

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ソグルーヤ皮下注5 mg、同皮下注10 mg
[一般名] ソマブシタン（遺伝子組換え）
[申請者名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 2 月 27 日

[審議結果]

令和 2 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年11月9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] ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg
[一般名] ソマプシタン（遺伝子組換え）
[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年2月27日
[剤形・含量] 1筒（1.5 mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）5 mg 又は 10 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本質]

ソマプシタンは、遺伝子組換えヒト成長ホルモン類縁体であり、101番目のロイシン残基がシステイン残基に置換され、16-(1*H*-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカン酸及び4-カルボキシプロピルスルホンアミドが、1個のε-アミノ基がアシル化されたリシン、2個の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸及び2個のグルタミン酸から構成されるリンカーを介して101番目のシステイン残基に結合している。ソマプシタンは、191個のアミノ酸残基からなる修飾タンパク質である。

Somapacitan is a recombinant human growth hormone analog whose leucine residue at position 101 is substituted by cysteine residue, and the cysteine residue is attached to 16-(1*H*-tetrazol-5-yl) hexadecanoic acid and 4-carboxypropyl sulfonamide via a linker which consists of a lysine acylated on the ε-amino group, two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids, and two glutamic acids. Somapacitan is a modified protein consisting of 191 amino acid residues.

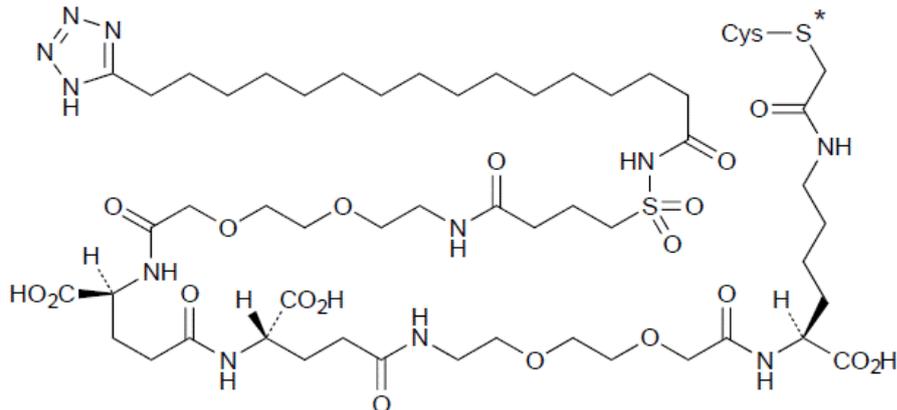
- [構造]
アミノ酸配列：

```
FPTIPLSRLF DNAMLAHRL HQLAFDTYQE FEEAYIPKEQ KYSFLQNPQT  
SLCFSESIPT PSNREETQQK SNLELLRISL LLIQSWLEPV QFLRSVFANS  
CVYGASDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS  
HNDDALLKNY GLLYCFRKDM DKVETFLRIV QCRSVEGSCG F
```

ジスルフィド結合：実線

C101：アルキル化部位

アルキル化部位の構造：



*C101 の硫黄原子

分子式：C₁₀₃₈H₁₆₀₉N₂₇₃O₃₁₉S₉

分子量：23305.10

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

[用法及び用量]

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 1.5 mg を開始用量とし、週 1 回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減するが、最高用量は 8.0 mg とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年10月1日

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

申請品目

- [販売名] ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg
[一般名] ソマプシタン（遺伝子組換え）
[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年2月27日
[剤形・含量] 1筒（1.5 mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）5 mg 又は 10 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

[申請時の用法・用量]

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として1回 1.0 mg～4.0 mg を開始用量とし、以後は、臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の患者の状態に応じて、1週間あたり 8.0 mg を超えない範囲で適宜増減した用量を週1回、皮下注射する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	62
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	63

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ノボ ノルディスク社（デンマーク）により開発されたソマブシタン（遺伝子組換え）を有効成分とする週1回皮下投与用の注射剤である。

本薬は、長時間作用型のhGH誘導体であり、hGHの第101位のロイシンがシステインに置換されたアミノ酸骨格と、長鎖脂肪酸を含むアルブミン結合部位からなる。内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合により本薬の消失が遅延し、その結果、半減期及び作用持続時間が延長する。

成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者に対するGH治療について、これまでのhGH製剤では主に1日1回の皮下投与として実施されており、数年から生涯にわたって投与が必要となることも多い。毎日の注射は患者の負担となっており、週1回投与のhGH製剤は、注射回数を減らすことでアドヒアランスの向上が期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等によりAGHDに対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

2020年9月現在、海外において本剤は、米国では2020年8月に承認され、欧州では2019年10月に申請され、審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

hGHからクローニングされた遺伝子配列に由来するMEAE-hGHのコーディング配列の101番目のロイシンをシステインに置換した遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、ソマブシタン前駆体（MEAE-hGHL101C）の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を大腸菌に導入し、得られた細胞株からソマブシタン前駆体の製造に最適なクローンを起源として、MCB及びWCBが調製された。

MCB、WCB、EPC及びLECについて、特性解析及び純度試験がICH Q5B及びQ5Dガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、大腸菌以外の微生物による汚染は認められなかった。

MCB及びWCBは -80°C で保管される。MCBの更新予定はないが、WCBは必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、接種・細胞増殖、種培養・主培養、細胞の回収、均質化、可溶化、清澄化、捕捉（陰イオン交換クロマトグラフィー）、精製1（疎水性相互作用クロマトグラフィー）、消化¹⁾、精製2（陰イオン交換クロマトグラフィー）、アルキル化²⁾、精製3（陰イオン交換クロマトグラフィー）、濃縮・透析ろ過及び保管・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）及びXXXXXXXXXX工程とされている。

1) ソマブシタン前駆体（MEAE-hGHL101C）をジペプチジルアミノペプチダーゼI（遺伝子組換え）により消化することで、消化ソマブシタン前駆体（XXXXXXXXXXhGHL101C）を製造する工程。

2) 消化ソマブシタン前駆体（XXXXXXXXXXhGHL101C）の101位のXXXXXXXXXXシステインを還元してシステインとし（hGHL101C）、XXXXXXXXXXに、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを含む側鎖を導入することにより、ソマブシタンを製造する工程。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質（HCP）、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、ジペプチジルアミノペプチダーゼ I（遺伝子組換え）、*不純物J 側鎖残留物及び製造中で使用する化合物（EDTA、イソプロピル β-D-1-チオガラクトピラノシド、消泡剤等）が、製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシン、微生物限度及び側鎖残留物は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（■■■■HPLC、■■■■）、pH、純度試験（■■■■HPLC、■■■■HPLC、■■■■HPLC、側鎖残留物（■■■■HPLC））、エンドトキシン、微生物限度、比活性（細胞増殖活性）及び定量法（■■■■HPLC）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 原薬の主な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 3	3	-80±10℃	48 カ月 ^{a)}	高密度ポリエチレン製栓付きポリエチレンテレフタレートグリコール共重合体製容器
	製法 4	1		36 カ月 ^{a)}	
	申請製法	3		18 カ月 ^{a)}	
加速試験	製法 4	1	5±3℃	3 カ月	
	申請製法	2			
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) ■■■■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■■■■HPLC における *不純物A の増加及びその他の不純物の増加傾向、並びに ■■■■HPLC における親水性不純物の増加が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、高密度ポリエチレン製栓付きポリエチレンテレフタレートグリコール共重合体製容器を用いて、遮光下、-70℃未満で保存するとき、48 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ガラス製カートリッジ（1.5 mL）に、ソマプシタン（遺伝子組換え）5 mg 又は 10 mg を含有する注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、D-マンニトール、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、フェノール、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、あらかじめ薬液を充填したカートリッジが専用のペン型注入器に装着されたコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化（原薬の溶解・薬液調製）、無菌ろ過、充てん、検査、ペン型注入器への組み込み及び包装・表示・試験工程からなる。重要工程は、製剤化、無菌ろ過及び充てん工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、処方変更（凍結乾燥製剤から液剤への変更）であった。製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（「2.3 QbD」の項を参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、pH、確認試験（XXXXXXXXXX HPLC）、純度試験（XXXXXXXXXX HPLC、XXXXXXXXXX HPLC、XXXXXXXXXX HPLC）、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、浸透圧、フェノールの含量及び確認試験（XXXXXXXXXX HPLC）、注入量精度並びに定量法（XXXXXXXXXX HPLC）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月	積層ゴム ^{b)} ディスク付属キャップ及びクロロブチルゴム製プランジャー付きのガラス製カートリッジ
加速試験	3	25±2℃	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

- a) 各規格でのロット数として記載。長期保存試験及び加速試験について、5 mg 製剤は製法 2 で製造された原薬（製法 2 原薬）2 ロット及び製法 3 原薬 1 ロット、10 mg 製剤は製法 3 原薬 2 ロット及び製法 4 原薬 1 ロットより製造された製剤。
b) プロモブチルゴム（製剤と接触する）とイソpreneゴムの 2 層で構成される

長期保存試験では、XXXXXXXXXX HPLC における *不純物 A、*不純物 I 及びその他の不純物の増加傾向、並びに XXXXXXXXXX HPLC における目的物質由来不純物の増加傾向が認められたが、その他の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXXXXXXX HPLC による HMWP の増加傾向、XXXXXXXXXX HPLC における *不純物 A、*不純物 I 及びその他の不純物の増加、並びに XXXXXXXXXX HPLC における目的物質由来不純物の増加が認められた。

光安定性試験の結果、カートリッジを専用ペン型注入器に組み込んだ製剤は安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として積層ゴムディスク（プロモブチルゴム）付属キャップ及びクロロブチルゴム製プランジャー付きのガラス製カートリッジを用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の CQA が特定された。また、実験計画法、品質リスクアセスメント等による検討に基づき、管理戦略の設定がなされた。

- ・ CQA の特定

原薬の CQA：確認試験、純度、HMWP、目的物質関連物質、目的物質由来不純物、浸出物、製造中で使用する化合物の残留、*不純物J の残留、側鎖残留物、ジペプチジルアミノペプチダーゼ I(遺伝子組換え)の残留、HCP、宿主細胞由来 DNA、比活性、含量、微生物限度、エンドトキシン、性状

製剤の CQA：確認試験、目的物質関連物質、*不純物I、HMWP、目的物質由来不純物、純度、目的物質由来粒子、工程由来粒子、浸出物、比活性、含量、注入量精度、採取容量、無菌、エンドトキシン、pH、フェノール含量、浸透圧、空気量、性状

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において本薬の作用機序等が、*in vivo* において下垂体摘出ラットを用いて体重変化、血漿中 IGF-I 濃度等に対する作用が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体に対する結合親和性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が反復投与毒性試験も含めて検討された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における検討

3.1.1.1 GHR 及び HSA に対する結合親和性並びに GHR 及び PRLR に対する結合活性(CTD4.2.1.1-1)

本薬の GHBP³⁾に対する結合速度 (K_D 値)、ヒト血清アルブミン (HSA) に対する結合親和性等が SPR 法を用いて検討された。GH 特異抗体を表面に固定したセンサーチップに本薬又は hGH を添加した後、6 種類の濃度の GHBP (0~200 nmol/L) 存在下において得られたセンサーグラムの結果から GHBP との結合に対する K_D 値を算出した結果、本薬⁴⁾で 2.8~3.1 nmol/L、hGH で 2.3 nmol/L であった。また、GH 特異抗体を表面に固定したセンサーチップに本薬、hGH 又は溶媒⁵⁾を添加した後、3 種類の濃度の HSA (0、320 及び 3200 nmol/L) で処理したところ、HSA 処理 120 秒後の RU 値 (平均値) は、HSA 320 及び 3200 nmol/L の条件においてそれぞれ、本薬⁴⁾では 107~140 及び 275~342、hGH では 5 及び -6、溶媒では 4 及び 35 であった。

本薬及び hGH の hGHR 及びヒトプロラクチン受容体 (hPRLR) を介した効力を評価するため、hGHR 又は hPRLR を導入することにより細胞増殖に GH 又は hPRL 刺激が必要となる Ba/F3 細胞 (Ba/F3 hGHR 細胞及び Ba/F3 hPRLR 細胞) を用いた細胞増殖アッセイが実施された。Ba/F3 hGHR 細胞及び Ba/F3 hPRLR 細胞を 24 時間 hGH 及び hPRL の非存在下で培養した後、本薬、hGH 又は hPRL をそれぞれ 0.1 nmol/L ~1 μ mol/L を添加し、68 時間インキュベートした後に代謝活性に基づく細胞生存率が測定された。その結果、Ba/F3 hGHR 細胞増殖アッセイにおける EC_{50} (平均値、以下同様) は、本薬⁴⁾で 0.033 ~0.054 nmol/L、hGH で 0.013 nmol/L であり、hPRL では算出されなかった。Ba/F3 hPRLR 細胞増殖アッ

3) 成長ホルモン結合タンパク (GHBP) は成長ホルモン受容体 (GHR) の受容体外部領域の放出により産生されるタンパク質であり、GHR の代用として使用された。

4) 本薬に関する検討では、複数の原薬ロットを用いて検討された。

5) 10 mmol/L HEPES、150 mmol/L 塩化ナトリウム、3 mmol/L EDTA (pH7.4)

セイにおける EC₅₀ は、本薬⁴⁾で 3.55~4.63 nmol/L、hPRL では 0.16 nmol/L、hGH では 0.52 nmol/L であった。

3.1.1.2 肝細胞における GH シグナル伝達への影響 (CTD4.2.1.1-2)

本薬の GH シグナル伝達への作用を検討するため、GH の一次作用部位としてラット初代肝細胞及び hGH により JAK2/STAT5 シグナル伝達経路を活性化させることが報告されている HuH-7 細胞を用い、hGH 又は本薬 (ラット初代肝細胞 : 0.5~8 nmol/L、HuH-7 細胞 : 0.5~32 nmol/L) で 15 分間刺激した後、細胞抽出物を用いたウエスタンブロットを行い、P-STAT5 が定量された。その結果、ラット初代肝細胞及び HuH-7 細胞のいずれにおいても、本薬及び hGH の添加により、濃度依存的に P-STAT5 は増加し、ラット初代肝細胞では、本薬 8 nmol/L 又は hGH 2~4 nmol/L による刺激で、HuH-7 細胞では、本薬又は hGH 共に 8 nmol/L による刺激で P-STAT5 は最大に達した。

また、本薬の GH シグナル伝達に対する経時的な影響を検討するため、ラット初代肝細胞及び HuH-7 細胞を hGH 又は本薬 (いずれも 8 nmol/L) で 3~120 分 (HuH-7 細胞における本薬のみ 3~150 分) 刺激した後、細胞抽出物を用いたウエスタンブロットにより P-STAT5 が定量された。その結果、ラット初代肝細胞では、hGH では刺激 7.5~15 分後、本薬では刺激 15 分後に P-STAT5 は最大量となり、その後低下した。HuH-7 細胞では、hGH 又は本薬による刺激 15~60 分で P-STAT5 は最大量となり、その後低下した。

3.1.1.3 HSA 及び血漿タンパク質に対する本薬の結合性 (CTD4.2.1.1-3)

結晶解析等を用いて本薬の HSA 結合部位を解析した結果、HSA における本薬の結合部位として、1 カ所の高親和性部位 (ドメイン III の脂肪酸結合部位 5 (FA5)、K_D 値約 100~1000 nmol/L) 及び 2 カ所の低親和性部位 (ドメイン II の脂肪酸結合部位 6 (FA6)、K_D 値約 1000~10000 nmol/L) が確認され、31°C 及び 37°C の条件下では高親和性部位とのみ疎水性相互作用により結合することが確認された。

再構成ヒト血漿⁶⁾を、本薬を臭化シアン活性化セファロースに固定したカラムに通し、結合した血漿タンパク質を質量分析法により同定した結果、本薬は主に血清アルブミンに結合し、その量はその他のタンパク質の 100 倍以上であった。

3.1.2 *in vivo* における検討

3.1.2.1 下垂体摘出ラットにおける 28 日間反復皮下投与試験 (CTD4.2.1.1-6)

下垂体摘出雄性ラット (10 例/群) に、本薬 (0.33 mg、14 nmol に相当) が週 1 回、又は hGH (0.05 mg、2 nmol に相当) 若しくは溶媒⁷⁾が 1 日 1 回皮下投与され、投与 28 日後までの体重、除脂肪体重、体脂肪量、血漿中 IGF-I 濃度、鼻尾長、骨塩量、骨密度、血糖値及び血漿中インスリン濃度が検討された。その結果、ベースライン時及び投与 28 日後における各パラメータの結果は表 4 のとおりであった。体重について、本薬群では投与間隔毎に最初の 3~4 日間に上昇し、最高値に達した後、次回投与までにながら減少した。hGH 群ではほぼ直線的に増加した。血漿中 IGF-I 濃度は、本薬群では投与間隔毎に投与 2~4 日後に最大 (650~850 ng/mL) となり、次回投与 (投与 7 日後) までにベースライン (約 50~100 ng/mL) まで低下した。hGH 群では、投与初期から安定して上昇し、ほぼ一定の濃度 (約 200~400 ng/mL) が維持された。

⁶⁾ 血清アルブミン、ヒスチジンリッチ糖タンパク質、補体因子 H、C4b 結合タンパク質 α 鎖、トランスサイレチン、ダームシジン、フィブリノゲン α 鎖、α₂-マクログロブリン、IgG-1 C 領域、α₁-アンチトリプシン、補体 C4a、カルモジュリン様タンパク質 5 から構成

⁷⁾ 20 mg/mL グリシン、2 mg/mL マンニトール、2.4 mg/mL 炭酸水素ナトリウム (pH 8.2)

表4 ベースライン及び投与28日後における各パラメータの結果

評価項目	溶媒群 (10例)		本薬群 (10例)		hGH群 (10例)	
	ベースライン	投与28日後	ベースライン	投与28日後	ベースライン	投与28日後
体重 (g)	100.10±0.96	100.12±1.79	101.60±1.33	163.94±3.44	100.50±1.41	140.64±5.28
除脂肪体重 (g)	80.50±1.18	77.55±1.47	81.94±1.76	132.63±2.23	82.62±1.03	112.27±5.09
体重で標準化した体脂肪量 (g/g)	0.117±0.007	0.119±0.003	0.115±0.005	0.090±0.004	0.118±0.003	0.096±0.004
IGF-I濃度 (ng/mL)	75.8±6.8	49.6±3.9	63.8±4.5	155±9.6	66.9±5.2	269±78.0
鼻尾長 (cm)	29.0±0.2	29.1±0.2	29.3±0.3	33.5±0.2	28.9±0.1	32.0±0.3
骨塩量 (mg/kg)	—	2.62±0.06 ^{a)}	—	3.85±0.11	—	3.30±0.10 ^{a)}
骨密度 (mg/mm ³)	—	606±16.1 ^{a)}	—	599±13.3	—	623±12.6 ^{a)}
血糖値 (mmol/L)	4.75±0.09	5.81±0.11	4.68±0.13	5.81±0.12	4.63±0.13	5.57±0.17
血漿中インスリン濃度 (pmol/L)	<LLOQ	56.6 ^{b)}	<LLOQ	119±17.9 ^{c)}	<LLOQ	54.8, 62.0 ^{d)}

平均値±標準誤差 (例数が1又は2例の場合は個々の値)、<LLOQ: 定量下限未滿、—: 測定せず

a) 9例、b) 1例、c) 8例、d) 2例

3.2 副次的薬理試験 (CTD4.2.1.2-1)

68種の受容体等に対する本薬 (70 µg/mL) の結合親和性が検討された結果、50%を超える阻害はみられなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表5のとおりであった。

表5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量	投与経路	所見	CTD
中樞神経系	カニクイザル (雌雄各3例/群)	神経行動学的評価 (Irwinの変法)	0.4、2.0、9.0 mg/kg	皮下	中樞神経系への影響なし	4.2.3.2-7
呼吸系	カニクイザル (雌雄各3例/群)	呼吸数	0.4、2.0、9.0 mg/kg	皮下	呼吸系への影響なし	4.2.3.2-7
心血管系	HEK293細胞 (4検体)	hERG	70 µg/mL	—	心血管系への影響なし	4.2.1.3-1
	ウサギ摘出プルキンエ繊維 (4検体/群)	活動電位	0.7、7、70 µg/mL	—		4.2.1.3-2
	カニクイザル (雌雄各3~5例/群)	心拍数、心電図	9.0 mg/kg	皮下		4.2.3.2-7 4.2.3.2-8 4.2.3.2-9

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は以下のように説明している。本薬は、hGH誘導体であり、側鎖として長鎖脂肪酸を含むアルブミン結合部位を有する。アルブミン結合部位が内因性アルブミンと可逆的に非共有結合することで、hGHに比較して半減期が延長され、作用持続時間が延長する。本薬はhGHと同様の薬理作用を有すると考えられ、GHRを介して、肝臓におけるIGF-I生成の増加及びそれに伴う骨組織等における成長の促進、脂肪組織及び筋組織における脂肪分解、タンパク質合成、筋肉量増加等の促進等の作用を有すると考えられる。

実施した薬理試験において、Ba/F3細胞増殖アッセイを用いた*in vitro*での検討では、hGHRとの結合及びその下流のシグナル活性化に対する本薬の効力はhGHの約1/3程度であり、当該結果はアルブミンの立体障害に起因すると考えられた (CTD4.2.1.1-1)。*in vivo*においては、下垂体摘出ラットにおける28日間反復皮下投与試験 (CTD4.2.1.1-6) では、本薬群及びhGH群のいずれにおいても、血漿中IGF-I濃度、体重の増加等が認められ、体組成の改善が認められた。体重について、本薬群では、投与間隔毎に最初の3~4日間は体重増加量は急増し、最高値に達した後、次回投与までわずかに減少した。hGH群

においては、投与 16 日後までは概ね直線的に増加したが、それ以降、増加はほとんど認められなかった。hGH 群において投与 16 日目以降に体重増加が認められなかったことは、抗薬物抗体の産生に起因するものと考えられた⁸⁾。骨への影響について、本薬群及び hGH 群のいずれにおいても、鼻尾長の増加が認められており、溶媒群と比較して骨塩量は増加し、骨密度に変化は認められなかったことから、骨容量の増加が認められたものと考えた。また、本薬は hGH と同様、インスリン感受性及び耐糖能を低下させる可能性が考えられ、本薬群では hGH 群と比較して血漿中インスリン濃度が上昇する傾向が認められたが、標準的な空腹時インスリン濃度 (175 pmol/L) を上回った個体は認められず、血糖値はいずれの投与群でも大きな変化は認められなかった。

以上より、AGHD に対する本薬の有用性は期待されると考える。

機構は、以下のように考える。実施された *in vitro* 及び *in vivo* での検討を踏まえると、本薬の GHR を介した作用は示されており、下垂体摘出ラットを用いた検討 (CTD4.2.1.1-6) では hGH と同程度の効力が示されていることから、本薬の AGHD に対する有効性は期待できるものと考ええる。ただし、上記の下垂体摘出ラットを用いた検討において、本薬と hGH とでは血漿中 IGF-I 濃度の経時的な推移が異なり、体重についても血漿中 IGF-I 濃度の推移と同様にその推移に差異が認められていることを踏まえ、ヒトにおける血漿中 IGF-I 濃度の推移の差異が有効性及び安全性に及ぼす影響については、次項以降において引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の ³H 標識体を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、ラット及びサルを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には、LOCI 法が用いられ、定量下限はマウスでは 60 ng/mL、ウサギ及びミニブタでは 9.3 ng/mL、ラット及びサルでは 9.3~60 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター法又は定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。抗本薬抗体は ELISA 法で測定された。以下に主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1~5、4.2.3.2-2)

本薬を単回皮下又は単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、ラットで 0.385、サルで 0.686、ミニブタで 0.356 であった。

⁸⁾ 投与 28 日後において、hGH 群では 9/9 例 (10 例中、手技の不備により適切に測定されたなかった 1 例を除く 9 例で検討された)、本薬群では 2/10 例で抗薬物抗体が検出された。

表6 本薬を単回皮下又は単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	CL/F (mL/h/kg)	V _z /F (mL/kg)	t _{1/2} (h)
マウス	皮下	2	雄	3/時点	9.3	97.8	4	20.4	122.0	4.1
		9		3/時点	53.6	622.0	4	14.5	123.0	5.9
ラット	静脈内	1.4	雄	3/時点	40.8	259.0	0.1	5.4 ^{a)}	49.6 ^{b)}	6.4
	皮下	1.4		3/時点	3.8	100.0	8.0	14.0	106.0	5.3
サル	静脈内	0.5	雄	3	21.4±1.9	536.0±15.0	0.1 [0.1, 0.3]	0.9±0.0 ^{a)}	26.8±2.3 ^{b)}	19.9±1.8
	皮下	0.5		3	4.7±0.4	368.0±54.5	24.0 [24.0, 24.0]	1.4±0.2	33.0±8.1	16.9±4.9
ミニブタ	静脈内	0.23	雄	4	5.9±0.8	94.2±11.8	0.1 [0.1, 0.3]	2.5±0.3 ^{a)}	39.4±3.9 ^{b)}	10.9±0.7
	皮下	0.23		4	0.7±0.1	33.6±8.1	21.0 [8.0, 24.0]	7.3±2.1	138.0±76.7	12.6±3.5
ウサギ	皮下	1	雌	6	2.5±0.7	79.2±5.5	8.0 [4.0, 18.0]	12.6±0.9	70.7±13.4	3.9±0.5
		5		6	21.7±2.5	874.0±130.0	24.0 [18.0, 24.0]	5.8±1.0	71.0±33.6	8.5±3.9
		10		6	52.9±5.9	2350.0±460.0	18.0 [8.0, 24.0]	4.4±0.8	4.8±1.5	7.8±2.8

平均値±標準偏差（マウス及びラットでは各測定時点の平均値から算出）、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-inf}：投与後0時間～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、

CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：終末相における見かけの分布容積、t_{1/2}：消失半減期

a) 全身クリアランス (CL)、b) 終末相における分布容積 (V_z)

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2-6、4.2.3.2-9)

本薬を週2回26週間反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表7のとおりであった。

表7 本薬を反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	C _{max} (µg/mL)		AUC (µg·h/mL)		t _{max} (h)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	1	3例/時点	1日目	2.6	1.1	41.5	10.0	12.0	6.0
			26週目	0.23	0.28	4.8	4.4	24.0	12.0
	2	3例/時点	1日目	6.9	4.3	107.0	49.2	12.0	12.0
			26週目	0.76	0.88	20.7	40.8	6.0	12.0
	4	3例/時点	1日目	11.3	8.1	163.0	128	12.0	6.0
			26週目	2.5	3.3	45.0	42.0	12.0	12.0
サル	0.4	3	1日目	4.3±0.43	4.8±0.32	211.0±17.9	234.0±19.7	24.0 [12.0, 24.0]	24.0 [12.0, 24.0]
			26週目	3.47±0.45	3.7±0.76	221.0±34.5	223.0±41.7	24.0 [24.0, 48.0]	24.0 [12.0, 24.0]
	2	3	1日目	24.4±2.3	24.0±2.4	1240.0±77.6	1290.0±87.9	24.0 [12.0, 24.0]	12.0 [12.0, 24.0]
			26週目	27.0±3.1	29.0±5.5	1790.0±248.0	1840.0±262.0	48.0 [24.0, 48.0]	48.0 [8.0, 48.0]
	9	5	1日目	111.0±8.3	123.0±13.9	5890.0±195.0	6190.0±684.0	24.0 [8.0, 24.0]	12.0 [8.0, 24.0]
			26週目	166.0±55.9	151.0±21.0	9430.0±1210.0	9240.0±1180.0	24.0 [8.0, 72.0]	8.0 [8.0, 24.0]

平均値±標準偏差（ラットでは各測定時点の平均値から算出）、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：ラットでは投与後0～24時間までの、サルでは投与後0～72時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

抗本薬抗体について、ラットでは投与開始後27週時点の1、2及び4 mg/kg群（雄雌の順）でそれぞれ11/30例及び10/30例、10/30例及び3/30例、18/30例及び7/30例に認められた。抗本薬抗体が陽性であった1 mg/kg群の1例及び4 mg/kg群の1例において、本薬濃度は定量下限未満であった。サルでは投与26週目の本薬0.4 mg/kg群の雄1/3例にのみ認められたが、本薬の曝露量への影響は認められなかった。

4.2 分布 (CTD4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、5.3.2.1)

雌雄アルビノラット（各9例、1例/時点）及び雄性有色ラット（5例、1例/時点）に本薬の³H-標識体9 mg/kgを単回皮下投与し、アルビノラットでは投与120時間後まで、有色ラットでは投与672時間後まで、組織分布の検討を行った。アルビノラットでは、投与12～36時間後に大部分の組織で放射能濃度が最高となり、AUC_{0-120h}における組織中/血液中放射能濃度比（雄雌の順）が高かった主な組織は、腎皮質（6.08及び7.84）、胆管（1.87及び1.24）、歯髄（1.23及び0.92）、肝臓（0.52及び1.05）であり、脳（0.022及び0.009）及び脊髄（0.019及び検出限界以下）への移行はわずかであった。有色ラットでは、有色皮膚、非有色皮膚及びブドウ膜/網膜は投与24時間後に放射能濃度が最高となり、AUC_{0-120h}にお

る組織中/血液中放射能濃度比はそれぞれ 1.06、0.202 及び 0.684 であった。放射能濃度は非有色皮膚では投与 168 時間後、ブドウ膜/網膜及び有色皮膚では投与 336 時間後以降に検出限界下限未満であった。

妊娠ラット（妊娠 17 日目、5 例、1 例/時点）に本薬の ^3H 標識体 9 mg/kg を単回皮下投与し、投与 72 時間後までの放射能濃度を測定した。投与 12~24 時間後に大部分の胎児組織で放射能濃度が最高となり、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ における胎児組織/母体血液中放射能濃度比は、胎児腎臓で 0.542 倍、その他の胎児組織で 0.030~0.183 倍であった。

本薬（100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の血漿タンパク非結合率（平均値、SPR 法）は、マウスで 0.011~0.020%、ラットで 0.017~0.508%、サルで 0.019~0.022%、ウサギ（雌のみ）で 0.012% 及びミニブタ（雌のみ）で 0.862% であった（ヒトのデータについては、「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

4.3 代謝 (CTD4.2.2.4-1、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4)

雌雄ラット（各 9 例、1 例/時点）に本薬の ^3H 標識体 9 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ に占める本薬の割合は雄で 70.3% 及び雌で 46.9% であった。血漿中には雄で 7 種類及び雌で 6 種類の代謝物が認められ、その割合は 0.62~15.3% 及び 3.2~27.8% であった。

雌雄ラット（3 例/時点）に本薬の ^3H 標識体 9 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 120 時間後までの尿、胆汁及び糞中の未変化体は検出限界以下であった。尿中には雄で 7 種類及び雌で 8 種類の代謝物が認められ、その割合（投与放射能に対する割合、以下同様）は 0.5~48.6% 及び 0.53~34.9% であった。糞中には雄 3 種類及び雌で 3 種類の代謝物が認められ、その割合は 0.77~8.4% 及び 0.60~5.9% であった。胆汁中には雄で 8 種類及び雌で 7 種類の代謝物が認められ、その割合は検出限界以下~0.61% 及び 0.11~1.1% であった。

雄性サル（3 例/時点）に本薬の ^3H 標識体 0.6 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能の $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ に占める本薬の割合は 69% であった。血漿中には 8 種類の代謝物が認められ、その割合は 0.049~8.8% であった。投与 120 時間後までの尿及び糞中の未変化体は検出限界以下であった。尿中には 10 種類の代謝物が認められ、投与放射能に対する割合は 0.97~10.0% であった。

4.4 排泄 (CTD4.2.2.3-3、4.2.2.5-1、4.2.2.5-2)

雌雄ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^3H 標識体 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 120 時間までの投与放射能に対する累積排泄率（雄雌の順、平均値、以下同様）は尿中で 46.6% 及び 59.5%、糞中で 14.7% 及び 12.6% であった。胆管カニューレを施した雌雄ラットに本薬の ^3H 標識体 10 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 120 時間までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率は 3.3% 及び 4.0% であった。

雄性サル（3 例/時点）に本薬の ^3H 標識体 0.6 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 120 時間までの投与放射能に対する累積排泄率は尿中で 37.3%、糞中で 1.74% であった。

授乳ラット（分娩後 10 日目、3 例/時点）に本薬の ^3H 標識体 8.06 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 4~72 時間後の乳汁/母体血漿中放射能濃度比は、0.175~0.496 であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

5.1 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、ラット及びサルを用いた反復皮下投与毒性試験における初回投与時の結果から、本薬の急性毒性が評価された（表 8）。本薬の概略の致死量は、ラット及びカニクイザルにおいて、いずれも 9 mg/kg 超と判断された。

表 8 単回投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Han Wistar)	皮下	0 ^{a)} 、0.4、2、9	急性毒性について、2週間反復皮下投与毒性試験にて評価：毒性変化なし	>9	4.2.3.2-4
雌雄カニクイザル	皮下	0 ^{a)} 、0.4、2、9	急性毒性について、2週間反復皮下投与毒性試験にて評価：毒性変化なし	>9	4.2.3.2-7

a) 1.55 mg/mL ヒスチジン、36 mg/mL マンニトール、21 mg/mL ショ糖 (pH 7)

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた最長 26 週間の反復皮下投与毒性試験が実施された（表 9）。

ラットにおいて、体重及び器官重量の高値、諸臓器の過形成及び肥大、一部の臓器におけるコラーゲンの増加が、サルにおいて、乳腺の過形成が認められたが、これらの所見は GH に関する既知の薬理作用に関連するものと判断された。ラット 13 週間反復投与毒性試験において認められた糖尿病様の所見について、糖尿病はインスリンに対する GH の過剰な拮抗作用により誘発されることが知られている（J Endocrinol 1988; 118: 353-64、Endoc Rev 2004; 25: 102-52）。また、同試験で認められた慢性進行性腎症について、高濃度の GH により糸球体ろ過量及び肝臓のアルブミン産生の増加並びに尿中 pH の低下が生じ、尿細管円柱の形成が促進されることで誘発される所見と判断された。その他、ラットにおいて認められた血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査所見は、いずれもラット及びサルへの GH 投与後においても認められている（Pharmacol Toxicol 1988; 62: 329-33）。以上より、本薬において、これまでの hGH 製剤（1 日 1 回投与）と異なる毒性プロファイルは認められていないと判断された。

ラット及びサルに週 2 回 26 週間反復皮下投与したときの無毒性量（ラット：4 mg/kg、サル：9 mg/kg）における C_{max}（ラット：2880 ng/mL、サル：159000 ng/mL）及び AUC（ラット：76600 ng・h/mL、サル：18700000 ng・h/mL）は、臨床最高用量（8 mg）投与時の推定曝露量⁹⁾と比較して、C_{max}では 46 倍（ラット）及び 1000 倍超（サル）、AUC では 29 倍（ラット）及び 1000 倍超（サル）であった。

⁹⁾ 第 III 相試験で本剤を週 1 回皮下投与したときの AGHD 患者 330 例から得た血清中本薬濃度データを用いて実施された母集団薬物動態解析から推定された曝露量（C_{max}：62.7 ng/mL、AUC_{0-168h}：2678 ng・h/mL）

表9 反復投与毒性試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	皮下	2週 (1回/日)	0 ^{a)} 、0.4、2、9	<p>≧0.4:ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度・赤血球数の低値、網状赤血球数・血小板数・MCVの高値、血中ビリルビン・総蛋白・コレステロール・トリグリセリド・Caの高値、血中Na・Clの低値、PTの短縮、尿中pHの低値、肝臓・腎臓・心臓・副腎の重量高値、乳房組織の肥厚・淡色化・小葉過形成・分泌活性、大動脈周囲の褐色脂肪組織の単肪性細胞質空胞化の増加^{b)}</p> <p>≧2:体重・摂餌量の高値、MCHの高値、血中尿素の低値、尿蛋白の高値、肺・脾臓・胸腺の重量高値、肝臓の門脈周囲肝細胞空胞化、腎臓の尿細管円柱(雄)、副腎束状帯の肥大、大腿骨の骨端成長板の軟骨様過形成、胸骨分節の成長板の軟骨様過形成</p> <p>9: APTTの短縮、尿中電解質の高値、肝臓の淡色化、膈上皮粘膜分泌、乳腺癌^{c)}</p>	9	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Wistar)	皮下	13週 (1回/日) +休薬2週	0 ^{a)} 、0.4、2、9	<p>死亡又は切迫屠殺: 9 (雄2/19例)</p> <p>≧0.4: 赤血球数の低値、MCH・MCV・血小板数の高値、プロトロンビンの短縮、血中グルコース・尿素の低値(雄)、血中ビリルビン・コレステロール・総蛋白・Ca・リン・α1-グロブリンの高値、尿中pHの低値、肝臓・腎臓・副腎・脾臓の重量高値、腎臓・心筋・食道(筋層)・小腸(絨毛)・大腸(粘膜)の肥大、乳腺の雌性化(雄)・過形成・分泌活性、乳腺・リンパ節・唾液腺・投与部位のコラーゲン増加、脾臓の髓外造血亢進</p> <p>≧2: 体重増加量・摂餌量の高値、ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度の低値、網状赤血球数・白血球数・単球数の高値、APTTの短縮、フィブリノゲンの高値、インスリンの高値、尿蛋白の高値、尿中電解質の高値、肝臓の辺縁性肝細胞空胞化・小葉中心性肥大、脾臓のヘモジデリン沈着、副腎(束状帯)の肥大、睪島細胞の肥大・過形成、大腿骨・胸骨の骨端軟骨様過形成・骨梁増加、精巣の精細管萎縮・精巣上体の精子数の減少、膈上皮粘膜分泌、褐色脂肪組織の細胞質内空胞化、下垂体前葉の細胞数減少(雄)、卵巣の黄体サイズ増加、慢性進行性腎症(尿細管円柱)^{d)}</p> <p>9: 好中球数・LUCの高値、β-グロブリンの高値、糖尿病様症状(過剰な摂水量・尿産生量、体重減少、血中グルコース・トリグリセリド(雌)の高値(回復期間後)、尿糖、白内障(両眼のレンズ核変性)(雄)、脳室の拡張^{e)}</p> <p>回復性: あり(回復期間後に、心筋の変性・線維症、睪島細胞の萎縮・変性、膀胱の筋肥大、前立腺・精囊のコロイド減少、慢性進行性腎症、白内障等が認められた)</p>	雄: 0.4 雌: 2 ^{e)}	4.2.3.2-5

a) 1.55 mg/mL ヒスチジン、36 mg/mL マンニトール、21 mg/mL ショ糖 (pH 7)

b) 本薬のPRLRを介する作用であり、組織の損傷又は炎症を示す所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

c) 投与前に存在していた軽微な乳腺腫瘍の進行がhGHにより促進された可能性がある旨が考察されている。

d) 2 mg/kg 群では雄のみで認められた。

e) 2 mg/kg/日以上以上の群の雄及び9 mg/kg/日群の雌で認められた慢性進行性腎症及び9 mg/kg/日群の雄で認められた白内障に基づいて判断された。

表9 反復投与毒性試験の概略(続き)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	皮下	26週 (2回/週) +休薬4週	0 ^{a)} 、1、2、4	<p>≥1: 体重増加量・摂餌量の高値、赤血球数・ヘマトクリット値の低値、MCH・MCVの高値(雄)、血中ビリルビン・クレアチニン・コレステロール・トリグリセリド・Caの高値、血中尿素の低値、尿中電解質の高値(雌)、副腎(雄)・脾臓・胸腺(雌)の重量高値、副腎の束状帯の肥大、乳腺の雌性化(雄)・小葉過形成(雌)・分泌活性、乳腺・リンパ節・投与部位等のコラーゲン増加、肝臓の肝細胞空胞化・肝細胞分裂像の増加、腎臓の尿管円柱、脾臓の髓外造血(雄)・ヘモジデリン沈着の増加(雄)、腔上皮粘膜炎分泌、大腿骨骨髓の脂肪細胞増加(雄)、褐色脂肪組織の細胞質内空胞化、下垂体前葉の細胞数減少、卵巣の黄体サイズ増加</p> <p>≥2: ヘモグロビン濃度の低値、プロトロンビン時間の短縮、フィブリノゲンの高値、血中総蛋白の高値、腎臓の肥大、膵島細胞の肥大・過形成、脳室の拡張(雄)^{b)}、胸骨骨髓の脂肪細胞増加(雄)</p> <p>4: 尿蛋白の高値、心筋の肥大、大腿骨の骨端成長板の軟骨様過形成、食道(筋層)の肥大</p> <p>回復性: あり</p>	4	4.2.3.2-6
雌雄カニクイザル	皮下	2週 (2回/週)	0 ^{a)} 、0.4、2、9	<p>≥0.4: 血糖値の高値(雄)、乳汁分泌、乳頭の腫脹、乳腺の腺房発達・腺房拡張・導管拡張、胸腺の小型化・皮質の細胞数減少(以上、雌)、乳腺組織の肥厚</p> <p>≥2: 血中トリグリセリドの低値、乳腺の腫脹(雌)、胸腺の重量低値</p>	9	4.2.3.2-7
雌雄カニクイザル	皮下	13週 (2回/週) +休薬4週	0 ^{a)} 、0.4、2、9	<p>≥0.4: 乳腺の腫脹・導管拡張</p> <p>≥2: 赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低値、乳腺の腺房拡張・上皮性乳頭状過形成</p> <p>9: 血中トリグリセリドの低値</p> <p>回復性: あり</p>	9	4.2.3.2-8
雌雄カニクイザル	皮下	26週 (2回/週) +休薬6週	0 ^{a)} 、0.4、2、9	<p>≥0.4: 体重増加量の高値(雄)、乳腺の腫脹(雄)、乳汁分泌、乳腺の囊胞(雌)・乳腺の肥厚(雌)・上皮性乳頭状過形成(雌)・腺房拡張・導管拡張、投与部位の壊死・コラーゲン変性・血管周囲の炎症</p> <p>9: 血中尿素の低値(雄)、投与部位の痂皮・潰瘍(雄)</p> <p>回復性: あり</p>	9	4.2.3.2-9

a) 1.55 mg/mL ヒスチジン、36 mg/mL マンニトール、21 mg/mL ショ糖 (pH 7)

f) 0.68 mg/mL ヒスチジン、3 mg/mL 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、44 mg/mL マンニトール、3 mg/mL フェノール (pH 6.5)

g) 本薬の薬理作用に起因する脳脊髄液の増加によって引き起こされたものと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験が実施された(表10)。いずれの試験でも陰性の結果が得られたことから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表10 遺伝毒性試験の概略

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102	-/+	0、312.5、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	- (3時間)	0、600、1000、1400	陰性	4.2.3.3.1-2
			- (20時間)	0、500、1000、1400		
	+	0、600、1000、1400				
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット (Wistar Hannover) 骨髓		0 ^{a)} 、17.5、35、70 (皮下、24時間間隔2回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 1.55 mg/mL ヒスチジン、36 mg/mL マンニトール、21 mg/mL ショ糖 (pH 7)

5.4 がん原性試験

本薬のがん原性試験は実施されていない。本薬のがん原性について、申請者は以下のように説明している。

ラット及びカニクイザルを用いた 26 週間までの反復投与毒性試験において、GH の過剰な薬理作用による細胞増殖の所見（体重及び器官重量の高値、乳腺及び骨の過形成並びに諸臓器の肥大）が認められた。しかしながら、本薬の遺伝毒性試験並びにリンカー及びアルブミン結合部位の *in silico* 評価を実施した結果、遺伝毒性は認められず、カニクイザルを用いた 13 及び 26 週間反復投与毒性試験において、Ki67 陽性細胞数を指標とした肝細胞の増殖促進作用は認められなかった。また、*in vitro* の細胞増殖アッセイにおいて、hGHR 活性化に関する本薬の作用は hGH と比較して約 1/3～1/4 倍であり（CTD4.2.1.1-1）、hGH を上回る細胞増殖作用を示す可能性は低いと想定され、下垂体切除ラットを用いた検討では、本薬の週 1 回投与と hGH の 1 日 1 回投与との間で、投与 28 日後の体重変化及び体組成変化は同程度であった（CTD4.2.1.1-6）。乳腺の過形成は hGH でも認められており（Pharmacol Toxicol 1988; 62: 329-33）、また、hGH はラットの骨成長を促進することが示されている（Proc Natl Acad Sci 1992; 89: 9826-30）。

GH が軟骨細胞の刺激及び脂肪細胞における脂肪分解に直接的な影響を及ぼすことを考慮する必要はあるが、細胞増殖促進は IGF-I を介した間接的な影響であることから、GH の腫瘍発生に対する潜在的影響は、主に IGF-I に関連すると考えられる。本薬の週 1 回投与時の血中 IGF-I 濃度の変動は、hGH の 1 日 1 回投与と比較して大きかった（CTD4.2.1.1-6、5.3.3.2 等）。循環血中及び局所組織において IGF-I は IGFBP と結合することにより、遊離型 IGF-I 濃度は一定に制御されている。すなわち、IGFBP は IGF 受容体と同等以上の親和性で IGF-I に結合することから、遊離型 IGF-I 濃度を調節することで、IGF 受容体への結合を介する IGF-I シグナル伝達を制御すると考えられる（J Mol Endocrinol 2018; 61 :T11-T28 等）。したがって、本薬の週 1 回投与時の血中 IGF-I 濃度の変動は、hGH の 1 日 1 回投与と比較して大きかったが、IGFBP による遊離型 IGF-I 濃度の制御に基づくと、本薬投与後に認められた総 IGF-I 濃度の変動の程度によって hGH と大きく異なる作用を示す可能性は低いと考える。

以上より、本薬での腫瘍の発現リスクは hGH と比較して上昇しないと考える。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 11）。

雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、性周期、膣栓数及び交配時の膣スメアから推定された精子数に対する影響が認められたが、交配率、受胎能及び同腹児数に影響は認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、長骨の短小並びに長骨及び肋骨の肥厚及び彎曲が認められた（「5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について」の項を参照）。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の自発運動の高値並びに無周期及び交配に要した日数が延長した個体が認められた。出生児の自発運動の高値について、わずかな変化であること、対照群よりも自発運動の平均スコアが低い時間帯が認められたこと、対照群を含む全投与群で自発運動に大きな変動が認められており、測定時間中に一定のパターンは認められなかったこと、また、無周期及び交配に要した日数の延長について、雌の出生児の受胎能及び妊娠成績には影響は認められていないことから、これらの所見は有害ではないと判断された。

その他、出生時生存率の低値及び出生児の体重高値が認められたが、程度がわずかであるか、対照群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。授乳ラットにおいて、最大で血漿中濃度の約 50%の本薬関連物質が乳汁中に認められたが（CTD4.2.2.3-3）、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における授乳第 4 日の出生児の血漿中本薬濃度は多くが定量下限未満であった。

ラット及びウサギ胚・胎児に対する無毒性量（ラット：6 mg/kg/日、ウサギ：1 mg/kg/隔日）における C_{max} （ラット：6717 ng/mL¹⁰⁾、ウサギ：1697 ng/mL¹¹⁾）及び AUC（ラット：83300 ng・h/mL、ウサギ：49000 ng・h/mL¹²⁾）は、臨床最高用量（8 mg）投与時の推定曝露量⁹⁾と比較して、 C_{max} では 107 倍（ラット）及び 27 倍（ウサギ）、AUC では 31 倍（ラット）及び 18 倍（ウサギ）であった。

¹⁰⁾ 妊娠 6～9 日、10～13 日及び 14～17 日に本薬 6 mg/kg を投与した群における C_{max} の平均値

¹¹⁾ 妊娠 6 及び 18 日における投与後 12 時間後の平均血漿中本薬濃度

¹²⁾ ウサギ胚・胎児発生予備試験における本薬 0.4 mg/kg 投与時の AUC から 1 mg/kg 投与時の AUC を推定し（14000 ng・h/mL）、さらに週 1 回あたりの曝露量に換算するため、得られた AUC を 3.5 倍して算出した。

表 11 生殖発生毒性試験の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄 ラット (Wistar)	皮下	交配 4 週前 ～交配開始 後 14 日 (2 回/週)	0 ^{a)} 、1、2、 4	≥1: 体重増加量・摂餌量の高値、 精囊の重量低値 ≥2: 精巣・精巣上体・前立腺の重量低値 受胎能に影響なし	受胎能: 4	4.2.3.5.1-1
	雌 ラット (Wistar)	皮下	交配 2 週前 ～妊娠 7 日 (2 回/週)	0 ^{a)} 、1、2、 4	≥1: 体重増加量の高値、不規則な 性周期、腔栓数の低値、交配時の膣 スメアから推定された精子数の低 値 ^{b)} ≥2: 摂餌量の高値	受胎能、 初期胚発生: 4	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生試験	雌 ラット (Wistar)	皮下	妊娠 6～9 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2、6、 18	母動物: ≥2: 体重増加量の高値 ≥6: 摂餌量の高値 胎児: 影響なし	母動物 (一般毒性) : 18 胚・胎児発生: 6	4.2.3.5.2-3
			妊娠 10～13 日 (1 回/日)		母動物: ≥2: 体重増加量の高値 胎児: ≥2: 胎児の重量高値 18: 長骨の短小・彎曲・肥厚、肋骨 の内側性の肥厚・彎曲		
			妊娠 14～17 日 (1 回/日)		母動物: ≥2: 体重増加量の高値、脾臓の肥大 胎児: 18: 肋骨の内側性の彎曲・肥厚		
	雌 ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 6～18 日 (隔日)	0 ^{a)} 、1、3、 9	母動物: ≥3: 体重増加量の高値 (Day 6 ～19)、体重増加量の低値 (Day 19 ～29)、摂餌量の低値 (Day 19～29) 9: 胎盤の重量低値 胎児: ≥1: 中手骨・指骨の不完全骨化・ 未骨化 ^{c)} ≥3: 胎児の重量低値 (10%以上)	母動物 (一般毒性) : 9 胚・胎児発生: 1	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (Wistar)	皮下	母動物: 妊娠 6 日～ 授乳 18 日 (2 回/週)	0 ^{a)} 、4、9、 18	母動物: 死亡又は切迫屠殺: 18 (1/22 例) ^{e)} ≥4: 体重・摂餌量の高値 F1 出生児: 離乳前 ≥4: 体重の高値 18: 出生児生存率の低値 ^{f)} 、腎盂拡張の頻度の高値 ^{g)} 離乳後 18: 自発運動の高値、無周期、交配に要した日数の延長 ^{h)}	母動物 (一般毒性、 生殖能): 18 F1 出生児の発生、 生殖能: 18	4.2.3.5.3-2

- a) 0.68 mg/mL ヒスチジン、3 mg/mL 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、44 mg/mL マンニトール、3 mg/mL フェノール (pH 6.5)
- b) 交配率、受胎能及び同腹児数に影響は認められず、器官・組織の肉眼的観察において所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。
- c) 当該所見が認められた胎児 5 例の体重は、1 mg/kg 群の同性の胎児の平均体重を下回っていたことから、胎児の低体重による二次的な変化であると判断された。
- d) 0.68 mg/mL ヒスチジン、1 mg/mL 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、44 mg/mL マンニトール、4 mg/mL フェノール (pH 6.8)
- e) 1 例のみで認められたことから偶発的な難産に関連したものであり、投与に関連しないと判断された。
- f) 程度がわずかであったことから、毒性学的意義は低いと判断された
- g) 出生児の一般状態、生存及び成長に影響はなく、成熟期まで飼育した個体に当該所見は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。
- h) 雌の妊娠成績に影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた単回静脈内、筋肉内及び動脈内投与局所刺激性試験が実施され、本薬に起因する投与局所の変化は認められなかった (表 12)。また、ラット及びカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験

験において皮下投与時の局所刺激性が評価され、ラットにおいて皮下の線維芽細胞及びコラーゲンの増加並びに皮下の炎症性細胞浸潤、カニクイザルにおいて投与部位の組織の炎症性反応が認められたが、いずれの動物種においても忍容性は良好であった。以上より、本薬は軽微な刺激性を有すると判断された。

表 12 局所刺激性試験の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌 ウサギ (NZW)	静脈内 筋肉内 動脈内	10 mg/mL を 1.2 mL 単回投与	なし	4.2.3.6-1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。ただし、ヒトにおける本薬の腫瘍発生リスクについては、「7.R.3.4 新生物」の項で引き続き検討する。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

機構は、ラット胚・胎児発生に関する試験において、胎児の平均重量の高値、長骨及び肋骨の所見（長骨の短小、彎曲及び肥厚、並びに肋骨の肥厚及び彎曲の発現頻度の高値）が認められていることを踏まえ、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に本剤を投与することの適切性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。妊娠ラットに本薬を単回皮下投与したときに本薬関連物質が胎児組織の大部分に分布したことを踏まえると（「4.2 分布」の項を参照）、本薬の胎児への曝露により胎児の平均体重が増加した可能性は否定できず、胎児における本薬の薬理作用は長期にわたる骨成長に寄与していると考えられる。しかしながら、胎児において、GH 及び IGF-I は成長よりも脂肪生成、血管新生、造血等の分化に大きな役割を果たすと考えられることから（Growth Horm IGF Res 2002; 12: 137-46）、ラット胚・胎児発生に関する試験において認められた長骨及び肋骨の所見は、本薬により直接誘発された所見ではなく、本薬の投与による体重増加に必要な代謝活動量の増加が代謝ストレスを引き起こし、結果として Wistar ラットで遺伝的に特有の発達異常を悪化させたものとする。また、本薬のラット胚・胎児発生に関する試験において認められた所見は、可逆的である旨が報告されている軟骨形成異常症候群であると考えており（Birth defects Res 2014; 101: 379-92、Reprod Toxicol 2014; 45: 39-44 等）、このことは、同程度の曝露量が認められたラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において長骨及び肋骨の所見が認められなかったこととも一致する。ラット胚・胎児発生に関する試験での無毒性量における曝露量は臨床最高用量（8 mg）を投与したときの曝露量の 31 倍であり、十分な安全域が存在することから、ヒトにおいて同様の所見が認められる懸念は低いと考える。

以上より、安全性を考慮すると本薬を妊婦に投与しないことが望ましいものの、必要な場合には投与することが可能であるとする。

機構は、以下のように考える。ラット胚・胎児発生に関する試験において認められた妊娠第 10～13 日の胎児の重量高値について、本薬の胎盤移行を介する胎児への曝露により発現した可能性があることを踏まえると、妊婦に投与した場合に胎児の発育に影響を及ぼす可能性がある。また、ラット胚・胎児発

生に関する試験において認められた長骨及び肋骨の所見について、以下の点を踏まえると、ヒトにおいて当該所見が発現する懸念は低いとまではいえない。

- ・ 本薬は hGH と同様の薬理作用により、胎児の骨成長、筋肉量の増加等に作用することが想定されることから、当該所見が非特異的なストレス以外の機序で発現した可能性は否定できないこと
- ・ 長骨及び肋骨の所見は可逆的である旨の説明について、根拠として提示された文献において報告されている軟骨形成異常症候群は他の医薬品により発現した所見であり、骨成長、筋肉量の増加等に作用することが想定される本薬の投与により認められた所見と同一の機序によるものであるとは判断できないこと。
- ・ 本薬のラット GHR に対する結合親和性に関するデータが得られておらず、ラット胚・胎児発生に関する試験での無毒性量における曝露量と臨床最高用量を投与したときの曝露量との間の安全域を踏まえても、ヒトにおいて同様の所見が認められる懸念は低いと判断することはできないこと。

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与を禁忌とすることが適切と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、臨床試験で用いられた製剤の内訳は、表 13 のとおりであった。なお、以降において、例えば NN8640-3915 試験を 3915 試験と記載するように、試験番号のうち「NN8640-」を省略して記載する。

表 13 臨床試験で用いられた製剤の内訳

製剤の種類	開発の相 (試験番号)	
	国内試験	海外試験 (国際共同試験を含む)
凍結乾燥製剤	—	第 I 相試験 (3915、3947 試験)
液剤 ^{a)}	5 mg/1.5 mL	第 I 相試験 (4491 試験)
	10 mg/1.5 mL	第 I 相試験 (4491、4297、4298 試験) 国際共同第 III 相試験 (4054、4043 試験)

— : 該当なし、a) 申請製剤

ヒト生体試料中の本薬の定量には LOCI 法が、hGH の定量には CLIA 法 (3947 試験) 又は ELISA 法 (4054、4244 及び 4043 試験) が用いられ、血清中本薬濃度の定量下限は 0.500 ng/mL、血清中 hGH の定量下限は CLIA 法で 0.100 ng/mL、ELISA 法で 0.3125 ng/mL であった。ヒト血漿中抗本薬抗体及び抗 hGH 抗体は ELISA 法、並びにそれぞれの中和抗体の検出はセルベースアッセイ法が用いられた。

生物薬剤学に関する参考資料として、生物学的同等性試験 (4491 試験) の成績が提出された。

6.1.1 生物学的同等性試験 (CTD5.3.1.2-1 : 4491 試験<2019年3月~7月>参考資料)

外国人健康成人男女 (目標被験者数 33 例) を対象に、5 mg 製剤と 10 mg 製剤の生物学的同等性を検討するため、無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験¹³⁾が実施された。

用法・用量は、本剤の 5 mg 製剤又は 10 mg 製剤 0.04 mg/kg を単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 3 週間とされた。

¹³⁾ 5 mg 製剤の 1 回の投与及び 10 mg 製剤の 2 回の投与からなる 3 期クロスオーバー試験。

無作為に割り付けられ本剤が投与された 33 例全例が安全性解析対象集団とされ、3 回目の投与を受ける前に除外基準に該当した 1 例を除く 32 例が FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

薬物動態について、10 mg 製剤に対する 5 mg 製剤の C_{max} 及び AUC_{0-t} の比 (5 mg 製剤/10 mg 製剤) の推定値とその 90%信頼区間は、0.77 [0.68, 0.89] 及び 0.95 [0.89, 1.01] であり、 C_{max} は事前に規定した同等性の基準を満たさなかった。薬力学について、事後解析とされた 10 mg 製剤に対する 5 mg 製剤の IGF-IC_{max} 及び IGF-I AUC_{0-504h} の比 (5 mg 製剤/10 mg 製剤) の推定値とその 90%信頼区間は、1.01 [0.98, 1.03] 及び 1.01 [0.98, 1.03] であったことから、5 mg 製剤と 10 mg 製剤で認められた薬物動態に関する C_{max} の違いは临床上問題とならないと考えられた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は 5 mg 製剤投与時で 21.2% (7/33 例) 及び 12.1% (4/33 例)、10 mg 製剤投与時で 39.4% (13/33 例) 及び 21.2% (7/33 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に問題のある変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外の 1 試験 (3915 試験) の成績が提出された。参考資料として、海外の 4 試験 (3947 試験、4237 試験、4297 試験及び 4298 試験) の成績、並びに AGHD 患者を対象とした 3 試験 (4054 試験、4244 試験及び 4043 試験) を含む母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD5.3.2.1-1)

ヒトにおける本薬 (100 µg/mL) の血漿タンパク非結合率 (平均値、SPR 法) は、0.026~0.051%であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : 3915 試験<2012 年 1 月~2013 年 3 月>)

日本人及び外国人健康成人男性 (目標被験者数 104 例 : 日本人 32 例、外国人 72 例) を対象に、本薬を単回又は反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬の凍結乾燥製剤 0.01、0.04、0.08、0.16 若しくは 0.32 mg/kg を単回皮下投与、又はプラセボ、本薬の凍結乾燥製剤 0.02、0.08、0.16 若しくは 0.24 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与とされた。

無作為に割り付けられた 105 例 (単回投与 : 外国人 40 例 (プラセボ群 10 例、本薬群 30 例)、反復投与 : 日本人 32 例 (プラセボ群 8 例、本薬群 24 例)、外国人 33 例 (プラセボ群 8 例、本薬群 25 例)) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

本薬を単回又は週 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14 本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	V _z /F (L/kg)
0.01	6	1.8 (54.8)	127 (46.4)	25.0 [2.0, 72.0]	98.6 (37.6) ^{a)}	0.044 (37.6) ^{a)}	6.227 (44.7) ^{a)}
0.04	6	13.7 (89.0)	558 (58.8)	6.0 [4.0, 16.0]	78.5 (47.5)	0.055 (41.7)	6.264 (82.4)
0.08	6	45.3 (76.0)	1608 (42.7)	10.0 [6.0, 36.0]	67.5 (19.8)	0.043 (36.1)	4.174 (52.3)
0.16	6	254.6 (69.5)	9324 (113.0)	12.0 [12.0, 36.0]	61.3 (25.4)	0.017 (108.5)	1.469 (113.9)
0.32	6	846.9 (62.5)	48968 (72.4)	36.0 [26.0, 50.0]	43.5 (23.3)	0.006 (71.4)	0.406 (91.0)

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-168h}: 投与後 0~168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 終末相における半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス、

V_z/F: 終末相における見かけの分布容積

a) 4 例

表 15 本薬を週 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

評価時点	用量 (mg/kg)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
投与開始後 1 週目	0.02	日本人	6	6.3 (72.8)	352 (57.7)	5.0 [2.0, 20.0]	49.8 (21.6)
		外国人	6	6.9 (65.4)	373 (65.7)	6.0 [4.0, 26.0]	48.9 (35.9)
	0.08	日本人	6	54.7 (79.6)	1755 (66.7)	9.0 [4.0, 16.0]	73.3 (30.8)
		外国人	6	92.7 (118.0)	2554 (88.6)	14.0 [8.0, 16.0]	53.0 (22.9) ^{a)}
	0.16	日本人	6	174.6 (112.4)	7165 (72.0)	12.0 [4.0, 30.0]	68.7 (49.4)
		外国人	6	182.6 (110.6)	6966 (85.9)	12.0 [8.0, 12.0]	48.3 (27.2)
0.24	日本人	6	406.6 (45.5)	13742 (50.4)	16.0 [12.0, 20.0]	72.6 (47.4)	
	外国人	7	464.9 (72.2)	20148 (101.2)	20.0 [12.0, 36.0]	45.2 (48.1)	
投与開始後 4 週目	0.02	日本人	6	11.5 (63.9)	445 (45.2)	8.0 [4.0, 12.0]	83.5 (29.1)
		外国人	6	5.6 (79.8)	429 (75.8)	6.0 [1.0, 36.0]	57.4 (13.8)
	0.08	日本人	6	102.7 (62.0)	2862 (61.2)	14.0 [6.0, 16.0]	65.3 (37.1)
		外国人	6	69.6 (118.1)	2623 (90.4)	14.0 [2.0, 16.0]	47.2 (15.3)
	0.16	日本人	6	439.0 (45.5)	16238 (33.9)	16.0 [12.0, 26.0]	60.3 (22.7)
		外国人	5	347.5 (35.5)	11245 (60.9)	16.0 [12.0, 26.0]	38.7 (17.7)
	0.24	日本人	6	390.0 (52.4)	18087 (63.5)	16.0 [12.0, 30.0]	55.1 (36.8)
		外国人	5	454.4 (30.1)	21638 (73.1)	30.0 [12.0, 36.0]	58.9 (22.9)

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-168h}: 投与後 0~168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、

t_{1/2}: 終末相における半減期

a) 5 例

プラセボ又は本薬を単回又は週 1 回反復皮下投与したときの薬力学パラメータは、表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 本薬を単回皮下投与したときの薬力学パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	IGF-I C _{max} (ng/mL)	IGF-I AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	IGF-I t _{max} (h)	IGF-I C _{max} SD スコア
プラセボ	10	208.8 (17.3)	28766 (21.0)	144.0 [72.0, 241.4]	1.57±0.68
0.01	6	240.4 (17.3)	35152 (14.3)	72.0 [48.0, 721.0]	1.58±0.59
0.04	6	344.0 (16.6)	49105 (13.9)	64.0 [48.0, 144.0]	3.23±1.24
0.08	6	431.2 (17.6)	59508 (15.4)	96.0 [48.0, 144.0]	4.95±0.85
0.16	6	684.9 (12.8)	91662 (9.6)	56.0 [56.0, 120.0]	6.61±1.30
0.32	6	796.7 (17.6)	99874 (16.0)	108.0 [72.0, 144.0]	7.47±2.28

幾何平均値 (変動係数%)、IGF-I t_{max} は中央値 [範囲]、IGF-I C_{max} SD スコアは平均値±標準偏差

IGF-I C_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度、IGF-I AUC_{0-168h}: 投与後 0~168 時間までの血清中 IGF-I 濃度-時間曲線下面積、

IGF-I t_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度到達時間、IGF-I C_{max} SD スコア: IGF-I C_{max} から算出した SD スコア

表 17 本薬を週 1 回反復皮下投与したときの薬力学パラメータ

評価時点	用量 (mg/kg)	対象	例数	IGF-I C _{max} (ng/mL)	IGF-I AUC _{0-168 h} (ng·h/mL)	IGF-I t _{max} (h)	IGF-I C _{max} SD スコア	
投与開始後 1 週目	プラセボ	日本人	8	237.5 (19.5)	33862 (16.6)	119.8 [56.0, 167.9]	1.44±1.00	
		外国人	8	275.9 (22.7)	37778 (21.9)	95.9 [48.0, 144.2]	2.07±0.38	
	0.02	日本人	6	290.4 (20.4)	42720 (23.3)	95.9 [72.0, 96.0]	2.52±0.73	
		外国人	6	327.4 (10.4)	44843 (12.7)	95.7 [72.0, 96.3]	3.16±0.96	
	0.08	日本人	6	370.1 (24.2)	50791 (20.7)	60.0 [48.0, 72.0]	3.80±0.84	
		外国人	6	523.2 (20.0)	62480 (22.5)	60.0 [48.0, 95.7]	6.46±1.09	
	0.16	日本人	6	665.3 (7.4)	80264 (10.9)	84.0 [48.0, 118.8]	6.55±1.22	
		外国人	6	621.0 (20.4)	80095 (25.3)	64.0 [48.0, 96.0]	6.86±1.16	
	0.24	日本人	6	746.5 (18.3)	97892 (14.3)	72.0 [56.0, 96.0]	7.19±1.75	
		外国人	7	854.4 (18.3)	102631 (18.7)	72.0 [48.0, 96.1]	8.74±1.08	
	投与開始後 4 週目	プラセボ	日本人	8	224.7 (15.5)	31841 (13.3)	64.0 [48.0, 143.4]	1.21±0.73
			外国人	8	278.9 (25.8)	37227 (28.8)	95.8 [56.0, 503.9]	2.14±0.73
0.02		日本人	6	315.4 (9.9)	43792 (15.8)	56.0 [48.0, 72.0]	2.86±0.44	
		外国人	6	370.7 (22.9)	50566 (18.9)	72.0 [48.0, 120.5]	3.78±1.65	
0.08		日本人	6	449.7 (20.1)	62290 (16.8)	72.0 [36.0, 96.0]	4.76±0.80	
		外国人	6	521.4 (17.0)	69678 (17.1)	56.0 [24.0, 95.7]	6.42±0.89	
0.16		日本人	6	781.7 (9.9)	96511 (8.1)	56.0 [48.0, 72.0]	7.51±1.32	
		外国人	5	755.8 (23.0)	95835 (25.0)	56.0 [48.0, 72.0]	8.16±1.64	
0.24		日本人	6	818.7 (15.6)	106842 (20.3)	72.0 [48.0, 95.7]	7.74±1.70	
		外国人	5	862.4 (9.1)	113153 (10.7)	48.0 [36.0, 96.3]	8.86±0.61	

幾何平均値 (変動係数%)、IGF-I t_{max} は中央値 [範囲]、IGF-I C_{max} SD スコアは平均値±標準偏差

IGF-I C_{max} : 最高血清中 IGF-I 濃度、IGF-I AUC_{0-168 h} : 投与後 0~168 時間までの血清中 IGF-I 濃度-時間曲線下面積、

IGF-I t_{max} : 最高血清中 IGF-I 濃度到達時間、IGF-I C_{max} SD スコア : IGF-I C_{max} から算出した SD スコア

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、単回投与パートでは、プラセボ群 5/10 例及び 4/10 例、0.01 mg/kg 群 3/6 例及び 2/6 例、0.04 mg/kg 群 4/6 例及び 3/6 例、0.08 mg/kg 群 5/6 例及び 3/6 例、0.16 mg/kg 群 5/6 例及び 4/6 例、0.32 mg/kg 群 4/6 例及び 4/6 例であった。反復投与パートでは、日本人では、プラセボ群 3/8 例及び 2/8 例、0.02 mg/kg 群 0/6 例及び 0/6 例、0.08 mg/kg 群 2/6 例及び 0/6 例、0.16 mg/kg 群 1/6 例及び 0/6 例、0.24 mg/kg 群 2/6 例及び 1/6 例、外国人ではプラセボ群 5/8 例及び 2/8 例、0.02 mg/kg 群 3/6 例及び 1/6 例、0.08 mg/kg 群 5/6 例及び 4/6 例、0.16 mg/kg 群 6/6 例及び 6/6 例、0.24 mg/kg 群 7/7 例及び 7/7 例であった。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は、反復投与パートの外国人の 0.24 mg/kg 群 2 例 (心電図 2 相性 T 波、上咽頭炎、各 1 例) に認められ、心電図 2 相性 T 波は副作用¹⁴⁾と判断された。抗本薬抗体について、抗本薬抗体陽性例は認められなかった。バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.2.2 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1-2 : 4237 試験<2016 年 11 月~2017 年 1 月>参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 7 例) を対象に、本薬の ³H 標識体を単回皮下投与したときの薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ³H 標識体 6 mg を単回皮下投与とされた。

治験薬が投与された 7 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態解析が行われた。

薬物動態について、血漿中放射能濃度の C_{max} (幾何平均値 (変動係数%)、以下同様) は 114.9 (64.4) ng Eq/mL、AUC_{0-inf} は 8309 (24.1) ng Eq·h/L、t_{1/2} は 189.0 (19.2) 時間、t_{max} (中央値 [範囲])

¹⁴⁾ 心電図 2 相性 T 波を発現した被験者は、投与 2 日後に当該事象を発現し、副作用と判断されたが、その後処置なく当該事象は消失し、再度投与 8 日後に当該事象を発現して試験中止に至った。再発現までに本薬の投与はなく、投与 8 日後の当該事象の発現時に治験責任医師は当該事象を再評価し、治験薬との因果関係を「可能性あり」と判断したことについて疑わしいとした。

は 16.0 [12.0, 32.0] 時間であった。血漿中放射能濃度の AUC_{last} に対する血漿中本薬濃度の AUC_{last} の割合は 59%であった。

尿中排泄について、投与放射能に対する投与後 28 日間の累積尿中放射能排泄率（平均値±標準偏差）は $80.9 \pm 5.1\%$ であり、本薬の未変化体は認められなかった。

糞中排泄について、投与放射能に対する投与後 28 日間の累積糞中放射能排泄率（平均値±標準偏差）は $12.9 \pm 2.7\%$ であり、本薬の未変化体は認められなかった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、2/7 例及び 0/7 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 外国人 AGHD 患者を対象とした第 I 相試験（CTD5.3.3.2-1：3947 試験<2012 年 10 月～2013 年 11 月>）

外国人 AGHD 患者（目標被験者数 32 例）を対象に、本薬又はノルディトロピンを反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、実薬対照無作為化非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の凍結乾燥製剤 0.02、0.04、0.08 又は 0.12 mg/kg を週 1 回、又はノルディトロピン（平均用量：0.004 mg/kg¹⁵⁾）を 1 日 1 回、4 週間皮下投与とされた。各被験者の投与量の平均値（最小、最大）は、0.02 mg/kg 群で 1.7 (1.2, 2.1) mg、0.04 mg/kg 群で 3.5 (2.7, 4.3) mg、0.08 mg/kg 群で 6.2 (4.4, 9.6) mg、0.12 mg/kg 群で 9.6 (6.5, 11.6) mg、ノルディトロピン群で 0.30 (0.15, 0.50) mg であった。

無作為に割り付けられた 35 例（本薬群 26 例、ノルディトロピン群 9 例）のうち、治験薬が投与された 34 例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

本薬及びノルディトロピンを反復皮下投与したときの血清中本薬濃度又は血清中 hGH 濃度の推移は図 1、薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

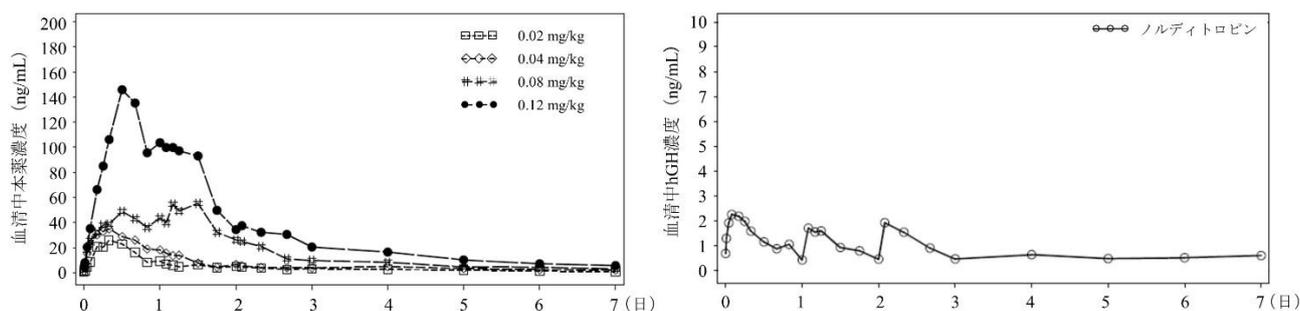


図 1 投与開始後 4 週目の血清中濃度の推移（本薬群（左図）、ノルディトロピン群（右図、3 日目以降はトラフ濃度））（平均値）

15) ウォッシュアウト期間（2 週間）の開始前 3 カ月間に投与していた hGH 製剤の 1 日用量と同用量を投与することとされ、各被験者の投与量の平均値（最小、最大）は 0.004 (0.001, 0.008) mg/kg であった。

表 18 本薬を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回皮下投与したときの本薬又は hGH 濃度の薬物動態パラメータ

評価時点	投与群	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-tau} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
投与開始後 1 週目 ^{a)}	本薬	0.02	7	14.4 (119.5)	475 (94.5) ^{c)}	8.1 [3.9, 26.0]	40.0 (31.1) ^{d)}
		0.04	6	19.8 (115.0)	777 (71.3)	10.0 [2.0, 95.9]	59.5 (49.5)
		0.08	6	64.2 (193.1)	2753 (173.6)	11.9 [8.1, 35.7]	41.3 (32.0)
		0.12	7	142.5 (129.1)	6382 (71.6)	24.0 [6.1, 36.0]	40.3 (35.5)
	ノルディトロピン	0.004	8	1.6 (195.7)	21 (202.1)	2.0 [0.3, 16.0]	9.2 (59.4) ^{e)}
投与開始後 4 週目 ^{b)}	本薬	0.02	6	14.4 (193.2)	666 (70.9)	6.0 [2.0, 30.0]	48.8 (37.4)
		0.04	5	20.6 (201.2)	986 (93.3)	4.0 [1.0, 12.0]	75.7 (39.7)
		0.08	5	45.4 (127.6)	2085 (102.2)	8.0 [2.0, 36.0]	51.7 (30.2)
		0.12	6	114.8 (113.3)	5431 (61.7)	11.9 [4.0, 35.8]	51.8 (19.3)
	ノルディトロピン	0.004	8	1.5 (185.1)	17 (153.4)	2.8 [0.9, 20.0]	6.8 (76.5) ^{e)}

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-tau}: 本薬は投与後 0~168 時間まで、ノルディトロピンは投与後 0~24 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 終末相における半減期

a) ノルディトロピンは投与開始後 1 日目、b) ノルディトロピンは投与開始後 22 日目、c) 6 例、d) 5 例、e) 7 例

本薬又はノルディトロピンを反復皮下投与したときの IGF-I SD スコアの推移は図 2、薬力学パラメータは表 19 のとおりであった。

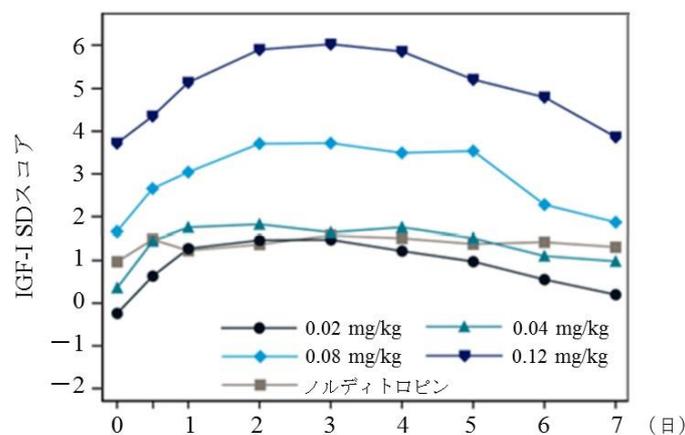


図 2 本剤投与開始後 4 週目 (ノルディトロピンは投与開始後 22 日目から 7 日間) の IGF-I SD スコアの推移 (平均値)

表 19 本薬を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回皮下投与したときの薬力学パラメータ

評価時点	投与群	用量 (mg/kg)	例数	IGF-I C _{max} (ng/mL)	IGF-I AUC _{0-168 h} (ng·h/mL)	IGF-I t _{max} (h)	IGF-I C _{max} SD スコア
投与開始後 1 週目 ^{a)}	本薬	0.02	7	189.5 (35.1)	24055 (46.2) ^{c)}	48.1 [24.0, 119.9]	1.70±1.23
		0.04	6	162.7 (44.8)	21998 (41.2)	59.9 [47.8, 72.0]	1.41±1.37
		0.08	6	286.3 (54.9)	36744 (55.4)	83.2 [24.1, 95.8]	3.82±1.91
		0.12	7	505.9 (26.1)	64033 (25.3)	71.4 [47.6, 96.0]	5.66±1.41
	ノルディトロピン	0.004	8	170.5 (46.9)	24001 (47.3)	119.9 [48.0, 168.3]	1.46±1.12
投与開始後 4 週目 ^{b)}	本薬	0.02	6	189.3 (24.6)	25842 (32.8)	59.8 [24.1, 119.9]	1.76±0.95
		0.04	5	203.4 (29.1)	28839 (32.1)	47.9 [12.4, 167.9]	2.14±1.06
		0.08	5	283.6 (60.2)	39097 (65.1)	71.2 [47.8, 71.8]	3.91±2.15
		0.12	6	559.3 (39.0)	77808 (34.4)	83.7 [47.8, 95.9]	6.31±2.33
	ノルディトロピン	0.004	8	191.4 (40.4)	28502 (41.9)	83.9 [11.8, 168.3]	1.84±0.99

幾何平均値 (変動係数%)、IGF-I t_{max} は中央値 [範囲]、IGF-I C_{max} SD スコアは平均値±標準偏差

IGF-I C_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度、IGF-I AUC_{0-168 h}: 投与後 0~168 時間までの IGF-I 濃度-時間曲線下面積、

IGF-I t_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度到達時間、IGF-I C_{max} SD スコア: IGF-I C_{max} から算出した SD スコア

a) ノルディトロピンは投与開始後 1 日目の結果であり、IGF-I AUC については投与開始後 1 日目から 7 日間、

b) ノルディトロピンは投与開始後 22 日目であり、IGF-I AUC については投与開始後 22 日目から 7 日間、c) 6 例

安全性について、全本薬群で 5% 以上に発現した有害事象は、表 20 のとおりであった。副作用の発現割合は、本薬 0.02 mg/kg 群 14.3% (1/7 例: 国際標準比減少)、本薬 0.04 mg/kg 群 0% (0/6 例)、本薬 0.08 mg/kg 群 33.3% (2/6 例: 体重増加/浮腫、インフルエンザ様疾患/末梢性浮腫/筋骨格不快感/浮腫、各 1 例)、本薬 0.12 mg/kg 群 71.4% (5/7 例: 体重増加/血中ブドウ糖増加 3 例、浮腫、血中ブドウ糖増

加/糖尿/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/体重増加/酵素異常/錯感覚、各 1 例)、ノルディトロピン群 12.5% (1/8 例: 筋肉疲労) であった。

表 20 全本薬群で 5%以上に発現した有害事象の発現状況 (3947 試験: 安全性解析対象集団)

事象名	全本薬群 (26 例)	0.02 mg/kg 群 (7 例)	0.04 mg/kg 群 (6 例)	0.08 mg/kg 群 (6 例)	0.12 mg/kg 群 (7 例)	ノルディトロピン群 (8 例)
すべての事象	69.2 (18)	57.1 (4)	66.7 (4)	66.7 (4)	85.7 (6)	62.5 (5)
体重増加	19.2 (5)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	57.1 (4)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	15.4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	57.1 (4)	0 (0)
C-反応性蛋白増加	11.5 (3)	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)
浮腫	11.5 (3)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	14.3 (1)	0 (0)
胃腸炎	11.5 (3)	42.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)
発熱	7.7 (2)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	14.3 (1)	25.0 (2)
頭痛	7.7 (2)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)
鼻咽頭炎	7.7 (2)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	14.3 (1)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7.7 (2)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	14.3 (1)	0 (0)
接触性皮膚炎	7.7 (2)	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)
血腫	7.7 (2)	14.3 (1)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.17.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.02 mg/kg 群の 2 例 (胃腸炎、国際標準比減少、各 1 例)、0.04 mg/kg 群の 1 例 (敗血症/心房細動) 及び 0.12 mg/kg 群の 1 例 (腎癌) に認められ、このうち国際標準比減少は副作用と判断された。試験中止に至った有害事象は、0.02 mg/kg 群の 1 例 (胃腸炎) 及び 0.08 mg/kg 群の 1 例 (体重増加/浮腫) に認められ、このうち体重増加/浮腫は副作用と判断された。抗体について、抗本薬抗体又は抗 hGH 抗体の陽性例は認められなかった。バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-1: 4297 試験<2017 年 6 月~2018 年 5 月>)

外国人成人男女 (目標被験者数 48 例) を対象に、腎機能障害の程度別 (GFR (mL/min)¹⁶⁾ が正常: 90 以上、軽度: 60 以上 90 未満、中等度: 30 以上 60 未満、重度: 30 未満で透析が不要、透析を必要とする者) における薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.08 mg/kg を週 1 回、3 週間皮下投与とされた。

治験薬が投与された 44 例 (腎機能正常者 15 例、軽度腎機能障害者 8 例、中等度腎機能障害者 8 例、重度腎機能障害者 5 例及び透析を必要とする者 8 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、このうち同意撤回 2 例を除く 42 例が薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた。

薬物動態について、腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度及び透析を必要とする腎機能障害者の血清中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.31 [0.71, 2.39]、1.40 [0.79, 2.47]、1.47 [0.77, 2.81] 及び 1.34 [0.77, 2.32]、AUC_{0-168h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.25 [0.74, 2.11]、1.27 [0.77, 2.07]、1.75 [1.00, 3.06] 及び 1.63 [1.01, 2.61] であった。

¹⁶⁾ 外因性シニストリンを用いて測定された。

表 21 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (13例)	軽度腎機能障害者 (8例)	中等度腎機能障害者 (8例)	重度腎機能障害者 (5例)	透析を必要とする者 (8例)
C _{max} (ng/mL)	44.9 (123.8)	35.3 (80.3)	42.6 (107.3)	50.5 (103.9)	74.3 (55.1)
AUC _{0-168h} (ng・h/mL)	1652 (98.4)	1766 (55.6)	1722 (80.8)	2521 (82.3)	3134 (31.3)
t _{max} (h)	8.0 [2.0, 28.0]	27.0 [2.0, 28.0]	12.0 [4.0, 12.0]	12.0 [4.0, 30.0]	14.0 [4.0, 55.6]
t _{1/2} (h)	53.2 (29.4)	47.7 (23.9) ^{a)}	61.8 (20.5)	57.4 (30.2)	50.5 (27.0)
CL/F (L/h/kg)	0.048 (98.4)	0.045 (55.6)	0.046 (80.7)	0.032 (82.2)	0.026 (31.3)
V _z /F (L/kg)	3.719 (120.3)	3.122 (63.0)	4.145 (104.9)	2.633 (122.9)	1.861 (50.7)

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]、

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{0-168h}: 投与後 0~168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、

t_{1/2}: 終末相における半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス、V_z/F: 終末相における見かけの分布容積

a) 7 例

薬力学について、腎機能正常者及び腎機能障害者における薬力学パラメータは、表 22 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度、中等度、重度及び透析を必要とする腎機能障害者の血清中 IGF-I 濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.13 [0.90, 1.42]、1.31 [1.06, 1.62]、1.37 [1.07, 1.75] 及び 1.25 [1.02, 1.54]、血清中 IGF-I 濃度の AUC_{0-168h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.14 [0.90, 1.43]、1.35 [1.09, 1.66]、1.40 [1.10, 1.78] 及び 1.24 [1.01, 1.52] であった。

表 22 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬力学パラメータ

パラメータ	腎機能正常者 (13例)	軽度腎機能障害者 (8例)	中等度腎機能障害者 (8例)	重度腎機能障害者 (5例)	透析を必要とする者 (8例)
IGF-I C _{max} (ng/mL)	330.5 (41.3)	381.8 (36.3)	419.2 (32.8)	411.1 (40.2)	460.9 (39.9)
IGF-I AUC _{0-168h} (ng・h/mL)	45134 (40.0)	51995 (41.5) ^{a)}	59941 (31.6)	57633 (40.6)	61976 (37.9)
IGF-I t _{max} (h)	56.0 [36.0, 145.1]	56.0 [36.0, 96.1]	60.0 [48.0, 119.1]	56.0 [36.0, 120.7]	48.0 [36.0, 72.0]
IGF-I C _{max} SDS	4.24±1.92	5.46±1.73	5.89±1.57	5.99±1.91	6.13±2.45

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]、IGF-I C_{max} SD スコアは平均値±標準偏差

IGF-I C_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度、IGF-I AUC_{0-168h}: 投与後 0~168 時間までの血清中 IGF-I 濃度-時間曲線下面積、

IGF-I t_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度到達時間、IGF-I C_{max} SD スコア: IGF-I C_{max} から算出した IGF-I SD スコア

a) 7 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、腎機能正常者で 7/15 例及び 6/15 例、軽度腎機能障害者で 2/8 例及び 2/8 例、中等度腎機能障害者で 5/8 例及び 3/8 例、重度腎機能障害者で 5/5 例及び 2/5 例、透析が必要な患者で 5/8 例及び 5/8 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。抗本薬抗体について、抗本薬抗体陽性例は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-2: 4298 試験<2017年8月~2018年3月>)

外国人成人男女 (目標被験者数 34 例) を対象に、肝機能障害の程度別 (Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類、軽度: スコア 5~6、中等度: スコア 7~9) における薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.08 mg/kg を週 1 回、3 週間反復皮下投与とされた。

治験薬が投与された 34 例 (肝機能正常者 16 例、軽度肝機能障害者 9 例、中等度肝機能障害者 9 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

薬物動態について、肝機能正常者及び肝機能障害者における薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度及び中等度肝機能障害者の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.95 [0.52, 1.74] 及び 3.52 [1.97, 6.31]、AUC_{0-168h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.08 [0.66, 1.75] 及び 4.69 [2.92, 7.52] であった。

表 23 肝機能正常者及び肝機能障害者における薬物動態パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (16 例)	軽度肝機能障害者 (9 例)	中等度肝機能障害者 (9 例)
C_{max} (ng/mL)	44.19 (101.4)	45.24 (117.6)	153.94 (48.8)
AUC_{0-168h} (ng·h/mL)	1553 (65.0)	1889 (82.4)	7231 (77.2)
t_{max} (h)	11.9 [2.0, 42.0]	11.8 [1.9, 26.0]	15.8 [11.8, 28.0]
$t_{1/2}$ (h)	50.3 (27.7)	53.4 (26.3)	39.5 (37.3)
CL/F (L/h/kg)	0.052 (65.1)	0.042 (82.4)	0.011 (77.3)
V_z/F (L/kg)	3.743 (85.3)	3.258 (117.0)	0.630 (122.7)

幾何平均値 (変動係数%)、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血清中濃度、 AUC_{0-168h} : 投与後 0~168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 終末相における半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス、 V_z/F : 終末相における見かけの分布容積

薬力学について、肝機能正常者及び肝機能障害者における薬力学パラメータは、表 24 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度及び中等度肝機能障害者の血清中 IGF-I 濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 0.88 [0.71, 1.09] 及び 0.80 [0.65, 0.99]、血清中 IGF-I 濃度の AUC_{0-168h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 0.85 [0.67, 1.08] 及び 0.75 [0.60, 0.95] であった。

表 24 肝機能正常者及び肝機能障害者における薬力学パラメータ

パラメータ	肝機能正常者 (16 例)	軽度肝機能障害者 (9 例)	中等度肝機能障害者 (9 例)
IGF-I C_{max} (ng/mL)	393.2 (32.5)	305.6 (22.0)	278.7 (62.2)
IGF-I AUC_{0-168h} (ng·h/mL)	54915 (33.7)	41161 (19.7)	36403 (67.5)
IGF-I t_{max} (h)	48.0 [47.7, 95.6]	48.0 [35.7, 71.9]	71.7 [47.8, 95.5]
IGF-I C_{max} SD スコア	5.58±1.61	4.24±0.86	4.20±2.78

幾何平均値 (変動係数%)、IGF-I C_{max} SD スコアは平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]、

IGF-I C_{max} : 最高血清中 IGF-I 濃度、IGF-I AUC_{0-168h} : 投与後 0~168 時間までの血清中 IGF-I 濃度-時間曲線下面積、

IGF-I t_{max} : 最高血清中 IGF-I 濃度到達時間、IGF-I C_{max} SD スコア: IGF-I C_{max} から算出した IGF-I SD スコア

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、肝機能正常者で 1/16 例及び 0/16 例、軽度肝機能障害者で 2/9 例及び 0/9 例、中等度肝機能障害者で 2/9 例及び 2/9 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。抗本薬抗体について、抗本薬抗体陽性例は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

6.2.5 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5-1)

AGHD 患者を対象とした第 III 相試験 3 試験 (4054 試験、4244 試験及び 4043 試験) の 330 例 (性別: 男性 163 例、女性 167 例、患者集団: hGH 製剤で未治療の患者 225 例、hGH 製剤で治療中の患者 105 例、人種: 白人/その他 208 例、日本人 93 例、日本人以外のアジア人 29 例、民族: ヒスパニック又はラテン系 15 例、ヒスパニック又はラテン系以外 315 例) から得られた 4364 点の血清中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用したソフトウェア: NONMEM (ver.7.3))。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目 (平均値 [範囲]) について、年齢 46.5 [19, 77] 歳、体重 75.0 [34.5, 150.5] kg であった。

基本モデルとして、トランジットコンパートメントを伴う吸収過程及び 1 次吸収過程の二つの吸収過程並びに非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが構築された。投与部位コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数 (k_a)、トランジットコンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数 (k_{tr}) 及びミカエリス・メンテン定数 (K_m) は、第 I 相試験 (3915 試験、3947 試験及び 4042 試験¹⁷⁾) の血清中本薬濃度データを用いて検討された値が固定値としてモデルに用いられた。投与部位コンパートメントからトランジットコンパートメントへの吸収

¹⁷⁾ 外国人成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 24 例を対象に、本剤 0.02~0.16 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態を検討した第 I 相試験。

速度定数 (k_0)、分布容積 (V) 及び最大非線形消失速度 (V_{max}) に対する共通の共変量として、体重、性別(男性、経口エストロゲン製剤を投与している女性、経口エストロゲン製剤を投与していない女性)、年齢 (65 歳未満、65 歳以上) 及び人種 (白人/その他、日本人、日本人以外のアジア人) が変数減少法により検討された。その結果、検討された全ての共変量が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから、得られた共変量の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、選択された全ての共変量が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因であると考えられ、特に影響を及ぼす共変量は体重及び性別と考えられた。本薬 2 mg を反復皮下投与したときの平均血清中本薬濃度は、体重が 85 kg の被験者に対し、45 kg 及び 115 kg の被験者ではそれぞれ 3.12 倍及び 0.61 倍、男性に対し、経口エストロゲン製剤を投与している女性及び投与していない女性ではそれぞれ 0.47 倍及び 0.70 倍、65 歳未満の被験者に対し、65 歳以上の被験者では 1.35 倍、白人/その他に対し、日本人及び日本人以外のアジア人ではそれぞれ 1.18 倍及び 0.67 倍となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の薬物動態及び薬力学の特徴について

申請者は、以下のように説明している。外国人 AGHD 患者を対象とした 3947 試験において、本薬を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回、4 週間反復皮下投与したときの本薬又は hGH の薬物動態プロファイルは図 1 及び表 18 のとおりであり、終末相における半減期は本薬群で 48.8~75.7 時間、ノルディトロピン群で 6.8 時間であった。IGF-I 濃度を用いた薬力学の結果は図 2 及び表 19 のとおりであり、本薬 0.02 mg/kg 及び 0.04 mg/kg の週 1 回投与とノルディトロピン (平均用量 : 0.004 mg/kg) の 1 日 1 回投与で、1 週間を通して同程度の IGF-I 反応がみられた。したがって、本剤の用量はノルディトロピンの 1 日用量の約 5~10 倍とすべきと考えられたことから、第 III 相試験の本剤の開始用量は、ノルディトロピンでの用量を基準に設定した。本薬及びノルディトロピンの母集団薬物動態解析モデル¹⁸⁾及び母集団薬物動態/薬力学解析モデル¹⁹⁾に基づき、第 III 相試験 (4054 試験、4244 試験及び 4043 試験) のデータを用いて、平均維持用量 (本剤群 : 2.4 mg/週、ノルディトロピン群 : 0.29 mg/日) での本薬とノルディトロピンの薬物動態及び薬力学プロファイルを比較した結果は図 3 のとおりであり、血清中濃度推移について、ノルディトロピンと比較して本剤で高かった。IGF-I SD スコアのピーク値とトラフ値の差は、ノルディトロピンと比較して本剤で大きかったが、1 週間を通して本薬とノルディトロピンで同様の IGF-I 反応が得られると予測された。

¹⁸⁾ 本薬の母集団薬物動態解析モデルについては、「6.2.5 母集団薬物動態解析」の項を参照。ノルディトロピンの母集団薬物動態解析モデルには、NONMEM version 7.3 が使用された。母集団薬物動態解析モデルとして、1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが構築され、当該モデルに基づき、定常状態における hGH の推移について、シミュレーションが実施された。

¹⁹⁾ 本薬及びノルディトロピンの母集団薬物動態/薬力学解析モデルには、NONMEM version 7.3 が使用された。母集団薬物動態/薬力学解析モデルとして、IGF-I の生成速度定数 (k_{in}) を促進する間接反応モデルが構築され、当該モデルに基づき、定常状態における IGF-I SD スコアの推移について、シミュレーションが実施された。

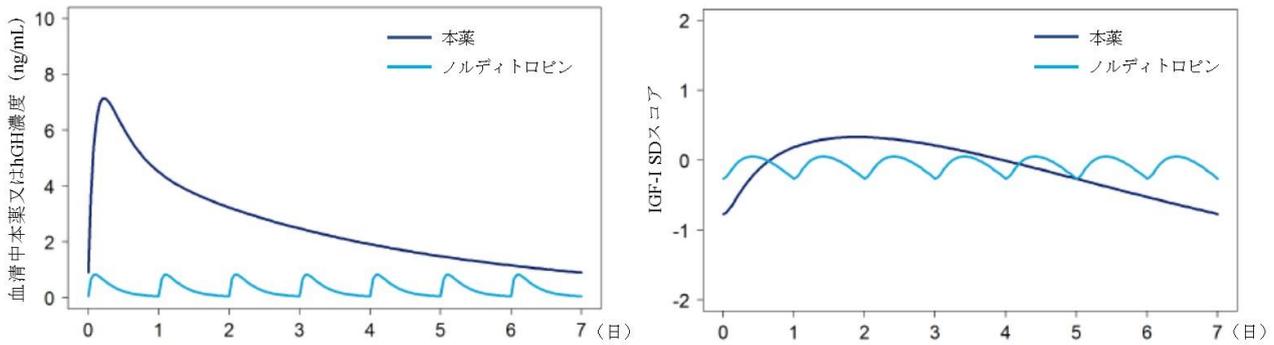


図3 定常状態における推移の予測図（血清中本薬又はhGH濃度（左図、幾何平均値）、IGF-I SDスコア（右図、平均値））

また、国内外の薬物動態及び薬力学の比較について、日本人及び外国人健康成人を対象とした 3915 試験の薬物動態及び薬力学の結果から、体重あたりの本薬の用量に関わらず日本人と外国人で大きな違いは認められなかった（表 15 及び表 17）。第 III 相試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）のデータを用いて実施した母集団薬物動態解析の結果から、固定用量の場合、本薬の曝露量は外国人と比較して日本人でやや高値を示すと推定されたが（白人/その他に対して日本人は 1.18 倍、「6.2.5 母集団薬物動態解析」の項を参照）、母集団薬物動態/薬力学解析モデル¹⁹⁾を用いて本薬の用量と IGF-I SD スコアとの関連を予測したところ、日本人と外国人における用量-IGF-I 反応の関係は同様であった。

機構は、本剤が血清 IGF-I 濃度や臨床症状に基づき患者の状態に応じて用量調整がなされる薬剤であることも考慮し、申請者の説明を了承するが、本剤とノルディトロピンとの薬物動態及び薬力学のプロファイルの差異が有効性及び安全性に及ぼす影響については、次項において引き続き検討する。

6.R.2 腎機能障害患者への投与について

申請者は、以下のように説明している。外国人を対象に本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす腎機能障害の影響を検討した 4297 試験において、腎機能正常者と比較して腎機能障害者では本薬の曝露量が増加し、腎機能正常者に対する重度及び透析を必要とする腎機能障害者における曝露量（AUC_{0-168h}）の幾何平均値の比は 1.75 及び 1.63 と、軽度及び中等度の腎機能障害者と比べて高かった。薬力学パラメータである血清中 IGF-I 濃度（AUC_{0-168h}）においても、腎機能正常者と比較して腎機能障害者で増加し、腎機能正常者に対する中等度、重度及び透析を必要とする腎機能障害者の幾何平均値の比は 1.35、1.40 及び 1.24 と、軽度の腎機能障害者と比べて高かった。安全性について、4297 試験において腎機能障害の程度別で安全性に大きな違いは認められていない。以上より、本剤の用量は IGF-I 濃度や臨床症状に基づき患者の状態に応じて個別に調整されるため、腎機能障害を有する患者に対する特別な推奨開始用量を設定する必要はないと考える。

機構は、本剤の腎機能障害者における薬物動態及び薬力学の結果に関する申請者の説明を了承するが、当該結果も踏まえた上で、腎機能障害患者における本剤投与時の安全性等については、「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項において引き続き検討する。

6.R.3 肝機能障害患者への投与について

申請者は、以下のように説明している。外国人を対象に本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす肝機能の影響を検討した 4298 試験において、肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者における本薬の曝露量

(AUC_{0-168h})の幾何平均値の比は4.69と、中等度肝機能障害者で曝露量の増加が認められたが、薬力学パラメータである血清中IGF-I濃度(AUC_{0-168h})の幾何平均値の比は軽度肝機能障害者で0.85、中等度肝機能障害者で0.75と、肝機能障害者で低かった。なお、重度の肝機能障害者は対象としなかった。

中等度肝機能障害者での本薬の曝露量の増加について、本薬の高用量では用量-曝露関係が非線形であると考えられ(表14及び表15)、本薬の消失には肝における受容体を介した消失等の飽和過程が関与していることが考えられる。hGHは不飽和性消失経路である腎臓での消失に加えて肝臓における受容体を介したクリアランスによって部分的に除去されることが報告されており(J Pediatr Endocrinol 1994; 7: 93-105、J Clin Invest 1994; 93: 1163-71等)、本薬も同様の経路で消失すると考えられるため、中等度の肝機能障害者では受容体を介した肝臓におけるクリアランスが低下すること等が曝露量の増加の要因として考えられる。一方で、健康成人を対象とした3915試験では、4298試験の肝機能障害者における曝露量を超える曝露量において忍容性は良好であり、また、4298試験において肝機能障害の程度別で安全性に大きな違いはなく、4298試験での本剤0.08 mg/kg投与(中等度肝機能障害の各被験者の投与量: 4~8 mg)と比較して本剤の推奨開始用量である1.5 mgは低い。したがって、中等度の肝機能障害を有する患者においても本剤の推奨開始用量に従って投与すれば、臨床試験で忍容性が確認された曝露量で投与を開始することになる。

軽度及び中等度肝機能障害者でのIGF-I反応の低下について、肝機能障害者ではGH作用に対するIGF-I反応が正常でないことが多く、GH濃度が高いにも関わらずIGF-I濃度が低くなることがある。肝機能障害者でIGF-I反応が低下していることには多くの因子が関係しており、肝におけるGHR数の減少等が関連していると考えられる(Hepatology 1990; 11: 123-6、Gastroenterology 1997; 113: 1617-22)。4298試験において、ベースライン時のIGF-I濃度は、肝機能正常者と比較して軽度及び中等度肝機能障害者で低かったが、ベースラインで調整したIGF-1SDスコアの推移は、肝機能正常者と軽度及び中等度肝機能障害者で同様であったことを踏まえると、肝機能障害を有する患者でも本剤による治療でのベネフィットが得られると考えられる。

以上より、肝機能障害を有する患者に対する特別な推奨開始用量は設定せず、IGF-I濃度や臨床症状に基づき患者の状態に応じて個別に調整することとし、また、肝機能障害を有する患者で十分な治療効果を得るためには、肝機能正常の患者と比較して肝機能障害を有する患者では高用量の投与が必要と考えられたことから、重度を除く肝機能障害を有する患者では高用量での治療が望ましい旨を注意喚起する。

機構は、本剤の肝機能障害者における薬物動態及び薬力学の結果に関する申請者の説明は了承するが、中等度の肝機能障害者では肝機能正常及び軽度の肝機能障害者と比較して曝露量の増加が認められていることを踏まえ、特に中等度の肝機能障害を有する患者での開始用量の調整の要否も含め、肝機能障害患者における本剤投与時の安全性等について、「7.R.6.2 肝機能障害患者」の項において引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表25に示す3試験の成績が提出された。

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	4054	III	AGHD 患者	300	プラセボ若しくは本剤を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性
	国内	4244	III	AGHD 患者	62	本剤を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性
	国際共同	4043	III	AGHD 患者	92	本剤を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回、皮下投与	安全性

7.1 第 III 相試験

7.1.1 hGH 製剤で未治療の患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-1~2: 4054 試験<2014 年 10 月~2018 年 5 月>)

hGH 製剤で未治療の日本人を含む重症 AGHD 患者²⁰⁾ (目標被験者数 280 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化並行群間比較試験²¹⁾が実施された。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす hGH 製剤で未治療²²⁾の 23 歳以上 79 歳以下の患者とされた (①コンセンサスガイドラインの診断基準²³⁾ (外国人) 又は国内ガイドラインの重症の診断基準²⁴⁾ (日本人) を満たす、②スクリーニング時の IGF-I SD スコアが -0.5 未満)。なお、外国人では、血糖コントロールが良好に管理されている糖尿病を有する患者²⁵⁾は組入れ可能とされた。

本試験は、スクリーニング期間 (2~3 週間)、主要期間 (34 週間: 用量調整期間 (8 週間) 及び用量維持期間 (26 週間))、投与中断期間 (1 週間)、延長期間 (52 週間: 用量調整期間 (8 週間) 及び用量維持期間 (44 週間)) 及び後観察期間 (1 週間) から構成された。

用法は、主要期間では、盲検下でプラセボ若しくは本剤を週 1 回、又は非盲検下でノルディトロピンを 1 日 1 回、大腿部又は腹部のいずれかに 34 週間皮下投与 (自己投与) とされた。開始用量は、本剤 1.5 mg 又はノルディトロピン 0.2 mg とされた。ただし、60 歳超の被験者は本剤 1.0 mg 又はノルディトロピン 0.1 mg、経口エストロゲン製剤を投与されている女性被験者は本剤 2.0 mg 又はノルディトロピン 0.3 mg とされた。用量調整期間では、表 26 の用量調整アルゴリズムに従って、IGF-I SD スコアの目標値が -0.5 超 1.75 以下となるよう、本剤は 0.1~8 mg、ノルディトロピンは 0.05~1.1 mg (日本人は 0.05~1.0 mg) の範囲で調整することとされた。用量維持期間では、用量調整期間で決定した用量を投与することとされた。延長期間では、非盲検下で本剤を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回、大腿部又

20) 日本、米国、英国、ウクライナ、スウェーデン、ドイツ、トルコ、ポーランド、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ロシア、オーストラリア、インド、イスラエル、マレーシア、南アフリカ

21) プラセボは本剤に対して二重盲検、ノルディトロピンはプラセボ群及び本剤群に対して非盲検にて実施された。

22) hGH 製剤による治療歴がない又は無作為割付け前の 180 日以内に hGH 製剤若しくは GH 分泌促進剤の投与を受けていない患者とされた。

23) 次の①~③のいずれかの基準を満たすものとされた (①インスリン負荷試験又はグルカゴン負荷試験での GH 頂値が 3 ng/mL 未満、②GHRH 負荷+アルギニン負荷試験での GH 頂値が 4~11 ng/mL 未満 (BMI 値により異なる)、③3 つ以上の下垂体ホルモン欠乏症を有しており、かつ IGF-I SD スコアが -2.0 未満)

24) 次の①又は②のいずれかの基準を満たすものとされた (①成人期発症: 器質性の疾患が原因であり、かつ複数の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、以下の基準値のいずれか 1 つ以上に該当する (ただし、GH 単独欠損の場合は 2 つ以上に該当する)、②小児期発症: 以下の基準値のいずれか 2 つ以上に該当する (ただし、器質性の疾患が原因であり、かつ複数の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、1 つ以上に該当する)。

- ・ インスリン負荷試験、又はグルカゴン負荷試験での GH 頂値が 1.8 ng/mL 未満

- ・ GHRP-2 負荷試験での GH 頂値が 9 ng/mL 未満

25) スクリーニングの 6 カ月以上前から糖尿病と診断されており、以下の①~⑤の基準をすべて満たしている場合は、組入れ可能とされた (①スクリーニングの 90 日以上前から経口糖尿病薬による安定した治療を受けている、②糖尿病の注射薬による治療歴がない、③スクリーニング時の HbA1c が 7.0%未満、④スクリーニング時に糖尿病合併症を有していない、⑤無作為割付け前の 90 日以内に撮影された眼底写真で、増殖網膜症又は重症非増殖糖尿病網膜症が確認されていない)。

は腹部のいずれかに 52 週間皮下投与とされた。延長期間での開始用量は、主要期間と同一とされ、用量調整期間では、主要期間と同じ表 26 の用量調整アルゴリズムに従って、再度用量調整することとされた。用量維持期間では、用量調整期間で決定した用量を投与することとされた。試験期間を通して、治験責任（分担）医師の判断により安全性の理由による減量²⁶⁾は可能とされた。

表 26 用量調整アルゴリズム (4054 試験)

IGF-I SD スコア ^{a)}	本剤又はプラセボ		ノルディトロピン	
	Δ IGF-I SD スコア >1	Δ IGF-I SD スコア ≤1	Δ IGF-I SD スコア >1	Δ IGF-I SD スコア ≤1
3 超	1 mg 減量	変更なし	0.1 mg 減量	変更なし
1.75 超 3 以下	0.5 mg 減量	変更なし	0.05 mg 減量	変更なし
-0.5 超 1.75 以下	変更なし	0.5 mg 増量	変更なし	0.05 mg 増量
-2 超 -0.5 以下	0.5 mg 増量	0.5 mg 増量	0.05 mg 増量	0.05 mg 増量
-2 以下	1 mg 増量	1.5 mg 増量	0.1 mg 増量	0.2 mg 増量

Δ IGF-I SD スコア：スクリーニング時からの IGF-I SD スコアの変化量

a) 2 週間毎に用量調整することとされ、前回の用量調整のための来院から 1 週間+3 日後に測定した IGF-I 値に基づき調整することとされた。

無作為割付けされた 301 例²⁷⁾のうち、治験薬が投与された 300 例（プラセボ群 61 例（うち日本人 10 例）、本剤群 120 例（うち日本人 18 例）、ノルディトロピン群 119 例（うち日本人 18 例））全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。そのうち、272 例が延長期間に移行し、プラセボ群及び本剤群の被験者は本剤を投与することとされ（プラセボ/本剤群：55 例（うち日本人 10 例）、本剤継続群：114 例（うち日本人 18 例））、ノルディトロピン群は本剤又はノルディトロピンの投与に無作為に割り付けられた（ノルディトロピン/本剤群：51 例（うち日本人 8 例）、ノルディトロピン継続群：52 例（うち日本人 9 例））。治験中止例は、主要期間では 28 例であり、その内訳は、プラセボ群 6 例（被験者からの申し出 4 例、その他 2 例）、本剤群 7 例（被験者からの申し出 5 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例）、ノルディトロピン群 15 例（被験者からの申し出 12 例、その他 2 例、追跡不能 1 例）であった。延長期間では 15 例であり、その内訳は、プラセボ/本剤群 2 例（被験者からの申し出 1 例、その他 1 例）、本剤継続群 5 例（被験者からの申し出 4 例、追跡不能 1 例）、ノルディトロピン/本剤群 3 例（被験者からの申し出 1 例（日本人）、追跡不能 1 例、その他 1 例）、ノルディトロピン継続群 5 例（被験者からの申し出 3 例、追跡不能 1 例、その他 1 例（日本人））であった。なお、特記しない限り、延長期間に移行しなかった被験者の主要期間終了後に関する記載は省略する。

有効性について、主要評価項目であるベースライン（主要期間開始時）から投与 34 週時までの躯幹部体脂肪率²⁸⁾の変化量は表 27 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の群間差の 95%信頼区間の上限が 0 を下回ったことから、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された。

26) 治験薬投与と関連がありそうな有害事象（例：浮腫、高血圧、関節痛、手根管症候群、GH 投与による高血糖）が発現した場合は、投与量の 25%を減量することを考慮することとされた。

27) プラセボ群、本剤群又はノルディトロピン群に 1：2：2 の比率で割り付けられた。

28) 体組成は DXA により測定され、躯幹部体脂肪率 (%) は、躯幹部体脂肪量 (kg) を躯幹部体脂肪量 (kg) と躯幹部除脂肪体重 (kg) の和で除した値の 100 倍と定義された。

表 27 ベースラインから投与 34 週時までの躯幹部体脂肪率の変化量 (4054 試験 (主要期間) : FAS)

	投与群	ベースライン	投与 34 週時	ベースラインからの 変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全集団	プラセボ群	36.90±8.98 (60 例)	37.86±8.94 (56 例)	0.49±3.31 (56 例)	-1.53 [-2.68, -0.38]
	本剤群	39.11±8.81 (119 例)	37.80±9.04 (116 例)	-1.17±2.89 (116 例)	
	ノルディトロピン群	38.10±9.65 (119 例)	35.50±10.42 (111 例)	-2.39±4.48 (111 例)	
日本人 部分集団	プラセボ群	31.32±5.41 (10 例)	31.44±5.55 (10 例)	0.12±1.58 (10 例)	
	本剤群	33.06±8.86 (18 例)	30.82±8.30 (18 例)	-2.23±2.50 (18 例)	
	ノルディトロピン群	32.42±5.17 (18 例)	30.30±6.90 (18 例)	-2.12±4.21 (18 例)	

単位：%、平均値±標準偏差、群間差は最小二乗平均値

a) プラセボ群からのデータに基づき補完する多重補完法により欠測値を補完。投与群、GHD 発症型 (成人又は小児)、性別、地域、糖尿病の有無、性別と地域と糖尿病の有無の交互作用を因子、ベースラインの躯幹部体脂肪率を共変量とした共分散分析モデル

ベースラインから投与 34 週時までの主な副次評価項目の結果は、表 28 のとおりであった。

表 28 ベースラインから投与 34 週時までの主な副次評価項目の結果 (4054 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目		全集団			日本人部分集団		
		プラセボ群 (61 例)	本剤群 (120 例)	ノルディトロピン 群 (119 例)	プラセボ群 (10 例)	本剤群 (18 例)	ノルディトロピン 群 (18 例)
内臓脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	105.8±61.8 (57 例)	138.3±78.0 (107 例)	125.4±69.8 (110 例)	100.7±32.0 (10 例)	101.9±43.9 (18 例)	119.5±57.7 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	4.4±13.8 (53 例)	-11.6±23.9 (105 例)	-9.7±21.4 (104 例)	-0.2±7.8 (10 例)	-14.7±13.4 (18 例)	-4.7±18.9 (18 例)
躯幹部 体脂肪量 (g)	ベースライン	12669.6±6010.1 (60 例)	14777.0±6269.7 (119 例)	14121.7±6318.8 (119 例)	9328.7±2807.0 (10 例)	9888.0±3001.7 (18 例)	10962.9±3670.8 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	417.9±1536.4 (56 例)	-181.0±1762.3 (116 例)	-619.7±1887.5 (111 例)	147.8±706.7 (10 例)	-529.9±745.2 (18 例)	-415.6±1595.0 (18 例)
アンドロイド 脂肪量 (g)	ベースライン	2089.2±1106.6 (59 例)	2480.2±1223.5 (117 例)	2395.4±1226.4 (118 例)	1657.1±634.3 (10 例)	1664.4±574.1 (18 例)	1856.6±721.1 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	56.3±293.9 (55 例)	-81.5±361.6 (114 例)	-159.0±325.4 (110 例)	5.3±99.6 (10 例)	-157.6±174.6 (18 例)	-106.6±263.0 (18 例)
ガインイド 脂肪量 (g)	ベースライン	4079.5±2172.3 (59 例)	4212.2±1671.1 (117 例)	4209.5±1830.5 (118 例)	2892.7±897.8 (10 例)	2855.0±716.4 (18 例)	3389.6±979.3 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	8.3±567.0 (55 例)	22.7±510.5 (114 例)	-128.6±471.0 (110 例)	9.5±142.5 (10 例)	-20.5±290.9 (18 例)	-113.4±477.3 (18 例)
総脂肪量 (g)	ベースライン	24820.9±11364.1 (60 例)	27559.4±10803.7 (119 例)	27260.6±11968.0 (119 例)	18180.9±5305.1 (10 例)	18311.0±4627.0 (18 例)	21165.1±6433.8 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	305.5±2689.1 (56 例)	-85.5±3022.7 (116 例)	-855.7±3167.1 (111 例)	-78.0±782.2 (10 例)	-486.1±1283.2 (18 例)	-805.0±2459.1 (18 例)
躯幹部 除脂肪体重 (g)	ベースライン	20698.5±5569.0 (60 例)	22297.2±6639.8 (119 例)	22464.2±7338.2 (119 例)	20361.7±5188.4 (10 例)	20330.1±5570.0 (18 例)	22514.0±5215.9 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	402.7±1247.7 (56 例)	800.3±1377.7 (116 例)	832.8±1409.7 (111 例)	29.4±574.1 (10 例)	1036.3±931.5 (18 例)	839.6±812.9 (18 例)
体肢骨格筋量 (g)	ベースライン	18956.3±5489.0 (60 例)	20304.0±6583.5 (119 例)	20353.4±7018.3 (119 例)	17357.4±5069.1 (10 例)	17595.5±4921.8 (18 例)	19103.9±5330.5 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	-76.2±1006.6 (56 例)	565.2±1011.2 (116 例)	482.8±1246.9 (111 例)	-356.0±395.5 (10 例)	423.8±661.7 (18 例)	72.0±694.8 (18 例)
総除脂肪体重 (g)	ベースライン	42530.3±11011.5 (60 例)	45477.7±13112.1 (119 例)	45658.6±14323.1 (119 例)	40504.8±10466.9 (10 例)	40913.0±10423.1 (18 例)	44432.8±10683.4 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	334.4±2048.0 (56 例)	1395.9±2139.3 (116 例)	1359.3±2359.1 (111 例)	-366.2±847.6 (10 例)	1534.8±1460.8 (18 例)	937.8±1333.1 (18 例)
IGF-I SD スコア	ベースライン	-2.6±1.3 (60 例)	-2.5±1.3 (117 例)	-2.5±1.3 (117 例)	-2.2±0.9 (10 例)	-2.1±1.1 (18 例)	-2.1±0.8 (18 例)
	投与 34 週時 の変化量	0.0±0.6 (56 例)	2.4±1.3 (116 例)	2.3±1.3 (113 例)	0.0±0.4 (10 例)	2.3±1.2 (18 例)	2.2±1.1 (18 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

ベースラインから投与 87 週²⁹⁾時までの主な副次評価項目の結果は、表 29 のとおりであった。

29) 主要期間 (34 週間) 後に 1 週間の投与中断期間が設けられ、延長期間 (52 週間) の終了時は投与 87 週時に相当する。

表 29 ベースラインから投与 87 週時までの主な副次評価項目の結果 (4054 試験 (主要+延長期間) : FAS)

全集団		プラセボ/本剤群 (61 例)	本剤継続群 (120 例)	Nordi/本剤群 (51 例)	Nordi 継続群 (52 例)
躯幹部 体脂肪率 (%)	ベースライン	37.0±8.9 (60 例)	39.1±8.8 (119 例)	38.3±9.6 (51 例)	38.2±9.5 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	0.4±3.1 (56 例)	-1.2±2.9 (116 例)	-2.3±4.0 (51 例)	-2.5±4.8 (52 例)
	投与 87 週時の変化量	-2.2±3.9 (52 例)	-1.6±3.7 (109 例)	-1.0±4.5 (47 例)	-2.6±4.7 (48 例)
内臓脂肪 組織 (cm ²)	ベースライン	107.2±62.3 (58 例)	1385.4±77.7 (108 例)	123.4±65.2 (49 例)	132.5±73.0 (48 例)
	投与 34 週時の変化量	4.4±13.8 (53 例)	-11.6±23.9 (105 例)	-9.3±20.4 (49 例)	-10.3±24.0 (47 例)
	投与 87 週時の変化量	-9.3±25.7 (48 例)	-6.7±33.1 (97 例)	-6.0±28.9 (43 例)	-5.2±20.1 (40 例)
躯幹部 体脂肪量 (g)	ベースライン	12717.4±5997.5 (60 例)	14778.1±6269.7 (119 例)	14001.3±6682.1 (51 例)	14505.0±6225.6 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	366.6±1458.3 (56 例)	-182.1±1760.8 (116 例)	-602.3±1455.4 (51 例)	-687.0±2004.3 (52 例)
	投与 87 週時の変化量	-311.9±1771.8 (52 例)	-196.2±2249.2 (109 例)	364.1±2548.8 (47 例)	-685.6±2258.9 (48 例)
アンドロイ ド脂肪量 (g)	ベースライン	2095.0±1098.1 (60 例)	2478.9±1218.4 (118 例)	2404.5±1303.8 (51 例)	2432.6±1162.2 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	56.3±293.9 (55 例)	-81.5±361.6 (114 例)	-141.8±289.0 (51 例)	-152.0±360.8 (51 例)
	投与 87 週時の変化量	-107.2±367.1 (51 例)	-39.8±481.7 (107 例)	11.5±489.8 (47 例)	-100.8±386.2 (47 例)
ガイノイド 脂肪量 (g)	ベースライン	4052.1±2164.2 (60 例)	4209.2±1664.2 (118 例)	4171.1±1810.5 (51 例)	4303.1±1857.7 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	8.3±567.0 (55 例)	22.7±510.5 (114 例)	-117.5±370.2 (51 例)	-109.5±551.2 (51 例)
	投与 87 週時の変化量	-92.0±759.4 (51 例)	10.2±557.2 (107 例)	140.0±790.7 (47 例)	-111.0±620.2 (47 例)
総脂肪量 (g)	ベースライン	24858.3±11342.2 (60 例)	27561.1±10803.5 (119 例)	26822.6±12010.5 (51 例)	27968.2±11891.5 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	265.3±2636.2 (56 例)	-87.3±3020.7 (116 例)	-746.5±2435.6 (51 例)	-885.7±3704.3 (52 例)
	投与 87 週時の変化量	-540.0±3250.2 (52 例)	-118.1±3795.4 (109 例)	874.6±4789.3 (47 例)	-923.0±4099.5 (48 例)
躯幹部 除脂肪体重 (g)	ベースライン	20682.6±5549.2 (60 例)	22291.5±6642.0 (119 例)	21966.0±7877.0 (51 例)	22772.4±6372.9 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	419.7±1225.3 (56 例)	806.1±1368.2 (116 例)	765.2±1475.4 (51 例)	928.6±1256.7 (52 例)
	投与 87 週時の変化量	1197.3±1500.6 (52 例)	1152.8±1480.1 (109 例)	1015.1±1554.9 (47 例)	975.8±1258.6 (48 例)
体肢 骨格筋量 (g)	ベースライン	18957.6±5490.1 (60 例)	20308.0±6579.8 (119 例)	19987.0±7436.8 (51 例)	20452.8±6347.0 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	-77.6±1008.4 (56 例)	561.1±1014.4 (116 例)	658.4±1210.3 (51 例)	476.2±1246.4 (52 例)
	投与 87 週時の変化量	448.0±1688.1 (52 例)	538.4±1224.1 (109 例)	632.2±1928.7 (47 例)	464.7±1514.0 (48 例)
総除脂肪 体重 (g)	ベースライン	42491.9±10968.0 (60 例)	45476.0±13113.2 (119 例)	44682.8±15206.8 (51 例)	46141.0±12751.4 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	375.5±2005.6 (56 例)	1397.6±2136.7 (116 例)	1444.1±2565.0 (51 例)	1505.8±2248.4 (52 例)
	投与 87 週時の変化量	1717.2±2965.2 (52 例)	1719.9±2515.9 (109 例)	1681.8±3413.6 (47 例)	1464.5±2439.8 (48 例)
IGF-I SD スコア	ベースライン	-2.6±1.3 (60 例)	-2.5±1.3 (117 例)	-2.8±1.2 (50 例)	-2.3±1.3 (52 例)
	投与 34 週時の変化量	0.0±0.6 (56 例)	2.4±1.3 (117 例)	2.3±1.2 (51 例)	2.4±1.3 (52 例)
	投与 87 週時の変化量	2.4±1.5 (54 例)	2.3±1.4 (110 例)	2.3±1.5 (47 例)	2.1±1.1 (47 例)
日本人部分集団		プラセボ/本剤群 (10 例)	本剤継続群 (18 例)	Nordi/本剤群 (8 例)	Nordi 継続群 (9 例)
躯幹部 体脂肪率 (%)	ベースライン	31.3±5.4 (10 例)	33.1±8.9 (18 例)	30.8±3.9 (8 例)	32.9±5.6 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	0.1±1.6 (10 例)	-2.2±2.5 (18 例)	-3.6±3.1 (8 例)	-0.8±5.0 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	-2.0±1.8 (10 例)	-2.0±2.9 (18 例)	-0.7±2.1 (7 例)	-2.3±7.2 (8 例)
内臓脂肪 組織 (cm ²)	ベースライン	100.7±32.0 (10 例)	101.9±43.9 (18 例)	100.0±43.0 (8 例)	127.5±64.3 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	-0.2±7.8 (10 例)	-14.7±13.4 (18 例)	-10.6±16.9 (8 例)	2.2±19.9 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	-20.7±11.8 (10 例)	-12.5±13.2 (18 例)	-8.5±9.6 (7 例)	0.3±24.0 (8 例)
躯幹部 体脂肪量 (g)	ベースライン	9328.7±2807.0 (10 例)	9888.0±3001.7 (18 例)	9267.9±2500.4 (8 例)	11914.9±4019.4 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	147.8±706.7 (10 例)	-529.9±745.2 (18 例)	-977.6±861.2 (8 例)	196.7±1972.6 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	-561.5±745.9 (10 例)	-404.7±963.7 (18 例)	-42.9±870.2 (7 例)	-100.8±2675.0 (8 例)
アンドロイ ド脂肪量 (g)	ベースライン	1657.1±634.3 (10 例)	1664.4±574.1 (18 例)	1562.8±489.3 (8 例)	2026.9±832.5 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	5.3±99.6 (10 例)	-157.6±174.6 (18 例)	-199.3±206.7 (8 例)	-3.4±290.8 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	-183.7±200.9 (10 例)	-148.8±193.4 (18 例)	-54.9±202.0 (7 例)	-50.8±407.0 (8 例)
ガイノイド 脂肪量 (g)	ベースライン	2892.7±897.8 (10 例)	2855.0±716.4 (18 例)	2951.4±645.7 (8 例)	3763.7±1149.5 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	9.5±142.5 (10 例)	-20.5±290.9 (18 例)	-211.2±303.1 (8 例)	-48.5±620.2 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	-14.6±298.6 (10 例)	-103.4±355.6 (18 例)	155.9±370.9 (7 例)	-122.4±766.1 (8 例)
総脂肪量 (g)	ベースライン	18180.9±5305.1 (10 例)	18311.0±4627.0 (18 例)	18051.6±3600.6 (8 例)	23273.9±7584.6 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	-78.0±782.2 (10 例)	-486.1±1283.2 (18 例)	-1500.7±1453.9 (8 例)	-142.7±3162.9 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	-848.0±1154.7 (10 例)	-520.1±1676.6 (18 例)	293.5±1934.6 (7 例)	-603.9±4556.7 (8 例)
躯幹部 除脂肪体重 (g)	ベースライン	20361.7±5188.4 (10 例)	20330.1±5570.0 (18 例)	20858.0±4775.3 (8 例)	23933.4±5729.1 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	29.4±574.1 (10 例)	1036.3±931.5 (18 例)	1100.0±835.0 (8 例)	720.4±763.2 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	503.2±973.5 (10 例)	1093.3±1002.6 (18 例)	708.5±742.1 (7 例)	903.0±710.3 (8 例)
体肢 骨格筋量 (g)	ベースライン	17357.4±5069.1 (10 例)	17595.5±4921.8 (18 例)	17790.9±5382.8 (8 例)	20048.4±5639.0 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	-356.0±395.5 (10 例)	423.8±661.7 (18 例)	178.2±443.0 (8 例)	28.60±902.5 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	194.1±523.9 (10 例)	337.6±932.3 (18 例)	-52.3±1092.2 (7 例)	-195.3±1306.3 (8 例)
総除脂肪 体重 (g)	ベースライン	40504.8±10466.9 (10 例)	40913.0±10423.1 (18 例)	41452.2±10216.7 (8 例)	46800.9±11627.8 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	-366.2±847.6 (10 例)	1534.8±1460.8 (18 例)	1263.1±1182.2 (8 例)	813.4±1468.2 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	746.5±1469.9 (10 例)	1476.3±1684.2 (18 例)	650.8±1617.9 (7 例)	690.3±1367.4 (8 例)
IGF-I SD スコア	ベースライン	-2.2±0.9 (10 例)	-2.1±1.1 (18 例)	-2.2±0.8 (8 例)	-2.0±0.9 (9 例)
	投与 34 週時の変化量	0.0±0.4 (10 例)	2.3±1.2 (18 例)	2.0±0.5 (8 例)	2.7±1.2 (9 例)
	投与 87 週時の変化量	2.1±1.0 (10 例)	2.3±1.1 (17 例)	1.7±0.8 (8 例)	2.2±0.7 (8 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、Nordi: ノルディトロピン

安全性について、主要期間（投与 35 週³⁰⁾まで）において全集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 30 及び表 31 のとおりであった。

表 30 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4054 試験 (主要期間)、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (61 例)		本剤群 (120 例)		ノルデイトロピン群 (119 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.4 (46)	19.7 (12)	72.5 (87)	24.2 (29)	80.7 (96)	31.1 (37)
頭痛	16.4 (10)	3.3 (2)	8.3 (10)	5.0 (6)	9.2 (11)	2.5 (3)
上咽頭炎	14.8 (9)	0 (0)	19.2 (23)	0 (0)	16.8 (20)	0 (0)
上気道感染	11.5 (7)	0 (0)	5.0 (6)	0 (0)	7.6 (9)	0 (0)
下痢	8.2 (5)	0 (0)	3.3 (4)	0.8 (1)	4.2 (5)	0 (0)
疲労	3.3 (2)	1.6 (1)	2.5 (3)	0.8 (1)	5.9 (7)	1.7 (2)
注射部位内出血	3.3 (2)	3.3 (2)	0.8 (1)	0.8 (1)	5.0 (6)	3.4 (4)
背部痛	3.3 (2)	0 (0)	9.2 (11)	1.7 (2)	3.4 (4)	0.8 (1)
悪心	1.6 (1)	0 (0)	1.7 (2)	0 (0)	5.0 (6)	0.8 (1)
関節痛	1.6 (1)	1.6 (1)	6.7 (8)	3.3 (4)	9.2 (11)	5.0 (6)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	4.2 (5)	2.5 (3)	5.0 (6)	5.0 (6)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

表 31 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4054 試験 (主要期間)、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (10 例)		本剤群 (18 例)		ノルデイトロピン群 (18 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	90.0 (9)	20.0 (2)	61.1 (11)	22.2 (4)	100 (18)	50.0 (9)
上咽頭炎	40.0 (4)	0 (0)	33.3 (6)	0 (0)	50.0 (9)	0 (0)
扁桃炎	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	5.6 (1)	11.1 (2)	11.1 (2)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	11.1 (2)	11.1 (2)	11.1 (2)
頭痛	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)
齲歯	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (3)	5.6 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

また、主要+延長期間（投与88週³¹⁾まで）において、全集団のいずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及びその副作用並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表32及び表33のとおりであった。

表 32 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4054 試験 (主要+延長期間)、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/本剤群 (61 例)		本剤継続群 (120 例)		ノルデイトロピン/本剤群 (51 例)		ノルデイトロピン継続群 (52 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	80.3 (49)	32.8 (20)	84.2 (101)	32.5 (39)	90.2 (46)	39.2 (20)	88.5 (46)	38.5 (20)
頭痛	24.6 (15)	3.3 (2)	14.2 (17)	5.0 (6)	13.7 (7)	3.9 (2)	21.2 (11)	3.8 (2)
上咽頭炎	23.0 (14)	0 (0)	26.7 (32)	0 (0)	23.5 (12)	0 (0)	28.8 (15)	0 (0)
上気道感染	16.4 (10)	0 (0)	9.2 (11)	0 (0)	11.8 (6)	0 (0)	15.4 (8)	0 (0)
下痢	14.8 (9)	0 (0)	5.8 (7)	0.8 (1)	9.8 (5)	2.0 (1)	11.5 (6)	0 (0)
関節痛	8.2 (5)	3.3 (2)	7.5 (9)	3.3 (4)	13.7 (7)	9.8 (5)	15.4 (8)	1.9 (1)
背部痛	8.2 (5)	0 (0)	10.8 (13)	1.7 (2)	2.0 (1)	0 (0)	1.9 (1)	1.9 (1)
疲労	6.6 (4)	3.3 (2)	5.8 (7)	1.7 (2)	13.7 (7)	2.0 (1)	7.7 (4)	3.8 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

³⁰⁾ 1 週間の投与中断期間を含む

³¹⁾ 1 週間の投与中断期間及び 1 週間の後観察期間を含む

表 33 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4054 試験 (主要+延長期間)、日本人部分集団: 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ/本剤群 (10 例)		本剤継続群 (18 例)		ノルディトロピン/本剤群 (8 例)		ノルディトロピン継続群 (9 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	90.0 (9)	60.0 (6)	100 (18)	22.2 (4)	100 (8)	50.0 (4)	100 (9)	44.4 (4)
上咽頭炎	70.0 (7)	0 (0)	55.6 (10)	0 (0)	50.0 (4)	0 (0)	66.7 (6)	0 (0)
末梢性浮腫	20.0 (2)	20.0 (2)	11.1 (2)	11.1 (2)	12.5 (1)	12.5 (1)	11.1 (1)	11.1 (1)
頭痛	20.0 (2)	0 (0)	16.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)
高血圧	20.0 (2)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)
貧血	20.0 (2)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	10.0 (1)	0 (0)	16.7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)
関節痛	10.0 (1)	10.0 (1)	11.1 (2)	5.6 (1)	12.5 (1)	12.5 (1)	11.1 (1)	11.1 (1)
筋肉痛	10.0 (1)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)
扁桃炎	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	22.2 (2)	11.1 (1)
背部痛	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	11.1 (1)
下痢	0 (0)	0 (0)	16.7 (3)	5.6 (1)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
齲歯	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は、主要期間において、プラセボ群 1 例 (急性副腎皮質機能不全) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。延長期間において、プラセボ/本剤群 1 例 (心室細動/心原性ショック/誤嚥性肺炎)、ノルディトロピン/本剤群 1 例 (死亡)、ノルディトロピン継続群 1 例 (肺炎、日本人) 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。なお、延長期間に移行しなかったノルディトロピン群の 1 例 (インフルエンザ、日本人) が延長期間中に死亡例として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、主要期間において、プラセボ群 8.2% (5/61 例: 急性膵炎、心電図異常 T 波 (日本人)、低ナトリウム血症 (日本人)、嘔吐/下痢/ウイルス性胃腸炎、急性副腎皮質機能不全、各 1 例)、本剤群 5.8% (7/120 例: 胃腸炎/敗血症/急性副腎皮質機能不全/単純ヘルペス/口内炎/ウイルス性上気道感染、発熱、胃腸炎、単径ヘルニア、虫垂炎、ウイルス性胃腸炎、嘔吐、各 1 例)、ノルディトロピン群 9.2% (11/119 例: 腹痛、形質細胞性骨髄腫³²⁾ (日本人)、続発性副腎皮質機能不全、クロストリジウム・ディフィシレ感染、慢性腎臓病、血液濃縮/血中テストステロン増加、アトピー性皮膚炎、虫垂炎、脛骨骨折/転倒、腎結石症、調剤過誤、各 1 例) に認められ、このうちノルディトロピン群の 1 例 (血液濃縮) は副作用と判断された。延長期間においては、プラセボ/本剤群 9.1% (5/55 例: 尿崩症/頭痛/嘔吐/意識レベルの低下/疲労/歯牙破折/歯嚢胞、睡眠時無呼吸症候群 (日本人)、尿路感染 (日本人)、心室細動/心原性ショック/誤嚥性肺炎、急性副腎皮質機能不全/ウイルス性肺炎、各 1 例)、本剤継続群 6.1% (7/114 例: 労作性呼吸困難/心室性期外収縮、非心臓性胸痛、脊椎圧迫骨折、各種物質毒性/譫妄、高血圧、ウイルス感染、動脈ステント挿入/胆嚢切除/胆管造影/臍ヘルニア修復、各 1 例)、ノルディトロピン/本剤群 5.9% (3/51 例: 死亡、疲労/下垂体機能低下症、膀胱移行上皮癌、各 1 例)、ノルディトロピン継続群 5.8% (3/52 例: 急性膵炎、肺炎 (日本人)、尿路感染/尿路性敗血症、各 1 例) に認められ、このうちノルディトロピン/本剤群の 1 例 (膀胱移行上皮癌) は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、主要期間において、プラセボ群 1.6% (1/61 例: 肝酵素上昇)、ノルディトロピン群 3.4% (4/119 例: 糖尿病 (日本人)、胃腸炎、血液濃縮、アトピー性皮膚炎、各 1 例) に認められ、このうちノルディトロピン群の 2 例 (糖尿病、血液濃縮、各 1 例) は副作用と判断された。本剤群では認められなかった。延長期間においては、プラセボ/本剤群 1.8% (1/55 例: 下垂体腫瘍 (日本人))、本

³²⁾ 当該事象により、延長期間で投与中止に至った (ノルディトロピン/本剤群)。

剤継続群 1.8% (2/114 例：グリコヘモグロビン増加/脂肪肝、甲状腺障害、各 1 例)、ノルディトロピン/本剤群 3.9% (2/51 例：下垂体の良性腫瘍、疲労、各 1 例) に認められ、このうち本剤継続群 1 例 (グリコヘモグロビン増加/脂肪肝) 及びノルディトロピン/本剤群 2 例 (下垂体の良性腫瘍、疲労、各 1 例) は副作用と判断された。ノルディトロピン継続群では認められなかった。

抗体について、抗本薬抗体陽性例は認められなかった。抗 hGH 抗体陽性例は、主要期間でノルディトロピン群に 1 例認められたが、hGH の曝露に対する中和作用は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.1.2 hGH 製剤で治療中の患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-4 : 4244 試験<2017 年 3 月～2018 年 10 月>)

hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者 (目標被験者数 60 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、ノルディトロピンを対照とした実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす hGH 製剤で治療中の 18 歳以上 79 歳以下の患者とされた (①スクリーニングの 180 日以上前に成人期発症又は小児期発症の AGHD と診断³³⁾されている、②スクリーニング時の IGF-I SD スコアが -2 以上 2 以下)。

本試験は、スクリーニング期間 (2～3 週間)、用量調整期間 (20 週間)、用量維持期間 (32 週間) 及び後観察期間 (1 週間) から構成された。

用法は、本剤を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回、大腿部又は腹部のいずれかに 52 週間皮下投与 (自己投与) とされた。開始用量は、本剤 1.5 mg 又はノルディトロピン 0.2 mg とされた。ただし、60 歳超の被験者は本剤 1.0 mg 又はノルディトロピン 0.1 mg、経口エストロゲン製剤を投与されている女性被験者は本剤 2.0 mg 又はノルディトロピン 0.3 mg とされた。用量調整期間では、表 34 の用量調整アルゴリズムに従って、IGF-I SD スコアの目標値が 0 超 2 以下となるよう、本剤は 0.1～8 mg、ノルディトロピンは 0.05～1.0 mg の範囲で調整することとされた。用量維持期間では、用量調整期間で決定した用量で投与することとされた。試験期間を通して、治験責任 (分担) 医師の判断により安全性の理由による減量²⁶⁾は可能とされた。

表 34 用量調整アルゴリズム (4244 試験)

IGF-I SD スコア ^{a)}	本剤	ノルディトロピン
3 超	1mg 減量	0.1 mg 減量
2 超 3 以下	0.5 mg 減量	0.05 mg 減量
0 超 2 以下	変更なし	変更なし
-2 超 0 以下	0.7 mg 増量	0.1 mg 増量
-2 以下	1.5 mg 増量	0.2 mg 増量

a) 4 週毎に用量調整することとされ、前回の用量調整のための来院から 3 週間+3 日後に測定した IGF-I 値に基づき調整することとされた。

無作為割付けされた被験者 62 例³⁴⁾ (本剤群 46 例、ノルディトロピン群 16 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 2 例であり、その内訳は、本剤群 1 例 (被験者からの申し出)、ノルディトロピン群 1 例 (被験者からの申し出) であった。

³³⁾ 成人期発症型は、下垂体疾患、視床下部疾患、外科的処置、放射線療法又は外傷性脳損傷等により GHD と診断された患者 (単独、又は他のホルモン欠乏症 (下垂体機能低下症) との併発のいずれか) とされ、小児期発症型は、先天性、遺伝性、後天性又は特発性要因により GHD と診断された患者とされた。

³⁴⁾ 本剤群又はノルディトロピン群に 3 : 1 の比率で割り付けられた。

有効性について、CT スキャンによる腹部脂肪組織パラメータのベースラインから投与 52 週時までの変化量は、表 35 のとおりであった。

表 35 腹部脂肪組織パラメータ及び IGF-I SD スコアの変化量 (4244 試験：FAS)

評価項目	本剤群 (46 例)	ノルディトロピン群 (16 例)
腹腔内又は内臓脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	109.237±77.229 (46 例)
	投与 52 週時	100.976±66.529 (45 例)
	投与 52 週時の変化量	-2.618±29.123 (45 例)
皮下脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	238.750±167.025 (46 例)
	投与 52 週時	212.251±129.823 (43 例)
	投与 52 週時の変化量	-5.033±40.735 (43 例)
総脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	347.987±220.256 (46 例)
	投与 52 週時	313.498±179.485 (43 例)
	投与 52 週時の変化量	-7.091±58.893 (43 例)
IGF-I SD スコア	ベースライン	0.64±0.72 (46 例)
	投与 52 週時	0.61±0.68 (45 例)
	投与 52 週時の変化量	-0.02±0.78 (45 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

安全性について、投与53週まで (後観察期間を含む) においていずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表36のとおりであった。

表 36 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (4244 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (46 例)		ノルディトロピン群 (16 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	93.5 (43)	15.2 (7)	68.8 (11)	18.8 (3)
上咽頭炎	47.8 (22)	4.3 (2)	31.3 (5)	12.5 (2)
頭痛	8.7 (4)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)
インフルエンザ	6.5 (3)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)
胃腸炎	6.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯肉炎	6.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻炎	6.5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節痛	6.5 (3)	4.3 (2)	6.3 (1)	0 (0)
歯周炎	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃炎	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
大腸ポリープ	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口渇	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭部損傷	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不眠症	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血圧	4.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	4.3 (2)	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)
感覚鈍麻	4.3 (2)	2.2 (1)	6.3 (1)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	18.8 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 8.7% (4/46 例：大腸ポリープ、単径ヘルニア、胃腸炎、頭部損傷、各 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。投与中止に至った有害事象は、ノルディトロピン群 1 例 (糖尿病) に認められ、副作用と判断された。

抗体について、治験薬投与前に抗本薬抗体陽性例が 1 例認められたが、治験薬投与後に抗本薬抗体又は抗 hGH 抗体の陽性例は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.1.3 hGH 製剤で治療中の患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-3 : 4043 試験<2015 年 2 月~2016 年 1 月>)

hGH 製剤で治療中の日本人を含む AGHD 患者³⁵⁾ (目標被験者数 90 例) を対象に、本剤の安全性を検討するため、ノルディトロピンを対照とした実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、の hGH 製剤で治療中の 18 歳以上 79 歳以下の患者³³⁾ とされた。なお、外国人では、血糖コントロールが良好に管理されている糖尿病を有する患者²⁵⁾ は組入れ可能とされた。

本試験は、スクリーニング期間 (2~3 週間)、用量調整期間 (8 週間)、用量維持期間 (18 週間) 及び後観察期間 (1 週間) から構成された。

用法は、本剤を週 1 回又はノルディトロピンを 1 日 1 回、大腿部又は腹部のいずれかに 26 週間皮下投与 (自己投与) とされた。開始用量は、本剤 1.5 mg 又はノルディトロピン 0.2 mg とされた。ただし、60 歳超の被験者は本剤 1.0 mg 又はノルディトロピン 0.1 mg、経口エストロゲン製剤を投与されている女性被験者は本剤 2.0 mg 又はノルディトロピン 0.3 mg とされた。用量調整期間では、表 37 の用量調整アルゴリズムに従って、IGF-I SD スコアの目標値が 0 超 2 以下となるよう、本剤は 0.1~8 mg、ノルディトロピンは 0.05~1.1 mg (日本人は 0.05~1.0 mg) の範囲で調整することとされた。用量維持期間では、用量調整期間で決定した用量で投与することとされた。試験期間を通して、治験責任 (分担) 医師の判断により安全性の理由による減量²⁶⁾ は可能とされた。

表 37 用量調整アルゴリズム (4043 試験)

IGF-I SD スコア ^{a)}	本剤	ノルディトロピン
3 超	1mg 減量	0.1 mg 減量
2 超 3 以下	0.5 mg 減量	0.05 mg 減量
0 超 2 以下	変更なし	変更なし
-2 超 0 以下	0.7 mg 増量	0.1 mg 増量
-2 以下	1.5 mg 増量	0.2 mg 増量

a) 2 週間毎に用量調整することとされ、前回の用量調整のための来院から 1 週間+3 日後に測定した IGF-I 値に基づき調整することとされた。

無作為割付けされた 92 例³⁶⁾ (本剤群 61 例 (うち日本人 11 例)、ノルディトロピン群 31 例 (うち日本人 6 例)) 全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 6 例であり、その内訳は、本剤群 3 例 (被験者からの申し出 2 例、有害事象 1 例)、ノルディトロピン群 3 例 (被験者からの申し出 2 例 (うち日本人 1 例)、有害事象 1 例) であった。

安全性について、投与 27 週まで (後観察期間を含む) において全集団のいずれかの投与群で 5% 以上に発現した有害事象及びその副作用並びに日本人部分集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 38 及び表 39 のとおりであった。

35) 日本、英国、スウェーデン、ドイツ、デンマーク、フランス

36) 本剤群又はノルディトロピン群に 2 : 1 の比率で割り付けられた。

表 38 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4043 試験、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (61 例)		ノルディトロピン群 (31 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	86.9 (53)	26.2 (16)	67.7 (21)	19.4 (6)
上咽頭炎	19.7 (12)	0 (0)	25.8 (8)	0 (0)
頭痛	11.5 (7)	3.3 (2)	19.4 (6)	6.5 (2)
疲労	9.8 (6)	8.2 (5)	16.1 (5)	12.9 (4)
関節痛	8.2 (5)	1.6 (1)	6.5 (2)	0 (0)
坐骨神経痛	6.6 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹痛	6.6 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
無力症	6.6 (4)	4.9 (3)	3.2 (1)	3.2 (1)
甲状腺機能低下症	1.6 (1)	0 (0)	6.5 (2)	0 (0)
浮動性めまい	1.6 (1)	1.6 (1)	9.7 (3)	0 (0)
うつ病	0.0 (0)	0 (0)	6.5 (2)	0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	6.5 (2)	3.2 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

表 39 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4043 試験、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (11 例)		ノルディトロピン群 (6 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (11)	18.2 (2)	16.7 (1)	0 (0)
上咽頭炎	36.4 (4)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
下痢	18.2 (2)	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)
関節痛	18.2 (2)	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	18.2 (2)	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 6.6% (4/61 例：胆石症、処置合併症、乳房形成、膝蓋骨骨折 (日本人)、各 1 例)、ノルディトロピン群 6.5% (2/31 例：腸管虚血、腎結石症、各 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。投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.6% (1/61 例：無力症/注意力障害)、ノルディトロピン群 3.2% (1/31 例：無力症/傾眠/注意力障害/頭痛) に認められ、いずれも副作用と判断された。

抗体について、抗本薬抗体又は抗 hGH 抗体の陽性例は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。hGH 製剤で未治療の AGHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4054 試験) において、主要評価項目であるベースラインから投与 34 週時までの躯幹部体脂肪率の変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された (表 27)。副次評価項目とされたベースラインから投与 34 週時までの体組成に関連するパラメータ及び IGF-I SD スコアの変化量は表 28 のとおりであり、本剤投与により内臓脂肪組織、躯幹部体脂肪量の減少、アンドロイド脂肪量の減少等が認められた。本剤群とノルディトロピン群との比較については、内臓脂肪組織の減少、躯幹部除脂肪体重及び総除脂肪体重の増加は、本剤群とノルディトロピン群で同程度であったが、躯幹部体脂肪率、躯幹部体脂肪量、アンドロイド脂肪量及び総脂肪量の減少の程度はノルディトロピン群と比較して本剤群で小さく、ガイノイド脂肪量の減少は本剤群ではみられず、体肢骨格筋量の増加はノルディトロピン

群と比較して本剤群で大きかった。IGF-I SD スコアの変化量は、本剤群とノルディトロピン群で同様であった。

4054 試験の延長期間では、プラセボ群の被験者は本剤を投与、本剤群の被験者は本剤の投与を継続、ノルディトロピン群の被験者は本剤又はノルディトロピンを投与することとされた。延長期間終了時である投与 87 週時までの体組成に関連するパラメータ及び IGF-I SD スコアの変化量は表 29 のとおりであり、本剤継続群及びノルディトロピン継続群では、投与 34 週時に認められた体組成に関連するパラメータの改善が投与 87 週時まで概ね維持された。ノルディトロピン/本剤群では、投与 34 週時の軀幹部体脂肪率（平均値±標準偏差、以下、同様）は 36.0±9.9%であり、投与 87 週時（本剤へ切替え後 52 週時）は 37.2±9.3%まで増加したが、ベースライン時（38.3±9.6%）と比較すると小さかった。投与 34 週時に認められた内臓脂肪組織、軀幹部除脂肪体重、体肢骨格筋量及び総除脂肪体重の改善は、投与 87 週時でも維持されていた。IGF-I SD スコアは、投与 87 週時において各群で大きな違いは認められなかった。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。AGHD に関する外因的要因について、AGHD の病態は GH 分泌不全であり、症状に違いはない。国内外のガイドラインにおける診断基準は表 40 のとおりであり、国内外のいずれにおいても、AGHD の診断には臨床所見及び GH 分泌刺激試験が用いられ、GH 分泌刺激試験の基準値等の違いは用いられる試薬又は標準品³⁷⁾の違いによるものであり、薬物治療の対象とされる重症 AGHD を診断する際の診断方法や考え方に大きな違いはない。治療は GH 補充療法が行われ、治療目標は、代謝、機能及び心理的な障害を是正することである。治療における GH の用量は個々の患者の状態に応じて決定され、低用量から開始して IGF-I 値、臨床的反応や有害事象の発現状況に応じて徐々に用量調整される。

表 40 国内外の診断ガイドラインの比較

基準	国内ガイドライン	コンセンサスガイドライン
GH 分泌刺激試験	<u>負荷薬剤</u> a: インスリン、アルギニン又はグルカゴン b: GHRP-2 <u>血清GH頂値（重症の基準）</u> a: ≤1.8 ng/mL b: ≤9 ng/mL	<u>負荷薬剤</u> a: インスリン又はグルカゴン b: GHRH+アルギニン <u>血清GH頂値</u> a: <3 ng/mL b: <4~11 ng/mL (BMI 値により異なる)
その他	IGF-I 値、既往歴、臨床所見等	IGF-I 値、既往歴、臨床所見等
診断基準	頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴・治療歴又は周産期異常の既往がある場合及び GH を含めて複数の下垂体ホルモンの低下がある場合では、1 種類の GH 分泌刺激試験で上記基準を満たす患者 それ以外の患者では、2 種類以上の GH 分泌刺激試験で上記基準を満たす必要がある。	1 種類の GH 分泌刺激試験で上記基準を満たす患者 なお、3 種類以上のホルモン欠乏を有しており、かつ IGF-I 値が基準値未満の患者では GH 分泌刺激試験の結果は必要ない。

³⁷⁾ インスリン又はグルカゴンを用いた GH 分泌刺激試験の血清 GH 頂値について、コンセンサスガイドラインでは WHO 標準品、成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引きではリコンビナント GH を用いて設定しているため、値が異なる。

4054 試験におけるベースラインの被験者背景は表 41 のとおりであり、日本人部分集団では全集団と比較して、成人期に診断された被験者割合が高く、平均年齢が高く、BMI 及び体重が低かった。なお、日本では糖尿病を有する患者の組入れは許容されていなかったが、全集団においても糖尿病を有する被験者の割合は全体で 5.3% (16 例) と少なく、日本人部分集団と全集団の比較において大きな影響はないと考える。

表 41 ベースラインの被験者背景 (4054 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団			全集団		
	プラセボ群 (10 例)	本剤群 (18 例)	ノルディトロピン 群 (18 例)	プラセボ群 (61 例)	本剤群 (120 例)	ノルディトロピン 群 (119 例)
年齢 (歳)	60.2±8.9	52.6±13.2	51.8±12.4	45.0±15.7	44.6±14.3	45.7±15.3
性別 ^{a)}	男性	50.0 (5)	55.6 (10)	50.0 (9)	47.5 (29)	48.3 (58)
	女性	50.0 (5)	44.4 (8)	50.0 (9)	52.5 (32)	51.7 (62)
診断時期 ^{a)}	小児期	0 (0)	5.6 (1)	16.7 (3)	32.8 (20)	31.7 (38)
	成人期	100.0 (10)	94.4 (17)	83.3 (15)	67.2 (41)	68.3 (82)
体重 (kg)	60.5±14.7	61.5±11.2	68.0±15.9	69.8±19.7	76.2±21.0	76.0±22.7
BMI (kg/m ²)	23.0±3.9	23.8±3.1	24.5±4.3	26.1±6.4	27.9±6.3	27.7±6.2

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

主要評価項目であるベースラインから投与 34 週時までの軀幹部体脂肪率の変化量は、日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた (表 27)。

日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いがみられた年齢、BMI、成人期に診断された被験者の割合について、各部分集団別に主要評価項目であるベースラインから投与 34 週時までの軀幹部体脂肪率の変化量を検討した結果、特に日本人部分集団の BMI 別及び診断時期別の部分集団の被験者数は非常に少なく検討に限界はあるが、各部分集団間で大きな違いは認められなかった (表 42)。

当該結果等から、これらの被験者背景の違いは本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼしていないと考えられ、日本人部分集団においても本剤の有効性は期待できると考える。

表 42 被験者背景の違いによるベースラインから投与 34 週時までの軀幹部体脂肪率の変化量の比較 (4054 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団			全集団			
	プラセボ群 (10 例)	本剤群 (18 例)	ノルディトロピン 群 (18 例)	プラセボ群 (61 例)	本剤群 (120 例)	ノルディトロピン 群 (119 例)	
年齢	45 歳未満	—	-0.23±1.99 (6 例)	-3.42±3.85 (5 例)	0.83±3.55 (27 例)	-0.74±2.83 (59 例)	-2.92±4.58 (52 例)
	45 歳以上	0.12±1.58 (10 例)	-3.23±2.15 (12 例)	-1.62±4.39 (13 例)	0.17±3.10 (29 例)	-1.61±2.92 (57 例)	-1.93±4.39 (59 例)
BMI (kg/m ²)	25 未満	-0.49±1.51 (6 例)	-2.19±2.78 (11 例)	-2.95±4.92 (12 例)	0.77±2.99 (26 例)	-1.52±2.90 (44 例)	-4.00±6.04 (45 例)
	25 以上 35 未満	1.03±1.35 (4 例)	-2.30±2.21 (7 例)	-0.68±1.47 (5 例)	0.92±3.61 (24 例)	-1.17±2.91 (56 例)	-1.49±2.48 (51 例)
	35 以上 40 未満	—	—	0.7 (1 例)	-1.60±2.07 (4 例)	0.29±2.37 (10 例)	-0.52±2.93 (12 例)
	40 以上	—	—	—	-5.41, -2.69 (2 例)	-1.03±3.41 (6 例)	-1.22±0.87 (3 例)
診断時期	小児期	—	-2.13±2.79 (3 例)	-10.81 (1 例)	0.71±2.75 (17 例)	-1.09±2.98 (37 例)	-4.47±5.42 (31 例)
	成人期	0.12±1.58 (10 例)	-2.25±2.55 (15 例)	-1.60±3.72 (17 例)	0.40±3.56 (39 例)	-1.21±2.87 (79 例)	-1.59±3.80 (80 例)

単位 : %, 平均値±標準偏差 (例数が 1 又は 2 例の場合は個々の値)、— : 該当なし

また、hGH 製剤で治療中の AGHD 患者における有効性について、日本人 AGHD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (4244 試験) でのベースラインから投与 52 週時までの各腹部脂肪組織パラメータ及び IGF-I SD スコアの変化量は表 35 のとおりであり、本剤群及びノルディトロピン群のいずれもベースライン時の GH 治療の効果が維持されており、IGF-I SD スコアについても投与群間で大きな差は認められ

なかった。

機構は、以下のように考える。4054 試験の成績から、主要評価項目であるベースラインから投与 34 週時までの躯幹部体脂肪率の変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、他の体組成に関連する主なパラメータについても、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。延長期間においても本剤を継続投与することでこれらの効果は維持され、また、hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象とした 4244 試験においても、ベースラインから投与 52 週時までの腹部脂肪組織パラメータの変化量は、ノルディトロピン群と同様に本剤群でも維持されていた。以上の結果等から、本剤の有効性は示されていると解釈して差し支えない。なお、4054 試験において、躯幹部体脂肪率、躯幹部体脂肪量等の変化量はノルディトロピン群と比較して本剤群で小さい傾向が認められていることから、当該結果も踏まえた上での本剤の臨床的位置付けについては、「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項で引き続き議論する。

日本人における有効性については、AGHD の診断及び治療方法には本邦と国際共同試験に参加した他の国・地域で大きな違いはない。また、内因性及び外因性民族的要因の違いについて、日本人と外国人で薬物動態及び薬力学に大きな違いは認められておらず（「6.R.1 本薬の薬物動態及び薬力学の特徴について」の項を参照）、4054 試験の全集団における各部分集団間の比較検討からベースラインの被験者背景の一部の違いが本剤の有効性の評価に及ぼす影響は大きいものではなく、日本人部分集団でも同様の傾向であったことを確認した。4054 試験におけるベースラインから投与 34 週時までの躯幹部体脂肪率について、各群間での結果の傾向は日本人部分集団と全集団で同様であること等を踏まえ、日本人部分集団における本剤の有効性が全集団と同様と判断することは可能と考える。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。hGH 製剤で未治療の AGHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4054 試験）における主要期間（投与 35 週³⁰まで）の有害事象の発現状況は、表 43 のとおりであった。有害事象の発現状況は投与群間で同程度であり、大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。全集団においていずれかの投与群で 5%以上に発現し、ノルディトロピン群と比べて本剤群で発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎及び背部痛であった（表 30）。日本人部分集団と全集団で各群の有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

表 43 有害事象の発現状況（4054 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

事象名	日本人部分集団			全集団			
	プラセボ群 (10 例)	本剤群 (18 例)	ノルディトロピン 群 (18 例)	プラセボ群 (61 例)	本剤群 (120 例)	ノルディトロピン 群 (119 例)	
すべての有害事象	90.0 (9)	61.1 (11)	100 (18)	75.4 (46)	72.5 (87)	80.7 (96)	
すべての副作用	20.0 (2)	22.2 (4)	50.0 (9)	19.7 (12)	24.2 (29)	31.1 (37)	
重篤な有害事象	20.0 (2)	0 (0)	5.6 (1)	8.2 (5)	5.8 (7)	9.2 (11)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	11.1 (2)	1.6 (1)	0 (0)	4.2 (5)	
重症度	軽度	80.0 (8)	61.1 (11)	88.9 (16)	67.2 (41)	62.5 (75)	68.9 (82)
	中等度	20.0 (2)	11.1 (2)	22.2 (4)	27.9 (17)	28.3 (34)	35.3 (42)
	高度	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	6.6 (4)	5.8 (7)	7.6 (9)

発現割合%（発現例数）

日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた年齢、BMI、成人期に診断された被験者の割合について、各部分集団別の有害事象の発現状況を検討した結果、特に日本人部分集

団の BMI 別及び診断時期別の部分集団の被験者数は非常に少なく検討に限界があるが、各部分集団間で大きな違いはなかった（表 44）。

表 44 被験者背景の違いによる有害事象の発現状況（4054 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

項目	日本人部分集団			全集団			
	プラセボ群 (10 例)	本剤群 (18 例)	ノルディトロピン 群 (18 例)	プラセボ群 (61 例)	本剤群 (120 例)	ノルディトロピン 群 (119 例)	
年齢	45 歳未満	—	50.0 (3/6)	100 (5/5)	60.0 (18/30)	69.4 (43/62)	74.1 (43/58)
	45 歳以上	90.0 (9/10)	66.7 (8/12)	100 (13/13)	90.3 (28/31)	75.9 (44/58)	86.9 (53/61)
BMI (kg/m ²)	25 未満	83.3 (5/6)	63.6 (7/11)	100 (12/12)	69.0 (20/29)	67.4 (31/46)	76.6 (36/47)
	25 以上 35 未満	100 (4/4)	57.1 (4/7)	100 (5/5)	76.9 (20/26)	74.1 (43/58)	82.1 (46/56)
	35 以上 40 未満	—	—	100 (1/1)	100 (4/4)	70.0 (7/10)	83.3 (10/12)
	40 以上	—	—	—	100 (2/2)	100 (6/6)	100 (4/4)
診断時期	小児期	—	66.7 (2/3)	100 (1/1)	55.0 (11/20)	71.1 (27/38)	75.8 (25/33)
	成人期	90.0 (9/10)	60.0 (9/15)	100 (17/17)	85.4 (35/41)	73.2 (60/82)	82.6 (71/86)

発現割合%（発現例数/評価例数）、—：該当なし

4054 試験における主要+延長期間（投与 88 週³¹⁾までの有害事象の発現状況は表 45 のとおりであり、主要期間と比較して有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。プラセボ投与時、本剤投与時又はノルディトロピン投与時のいずれかで 5%以上に発現し、ノルディトロピン投与時と比べて本剤投与時で発現割合が高かった有害事象（本剤投与時、ノルディトロピン投与時の順）は、上咽頭炎（22.1%、21.0%）、頭痛（14.2%、12.6%）、上気道感染（9.7%、9.2%）、下痢（7.5%、6.7%）、背部痛（7.1%、3.4%）、インフルエンザ（5.8%、1.7%）、浮動性めまい（5.8%、5.0%）、嘔吐（5.8%、4.2%）、胃腸炎（5.3%、2.5%）、尿路感染（5.3%、2.5%）及び末梢性浮腫（5.3%、5.0%）であった。

表 45 有害事象の発現状況（4054 試験（主要+延長期間）：安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ/本剤群 (61 例)	本剤継続群 (120 例)	ノルディトロピン/本剤群 (51 例)	ノルディトロピン継続群 (52 例)	
すべての有害事象	80.3 (49)	84.2 (101)	90.2 (46)	88.5 (46)	
すべての副作用	32.8 (20)	32.5 (39)	39.2 (20)	38.5 (20)	
重篤な有害事象	13.1 (8)	10.8 (13)	13.7 (7)	9.6 (5)	
投与中止に至った有害事象	3.3 (2)	1.7 (2)	5.9 (3)	0 (0)	
重症度	軽度	73.8 (45)	76.7 (92)	86.3 (44)	80.8 (42)
	中等度	41.0 (25)	39.2 (47)	43.1 (22)	51.9 (27)
	高度	16.4 (10)	9.2 (11)	9.8 (5)	9.6 (5)

発現割合%（発現例数）

hGH 製剤で治療中の AGHD 患者における安全性について、国内第 III 相試験（4244 試験）及び国際共同第 III 相試験（4043 試験）における有害事象の発現状況は、表 46 のとおりであった。有害事象の発現割合は、ノルディトロピン群と比較して本剤群で高かったが、有害事象の単位時間あたりの発現件数は両群で同程度であった（4043 試験の本剤群 514.2 件/100 人・年、ノルディトロピン群 530.8 件/100 人・年、4244 試験の本剤群 312.7 件/100 人・年、ノルディトロピン群 309.8 件/100 人・年）。大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。4244 試験のいずれかの投与群で 2 例以上に発現し、ノルディトロピン群と比べて本剤群で発現割合が高かった有害事象は、上咽頭炎、頭痛、インフルエンザ、胃腸炎、歯肉炎、鼻炎、関節痛、歯周炎、胃炎、下痢、大腸ポリープ、口渇、頭部損傷、不眠症及び高血圧であった（表 36）。4043 試験の全集団におけるいずれかの投与群で 5%以上に発現し、ノルディトロピン群と比べて本剤群で発現割合が高かった有害事象は、関節痛、坐骨神経痛、腹痛及び無力症であった（表 38）。なお、4043 試験の日本人部分集団では、本剤群でノルディトロピン群と比較して有害事象の発現割合が高かったが、日本人被験者数が 17 例と少なく、評価に限界がある。

表 46 hGH 製剤で治療中の AGHD 患者における有害事象の発現状況 (4043 試験、4244 試験：安全性解析対象集団)

事象名	4244 試験		4043 試験				
	本剤群 (46 例)	ノルディトロピン 群 (16 例)	日本人部分集団		全集団		
			本剤群 (11 例)	ノルディトロピン 群 (6 例)	本剤群 (61 例)	ノルディトロピン 群 (31 例)	
すべての有害事象	93.5 (43)	68.8 (11)	100 (11)	16.7 (1)	86.9 (53)	67.7 (21)	
すべての副作用	15.2 (7)	18.8 (3)	18.2 (2)	0 (0)	26.2 (16)	19.4 (6)	
重篤な有害事象	8.7 (4)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	6.6 (4)	6.5 (2)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	3.2 (1)	
重症度	軽度	91.3 (42)	68.8 (11)	100 (11)	16.7 (1)	72.1 (44)	58.1 (18)
	中等度	17.4 (8)	6.3 (1)	9.1 (1)	0 (0)	26.2 (16)	25.8 (8)
	高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.2 (5)	6.5 (2)

発現割合% (発現例数)

4054 試験、4244 試験及び 4043 試験における発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況は表 47 及び表 48 のとおりであり、単位時間あたりの発現件数は、本剤群及びノルディトロピン群のいずれにおいても、用量維持期間と比較して用量調整期間 (4054 試験及び 4043 試験では投与 8 週まで、4244 試験では投与 20 週まで) で多く、これは GH 補充療法で予測されるものであったが、いずれの投与群でも投与後早期に特有の有害事象及び副作用の発現は認められなかった。

表 47 発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況 (4054 試験 (主要期間)、4043 試験：安全性解析対象集団)

事象名	評価期間	4054 試験 (主要期間)			4043 試験	
		プラセボ群 (61 例)	本剤群 (120 例)	ノルディトロピン群 (119 例)	本剤群 (61 例)	ノルディトロピン群 (31 例)
すべての有害事象	投与 0~4 週	26.2 (16) 643.0 [30]	31.7 (38) 648.3 [59]	36.1 (43) 920.8 [84]	45.9 (28) 888.7 [41]	35.5 (11) 944.2 [22]
	投与 4~8 週	31.7 (19) 630.5 [29]	29.7 (35) 585.9 [53]	26.3 (31) 691.0 [62]	31.7 (19) 456.6 [21]	36.7 (11) 565.3 [13]
	投与 8 週~	70.0 (42) 409.1 [125]	65.3 (77) 442.2 [273]	70.7 (82) 471.0 [280]	71.7 (43) 446.8 [97]	60.0 (18) 432.7 [46]
すべての副作用	投与 0~4 週	3.3 (2) 42.9 [2]	8.3 (10) 208.8 [19]	11.8 (14) 208.3 [19]	18.0 (11) 390.2 [18]	12.9 (4) 429.2 [10]
	投与 4~8 週	3.3 (2) 43.5 [2]	8.5 (10) 143.7 [13]	9.3 (11) 200.6 [18]	3.3 (2) 43.5 [2]	6.7 (2) 87.0 [2]
	投与 8 週~	18.3 (11) 55.6 [17]	18.6 (22) 98.8 [61]	20.7 (24) 63.9 [38]	13.3 (8) 41.5 [9]	3.3 (1) 9.4 [1]

発現割合% (発現例数)、100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

用量調整期間は投与 8 週まで

表 48 発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況 (4244 試験：安全性解析対象集団)

事象名	評価期間	本剤群 (46 例)	ノルディトロピン群 (16 例)
すべての有害事象	投与 0～4 週	19.6 (9) 283.6 [10]	18.8 (3) 244.6 [3]
	投与 4～8 週	19.6 (9) 397.0 [14]	25.0 (4) 407.6 [5]
	投与 8～12 週	37.0 (17) 623.9 [22]	12.5 (2) 163.8 [2]
	投与 12～16 週	28.3 (13) 510.4 [18]	20.0 (3) 434.8 [5]
	投与 16～20 週	32.6 (15) 510.4 [18]	6.7 (1) 434.8 [5]
	投与 20～53 週	69.6 (32) 219.2 [63]	66.7 (10) 293.5 [27]
すべての副作用	投与 0～4 週	4.3 (2) 85.1 [3]	6.3 (1) 81.5 [1]
	投与 4～8 週	2.2 (1) 28.4 [1]	6.3 (1) 163.1 [2]
	投与 8～12 週	6.5 (3) 113.4 [4]	0 (0) 0 [0]
	投与 12～16 週	0 (0) 0 [0]	6.7 (1) 87.0 [1]
	投与 16～20 週	2.2 (1) 28.4 [1]	6.7 (1) 260.9 [3]
	投与 20～53 週	6.5 (3) 10.4 [3]	13.3 (2) 21.7 [2]

発現割合% (発現例数)、100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]
用量調整期間は投与 20 週まで

以上より、第 III 相試験で認められた本剤投与時の有害事象は、hGH 製剤で知られている事象と同様であり、本剤の安全性プロファイルはノルディトロピンと比較して特段の違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。各第 III 相試験 (4054 試験、4244 試験及び 4043 試験) において発現している主な事象は、既存の hGH 製剤で既知の事象であり、4054 試験の結果から本剤群の有害事象の発現状況はプラセボ群と比較して大きな差は認められておらず、各第 III 相試験の結果からノルディトロピン群との比較においても本剤群で新たに懸念すべき事象は認められていない。なお、4054 試験の日本人部分集団と全集団との間には、臨床的に大きな問題となる安全性上の違いはなく、4244 試験及び 4043 試験の結果を含めて日本人に特有の安全性上の懸念は認められていない。後述する各事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考えるが、本剤の作用機序等を踏まえ、本剤投与時に注目すべき以下の事象について、機構はさらに検討した。

7.R.2.1 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験併合データ³⁸⁾における注射部位反応³⁹⁾の発現状況は、プラセボ群 3 例 5 件 (注射部位内出血 3 件、注射部位疼痛、注射部位血腫、各 1 件)、本剤群 5 例 9 件 (注射部位疼痛、注射部位反応、各 3 件、注射部位内出血、注射部位萎縮、注射部位肥厚、各 1 件)、ノルディトロピン群 9 例 9 件 (注射部位内出血 6 件、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位出血、各 1 件) であった。また、単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群 12.6 件/100 人・年、本剤群 2.4 件/100 人・年、ノルディトロピン群 5.6 件/100 人・年であり、ノルディトロピン群及びプラセボ群と比較して

³⁸⁾ 4054 試験 (主要+延長期間)、4244 試験及び 4043 試験の併合データであり、総曝露期間は、プラセボ群で 38.2 人・年、本剤群で 363.7 人・年、ノルディトロピン群で 152.6 人・年であった。

³⁹⁾ MedDRA の HLT 注射部位反応に該当する事象

本剤群で少なかった。ノルディトロピン群の注射部位内出血 2 件及び注射部位出血 1 件以外は副作用とされたが、重症度はいずれも軽度又は中等度で、一過性のものであり、重篤な事象又は投与中止に至った事象は認められなかった。

脂肪肥大症/リポジストロフィー⁴⁰⁾は、4054 試験の主要期間の本剤群で 4 例 4 件（脂肪肥大症、後天性リポジストロフィー、各 2 件）、延長期間のノルディトロピン/本剤群で 1 例 1 件（注射部位肥厚）、に認められ、4244 試験及び 4043 試験では認められなかった。5 例中 1 例はリポジストロフィーの既往歴を有しており、残りの 4 例中 3 例は注射による局所炎症が原因と考えられる注射部位の一過性の腫脹で、投与部位を変えず、同じ場所又は狭い範囲内に本剤を注射していたことが原因と考えられた。残りの 1 例では画像診断により脂肪肥大症が確認されたが、一過性であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

脂肪組織萎縮症⁴¹⁾の発現状況は、4054 試験の主要期間のノルディトロピン群 1 例 1 件（脂肪組織減少）、延長期間のプラセボ/本剤群で 1 例 1 件（注射部位萎縮）、ノルディトロピン/本剤群で 1 例 3 件（脂肪組織減少 3 件）に認められ、4244 試験及び 4043 試験では認められなかった。本剤継続群で脂肪組織減少 3 件を発現した 1 例は重度の皮膚疾患（Hand-Schuller-Christian 病）の既往歴を有していた。いずれの事象も重症度は軽度で、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、本剤投与時に注射部位反応に関連する事象の発現は少なく、臨床的に問題となる事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績において、本剤投与時の注射部位反応に関連する事象の重症度はいずれも軽度又は中等度で、一過性であり、重篤な事象又は投与中止に至った事象は報告されていない。また、ノルディトロピン投与時と比較して本剤投与時で注射部位反応の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことから、注射部位反応に関するリスクは許容可能と考える。

7.R.2.2 免疫原性

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験併合データ³⁸⁾におけるアレルギー反応に関連する事象⁴²⁾の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群で 14.8% (9/61 例) 及び 25.1 件/100 人・年、本剤群で 8.1% (27/333 例) 及び 8.7 件/100 人・年、ノルディトロピン群で 15.1% (25/166 例) 及び 18.6 件/100 人・年と、ノルディトロピン群及びプラセボ群と比較して本剤群で少なかった。アナフィラキシー反応に関連する事象⁴³⁾は認められなかった。本剤群で高頻度に報告された事象は、発疹及び蕁麻疹であった。重篤な有害事象は、ノルディトロピン群 1 例（アトピー性皮膚炎）に認められたが、その他の事象については重症度はいずれも軽度又は中等度であった。本剤群で投与中止に至った事象は認められなかった。

抗体産生について、第 I 相試験（3915 試験、3947 試験、4297 試験及び 4298 試験）及び 3 つの第 III 相試験において抗本薬抗体を評価した結果、本剤投与後に抗本薬抗体陽性例は認められなかった。3 つの第 III 相試験及び 3947 試験において、ノルディトロピンに対する抗 hGH 抗体を評価した結果、4054 試

40) MedDRA の PT 脂肪肥大症、注射部位肥厚及び後天性リポジストロフィーに該当する事象

41) MedDRA の PT 脂肪組織萎縮症、注射部位萎縮及び脂肪組織減少に該当する事象

42) MedDRA の SMQ 過敏症に該当する事象

43) MedDRA の SMQ アナフィラキシー反応に該当する事象

験の主要期間におけるノルディトロピン群 1 例で、投与 4 週後の 1 時点のみ抗 hGH 抗体が陽性となったが、hGH に対する中和反応は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、ノルディトロピンと比較して本剤によるアレルギー反応及び抗薬物抗体産生に関するリスクが増加する傾向は示唆されなかった。

機構は、臨床試験成績から、ノルディトロピン投与時と比較して本剤投与時でアレルギー反応に関連する事象の発現リスクが高くなる傾向は認められておらず、本剤投与後に抗本薬抗体が陽性となった被験者は現時点で認められていないことから、免疫原性に関するリスクは許容可能と考える。

7.R.2.3 代謝系障害

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験併合データ³⁸⁾における 2 型糖尿病に関連する事象⁴⁴⁾の発現状況は、表 49 のとおりであった。本剤群及びノルディトロピン群ともに発現件数は少なく、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った事象は 4054 試験の主要期間におけるノルディトロピン群の 1 例（糖尿病）、延長期間における本剤継続群の 1 例（グリコヘモグロビン増加）、4244 試験におけるノルディトロピン群の 1 例（糖尿病）に認められ、いずれもベースライン時では糖尿病を合併していない被験者であった。

表 49 2 型糖尿病に関連する有害事象の発現状況（第 III 相試験併合データ、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (61 例)	本剤群 (333 例)	ノルディトロピン群 (166 例)
2 型糖尿病に関連する事象	0 (0)	1.5 (5)	3.0 (5)
	0 [0]	2.1 [8]	5.6 [9]
グリコヘモグロビン増加	0 (0)	0.9 (3)	0.6 (1)
	0 [0]	1.1 [4]	1.2 [2]
血中インスリン増加	0 (0)	0.6 (2)	0.6 (1)
	0 [0]	0.5 [2]	0.6 [1]
血中ブドウ糖増加	0 (0)	0.3 (1)	0.6 (1)
	0 [0]	0.3 [1]	1.9 [3]
糖尿病	0 (0)	0 (0)	1.8 (3)
	0 [0]	0 [0]	1.9 [3]
高血糖	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
	0 [0]	0.3 [1]	0 [0]

発現割合% (発現例数)、100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.21.0

4054 試験及び 4043 試験において、外国人では、血糖コントロールが良好に管理されている糖尿病を有する患者²⁵⁾は組入れ可能とされた。4054 試験（主要+延長期間、以下同様）において、組入れ前に糖尿病を合併していた被験者は 16 例（プラセボ/本剤群 3 例、本剤継続群 7 例、ノルディトロピン/本剤群 2 例、ノルディトロピン継続群 4 例（延長期間に移行しなかった 1 例を含む））であった。当該症例において、2 型糖尿病に関連する事象はノルディトロピン継続群の 1 例（血中ブドウ糖増加 3 件、グリコヘモグロビン増加 2 件）にのみ認められ、いずれの事象も副作用と判断されたが、重症度は軽度又は中等度で非重篤であった。当該被験者は 62 歳女性で、2 回目の血中ブドウ糖増加及びグリコヘモグロビン増加の発現で治験薬の投与を中断したが、当該事象は回復し、投与中止には至らなかった。空腹時血糖値及び HbA1c は、ベースライン時で 129 mg/dL 及び 6.9%、試験終了時（投与 87 週時）で 177 mg/dL 及び 7.4%であった。ノルディトロピン継続群における他の 1 例（77 歳男性）では、有害事象とされなかったが、空腹時血糖値の上昇（投与 76 週時における空腹時血糖値 181 mg/dL）が認められ、その後処置なく空腹時血糖値は低下したが、試験終了時（投与 87 週時）でも 140 mg/dL と高値であった。いずれの被

⁴⁴⁾ MedDRA の SMQ 高血糖/糖尿病の発症、PT 血中インスリン増加に該当する事象

験者においても試験期間中に糖尿病に関する薬物治療の大きな変更はなかった。残りの 14 例において、空腹時血糖値及び HbA1c の推移に臨床的に意味のある変化はみられなかった。4043 試験において、ベースライン時に糖尿病を合併していた被験者はノルディトロピン群の 1 例であった。当該被験者において糖代謝に関連する有害事象は発現せず、試験期間中に糖尿病に関する薬物治療の大きな変更はなかった。

投与開始後に新たに糖尿病と診断された被験者は、4054 試験ではノルディトロピン継続群（延長期間に移行しなかった 1 例を含む）2 例であった。1 例は 65 歳男性で、投与 74 日に糖尿病（PT）を発現した。重症度は軽度で非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。当該事象による治験薬の投与量の変更はなく、試験を完了した。空腹時血糖値及び HbA1c はそれぞれ事象発現時で 117 mg/dL 及び 7.2%、試験終了時（投与 87 週）で 104 mg/dL 及び 6.5%であった。もう 1 例は 60 歳男性（日本人）で、投与 177 日に糖尿病（PT）を発現し、副作用と判断され、重症度は軽度であり、非重篤であった。ノルディトロピンの投与中止後、回復した。空腹時血糖値はベースライン時 107 mg/dL、投与 25 週時 132 mg/dL、投与 34 週時 106 mg/dL と、一過性に上昇したが、HbA1c の変化はみられなかった。本剤群において新たに糖尿病と診断された被験者はいなかったが、延長期間における本剤継続群の 1 例においてグリコヘモグロビン増加が認められ、投与中止に至った。当該被験者は、29 歳の女性で、HbA1c の上昇が認められた（ベースライン時 5.8%、投与 54 週 6.9%、投与 64 週 7.7%、投与 87 週 7.8%）。空腹時血糖値も上昇が認められたが、試験終了時には低下した（ベースライン時 92 mg/dL、投与 54 週 122 mg/dL、投与 64 週 152 mg/dL、投与 87 週 120 mg/dL）。ベースライン時における BMI 及び体重が大きく、脂質プロファイルは良好でなく、併発疾患として脂肪肝を有していたことから、ベースライン時において糖代謝障害に関するリスク因子を有していたと考えられる。4043 試験では、該当する被験者はいなかった。4244 試験では、ノルディトロピン群の 1 例（63 歳女性）で投与 236 日に糖尿病（PT）を発現し、副作用と判断され、重症度は軽度で非重篤であり、試験の中止基準に従い治験薬の投与を中止した。空腹時血糖値及び HbA1c はベースライン時で 115 mg/dL 及び 6.4%、診断時（投与 33 週）で 133 mg/dL 及び 6.8%、試験終了時（投与 52 週）で 144 mg/dL 及び 7.1%であった。

ベースライン時に米国糖尿病学会（ADA）の診断基準（空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上又は HbA1c が 6.5%以上）を満たす被験者は、4054 試験では、本剤継続群 2 例、ノルディトロピン/本剤群 1 例、ノルディトロピン継続群 2 例であり、当該被験者における空腹時血糖値及び HbA1c の推移は、ノルディトロピン継続群 2 例で治験薬投与後に空腹時血糖値及び HbA1c の増加が認められたが、残り 3 例では増加する傾向は認められなかった。当該 5 例のうち 3 例（本剤継続群、ノルディトロピン/本剤群、ノルディトロピン継続群、各 1 例）でベースライン時に糖尿病を合併していたが、糖尿病に関する薬物治療の大きな変更はなかった。4043 試験では、本剤群 2 例、ノルディトロピン群 2 例であり、いずれの被験者も治験薬投与後に空腹時血糖値及び HbA1c が増加する傾向は認められず、ベースライン時に糖尿病を合併していなかった。4244 試験では、本剤群 1 例、ノルディトロピン群 1 例であり、いずれの患者も治験薬投与後に空腹時血糖及び HbA1c の推移で増加する傾向は認められなかった。

ベースライン時に ADA の診断基準を満たさず、その後当該基準を満たした被験者は、4054 試験では、プラセボ/本剤群 2 例、本剤継続群 12 例、ノルディトロピン/本剤群 2 例、ノルディトロピン継続群 5 例（延長期間に移行しなかった 1 例を含む）であった。そのうち 9 例（プラセボ/本剤群 2 例、本剤継続群 4 例、ノルディトロピン/本剤群 1 例、ノルディトロピン継続群 2 例）がベースライン時に糖尿病を合併しており、9 例中 7 例（プラセボ/本剤群 2 例、本剤継続群 3 例、ノルディトロピン/本剤群 1 例、ノルディトロピン継続群 1 例）が糖尿病に関する薬物治療を受けていたが、糖尿病に関連する治療の大きな変

更を行った被験者はいなかった。4043 試験では、本剤群 3 例、ノルディトロピン群 1 例であり、ノルディトロピン群の 1 例はベースライン時に糖尿病を合併していたが、糖尿病に関する薬物治療を受けた被験者はいなかった。4244 試験では、本剤群 1 例、ノルディトロピン群 1 例であり、ベースライン時に糖尿病を合併していた被験者はおらず、糖尿病に関する薬物治療を受けた被験者はいなかった。

第 III 相試験の全体において、本剤群及びノルディトロピン群で空腹時血糖値、空腹時インスリン及び HbA1c にベースラインからの変化はみられず、投与群間で同様であった。

既存の hGH 製剤での糖尿病を有する AGHD 患者への投与について、コンセンサスガイドラインでは、糖尿病を有する AGHD 患者における GH 補充療法は、慎重なモニタリングの上であれば実施可能とされており、欧州及び米国の hGH 製剤の添付文書では糖尿病患者は禁忌とされていない。一方、本邦においてはノルディトロピンを含む hGH 製剤の添付文書では、GH が抗インスリン作用を有するため、初回承認時より糖尿病患者は禁忌として設定されている。

海外における GH 治療を実施中の AGHD 患者の糖尿病の発現状況について、NordiNet International Outcome Study (NordiNet IOS) 及び American Norditropin Studies: Web-Enabled Research (Answer) program (Answer program) では、AGHD 患者 3180 例における GH 治療の有効性及び安全性を最大 12 年まで観察した結果、新たに 2 型糖尿病を発現した AGHD 患者は 6 例であった (Growth Horm IGF Res 2020; 50:71-82)。また、NordiNet IOS に参加した AGHD 患者 245 例を対象に GH 治療を 4 年以上実施したときの糖代謝を評価したところ、ベースライン時の HbA1c (平均値) は 5.13% であり、4 年後でも 5.16% と、多くの AGHD 患者において糖代謝に対する悪影響を及ぼしていなかった (Clin Endocrinol 2017; 86: 192-98)。AGHD 患者 5143 例が参加した Kabi International Metabolic Surveillance (KIMS) では、GH 治療を実施中の AGHD 患者で糖尿病を発現した患者では、糖尿病を発現しなかった患者と比較して、ベースライン時の年齢、BMI 及び血圧は有意に高く、脂質プロファイルは有意に悪かった (Diabetes Care 2012; 35: 57-62)。一方、Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS) では、米国より 2922 例及び欧州より 3709 例の AGHD 患者が参加し、GH 治療を受けた成人下垂体機能不全症患者では、当該調査に米国から参加した患者で米国での一般集団よりも肥満の有病率が高く、当該患者では糖尿病を発症しやすい傾向がみられたものの、当該調査全体での糖尿病の有病率は 8.2% であり、一般集団と比較して糖尿病の発現が増加する傾向は示唆されなかった (J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2255-61)。また、HypoCCS に登録された GH 製剤の投与を受けた患者 (1988 例) と未治療の患者 (442 例) での 2 型糖尿病及び高血糖の発現頻度はいずれも 2% 未満であり、治療の有無で違いはみられなかった (J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 980-8)。さらに、ソマトロピン BS 皮下注「サンド」の海外での製造販売後調査では、2018 年 7 月までに 1293 例が参加し、ベースライン時に糖尿病を有していた患者における糖尿病の悪化が 6 例報告された。重症度は中等度が 1 例、軽度が 5 例であった。2 例は重篤な有害事象とされ、1 例は投与中止、もう 1 例は投与中断に至った。また、新規の糖尿病発症は 15 例 (発症率 3.61 例/1000 例・年) が報告された (BMC Endocr Disord 2019; 19: 138)。

本邦での hGH 製剤に関する製造販売後の安全性情報について、ノルディトロピンの製造販売後調査では、日本人 AGHD 患者 334 例が安全性解析対象集団とされ (投与期間 4 年)、8 例 (2.4%) で糖尿病を発症した (Endocr J 2017; 64: 651-62)。ヒューマトロプの製造販売後調査では、日本人 AGHD 患者 402 例が安全性解析対象集団とされ、当該調査組入れ時に糖尿病又は耐糖能異常を有する患者は 4.2% (17 例) であった。また、7 例が糖尿病を発症し、2 例に糖尿病の悪化がみられた (Endocrine Journal 2013; 60: 1131-44)。いずれの調査においても糖尿病を発症した患者の多くはベースライン時に HbA1c

の高値、中性脂肪の高値、BMIの高値といった糖尿病に関連するリスク因子を有しており、hGH製剤の投与開始時に糖代謝障害を有していた。日本人AGHD患者を対象としたhGH製剤の製造販売後調査における糖尿病の発現頻度は、海外で実施されたAGHD患者におけるGH治療に関する調査と同様と考える。

以上、臨床試験成績から、本剤群とノルディトロピン群の間で血糖コントロールに関して臨床的に問題となる違いはみられなかった。また、ノルディトロピン群と比較して本剤群で糖代謝障害のリスクが高くなることは示唆されず、本剤において糖尿病を有する患者を禁忌として設定する必要があると考えられるような安全性の懸念はみられなかった。国内外における糖尿病を有するAGHD患者でのhGH製剤の使用経験について、糖尿病を有するAGHD患者において新規の安全性の懸念は示唆されておらず、糖尿病及び糖代謝障害発症のリスクが高くなるという明らかな所見は示唆されていない。したがって、本剤において糖尿病を有するAGHD患者を禁忌に設定する必要はないが、糖代謝障害を有する患者への本剤の投与は特に注意が必要と考えるため、添付文書において、特に糖尿病のリスク因子を有する患者では血糖レベルのモニタリングする必要がある旨、糖尿病患者又は耐糖能障害のある患者では注意深く血糖レベルをモニタリングし、本剤の投与開始時に必要に応じて血糖降下薬の投与量の調整を行う旨等を添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。4054試験及び4043試験において、投与開始前の血糖コントロールが良好に管理されている糖尿病を有する患者に本剤が投与された結果、臨床的に問題となるような血糖コントロールの悪化は認められず、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。4054試験及び4244試験では、ベースライン時に糖尿病を合併していない被験者において、ノルディトロピン群の3例で新規の糖尿病の発症が認められ、4054試験の本剤群の1例でグリコヘモグロビン増加を発現し、投与中止に至った被験者も認められたが、本剤ではノルディトロピンと比較して糖代謝への影響が大きい傾向は認められなかった。本邦では既存のhGH製剤において糖尿病を有する患者は禁忌とされており、糖尿病を有する日本人患者は本剤の臨床試験に組み入れられていない。一方で、AGHD患者に対して本剤を投与することにより、糖代謝を悪化させる要因である内臓脂肪の減少、筋肉量の増加等の体組成の改善が認められている。コンセンサスガイドライン等では、糖尿病治療と同様のモニタリングをした上での糖尿病を有する患者に対するhGH製剤の投与は可能とされており、海外での糖尿病を有するAGHD患者へのhGH製剤の投与に関する報告において、顕著な糖代謝の悪化は認められていない。これらを踏まえると、糖尿病を有するAGHD患者において、投与開始前の血糖コントロールが良好に管理されており、投与後に慎重な血糖モニタリングを実施することを前提とした上で、本剤の投与を禁忌としないことは許容可能である。なお、臨床試験においては糖尿病を有する日本人患者での本剤の安全性等は検討されていないことから、製造販売後調査において糖尿病を有する日本人患者における血糖コントロールの悪化及び糖尿病を有さない患者での新規の糖尿病発症の状況について情報収集する必要がある。以上の内容、及びその際に添付文書において注意喚起すべき内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.4 新生物

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験併合データ³⁸⁾における新生物⁴⁵⁾の発現状況は、本剤群 7 例 7 件（下垂体の良性腫瘍 2 件、脂肪腫、下垂体腫瘍、基底細胞癌、膀胱移行上皮癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍、各 1 件）、ノルディトロピン群 4 例 5 件（脂肪腫、メラノサイト性母斑、形質細胞性骨髄腫、血管筋脂肪腫、軟部組織新生物、各 1 件）であり、プラセボ群では認められなかった。また、単位時間あたりの発現件数は、本剤群 1.9 件/100 人・年、ノルディトロピン群 3.1 件/100 人・年と、本剤群とノルディトロピン群に大きな違いはなかった。このうち、4054 試験の主要期間におけるノルディトロピン群の 1 例（形質細胞性骨髄腫）及び延長期間におけるノルディトロピン群/本剤群の 2 例（基底細胞癌、膀胱移行上皮癌）は悪性腫瘍であり、形質細胞性骨髄腫及び膀胱移行上皮癌は重篤な有害事象とされた。ノルディトロピン群の 1 例（形質細胞性骨髄腫）は延長期間に投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定され、延長期間の本剤投与中に発現したノルディトロピン群/本剤群の 2 例（基底細胞癌、膀胱移行上皮癌）は副作用と判断された。下垂体腫瘍に関連する事象は、4054 試験のプラセボ/本剤群 1 例（下垂体腫瘍）及びノルディトロピン/本剤群 1 例（下垂体の良性腫瘍）、4244 試験の本剤群 1 例（下垂体の良性腫瘍）に認められた。4054 試験の 2 例はいずれも延長期間の本剤投与時に発現して投与中止に至り、ノルディトロピン/本剤群の 1 例（下垂体の良性腫瘍）は副作用と判定されたが、当該被験者は下垂体腺腫の既往歴があった。4244 試験の本剤群 1 例（下垂体の良性腫瘍）は治験薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、ノルディトロピン投与時と比較して本剤投与時で新生物の発現リスクが明らかに高くなる傾向は現時点で認められていないことを確認した。しかしながら、臨床試験における投与期間は限られていること等を踏まえると、製造販売後においても新生物の発現状況について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。現在の AGHD 患者に対する GH 治療は、大部分の患者で hGH 製剤の 1 日 1 回皮下投与として実施されており、数年から生涯にわたって投与が必要となることも多い。毎日の注射は依然として患者の負担となっており、アドヒアランスに影響を及ぼし、治療効果にも影響すると考えられる。また、多くの AGHD 患者は複数のホルモン分泌不全を併発しており、ヒドロコルチゾン、チロキシン、性ホルモン等の補充療法も必要としている（Eur J Endocrinol 2007; 157: 695-700）。このような複雑な治療が行われていることから、少ない注射回数での GH 治療が可能であれば、AGHD 患者にとって好ましい治療の選択肢になると期待される。本剤は週 1 回投与の GH 製剤であり、既存の GH 製剤と比べて注射回数を減らすことでアドヒアランスが向上し、治療効果の改善が期待される。

機構は、4054 試験において、躯幹部体脂肪率、躯幹部体脂肪量等への効果がノルディトロピン群と比較して本剤群で小さかった理由を説明した上で、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGHD 患者における GH 補充療法の治療目標は、脂肪組織量、特に内臓脂肪量を減少させ、骨格筋量を含む除脂肪体重を増加させることで、体組成の改善及び心血管系事象の発現リスクを減らすことである。コンセンサスガイドラインでは、IGF-I SD スコアの変化で示される GH 治療の効果を確認するために、体組成に関連する客観的なパラメータを観察することを提案し

⁴⁵⁾ MedDRA の SOC 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）に該当する事象

ている。

4054 試験では、主要目的であるプラセボ群との比較に加え、本剤群とプラセボ群の群間差の推定値の臨床的な意味を評価しやすくするため、ノルディトロピン群も設定したが、ノルディトロピン群と本剤群との比較において非劣性マージンは設定しておらず、非劣性の仮説検定を行うような試験計画ではない。4054 試験において、躯幹部体脂肪率、躯幹部体脂肪量等への効果がノルディトロピン群と比較して本剤群で小さかったが、内臓脂肪量の減少及び躯幹部除脂肪体重及び総除脂肪体重の増加の程度は、本剤群とノルディトロピン群で同程度であり、体肢骨格筋量の増加はノルディトロピン群と比較して本剤群で大きかった。内臓脂肪は、心血管系事象及びメタボリックシンドロームの発症に関する重要なリスク因子であり、4054 試験の主要評価項目には腹部／内臓脂肪組織における脂肪量の相対的な割合を表す躯幹部体脂肪率を用いた。しかしながら、GH は複数の臓器に作用するため、GH 治療の効果を評価するために DXA を用いる場合は、一つの測定項目だけでなく、脂肪量及び除脂肪体重に関連する全てのパラメータの変化を考慮して評価すべきである。4244 試験では CT スキャンによって腹部脂肪組織パラメータに対する効果の程度が検討され、本剤群とノルディトロピン群で同程度であった。

4054 試験の DXA での一部の評価部位において本剤群とノルディトロピン群で効果が異なった原因として、各投与群の被験者背景が影響した可能性が考えられる。用量調整期間終了時の IGF-I SD スコアが -0.5 以下の被験者の割合について、4244 試験と比較して 4054 試験で高かった（本剤群：4054 試験 22%（26/120 例）、4244 試験 9%（4/46 例））。4054 試験において、用量調整期間終了時の IGF-I SD スコアが低かった被験者⁴⁶⁾では、ノルディトロピン群と比較して本剤群で躯幹部体脂肪率に対する効果が小さく、また、当該部分集団において本剤群で経口エストロゲン製剤を投与していた女性被験者の割合が高かった（本剤群 62.1%（18/29 例）、ノルディトロピン群 21.4%（6/28 例））。経口エストロゲン製剤の投与は GH の作用を阻害することが知られていること（Endocr Rev 2004; 25: 693-721）を踏まえると、当該部分集団に含まれる被験者数が少ないことに留意する必要があるが、この違いが本剤群とノルディトロピン群の結果に影響を与えた可能性が考えられる。なお、4054 試験の全集団における経口エストロゲン製剤を投与されている女性被験者の割合についても、ノルディトロピン群と比較して本剤群で高かった（本剤群 31.7%（38/120 例）、ノルディトロピン群 19.3%（23/119 例））。また、脂肪組織に対する GH を介した作用と IGF-I を介した作用の割合の違いが、本剤の効果に影響を与えた可能性が考えられる。脂肪組織に対する作用は、主に GH の直接作用による効果で、IGF-I を介した作用の程度は小さく（Nat Rev Endocrinol 2020; 16: 135-46、Mol Genet Metab 1998; 63: 243-53）、作用部位での GH の濃度に依存するため、本剤とノルディトロピンの各組織での GH 曝露量の違いが影響した可能性がある。

以上より、4054 試験の DXA での評価部位の一部において本剤群とノルディトロピン群で効果が異なる傾向は認められているが、各投与群の被験者背景が影響した可能性も考えられ、4244 試験成績も含め、本剤投与時に認められた脂肪量の減少及び除脂肪体重の増加は AGHD 患者に対する GH 治療の主な治療目的を達成していると考ええる。既存の hGH 製剤（連日投与製剤）ではアドヒアランス不良が指摘され、治療効果にも影響すると考えられることを踏まえると、週 1 回投与の本剤は hGH 製剤と同様の新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。4054 試験の主解析であるプラセボ群と本剤群との比較において、本剤の有効性は示され（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、ノルディトロピンと比べて本剤で特有の

⁴⁶⁾ IGF-I SD スコアの平均値が第 1 四分位群に属する被験者と定義され、ソマブシタン群では -2.6～-0.6、ノルディトロピン群では -3.9～-0.7 の範囲に含まれる被験者とされた。

リスクを示唆する成績は現時点で得られておらず、安全性は許容可能（「7.R.2 安全性について」の項を参照）である。ノルディトロピンとの有効性の比較について、4054 試験において、躯幹部体脂肪率、躯幹部体脂肪量等の変化量は、ノルディトロピン群と比較して本剤群で小さく、申請者が説明しているように、投与群間での被験者背景の偏りや、GH 曝露量の違いにより本剤とノルディトロピンで脂肪組織に対する効果が異なる可能性が考えられる。一方で、心血管系事象等のリスク因子である内臓脂肪組織等の変化量はノルディトロピン群と同程度であり、hGH 製剤で治療中の日本人患者を対象とした 4244 試験では、CT スキャンによる腹部脂肪組織パラメータの変化量はノルディトロピン群と同様に本剤群でも維持されたことを踏まえると、本剤の有効性がノルディトロピンと比較して明らかに劣ると判断されるような成績は得られていない。添付文書において、本剤とノルディトロピンで体組成の各評価部位に対する効果の異同がわかるよう、4054 試験等の臨床成績を適切に情報提供する必要があると考えるが、AGHD 患者では数年から生涯にわたって GH の補充療法が必要であり、既存の hGH 製剤（連日投与製剤）ではアドヒアランス不良等が指摘されている状況も踏まえると、本剤は AGHD 患者に対する治療選択肢の一つになり得る。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。4054 試験等において、本剤の有効性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えることから（「7.R.2 安全性について」の項を参照）、本剤の効能・効果を 4054 試験等の対象患者を踏まえて既存の hGH 製剤と同様に、国内ガイドラインにおける GH 補充療法の対象とされる重症 AGHD とすることに特段の問題はない。なお、効能・効果は既存の hGH 製剤と同じ表現となるよう整備することが適切である。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 開始用量について

申請者は、以下のように説明している。第 III 相試験における本剤の開始用量については、外国人 AGHD 患者を対象とした第 I 相試験（3947 試験）の結果、本剤の用量はノルディトロピンの 1 日用量の約 5～10 倍とすべきであることが示唆されたことから、ノルディトロピンでの用法・用量を基準に設定した。hGH 製剤の用法・用量は体重換算の用量で記載されているが、体重換算の用量で投与を受けている患者より個々の患者の状態に応じた用量調整法による投与を受けている患者で有害事象の頻度が低いことが報告されており（J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3224-33）、実臨床においては体重換算での用量ではなく、低用量から投与を開始した後に臨床反応、副作用、IGF-I 値に基づいた個別の調整が推奨されている（J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1587-1609）。また、国際的な診療ガイドライン（J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1587-1609）において 60 歳超の患者では低用量から開始すること、コンセンサスガイドラインにおいて経口エストロゲン製剤服用中の女性には高用量から開始すること等が推奨されていることを考慮し、本剤の開始用量は、60 歳以下の被験者で 1.5 mg、60 歳超の被験者で 1.0 mg、経口エストロゲンを投与している女性被験者で 2.0 mg と設定した。hGH 製剤で未治療の患者を対象とした 4054 試験では、IGF-I SD スコアが目標値の範囲（-0.5 超 1.75 以下）となるように 8 週間の用量調整期間で本剤の用量を 2 週間隔で調整したところ、いずれの開始用量グループにおいても被験者の大部分の被験者で開始用量から用量調整なし又は増量していた（表 50）。hGH 製剤で治療中の患者を対象とした 4244 試験及び 4043 試験においても同様の傾向が認められた（表 51）。

表 50 本剤の開始用量別の本剤用量の調整状況 (4054 試験、主要期間の用量調整期間：用量調整期間完了例)

開始用量	日本人部分集団			全集団		
	1.0 mg (5 例)	1.5 mg (10 例)	2.0 mg (3 例)	1.0 mg (18 例)	1.5 mg (59 例)	2.0 mg (37 例)
用量調整なし	60.0 (3)	50.0 (5)	0 (0)	50.0 (9)	39.0 (23)	8.1 (3)
増量	0 (0)	40.0 (4)	66.7 (2)	38.9 (7)	54.2 (32)	78.4 (29)
用量調整期間 終了時の用量	—	2.1±0.3 2.0 (2.0, 2.5)	3.5, 5.0	2.1±0.6 2.0 (1.5, 3.0)	2.8±0.9 2.5 (2.0, 6.0)	4.4±1.3 4.0 (2.5, 8.0)
減量	40.0 (2)	10.0 (1)	33.3 (1)	11.1 (2)	6.8 (4)	13.5 (5)
用量調整期間 終了時の用量	0.5, 0.5	1.0	1.3	0.5, 0.5	0.9±0.3 1.0 (0.5, 1.0)	1.5±0.1 1.5 (1.3, 1.5)

割合% (該当例数)、平均値±標準偏差 (例数が 1 又は 2 例の場合は個々の値)、中央値 (最小、最大)、—: 該当なし
 本剤の開始用量 1.0 mg : 60 歳超の被験者、1.5 mg : 60 歳以下の被験者、2.0 mg : 経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者

表 51 本剤の開始用量別の本剤用量の調整状況 (4244 試験、4043 試験：用量調整期間完了例)

開始用量	4244 試験 ^{a)}			4043 試験 (日本人部分集団)			4043 試験 (全集団)		
	1.0 mg (16 例)	1.5 mg (26 例)	2.0 mg (4 例)	1.0 mg (4 例)	1.5 mg (3 例)	2.0 mg (3 例)	1.0 mg (16 例)	1.5 mg (33 例)	2.0 mg (9 例)
用量調整なし	37.5 (6)	42.3 (11)	0 (0)	25.0 (1)	66.7 (2)	0 (0)	37.5 (6)	27.3 (9)	0 (0)
増量	43.8 (7)	34.6 (9)	100.0 (4)	50.0 (2)	33.3 (1)	100.0 (3)	50.0 (8)	30.3 (10)	100.0 (9)
用量調整期間 終了時の用量	1.7±0.3 1.7 (1.2, 2.4)	2.8±0.8 2.2 (2.2, 4.3)	3.9±0.7 3.6 (3.4, 4.8)	1.7, 1.7	3.7	4.4±0.8 4.8 (3.4, 4.9)	2.2±1.0 1.7 (1.7, 4.6)	3.0±1.2 2.6 (1.7, 5.9)	4.6±1.7 4.2 (2.7, 8.0)
減量	18.8 (3)	23.1 (6)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	12.5 (2)	42.4 (14)	0 (0)
用量調整期間 終了時の用量	0.4±0.2 0.5 (0.1, 0.5)	0.9±0.4 1.0 (0.1, 1.3)	—	0.5	—	—	0.5, 0.5	0.7±0.4 0.8 (0.1, 1.1)	—

割合% (該当例数)、平均値±標準偏差 (例数が 1 又は 2 例の場合は個々の値)、中央値 (最小、最大)、—: 該当なし
 本剤の開始用量 1.0 mg : 60 歳超の被験者、1.5 mg : 60 歳以下の被験者、2.0 mg : 経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者
 a) 4244 試験では、4 週間隔で用量調整され、用量調整期間は 20 週間とされた。

開始用量の違いが本剤の有効性に与える影響について、4054 試験では、2.0 mg で本剤の投与を開始した経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者で、他の 2 つの開始用量の被験者と比較して脂肪に関連するパラメータの減少の程度は小さい傾向がみられた (表 52)。4244 試験では、2.0 mg で本剤の投与を開始した経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者は 4 例と限られているが、他の 2 つの開始用量の被験者と比較して総脂肪組織及び皮下脂肪組織に対する効果の程度は大きかったが、内臓脂肪組織に対する効果は小さかった (表 53)。

表 52 本剤群における開始用量別のベースラインから投与 34 週時までの体組成に関するパラメータの変化量 (4054 試験：FAS)

各評価項目の変化量	日本人部分集団			全集団		
	1.0 mg (5 例)	1.5 mg (10 例)	2.0 mg (3 例)	1.0 mg (18 例)	1.5 mg (64 例)	2.0 mg (38 例)
躯幹部体脂肪率 (%)	-1.70±0.88 (5 例)	-2.56±2.93 (10 例)	-2.03±3.44 (3 例)	-1.79±2.24 (18 例)	-1.62±2.90 (61 例)	-0.12±2.96 (37 例)
内臓脂肪組織 (cm ²)	-8.84±14.88 (5 例)	-17.62±13.58 (10 例)	-14.74±11.56 (3 例)	-5.48±26.59 (16 例)	-18.16±24.34 (55 例)	-3.91±19.05 (34 例)
躯幹部体脂肪量 (g)	-442.9±256.8 (5 例)	-603.5±905.1 (10 例)	-429.4±917.1 (3 例)	-530.5±1199.4 (18 例)	-657.5±1874.6 (61 例)	774.7±1414.4 (37 例)
アンドロイド 脂肪量 (g)	-148.9±146.5 (5 例)	-195.1±192.6 (10 例)	-46.9±153.6 (3 例)	-112.4±373.0 (18 例)	-172.1±377.5 (61 例)	92.3±259.4 (35 例)
ガインイド 脂肪量 (g)	-23.7±141.9 (5 例)	-51.6±377.8 (10 例)	88.6±119.2 (3 例)	-25.1±237.1 (18 例)	-104.1±560.6 (61 例)	268.1±437.3 (35 例)
総脂肪量 (g)	-573.2±196.8 (5 例)	-627.2±1663.7 (10 例)	129.4±882.0 (3 例)	-697.2±1752.1 (18 例)	-812.0±3283.2 (61 例)	1409.9±2528.3 (37 例)
躯幹部除脂肪体重 (g)	936.5±960.0 (5 例)	1157.8±1043.8 (10 例)	797.9±667.4 (3 例)	1049.6±806.4 (18 例)	697.9±1485.3 (61 例)	847.8±1424.3 (37 例)
体肢骨格筋量 (g)	-36.6±719.8 (5 例)	592.8±530.5 (10 例)	627.7±827.2 (3 例)	565.2±1016.6 (18 例)	474.5±974.5 (61 例)	714.7±1076.3 (37 例)
総除脂肪体重 (g)	950.8±1346.7 (5 例)	1838.0±1553.1 (10 例)	1497.3±1529.8 (3 例)	1619.4±1547.2 (18 例)	1219.7±2260.5 (61 例)	1577.6±2204.9 (37 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)
 本剤の開始用量 1.0 mg : 60 歳超の被験者、1.5 mg : 60 歳以下の被験者、2.0 mg : 経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者

表 53 本剤群における開始用量別のベースラインから投与 52 週時までの腹部脂肪組織パラメータの変化量 (4244 試験：FAS)

各評価項目の変化量	1.0 mg (16 例)	1.5 mg (26 例)	2.0 mg (4 例)
腹腔内又は内臓脂肪組織 (cm ²)	-1.09±42.46 (15 例)	-4.34±21.51 (26 例)	2.82±9.53 (4 例)
皮下脂肪組織 (cm ²)	-3.49±42.37 (15 例)	-4.78±43.50 (24 例)	-12.30±16.14 (4 例)
総脂肪組織 (cm ²)	-4.58±80.47 (15 例)	-8.26±48.44 (24 例)	-9.47±17.47 (4 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

本剤の開始用量 1.0 mg：60 歳超の被験者、1.5 mg：60 歳以下の被験者、

2.0 mg：経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者

開始用量の違いが本剤の安全性に及ぼす影響について、第 III 相試験において本剤の開始用量別の有害事象の発現状況に明らかな違いはみられなかった。4054 試験及び 4043 試験の全集団と日本人部分集団との間でも、本剤の開始用量別の有害事象の発現状況に明らかな違いはみられなかった (表 54)。

表 54 本剤の開始用量別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	開始用量	4054 試験 (主要期間)		4244 試験	4043 試験	
		日本人部分集団	全集団		日本人部分集団	全集団
すべての有害事象	1.0 mg	80.0 (4/5)	83.3 (15/18)	87.5 (14/16)	100 (4/4)	93.8 (15/16)
	1.5 mg	50.0 (5/10)	65.6 (42/64)	96.2 (25/26)	100 (4/4)	80.6 (29/36)
	2.0 mg	66.7 (2/3)	78.9 (30/38)	100 (4/4)	100 (3/3)	100 (9/9)
すべての副作用	1.0 mg	0 (0/5)	11.1 (2/18)	25.0 (4/16)	0 (0/4)	6.3 (1/16)
	1.5 mg	20.0 (2/10)	25.0 (16/64)	11.5 (3/26)	50.0 (2/4)	36.1 (13/36)
	2.0 mg	66.7 (2/3)	28.9 (11/38)	0 (0/4)	0 (0/3)	22.2 (2/9)
重篤な有害事象	1.0 mg	0 (0/5)	0 (0/18)	0 (0/16)	25.0 (1/4)	6.3 (1/16)
	1.5 mg	0 (0/10)	7.8 (5/64)	11.5 (3/26)	0 (0/4)	5.6 (2/36)
	2.0 mg	0 (0/3)	5.3 (2/38)	25.0 (1/4)	0 (0/3)	11.1 (1/9)

発現割合% (発現例数/評価例数)

4054 試験 (主要期間)：投与中断期間 (1 週間) を含む 35 週間、4043 試験：後観察期間 (1 週間) を含む 27 週間、4244 試験：後観察期間 (1 週間) を含む 53 週間

本剤の開始用量 1.0 mg：60 歳超の被験者、1.5 mg：60 歳以下の被験者、2.0 mg：経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者

また、第 III 相試験では、本剤の開始用量について hGH 製剤の未治療及び既治療を問わず同じ用量を設定していたが、hGH 製剤投与中の患者が本剤に切り替える場合、hGH 製剤による治療で用いられていた維持用量と比べて低い用量での本剤の投与期間を短くし、hGH 製剤で用いられていた維持用量により近いと考えられる開始用量で本剤の投与を開始することが、症状悪化のリスクを防ぐために適切と考えることから、hGH 製剤から本剤に切り替える際の開始用量については、以下のように検討した。4054 試験のノルディトロピン/本剤群において、主要期間での用量調整後のノルディトロピンの投与量と延長期間での用量調整後の本剤の投与量との間に相関は見られたが、ノルディトロピンと本剤の用量調整後の投与量の比には被験者間で大きな変動が認められたことから (本剤の投与量 (mg/週) / ノルディトロピンの投与量 (mg/日) の比の平均値 (最小, 最大) は 9.3 (4.3, 65))、切替え時の本剤の開始用量の目安として、前治療の hGH 製剤の投与量を用いることは適切でないと考えた。3 つの第 III 相試験における用量調整後の本剤投与量の平均値は、60 歳以下の被験者で 2.1 mg、60 歳超の被験者で 1.4 mg、経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者で 3.8 mg であったことを踏まえ、第 III 相試験のデータを用いた母集団薬物動態/薬力学解析モデル¹⁹⁾に基づき、開始用量を 60 歳以下の被験者で 2.0 mg、60 歳超の被験者で 1.5 mg、経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者で 4.0 mg とした場合の投与後 1 週間の IGF-I SD スコアを予測し、第 III 相試験に用いた開始用量で投与した場合と比較した。その結果、第 III 相試験に用いた開始用量での予測では、IGF-I SD スコアが -2 未満となる被験者は 10.3%であったが、新たに検討した開始用量では、IGF-I SD スコアの平均値は基準範囲上限に近い値と予測され、IGF-I SD スコアが -2 未満となる被験者は約 5%、IGF-I SD スコアが 2 超となる被験者は 5%未満と少数であり、2 超の被験者は主に 60 歳超の被験者 (1.5 mg) 及び 60 歳以下の被験者 (2.0 mg) であった。母集団薬物動態/薬力学解析に基づき新たに設定した開始用量は第 III 相試験では検討されていないが、外国

人 AGHD 患者を対象とした第 I 相試験 (3947 試験) で検討した用量範囲内であり、0.02~0.12 mg/kg (実際の平均投与量 : 1.7~9.6 mg/週) で 4 週間皮下投与した結果、すべての用量で忍容性は良好であった。

以上より、hGH 製剤で未治療の場合の本剤の開始用量は、第 III 相試験と同様に 60 歳以下で 1.5 mg、60 歳超で 1.0 mg、経口エストロゲン製剤を投与している女性で 2.0 mg を目安とした。hGH 製剤から本剤に切り替える場合の開始用量は、母集団薬物動態/薬力学解析に基づく検討を踏まえ、より高い開始用量として、60 歳以下で 2.0 mg、60 歳超で 1.5 mg、経口エストロゲン製剤を投与している女性で 4.0 mg を目安とした。なお、実際の医療現場では、本剤の投与量は IGF-I 値のみに基づいて調整されるわけではなく、臨床症状及び副作用の発現も考慮した上で個別に調整される。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験では、いずれの試験も、60 歳以下で 1.5 mg、60 歳超で 1.0 mg、経口エストロゲン製剤を投与している女性で 2.0 mg として検討された。hGH 製剤で未治療の患者を対象とした 4054 試験における本剤投与による体組成の改善効果は、経口エストロゲン製剤を投与している女性においてその変化の程度が小さい傾向はあったものの、いずれの開始用量においても体組成の改善効果は認められると解釈して差し支えない。また、安全性について開始用量別の有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。以上より、hGH 製剤で未治療の場合の本剤の開始用量について、試験での規定に基づき開始用量を設定することは適切である。

hGH 製剤から本剤へ切り替える場合の開始用量について、申請者は、hGH 製剤による治療で用いられていた維持用量と比べて低い用量での本剤の投与期間を短くし、hGH 製剤で用いられていた維持用量により近いと考えられる開始用量で本剤の投与を開始することが、症状悪化のリスクを防ぐために適切と考えることから、母集団薬物動態/薬力学解析に基づき検討した結果を踏まえ、第 III 相試験で用いられた開始用量よりも高い用量を目安とした旨を説明している。しかしながら、hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象とした 4244 試験では、60 歳以下及び 60 歳超の被験者のうち開始用量から減量した被験者はそれぞれ 23.1% 及び 18.8% 認められ、経口エストロゲン製剤を投与している女性被験者では全例が増量されたが、最高投与量は 4.8 mg であった (表 51)。hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象とした 4043 試験の日本人部分集団においても同様の傾向であった (表 51)。また、4244 試験及び 4043 試験において、用量調整期間の有害事象及び副作用の単位時間あたりの発現件数は他の期間と比べて多かったが、本剤投与後の早期に特有の安全性の問題は認められなかった (表 47 及び表 48)。以上を踏まえると、hGH 製剤から本剤に切り替える場合に第 III 相試験で検討された用量より高い開始用量とする必要性は高いものではなく、高用量から本剤の投与を開始することによる安全性の懸念も想定されることから、hGH 製剤での治療歴を問わず、第 III 相試験で用いられた用量を開始用量とすることが適切である。

7.R.5.2 最高用量及び用量調整について

申請者は、以下のように説明している。外国人 AGHD 患者を対象とした第 I 相試験 (3947 試験) において、本薬 0.12 mg/kg 群 (平均投与量 9.6 mg、最高投与量 11.6 mg) までの用量で安全性に問題は認められなかったことに基づき、第 III 相試験での最高用量は 8 mg とされた。第 III 相試験における用量調整期間終了時の本剤の平均投与量とその範囲は、hGH 製剤で未治療の AGHD 患者を対象とした 4054 試験の主要期間で 2.6 (0.5, 8.0) mg、hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象とした 4244 試験及び 4043 試験で 1.8 (0.1, 4.8) mg 及び 2.1 (0.1, 8.0) mg であった。各試験における最高投与量は、4054 試験及び 4043 試験では 8.0 mg、4244 試験では 4.8 mg であった。4054 試験及び 4043 試験の日本人部分集団における用

量調整期間終了時の本剤の平均投与量とその範囲は、1.7 (0.5, 5.0) mg 及び 2.5 (0.5, 4.9) mg であり、最高投与量は 5.0 mg 及び 6.0 mg であった。

維持用量の違いが本剤の安全性に及ぼす影響について、第 III 相試験における維持用量別の有害事象の発現状況は表 55 のとおりであり、いずれの試験においても維持用量が 6 mg 超 8.0 mg 以下の被験者は少なかったが、維持用量別で明らかな違いはみられなかった。4054 試験及び 4043 試験の全集団と日本人部分集団との間で、維持用量別の有害事象の発現状況に明らかな違いはみられなかった。

表 55 本剤の維持用量別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

維持用量 (mg)	4054 試験 (主要期間)		4244 試験	4043 試験	
	日本人部分集団	全集団		日本人部分集団	全集団
2.0 以下	66.7 (10/15)	68.2 (45/66)	93.8 (30/32)	100 (6/6)	84.6 (33/39)
2.0 超 4.0 以下	0 (0/2)	78.4 (29/37)	91.7 (11/12)	100 (2/2)	84.6 (11/13)
4.0 超 6.0 以下	100 (1/1)	80.0 (12/15)	100 (2/2)	100 (3/3)	100 (7/7)
6.0 超 8.0 以下	—	50.0 (1/2)	—	—	100 (2/2)

発現割合% (発現例数/評価例数)、—: 該当なし

第 III 相試験において最高用量の 8 mg を投与した被験者の安全性について、4054 試験の主要期間では 1 例が 8.0 mg を投与され、当該被験者に有害事象は発現しなかった。4043 試験では 1 例が 8.0 mg を投与され、1 件の重篤な有害事象 (乳房形成) を発現したが、本剤との因果関係は否定された。当該被験者は、その他に 12 件の有害事象を発現し、このうち複数回発現した事象は無力症 2 件であった。3 件の事象 (無力症/悪心/嘔吐) の重症度が重度であった以外は、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、副作用と判断された事象は 2 件 (無力症/体重増加) であった。重症度が重度又は副作用と判断された事象は投与量を変更することなくいずれも回復した。4244 試験での最高投与量である 4.8 mg を投与された被験者は、2 件の有害事象 (胃腸炎/耳鳴) を発現したが、いずれの事象も重症度は軽度であり、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。以上より、各試験における最高投与量が投与された被験者で安全性に特段の問題は認められなかった。

第 III 相試験では、各治験実施医療機関で統一した治療を行えるように、投与量は用量調整期間において用量調整アルゴリズムに従って、事前に規定した IGF-I SD スコアの目標値に到達するよう調整した。実際の医療現場では、既存の hGH 製剤での治療と同様、低用量から開始して臨床症状や有害事象の発現に応じ、血清中 IGF-I 濃度を用量調整の指針として用量調整し、個々の患者の必要量に基づき維持用量が決定されることになる。増量幅は、第 III 相試験での設定を踏まえ、1 回あたり 0.5 mg~1.5 mg を目安とした。

機構は、以下のように考える。本剤の最高用量を 8.0 mg とすることについて、日本人被験者では 8.0 mg の投与例がなく、臨床試験全体でも投与経験は限られるが、維持用量別での有害事象の発現状況及び 8.0 mg を投与された被験者において安全性に特段の問題がないことを踏まえると、許容可能である。また、本剤の用量調整について、第 III 相試験での設定に基づき、1 回あたりの増量幅を注意喚起することは適切であり、それに加え、既存の hGH 製剤と同様に用量調整間隔の目安についても第 III 相試験での設定を考慮して情報提供する必要がある。

7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。外国人を対象に本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす腎機能の影響を検討した 4297 試験において、本剤 0.08 mg/kg を投与したとき、腎機能正常の被験者と比較して腎機能障害者では本薬の曝露量が増加し、血清中 IGF-I 濃度も高かった（「6.2.2.1 腎機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。

安全性について、第 III 相試験併合データにおける腎機能障害の程度別（ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) の分類、正常：90 以上、軽度：60 以上 90 未満、中等度：30 以上 60 未満) の有害事象の発現状況は表 56 のとおりであった。重度の腎機能障害 (eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満) に該当する被験者はいなかった。中等度の腎機能障害を有する被験者は少ないが、軽度の腎機能障害及び腎機能正常の被験者に比較して、有害事象及び重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数が多かった。この傾向はノルディトロピン群でも同様であった。

表 56 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (第 III 相試験併合データ：安全性解析対象集団)

事象名	腎機能障害	プラセボ群	本剤群	ノルディトロピン群
すべての有害事象	正常	69.2 (27/39) 380.8 [96]	77.2 (146/189) 379.9 [860]	77.8 (77/99) 450.9 [443]
	軽度	84.2 (16/19) 539.5 [68]	88.2 (105/119) 335.4 [411]	78.9 (45/57) 461.3 [252]
	中等度	100 (3/3) 890.9 [18]	96.0 (24/25) 525.4 [152]	80.0 (8/10) 539.5 [44]
すべての副作用	正常	17.9 (7/39) 55.5 [14]	27.0 (51/189) 79.5 [180]	27.3 (27/99) 61.1 [60]
	軽度	21.1 (4/19) 31.7 [4]	21.8 (26/119) 42.4 [52]	29.8 (17/57) 71.4 [39]
	中等度	33.3 (1/3) 49.5 [1]	32.0 (8/25) 51.9 [15]	40.0 (4/10) 134.9 [11]
重篤な有害事象	正常	7.7 (3/39) 11.9 [3]	6.3 (12/189) 11.5 [26]	7.1 (7/99) 9.2 [9]
	軽度	10.5 (2/19) 31.7 [4]	10.1 (12/119) 12.2 [15]	12.3 (7/57) 20.1 [11]
	中等度	0 (0/3) 0 [0]	20.0 (5/25) 31.1 [9]	20.0 (2/10) 24.5 [2]

発現割合% (発現例数/評価例数)、100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

維持用量について、いずれの第 III 相試験でも、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者では、用量調整期間中に本剤の用量を調整しなかった又は増量した被験者が大部分であり、腎機能障害を有する被験者における平均維持用量は、腎機能正常の被験者よりも低い傾向がみられた（表 57）。

表 57 腎機能障害の程度別の本剤維持用量（4054 試験（主要期間）、4244 試験、4043 試験：用量調整期間完了例）

腎機能障害	項目	4054 試験（主要期間）	4244 試験	4043 試験	
正常	開始用量	1.0 mg	3 例	0 例	7 例
		1.5 mg	45 例	9 例	19 例
		2.0 mg	29 例	1 例	4 例
	用量調整	変更なし	26.0% (20/77 例)	40.0% (4/10 例)	33.3% (10/30 例)
		増量	63.6% (49/77 例)	60.0% (6/10 例)	50.0% (15/30 例)
		減量	10.4% (8/77 例)	0% (0/10 例)	16.7% (5/30 例)
維持用量 (mg) ^{a)}	2.82±1.56 (77 例)	2.60±1.09 (10 例)	2.24±1.70 (30 例)		
軽度	開始用量	1.0 mg	11 例	10 例	8 例
		1.5 mg	14 例	17 例	14 例
		2.0 mg	4 例	3 例	5 例
	用量調整	変更なし	44.8% (13/29 例)	40.0% (12/30 例)	18.5% (5/27 例)
		増量	48.3% (14/29 例)	40.0% (12/30 例)	44.4% (12/27 例)
		減量	6.9% (2/29 例)	20.0% (6/30 例)	37.0% (10/27 例)
維持用量 (mg) ^{a)}	1.90±1.05 (29 例)	1.70±0.94 (30 例)	1.92±1.59 (27 例)		
中等度	開始用量	1.0 mg	4 例	6 例	1 例
		1.5 mg	0 例	0 例	0 例
		2.0 mg	4 例	0 例	0 例
	用量調整	変更なし	25.0% (2/8 例)	16.7% (1/6 例)	0% (0/1 例)
		増量	62.5% (5/8 例)	33.3% (2/6 例)	0% (0/1 例)
		減量	12.5% (1/8 例)	50.0% (3/6 例)	100% (1/1 例)
維持用量 (mg) ^{a)}	2.38±1.51 (8 例)	0.83±0.58 (6 例)	0.50 (1 例)		

割合%（該当例数/評価例数）、a) 平均値±標準偏差（評価例数）（例数が 1 例の場合は個々の値）

以上より、腎機能障害を有する患者においても、腎機能正常の患者と同じ用量で治療を開始し、各患者の状態に応じて個別に用量を調整することで、腎機能正常の患者と比較して低い維持用量に調整することが可能であると考えられる。したがって、腎機能障害を有する患者に対する特別な推奨開始用量は設定せず、第 III 相試験における本剤維持用量の結果も踏まえ、腎機能障害を有する患者においては、維持用量として低用量での治療が望ましい旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。4297 試験において、腎機能正常の被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者で本薬の曝露量及び IGF-I 濃度が増加する傾向が認められており、増加の程度は重度及び透析を必要とする腎機能障害を有する被験者で大きかった。第 III 相試験の結果については、検討例数が限られているが、中等度の腎機能障害を有する患者において、腎機能障害正常患者と比較して有害事象及び重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数が多く、維持用量が少ない傾向が認められている。申請者も説明するように、腎機能障害の程度に応じた推奨開始用量の設定までは不要と考えるものの、得られている結果を踏まえ、腎機能障害患者においては維持用量として低用量での治療が望ましい旨を注意喚起することは適切である。また、臨床試験では、中等度の腎機能障害を有する患者の検討例数は限られており、重度及び透析を必要とする腎機能障害を有する患者は組み入れられていないことから、製造販売後には、腎機能障害を有する患者に対する本剤投与時の安全性等について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.6.2 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。外国人を対象に本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす肝機能の影響を検討した 4298 試験において、本剤 0.08 mg/kg を投与したとき、肝機能正常者と比較して中等度

の肝機能障害者では本薬の曝露量が増加したが、IGF-I 濃度は軽度又は中等度の肝機能障害者で低かった（「6.2.2.2 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。

安全性について、第 III 相試験併合データにおける肝機能障害の有無別(肝機能障害あり:AST 又は ALT が基準範囲の上限超の場合と定義)の有害事象の発現状況は表 58 のとおりであった。肝機能障害のない被験者と比較して肝機能障害を有する被験者で、有害事象の単位時間あたりの発現件数が多くなる傾向は認められず、本剤の有害事象の発現状況に肝機能障害の有無による明らかな違いはみられなかった。

表 58 肝機能障害の有無別の有害事象の発現状況 (第 III 相試験併合データ:安全性解析対象集団)

事象名	肝機能障害	プラセボ群	本剤群	ノルディトロピン群
すべての有害事象	なし	75.5 (40/53) 432.3 [149]	83.6 (239/286) 394.6 [1260]	76.5 (114/149) 469.3 [685]
	あり	75.0 (6/8) 614.3 [33]	76.6 (36/47) 278.5 [163]	94.1 (16/17) 358.2 [54]
すべての副作用	なし	20.8 (11/53) 52.2 [18]	25.2 (72/286) 68.3 [218]	28.9 (43/149) 69.9 [102]
	あり	12.5 (1/8) 18.6 [1]	27.7 (13/47) 49.6 [29]	29.4 (5/17) 53.1 [8]
重篤な有害事象	なし	5.7 (3/53) 8.7 [3]	9.1 (26/286) 14.4 [46]	9.4 (14/149) 13.0 [19]
	あり	25.0 (2/8) 74.5 [4]	6.4 (3/47) 6.8 [4]	11.8 (2/17) 19.9 [3]

発現割合% (発現例数/評価例数)、100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]

第 III 相試験における本剤の平均維持用量は、肝機能障害の有無に関わらず同程度であり、母集団薬物動態解析で算出した平均曝露量 (C_{avg}) は肝機能障害ありの被験者で小さい傾向がみられた (表 59)。これらの結果は、第 III 相試験に対する解析に用いた肝機能障害の定義と、4298 試験での Child-Pugh スコアを用いた肝機能障害の分類が異なることに注意が必要である。4298 試験で認められた肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は、受容体を介した肝臓におけるクリアランスが低下すること等が要因として考えられ (「6.R.3 肝機能障害患者への投与について」の項を参照)、4298 試験での投与量と比較して第 III 相試験での投与量が低かったことが、第 III 相試験では肝機能障害の薬物動態に対する影響が小さかった理由の一つとして考えられる。

表 59 肝機能障害の有無別の本剤維持用量 (安全性解析対象集団)

肝機能障害	項目	4054 試験	4244 試験	4043 試験
なし	維持用量 (mg)	2.57±1.46 (92 例)	1.75±1.06 (43 例)	2.14±1.69 (51 例)
	C_{avg} (ng/mL)	4.30 (0.50, 20.73)	4.28 (0.17, 18.11)	3.52 (0.14, 25.89)
あり	維持用量 (mg)	2.48±1.61 (22 例)	2.20±1.21 (3 例)	1.49±1.13 (7 例)
	C_{avg} (ng/mL)	2.96 (0.63, 12.20)	2.23 (0.80, 4.82)	1.94 (0.18, 6.49)

平均値±標準偏差 (評価例数)、平均値 (最小, 最大)

C_{avg} : 平均血清中濃度

以上より、第 III 相試験において、肝機能障害を有する被験者とそれ以外の被験者で本薬の投与量及び有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。4298 試験において、肝機能正常者の曝露量 (AUC_{0-168h}) の幾何平均値の比は、中等度の肝機能障害者で 4.69 であったが、健康被験者を対象とした 3915 試験において、4298 試験での曝露量を超える曝露量での忍容性は良好であり、また、4298 試験における本剤の安全性は肝機能障害の程度別で大きな違いはなかった。また、第 III 相試験における本剤の開始用量は、4298 試験で検討された本剤 0.08 mg/kg よりも少ない。したがって、肝機能障害を有する患者に対する特別な推奨開始用量を設定せず、その他の患者と同様、IGF-I 濃度や臨床症状に基づき患者の状態に応じて個別に調整することで問題ないと考えられるが、4298 試験の IGF-I 反応に関する結果を踏まえると、肝機能正常の患者と比較して高用量が必要となる可能性があることから、重度を除く肝機能障害

を有する患者では高用量での治療が望ましい旨を注意喚起する。また、重度の肝機能障害を有する患者は本剤の臨床試験で検討されていないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。4298 試験において、肝機能正常者と比較して、中等度の肝機能障害者において本薬の曝露量の増加が認められており、IGF-I 濃度は、軽度及び中等度肝機能障害者では低下していた。4298 試験において肝機能障害別の有害事象の発現状況に安全性上の懸念は認められておらず、また、実施された第 III 相試験において、AST 又は ALT の基準値に基づく肝機能障害の有無別での検討では、肝機能障害ありの被験者で安全性のリスクが特に上昇するような傾向は認められていない。申請者は、肝機能障害者では肝機能正常者と比較して IGF-I 濃度が低下していることから、肝機能障害を有する患者では本剤の高用量での投与が望ましい旨を注意喚起する旨を説明している。しかしながら、機構は、中等度の肝機能障害者では本薬の曝露量の増加が認められ、臨床試験における中等度の肝機能障害を有する患者での検討が限られていることを踏まえると、現時点において高用量での投与が望ましい旨を注意喚起することが適切とはいえず、中等度の肝機能障害を有する患者では本薬の曝露量が増加するため低用量から投与を開始する等の慎重な投与が必要である旨を注意喚起することが適切である。また、臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は検討されていないことから、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない旨を注意喚起することは問題はない。さらに、製造販売後には、肝機能障害を有する患者に対する本剤投与時の安全性等について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。使用実態下における重症 AGHD 患者に対する本剤の長期投与時の安全性及び有効性について情報収集することを目的に、GH 製剤で未治療又は登録前 180 日以内に GH 製剤の投与を受けていない重症 AGHD 患者を対象とした観察期間 2～5 年（登録期間 3 年）、目標症例数 140 例の特定使用成績調査の実施を予定している。調査項目としては、新生物、糖代謝障害に関する事象の発現状況等の安全性情報等の収集を予定している。

機構は、使用実態下における重症 AGHD 患者に対する本剤の長期投与時の安全性及び有効性に関する情報収集を目的として製造販売後調査を実施すると申請者の方針に特段問題はないと考えるが、hGH 製剤により治療中の患者も対象とし、糖尿病を有する日本人患者における血糖コントロールの悪化や肝機能障害を有する患者における安全性等についても検討できるような計画とする必要がある。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提

出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の重度 AGHD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、週 1 回投与の hGH 製剤であり、重度 AGHD における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年11月9日

申請品目

[販売名] ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg
[一般名] ソマップシタン (遺伝子組換え)
[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年2月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。hGH 製剤で未治療の AGHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4054 試験) の成績から、主要評価項目であるベースラインから投与 34 週時までの躯幹部体脂肪率の変化量について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、他の体組成に関連する主なパラメータについても、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。4054 試験の延長期間においても本剤を継続投与することでこれらの効果は維持され、また、hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (4244 試験) においても、ベースラインから投与 52 週時までの腹部脂肪組織パラメータの変化量は、ノルディトロピン群と同様に本剤群でも維持された。以上の結果等から、本剤の有効性は示されていると解釈して差し支えない。

臨床的位置付けについて、4054 試験において、躯幹部体脂肪率、躯幹部体脂肪量等の変化量はノルディトロピン群と比較して本剤群で小さく、申請者が説明しているように、投与群間での被験者背景の偏りや、GH 曝露量の違いにより本剤とノルディトロピンで脂肪組織に対する効果が異なる可能性が考えられる。一方で、心血管系事象等のリスク因子である内臓脂肪組織等の変化量はノルディトロピン群と同程度であり、hGH 製剤で治療中の日本人患者を対象とした 4244 試験では、CT スキャンによる腹部脂肪組織パラメータの変化量はノルディトロピン群と同様に本剤群でも維持されたことを踏まえると、本剤の有効性がノルディトロピンと比較して明らかに劣ると判断されるような成績は得られていない。添付文書において、本剤とノルディトロピンで体組成の各評価部位に対する効果の異同がわかるよう、4054 試験等の臨床成績を適切に情報提供する必要があると考えるが、AGHD 患者では数年から生涯にわたって GH の補充療法が必要であり、既存の hGH 製剤 (連日投与製剤) ではアドヒアランス不良等が指摘されている状況も踏まえると、本剤は AGHD 患者に対する治療選択肢の一つになり得る。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

1.2.1 代謝系障害について

機構は、以下のように考えた。4054 試験及び 4043 試験において、投与開始前の血糖コントロールが良好に管理されている糖尿病を有する患者に本剤が投与された結果、臨床的に問題となるような血糖コントロールの悪化は認められず、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。4054 試験及び 4244 試験では、ベースライン時に糖尿病を合併していない被験者において、ノルディトロピン群の 3 例で新規の糖尿病の発症が認められ、4054 試験の本剤群の 1 例でグリコヘモグロビン増加を発現し、投与中止に至った被験者も認められたが、本剤ではノルディトロピンと比較して糖代謝への影響が大きい傾向は認められなかった。本邦では既存の hGH 製剤において糖尿病を有する患者は禁忌とされており、糖尿病を有する日本人患者は本剤の臨床試験に組み入れられていない。一方で、AGHD 患者に対して本剤を投与することにより、糖代謝を悪化する要因である内臓脂肪の減少、筋肉量の増加等の体組成の改善が認められている。コンセンサスガイドライン等では、糖尿病治療と同様のモニタリングをした上での糖尿病を有する患者に対する hGH 製剤の投与は可能とされており、海外での糖尿病を有する AGHD 患者への hGH 製剤の投与に関する報告において、顕著な糖代謝の悪化は認められていない。これらを踏まえると、糖尿病を有する AGHD 患者において、投与開始前の血糖コントロールが良好に管理されており、投与後に慎重な血糖モニタリングを実施することを前提とした上で、本剤の投与を禁忌としないことは許容可能と考える。なお、臨床試験においては糖尿病を有する日本人患者での本剤の安全性等は検討されていないことから、製造販売後調査において糖尿病を有する日本人患者における血糖コントロールの悪化及び糖尿病を有さない患者での新規の糖尿病発症の状況について情報収集する必要があると考える。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- AGHD における GH 補充療法は、不足している GH を補充することであり、GH 欠乏は、骨格筋量の低下や腹腔内脂肪・臓器脂肪の増加を介してインスリン抵抗性の増大を招き、糖代謝を悪化させたり、脂肪肝炎・肝硬変・肝臓癌のリスクを増加させることがある。血糖コントロールの悪化は管理可能であることも踏まえると、本剤投与開始前の血糖コントロールが良好に管理されており、投与後も血糖モニタリングを行うことを前提とすれば、本剤の投与を禁忌としないことは妥当と考える。
- 製造販売後調査においては、本剤投与開始前に糖尿病を合併していない患者における本剤投与後の耐糖能悪化についても情報収集することが必要と考える。

また、米国では既存の hGH 製剤も含めて「増殖網膜症及び重症非増殖糖尿病網膜症」が禁忌とされていることを踏まえ、本邦における糖尿病網膜症に関する注意喚起の要否について、機構は、以下のように考えた。GH が細胞増殖作用を有することを踏まえると、本剤の投与により増殖性の糖尿病網膜症が増悪する懸念はあると考える。一方で、公表文献において GH 補充療法と糖尿病網膜症との関係について明確なエビデンスが示された状況とは考えられず（J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 634-6、Curr Med Chem 2006; 13: 3307-17 等）、コンセンサスガイドラインにおいても糖尿病網膜症を合併する患者への GH 補充療法は禁忌とされていない。また、欧州では hGH 製剤において糖尿病網膜症に関する禁忌は設定されておらず、ノルディトロピンの市販後安全性情報（patient years of exposure : 1,000,000 人・年超）において糖尿病網膜症に関する報告は、黄斑症の既往を有する患者の 1 例のみであった。以上を踏まえると、現時点では GH 補充療法と糖尿病網膜症発現との関連性の有無について結論付けるまでに至っていない状況と考えることから、現時点では、「増殖網膜症及び重症非増殖糖尿病網膜症」を有する患者

を禁忌と設定するにはエビデンスが乏しく、引き続き、市販後も糖尿病網膜症を合併する患者での網膜症の増悪について注視していくことが適切と考えた。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- ・ 網膜症の発症には網膜局所での IGF-I の発現が重要であり、網膜で IGF-I を過剰発現させたマウスでは血液-網膜関門の破綻を来すのに対し、全身で IGF-I を過剰発現するマウスでは網膜に変化はないとの報告 (J Biol Chem 2009; 284: 22961-9) もあるが、現時点では、GH 補充が糖尿病網膜症に影響を与えるという明確なエビデンスがなく、GH 補充の目的が欠乏している GH の作用を正常化する点にあることを考えると、糖尿病網膜症を禁忌にする必要性は低いと考える。
- ・ 製造販売後調査においては、糖尿病網膜症の発症又は増悪についても情報収集することが必要と考える。

以上を踏まえ、機構は、添付文書における注意喚起及び製販後調査における情報収集内容について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.3 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。4054 試験等において、本剤の有効性が示されており、安全性は許容可能と考えることから、本剤の効能・効果を 4054 試験等の対象患者を踏まえて既存の hGH 製剤と同様に、国内ガイドラインにおける GH 補充療法の対象とされる重症 AGHD とすることに特段の問題はない。なお、効能・効果は既存の hGH 製剤と同じ表現となるように整備することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、効能・効果を以下のように整備するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

1.4 用法・用量について

1.4.1 開始用量について

機構は、以下のように考えた。第 III 相試験では、いずれの試験も開始用量は、60 歳以下で 1.5 mg、60 歳超で 1.0 mg、経口エストロゲン製剤を投与している女性で 2.0 mg として検討された。hGH 製剤で未治療の患者を対象とした 4054 試験における本剤投与による体組成の改善効果は、経口エストロゲン製剤を投与している女性においてその変化の程度が小さい傾向はあったものの、いずれの開始用量においても体組成の改善効果は認められていると解釈して差し支えない。また、安全性について開始用量別の有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。以上より、hGH 製剤で未治療の場合の本剤の開始用量について、試験での規定に基づき開始用量を設定することは適切である。

hGH 製剤から本剤へ切り替える場合の開始用量について、申請者は、hGH 製剤による治療で用いられていた維持用量と比べて低い用量での本剤の投与期間を短くし、hGH 製剤で用いられていた維持用量により近いと考えられる開始用量で本剤の投与を開始することが、症状悪化のリスクを防ぐために適切と考えることから、母集団薬物動態/薬力学解析に基づき検討した結果を踏まえ、第 III 相試験で用いられ

た開始用量よりも高い用量を目安とした旨を説明している。しかしながら、hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象とした 4244 試験では、60 歳以下及び 60 歳超の被験者のうち開始用量から減量した被験者はそれぞれ 23.1%及び 18.8%認められ、経口エストロゲン製剤服用中の女性被験者では全例が増量されたが、最高投与量は 4.8 mg であった。hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象とした 4043 試験の日本人部分集団においても同様の傾向であった。また、4244 試験及び 4043 試験において、用量調整期間の有害事象及び副作用の単位時間あたりの発現件数は他の期間と比べて多い傾向であったが、本剤投与後の早期に特有の安全性の問題は認められなかった。以上を踏まえると、hGH 製剤から本剤に切り替える場合に第 III 相試験で検討された用量より高い開始用量とする必要性は高いものではなく、高用量から本剤の投与を開始することによる安全性の懸念も想定されることから、hGH 製剤での治療歴を問わず、第 III 相試験で用いられた用量を開始用量とすることが適切である。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- ・ hGH 製剤で治療中の経口エストロゲン製剤服用中の女性患者における開始用量については、臨床試験における維持用量の範囲を踏まえると、本剤への投与切替えに伴う一時的な治療効果の低下を防ぐ観点から維持用量に至るまでの期間を短くするため、4.0 mg を開始用量と設定すると申請者の考え方も理解はできるが、安全性の観点を踏まえて 2.0 mg を開始用量とする機構の判断は適切である。また、製造販売後調査において開始用量に関する情報も収集することが適切と考える。

1.4.2 最高用量及び用量調整について

機構は、以下のように考えた。本剤の最高用量を 8.0 mg とすることについて、日本人被験者では 8.0 mg の投与例がなく、臨床試験全体でも投与経験は限られているが、維持用量別での有害事象の発現状況及び 8.0 mg を投与された被験者において安全性に特段の問題がないことを踏まえると、許容可能である。また、本剤の用量調整について、第 III 相試験での設定に基づき、1 回あたりの増量幅を注意喚起することは適切であり、それに加え、既存の hGH 製剤と同様に用量調整間隔の目安についても第 III 相試験での設定を考慮して情報提供する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、1.4.1 及び 1.4.2 項での議論を踏まえ、用法・用量を以下のように変更し、用法・用量に関連する注意を以下のように記載するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した（中等度の肝機能障害患者における本剤への投与については、「1.5.1 肝機能障害患者」の項を参照）。

[用法・用量]

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 1.5 mg を開始用量とし、週 1 回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減するが、最高用量は 8.0 mg とする。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 開始用量は、患者の年齢、性別、合併症等の患者の状態に応じて適宜増減すること。通常は 1.5 mg から投与を開始するが、60 歳超の患者では 1.0 mg、経口エストロゲン服用中の女性患者では 2.0 mg を目安に投与を開始すること。中等度の肝機能障害患者では、低用量から投与を開始する等、慎重に投与すること。

- ・ 投与量は、臨床症状及び血清 IGF-I 濃度により調整すること。投与開始後、2～4 週間に 1 回を目安に投与量の調整を行い、増量する場合は 1 回あたり 0.5 mg～1.5 mg を目安とする。その後も定期的に血清 IGF-I 濃度を測定し、基準範囲上限を超えないようにする。副作用の発現や血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えた場合は、投与量の減量、一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。

1.5 特別な背景を有する患者集団について

1.5.1 肝機能障害患者

機構は、以下のように考えた。本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす肝機能の影響を検討した 4298 試験において、肝機能正常者と比較して、中等度の肝機能障害者において本薬の曝露量の増加が認められており、IGF-I 濃度は、軽度及び中等度の肝機能障害者では低下していた。4298 試験において肝機能障害別の有害事象の発現状況に安全性上の懸念は認められておらず、また、実施された第 III 相試験において、AST 又は ALT の基準値に基づく肝機能障害の有無別での検討では、肝機能障害ありの被験者で安全性のリスクが特に上昇するような傾向は認められていない。申請者は、肝機能障害者では肝機能正常者と比較して IGF-I 濃度が低下していることから、肝機能障害を有する患者では本剤の高用量での投与が望ましい旨を注意喚起する旨を説明している。しかしながら、中等度の肝機能障害者では本薬の曝露量の増加が認められ、臨床試験における中等度の肝機能障害を有する患者での検討が限られていることを踏まえると、現時点において高用量での投与が望ましい旨を注意喚起することが適切とはいえず、中等度の肝機能障害を有する患者では本薬の曝露量が増加するため低用量から投与を開始する等の慎重な投与が必要である旨を注意喚起することが適切である。また、臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者での安全性等は検討されていないことから、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない旨を注意喚起することは問題ない。さらに、製造販売後調査において、肝機能障害を有する患者に対する本剤投与時の安全性等について引き続き情報収集する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については「1.6 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 60 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 61 及び表 62 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 60 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・糖代謝障害	・新生物	・糖尿病を合併する患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・長期使用に関する特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 62 特定使用成績調査の計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	AGHD 患者（重症に限る）
観察期間	2～5 年間（登録期間として 3 年）
予定症例数	200 例（新規症例 140 例、他の GH 製剤からの切替え症例 60 例）
主な調査項目	患者背景、安全性評価（有害事象及び副作用、糖代謝障害に関する事象、糖尿病網膜症、新生物に関する事象、心血管系事象、血糖値、HbA1c、臨床検査値等）、有効性（体組成に関連するパラメータ、IGF-I 等）

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
38	1	腹部脂肪組織パラメータのベースライン、	腹部脂肪組織パラメータ及び IGF-I SD スコアのベースライン
62	12～13	臨床試験における中等度の肝機能障害を有する患者での検討が限られている	臨床試験において中等度の肝機能障害を有する患者での情報は得られていない

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。

[効能・効果]

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

[用法・用量]

通常、ソマップシタン（遺伝子組換え）として 1.5 mg を開始用量とし、週 1 回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減するが、最高用量は 8.0 mg とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	American Diabetes Association	米国糖尿病学会
AGHD	Adult growth hormone deficiency	成人成長ホルモン分泌不全症
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CLIA	Chemical luminescent immunoassay	化学発光免疫測定法
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CQA	Critical quality attributes	重要品質特性
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収法
EC ₅₀	Concentration required to achieve 50% of maximum effect	50%効果濃度
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エデト酸ナトリウム水和物
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
EPC	End of production cells	生産株の細胞齢の上限細胞
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
eGFR	Estimated GFR	推定糸球体ろ過量
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GHBP	Growth hormone binding protein	成長ホルモン結合タンパク
GHR	Growth hormone receptor	成長ホルモン受容体
GHRH	Growth hormone-releasing hormone	成長ホルモン放出ホルモン
GHRP	Growth hormone-releasing peptide	成長ホルモン放出ペプチド
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
hGH	Human growth hormone	ヒト成長ホルモン
hGHR	Human growth hormone receptor	ヒト成長ホルモン受容体
HLT	High level term	高位語
HMWP	High-molecular-weight protein	高分子タンパク質
hPRL	Human prolactin	ヒトプロラクチン
hPRLR	Human prolactin receptor	ヒトプロラクチン受容体
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ICH Q5B ガイドライン	－ (該当なし)	「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について」(平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)

ICH Q5D ガイドライン	－（該当なし）	「『生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」（平成12年7月14日付け医薬審第873号）
IGF-I	Insulin-like growth factor I	インスリン様成長因子-I
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein	インスリン様成長因子結合タンパク
JAK/STAT	Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription	JAK/STAT シグナル伝達経路
LEC	Late extended culture	後期拡張培養細胞
LOCI	Luminescent oxygen channeling immunoassay	蛍光酵素チャネリング免疫測定
LUC	Large unstained cells	大型非染色細胞
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MEAE-hGH	－（該当なし）	Met-Glu-Ala-Glu-hGH
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PRLR	Prolactin receptor	プロラクチン受容体
P-STAT	Phosphorylated signal transducer and activator of transcription 5	リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子 5
PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
RU	Resonance unit	共鳴単位
SD	Sprague-Dawley	－（該当なし）
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	－（該当なし）	成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成30年度改訂）（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班）
コンセンサスガイドライン	Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II (Eur J Endocrinol 2007; 157: 695-700)	－（該当なし）
本剤	－（該当なし）	ソグルーヤ皮下注
本薬	－（該当なし）	ソマプシタン（遺伝子組換え）