

審査報告書

平成 24 年 7 月 12 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グロウジェクト注射用 1.33 mg、②同注射用 8 mg、③同 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 23 年 12 月 19 日
[剤型・含量]	①②1 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 ③1 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）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 7 月 12 日

[販 売 名] ①グロウジェクト注射用 1.33 mg、②同注射用 8 mg、③同 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 23 年 12 月 19 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、長期投与における安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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成長ホルモン分泌不全性低身長症
・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）
・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
(点線部変更、実線部追加)

[用法・用量] ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
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 0.175 mg 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 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-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。

（点線部変更、実線部追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 5 月 28 日

I. 申請品目

[販売名]	①グロウジェクト注射用 1.33 mg、②同注射用 8 mg、③同 BC 注射用 8 mg
[一般名]	ソマトロピン (遺伝子組換え)
[申請者名]	日本ケミカルリサーチ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 19 日
[剤形・含量]	①②1 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 ③1 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
[申請時効能・効果]	・骨端線閉鎖を伴わない <u>成長ホルモン分泌不全性低身長症</u> ¹ ・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) ・ <u>骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症</u> (点線部変更、実線部追加)
[申請時用法・用量]	・骨端線閉鎖を伴わない <u>成長ホルモン分泌不全性低身長症</u> ¹ 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 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 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-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。 ・ <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 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。</u> (点線部変更、実線部追加)

¹ 『医薬品の効能又は効果等における「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の呼称の取扱いについて』 (平成 21 年 9 月 3 日付 薬食審査発 0903 第 1 号、薬食安発 0903 第 4 号) に基づく、下垂体性小人症から成長ホルモン分泌不全性低身長症への変更

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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（グロウジェクト注射用 1.33 mg、同注射用 8 mg、同 BC 注射用 8 mg、以下、「本剤」）は、ソマトロピン（遺伝子組換え）（以下、「本薬」又は「GH」）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²」を効能・効果として本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」、2009 年 7 月に「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」の承認も取得した。

Small-for-Gestational Age（以下、「SGA」）性低身長症は、子宮内の発育が遅延することにより低身長を来たす疾患であり、2 歳までに標準身長に追いつき成長（catch-up）しない場合には、小児期を通じて低身長のまま経過することが知られている。本邦においては、日本小児内分泌学会及び日本未熟児新生児学会により「SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン」（田中敏章 他. 日本小児科学会雑誌. 2007; 111(4): 641-646 以下、「国内ガイドライン」）が公表されている。SGA の原因は多様であり、胎児因子、胎盤因子、母胎因子等の因子が複合的に影響している可能性が高いが、GH/インスリン様成長因子-I（以下、「IGF-I」）系の様々な異常が、SGA 性低身長症の原因の一つとして考えられている。

今般申請者は、本剤の SGA 性低身長症に対する有効性及び安全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、本剤は他の効能・効果を含めて、海外において販売されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

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。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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。

<審査の概略>

機構は、効力を裏付ける資料の添付を省略することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。SGA 性低身長症患児は、血中 GH 分泌刺激試験では GH 分泌不全を示さないものの、血中 GH 濃度の低下による GH/IGF-I 系の変化（Albertsson-Wikland K., *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1989; 349: 35-41, Boguszewski M, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80(9):

² 本申請において『医薬品の効能又は効果等における「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の呼称の取扱いについて』（平成 21 年 9 月 3 日付 薬食審査発 0903 第 1 号、薬食安発 0903 第 4 号）に基づき、下垂体性小人症から成長ホルモン分泌不全性低身長症へ変更される。

2599-2606)、血清 IGF-I 値及び IGFBP3³値の低下 (de Waal WJ, *et al.*, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994; 41: 621-630, Boguszewski M, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81(11): 3902-3908)、IGF-I 感受性の低下など (Gluckman PD, *et al.*, *Acta paediatr Suppl*, 1996; 417: 3-6, Cutfield WS, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87(1): 235-239)、GH/IGF-I 系の様々な異常を有すると報告されている。したがって、SGA 性低身長症に対する GH 投与の意義は、IGF-I を介する GH の成長促進作用により低身長を治療することであり、本薬の成長促進作用を主とした非臨床試験成績は既に評価されている。また、SGA 性低身長症に対する GH 治療の効果は 40 年以上にわたって研究されており、2001 年に米国において GH 治療が承認されて以降、2003 年には欧州においても承認された。国内においては他の GH 製剤が SGA 性低身長症に係る製造販売承認を取得⁴しており、本剤はこれらの既承認の GH 製剤と同様に SGA 性低身長症に有効であると考えられる。以上のことから、新たに効力を裏付ける試験を実施する必要性はないと判断した。

機構は、回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

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。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 II 相試験 (JR-401S-202 試験) 及び第 III 相試験 (JR-401S-301 試験) の成績が提出された。血中インスリン様成長因子 IGF-I (以下、「IGF-I」) の濃度は、免疫放射定量法 (ビーズ固相法) (測定範囲 6.3 ng/mL 以上) で測定された。

(1) 第 II 相試験 (5.3.5.1-1 : JR-401S-202 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

³ Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3

⁴ 2008 年にジェノトロピン (ファイザー株式会社)、2009 年にノルディトロピン (ノボ ノルディスク ファーマ株式会社) が製造販売承認を取得している。

骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症患者⁵（目標被験者数 36 例、各群 12 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として、無治療群を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

無作為割付けをされた 37 例全例が薬力学解析対象とされた（試験デザインの詳細、有効性及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 第 II 相試験」の項を参照）。

IGF-I SDS（対数変換した各時点における IGF-I 値と対数変換した同性・同年齢の IGF-I 平均値の差を対数変換した同性・同年齢の IGF-I の標準偏差で除したスコア）の推移は、表 1 のとおりであった。

表 1 IGF-I SDS の推移

投与群	試験開始時 ^{a)}	試験開始後 12 ヶ月	試験開始後 24 ヶ月
無治療群 (n=13)	-0.58±1.32	-1.76±1.54	—
無治療→0.24 mg/kg/週群 (n=6)	0.02±1.10	-1.65±1.34	-0.22±1.21
無治療→0.48 mg/kg/週群 (n=6)	-1.13±1.48	-2.07±1.87	1.58±1.28 ^{b)}
0.24 mg/kg/週群 (n=12)	-0.98±1.54	0.62±0.69	0.90±0.65
0.48 mg/kg/週群 (n=12)	-1.58±1.43	1.01±1.13 ^{b)}	1.31±1.09 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 試験開始時の値はスクリーニング検査時の値を使用。

b) 投薬状況が 75 %未満の 1 例、試験開始後の選択基準不適合 1 例を除く。

c) 中止例 1 例を除く。

(2) 第 III 相試験 (5.3.5.1-2 : JR-401S-301 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症患者⁶（目標症例数 80 例、各群 40 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として、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

無作為割付けされた 88 例全例（0.23 mg/kg/週群 43 例、0.47 mg/kg/週群 45 例）が薬力学解析対象とされた（試験デザインの詳細、有効性及び安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (2) 第 III 相試験」の項を参照）。

IGF-I SDS の推移は、表 2 のとおりであった。

表 2 IGF-I SDS の推移

投与群	スクリーニング検査時	投与開始後 12 ヶ月	投与開始後 24 ヶ月
0.23 mg/kg/週群 (n=43)	-0.69±1.28	0.10±1.23	0.30±1.22
0.47 mg/kg/週群 (n=45)	-0.53±1.08	1.58±1.34	1.33±1.18 ^{a)}

平均値±標準偏差

a) 中止例 2 例を除く。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 II 相試験（JR-401S-202 試験）及び第 III 相試験（JR-401S-301 試験）の成績が提出された。

(1) 第 II 相試験 (5.3.5.1-1 : JR-401S-202 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

⁵ 出生時体重及び出生時身長が在胎週数相当基準値の 10 パーセントイル未満、出生時体重又は出生時身長が在胎週数相当基準値の -2.0 SD 以下、暦年齢相当身長 SDS が -2.0 SD 以下、スクリーニング前の 12 ヶ月間の暦年齢相当成長速度 SDS が 0 SD 未満、3 歳以上 8 歳未満（男児）、3 歳以上 7 歳未満（女児）とされた。

⁶ 出生時体重及び出生時身長が在胎週数相当基準値の 10 パーセントイル未満、出生時体重又は出生時身長が在胎週数相当基準値の -2.0 SD 未満、暦年齢相当身長 SDS が -2.5 SD 未満、スクリーニング前の 12 ヶ月間の暦年齢相当成長速度 SDS が 0 SD 未満、3 歳以上 8 歳未満（男児）、3 歳以上 7 歳未満（女児）とされた。

骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症患者⁷ (目標症例数 36 例、各群 12 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として、無治療群を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、無治療又は本剤 0.24 mg/kg/週、0.48 mg/kg/週を 1 日 1 回就寝前 (又は就寝直後) に 24 ヶ月間皮下投与とされた。なお、無治療群では 12 ヶ月の無治療の後、本剤 0.24 mg/kg/週又は 0.48 mg/kg/週に再割付けされ、1 日 1 回就寝前 (又は就寝直後) に 12 ヶ月間皮下投与とされた。

無作為割付けされた 37 例 (無治療群 13 例、0.24 mg/kg/週群 12 例、0.48 mg/kg/週群 12 例) 全例が 0~12 ヶ月までの安全性解析対象集団とされ、投薬率が 75 %未満⁸の 3 例を除く 34 例 (無治療群 13 例、0.24 mg/kg/週群 10 例、0.48 mg/kg/週群 11 例) が 0~12 ヶ月までの有効性解析対象集団とされた。また、0~24 ヶ月における安全性解析対象集団は 24 例 (0.24 mg/kg/週群 12 例、0.48 mg/kg/週群 12 例)、有効性解析対象集団は 21 例 (0.24 mg/kg/週群 10 例、0.48 mg/kg/週群 11 例) とされた。なお、無治療群のうち無治療期間中に 1 例が中止したため、13 ヶ月以降に本剤が投与された被験者は 12 例 (無治療→0.24 mg/kg/週群 6 例、無治療→0.48 mg/kg/週群 6 例) であった。治験中止は 3 例であり、その内訳は被験者本人又は代諾者の希望 2 例 (無治療群 1 例、無治療→0.48 mg/kg/週群 1 例)、合併症の悪化 1 例 (0.48 mg/kg/週群) であった。

有効性の主要評価項目である試験開始⁹後 12 ヶ月における△暦年齢相当身長 SDS (評価時点と試験開始時点における暦年齢相当身長 SDS (各時点における身長と暦年齢相当標準身長の差を暦年齢相当標準身長の標準偏差で除したスコア) の差) は、表 3 のとおりであった。0.24 mg/kg/週群及び 0.48 mg/kg/週群と無治療群の群間差とその 95 %信頼区間は、それぞれ 0.597 [0.380, 0.814]、0.920 [0.671, 1.168] であり、本剤群はいずれも無治療群と比べて有意な増加が認められた。

表 3 試験開始後 12 ヶ月における△暦年齢相当身長 SDS

投与群	試験開始時	試験開始後 12 ヶ月	△暦年齢相当身長 SDS	無治療群との群間差 [95 %信頼区間]
無治療群 (n=13)	-2.873±0.663	-2.855±0.701	0.018±0.158	—
0.24 mg/kg/週群 (n=10)	-2.735±0.548	-2.120±0.572	0.615±0.332	0.597 [0.380, 0.814]
0.48 mg/kg/週群 (n=11)	-2.895±0.625	-1.958±0.904	0.937±0.397	0.920 [0.671, 1.168]

平均値±標準偏差

副次評価項目のうち、試験開始後 24 ヶ月における△暦年齢相当身長 SDS、試験開始後 12 ヶ月及び 12~24 ヶ月における△暦年齢相当成長速度 SDS は、表 4 及び表 5 のとおりであった。

表 4 試験開始後 24 ヶ月における△暦年齢相当身長 SDS

投与群	試験開始時	試験開始後 24 ヶ月	△暦年齢相当身長 SDS	群間差 [95 %信頼区間]
0.24 mg/kg/週群 (n=10)	-2.735±0.548	-1.703±0.643	1.032±0.401	—
0.48 mg/kg/週群 (n=11)	-2.895±0.625	-1.456±0.967	1.439±0.447	0.407 [0.018, 0.796]

平均値±標準偏差

⁷ 出生時体重及び出生時身長が在胎週数相当基準値の 10 パーセンタイル未満、出生時体重又は出生時身長が在胎週数相当基準値の -2.0 SD 以下、暦年齢相当身長 SDS が -2.0 SD 以下、スクリーニング前の 12 ヶ月間の暦年齢相当成長速度 SDS が 0 SD 未満、3 歳以上 8 歳未満 (男児)、3 歳以上 7 歳未満 (女児) とされた。

⁸ 投薬率「(規定用量を注射した日数) / (来院間隔日数) × 100」が各来院期間 (試験開始後 1 ヶ月、3 ヶ月、以降 3 ヶ月毎、ただし、無治療群は 13 ヶ月にも来院) で一度でも 75 %未満となった症例

⁹ 同意取得 (来院 1)、スクリーニング検査 (来院 2) の後、被験者が登録され、投与が開始される来院 3 が試験開始時と定義されている。

表 5 試験開始後 12 ヶ月及び 12~24 ヶ月における△暦年齢相当成長速度 SDS

投与群	試験開始時	試験開始後 12 ヶ月	△暦年齢相当成長速度 SDS	無治療群との群間差とその 95%信頼区間
無治療群 (n=13)	-1.807±1.991	-0.711±0.924	1.036±2.170	—
0.24 mg/kg/週群 (n=10)	-1.244±1.393	2.918±1.975	4.162±2.466	3.126 [1.113, 5.139]
0.48 mg/kg/週群 (n=11)	-1.382±0.690	4.838±1.905	6.220±1.554	5.184 [3.557, 6.811]
投与群	試験開始時	12~24 ヶ月後	△暦年齢相当成長速度 SDS	群間差とその 95%信頼区間
0.24 mg/kg/週群 (n=10)	-1.244±1.393	2.004±1.368	3.248±1.457	—
0.48 mg/kg/週群 (n=11)	-1.382±0.690	2.861±1.719	4.243±1.725	0.995 [-0.471, 2.461]

平均値±標準偏差

安全性について、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の発現割合は、表 6 のとおりであった。副作用の発現割合は、試験開始後 12 ヶ月の 0.24 mg/kg/週群 33.3% (4/12 例)、0.48 mg/kg/週群 25.0% (3/12 例)、試験開始後 24 ヶ月の 0.24 mg/kg/週群 50.0% (6/12 例)、0.48 mg/kg/週群 50.0% (6/12 例)、無治療群における試験開始後 12~24 ヶ月の無治療→0.24 mg/kg/週群 33.3% (2/6 例)、無治療→0.48 mg/kg/週群 33.3% (2/6 例) であった。なお、2 例以上に認められた副作用は、試験開始後 24 ヶ月の 0.48 mg/kg/週群における四肢痛 16.7% (2/11 例) のみであった。

表 6 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象の発現割合

	試験開始後 12 ヶ月			試験開始後 0~24 ヶ月		無治療群における試験開始後 12~24 ヶ月	
	無治療群 (n=13)	0.24 mg/kg/週群 (n=12)	0.48 mg/kg/週群 (n=12)	0.24 mg/kg/週群 (n=12)	0.48 mg/kg/週群 (n=12)	無治療→0.24 mg/kg/週群 (n=6)	無治療→0.48 mg/kg/週群 (n=6)
全有害事象	92.3 (12)	100 (12)	100 (12)	100 (12)	100 (12)	100 (6)	100 (6)
鼻咽頭炎	53.8 (7)	66.7 (8)	58.3 (7)	75 (9)	58.3 (7)	83.3 (5)	33.3 (2)
胃腸炎	38.5 (5)	16.7 (2)	8.3 (1)	50 (6)	16.7 (2)	16.7 (1)	16.7 (1)
上気道の炎症	30.8 (4)	25.0 (3)	33.3 (4)	41.7 (5)	41.7 (5)	33.3 (2)	33.3 (2)
咽頭炎	23.1 (3)	16.7 (2)	0 (0)	16.7 (2)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)
挫傷	23.1 (3)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)
白血球数増加	23.1 (3)	0 (0)	8.3 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)	0 (0)	16.7 (1)
中耳炎	23.1 (3)	0 (0)	16.7 (2)	8.3 (1)	25 (3)	16.7 (1)	16.7 (1)
鼻炎	15.4 (2)	8.3 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)	16.7 (1)	33.3 (2)
アレルギー性結膜炎	15.4 (2)	8.3 (1)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副鼻腔炎	15.4 (2)	8.3 (1)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
C-反応性蛋白増加	15.4 (2)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	8.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)
レンサ球菌感染	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25 (3)	16.7 (1)	0 (0)
鼻漏	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)
入院	7.7 (1)	8.3 (1)	33.3 (4)	8.3 (1)	41.7 (5)	0 (0)	0 (0)
頭痛	7.7 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)	33.3 (2)	0 (0)
湿疹	7.7 (1)	8.3 (1)	16.7 (2)	16.7 (2)	16.7 (2)	16.7 (1)	0 (0)
節足動物刺傷	7.7 (1)	8.3 (1)	16.7 (2)	8.3 (1)	16.7 (2)	33.3 (2)	0 (0)
発熱	7.7 (1)	41.7 (5)	25 (3)	58.3 (7)	33.3 (4)	16.7 (1)	33.3 (2)
インフルエンザ	7.7 (1)	33.3 (4)	25 (3)	41.7 (5)	50 (6)	0 (0)	33.3 (2)
気管支炎	7.7 (1)	25 (3)	25 (3)	50 (6)	25 (3)	16.7 (1)	16.7 (1)
膿痂疹	7.7 (1)	25 (3)	0 (0)	25 (3)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹	7.7 (1)	16.7 (2)	0 (0)	25 (3)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
結膜炎	7.7 (1)	16.7 (2)	16.7 (2)	16.7 (2)	25 (3)	33.3 (2)	33.3 (2)
関節痛	7.7 (1)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)
発疹	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)
関節捻挫	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
口内炎	0 (0)	16.7 (2)	8.3 (1)	16.7 (2)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)
腸炎	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
齲歯	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	33.3 (4)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)
喘息	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	8.3 (1)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)
化膿	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

表6 いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象の発現割合（続き）

	試験開始後 12 ヶ月			試験開始後 0～24 ヶ月		無治療群における 試験開始後 12～24 ヶ月	
	無治療群 (n=13)	0.24 mg/kg/ 週群 (n=12)	0.48 mg/kg/ 週群 (n=12)	0.24 mg/kg/ 週群 (n=12)	0.48 mg/kg/ 週群 (n=12)	無治療 →0.24 mg/kg/週群 (n=6)	無治療 →0.48 mg/kg/週群 (n=6)
水痘	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	16.7 (2)	16.7 (1)	0 (0)
腹痛	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	8.3 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)	16.7 (2)	16.7 (1)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	8.3 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)
リンパ節症	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、無治療群の4例に7件（化膿性リンパ節炎/上気道の炎症/急性扁桃炎、泌尿生殖器手術/胃腸炎、マイコプラズマ感染、入院）、無治療→0.48 mg/kg/週群の1例に2件（倦怠感/発熱）、0.24 mg/kg/週群の2例に2件（左下顎リンパ管腫の悪化、入院）、0.48 mg/kg/週群の5例に10件（入院/気管支炎/肺炎、入院4例7件）認められた。それらのうち、0.24 mg/kg/週群で認められたリンパ管腫（左下顎リンパ管腫の悪化）のみが副作用と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は0.48 mg/kg/週群の1例（てんかん）に認められ、休薬に至った有害事象は0.24 mg/kg/週群の1例（頭痛）及び0.48 mg/kg/週群の1例（入院）に認められた。

耐糖能低下に関連した有害事象は、無治療→0.24 mg/kg/週群の1例（ブドウ糖負荷試験異常）、0.24 mg/kg/週群の2例（ブドウ糖負荷試験異常、耐糖能低下、各1例）、0.48 mg/kg/週群の2例（耐糖能障害、グリコヘモグロビン増加、各1例）に認められた。

骨年齢について、コンピュータ骨年齢自動評価システム及びTanner-Whitehouse2法（以下、「TW2」）による評価において、本剤投与による骨年齢の過剰な進行は認められなかった。

(2) 第III相試験（5.3.5.1-2：JR-401S-301試験<20■年■月～20■年■月>）

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者¹⁰（目標症例数80例、各群40例）を対象に、本剤2用量間の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.23 mg/kg/週又は0.47 mg/kg/週を1日1回24ヵ月間皮下投与とされたが、規定の来院日¹¹ごとの体重に応じて1日あたりの投与量が調節された。

総投与例数88例全例（0.23 mg/kg/週群43例、0.47 mg/kg/週群45例）が安全性解析対象及び有効性の最大の解析対象集団（FAS: Full Analysis Set）とされた。投与中止例は0.47 mg/kg/週群2例（転院・転居、有害事象、各1例）であった。

有効性の主要評価項目である投与開始後24ヵ月における△暦年齢相当身長SDSの群間差とその95%信頼区間は-0.658 [-0.840, -0.475]であり、0.47 mg/kg/週群の0.23 mg/kg/週群に対する優越性が示された。

¹⁰ 出生時体重及び出生時身長が在胎週数相当基準値の10パーセンタイル未満、出生時体重又は出生時身長が在胎週数相当基準値の-2.0 SD未満、暦年齢相当身長SDSが-2.5 SD未満、スクリーニング前の12ヵ月間の暦年齢相当成長速度SDSが0 SD未満、3歳以上8歳未満（男児）、3歳以上7歳未満（女児）とされた。

¹¹ 投与開始1ヵ月後、3ヵ月後、以降3ヵ月毎

表 7 投与開始後 24 ヶ月における△暦年齢相当身長 SDS (FAS)

投与群	暦年齢相当身長 SDS		△暦年齢相当身長 SDS	群間差 [95 %信頼区間]
	投与開始時	投与開始後 24 ヶ月		
0.23 mg/kg/週群 (n=43)	-3.176±0.672	-2.336±0.820	0.840±0.418	-0.658
0.47 mg/kg/週群 (n=45)	-3.211±0.710	-1.714±0.861	1.497±0.440	[-0.840, -0.475]

平均値±標準偏差

副次評価項目のうち、投与開始後 12 ヶ月及び 12～24 ヶ月における△暦年齢相当成長速度 SDS は、表 8 のとおりであった。

表 8 投与開始後 12 ヶ月及び 12～24 ヶ月における△暦年齢相当成長速度 SDS (FAS)

	暦年齢相当成長速度 SDS		△暦年齢相当成長速度 SDS	p 値 ^{c)}	群間差 [95 %信頼区間]
	12 ヶ月前から投与開始時	投与開始後 12 ヶ月又は 12～24 ヶ月			
試験開始後 12 ヶ月					
0.23 mg/kg/週群 (n=43)	-1.986±1.400	2.636±1.854 ^{a)}	4.653±2.481	—	—
0.47 mg/kg/週群 (n=45)	-1.539±1.194	4.822±1.866	6.362±2.104	<0.001	-1.709 [-2.687, -0.731]
試験開始後 24 ヶ月					
0.23 mg/kg/週群 (n=43)	-1.986±1.400	0.640±1.285 ^{a)}	2.656±1.992	—	—
0.47 mg/kg/週群 (n=45)	-1.539±1.194	2.648±1.453 ^{b)}	4.206±1.667	<0.001	-1.549 [-2.341, -0.758]

平均値±標準偏差

a) n=42

b) n=43

c) 0.23 mg/kg/週群 vs 0.47 mg/kg/週群の群間比較 : t 検定

安全性について、投与開始後 24 ヶ月間にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現割合は、表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現割合 (投与 24 ヶ月間)

	0.23 mg/kg/週群 (n=43)		0.47 mg/kg/週群 (n=45)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	100 (43)	46.5 (20)	100 (45)	51.1 (23)
鼻咽頭炎	81.4 (35)	0 (0)	75.6 (34)	0 (0)
インフルエンザ	44.2 (19)	0 (0)	55.6 (25)	0 (0)
中耳炎	30.2 (13)	0 (0)	22.2 (10)	0 (0)
上気道の炎症	27.9 (12)	0 (0)	46.7 (21)	0 (0)
胃腸炎	25.6 (11)	0 (0)	24.4 (11)	0 (0)
気管支炎	25.6 (11)	0 (0)	17.8 (8)	0 (0)
発熱	16.3 (7)	2.3 (1)	15.6 (7)	2.2 (1)
レンサ球菌感染	14.0 (6)	0 (0)	15.6 (7)	0 (0)
結膜炎	14.0 (6)	0 (0)	13.3 (6)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	14.0 (6)	0 (0)	13.3 (6)	0 (0)
ムンプス	14.0 (6)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
咽頭炎	14.0 (6)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
湿疹	14.0 (6)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
膿痂疹	11.6 (5)	0 (0)	13.3 (6)	0 (0)
ブドウ糖負荷試験異常	11.6 (5)	11.6 (5)	13.3 (6)	13.3 (6)
水痘	11.6 (5)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
蕁麻疹	11.6 (5)	0 (0)	6.7 (3)	0 (0)
鼻炎	11.6 (5)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
リンパ球数減少	9.3 (4)	0 (0)	15.6 (7)	0 (0)
好中球数増加	9.3 (4)	0 (0)	15.6 (7)	0 (0)
好酸球数増加	9.3 (4)	4.7 (2)	13.3 (6)	8.9 (4)
嘔吐	9.3 (4)	2.3 (1)	11.1 (5)	0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9.3 (4)	9.3 (4)	4.4 (2)	2.2 (1)
アレルギー性結膜炎	9.3 (4)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
リンパ球形態異常	9.3 (4)	2.3 (1)	2.2 (1)	0 (0)
頭痛	7.0 (3)	4.7 (2)	6.7 (3)	4.4 (2)
便秘	7.0 (3)	0 (0)	6.7 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

表 9 いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象及び副作用の発現割合（投与24ヵ月間）（続き）

	0.23 mg/kg/週群 (n=43)		0.47 mg/kg/週群 (n=45)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
麦粒腫	7.0 (3)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
扁桃炎	7.0 (3)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7.0 (3)	7.0 (3)	4.4 (2)	2.2 (1)
節足動物刺傷	7.0 (3)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
咳嗽	7.0 (3)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
扁桃肥大	7.0 (3)	4.7 (2)	2.2 (1)	2.2 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7.0 (3)	4.7 (2)	2.2 (1)	2.2 (1)
四肢痛	4.7 (2)	2.3 (1)	8.9 (4)	6.7 (3)
喘息	4.7 (2)	0 (0)	6.7 (3)	0 (0)
尿中血陽性	4.7 (2)	0 (0)	6.7 (3)	6.7 (3)
単球数増加	4.7 (2)	0 (0)	6.7 (3)	0 (0)
ウイルス感染	4.7 (2)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
熱性痙攣	4.7 (2)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
腸炎	4.7 (2)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
凍瘡	4.7 (2)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
挫傷	4.7 (2)	0 (0)	2.2 (1)	0 (0)
膀胱炎	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
伝染性紅斑	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚乳頭腫	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
季節性アレルギー	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮脂欠乏性湿疹	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	4.7 (2)	2.3 (1)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	4.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
齲歯	2.3 (1)	0 (0)	11.1 (5)	0 (0)
下痢	2.3 (1)	0 (0)	11.1 (5)	0 (0)
白血球数増加	2.3 (1)	0 (0)	11.1 (5)	0 (0)
伝染性軟属腫	2.3 (1)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
副鼻腔炎	2.3 (1)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
注射部位血腫	2.3 (1)	0 (0)	6.7 (3)	4.4 (2)
尿中蛋白陽性	2.3 (1)	2.3 (1)	6.7 (3)	0 (0)
鼻出血	0 (0)	0 (0)	8.9 (4)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	0 (0)	6.7 (3)	0 (0)
肺炎	0 (0)	0 (0)	6.7 (3)	0 (0)
マイコプラズマ性肺炎	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
ウイルス性腸炎	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	4.4 (2)
注射部位発疹	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	2.2 (1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	2.2 (1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	2.2 (1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	2.2 (1)
熱傷	0 (0)	0 (0)	4.4 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.23 mg/kg/週群の6例に7件（挫傷、アデノイド肥大、前腕骨折、上腕骨骨折、扁桃肥大/中耳炎、中耳炎）、0.47 mg/kg/週群の9例に13件（肺炎2例、下気道の炎症/睡眠時無呼吸症候群/扁桃肥大、熱性痙攣、喘息2件/胃腸炎、骨端症、ウイルス性胃腸炎、異物による損傷、口腔ヘルペス）認められた。そのうち、0.23 mg/kg/週群で認められたアデノイド肥大、扁桃肥大、0.47 mg/kg/週群で認められた骨端症、睡眠時無呼吸症候群、扁桃肥大は副作用と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、0.47 mg/kg/週群の1例（骨端症）であった。

耐糖能異常に関連した有害事象は、0.23 mg/kg/週群の7例（ブドウ糖負荷試験異常5例、尿中ブドウ糖異常2例）、0.47 mg/kg/週群の7例（ブドウ糖負荷試験異常6例、グリコヘモグロビン増加1例）に認められた。

骨年齢のTW2による評価において、本剤投与による骨年齢の過剰な進行は認められなかった。

(3) 継続投与試験 (5.3.5.2-1 : JR-401S-302 試験<20 年 月～継続中>)

JR-401S-301 試験を終了した被験者を対象に、継続投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、JR-401S-301 試験で割り付けられた用量（本剤 0.23 mg/kg/週、0.47 mg/kg/週）に従い 1 日 1 回皮下投与とされた。ただし、思春期発来（男児において、精巣容量が 4 mL 以上、女児において、性器出血が認められた又は Tanner Stage が 2 以上）前の 0.23 mg/kg/週群の患児については、一定の基準¹²を満たした場合は 0.47 mg/kg/週に増量することが可とされたが、増量を行った場合は増量日を起点として 1 ヶ月後に来院するとされた。また、規定の来院日ごとの体重に応じて 1 日あたりの投与量が調節された。

本試験に移行した 83 例全例（0.23 mg/kg/週群 22 例、0.23→0.47 mg/kg/週群 21 例、0.47 mg/kg/週群 40 例）が安全性解析対象及び有効性の最大の解析対象集団とされた。投与 6 ヶ月まで（JR-401S-301 試験を含め 30 ヶ月）の全例のデータ及び投与 12 ヶ月（JR-401S-301 試験を含め 36 ヶ月）までの投与が完了した 17 例（0.23 mg/kg/週群 6 例、0.23→0.47 mg/kg/週群 4 例、0.47 mg/kg/週群 7 例）のデータがまとめられた。試験開始¹³6 ヶ月後以降にさらに 0.23 mg/kg/週群の 4 例が増量基準を満たしたため増量された。

有効性の評価項目である暦年齢相当身長 SDS の変化は、表 10 のとおりであった。

表 10 暦年齢相当身長 SDS の変化

	暦年齢相当身長 SDS		△暦年齢相当身長 SDS ^{b)}
	投与開始時 ^{a)}	試験開始後 6 ヶ月	
試験開始後 6 ヶ月間			
0.23 mg/kg/週群 (n=22)	-3.246±0.725	-2.049±0.733	1.197±0.448
0.23→0.47 mg/kg/週群 (n=21)	-3.102±0.620	-2.237±0.822	0.865±0.412
0.47 mg/kg/週群 (n=40)	-3.250±0.741	-1.643±0.891	1.606±0.477

平均値±標準偏差

a) JR-401S-301 試験における本剤投与開始時

b) JR-401S-301 試験における本剤投与開始時との比較

安全性について、試験開始 6 ヶ月の間にいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現割合は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析集団）

	0.23 mg/kg/週群 (n=22)		0.23→0.47 mg/kg/週群 (n=21)		0.47 mg/kg/週群 (n=40)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	68.2 (15)	0 (0)	76.2 (16)	14.3 (3)	90.0 (36)	12.5 (5)
鼻咽頭炎	18.2 (4)	0 (0)	33.3 (7)	0 (0)	40.0 (16)	0 (0)
手足口病	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (5)	0 (0)
中耳炎	4.5 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	10.0 (4)	0 (0)
上気道の炎症	27.3 (6)	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)	17.5 (7)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)
気管支炎	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (4)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

¹² 試験開始時：先行試験における 12～24 ヶ月間の△暦年齢相当身長 SDS が 0.25 SD 未満であった場合。

試験開始 6 ヶ月後、12 ヶ月後：各時点における直前の 12 ヶ月間の△暦年齢相当身長 SDS が 0.15 SD 未満であった場合。

試験開始 18 ヶ月後以降：各時点における直前の 12 ヶ月間の△暦年齢相当身長 SDS が 0.1 SD 未満であった場合。なお、有害事象の発現等で、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には、休薬、又は用量が 0.47 mg/kg/週の場合のみ 0.23 mg/kg/週へ減量できるものとする。

¹³ JR-401S-301 試験終了時（投与開始 24 ヶ月後）が JR-401S-302 試験の試験開始時と定義されている。

表 11 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析集団）（続き）

	0.23 mg/kg/週群 (n=22)		0.23→0.47 mg/kg/週群 (n=21)		0.47 mg/kg/週群 (n=40)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発熱	4.5 (1)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	7.5 (3)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	4.5 (1)	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	4.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)
湿疹	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.0 (6)	0 (0)
紅色汗疹	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)
膿痂疹	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)
水痘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)
好酸球数増加	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	9.5 (2)	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	9.1 (2)	0 (0)	4.8 (1)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	9.5 (2)	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)
節足動物刺傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)
扁桃肥大	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	5.0 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)	4.8 (1)	5.0 (2)	2.5 (1)
喘息	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.5 (3)	0 (0)
腸炎	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.23 mg/kg/週群の 2 例に 2 件（上腕骨骨折、鼠径ヘルニア）、0.23→0.47 mg/kg/週群の 1 例に 1 件（虫垂炎）、0.47 mg/kg/週群の 1 例に 1 件（脱水）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

耐糖能異常に関連した有害事象は、0.23 mg/kg/週群の 3 例（ブドウ糖負荷試験異常 3 例）に認められた。JR-401S-301 試験と比較し、本試験のみで発現した副作用として、「胸腺腫大」「思春期早発症」「爪の障害」がそれぞれ 1 例に 1 件認められたが、すべて軽度であった。

骨年齢の TW2 による評価において、個々の症例における JR-401S-301 試験における投与期間も含む投与 36 ヶ月間（中止例含む）の△骨年齢/△暦年齢は、JR-401S-301 試験における投与 24 ヶ月間と大きな違いはみられなかった。

<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説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の関連学会から治療法のガイドラインが公表されており（Clayton PE, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3): 804-810 以下、「Consensus statement」、田中敏章 他. *日本小児科学会雑誌.* 2007; 111(4): 641-646 以下、「国内ガイドライン」）、また、本邦では他の GH 製剤が 2008 年に最初に SGA 性低身長症に係る承認を取得している。本剤は、本邦の既承認の GH 製剤と同一の有効成分を有する GH 製剤であることから、SGA 性低身長症に対する臨床的位置付けは既承認の GH 製剤と同様と考える。

機構は、GH 製剤の長期投与時の最終身長に対する有効性、悪性腫瘍の発生リスク等の安全性及びそれらを勘案したリスク/ベネフィット等については、国内外を問わず今後の検討課題であると考えているが、既承認の GH 製剤と同様の注意喚起及び製造販売後の情報収集がなされることを前提とすれば、本剤の臨床的位置付けは既承認の GH 製剤と同様と考える。

(2) 有効性について

1) 国内ガイドライン準拠集団における有効性

申請者は、第 II 相試験（JR-401S-202 試験 以下、「202 試験」）の組み入れ基準（暦年齢相当身長 SDS が-2.0 SD 以下）と 202 試験開始後に公表された国内ガイドラインにおける GH 製剤の治療開始基準（暦年齢相当身長 SDS が-2.5 SD 未満）に差異が生じたことについて、国内ガイドラインにおける当該治療開始基準に準拠する集団（以下、「国内ガイドライン準拠集団」）における有効性の検討結果を以下のように説明している。

202 試験の国内ガイドライン準拠集団における△暦年齢相当身長 SDS は表 12 のとおりであり、全集団の結果（表 3）との間に大きな違いはみられず、202 試験の国内ガイドライン準拠集団においても本剤の有効性が確認された。

表 12 試験開始後 12 ヶ月及び 24 ヶ月における△暦年齢相当身長 SDS（202 試験の国内ガイドライン準拠集団）

	暦年齢相当身長 SDS		△暦年齢相当身長 SDS	p 値	群間差 [95 %信頼区間]
	試験開始時	試験開始後 12 又は 24 ヶ月			
試験開始後 12 ヶ月					
無治療群 (n=7)	-3.303±0.619	-3.257±0.731	0.046±0.166	—	—
0.24 mg/kg/週群 (n=5)	-3.044±0.624	-2.460±0.609	0.584±0.323	0.003 ^{a)}	0.538 [0.224, 0.853]
0.48 mg/kg/週群 (n=9)	-3.030±0.613	-2.117±0.923	0.913±0.429	<0.001 ^{b)}	0.868 [0.523, 1.212]
試験開始後 24 ヶ月					
0.24 mg/kg/週群 (n=5)	-3.044±0.624	-2.108±0.651	0.936±0.410	—	—
0.48 mg/kg/週群 (n=9)	-3.030±0.613	-1.613±1.008	1.417±0.497	0.092 ^{c)}	0.481 [-0.090, 1.052]

平均値±標準偏差

a) 無治療群 vs 0.24 mg/kg/週群

b) 無治療群 vs 0.48 mg/kg/週群

c) 0.24 mg/kg/週群 vs 0.48 mg/kg/週群

2) 最終身長への影響

機構は、本剤投与による最終身長への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。思春期における身長の伸びは、SGA 性低身長症患児と健康児の間に大きな違いはなく、最終身長は思春期発来時の身長に相関すると報告されている（橋本伸子 他. 日本小児科学会雑誌. 1992; 96(1): 147-151、小松和男 他. 日本小児科学会雑誌. 1997; 101(3): 610-616、田中敏章 他. 日本小児科学会雑誌. 1997; 101(3): 617-623）。また、GH 治療により改善した暦年齢相当身長 SDS は、投与終了後にみられる一時的な成長率の低下（catch-down）分よりも大きく、catch-down 後はその暦年齢相当身長 SDS を維持すること（Rosilio M, *et al.*, *Horm Res.* 1997; 48(suppl 4): 23-28）から、思春期発来時の身長は思春期発来前の GH 投与終了時における身長と相関すると考えられる。したがって、本剤投与による最終身長への影響は、投与前後における暦年齢相当身長 SDS の変化量に基づき考察することが可能と考える。第 III 相試験（JR-401S-301 試験 以下、「301 試験」）における本剤の 2 年間の投与により、△暦年齢相当身長 SDS は 0.23 mg/kg/週群 0.840±0.418、0.47 mg/kg/週群 1.497±0.440 であり、いずれにおいても成長促進効果が認められた。また、投与後の暦年齢相当身長 SDS は 0.23 mg/kg/週群-2.336±0.820、0.47 mg/kg/週群-1.714±0.861 であり、0.47 mg/kg/週群においては正常範囲（-2.0 SD 以上）の身長が得られ、いずれの投与群においても最終身長の改善に抑制的な影響を与える骨年齢の過剰な進行は認められなかった。さらに、海外においては、2 年間の GH 投与で暦年齢相当身長 SDS が改善し、GH 製剤の継続投与により最終身長が改善したことが報告されている（ParerenYV, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8): 3584-3590）。以上より、本剤投与によって最終身長が改善することが期待できると考える。

機構は1)及び2)を含め、以下のように考える。国内ガイドラインが公表される前に202試験が開始され、当該試験の組み入れ基準（暦年齢相当身長 SDS が-2.0 SD 以下）と国内ガイドラインにおける GH 製剤の治療開始基準（暦年齢相当身長 SDS が-2.5 SD 未満）に差異が生じたことはやむを得ないと考えるが、202試験の全集団と国内ガイドライン準拠集団との間に本剤の有効性に大きな差異が認められないこと、国内ガイドラインの当該治療開始基準と同様の組み入れ基準とされた301試験において本剤の有効性が示されたこと等から、本剤のSGA性低身長症に対する有効性は期待できると考える。しかしながら、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に関して製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

(3) 安全性について

1) 国内ガイドライン準拠集団における安全性

機構は、202試験の国内ガイドライン準拠集団における安全性について、全集団の結果と比較して有害事象の発現状況等に違いはないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。202試験の国内ガイドライン準拠集団における有害事象の発現割合は、0.24 mg/kg/週群で100%（6/6例）、0.48 mg/kg/週群で100%（10/10例）であり、全集団の結果（表6）との間に大きな違いは認められず、SOC及びPTごとの有害事象の発現状況についても大きな違いは認められなかった。

2) 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安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。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¹⁴」、「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」及び「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」に関して、臨床試験及び市販後に認められたすべての副作用と202試験及び301試験でのみ発現した副作用を比較した結果、SGA性低身長症でのみ認められた副作用は、リンパ管腫、てんかん、感覚鈍麻、複視、眼部腫脹、霧視、アデノイド肥大、睡眠時無呼吸症候群、肥厚性鼻炎、関節炎、成長痛、筋肉痛、注射部位血腫、注射部位発疹、胸痛、注射部位湿疹、血小板数減少、血中カリウム増加であったが、すべて2%未満（2例以下）であり、既承認効能における安全性プロファイルと大きく異なるものではないと判断した。

機構は、1)及び2)を含め、以下のように考える。202試験の全集団と国内ガイドライン準拠集団との間に安全性について大きな違いは認められていない。国内ガイドラインの当該治療開始基準と同様の組み入れ基準とされた301試験において本剤の安全性に大きな問題は認められていないことも踏まえると、本剤の安全性は現時点で許容可能と考えるが、以下の3)において個別の事象についてさらに検討した。なお、202試験と301試験において設定された本剤の用量にやや違いがみられたこと（202試験：0.24及び0.48 mg/kg/週、301試験：0.23及び0.47 mg/kg/週）については、

¹⁴ 本申請において『医薬品の効能又は効果等における「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の呼称の取扱いについて』（平成21年9月3日付 薬食審査発0903第1号、薬食安発0903第4号）に基づき、下垂体性小人症から成長ホルモン分泌不全性低身長症へ変更される。

各試験の被験者の体重範囲（202 試験：治療開始時最小 7.4 kg、最大 17.8 kg、24 ヶ月時最小 9.7 kg、最大 27.7 kg。301 試験：治療開始時最小 6.2 kg、最大 17.6 kg、24 ヶ月時最小 12.6 kg、最大 24.0 kg）と注射器具の最小単位（0.1 mg）を勘案すると、安全性評価に影響を及ぼすほどの違いではないと考える。

3) 長期投与時の安全性について

① 悪性腫瘍のリスク

申請者は、以下のように説明している。Growth Hormone Research Society（GRS）の報告では、GH 治療の悪性腫瘍発生への影響が高いとはされていないが、神経線維腫症 I 型、ダウン症候群、ブルーム症候群、Fanconi 貧血などの悪性腫瘍発生のリスク因子のある小児が GH 治療の対象とされる場合には、慎重にすべきであると報告されている（Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5): 1868-1870）。また、GH の分泌が正常である特発性低身長症に対する GH 治療の検討において、5 例の新規悪性腫瘍患者が認められたが、期待値 3.6 に対して有意な差は認められなかった。上記の結果及び GH 治療時の他の疫学調査結果を考慮し、特発性低身長症に対する GH 治療は、悪性腫瘍のリスクを上昇させないと結論されている（David BA. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76(suppl 3): 45-47）。さらに、1965 年から 1996 年まで GH 治療を受けた脳腫瘍（頭蓋咽頭腫を除く）の小児患者 180 例、及び GH 治療を受けなかった脳腫瘍の小児患者 891 例の追跡調査を行い、患者全体での脳腫瘍の病理学的分類と再発リスクとの間に相関性が認められたが、GH 治療を受けなかった小児脳腫瘍患者に対する GH 治療を受けた小児脳腫瘍患者の相対的な再発危険率及びその 95%信頼区間は 0.6 [0.4, 0.9] で、小児における GH 治療は脳腫瘍再発の危険性を増加させないことを示唆する結果が得られたとの報告もある（Swerdlow AJ, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(12): 4444-4449）。本邦では、GH 治療の原発性脳腫瘍の再発に及ぼす影響を調べるため、成長科学協会により調査票による後方視的研究が行われた（横谷進 他、日本内分泌学会雑誌. 1999; 75(1): 103-103、横谷進 他、成長科学協会研究年報. 1999; (22); 35-41）。当該研究によると、1988 年から 1993 年の間で、15 歳未満の原発性脳腫瘍患者のうち、調査票の回答が得られた GH 治療あり群 312 例、及び GH 治療なし群 254 例について検討され、GH 治療あり群の脳腫瘍の再発率（24.0%）は GH 治療なし群（42.5%）と比較して低く、種類別に検討しても、すべての脳腫瘍において同様の結果であった。また、GH 治療なし群で 2 年以内の脳腫瘍の再発率が高いことが明らかとなったため、2 年以内に再発した例を除いて再発までの期間に寄与する要因を Cox 比例ハザードモデルで分析したところ、再発までの期間を短くする因子として「腫瘍の残存」及び「5 歳未満」が選択されたが、「GH 治療」は因子として選択されなかった。これらのことから、当該報告においては、GH 治療が脳腫瘍の再発を促進する可能性は否定的と結論されている。当該報告に加え、301 試験において、試験期間を通じて IGF-I の平均値は 2.0 SD 以内であったこと、小児への GH 投与による IGF-I の上昇が悪性腫瘍発生と関連するとの報告はないこと、試験期間を通じて悪性腫瘍の発生は認められなかったことから、GH 治療による悪性腫瘍発生のリスクは低いと判断している。しかし、IGF-I の上昇による腫瘍の発生リスクに係る報告を考慮すると、IGF-I の定期的なモニタリングは重要であると考え、添付文書（案）においても注意喚起を行っている。また、臨床試験における評価期間は短期間であることから、より長期間にわたる GH 治療の影響を評価するため、製造販売後も引き続き情報収集に努める予定である。

機構は、以下のように考える。既承認の 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。なお、GH 分泌不全を伴わない SGA 性低身長症患者に細胞増殖作用を有する本剤を長期間にわたり投与したときのリスクを評価するため、悪性腫瘍に関して製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

② 関節痛、四肢痛等

機構は、GH 投与によって骨形態に現れる急激な影響、及びそれらに伴う関節痛、四肢痛等の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。側弯症は 202 試験及び 301 試験ともに認められなかった。202 試験及び 301 試験で認められた関節痛及び四肢痛の発現状況は表 13 のとおりであり、すべて軽度であること、本剤投与が継続されていること及び投与量間に特段の違いは認められなかったことから、本剤の投与継続に影響を及ぼすものではないと考える。

表 13 四肢痛及び関節痛の発現状況

	202 試験				301 試験	
	無治療→ 0.24 mg/kg/週 群 (n=6)	無治療→ 0.48 mg/kg/週 群 (n=6)	0.24 mg/kg/週 群 (n=12)	0.48 mg/kg/週 群 (n=12)	0.23 mg/kg/週 群 (n=43)	0.47 mg/kg/週 群 (n=45)
四肢痛	16.7 (1)	0 (0)	8.3 (1)	16.7 (2)	4.7 (2)	8.9 (4)
関節痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	4.4 (2)

発現割合% (発現例数)

しかしながら、症状が重い又は長期間継続する場合は、骨形態の急激な変化に伴って大腿骨頭迂り症等の重篤な疾患が発現している可能性があることから、関節痛、四肢痛等が発現する可能性を考慮した上で本剤の投与を実施することが重要と考えられるため、0.2%以上発現した副作用として「関節痛・下腰痛等の成長痛、関節痛、関節炎、四肢痛」を添付文書に記載して注意喚起することとした。その他、301 試験において「骨端症 (医師報告名：ペルテス病)」が 1 例に発現し、重篤な有害事象 (副作用) として報告された。「骨端症」は、301 試験終了時点において未回復であり、現在もフォロー継続中であるが、「大腿骨頭壊死」として既知の有害事象であり、発現頻度を含めて既承認効能の添付文書等において注意喚起している。

機構は、回答は了承できるものと考え、成長痛や四肢痛等の副作用が SGA 性低身長症のみで認められていること等を踏まえ、関節痛、四肢痛等に関して製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

③ 糖代謝に対する影響

申請者は、以下のように説明している。GH の作用として血糖上昇作用、抗インスリン作用があること及び SGA 性低身長症患者においてインスリン抵抗性が認められることが報告されている (Soto N, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8): 3645-3650)。SGA 性低身長症に対する GH 治療中に基礎血糖値はやや上昇し、基礎インスリン分泌及び OGTT によるインスリン分泌は増加しておりインスリン抵抗性が増しているが、耐糖能には変化がなく、HbA1c は常に基準範囲内であったと報告されている (Sas T, *et al.*, *Clin Endocrinol.* 2001; 54: 243-251)。また、2007 年に SGA 性低身長症に対する GH 治療について複数の報告を取りまとめた報告がなされているが、その中で耐糖能への影響については、グリコヘモグロビン濃度又はインスリン抵抗性について GH 治療

前後で変化がないこと、空腹時インスリン濃度は GH 治療中に上昇するが、GH 治療終了後には回復すること等から、GH 治療が 2 型糖尿病の発症リスクを高めることはないと記載されている (Saenger P, et al., *Endocr Rev.* 2007, 28(2): 219-251)。202 試験及び 301 試験においても、本剤の投与前後で OGTT によるインスリン分泌は増加しインスリン抵抗性が増しており、全 125 例中 15 例 (202 試験：4 例、301 試験：11 例) の被験者で正常型から境界型への移行が認められたが、2 型糖尿病と診断された症例はなかった。302 試験の開始時に境界型を示した 10 例のうちの 2 例が 36 ヶ月の時点で正常型に回復し、2 例が中止後に正常型に回復したのに対し、開始時に正常型であった 73 例のうちの 3 例が境界型に移行した。しかしながら、HbA1c 及び尿糖について、いずれの治験期間中にも大きな変動は認められなかった。これらの文献報告並びに臨床試験の結果より、SGA 性低身長症に対する本剤投与により 2 型糖尿病の発症率を高めることはないと考えが、本剤は抗インスリン作用を有していることから、国内ガイドラインに従い血糖値や HbA1c、尿糖に注意して投与することが重要と考える。

機構は、添付文書 (案) において、既承認の GH 製剤と同様の糖代謝に係る注意喚起がなされていることは適切と考えるが、糖代謝に関して製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

④ 規制当局等で評価中の安全性

機構は、海外規制当局等で評価中の GH 製剤による治療を受けた患者の長期疫学研究 (SAGhE study) を踏まえ、SGA 性低身長症における本剤のリスク/ベネフィットについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。2010 年 12 月に、幼少期に GH 製剤による治療を受けた患者¹⁵の長期予後について、一般対照集団と比較して GH 製剤による治療を受けた患者の死亡リスクが高く、承認用量以上の高用量群で高いとの報告 (SAGhE study) がフランス医薬品審査庁よりなされ、日米欧三極の規制当局における安全性評価が行われた。日米当局の評価は進行中ではあるが、欧州当局の評価では、悪性腫瘍のある患者には使用してはならないとされているものの、承認用量の範囲内であれば GH 製剤の使用を限定する必要はないとされている。一方、日本小児内分泌学会においても本件について評価が行われ、承認された適応及び用量を厳守しながら治療を継続することが推奨されている。公表された当該 SAGhE study の中間報告 (Carel JC, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(2): 416-425) によると、GH 治療を受けた患者で全死亡は増加し、標準化死亡比 (Standardized mortality ratio (SMR)) 及びその 95 %信頼区間は 1.33 [1.08, 1.64] であった。特に、50 µg/kg/日以上の高用量の投与を受けた患者における標準化死亡比及びその 95 %信頼区間は 2.94 [1.22, 7.07] であり、低用量の患者に対するハザード比及びその 95 %信頼区間は 2.79 [1.14, 6.82] であった。著者らは、GH 治療が原因であるとの判断はできないが、幼少期の GH 治療後の長期にわたる研究が必要であると結論している。SAGhE study の結果からみても SGA 性低身長症に対する GH 投与は十分に注意して行う必要があるが、添付文書 (案) で注意喚起しているように、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家が投与する場合又は専門家の指導の下で GH 投与が行われる場合、ベネフィットはリスクを上回ると考える。

機構は、以下のように考える。SAGhE study については、欧州医薬品庁 (EMA) の医薬品委員会 (CHMP) において、ベネフィットがリスクを上回ることを確認した旨が公表されている一方

¹⁵ フランスにおいて、1985 年～1996 年の間に GH 製剤による治療を開始した 6928 例 (特発性成長ホルモン分泌不全性低身長症 5162 例、神経分泌調節機能不全 534 例、特発性低身長症 871 例、SGA 性低身長症 335 例)

で、処方医に対し適応と承認用量を厳守し、使用上の注意について慎重に検討するよう注意を促している。2012年1月に公表された中間報告 (Carel JC, et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(2): 416-425) では、特に高用量の投与を受けたサブグループ以外にも、いくつかの因子に関するサブグループにおいて標準化死亡比が高いことが示されており、さらなる情報収集が必要と考える。なお、国内においても厚生労働省及び機構において安全性評価が行われているが、現時点で用量等の制限の必要があるとは判断していない。また、日本小児内分泌学会も国内で承認された適応及び用量を厳守しながら治療を継続することを推奨している。以上の点を踏まえると、現時点で申請者の回答は了承するが、承認用量の厳守等に関して適切な注意喚起を行う必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。提出された202試験及び301試験の成績から、効能・効果を既承認のGH製剤と同様に「骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症」とすることに問題はないと考える。また、本申請に際して既承認の「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」の下線部について、『医薬品の効能又は効果等における「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の呼称の取扱いについて』（平成21年9月3日付 薬食審査発0903第1号、薬食安発0903第4号）に基づき、成長ホルモン分泌不全性低身長症と変更することにも問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

1) 用法・用量の妥当性

機構は、以下のように考える。202試験開始後に国内ガイドラインが公表されたことにより、301試験の用量は国内ガイドラインに合わせて設定され、結果として202試験と301試験で設定された本剤の用量にやや相違が生じたことはやむを得ないと考える。また、301試験において設定された本剤の用法・用量は、0.23 mg/kg/週及び0.47 mg/kg/週を1日1回(1週間で7回)投与であり、それぞれの1週間あたりの用量を6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の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・効果においても1週間あたりの用量をもとに規定されていること等から、申請時のSGA性低身長症に対する用法・用量に問題はないと考える。また、添付文書(案)の効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意及び重要な基本的注意において、既承認のGH製剤と同様に増量や投与の継続・中止に関する注意喚起がなされていることは適切と考える。

2) 最終身長到達前の投与中止の影響

機構は、国内ガイドラインにおいて、短期間の治療後の投与中止により成長のcatch-downが起こる旨が記載されていることから、最終身長到達前に投与中止された症例におけるその後の経過について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。202試験及び301試験では投与中止例について追跡調査を行っておらず、最終身長到達前に投与中止された症例におけるその後の経過を説明することはできない。海外の62例のSGA性低身長症患児(5.1±1.9歳)にGH 0.47 mg/kg/週を3年間投与した後、5年間の追跡調査を行ったところ、暦年齢相当身長SDSはGH投与開始前-3.3±0.7、GH投与終了時

-1.3±0.8、GH 投与終了 5 年後-2.2±1.2 であったと報告されている (Fjellestad-Paulsen A, *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(3): 1234-1239)。また、35 例の SGA 性低身長症患者 (9.6±0.9 歳) に GH 0.067 mg/kg/日を 2 年間投与した後、投与中止し、最終身長まで追跡調査を行ったところ、暦年齢相当身長 SDS は GH 投与開始前-2.6±0.5、GH 投与終了時-1.3±0.4、GH 投与終了 2 年後-1.5±0.6、最終身長到達時-2.0±0.8 であったと報告されている (Rosilio M, *et al.*, *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(6): 835-843)。これらより、GH 治療により改善した暦年齢相当身長 SDS は、投与終了後にみられる一時的な成長率の低下分よりも大きく、catch-down 後はその暦年齢相当身長 SDS を維持するものと考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において、最終身長到達前に中止した症例における追跡情報はなく、catch-down の影響は不明である。しかしながら、海外及び類薬における報告、国内ガイドライン等を踏まえれば、本剤においても同様に catch-down が生じる可能性があることから、この点については適切に情報提供する必要がある。

(6) 製造販売後調査について

機構は、実施を検討中とされている製造販売後調査について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期投与における安全性及び有効性を調査することを目的として、本剤による治療を新たに開始する症例及び既に本剤による治療を開始している症例 (目標症例数 200 例) を対象に特定使用成績調査を実施する。なお、観察期間については、投与終了後の成長率の低下が報告されていることから (Rosilio M, *et al.*, *Horm Res.* 1997; 48(suppl 4): 23-28)、投与後の情報が収集できるよう 5 年以上と設定した。

機構は、特定使用成績調査を実施することに異論はないが、最終身長に関する情報収集の必要性、調査項目及び観察期間等については、専門協議を踏まえ最終的に判断したいと考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は現時点で許容可能と考える。なお、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、長期投与における安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販売名] ①グロウジェクト注射用 1.33 mg、②同注射用 8 mg、③同 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 23 年 12 月 19 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。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) 有効性について

機構は、202 試験の組み入れ基準と国内ガイドラインにおける GH 製剤の治療開始基準に差異が生じたものの、202 試験の全集団と国内ガイドライン準拠集団との間に本剤の有効性に大きな差異が認められないこと、国内ガイドラインの当該治療開始基準と同様の組み入れ基準とされた 301 試験において本剤の有効性が示されたことから、本剤の SGA 性低身長症に対する有効性は期待できると考えた。しかしながら、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に関して製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、202 試験及び 301 試験の成績をもとに、既承認効能との安全性の比較、SGA 性低身長症における本剤投与による悪性腫瘍のリスク、関節痛・四肢痛等の発現、糖代謝に対する影響、長期疫学研究 (SAGhE study) 等を踏まえた安全性評価を行った結果、既承認の GH 製剤と同様に適切な注意喚起がなされることを前提にすれば、本剤の安全性は現時点で許容可能と考えた。なお、悪性腫瘍・関節痛・四肢痛、糖代謝等の安全性に関しては、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(3) 継続中の 302 試験の状況について

機構は、継続中の 302 試験における有効性及び安全性について、最新の状況を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。2012 年 6 月 19 日までに回収された症例報告書を基に、有効性及び安全性について検討した。投与開始後 24 ヶ月以降の投与中止例は 5 例 (有害事象、転院・転居等、被験者又は代諾者が中止を希望、各 1 例、その他 2 例) であり、78 例が投与を継続していた。

有効性の評価項目である暦年齢相当身長 SDS¹⁶は、投与開始時-3.211±0.703（301 試験における本剤投与開始時、n=83）、試験開始後 6 ヶ月-1.901±0.864（n=83）、試験開始後 12 ヶ月-1.800±0.861（n=52）であった。△暦年齢相当身長 SDS は、試験開始後 6 ヶ月 1.310±0.546（n=83）、試験開始後 12 ヶ月 1.488±0.591（n=52）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 88.0%（73/83 例）、副作用の発現割合は 21.7%（18/83 例）であった。試験開始 12 ヶ月の間に 10%以上の発現が認められた有害事象は鼻咽頭炎 37.3%（31/83 例）、上気道の炎症 22.9%（19/83 例）、インフルエンザ 15.7%（13/83 例）、湿疹 12.0%（10/83 例）、気管支炎、中耳炎、ブドウ糖負荷試験異常、各 10.8%（9/83 例）であった。なお、中間集計以降、新たに「関節捻挫」「抗体検査陽性（医師報告名：抗 GH 抗体陽性）」がそれぞれ 1 例（1.2%）に認められた。「関節捻挫」は軽度であり、因果関係は否定された。「抗体検査陽性」については、治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度であり身長の増加も順調であるため、治験の継続に問題ないと治験責任医師により判断された。以上より、現在までに新たな問題は見られていないと判断した。

機構は、審査報告（1）での判断に影響がないことを確認した。

（4）製造販売後調査について

機構は、特定使用成績調査について実施することに異論はないものの、最終身長に関する情報収集は必要と考えており、また、調査項目及び観察期間等についてさらに検討する必要があると考えた。以上の機構の判断について、専門委員から、最終身長に関する情報収集が必要であること、可能な限り投与終了後（中止後）の情報収集をすることが望ましいこと、調査項目として耐糖能、骨疾患、悪性腫瘍及び QOL 等の設定が必要であること、並びに観察期間として 5 年よりも長期の観察が必要であること等の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後調査計画について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。登録期間を 5 年間、予定症例数を 270 例（本剤による治療を新たに開始する症例及び既に本剤による治療を開始している症例 200 例、302 試験からの移行症例 70 例）とし、観察期間 5 年以上とする長期投与に関する特定使用成績調査を実施する（調査期間 10 年間）。最終身長到達までの安全性及び有効性を可能な限り収集するが、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から、必要に応じて調査期間の延長を検討する。投与中止例においても中止後に来院がある場合には情報収集し、投与中止後の catch down 等を含めて評価する。耐糖能については、HbA1c、血糖、尿糖及び OGTT を評価項目とし、骨疾患、悪性腫瘍に関しては、有害事象及びその詳細を調査する。QOL については、302 試験で使用した小児心身行動チェックリストにより評価を行う。

機構は、回答を了承した。

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機構の判断

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を実施した。その結果、治験依頼者と臨床検査業務の委託先との契約において、当該業務に関する資料の保存期間が適切に定められていなかったことを確認した。以上の改善すべき事項が発見されたものの、提出された承認申請資料に基づいて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。

¹⁶ すべての用量群（0.23 mg/kg/週、0.23→0.47 mg/kg/週、0.47 mg/kg/週群）をまとめた結果。

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、5.3.5.1-2、5.3.4.2-1、5.3.4.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
17	1~2	202 試験：治療開始時最小 7.4 kg、最大 17.8 kg、24 ヶ月時最小 9.7 kg、最大 27.7 kg。301 試験：治療開始時最小 6.2 kg、最大 17.6 kg、24 ヶ月時最小 <u>12.6 kg</u> 、最大 <u>24.0 kg</u>	202 試験：治療開始時最小 8.3 kg、最大 20.1 kg、24 ヶ月時最小 9.7 kg、最大 27.7 kg。301 試験：治療開始時最小 6.2 kg、最大 17.6 kg、24 ヶ月時最小 <u>9.4 kg</u> 、最大 <u>24.6 kg</u>
18	26~27	成長痛や四肢痛等の副作用が SGA 性低身長症のみで認められていること等を踏まえ、	成長痛等の副作用が本剤における臨床試験において <u>SGA 性低身長症のみで認められていること等を踏まえ、</u>

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。なお、本剤の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成長ホルモン分泌不全性低身長症
- ・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）
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
（点線部変更、実線部追加）

[用法・用量]

- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
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 0.175 mg 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 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-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。

(点線部変更、実線部追加)