

審査報告書

平成 21 年 5 月 21 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]	ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」、同 10mg 「サンド」
[一 般 名]	ソマトロピン（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	サンド株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 21 日
[剤形・含量]	1 カートリッジ（1.5mL）中にソマトロピン（遺伝子組換え）として 5mg 又は 10mg 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	
分子式	$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量	22,125
構造式	別紙のとおり
化学名	（日本名）ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え） （英 名）growth hormone human (genetical recombination)
[特 記 事 項]	バイオ後続品
[審査担当部]	生物系審査第一部

別 紙

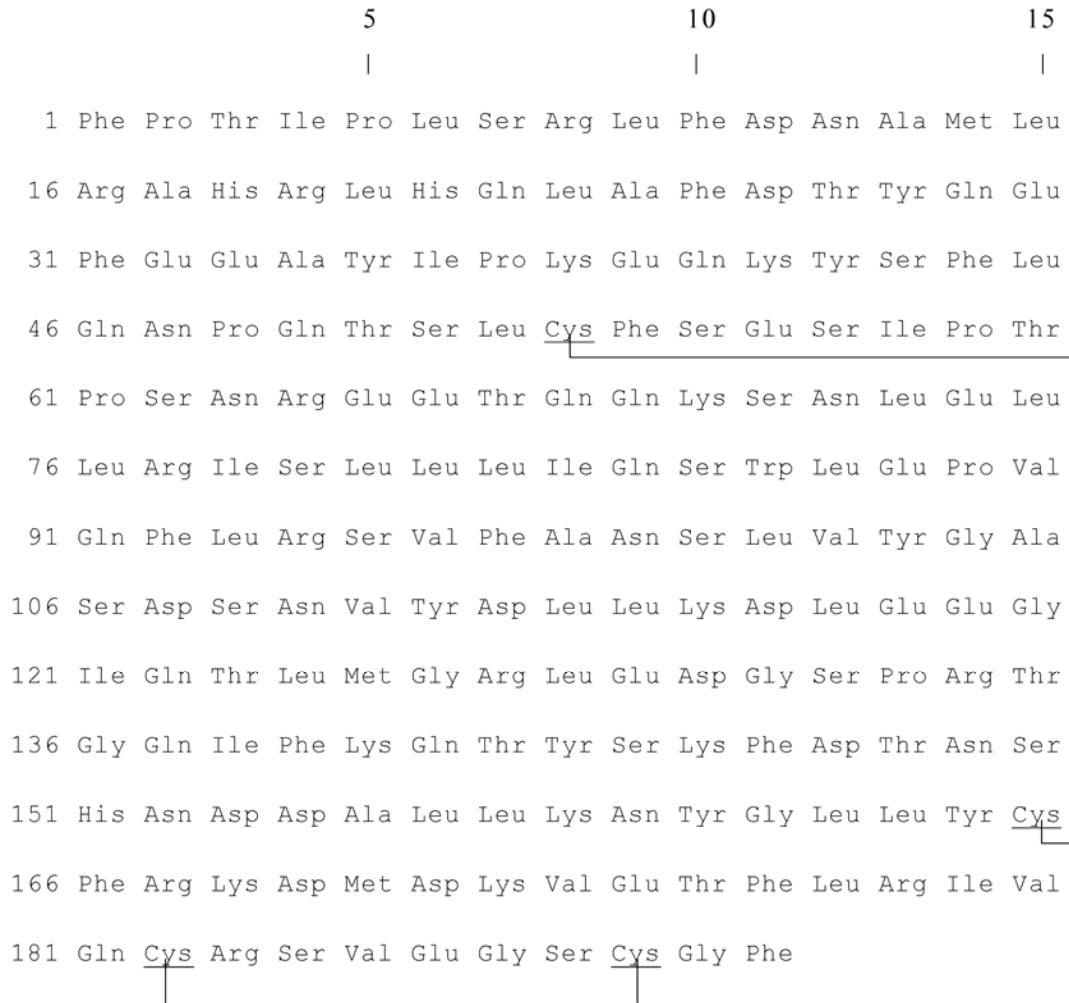


図 ソマトロピン（遺伝子組換え）の構造式

審査結果

平成 21 年 5 月 21 日

[販 売 名] ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」、同 10mg 「サンド」
[一 般 名] ソマトロピン（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] サンド株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 21 日

[審 査 結 果]

本剤は新有効成分含有医薬品として申請されたが、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品であるジェノトロピン[®]の品質特性に高い類似性が認められ、両製剤の薬物動態パラメータ、薬力学パラメータ、「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」に対する有効性及び忍容性に大きな違いは認められず、本剤とジェノトロピン[®]は同等/同質であり、本剤はバイオ後続品に該当すると判断した。また、「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）」に対して、本剤の薬理作用から、ジェノトロピン[®]と同等の有効性が期待できると判断した。ただし、日本人患者における本剤の安全性の情報が極めて限定的であるため、抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の発現等を含め、製造販売後に引き続き調査する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果及び申請効能・効果についてジェノトロピン[®]の再審査期間が満了していることを踏まえ、本品目は、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] [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 0.175mg 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次の疾患における低身長

ターナー症候群

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 回に分けて皮下に注射する。

慢性腎不全

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 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。

[指 示 事 項]

本剤は日本人での投与症例数が限定的であることから、製造販売後において、本剤の有効性及び安全性情報を収集し、適切に医療現場に情報提供すること。

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 25 日

I. 申請品目

- [販売名] オムニトロープ皮下注 5mg、同 10mg
- [一般名] ソマトロピン (遺伝子組換え)
- [申請者名] サンド株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 12 月 21 日
- [剤形・含量] 1 カートリッジ (1.5mL) 中にソマトロピン (遺伝子組換え) として 5mg 又は 10mg 含有する注射剤
- [申請時効能・効果] [申請時用法・用量]
- 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175mg 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次の疾患における低身長
ターナー症候群
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 回に分けて皮下に注射する。
- 慢性腎不全
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 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。
- [特記事項] バイオ後続品

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

成長障害をきたす疾患として、成長ホルモン (GH) 分泌不全が知られている。また、必ずしも GH 分泌不全を伴わないが、成長障害、身体奇形、性腺機能不全を呈する疾患としてターナー症候群が挙げられる。さらに、慢性腎不全、軟骨異栄養症又はプラダーウィリー症候群を発症している小児の低身長、並びに胎内発育不全性低身長が成長障害をきたす疾患として知られている。現在、ソマトロピン (遺伝子組換え) 製剤 (以下、ソマトロピン製剤) が、これら成長障害に伴う低身長症の治療に用いられている。本邦においてはジェノトロピン[®]を含む 5 製剤が以下の効能・効果で承認されている。

表 1-1 既承認のソマトロピン製剤の効能・効果の概略

効能・効果	ジェノトロピン [®]	ノルディトロピン [®]	ヒューマトロープ [®]	サイゼン [®]	グロウジェクト [®]
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次の疾患における低身長	ターナー症候群	○	○	×	○
	慢性腎不全	○	×	×	×
	軟骨異栄養症	×	○	○	×
	プラダーウィリー症候群	○	×	×	×
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	○	×	×	×	×

オムニトロープは、独 Sandoz GmbH 社（以下、Sandoz 社）により開発されたソマトロピン製剤である。Sandoz 社は、オムニトロープをジェノトロピン®と同等／同質であるものとして開発し、欧州において Biosimilar の承認申請枠で申請を行い、欧州医薬品庁による 2005 年の similar biological medicinal products に係るガイドライン（Guideline on similar biological products. CHMP/437/04, 30 October 2005）の発出を経て、2006 年に承認を取得した。また、同年、米国においては、新薬として承認を取得した。オムニトロープは、2009 年 3 月 1 日現在、欧州、米国をはじめ 31 ヶ国で承認され、17 ヶ国で上市されている。

表 1-2 オムニトロープの欧米における承認効能・効果一覧

欧州	<ul style="list-style-type: none"> • 小児 <ul style="list-style-type: none"> ・ 下垂体性成長ホルモンの分泌不全による成長障害 ・ ターナー症候群における成長障害 ・ 慢性腎不全における成長障害 ・ プラダーウィリー症候群における成長と体格改善 ・ 胎内発育不全性成長障害 • 成人 <ul style="list-style-type: none"> ・ 明確な成長ホルモン欠損症における代替治療
米国	<ul style="list-style-type: none"> • 内因性成長ホルモン分泌不全による成長障害の小児患者における長期治療 • 小児期又は成人後に発症した成長ホルモン分泌不全の成人患者における長期の代替治療

本邦においては、サンド株式会社（以下、申請者）が、2007 年 12 月 21 日に、オムニトロープを新有効成分含有医薬品として申請した。ただし、申請効能・効果は、ジェノトロピン®の再審査期間が満了している「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」及び「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）」であった。

なお、2009 年 3 月 4 日付で、バイオ後続品に係る 4 通知「バイオ後続品の承認申請について」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食発第 0304004 号）、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号）、「バイオ後続品に係る一般の名称及び販売名の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304011 号）及び「バイオ医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304015 号）が発出された。このうち「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」に、当該指針の適用時期について「既に承認申請が行われている医薬品のうち、バイオ後続品と評価されるものについては、個別に適用する」とされていること及び本品目の開発主旨を踏まえ、本品目はバイオ後続品に該当するものと判断し、審査を行った。

原薬は、当初 Sandoz 社で開発され、途中、XXXXXXXXXX社（以下、XXXXXX）へ製造が移管された。しかし、この時点までに製造された原薬には多量の宿主細胞由来たん白質（以下、HCP）が含まれていることが判明したため、製造工程の改良が行われた後、再度 Sandoz 社へ製造が移管され、オムニトロープの原薬とされた。よって、本審査報告では、開発初期に Sandoz 社及び XXXXXX で製造された原薬を用いて製造された製剤を旧製剤と記載することとした。

また、製剤は、表 1-3 に示す 4 製剤が開発され、このうち、2 製剤（5mg 製剤及び 10mg 製剤）が本邦における申請製剤とされた。凍結乾燥 1.5mg 製剤及び凍結乾燥 5.8mg 製剤は、本邦では申請されていない。よって、本審査報告では、申請製剤である 5mg 製剤及び 10mg 製剤を本剤と記載することとした。

表 1-3 オムニトロープの概要

製 剤	製 剤 の 概 要
5mg 製剤 本邦における申請製剤	1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5mg 含有する反復投与用の注射液。9mg/mL のベンジルアルコール等を含有するリン酸水素ナトリウム系緩衝液 1.5 mL に溶解している（3.3mg/mL）。5±3℃の保管で 24 ヶ月安定。
10mg 製剤 本邦における申請製剤	1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 10mg 含有する反復投与用の注射液。3mg/mL のフェノール等を含有するリン酸水素ナトリウム系緩衝液 1.5mL に溶解している（6.7mg/mL）。5±3℃の保管で 18 ヶ月安定。
凍結乾燥 1.5mg 製剤* 本邦では申請せず	1 バイアル中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 1.5mg 含有する単回投与用の凍結乾燥製剤。1.13mL の溶解液（注射用水）にて溶解した時 1.3mg/mL となる。
凍結乾燥 5.8mg 製剤* 本邦では申請せず	1 バイアル中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5.8mg 含有する反復投与用の凍結乾燥製剤。1.14mL の溶解液（15mg/mL ベンジルアルコール含有注射用水）にて溶解した時 5mg/mL となる。

*：旧製法で製造された原薬（HCP 含量>1,000ppm）から製造された製剤を、旧製剤とする。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、天然のヒト成長ホルモン（hGH）をコードする cDNA を導入した大腸菌で産生される遺伝子組換えヒト成長ホルモン（ソマトロピン（遺伝子組換え）；以下、ソマトロピン）であり、分子内に 2 本のジスルフィド結合を有する 191 アミノ酸残基からなるたん白質（C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇；22,125Da）である。

(1) 原薬の製造方法

1) セルバンクシステムの構築

ヒトリーダー配列を欠く成熟 hGH 遺伝子を PCR 法で増幅し、5'末端に [REDACTED] 配列及び [REDACTED] シグナル配列を付加した後、[REDACTED] に挿入し、得られたプラスミドに [REDACTED] 耐性遺伝子を挿入することにより、発現ベクター [REDACTED] が作製された。さらに、大腸菌における hGH の発現を最適化させるために核酸配列を置換し（アミノ酸配列に変化はない）、hGH 発現プラスミド [REDACTED] が作製された。

大腸菌 K-12 [REDACTED] を [REDACTED] で形質転換した後、[REDACTED] 含有 LB 培地を用いて単一コロニーを選択することにより、プライマリーシードロット（PSL）が作製された。また、[REDACTED] 含有 LB 培地を用いて、PSL からマスターセルバンク（MCB）、MCB からワーキングセルバンク（WCB）が調製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB 及び WCB の特性解析項目（表 2-1）並びに外来性因子の検査項目（バクテリオファージ検査）が定められている。MCB は、[REDACTED] ヶ所に分けて保管し、更新予定はない。WCB 更新の際にはこれらの判定基準に適合することを確認する。MCB 及び WCB は液体窒素気相中で保存し、保存安定性試験項目（表 2-2）に従って、5 年毎に安定性を確認する。

表 2-1 セルバンクにおける特性解析項目及び試験結果

試験項目	判定基準	MCB	WCB
代謝プロファイル	大腸菌であると明確に確認が可能	確認可能	確認可能
コロニーの形態	異なる形態のコロニーがない	なし	なし
細胞の形態	形態の異なる細胞がない	なし	なし
選択培地での増殖	1) でコロニー形成	あり	あり
	2) でコロニー形成せず	なし	なし
酵母及び真菌汚染試験	酵母及び真菌による汚染がない	なし	なし
細菌汚染検査	細菌による汚染がない	なし	なし
での細胞数	生細胞数 $\times 10^6$ cfu/mL 以上 ³⁾	~ $\times 10^6$ cfu/mL	~ $\times 10^6$ cfu/mL
プラスミド保持率	プラスミド保持率 % 以上	~ %	~ %
制限酵素分析	異なる制限酵素パターンを示さない	なし	なし
DNA 配列決定	構造遺伝子及びプロモーターに DNA 配列の相違がない	なし	NT ⁴⁾

1) : 含有選択培地。2) : 含有選択培地。3) 調製当時の判定基準は $\times 10^6$ cfu/mL 以上。今後調製するセルバンクより $\times 10^6$ cfu/mL 以上に変更。4) NT : 試験せず。

表 2-2 セルバンクにおける保存安定性試験項目及び試験結果

試験項目	判定基準	MCB	WCB
での細胞数	生細胞数 $\times 10^6$ cfu/mL 以上 ¹⁾	$\times 10^6$ cfu/mL	$\times 10^6$ cfu/mL
プラスミド保持率	プラスミド保持率 % 以上	%	%
制限酵素分析	異なる制限酵素パターンを示さない	なし	なし
DNA 配列決定 ²⁾	構造遺伝子及びプロモーターに DNA 配列の相違がない	未実施	未実施

1) 調製当時の判定基準は $\times 10^6$ cfu/mL 以上。今後調製するセルバンクより $\times 10^6$ cfu/mL 以上に変更。2) 20 年 月に保存安定性試験項目に追加。

生産培養終了時（培養開始 時間後）の細胞（EPC）及び生産培養終了 時間後（培養開始 時間後）の細胞（PPC）について遺伝的安定性を確認したところ、EPC、PPC ともにプラスミドの制限酵素地図及び シグナル配列-hGH 発現カセットの DNA 配列が MCB と同一であり、生産培養期間中の の遺伝的安定性が示された。

3) 製造工程

本薬の製造工程は以下のとおりである。

ワーキングセルバンク (WCB)

WCB 〇 バイアルを用いる。

培養工程

工程 1 接種準備

培養装置：〇 L
培養スケール：〇 mL
培地：〇 含有 LB 培地

工程 2 種培養

培養装置：〇 L 種培養槽
培養スケール：〇 L
培地：種培養用培地

工程 3 生産培養

培養装置：〇 L 製造培養槽
培養スケール：～〇 kg
培地：生産培養用培地

工程 4 ハーベスト

装置：ハーベスト容器

工程内管理試験

吸光度 (〇 nm)、
非宿主の混入

工程内管理試験

吸光度 (〇 nm)、
顕微鏡検査

工程内管理試験

吸光度 (〇 nm)、
顕微鏡検査、含量

分離工程

工程 1 ハーベストの洗浄及び濃縮

装置：〇 及びハーベスト用タンク

工程 2 〇の抽出及び清澄化

装置：〇 及びろ過装置

工程 3 〇クロマトグラフィー

装置：〇 カラムクロマトグラフィー

工程内管理試験

伝導率、湿重量

工程内管理試験

収率、伝導率、pH

工程内管理試験

収率、pH、たん白量定量、
エンドトキシン、バイオバーデン

精製工程

工程 4 〇クロマトグラフィー (〇)

〇による〇後にクロマトグラフィー
装置：ろ過装置及び
〇 カラムクロマトグラフィー

工程 5 逆相クロマトグラフィー (RPC)

装置：〇 カラムクロマトグラフィー

工程 6 〇イオン交換クロマトグラフィー (〇)

装置：〇 カラムクロマトグラフィー
〇に〇を〇で洗浄

工程 7 サイズ排除クロマトグラフィー (SEC)

装置：*精製用 カラムクロマトグラフィー

工程 8 ろ過及び充てん

装置：ろ過装置及び充てんタンク

工程内管理試験

収率、pH、純度、
エンドトキシン、バイオバーデン

工程内管理試験

収率、純度

工程内管理試験

収率、pH、純度、含量、
エンドトキシン、バイオバーデン

工程内管理試験

収率、伝導率、pH、純度、
含量

原薬バルク溶液

工程 9 充てん

保存温度：〇 ± 〇 °C
〇 mL ポリエチレンテレフタレート共重合体 (PETG) ボトルへの充てん

〇 は重要工程を示す。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2-3 製造工程の開発

工程	プロセス■	プロセス■	プロセス■	プロセス■
スケール	パイロットスケール	パイロットスケール	実生産スケール	実生産スケール
製造場所	Sandoz 社 ■工場	Sandoz 社 ■工場	■	Sandoz 社 ■工場
目的	工程開発	海外第 I 相試験の使用原薬	海外第 I 相試験及び海外第 III 相試験の使用原薬	本邦第 I 相、海外第 I 相試験及び海外第 III 相試験の使用原薬並びに本剤の原薬
臨床試験	第 I 相	—	海外：EP2K-■-PhIUSA 試験	本邦：EP00-106 試験 海外：EP00-104 試験及び EP00-105 試験
	第 III 相	—	—	海外：EP2K-■-PhIII ^{AQ} (Part A 及び Part B) 試験、EP2K-■-PhIIIb-E 試験及び EP2K-■-PhIII-Lyo 試験

本薬の製造工程の開発において、以下の改良が行われた。プロセス■では、HCP 除去率の向上と精製工程の再現性確保のために、■工程を追加した。これをスケールアップしてプロセス■とし、本工程で製造された原薬が海外第 III 相試験 (EP2K-■-PhIII/EP2K-■-PhIII^{fo} 試験) に使用された。しかし、海外第 III 相試験の被験者から抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体が高い割合で検出され、HCP の試験方法を酵素免疫法 (ELISA 法) から免疫リガンド法 (ILA 法) に変更し、HCP 含量を再測定したところ、海外第 III 相試験に用いた治験薬 (凍結乾燥 5.8mg 旧製剤) 用原薬に >1,000ppm の HCP が含まれていることが明らかになった。そのため、HCP の除去効率の改善を目的として、■処理前と■の溶出前に、それぞれ■、■、■工程を追加したプロセス■を開発した。その結果、HCP 含量 (ILA 法) は ■~■ppm となり、多くのロットでは ■ppm 以下に抑えることが可能となった。また、プロセス■では、分離工程■の溶出液 ■~■を混合することにより、■工程における■を最適範囲の上限に近い量とすることが可能となり、生産効率が向上した。

(2) 原薬

1) 構造・組成

特性解析として、以下の試験が行われた。

①物理的・化学的性質

i) 一次構造 (ペプチドマップ及びN末端アミノ酸配列)

トリプシン消化したペプチド断片のペプチドマップ (逆相液体クロマトグラフィー (RP-HPLC)) の結果は国際標準品と一致した。また、各ペプチド断片の LC-MS の結果は理論値と一致し、本薬の一次構造が確認された。また、本試験によりジスルフィド結合が 2ヶ所確認された。

N末端アミノ酸配列はエドマン分解により解析され、本薬のN末端アミノ酸配列は理論上の配列と一致することが確認された。N末端における修飾及び分解は認められなかった。

ii) 高次構造 (円偏光二色性 (CD) 及び核磁気共鳴 (¹H-NMR))

CD及び¹H-NMRから、本薬はα-ヘリックスの割合が非常に高いタンパク質であること、及び理論上の構造と一致することが確認された。

iii) 分子質量 (マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF MS) 及びエレクトロスプレーイオン化液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-ESI-MS))

MALDI-TOF MS及びLC-ESI-MSにより分子質量を測定したところ、理論値と一致した。

iv) その他の物理的・化学的性質

RP-HPLC、SEC及びキャピラリーゾーン電気泳動（CZE）における主ピークの保持時間及び溶出パターンは国際標準品と一致した。また、還元条件下でのSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）における主泳動帯の位置は国際標準品と一致した。さらに、等電点電気泳動（IEF）により求めた等電点（pI）は、理論値と一致した。

②生物活性（ラット体重測定試験法及び *in vitro*細胞増殖試験法）

ラット体重測定試験法により体重変動率を測定し、*in vitro*細胞増殖試験法によりNb2-細胞の増殖刺激能力を測定した。両試験による生物活性は2.5 IU/mg以上であった。

2) 目的物質関連物質

RP-HPLCで分離したピークについて、SDS-PAGE、IEF及びペプチドマップ/LC-MSを行ったところ、脱アミド体、酸化体、スクシンイミド体及びIsoAsp（130）体が確認された。これらは、目的物質と同程度の生物活性を有するため、目的物質関連物質とされた。

RP-HPLCにおいて、脱アミド体、酸化体及びIsoAsp（130）体はソマトロピンより先に溶出され、スクシンイミド体はソマトロピンより後に溶出された。SDS-PAGEにおいて、これらの分子量は、いずれも kDaであった。また、IEFにおいて、脱アミド体、酸化体及びスクシンイミド体のpIが測定されており、それぞれ、及び～であった。

3) 不純物

①製造工程由来不純物

宿主細胞由来不純物（HCP及び宿主細胞由来DNA）及び精製工程由来不純物（ポリエチレンイミン、アセトニトリル及び尿素）が確認された。

②目的物質由来不純物

RP-HPLCで分離したピークの分析（SDS-PAGE、IEF及びペプチドマップ/LC-MS）を行ったところ、目的物質由来不純物として主にクリップ型変化体、二量体及び高分子体が確認された。クリップ型変化体は、加水分解により形成される多様な構造の切断体であり、RP-HPLCにおいてソマトロピンの近位に溶出されるものである。SECでも二量体及び高分子体のピークが確認された。

4) 原薬の規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、pH、確認試験（ペプチドマップ（RP-HPLC）、疎水性（RP-HPLC）、分子量（SEC）、電荷（CZE）及び生物活性（*in vitro*細胞増殖試験法）、純度試験（目的物質関連物質及び目的物質由来不純物（RP-HPLC（合計ピーク及び個別ピーク）、SEC（合計ピーク）、CZE（合計ピーク及び個別ピーク）、残留溶媒（アセトニトリル）、HCP、残存宿主細胞由来DNA及び残存尿素）、エンドトキシン試験及び定量（SEC；モノマー）が設定されている。

5) 原薬の安定性

実生産スケールで製造された原薬3ロットを用いた、長期保存試験（ $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ 、24ヶ月、PETG容器、高密度ポリエチレン（HDPE）の蓋）及び加速試験（ $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 、3ヶ月、PETG容器、HDPEの蓋）が実施された。測定項目は、性状（外観及び澄明性）、pH、ペプチドマップ、純度試験（RP-HPLC（主ピーク及び個別ピーク）、SEC（モノマー）、CZE（主ピーク及

び個別ピーク)、IEF 及び SDS-PAGE)、生物活性及び定量 (モノマー) であった。-20±5°C 保存時には 24 ヶ月間に測定項目の顕著な変化は認められなかったが、5±3°C では保存期間 1 ヶ月経過後に目的物質関連物質の増加を認めた。

以上より、原薬の有効期間は PETG 容器、HDPE の蓋に保存するとき、-20±5°C で 24 ヶ月とされた。

(3) 製剤

1) 製剤設計

本剤 (5mg 製剤及び 10mg 製剤) は、無色ガラス製カートリッジ (1.5mL) に充てんされた液体製剤である。

5mg 製剤は、1 カートリッジに、本薬 5.0mg (15.0 IU)、緩衝剤としてリン酸水素二ナトリウム七水和物 (1.33mg) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (1.57mg)、等張化剤としてマンニトール (52.51mg)、可溶化剤・安定化剤としてポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (3.00mg)、防腐剤としてベンジルアルコール (13.50mg) を含有する。10mg 製剤は、1 カートリッジに、本薬 10.0mg (30.0 IU)、緩衝剤としてリン酸水素二ナトリウム七水和物 (1.70mg) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (1.35mg)、等張化剤としてグリシン (27.75mg)、可溶化剤・安定化剤としてポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (3.00mg)、防腐剤としてフェノール (4.50mg) を含有する。

いずれも、pH を 6.2 に調整する目的で、pH 調整剤 (リン酸及び水酸化ナトリウム) を用いる。なお、過量仕込みはされていない。

2) 製剤化工程

製剤の製造においては、添加剤溶液 (注射用水、緩衝剤、等張化剤、可溶化剤・安定化剤、防腐剤及び pH 調整剤) を調製【添加剤溶液の調製及び pH 調整工程】し、原薬を解凍【原薬の解凍工程】した後、解凍した原薬を混合【原薬の添加工程】し、配合溶液とする (5mg 製剤では、添加剤溶液の調製及び pH 調整工程後に、 \blacksquare µm フィルターでろ過する。ただし、10mg 製剤では、 \blacksquare を原薬に加え、これに \blacksquare を除いた添加剤溶液を混合した後に、 \blacksquare µm フィルターでろ過する)。pH 調整剤及び注射用水で配合溶液の pH 及び容量を調整【 \blacksquare 工程】した後、 \blacksquare µm フィルターで無菌ろ過【滅菌ろ過工程】し、ガラス製カートリッジに充てん【充てん工程】した後、施栓する。充てんされたカートリッジについては、目視検査で異常のないことを確認し、包装する。

製剤化工程における重要工程は、原薬の解凍工程、 \blacksquare 工程における配合溶液の pH 調整、滅菌ろ過工程及び充てん工程 (ストッパー及びキャップの滅菌並びにガラス製カートリッジの滅菌・発熱性物質除去) の 4 工程である。

工程内管理試験項目として、5mg 製剤では、添加剤溶液の調製及び pH 調整工程において pH、目視検査、フィルター完全性試験及びバイオーバーデンが、原薬の添加工程において目視検査が、 \blacksquare 工程において pH 及び目視検査が、滅菌ろ過工程においてフィルター完全性試験及びバイオーバーデンが、充てん工程において採取容量試験及び目視検査が設定されている。10mg 製剤では、添加剤溶液の調製及び pH 調整工程において pH 及び目視検査が、原薬の解凍工程及び原薬への \blacksquare の添加において目視検査が、 \blacksquare 工程において pH、目視検査及びフィルター完全性試験が、滅菌ろ過工程においてフィルター完全性試験及びバイオーバーデンが、充てん工程において採取容量試験及び目視検査が設定されている。

混合溶液の品質保持期間は ■℃で ■時間以内、また原薬の添加工程開始後、滅菌ろ過終了までの無菌的な品質保持期間は ■℃で ■時間以内とされた。

製剤の開発段階において、19■年 ■月より、プロセス■及び■で製造された原薬を用いて製造した凍結乾燥 5.8mg 旧製剤(パイロットスケール及び実生産スケール)が開発された。その後、19■年 ■月より凍結乾燥 1.5mg 旧製剤(実生産スケール)が開発され、20■年よりプロセス■で製造された原薬を用いて製造した 5mg 製剤(実生産スケール)及び凍結乾燥 5.8mg 製剤(実生産スケール)が開発され、20■年より 10mg 製剤(実生産スケール)が開発された。各製剤の概要を表 2-4 に示す。

表 2-4 製剤の概要

製 剤	原薬の製造工程	製 剤 の 概 要
5mg 製剤 本邦における申請製剤	プロセス■	1 カートリッジ中にソマトロピン(遺伝子組換え)を 5mg 含有する反復投与用の注射液。9mg/mL のベンジルアルコール等を含有するリン酸水素ナトリウム系緩衝液 1.5 mL に溶解している(3.3mg/mL)。5±3℃の保管で 24 ヶ月安定。
10mg 製剤 本邦における申請製剤	プロセス■	1 カートリッジ中にソマトロピン(遺伝子組換え)を 10mg 含有する反復投与用の注射液。3mg/mL のフェノール等を含有するリン酸水素ナトリウム系緩衝液 1.5mL に溶解している(6.7mg/mL)。5±3℃の保管で 18 ヶ月安定。
凍結乾燥 1.5mg 製剤 本邦では申請せず	プロセス■	1 バイアル中にソマトロピン(遺伝子組換え)を 1.5mg 含有する単回投与用の凍結乾燥製剤。1.13mL の溶解液(注射用水)にて溶解した時 1.3mg/mL となる。
凍結乾燥 5.8mg 製剤* 本邦では申請せず	プロセス■	1 バイアル中にソマトロピン(遺伝子組換え)を 5.8mg 含有する反復投与用の凍結乾燥製剤。1.14mL の溶解液(15mg/mL ベンジルアルコール含有注射用水)にて溶解した時 5mg/mL となる。

*: プロセス■～■で製造された原薬(HCP 含量>1,000ppm)から製造された製剤を、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤とする。
なお、原薬製造工程変更の経緯については、II.2.(1)5)項を参照のこと。

3) 製剤の規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、pH、確認試験(疎水性(RP-HPLC)及び分子量(SEC))、純度試験(目的物質関連物質及び目的物質由来不純物(RP-HPLC(合計ピーク及び個別ピーク)及びSEC(合計ピーク)))、採取容量試験、エンドトキシン試験、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験及び定量(SEC;モノマー)が設定されている。

4) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された 5mg 製剤及び 10mg 製剤各 3 ロットを用いた、長期保存試験(5±3℃、24 ヶ月)及び加速試験(25℃/60%RH、3 ヶ月)が実施された。また、5mg 製剤及び 10mg 製剤の臨床使用時の安定性を確認する目的で、専用注射器装着時の安定性試験(5±3℃、28 日及び 25℃/60%RH、7 日)が実施された。

測定項目は、5mg 製剤では、性状(外観及び澄明性)、pH、純度試験(RP-HPLC(主ピーク、個別ピーク及びベンジルアルコール分解物)、SEC(モノマー)、CZE(主ピーク及び個別ピーク)及びIEF(各微量バンド))、無菌試験、不溶性微粒子試験及び定量(SEC(モノマー)及びRP-HPLC(ベンジルアルコール))であった。10mg 製剤では、性状(外観及び澄明性)、pH、純度試験(RP-HPLC(主ピーク及び個別ピーク)、SEC(モノマー)及びCZE(主ピーク及び個別ピーク))、無菌試験、不溶性微粒子試験、定量(SEC(モノマー)及びRP-HPLC(フェノール))、採取容量試験、エンドトキシン試験及び不溶性異物検査であった。5mg 製剤及び 10mg 製剤の専用注射器装着時の安定性試験項目は、性状(外観)、純度試験(RP-HPLC(主ピーク及び個別ピーク)、SEC(モノマー)及びCZE(主ピーク及び個

別ピーク))及び定量 (SEC (モノマー))であった。

長期保存試験 (5mg 製剤 : 24 ヶ月間、10mg 製剤 : 18 ヶ月間) では、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC) の合計ピークが ■%以下、個別ピークが ■%以下であったが、他の測定項目の顕著な変化は認められなかった。また、加速試験 (3 ヶ月間) では、5mg 製剤及び 10mg 製剤ともに、試験開始 1 ヶ月後で目的物質関連物質及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC) の合計ピークが ■%以下、個別ピークが ■%以下であった。さらに、専用注射器装着時の安定性試験 (5±3℃、28 日間及び 25℃/60%RH、7 日間) では、5mg 製剤及び 10mg 製剤ともに測定項目の顕著な変化は認められなかった。

したがって、製剤は「凍結を避け 5±3℃、遮光」で保存するとき、5mg 製剤の有効期間は 24 ヶ月、10mg 製剤の有効期間は 18 ヶ月とされた。また、カートリッジの初回使用後の使用期間は 5mg 製剤及び 10mg 製剤ともに 5±3℃で 28 日とされた。

(4) 標準物質

国際標準品として WHO 標準品及び欧州薬局方 (EP) 標準品を使用し、WHO 標準品を基準に自家常用標準物質の生物活性を *in vitro* 細胞増殖試験法で確認する。なお、自家常用標準物質の製造方法は、本薬の製造方法を準用する。製造された自家常用標準物質は、ガラス製のバイアルに分注し、■■■～■■■℃で保存し、■ ヶ月毎にリテストする。自家常用標準物質の規格及び試験方法として、確認試験 (ペプチドマップ (RP-HPLC/ESI-MS)、分子質量 (MALDI-TOF MS)、疎水性 (RP-HPLC)、分子量 (SEC)、等電点 (IEF) 及び生物活性 (*in vitro* 細胞増殖試験))、純度試験 (目的物質関連物質及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC (合計ピーク及び個別ピーク)、SEC (合計ピーク) 及び IEF (各微少バンド)) 及び定量 (SEC; モノマー) が設定されている。

(5) ジェノトロピン®との比較

原薬及び製剤を用いて、ジェノトロピン® (製剤) との物理的・化学的性質、生物活性及び不純物の比較が行われた。原薬及び製剤とジェノトロピン®の類似性は、予め設定された判定基準に従い、評価された。

1) 物理的・化学的性質

原薬及び製剤とジェノトロピン®製剤の物理的・化学的性質の比較が行われた。結果は以下のとおりである。

- ・ 一次構造 : ペプチドマップ (RP-HPLC/LC-MS) により、アミノ酸配列及びジスルフィド結合部位が一致することが示された。
- ・ 高次構造 : CD及び¹H-NMRにより、高次構造が一致することが示された。
- ・ 分子質量 : MALDI-TOF-MS及びLC-ESI-MSにより、分子質量が一致することが示された。
- ・ その他の物理的・化学的性質 : RP-HPLCにより、主ピークの保持時間が一致することが示された。また、SDS-PAGEにより分子量が、IEFによりpIが、CZEにより主泳動帯の電荷が一致することが示された。ただし、製剤を用いたSDS-PAGEは行われていない。

以上の結果より、物理的・化学的性質に関して、原薬及び製剤のいずれを用いた場合でもジェノトロピン®との高い類似性が認められるとされた。

2) 生物活性

原薬とジェノトロピン®の生物活性が、ラット体重測定試験法及び*in vitro*細胞増殖試験法 (Nb2-■■細胞) により比較された。ラット体重測定試験の結果、原薬及びジェノトロピン®

の力価は、それぞれ3.1 IU/mg（最小値■ IU/mg及び最大値■ IU/mg）及び3.3 IU/mg（最小値■ IU/mg及び最大値■ IU/mg）であることが示された。*In vitro*細胞増殖試験の結果、原薬及びジェノトロピン®の力価は、それぞれ3.0 IU/mg（最小値■ IU/mg及び最大値■ IU/mg）及び3.0 IU/mg（最小値■ IU/mg及び最大値■ IU/mg）であることが示された。

製剤とジェノトロピン®の生物活性は*in vitro*細胞増殖試験法により比較された。製剤の力価は、最小値3.0 IU/mg及び最大値3.1 IU/mgであり、ジェノトロピン®の力価は、最小値2.6 IU/mg及び最大値3.3 IU/mgであることが示された。

以上の結果より、生物活性に関して、原薬及び製剤のいずれを用いた場合でもジェノトロピン®との高い類似性が認められるとされた。

3) 不純物

原薬とジェノトロピン®の目的物質関連物質及び目的物質由来不純物のプロファイル及び含量が、RP-HPLC、SEC、SDS-PAGE、IEF及びCZEにより比較された。

- ・ RP-HPLC及びCZEにより、目的物質関連物質である脱アミド体の含量はジェノトロピン®より原薬の方がわずかに多かったが、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の総量は原薬とジェノトロピン®で同程度であることが示された。
- ・ SECにより、モノマー及び不純物（二量体及び高分子体）の含量が原薬とジェノトロピン®で同程度であることが示された。
- ・ SDS-PAGEにより、ジェノトロピン®で検出される二量体が、原薬では検出されないことが示された。
- ・ IEFにより、不純物の含量が原薬とジェノトロピン®で同程度であることが示された。
- ・ RP-HPLC及びSECにより、原薬の不純物含量は、ジェノトロピン®よりも少ないことが示された。

また、製剤とジェノトロピン®の目的物質関連物質及び目的物質由来不純物のプロファイル及び含量が、RP-HPLC、SEC、IEF及びCZEにより比較された。

- ・ RP-HPLC及びCZEにより、製剤とジェノトロピン®が含有する変化体（脱アミド体、酸化体、スクシンイミド体及びクリップ型変化体）のプロファイルが同一であることが確認された。なお、代表的な目的物質関連物質である脱アミド体の含量はジェノトロピン®より製剤の方がわずかに多かったが、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の総量は製剤とジェノトロピン®で同程度であることが示された。
- ・ SECにより、不純物（二量体及び高分子体）の含量及びモノマー含量が製剤とジェノトロピン®で同程度であることが示された。
- ・ IEFにより、不純物含量が製剤とジェノトロピン®で同程度であることが示された。

以上の結果より、原薬及び製剤のいずれにおいてもジェノトロピン®に認められない新たな不純物は検出されず、また不純物含量にも大きな差がないことが示された。したがって、原薬及び製剤のいずれを用いた場合でもジェノトロピン®の不純物プロファイル及び含量には高い類似性が認められるとされた。

<審査の概略>

(1) HCP含量の規格について

プロセス■で製造された原薬のHCP含量の規格値（ELISA法）は■ppm以下であったが、この原薬を用いて実施された海外第Ⅲ相試験の被験者から抗GH抗体及び抗HCP抗体が高い割合で検出されたことを踏まえ、HCP含量の測定法をILA法に変更したところ、HCP含量が

>1,000ppmであることが明らかとなった。そこで、HCP除去効率を改善することを目的に開発したプロセス■で原薬を製造したところ、HCP含量（ILA法）は■～■ppmとなり、多くのロットでは■ppm以下に抑えることが可能となった。その結果、第Ⅲ相試験途中で、プロセス■で製造された原薬に切替えた被験者の抗GH抗体及び抗HCP抗体の発現率は低下した。なお、HCP含量の規格値（ILA法）の規格値は■ppmとされた。

機構は、上述の経緯、製剤が長期投与されること及び近年の製造実績を踏まえて、HCP含量の規格値の見直し（■ppmより厳しくする）を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外第Ⅲ相試験（EP2K-■-PhIII^{AQ}試験）においてプロセス■で製造された原薬を用いた製剤を使用したところ、免疫原性を含む安全性プロファイルはジェノトロピン®と同様であることが示された。したがって、HCP含量の規格値は、本剤が長期投与されるといった観点からも問題はないと考えられ、規格値を■ppm以下とすることは妥当である。

機構は、近年の製造実績から、HCP含量が■ppm前後に管理されていること及び本剤は長期投与されることから、規格値を■ppmより低く設定することが可能かつ望ましいと考える。しかし、現時点でEP2K-■-PhIII/EP2K-■-PhIIIFo/EP2K-■-PhIII^{AQ}（Part A及びPart B）試験の結果、安全性プロファイルがジェノトロピン®と同様であることを踏まえると、HCP含量の規格値を変更しなくても差し支えないと判断した。ただし、抗GH抗体及び抗HCP抗体発現と安全性の関係については、製造販売後に引き続き情報収集し、必要に応じてHCP含量の規格値を見直す必要があると考える。

(2) 原薬の規格の妥当性について

機構は、欧米で規格設定されている IEF、SDS-PAGE 及びバイオバーデンが本邦では規定されていないことから、それぞれの試験を実施しなくても原薬の品質を適切に管理できるか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

CZE は、電荷に基づいて分子種を分離する技術であり、IEF と同様に荷電を測定することができる。CZE を規格に設定することにより、IEF で測定可能な脱アミド体及びスクシンイミド体を管理することができる。SDS-PAGE は、たん白質を変性させることから試験操作により凝集物が形成する可能性があり、凝集物を正確に定量することができない。しかし、SEC は高分子体及び低分子体をより正確に定量することができるため、SDS-PAGE を実施しなくても高分子体及び低分子体の管理が可能である。ただし、バイオバーデンについては機構の指摘のとおり、規格及び試験方法に含めるべきと判断し、本邦においても規格に追加することとする。

機構は、申請者の説明を踏まえ、IEF 及び SDS-PAGE を規格に設定しないこと並びにバイオバーデンを規格に追加することを了承した。

(3) 生物活性試験の妥当性について

機構は、原薬の規格及び試験方法のうち、確認試験として設定されている *in vitro* 細胞増殖試験で観察される細胞増殖刺激能力が、本薬の薬理作用である成長促進効果の指標となるか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

In vitro 細胞増殖試験は、ソマトロピンの刺激により、Nb2-■細胞の増殖が促進されることを利用した試験である。ヒトの体内においても、ソマトロピンは直接的、間接的に細胞増殖を促進し、骨、軟骨細胞及び軟組織の成長を促すとされている。細胞増殖作用が確認された

製剤を用いた臨床試験において、被験者に成長促進効果が認められたことから、Nb2-■細胞を用いた*in vitro*細胞増殖試験は、本薬の薬理作用である成長促進効果の指標となると考える。

機構は、確認試験に設定された*in vitro*細胞増殖試験で観察される細胞増殖は、臨床効果の指標になりうるものと判断し、回答を了承した。

(4) 製剤中に含まれる目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の規格値の妥当性について

5mg 製剤及び 10mg 製剤の規格値は、それぞれのロット分析及び長期保存試験成績（5mg 製剤：24 ヶ月、10mg 製剤：18 ヶ月）に基づき設定されているが、長期保存試験の結果、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物（RP-HPLC）の合計ピークが 20%以下、個別ピークが 14%以下であったことから、規格値は合計ピークが ■%以下及び個別ピークが ■%以下と設定されていた。機構は、規格値上限付近の製剤の有効性及び安全性を説明した上で、規格値の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

目的物質関連物質及び目的物質由来不純物を高レベル（合計 ■%及び脱アミド体 ■%）又は低レベル（合計 ■%及び脱アミド体 ■%）含む 10mg 製剤を、臨床用量を大きく上回る用量でウサギに投与した（静脈内、動脈内及び皮下投与では 40 倍（5mg/動物）、筋肉内及び血管周囲投与では 20 倍（2.5mg/動物））ところ、注射部位の肉眼的変化は認められず、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物を高レベル含む製剤であっても局所刺激性を示さないことが示された。また、ラット頸骨骨端軟骨径測定試験において、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物を高レベル（合計 ■%及び脱アミド体 ■%）及び低レベル（合計 ■%及び脱アミド体 ■%）含有する 5mg 製剤並びにジェノトロピン[®]の生物活性を測定したところ、試験が実施された範囲で、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の含量は、本剤の活性に大きな影響を及ぼさないことが示された。

また、臨床試験成績（EP2K-■-PhIII^{AQ} 試験）を再解析することにより、目的物質関連物質（■～■%）及び脱アミド体（■～■%）を含む 5mg 製剤の、目的物質関連物質の含量と有害事象の発現頻度の関連を検討した。同様に、臨床試験成績（EP2K-■-PhIIIb-E 試験）を再解析することにより、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物（■～■%）並びに脱アミド体（■～■%）を含む 5mg 製剤の、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の含量と有害事象の発現頻度の関連を検討した。両解析結果より、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の含量と有害事象の発現頻度の間に相関関係が認められないことが示された。

以上のとおり、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物を高レベル又は低レベル含む製剤の間で有効性及び安全性に大きな差が見られないことより、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物を高レベル含む製剤をヒトに投与しても問題はなく、規格値は妥当である。

機構は、非臨床試験及び臨床試験の結果、目的物質関連物質及び目的物質由来不純物を高レベル含む製剤において大きな問題が発生していないことを踏まえ、回答を了承した。

(5) 5mg 製剤と 10mg 製剤処方で防腐剤が異なることについて

機構は、5mg 製剤と 10mg 製剤の防腐剤が異なる（5mg 製剤：ベンジルアルコール、10mg 製剤：フェノール）理由について説明を求めた。また、新生児におけるベンジルアルコールの中毒症状の報告（*Pediatrics* 72:356, 1983、*Pediatrics* 77:500, 1986、*Pediatrics* 77:507, 1986）があることから、5mg 製剤の防腐剤にベンジルアルコールを使用した理由についても説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

5±3℃保存条件下では、5mg製剤、10mg製剤ともに、ベンジルアルコール、フェノールのいずれの防腐剤を用いた場合も、24ヶ月間、安定性に差異は認められなかった。ただし、25℃保存条件下では、5mg製剤にいずれの防腐剤を用いた場合も安定性に差異は認められなかったが、10mg製剤にベンジルアルコールを用いた場合、試験開始1ヶ月後に混濁が認められた。一方、フェノールを用いた場合には試験期間中(3ヶ月間)、澄明であった。したがって、10mg製剤については、性状(外観)の変化が認められにくいフェノールを防腐剤に用いる方が妥当であると判断した。

なお、ベンジルアルコールは、本邦で上市されている医薬品の防腐剤として一般的に用いられており、本邦既承認ソマトロピン製剤(グロウジェクト®)でも用いられている。また、5mg製剤を最大量(0.03mg/kg/日)投与した時のベンジルアルコールの最大曝露量は0.081mg/kg/日であり、新生児における毒性発現量(130~405mg/kg/日; *Pediatrics* 72:356, 1983、*Pediatrics* 77:500, 1986、*Pediatrics* 77:507, 1986)の1,000分の1以下である。

以上のことから、本剤においても製剤の防腐剤としてベンジルアルコールを用いることは、問題ないとする。

なお、防腐剤にベンジルアルコールを用いているグロウジェクト®では、添付文書上で新生児の中毒症状に係る注意喚起を行っており、本剤においても添付文書上で同様の注意喚起を行う。

機構は、5mg製剤と10mg製剤に使用されている防腐剤が異なることについて、安定性試験の結果より、製剤毎に品質を担保するために適切な防腐剤が選択されたものとする。また、5mg製剤において防腐剤にベンジルアルコールが選択されたことについて、ベンジルアルコールは本邦においてグロウジェクト®を含む医薬品に一般的に用いられていること、及び添付文書上で適切に注意喚起を行うことを踏まえ、使用しても差し支えないと判断した。

以上を踏まえ、機構は、原薬及び製剤について、恒常性、頑健性の高い製造工程が確立され、十分な特性解析がなされているとともに、品質特性について先行バイオ医薬品であるジェノトロピン®と高い類似性を有するものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、ラット体重測定試験 5 試験、ラット脛骨骨端軟骨径測定試験 1 試験、及び *in vitro* 細胞増殖測定試験 1 試験が評価資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ラット体重測定試験 (4.2.1.1-1~4.2.1.1-5 ; 試験番号 : ■0150、■1132、20■-0491¹、20■-2841 及び 20■-3971)

20■-0491 試験では、下垂体摘出 Wistar 系雄性ラット (3~4 週齢、1 群 10 匹) に、凍結乾燥旧製剤 (原薬のロット番号 : ■09-C、■11-C 及び ■12-C)、ジェノトロピン®、国際標準品を 5µg/動物/日、又は溶媒を 10 日間連続皮下投与したときの体重を、初回投与前 (1 日目) 及び最終投与 (10 日目) 約 18 時間後に測定し、体重変動率を算出した。また、試験期間中毎日 1 回、生死の確認及び一般症状の観察を行った。なお、試験終了後

¹ ラット体重測定試験の 5 試験のうち、ジェノトロピン®と直接比較した試験は本試験のみである。

に剖検を行い、下垂体の残存が認められた動物は評価から除外した。

試験の結果、本剤はジェノトロピン[®]及び国際標準品と同様の体重増加作用を示し(■09-C : 15±4.4%、■11-C : 16±3.2%、■12-C : 13±5.0%、国際標準品 : 16±4.9%及びジェノトロピン[®] : 15±6.4%)、本剤の生物活性はジェノトロピン[®]及び国際標準品と同等であるとされている。

他の4試験(試験番号 : ■0150、■1132、20■-2841及び20■-3971)においても、本剤は国際標準品と同様の体重変動率を示したことから、本剤の生物活性は国際標準品と同等であると判断されている。なお、■1132試験のみ、本剤投与群として5µg/動物/日投与群に加えて10µg/動物/日投与群が設定された。試験の結果、本剤10µg/動物/日投与群の体重変動率は、国際標準品及び本剤5µg/動物/日投与群の約1.4倍であった。

■0150 試験及び 20■-3971 試験では、それぞれ 3 例(本剤群 2 例、溶媒群 1 例)及び 1 例(本剤群)の死亡が認められ、■0150 試験で活動性減少、衰弱、冷触感等が観察されたが、本剤群と溶媒群における発現頻度から、これら一般状態の発現と本剤投与の関係は明確ではないと考えられた。なお、20■-2841 試験及び ■1132 試験では死亡例はなく、投与薬剤に関連した所見は認められなかった。

2) ラット脛骨骨端軟骨径測定試験 (4.2.1.1-6)

下垂体摘出 SD 系雄性ラットに、5mg 製剤、凍結乾燥 5.8mg 製剤、国際標準品又はジェノトロピン[®]を、各群 8 例、0.02 IU 又は 0.16 IU/動物/日、10 日間連続皮下投与した後、欧州薬局方 1987 年版-A 法に従い脛骨骨端軟骨径を測定した。その結果、本剤の生物活性は国際標準品及びジェノトロピン[®]と同等であると判断されている。また、被験薬(5mg 製剤及びジェノトロピン[®])の目的物質関連物質及び目的物質由来不純物含量の多寡(RP-HPLC による定量値で約 ■~■%)²による生物活性への影響の検討も実施した。その結果、全ての被験薬は目的物質関連物質及び目的物質由来不純物含量の多寡にかかわらず、投与量と脛骨骨端軟骨径の間で同様の相関を示した(0.02 IU/動物/日 : 約 40units、0.16 IU/動物/日 : 約 60units)。

3) *In vitro* 細胞増殖測定試験 (3.2.S.3.1)

ソマトロピンの薬理作用を利用した *in vitro* 細胞増殖測定試験により、10mg 製剤、凍結乾燥 5.8mg 製剤及びジェノトロピン[®]の生物活性を比較した。その結果、国際標準品と比較した場合、全ての製剤の相対生物活性は 88~117%の範囲であった。

(2) 副次的薬理試験

本申請において、副次的薬理試験は実施されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請において、安全性薬理試験は実施されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請において、薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

<審査の概略>

(1) 本剤とジェノトロピン[®]の薬理作用について

機構は、ラット体重測定試験、ラット脛骨骨端軟骨径測定試験及び *in vitro* 細胞増殖測定

² 治験薬に含まれる不純物含量は不純物の合計値

試験の結果、本剤とジェノトロピン[®]は同等の薬理作用を有するものと判断した。

(2) 本剤の薬理作用と効能・効果について

機構は、本剤の臨床試験は「成長ホルモン分泌不全症」を対象に実施され、ターナー症候群に対する使用例は申請時点で資料として提出されていなかった 1 例のみであり、慢性腎不全患者では臨床試験が実施されていないにもかかわらず、「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）」についても、申請効能・効果を取得可能と判断した根拠を、本剤の薬理作用を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

GH は、局部組織の細胞膜受容体と直接結合、又は主に肝臓で合成されるインスリン様成長因子-1 (IGF-1) を介して骨や軟骨細胞等の局部組織に間接的に作用し、骨格の成長をもたらす。一般的に、血清 IGF-1 の 90%以上は血清インスリン様成長因子結合タンパク質-3 (IGFBP-3) と結合しており (*Horm Res* 42:140-144, 1994)、この結合により IGF-1 の半減期は延長される。

ターナー症候群の患者では、IGFBP-3 は分解されやすいことが知られており (*Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E308-E314, 2001)、IGFBP-3 が分解されることにより、結果的に遊離型 IGF-1 濃度が高くなる。遊離型 IGF-1 は分解されやすいため、血清 IGF-1 濃度は低下する (*Pediatr Nephrol* 14:562-566, 2000)。また、慢性腎不全に伴う低身長は、局部組織での GH の受容体密度の減少と関連があるとされている。肝臓での IGF-1 の合成の低下及び IGFBP-3 の腎クリアランスの低下に伴い血清 IGFBP-3 濃度が増加することにより、IGF-1 活性が低下すると考えられている (*Pediatr Nephrol* 23:41-48, 2008)。

したがって、ソマトロピン製剤を投与することにより、血清ソマトロピン濃度を増加させ IGF-1 の合成を誘発することで遊離型 IGF-1 濃度を高める。遊離型 IGF-1 を増加させ、血清 IGFBP-3 との結合を高めることにより IGF-1 の局部組織における受容体との結合を促進し、IGF-1 活性を高めることができると考えられる。その結果、骨や軟骨細胞等の局部組織での分化増殖が促進され、身長が改善が期待できると考えられる。

以上より、本剤の投与により、ターナー症候群及び慢性腎不全における低身長に対しても身長の改善が期待される。

機構は、以下のように考える。

下垂体性小人症は GH 分泌不全により成長障害をきたす疾患であるが、ソマトロピン製剤を投与することにより、肝臓及び局部組織で IGF-1 の合成を誘発させ、血清 IGF-1 濃度を上昇させる。その結果、骨や軟骨細胞等の局部組織での分化増殖が促進され、身長の改善が期待できることが知られている。ターナー症候群や慢性腎不全における低身長の発症メカニズムは、成長ホルモン分泌不全症による低身長の発症メカニズムとは異なるものの、本剤による治療コンセプトは、いずれにおいても、血清ソマトロピン濃度を上昇させ、IGF-1 の合成を誘発することであることから、本剤においても先行バイオ医薬品であるジェノトロピン[®]と同様に、「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」のみならず「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）」に対する有効性も期待できるものと考えられる。

(3) 不純物高含有製剤の生物活性測定方法の設定根拠

機構は、本剤に含まれる目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の多量による生物活性への影響（以下、目的物質由来不純物等が生物活性に及ぼす影響）を、3 種類の薬理試験法（ラット体重測定試験法、ラット脛骨骨端軟骨径測定試験法及び *in vitro* 細胞増殖試験法）のうちラット脛骨骨端軟骨径測定試験法を用いて評価した理由を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

II.2. (2) 2) 項に記載したとおり、ソマトロピンの目的物質関連物質（脱アミド体、酸

化体、スクシンイミド体及び IsoAsp (130) 体) の物理的・化学的性質及び生物学的性質は明らかにされており、いずれも生物活性を有する。また、これらの目的物質由来不純物等は、ジェノトロピン[®]でも同程度含まれていることが確認されている(II.2.(5)3)項を参照)。

国際標準品の生物活性をこれら 3 種類の試験法で測定したところ、同様の結果が得られたことが報告されている(*Biologicals* 29:97-106, 2001)。また、これらの試験法は、脱アミド体及びスルホキシド誘導体を含む劣化したソマトロピンの生物活性の判定にも使用されており、全ての試験法で同様の結果が得られている(*Appl Biochem* 10:326-337, 1988、*Biologicals* 24:25-39, 1996、*Pharmacopeial Forum* 25:8313, 1999)。したがって、これら 3 種類の試験法のうちいずれかを用いて、本剤中に含まれる目的物質由来不純物等が生物活性に及ぼす影響を評価することは適切であると考えた。

一方、本剤とジェノトロピン[®]の目的物質由来不純物等の生物活性への影響の検討を実施した 20 年時点では、Sandoz 社内において、ラット体重測定試験法及びラット脛骨骨端軟骨径測定試験法は既に確立されていたものの、*in vitro* 細胞増殖測定試験法は、20 年以前には生物活性の試験として確立されていなかった。また、ラット体重測定試験法の室内及び室間変動は、他の 2 つの試験法よりも一般的に大きいという報告がある(*Appl Biochem* 10:326-337, 1988、*Biologicals* 29:97-106, 2001) ことから、本剤とジェノトロピン[®]の目的物質由来不純物等の生物活性への影響の検討には、ラット脛骨骨端軟骨径測定法を用いた。

機構は、本剤の生物活性評価にラット脛骨骨端軟骨径測定試験法を用いたことについて、試験方法のバリデーション結果も踏まえ、適切であると判断した。また、この結果を踏まえ、脱アミド体、酸化体、スクシンイミド体及び IsoAsp (130) 体を目的物質関連物質とすることも問題ないと判断した。

(ii) 薬物動態試験に関する資料

本申請において、薬物動態に関する非臨床試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験 1 試験及び局所刺激性試験 2 試験が評価資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の急性毒性は、ラット反復投与毒性試験の中で検討された。凍結乾燥 5.8mg 旧製剤の 8mg/kg 投与群の投与 1 日目に、死亡及び一般状態の変化は認められず、概略の致死量は 8mg/kg 以上とされている。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

ラット(雌雄各 10 例/群)を対象に、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤を、2 又は 8mg/kg/日、14 日間皮下投与する反復投与毒性試験が実施された。ジェノトロピン[®]と同様に、全ての投与群の雌で体重の増加、8mg/kg/日投与群で摂餌量の増加がみられた。血液生化学的検査では、全ての投与群の雌でトリグリセリドの減少及び ALP の増加が認められた。また、2 及び 8mg/kg/日投与群で脾重量、8mg/kg/日投与群で肝重量及び胸腺重量の増加が雌にみられたが、病理組織学的検査において異常は認められていない。雌に認められた本剤投与に起因する所見は、雄には認められておらず、ソマトロピンの薬理学的作用によるものと考えられている。なお、本剤の薬理作用による変化は毒性と判断せず、無毒性量は雌雄ともに 8mg/kg/

日とされている。

(3) 遺伝毒性試験

本申請において、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

本申請において、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本申請において、生殖発生毒性試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける7日間局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

ウサギ(雄8例/群)に、5mg製剤及び凍結乾燥5.8mg製剤を、5mg/動物/日、7日間静脈内、筋肉内及び皮下投与する局所刺激性試験が実施された。溶媒投与群と比較したところ、製剤投与群に特異的な局所変化は認められず、本剤に特異的な局所刺激性はないとされている。

2) ウサギにおける劣化品の単回投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-2)

10mg製剤(目的物質関連物質及び目的物質由来不純物を高レベル及び低レベル含む製剤)、凍結乾燥5.8mg製剤及びジェノトロピン[®]を、ウサギ(雄6例/群)の静脈内、動脈内及び皮下に5mg/動物(臨床用量の40~44倍)、又は筋肉内及び血管周囲に2.5mg/動物(臨床用量の20~22倍)、単回投与する局所刺激性試験が実施された。生理食塩水投与群と比較したところ、製剤投与群に特異的な局所変化は認められず、本剤に含まれる不純物の多寡は局所刺激性に影響しないとされている。

<審査の概略>

(1) 反復毒性試験の試験デザインについて

機構は、ラット反復投与毒性試験の試験計画について、i) 適切な動物種としてラット1種を選択した理由、ii) 最高投与量の妥当性、iii) 投与期間を14日間とした理由を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

- i) ソマトロピンはげっ歯類に対して薬理作用を示し、ジェノトロピン[®]を含むソマトロピン製剤の反復投与毒性試験ではラットが用いられていること、ソマトロピン製剤の生物学的な特性は、臨床での豊富な使用実績により十分に解明されていることから、本剤の反復投与毒性試験に適切な動物種としてラット1種を選択した。
- ii) 投与1日目における8mg/kg投与群のAUCと臨床用量でのAUCを比較したところ、8mg/kgは臨床用量の4~5倍量に相当することから、反復投与毒性試験における最高投与量は適切と考えた。
- iii) 目的物質であるソマトロピンの毒性は、ヒトで既に十分評価されているものと考えられるが、不純物の毒性については評価する必要があると判断し、14日間の反復投与毒性試験を実施した。反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクス試験成績では、投与14日目におけるAUCが投与1日目と比較して極端な低値を示したことから、14日間の投与期間中に本剤に対する中和抗体が産生したと考え、14日間を超

える反復投与毒性試験を追加実施しても適切な毒性評価ができないと考えた。
機構は、i)、ii)の回答を了承した。

しかし、iii)については、本剤は長期投与されること、ジェノトロピン®では1ヶ月筋肉内投与する反復投与毒性試験の投与期間終了時に本剤で認められていない所見が発現していること、及び本剤8mg/kg/日投与群の投与14日目のAUCは、投与1日目より低値を示しているものの依然臨床用量でのAUCを上回っていることから、本剤の生物活性は免疫応答により十分に中和されているとは言えず、投与14日目以降に本剤の毒性が発現する可能性が否定できないことから、反復投与毒性試験の投与期間を14日間としたことは適切でないと考える。しかし、「不純物の安全性担保について」の項に記載したとおり、本剤の反復投与毒性試験ではジェノトロピン®と異なる新たな毒性所見は認められず、品質試験、局所刺激性試験及び臨床試験成績も踏まえ、ヒトへの臨床適用に重大な懸念を提起するものではないと考える。

(2) 不純物の安全性担保について

機構は、実施された反復投与毒性試験から、不純物の安全性がどの程度担保されているか説明を求めた。

申請者は、本剤の反復投与毒性試験では、規格限度値に基づき算出した最大臨床投与可能量よりも十分高レベルの目的物質関連物質及び目的物質由来不純物(RP-HPLCによる定量値で約48倍、SECによる定量値で約93倍)が投与され、ソマトロピンの薬理作用以外の所見を認めなかったことから、本剤の安全性は十分担保されていると考えると回答した。

機構はこの回答を踏まえ、本剤とジェノトロピン®の毒性プロファイルと同様と判断した根拠について、目的物質と不純物(目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物)に分けて説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。

ラット14日間反復投与毒性試験では、血液生化学的検査値の変動、体重及び摂餌量の増加、並びに臓器(肝臓、脾臓及び胸腺)重量の増加を認めたと、これらの所見はいずれもソマトロピンの薬理作用によるものと考えた。また、本剤に特有の局所刺激性が認められなかったことも併せて、本剤の目的物質及び不純物に起因する新たな毒性が生じる可能性はないと考えた。しかし、ジェノトロピン®の反復投与毒性試験と投与経路及び投与期間が異なることから、本剤の安全性プロファイルがジェノトロピン®と同様といえるか、品質試験及び臨床試験成績を踏まえて総合的に検討した。

- ・ 品質試験では、ジェノトロピン®と比較して、目的物質の物理的・化学的性質及び生物学的性質に顕著な差異がみられず、新たな目的物質由来不純物も確認されていない。また、製造工程由来不純物は工程内管理試験により十分管理されている。
- ・ 臨床試験では、ジェノトロピン®を対照薬とした第Ⅲ相試験(EP2K-■-PhIII/EP2K-■-Ph IIIFo試験)において、本剤(凍結乾燥5.8mg旧製剤)に特異的な有害事象が認められないこと、及び海外における製造販売後調査においても、本剤に特異的な有害事象の報告がないことから、本剤の臨床における安全性に大きな問題はない。

以上をもって、本剤とジェノトロピン®の毒性プロファイルは同様であると考えた。

機構は、本剤とジェノトロピン®では反復投与毒性試験の投与経路及び投与期間が異なることから、毒性プロファイルを直接比較することは不適切であると考えた。しかし、本剤の目的物質であるソマトロピンの薬理作用に起因する毒性は、先端巨大症に関する多くの研究成果、ソマトロピン製剤の豊富な使用実績等から、十分解明されているものと考えられる。一方、本剤に含まれる不純物の安全性は、毒性試験において十分に検証されたとは

言い難いが、臨床用量より十分高い用量で実施された毒性試験において、ジェノトロピン[®]と異なる新たな毒性所見は確認されていないことから、本剤の安全性に重大な懸念はないと考える。しかし、本剤の長期投与による毒性評価が十分でないことから、本剤の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

4. 臨床試験に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法に関する資料

<提出された資料の概略>

国内第 I 相試験 1 試験 (5.3.1.2-3 : EP00-106 試験) 及び海外第 I 相試験 2 試験 (5.3.1.2-1 : EP00-104 試験及び 5.3.1.2-2 : EP00-105 試験) における、血清ソマトロピン濃度、血清 IGF-1 濃度及び血清 IGFBP-3 濃度の測定は、いずれも化学発光免疫測定法 (CLIA 法) を用いて行われ、定量限界はそれぞれ 0.20ng/mL、25ng/mL 及び 0.5µg/mL であった。また、血清遊離脂肪酸 (NEFA) 濃度の測定は、比色法を用いて行われ、定量限界は 0.10mmol/L であった。

海外第 I 相試験 1 試験 (5.3.4.1-3 : EP2K-■■■-PhI^{AQ} 試験) において、血清ソマトロピン濃度、血清 IGF-1 濃度、血清 IGFBP-3 濃度及び血清 NEFA 濃度の測定は、それぞれ CLIA 法 (定量限界 : 0.20ng/mL)、免疫放射線測定法 (IRMA 法、定量限界 : 30ng/mL)、特異的ラジオイムノアッセイ法 (RIA 法、定量限界 : 0.0625µg/mL) 及び比色法 (定量限界 : 0.10mmol/L) を用いて行われた。

(ii) 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、国内第 I 相試験 1 試験 (5.3.1.2-3 : EP00-106 試験) が評価資料として、海外第 I 相試験 5 試験 (5.3.4.1-1 : EP2K-■■■-PhISUSA 試験、5.3.4.1-2 : EP2K-■■■-PhIUSA 試験、5.3.4.1-3 : EP2K-■■■-PhI^{AQ} 試験、5.3.1.2-1 : EP00-104 試験及び 5.3.1.2-2 : EP00-105 試験) が参考資料として提出された。これらの参考資料のうち、本剤 (5mg 製剤及び 10mg 製剤) と先行バイオ医薬品であるジェノトロピン[®]の比較がなされたのは EP00-104 試験及び EP00-105 試験であり、EP2K-■■■-PhI^{AQ} 試験では 5mg 製剤と凍結乾燥 5.8mg 旧製剤の薬物動態の同等性が検討されている。なお、EP2K-■■■-PhISUSA 試験では凍結乾燥 5.8mg 旧製剤の忍容性、EP2K-■■■-PhIUSA 試験では凍結乾燥 5.8mg 旧製剤とジェノトロピン[®]の薬物動態の同等性が検討されているが、これらの試験については本審査報告では記載を省略した。

薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。なお、II.4 項に記載する製剤の概要は、表 4-1 のとおりである。

表 4-1 臨床試験に用いられた製剤の概要

製 剤	製 剤 の 概 要
5mg 製剤 本邦における申請製剤	1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5mg 含有する反復投与用の注射液。9mg/mL のベンジルアルコール等を含有するリン酸水素ナトリウム系緩衝液 1.5mL に溶解している（3.3mg/mL）。5±3℃の保管で 24 ヶ月安定。
10mg 製剤 本邦における申請製剤	1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 10mg 含有する反復投与用の注射液。3mg/mL のフェノール等を含有するリン酸水素ナトリウム系緩衝液 1.5mL に溶解している（6.7mg/mL）。5±3℃の保管で 18 ヶ月安定。
凍結乾燥 1.5mg 製剤 本邦では申請せず	1 バイアル中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 1.5mg 含有する単回投与用の凍結乾燥製剤。1.13mL の溶解液（注射用水）にて溶解した時 1.3mg/mL となる。
凍結乾燥 5.8mg 製剤* 本邦では申請せず	1 バイアル中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5.8mg 含有する反復投与用の凍結乾燥製剤。1.14mL の溶解液（15mg/mL ベンジルアルコール含有注射用水）にて溶解した時 5mg/mL となる。

*：旧製法原薬を用いて製造された製剤（HCP 含量>1,000ppm）を、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤とする。詳細は II.2. (1) 5) 項を参照のこと。

(1) 日本人健康成人男子を対象とした、5mg 製剤、10mg 製剤及びジェノトロピン®5.3mg の無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験（試験番号 EP00-106、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料）

日本人健康成人男性 54 例を対象に、5mg 製剤、10mg 製剤及びジェノトロピン®5.3mg を下腹部に各 0.07mg/kg 単回皮下投与した時の薬物動態、薬力学、安全性及び局所忍容性の同等性を評価することを目的とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。なお、各群の症例数とスケジュールは表 4-2 のとおりである。

表 4-2 EP00-106 試験における各投与群での使用製剤

群	被験者数	第 I 期	休薬期間	第 II 期	休薬期間	第 III 期
1	9 例	5mg 製剤	7 日間 以上	10mg 製剤	7 日間 以上	ジェノトロピン®5.3mg
2	9 例	5mg 製剤		ジェノトロピン®5.3mg		10mg 製剤
3	9 例	10mg 製剤		5mg 製剤		ジェノトロピン®5.3mg
4	9 例	10mg 製剤		ジェノトロピン®5.3mg		5mg 製剤
5	9 例	ジェノトロピン®5.3mg		5mg 製剤		10mg 製剤
6	9 例	ジェノトロピン®5.3mg		10mg 製剤		5mg 製剤

治験薬を投与された 54 例のうち採血時間を逸脱した 1 例を除く 53 例が、薬物動態及び薬力学の解析対象とされた。53 例における治験薬投与後の血清ソマトロピン濃度の推移は図 4-1 のとおりであり、薬物動態パラメータは表 4-3 のとおりであった。

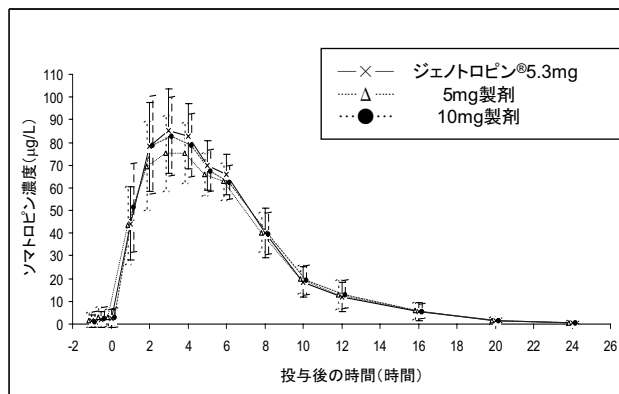


図 4-1 薬剤皮下投与後の血清ソマトロピン濃度の経時的推移（平均値±標準偏差）

表 4-3 各製剤の薬物動態パラメータの概要

	5mg 製剤	10mg 製剤	ジェノトロピン®5.3mg
AUC _{last} [h・µg/L]	614 ± 61	641 ± 54	642 ± 58
AUC _{0→∞} [h・µg/L]	616 ± 63	643 ± 54	644 ± 58
C _{max} [µg/L]	78 ± 16	85 ± 19	88 ± 18
t _{max} [h]	3.0 (2.0-6.0) *	3.0 (1.0-6.0) *	3.0 (2.0-8.0) *
t _{1/2} [h]	2.2 ± 0.5	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.4
k _{el} [1/h]	0.34 ± 0.07	0.33 ± 0.06	0.32 ± 0.06
CL/F [L/h]	7.1 ± 0.6	7.0 ± 0.6	6.9 ± 0.6
CL/F [(L/h) /kg]	0.12 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01
V _d [L]	22 ± 5	22 ± 5	22 ± 5
V _d [L/kg]	0.37 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.37 ± 0.07

* : 中央値 (最小値 - 最大値)

AUC_{last} : 0 から最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞} : 0 から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積、C_{max} : 最高血清中濃度、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、k_{el} : 消失速度定数、CL/F : みかけのクリアランス、V_d : 分布容積

各製剤間の AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は表 4-4 のとおりであり、これらは予め規定した薬物動態パラメータの同等性の許容域 (0.80~1.25) の範囲内であった。

表 4-4 各製剤間の薬物動態パラメータの同等性の解析結果

	5mg 製剤	10mg 製剤	ジェノトロピン®5.3mg
AUC _{last}	X	X	
	0.956 [0.939, 0.972]		
C _{max}	0.921 [0.885, 0.959]		
AUC _{last}	X		X
	0.955 [0.938, 0.971]		
C _{max}	0.889 [0.854, 0.925]		
AUC _{last}		X	X
	0.999 [0.982, 1.016]		
C _{max}	0.965 [0.927, 1.005]		

最小二乗平均の比 [90%信頼区間]

X は比較対象の製剤を示す。

また、各製剤投与後の IGF-1、IGFBP-3 及び NEFA の平均血清中濃度推移はそれぞれ図 4-2 のとおりであり、主要な薬力学パラメータの概要は表 4-5 のとおりであった。

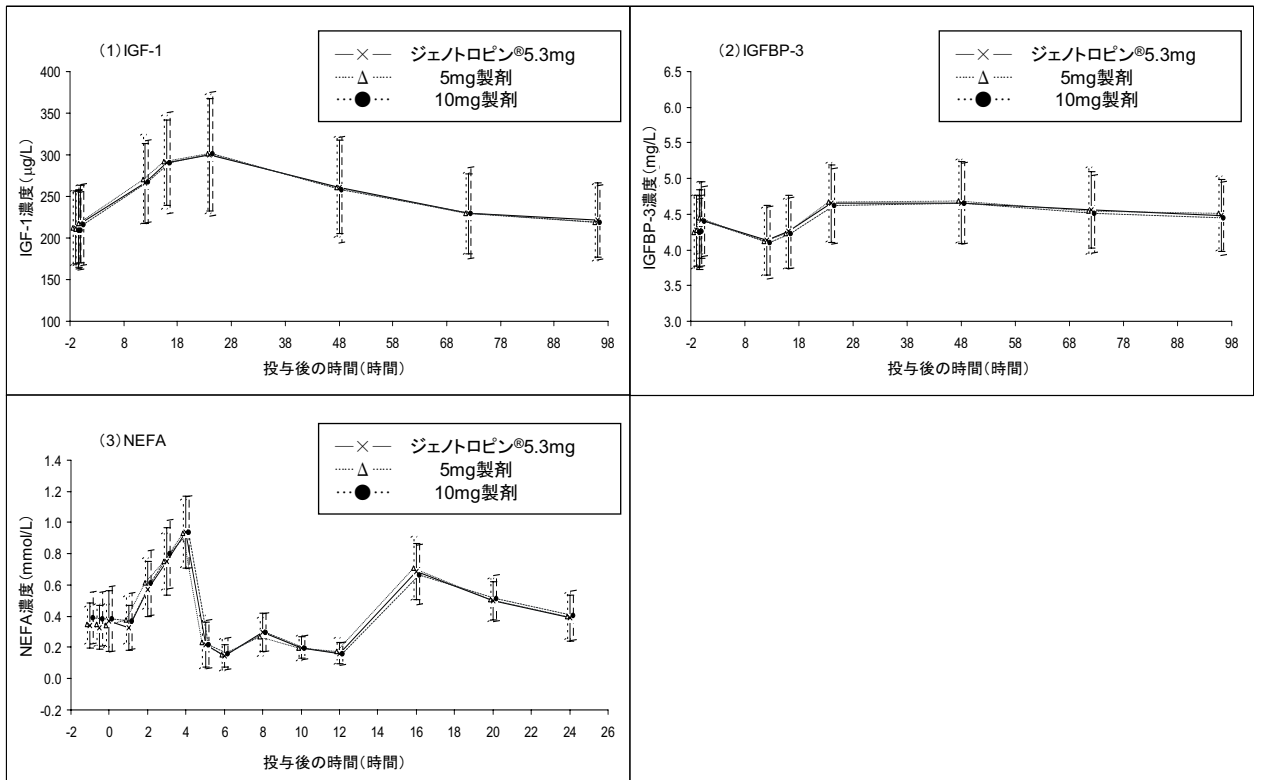


図 4-2 各製剤の皮下投与後の (1) IGF-1、(2) IGFBP-3 及び (3) NEFA の平均血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 4-5 各製剤の薬力学パラメータの概要

		5mg 製剤	10mg 製剤	ジェノトロピン®5.3mg
IGF-1	AUEC _{last} [h· $\mu\text{g/L}$]	24,449 ± 5,118	24,366 ± 5,436	24,407 ± 4,892
	E _{max} [$\mu\text{g/L}$]	307 ± 70	306 ± 73	304 ± 66
	t _{max,E} [h]	24 (12-24) *	24 (12-24) *	24 (12-24) *
IGFBP-3	AUEC _{last} [h· mg/L]	436 ± 47	432 ± 46	435 ± 48
	E _{max} [mg/L]	4.9 ± 0.6	4.9 ± 0.6	4.9 ± 0.6
	t _{max,E} [h]	48 (0-96) *	48 (0-96) *	48 (0-96) *
NEFA	AUEC _{last} [h· mmol/L]	10.4 ± 2.1	10.4 ± 2.2	10.2 ± 1.9
	E _{max} [mmol/L]	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2
	t _{max,E} [h]	4 (3-16) *	4 (3-16) *	4 (3-24) *

*: 中央値 (最小値 - 最大値)

AUEC_{last}: 0 から最終測定時点までの効果-時間曲線下面積、E_{max}: 最大効果、t_{max,E}: 最大効果到達時間

これらの薬力学パラメータについて、各製剤間の AUEC_{last}、E_{max} 及び t_{max,E} の最小二乗平均の比の 90%信頼区間は、いずれも類似していた。

(2) 海外第 I 相単回投与試験 (試験番号 EP00-104、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 ~20 年 月、参考資料)

外国人健康成人 36 例 (男性 30 例及び女性 6 例) を対象に、5mg 製剤、凍結乾燥 5.8mg 製剤及びジェノトロピン®を各 5mg 単回皮下投与した時の薬物動態、薬力学、安全性及び局所忍容性の同等性を評価することを目的とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。5mg 製剤、凍結乾燥 5.8mg 製剤又はジェノトロピン®が、1 期 7 日間として単回皮下投与された。なお、本試験では内因性 GH 分泌を抑制するため、オクトレオチド

(0.04mg/時間) が 25 時間持続静脈内投与された。

36 例のうち第 2 期に来院しなかった 1 例を除く 35 例 (男性 29 例及び女性 6 例) が薬物動態の解析対象とされた。35 例における 5mg 製剤及びジェノトロピン[®]投与後の血清ソマトロピン濃度の AUC_{last} はそれぞれ $542 \pm 141h \cdot \mu g/L$ 及び $588 \pm 133h \cdot \mu g/L$ であり、各製剤間の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は 5mg 製剤/ジェノトロピン[®]で 0.909 [0.868, 0.953] であった。また、5mg 製剤及びジェノトロピン[®]投与後の C_{max} はそれぞれ $72 \pm 28\mu g/L$ 及び $78 \pm 27 \mu g/L$ であり、各製剤間の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は 5mg 製剤/ジェノトロピン[®]で 0.896 [0.827, 0.971] であった。これらは予め規定した薬物動態パラメータの同等性の許容域 (0.80-1.25) の範囲内であった。

(3) 海外第 I 相単回投与試験 (試験番号 EP00-105、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 ~20 年 月、参考資料)

外国人健康成人 36 例 (男性 30 例及び女性 6 例) を対象に、10mg 製剤、凍結乾燥 5.8mg 製剤及びジェノトロピン[®]を各 5mg 単回皮下投与した時の薬物動態、薬力学、安全性及び局所忍容性の同等性を評価することを目的とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。10mg 製剤、凍結乾燥 5.8mg 製剤又はジェノトロピン[®]が、1 期 7 日間として単回皮下投与された。なお、本試験では内因性 GH 分泌を抑制するため、オクトレオチド (0.04mg/時間) が 25 時間持続静脈内投与された。

36 例のうち試験中止 2 例及び治験実施計画書違反とされた 2 例を除く 32 例 (男性 26 例及び女性 6 例) が薬物動態の解析対象とされた。10mg 製剤及びジェノトロピン[®]投与後の血清ソマトロピン濃度の AUC_{last} はそれぞれ $558 \pm 115h \cdot \mu g/L$ 及び $537 \pm 110h \cdot \mu g/L$ であり、各製剤間の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は 10mg 製剤/ジェノトロピン[®]で 1.038 [1.004, 1.073] であった。また、10mg 製剤及びジェノトロピン[®]投与後の C_{max} はそれぞれ $74 \pm 22\mu g/L$ 及び $73 \pm 20\mu g/L$ であり、各製剤間の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は 10mg 製剤/ジェノトロピン[®]で 1.008 [0.958, 1.061] であった。これらは予め規定した薬物動態パラメータの同等性の許容域 (0.80-1.25) の範囲内であった。

(4) 海外第 I 相単回投与試験 (試験番号 EP2K-[■]-PhI^{AQ}、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 ~20 年 月)

外国人健康成人 24 例 (男性 12 例及び女性 12 例) を対象に、5mg 製剤及び凍結乾燥 5.8mg 旧製剤を各 5mg 単回皮下投与した時の薬物動態、薬力学及び安全性の同等性を評価することを目的とした無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。5mg 製剤又は凍結乾燥 5.8mg 旧製剤が、1 期 7 日間以上として単回皮下投与された。なお、本試験では内因性 GH 分泌を抑制するため、オクトレオチド (0.04mg/時間) が 25 時間持続静脈内投与された。

治験薬投与を受けた全例が薬物動態の解析対象とされた。5mg 製剤及び凍結乾燥 5.8mg 旧製剤投与後の AUC_{inf} はそれぞれ $426 \pm 45h \cdot \mu g/L$ 及び $456 \pm 44h \cdot \mu g/L$ であり、各製剤間の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は 5mg 製剤/凍結乾燥 5.8mg 旧製剤で 0.933 [0.901, 0.966] であった。また、5mg 製剤及び凍結乾燥 5.8mg 旧製剤投与後の C_{max} はそれぞれ $51.7 \pm 9.9\mu g/L$ 及び $54.6 \pm 12.9\mu g/L$ であり、各製剤間の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は 5mg 製剤/凍結乾燥 5.8mg 旧製剤で 0.948 [0.903, 0.994] であった。これらは予め規定した薬物動態パラメータの同等性の許容域 (0.80-1.25) の範囲内であった。

(5) 特殊な患者集団における検討

1) 小児患者

本申請において、小児を対象とした試験は実施されていない。

2) 高齢者

本申請において、高齢者を対象とした試験は実施されていない。

3) 腎機能不全及び肝障害

本申請において、腎機能不全又は肝障害患者を対象とした試験は実施されていない。

(6) 薬物相互作用に関する検討

本申請において、薬物相互作用に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、EP00-106 試験における薬物動態パラメータの同等性の許容域の設定根拠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。

一般に 2 製剤間におけるバイオアベイラビリティの 20% の差の臨床的意義はないとされていること、日本³、米国⁴及び欧州⁵より発出された生物学的同等性試験に係るガイドライン等において 0.80~1.25 が生物学的同等性の基準として記載されていること、及びソマトロピン製剤は狭い治療域の薬物ではなく、特に許容域を狭める必要はないと考えたことから、ジェノトロピン®と同等/同質であるものとして開発した本剤においても、0.80~1.25 を薬物動態パラメータの同等性の許容域として設定することは妥当であると判断した。

機構は、申請者の説明を受け入れ可能と判断し、AUC_{last} 及び C_{max} が、予め規定した薬物動態パラメータの同等性の許容域の範囲内であることから、本剤はジェノトロピン®と同等の有効性が期待できるものと判断した。なお、薬力学パラメータ (IGF-1、IGFBP-3 及び NEFA) が同様の推移を示したことも、この判断を支持するものとする。

(iii) 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、有効性及び安全性に関する試験として、国内第 I 相試験 1 試験が評価資料として、海外試験 10 試験が参考資料として提出された。

各臨床試験の概略を表 4-6 に示す。

³ 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号別紙 1)

⁴ U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. January 2001.

⁵ Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 26 July 2001.

表 4-6 各臨床試験の概略

地域	試験名	相	資料区分	対象疾患	症例数
国内	EP00-106	I	評価	健康成人	54
海外	EP00-104	I	参考	健康成人	36
	EP00-105	I		健康成人	36
	EP2K- -PhISUSA	I		健康成人	12
	EP2K- -PhIUSA	I		健康成人	25
	EP2K- -PhI ^{AQ}	I		健康成人	24
	EP2K- -PhIII/EP2K- -PhIIIFo	III		成長障害のある成長ホルモン分泌不全症 (GHD) 小児患者	89
	EP2K- -PhIII ^{AQ} (Part A)	III		成長障害のある GHD 小児患者	86
	EP2K- -PhIII ^{AQ} (Part B)	III		成長障害のある GHD 小児患者	86
	EP2K- -PhIIIb-E	III		未治療の GHD 小児患者及びターナー症候群*	50
	EP2K- -PhIII-Lyo	III		未治療の GHD 小児患者	51

*:ターナー症候群の症例が登録されなかったため、20年月日にターナー症候群は別試験で実施されることと改訂された。

<評価資料>

- (1) 日本人健康成人男子を対象とした、5mg 製剤、10mg 製剤及びジェノトロピン[®]5.3mg の無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験 (試験番号 EP00-106、公表論文なし、実施期間: 20年月~20年月)

日本人健康成人男子を対象 (目標症例数: 各群 9 例、計 54 例) に、5mg 製剤、10mg 製剤及びジェノトロピン[®]5.3mg を下腹部に各 0.07mg/kg 単回皮下投与した時の薬物動態、薬力学、安全性及び局所忍容性の同等性を評価することを目的とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

登録された 132 例のうち 54 例が無作為に 6 群に割り付けられ (表 4-2 参照)、治験薬が投与された 54 例が安全性及び局所忍容性の解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、10mg 製剤投与時には認められず、5mg 製剤投与時には 2/54 例 (3.7%) に 3 件 (悪心、嘔吐及び異常感各 1 件)、ジェノトロピン[®]5.3mg 投与時には 3/54 例 (5.6%) に 7 件 (白血球増多 3 件、好中球増多及びリンパ球減少各 2 件) 認められた。いずれの有害事象も、治験薬との因果関係は否定されなかった。

臨床検査値の異常変動⁶は、3 例に 7 件 (白血球増多 3 件、好中球増多及びリンパ球減少各 2 件) 報告されたが、いずれもジェノトロピン[®] 5.3mg 投与後であり、経過観察のみにて自然消失した。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

本試験では、局所忍容性の評価として、評価者が注射部位を注射部位反応 (ISR: an Injection Site Reaction) スコア⁷(表 4-7)により、また被験者が注射部位疼痛の印象を VAS (Visual Analog Scale) [100mm] により評価することとされ、結果は表 4-8 のとおりであった。

表 4-7 ISR スコアと判定基準

スコア	スコアの程度の説明	判定基準
0	なし	—
1	軽度	容易に耐え得る紅斑、軽度の挫傷又は軽度の痛み
2	中等度	腫脹を伴う中等度の紅斑、中等度の挫傷又は中等度の痛み
3	重度	ほとんど耐え難い症状又は臨床的に明らかな皮膚の壊死で次のような特徴をもつ; 滲出、浸潤、皮膚剥離 (落屑)、潰瘍又は癬痕形成

⁶臨床検査値の変動の有無は、治験責任医師の判断に基づいて判定された。

⁷当該スコアのバリデーションは実施されていない。

表 4-8 局所忍容性の評価

		5mg 製剤群 (N=54)	10mg 製剤群 (N=54)	ジェノトロピン® 5.3mg 群 (N=54)
ISR スコア*	0 (なし)	43 (79.6%)	45 (83.3%)	41 (75.9%)
	1 (軽度)	11 (20.4%)	9 (16.7%)	13 (24.1%)
	2 (中等度)	0	0	0
	3 (重度)	0	0	0
投与直後の注射部位疼痛 VAS (平均値±標準偏差)		11.0±15.8	13.8±17.9	10.8±14.3

*: 症例数 (%)

なお、薬物動態の結果については、II.4. (ii) (1) 項を参照のこと。

<参考資料>

(1) 海外第 I 相単回投与試験 (試験番号 EP00-104、公表論文なし、実施期間: 20 年 月~20 年 月)

外国人健康成人を対象 (目標症例数: 各群 6 例、計 36 例) に、5mg 製剤、凍結乾燥 5.8mg 製剤及びジェノトロピン®を各 5mg 単回皮下投与した時の薬物動態、薬力学、安全性及び局所忍容性の同等性を評価することを目的とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が、海外 1 施設で実施された。なお、本試験では内因性 GH 分泌を抑制するため、オクトレオチド (0.04mg/L/時間) が 25 時間持続静脈内投与された。

73 例がスクリーニングされ、36 例 (男性 30 例及び女性 6 例) が無作為に 6 群に割り付けられ、治験薬が投与された 36 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、5mg 製剤群 30/35 例 (85.7%)、凍結乾燥 5.8mg 製剤群 29/36 例 (80.6%) 及びジェノトロピン®群 30/35 例 (85.7%) に認められた。いずれかの投与群において 5%以上の症例に発現した有害事象は表 4-9 のとおりであった。

表 4-9 いずれかの投与群で 5%以上の症例に発現した有害事象

有害事象名	5mg 製剤群 (N=35)	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=36)	ジェノトロピン®群 (N=35)
腹痛	20 (57.1%)	21 (58.3%)	20 (57.1%)
頭痛	9 (25.7%)	14 (38.9%)	11 (31.4%)
下痢	7 (20.0%)	5 (13.9%)	7 (20.0%)
鼓腸	4 (11.4%)	7 (19.4%)	4 (11.4%)
悪心	3 (8.6%)	4 (11.1%)	4 (11.4%)
低血圧	1 (2.9%)	5 (13.9%)	—
腹部膨満	1 (2.9%)	2 (5.6%)	2 (5.7%)
嘔吐	1 (2.9%)	1 (2.8%)	5 (14.3%)
無力症	1 (2.9%)	—	2 (5.7%)

症例数 (%)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5mg 製剤群 27/35 例 (77.1%) に 50 件、凍結乾燥 5.8mg 製剤群 28/36 例 (77.8%) に 59 件、ジェノトロピン®群 27/35 例 (77.1%) に 49 件認められ、いずれかの群で複数例に認められた因果関係が否定できない有害事象は、腹部膨満 (5mg 製剤群 1 例、凍結乾燥 5.8mg 製剤群 2 例、ジェノトロピン®群 1 例、以下同順)、腹痛 (18 例、19 例、15 例)、下痢 (7 例、5 例、6 例)、鼓腸 (4 例、7 例、4 例)、悪心 (3 例、2 例、4 例)、嘔吐 (1 例、1 例、4 例)、無力症 (1 例、0 例、2 例)、頭痛 (8 例、10 例、7 例) 及び低血圧 (1 例、4 例、0 例) であった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

局所忍容性の結果は表 4-10 及び表 4-11 のとおりであった。

表 4-10 局所忍容性の評価（投与直後）

		5mg 製剤群 (N=35)	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=36)	ジェノトロピン®群 (N=35)
ISR スコア*	0 (なし)	25 (71.4%)	28 (77.8%)	26 (74.3%)
	1 (軽度)	10 (28.6%)	8 (22.2%)	9 (25.7%)
	2 (中等度)	0	0	0
	3 (重度)	0	0	0
注射部位疼痛 VAS (平均値±標準偏差)		9.49±9.25	6.75±5.59	17.29±14.72

* : 症例数 (%)

表 4-11 局所忍容性の評価（投与 2 時間後）

		5mg 製剤群 (N=35)	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=36)	ジェノトロピン®群 (N=35)
ISR スコア*	0 (なし)	27 (77.1%)	31 (86.1%)	28 (80.0%)
	1 (軽度)	8 (22.9%)	5 (13.9%)	7 (20.0%)
	2 (中等度)	0	0	0
	3 (重度)	0	0	0
注射部位疼痛 VAS (平均値±標準偏差)		0.54±0.56	0.86±0.76	0.63±0.65

* : 症例数 (%)

なお、薬物動態の結果については、II.4. (ii) (2) 項を参照のこと。

(2) 海外第 I 相単回投与試験（試験番号 EP00-105、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月）

外国人健康成人を対象（目標症例数：各群 6 例、計 36 例）に、10mg 製剤、凍結乾燥 5.8mg 製剤及びジェノトロピン®を各 5mg 単回皮下投与した時の薬物動態、薬力学、安全性及び局所忍容性の同等性を評価することを目的とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験が、海外 1 施設で実施された。なお、本試験では内因性 GH 分泌を抑制するため、オクトレオチド (0.04mg/時間) が 25 時間持続静脈内投与された。

45 例がスクリーニングされ、36 例（男性 30 例及び女性 6 例）が無作為に 6 群に割り付けられ、治験薬が投与された 36 例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、10mg 製剤群 22/35 例 (62.9%)、凍結乾燥 5.8mg 製剤群 16/35 例 (45.7%) 及びジェノトロピン®群 24/36 例 (66.7%) に認められた。いずれかの投与群において 5%以上の症例に発現した有害事象は表 4-12 のとおりであった。

表 4-12 いずれかの投与群で 5%以上の症例に発現した有害事象

有害事象名	10mg 製剤群 (N=35)	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=35)	ジェノトロピン®群 (N=36)
腹痛	8 (22.9%)	7 (20.0%)	5 (13.9%)
頭痛	6 (17.1%)	5 (14.3%)	11 (30.6%)
下痢	4 (11.4%)	3 (8.6%)	4 (11.1%)
浮動性めまい	4 (11.4%)	3 (8.6%)	3 (8.3%)
悪心	4 (11.4%)	2 (5.7%)	5 (13.9%)
嘔吐	4 (11.4%)	2 (5.7%)	1 (2.8%)
鼓腸	2 (5.7%)	1 (2.9%)	3 (8.3%)
喉頭頭痛	2 (5.7%)	—	1 (2.8%)
無力症	1 (2.9%)	—	2 (5.6%)
上腹部痛	—	1 (2.9%)	2 (5.6%)
動悸	—	—	2 (5.6%)
節足動物咬傷	—	—	2 (5.6%)

症例数 (%)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、10mg 製剤群 18/35 例 (51.4%) に 18 件、凍結乾燥 5.8mg 製剤群 10/35 例 (28.6%) に 10 件、ジェノトロピン®群 23/36 例 (63.9%) に 23 件認められ、いずれかの群で複数例に認められた因果関係が否定できない有害事象は、腹痛 (10mg 製剤群 4 例、凍結乾燥 5.8mg 製剤群 3 例、ジェノトロピン®群 4 例、以下同順)、下痢 (4 例、1 例、3 例)、鼓腸 (0 例、0 例、2 例)、悪心 (2 例、1 例、2 例)、嘔吐 (2 例、1 例、0 例)、浮動性めまい (0 例、1 例、2 例) 及び頭痛 (2 例、3 例、4 例) であった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

局所忍容性の結果は表 4-13 及び表 4-14 のとおりであった。

表 4-13 局所忍容性の評価 (投与直後)

		10mg 製剤群 (N=35)	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=35)	ジェノトロピン®群 (N=36)
ISR スコア*	0 (なし)	26 (74.3%)	30 (85.7%)	29 (80.6%)
	1 (軽度)	9 (25.7%)	5 (14.3%)	7 (19.4%)
	2 (中等度)	0	0	0
	3 (重度)	0	0	0
注射部位疼痛 VAS (平均値±標準偏差)		9.0±8.1	5.3±5.9	11.3±10.2

* : 症例数 (%)

表 4-14 局所忍容性の評価 (投与 30 分後)

		10mg 製剤群 (N=35)	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=35)	ジェノトロピン®群 (N=36)
ISR スコア*	0 (なし)	33 (94.3%)	32 (91.4%)	34 (94.4%)
	1 (軽度)	2 (5.7%)	3 (8.6%)	2 (5.6%)
	2 (中等度)	0	0	0
	3 (重度)	0	0	0
注射部位疼痛 VAS (平均値±標準偏差)		0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5

* : 症例数 (%)

なお、薬物動態の結果については、II.4. (ii) (3) 項を参照のこと。

- (3) 海外第 I 相単回投与試験 (試験番号 EP2K-■■■-PhISUSA、公表論文なし、実施期間:19■■年■■月~19■■年■■月)

外国人健康成人を対象（目標症例数：男性 6 例、女性 6 例、計 12 例）に、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤を 5mg 単回皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照 2 期クロスオーバー試験が、海外 1 施設で実施された。なお、本試験では内因性 GH 分泌を抑制するため、オクトレオチド（0.04mg/時間）が 25 時間持続静脈内投与された。また、被験者の性別については、各投与順序で均等になるように割り付けされた。

登録された 12 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 4/12 例（33.3%）に 5 件、プラセボ群 4/12 例（33.3%）に 10 件認められ、うち因果関係が否定できない有害事象はプラセボ群のみに 3/12 例（25.0%）に 4 件認められた。いずれかの投与群において複数例に認められた有害事象は、頭痛（プラセボ群 3 例）及び腹痛（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）で、複数例に認められた因果関係が否定できない有害事象はなかった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

(4) 海外第 I 相単回投与試験（試験番号 EP2K-■■-PhIUSA、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

外国人健康成人を対象（目標症例数：男性 12 例、女性 12 例、計 24 例）に、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤及びジェノトロピン[®]を各 5mg 単回皮下投与した時の薬物動態を評価することを目的とした無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が、海外 1 施設で実施された。なお、本試験では内因性 GH 分泌を抑制するため、オクトレオチド（0.04mg/時間）が 25 時間持続静脈内投与された。また、被験者の性別については、各投与順序で均等になるように割り付けされた。

登録された 25 例全例にジェノトロピン[®]が投与され、うち投与後に来院しなくなった症例 1 例を除いた 24 例に凍結乾燥 5.8mg 旧製剤が投与され、治験薬を投与された全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 9/24 例（37.5%）に 24 件、ジェノトロピン[®]群 14/25 例（56.0%）に 25 件認められた。いずれかの群で複数例に認められた有害事象は、頭痛（凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 1 例、ジェノトロピン[®]群 4 例、以下同順）、悪心（3 例、2 例）、腹部疝痛（2 例、0 例）及び下痢（2 例、1 例）であった。因果関係が否定できない有害事象は、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 5/24 例（20.8%）に 14 件、ジェノトロピン[®]群 7/25 例（28.0%）に 13 件認められ、いずれかの投与群において複数例に認められた因果関係が否定できない有害事象は、頭痛（凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 1 例、ジェノトロピン[®]群 2 例、以下同順）、悪心（2 例、2 例）及び腹部疝痛（2 例、0 例）であった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

(5) 海外第 I 相単回投与試験（試験番号 EP2K-■■-PhI^{AQ}、公表論文なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月）

外国人健康成人を対象（目標症例数：男性 12 例、女性 12 例、計 24 例）に、5mg 製剤及び凍結乾燥 5.8mg 旧製剤を各 5mg 単回皮下投与した時の薬物動態、薬力学及び安全性の同等性を評価することを目的とした無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が、海外 1 施設で実施された。なお、本試験では内因性 GH 分泌を抑制するため、オクトレオチド（0.04mg/時間）が 25 時間持続静脈内投与された。また、被験者の性別については、各投与順序で均等になるように割り付けされた。

登録された 24 例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、有害事象は、5mg 製剤群 19/24 例 (79.2%) に 55 件、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 23/24 例 (95.8%) に 67 件認められた。うち因果関係が否定できない有害事象は、5mg 製剤投与群 19/24 例 (79.2%) に 55 件、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤投与群 22/24 例 (91.7%) に 64 件認められた。いずれかの群において 10%以上に認められた有害事象は表 4-15 のとおりであり、いずれも因果関係が否定できない有害事象とされた。

表 4-15 いずれかの投与群で 10%以上の症例に認められた有害事象

有害事象名	5mg 製剤群 (N=24)	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=24)
頭痛	9 (37.5%)	13 (54.2%)
腹痛	13 (54.2%)	14 (58.3%)
下痢	16 (66.7%)	12 (50.0%)
糞便変色	7 (29.2%)	6 (25.0%)
悪心	0	6 (25.0%)
嘔吐	2 (8.3%)	4 (16.7%)

症例数 (%)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。

(6) 成長ホルモン分泌不全症 (GHD) 小児患者を対象としたジェノトロピン®対照海外第 III 相試験 (試験番号 EP2K-■-PhIII/EP2K-■-PhIIIFo、公表論文 *J Endocrinol Invest* 30:578-589, 2007、実施期間: 20■年■月~20■年■月)

成長障害のある GHD 小児患者を対象 (目標症例数: 各群 40 例、計 80 例) に、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤及びジェノトロピン®を毎就寝前に 0.03mg/kg/日 [0.1 IU/kg/日] 皮下投与した時の有効性及び安全性の同等性を検証することを目的とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験 (EP2K-■-PhIII 試験) (6 ヶ月間)、並びに有効性及び安全性に関する追加データを提供することを目的とした追跡試験 (EP2K-■-PhIIIFo 試験) (3 ヶ月間) が、海外 2 ヶ国 7 施設で実施された。

EP2K-■-PhIII 試験には 89 例 (凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 44 例、ジェノトロピン®群 45 例) が組み入れられ、全例が有効性の解析対象 (ITT 集団: Intent-To-Treat) とされた。うち 3 例 (コンプライアンス不良による中止 1 例、組み入れ基準違反 2 例) を除いた 86 例 (凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 42 例、ジェノトロピン®群 44 例) が試験を完了し、EP2K-■-PhIIIFo 試験に登録され、初期 6 ヶ月間と同一の治験薬が更に 3 ヶ月間投与された。EP2K-■-PhIII 試験及び EP2K-■-PhIIIFo 試験のプロトコールは、追跡試験の組み入れ基準の 1 項目「前試験の完了例であること」を除き同一であったことから、両試験が一つの試験として取り扱われ、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 44 例、ジェノトロピン®群 45 例の計 89 例が安全性解析対象とされた。

有効性の評価項目は、0、3、6 及び 9 ヶ月における身長、年齢及び性別について標準化された身長標準偏差スコア (HSDS; standardized height score: (身長実測値-同性・同年齢の健常児の平均身長) ÷同性・同年齢の健常児の身長の標準偏差)、成長速度 ((t 時点の身長測定値-ベースライン時(0 ヶ月)の身長実測値) ÷ (ベースライン時と t 時点間の時間))、成長速度標準偏差スコア (HVSDS; standardized height velocity score: (成長速度-同性・同年齢の標準成長速度) ÷同性・同年齢の成長速度の標準偏差) 並びに 0 及び 9 ヶ月における予想最終身長 (projected final height) とされた。結果は表 4-16 及び表 4-17 のとおりであった。

表 4-16 有効性の各評価項目の要約統計量 (ITT 集団)

	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群					ジェノトロビン [®] 群					各投与群の最小二乗 平均値の差±標準誤差 [95%信頼区間]
	Visit 1 (0ヶ月)	Visit 3 (3ヶ月)	Visit 4 (6ヶ月)	Visit 5 (9ヶ月)	Visit 5 (9ヶ月)	Visit 1 (0ヶ月)	Visit 3 (3ヶ月)	Visit 4 (6ヶ月)	Visit 5 (9ヶ月)	Visit 5 (9ヶ月)	
症例数	44	42	42	42	42	45	44	44	44	44	—
身長 (cm)	113.3±13.3	116.7±13.3	119.5±13.1	121.9±13.1	119.85 [119.27, 120.44] †	109.3±15.7	112.5±15.5	115.3±15.1	117.7±14.7	119.62 [119.05, 120.19] †	0.23±0.42 [-0.59, 1.06]
HSDS	-3.0±0.7 (43例) *	-2.7±0.7 (41例) *	-2.4±0.7 (42例)	-2.3±0.7 (42例)	-2.3±0.7 (42例)	-3.1±0.9 (43例) *	-2.9±0.9 (43例) *	-2.6±0.8 (43例) *	-2.5±0.7 (43例) *	-2.5±0.7 (43例) *	—
	—	—	—	-2.29 [-2.41, -2.16] † (41例) ‡	-2.29 [-2.41, -2.16] † (41例) ‡	—	—	—	-2.41 [-2.54, -2.29] † (42例) ‡	-2.41 [-2.54, -2.29] † (42例) ‡	0.13±0.09 [-0.05, 0.30]
成長速度 (cm/年)	3.8±1.2	12.0±3.9	11.7±3.0	10.7±2.6	10.7±2.6	4.0±0.8	12.0±4.1	11.6±3.1	10.7±2.9	10.80 [10.01, 11.60] †	— -0.23±0.57 [-1.37, 0.91]
	—	—	—	10.57 [9.75, 11.38] †	10.57 [9.75, 11.38] †	—	—	—	—	—	—
HVSDS	-2.4±1.3 (44例)	7.5±5.0 (41例) *	7.3±4.2 (41例) *	6.1±3.7 (41例) *	6.1±3.7 (41例) *	-2.3±1.1 (45例)	6.8±4.9 (44例)	6.3±3.5 (44例)	5.4±3.2 (44例)	5.4±3.2 (44例)	—
	—	—	—	6.03 [4.97, 7.09] † (41例)	6.03 [4.97, 7.09] † (41例)	—	—	—	5.38 [4.36, 6.41] † (44例)	5.38 [4.36, 6.41] † (44例)	0.64±0.74 [-0.83, 2.12]

平均値±標準偏差

* : 算出に際して標準値が得られなかった被験者は除外された。

† : 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

‡ : ベースライン (0ヶ月) 及び9ヶ月の両方の値が得られた被験者のみを対象とした。

ベースライン (0ヶ月) の値を共変量とした共分散分析

表 4-17 男女別の予想最終身長の要約統計量 (ITT 集団)

投与期間	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群		ジェノトロピン®群		
	症例数	予想最終身長 (平均値±標準偏差) (cm)	症例数	予想最終身長 (平均値±標準偏差) (cm)	
全体	0ヶ月	43	154.5±7.0	43	151.3±7.9
	9ヶ月	42	159.0±7.1	43	155.1±7.3
女児	0ヶ月	15	147.0±5.4	23	146.0±6.3
	9ヶ月	15	151.4±5.4	24	150.0±5.0
男児	0ヶ月	28	158.4±3.8	20	157.5±4.1
	9ヶ月	27	163.2±3.4	19	161.6±3.9

算出に際して標準値が得られなかった被験者は除外された。

安全性について、0ヶ月から9ヶ月までの試験期間中において、有害事象は、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 36/44 例 (81.8%) に 172 件、ジェノトロピン®群 43/45 例 (95.6%) に 201 件認められ、うち各 16/44 例 (36.4%) 43 件、19/45 例 (42.2%) 36 件が、因果関係が否定できない有害事象とされた。いずれかの投与群において 10%以上の症例に発現した有害事象は表 4-18 のとおりであった。また、いずれかの投与群において 10%以上の症例に発現した因果関係が否定できない有害事象は、甲状腺機能低下症 (凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 6/44 例 (13.6%)、ジェノトロピン®群 2/45 例 (4.4%)、以下同順)、好酸球増加症 (5/44 例 (11.4%)、3/45 例 (6.7%)) 及び血腫 (4/44 例 (9.1%)、5/45 例 (11.1%)) であった。

表 4-18 いずれかの投与群で 10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象名	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 (N=44)	ジェノトロピン®群 (N=45)
ESR 亢進	5 (11.4%)	8 (17.8%)
発熱	2 (4.5%)	6 (13.3%)
頭痛	7 (15.9%)	7 (15.6%)
甲状腺機能低下症	6 (13.6%)	3 (6.7%)
腹痛	7 (15.9%)	1 (2.2%)
嘔吐	5 (11.4%)	2 (4.4%)
高コレステロール血症	6 (13.6%)	4 (8.9%)
血腫	4 (9.1%)	5 (11.1%)
ウイルス感染	1 (2.3%)	7 (15.6%)
気管支炎	2 (4.5%)	5 (11.1%)
咽頭炎	9 (20.5%)	14 (31.1%)
鼻炎	5 (11.4%)	7 (15.6%)
上気道感染	13 (29.5%)	11 (24.4%)
尿路感染	1 (2.3%)	5 (11.1%)
好酸球増加症	9 (20.5%)	8 (17.8%)

例数 (%)

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象は、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 3 例 (寄生虫感染による入院、軽度の精神的機能障害による入院及び急性胃炎) 及びジェノトロピン®群 2 例 (右眼の被害的損傷及び鼻の外傷) に報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は報告されなかった。

- (7) GHD 小児患者を対象とした海外第Ⅲ相同等性確認試験 (試験番号 EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part A)、公表論文 *J Endocrinol Invest* 30:578-589, 2007、実施期間: 20■■■年■■■月 ~20■■■年■■■月)

EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIII^{fo} 試験を完了した被験者 86 例を対象に、凍結乾燥 5.8mg 製

剤及び 5mg 製剤を 0.03mg/kg/日 [0.1 IU/kg/日] 皮下投与した時の有効性及び安全性の同等性を検証することを目的とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較追跡試験が海外 2ヶ国 7施設で実施された。

EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIFo 試験において、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤を投与された被験者には、凍結乾燥 5.8mg 製剤が、EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIFo 試験において、ジェノトロピン[®]を投与された被験者には、5mg 製剤が皮下投与された。なお、本試験は、EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIFo 試験からの一連の試験とされ、投与期間はソマトロピン製剤投与開始時からの期間として示されている (9ヶ月から 15ヶ月に該当)。

登録された 86 例 (EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIFo 試験における凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群 42 例、ジェノトロピン[®]群 44 例) に治験薬 (それぞれ凍結乾燥 5.8mg 製剤、5mg 製剤) が投与され、全例が有効性 (ITT 集団) 及び安全性の解析対象とされた。全例が 6ヶ月間の試験を完了した。

有効性の評価項目は、9、12 及び 15ヶ月における身長、HSDS、成長速度、HVSDS 並びに 9ヶ月及び 15ヶ月における予想最終身長 (projected final height) とされた。結果は表 4-19 及び表 4-20 のとおりであった。

表 4-19 有効性の各評価項目の要約統計量 (ITT 集団)

	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=42)			5mg 製剤群 (N=44)		
	Visit 5 (9ヶ月)	Visit 7 (12ヶ月)	Visit 8 (15ヶ月)	Visit 5 (9ヶ月)	Visit 7 (12ヶ月)	Visit 8 (15ヶ月)
身長 (cm)	121.9±13.1	124.0±12.9	126.1±13.0	117.7±14.7	119.9±14.7	122.0±14.7
HSDS*	-2.3±0.7 (42例)	-2.1±0.7 (42例)	-2.0±0.7 (42例)	-2.5±0.7 (43例)	-2.3±0.7 (43例)	-2.2±0.7 (43例)
成長速度 (cm/年)	10.7±2.6	8.9±2.9	8.5±1.8	10.7±2.9	8.7±2.3	8.6±2.0
HVSDS*	6.1±3.7 (41例)	3.8±3.7 (41例)	3.4±2.6 (41例)	5.4±3.2 (44例)	3.1±2.7 (44例)	3.2±2.9 (44例)

平均値±標準偏差

*: 算出に際して標準値が得られなかった被験者は除外された。

表 4-20 男女別の予想最終身長の要約統計量 (ITT 集団)

投与期間		凍結乾燥 5.8mg 製剤群		5mg 製剤群	
		症例数	予想身長 (cm)	症例数	予想身長 (cm)
全体	0ヶ月	41	154.4±7.1	42	151.1±7.8
	9ヶ月	42	159.0±7.1	43	155.1±7.3
	15ヶ月	42	160.7±7.1	43	156.9±7.5
女児	0ヶ月	14	146.6±5.3	23	146.0±6.3
	9ヶ月	15	151.4±5.4	24	150.0±5.0
	15ヶ月	15	153.4±5.5	24	151.6±4.8
男児	0ヶ月	27	158.4±3.9	19	157.3±4.1
	9ヶ月	27	163.2±3.4	19	161.6±3.9
	15ヶ月	27	164.7±3.9	19	163.6±4.3

平均値±標準偏差

算出に際して標準値が得られなかった被験者は除外された。

安全性について、9ヶ月から 15ヶ月までの試験期間中において、有害事象は、凍結乾燥 5.8mg 製剤群 28/42 例 (66.7%) に 67 件、5mg 製剤群 40/44 例 (90.9%) に 127 件認められ、うち各 6/42 例 (14.3%) 9 件、13/44 例 (29.5%) 18 件が、因果関係が否定できない有害事象とされた。いずれかの投与群において 10%以上の症例に発現した有害事象は表 4-21 のとおりであった。また、いずれかの投与群において 10%以上の症例に発現した因果関係が否

定できない有害事象はなかった。

表 4-21 いずれかの投与群で 10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象名	凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=42)	5mg 製剤群 (N=44)
ESR 亢進	2 (4.8%)	7 (15.9%)
発熱	3 (7.1%)	5 (11.4%)
頭痛	3 (7.1%)	7 (15.9%)
気管支炎	3 (7.1%)	5 (11.4%)
咽頭炎	7 (16.7%)	13 (29.5%)
上気道感染	6 (14.3%)	12 (27.3%)
好酸球増加症	3 (7.1%)	6 (13.6%)
リンパ節症	2 (4.8%)	5 (11.4%)

例数 (%)

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象は、凍結乾燥 5.8mg 製剤群 1 例（急性胃炎）及び 5mg 製剤群 3 例（扁桃炎 2 例及びリンパ節症 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は報告されなかった。

(8) GHD 小児患者を対象とした海外第Ⅲ相長期投与試験（試験番号 EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part B)、公表論文 *J Endocrinol Invest* 30:578-589, 2007、実施期間: 20■■■年■■■月～20■■■年■■■月)

EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIII^{fo} 試験及び EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part A) 試験を完了した被験者 86 例を対象に、5mg 製剤を 0.03mg/kg/日 [0.1 IU/kg/日] 皮下投与した時の長期的な有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同非盲検追跡試験が海外 2ヶ国 7 施設で実施された。

EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part A) 試験において凍結乾燥 5.8mg 製剤又は 5mg 製剤を 6ヶ月間投与された被験者に、5mg 製剤が、身長が十分なレベルに到達する又は骨端線閉鎖が生じるまで継続して投与された。なお、本試験は、EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIII^{fo} 試験及び EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part A) 試験からの一連の試験とされ、投与期間はソマトロピン製剤投与開始時からの期間として示されている（15ヶ月以降に該当）。

登録された 86 例（凍結乾燥 5.8mg 旧製剤→凍結乾燥 5.8mg 製剤群 42 例、ジェノトロピン[®]→5mg 製剤群 44 例）に 5mg 製剤が投与され、全例が有効性（ITT 集団）及び安全性の解析対象とされた。

有効性の評価項目は、15、18、24 及び 30ヶ月における身長、HSDS、成長速度、HVSDS 並びに 0ヶ月及び 24ヶ月における予想最終身長（projected final height）とされた。結果は表 4-22 及び表 4-23 のとおりであった。

なお、最終予想身長の算出には、当初、Tanner's tables 法及び予想身長指数法（index of potential height 法）の 2つの方法で実施することとされていたが、試験実施期間中に、レントゲン写真による骨年齢の測定を必要としない 2つの方法（midparental height 法及び予想最終身長法（projected final height 法））を追加して実施することとされた。

表 4-22 有効性の各評価項目の要約統計量 (ITT 集団)

	Visit 8 (15 ヶ月)	Visit 10 (24 ヶ月)	Visit 11 (30 ヶ月)
症例数	86	80	78
身長 (cm)	124.0±13.9	129.3±14.4	132.6±14.0
HSDS*	-2.1±0.7 (85 例)	-1.9±0.8 (80 例)	-1.7±0.9 (78 例)
成長速度 (cm/年)	8.5±1.9	7.4±1.7	7.4±1.6
HVSDS*	3.3±2.7 (85 例)	2.5±5.2 (77 例)	2.5±3.3 (75 例)

*: 算出に際して標準値が得られなかった被験者は除外された。
 平均値±標準偏差

表 4-23 男女別の予想最終身長法の要約統計量 (ITT 集団)

投与期間	Tanner's tables 法 (5 歳以上) *		midparental height 法†		予想身長指数法 (index of potential height 法)		予想最終身長法 (projected final height 法) ‡		
	症例数	予想身長 (cm)	症例数	予想身長 (cm)	症例数	予想身長 (cm)	症例数	予想身長 (cm)	
全体	0 ヶ月	24	161.0±4.6	78	165.6±8.4	20	175.9±10.6	86	152.9±7.6
	24 ヶ月	24	168.9±8.6			20	178.7±10.4	80	160.5±8.0
女児	0 ヶ月	10	158.3±3.9	42	171.6±5.8	6	167.5±7.4	38	146.4±5.9
	24 ヶ月	10	161.7±8.8			6	168.2±8.6	37	153.8±5.3
男児	0 ヶ月	14	163.0±4.1	36	158.6±4.8	14	179.4±9.9	48	158.0±3.9
	24 ヶ月	14	174.0±3.1			14	183.2±7.4	43	166.2±4.7

平均値±標準偏差

*: 「品質レベルの低い X 線写真を用いて骨年齢が評価されていた」、「骨年齢データが欠測していた」、「0 ヶ月又は 24 ヶ月の身長測定と骨年齢測定の実施時期が 6 週間以上離れていた」、「被験者の年齢が Tanner 表の限界値を下回っていた (5 歳未満)」、「24 ヶ月の骨年齢が 0 ヶ月の骨年齢を下回っていた」等の理由により、62 例が本計算式の対象から除外された。

†: 親の身長を基準として子供の身長を予想する方法。男児: (母親の身長+父親の身長) ÷ 2 + 6.5、女児: (母親の身長+父親の身長) ÷ 2 - 6.5

‡: 最終身長の HSDS が暦年齢の HSDS と等しいことを前提とした場合の「予想最終身長」

安全性について、15 ヶ月から 30 ヶ月までの試験期間中に、有害事象は 77/86 例 (89.5%) に 331 件認められ、うち 27/86 例 (31.4%) 62 件が、因果関係が否定できない有害事象とされた。10%以上の症例に発現した有害事象は表 4-24 のとおりであった。また、10%以上の症例に認められた因果関係が否定できない有害事象は、HbA1c 増加 (10/86 例、11.6%) のみであった。

表 4-24 10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象名	5mg 製剤群 (N=86)
ESR 亢進	19 (22.1%)
高コレステロール血症	9 (10.5%)
ウイルス感染	15 (17.4%)
気管支炎	9 (10.5%)
咽頭炎	21 (24.4%)
上気道感染	18 (20.9%)
HbA1c 増加	11 (12.8%)
好酸球増加症	21 (24.4%)

例数 (%)

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象は、8 例 10 件 (側弯症増悪 2 件、回転性めまい、脳震盪、失神、慢性副鼻腔炎、咽頭扁桃炎、頭痛、扁桃摘出及びてんかん各 1 件) に認められ、うち側弯症増悪 2 件のみ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は報告されなかった。

(9) 未治療のGHD小児患者及びターナー症候群を対象とした5mg製剤長期投与試験(試験番号 EP2K-■■■-PhIIIb-E、公表論文なし、実施期間: 20■■年■月~20■■年■月)

未治療のGHD小児患者及びターナー症候群を対象(目標症例数: 120例)に、5mg製剤を0.03mg/kg/日[0.1IU/kg/日]皮下投与した時の長期的な有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、スペイン26施設で実施された。本試験では、ターナー症候群の症例が登録されなかったため、20■■年■月■日にターナー症候群は別試験で実施されることとなった。

当初、5mg製剤を12ヶ月間継続皮下投与することとされていたが、20■■年■月■日に、投与期間が「本剤が市販されるまで」に変更された。また、目標症例数は120例とされていたが、20■■年■月■日~20■■年■月■日の試験期限内に目標登録症例数に到達しなかったため、登録を70例で終了し、20■■年■月■日作成の治験実施計画書(Amendment 7)において目標症例数の変更がなされた。

登録された70例が有効性(ITT集団)及び安全性の解析対象とされた。そのうち、治験薬投与3ヶ月後の時点でコンプライアンス不良であった1例を除いた69例が2年間の投与、53例が3年間の投与、32例が4年間の投与、5例が5年間の投与を完了した。

有効性の評価項目は、0、3ヶ月及び以降3ヶ月毎における身長、HSDS、成長速度及びHVSDSとされた。結果は表4-25のとおりであった。

表 4-25 主な有効性評価項目 (ITT 集団)

投与期間	身長		HSDS			成長速度		HVSDS (Tanner)			
	症例数	平均値±標準偏差 (cm)	症例数	平均値±標準偏差 (Tanner standards)	平均値±標準偏差 (spanish growth reference)	症例数	平均値±標準偏差 (cm/年)	HVSDS _{CS} * (Tanner)		HVSDS _{PC} † (Tanner)	
								症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
0ヶ月	70	118.72±12.52	70	-2.24±0.40	-2.98±0.60	70	3.86±1.25	70	-1.83±1.30	70	-2.08±1.47
3ヶ月	70	121.48±12.45	70	-1.99±0.43	-2.69±0.59	70	11.01±4.02	70	5.50±4.18	70	6.21±4.69
6ヶ月	69	123.74±12.38	69	-1.81±0.42	-2.47±0.57	69	10.27±2.69	69	4.71±2.98	69	5.33±3.20
9ヶ月	69	126.00±12.30	69	-1.65±0.45	-2.30±0.58	69	9.84±2.27	69	4.27±2.71	69	4.74±2.81
12ヶ月	69	128.00±12.09	69	-1.55±0.44	-2.17±0.57	69	9.39±2.23	69	3.82±2.64	69	4.19±2.86
15ヶ月	69	130.19±12.48	69	-1.43±0.50	-2.03±0.61	69	8.79±1.87	69	3.05±2.32	69	3.26±2.51
18ヶ月	69	132.17±12.37	69	-1.34±0.51	-1.92±0.62	69	8.37±1.64	69	2.58±2.12	69	2.62±2.44
21ヶ月	69	134.10±12.52	69	-1.26±0.52	-1.82±0.62	69	8.06±1.60	69	2.16±1.83	69	2.09±2.27
24ヶ月	68	135.98±12.62	68	-1.19±0.57	-1.73±0.66	68	7.91±2.09	68	1.93±1.83	68	1.77±2.40
27ヶ月	67	138.03±12.52	67	-1.15±0.59	-1.66±0.67	67	7.53±1.48	67	1.67±1.69	67	1.41±2.36
30ヶ月	63	139.75±11.88	63	-1.09±0.58	-1.58±0.63	63	7.37±1.67	63	1.47±1.62	63	1.22±2.34
33ヶ月	59	141.60±12.01	59	-1.10±0.62	-1.57±0.66	59	6.95±1.63	59	1.15±1.60	59	0.96±2.39
36ヶ月	52	142.76±12.06	52	-1.12±0.66	-1.56±0.70	52	6.75±1.59	52	0.98±1.36	52	0.92±2.14
39ヶ月	48	144.45±12.07	48	-1.11±0.66	-1.52±0.69	48	6.68±1.41	47	0.98±1.21	48	1.12±2.05
42ヶ月	43	146.45±12.11	43	-1.06±0.64	-1.44±0.66	43	6.57±1.44	43	0.88±1.05	43	1.21±1.76
45ヶ月	38	146.45±11.97	38	-1.00±0.69	-1.38±0.71	38	6.34±1.38	37	0.76±1.10	38	1.18±1.84
48ヶ月	31	148.86±12.02	31	-0.91±0.68	-1.25±0.67	31	6.17±1.71	30	0.75±1.22	31	1.35±2.03
51ヶ月	26	149.93±12.23	26	-0.78±0.72	-1.10±0.70	26	6.27±1.92	24	0.99±1.35	26	1.66±2.30
54ヶ月	20	148.82±12.43	20	-0.84±0.46	-1.15±0.42	20	6.30±1.86	19	0.80±1.37	20	1.49±2.58
57ヶ月	10	149.43±11.28	10	-0.77±0.45	-1.07±0.34	10	6.82±2.75	8	1.60±1.60	9	2.14±2.73
60ヶ月	5	147.38±10.06	5	-0.76±0.59	-1.12±0.42	5	7.58±1.90	5	1.72±0.80	5	2.66±2.43

* : cross sectional standards (横断的標準)を使用したHVSDS

† : peak-centered height velocity standards (ピークを中心にした標準)を使用したHVSDS

安全性について、有害事象は 55/70 例（78.6%）に 426 件認められ、うち 12 例 17 件（抗体検査異常 3 件、嘔吐、注射部位疼痛、頭痛及び偏頭痛各 2 件、近視、胃腸炎、ウイルス性咽頭炎、高血糖、腱炎及び皮膚炎各 1 件）が、因果関係が否定できない有害事象とされた。10%以上の症例に発現した有害事象は表 4-26 のとおりであった。

表 4-26 10%以上の症例に発現した有害事象（N=70）

有害事象名	症例数（%）
嘔吐	7（10.0%）
インフルエンザ様疾患	7（10.0%）
発熱	12（17.1%）
胃炎	7（10.0%）
鼻咽頭炎	12（17.1%）
咽頭炎	10（14.3%）
頭痛	14（20.0%）
扁桃炎	7（10.0%）

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象は 8 例 9 件（虫垂切除 2 件、涙管閉塞症、交通事故、鼠径ヘルニア修復、涙腺手術、顎顔面手術、骨接合術及び陰茎手術各 1 件）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は報告されなかった。

(10) 未治療の GHD 小児患者を対象とした凍結乾燥 5.8mg 製剤長期投与試験（試験番号 EP2K-■■-PhIII-Lyo、公表論文なし、実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月）

未治療の GHD 小児患者を対象（目標症例数: 50 例）に、凍結乾燥 5.8mg 製剤を 0.03mg/kg/日 [0.1 IU/kg/日] した時の有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が、2ヶ国 5 施設で実施された。

当初、凍結乾燥 5.8mg 製剤を 12 ヶ月間継続皮下投与することとされていたが、20■■年■■月■■日に 24 ヶ月間に変更された。

登録された 61 例のうち、組み入れ基準を満たさなかった 9 例及び同意を撤回した 1 例を除いた 51 例が試験に組み入れられ、51 例全例に治験薬が投与され、有効性（ITT 集団）及び安全性の解析対象とされた。

有効性の評価項目は、0、3、6、9、12、15、18、21、24 ヶ月及び以降 6 ヶ月毎における身長、HSDS、成長速度及び HVSDS とされた。結果は表 4-27 のとおりであった。

表 4-27 主な有効性評価項目 (ITT 集団)

投与期間	身長		HSDS		成長速度		HVSDS							
	症 例 数	平均値± 標準偏差 (cm)	症 例 数	平均値± 標準偏差 (Prader)	症 例 数	平均値± 標準偏差 (cm/年)	HVSDS _{CS} (Prader)		HVSDS _{Src} (Prader)		HVSDS _{CS} (Tanner)		HVSDS _{Src} (Tanner)	
							症 例 数	平均値± 標準偏差	症 例 数	平均値± 標準偏差	症 例 数	平均値± 標準偏差	症 例 数	平均値± 標準偏差
0 ヶ月	51	111.93±15.49	51	-3.19±1.02	51	3.72±1.40	51	-2.30±1.63	51	-2.72±2.08	50	-2.27±1.50	50	-2.52±1.68
12 ヶ月	51	122.30±14.25	51	-2.15±0.79	51	10.39±2.50	51	4.73±3.27	51	6.18±3.26	51	4.94±2.92	51	5.22±2.96
24 ヶ月	50	129.38±13.85	50	-1.68±0.84	50	7.58±1.63	50	1.85±2.01	50	2.47±2.53	50	2.01±1.98	50	2.09±2.25
30 ヶ月	49	132.62±14.25	49	-1.51±0.90	49	6.69±2.20	49	1.00±2.18	49	1.29±2.96	49	1.06±2.27	49	1.00±2.69
36 ヶ月	48	135.99±14.62	48	-1.39±0.95	48	6.69±2.15	48	0.96±1.92	48	1.45±3.10	47	1.07±2.00	48	1.12±2.74
42 ヶ月	47	139.39±14.85	47	-1.19±1.01	47	6.81±1.70	47	1.03±1.58	46	1.73±2.58	45	1.14±1.65	46	1.29±2.29
48-53 ヶ月	46	142.84±14.02	46	-1.11±1.03	46	6.27±1.91	46	0.67±1.40	46	1.35±2.48	44	0.72±1.68	45	0.94±2.30
49-54 ヶ月	35	141.35±11.87	35	-1.08±1.15	35	6.47±1.70	35	0.72±1.25	35	1.48±2.05	35	0.80±1.46	35	0.89±1.83

安全性について、有害事象は 50/51 例 (98.0%) に 1,265 件認められ、うち 19 例 53 件が、因果関係が否定できない有害事象とされた。10%以上の症例に発現した有害事象は表 4-28 のとおりであった。

表 4-28 10%以上の症例に発現した有害事象 (安全性解析対象、N=51)

有害事象名	症例数 (%)	有害事象名	症例数 (%)
咽頭炎	27 (52.9%)	四肢痛	14 (27.5%)
頭痛	27 (52.9%)	咳嗽	14 (27.5%)
発熱	24 (47.1%)	ウイルス感染	12 (23.5%)
鼻咽頭炎	23 (45.1%)	咽喉頭痛	12 (23.5%)
上気道感染	20 (39.2%)	好酸球増加症	10 (19.6%)
気管支炎	20 (39.2%)	齲歯	10 (19.6%)
腹痛	19 (37.3%)	水痘	10 (19.6%)
下痢	15 (29.4%)	リンパ節症	9 (17.6%)
嘔吐	14 (27.5%)	関節痛	8 (15.7%)
鼻炎	14 (27.5%)	上腹部痛	6 (11.8%)
扁桃炎	14 (27.5%)		

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象は 11 例 22 件 (脳震盪、てんかん及び失神各 2 件、リンパ節炎、不整脈、急性扁桃炎、気管支炎、気管支肺炎、胃腸炎、咽頭炎、喉頭炎、副鼻腔炎、前腕骨折、手首骨折、熱性痙攣、夜尿、腎障害、発疹及び尿道手術各 1 件) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は報告されなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本申請においては、品質試験、薬理試験及び臨床薬理試験成績から、有効性は期待できるものと判断した。また、提出された参考資料である海外臨床試験の結果を、薬理試験及び臨床薬理試験成績を補完するものとして評価したところ、矛盾しない結果であったことから、総合的に判断して、本剤はジェノトロピン®と同程度の有効性は期待できるものと判断した。

以上の機構見解については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

1) 有効性について

申請者は、ソマトロピン補充療法の真のエンドポイントは、成長速度を正常小児よりも増加させ、身長不足を解消し、最終的に同年齢、同性の小児の身長 (正常範囲) に到達させること (いわゆる catch-up growth) (*Growth Horm IGF Res* 12:323-341, 2002) であり、臨床的に成長反応を評価するパラメータは、身長、HSDS、成長速度及び HVSDS で、「最新の小児における成長ホルモン治療ガイドライン」(*J Pediatr* 143:415-421, 2003) 及び「小児、青年における成長ホルモン分泌不全の診断及び治療のための共通ガイドライン」(*J Clin Endocrinol Metab* 85:3990-3993, 2000) において、日常診療における観察の際に、これらのパラメータを用いることが推奨されている、と説明している。

機構は、有効性の評価項目についての申請者の説明は了承可能であり、i) ジェノトロピン® (表 4-16) と本剤 (5mg 製剤) (表 4-25) の各評価項目について結果に大きな差異は

なかったこと、ii) 申請製剤ではないものの凍結乾燥 5.8mg 旧製剤⁸とジェノトロピン[®]を比較した EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIFo 試験において、各評価項目について結果に大きな差異が見られなかったこと、iii) i 及び ii の結果が薬理試験及び臨床薬理試験成績 (II.3. (i) (1) 項及び II.4. (ii) 項を参照) と矛盾しなかったことから、総合的に判断して、ジェノトロピン[®]と同程度の有効性は期待できるものと判断した。

2) 本剤における長期の有効性について

未治療の GHD 小児患者を対象とした EP2K-■■■-PhIIIb-E 試験の成績は表 4-25 (II.4. (ii) (9) 項を参照) のとおりであり、いわゆる catch-up growth が認められた。

また、副次評価項目とされた暦年齢、骨年齢、成長年齢、予測最終身長 (predicted final height) 及び予想最終身長 (projected final height) は表 4-29 及び表 4-30 のとおりであった。

表 4-29 暦年齢、骨年齢及び成長年齢 (EP2K-■■■-PhIIIb-E 試験、ITT 集団)

投与期間	暦年齢		骨年齢		成長年齢	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
0 ヶ月	70	9.05±2.38	53	7.71±3.00	70	6.15±2.05
12 ヶ月	67	10.24±2.37	55	9.76±2.90	69	7.98±2.11
24 ヶ月	65	11.24±2.38	59	10.66±3.01	68	9.38±2.25
36 ヶ月	47	12.22±2.30	45	12.00±2.73	52	10.56±2.14
48 ヶ月	29	12.90±2.29	25	13.05±2.67	31	11.61±2.07
60 ヶ月	5	12.84±2.53	2	13.95±1.34	5	11.38±1.69

表 4-30 予測最終身長 (predicted final height) 及び予想最終身長 (projected final height) (EP2K-■■■-PhIIIb-E 試験、ITT 集団)

投与期間	性別	predicted final height (cm)		projected final height (cm)	
		症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
0 ヶ月	計	47	158.83±4.79	70	153.47±6.30
	男児	28	161.56±2.99	44	157.64±3.25
	女児	19	154.80±4.08	26	146.42±3.02
12 ヶ月	計	54	161.31±5.99	69	157.92±6.82
	男児	33	165.19±3.72	44	162.49±3.19
	女児	21	155.20±2.99	25	149.87±2.83
24 ヶ月	計	58	165.12±6.72	68	160.55±7.52
	男児	38	168.96±4.39	43	165.52±4.00
	女児	20	157.83±3.56	25	152.00±3.05
36 ヶ月	計	45	164.78±8.43	52	161.56±7.76
	男児	29	169.75±5.23	33	166.54±4.57
	女児	16	155.77±4.82	19	152.91±2.97
48 ヶ月	計	25	167.38±7.22	31	163.53±7.52
	男児	18	170.66±5.52	20	168.09±4.91
	女児	7	158.95±2.63	11	155.23±2.55
60 ヶ月	計	2	169.54±2.20	5	163.56±5.87
	男児	2	169.54±2.20	3	167.45±3.32
	女児	0	—	2	157.73±1.59

以上から、機構は、本剤の複数年にわたる有効性は期待できるものと判断した。

3) 血清 IGF-1 濃度及び血清 IGFBP-3 濃度について

血清 IGF-1 濃度及び血清 IGFBP-3 濃度について、申請者は以下のように説明している。

⁸ 申請製剤と薬物動態及び有効性が同等であるとされている (II.4. (ii) の (5) 項参照)。ただし、抗 GH 抗体の発現率が高い。

GHは、肝臓及び局部組織においてIGF-1の合成を誘発し、血清IGF-1濃度及び血清IGFBP-3濃度を上昇させる。IGF-1はソマトロピン曝露の生物学的効果のマーカ―として最も一般的に用いられており、ソマトロピン補充療法中に血清中のIGF-1とIGFBP-3の両方の濃度を測定することは、有効性及び安全性の両方に直接的に関連する。

しかし、機構は、5歳以下の小児では、健康であってもIGF-1濃度が低く、IGF-1濃度の正常域とGHD患児のIGF-1濃度が重複する（Sperling Pediatric Endocrinology 2nd ed, W.B. Saunders Company 2002）ことから、今回提出された、5歳以下の小児も含まれている臨床試験における血清IGF-1濃度及び血清IGFBP-3濃度は参考としての評価にすぎず、他のパラメータと併せて評価する必要があると考える。

第Ⅲ相試験における血清IGF-1濃度及び血清IGFBP-3濃度の測定結果は、下表のとおりであり、各試験間で検査キットが異なるものの、本剤（表4-31）とジェノトロピン®（表4-32）の血清IGF-1濃度及び血清IGFBP-3濃度には大きな差異は認められなかった。また、申請製剤ではないものの、凍結乾燥5.8mg旧製剤とジェノトロピン®を比較したEP2K-XXXXXXXXXX-PhIII/EP2K-XXXXXXXXXX-PhIIIFo試験において、これらの推移は同様であった（表4-32）。さらに、健康成人を対象として実施した国内臨床試験EP00-106試験において、本剤とジェノトロピン®の血清IGF-1濃度及び血清IGFBP-3濃度はいずれも類似していた（Ⅱ.4.（ii）（1）項を参照）。

機構は、成長反応を評価するパラメータ（身長、HSDS、成長速度及びHVSDS）についてのジェノトロピン®との比較検討結果、及びEP2K-XXXXXXXXXX-PhIIIb-E試験での5mg製剤の長期投与試験成績と併せて、本剤の有効性を補完する成績が得られているものと判断した。

表4-31 血清IGF-1濃度及び血清IGFBP-3濃度（平均値±標準偏差）（EP2K-XXXXXXXXXX-PhIIIb-E試験、ITT集団）

投与期間	5mg 製剤 (EP2K- XXXXXXXXXX -PhIIIb-E 試験)		
	症例数	血清 IGF-1 濃度* (µg/L)	血清 IGFBP-3 濃度* (mg/L)
0 ヶ月	69	127.2±73.7	2.96±0.76
3 ヶ月	65	208.9±103.8	3.66±0.94
6 ヶ月	66	222.8±99.7	3.81±0.98
9 ヶ月	2	185.5±19.1	3.38±1.36
12 ヶ月	64	244.5±123.6	3.99±0.85
18 ヶ月	64	269.1±123.6	4.03±0.87
24 ヶ月	59	300.7±152.5	3.71±0.87
30 ヶ月	51	335.2±146.9	3.91±0.96
36 ヶ月	47	342.1±129.6	3.99±0.82
42 ヶ月	34	376.2±169.7	4.08±0.87
48 ヶ月	24	379.3±144.2	3.79±0.79
54 ヶ月	14	393.2±122.8	3.95±0.77
60 ヶ月	3	387.3±96.7	3.71±0.70

* : Mediagnost GmbH (Reutlingen, Germany) 製RIAキットを使用

表 4-32 血清 IGF-1 濃度及び血清 IGFBP-3 濃度 (平均値±標準偏差、ITT 集団)
(EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIFo 試験)

投与期間	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群				ジェノトロピン®群			
	症例数	血清 IGF-1 濃度* (µg/L)	症例数	血清 IGFBP-3 濃度* (mg/L)	症例数	血清 IGF-1 濃度* (µg/L)	症例数	血清 IGFBP-3 濃度* (mg/L)
0 ヶ月	20	158.6±92.0	40	3.5±1.3	20	157.7±43.0	36	3.5±1.0
1 ヶ月	36	205.4±98.6	41	4.2±0.8	33	190.8±88.0	45	4.0±1.0
3 ヶ月	34	199.6±97.9	42	4.1±1.3	33	193.1±78.4	44	4.1±1.3
6 ヶ月	38	257.2±127.8	42	3.8±1.30	40	248.4±131.2	44	3.7±1.3
9 ヶ月	35	291.1±174.0	40	4.6±3.0	38	301.9±182.9	43	4.0±1.5

* : Nichols Institute (San Juan Capistrano, California) 製RIAキットを使用

(2) 安全性について

1) 安全性について

申請者は、以下の検討結果を踏まえ、本剤と本邦既承認ソマトロピン製剤の安全性プロファイルには特段の差異はなく、本剤は本邦既承認ソマトロピン製剤と少なくとも同程度に安全であることが示された、と説明した。

- ・ 本剤と本邦既承認ソマトロピン製剤 (ジェノトロピン®、ノルディトロピン®、ヒューマトロプ®、サイゼン®及びグロウジェクト®) との免疫原性を含む安全性プロファイルの差異について、公表文献をもとに検討した。
- ・ ジェノトロピン®との安全性プロファイルの差異について、3 つの連続した第Ⅲ相試験 EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIFo/EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part A 及び Part B) 試験の結果、定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report : PSUR) 及び公表論文をもとに検討した。

しかし、機構は、公表文献では安全性の収集方法等が異なるため一概に比較できず、また、第Ⅲ相試験で用いられた製剤間に差異がある (Ⅱ.2. (1) 5) 項を参照) ことを念頭におき、安全性について精査する必要があると考え、以下の検討を行った。

機構は、ソマトロピン製剤投与時に安全性の観点から重要とされる耐糖能異常、呼吸障害及び側弯症について、本剤とジェノトロピン®の差異を説明するよう求めたところ、申請者は表 4-33 を示した上で、以下のように回答した。

表 4-33 本剤で実施された第Ⅲ相試験における耐糖能異常、呼吸障害、側弯症の発現件数及び症例-年当たりの有害事象発現件数

有害事象名	有害事象発現件数		症例-年当たりの有害事象の発現件数*	
	5mg 製剤 (N=136)	ジェノトロピン® (N=45)	5mg 製剤 (N=136)	ジェノトロピン® (N=45)
グリコヘモグロビン増加	18	5	0.0890	0.1508
高血糖	4	0	0.0198	0.0000
呼吸障害	52	19	0.2570	0.5729
側弯症	6	1	0.0296	0.0302
Total	80	25	0.3954	0.7539
総曝露量 (月)	2,428	398	—	—
総曝露量 (年)	202	33	—	—

* 12× [(事象数) / (曝露月数)]

本剤の欧米での製造販売後には、2004年9月29日から2008年9月28日の間に9件の因果関係が否定できない有害事象が報告されたが、糖代謝及び側弯症に関する有害事象は報告されておらず、全事象が呼吸障害に関する有害事象であった。呼吸障害に関しては、こ

の期間の欧州 6 ヶ国における SGA 性低身長症の小児を対象とした製造販売後臨床試験（長期試験）（EP00-401）において、2 件の有害事象（上気道感染症 2 件）が報告され、また、欧州 3 ヶ国における小児を対象とした製造販売後調査（EP00-501）において、6 件の有害事象（肺炎 2 件、気道感染 2 件、喘息 1 件、気管支炎 1 件）が報告されたが、これらはすべて本剤との因果関係が否定された。また、他に、自発的報告として 1 件（いびき）が報告された。

以上の臨床試験及び製造販売後調査の結果から、耐糖能異常、呼吸障害及び側弯症の有害事象の発現率について、本剤とジェノトロピン[®]とに差がないことが示されたことから、これらのリスクについて差がないものとする。

機構は、提出された試験では、本剤群に死亡、中止に至った有害事象は発現しておらず、また、重篤な有害事象は、EP2K-■-PhIII^{AQ}（Part A）試験の 3 例 3 件（リンパ節症 1 件及び扁桃炎 2 件）、EP2K-■-PhIII^{AQ}（Part B）試験の 8 例 10 件（側弯症増悪及び脳震盪各 2 件、失神、慢性副鼻腔炎、咽頭扁桃炎、頭痛、扁桃摘出及びてんかん各 1 件）、EP2K-■-PhIIIb-E 試験の 8 例 9 件（虫垂切除 2 件、涙管閉塞症、交通事故、鼠径ヘルニア修復、涙腺手術、顎顔面手術、骨接合術及び陰茎手術各 1 件）で、EP2K-■-PhIII^{AQ}（Part B）試験の側弯症増悪 2 件のみ、治験薬との因果関係が否定されなかったことを踏まえると、ジェノトロピン[®]との直接比較はできないものの、海外製造販売後調査の結果も踏まえ、総合的に判断して、本剤の忍容性に特段の問題はないものとする。ただし、安全性については、日本人症例における情報が極めて限定的であるため、製造販売後に引き続き調査し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。また、耐糖能異常、呼吸障害及び側弯症については重点調査項目に設定することが適切であるとするが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 抗 GH 抗体及び抗 Host Cell Protein (HCP) 抗体発現について

EP2K-■-PhIII/EP2K-■-PhIIIfo/EP2K-■-PhIII^{AQ}（Part A 及び Part B）試験において、ジェノトロピン[®]開始群と比較して、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤開始群において、抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体が発現した症例の割合（発現率）が高かった（表 4-34～表 4-36）。

表 4-34 経時的抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体発現
(EP2K--PhIII/EP2K--PhIII^{FO}/EP2K--PhIII^{AQ} (Part A 及び Part B) 試験)

投与期間	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤開始群 (N=44)			ジェノトロピン®開始群 (N=45)		
	治験薬	抗 GH 抗体 発現	抗 HCP 抗体 発現	治験薬	抗 GH 抗体 発現	抗 HCP 抗体 発現
0 ヶ月	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤	0/44	1/42 (2.4%)	ジェノトロピン®	0/45	0/44
3 ヶ月	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤	11/42 (26.2%)	—	ジェノトロピン®	0/44	—
6 ヶ月	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤	14/42 (33.3%)	—	ジェノトロピン®	0/44	—
9 ヶ月	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤	24/42 (57.1%)	42/42 (100%)	ジェノトロピン®	1/44 (2.3%)	0/44
12 ヶ月	凍結乾燥 5.8mg 製剤	16/42 (38.1%)	42/42 (100%)	5mg 製剤	0/44	1/44 (2.3%)
15 ヶ月	凍結乾燥 5.8mg 製剤	15/42 (35.7%)	40/41 (97.6%)	5mg 製剤	1/44 (2.3%)	0/44
18 ヶ月	5mg 製剤	10/42 (23.8%)	39/41 (95.1%)	5mg 製剤	2/43* (4.7%)	0/43
24 ヶ月	5mg 製剤	8/40† (20.0%)	40/40 (100%)	5mg 製剤	2/40‡ (5.0%)	0/40
30 ヶ月	5mg 製剤	7/39** (17.9%)	37/39 (94.9%)	5mg 製剤	1/39†† (2.6%)	2/39 (5.1%)

例数 (%)

* : 同意を撤回した被験者 1 例が試験中止

† : コンプライアンス不良であった被験者 1 例及び同意を撤回した被験者 1 例が試験中止

‡ : コンプライアンス不良であった被験者 2 例及び同意を撤回した被験者 1 例が試験中止

** : 9 ヶ月時点で抗 GH 抗体陽性であり、コンプライアンス不良であった被験者 1 例が試験中止

†† : 抗 GH 抗体陰性であった被験者 1 例が、治療効果に満足したため本人の意志により試験中止

表 4-35 経時的抗 GH 抗体発現 (EP2K--PhIII^{AQ} (Part A) 試験、9~15 ヶ月)

投与期間	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤→凍結乾燥 5.8mg 製剤群 (N=42)			ジェノトロピン®→5mg 製剤群 (N=44)		
	全体	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤 で抗体陽性	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤 で抗体陰性	全体	ジェノトロピン® で抗体陽性	ジェノトロピン® で抗体陰性
9 ヶ月	24/42 (57.1%)	24/24 (100%)	0/18	1/44 (2.3%)	1/1 (100%)	0/43
10 ヶ月	19/42 (45.2%)	18/24 (75%)	1/18 (5.6%)	1/44 (2.3%)	0/1	1/43 (2.3%)
12 ヶ月	16/42 (38.1%)	15/24 (62.5%)	1/18 (5.6%)	0/44	0/1	0/43
15 ヶ月	15/42 (35.7%)	13/24 (54.2%)	2/18 (11.1%)	1/44 (2.3%)	0/1	1/43 (2.3%)

例数 (%)

表 4-36 経時的抗 GH 抗体発現 (EP2K--PhIII^{AQ} (Part B) 試験、15~30 ヶ月)

投与期間	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤→5mg 製剤群 (N=42)			ジェノトロピン®→5mg 製剤群 (N=44)		
	全体	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤 で抗体陽性	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤 で抗体陰性	全体	ジェノトロピン® で抗体陽性	ジェノトロピン® で抗体陰性
15 ヶ月	15/42 (35.7%)	13/24 (54.2%)	2/18 (11.1%)	1/44 (2.3%)	0/1	1/43 (2.3%)
18 ヶ月	10/42 (23.8%)	10/24 (41.7%)	0/18	2/43 (4.7%)	0/1	2/42* (4.8%)
24 ヶ月	8/40 (20.0%)	8/24 (33.3%)	0/16†	2/40 (5.0%)	0/0‡	2/40** (5.0%)
30 ヶ月	7/39 (17.9%)	7/23†† (30.4%)	0/16	1/39 (2.6%)	0/0	1/39‡‡ (2.6%)

例数 (%)

* : 同意を撤回した被験者 1 例が試験中止

† : コンプライアンス不良であった被験者 1 例及び同意を撤回した被験者 1 例が試験中止

‡ : コンプライアンス不良であった被験者 1 例が試験中止

** : コンプライアンス不良であった被験者 1 例及び同意を撤回した被験者 1 例が試験中止

†† : 9 ヶ月時点で抗 GH 抗体陽性であり、コンプライアンス不良であった被験者 1 例が試験中止

‡‡ : 抗 GH 抗体陰性であった被験者 1 例が、治療効果に満足したため本人の意志により試験中止

抗 GH 抗体の発現率について、申請者は以下のように説明した。

HCP の含有量と抗 GH 抗体の発現との相関関係が 3 つの連続した第 III 相試験 (EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIfo/EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part A 及び Part B) 試験) の結果から示唆されており、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤では HCP の含有量が高かった (>1,000ppm) ことから、本剤群において高い頻度で抗 GH 抗体が認められたと考える。そこで、精製工程を追加し、HCP の除去効率を改善した製剤 (凍結乾燥 5.8mg 製剤) を開発した (II.2. (1) 5) 項を参照)。凍結乾燥 5.8mg 旧製剤 (>1,000ppm) から凍結乾燥 5.8mg 製剤 (≤■■■ppm) に切替えた被験者における抗 GH 抗体の発現率は、9 ヶ月の 57% (24/42 例) から 15 ヶ月の 36% (15/42 例) まで減少し、切替え後 6 ヶ月以内の減少率は 38%であった (EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part A) 試験)。このことは、初期に投与された凍結乾燥 5.8mg 旧製剤よりも、後に投与された凍結乾燥 5.8mg 製剤の方が、免疫原性が低減されていることを示唆している。なお、これらの被験者は 5mg 製剤に切替えた後においても、抗 GH 抗体の発現頻度が引き続き低下した (EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part B) 試験)。他方、ジェノトロピン[®]開始群の被験者 44 例の場合、5mg 製剤投与期間 (ソマトロピン製剤投与開始 9 ヶ月から 30 ヶ月までの期間) を通して、抗 GH 抗体が発現したのは 2 例 (5%) にすぎず、この結果はジェノトロピン[®]を 12 ヶ月投与後、抗 GH 抗体が 1.1%~1.3%発現したとの報告 (*Acta Paediatr Scand* 372 suppl:167-168) や、Nutropin[®]での抗 GH 抗体発現率が約 7%であるとの報告 (SCIENTIFIC DISCUSSION, EMEA; accessed 2009/03, at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nutropinaq/437400en6.pdf>) と、大きな差異はなかった。

機構は、ソマトロピン製剤の投与期間や観察期間等が異なっているものの、申請者の免疫原性についての説明は了承可能と判断する。さらに、機構は、未治療の小児 GHD 患者を対象に申請製剤を用いた EP2K-■■■-PhIIIb-E 試験 (長期投与試験) における抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の発現状況 (表 4-37) を確認したところ、発現頻度が特段高いとは判断できなかったことから、現時点においては特段の問題はないものと判断する。

表 4-37 経時的抗GH 抗体及び抗HCP抗体発現 (EP2K-■■■-PhIIIb-E試験、5mg製剤)

Visit	治療期間	抗 GH 抗体		抗 HCP 抗体	
		被験者数	陽性例数 (%)	被験者数	陽性例数 (%)
1	0 ヶ月	68	0 (0.0%)	68	1 (1.5%)
2	3 ヶ月	64	1 (1.6%)	64	1 (1.6%)
3	6 ヶ月	65	2 (3.0%)	63	3 (4.8%)
4	9 ヶ月	2	2 (100.0%)	2	1 (50.0%)
5	12 ヶ月	66	2 (3.0%)	63	4 (6.3%)
7	18 ヶ月	65	1 (1.5%)	62	4 (6.5%)
9	24 ヶ月	59	2 (3.4%)	58	2 (3.4%)
11	30 ヶ月	51	0 (0.0%)	50	3 (6.0%)
12	33 ヶ月	1	0 (0.0%)	1	0
13	36 ヶ月	46	0 (0.0%)	47	1 (2.1%)
15	42 ヶ月	33	1 (3.3%)	34	3 (8.8%)
16	45 ヶ月	1	0 (0.0%)	1	0
17	48 ヶ月	24	0 (0.0%)	24	3 (12.5%)
19	54 ヶ月	14	0 (0.0%)	14	0
21	60 ヶ月	3	0 (0.0%)	3	0

また、申請者は、EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIIIfo/EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part A 及び Part B) 試験の 30 ヶ月にわたるソマトロピン補充療法の全期間を通して、抗 GH 抗体陽性被験者と陰性被験者の間に、身長、HSDS、成長速度及び HVSDS についての差異は認められず、抗 GH 抗体の存在が成長に対して影響を及ぼさないことは明らかである (表 4-38)、と説明したが、機構は、現時点で得られている情報は限定的であるため、抗 GH 抗体が有効性に与える影響

については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があるものと判断した。

表 4-38 抗 GH 抗体陽性被験者及び陰性被験者の身長、HSDS、成長速度及び HVSDS
身長 (cm)

投与期間	抗 GH 抗体発現症例		抗 GH 抗体非発現症例	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
0 ヶ月	30	113.3 ± 15.8	59	110.3 ± 14.0
6 ヶ月	30	119.2 ± 15.3	56	116.4 ± 13.6
9 ヶ月	30	121.4 ± 15.3	56	118.8 ± 13.3
12 ヶ月	30	123.8 ± 15.1	56	120.9 ± 13.3
15 ヶ月	30	125.8 ± 15.2	56	123.0 ± 13.3
24 ヶ月	29	131.6 ± 15.3	51	128.0 ± 13.8
30 ヶ月	28	136.0 ± 15.7	50	130.8 ± 12.8

HSDS

投与期間	抗 GH 抗体発現症例		抗 GH 抗体非発現症例	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
0 ヶ月	29	-3.06 ± 0.67	57	-3.06 ± 0.87
6 ヶ月	30	-2.45 ± 0.51	55	-2.59 ± 0.83
9 ヶ月	30	-2.29 ± 0.54	55	-2.42 ± 0.78
12 ヶ月	30	-2.09 ± 0.55	55	-2.29 ± 0.79
15 ヶ月	30	-1.98 ± 0.58	55	-2.16 ± 0.79
24 ヶ月	29	-1.75 ± 0.73	51	-1.92 ± 0.84
30 ヶ月	28	-1.54 ± 0.86	50	-1.79 ± 0.86

成長速度* (cm/年)

投与期間	抗 GH 抗体発現症例		抗 GH 抗体非発現症例	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
0 ヶ月	30	3.99 ± 1.06	59	3.83 ± 1.02
6 ヶ月	30	11.57 ± 2.33	56	11.64 ± 3.41
9 ヶ月	30	10.52 ± 2.33	56	10.78 ± 2.93
12 ヶ月	30	9.55 ± 2.88	56	8.40 ± 2.33
15 ヶ月	30	8.72 ± 1.85	56	8.46 ± 1.97
24 ヶ月	29	7.53 ± 1.76	51	7.38 ± 1.62
30 ヶ月	28	7.66 ± 1.69	50	7.21 ± 1.53

HVSDS*

投与期間	抗 GH 抗体発現症例		抗 GH 抗体非発現症例	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
0 ヶ月	30	-2.13 ± 1.01	58	-2.35 ± 1.14
6 ヶ月	30	6.65 ± 3.22	56	6.38 ± 3.82
9 ヶ月	30	5.50 ± 3.23	56	5.40 ± 3.20
12 ヶ月	30	4.44 ± 3.87	56	2.70 ± 2.44
15 ヶ月	30	3.62 ± 3.09	56	2.85 ± 2.26
24 ヶ月	28	2.02 ± 2.34	51	1.76 ± 2.17
30 ヶ月	27	2.33 ± 2.23	50	1.73 ± 1.99

*：9、15 及び 30 ヶ月までの成長速度のベースラインは、それぞれ 0、9 及び 15 ヶ月とした。

さらに、抗 GH 抗体の発現とアレルギーの発現の関係について、申請者は、“アレルギー”又は“アレルギー性”の用語が有害事象名の一部に含まれているものをアレルギー反応 (allergic reaction) と定義し、抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の発現との関係を解析した (表 4-39 及び表 4-40) とし、いずれの抗体の発現も、アレルギー反応のリスクを高めることはないと考えたと説明した。

表 4-39 抗 GH 抗体発現とアレルギー反応発現の関係

	アレルギー反応発現症例	アレルギー反応非発現症例	合計
抗 GH 抗体発現症例	1	14	15
抗 GH 抗体非発現症例	4	137	141
合計	5	151	156

表 4-40 抗 HCP 抗体発現とアレルギー反応発現の関係

	アレルギー反応発現症例	アレルギー反応非発現症例	合計
抗 HCP 抗体発現症例	2	53	55
抗 HCP 抗体非発現症例	3	98	101
合計	5	151	156

これに対し、機構は、抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体発現と、好酸球増多の関係を説明するよう求め、アレルギー反応との関係を考察するよう求めたところ、表 4-41～表 4-50 が提出され、いずれの抗体発現もアレルギー反応の誘発に関連はないと回答した。

表 4-41 抗 GH 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■■-PhIII/EP2K-■■-PhIIIFo 試験、0~9 ヶ月、ジェノトロピン[®]群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 GH 抗体発現症例	0	1	1
抗 GH 抗体非発現症例	7	36	43
合計	7	37	44

表 4-42 抗 GH 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■■-PhIII^{AQ} (Part A) 試験、9~15 ヶ月、5mg 製剤群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 GH 抗体発現症例	4	22	26
抗 GH 抗体非発現症例	3	13	16
合計	7	35	42

表 4-43 抗 GH 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■■-PhIII^{AQ} (Part B) 試験、15~30 ヶ月、5mg 製剤群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 GH 抗体発現症例	6	9	15
抗 GH 抗体非発現症例	7	20	27
合計	13	29	42

表 4-44 抗 GH 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■■-PhIIIb-E 試験、5mg 製剤群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 GH 抗体発現症例	0	2	2
抗 GH 抗体非発現症例	1*	65	66
合計	1	67	68

*: この患者は、組み入れ時の visit 及びいくつかの visit において好酸球数の臨床的に有意な増加があったと報告された。

表 4-45 抗 HCP 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■■-PhIII/EP2K-■■-PhIIIFo 試験、0~9 ヶ月、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 HCP 抗体発現症例	10	32	42
抗 HCP 抗体非発現症例	0	0	0
合計	10	32	42

表 4-46 抗 HCP 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■-PhIII/EP2K-■-PhIII^{fo} 試験、0~9 ヶ月、ジェノトロピン[®]群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 HCP 抗体発現症例	0	0	0
抗 HCP 抗体非発現症例	7	37	44
合計	7	37	44

表 4-47 抗 HCP 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■-PhIII^{AQ} (Part A) 試験、9~15 ヶ月、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤→凍結乾燥 5.8mg 製剤群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 HCP 抗体発現症例	7	35	42
抗 HCP 抗体非発現症例	0	0	0
合計	7	35	42

表 4-48 抗 HCP 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■-PhIII^{AQ} (Part A) 試験、9~15 ヶ月、ジェノトロピン[®]→5mg 製剤群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 HCP 抗体発現症例	0	1	1
抗 HCP 抗体非発現症例	8	35	43
合計	8	36	44

表 4-49 抗 HCP 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■-PhIII^{AQ} (Part B) 試験、15~30 ヶ月、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤→5mg 製剤群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 HCP 抗体発現症例	13	29	42
抗 HCP 抗体非発現症例	0	0	0
合計	13	29	42

表 4-50 抗 HCP 抗体発現と好酸球増多の関係
(EP2K-■-PhIII^{AQ} (Part B) 試験、15~30 ヶ月、ジェノトロピン[®]→5mg 製剤群)

	好酸球増多症例	好酸球非増多症例	合計
抗 HCP 抗体発現症例	1	1	2
抗 HCP 抗体非発現症例	11	31	42
合計	12	32	44

機構は、抗 GH 抗体発現の原因と考えられている HCP 含量は低減され、一定以下に管理されているものの、抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体と有効性及び安全性の関係について、現時点で得られている情報は限定的であるため、製造販売後も引き続き情報を収集し、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、これまでの議論を踏まえ、本剤は、先行バイオ医薬品であるジェノトロピン[®]と同程度の有効性及び忍容性が期待できることから、申請された効能・効果である「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」及び「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）」の治療において、ジェノトロピン[®]と同じ臨床的位置付けにあるものと判断した。

機構は、ターナー症候群に対する本剤使用例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。

20■年に、英国においてターナー症候群での第Ⅲ相試験 (EP2K-■-PhIIIb-UK-Turner 試験) が実施され、目標症例数は 40 例であったが、患者の組み入れが難しく、1 例のみが試験に

組み入れられ、試験は中止された。当該症例は、39ヶ月間凍結乾燥 5.8mg 製剤が投与された。当該症例の身長増加は、表 4-51 のとおりであった。

表 4-51 身長増加

投与開始からの期間	0-3 ヶ月	3-6 ヶ月	6-12 ヶ月	12-24 ヶ月	24-36 ヶ月
身長増加	2.3cm	1.5cm	9.3cm	15.5cm	23.3cm

投与開始時の患者の身長は正常成長女兒に比べて HSDS が -3 であったが、投与開始 6 ヶ月で -3 から -2.8 になり、試験終了までに -1.7 になった。投与 3 ヶ月後には患者の HVSDS は -2 から 3.8 になった。安全性について、投与 39 ヶ月の間に、合計 15 件の有害事象が認められたが、重篤な有害事象は発現しなかった。

機構は、ターナー症候群については、1 例のみの限定的な情報に過ぎないが、本薬の有用性が否定される結果は得られていないと判断した。

なお、慢性腎不全に対する臨床試験は実施されていない。

機構は、効能・効果について、以下のように考える。

提出された資料では、第Ⅲ相試験は GHD 小児患者を対象に実施されており、ターナー症候群に対する本剤使用例に関する資料は申請時点において提出されていなかった EP2K-XXXXXXXXXX PhIIIb-UK-Turner 試験における 1 例のみであり、慢性腎不全患者での試験は実施されていない。しかし、既に論じたとおり、ターナー症候群や慢性腎不全における低身長の発症メカニズムは GHD による低身長の発症メカニズムとは異なるものの、本剤による治療コンセプトは、いずれにおいても、血清ソマトロピン濃度を上昇させ IGF-1 合成を誘発するという薬理作用を介して低身長の改善をもたらす (Ⅱ. 3. (i) (2) 項を参照) ことであることを踏まえ、ジェノトロピン®の適応症である骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群及び慢性腎不全における低身長に対しても、本剤の有効性は期待できるものと考え。以上から、申請された効能・効果、すなわち「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」及び「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 (ターナー症候群、慢性腎不全)」で承認することは差し支えないと判断した。

なお、「下垂体性小人症」の表記については、当該疾患の原因が必ずしも「下垂体性ではない」ことが明らかになり、既に疾病及び関連保健問題の国際統計分類 (ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) から削除されていることを踏まえ、1993 年度の厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害調査研究班において「成長ホルモン分泌不全性低身長症」と変更することの同意が得られている状況にある。したがって、表記も含め、効能・効果については専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

本申請の用法・用量と、ジェノトロピン®の用法・用量は、表 4-52 のとおりである。

表 4-52 本剤の申請用法・用量とジェノトロピン®の用法・用量

申請効能又は効果		申請用法及び用量	ジェノトロピン 5.3mg®用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない 下垂性小人症		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 回に分けて皮下に注射する。	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 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次の疾患における低身長	ターナー症候群	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 回に分けて皮下に注射する。	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 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。
	慢性腎不全	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 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。	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 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。

機構は、本剤の用量は、有効性及び安全性のいずれの観点からも、妥当と判断した。

ただし、本剤はジェノトロピン®のバイオ後続品として位置付けられているにもかかわらず、ジェノトロピン®と異なり、投与経路は皮下注射のみの開発しかなく、その理由を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

1960 年代に GHD の治療に初めて用いられた、組織より抽出されたたん白質製剤は大量の不純物を含んでおり、非常に刺激性があったため、皮下には投与できず、筋肉内に投与されていた（*Eur J Endocrinol* 135:289-290, 1996）。その後、たん白質の精製法や遺伝子組換え技術の進歩に伴い不純物含量が低減され、1980 年代には、ソマトロピンの皮下投与は、筋肉内投与と同様に有効であることが証明され、広く普及した（*Acta Endocrinol (Copenh.)* 104:148-152, 1983）。

一般的に、ソマトロピン製剤は、1 週間分の投与量を、筋肉内投与では週 2～4 回、皮下投与では週 6～7 回に分けて投与するとされているが、週 6～7 回の皮下投与は、週 2～4 回筋肉内投与に比べ、より生理的分泌に近い投与方法であり、ソマトロピン依存性に産生される血清 IGF-1 濃度を高値に維持できることから、効率的に骨成長を促すと考えられている（*薬理と治療* 16:63-73, 1988、*基礎と臨床* 24:577-587, 1990）。そのため、連日皮下投与方法が筋肉内投与による週 2～4 回の間歇投与方法より治療効果が高いという報告もあり（*薬理と治療* 16:63-73, 1988、*Endocrinol Jpn* 35:477-484, 1988）、最近の臨床現場でのソマトロピン補充療法では、週 2～4 回の筋肉内投与よりも、ほぼ毎日の皮下投与が推奨されているとの報告もある（*Endocrinol Diabetol* 15:268-279, 2002）。

したがって、ジェノトロピン®と同様、筋肉内投与での開発も検討したが、対象患者が小児であることを十分考慮した上で、本剤については、皮下投与のペン型注射液のみを開発することにした。

機構は、皮下投与のみとなるのが臨床現場に与える影響について、見解を示すよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本邦の 11 施設の専門医を対象としてソマトロピン製剤の投与経路（筋肉内投与及び皮下投与）の使用実態を調査した結果、全ての医療機関において全例に皮下投与が行われ、筋肉内投与は全く実施されていなかった。したがって、本剤の投与経路が皮下注射のみであっても医療現場には十分受け入れられると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は、ジェノトロピン®のバイオ後続品として開発された以上、先行バイオ医薬品であるジェノトロピン®と同一の用法・用量であるべきと考える。しかし、①提出された資料では、皮下投与でのみ臨床試験が実施されており、筋肉内投与

時の同等性に関する知見は得られていないこと、②ジェノトロピン[®]は、投与経路として筋肉内投与及び皮下投与の両投与経路を有してはいるものの、投与に用いるペン型注射器（ジェノトロピンペン[®]）の用法は、皮下投与に限定されており、ジェノトロピン[®]のキット製剤であるジェノトロピン[®]ミニクイックの用法は、皮下投与のみであること、③ジェノトロピン[®]の効能・効果のうち、「下垂体性小人症（1988年承認）」「ターナー症候群（1991年承認）」は両投与経路を有しているが、それ以降、承認を取得した効能・効果においては皮下投与のみであることに加え、④提出された回答における臨床使用実態を踏まえると、本剤の投与経路をジェノトロピン[®]と異なる皮下投与のみとすることはやむを得ず、また、皮下投与のみであっても、申請効能・効果における臨床使用上の混乱は少ないと判断したが、用法及び用量の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、日本人患者での使用成績は無いこと、及び海外における臨床試験の対象患者はGHDのみで、ターナー症候群に対する本剤使用例は申請時点において提出されていなかった1例のみであり、慢性腎不全患者については臨床試験を実施していないことから、日本人において、ターナー症候群及び慢性腎不全における低身長を含む成長障害患者を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると説明した。

機構は、これらの情報を収集するために必要な症例数及びその設定根拠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。

*削除

国立成育医療センター研究所の2005年度「小児慢性特定疾患治療研究事業の全登録人数」（accessed 2009/03, at <http://www.nch.go.jp/policy/shoumann17/shoumann17.htm>）及び既に上市されているソマトロピン製剤の使用成績調査における各適応症の症例数は表4-53のとおりである。

表 4-53 本邦既承認ソマトロピン製剤の使用成績調査における各適応症の症例数

	国立成育医療センター研究所 2005年度登録人数		ジェノトロピン [®] 使用成績調査*	ノルディトロピン [®] 使用成績調査**	ヒューマトロプ [®] 使用成績調査***
	継続申請	新規登録			
下垂体性小人症	10,204 (92.7%)	2,463 (94.3%)	5,881 (96.0%)	1,140 (92.9%)	1,590 (92.9%)
ターナー症候群 における低身長	785 (7.1%)	142 (5.4%)	242 (4.0%)	90 (7.3%)	86% (5.1%)
慢性腎不全 における低身長	18 (0.2%)	7 (0.3%)	—	—	—
計	11,007	2,612	6,123	1,230	1,676

*：ジェノトロピン[®]5.3mg 添付文書 2008年10月改訂（第8版）

**：ノルディトロピン[®]インタビューフォーム 2006年5月改訂（第5版）

***：ヒューマトロプ[®]注射用 添付文書 2008年11月改訂（第9版）

製造販売後の使用成績調査として、患者の組み入れ期間を2年間とする全例調査方式の特定使用成績調査を実施するが、ソマトロピン製剤を使用開始する小児（約3千人）の約5%に本剤が使用されると推測されるので、患者の組み入れ期間（2年間）中に300例程度が調査対象症例になると想定される、と説明した。

機構は、安全性については、日本人における情報が極めて限定的であるため、製造販売後に引き続き調査し、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。上記に加え、

*前文と重複していたため、新薬承認情報提供時に削除

抗 GH 抗体や抗 HCP 抗体の発現については、文献等で情報収集を行うとともに、効果不十分例やアレルギー症状等の発現例において抗体検査を実施し、抗 GH 抗体や抗 HCP 抗体の発現が有効性及び安全性に与える影響について情報を収集し、適切に医療現場に情報提供をする必要があると考える。また、筋肉内投与の臨床上的必要性については、製造販売後も引き続き、関係学会や医学専門家の意見を収集し、必要とされる場合には筋肉内投与を用法・用量とするための臨床試験の実施を検討する必要があると考える。

さらに、ソマトロピン製剤に安全性の観点から重要とされる耐糖能異常、呼吸障害及び側弯症については重点調査項目に設定することが適切であると考ええる。

以上の機構見解の他、製造販売後調査における検討事項については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査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、大きな問題は認められなかったことから、機構は、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2-3）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、大きな問題は認められなかったことから、機構は、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品であるジェノトロピン[®]の品質特性に高い類似性が認められ、両製剤の薬物動態パラメータ、薬力学パラメータ、有効性及び忍容性に大きな違いが認められず、本剤とジェノトロピン[®]の同等性／同質性が確認されたこと、並びに申請効能・効果についてジェノトロピン[®]の再審査期間及び特許が満了していることを踏まえ、専門協議において特段の問題がない限り、以下の「効能・効果」「用法・用量」で承認して差し支えないものと考ええる。ただし、安全性については、日本人における情報が極めて限定的であるため、製造販売後に引き続き調査する必要があると考える。

なお、本剤の申請時の販売名は「オムニトロープ皮下注 5mg」、「オムニトロープ皮下注 10mg」であったが、「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304011 号）に鑑み、販売名を「ソマトロピン BS 皮下注用 5mg「サンド」」、「ソマトロピン BS 皮下注用 10mg「サンド）」とすることが適切であると考ええる。

[効能・効果] [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 0.175mg 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次の疾患における低身長

ターナー症候群

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 回に分けて皮下に注射する。

慢性腎不全

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 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。

審査報告 (2)

平成 21 年 5 月 21 日作成

I. 申請品目

〔販売名〕	オムニトロープ皮下注 5mg、同 10mg
〔一般名〕	ソマトロピン（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	サンド株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 12 月 21 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査の概要を以下に記載する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「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 4（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

品質試験及び非臨床試験の結果から、本剤とジェノトロピン[®]には高い類似性が示された。また、臨床試験の結果、以下の点が示された。

- ① 本剤とジェノトロピン[®]の薬物動態を比較した試験（EP00-106 試験等）において、 AUC_{last} 及び C_{max} は予め規定した同等性の許容域の範囲内であった。
- ② 凍結乾燥 5.8mg 旧製剤とジェノトロピン[®]の有効性を比較した試験（EP2K-■■■-PhIII/EP2K-■■■-PhIII Fo 試験）において、投与群間で有効性に大きな差異は認められなかった。
- ③ 未治療の成長ホルモン分泌不全症（GHD）小児患者を対象とした試験（EP2K-■■■-PhIII b-E 試験）の結果から、本剤は複数年にわたる有効性が期待できる。

機構は、申請製剤とジェノトロピン[®]の有効性を直接比較した臨床試験は実施されていないものの、以上の点を踏まえると、申請製剤はジェノトロピン[®]と同程度の有効性が期待できると判断した。この機構の判断は専門委員より支持された。

2. 安全性について

機構は、申請製剤とジェノトロピン[®]を直接比較した臨床試験が実施されていないため、安全性を直接比較できないものの、海外における製造販売後調査の結果及び提出された臨床試験成績を総合的に判断して、本剤の忍容性に特段の問題はないものと判断した。

開発当初、凍結乾燥 5.8mg 旧製剤投与群において抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体が高い割合で検出されたが、HCP の含有量が多かった（>1,000ppm）ことが原因と考えられたことから、HCP の除去効率を改善した製剤（凍結乾燥 5.8mg 製剤）が開発された。その結果、抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の発現頻度が低下したこと、及び HCP 含量が一定以下（≤50ppm）に管理されるようになったことから、申請製剤については、特段の問題はないものと判断した。ただし、抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体発現と有効性及び安全性の関係について、現時点で得られている情報は限定的であるため、製造販売後も引き続き情報収集し、適切に医療現場に情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断は専門委員より概ね支持された。ただし、国内外の臨床試験において有害事象の発現頻度に違いが認められた理由を確認する必要がある、との専門委員の指摘

を踏まえ、機構は、この点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。

海外第 I 相試験（5 試験）では、内因性 GH 分泌を抑制するためにオクトレオチドが併用されたが、国内第 I 相試験（EP00-106 試験）では、オクトレオチドが併用されなかったため、国内第 I 相試験においては、オクトレオチド投与時に観察される消化器系の有害事象の発現頻度が、海外第 I 相試験より低かったと考える。また、第 I 相試験は単回投与試験であり、第 III 相試験とは投与期間及び観察期間が異なること等が影響し、有害事象の発現頻度に違いがみられたと考える。

機構は、申請者の回答は、受け入れ可能と判断した。また、①ソマトロピン製剤で既に報告されている側弯症増悪の 2 例（いずれも EP2K-■■■-PhIII^{AQ} (Part B) 試験)を除けば、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の報告はないこと、②日本人及び外国人のいずれにおいても、同一試験内での有害事象プロファイルについて、本剤とジェノトロピン[®]に大きな差異はないこと、③EP2K-■■■-PhIIIb-E 試験において、本剤の長期投与時の安全性に大きな問題がみられないことより、国内外の臨床試験における有害事象の発現頻度の違いを特段問題としなくても差し支えないと判断した。

なお、本剤は日本人での投与症例数が限定的であることを踏まえ、製造販売後において安全性情報を収集し、迅速かつ適切に医療現場に情報提供する、と申請者は説明し、機構は、これを了承した。

3. 臨床的位置付け及び効能・効果について

提出された資料では、第 III 相試験は成長障害のある GHD 小児患者のみを対象に実施されている。ターナー症候群の患者を対象とした試験は、申請時に資料として提出されなかった EP2K-■■■-PhIIIb-UK-Turner 試験⁹（1 例）のみであり、慢性腎不全患者を対象とした試験は実施されていない。ターナー症候群や慢性腎不全における低身長と、GHD による低身長の発症メカニズムは異なるものの、本剤の治療コンセプトが、血清 GH 濃度を増加させ、IGF-1 の合成を誘発するという薬理作用を介して低身長の改善をもたらすことであることを踏まえると、機構は、ジェノトロピン[®]の効能・効果である「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）」に対しても、本剤の有効性が期待できるものと判断した。

以上の機構の判断は専門委員より概ね支持されたが、その一方で、以下のような意見も出された。

- GHD、ターナー症候群、慢性腎不全における成長障害は、疾患により、発症メカニズムが異なるため、用量反応性が異なる。そのため、既承認のソマトロピン製剤では、効能・効果毎に用量が異なっている。したがって、本剤の効能・効果は、臨床試験で対象とされた GHD のみとすべきと考える。

GHD：GH 供給量の不足を、ソマトロピンを投与し補う。

ターナー症候群における低身長：GH 供給量は不足していないが、標的細胞である骨端軟骨細胞の異常により細胞増殖が抑制されている状態を、比較的大量のソマトロピン投与で改善する。

慢性腎不全における低身長：GH 供給量は不足していないが、標的細胞の周辺環境の異常により、標的細胞の GH に対する応答が低下し、細胞増殖が抑制されて

⁹症例登録が困難であったため試験が中止され、総括報告書が作成されなかった

いる。この状態を、ソマトロピン投与で改善する。

このことについて、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号）（以下、指針）では、先行バイオ医薬品が複数の効能・効果を有する場合、ある効能・効果において先行バイオ医薬品と有効性が同等／同質であり、他の効能・効果においても薬理的に同様の作用が期待できることが説明できるのであれば、他の効能・効果をバイオ後続品に外挿することが可能となる場合がある旨記載されていることを踏まえ、専門委員と協議した結果、以下の合意が得られた。

GHD を効能・効果とすることについては、臨床試験結果から問題はない。投与経験が 1 例のみのターナー症候群及び投与経験のない慢性腎不全における低身長については、本剤はこれら疾患においても血清 GH 濃度を増加させ、GH 受容体を介して作用すること、及び品質特性はジェノトロピン®と同一とみなしうることから、効能・効果として差し支えない。ただし、ターナー症候群及び慢性腎不全における低身長については、国内外問わず情報は極めて限定的である、あるいは得られていないため、製造販売後において一定例数以上の症例で、有効性の情報収集が必要である。

また、本剤の申請効能・効果のうち、「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」を「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」に修正することが適切との機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の協議を踏まえ、機構は、薬理的観点から、「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）」の効能・効果においても、本剤はジェノトロピン®と同様の作用が期待できると判断し、効能・効果を以下のとおりとすることを申請者に求めた。

申請者は、これを了解した。

[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次の疾患における低身長
ターナー症候群
慢性腎不全

4. 用法・用量について

本剤はジェノトロピン®のバイオ後続品として位置付けられているが、用法はジェノトロピン®と異なり、皮下投与のみが開発され、筋肉内投与は開発されていない。機構は、皮下投与でのみ臨床試験が実施されていることや、提出された回答における臨床使用実態等を踏まえると、用法を皮下投与に限定しても、臨床使用上の混乱は生じないと判断した。また、本剤の用量をジェノトロピン®と同様にすることは妥当と判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは、臨床使用実態を踏まえると、臨床試験を実施してまで、本剤の用法に筋肉内投与を追加する必要はなく、皮下投与のみでも臨床上不都合は生じない旨の意見が出され、機構の判断は専門委員より支持された。

ただし、皮下投与の具体的な手技については、説明用資材等により、情報提供する必要がある、との専門委員の意見を踏まえ、機構は、申請者に対し、医療従事者及び患者を対象とした、本剤を適切に使用するために必要な説明用資材を作成することを求めた。

申請者は、これを了解した。

5. 製造販売後の検討事項について

(1) 調査症例数

機構は、申請効能・効果の全てについて、本剤の有効性が期待できると考えるものの、日本人患者での使用成績がないこと、及び臨床試験は GHD 患者のみを対象に実施されており、投与経験が 1 例のみのターナー症候群及び投与経験のない慢性腎不全における低身長を含む成長障害患者については、評価可能な臨床試験成績がないことから、製造販売後調査を行い、ターナー症候群及び慢性腎不全については、一定例数以上の症例における有効性及び安全性の情報を収集する必要があると判断した。

申請者は、本邦で既承認のソマトロピン製剤の使用成績調査における収集症例数、及びソマトロピン製剤を使用開始する小児（約 3 千人）の約 5% に本剤が使用されると想定されることから、患者の登録期間（2 年間）中に 300 例程度を収集できる、と説明している。

これに対し、専門委員から以下の意見が出された。

- 有効性及び安全性の情報を精度高く収集するためにも、一定年数の観察期間を設定する連続登録方式の全例調査とすべきである。
- 収集症例数は、登録期間 2 年間の全例又は 300 例のどちらか多い方として、可能な限り多くの症例の情報を収集すべきである。
- ターナー症候群及び慢性腎不全における低身長を含む成長障害患者については、一定症例数以上を確実に収集し、得られた有効性及び安全性の情報を臨床現場に提供する必要がある。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、製造販売後調査計画を改めるよう求めた。また、投与経験が 1 例のみのターナー症候群及び投与経験のない慢性腎不全における低身長については、両疾患における本剤の有効性及び安全性を確認するために、国内で収集可能な調査症例数を考慮した上で、一定症例数以上の特定使用成績調査を実施することを申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

登録期間を 2 年とする全例調査を実施し、2 年間で目標症例数（300 例）に達しないときは、300 例収集できるまで登録を継続する。また、ターナー症候群及び慢性腎不全における低身長については、特定使用成績調査として、それぞれ 18 例以上及び 3 例以上を収集する。

機構は、本剤はジェノトロピン[®]と同等/同質と位置づけられることから、全例調査により症例を収集することで特段の問題はないと判断し、申請者の回答を了承した。

(2) 抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の測定

機構は、本剤の日本人における長期投与の経験がないことから、効果不十分例やアレルギー症状等の発現例において抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の検査を実施すること等により、これらの抗体の発現と有効性及び安全性の関連について情報収集し、適切に医療現場に情報提供する必要があると考えた。そこで、抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の検査機関の有無を確認するよう申請者に求めたところ、現時点において、これらの抗体の検査を受託する検査会社はないと回答した。

これに対し、専門委員から以下の意見が出された。

日本人における長期投与時の情報はこれまでに得られていないため、製造販売後に本剤の免疫原性についての情報を把握することは臨床的に重要である。しかし、抗 GH 抗体及び

抗 HCP 抗体の検査を受託する企業が存在しないのであれば、医療現場で製造販売後調査における対応は困難である。したがって、医療現場で必要とされる時には、抗体検査を実施できるようにすることが望ましい。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、効果不十分例やアレルギー症状等の発現例等の抗 GH 抗体及び抗 HCP 抗体の発現が疑われる症例については、積極的にこれらの抗体の検査を実施し、情報収集することを求めた。

申請者は、社内でこれらの抗体を測定できる体制を整える旨回答し、機構はこれを了承した。

(3) 製造販売後調査における調査項目

本邦で既承認のソマトロピン製剤において安全性の観点から重要とされる有害事象として、耐糖能異常、呼吸障害及び側弯症が挙げられていることから、機構は、製造販売後調査の重点調査項目にこれら有害事象を設定することが適切であると判断した。

これに対し、専門委員から、以下の意見が出された。

耐糖能異常及び側弯症は、対象疾患を問わず GH の作用の観点から重点調査項目として設定する必要がある。しかし、呼吸障害は、高度肥満（特にプラダーウィリー症候群）では問題になるが、申請効能・効果である GHD、ターナー症候群及び慢性腎不全における低身長では、重点調査項目とする必要はないと考える。慢性腎不全における低身長においては、特発性頭蓋内圧亢進症が、他の疾患と比べて多いため、重点調査項目として情報収集した方がよい。さらに、大腿骨頭すべり症についても情報収集が必要である。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、耐糖能異常、大腿骨頭すべり症、側弯症及び特発性頭蓋内圧亢進症を重点調査項目にすることを含め、調査項目を適切に設定するよう求めた。

申請者は、これを了解した。

また、専門委員から以下の意見が出された。

本剤の有効性及び安全性は、ジェノトロピン®と同程度との判断であるが、本邦で既承認の他のソマトロピン製剤との有効性及び安全性についての比較情報が得られていないことから、製造販売後にジェノトロピン®以外の本邦で既承認のソマトロピン製剤から本剤に直接変更した症例があった場合の情報を収集する必要がある。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本邦で既承認の他のソマトロピン製剤から本剤に変更された場合、及び本剤から本邦で既承認の他のソマトロピン製剤に変更された場合に、変更前の製剤名及び変更理由がわかるように、調査票を整備することを求めた。

申請者は、これを了解した。

6. その他

(1) 原薬及び製剤の規格試験項目について

目的物質関連物質及び目的物質由来不純物の含量を、より厳密に管理するという観点から、機構は、原薬の規格試験項目に、「目的物質関連物質及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC)」に加えて、「目的物質関連物質 (脱アミド体、スクシンイミド体、酸化体) (RP-HPLC)」及び「目的物質由来不純物 (クリップ型変化体、unidentified variants) (RP-HPLC)」を設定することを求めた。また、本剤が水性注射液であることを踏まえ、製剤の規格試験項目に、浸透圧比を設定することを求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

「目的物質関連物質（脱アミド体、スクシンイミド体、酸化体）（RP-HPLC）」及び「目的物質由来不純物（クリップ型変化体、unidentified variants）（RP-HPLC）」を、原薬の規格に設定する。一方、浸透圧比については、製剤化工程における充てん工程において、工程内管理試験項目に設定するため、製剤の規格に設定する必要はない。

機構は、工程内管理試験により本剤の浸透圧比を一定に管理できることから、浸透圧比を製剤の規格に設定しないことを了承した。

(2) 本剤の販売名について

機構は、「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304011 号）を踏まえ、本剤の販売名を「オムニトロープ皮下注 5mg」及び「オムニトロープ皮下注 10mg」から、それぞれ「ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」」及び「ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」」に変更することを求めた。

申請者は、これを了解した。

7. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない（下線部訂正箇所）。

頁	行、表番号	訂正前	訂正後
5	6	新薬として	オムニトロープは連邦食品医薬品化粧品法第 505 条 (b) (2) 下で
14	5	5mg 製剤及び 10mg 製剤ともに、試験開始 1 ヶ月後で目的物質関連物質及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC) の合計ピークが ■%以下、個別ピークが ■%以下であった。	5mg 製剤では、試験開始 1 ヶ月後で目的物質関連物質及び目的物質由来不純物 (RP-HPLC) の合計ピークが ■%以下、個別ピークが ■%以下、10mg 製剤では、合計ピークが ■%以下、個別ピークが ■%以下であった。
16	42	細胞増殖作用が確認された製剤を用いた臨床試験において、被験者に成長促進効果が認められたことから、	プロラクチン受容体との結合を介する作用ではあるものの、細胞増殖作用が確認された製剤を用いた臨床試験において、被験者に成長促進効果が実際に認められたことから、
18	2~5	5±3℃保存条件下では、5mg 製剤、10mg 製剤ともに、ベンジルアルコール、フェノールいずれの防腐剤を用いた場合も、24 ヶ月間、安定性に差異は認められなかった。ただし、25℃保存条件下では、5mg 製剤にいずれの防腐剤を用いた場合も安定性に差異は認められなかったが、	5±3℃保存条件下では、10mg 製剤において、ベンジルアルコール、フェノールいずれの防腐剤を用いた場合も、24 ヶ月間、安定性に差異は認められなかった。ただし、25℃保存条件下では、5mg 製剤にベンジルアルコールを用いた場合に混濁は認められなかったが、
18	11	最大量 (0.03mg/kg/日) 投与	最大量 (0.06mg/kg/日) 投与
18	12	最大曝露量は 0.081mg/kg/日	最大曝露量は 0.162mg/kg/日
18	13	1,000 分の 1 以下	800 分の 1 以下
23	9、13	不純物の安全性担保について	製剤の安全性担保について
23	21	目的物質と不純物（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物）に分けて	目的物質と不純物の観点から
29	2	小児を対象とした試験は実施されていない。	小児を対象とした薬物動態試験は実施されていない。なお、海外において小児患者を対象としたⅢ相試験が実施されている。
30	表 4-6	EP2K-■-PhIIIb-E 試験の症例数： 50	70
31	9	0.04mg/L/時間	0.04mg/時間
42	16	24 ヶ月	48 ヶ月
46	表 4-31	血清 IGFBP-3 濃度 (60 ヶ月) 3.71±0.70	3.71±0.07
48	12	側弯症増悪及び脳振盪各 2 件	側弯症増悪 2 件、回転性めまい
50	表 4-37		

抗 GH 抗体の陽性例数 (6 ヶ月) :

		2 (3.0%) 抗 GH 抗体の陽性例数 (9 ヶ月) : 2 (100.0%) 抗 GH 抗体の陽性例数 (42 ヶ月) : 1 (3.3%) 抗 HCP 抗体の陽性例数 (33 ヶ月、45 ヶ月、 54 ヶ月、60 ヶ月) : 0	2 (3.1%) 0 (0.0%) 1 (3.0%) 0 (0.0%)
52	表 4-42	5mg 製剤群	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤→凍結乾燥 5.8mg 製剤群
52	表 4-43	5mg 製剤群	凍結乾燥 5.8mg 旧製剤→5mg 製剤群
55	表 4-53	ヒューマトロープ®使用成績調査におけるターナー症候群の症例数 : 86% (5.1%)	86 (5.1%)
57	24~25	並びに申請効能・効果についてジェノトロピン®の再審査期間及び特許が満了していることを踏まえ、	申請効能・効果についてジェノトロピン®の再審査期間が満了していること等を踏まえ、
57	29	取扱いについて	取扱いについて」

Ⅲ. 総合評価

機構は、本剤と先行バイオ医薬品であるジェノトロピン®の品質特性に高い類似性が認められ、非臨床試験及び臨床試験の結果から、本剤とジェノトロピン®は同等/同質であると判断できること、及び申請効能・効果について先行バイオ医薬品であるジェノトロピン®の再審査期間が満了していることから、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。

なお、本剤は生物由来製品に該当せず、原薬及び製剤ともに、毒薬又は劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果] [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 0.175mg 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次の疾患における低身長

ターナー症候群

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 回に分けて皮下に注射する。

慢性腎不全

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 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。

[指示事項]

本剤は日本人での投与症例数が限定的であることから、製造販売後において、本剤の有効性及び安全性情報を収集し、適切に医療現場に情報提供すること。