	0 (0.0) 0	3 (9.1) 3	0 (0.0) 0
結膜炎	3 (9.7) 3	0 (0.0) 0	5 (15.2) 7	0 (0.0) 0
アレルギー性鼻炎	3 (9.7) 3	0 (0.0) 0	5 (15.2) 11	0 (0.0) 0
便秘	3 (9.7) 3	1 (6.7) 1	2 (6.1) 3	0 (0.0) 0
水痘	3 (9.7) 3	3 (20.0) 3	3 (9.1) 3	1 (6.7) 1
伝染性軟属腫	2 (6.5) 2	0 (0.0) 0	3 (9.1) 3	0 (0.0) 0
皮脂欠乏性湿疹	2 (6.5) 2	0 (0.0) 0	3 (9.1) 4	0 (0.0) 0
急性扁桃炎	2 (6.5) 2	0 (0.0) 0	4 (12.1) 5	0 (0.0) 0
齲歯	2 (6.5) 2	0 (0.0) 0	6 (18.2) 7	0 (0.0) 0
嘔吐	2 (6.5) 2	1 (6.7) 1	4 (12.1) 5	0 (0.0) 0
挫傷	1 (3.2) 1	0 (0.0) 0	4 (12.1) 4	0 (0.0) 0
上気道感染	0 (0.0) 0	11 (73.3) 16	0 (0.0) 0	9 (60.0) 14
アデノイド切除	0 (0.0) 0	4 (26.7) 4	0 (0.0) 0	2 (13.3) 2
扁桃炎	0 (0.0) 0	1 (6.7) 1	5 (15.2) 8	1 (6.7) 1
副鼻腔炎	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	3 (9.1) 4	0 (0.0) 0
関節痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	5 (15.2) 6	2 (13.3) 2

発現症例数（発現率%）発現件数

表 31 いずれかの群で2例以上に認められた副作用（ブリッジング解析集団）

副作用名	0.033 mg 群 日本人 (31例)	3 IU 群 コーカシアン (15例)	0.067 mg 群 日本人 (33例)	6 IU 群 コーカシアン (15例)
全副作用	5 (16.1) 6	4 (26.7) 4	12 (36.4) 20	8 (53.3) 10
抗体検査陽性	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (6.1) 2	0 (0.0) 0
関節痛	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	4 (12.1) 5	2 (13.3) 2

発現症例数（発現率%）発現件数

重篤な副作用は、0.033 mg 群の日本人1例（関節脱臼）1件に認められた。死亡例は認められなかった。

糖代謝について、血糖値 AUC<sub>120 min</sub> はいずれの群も投与前後において同程度で、民族間で大きな差は認められなかった。HbA<sub>1c</sub> の投与後 104 週の平均値はいずれの民族/用量群でもベースラインと比較して上昇したが、基準範囲内での推移であった。

以上を踏まえ申請者は、海外臨床試験成績の外挿について以下のように説明した。本剤の身長増加促進効果はコーカシアンと比較して日本人で小さいことが明らかになったが、両民族において用量に依存した身長 SDS 及び成長速度 SDS の改善が認められ、また、投与開始後 104 週までにコーカシアンにおいて 3 IU/m<sup>2</sup>/日 (0.043 mg/kg/日相当) 投与で得られた身長増加促進効果は、日本人において 0.067 mg/kg/日投与で得られると考えられることから、日本人の用量を調節 (0.033 mg/kg/日から 0.067 mg/kg/日へ増量) することによりコーカシアンと同様の身長増加促進効果を得ることが可能と考える。また、副作用の発現頻度においてコーカシアンにおける 3 IU/m<sup>2</sup>/日投与と日本人の 0.067 mg/kg/日で類似しており、安全性上問題となるような違いはないと考えることから、コーカシアンに本剤を最終身長到達まで投与したときの有効性データを日本人に外挿することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。GHLiquid-1516 試験では無治療群が設定されているが、**外国臨床\*** /14-20-21/NL 試験では無治療群が設定されていないことなどから、本剤の用量反応性を国内外で適切に比較検討することは困難であると言わざるを得ない。したがって、コーカシアンにおける 3 IU/m<sup>2</sup>/日 (0.043 mg/kg/日相当) 投与時の身長増加促進効果や安全性が、日本人における 0.067 mg/kg/日投与時と同様であることを以って、コーカシアンに本剤を最終身長到達まで投与したときの有効性及び安全性成績を日本人に外挿することが可能とする申請者の考えを受け入れることは困難と考えた。一方、「(2) 日本人における有効性及び安全性について」の項で述べたように、日本人に対する本剤 4 年間投与における有効性及び安全性は示されていることから、本申請のため追加臨床試験を実施する必要はないと考えるが、日本人に最終身長到達まで本剤が投与された場合の有効性及び安全性データがないことから、最終身長到達まで本剤が投与された場合の有効性及び安全性を製造販売後調査において検討する必要があると考える。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) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査計画案を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、特定使用成績調査の概要を提示して、以下のように説明した。本調査は、本剤の長期投与における有効性及び安全性 (耐糖能異常を含む) に関する情報、並びにその他適正使用情報を把握することを目的とし、最終身長到達まで追跡調査を行う計画とした。また、GHLiquid-1516 試験の継続試験である GHLiquid-1517 試験の投与期間を「本剤の SGA 性低身長に対する適応症が承認された後に設定される最終来院までの期間」と変更し、承認後も本剤の投与を継続する GHLiquid-1517 試験の被験者の最終身長到達までのデータを製造販売後調査で追跡する予定である。

機構は、最終身長到達まで追跡調査を行うとした申請者の考えは妥当であると考え、「(4) 海外臨床試験成績の外挿について」の項で述べたとおり、最終身長到達まで本剤が投与された場合の有効性及び安全性を製造販売後調査において検討する必要があると考えることから、それら

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

の情報が適切に得られるように製造販売後調査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、一部の治験実施医療機関において、治験実施期間中に治験責任医師が不在となったにも関わらず治験を継続しており、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項が認められた。GCP 実地調査結果を踏まえ、GCP 不適合とされた当該施設の 2 症例について承認申請資料から除外するなどの措置を講じた上で承認申請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機構は判断した。

#### 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（5.3.5.1.1）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において、治験実施期間中に治験責任医師が不在となったにも関わらず治験を継続していた件に関し、当該医療機関の長及び治験責任医師は適切な措置を講じていなかった。このことに関して治験依頼者は、当該医療機関が GCP 及び治験実施計画書の不遵守ならびに治験の契約に違反することを認めていたにも関わらず、当該実施医療機関との治験契約の解除及び中止等の適切な措置を講じていなかった。以上から、当該実施医療機関で実施された 2 症例を GCP 不適合と判断した。

また、治験依頼者において治験の実施中に得られた重篤で予測できない副作用等の情報が直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長へ通知されていない事例が認められた。

以上の結果から、GCP 不適合と判断した 2 症例について承認申請資料から除外するなどの措置を講じた上で承認申請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機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

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。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、GHLiquid-1517 試験の被験者を含めて製造販売後調査を実施し、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、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、骨端線閉鎖を伴わない SGA（small for gestational age）性低身長症に対する効能・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 4 月 30 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 8 月 20 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）本剤の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（GHLiquid-1516、同 1517 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、GHLiquid-1516 試験の有効性及び安全性解析対象集団の成績と国内ガイドライン準拠集団の有効性及び安全性成績を比較考察することにより、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することはやむを得ないと考えた。両集団の比較考察の結果、両集団における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、本剤 4 年間投与による有効性及び安全性は示されていると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### （2）海外臨床試験成績の外挿について

機構は、海外臨床試験成績の外挿可能性について、以下のように考えた。GHLiquid-1516 試験では無治療群が設定されているのに対し、海外第Ⅲ相試験（外国臨床\* /14-20-21/NL 試験）では無治療群が設定されていないこと等から、本剤の用量反応性を国内外で適切に比較検討することは困難であると考えた。したがって、コーカシアンにおける 3 IU/m<sup>2</sup>/日（0.043 mg/kg/日相当）投与時の身長増加促進効果や安全性が、日本人における 0.067 mg/kg/日投与時と同様であることをもって、コーカシアンに本剤を最終身長到達まで投与したときの有効性及び安全性成績を日本人に外挿することが可能とする申請者の考えを受け入れることは困難と考えるが、一方、日本人における本剤 4 年間投与による有効性及び安全性は示されていることから、追加臨床試験を実施する必要はないと考えた。なお、日本人に最終身長到達まで本剤が投与された場合の有効性及び安全

\*: 新薬承認情報提供時に置き換え

性データがないことから、最終身長到達まで本剤が投与された場合の有効性及び安全性を製造販売後調査において検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

### (3) 製造販売後調査について

機構は、最終身長到達まで本剤が投与された場合の有効性及び安全性を製造販売後調査において検討する必要があると考えることから、製造販売後調査において、特に検討すべき調査項目はないか専門委員に意見を求めた。専門委員より、長期的な有効性及び安全性を評価するために最終身長到達までの継続的な調査を行うこと、日本において低身長が患児に与える影響を検討する観点から精神的な効果を含めた QOL に関する調査を行うこと、本剤の代謝に対する作用を踏まえた観点から耐糖能、肝機能に関する調査を行う必要があるとの意見が述べられた。また、最終身長等について患児やその家族に過度の期待を抱かせないよう適切な情報提供をすべきとの意見も示された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査実施計画書（案）の提示を求めるとともに、患児やその家族、医療機関及び医療従事者等へ情報提供するための資材（案）について申請者に説明を求めた。

申請者は、製造販売後調査実施計画書（案）を提示した上で、以下のように回答した。登録期間を4年間、予定症例数として GHLiquid-1517 試験に参加している60例を含めた360例、観察期間として最短5年間、最長9年間とした長期投与に関する特定使用成績調査を実施し、本剤長期投与時の安全性及び有効性について情報収集することとした。なお、当該調査終了時点で最終身長に到達していない症例が想定されること、治療を一旦中止した後に投与再開される場合も想定されることから、調査期間が終了しても最終身長に到達していない症例については、2年に1回を目安に追跡アンケート調査を行い情報収集することを検討する。また、QOL質問票については、GHLiquid-1516 試験及び GHLiquid-1517 試験で用いた調査票を若年層に用い、それ以上の年齢の患児に対しては GHLiquid-1516 試験及び GHLiquid-1517 試験で用いた調査票をベースとして、本人記載用に文言を修正した質問票を使用することで検討している。その他、骨、肝臓、甲状腺及び耐糖能関連、血圧、血中脂質等についても臨床検査項目を設けて調査する。

さらに申請者は、情報提供について以下のように説明した。情報提供するための方策としては、医療機関及び医療従事者等向けの資材4種類（使用上の注意の解説、製品情報概要、SGA 性低身長症の GH 治療適応基準（仮）、適応症紹介（仮））、患児及びその家族向けの資材2種類（疾患の解説資料、治療開始の解説資料）の配付を準備しており、これらの資材において、最終身長について過度の期待を抱かせないよう留意する。

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も次第、速やかに結果を報告するとともに、患児やその家族、医療機関及び医療従事者等に適切に情報提供することを前提に、回答を了承した。

## 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24年10月15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
- ・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）
- ・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】

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。
- ・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0.23 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。なお、効果不十分な場合は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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

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 0.23 mg 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 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

（下線部追加）