

平成16年8月30日
医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

〔販売名〕 塩酸プラルモレリン、注射用GHRP科研100

〔一般名〕 塩酸プラルモレリン

〔申請者〕 科研製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成14年5月21日

〔審議結果〕

平成16年8月19日に開催された医薬品第一部会において、本品目は承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、生物由来製品又は特定生物由来製品には該当せず、再審査期間は6年とし、原体は劇薬に指定し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しない、とされた。

なお、下記の記載について、審査報告書の訂正を行う。

- ・ p.3、18行目、「生理食塩液」を「添付溶解液」と訂正する。
- ・ p.30、下から3行目、「効能・効果」を「効能・効果及び用法・用量」と訂正する。
- ・ p.31、6行目、「用法・用量」を「変更後の用法・用量」と訂正する。

この訂正による審査結果の変更はない。

審査報告書

平成 16 年 7 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] 塩酸 プラルモレリン、注射用 GHRP 科研 100

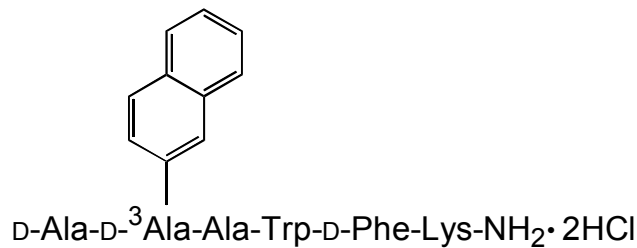
[一般名] 塩酸 プラルモレリン

[申請者] 科研製薬株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 5 月 21 日（製造承認申請）

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式：C₄₅H₅₅N₉O₆·2HCl

分子量：890.90

[化学名] 英 名：D-Alanyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-L-alanyl-L-tryptophyl-D-phenylalanyl-L-lysineamide dihydrochloride
日本名：D-アラニル-3-(2-ナフチル)-D-アラニル-L-アラニル-L-トリプトフィル-D-フェニルアラニル-L-リジンアミド 二塩酸塩

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 16 年 7 月 30 日

[販 売 名] 塩酸プラルモレリン、注射用 GHRP 科研 100
[一 般 名] 塩酸プラルモレリン
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 5 月 21 日（製造承認申請）

[審査結果] 医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもと及び下記の指導事項を付した上で承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

< 効能・効果 >

成長ホルモン分泌不全症の診断

< 用法・用量 >

本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、塩酸プラルモレリンとして 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 2 μ g（但し、体重が 50kg を超える場合は 100 μ g）を、18 歳以上では 100 μ g を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。

[指導事項]

市販後において、小児を含む重症成長ホルモン分泌不全症の診断基準値（15ng/mL）の妥当性の確認及び小児を含む中等症成長ホルモン分泌不全症の診断基準値が設定できるような適切な市販後調査を実施すること。

審査報告（１）

平成 16 年 7 月 13 日作成

1．品目の概要

〔販 売 名〕 塩酸プラルモレリン、注射用 GHRP 科研 100

〔一 般 名〕 塩酸プラルモレリン

〔申 請 者〕 科研製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 14 年 5 月 21 日

〔剤型・含量〕 注射剤：1 バイアル中に、塩酸プラルモレリンを 100 μ g 含有する。

〔申請時効能・効果〕 成長ホルモン分泌機能検査

判定基準：血中成長ホルモン値は測定法等により異なるので、正常反応は個々の施設において設定されるべきであるが、通常、本剤投与後 15 分から 60 分までに血中成長ホルモン値が最高濃度に達する。重度の成長ホルモン分泌不全症の基準値は、投与後の成長ホルモン最高血中濃度 15ng/mL。

採血は、投与前、投与後 15 分、30 分、45 分、60 分に行い、その血清中の成長ホルモンの濃度を測定する。

〔申請時用法・用量〕 本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、塩酸プラルモレリンとして 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 2 μ g（但し、体重が 50kg を超える場合は 100 μ g）を、18 歳以上では 100 μ g を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。

〔特 記 事 項〕 なし

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）等とが統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会、判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等

成長ホルモン（GH：growth hormone）分泌不全症（以下、GH 分泌不全症）は、病因の不明な特発性と呼ばれる分泌不全の他に、先天性の視床下部及び下垂体の形成異常、腫瘍、外傷及び炎症等の器質的な障害、頭頸部への放射線照射及び手術等の原因によって発症し、複合型下垂体前葉ホルモン欠損症を示すこともある。GH 分泌不全症が小児期に発症すると、成長障害の結果、低身長症をきたし、また、発症時期にかかわらず GH 分泌不全症の患者では、内臓脂肪蓄積量の増加や動脈硬化性の血管壁肥厚等の脂肪代謝異常、筋力の低下に伴う運動能の低下や心機能の低下が出現すること、成人 GH 分泌不全症においては、骨塩量の減少、筋量、筋力の低下、高脂血症、QOL の低下を招き、また、心血管系疾患による死亡率が健康成人に比べて高いとの報告もある（Br Heart J：67,92-96,1992）こと等から、視床下部 - 下垂体系の障害による GH 分泌不全を正確に診断することは極めて重要である。

現在、GH 分泌能の評価は主に GH 分泌刺激試験によって行われており、インスリン、アルギニン、L-DOPA、クロニジン、グルカゴン、GHRH（growth hormone releasing hormone：成長ホルモン放出ホルモン）負荷試験等がある。

1997 年に開催された Growth Hormone Research Society のワークショップにおいて、インスリン負荷試験が第一選択の診断検査法と位置付けられ、本邦においても一般的に最適と認められているが、診断の再現性が低いことや使用上の制約（虚血性心疾患の既往のある患者は禁忌等）が多いこと等が報告されている。また、その他の負荷試験である、アルギニン、L-DOPA、クロニジン、グルカゴン、GHRH 負荷試験もそれぞれ臨床上的の問題があることが報告されている（ト・項参照）。したがって、インスリン負荷試験と同程度以上の精度で重症 GH 分泌不全症を鑑別でき、再現性、安全性に優れ、使用上の制約や患者への負担が少ない負荷試験が実施できる診断薬が望まれている。

このような背景の基、1977 年、米国 Tulane 大学の C.Y. Bowers らは、*in vitro* において下垂体から選択的に GH 分泌を促進させるペプチド：成長ホルモン放出ペプチド（GHRP：growth hormone releasing peptide）を見出した。科研製薬株式会社は 年より C.Y.Bowers らと共同研究を開始し、 年に強力な GH 分泌促進作用を示す KP-102（GHRP-2、本薬）が合成され、KP-102 を主薬とする注射剤（本剤）が、GH 分泌不全症の診断薬として開発された。本邦では科研製薬株式会社により本剤の開発が行われ、今般、本剤の安全性に特段の問題はなく、成人及び小児における重症 GH 分泌不全症の診断薬としての有用性が確認できたとされ、平成 14 年 5 月に、「成長ホルモン分泌機能検査（判定基準の記載については割愛）」を効能・効果とし、販売名「注射用 GHRP 科研 100」として製造承認申請がなされた。

GHRP を含め GH 分泌促進物質は成長ホルモン放出因子（GHS：growth hormone secretagogue）と呼ばれているが、1996 年に Howard らにより、既知の GH 分泌放出ホルモンである GHRH と異なる GHS 受容体（GHS-R：growth hormone secretagogue

receptor)の構造が解明され、本薬等の GHS がこのレセプターに結合することが示された (Science:273,974-977,1996)。その後、ラットの胃から GHS-R の内因性リガンドと考えられるグレリンが発見され (Nature:402,656-660, 1999)、現在、KP-102 はグレリン / GHS-R のアゴニストであると考えられている。

なお、KP-102 に関しては、している
。また、本剤は海外において承認及び販売はされていない。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である塩酸プラルモレリンは、合成されたアミノ酸 6 個からなる成長ホルモン放出ペプチドである。その構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、蛍光スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、アミノ酸配列等で確認されている。

物理的・化学的性質に関して、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、pH、解離定数 (pKa)、分配係数、粉末 X 線回折、結晶多形、旋光性、光学異性体、類縁物質、類縁物質の構造確認、類縁物質一覧表 (不純物プロファイル) 及び強制分解生成物について検討されている (ただし、規格及び試験方法の性状には、におい及び味は設定されていない)。

原薬は吸湿性を示し、また結晶多形については、種の溶媒から再結晶したものについて、粉末 X 線回折及び赤外吸収スペクトル等を測定したが、結晶形に違いは認められなかったため、結晶多形は存在しないと考えられた。類縁物質について、光学異性体 1 種 (R9) を含む 種が考えられた。R9 については、%以下のレベルで認められたが安定性試験で増加せず、また原薬の毒性試験等から安全性も担保されていると考えられた。他の類縁物質に関して、繰り返し %以上で見られる類縁物質として 1 種 (R1) が、また安定性試験で主分解生成物として 1 種 (R2) が確認された。それ以外にも強制分解等において数種が確認された。R1 は構造確認等において、原料中に含まれる不純物より生成すると考えられ、また R2 は原薬の C 末端アミド基が加水分解されたものであり、代謝物である N-6 と同一であることが確認された。それ以外の類縁物質は強制劣化試験により確認されたが、安定性試験では認められなかった。

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (塩化物定性反応、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル)、旋光度、pH、構成アミノ酸、純度試験 (溶状、重金属、類縁物質)、水分、強熱残分及び定量法 (液体クロマトグラフ法内標準法) が定められている。このうち純度試験の類縁物質は HPLC を用いた面積百分率法により、個々の類縁物質 %以下、総量 %以下と設定されている。また検討したが採用しなかった試験方法として、性状の融点、純度試験のヒ素及び残留溶媒、乾燥減量等があった。

製剤については、規格及び試験方法として含量、性状、確認試験 (紫外吸収スペクトル)、エンドトキシン試験、無菌試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、定量法 (HPLC 内標準法) 等が設定されている。

機構は、主に以下の点について検討した。

機構は、原体を構成するアラニンの D 体及び L 体が互換した場合の活性に対する影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、*in vivo* において活性が低下することが文献上確認されているが、等より、光学異性体が生成する可能性は低く、また純度試験においてそれら類縁物質との分離が可能であり、管理ができること等より問題はないと回答した。

さらに機構は、構成アミノ酸に関して、規格値を最もバラツキの大きいものに合わせて他も同様の規格幅としている妥当性について申請者に説明を求めたところ、申請者は他の構成アミノ酸については規格を厳しくすると回答した。

機構は以上の回答を了承した。

八．安定性に関する資料

安定性に関して、原薬については長期保存試験（36 箇月）、苛酷試験（温度、湿度、光）及び加速試験が行われた。このうち、温度（50、60）に対する苛酷試験では、わずかな類縁物質の増加等が見られた。また光に対する苛酷試験では、着色、pH 低下、類縁物質の増加及び含量低下等が見られ不安定であった。その他の試験については安定であった。

製剤については長期保存試験（10、暗所）、苛酷試験（温度（40、暗所）、光）、加速試験（25、60%RH、暗所）が行われた。その結果、長期保存試験（36 箇月）で類縁物質 R2 のわずかな増加が見られ、温度及び光に対する苛酷試験では、類縁物質の増加、含量低下等が見られた。加速試験でも R2 の増加等が見られた。また製剤の溶解後の安定性について、製剤を生理食塩水に溶かし、室温、蛍光灯照射下及び 10、アルミ箔による遮光下で 24 時間保存する試験を行ったところ、経時的な変化は認められず安定であった。

さらに、市販包装された添付溶解液（生理食塩水）の安定性について加速試験を行ったところ、安定であった。

以上の結果より、原薬については遮光条件下で 36 箇月、製剤に関しては「凍結を避け、10 以下、暗所」の保存条件下で 36 箇月の有効期間とされた。

機構は、原薬は 25 で安定であるのに対し、製剤については 10 以下で保存する必要がある理由について申請者に説明を求めた。申請者は、原薬は結晶性の物質であるが

製剤中では非晶質として存在するため、分解しやすくなっていると考えられる。類縁物質の R2 は製剤中の方が生成しやすく、また増加には温度依存性が観察されたことより、より低温での保存が必要であると回答した。

機構はこれを了承した。

二．毒性に関する資料

(1) 単回投与毒性

ラット及びイヌの成熟及び幼若動物を用いて静脈内投与により検討された。一般状態の変化として、自発運動減少、呼吸数減少、チアノーゼ、間代性痙攣等が認められた。成熟ラット、雄成熟イヌ及び幼若イヌで生理食塩液における最大溶解濃度及び投与可能最大量である高用量群においても死亡が認められず、概略の致死量は幼若ラット及び雌成熟イヌで 20mg/kg、成熟ラット、雄成熟イヌ及び幼若イヌで 20mg/kg 超と推定された。

(2) 反復投与毒性

成熟ラット並びに成熟及び幼若イヌを用いて 4 週間反復静脈内投与により検討された。成熟ラットにおいては、0.625、2.5、10mg/kg/日が投与され、2.5mg/kg/日以上で投与部位の一過性の浮腫、前立腺重量減少、尿量及び電解質の排泄量増加又は増加傾向、ACTH の高値が、10mg/kg/日で腹臥位、自発運動減少、呼吸緩徐、呼吸困難、チアノーゼ、顔面・四肢の浮腫、副腎重量増加、コルチコステロンの高値等が観察され、雄で死亡動物が認められた。無毒性量は 0.625mg/kg/日と推定された。

成熟イヌにおいては、0.125、0.5、2mg/kg/日が投与され、2mg/kg/日で脈拍数増加、結

膜充血、耳介内紅潮、口唇部浮腫、流涙、首振り、自発運動減少、脱糞等が認められ、これらの症状は投与 30 分後にはほぼ回復した。無毒性量は 0.5mg/kg/日と推定された。

幼若イヌにおいては、0.5、2、8mg/kg/日が投与され、8mg/kg/日で雌の死亡の他、嘔吐、脱糞、自発運動減少、腹式呼吸、足掌部の紅潮が認められ、これらの症状は投与 1 時間後にはほぼ回復した。無毒性量は 2mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験においては、0.83、2.5、7.5mg/kg/日が投与され、7.5mg/kg/日で雌雄親動物の死亡が認められた。親動物の生殖能、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は親動物の一般毒性に対して雌雄とも 2.5mg/kg/日、親動物の生殖能及び胚・胎児に対して 7.5mg/kg/日と推定された。

ラット出生前、出生後の発生並びに母体機能に関する試験においては、0.5、1.9、7.5mg/kg/日が投与され、7.5mg/kg/日で母動物の死亡が認められた。母動物の生殖能、出生児に対する影響は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 1.9mg/kg/日、母動物の生殖能及び出生児に対して 7.5mg/kg/日と推定された。

ラット胚・胎児発生に関する試験においては、0.5、1.9、7.5mg/kg/日が投与され、7.5mg/kg/日で母動物に一過性のよろめき歩行が認められた。母動物の生殖能、胚・胎児に対する影響は認められなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 1.9mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児に対して 7.5mg/kg/日と推定された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験においては、0.25、1、4mg/kg/日が投与され、4mg/kg/日の母動物に投与期間終了後に摂餌量減少が認められ、胎児では母動物の摂餌抑制の二次的影響と考えられる体重及び胎盤重量の低下が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 1mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 4mg/kg/日、胚・胎児に対して 1mg/kg/日と推定された。

(4) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陰性であった。

(5) がん原性

本薬の臨床使用は単回投与であること、遺伝毒性は認められなかったこと、反復投与毒性試験において前がん状態を示す変化は認められなかったことから、がん原性試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性

製剤を用いてウサギ血管局所刺激性試験及び筋肉内局所障害性試験により検討された。いずれも生理食塩水と同等であると判断された。

(7) その他の毒性

抗原性については、モルモット、ラット、マウスにおいて、いずれの動物に対しても抗体産生はなく、臨床適用条件下で抗原性を示す可能性は低いと判断された。

本薬の熱強制劣化品（150℃、3 日間保存、残存率 100%）及び光強制劣化品（25℃、0.3mW/cm² 8 日間照射、残存率 100%）について、ラット単回静脈内投与毒性試験及び細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、単回投与試験において、概略の致死量は熱及び光強制劣化品ともに雄 20mg/kg/日、雌 20mg/kg/日超と推定され、熱及び光劣化により毒性を増強する可能性は少ないものと考えられた。復帰突然変異試験は熱及び光強制劣化品ともに陰性であった。

本薬の代謝物 N-3 及び N-6 については、N-3 及び N-6 のラット単回静脈内投与毒性試験、N-6 の細菌を用いる復帰突然変異試験及び CHL/IU 細胞を用いる染色体異常試験が実施された。単回投与試験において、最大溶解濃度及び最大投与限界容量で死亡は認められず、

概略の致死量は N-3 で 20mg/kg 超、N-6 で 2mg/kg 超と判断され、臨床上問題となる可能性はないと考えられた。遺伝毒性は 2 試験とも陰性であった。なお、N-6 は本薬の分解生成物 R2 である。

機構は主に以下の点について検討した。

機構は、GHS-R mRNA は、視床下部、下垂体、中枢神経系、胃、膵臓等の消化器系、心臓、甲状腺、脾臓、副腎、前立腺、免疫細胞、血管系の他、腫瘍細胞での発現が報告されており、GHS がこれらの生体内各部位で GHS-R を介した機能を有する可能性が考えられるが、本薬がこれらの生体内各部位においてどのように機能するか十分に解明されていないことから、非臨床試験の結果から本薬の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、視床下部—下垂体系及び中枢神経系への作用として、体重及び摂餌量増加、尿量、尿中電解質及びクレアチニン排泄量の増加、血漿中 ACTH 及びコルチコステロン濃度上昇とプロラクチン濃度低下、酢酸ライジング法による痛覚の抑制作用が（ホ・項参照）、消化器系への作用として、脱糞、流涎及び摘出回腸自動運動収縮作用が（ホ・項参照）、循環器系への作用として、顔面・四肢の浮腫、紅潮、チアノーゼ、結膜充血、脈拍数増加が認められた。毒性試験で認められた所見のうち、血漿中ホルモンの変動以外の所見については、臨床用量の 300 倍以上で発現しており、臨床における用法・用量を考慮すれば、臨床使用時に発現することはないと考えたと回答した。

機構は、本薬は GHS-R を介する GH 分泌促進物質であり、体内に分布する mRNA の発現レベルを含むこれらの受容体及び腫瘍組織に対する作用並びに癌細胞増殖に対する作用、毒性試験では認められないものの臨床試験で報告のあった白血球数及び白血球分画の変動の発生機序等、作用機序として未解明な部分が残されているが、診断薬としての本薬の臨床使用は単回投与であること及び臨床用量と無毒性量に 100 倍以上の安全域があることから、申請用法・用量の範囲において、毒性試験結果に基づけば大きな問題はないと考える。しかし、臨床試験において、ACTH 等の血中濃度の変動並びに毒性試験では認められなかった白血球数の変動等が報告されていることから、本薬の安全性については臨床試験結果等を踏まえ判断すべきと考える（ト・項参照）。なお、今後、治療薬として反復投与される場合の安全性については、今回提出された資料からは十分に評価できないことから、作用機序も含め、改めて検討する必要があると考える。

ホ．薬理試験に関する資料

1．効力を裏付ける薬理試験

(1) 正常動物での GH 分泌試験

無麻酔・無拘束あるいはペントバルビタール麻酔下ラット（SD 系）及び無麻酔イヌ（ビーグル：5～10 箇月齢雄性）の血漿中 GH 濃度に及ぼす KP-102（本薬）静脈内投与の影響が検討された。血漿中 GH 濃度は、本薬投与後 5～60 分に採血された試料を用いてラジオイムノアッセイ法で測定された。また、ペントバルビタール麻酔下ラットでは自発的な GH 分泌リズムを抑制した状態での本薬の GH 分泌促進作用が検討された。ラットは GH の試験に汎用されているが、その試験成績はヒトとの差異が認められるとされており、本薬の GH 分泌促進作用特性を明らかにするために無麻酔イヌについても検討された。無麻酔イヌの本薬投与群については血中グルコース濃度も測定された。なお、GH 分泌機能検査薬として臨床使用されている GHRH についても本薬と同様に検討された。

無麻酔・無拘束ラット（SD 系：9 週齢雄性）を用いた試験では、本薬又は GHRH（それぞれ、0.1～1000µg/kg、0.1～100µg/kg）を静脈内投与したとき、血漿中 GH 濃度の Cmax

及び $AUC_{(0-60min)}$ は用量依存的に増加し、 C_{max} は $10\mu\text{g/kg}$ 以上で対照群（注射用水投与）と比較して高値を示したが、 $AUC_{(0-60min)}$ は本薬投与群でのみ対照群と比較して高値を示した。また、GHRH 投与群の C_{max} 及び $AUC_{(0-60min)}$ は本薬投与群と比較していずれの薬物濃度でも低値を示した。

ペントバルビタール麻酔下ラット（SD 系：10 週齢雄性）を用いた試験では、本薬又は GHRH（それぞれ、 $0.1 \sim 1000\mu\text{g/kg}$ 、 $0.1 \sim 100\mu\text{g/kg}$ ）を静脈内投与したとき、血漿中 GH 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-60min)}$ はともに用量依存的に増加し、本薬又は GHRH 投与 $1\mu\text{g/kg}$ 以上で対照群と比較して有意に高値を示した。

無麻酔イヌを用いた試験では、本薬静脈内投与（ $0.3 \sim 100\mu\text{g/kg}$ ）により、血漿中 GH 濃度の C_{max} 及び $AUC_{(0-60min)}$ は増加し、 $3\mu\text{g/kg}$ 以上の用量で対照群と比較して有意に高値を示した。しかしながら、GHRH 静脈内投与（ $0.3 \sim 10\mu\text{g/kg}$ ）では血漿中 GH 濃度は有意な増加を示さなかった。また、本薬投与により血漿中グルコース濃度は変化しなかった。

以上、無麻酔下では本薬による GH 分泌促進作用は GHRH を上回っているが、ペントバルビタール麻酔下では、本薬の GH 分泌促進作用は GHRH と同程度であったことについて申請者は以下のような見解を示している。

ペントバルビタール麻酔はソマトスタチン系（GH 分泌抑制系）抑制作用を有する。ペントバルビタール麻酔下では GHRH 投与による GH 分泌促進作用は本薬とほぼ同様であるが、無麻酔下ではソマトスタチン系の影響を受けるため、その作用は本薬と比較して減弱したものと考えられる。また、臨床において、GHRH 投与時の GH 分泌は個人差があり、再現性が少ないこと、生体の GH 分泌リズムの影響を受けやすいことが報告されており、これらは主にソマトスタチンの影響によると考えられている。

以上のことより、本薬は生体の GH 分泌抑制系の影響を受けにくく GHRH よりも安定した GH 分泌促進作用が示されたとしている。

(2) 病態動物での GH 分泌促進作用及び作用部位、作用機序

下垂体摘出ラット、正中隆起破壊ラット、MSG (sodium glutamate monohydrate) 処置低成長ラット及び視床下部弓状核破壊ラットの GH 分泌促進作用に及ぼす本薬静脈内投与の影響とラット視床下部弓状核への本薬直接注入による GH 分泌促進作用について検討された。下垂体摘出ラットは本薬の GH 分泌促進作用における下垂体の役割を検討するため、正中隆起破壊ラットは下垂体茎の障害時における GH 分泌促進作用を検討するため、MSG 処置低成長ラット、視床下部弓状核破壊ラット及びラット視床下部弓状核への本薬直接注入は、本薬の GH 分泌促進作用における視床下部の役割を検討するために用いられた。また、本薬の GHS 受容体結合活性について検討された。なお、各試験の対照群には生理食塩液が投与された。

下垂体に及ぼす影響

下垂体摘出ラットを用いた試験では、本薬（ $100\mu\text{g/kg}$ ）を静脈内投与したとき、正常ラットでは本薬投与により血漿中 GH 濃度は対照群と比較して増加が認められたが（対照群、本薬群の $AUC_{(0-30min)}$ ($\text{ng} \cdot \text{min/mL}$): 1000.00、17378.00)、下垂体摘出ラットでは本薬投与による GH 分泌促進作用が認められなかった（対照群、本薬群の $AUC_{(0-30min)}$ ($\text{ng} \cdot \text{min/mL}$): 54.95、47.86)。

正中隆起に及ぼす影響

正中隆起破壊ラットを用いた試験では、本薬又は GHRH（ $0.1 \sim 100\mu\text{g/kg}$ ）を静脈内投与したとき、正中隆起破壊ラットの血漿中 GH 濃度の $AUC_{(0-30min)}$ は薬物濃度に依存して増加したが、正常ラットと比較して低値を示した。また、正中隆起破壊ラットにおける本薬の GH 分泌促進作用は下垂体へ直接作用する GHRH と比較して弱かった（本薬、GHRH 投与時（投与量は共に $100\mu\text{g/kg}$ ）の $AUC_{(0-30min)}$ ($\text{ng} \cdot \text{min/mL}$): 2283.49、6091.16)。

視床下部に及ぼす影響

MSG 処置低成長ラットを用いた試験では、本薬（100 μ g/kg）を静脈内投与したとき、MSG 処置低成長ラットの GH 分泌促進作用は正常ラットと比較して減弱しており、血漿中 GH 濃度の $AUC_{(0-30min)}$ は正常ラットの約 1/6 の値を示した（正常ラット、MSG 処置低成長ラット（ng $\cdot$ min/mL）：14655.48、2432.20）。また、視床下部弓状核破壊ラットを用いた試験では、本薬（100 μ g/kg）投与による GH 分泌促進作用は正常ラットと比較して減弱しており、 $AUC_{(0-30min)}$ は約 1/8 の値を示した（正常ラット、視床下部弓状核破壊ラット（ng $\cdot$ min/mL）：16710.91、2760.58）。さらに、ラット視床下部弓状核に本薬（0.0002 $\sim$ 2 μ g/rat）を 2 分間かけて注入したとき GH 分泌促進作用を示し、2 μ g/rat では対照群と比較して血漿中 GH 濃度の $AUC_{(0-30min)}$ の有意な増加が認められた（対照群、本薬群（ng $\cdot$ min/mL）：568.85、3597.49）。

受容体への結合活性及び GH 分泌促進作用

本薬のヒト型 GHS 受容体（hGHS-R）に対する結合活性は、hGHS-R を発現させた COS7 細胞の膜分画において、 125 I-標識グレリン（グレリン：内因性 GHS-R リガンド）の結合に対する本薬及びグレリンの阻害活性が測定され、本薬はグレリンと同様に濃度依存的な結合阻害活性を示した（本薬、グレリンの K_i 値（mol/L）：5.2 $\pm$ 1.4 $\times 10^{-9}$ 、2.5 $\pm$ 0.6 $\times 10^{-9}$ ）。以上の結果より、本薬は hGHS-R に対して高い親和性を有するとされた。

GH 分泌細胞の分布域である下垂体前葉に本薬が及ぼす影響は、ラット（7 週齢）の下垂体前葉培養細胞において、いずれの薬物も濃度依存的に GH 分泌を促進したが、本薬による GH 分泌量は GHRH と比較して少なく、本薬が最大反応を示す 10 $^{-8}$ mol/L において、本薬及び GHRH による GH 分泌量（ng/well/15min）は 83.37 及び 145.88 であった。

(3) ホルモン選択性に関する試験

本薬の下垂体前葉における GH 以外のホルモン分泌への作用を検討するため、ラット培養下垂体前葉細胞を用いた本薬添加時の各種ホルモンの分泌量が測定された。副腎皮質刺激ホルモン（ACTH：adrenocorticotrophic hormone）はイムノラジオメトリックアッセイ法、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン（TSH：thyroid stimulating hormone）、卵胞刺激ホルモン（FSH：follicle stimulating hormone）及び黄体形成ホルモン（LH：luteinizing hormone）はラジオイムノアッセイ法で測定された。本薬は、ACTH、TSH 及び LH の分泌に影響しなかった。プロラクチン及び FSH 分泌では、一部の濃度で有意な増加が見られたがいずれも濃度依存性はなかった。

さらに、ラットに本薬を静脈内投与（0.1 $\sim$ 100 μ g/kg）した時の血漿中 ACTH、コルチコステロン及びプロラクチン濃度への影響が検討された。これらのホルモンは、ラットにおいてストレス等の影響を受けることが知られているため低ストレス条件下（無麻酔・無拘束下）で実施された。その結果、本薬は GH 以外に ACTH 及びコルチコステロン分泌を促進させたが、プロラクチン分泌には影響しなかった。

In vivo 試験と *in vitro* 試験で分泌するホルモンの種類に差があることについて、*in vitro* 試験ではコルチコトロピン放出因子（CRF：corticotropin releasing factor）が下垂体前葉細胞へ直接作用するのに対して、本薬は GH 以外の ACTH やその他の主な下垂体前葉ホルモンを分泌させなかったことより、本薬は下垂体前葉への直接作用ではなく下垂体前葉より上位の分泌調節系に作用するとされた。

以上、本薬は、ラット及び無麻酔イヌへの静脈内投与により安定した GH 分泌促進作用を示し、その作用は視床下部 - 下垂体系の各部位の障害によって減弱すること及び本薬は主に視床下部に作用して GH 分泌促進作用を示すが、下垂体前葉への直接作用も併せ持つことが示されたとしている。

2．一般薬理作用

(1) 一般症状及び行動と中枢神経系に及ぼす影響

中枢神経系への影響に関して、本薬は 10 μ g/kg から酢酸ライジング法によるマウス痛覚の抑制が認められ、100 μ g/kg からラットの体温を低下(対照群との差 0.4 以下)させた。また、マウスを用いたペンテトラゾール痙攣に対する協力作用において、対照群との間に有意差は認められなかったが、高用量(100 μ g/kg 以上)で強直性痙攣の発現がみられた。これらの結果より、本薬は中枢神経系への作用を有することが示唆されたが、マウスを用いた一般症状及び行動、並びに自発運動量は、用量を 3mg/kg まで増量しても影響はみられなかった。また、ウサギ自発脳波及びラット脊髄反射についても 1mg/kg 投与で影響がみられたが、いずれも軽度で一過性であった(対照群との差はいずれも約 4%)。さらに、マウスを用いた tail-pinch 法による痛覚には 1mg/kg まで影響は認められなかった。これらの結果、本薬は中枢神経系に影響を示すが、その程度は軽微であり、薬効用量で明確な影響を示さないとされた。

(2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

本薬はウサギ摘出回腸自動運動の収縮力を 10 $^{-7}$ mol/L 以上で一過性に増加させた。モルモット摘出回腸で単独作用として 10 $^{-9}$ ~ 10 $^{-6}$ mol/L で一過性の収縮作用が散見されたが、10 $^{-6}$ mol/L までアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニンとの相互作用は認められなかった。モルモット摘出気管、摘出胸部大動脈及びラット摘出輸精管に対しては 10 $^{-6}$ mol/L まで単独作用及びヒスタミン(気管)又はノルアドレナリン(動脈、輸精管)との相互作用ともに認められなかった。また、10 $^{-6}$ mol/L までラット摘出子宮、摘出妊娠子宮の自動運動への影響は認められなかった。これらの結果から、本薬の自律神経系及び平滑筋への影響は軽微であるとされた。

(3) 呼吸・循環器に及ぼす影響

本薬の静脈内投与(1 ~ 1000 μ g/kg)は、麻酔イヌ(ビーグル)の血圧、血流量に影響を与えなかったが、呼吸数減少、心拍数減少及び心電図 PR 時間短縮が認められた。しかしながら、これらはいずれも軽度で一過性であり、用量との相関性も認められなかったことから、本薬の呼吸・循環器への影響は軽微であるとされた。

(4) 消化器系、腎機能、血液系に及ぼす影響

本薬の静脈内投与(1 ~ 1000 μ g/kg)は、マウス小腸炭末輸送能、ラット胃液分泌、胆汁分泌、尿量、尿中電解質及び尿酸排泄量に影響せず、ラットに経口投与(10 ~ 300mg/kg)したとき、胃・十二指腸粘膜に対して影響しなかった。また、本薬は静脈内投与(1 ~ 1000 μ g/kg)でラット血液凝固に影響せず、ウサギの *in vitro* 試験で 1 ~ 100 μ g/mL (1.12 $\times$ 10 $^{-6}$ ~ 1.12 $\times$ 10 $^{-4}$ mol/L) の濃度範囲において溶血作用に影響しなかった。なお、本薬 1mg/mL (1.12 $\times$ 10 $^{-3}$ mol/L) では溶血が認められた。

3．代謝物の薬理作用

本薬の主要な代謝物である N-3 及び N-6 の薬理作用について検討された。N-3 はペンタバルビタール麻酔下ラットへの静脈内投与及びラット培養下垂体前葉細胞においても GH 分泌促進作用を示さなかった。また、一般薬理試験においても一般症状及び行動、自発運動量、マウスの酢酸ライジング法による痛覚、ラットの体温、ウサギ摘出回腸の自動運動、麻酔イヌの呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図に対して影響を示さなかった。一方、N-6 は、ラット培養下垂体前葉細胞において GH 分泌促進作用を示したが、N-6 はヒトの血中には検出されず(へ・項参照)臨床において影響を示すことはないと言われた。

機構は主に以下の点について検討した。

機構は、本薬添加によりウサギ及びモルモット摘出回腸の収縮作用が認められていることに関し、ヒトにおける腹鳴、腹痛等の消化器系障害との関連性について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬はグレリンと同様に GHS-R アゴニストであり、消化管に対して一過性の軽度な作用を有し、この作用が臨床試験で認められた腹鳴、腹痛等の発現に関与している可能性はあるが、高用量でも内容物輸送能、胃液、胃酸分泌への影響を示さないことから、消化器系への作用はグレリンに比べて弱く、重篤な消化器系障害を示す可能性はないと考える。

また、機構は、ウサギを用いた試験において、本薬 1mg/mL で溶血（1%）が認められていることについて、特記すべき影響ではないと判断した根拠及びそ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回答した。

本試験では蒸留水で完全に溶血させた時の吸光度を 100%として溶血率を算出し、control 群： $0.8 \pm 0.1\%$ （吸光度： 0.023 ± 0.005 ）に対して 1mg/mL 群： $1.0 \pm 0.1\%$ （吸光度： 0.031 ± 0.001 ）であった。両群のばらつきが非常に小さかったため有意差がついた（Dunnett 法、 $n=3$ ）が、変化は非常に小さく、生理食塩液による control 群でも入りうる範囲内の値である。また、1、10、100 $\mu\text{g/mL}$ 群において溶血率の増加傾向は全く見られず、有意差が見られた濃度（1mg/mL）は、実際の血中濃度と比較して高濃度である。

機構は以上の回答を了承した。

へ．吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

動物における成績

(1) 吸収

薬物動態試験は、ラット及びイヌへの静脈内投与により検討された。雄性ラットに標識体（ ^3H KP-102）（10、100 及び 1000 $\mu\text{g/kg}$ ）を静脈内単回投与したとき、血漿中放射能の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）はいずれの投与量においても 0.36～0.37hr であった。また、最高血漿中濃度（ $C_{5\text{min}}$ ）及び血漿中濃度時間曲線下面積（ $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ ）は用量依存的に増大した。血漿中未変化体濃度の推移を検討する目的で雄性ラットに未標識体 100 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内単回投与したとき、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、 $0.33 \pm 0.21\text{hr}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）であった。また、投与後 5 分の血漿中未変化体濃度（ $C_{5\text{min}}$ ）は $205.3 \pm 25.4\text{ng/mL}$ で、投与後 2 時間では 0.7ng/mL で $C_{5\text{min}}$ の約 1/300 であり、 $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ は $62.5 \pm 8.6\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ であった。雌性ラットに標識体 100 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内単回投与したとき、消失半減期は $0.49 \pm 0.08\text{hr}$ であり雄性ラットよりも延長したが、 $C_{5\text{min}}$ 及び $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ には差は見られなかった。雄性イヌに未標識体及び標識体 100 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内単回投与したとき、未標識体及び標識体の $C_{5\text{min}}$ はそれぞれ $196.7 \pm 61.4\text{ng/mL}$ 、 $184.7 \pm 28.1\text{ng eq./g}$ であった。未標識体は投与後 1 時間では 2.0ng/mL となり、 $C_{5\text{min}}$ の約 1/100 であった。 $t_{1/2}$ は、血漿中放射能濃度及び未変化体濃度で、それぞれ $0.67 \pm 0.04\text{hr}$ 及び $0.22 \pm 0.02\text{hr}$ であった。

(2) 分布

雄性ラットに標識体 100 $\mu\text{g/kg}$ 単回静脈内投与したとき、投与後 5 分の器官・組織内放射能濃度は、肝臓（ $600.0 \pm 60.1\text{ng eq./g}$ ）、腎臓（ $380.9 \pm 74.4\text{ng eq./g}$ ）及び小腸（ $304.2 \pm 108.5\text{ng eq./g}$ ）で高く、各組織の分布率は、それぞれ 28.6、3.2 及び 12.4%であった。他の組織ではいずれも血漿中放射能濃度（ $199.5 \pm 26.3\text{ng eq./g}$ ）より低値であった。本薬の受容体を含む組織（下垂体及び視床下部）における投与後 5 分の放射能濃度及び未変化体濃度は、血漿で 152.5ng eq./g 及び 168.1ng/mL 、下垂体で 17.3ng eq./g 及び 20.1ng/g 、視床下部で 2.0ng eq./g 及び 1.5ng/g であった。

雄性ラットに標識体 100 $\mu\text{g/kg}$ 単回静脈内投与し投与後 5 分及び 24 時間に全身オートラ

ジオグラフィーを行ったとき、投与後 5 分では小腸内容物に最も高く、肝臓及び腎臓には中程度、尿、血液、リンパ、肺、皮膚、動脈壁及び小腸壁に低濃度の放射能が認められた。その他の組織では、血液よりも低く、胃内容物、大腸内容物、脳、神経系及び骨に放射能は認められなかった。その後、放射能は減少し、投与後 24 時間には血中放射能は消失し、大腸内容物に低度の放射能が認められた。雌性ラットにおいてもほぼ同様の成績が得られた。

妊娠 12 日目のラットに標識体 100µg/kg 単回静脈内投与し、投与後 5 分、1 時間及び 24 時間に全身オートグラフィーを行ったとき、生殖器系組織では、胎盤に血液と同程度、子宮、卵巣及び乳腺に極めてわずかな放射能が認められたが、胎芽及び羊水に放射能は認められなかった。投与後 1 時間では、胎盤、卵巣及び子宮の放射能は極めてわずかなり、乳腺の放射能は消失した。妊娠 19 日目ラットでは、投与後 5 分の生殖器系組織では胎盤に血液と同程度の低い放射能が認められたものの、胎児及び羊水には放射能は認められず、それ以降の時点も妊娠 12 日目ラットとほぼ同様の結果であった。

標識体 5、50、500ng/mL の *in vitro* での血漿蛋白結合率は、ラットで約 92%、イヌで、約 88%、ヒトで約 85%であった。*In vivo* 雄性イヌに標識体 100µg/kg 単回静脈内投与したとき血漿蛋白結合率は、標識体投与後 15 分で約 88%であり、投与後 60 分では約 80%であった。雄性ラット及びイヌに標識体 100µg/kg 単回静脈内投与したときの血球移行率は、ラット及びイヌでそれぞれ約 12%及び約 11%であり、いずれも低値であった。

(3) 代謝

ラットにおける 100µg/kg 単回静脈内投与後の血漿及び組織中代謝物を測定した結果、投与後 5 分の血漿、肝臓及び腎臓中には主に未変化体が認められ、各臓器中放射能における未変化体の割合は 62.7、83.9 及び 84.9%であった。投与後 1 時間の肝臓及び腎臓においては、未変化体の割合はそれぞれ 19.4 及び 14.8%となった。本薬の主要代謝物は N-3、N-5、N-6 とされており、本薬は主に未変化体として胆汁排泄された後に消化管内で加水分解を受け、N-3 はアラニン (Ala) とトリプトファン (Trp) の間のペプチド結合が、N-5 はフェニルアラニン (Phe) とリジン (Lys) の間のペプチド結合が、N-6 はカルボキシ末端側 Lys のアミド結合がそれぞれ加水分解され、糞中に排泄されるものと推定されている。これら 3 種の代謝物経路は KP-102 から N-3、N-5 又は N-6 が産生され、N-6 からは N-3 又は N-5 が産生されるとしている。投与後 1 時間における N-3、N-5 及び N-6 の割合は、肝臓では 48.3、4.3 及び 25.1%、腎臓では 29.9、8.7 及び 33.4%となり各臓器中放射能における代謝物の割合が増大した。また、血漿では未変化体以外に N-3 が 22.7%確認され、小腸では N-6 が最も多く確認され 30.7%であった。投与後 5 時間の小腸には投与量の 69.8%が確認された。

ラットにおける 100µg/kg 単回静脈内投与後の尿、糞及び胆汁中代謝物を測定した結果、投与後 24 時間までに尿中には主に N-3 及び未変化体が認められ、糞中には未変化体は微量に認められ、主に N-6 及び N-5 が、次いで N-3 が認められた。胆汁では主に未変化体が認められた。

イヌにおける 100µg/kg 単回静脈内投与後の血漿、尿及び糞中代謝物を測定した結果、投与後 5 分及び 45 分のイヌ血漿中には主に未変化体が認められた。投与後 24 時間までの尿には、主に未変化体が、次に N-3 が認められた。糞中では、主に N-6 が次いで未変化体及び N-3 が認められた。

(4) 排泄

ラット及びイヌにおける 100µg/kg 単回静脈内投与時の尿及び糞中排泄した時の尿及び糞中への放射能の排泄率を測定した結果、ラットでは投与後 72 時間までに投与放射能の 91.1%が糞中へ、8.8%が尿中に排泄され、合計 99.9%が尿糞中に回収された。投与後 24 時

間までには、投与放射エネルギーの 85.8%が尿糞中に排泄され、放射能は主に糞中へ速やかに排泄されることが明らかとなった。一方、イヌにおいてもラットと同様に主に糞中へ速やかに排泄された。

ラットにおける 100 μ g/kg 単回静脈内投与時の胆汁中及び尿中への放射能の排泄率を測定した結果、投与後 24 時間までに、胆汁中及び尿中にそれぞれ投与放射エネルギーの 79.3 及び 8.8%が排泄された。

胆管カニューレを施した雄性ラットに 100 μ g/kg 単回静脈内投与し、投与後 4 時間までに排泄された胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄性ラットの十二指腸内に投与（10.4 μ Ci/16 μ g eq./2mL/kg）し、放射能の胆汁中及び尿中への排泄率を測定した結果、胆汁投与後 24 時間までに胆汁中及び尿中へはそれぞれ投与放射エネルギーの 6.8 及び 1.0%、合計 7.8%が排泄された。

授乳期ラットにおける 100 μ g/kg 単回静脈内投与後の放射能の乳汁中移行性を測定した結果、血漿中放射能濃度は投与後 5 分には 199.4ng eq./g を示したのち減少した。一方、乳汁中放射能濃度は投与後緩やかに上昇し、投与後 2～3 時間に最高値に達し、その後乳汁中放射能濃度は血漿濃度を上まわる濃度で推移したが投与後 24 時間には 2.9ng eq./g に減少し、乳汁/血漿比は約 4 倍となった。

ヒトにおける成績

健康成人男子 6 例に本薬（0.3、1 及び 3 μ g/kg）を単回静脈内投与したときの血漿中 KP-102 濃度の C_{5min} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的に増加し、 $t_{1/2(\beta)}$ は 0.42～0.69hr を示し投与量間で差は認められなかった。また、本薬 100 μ g を単回静脈内投与したときの本薬の血漿中濃度の経時的推移を年齢区分（20～39 歳、40～59 歳、60 歳以上）、性別、非肥満・肥満別、非高齢者・高齢者別、閉経前・後別の 5 つの因子に区分した結果、これらの因子が血漿中 KP-102 濃度の推移に及ぼす影響は少ないものとされた。

20～39 歳男性非肥満群に本薬 100 μ g を単回静脈内投与した後の投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率及び尿中代謝物排泄率を測定したところ、未変化体は約 2%であり、検出された代謝物のほとんどは N-3 であり、若干の N-5 及び N-6 が認められた。N-3 の排泄率は約 4%を示し、いずれも尿中排泄率はわずかであった。また、本薬 100 μ g 単回静脈内投与後の 5、60 分及び 4 時間の血漿中の代謝物が検索されたが、全ての被験者において血漿中に代謝物は検出されなかった。

以上の結果より、静脈内に投与された本薬は、血漿中に未変化体として存在し、主な排泄経路である胆汁中に未変化体として排泄された後、消化管内でペプチド結合又はアミド結合が加水分解された N-6、N-5 及び N-3 として糞中に排泄されるとしている。また、一部は組織（肝臓及び腎臓）中で加水分解を受け、消化管内と同様に N-6、N-5 及び N-3 に代謝され尿中に排泄されると推測されている。

機構は主に以下の点について検討した。

1) 本薬の消失半減期の性差等について

機構は、ラットにおける血漿中放射能濃度推移の雌雄比較に関して、雌性ラットの消失半減期が雄性ラットに比べ、有意な差をもって延長した原因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。

本薬投与後の雌性ラットにおいて血漿中放射能の消失半減期が 0.49 ± 0.08 hr となり、雄性ラットの 0.36 ± 0.01 hr に比べ平均値で約 8 分長い値であったが、 C_{5min} 、 AUC_{0-2hr} については両群の間に有意な差は認められなかった。これらの結果から $t_{1/2}$ について認められた有意差の薬物動態学的意義は少なく、顕著な性差はないものと判断した。

さらに、機構は、ラットにおける血漿中放射能濃度推移の週齢比較（7 週齢、4 週齢）に

関して、生後 4 週齢ラットでは 7 週齢の雄性ラットに比べ、投与後 5 分の血漿中濃度(C_{5min}) 及び AUC が高い値を示したにもかかわらず、週齢による大きな差はないものとしていることについて、その妥当性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

4 週齢雄性ラットと 7 週齢ラットを比較した Student's t-検定の結果、AUC に有意差が認められた。しかし、消失半減期の値は何れも 22 分を示し消失には差が無いことが確認された。従って、AUC の差は C_{5min} と関連していると考えられ、 C_{5min} 値は生後 4 週齢及び 7 週齢ラットにおいてそれぞれ $296.2 \pm 34.8 \text{ ng eq./g}$ 及び $229.6 \pm 46.1 \text{ ng eq./g}$ であり、20% 程度の差であることから薬物動態学的にはこれらの差は大きなものではない。

機構は以上の回答を了承した。

2) 本薬の血漿中濃度推移に関して

機構は、イヌにおける単回静脈内投与時の血漿中濃度推移に関して、血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ と未変化体濃度の $t_{1/2}$ が大きく異なること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。

血漿中放射能の $t_{1/2}$ が未変化体に比べ高い値を示した原因の一つは代謝物の生成であると考えられる。また、本薬におけるそれらの差は血漿中未変化体濃度から求めた $t_{1/2}$ が 2-コンパートメントモデル解析によって求められた β 相の $t_{1/2}$ であるのに対し、放射能濃度の消失は 0.5 ~ 2 時間値を用いて最小二乗法によって求められた見かけの半減期の値を比較していることも要因となっていると推察される。

機構は以上の回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された資料の概略

国内における、第 1 相試験 1 試験、第 1 相試験 3 試験、第 2 相試験 2 試験の成績が提出された。

第 1 相試験 (添付資料ト - 1、公表論文なし)

健康成人男子 18 例を対象に、本剤 0.3、1.0 及び $3.0 \mu\text{g/kg}$ 投与時の安全性及び薬物動態について検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

0.3、1.0 及び $3.0 \mu\text{g/kg}$ の 3 群に各 6 例の被験者が割り付けられた。中止、脱落例は認められなかった。安全性については、 $3.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群の 4 例に軽度の腹鳴が認められた。腹鳴は投与直後 (投与 1 分後) に出現し、1 ~ 6 分継続し、無処置にて消失した。また、理学的検査及び臨床検査については、いずれの用量においても異常変動及び異常所見は認められなかった。有効性については、血清中成長ホルモン (GH: growth hormone) 濃度の C_{max} と AUC_{0-24h} は用量依存的に増加し (C_{max} (ng/mL); $0.3 \mu\text{g/kg}$ 投与群 76.83 ± 40.48 (平均 $\pm$ 標準偏差、以下同様) $1.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群 133.67 ± 59.02 、 $3.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群 199.33 ± 50.86 、 AUC_{0-24h} (ng $\cdot$ hr/mL); $0.3 \mu\text{g/kg}$ 投与群 71.56 ± 43.43 、 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群 157.05 ± 57.20 、 $3.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群 269.16 ± 53.60)、 T_{max} の中央値は全ての投与群で 30 分であった (T_{max} (min); $0.3 \mu\text{g/kg}$ 投与群 26.67 ± 5.16 、 $1.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群 31.67 ± 11.25 、 $3.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群 32.50 ± 6.12) (薬物動態についてはへ．項参照)。

その他の下垂体ホルモン (副腎皮質刺激ホルモン (ACTH: adrenocorticotrophic hormone) 、プロラクチン (PRL: prolactin) 、甲状腺刺激ホルモン (TSH: thyroid stimulating hormone) 、卵胞刺激ホルモン (FSH: follicle stimulating hormone)) 及び黄体形成ホルモン (LH: luteinizing hormone)) では、 $3.0 \mu\text{g/kg}$ 投与群の血漿中 ACTH 濃度において基準値を超える大きな上昇が認められたが、血清中 PRL、FSH、LH 及び TSH 濃度には本剤と関連のあ

る変動は認められなかった。

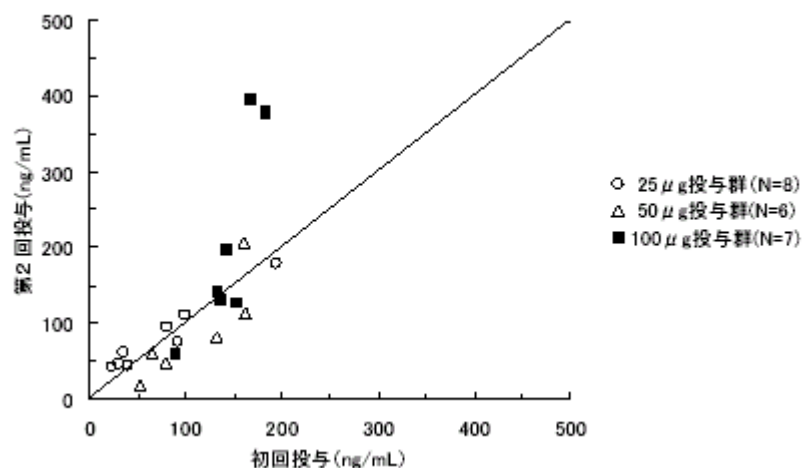
第 相試験

健康成人を対象とした GH 分泌能に対する用量反応性と再現性検討の試験（添付資料ト - 2、公表論文なし）

健康成人男子 24 例を対象に、本剤の GH 分泌能に対する用量反応性及び再現性を明らかにする目的で、本剤 25、50 及び 100 μ g を約 4 週間の休薬期間において 2 回投与する非盲検試験が実施された。

25、50 及び 100 μ g の 3 群に各 8 例の被験者が割り付けられた。50 μ g 投与群の 2 例が被験者の都合により、また 100 μ g 投与群の 1 例が左手第 5 指受傷により脱落したため、2 回目の投与は行われなかった。GH 分泌能については、初回及び第 2 回投与における血清中 GH 濃度の C_{max} と AUC_{0-8h} は用量依存的に増加し（それぞれ初回及び第 2 回投与の順で、 C_{max} (ng/mL) ; 25 μ g 投与群 73.86 ± 56.85 (平均 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 81.38 ± 46.42 、50 μ g 投与群 128.65 ± 75.43 、 87.20 ± 66.32 、100 μ g 投与群 138.24 ± 30.49 、 204.31 ± 131.43 、 AUC_{0-8h} (ng $\cdot$ hr/mL) ; 25 μ g 投与群 74.17 ± 65.94 、 78.21 ± 47.83 、50 μ g 投与群 128.75 ± 76.36 、 93.95 ± 76.56 、100 μ g 投与群 190.07 ± 50.08 、 243.33 ± 138.06) T_{max} の中央値は、50 μ g 投与群の 2 回目投与の 37.50 分以外は全ての投与群で 30 分であった。また初回投与と第 2 回投与における血清中 GH 濃度の C_{max} の散布図では、100 μ g 投与群において第 2 回投与で高値を示した 2 例以外では相関性が認められた(下図)。その他のホルモン濃度で、用量に関連した変動が認められたのは血漿中 ACTH 濃度及び血清中コルチゾール濃度であった。血漿中 ACTH 濃度は初回投与、第 2 回投与とも用量依存的に増加し、血清中コルチゾール濃度は 100 μ g 投与群で初回投与、第 2 回投与とも血漿中 ACTH 濃度の増加に遅れて投与後 60 分まで増加したが、基準値内の変動であった。また、血清中 PRL 濃度及び第相試験において発現した腹鳴の原因解明のために測定した消化管ホルモン濃度（血清中インスリン及びガストリン濃度、血漿中コレシストキニン及びソマトスタチン濃度）には本剤と関連した変動は認められなかった。

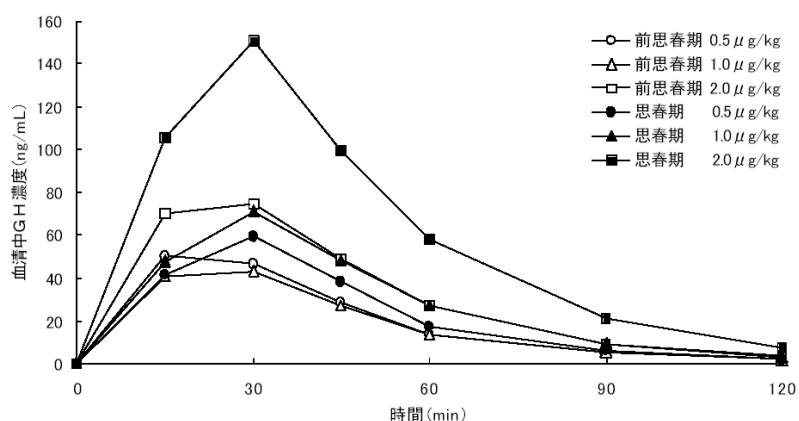
安全性については、有害事象は初回投与と第 2 回投与を合計して、25 μ g 投与群で延べ 16 例中 10 例 (62.5%) に 20 件、50 μ g 投与群で延べ 14 例中 8 例 (57.1%) に 15 件、100 μ g 投与群で延べ 15 例中 8 例 (53.3%) に 21 件認められ、そのうち因果関係が否定できなかった有害事象（副作用）は、25 μ g 投与群で延べ 16 例中 6 例 (37.5%) に 8 件、50 μ g 投与群で延べ 14 例中 8 例 (57.1%) に 13 件、100 μ g 投与群で延べ 15 例中 7 例 (46.7%) に 13 件が認められた。主な有害事象の症状は腹鳴 11 件、熱感 10 件、発汗 5 件、咽頭痛 4 件であった。高度の有害事象は 100 μ g 投与群の第 5 指受傷の 1 件、中等度の有害事象は 50 μ g 投与群の熱感、疲労感の各 1 件及び 100 μ g 投与群の発汗及び咽頭痛の各 1 件に認められたが、それ以外はいずれも軽度で、全て無処置にて消失した。また、理学的検査については、いずれの用量においても異常変動及び異常所見は認められなかった。臨床検査については、50 μ g 投与群の 1 例に ALT (GPT) の軽度上昇が認められたが 2 回目の投与時には基準値内に回復した。



低身長を主訴とする小児を対象とした GH 分泌能に対する用量反応性検討の試験（添付資料ト - 3、公表論文なし）

低身長を主訴とする小児39例を対象に、本剤のGH分泌能に対する用量反応性及び安全性を明らかにする目的で、本剤0.5、1.0及び2.0μg/kgを単回静脈内投与する無作為化非盲検試験が実施された。対象は、本試験の前に、低身長の精査の際に通常実施されるGH分泌刺激試験を実施する患者とし、GH分泌刺激試験は可能な限り2種類以上、1種類の場合にはGHRH負荷試験以外とした。前思春期及び思春期は層別割り付けとし、血清中GH濃度に影響を及ぼす可能性がある性別、年齢、体重に関しては最小化法による動的割り付けがなされた。本試験における患者の内訳は、当初3用量群に対して前思春期、思春期別に1群あたり10例、合計60例と設定していたが、思春期の症例は第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験（ト - 2）で対象にした健康成人男子と同等のGH分泌が確認されたこと、思春期で低身長の精査のために来院する患者は少なく、症例追加が困難と判断されたことから、前思春期の症例が29例（思春期10例）登録された時点で、治験総括医師との協議により試験終了とした。登録された症例は各群13例ずつ割り付けられた。39例のうち38例は試験を完了したが、0.5μg/kg投与群の1例は本剤の血管外への漏れによる疼痛が発現し、本人が検査続行を拒否したため中止された。また、本試験前にGHRH負荷試験のみ実施し、本試験後にインスリン及びL-DOPA負荷試験を実施した1.0μg/kg投与群1例については、治験総括医師との協議の上、採用された。

集計解析は他の GH 分泌刺激試験により正常低身長児と判定された症例を対象として実施することとされていたが、部分型（不完全型）と判定された症例は、正常低身長とほぼ同等の GH 分泌が得られたことから、正常低身長に含めて集計解析がなされた。完全型 GH 分泌不全症と判断された 1 例を除く 37 例の血清中 GH 濃度の推移を前思春期・思春期別、投与群別に下図 に示す。



本剤によるGH分泌刺激に関して、血清中GH濃度の推移は、前思春期、思春期とも0.5µg/kg投与群と1.0µg/kg投与群ではほぼ同様であったが、2.0µg/kg投与群では明らかに強いGH分泌刺激が認められた。前思春期、思春期の血清中GH濃度のCmax及びAUCは、前思春期、思春期の順でそれぞれ、Cmax (ng/mL) ; 0.5µg/kg投与群54.13 ± 39.67 (平均 ± 標準偏差、以下同様) 59.50 ± 21.46、1.0µg/kg投与群50.30 ± 25.85、72.18 ± 55.03、2.0µg/kg投与群79.04 ± 46.32、151.20 ± 100.06、AUC_{0-2h} (ng・hr/mL) ; 0.5µg/kg投与群39.33 ± 28.12、44.80 ± 24.32、1.0µg/kg投与群36.18 ± 17.82、57.36 ± 47.62、2.0µg/kg投与群64.54 ± 40.82、123.18 ± 68.07であった。直線的な用量反応性は認められなかったが、2.0µg/kg投与群において立ち上がりが認められた。Tmaxは前思春期、思春期とも全ての投与群で平均20～30分であった。また、0.5µg/kg投与群、1.0µg/kg投与群とも前思春期と思春期の血清中GH濃度の推移、Cmax及びAUCに大きな差はなかったが、2.0µg/kg投与群では思春期に比べ前思春期は約1/2であった。以上の集計に含まれていない、頭蓋咽頭腫（視床下部性）により完全型GH分泌不全性低身長症と判断された1例は、2.0µg/kg投与群であったが、本剤投与前の血清中GH濃度が1.68ng/mL、投与後がCmax2.27ng/mLで、本剤によるGH分泌刺激作用はほとんど認められず、クロニジン負荷試験及びアルギニン負荷試験のCmax2.30、4.00ng/mLとほぼ同程度であった。一方、GHRH負荷試験に対しては26.0ng/mL と他の負荷試験に比べて強い反応が認められた。

本剤の他のGH分泌刺激試験との比較に関して、本剤では完全型GH分泌不全性低身長児1例を除いた37例の血清中GH濃度のCmaxは0.5µg/kg投与群で1例が低反応（10.6ng/mL）であったが、1.0µg/kg及び2.0µg/kg投与群では全例20ng/mL 以上であった。また、完全型GH分泌不全性低身長児1例を含めた38例のTmaxは15～45分（平均23.3分）であった。他のGH分泌刺激試験におけるTmaxは、GHRH負荷試験25例で15～120分（平均37.8分）、クロニジン負荷試験20例で30～90分（平均63.0分）、インスリン負荷試験26例で30～120分（平均65.8分）、アルギニン負荷試験13例で30～120分（平均71.5分）、L-DOPA負荷試験8例で60～120分（平均75.0分）であった。なお、本剤について血漿中ACTH濃度の推移には投与量に関連した変動は認められなかった。

安全性については、有害事象は38例中8例（21.1%）に13件、副作用は38例中6例（15.8%）に11件発現した。投与群別の有害事象は、0.5µg/kg投与群で12例中2例（16.7%）、1.0µg/kg投与群で13例中4例（30.8%）、2.0µg/kg投与群で13例中2例（15.4%）、副作用は0.5µg/kg投与群で12例中1例（8.3%）、1.0µg/kg投与群で13例中3例（23.1%）、2.0µg/kg投与群で13例中2例（15.4%）であった。有害事象の症状は熱感5件、発汗及び眠気各2件、顔面紅潮、腸管蠕動音亢進、苦みを感じる及び疼痛各1件であり、全例軽度、一過性で、熱感の1例（氷

枕の処置で消失) 以外は全例無処置で消失した。また、本剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は38例中5例(13.2%)に白血球数の増加及び白血球分画の異常変動が認められた。副作用及び臨床検査値異常変動とも発現率に投与量との関係は認められなかった。その他、血圧、脈拍数には異常変動は認められなかった。

完全型 GH 分泌不全患者を対象とした試験(添付資料ト - 4、公表論文なし)

視床下部、下垂体茎またはそれらの両方に形態学的異常所見を有し、かつ完全型GH分泌不全症を示す患者20例を対象に、下垂体に直接作用するGHRHとの作用機序の違いを明らかにし、またGHRHとの組み合わせによる障害部位診断の可否を検討する目的で、本剤100 μ g(18歳以上)あるいは2.0 μ g/kg(12歳以上18歳未満)を単回静脈内投与することによる非盲検試験が実施された。本試験の前(可能な限り1週間以内)にGHRH負荷試験を実施する患者が対象とされ、主要評価項目として血清中GH濃度のC_{max}、T_{max}及びAUCの特性値を算出し、GHRHによる特性値との関係を検討するとされた。中止・脱落例はなく、全例が試験を完了した。なお、18歳未満の症例は組み入れられなかった。血清中GH濃度のC_{max}及びAUCは本剤、GHRHの順でそれぞれC_{max}(ng/mL); 3.82 ± 8.03 (平均 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、 2.83 ± 2.98 、AUC_{0-2h}(ng $\cdot$ hr/mL); 3.52 ± 7.46 、 3.63 ± 3.54 であった。T_{max}の中央値は本剤投与後が15分、GHRH投与後が60分であった。

申請者は、画像診断(MRI又はCT)の結果と、本剤及びGHRH投与後の血清中GH濃度のC_{max}を比較して検討した。本剤投与後のC_{max}が4ng/mL以上の5例は、画像診断では下垂体の狭窄はあるものの完全な断裂はなく、視床下部 - 下垂体系の機能が残存している症例と考えた。また本剤投与後のC_{max}が2ng/mL以下であった残り15例は、視床下部に高度障害を認める症例、下垂体茎が完全に断裂している症例が含まれていることから、視床下部 - 下垂体系の機能が強く障害されている症例であると考えた。したがって、GH分泌不全症の中でも障害が強い症例では、本剤投与後のC_{max}が2~4ng/mL以下と反応性が低下するものと考えた。一方、下垂体に直接作用するGHRH投与後のC_{max}には、本剤と比較すると画像診断に対応する一定の傾向がなく、本剤とGHRHの作用機序の相違を示唆する結果が得られたと考えている。

被験者のうち、本剤で35.1ng/mL、GHRHでも13.3ng/mLの反応が得られた症例は、20年以上前の小児期にインスリン負荷試験等により完全型GH分泌不全症と診断されたが、現在、血清中IGF-1(insulin-like growth factor 1: インスリン様成長因子 1)濃度も低値ではないため、その後GH分泌機能が回復しているものと考えられている。

なお、血清中コルチゾール濃度は多くの症例で2倍の範囲内で増加が認められたが、GH分泌刺激作用に比べ弱いものであった。

安全性については有害事象が、20例中11例(55.5%)に18件認められた。主な有害事象は腹鳴4件、熱感3件であり、いずれも軽度、一過性で、無処置で消失した。また、本剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は、20例中1例に、好酸球比率上昇(1件)が認められた。その他、血圧、脈拍数には、異常変動は認められなかった。

第 相試験

完全型 GH 分泌不全症の診断における基準値検討の試験(添付資料ト - 5、公表論文なし)

完全型GH分泌不全症と診断された患者50例を対象に、本剤の完全型GH分泌不全症に対する診断基準値をインスリン負荷試験と比較して明らかにする目的で、本剤100 μ g(18歳以上)あるいは2.0 μ g/kg(12歳以上18歳未満)を単回静脈内投与する非盲検試験が実施された。本試験の目的から、過去に完全型GH分泌不全症の診断を受けた患者が選択基準として設定されたが、本試験の評価は本剤とインスリン投与による診断的一致であるため、完全型GH分泌不全症の診断基準は明確にはされていなかった。インスリン負荷試験の対象にならない高齢者や、虚血性心疾患又は動脈硬化症を合併する患者は除外された。組み入れ

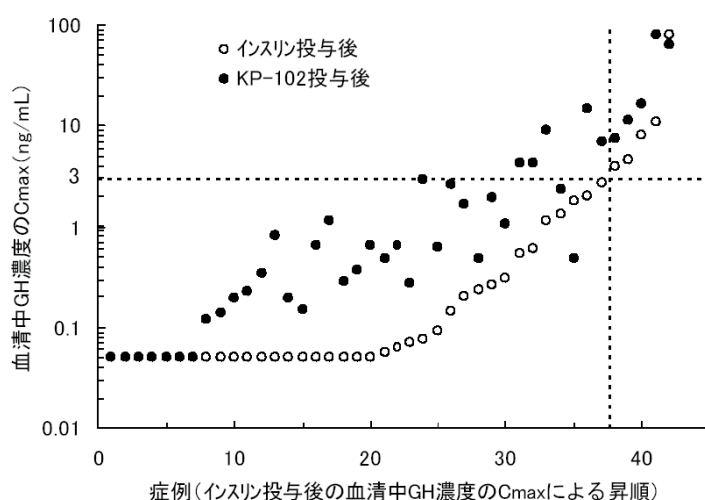
症例は50例であり、中止・脱落例はなく、全例が試験を完了した。なお、過去のGH分泌刺激試験のデータがない症例が1例あったが、原因疾患（シーハン症候群）及び血清中GH濃度と血清中ソマトメジンC濃度を測定していずれも極めて低値であることが確認されており、完全型GH分泌不全症であることが明らかであるため、試験実施計画書からの逸脱ではないと判断された。組み入れ症例50例のうち、インスリン負荷試験において有効刺激が得られなかった（インスリン投与後の血漿中グルコース濃度が投与前値の50%以下又は絶対値で50mg/dL以下にならない症例）8例は不完全例として取り扱われ、血清中GH濃度の評価から除外された。また、50例中、18歳未満の小児が1例組み入れられたが、体重が50kg以上であったため、全例で投与量は100μgであった。

主要評価項目である血清中GH濃度は、キット間で変動があることから、測定時期に応じて成長科学協会適応判定委員会、GH測定値検討小委員会による補正式に従って補正された（2000年4月～2000年8月； $Y=0.68X-0.18$ 、2000年9月～2001年7月； $Y=0.68X-0.10$ （ X ：測定値 Y ：補正值））。また、検出限界未満（ $<0.05\text{ng/mL}$ ）は原則として 0ng/mL 、対数軸での散布図並びに対数変換を行う場合は 0.05ng/mL として扱われた。不完全例8例を除いた42例の本剤及びインスリン投与後の血清中GH濃度のパラメータはそれぞれ $C_{\max}$ （ ng/mL ）；本剤 5.67 ± 15.54 （平均±標準偏差、以下同様）インスリン 2.83 ± 12.32 、 AUC_{0-24h} （ $\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ ）；本剤 4.48 ± 12.24 インスリン 2.72 ± 12.36 、 $T_{\max}$ （ min ）；本剤 18.21 ± 7.79 、インスリン 38.21 ± 33.82 であり、血清中GH濃度の $C_{\max}$ 及び AUC は本剤の方が高値で、 $T_{\max}$ の中央値は本剤投与後が15分、インスリン投与後が45分であった。

検査間で同一の基準を用いた場合の本剤とインスリン負荷試験の診断的一致性に関しては、42例中、完全型GH分泌不全症〔血清中GH濃度の $C_{\max} \leq 3\text{ng/mL}$ （小児では 5ng/mL ）〕として一致した症例は32例、完全型GH分泌不全症以外〔血清中GH濃度の $C_{\max} > 3\text{ng/mL}$ （小児では 5ng/mL ）〕として一致した症例は5例であり、本剤とインスリン投与後の診断の一致率は88.1%（37/42例）であり、また、 κ 係数は0.604であった。なお、本剤では $C_{\max} > 3\text{ng/mL}$ を示し完全型GH分泌不全症以外とされたが、インスリン負荷試験では $C_{\max} \leq 3\text{ng/mL}$ となり、診断の不一致が示された症例が5例見られた。症例毎にインスリン投与後の血清中GH濃度の $C_{\max}$ が低い値から高い値へ昇順にX軸に並べ、それに対応した本剤投与後の $C_{\max}$ を示した散布図を図に示す。両者の診断が不一致の5例は全てインスリン投与後に 3ng/mL 以下であるのに対し、本剤投与後では $4.20 \sim 14.79\text{ng/mL}$ であったが、インスリン投与後の $C_{\max}$ についても $0.53 \sim 2.67\text{ng/mL}$ とややGH分泌の反応が認められた症例であった。

また、2変数の一致性を検討する別の手法として、本剤とインスリン投与後の血清中GH濃度の $C_{\max}$ （対数）の差と、両 $C_{\max}$ （対数）の平均の関係を検討した（Bland Altman プロット）。その結果、 $C_{\max}$ （対数）の差は0より上方に分布し、両 $C_{\max}$ （対数）の差の平均は0.585であったことから、インスリン負荷試験に比較し、本剤は 3.84 （ $10^{0.585}$ ）倍強いGH分泌能を有することが視察された。なお、両 $C_{\max}$ の平均の大小による差の分布の広がりの変化は認められなかった。

(図) KP-102 及びインスリン投与後の血清中GH 濃度のCmax のプロット図



副次評価項目である血漿中ACTH濃度のパラメータは、Cmax (ng/mL) ; 本剤 55.74 ± 97.58 、インスリン 47.82 ± 70.56 、 AUC_{0-24h} (ng・hr/mL) ; 本剤 71.34 ± 153.47 、インスリン 50.30 ± 70.09 、Tmax(min) ; 本剤 19.23 ± 18.83 、インスリン 61.36 ± 39.57 であり、一方、血清中コルチゾール濃度のパラメータは、Cmax (ng/mL) ; 本剤 8.22 ± 9.82 、インスリン 9.26 ± 10.05 、 AUC_{0-24h} (ng・hr/mL) ; 本剤 13.12 ± 15.89 、インスリン 13.80 ± 15.09 、Tmax (min) ; 本剤 31.92 ± 34.96 、インスリン 58.64 ± 39.93 であった。すなわち、血漿中ACTH濃度のCmax及びAUCは本剤の方が高値で、Tmaxの中央値はインスリンの45分に対し、本剤では15分であった。一方、血清中コルチゾール濃度のCmax及びAUCは両者に差はほとんどなかったが、Tmaxの中央値はインスリンの60分に対し、本剤は30分であった。なお、インスリン負荷試験において有効刺激が得られなかった症例はインスリンの集計から、また、副腎皮質機能低下症を合併している患者に対して、副腎皮質ステロイド剤を本剤あるいはインスリンの投与前に服用した症例は各々の集計から除外されている。

安全性については、本剤投与後の有害事象は50例中26例 (52.0%) に38件、副作用は50例中23例 (46.0%) に33件認められた。主な有害事象の症状は、腹鳴8件、熱感8件、発汗2件、眠気2件であり他の臨床試験とほぼ同様であった。また、いずれの事象も軽度で一過性であり、無処置にて回復した。また、本剤との関連性を否定できない臨床検査値異常変動は50例中1例 (2.0%) に白血球数増加 (1件) が認められた。血圧、脈拍数については投与前と投与後120 分での異常変動は認められなかったが、1例に無処置で回復した低血圧 (投与後12分に一過性の収縮期血圧の低下) を認めた。治験責任医師より、「血圧低下時にみられる心拍数の増加がみられず、患者の生理的変動によるものと考えている。」とのコメントを入手していること、また、一般薬理試験の結果においても、血圧への影響は認められていないことから、本剤の生体内での作用機序との関連はないものと考えられている。

一方、インスリン投与後の有害事象は、50例中33例 (66.0%) に56件、副作用は、50例中32例 (64.0%) に54件認められた。主な有害事象の症状は低血糖症状であり、冷汗10件、発汗9件、熱感5件、動悸5件、けん怠感5件であった。副作用54件の程度の内訳は軽度43件、中等度8件、高度3件で、発汗及び冷汗各1件の計2 件が重篤であると判定された。いずれの症状も無処置あるいはブドウ糖の注射により回復しており、一過性であった。また、インスリンとの関連性が否定できない臨床検査値異常変動は50例中7例 (14.0%) に10件認められ、主な異常変動は血清カリウム値の低下5件であった。血圧、脈拍数には異常変動は認め

られなかった。

GH 分泌能に対する年齢、性及び肥満の影響を検討した試験（添付資料ト - 6、公表論文なし）

健康成人男女56例を対象に、本剤投与時のGH分泌能に対する年齢、性及び肥満の影響を明らかにする目的で、本剤100 μ gを単回静脈内投与する非盲検試験が実施された。本試験において、年齢は20～39歳、40～59歳及び60歳以上の3区分、肥満の定義として肥満群は肥満度が+20%を超える被験者、非肥満群は肥満度が $\pm$ 20%の範囲の被験者とされた。非肥満群として年齢区分と性別の組合せによる6群に各8例、肥満群として20～39歳の男性8例の計56例が組み入れられ、中止、脱落例は認められなかった。

主要評価項目である血清中GH濃度のCmax (ng/mL)は、男女間では有意差が認められなかったが（男性 95.75 ± 45.61 、女性 91.12 ± 59.95 ； $p=0.46$ 、Studentのt検定）、20～39歳男性非肥満群に比べ、肥満群でやや低値であった（非肥満群 119.39 ± 47.56 、肥満群 83.68 ± 40.61 ； $p=0.15$ 、Studentのt検定）。また、年齢の3区分では20～39歳群に比べ、40～59歳及び60歳以上の群で低値であり、3区分間に有意な差が認められた（20～39歳群 134.40 ± 54.36 、40～59歳群 74.19 ± 32.38 、60歳以上群 71.73 ± 45.02 ； $p=0.0005$ 、1元配置分散分析）。その他、65歳以上の高齢者と64歳以下の非高齢者間には有意差はなかったが（非高齢者 94.71 ± 53.67 、高齢者 87.93 ± 51.22 ； $p=0.70$ 、Studentのt検定）、女性において閉経前と閉経後間に有意差が認められた（閉経前 129.15 ± 60.64 、閉経後 53.09 ± 26.13 ； $p=0.0002$ 、Studentのt検定）。なお、AUCはCmaxと同様の結果であった。Tmaxについては年齢の影響はなかったが（ $p=0.25$ 、Tmaxとして15、30、45、60分の各時点を示した症例数に対するFisherの直接確率計算法）、女性では15～30分であるのに対し、男性は30分が多く、両群間で有意差が認められた（ $p=0.005$ 、Fisherの直接確率計算法）。回帰モデルによる解析結果では、年齢は有意にCmax及びAUCに影響し、また、年齢及び性を要因とした2元配置分散分析の結果でも年齢の影響は有意で、交互作用があり、年齢による影響の程度が性により同一ではないと考えられた。

血漿中ACTH濃度、血清中コルチゾール濃度及びその他のホルモン濃度（血清中PRL、FSH、LH及びTSH濃度）に関して、年齢区分、性別、非肥満・肥満別の血漿中ACTH濃度には、年齢区分、男女、非肥満・肥満のいずれの群においても、基準値を超える上昇が認められたが、個体間のばらつきを考慮すると、年齢、性及び肥満の影響はほとんどないものと考えられ、また、血清中コルチゾール濃度についても年齢、性及び肥満の影響はなく、いずれの群も基準値内の変動であった。その他の下垂体ホルモン濃度についても年齢、性及び肥満の影響はないものと考えられた。

血漿中本剤濃度の推移及び各パラメータには年齢区分、男女、非肥満・肥満で差はなく、年齢、性及び肥満の影響はないものと考えられた。血漿中代謝物は検出されず、本剤の未変化体の尿中排泄率は $2.1 \pm 0.6\%$ であった。また、尿中代謝物のほとんどはN-3で、その尿中排泄率は $4.0 \pm 2.1\%$ であり、いずれの尿中排泄率もわずかであった。

安全性については、有害事象は56例中13例（23.2%）に18件、副作用は、56例中9例（16.1%）に、熱感9件、発汗2件の計11件認められた。投与群別有害事象は、年齢区分では20～39歳で16例中1例（6.3%）に1件（感冒症状）、40～59歳16例中5例（31.3%）に8件（熱感4件、発汗2件、感冒症状、頭重各1件）、60歳以上16例中5例（31.3%）に6件（熱感3件、頭重、便秘、歯痛各1件）、性別では男性で24例中1例（4.2%）に1件（頭重）、女性で24例中10例（41.7%）に14件（熱感7件、発汗、感冒症状各2件、頭重、便秘、歯痛各1件）、非肥満・肥満別では非肥満では認めなかったが、肥満で8例中2例（25.0%）に2件（熱感）認められた。副作用は、年齢別では40～59歳16例中4例（25.0%）に6件、60歳以上16例中3例（18.8%）に3件、性別では女性で24例中7例（29.2%）に9件、非肥満・肥満別では肥

満で8例中2例（25.0％）に2件認められた（年齢区分の20～39歳、性別の男性及び非肥満・肥満別の非肥満では副作用は認められなかった）。なお、全ての症状は投与後30分以内に発現し、軽度、一過性で無処置にて回復した。

本剤との関連性が否定できない臨床検査値異常変動は56例中5例（8.9％）に白血球数増加5件が認められた。投与群別では20～39歳男性非肥満群及び20～39歳男性肥満群で各2件、20～39歳女性非肥満群で1件であった。いずれの症例も投与120分後に基準値上限を超え、投与24時間後には基準値内に回復した。

なお、血圧、脈拍数、体温及び12誘導心電図には異常変動及び異常所見は認められなかった。

診断基準値の設定（添付資料ト - 1～6）

実施した臨床試験の被験者のうち、本剤を100 μ g又は2.0 μ g/kg以上投与された160例を有病群、無病群に分類し、本剤の診断基準値の見直しが行われた。分類の基準として、有病群は過去に重症（重度の）GH分泌不全症と診断され、1997年オーストラリアで開催されたGrowth Hormone Research Society（GRS）のワークショップで提唱された成人GH分泌不全の診断及び治療に関するガイドラインを参考として、明らかなGH分泌不全症と考えられる、インスリン負荷試験による血清中GH濃度の頂値が3ng/mL以下（インスリン負荷試験でのデータがない場合には、アルギニン負荷試験の頂値が5ng/mL以下）の患者とされた。一方、無病群は健康人（正常低身長小児を含む）とされた。89例が無病群、60例が有病群と分類された。過去に重症GH分泌不全症と診断されたが確実例ではない症例及びその後視床下部・下垂体系機能が改善したと考えられる症例の計11例は、有病群から除外された。

血清中GH濃度の頂値は、無病群が15.88～345.06ng/mL（平均84.60ng/mL）、有病群が0.05（測定の検出限界が0.05ng/mL）～14.79ng/mL（平均1.37ng/mL）であり、無病群が有病群に比べ明らかに高値であった。また、無病群の男性では20.91～345.06ng/mL（平均94.32ng/mL）、女性では15.88～167.86ng/mL（平均63.42ng/mL）、非肥満群で15.88～345.06ng/mL（平均87.34ng/mL）、肥満群で24.24～101.22ng/mL（平均56.80ng/mL）であった。性差はほとんどなく、年齢及び肥満の影響も診断上問題にならないと考えられた。

基準値の設定のため、基準値を連続的に変化させた場合の感度・特異度曲線により、感度と特異度が交差するのは血清中GH濃度が15～20ng/mLであった。本診断の目的はマスキングではなく、本剤は極めて有病率の高い対象の診断目的に使用することも勘案し、インスリン負荷試験による完全型GH分泌不全症の基準値3ng/mLに対応する本剤の基準値は15ng/mLが妥当であると判断された。なお、第Ⅲ相試験（ト - 5）におけるBland Altmanプロットによる検討から、本剤ではインスリン負荷試験に比較して平均で3.84倍のGH分泌能が認められ、インスリン負荷試験による完全型GH分泌不全症の基準値3ng/mLに対応する本剤の基準値は3.84倍の11.53ng/mLと算出されたことから、ほぼ同様の結果が得られたとされた。

（２）機構における審査内容

機構は、主に以下の事項について検討した。

なお、機構は、概要に記載されている「完全型GH分泌不全症」は重症GH分泌不全症と同義と考え、審査内容中では「重症GH分泌不全症」と記載した。

臨床的位置付けについて

機構は、医療現場における本剤の臨床的意義について申請者に説明を求めたところ、申

請者は以下のように回答した。

現在の GH 分泌刺激試験にはインスリン、アルギニン、クロニジン、グルカゴン、L-DOPA、GHRH 負荷試験があり、GH 分泌予備能の評価のために実施されている。しかし評価において、再現性の低さ、偽陰性（本申請においては申請者により「GH 分泌が正常にもかかわらず、低反応が認められること」と定義されており、GH 分泌不全症としての陽性、陰性を定義した場合とは逆になる）の多さがインスリン負荷試験をはじめとして全ての負荷試験に共通した問題である。また、下垂体に直接作用する GHRH 負荷試験では、視床下部－下垂体系に障害があり自然な環境での GH 分泌量が低下しているにもかかわらず、正常反応がみられることがあるため、偽陽性（本申請においては「GH 分泌が異常にもかかわらず、正常反応が認められること」）も問題になる。さらに、いずれの負荷試験においても加齢や肥満による影響が顕著に認められる。また、スタンダードとされるインスリン負荷試験では、安全性において、低血糖に伴う重篤な症状の発現に注意が必要で、心電図異常のある患者、虚血性心疾患の既往のある患者、痙攣性疾患に罹患している患者等では禁忌となっている。その上、全ての負荷試験が 120 分以上の拘束が必要である。

本剤は臨床試験において得られたデータより、GH 分泌刺激作用が強く、再現性が高いことが認められている。また、GH 分泌抑制系の影響を受けにくいことから加齢や肥満の影響を受けにくく、GHRH と異なり、作用部位が主に視床下部であることから偽陽性が少ないと考えられる。また、重篤な副作用が認められないことから安全性が高いと判断している。さらに、投与後 60 分までに血清中 GH 濃度が頂値に達することから、他の負荷試験よりも拘束時間に関する患者負担が少なくなるものと推測された。

このように、本剤は診断性能、安全性、簡便性の面から、インスリン負荷試験に置き換わり、重症 GH 分泌不全症の診断が可能な検査薬になる可能性があると判断した。

機構は、本剤と他の負荷試験について直接その再現性、偽陰性の生じる程度等を比較したデータは示されていないものの、重症 GH 分泌不全症の診断に関して本剤は既存の検査薬より GH 分泌刺激作用が強いと考えられ、重篤な副作用も認められておらず、検査時間が短縮されることも推測されることから、既存の重症 GH 分泌不全症の検査薬の一つとして有用であると考え、この回答を了承した。

しかし、診断基準値の設定に関する検討については十分であるとはいえず、今後さらなる症例数の集積による検討が必要であると考え。（「診断基準値の妥当性について」の項参照。）

診断基準値の妥当性について

機構は、申請者がインスリン負荷試験は診断の再現性が低いと報告されていることから、インスリン負荷試験の重症 GH 分泌不全症の基準値である血清中 GH 濃度の頂値 3ng/mL に対応して設定したとされる本剤の基準値 15ng/mL 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回答した。

現在の国内外における小児、成人 GH 分泌不全症の GH 分泌刺激試験における診断基準は以下の通りである。国内では、「厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 間脳下垂体機能障害に対する調査研究、平成 14 年度総括・分担研究報告書、137-139 (2003)」により、GH 分泌刺激試験（インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷またはグルカゴン負荷試験）において、原則として負荷前及び負荷後 120 分間（グルカゴン負荷では 180 分間）にわたり 30 分毎に測定した血清中成長ホルモン濃度の頂値が 10ng/mL 以下（成人の場合は 5ng/mL 以下）であることとされている。また、病型は 2 種類以上の GH 分泌刺激試験における頂値が 5ng/mL 以下（成人の場合は 3ng/mL 以下）を重症、5～10ng/mL（成人の場合は 3～5ng/mL 以下）を中等症と分類している。

海外においては、Growth Hormone Research Society のワークショップ（1997 年）において、成人の重症 GH 分泌不全症の基準値がインスリン負荷試験で血清中 GH 頂値 3ng/mL 以下と取

り決められ、正常は概ね 5ng/mL を超えるとされている (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83 (2), 379-381, 1998)。GH 分泌不全症の診断は、本来のゴールドスタンダードが存在しない領域であるが、現在、上に示した基準のように、本邦においてはインスリン負荷試験には限らないものの、国際的には成人 GH 分泌不全症の重症型を判断する上でのスタンダードはインスリン負荷試験での 3ng/mL 以下とされている。よって、インスリン負荷試験は再現性が低い、偽陰性が多いという問題があり、今後 GH 測定系の精度及び測定系における GH 標準物質の標準化に並行して重症 GH 分泌不全症の診断基準は見直される可能性があるが、現在スタンダードとされるインスリン負荷試験による診断結果を基準にして、新規の診断薬の基準値及び診断性能の検討を行わざるを得ない。

以上より、本剤による診断の目的が治療を必要とする重症 GH 分泌不全症患者とそれ以外とを確実に識別することであることから、現在国際的にコンセンサスが得られているインスリン負荷試験の重症 GH 分泌不全症の診断基準である 3ng/mL に対応する値として、感度・特異度曲線及び ROC 曲線に基づいて設定された、本剤の重症 GH 分泌不全症とそれ以外（正常）を識別する基準値 15ng/mL の設定は適当であると考えている。

また、機構は、インスリン負荷試験では成人と小児とでは判定基準値が異なっているのに対し、本剤では同じ基準値 15ng/mL と設定した妥当性について説明するよう申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

インスリン負荷試験の診断基準において、小児と成人とでは基準値が異なるが、これは診断の目的の違いによるものである。成人の場合には、成人 GH 分泌不全症の中から代謝異常に対し治療を必要とする重症型を確実に選別するために設定されている。それに対し小児の場合は、代謝異常を治療する以前に低身長に対する治療が必要となり、低身長の場合には身長を伸ばすために正常の代謝機能を維持するよりも多くの GH 分泌が必要とされるため、その基準値が高く設定されている。一般に前思春期の小児では思春期及び成人に比較して GH 分泌量が少ないと考えられている（鎮目和夫：成長ホルモン・GRF・IGF、91-93(1989)）が、小児を対象とした本剤の第 Ⅲ 相試験（ト - 3 参照）において、本剤投与による血清中 GH 濃度の頂値には、前思春期においても重症 GH 分泌不全症の診断上問題となるような低値は認めなかった。この結果及び第 Ⅲ 相試験（ト - 1 参照）、第 Ⅲ 相試験（ト - 2 参照）の結果を考え合わせ小児期と成人で同じ設定が可能であると判断し、以後の重症 GH 分泌不全症の診断基準検討のための第 Ⅲ 相試験（ト - 4 参照）及び第 Ⅲ 相試験（ト - 5 参照）では、成人と小児を区別せずに、小学生以下を除く 12 歳以上を対象として実施した。

これらの判断により得られたデータから本剤投与による血清中 GH 濃度の頂値（補正值）は他の GH 分泌刺激試験で著明に認められる加齢の影響（高野加寿恵、他：ホルモンと臨床、35,41-52 (1987)、吉田尚義他：ホルモンと臨床、35,15-21 (1987)）をほとんど受けず、基準値 15ng/mL と設定した重症 GH 分泌不全症の診断において、前思春期も含めた無病の小児でも十分な GH 分泌が認められた。従って、小児期と成人で同様な基準値の設定が可能であると考えた。

機構は、現在インスリン負荷試験が第一選択の検査法とされていることから、その基準値である 3ng/mL に対応する値を算出し本剤の基準値としたことについては概ね妥当であると考えている。しかし、基準値 15ng/mL は複数の試験結果を総合した上で求められた基準である。また、本診断基準値は、小児を対象として綿密に検討された値ではなく、小児の場合は治療薬（遺伝子組み換え GH）の普及により基準値が変遷していることから、未だ確定されているとは言い切れないと考えている。成人の場合においては、基準値 15ng/mL には中等度の GH 分泌不全症患者が含まれる可能性が否定できない。よって、仮に現時点までで得られているデータをもって本剤が承認された場合は、市販後において基準値に関するさらなるデータの収集に努め、詳細に検討すべきであると考えている。しかしながら、今回の臨床試験にお

いて、本剤投与により小児においても強い GH 分泌刺激反応が認められており、本剤の予定臨床用量投与では健康成人及び重症 GH 分泌不全症の 1 例を除く小児全例で 15ng/mL 以上の値を呈していることから、小児期と成人で同じ基準値の設定が可能であるとする申請者の見解については、現時点においては容認できるものと考えている。以上の点から、基準値の妥当性に関しては、今後の基準値の見直しの必要性及びその具体的方策等についての専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

効能・効果について

本剤の申請時の効能・効果は、“成長ホルモン分泌機能検査（判定基準の記載については割愛）”であるが、機構は本剤の効能・効果について次のように考える。「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き（2003）」によると分泌刺激試験において小児 GH 分泌不全症の診断基準値は血清 GH 濃度が 10ng/mL 以下であり、成人 GH 分泌不全症の場合は 5ng/mL 以下であるとされている。また治療の必要とされる重症 GH 分泌不全症は小児が 5ng/mL 以下で成人が 3ng/mL 以下とされている。本臨床試験は中等度 GH 分泌不全症（インスリン負荷試験にて小児 5～10ng/mL、成人 3～5ng/mL）ではなく、重症 GH 分泌不全症の診断の目的でデザインされており、今回の試験成績から第一選択の検査法とされているインスリン負荷試験における 3ng/mL が本剤では 15ng/mL に相当することが予測された。したがって、本剤を用いた検査の目的及び治験デザインを勘案すると、本剤が重症 GH 分泌不全症の診断のための検査薬である旨がより明確となるような効能・効果が適当であると考えているが、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

なお、申請者は、成長ホルモン分泌刺激試験における基準値の歴史的変遷や上市後の基準値変更の可能性を勘案し、判断基準に関する記載を効能・効果の欄から除いている。

用法・用量について

機構は本剤の用法・用量の設定根拠について詳しく説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

GH分泌の調節機構は複雑であり、種々の因子の影響を受けるため、既存の負荷試験は再現性の低さが問題とされている。したがって、GH分泌不全の診断においては、できるだけ偽陰性の診断を無くすために、強いGH分泌刺激が必要であり、安全性に問題がない範囲で高用量を臨床用量として選択すべきであると考えられる。以上のことを踏まえて成人及び小児での用量を以下のように設定した。

成人における用量設定

健康成人を対象とした単回静脈内投与試験（ト - 1）において、非臨床試験及び米国での健康成人に対する試験成績から 0.3、1.0、3.0 μ g/kg の3用量を選択した結果、各投与群の GH濃度のCmaxは、0.3 μ g/kg投与群18～130ng/mL、1.0 μ g/kg投与群78～240ng/mL、3.0 μ g/kg投与群120～250ng/mLで、0.3 μ g/kg（約20 μ g/manに相当）では低反応の被験者がみられ、1.0～3.0 μ g/kg（約60～200 μ g/manに相当）であればGH分泌刺激として十分であると考えられた。また、3.0 μ g/kg投与群のみに副作用（6例中4例に軽度な腹鳴）が認められた。そこで、健康成人を対象としたGH分泌能に対する用量反応性と再現性検討の試験（ト - 2）において、25、50、100 μ gの3用量を選択した結果、各投与群のGH濃度のCmaxは、25 μ g投与群22.4～194ng/mL、50 μ g投与群18.6～284ng/mL、100 μ g投与群136.3～396ng/mLで、25及び50 μ gでは低反応の被験者が見られた。また、重篤な有害事象及び副作用の発現は第5指受傷の1件（因果関係：関連なし）以外に認められず、有害事象及び副作用の発現率と投与量には明らかな関連は認められなかった。以上の結果から、成人の用量は安全性に問題がなく、最大のGH分泌刺激作用が得られる100 μ gが妥当であると考えた。

小児における用量設定

低身長を主訴とする小児を対象としたGH分泌能に対する用量反応性検討の試験(ト-3)において、健康成人を対象とした試験(ト-1、2)の成績及び小児では体重の差が大きいため体重換算の投与量が妥当であることを踏まえ、0.5、1.0、2.0 μ g/kgの3用量を選択した。その結果、各投与群のGH濃度のC_{max}は、前思春期で0.5 μ g/kg投与群10.6~143ng/mL、1.0 μ g/kg投与群20.4~94.2ng/mL、2.0 μ g/kg投与群27.8~157ng/mL、思春期で0.5 μ g/kg投与群59.5~83.4ng/mL、1.0 μ g/kg投与群25.2~141ng/mL、2.0 μ g/kg投与群46.6~246ng/mLで、0.5 μ g/kgでは低反応の被験者がみられた。また、重篤な有害事象及び副作用の発現は認められず、有害事象及び副作用の発現率と投与量には明らかな関連性は認められなかった。以上の結果から、小児の用量は安全性に問題がなく、最大のGH分泌刺激作用が得られる2.0 μ g/kgが妥当であると考えた。

以上の用量が投与された成人及び小児の全ての被験者(健康人)において、20ng/mL以上(実測値)のGH分泌が認められ、いずれの試験においても重篤な有害事象及び副作用は認められていないことから、申請用量は妥当な用量であると考えた。

機構は、上記用量設定を了承した。

安全性について

有害事象は、安全性評価対象症例227例中89例(39.2%)に148件、副作用は227例中74例(32.6%)に111件認められた。主な有害事象は熱感が35件、腹鳴が28件、発汗が12件であったが重篤な有害事象は認められなかった(これらの有害事象は、いずれも本剤との関連性は否定できないとされている)。また、非臨床において循環器系への影響が懸念されており、臨床試験においても心機能に対する副作用として低血圧が1件(0.4%)認められた。本件は治験実施計画書で規定された時点以外に偶然測定した2時点(投与後12分及び22分)に認められたもので、治験責任医師により一過性の血圧低下で、以前より血圧が低めで自覚症状なく、無処置にて回復したことから程度は軽度、低血圧で問題となる愁訴もなく重篤性は無いと判断され、また血圧低下時にみられる心拍数の増加がみられず、患者の生理的変動によるものと考えられているが、本剤投与後の反応であることを考慮して、因果関係は「関連ないとはいえない」と判定された。なお、安全性評価対象症例227例中、全例で血圧及び脈拍数、119例で心電図の測定を実施しているが、異常変動及び異常所見が認められたのは、本症例のみであった。

本剤の臨床用量において発現の可能性がある主な副作用は、既存のGH分泌刺激試験でも認められている熱感、発汗及び本剤特有の副作用として腹鳴と考えられるが、臨床試験において見られた臨床症状に重篤なものはなく、いずれの症状も一過性で、熱感の1例(氷枕の処置で消失)以外の全例では無処置にて消失、回復あるいは軽快している。また臨床検査値に関しては、ACTH濃度の変動や白血球数の増加及び分画の異常変動が認められたが、インスリン負荷試験においてもGH分泌以外にACTH分泌が促進されることが知られており、本剤もインスリン同様視床下部を介して下垂体からのGH分泌を促進するためACTH濃度が変動したと思われ、白血球数の増加及び分画の異常変動も一過性であり24時間後には前値に回復している。

本剤に関する国内及び海外の臨床試験において、死亡例は認められていない。重症度分類で高度と判定された有害事象は、海外の臨床試験(反復経口投与試験)で3件(600 μ g/kg、1日3回投与時の採血部位の炎症及び疼痛、40mg、1日2回投与時の骨折、800 μ g/kg、1日2回投与時の頭痛)に認められ、頭痛のみが本剤との因果関係が否定されていない。

機構は、本治験等から得られた安全性プロファイルを検討した結果、本剤の予定される最大の臨床用量(100 μ g)や本剤は単回で使用されることも勘案し、本剤の安全性について、特段の問題はないものとする。

3. 医薬品機構による資料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

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（臨床試験成績での試験計画書からの逸脱）があったが、提出された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

医薬品機構により提出された承認申請資料に対する GCP 実地調査を行った結果、提出された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。

4. 機構としての総合評価

機構は、提出された資料（臨床試験成績及び論文等）について以上のような検討を行った結果、本剤は既存の診断薬に比べ GH 分泌刺激作用が強く、再現性も比較的良好であり、また本邦の臨床試験において、重篤な副作用が認められていないこと等から、安全性について特段の問題はないものと判断している。さらに、本剤投与により投与後 60 分までに血清中 GH 濃度が頂値に達することから、他の負荷試験よりも拘束時間に関する患者の負担が少なくなる可能性もあることも考慮して、本剤は診断性能、安全性及び簡便性の面から、重症 GH 分泌不全症の診断に有用であると考えられる。したがって、機構は本剤を承認して差し支えないと考えるが、効能・効果の記載や本剤投与による診断基準値の妥当性及び今後の見直しの必要性に関しての専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

審査報告（２）

平成 16 年 7 月 30 日作成

１．申請品目

〔販 売 名〕	塩酸プラルモレリン、注射用 GHRP 科研 100
〔一 般 名〕	塩酸プラルモレリン
〔申 請 者〕	科研製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 14 年 5 月 21 日

２．審査内容

機構は審査報告（１）をもとに専門にかかわる専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（１）本剤を用いた検査の臨床的位置付けについて

本剤は既存の検査薬に比べて GH 分泌作用が強く再現性も認められること、GH 分泌抑制系の影響を受けにくいことから加齢や肥満の影響が少ないこと、また、投与後 60 分までに血清中 GH 濃度が頂値に達し、患者の拘束時間が短くなると考えられること等から、GH 分泌不全症の診断薬の一つとして有用であるとする機構の判断は専門委員により支持された。

（２）効能・効果の妥当性について

重症 GH 分泌不全症の診断のための検査である旨がより明確となるような効能・効果が適当であるとする機構の判断は専門委員により支持されたが、実際には市販後に重症に限定しない診断基準値に変更される可能性等も指摘され、現時点では、本臨床試験で示された成績は、主として重症 GH 分泌不全症の診断を目的に計画、実施された臨床試験により得られた成績である旨、添付文書上で情報提供することが必要との意見が出された。また、現行の効能・効果（案：成長ホルモン分泌機能検査）は、分泌機能低下患者のみならず分泌機能亢進患者にも使用可能であるので注意が必要との意見も出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、効能・効果及び添付文書上における注意喚起について再考するよう申請者に求めた。

申請者は、現在の添付文書の記載（効能・効果を含む）では本剤の診断目的が明らかでないため、効能・効果を「成長ホルモン分泌不全症の診断」と変更し、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を新設して、「重症成長ホルモン分泌不全症患者では、本剤投与後の成長ホルモン最高血中濃度は 15ng/mL 以下となる[判定方法及び臨床成績の項参照]」を追記すると回答した。

機構はこれを了承した。

（３）診断基準値の妥当性について及び今後の見直しの必要性について

本剤投与による重症 GH 分泌不全症の診断基準値（15ng/mL）については、現在第一選択の検査法とされているインスリン負荷試験の重症 GH 分泌不全症の診断基準値である 3ng/mL に対応する値として、実施された複数の臨床試験のデータから得られた感度・特異度曲線及び ROC 曲線に基づいて設定されている。また、本基準値は小児を対象として綿密

に設定されたものではない。しかし、今回実施された臨床試験において、本剤投与により小児においても強い GH 分泌刺激反応が認められており、健康成人及び中等症 GH 分泌不全症並びに正常小児では全例で血清 GH 濃度が 15ng/mL 以上の値を呈していることから、本剤による診断基準値の 15ng/mL を現時点では容認できるとする機構の判断は専門委員により支持された。

一方、小児の場合は治療薬（遺伝子組換え GH）の普及により診断基準値が変遷しており、いまだ確定されていないと考えられること、また、成人についても、本基準値 15ng/mL による診断には中等症 GH 分泌不全症患者が含まれる可能性が否定できないことから、市販後においても診断基準値に関する情報収集に努め、詳細に検討する必要があるとする機構の判断についても専門委員により支持された。具体的には、市販後において、小児を含む重症 GH 分泌不全症の診断基準である 15ng/mL の妥当性を確認し、また、小児を含む中等症 GH 分泌不全症の診断基準値が設定できるような適切な市販後調査を行う必要があるとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、適切な市販後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、市販後において、小児を含む重症 GH 分泌不全症患者及び中等症 GH 分泌不全症患者における本剤投与後の血中 GH 濃度の確認を目的に市販後調査（特別調査）を実施すると回答した。

機構はこれを了承し、現在当該市販後調査に係る骨子案の提出を申請者に求めているところである。

（４）用法・用量の妥当性について

健康成人を対象とした第 Ⅲ 相試験（ト - 2）において、100μg 投与群で最大の GH 分泌刺激反応が得られたこと、副作用の発現と投与量には明らかな関連は認められなかったこと、第 Ⅲ 相試験（ト - 1）において約 200μg 投与に相当する 3.0μg/kg 投与群でのみ副作用（6 例中 4 名に軽微な腹鳴）が認められたこと等から、100 μg を推奨臨床用量とし、一方、小児では、0.5、1.0、2.0μg/kg の 3 用量における用量反応試験（第 Ⅲ 相試験、ト - 3）において、健康成人と同様な理由から 2.0μg/kg 投与を推奨臨床用量としたことを妥当であるとする機構の判断は専門委員により支持された。

（５）安全性について

副作用発現率は 32.6%（74/227 例）111 件で、主な副作用は熱感 35 件、腹鳴 28 件及び発汗 12 件であった。腹鳴に関しては本剤特有の副作用と考えられるが、発現した副作用に重篤なものはなく、また、臨床検査値に関しても ACTH 濃度の変動や白血球数の増加等が認められたが、いずれの症状及び臨床検査値も一過性で、熱感の 1 例を除いた全例が無処置にて消失、軽快あるいは回復していること、本剤は単回で投与されることも勘案すると、本剤の安全性に関しては特段の問題はないと考える機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員より「その他の注意」の項に類薬による下垂体卒中の発現に関する記載がされていることについて、現時点においては適切であるとの意見が出された。

３．総合評価

以上のような審査の結果、機構は、申請時の効能・効果を以下のように改め、適切な市販後調査の実施を指導事項として付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬、劇薬に該当しないと判断する。

【変更後の効能・効果】

成長ホルモン分泌不全症の診断

【用法・用量】

本剤を投与直前に生理食塩液 10mL で溶解し、塩酸プラルモレリンとして 4 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 2 μ g（但し、体重が 50kg を超える場合は 100 μ g）を、18 歳以上では 100 μ g を空腹時、静脈内に緩徐に注射する。

[指導事項]

市販後において、小児を含む重症成長ホルモン分泌不全症の診断基準値（15ng/mL）の妥当性の確認及び小児を含む中等症成長ホルモン分泌不全症の診断基準値が設定できるような適切な市販後調査を実施すること。