

審議結果報告書

令和3年12月13日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エヌジェンラ皮下注24mgペン、同皮下注60mgペン
[一般名] ソムアトロゴン（遺伝子組換え）
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年1月28日

[審議結果]

令和3年11月26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に該当し、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3年11月5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] エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン、同皮下注 60 mg ペン
[一般名] ソムアトロゴン（遺伝子組換え）
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年1月28日
[剤形・含量] 1筒（1.2 mL）中にソムアトロゴン（遺伝子組換え）24 mg 又は 60 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]

ソムアトロゴンは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～28、220～247及び248～275番目は、それぞれヒト絨毛性性腺刺激ホルモンβサブユニットのC末端ペプチド、29～219番目はヒト成長ホルモンからなる。ソムアトロゴンは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソムアトロゴンは、275個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約40,000）である。

Somatrogon is a recombinant fusion glycoprotein composed of C-terminal peptides of β subunit of human chorionic gonadotropin at positions 1-28, 220-247 and 248-275, and human growth hormone at positions 29-219. Somatrogon is produced in Chinese hamster ovary cells. Somatrogon is a glycoprotein (molecular weight: ca. 40,000) consisting of 275 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合：

```
SSSSKAPPPS LPSPSRLPGP SDTPILPQFP TIPLSRLFDN AMLRAHRLHQ
LAFDTYQEF EAYIPKEQKY SFLQNPQTSL CFSESIPTPS NREETQQKSN
LELLRISLLL IQSWLEPVQF LRSVFANSLV YGASDSNVYD LLKDLEEGIQ
TLMGRLEDGS PRTGQIFKQT YSKFDTNSHN DDALLKNYGL LYCFRKDMDK
VETFLRIVQC RSVEGSCGFS SSSKAPPPSL PPSRLPGPS DTPILPQSSS
SKAPPPSLPS PSRLPGPSDT PILPQ
```

ジスルフィド結合：実線

部分的糖鎖結合：S1、S2、S3、S4、S10、S13、S15、S21、S220、S221、S222、S223、S229、S232、
S234、S240、S248、S249、S250、S251、S257、S260、S262、S268

主な糖鎖の推定構造：NeuAc (α 2-3) Gal (β 1-3) GalNAc

NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GalNAc：N-アセチルガラクトサミン

分子式：C₁₃₅₉H₂₁₂₅N₃₆₁O₄₂₀S₇（タンパク質部分）

分子量：30,465.04（タンパク質部分）

[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、本品目の骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する有効性は示され、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]

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

[用法及び用量]

通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として0.66 mg/kgを1週間に1回皮下投与する。

[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3年9月24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] エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン、同皮下注 60 mg ペン
[一般名] ソムアトロゴン（遺伝子組換え）
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年1月28日
[剤形・含量] 1筒（1.2 mL）中にソムアトロゴン（遺伝子組換え）24 mg 又は 60 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

[申請時の用法・用量]

通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66 mg/kg を1週間に1回皮下投与する。

[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.....	16
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.....	24
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.....	48
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項を参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、電子顕微鏡観察、マイコプラズマ否定試験、バイオーバーデン、マウス微小ウイルス試験及び *in vitro* ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対する電子顕微鏡観察及びバイオーバーデンを除く各試験並びに無菌試験が工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)		
	異種指向性マウス白血球ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス 3 型
ウイルス不活化 (界面活性剤処理)	>6.40	未実施	未実施
陰イオン交換クロマトグラフィー	>2.67	1.53	1.86
陽イオン交換クロマトグラフィー	4.60	>2.70	>3.61
ウイルス除去ろ過	>4.46	>6.73	>6.10
総ウイルスクリアランス指数	>18.13 ^{a)}	>10.96	>11.57

a) 申請者は、異種指向性マウス白血球ウイルスの総ウイルスクリアランス指数について、より粒子径の小さいマウス微小ウイルスのウイルス除去ろ過工程のクリアランス指数を推定値として加算した場合、20.4 超であると説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発段階における製造方法の主な変更は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C、製法 D 及び申請製法とする）。なお、国内外で実施された本剤の第 III 相試験では製法 D 及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用されている（「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項を参照）。

- ・ 製法 A から製法 B : ██████████、██████████の変更
- ・ 製法 B から製法 C : ██████████、██████████及び██████████の変更
- ・ 製法 C から製法 D : ██████████、██████████及び処方の変更、██████████及び██████████
- ・ 製法 D から申請製法 : ██████████の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認された。

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）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、██████████、██████████、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、██████████、██████████、██████████、██████████
物理的・化学的性質	分子量、単量体、二量体、多量体、低分子量分子種、██████████
糖鎖構造	O-結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	細胞増殖活性

生物学的性質について、**■**を**■**である**■**を用いて検討され、本薬は濃度依存的に細胞増殖応答を誘導することが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果に基づき、*関連物質A、*関連物質B、*関連物質C及び*関連物質Dが目的物質関連物質とされた。*不純物A、*不純物B及び*不純物Cが目的物質由来不純物とされ、いずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、*不純物D、*不純物E、*不純物F、*不純物G、*不純物H、*不純物I、*不純物J及び*不純物K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。HCP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（**■**）、**■**、**■**、**■**、**■**、pH、純度試験（SEC、RP-HPLC、SDS-CGE（**■**））、HCP、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（**■**）及び定量法（UV/VIS法）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3のとおりである。

表3 原薬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	■ ± ■ °C	■ カ月 ^{b)}	■
加速試験	3	■ ± ■ °C	■ カ月	■
苛酷試験	1	■ ± ■ °C/ ■ ± ■ %RH	■ カ月	■ 容器
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		■ 容器

a) **■**で製造された原薬

b) **■**カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、**■**における単量体の減少傾向並びに**■**及び**■**の増加傾向、**■**における目的物質関連物質及び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、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、**■**の**■**容器を用いて、**■**°Cで保存するとき、**■**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、1カートリッジ（1.2 mL）あたりソムアトロゴン（遺伝子組換え）24 mg 又は 60 mg を含有する注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、L-ヒスチジン、塩化ナトリウム、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、m-クレゾール及び注射用水

が添加剤として含まれる。製剤は、予め薬液を充填したカートリッジが専用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、**██████████**、**██████████**・**██████████**、**██████████**、無菌ろ過・充てん、**██████████**、**██████████** **██████████**及び包装・表示・試験・保管工程からなる。

重要工程は、**██████████**工程とされている。

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は、以下のとおりである（それぞれの製造方法を製法1、製法2及び申請製法とする）。なお、国内外で実施された本剤の第III相試験では申請製法で製造された製剤が使用された。

- ・ 製法1から製法2：**██████████**及び**██████████**の変更
- ・ 製法2から申請製法：**██████████**、**██████████**、処方及び**██████████**の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価に加えて、製法2から申請製法への変更の際には生物学的同等性試験が実施され（「6.1.1 生物学的同等性試験」の項を参照）、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、確認試験（**██████████**）、**██████████**、浸透圧、pH、純度試験（SEC、RP-HPLC、SDS-CGE（**██████████**））、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、**██████████**、**██████████**、m-クレゾールの含量（RP-HPLC）、生物活性（**██████████**）及び定量法（RP-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4のとおりである。

表4 製剤の主な安定性試験の概略

	原薬の製法	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法D	1	5±3℃	36カ月	ガラスカートリッジ ^{o)}
	申請製法	2		24カ月 ^{b)}	
加速試験	申請製法	3	25±2℃/60±5%RH	3カ月	
苛酷試験	申請製法	1	■±℃/■±%RH	■週間	
光安定性試験	申請製法	1	総照度 120万 lux・h 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		
使用時安定性	申請製法	3	■±℃/■±%RHで■時間保存後、■±℃で■日間保存を1サイクルとして■サイクル繰り返す		
	製法D	1	■±℃/■±%RHで■時間保存後、■±℃で■日間保存を1サイクルとして■サイクル繰り返す		

a) 製剤は申請製法により製造され、各製剤規格でのロット数として記載

b) 2ロットのうち、1ロットは■カ月まで、もう1ロットは■カ月まで実施。いずれも■カ月まで安定性試験継続中

c) **██████████**、及び **██████████** **██████████**が付いた **██████████**

長期保存試験では、実施期間を通して品質に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、██████における██████の減少傾向及び██████の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、██████における██████の減少傾向及び██████の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

使用時安定性試験において、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、臭素化ブチルゴム製プランジヤーストッパー及び臭素化ブチルゴムを接液面とする二層ゴムディスクが付いたアルミ製オーバーシール付きガラスカートリッジをペン型注入器に装着し、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、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- ▶ 原薬の CQA：性状、pH、██████、██████、██████、確認試験（██████、██████）、██████、██████、██████、██████、██████、HCP、宿主細胞由来 DNA、生物活性、██████、エンドトキシン、██████、██████
- ▶ 製剤の CQA：性状、pH、不溶性微粒子、不溶性異物、██████、██████、██████、m-クレゾールの含量、██████、██████、██████、██████、██████、██████、確認試験（██████）、██████、██████、██████、██████、██████、██████、生物活性、エンドトキシン、容器の完全性、無菌性

- 工程の特性解析

品質への影響に基づき重要工程パラメータが特定され、各工程パラメータの許容管理幅等が検討された。

- 管理方法の策定

上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項を参照）。

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* で本薬の hGHR に対する結合親和性等が、*in vivo* で下垂体摘出ラットを用いた体重変化及び血清中 IGF-I 濃度に対する作用が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体等に対する結合能が検討された。安全性薬理試験として、反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験は実施されなかった。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 GHR に対する結合親和性 (CTD4.2.1.1.1 及び 2)

hGHR 又はラット GHR をセンサーチップに固定し、本薬 (0~625 nmol/L) 又は rhGH (0~62.5 nmol/L) をそれぞれ添加し、SPR 法により hGHR 及びラット GHR に対する結合親和性が検討された。その結果、hGHR に対する本薬及び rhGH の K_d 値 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 18.46 ± 11.55 及び 0.55 ± 0.24 nmol/L、ラット GHR に対する K_d 値はそれぞれ 6.57 ± 0.64 及び 0.54 ± 0.19 nmol/L であった。

hGHR 又はサル GHR をセンサーチップに固定し、本薬 (0~625 nmol/L) 又は rhGH (0~62.5 nmol/L) をそれぞれ添加し、SPR 法により hGHR 及びサル GHR に対する結合親和性が検討された。その結果、hGHR に対する本薬及び rhGH の K_d 値 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 7.39 ± 5.23 及び 0.91 ± 0.79 nmol/L、サル GHR に対する K_d 値はそれぞれ 13.15 ± 7.92 及び 2.09 ± 1.33 nmol/L であった。

3.1.1.2 BAFB2B2 細胞株における細胞増殖作用 (CTD4.2.1.1.2)

hGHR を定常発現させた BAF-3 細胞株である BAFB2B2 細胞に本薬 (0.02~1333.3 ng/mL) 又は rhGH (0.001~45 ng/mL) を添加し、19 時間培養した後に、MTS 試薬を細胞に添加し、吸光度を指標として生細胞数が測定された。その結果、本薬及び rhGH の細胞増殖作用の EC_{50} (平均値±標準偏差) は、それぞれ 12.2 ± 2.4 及び 0.37 ± 0.06 ng/mL であった。また、BAFB2B2 細胞株に、本薬 (12 ng/mL) 及び rhGHR (0.4~4166.7 ng/mL) を共処置したときの本薬の細胞増殖作用に対する rhGHR の阻害効果の IC_{50} (平均値±標準偏差) は 67.3 ± 13.2 ng/mL であり、rhGH (0.4 ng/mL) 及び rhGHR (0.01~833.3 ng/mL) を共処置したときの rhGH の細胞増殖作用に対する rhGHR の阻害効果の IC_{50} は、 3.74 ± 1.68 ng/mL であった。

3.1.1.3 GH シグナル伝達への影響 (CTD4.2.1.1.3)

hGHR を定常発現させた HEK293 細胞 (HEK293-hGHR 細胞) を用いて、本薬 (17~1700 ng/mL) 又は rhGH (10~200 ng/mL) を添加し、IGF-I 誘導に関与する JAK2 シグナル伝達経路の STAT5 のリン酸化の程度について、細胞溶解物中のチロシンリン酸化 STAT5 及び STAT5b をウェスタンブロッティングにより検出した結果、本薬及び rhGH のいずれにおいても濃度依存的な STAT5 のリン酸化反応が認められたが、rhGH と同程度のリン酸化反応を本薬で得るためには rhGH と比べて高濃度が必要であった。

ラット *Spi 2.1* 遺伝子由来の GH 応答配列 (GHRE) を組み込んだルシフェラーゼレポーターコンストラクト (pGHRE-LUC) を導入した HEK293-hGHR 細胞を用いて、本薬 (17~1700 ng/mL) 又は rhGH (10~200 ng/mL) を添加し、細胞溶解物中のレポーター活性がルシフェラーゼアッセイにより測定された結果、本薬及び rhGH のいずれにおいても概ね濃度依存的にルシフェラーゼ活性は増加したが、本薬のルシフェラーゼ活性は rhGH と比較して低い傾向であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 下垂体摘出ラットにおける体重変化 (CTD4.2.1.1.4)

下垂体摘出雄性 SD ラット (3~4 週齢、8 例/群) を用いて、本薬 (0.55、1.1 若しくは 5.5 mg/kg、hGH 含量として 0.4、0.8 若しくは 4 mg/kg) を単回皮下投与、陰性対照 (PBS) を単回皮下投与、又は rhGH (0.1 mg/kg) を 10 日間連日皮下投与した。各投与群の体重増加量は表 5 のとおりであり、本薬群の体重増加量は rhGH 群と比較して投与 2 日目では大きかったが、投与 7 日目以降では小さかった。

表5 下垂体摘出ラットにおける体重増加量

投与群	投与回数	投与2日目	投与4日目	投与7日目	投与10日目
陰性対照群	単回	0.3±2.9	0.9±3.8	-0.3±3.2	-2.3±3.0
本薬 0.55 mg/kg 群	単回	9.3±1.3	8.3±1.5	9.8±2.4	11.3±2.8
本薬 1.1 mg/kg 群	単回	8.9±1.4	8.6±1.6	8.3±2.4	9.8±2.3
本薬 5.5 mg/kg 群	単回	11.4±2.9	11.5±1.4	12.3±2.6	13.0±2.6
rhGH 0.1 mg/kg 群	連日 10日間	5.0±3.9	9.5±4.3	14.1±4.2	19.8±3.1

単位：g、平均値±標準偏差

下垂体摘出雄性 SD ラット (3~4 週齢、10 例/群) を用いて、本薬 (0.48、1.45 若しくは 4.34 mg/kg、hGH 含量として 0.35、1.05 若しくは 3.15 mg/kg) を 4 日に 1 回計 4 回又は週 1 回計 3 回皮下投与、陰性対照 (PBS) を単回皮下投与、rhGH (0.1 mg/kg) を 14 日間連日皮下投与した。各投与群の体重増加量は表 6 のとおりであり、本薬群の体重増加量は rhGH 群と比較して、本薬 0.48 mg/kg 群 (4 日に 1 回) では同程度、本薬 1.45 mg/kg 群 (4 日に 1 回) 及び 4.34 mg/kg 群 (4 日に 1 回及び週 1 回) では大きかった。体重増加の経時推移について、本薬群では投与間隔毎に一度増加した後に減少しながら増加し、rhGH 群ではほぼ直線的に増加した。

表6 下垂体摘出ラットにおける体重増加量

投与群	投与回数	投与3日目	投与5日目	投与7日目	投与10日目	投与12日目	投与14日目	投与17日目	投与21日目
陰性対照群	単回	-2.7±2.4	-1.4±1.3	-1.3±3.1	0.2±2.7	1.7±2.7	1.2±2.6	2.9±2.2	3.1±5.1
本薬 0.48 mg/kg 群	4 日に 1 回 (計 4 回)	1.4±1.2	9.2±2.5	7.8±2.2	12.1±2.9	10.4±3.2	15.8±3.9	14.5±4.5	6.1±2.9
本薬 1.45 mg/kg 群		5.3±4.6	13.6±4.9	12.9±5.9	22.1±5.8	18.6±6.6	27.1±8.2	24.6±6.8	10.1±3.9
本薬 4.34 mg/kg 群		9.1±2.1	17.6±4.2	20.4±4.6	27.9±8.4	20.5±10.3	36.0±11.1	31.8±4.7	11.1±4.4
本薬 0.48 mg/kg 群	週 1 回 (計 3 回)	2.4±1.4	4.3±2.0	4.9±2.0	8.0±2.9	8.6±2.9	10.1±2.8	13.5±3.5	8.7±2.1
本薬 1.45 mg/kg 群		4.1±1.6	5.0±1.6	5.7±2.1	12.3±2.0	11.2±2.5	12.6±1.7	18.3±2.1	11.9±2.3
本薬 4.34 mg/kg 群		7.0±4.4	8.5±4.4	9.5±5.2	19.4±5.2	13.9±6.2	18.9±4.9	25.5±10.6	12.6±3.9
rhGH 0.1 mg/kg 群	連日 14日間	3.1±4.2	7.2±3.9	8.3±3.5	12.8±4.7	14.9±4.8	16.0±5.2	14.7±5.8	6.9±3.7

単位：g、平均値±標準偏差

4 日に 1 回：0、4、8 及び 12 日目に投与、週 1 回：0、7 及び 14 日目に投与

3.1.2.2 下垂体摘出ラットにおける血清 IGF-I 濃度 (CTD4.2.1.1.5)

下垂体摘出雄性 SD ラット (3~4 週齢、12 又は 9 例/群) に、本薬 (0.6 若しくは 1.8 mg/kg、hGH 含量として 0.44 若しくは 1.31 mg/kg) 又は rhGH (0.35 若しくは 1.05 mg/kg) を単回皮下投与し、投与後 96 時間までの血清中 IGF-I 濃度を測定した結果、本薬投与時の血清中 IGF-I 濃度はいずれの時点においても概ね rhGH 投与時より高値であり、血清中 IGF-I 濃度の C_{max} は rhGH 投与時と比較して本剤投与時で 3~4 倍高かった。血清中 IGF-I 濃度の t_{max} は、本薬投与時で 36~48 時間、rhGH 投与時で 20~24 時間であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体等に対する結合能 (CTD4.2.1.2.1)

70 種類の受容体、イオンチャネル、モノアミントランスポーターのリガンド結合に対する本薬 (0.012 µmol/L) 及び rhGH (0.01 µmol/L) の結合阻害活性が検討された結果、50%以上の結合阻害率が認められた受容体等は本薬及び rhGH のいずれにおいても NMDA 受容体のフェンサイクリジン結合部位に対してのみ (本薬：70.0%、rhGH：84.0%) であった。

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 7 のとおりであり、いずれも反復投与毒性試験 (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照) において評価された。

表7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 呼吸系	SD ラット (雌雄各 10 又は 15 例/群)	一般状態	0、3.6、36、180 mg/kg	皮下	所見なし	4.2.3.2.1
心血管系	アカゲザル (雌雄各 3 又は 5 例/群)	心拍数、心電図	0、1.8、18、90 mg/kg	皮下	所見なし	4.2.3.2.3
	アカゲザル (雌雄各 6 例/群)		0、1.5、15、30 mg/kg	皮下	所見なし	4.2.3.2.4

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、以下のように説明している。本薬は、半減期を延長させるため、hGH に hCG-CTP を融合した糖タンパク質である。in vitro 試験において、本薬は rhGH よりも GHR に対する結合親和性が低く、薬理活性が低いことが示唆されたが（「3.1.1 in vitro 試験」の項を参照）、下垂体摘出ラットを用いた in vivo 試験において本薬を 4 日に 1 回又は週 1 回投与し体重増加作用を検討した結果、rhGH 0.1 mg/kg を 14 日間連日投与した群と比較して、本薬 0.48 mg/kg (hGH 含量として 0.35 mg/kg) を 4 日に 1 回 (計 4 回) 投与した群で同程度の体重増加作用を示した（「3.1.2.1 下垂体摘出ラットにおける体重変化」の項を参照）。また、下垂体摘出ラットにおいて、本薬投与後の血清中 IGF-I 濃度は rhGH 投与後と比べて C_{max} は高く、 t_{max} への到達により長時間を要したことから、本薬の作用は rhGH よりも持続することが示唆された（「3.1.2.2 下垂体摘出ラットにおける血清 IGF-I 濃度」の項を参照）。

以上より、本薬は既存の rhGH より低頻度の投与であっても、rhGH と同様に小児 GHD に対する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 試験では、本薬は rhGH よりも GHR に対する結合親和性が低い結果等が得られたものの、下垂体摘出ラットを用いた検討では、本薬の 4 日に 1 回投与と rhGH の連日投与で hGH 含量として同じ総用量で同程度の体重増加作用を示し、また、本薬の IGF-I 濃度の上昇作用は rhGH よりも持続することが示唆されたことから、本薬の小児 GHD に対する有効性は期待できる。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 rhGH とでは血漿中 IGF-I 濃度及び体重の経時推移が異なることを踏まえ、血漿中 IGF-I 濃度の推移の差異がヒトにおける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

本薬をラット及びサルに単回皮下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、本薬を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血清中本薬及び rhGH 濃度の測定には ELISA 法が用いられ、血清中本薬濃度の定量下限はラットで 1.4~1.5 ng/mL、サルで 1.4 ng/mL、血清中 rhGH 濃度の定量下限は 7.05 ng/mL であった。血清中の抗本薬抗体及び抗 hGH 抗体は ELISA 法で測定され、本薬及び hGH の中和抗体はセルベースアッセイ法で測定された。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 (CTD4.2.1.1.5、4.2.3.1.1~2)

ラット又はサルに本薬又は rhGH を単回皮下投与したときの本薬又は rhGH の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表8 本薬又はhGHを単回皮下投与したときの本薬又はhGHの薬物動態パラメータ

動物種	投与群	用量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)
ラット	本薬	0.6	雄	3例/時点	0.681	11.5	8	7.0	52.2
		1.8	雄	3例/時点	2.15	37.7	8	6.8	47.7
	rhGH	0.35	雄	3例/時点	0.440	1.28	0.5	1.5	274
		1.05	雄	3例/時点	1.08	3.54	0.5	1.5	296
	本薬	3.6	雄	3例/時点	1.97	31.5	8	6.40	114
			雌	3例/時点	1.55	19.3	4	4.52	187
		36	雄	3例/時点	14.1	367	8	5.34	98.0
			雌	3例/時点	21.6	377	8	4.95	95.4
		180	雄	3例/時点	61.4	1970	24	5.02	91.1
			雌	3例/時点	77.3	1940	8	4.29	92.9
サル	本薬	1.8	雄	3例	2.2±0.6	41.5±9.2	4 [4, 4]	9.67±1.64	44.6±11.0
			雌	3例	2.0±0.3	35.8±5.1	4 [4, 4]	10.32±1.53	50.5±7.5
		90	雄	3例	108.4±19.2	2289±119	8 [8, 8]	9.64±0.18	39.0±2.0
			雌	3例	109.0±70.1	2598±549	8 [8, 24]	10.06±1.64	35.0±6.4

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max}は中央値又は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{last}：濃度測定が可能な最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.3.2.1、4.2.3.2.4)

ラットに本薬を1週間に2回又はサルに本薬を5日に1回若しくはrhGHを1日1回反復皮下投与したときの本薬又はrhGHの薬物動態パラメータは、表9のとおりであった。

表9 本薬又はrhGHを反復皮下投与したときの本薬又はrhGHの薬物動態パラメータ

動物種	投与群	用量 (mg/kg)	性別	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ラット	本薬	3.6	雄	1日目	3例/時点	1.47	22.2	8	4.33
				26日目	3例/時点	2.35	52.5	8	7.75
			雌	1日目	3例/時点	1.30	14.1	4	3.12
				26日目	3例/時点	2.62	37.1	8	6.60
		36	雄	1日目	3例/時点	12.5	305	8	5.18
				26日目	3例/時点	23.6	682	24	5.36
			雌	1日目	3例/時点	12.9	250	8	3.69
				26日目	3例/時点	27.9	819	24	3.71
		180	雄	1日目	3例/時点	47.7	1580	24	5.50
				26日目	3例/時点	83.3	2930	24	6.20
			雌	1日目	3例/時点	45.7	1390	8	4.79
				26日目	3例/時点	108	3630	24	6.24

平均値、t_{max}は中央値

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{last}：濃度測定が可能な最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

表9 本薬又はrhGHを反復皮下投与したときの本薬又はrhGHの薬物動態パラメータ(続き)

動物種	投与群	用量 (mg/kg)	性別	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
サル	本薬	1.5	雄	1日目	6例	2.10±0.61	60.2±11.9	8 [4, 8]	16.4±1.96
				91日目	6例	5.24±5.51	312±420	8 [2, 24]	20.9±12.3
				181日目	6例	3.71±1.62	138±125	6 [4, 24]	17.5±6.73
			雌	1日目	6例	2.50±1.11	53.0±9.56	4 [4, 8]	14.8±2.75
				91日目	6例	3.28±1.22	69.4±33.0	6 [2, 8]	10.6±2.15
				181日目	6例	3.76±2.18	131±144	6 [4, 24]	16.9±7.04
		15	雄	1日目	6例	22.9±8.67	645±69.9	8 [8, 24]	16.3±2.38
				91日目	6例	29.9±13.1	1320±871	16 [8, 24]	17.7±5.05
				181日目	6例	35.9±10.6	1490±1180	8 [4, 24]	20.0±8.72
			雌	1日目	6例	21.7±6.25	663±157	8 [8, 8]	15.7±0.82
				91日目	6例	20.5±13.7	969±881	8 [8, 8]	16.3±8.86
				181日目	6例	21.8±11.3	1020±645	24 [8, 24]	16.6±6.31
	30	雄	1日目	6例	53.5±16.9	1430±195	8 [4, 8]	18.5±3.77	
			91日目	6例	65.2±44.0	4030±4780	16 [8, 24]	24.0±17.0	
			181日目	6例	60.8±66.6	3440±5040	16 [8, 24]	21.8±19.7	
		雌	1日目	6例	48.2±12.9	1430±176	8 [8, 8]	18.3±1.78	
			91日目	6例	59.8±19.2	2780±1130	8 [8, 24]	24.1±12.3	
			181日目	6例	48.6±10.8	2570±1180	24 [4, 24]	18.9±7.27	
	rhGH	3.6	雄	1日目	6例	1.63±0.47	17.4±3.09	4 [2, 4]	3.04±0.24
				91日目	6例	1.83±0.44	16.5±5.40	2 [2, 4]	4.74±2.23
				181日目	6例	1.07±0.28	11.6±5.16	1 [1, 4]	5.58±1.13
			雌	1日目	6例	1.80±0.52	17.3±1.76	3 [2, 4]	3.14±0.46
				91日目	6例	1.86±0.88	15.9±6.84	2 [1, 4]	4.27±1.33
				181日目	6例	1.00±0.30	12.0±4.05	6 [1, 8]	5.52±2.31

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC_{last}: 濃度測定が可能な最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期

抗体について、ラットでは抗本薬抗体が投与開始後27日までに本薬180mg/kg群(雄雌の順、以下同様)で9/11例及び11/11例に認められ、そのうち中和抗体は10/11例及び11/11例に認められた。サルでは投与開始後181日目までに抗本薬抗体が本薬1.5mg/kg群で2/6例及び2/6例、本薬15mg/kg群で3/6例及び2/6例、本薬30mg/kg群で3/6例及び5/6例、抗hGH抗体がrhGH3.6mg/kg群で1/6例及び2/6例に認められ、そのうち中和抗体は本薬1.5mg/kg群の最終投与時の雄1例に認められた。

4.2 分布 (CTD4.2.3.5.2.2)

妊娠ラット(各群3例/時点)に本薬3、10又は30mg/kgを妊娠6日目から妊娠18日目まで2日に1回反復皮下投与したときの最終投与後24時間における母動物の血清中本薬濃度はそれぞれ0.21、1.71及び8.04µg/mL、胎児の血清中本薬濃度はそれぞれ0.0025、0.0051及び0.0149µg/mLであった。

4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の持続性の機序について

ラット及びサルを用いた検討から、rhGHと比較して本薬投与時ではt_{1/2}が長く、t_{max}が遅延し、CL/Fが低かった。申請者は、本薬の持続性の機序について、以下のように説明している。

本薬の消失に関する具体的な経路を検討するための試験は未実施であるが、多くの遺伝子組換えタンパク質の血中からの消失には、腎ろ過、タンパク質分解、肝酵素による切断等の複数の機序が関与していると考えられることから、本薬の消失においても同様に複数の機序が関与していると考えられる。本薬は、hCG-CTP を hGH の N 末端に 1 つ及び C 末端に 2 つ融合した糖タンパク質であり、hCG-CTP の融合により消失半減期が延長する機序としては、ラットを用いた検討から、hCG-CTP の高度にシアル化された糖鎖による負電荷によって引き起こされる腎クリアランスの減少等が考えられた (Endocrinology 2010; 151: 4410-7)。ヒトにおける検討でも、外国人小児 GHD 患者に本薬 (0.25、0.48 若しくは 0.66 mg/kg) を週 1 回又はジェノトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの $t_{1/2}$ は、本薬で 18.3~36.1 時間、ジェノトロピンで 3.52 時間であり、血清中濃度推移はジェノトロピン群と比較して本薬群で持続していた (「6.2.3.1 海外第 II 相試験」の項を参照)。

機構は、以下のように考える。本薬の消失に関する試験成績は得られておらず、rhGH に hCG-CTP を融合したことによるクリアランスへの影響について明確ではないが、公表文献等に基づく本薬の持続性に関する機序に対する申請者の説明について一定の理解はできる。本薬と rhGH の血清中濃度推移等の差異がヒトにおける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。

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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。なお、溶媒として 147 mmol/L 塩化ナトリウムを含む 10 mmol/L クエン酸緩衝液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回皮下投与毒性試験が実施された (表 10)。本薬の皮下投与における概略の致死量は、ラットで 180 mg/kg 超、サルで 90 mg/kg 超と判断された。

表 10 単回投与毒性試験

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 (SD)	皮下	3.6、36、180	毒性変化なし	>180	参考 4.2.3.1.1
雌雄 アカゲザル	皮下	1.8、90	毒性変化なし	>90	参考 4.2.3.1.2

5.2 反復投与毒性試験

ラット (4 週間) 及びサル (最長 26 週間) を用いた反復皮下投与毒性試験が実施された (表 11)。ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の成績から本薬に対する免疫応答が発現する可能性が懸念されたこと等から、長期の反復投与毒性試験にはサルのみが用いられた。主な所見として、ラットで体重及び摂餌量の高値、赤血球パラメータの変化、並びに乳腺、肝臓、腎臓及び脾臓の病理組織学的変化が認められ、これらの所見は本薬の薬理作用から予測される変化又は適応性の変化であり、毒性学的意義は低いと判断された。サルでは投与部位に関する所見の他に特記すべき所見は認められなかった。なお、サルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験での無毒性量 (30 mg/kg) における曝露量 (C_{max} : 50.9 μ g/mL 及び AUC_{last} : 1430 μ g \cdot h/mL) は、臨床推奨用量 (0.66 mg/kg) を投与したときの推定曝露量¹⁾と比較して、

¹⁾ 小児 GHD 患者を対象とした国内 009 試験で本剤を週 1 回皮下投与したとき、22 例から得られ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定常状態における本剤 0.66 mg/kg 投与時の曝露量 (C_{max} : 0.756 μ g/mL、 $AUC_{0-168 h}$: 26.2 μ g \cdot h/mL)。

C_{max} で 67 倍、AUC で 55 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

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 (SD)	皮下	4 週 (2 回/週) + 休薬 2 週	0、3.6、 36、180	<p>≧3.6：血中 IGF-I 濃度の高値、副腎の重量高値、肝臓の門脈周囲空胞化、乳腺の雌性化（雄）</p> <p>≧36：体重・摂餌量の高値、赤血球数の低値、血小板数の高値、血中トリグリセリドの高値、肝臓・脾臓・胸腺の重量高値、乳腺の小葉過形成（雌）、投与部位の単核球細胞浸潤</p> <p>180：ヘモグロビン・ヘマトクリット値の低値、網状赤血球数の高値（雌）、腎臓の尿細管石灰化（雌）、脾臓の髓外造血の増加（雄）</p> <p>回復性：あり（乳腺の雌性化・小葉過形成は休薬期間後にも認められた）</p>	180	4.2.3.2.1 4.2.3.2.2
雌雄 アカゲザル (1～5 歳齢)	皮下	4 週 (1 回/6 日) + 休薬 2 週	0、1.8、 18、90	<p>≧1.8：投与部位の急性炎症・単核細胞性血管周囲炎</p> <p>≧18：投与部位の線維増殖</p> <p>90：投与部位の筋線維の変性・壊死</p> <p>回復性：あり</p>	90	4.2.3.2.3
雌雄 アカゲザル (2.5～4 歳齢)	皮下	26 週 (1 回/5 日) + 休薬 4 週	0、1.5、 15、30	<p>≧1.5：投与部位の混合細胞（白血球）浸潤</p> <p>回復性：あり</p>	30	4.2.3.2.4

5.3 遺伝毒性試験

本薬は hGH に hCG-CTP を融合した糖タンパク質であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいことから、本薬の遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

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

ラット及びサル（2.5～4 歳齢）を用いた反復皮下投与毒性試験、ラットを用いた胚・胎児発生、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、高用量の本薬投与による増殖性病変又は発達中の組織における細胞分裂促進の可能性を示唆する兆候は認められなかった。また、rhGH のラット及びマウスを用いたがん原性試験において、がん原性を示唆する所見は認められていない（Toxicol Sci 2007; 97: 548-61）。

in vitro の結合親和性に関するアッセイにおいて、本薬のラット、ヒト及びサル GHR に対する結合親和性は、いずれも rhGH と比べて約 1/12～1/6 倍であり（「3.1.1.1 GHR に対する結合親和性」の項を参照）、これは本薬が rhGH と比べて GHR を過剰刺激することはないことを支持する結果であると考えられる。

本薬の *in vitro* における薬理活性は rhGH と比較して低かったが、下垂体摘出ラットを用いた *in vivo* における検討では、rhGH と比較して低頻度及び hGH 含量として同じ総用量の投与（本薬 0.48 mg/kg を 4 日に 1 回）で、rhGH の連日投与と同程度の体重増加効果が認められた（「3.1.2.1 下垂体摘出ラットにおける体重変化」の項を参照）。また、hGH 含量として同量を投与したとき、本薬投与後の血清中 IGF-I 濃度の C_{max} は、rhGH 投与後と比べて 3～4 倍高かった（「3.1.2.2 下垂体摘出ラットにおける血清 IGF-I 濃度」の項を参照）。これらの結果は下垂体摘出ラットモデルで認められたものであり、本薬が目的とする臨床効果は、GH の分泌が不十分な患者において IGF-I 量を生理レベルに維持し、身長増加を促進することである。臨床試験においても、本薬 0.66 mg/kg を投与したときの IGF-I SD スコアは、概ね投与期間を通して基準範囲内で推移し、過剰な増加は認められず、過剰な IGF-I により増殖反応が起こる懸念は示唆されなかった。なお、GH 及び IGF-I とがんとの関連性について、小児がんの既往を有する患者で

は rhGH 製剤の投与によりその後の新生物のリスクが上昇する可能性はあるが、これまでの疫学研究等の報告からは、GH 補充療法と腫瘍発生との因果関係を示す明確なエビデンスは得られていない (J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1661-72)。

以上より、本薬での発がんリスクは既存の rhGH でのリスクを上回る可能性は低いと考える。

5.5 生殖発生毒性試験

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、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに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 12)。雌雄受胎能、胚・胎児及び出生児に影響は認められなかった。ラット胚・胎児に対する無毒性量 (30 mg/kg) における曝露量 (C_{max} : 8.96 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24} : 180 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、臨床推奨用量 (0.66 mg/kg) を投与したときの推定曝露量^りと比較して、 C_{max} で 12 倍、AUC で 7 倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験

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	雌雄ラット (SD)	皮下	雄：交配 28 日前～交配期間 (合計約 8 週間、1 回/2 日) 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日 (1 回/2 日)	0.3、10、30	雄 ≥10：体重・摂餌量の高値 精子パラメータに影響なし 雌 ≥3：体重・摂餌量の高値、発情周期の回数の低値 ≥10：発情周期・交尾間隔の延長、黄体数の高値、着床前胚損失率の高値 ^{a)} 30：着床数の高値 交尾率・受胎率・受精率に影響なし	親動物 (一般毒性) : 30 親動物 (受胎能、初期胚発生) : 30	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6～18 日 (1 回/2 日) 帝王切開：妊娠 20 日	0.3、10、30	母動物： ≥3：体重の高値 ≥10：摂餌量の高値 胚・胎児に影響なし	母動物 (一般毒性) : 30 胚・胎児発生 : 30	4.2.3.5.2.2
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 (SD)	皮下	母動物： 妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/2 日)	0.3、10、30	母動物： ≥3：体重増加量の高値、副腎の腫大 ≥10：体重・摂餌量の高値 F1 出生児 ≥10：体重の高値 F1 母動物： 30：交尾間隔の延長 ^{b)}	母動物 (一般毒性、生殖能) : 30 F1 出生児の発生、生殖能 : 30	4.2.3.5.3.1

a) 生存胎児数、吸収胚数及び着床後胚損失率への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。

b) 交尾率への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

局所刺激性試験は実施されておらず、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において本薬の局所刺激性が評価された (「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照)。ラットにおいて注射部位の単核細胞浸潤、サルにおいて注射部位の急性炎症、単核細胞性血管周囲炎、線維増殖及び混合細胞浸潤が認められた。サルを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験で認められた注射部位の所見は rhGH 投与群で認められた所見と同様であり、程度は軽微から軽度であり、いずれの動物種においても回復性が認められた。以上より、本薬の局所に対する忍容性は良好と判断された。

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.2.4 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、本薬の生殖発生毒性試験の成績を踏まえ、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。本薬のラットを用いた生殖発生毒性試験において、母動物の体重及び摂餌量の高値、発情周期の延長、交尾間隔の延長、出生児の体重高値が認められたが、胎児の異常も含めて rhGH とは異なる予期しない毒性は認められず、観察された所見は rhGH で報告されている所見と同様であった。また、ジェノトロピンにおけるラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児致死作用及び催奇形性は認められていない（ジェノトロピンの米国添付文書）。本薬のラット胚・胎児発生に対する無毒性量は、最高用量である 30 mg/kg と判断された。

本薬の薬理活性について、*in vitro* 試験において本薬の各動物種の GHR への結合親和性、細胞増殖作用、及び GH シグナル伝達への影響が検討され、本薬の薬理活性は rhGH と比較して低いことが示唆されたが（「3.1.1 *in vitro* 試験」の項を参照）、*in vivo* 試験において本薬は rhGH と比較して長い投与間隔で同程度の体重増加作用を示した（「3.1.2.1 下垂体摘出ラットにおける体重変化」の項を参照）。また、種々の受容体、イオンチャネル及びモノアミントランスポーターのリガンド結合に対する本薬及び rhGH の結合阻害活性が検討された結果、50%以上の結合阻害率が認められた受容体等は NMDA 受容体のみであり、本薬と rhGH との間に NMDA 受容体に対する阻害率の差は認められなかった（「3.2.1 受容体等に対する結合能」の項を参照）。したがって、hGH に hCG-CTP を付加したことによる影響はなく、本薬の薬理作用は rhGH と同じく GHR への結合を介して作用することが示唆された。

なお、本薬のラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定予備試験及び本試験において、母動物の生殖に及ぼす影響及び次世代の発生に及ぼす影響は認められず、rhGH とは異なる新たな毒性所見も認められなかった。rhGH のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた所見はラットとウサギで同様であったことから、本薬のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施しても新たな所見は得られないと考え、ウサギを用いた試験は実施しなかった。

既存の rhGH 製剤であるジェノトロピンにおいて、本邦では妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌とされているが、米国及び欧州では妊婦に対して明らかに必要な場合以外は、投与すべきではないとされている。ジェノトロピンの国内外の市販後情報について、2017年4月～2020年3月に報告された rhGH 製剤の妊婦への使用は、28/21,571例であった。28例中19例は投与に関連して発現している事象がない妊娠中の薬物曝露に関する報告であり、残りの9例は母体で発現した有害事象が報告されたが、胎児での有害事象の報告はなかった。重複症例を除く23例における妊娠転帰は、転帰不明18例、分娩（児に関する詳細情報不明）2例、流産1例、自然流産1例、胎児死亡（妊娠8週目）1例であった。また、上記の報告期間の前（2011年4月～2017年3月）の市販後情報においても、妊婦への使用に関する報告において本剤投与が要因と考えられる重篤な事象の報告はなく、文献情報等からも、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への rhGH 製剤の投与に関して懸念となる報告は認められていない。

以上より、本薬の生殖発生毒性試験では rhGH と同様、着床、胚・胎児致死作用、催奇形作用、体内発育、分娩及び哺育等への影響は認められていないが、ヒトの児への影響に関するデータは得られていないことを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが適切と考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

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、主な臨床試験で使用さ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 CP-4-007 試験を 007 試験と記載するように、試験番号のうち「CP-4-」を省略して記載する。

表 13 主な臨床試験で使用された製剤

原薬の製法	製剤の種類 (本薬の濃度)	開発の相 (試験名)	
		国内試験	海外試験
製法 B	バイアル製剤 (20 mg/mL, 40 mg/mL)	—	第 II 相試験 (004 試験)
製法 C	バイアル製剤 (20 mg/mL, 40 mg/mL)	—	第 I 相試験 (007 試験、011 試験)、 第 II 相試験 (004 試験)
製法 D	ペン型製剤 (24 mg/1.2 mL, 60 mg/1.2 mL)	第 III 相試験 (009 試験)	第 II 相試験 (004 試験)、第 III 相試験 (006 試験)
申請製法	ペン型製剤 ^{a)} (24 mg/1.2 mL, 60 mg/1.2 mL)	第 III 相試験 (009 試験)	第 I 相試験 (011 試験)、第 II 相試験 (004 試験)、 第 III 相試験 (006 試験)

—：該当なし、a) 申請製剤

ヒト生体試料中の本薬及び hGH の定量にはそれぞれ ECL 法及び CLIA 法が用いられ、定量下限は前者は 0.150~1.00 ng/mL、後者は 0.05 ng/mL であった。血清中の抗薬物抗体及び抗 hGH 抗体は ECL 法で測定され、中和抗体はセルベースアッセイ法で測定された。

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 (011 試験) の成績が提出された。以下に試験の成績を記述する。

6.1.1 生物学的同等性試験 (CTD5.3.1.2.1 : 011 試験<2019 年 1 月~4 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標症例数 46 例) を対象に、本薬のバイアル製剤 (40 mg/mL) とペン型製剤 (60 mg/1.2 mL、申請製剤) の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬のバイアル製剤又はペン型製剤 (申請製剤) 12 mg を単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 2 週間とされた。

総投与例数 49 例全例が安全性、薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団とされた²⁾。

薬物動態について、バイアル製剤投与時に対するペン型製剤投与時の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.903 [0.742, 1.098] 及び 0.948 [0.871, 1.032] 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。薬力学的作用について、バイアル製剤投与時に対するペン型製剤投与時のベースライン補正 IGF-I C_{max} 及びベースライン補正 IGF-I AUC_{last} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.987 [0.951, 1.025] 及び 1.055 [0.984, 1.132] であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、バイアル製剤投与時で 13.0% (6/46 例) 及び 2.2% (1/46 例)、ペン型製剤投与時で 20.8% (10/48 例) 及び 2.1% (1/48 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

²⁾ 同意撤回 1 例、追跡不能 1 例、治験担当医師の判断 1 例がバイアル製剤投与時の薬物動態解析から、また追跡不能 1 例がペン型製剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用の解析から除外された。

抗体について、抗本薬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、いずれの投与時も臨床的に問題とな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、国内 1 試験 (009 試験) 及び海外 3 試験 (004 試験、006 試験、007 試験) の成績が提出された。参考資料として、海外 3 試験 (001 試験、003 試験、005 試験) の成績及び母集団薬物動態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 (CTD4.2.2.6.1)

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (100~1000 ng/mL) 又は rhGH (72.6~726 ng/mL) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5) に対する誘導作用が検討された。本薬では CYP2B6 に対する誘導作用は認められなかったが、CYP1A2 及び CYP3A4/5 の誘導作用がそれぞれ 1/3 例及び 2/3 例において認められ、mRNA 発現量の対照³⁾に対する誘導倍率は、それぞれ 2.1~5.3 倍及び 1.8~10.7 倍であった。rhGH では CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用は認められなかったが、CYP3A4/5 の誘導作用が 2/3 例において認められ、mRNA 発現量の対照³⁾に対する誘導倍率は、2.0~10.7 倍であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.2 : 007 試験<2015 年 1 月~2015 年 3 月>)

日本人及び外国人健康成人男性 (目標被験者数 42 例 : 日本人 21 例、外国人 21 例) を対象に、本薬を単回皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬のバイアル製剤 (2.5、7.5 若しくは 15 mg) を単回皮下投与とされた。

無作為に割り付けられた 42 例 (日本人 21 例 : プラセボ群各 1 例、本薬群各 6 例、外国人 21 例 : プラセボ群各 1 例、本薬群各 6 例) 全例が安全性、薬物動態及び薬力学的作用の解析対象集団⁴⁾とされた。

薬物動態について、本薬を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14 本薬を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
2.5	日本人	5	21.01±14.19	666.65±292.50	6.0 [4.0, 24.0]	22.12±8.16 ^{a)}	5.44±2.23 ^{a)}	190.90±135.09 ^{a)}
	外国人	5	19.55±11.97	664.28±372.73	10.0 [4.0, 24.0]	20.71±1.18 ^{a)}	5.48±2.71 ^{a)}	166.70±89.80 ^{a)}
7.5	日本人	6	53.89±21.93	2249.65±661.59	12.0 [6.0, 18.0]	22.38±2.01 ^{b)}	3.62±1.15 ^{b)}	117.71±40.31 ^{b)}
	外国人	6	48.43±33.63	1659.30±666.25	15.0 [6.0, 24.0]	24.85±4.80	5.31±2.83	204.60±160.40
15	日本人	6	160.12±133.84	7502.27±5170.53	15.0 [10.0, 48.0]	21.88±7.17	3.24±2.73	121.67±131.59
	外国人	6	191.63±57.45	6898.68±1979.17	10.0 [6.0, 12.0]	18.22±1.32 ^{b)}	2.52±0.97 ^{b)}	66.94±28.17 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{last} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス、V_d/F : 見かけの分布容積

a) 3 例、b) 5 例

³⁾ 本薬又は rhGH の溶媒

⁴⁾ 本薬 2.5 mg 群の 2 例 (日本人 1 例、外国人 1 例) は本薬投与前に C_{max} の 5% 超に相当する血清中本薬濃度が検出されたため、薬物動態及び薬力学的作用の解析から除外された。

薬力学的作用について、プラセボ又は本薬を単回皮下投与したときのベースラインで補正した IGF-I 濃度推移は図 1、各パラメータは表 15 のとおりであった。

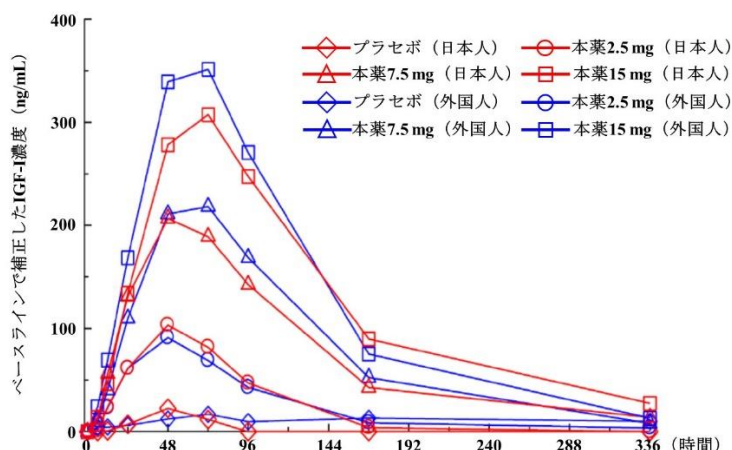


図 1 プラセボ又は本薬を単回皮下投与したときのベースラインで補正した IGF-I 濃度推移 (平均値)

表 15 プラセボ又は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)	対象	例数	IGF-I C _{max} (ng/mL)	IGF-I AUC _{last} (ng·h/mL)	IGF-I t _{max} (h)
プラセボ	日本人	3	22.33±12.90	944.63±801.36	48.0 [48.0, 48.0]
	外国人	3	22.00±2.65	3726.18±1767.11	72.1 [48.0, 168.0]
2.5	日本人	5	103.20±31.49	10652.22±4606.03	48.0 [48.0, 48.0]
	外国人	5	91.00±15.80	8608.84±2593.41	48.0 [48.0, 48.0]
7.5	日本人	6	209.83±39.49	25580.34±7803.19	48.0 [48.0, 72.0]
	外国人	6	226.50±55.80	27744.80±7255.73	72.0 [48.0, 72.0]
15	日本人	6	314.83±74.31	41437.19±7169.87	72.0 [48.0, 96.1]
	外国人	6	360.50±28.42	43693.78±6883.33	72.0 [48.0, 72.0]

平均値±標準偏差、IGF-I t_{max} は中央値 [範囲]

IGF-I C_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度、

IGF-I AUC_{last}: 濃度測定が可能な最終測定時点までの血清中 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

安全性について、有害事象の発現状況は、日本人では、プラセボ群 1/3 例、本薬 2.5 mg 群 0/6 例、本薬 7.5 mg 群 1/6 例、本薬 15 mg 群 1/6 例、外国人では、プラセボ群 1/3 例、本薬 2.5 mg 群 1/6 例、本薬 7.5 mg 群 0/6 例、本薬 15 mg 群 4/6 例であり、副作用は認められなかった。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。

抗体について、投与 30 日までに本薬 15 mg 群の日本人において抗本薬抗体が 1 例認められたが、中和抗体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、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

6.2.3 小児 GHD 患者における検討

6.2.3.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 及び 2: 海外 004 試験<2012 年 6 月~継続中 (2019 年 8 月データカットオフ)>)

外国人小児 GHD 患者 (目標被験者数 56 例、各群 14 例) を対象に、本薬を反復皮下投与したときの安全性及び有効性を検討するため、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 (試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1.1 海外第 II 相試験」の項を参照)。

薬物動態について、本薬を週1回又はジェノトロピンを1日1回反復皮下投与したときの、各用量の投与2週目における血清中本薬濃度又は血清中hGH濃度の推移は図2、薬物動態パラメータは表16のとおりであった。

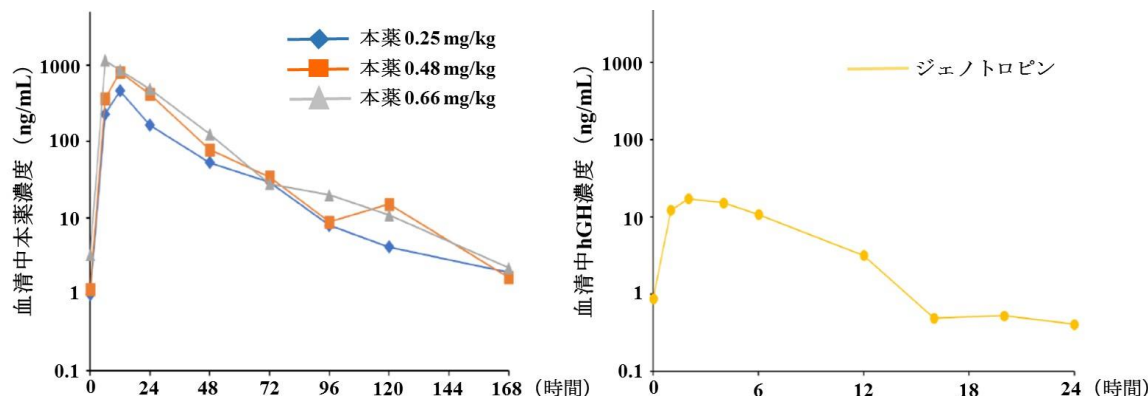


図2 投与2週目の血清中濃度の推移（本薬群（左図）、ジェノトロピン群（右図））（平均値）

表16 本薬を週1回又はジェノトロピンを1日1回反復皮下投与したときの投与2週目における薬物動態パラメータ

投与群	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
本薬	0.25	4~9 例/時点	460.0	10829.7	12	36.10
	0.48	4~11 例/時点	810.2	20447.6	12	18.27
	0.66	3~11 例/時点	1150.9	28013.1	6	22.43
ジェノトロピン	0.034	3~4 例/時点	17.3	133.6	2	3.52

平均値、t_{max} は中央値

C_{max} : 最高血清中濃度、AUC_{last} : 濃度測定が可能な最終測定時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

薬力学的作用について、本薬を週1回反復皮下投与したときの、各用量の投与1回目におけるIGF-I SDスコアの推移は、図3のとおりであった（薬力学パラメータについては「6.2.4.3 海外004試験に基づく母集団薬物動態/薬力学解析」の項を参照）。

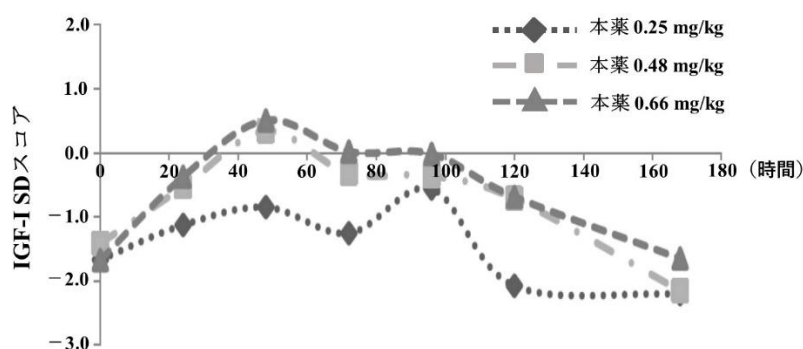


図3 本薬各用量の投与1回目のIGF-I SDスコアの推移（平均値）

6.2.3.2 国内第III相試験（CTD5.3.5.1.2及び3：国内009試験<2017年12月～継続中（2020年3月データカットオフ）>）

日本人小児GHD患者（目標被験者数40例、各群20例）を対象に、本剤を反復皮下投与したときの有効性及び安全性を検討するため、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（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2.1 国内第III相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を週 1 回反復皮下投与したときの各評価時点における血清中本薬濃度推移は、表 17 のとおりであった。

表 17 本剤を週 1 回反復皮下投与したときの各評価時点における血清中本薬濃度

評価時点 (本剤用量)	投与 2 週時 (0.25 mg/kg)	投与 4 週時 (0.48 mg/kg)	投与 6 週時 (0.66 mg/kg)	投与 26 週時 (0.66 mg/kg)	投与 52 週時 (0.66 mg/kg)
投与後 0 時間	—	1.83±1.23 (6 例)	2.78±3.21 (5 例)	13.02±13.31 (22 例)	13.42±10.94 (22 例)
投与後 72 時間 ^{a)}	16.83±8.99 (6 例)	31.57±37.10 (5 例)	71.86±39.18 (5 例)	122.56±188.14 (22 例)	108.98±133.59 (22 例)

単位：ng/mL、平均値±標準偏差（例数）、—：定量下限未満

a) ただし、投与 26 週時及び 52 週時は投与後 3～4 日の値

6.2.4 母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態/薬力学解析

6.2.4.1 海外 004 試験等に基づく母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.3)

外国人小児 GHD 患者を対象とした第 II 相試験（海外 004 試験）及び外国人 AGHD 患者を対象とした第 II 相試験（海外 003 試験⁵⁾）の 96 例（性別：男性 74 例、女性 22 例、抗本薬抗体⁶⁾：陽性 28 例、陰性 68 例）から得られた 1668 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（使用ソフトウェア：NONMEM v7.4.3）。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値 [範囲]）について、年齢 25.5 [3, 60] 歳、体重 61.8 [10, 120.5] kg、クレアチニンクリアランス 84.6 [27.6, 291.1] mL/min であった。

基本モデルとして、ラグタイムを考慮した 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルが構築され、CL/F 及び V_z/F に対する共変量として予め体重が組み込まれた。各パラメータ (CL/F、 V_z/F 、吸収速度定数及び相対的バイオアベイラビリティ) に対する共変量として、年齢、性別、人種、患者集団 (AGHD 患者・小児 GHD 患者)、抗本薬抗体の有無、ベースラインのクレアチニンクリアランスが検討され、相対的バイオアベイラビリティに対する共変量として、患者集団 (AGHD 患者・小児 GHD 患者) が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから、本剤 0.66 mg/kg 投与したときの平均血清中本薬濃度は、体重が 15 kg の被験者に対し、10 kg 及び 55 kg の被験者ではそれぞれ 1.12 倍及び 0.70 倍となることが推定された。

6.2.4.2 海外 006 試験に基づく母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5.6)

外国人小児 GHD 患者を対象とした第 III 相試験（海外 006 試験）の 109 例（性別：男性 82 例、女性 27 例、抗本薬抗体⁶⁾：陽性 85 例、陰性 24 例）から得られた 826 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（使用ソフトウェア：NONMEM v7.4.3）。

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値 [範囲]）について、年齢 7.9 [3, 12] 歳、体重 19.3 [8, 46.1] kg であった。

基本モデルとして、ラグタイムを考慮した 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルが構築され、CL/F 及び V_z/F に対する共変量として予め体重が組み込まれた。各パラメータ (CL/F 及び V_z/F) に対する共変量として、年齢、人種、性別、抗本薬抗体の有無及びベースラインのクレアチニンクリアランスが検討され、CL/F に対して抗本薬抗体の有無が最終モデルに組み込まれた。本剤

⁵⁾ rhGH 製剤で治療中の AGHD 患者 (46 例) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討するための非盲検並行群間比較試験。rhGH の用量調節後 (第 I 期)、1 週間あたりの rhGH の投与量に基づき、hGH 含量として 18.5～123.4% に相当する範囲の本薬を週 1 回又は隔週 1 回、4 週間皮下投与され (第 II 期)、維持療法 (第 III 期) としてその後は rhGH を 1 日 1 回、8～50 週間皮下投与された。

⁶⁾ 1 時点以上で抗本薬抗体陽性が確認された被験者

0.66 mg/kg 投与時の平均血清中本薬濃度は、抗本薬抗体陽性被験者では陰性被験者の約 1.45 倍となることが推定された。

6.2.4.3 海外 004 試験に基づく母集団薬物動態/薬力学解析 (CTD5.3.3.5.2)

外国人小児 GHD 患者を対象とした第 II 相試験 (海外 004 試験) の 41 例から得られた 556 点の IGF-I 値を用いて母集団薬物動態/薬力学解析が実施された。母集団薬物動態/薬力学解析対象とされた被験者の各背景項目 (中央値 [範囲]) について、年齢 6.4 [3, 11] 歳及び体重 15.0 [10.0, 26.3] kg であった。

薬物動態/薬力学モデルはシグモイド E_{max} モデルにより記述され、IGF-I の消失速度定数 (K_{out})、本薬による最大 IGF-I 生成量 (E_{max})、 E_{max} の 50% の効果を示す本薬血清中濃度 (EC_{50})、ベースラインにおける IGF-I 値 ($IGF-I_0$) がモデルパラメータとされ、共変量として IGF-I₀ に対して年齢が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから推定した、外国人小児 GHD 患者に本剤 0.25、0.48 又は 0.66 mg/kg を週 1 回、52 週間反復皮下投与したときの薬力学パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 外国人小児 GHD 患者に本剤を週 1 回反復皮下投与したときの薬力学パラメータの推定値

用量 (mg/kg)	IGF-I C_{max} (ng/mL)	IGF-I AUC_{ss} (ng·h/mL)	IGF-I t_{max} (day)
0.25	147±71	705±342	2.04 [1.54, 2.29]
0.48	183±60	895±285	2.29 [2.04, 2.96]
0.66	214±106	1080±530	2.58 [2.38, 2.92]

平均値±標準偏差、IGF-I t_{max} は中央値 [範囲]

IGF-I C_{max} : 最高血清中 IGF-I 濃度、

IGF-I AUC_{ss} : 定常状態における血清中 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

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は、以下のように説明している。日本人及び外国人健康成人に本薬を単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いは認められなかった (表 14 及び表 15)。

国内 009 試験では、日本人患者における本剤の用量別での薬物動態及び薬力学的作用を検討できるよう、本剤 0.25 mg/kg から投与を開始し、2 週間間隔で 0.48 mg/kg 及び 0.66 mg/kg へと漸増する投与計画を設定した。国内 009 試験及び海外 004 試験の本薬 0.25 mg/kg 及び 0.48 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度は投与 2 週目に測定しており、定常状態を反映していないと考えたため、国内外の薬物動態の比較では、本薬 0.66 mg/kg 投与時の定常状態における薬物動態パラメータを用いて検討した。また、海外 006 試験では本剤 0.66 mg/kg から投与を開始したことから、国内外の薬力学的作用の比較では、本薬 0.66 mg/kg 投与時の定常状態における IGF-I SD スコアを用いて検討した。なお、国内 009 試験及び海外 004 試験において本薬 0.25 mg/kg 及び 0.48 mg/kg を投与したときの血清中本薬濃度推移は同様であり、投与後 120 時間までの IGF-I SD スコアの推移は、国内 009 試験及び海外 004 試験のいずれも投与後 48 時間まで増加し、その後安定化した後に本薬投与後 120 時間まで減少した。

薬物動態について、国内 009 試験、海外 006 試験及び海外 004 試験における血清中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析⁷⁾から算出された、本薬 0.66 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態にお

⁷⁾ 海外 004 試験及び海外 006 試験の母集団薬物動態解析モデルについては、「6.2.4.1 海外 004 試験等に基づく母集団薬物動態解析」及び「6.2.4.2 海外 006 試験に基づく母集団薬物動態解析」の項を参照。国内 009 試験における本薬の母集団薬物動態解析については、国内 009 試験、海外 006 試験及び海外 004 試験における血清中本薬濃度を用いてラグタイムを考慮した 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルが構築され、 V_z/F 及び CL/F に対する共変量として体重、見かけのクリアランスに対する共変量として抗本薬抗体の有無 (陰性、日本人の陽性例、外国人の陽性例) が組み込まれ、最終モデルとされた。当該モデルに基づき国内 009 試験の薬物動態パラメータが推定された。

ける薬物動態パラメータの推定値は表 19 のとおりであり、日本人患者と外国人患者の薬物動態に大きな違いは認められなかった。なお、母集団薬物動態解析において、体重が本薬の薬物動態パラメータに対する共変量に組み込まれたが、各試験における体重の中央値は概ね同程度であった（国内 009 試験：14.5 kg、海外 006 試験：19.3 kg、海外 004 試験：16.5 kg）。

表 19 本薬 0.66 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推定値

試験	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{ss} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
国内 009 試験	22 例	756±295	26200±9680	8 [6, 12]	27.9±2.00
海外 006 試験	109 例	593±351	25200±16000	8 [6, 24]	33.1±5.59
海外 004 試験	42 例	690±261	21800±6460	8 [6, 18]	28.3±1.52

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血清中濃度、AUC_{ss}：定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積、

t_{max}：最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

薬力学的作用について、国内 009 試験、海外 006 試験及び海外 004 試験における本薬 0.66 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの IGF-I SD スコアの推移は表 20 のとおりであり、ベースライン及び各測定時点の IGF-I SD スコアは外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向であった。しかしながら、被験者間の変動を考慮すると臨床的に大きな差ではないと考えられ、いずれの試験においても平均 IGF-I SD スコアは投与 6 カ月以降で概ねゼロ以上で安定し、その後も概ね基準範囲内で推移していたことを踏まえると、日本人患者と外国人患者の IGF-I SD スコアの推移に臨床的に問題となる違いは認められないと考える。

表 20 本剤 0.66 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの IGF-I SD スコアの推移

試験	ベースライン	投与 6 カ月時	投与 9 カ月時	投与 12 カ月時
国内 009 試験	-1.39±0.90 (22 例)	1.18±0.83 (22 例)	1.42±0.95 (22 例)	1.50±0.92 (22 例)
海外 006 試験	-1.95±0.89 (109 例)	0.32±1.31 (107 例)	0.58±1.31 (108 例)	0.65±1.32 (107 例)
海外 004 試験	-2.02±0.814 (14 例)	-0.01±1.08 (14 例) ^{a)}	0.26±1.11 (14 例)	0.36±0.71 (14 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与 26 週時

機構は、以下のように考える。日本人及び外国人の薬物動態に大きな違いは認められていないことを確認した。薬力学的作用について、本剤 0.66 mg/kg 投与時の IGF-I SD スコアが外国人小児 GHD 患者と比較して日本人小児 GHD 患者で高い傾向がみられ、その原因としてベースラインの IGF-I SD スコアの違いが影響した可能性も考えられるが、IGF-I SD スコアの高値の傾向が安全性等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 抗体産生による薬物動態及び薬力学的作用への影響について

申請者は、以下のように説明している。国内 009 試験及び海外 006 試験（主要期間）において、抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者の割合は、国内 009 試験の本剤群で 81.8%（18/22 例）、海外 006 試験の本剤群で 77.1%（84/109 例）であった。抗本薬抗体産生の有無別の曝露量について、母集団薬物動態解析に基づき推定した、国内 009 試験及び海外 006 試験における本剤 0.66 mg/kg 投与時の定常状態における薬物動態パラメータは表 21 のとおりであり、抗本薬抗体産生の有無別の IGF-I SD スコアの推移は表 22 のとおりであった。抗本薬抗体陰性集団と比較して陽性集団では、各集団の個体間変動が大きいことに留意する必要があるが、本薬の曝露量は陽性集団では高値を示す傾向が認められたものの、IGF-I SD スコアの推移に各集団間で大きな違いは認められなかった。

表 21 本剤 0.66 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの定常状態における抗体産生の有無^{a)}別の本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験	C _{max} (ng/mL)		AUC _{ss} (ng·h/mL)	
	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性
国内 009 試験	542±159 (4 例)	803±299 (18 例)	17900±4080 (4 例)	28100±9640 (18 例)
海外 006 試験	466±304 (24 例)	629±356 (85 例)	16400±7440 (24 例)	27700±16900 (85 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

C_{max} : 最高血清中本薬濃度、AUC_{ss} : 定常状態における血清中本薬濃度-時間曲線下面積

a) 主要期間に抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者を「陽性」とし、その他の被験者を「陰性」とした。

表 22 抗体産生の有無^{a)}別の IGF-I SD スコアの推移

試験		ベースライン	投与 3 カ月時	投与 6 カ月時	投与 12 カ月時
国内 009 試験	抗本薬抗体陰性	-1.74±0.62 (4 例)	0.79±0.83 (4 例)	0.80±0.42 (4 例)	1.44±0.81 (4 例)
	抗本薬抗体陽性	-1.31±0.95 (18 例)	1.09±0.77 (18 例)	1.26±0.89 (18 例)	1.52±0.96 (18 例)
海外 006 試験	抗本薬抗体陰性	-1.90±0.92 (25 例)	0.19±1.63 (25 例)	0.04±1.41 (23 例)	0.15±1.36 (24 例)
	抗本薬抗体陽性	-1.96±0.89 (84 例)	0.10±1.39 (84 例)	0.40±1.28 (84 例)	0.80±1.28 (83 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 主要期間に抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者を「陽性」とし、その他の被験者を「陰性」とした。

国内 009 試験及び海外 006 試験 (主要期間) に抗本薬抗体が陽性だった被験者のうち、中和抗体が陽性と判定された被験者は、国内 009 試験の本剤群で 2 例、海外 006 試験の本剤群で 2 例であった。海外 006 試験の本剤群 1 例を除き、残り 3 例では 1 度のみ中和抗体が陽性と判定され、国内 009 試験の本剤群 2 例では投与 12 カ月時の中和抗体は陰性であった。なお、延長期間において中和抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。中和抗体が陽性と判定された 4 例の血清中本薬濃度は、中和抗体陰性集団と大きな違いは認められなかった。また、中和抗体が陽性と判定された 4 例における IGF-I SD スコアの推移は表 23 のとおりであり、被験者 3 は IGF-I SD スコアが低値を示しているが、中和抗体が陽性と判定される以前から一貫して低値を示しており、中和抗体の発現との関連性は低いと考えられ、その他の被験者では IGF-I SD スコアは概ねゼロを超えて推移していた。

表 23 中和抗体が陽性と判定された 4 例における IGF-I SD スコアの推移

試験	中和抗体の陽性時点	投与 3 カ月時	投与 6 カ月時	投与 12 カ月時	投与 15 カ月時
国内 009 試験	被験者 1 投与 6 カ月時	0.08	1.71	1.40	2.70
	被験者 2 ベースライン	1.10	2.38	1.94	2.54
海外 006 試験	被験者 3 投与 12 カ月時	-3.32	-3.54	-1.84	—
	被験者 4 投与 6、12 カ月時	-1.39	0.27	1.19	—

以上より、抗本薬抗体の有無により、本薬の薬物動態には差がある傾向が認められたが、IGF-I SD スコアの変化は抗本薬抗体及び中和抗体の発現による大きな影響は認められなかったことから、抗本薬抗体及び中和抗体の発現が本薬の薬物動態及び薬力学的作用に対して臨床的に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。国内 009 試験及び海外 006 試験における抗本薬抗体産生の有無別の検討から、抗本薬抗体が陽性の被験者では本薬の曝露量が高くなる傾向が認められたが、IGF-I SD スコアの推移に大きな違いは認められていないことを確認した。中和抗体については、陽性と判定された被験者が 4 例と少ないが、抗本薬抗体が陰性の部分集団等と比較して本薬の薬物動態及び IGF-I SD スコアの推移に明らかな違いは認められなかった。したがって、抗体産生が本薬の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響の観点からは大きな問題となる懸念は認められていないと考えるが、抗体産生が本剤の安全性等に及ぼす影響については、「7.R.2.2 免疫原性」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 24 に示す 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、AGHD 患者を対象とした海外第 II 相試験（003 試験）及び海外第 III 相試験（005 試験）の成績が提出された。

表 24 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

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	海外	004 試験	II	小児 GHD 患者	53	本薬 (0.25 mg/kg、0.48 mg/kg 又は 0.66 mg/kg) を週 1 回又はジェノトロピン (0.034 mg/kg) を 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性
	国内	009 試験	III	小児 GHD 患者	44	本剤 0.66 mg/kg を週 1 回又はジェノトロピン 0.025 mg/kg を 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性
	海外	006 試験	III	小児 GHD 患者	224	本剤 0.66 mg/kg を週 1 回又はジェノトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2.1 及び 2 : 海外 004 試験 <2012 年 6 月～継続中 (2019 年 8 月データカットオフ) >)

外国人小児 GHD 患者 (目標被験者数 56 例、各群 14 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、①～⑤の基準を満たす rhGH 製剤で未治療の前思春期⁸⁾の 3 歳以上 11 歳以下 (男児) 又は 3 歳以上 10 歳以下 (女児) の GHD 患者とされた (①2 種類の GH 誘発試験により GHD と診断⁹⁾、②骨年齢が暦年齢以下でかつ、10 歳以下 (男児) 又は 9 歳以下 (女児)、③スクリーニング時の身長 SD スコアが -2.0 以下、④成長速度が -0.7 SD スコア未満、⑤ベースライン時の平均 IGF-I SD スコアが -1.0 以下)。

本試験は、スクリーニング期間 (最長 6 週間)、主要期間 (第 I 期及び第 II 期 : 計 12 カ月間)、延長期間 (第 III 期 : 12 カ月間、第 IV 期及び第 V 期¹⁰⁾) 及び後観察期間 (1 カ月間) から構成された。

用法・用量は、主要期間では、本薬のバイアル製剤 (0.25、0.48 若しくは 0.66 mg/kg) を週 1 回、又はジェノトロピン 0.034mg/kg を 1 日 1 回、上腕部、臀部、大腿部又は腹部のいずれかに 12 カ月間皮下投与とされた。本薬の開始用量は、0.25 mg/kg とされ、本薬 0.48 mg/kg 及び 0.66 mg/kg 群では 2 週間後に 0.48 mg/kg、本薬 0.66 mg/kg 群ではさらに 2 週間後に 0.66 mg/kg へ増量することとされた。延長期間の第 III 期では、本薬群の被験者は主要期間と同一用量を、ジェノトロピン群の被験者は無作為に割り付けられた本薬のいずれかの用量 (0.25 mg/kg、0.48 mg/kg 若しくは 0.66 mg/kg) を週 1 回、12 カ月間皮下投与とされた。延長期間の第 IV 期及び第 V 期では、本薬 0.66 mg/kg を週 1 回、皮下投与とされた。

無作為割付けされた 56 例のうち、治験薬が投与された 53 例 (本薬 0.25 mg/kg 群 13 例、本薬 0.48 mg/kg 群 15 例、本薬 0.66 mg/kg 群 14 例、ジェノトロピン群 11 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。主要期間を完了した 53 例のうち、48 例が延長期間の第 III 期に移行し、第 III 期を完了した 46 例のうち 44 例が第 IV 期に移行、40 例が第 V 期に移行した。治験中止例は、主要期間では認められず、延長期間の第 III 期では 2 例であり、その内訳は、本薬 0.25 mg/kg

⁸⁾ Tanner 分類に基づき評価された。

⁹⁾ 血清又は血漿 GH 頂値が 10 ng/mL 以下の基準を満たすものとされた。

¹⁰⁾ 第 III 期を終了後、適格と判断された被験者は本剤 (ペン型製剤) を用いた投与が可能になるまで本薬のバイアル製剤の投与を継続し (第 IV 期)、本剤 (ペン型製剤) に切替後は第 V 期とされた。

群 1 例（その他）、本薬 0.66 mg/kg 群 1 例（被験者による中止）であった。延長期間の第 IV 期及び第 V 期では 12 例であり、その内訳は、被験者による中止 9 例、有害事象 2 例、追跡不能 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 カ月時の年間成長速度は、表 25 のとおりであった。

表 25 投与 12 カ月時の年間成長速度 (cm/年) (海外 004 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目	本薬 0.25 mg/kg 群	本薬 0.48 mg/kg 群	本薬 0.66 mg/kg 群	ジェノトロピン群
年間成長速度 (cm/年)	10.4±2.6 (13 例)	11.0±2.3 (15 例)	11.4±3.9 (14 例)	12.5±2.1 (11 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

主要期間における主な副次評価項目の結果は、表 26 のとおりであった。

表 26 主な副次評価項目の結果 (海外 004 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目		本薬 0.25 mg/kg 群 (13 例)	本薬 0.48 mg/kg 群 (15 例)	本薬 0.66 mg/kg 群 (14 例)	ジェノトロピン群 (11 例)
年間成長速度 (cm/年)	投与 6 カ月時	11.8±3.6 (13 例)	12.5±2.4 (15 例)	13.0±5.3 (14 例)	15.0±2.9 (11 例)
	投与 12 カ月時	10.4±2.6 (13 例)	11.0±2.3 (15 例)	11.4±3.9 (14 例)	12.5±2.1 (11 例)
身長 SD スコア	ベースライン	-3.6±1.0 (13 例)	-3.7±0.9 (15 例)	-4.2±1.4 (14 例)	-4.2±1.6 (11 例)
	投与 6 カ月時	-3.0±0.8 (13 例)	-3.0±0.8 (15 例)	-3.4±1.4 (14 例)	-3.2±1.4 (11 例)
	投与 6 カ月時の変化量	0.65±0.36 (13 例)	0.75±0.25 (15 例)	0.84±0.44 (14 例)	1.00±0.35 (11 例)
	投与 12 カ月時	-2.5±0.7 (13 例)	-2.5±0.9 (15 例)	-2.9±1.2 (14 例)	-2.7±1.3 (11 例)
骨成熟 (BA/CA)	投与 12 カ月時の変化量	1.09±0.53 (13 例)	1.19±0.49 (15 例)	1.35±0.69 (14 例)	1.51±0.47 (11 例)
	ベースライン	0.52±0.13 (13 例)	0.57±0.12 (15 例)	0.63±0.19 (14 例)	0.54±0.14 (11 例)
	投与 12 カ月時	0.62±0.15 (13 例)	0.72±0.21 (14 例)	0.73±0.18 (14 例)	0.69±0.27 (11 例)
IGF-I SD スコア	投与 12 カ月時の変化量	0.10±0.11 (13 例)	0.13±0.18 (14 例)	0.10±0.15 (14 例)	0.15±0.20 (11 例)
	ベースライン	-2.13±0.85 (13 例)	-2.13±0.77 (15 例)	-2.02±0.81 (14 例)	-2.15±0.94 (11 例)
	投与 6 カ月時	-0.73±0.80 (13 例)	0.09±0.80 (15 例)	-0.01±1.08 (14 例)	-0.24±0.920 (11 例)
投与 12 カ月時	-0.46±1.19 (13 例)	-0.03±1.30 (15 例)	0.36±0.71 (14 例)	-0.02±1.49 (11 例)	

平均値±標準偏差 (評価例数)

延長期間の第 III 期における主な副次評価項目の結果は、表 27 のとおりであった。また、第 IV 期¹¹⁾までの年間成長速度は、投与 2 年時 7.99±1.54 cm/年 (46 例)、投与 3 年時 7.46±1.35 cm/年 (43 例)、投与 4 年時 7.12±1.66 cm/年 (38 例)、身長 SD スコアは、投与 2 年時 -2.06±0.85 (46 例)、投与 3 年時 -1.59±0.80 (43 例)、投与 4 年時 -1.27±0.93 (38 例)、骨成熟 (BA/CA) の変化量は、投与 2 年時 0.07±0.13 (45 例)、投与 3 年時 0.07±0.11 (42 例)、投与 4 年時 0.04±0.08 (35 例) であった。第 V 期¹²⁾の投与 1 年時の結果は、年間成長速度は 6.98±1.89 cm/年 (35 例)、身長 SD スコアは -0.69±0.87 (35 例)、骨成熟 (BA/CA) の変化量は 0.05±0.09 (25 例) であった。

表 27 主な副次評価項目の結果 (海外 004 試験 (延長期間: 第 III 期) : FAS)

評価項目		本薬 0.25 mg/kg 群	本薬 0.48 mg/kg 群	本薬 0.66 mg/kg 群
年間成長速度 (cm/年)	投与 2 年時 ^{a)}	7.73±1.89 (15 例)	7.54±1.28 (17 例)	8.81±1.12 (14 例)
身長 SD スコア	投与 2 年時 ^{a)}	-2.06±0.77 (15 例)	-1.92±0.52 (17 例)	-2.23±1.21 (14 例)
	投与 2 年時の変化量 ^{b)}	0.50±0.38 (15 例)	0.47±0.29 (17 例)	0.77±0.25 (14 例)
骨成熟 (BA/CA)	投与 2 年時 ^{a)}	0.70±0.14 (15 例)	0.78±0.18 (17 例)	0.78±0.22 (14 例)
	投与 2 年時の変化量 ^{b)}	0.09±0.13 (15 例)	0.06±0.13 (16 例)	0.05±0.14 (14 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 主要期間から合計の投与期間 (第 III 期開始後 1 年時)

b) 第 III 期 1 年間での変化量 (主要期間から合計して投与 1 年時から投与 2 年時までの変化量)

安全性について、主要期間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の発現状況は、表 28 のとおりであった。

11) 第 IV 期に移行した 44 例のうち、データカットオフ時点でそれぞれの測定時点まで投与された被験者は、投与 3 年時が 43 例、投与 4 年時が 38 例、投与 5 年時が 1 例であった。

12) 第 V 期に移行した 40 例のうち、データカットオフ時点で第 V 期における投与 1 年時まで投与された被験者は 35 例であった。

表 28 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
(海外 004 試験 (主要期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	本薬 0.25 mg/kg 群 (13 例)		本薬 0.48 mg/kg 群 (15 例)		本薬 0.66 mg/kg 群 (14 例)		ジェノトロピン群 (11 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	76.9 (10)	23.1 (3)	66.7 (10)	13.3 (2)	71.4 (10)	28.6 (4)	72.7 (8)	0 (0)
貧血	7.7 (1)	0 (0)	13.3 (2)	13.3 (2)	21.4 (3)	14.3 (2)	9.1 (1)	0 (0)
気道感染	15.4 (2)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	27.3 (3)	0 (0)
水痘	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ウイルス性気道感染	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
頭痛	30.8 (4)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
気管支炎	23.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18.2 (2)	0 (0)
発熱	15.4 (2)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
上咽頭炎	15.4 (2)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18.2 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.15.0 でコードし、日本語への読み替えには MedDRA/J ver.23.0 を用いた

延長期間 (第 III 期~第 V 期)¹³⁾において全体で 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は、表 29 のとおりであった。

表 29 全体で 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 (海外 004 試験 (延長期間) : 安全性解析対象集団)

事象名	全体 (48 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	81.3 (39)	14.6 (7)
上気道感染	27.1 (13)	0 (0)
気管支炎	22.9 (11)	0 (0)
上咽頭炎	12.5 (6)	0 (0)
鼻炎	12.5 (6)	0 (0)
水痘	10.4 (5)	0 (0)
耳感染	8.3 (4)	0 (0)
肺炎	6.3 (3)	0 (0)
扁桃炎	6.3 (3)	0 (0)
ウイルス感染	6.3 (3)	0 (0)
ウイルス性上気道感染	6.3 (3)	0 (0)
嘔吐	6.3 (3)	0 (0)
関節痛	6.3 (3)	0 (0)
発熱	6.3 (3)	0 (0)
頭痛	6.3 (3)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	6.3 (3)	0 (0)
結膜炎	4.2 (2)	0 (0)
手足口病	4.2 (2)	0 (0)
下気道感染	4.2 (2)	0 (0)
咽頭炎	4.2 (2)	0 (0)
気道感染	4.2 (2)	0 (0)
ロタウイルス感染	4.2 (2)	0 (0)
腹痛	4.2 (2)	0 (0)
骨端症	4.2 (2)	0 (0)
側弯症	4.2 (2)	4.2 (2)
注射部位内出血	4.2 (2)	2.1 (1)
鉄欠乏性貧血	4.2 (2)	0 (0)
思春期遅発症	4.2 (2)	0 (0)
甲状腺機能低下症	4.2 (2)	0 (0)
インスリン様成長因子増加	4.2 (2)	4.2 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.20.1 でコードし、日本語への読み替えには MedDRA/J ver.23.0 を用いた

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間において認められず、延長期間において第 III 期の本薬 0.48 mg/kg 群 2 例 (甲状腺腫瘍、胃障害、各 1 例)、第 IV 期以降に 2 例 (甲状腺腫瘍、側弯症、各 1 例) に認められ、側弯症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

¹³⁾ 延長期間における本剤の曝露期間 (平均値±標準偏差) : 第 III 期及び第 IV 期 40.3±11.5 カ月 (48 例)、第 V 期 15.6±3.2 カ月 (40 例)

において認められず、延長期間において第 IV 期以降に 2 例（骨端症、側弯症、各 1 例）に認められ、側弯症は副作用と判断された。

抗体について、主要期間（投与 12 カ月時）において、抗本薬抗体は本薬 0.25 mg/kg 群 0%（0/13 例）、本薬 0.48 mg/kg 群 20.0%（3/15 例）、本薬 0.66 mg/kg 群 14.3%（2/14 例）、抗 hGH 抗体はジェノトロピン群 9.1%（1/11 例）に認められた。延長期間で抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者の割合は、37.5%（18/48 例）であった。

臨床検査値について、投与群間で顕著な違い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、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相試験（CTD5.3.5.1.2 及び 3：国内 009 試験＜2017 年 12 月～継続中（2020 年 3 月データカットオフ）＞）

日本人小児 GHD 患者（目標被験者数 40 例、各群 20 例¹⁴⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、①～⑤の基準を満たす rhGH 製剤で未治療の前思春期⁸⁾の 3 歳以上 11 歳未満（男児）又は 3 歳以上 10 歳未満（女児）の GHD 患者とされた（①2 種類の GH 誘発試験により GHD と診断¹⁵⁾、②骨年齢が暦年齢以下でかつ、10 歳以下（男児）又は 9 歳以下（女児）、③スクリーニング時の身長 SD スコアが -2.0 以下、④成長速度が -0.7 SD スコア未満、⑤ベースライン時の平均 IGF-I SD スコアが -1 以下）。

本試験は、スクリーニング期間（最長 5 週間）、主要期間（12 カ月間）、延長期間及び後観察期間（1 カ月間）から構成された。

用法・用量は、主要期間では、本剤 0.66 mg/kg を週 1 回¹⁶⁾、又はジェノトロピン 0.025 mg/kg を 1 日 1 回、上腕部、臀部、大腿部又は腹部のいずれかに 12 カ月間皮下投与（自己投与）とされた。本剤の開始用量は、0.25 mg/kg とされ、2 週間後に 0.48 mg/kg、さらに 2 週間後に 0.66 mg/kg へ増量することとされた。延長期間では、本剤 0.66 mg/kg を週 1 回¹⁶⁾、上腕部、臀部、大腿部又は腹部のいずれかに皮下投与（自己投与）とされた。本剤及びジェノトロピンの投与量は、安全性上の理由により、用量調節基準¹⁷⁾に従い減量することが可能とされた。

無作為割付けされ治験薬が投与された 44 例（本剤群 22 例、ジェノトロピン群 22 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。主要期間を完了した 43 例のうち、42 例（本剤群 22 例、ジェノトロピン群 20 例）が延長期間に移行した。治験中止例は、主要期間

14) 投与 12 カ月時の年間成長速度について、投与群間差（本剤-ジェノトロピン）の点推定値が -1.8 cm/年を上回る場合に、本剤の有効性を説明できるとして、真の投与群間差を -0.8 cm/年、標準偏差を 2.5 cm/年と仮定すると、各群 20 例の被験者により上記を満たす確率が約 88%と算出された。

15) 公益財団法人成長科学協会が作成した補正式で補正した GH 値を用い、血清 GH 頂値が 6.0 ng/mL 以下（GHRP-2 誘発試験の場合は 16 ng/mL 以下）の基準を満たすものとされた。

16) 投与予定日に投与できなかった場合、次回の予定された投与まで 3 日以内であれば気付いた時点で投与するとされ、3 日を超えていればその回は投与せず次回の投与予定日に投与するとされた。

17) 本剤群は投与後 4 日目、ジェノトロピン群は来院時の IGF-I 値を用い、4～6 週間の間で 2 回連続 IGF-I SD スコアが 2 を超えた場合は、本剤群では減量を必須とされ、ジェノトロピン群では減量を考慮するとされた。用量の減量は、15%減量（本剤群：0.56 mg/kg、ジェノトロピン群：0.021 mg/kg）とされ、減量後の用量で少なくとも 4 週間投与し、減量後の用量でも IGF-I SD スコアが 2 を超える場合は、用量をさらに 15%減量（本剤群：0.48 mg/kg、ジェノトロピン群：0.018 mg/kg）することとされた。その後も IGF-I SD スコアが 2 を超える場合は、個々の患者の状態に応じて減量の可否を判断することとされた。

では1例（ジェノトロピン群）であり、中止理由は有害事象であった。延長期間では1例（ジェノトロピン/本剤群）であり、中止理由は被験者による中止であった。

有効性について、主要評価項目である投与12カ月時の年間成長速度は表30のとおりであり、群間差の点推定値が事前に規定した閾値の $-1.8 \text{ cm/年}^{18)}$ を上回ったことから、本剤群とジェノトロピン群で同様の改善傾向が認められた。

表30 投与12カ月時の年間成長速度（国内009試験（主要期間）：FAS）

投与群	年間成長速度 (cm/年) ^{a)}	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
本剤群 (22例)	9.65±0.29	1.79
ジェノトロピン群 (22例)	7.87±0.29	[0.97, 2.61]

最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群及び性別を因子、ベースライン時のGH頂値及び身長SDスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルから算出。欠測値はmissing not at random (MNAR)を仮定し多重代入法を用いて補充。

主要期間における主な副次評価項目の結果は、表31のとおりであった。

表31 主な副次評価項目の結果（国内009試験（主要期間）：FAS）

評価項目		本剤群 (22例)	ジェノトロピン群 (22例)
年間成長速度 (cm/年)	投与6カ月時	10.54±2.04 (22例)	8.34±1.84 (21例)
	投与12カ月時	9.78±1.59 (22例)	7.78±1.14 (21例)
身長SDスコア	ベースライン	-2.61±0.44 (22例)	-2.53±0.40 (22例)
	投与6カ月時	-2.02±0.45 (22例)	-2.23±0.41 (21例)
	投与6カ月時の変化量	0.60±0.28 (22例)	0.29±0.19 (21例)
	投与12カ月時	-1.64±0.43 (22例)	-2.03±0.45 (21例)
骨成熟 (BA/CA)	投与12カ月時の変化量	0.97±0.41 (22例)	0.50±0.23 (21例)
	ベースライン	0.75±0.13 (22例)	0.76±0.11 (22例)
	投与12カ月時	0.80±0.14 (22例)	0.80±0.12 (21例)
IGF-I SDスコア	投与12カ月時の変化量	0.05±0.06 (22例)	0.03±0.06 (21例)
	ベースライン	-1.39±0.90 (22例)	-1.62±0.84 (22例)
	投与6カ月時	1.18±0.83 (22例)	-0.25±0.73 (21例)
	投与6カ月時の変化量	2.56±1.07 (22例)	1.34±0.65 (21例)
	投与12カ月時	1.50±0.92 (22例)	-0.75±1.08 (22例)
投与12カ月時の変化量	2.89±0.78 (22例)	0.87±0.91 (22例)	

平均値±標準偏差（評価例数）

延長期間における主な副次評価項目の結果は、表32のとおりであった。また、延長期間までの身長SDスコアの推移は、図4のとおりであった。

表32 主な副次評価項目の結果（国内009試験（延長期間）：FAS）

評価項目		本剤継続群 (22例)	ジェノトロピン/本剤群 (20例)
年間成長速度 (cm/年)	投与12カ月時	9.78±1.59 (22例)	7.70±1.10 (20例)
	投与24カ月時	7.55±1.05 (22例)	7.94±1.08 (19例)
身長SDスコア	投与12カ月時	-1.64±0.43 (22例)	-2.07±0.43 (20例)
	投与24カ月時	-1.26±0.50 (22例)	-1.56±0.49 (19例)
	投与24カ月時の変化量 ^{a)}	0.38±0.21 (22例)	0.49±0.21 (19例)
骨成熟 (BA/CA)	投与12カ月時	0.80±0.14 (22例)	0.80±0.12 (19例)
	投与24カ月時	0.88±0.11 (22例)	0.87±0.12 (19例)
	投与24カ月時の変化量 ^{a)}	0.08±0.08 (22例)	0.07±0.06 (19例)
IGF-I SDスコア	投与12カ月時	1.50±0.92 (22例)	-0.62±0.82 (20例)
	投与24カ月時	1.67±0.82 (22例)	1.76±0.98 (19例)
	投与24カ月時の変化量 ^{a)}	0.17±0.75 (22例)	2.32±0.97 (19例)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与12カ月時からの変化量

18) 日本人小児GHD患者数は限られており、実施可能性の観点から国内試験としてrhGH製剤に対する非劣性を検証する規模の試験を実施することは困難であったことから、海外006試験の非劣性マージンを閾値として試験が実施された。

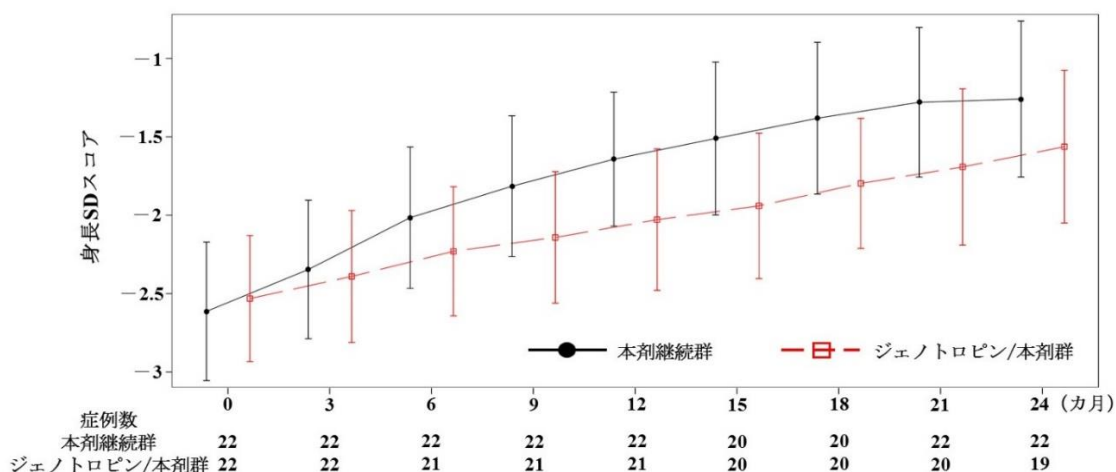


図4 身長SDスコアの推移 (平均値±標準偏差、国内009試験(主要+延長期間): FAS)

安全性について、主要期間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の発現状況は、表33のとおりであった。

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(国内009試験(主要期間)、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (22例)		ジェノトロピン群 (22例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100.0 (22)	77.3 (17)	77.3 (17)	18.2 (4)
注射部位疼痛	72.7 (16)	72.7 (16)	13.6 (3)	13.6 (3)
上咽頭炎	54.5 (12)	0 (0)	50.0 (11)	0 (0)
インフルエンザ	27.3 (6)	0 (0)	27.3 (6)	0 (0)
発熱	18.2 (4)	0 (0)	13.6 (3)	0 (0)
気管支炎	18.2 (4)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)
胃腸炎	18.2 (4)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)
嘔吐	13.6 (3)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)
咽頭炎	13.6 (3)	0 (0)	18.2 (4)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	9.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)
上腹部痛	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
口内炎	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位紅斑	9.1 (2)	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)
伝染性紅斑	9.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)
手足口病	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻炎	9.1 (2)	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)
湿疹	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
結膜炎	4.5 (1)	0 (0)	22.7 (5)	0 (0)
外傷性骨折	4.5 (1)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)
中耳炎	0 (0)	0 (0)	9.1 (2)	0 (0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0)	0 (0)	13.6 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.22.1 でコードし、日本語への読み替えには MedDRA/J ver.23.0 を用いた

延長期間(投与12~24カ月)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の発現状況は、表34のとおりであった。

表 34 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 (国内 009 試験 (延長期間)、安全性解析対象集団)

事象名	本剤継続群 (22 例)		ジェノトロピン/本剤群 (20 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100.0 (22)	50.0 (11)	90.0 (18)	60.0 (12)
注射部位疼痛	50.0 (11)	50.0 (11)	60.0 (12)	60.0 (12)
上咽頭炎	31.8 (7)	0 (0)	55.0 (11)	0 (0)
インフルエンザ	13.6 (3)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
挫傷	13.6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	9.1 (2)	0 (0)	20.0 (4)	0 (0)
副鼻腔炎	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
レンサ球菌感染	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
偶発的製品曝露	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	9.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	9.1 (2)	0 (0)	15.0 (3)	0 (0)
膿痂疹	4.5 (1)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
咽頭炎	4.5 (1)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
結膜炎	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	15.0 (3)	0 (0)
齲蝕	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)
季節性アレルギー	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.22.1 でコードし、日本語への読み替えには MedDRA/J ver.23.0 を用いた

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間において、本剤群 9.1% (2/22 例：副甲状腺機能低下症/インフルエンザ/熱性痙攣、外傷性骨折、各 1 例)、ジェノトロピン群 9.1% (2/22 例：頭蓋咽頭腫、喘息、各 1 例) に認められ、ジェノトロピン群の頭蓋咽頭腫は副作用と判断された。延長期間において、本剤継続群 4.5% (1/22 例：胃腸炎)、ジェノトロピン/本剤群 5.0% (1/20 例：上気道の炎症/てんかん) 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、主要期間において、ジェノトロピン群 4.5% (1/22 例：頭蓋咽頭腫) に認められ、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、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗体について、主要期間 (投与 12 カ月時) において、抗本薬抗体は本剤群 81.8% (18/22 例)、抗 hGH 抗体はジェノトロピン群 4.5% (1/22 例)、延長期間 (投与 24 カ月時) において抗本薬抗体は本剤継続群 72.7% (16/22 例)、ジェノトロピン/本剤群 55.0% (11/20 例) に認められた。

臨床検査値について、投与群間で顕著な違い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、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.2.2 海外第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1 : 海外 006 試験<2017 年 4 月~継続中 (2019 年 11 月データカットオフ) >)

外国人小児 GHD 患者 (目標被験者数 220 例、各群 110 例¹⁹⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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、①~④の基準を満たす rhGH 製剤で未治療の前思春期⁸⁾の 3 歳以上 12 歳未満 (男児) 又は 3 歳以上 11 歳未満 (女児) の GHD 患者とされた (①2 種類の GH 誘発試験により GHD と診断⁹⁾、②骨年齢が暦年齢以下でかつ、11 歳未満 (男児) 又は 10 歳未満 (女児)、③成長速度が -0.7 SD スコア未満、④ベースライン時の平均 IGF-I SD スコアが -1.0 以下)。

¹⁹⁾ 主要評価項目である投与 12 カ月時の年間成長速度について、真の平均の投与群間差 (本剤-ジェノトロピン) を -0.8 cm/年、標準偏差を 2.5 cm/年と仮定し、非劣性マージンを -1.8cm/年、有意水準両側 5% の下、検出力を 80% 確保するために必要な例数として 1 群 100 例と算出され、脱落率を 10% と仮定し 220 例と設定された。

本試験は、スクリーニング期間（最長 12 週間）、主要期間（12 カ月間）、延長期間及び後観察期間（1 カ月間）から構成された。

用法・用量は、主要期間では、本剤 0.66 mg/kg を週 1 回¹⁶⁾、又はジェノトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回、上腕部、臀部、大腿部又は腹部のいずれかに 12 カ月間皮下投与（自己投与）とされた。延長期間では、本剤 0.66 mg/kg を週 1 回¹⁶⁾、上腕部、臀部、大腿部又は腹部のいずれかに皮下投与（自己投与）とされた。本剤及びジェノトロピンの投与量は、安全性上の理由により、用量調節基準²⁰⁾に従い減量することが可能とされた。

無作為割付けされた 228 例のうち、治験薬が投与された 224 例（本剤群 109 例、ジェノトロピン群 115 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。主要期間を完了した 222 例のうち、212 例（本剤群 104 例、ジェノトロピン群 108 例）が延長期間に移行した。治験中止例は、主要期間では 2 例であり、その内訳は、本剤群 1 例（有害事象）及びジェノトロピン群 1 例（親/保護者又は被験者による中止）であった。延長期間では 7 例であり、その内訳は、本剤継続群 2 例（いずれも親/保護者又は被験者による中止）、ジェノトロピン/本剤群 5 例（いずれも有害事象）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 カ月時の年間成長速度は表 35 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に規定した非劣性マージンの -1.8 cm/年 ²¹⁾を上回ったことから、本剤群のジェノトロピン群に対する非劣性が示された。

表 35 投与 12 カ月時の年間成長速度（海外 006 試験（主要期間）：FAS）

投与群	年間成長速度 (cm/年) ^{a)}	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
本剤群 (109 例)	10.10±0.27	0.33
ジェノトロピン群 (115 例)	9.78±0.25	[-0.24, 0.89]

最小二乗平均値±標準誤差

a) 投与群、年齢区分、性別、GH 頂値の水準及び地域を因子、ベースラインの身長 SD スコアを共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルから算出。欠測値は missing not at random (MNAR) を仮定し多重代入法を用いて補完。

20) 本剤群は投与後 4 日目、ジェノトロピン群は来院時の IGF-I 値を用い、4~6 週間の間で 2 回連続 IGF-I SD スコアが 2 を超えた場合は、本剤群では減量を必須とされ、ジェノトロピン群では減量を考慮するとされた。用量の減量は、15%減量（本剤群：0.56 mg/kg、ジェノトロピン群：0.029 mg/kg）とされ、減量後の用量で少なくとも 4 週間投与し、減量後の用量でも IGF-I SD スコアが 2 を超える場合は、用量をさらに 15%減量（本剤群：0.48 mg/kg、ジェノトロピン群：0.0247 mg/kg）することとされた。その後も IGF-I SD スコアが 2 を超える場合は、個々の患者の状態に応じて減量の可否を判断することとされた。

21) rhGH 製剤を連日投与したときの 1 年目の成長速度を 11.5 cm/年と仮定すると、 -1.8 cm/年 の非劣性マージンは、実薬対照である rhGH 製剤の連日投与から得られる成長率の 84%が維持されること等から設定された。

主要期間における主な副次評価項目の結果は、表 36 のとおりであった。

表 36 主な副次評価項目の結果（海外 006 試験（主要期間）：FAS）

評価項目		本剤群 (109 例)	ジェノトロピン群 (115 例)
年間成長速度 (cm/年)	投与 6 カ月時	10.86±2.80 (108 例)	10.12±3.03 (114 例)
	投与 12 カ月時	10.18±2.42 (108 例)	9.68±2.46 (113 例)
身長 SD スコア	ベースライン	-2.94±1.29 (109 例)	-2.78±1.27 (115 例)
	投与 6 カ月時	-2.39±1.17 (108 例)	-2.31±1.21 (114 例)
	投与 6 カ月時の変化量	0.55±0.33 (108 例)	0.47±0.31 (114 例)
	投与 12 カ月時	-2.01±1.08 (108 例)	-1.94±1.11 (113 例)
	投与 12 カ月時の変化量	0.93±0.55 (108 例)	0.84±0.51 (113 例)
骨成熟 (BA/CA)	ベースライン	0.67±0.19 (107 例)	0.66±0.17 (107 例)
	投与 12 カ月時	0.72±0.17 (104 例)	0.72±0.17 (102 例)
	投与 12 カ月時の変化量	0.05±0.09 (104 例)	0.06±0.10 (102 例)
IGF-I SD スコア	ベースライン	-1.95±0.89 (109 例)	-1.72±0.90 (115 例)
	投与 6 カ月時	0.32±1.31 (107 例)	-0.44±1.18 (113 例)
	投与 6 カ月時の変化量	2.27±1.18 (107 例)	1.28±0.93 (113 例)
	投与 12 カ月時	0.65±1.32 (107 例)	-0.69±1.09 (110 例)
	投与 12 カ月時の変化量	2.60±1.26 (107 例)	1.02±0.87 (110 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

延長期間における主な副次評価項目の結果は、表 37 のとおりであった。また、延長期間までの身長 SD スコアの推移は、図 5 のとおりであった。

表 37 主な副次評価項目の結果（海外 006 試験（延長期間）：FAS）

評価項目		本剤継続群 (104 例)	ジェノトロピン/本剤群 (108 例)
年間成長速度 (cm/年)	投与 12 カ月時 ^{a)}	10.11±2.53 (109 例)	9.65±2.48 (114 例)
	投与 18 カ月時	9.65±1.95 (47 例)	9.52±1.98 (47 例)
身長 SD スコア	投与 12 カ月時 ^{a)}	-2.02±1.08 (109 例)	-1.94±1.11 (113 例)
	投与 12 カ月時の変化量 ^{a)}	0.92±0.55 (109 例)	0.84±0.51 (113 例)
	投与 18 カ月時	-1.85±1.28 (46 例)	-1.63±1.31 (47 例)
	投与 18 カ月時の変化量	1.29±0.63 (46 例)	1.21±0.74 (47 例)
IGF-I SD スコア	投与 12 カ月時 ^{a)}	0.64±1.32 (108 例)	-0.70±1.09 (111 例)
	投与 12 カ月時の変化量 ^{a)}	2.58±1.27 (108 例)	1.01±0.87 (111 例)
	投与 18 カ月時	0.77±1.48 (48 例)	1.20±1.40 (47 例)
	投与 18 カ月時の変化量	2.81±1.44 (48 例)	2.97±1.28 (47 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 延長期間に移行しなかった被験者を含む

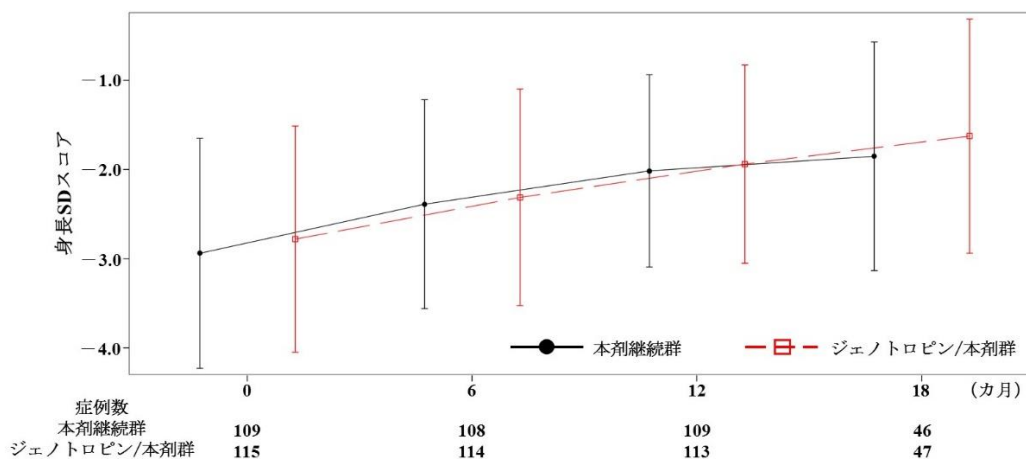


図 5 身長 SD スコアの推移（平均値±標準偏差、海外 006 試験（主要+延長期間）：FAS）

安全性について、主要期間において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は、表 38 のとおりであった。

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（海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群（109 例）		ジェノトロピン群（115 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	87.2 (95)	54.1 (59)	84.3 (97)	39.1 (45)
注射部位疼痛	39.4 (43)	39.4 (43)	25.2 (29)	25.2 (29)
上咽頭炎	22.9 (25)	0 (0)	25.2 (29)	0 (0)
発熱	16.5 (18)	0 (0)	13.9 (16)	0 (0)
頭痛	16.5 (18)	3.7 (4)	21.7 (25)	2.6 (3)
注射部位紅斑	8.3 (9)	8.3 (9)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	8.3 (9)	0 (0)	7.8 (9)	0 (0)
嘔吐	7.3 (8)	0.9 (1)	7.8 (9)	0 (0)
貧血	6.4 (7)	3.7 (4)	6.1 (7)	1.7 (2)
甲状腺機能低下症	6.4 (7)	0.9 (1)	2.6 (3)	1.7 (2)
咽頭炎	6.4 (7)	0 (0)	4.3 (5)	0 (0)
注射部位そう痒感	5.5 (6)	5.5 (6)	0 (0)	0 (0)
鼻炎	5.5 (6)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
節足動物咬傷	5.5 (6)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
口腔咽頭痛	5.5 (6)	0 (0)	3.5 (4)	0 (0)
扁桃炎	4.6 (5)	0 (0)	5.2 (6)	0 (0)
関節痛	4.6 (5)	0 (0)	7.0 (8)	0.9 (1)
中耳炎	3.7 (4)	0 (0)	6.1 (7)	0 (0)
気管支炎	2.8 (3)	0 (0)	7.8 (9)	0 (0)
耳痛	1.8 (2)	0 (0)	6.1 (7)	0 (0)
上腹部痛	1.8 (2)	0 (0)	5.2 (6)	0 (0)
血中クリアチンホスホキナーゼ増加	1.8 (2)	1.8 (2)	7.0 (8)	2.6 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.22.0 でコードし、日本語への読み替えには MedDRA/J ver.23.0 を用いた

延長期間²²⁾において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は、表 39 のとおりであった。

表 39 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（海外 006 試験（延長期間）：安全性解析対象集団）

事象名	本剤継続群（104 例）		ジェノトロピン/本剤群（108 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	47.1 (49)	18.3 (19)	68.5 (74)	46.3 (50)
上咽頭炎	17.3 (18)	1.0 (1)	10.2 (11)	0 (0)
注射部位疼痛	11.5 (12)	11.5 (12)	33.3 (36)	33.3 (36)
発熱	7.7 (8)	0 (0)	6.5 (7)	0 (0)
頭痛	6.7 (7)	1.0 (0)	8.3 (9)	0 (0)
嘔吐	2.9 (3)	0 (0)	5.6 (6)	0.9 (1)
注射部位紅斑	1.0 (1)	1.0 (1)	5.6 (6)	5.6 (6)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.22.0 でコードし、日本語への読み替えには MedDRA/J ver.23.0 を用いた

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間において、本剤群 2.8%（3/109 例：胃腸炎、慢性扁桃炎、肺炎、各 1 例）、ジェノトロピン群 1.7%（2/115 例：扁桃炎、尿管結石症、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。延長期間において、本剤継続群 4.8%（5/104 例：レンサ球菌性咽頭炎/肺炎、副腎機能不全、虫垂炎/腹膜炎、川崎病、憩室炎、各 1 例）、ジェノトロピン/本剤群 1.9%（2/108 例：虫垂炎、リンパ節炎/非感染性唾液腺炎、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、主要期間において、本剤群 0.9%（1/109 例：注射部位紅斑/注射部位硬結）に認められ、副作用と判断された。ジェノトロピン群では認められなかった。延長期間において、ジェノトロピン/本剤群 4.6%（5/108 例：注射部位疼痛 2 例、注射

22) 延長期間における本剤の曝露期間（平均値±標準偏差）：191±94 日

部位紅斑/注射部位そう痒感、注射部位紅斑、不安、各1例)に認められ、不安以外の事象は副作用と判断された。本剤継続群では認められなかった。

抗体について、主要期間(投与12カ月時)において、抗本薬抗体は本剤群68.8%(75/109例)、抗hGH抗体はジェノトロピン群6.1%(7/115例)、延長期間(投与18カ月時)において、抗本薬抗体は本剤継続群68.4%(26/38例)、ジェノトロピン/本剤群19.5%(8/41例)に認められた。

臨床検査値について、投与群間で顕著な違い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、臨床的に意味のある変化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。rhGH製剤で未治療の小児GHD患者を対象とした国内第III相試験(009試験)において、主要評価項目である投与12カ月時の年間成長速度について、本剤群とジェノトロピン群で同様の改善傾向が認められた(表30)。副次評価項目について、ベースラインから投与12カ月時までの身長SDスコアの変化量はジェノトロピン群と比較して本剤群で高く、骨成熟の変化量は本剤群とジェノトロピン群で同程度あり、投与12カ月時の平均IGF-I SDスコアは本剤群ではゼロを上回り、ジェノトロピン群ではゼロに近づいた(表31)。

また、rhGH製剤で未治療の小児GHD患者を対象とした海外第III相試験(006試験)において、主要評価項目である投与12カ月時の年間成長速度について、本剤群のジェノトロピン群に対する非劣性が示された(表35)。副次評価項目について、ベースラインから投与12カ月時までの身長SDスコア及び骨成熟の変化量は本剤群とジェノトロピン群で同程度であり、投与12カ月時の平均IGF-I SDスコアは本剤群ではゼロを上回り、ジェノトロピン群ではゼロに近づいた(表36)。

小児GHDの病態はGH分泌不全であり、国内外のガイドラインにおける診断基準はGH分泌不全と判断するカットオフ値に相違があるものの、低身長とGH分泌不全によって診断することは共通しており、症状に違いはない。治療についても、国内外ともにGH補充療法が行われ、治療目標は成人身長の正常化である(日内泌会誌2019;95:31-4、J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3)。日本人患者を対象とした国内009試験の結果は、外国人患者を対象とした海外006試験と同様であった。

長期投与時の有効性について、国内009試験の延長期間において、本剤投与により投与24カ月時までの年間成長速度、身長SDスコア及びIGF-I SDスコアのいずれも改善が維持された。身長SDスコアはゼロに近づく傾向を認め、骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らなかった(表32及び図4)。また、本剤継続群とジェノトロピン/本剤群において、身長に関する項目の改善の程度に大きな違いは認められなかった。海外006試験及び海外004試験の延長期間においても、国内009試験の延長期間と同様に身長に関する項目の改善が維持され(表27及び表37)、海外004試験では投与期間が4年を超えてもその改善の維持が確認されており、骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らなかった。なお、いずれの試験においてもデータカットオフ時点で最終身長に達した被験者はいなかった。

国内 009 試験及び海外 006 試験における性別及び年齢区分別の有効性の結果は表 40 及び表 41 のとおりであり、特に国内 009 試験の各部分集団の被験者数は少なく検討に限界があるが、各部分集団間で著しい違いは認められず、本剤群とジェノトロピン群の間でも傾向に違いは認められなかった。

表 40 男女別の年間成長速度並びにベースラインから投与 12 カ月時までの身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量
(国内 009 試験及び海外 006 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目		国内 009 試験		海外 006 試験	
		本剤群	ジェノトロピン群	本剤群	ジェノトロピン群
年間成長速度 (cm/年)	男性	9.27±1.91 (9 例)	7.44±1.01 (11 例)	10.01±2.49 (82 例)	9.85±2.43 (77 例)
	女性	10.13±1.30 (13 例)	8.16±1.20 (10 例)	10.73±2.13 (26 例)	9.34±2.51 (36 例)
身長 SD スコアの 変化量	男性	0.86±0.47 (9 例)	0.45±0.18 (11 例)	0.89±0.56 (82 例)	0.82±0.45 (77 例)
	女性	1.05±0.36 (13 例)	0.54±0.28 (10 例)	1.07±0.51 (26 例)	0.89±0.62 (36 例)
IGF-I SD スコアの 変化量	男性	2.98±0.47 (9 例)	0.81±0.97 (12 例)	2.43±1.18 (81 例)	1.15±0.87 (74 例)
	女性	2.83±0.95 (13 例)	0.94±0.87 (10 例)	3.11±1.38 (26 例)	0.76±0.81 (36 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

表 41 年齢区分別の年間成長速度並びにベースラインから投与 12 カ月時までの身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量
(国内 009 試験及び海外 006 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目		国内 009 試験		海外 006 試験	
		本剤群	ジェノトロピン群	本剤群	ジェノトロピン群
年間成長速度 (cm/年)	3~7 歳	10.14±1.37 (19 例)	8.24±1.05 (11 例)	10.57±2.25 (43 例)	10.18±2.65 (47 例)
	7 歳超	7.50±0.87 (3 例)	7.28±1.06 (10 例)	9.93±2.51 (65 例)	9.33±2.26 (66 例)
身長 SD スコアの 変化量	3~7 歳	1.04±0.39 (19 例)	0.59±0.23 (11 例)	1.05±0.62 (43 例)	0.89±0.54 (47 例)
	7 歳超	0.51±0.13 (3 例)	0.39±0.19 (10 例)	0.86±0.49 (65 例)	0.81±0.49 (66 例)
IGF-I SD スコアの 変化量	3~7 歳	2.94±0.82 (19 例)	0.79±1.08 (12 例)	2.71±1.20 (43 例)	1.13±0.86 (46 例)
	7 歳超	2.57±0.31 (3 例)	0.96±0.68 (10 例)	2.52±1.30 (64 例)	0.94±0.87 (64 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

機構は、以下のように考える。第 III 相試験の主要評価項目である投与 12 カ月時の年間成長速度について、国内 009 試験の成績から本剤群とジェノトロピン群で同様の改善傾向が認められ、海外 006 試験の成績から本剤群のジェノトロピン群に対する非劣性が示されている。身長 SD スコアについて、国内 009 試験及び海外 006 試験において本剤群でジェノトロピン群と同程度以上の改善が認められ、海外 004 試験を含む各試験の延長期間において本剤を継続投与することでこれらの効果は維持された。また、骨成熟の変化量は本剤群とジェノトロピン群で同程度であり、国内 009 試験及び海外 004 試験の延長期間を含め、骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らなかった。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。ただし、特に国内 009 試験において、本剤群では投与 12 カ月時の平均 IGF-I SD スコアがジェノトロピン群と比較して高く、IGF-I SD スコアの高値が安全性に及ぼす影響については、「7.R.5 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

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。第 III 相試験 (国内 009 試験及び海外 006 試験) における主要期間の有害事象の発現状況は、表 42 のとおりであった。有害事象の発現状況は注射部位反応に関連する事象を除き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。本剤群でジェノトロピン群と比べて 5%以上発現割合が高かった有害事象は、国内 009 試験では、注射部位疼痛、気管支炎、胃腸炎、嘔吐、上腹部痛、悪心、口内炎、注射部位紅斑、手足口病、湿疹、海外 006 試験では、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位そう痒感であった。

表 42 有害事象の発現状況（国内 009 試験及び海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

事象名	国内 009 試験		海外 006 試験	
	本剤群 (22 例)	ジェノトロピン群 (22 例)	本剤群 (109 例)	ジェノトロピン群 (115 例)
すべての有害事象	100.0 (22)	86.4 (19)	87.2 (95)	84.3 (97)
すべての副作用	77.3 (17)	18.2 (4)	54.1 (59)	39.1 (45)
重篤な有害事象	9.1 (2)	9.1 (2)	2.8 (3)	1.7 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	4.5 (1)	0.9 (1)	0 (0)
重症度	軽度	18.2 (4)	13.6 (3)	54.1 (59)
	中等度	72.7 (16)	63.6 (14)	24.8 (27)
	重度	9.1 (2)	9.1 (2)	8.3 (9)
糖代謝障害に関連する事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (3)
甲状腺機能障害に関連する事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	9.2 (10)	9.6 (11)
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{e)}	4.5 (1)	9.1 (2)	1.8 (2)	1.7 (2)
頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤 ^{f)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
免疫原性に関連する事象 ^{g)}	31.8 (7)	13.6 (3)	18.3 (20)	7.8 (9)
注射部位反応に関連する事象 ^{h)}	72.7 (16)	13.6 (3)	43.1 (47)	25.2 (29)
骨端疾患に関連する事象 ⁱ⁾	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

国内 009 試験は MedDRA ver.22.1、海外 006 試験は MedDRA ver.22.0 でコードし、日本語への読み替えには MedDRA/J ver.23.0 を用いた

a) SMQ 高血糖/糖尿病の発症（狭義）

b) SMQ 甲状腺機能障害（広義）：国内 009 試験、SMQ 甲状腺機能障害（広義及び狭義）：海外 006 試験

c) HLT の副腎皮質機能低下

d) HLGT の頭蓋内圧亢進および水頭症及び PT の CSF 圧上昇

e) SOC 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリーブを含む）

f) SMQ 出血性中枢神経系血管障害（狭義）及び SMQ 中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（狭義）

g) 中和抗体陽性、SMQ アナフィラキシー反応（狭義）、SMQ 血管浮腫（狭義）及び SMQ 過敏症（狭義）

h) HLT の注射部位反応並びに PT の脂肪組織萎縮症及び皮膚ジストロフィー

i) HLT の骨端障害：国内 009 試験、LLT の骨端離開及び大腿骨頭すべり症：海外 006 試験

長期投与時の安全性について、国内 009 試験及び海外 006 試験の延長期間における有害事象の発現状況は表 43 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ず、延長期間においていずれの群においても新たに懸念となる事象は認められなかった（表 34 及び表 39）。

表 43 有害事象の発現状況（国内 009 試験及び海外 006 試験（延長期間）：安全性解析対象集団）

事象名	国内 009 試験		海外 006 試験	
	本剤継続群 (22 例)	ジェノトロピン/本剤群 (20 例)	本剤継続群 (104 例)	ジェノトロピン/本剤群 (108 例)
すべての有害事象	100.0 (22)	90.0 (18)	47.1 (49)	68.5 (74)
すべての副作用	50.0 (11)	60.0 (12)	18.3 (19)	46.3 (50)
重篤な有害事象	4.5 (1)	5.0 (1)	4.8 (5)	1.9 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.6 (5)
重症度	軽度	54.5 (12)	20.0 (4)	30.8 (32)
	中等度	45.5 (10)	65.0 (13)	11.5 (12)
	重度	0 (0)	5.0 (1)	4.8 (5)
糖代謝障害に関連する事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺機能障害に関連する事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (2)
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0.9 (1)
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{e)}	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	1.9 (2)
頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤 ^{f)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
免疫原性に関連する事象 ^{g)}	22.7 (5)	20.0 (4)	3.8 (4)	6.5 (7)
注射部位反応に関連する事象 ^{h)}	50.0 (11)	60.0 (12)	12.5 (13)	40.7 (44)
骨端疾患に関連する事象 ⁱ⁾	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

国内 009 試験は MedDRA ver.22.1、海外 006 試験は MedDRA ver.22.0 でコードし、日本語への読み替えには MedDRA/J ver.23.0 を用いた

a)~i) 表 42 の a)~i) と同じ

国内 009 試験及び海外 006 試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであり、両試験のいずれの投与群においても、有害事象及び副作用の多くは投与開始後 3 カ月以内に発

現する傾向が認められた。重篤な有害事象の発現件数は全体として少なく、発現時期との一定の傾向を評価することに限界はあるが、投与継続に伴い重篤な有害事象等が発現することを示唆する傾向は認められず、国内 009 試験の延長期間も含め、特定の事象や治療継続に影響する有害事象が遅れて発現する懸念は示唆されなかった。また、国内 009 試験の延長期間（投与 12～24 カ月）におけるジェノトロピン/本剤群において、本剤切替後に主要期間と比べて有害事象の発現割合が著しく高まる傾向や、特定の事象が多く発現する懸念は認められなかった。

表 44 発現時期別の有害事象の発現状況（国内 009 試験（主要+延長期間）：安全性解析対象集団）

評価期間		0< ≤3 カ月	3< ≤6 カ月	6< ≤12 カ月	12< ≤15 カ月	15< ≤18 カ月	18< ≤24 カ月
本剤継続群	すべての有害事象	90.9 (20/22) 22.6 [124]	77.3 (17/22) 17.1 [94]	86.4 (19/22) 12.6 [141]	81.8 (18/22) 8.2 [45]	59.1 (13/22) 8.0 [44]	77.3 (17/22) 9.3 [101]
	すべての副作用	68.2 (15/22) 15.3 [84]	54.5 (12/22) 10.2 [56]	50.0 (11/22) 6.7 [75]	31.8 (7/22) 4.4 [24]	40.9 (9/22) 5.3 [29]	31.8 (7/22) 5.2 [57]
	重篤な有害事象	4.5 (1/22) 0.5 [3]	4.5 (1/22) 0.2 [1]	0 (0/22) 0 [0]	4.5 (1/22) 0.2 [1]	0 (0/22) 0 [0]	0 (0/22) 0 [0]
ジェノトロピン/本剤群	すべての有害事象	72.7 (16/22) 6.8 [37]	54.5 (12/22) 3.8 [21]	81.8 (18/22) 4.4 [48]	85.0 (17/20) 20.3 [101]	65.0 (13/20) 11.4 [57]	75.0 (15/20) 7.7 [79]
	すべての副作用	4.5 (1/22) 0.2 [1]	13.6 (3/22) 0.5 [3]	9.1 (2/22) 0.5 [5]	55.0 (11/20) 15.3 [76]	30.0 (6/20) 7.2 [36]	25.0 (5/20) 4.4 [45]
	重篤な有害事象	0 (0/22) 0 [0]	4.5 (1/22) 0.2 [1]	4.5 (1/22) 0.1 [1]	0 (0/20) 0 [0]	5.0 (1/20) 0.2 [1]	5.0 (1/20) 0.1 [1]

発現割合%（発現例数/評価例数）、人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA ver.22.1

表 45 発現時期別の有害事象の発現状況（海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

評価期間	本剤群			ジェノトロピン群		
	0< ≤3 カ月	3< ≤6 カ月	6 カ月超	0< ≤3 カ月	3< ≤6 カ月	6 カ月超
すべての有害事象	70.6 (77/109) 13.9 [378]	53.7 (58/108) 6.7 [181]	62.0 (67/108) 5.7 [309]	67.8 (78/115) 8.3 [238]	46.5 (53/114) 4.8 [135]	59.6 (68/114) 3.5 [197]
すべての副作用	45.0 (49/109) 8.3 [224]	24.1 (26/108) 3.1 [84]	26.9 (29/108) 2.5 [138]	31.3 (36/115) 2.1 [60]	7.0 (8/114) 1.0 [29]	14.0 (16/114) 0.5 [31]
重篤な有害事象	0 (0/109) 0 [0]	0.9 (1/108) 0 [1]	1.9 (2/108) 0 [2]	1.7 (2/115) 0.1 [2]	0 (0/114) 0 [0]	0 (0/114) 0 [0]

発現割合%（発現例数/評価例数）、人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA ver.22.0

国内 009 試験及び海外 006 試験における性別及び年齢区分別の有害事象の発現状況は、表 46 及び表 47 のとおりであった。特に国内 009 試験の各部分集団の被験者数は少なく検討に限界があるが、性別の各部分集団間で著しい違いは認められず、年齢区分別では 7 歳超と比較して 3～7 歳の区分では副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、この傾向はジェノトロピン群でも同様であり、本剤に特有の懸念ではないと考えられた。

表 46 男女別の有害事象の発現状況（国内 009 試験及び海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

事象名		国内 009 試験		海外 006 試験	
		本剤群	ジェノトロピン群	本剤群	ジェノトロピン群
すべての有害事象	男性	100.0 (9/9)	83.3 (10/12)	85.4 (70/82)	84.8 (67/79)
	女性	100.0 (13/13)	90.0 (9/10)	92.6 (25/27)	83.3 (30/36)
すべての副作用	男性	77.8 (7/9)	16.7 (2/12)	56.1 (46/82)	41.8 (33/79)
	女性	76.9 (10/13)	20.0 (2/10)	48.1 (13/27)	33.3 (12/36)
重篤な有害事象	男性	11.1 (1/9)	16.7 (2/12)	3.7 (3/82)	0 (0/79)
	女性	7.7 (1/13)	0 (0/10)	0 (0/27)	5.6 (2/36)

発現割合%（発現例数/評価例数）、国内 009 試験：MedDRA ver.22.1、海外 006 試験：MedDRA ver.22.0

表 47 年齢区分別の有害事象の発現状況（国内 009 試験及び海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

事象名		国内 009 試験		海外 006 試験	
		本剤群	ジェノトロピン群	本剤群	ジェノトロピン群
すべての有害事象	3～7 歳	100.0 (19/19)	91.7 (11/12)	95.3 (41/43)	89.4 (42/47)
	7 歳超	100.0 (3/3)	80.0 (8/10)	81.8 (54/66)	80.9 (55/68)
すべての副作用	3～7 歳	84.2 (16/19)	25.0 (3/12)	65.1 (28/43)	44.7 (21/47)
	7 歳超	33.3 (1/3)	10.0 (1/10)	47.0 (31/66)	35.3 (24/68)
重篤な有害事象	3～7 歳	10.5 (2/19)	8.3 (1/12)	2.3 (1/43)	0 (0/47)
	7 歳超	0 (0/3)	10.0 (1/10)	3.0 (2/66)	2.9 (2/68)

発現割合%（発現例数/評価例数）、国内 009 試験：MedDRA ver.22.1、海外 006 試験：MedDRA ver.22.0

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、rhGH 製剤で既知の事象と同様であり、本剤の安全性プロファイルはジェノトロピンと比べ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。第 III 相試験において発現している主な事象は、既存の rhGH 製剤で既知の事象であり、本剤群でジェノトロピン群と比較して新たに懸念すべき事象は認められていない。注射部位反応に関連する事象等、発現割合がジェノトロピン群と比べて本剤群で高い傾向にある事象も認められているが、当該事象も含め、後述の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。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。国内 009 試験及び海外 006 試験（主要期間）における注射部位反応に関連する事象²³⁾の発現状況は表 48 のとおりであり、ジェノトロピン群と比べて本剤群で発現割合が高かった。重篤な有害事象は認められなかった。本剤群で発現割合が高かった事象は、いずれの試験においても注射部位疼痛であり、注射部位反応に関する有害事象の発現割合の違いは、主に注射部位疼痛の発現割合の違いに起因していると考えられた。重度の有害事象は、海外 006 試験で本剤群 7 例（注射部位疼痛 5 例、注射部位紅斑 1 例、注射部位出血 1 例）、ジェノトロピン群 3 例（いずれも注射部位疼痛）に認められ、いずれの事象も副作用と判断されたが、投与中止には至らず、転帰は回復であった。国内 009 試験及び海外 006 試験の延長期間における注射部位反応に関する事象の発現状況や、本剤群で発現が高かった事象の傾向は、主要期間と同様であった（表 33、表 34、表 38 及び表 39）。なお、海外 006 試験と比較して国内 009 試験で注射部位疼痛の発現割合が高かったが、国内 009 試験で認められた事象はいずれも軽度又は中等度で、重篤な有害事象や投与中止に至った事象は認められず、日本人患者において外国人患者と比べて本剤投与時の注射部位反応のリスクが高いことを示唆する傾向はないと考えられた。

²³⁾ HLT の注射部位反応並びに PT の脂肪組織萎縮症及び皮膚ジストロフィーに該当する事象

表 48 注射部位反応に関連する事象の発現状況（国内 009 試験及び海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

事象名	国内 009 試験		海外 006 試験	
	本剤群 (22 例)	ジェノトロピン群 (22 例)	本剤群 (109 例)	ジェノトロピン群 (115 例)
注射部位反応 ^{a)}	72.7 (16)	13.6 (3)	43.1 (47)	25.2 (29)
軽度の有害事象	63.6 (14)	13.6 (3)	25.7 (28)	19.1 (22)
中等度の有害事象	9.1 (2)	0 (0)	11.0 (12)	3.5 (4)
重度の有害事象	0 (0)	0 (0)	6.4 (7)	2.6 (3)
注射部位疼痛	72.7 (16)	13.6 (3)	39.4 (43)	25.2 (29)
注射部位紅斑	9.1 (2)	0 (0)	8.3 (9)	0 (0)
注射部位そう痒感	4.5 (1)	0 (0)	5.5 (6)	0 (0)
注射部位腫脹	4.5 (1)	0 (0)	4.6 (5)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、国内 009 試験：MedDRA ver.22.1、海外 006 試験：MedDRA ver.22.0

a) HLT「注射部位反応」並びに PT の脂肪組織萎縮症及び皮膚ジストロフィー

投与中止に至った有害事象は、海外 006 試験の主要期間の本剤群 1 例（注射部位紅斑/注射部位硬結）、延長期間のジェノトロピン/本剤群 4 例（注射部位疼痛 2 例、注射部位紅斑/そう痒症 1 例、注射部位紅斑 1 例）に認められ、いずれの事象も重症度は中等度で副作用と判断され、転帰は回復であった。

注射部位疼痛について、被験者又は保護者が疼痛評価スケール²⁴⁾を用いて評価した結果は表 49 のとおりであり、疼痛スコア 5 が認められた被験者の割合は、いずれの試験においてもジェノトロピン群と比べて本剤群で高かった。注射部位反応の評価として疼痛の他に、紅斑/発赤、挫傷、硬結/腫脹及びそう痒（そう痒は海外 006 試験のみ）も評価されたが、いずれの投与群でも重度の事象は認められなかった。なお、本剤投与時の注射部位疼痛の投与部位別の傾向について、国内 009 試験では上腕部及び臀部と比較して大腿部及び腹部で疼痛スコア 5 とされた事象の発現割合が高い傾向が認められたが（大腿部 12.2%（26/213 回）、腹部 15.6%（24/154 回）、上腕部 2.2%（7/315 回）、臀部 5.3%（31/581 回））、いずれも治験担当医師の評価で重度の有害事象と判定されず、投与中止に至った事象も認められなかった。海外 006 試験では投与部位による明らかな違いは認められなかった。

表 49 注射部位疼痛に関する疼痛評価（国内 009 試験及び海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

疼痛スコア	国内 009 試験		海外 006 試験	
	本剤群 (22 例)	ジェノトロピン群 (22 例)	本剤群 (109 例)	ジェノトロピン群 (115 例)
0：痛くない	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
1：ほんの少し痛い	4.5 (1)	35.0 (7)	17.5 (17)	26.5 (27)
2：少し痛い	4.5 (1)	20.0 (4)	19.6 (19)	31.4 (32)
3：痛い	18.2 (4)	30.0 (6)	17.5 (17)	14.7 (15)
4：かなり痛い	31.8 (7)	15.0 (3)	14.4 (14)	13.7 (14)
5：非常に痛い	40.9 (9)	0 (0)	29.9 (29)	13.7 (14)

記録された疼痛スコアのうち、最も重度のスコアを用いて集計された。

²⁴⁾ Wong-Baker FACES Pain Rating Scale（0～5 のスコアで、5 が最も重度）を用いて評価され、疼痛スコアが 4 以上の場合、有害事象として報告された。

発現時期別の注射部位反応に関連する事象の発現状況は表 50 及び 51 のとおりであり、注射部位反応に関連する事象及び注射部位疼痛は、多くの被験者で本剤投与後 6 カ月間までに認められたが、一部の被験者では本剤投与後 6 カ月を超えた後も認められた。注射部位疼痛の発現時期に関する傾向は、本剤投与時とジェノトロピン投与時と同様であった。

表 50 発現時期別の注射部位反応に関連する事象の発現状況（国内 009 試験（主要+延長期間）：安全性解析対象集団）

投与群/事象名		0< ≤3 カ月	3< ≤6 カ月	6< ≤12 カ月	12< ≤15 カ月	15< ≤18 カ月	18< ≤24 カ月
本剤継続群	注射部位反応 ^{a)}	68.2 (15/22)	54.5 (12/22)	40.9 (9/22)	31.8 (7/22)	40.9 (9/22)	31.8 (7/22)
		15.1 [83]	10.2 [56]	6.5 [73]	4.4 [24]	5.3 [29]	5.2 [56]
	注射部位疼痛	68.2 (15/22)	54.5 (12/22)	40.9 (9/22)	31.8 (7/22)	40.9 (9/22)	31.8 (7/22)
		13.9 [76]	10.2 [56]	6.5 [73]	4.4 [24]	5.3 [29]	5.2 [56]
ジェノトロピン/本剤群	注射部位反応 ^{a)}	4.5 (1/22)	9.1 (2/22)	9.1 (2/22)	55.0 (11/20)	30.0 (6/20)	25.0 (5/20)
		0.2 [1]	0.4 [2]	0.5 [5]	15.3 [76]	7.2 [36]	4.4 [45]
	注射部位疼痛	4.5 (1/22)	9.1 (2/22)	9.1 (2/22)	55.0 (11/20)	30.0 (6/20)	25.0 (5/20)
		0.2 [1]	0.4 [2]	0.5 [5]	15.3 [76]	7.2 [36]	4.4 [45]

発現割合%（発現例数/評価例数）、人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA ver.22.1

a) 表 48 の a) と同じ

表 51 発現時期別の注射部位反応に関連する事象の発現状況（海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群			ジェノトロピン群		
	0< ≤3 カ月	3< ≤6 カ月	6 カ月超	0< ≤3 カ月	3< ≤6 カ月	6 カ月超
注射部位反応 ^{a)}	36.7 (40/109)	19.4 (21/108)	20.4 (22/108)	22.6 (26/115)	4.4 (5/114)	7.0 (8/114)
	6.9 [187]	2.7 [73]	2.3 [122]	1.5 [43]	0.8 [22]	0.3 [19]
注射部位疼痛	32.1 (35/109)	15.7 (17/108)	17.6 (19/108)	22.6 (26/115)	4.4 (5/114)	7.0 (8/114)
	5.2 [140]	1.8 [48]	1.9 [105]	1.4 [40]	0.7 [21]	0.3 [19]

発現割合%（発現例数/評価例数）、人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA ver.22.0

a) 表 48 の a) と同じ

機構は、以下のように考える。臨床試験において、注射部位反応に関連する事象は、ジェノトロピン群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められ、本剤投与時に認められた事象の大部分は注射部位疼痛であり、疼痛評価スケールを用いた評価において疼痛スコア 5 とされた事象の発現割合もジェノトロピン群と比較して本剤群で高い傾向であった。一方で、注射部位反応に関連する事象のうち、重篤な有害事象は認められておらず、重症度は多くが軽度又は中等度で、投与中止に至った有害事象を含め、認められた事象はいずれも一過性であったことを踏まえると、本剤の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。抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者の割合は、国内 009 試験の主要期間の本剤群で 81.8%（18/22 例）、海外 006 試験の主要期間の本剤群で 77.1%（84/109 例）であり、国内 009 試験の延長期間（投与 24 カ月時）では本剤継続群 72.7%（16/22 例）、ジェノトロピン/本剤群 55.0%（11/20 例）、海外 006 試験の延長期間（投与 18 カ月時）では本剤継続群 68.4%（26/38 例）、ジェノトロピン/本剤群 19.5%（8/41 例）であった。海外 004 試験では、主要期間（投与 12 カ月時）の全本剤群で 11.9%（5/42 例）、延長期間で抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者の割合は 37.5%（18/48 例）であった。抗本薬抗体が陽性の場合、hGH 及び hCG-CTP に対する抗体特異性が評価され、いずれの試験においても抗本薬抗体のうち大部分が抗 hGH 抗体であり、抗 CTP 抗体が認められた被験者は、国内 009 試験では認められず、海外 006 試験の主要期間で 4 例²⁵⁾、延長期間で 5 例²⁶⁾、海外 004

25) 4 例の他にベースラインで抗 CTP 抗体が陽性とされた被験者が 1 例認められたが、その後陰性であったため、偽陽性と判断された。

26) 主要期間の 12 カ月時に抗 CTP 抗体陽性と判定された 2 例は、延長期間の開始時に抗 CTP 抗体陽性例として集計された。

試験の延長期間で3例に認められた。しかしながら、陽性後の次の測定時点における結果が確認できなかった2例を除き、いずれも次の測定時点では陰性であったことから、抗CTP抗体の発現は一過性と考えられた。

国内009試験及び海外006試験における抗体産生の有無別の有害事象、免疫原性に関連する事象²⁷⁾、注射部位反応に関連する事象²³⁾の発現状況は表52及び表53のとおりであり、特に国内009試験では抗本薬抗体陰性の被験者数が非常に少ないため、評価に注意を要するが、抗本薬抗体陽性例で特定の事象の発現リスクが高まる等の傾向は認められなかった。

表52 抗体産生の有無^{a)}別の有害事象の発現状況 (国内009試験及び海外006試験 (主要期間): 安全性解析対象集団)

事象名	国内009試験				海外006試験				
	本剤群		ジェノトロピン群		本剤群		ジェノトロピン群		
	陰性 (4例)	陽性 (18例)	陰性 (18例)	陽性 (4例)	陰性 (25例)	陽性 (84例)	陰性 (97例)	陽性 (18例)	
すべての有害事象	100.0 (4)	100.0 (18)	88.9 (16)	75.0 (3)	80.0 (20)	89.3 (75)	83.5 (81)	88.9 (16)	
すべての副作用	50.0 (2)	83.3 (15)	22.2 (4)	0 (0)	52.0 (13)	54.8 (46)	40.2 (39)	33.3 (6)	
重篤な有害事象	0 (0)	11.1 (2)	11.1 (2)	0 (0)	4.0 (1)	2.4 (2)	2.1 (2)	0 (0)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	4.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
重症度	軽度	0 (0)	22.2 (4)	16.7 (3)	0 (0)	56.0 (14)	53.6 (45)	57.7 (56)	72.2 (13)
	中等度	100.0 (4)	66.7 (12)	61.1 (11)	75.0 (3)	20.0 (5)	26.2 (22)	20.6 (20)	11.1 (2)
	重度	0 (0)	11.1 (2)	11.1 (2)	0 (0)	4.0 (1)	9.5 (8)	5.2 (5)	5.6 (1)
免疫原性に関連する事象 ^{b)}	50.0 (2)	27.8 (5)	16.7 (3)	0 (0)	8.0 (2)	19.0 (16)	9.3 (9)	0 (0)	
注射部位反応に関連する事象 ^{c)}	50.0 (2)	77.8 (14)	16.7 (3)	0 (0)	32.0 (8)	46.4 (39)	26.8 (26)	16.7 (3)	
注射部位疼痛	50.0 (2)	77.8 (14)	16.7 (3)	0 (0)	24.0 (6)	44.0 (37)	26.8 (26)	16.7 (3)	
注射部位紅斑	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)	9.5 (8)	0 (0)	0 (0)	
注射部位そう痒症	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (6)	0 (0)	0 (0)	
注射部位腫脹	0 (0)	5.6 (1)	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)	4.8 (4)	0 (0)	0 (0)	

発現割合% (発現例数)

国内009試験はMedDRA ver.22.1、海外006試験はMedDRA ver.22.0でコードし、日本語への読み替えにはMedDRA/J ver.23.0を用いた

a) 主要期間に抗本薬抗体が1回以上陽性であった被験者を「陽性」とし、その他の被験者を「陰性」とした。

b) 中和抗体陽性、SMQアナフィラキシー反応 (狭義)、SMQ血管浮腫 (狭義) 及びSMQ過敏症 (狭義)

c) HLTの注射部位反応並びにPTの脂肪組織萎縮症及び皮膚ジストロフィー

表53 抗体産生の有無^{a)}別の有害事象の発現状況 (国内009試験 (主要+延長期間): 安全性解析対象集団)

事象名	本剤継続群		ジェノトロピン/本剤群	
	陰性 (2例)	陽性 (20例)	陰性 (10例)	陽性 (12例)
すべての有害事象	100.0 (2)	100.0 (20)	100.0 (10)	91.7 (11)
すべての副作用	50.0 (1)	85.0 (17)	70.0 (7)	58.3 (7)
重篤な有害事象	0 (0)	10.0 (2)	10.0 (1)	16.7 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)
重症度	軽度	0 (0)	10.0 (2)	30.0 (3)
	中等度	100.0 (2)	80.0 (16)	60.0 (6)
	重度	0 (0)	10.0 (2)	10.0 (1)
免疫原性に関連する事象 ^{b)}	50.0 (1)	45.0 (9)	20.0 (2)	33.3 (4)
注射部位反応に関連する事象 ^{c)}	50.0 (1)	80.0 (16)	60.0 (6)	58.3 (7)
注射部位疼痛	50.0 (1)	80.0 (16)	60.0 (6)	58.3 (7)
注射部位紅斑	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)
注射部位そう痒症	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)
注射部位腫脹	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

MedDRA ver.22.1でコードし、日本語への読み替えにはMedDRA/J ver.23.0を用いた

a) 主要+延長期間に抗本薬抗体が1回以上陽性であった被験者を「陽性」とし、その他の被験者を「陰性」とした。

b)及びc) 表52のb)及びc)と同じ

海外006試験において、重度の注射部位反応に関連する事象が認められた本剤群7例のうち、抗本薬抗体が陽性の被験者は6例であったことを踏まえ、抗本薬抗体の発現による注射部位反応に関連する事象の重症度別の発現状況を検討した結果は、表54のとおりであった。抗本薬抗体陰性例でも重度の注射部位反応が発現していること、ジェノトロピン群においても重度の注射部位反応に関連する事象が

27) 中和抗体陽性、SMQアナフィラキシー反応 (狭義)、SMQ血管浮腫 (狭義) 及びSMQ過敏症 (狭義) に該当する事象

抗 hGH 抗体の陰性及び陽性例のいずれも認められていること等から、抗本薬抗体の発現と注射部位反応に関連する事象の重症度との関連を示す傾向はみられなかった。

表 54 注射部位反応に関連する事象の重症度別の発現状況 (国内 009 試験及び海外 006 試験 (主要期間) : 安全性解析対象集団)

注射部位反応に関連する事象 ^{a)}	国内 009 試験				海外 006 試験			
	本剤群		ジェノトロピン群		本剤群		ジェノトロピン群	
	陰性 (4 例)	陽性 (18 例)	陰性 (18 例)	陽性 (4 例)	陰性 (25 例)	陽性 (84 例)	陰性 (97 例)	陽性 (18 例)
軽度の有害事象	50.0 (4)	66.7 (12)	16.7 (3)	0 (0)	16.0 (4)	28.6 (24)	20.6 (20)	11.1 (2)
中等度の有害事象	0 (0)	11.1 (2)	0 (0)	0 (0)	12.0 (3)	10.7 (9)	4.1 (4)	0 (0)
重度の有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.0 (1)	7.1 (6)	2.1 (2)	5.6 (1)

発現割合% (発現例数)、国内 009 試験 : MedDRA ver.22.1、海外 006 試験 : MedDRA ver.22.0

a) 表 52 の b) と同じ

国内 009 試験及び海外 006 試験における抗体産生の有無別の年間成長速度及びベースラインからの身長 SD スコアの変化量について検討した結果、抗体産生の有無別で大きな違いはなかった (表 55)。

表 55 抗体産生の有無別の年間成長速度及びベースラインから投与 12 カ月時までの身長 SD スコアの変化量 (国内 009 試験及び海外 006 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目		国内 009 試験		海外 006 試験	
		本剤群	ジェノトロピン群	本剤群	ジェノトロピン群
年間成長速度 (cm/年)	抗薬物抗体陰性	9.10±1.93 (4 例)	7.75±1.19 (17 例)	10.07±2.35 (24 例)	9.52±2.35 (95 例)
	抗薬物抗体陽性	9.93±1.53 (18 例)	7.89±1.04 (4 例)	10.21±2.45 (84 例)	10.54±2.85 (18 例)
身長 SD スコアの変化量	抗薬物抗体陰性	0.75±0.41 (4 例)	0.49±0.24 (17 例)	0.86±0.46 (24 例)	0.79±0.45 (95 例)
	抗薬物抗体陽性	1.02±0.40 (18 例)	0.52±0.25 (4 例)	0.95±0.57 (84 例)	1.10±0.69 (18 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

抗薬物抗体が陽性の場合には中和抗体の有無についても検討され、中和抗体が 1 回以上陽性と判定された被験者は、国内 009 試験の主要期間の本剤群 2 例、海外 006 試験の主要期間の本剤群 2 例であり、ジェノトロピン群では認められなかった。国内 009 試験及び海外 006 試験の延長期間並びに海外 004 試験では、中和抗体陽性の被験者は認められなかった。中和抗体が陽性と判定された 4 例について、海外 006 試験の 1 例を除き中和抗体の発現は一過性であった。被験者毎に中和抗体の発現前後で有害事象の発現状況を比較した結果、明らかな傾向は認められず、過敏症反応の報告もなかった。また、身長に関する評価項目についても、中和抗体の発現前後で本剤の効果は維持され、本剤の有効性が損なわれることを示唆する結果は認められなかった。

以上、臨床試験において、本剤群では抗本薬抗体が陽性となった被験者の割合が高かったが、抗体産生による本剤の安全性及び有効性への影響は認められなかった。また、本薬の中和抗体は国内 009 試験及び海外 006 試験で計 4 例に認められたが、1 例を除きいずれも一過性であり、中和抗体の発現前後で有害事象の発現状況や身長に関する評価項目の結果が変化するという明らかな傾向は認められず、中和抗体の発現が本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼすことを示唆するデータはみられなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、本剤投与時に抗本薬抗体の発現が比較的多くの症例で認められているが、抗体陽性例と陰性例の部分集団の比較検討から、抗体産生の有無により本剤の安全性及び有効性に特段の違いは認められていないことを確認した。中和抗体陽性例は 4 例と限られており、厳密な検討は困難であるものの、1 例を除き一過性の発現であり、現時点で中和抗体の発現が本剤の安全性及び有効性に臨床上的影響を及ぼすことを示すデータは認められなかったとする申請者の見解に特段の問題はない。

7.R.2.3 糖代謝障害

申請者は、以下のように説明している。糖代謝障害に関連する有害事象²⁸⁾の発現状況について、国内 009 試験では認められず、海外 006 試験の主要期間のジェノトロピン群に 3 例（血中ブドウ糖増加 2 例、空腹時血中ブドウ糖不良 1 例）認められ、本剤群及び延長期間では認められなかった。いずれの事象も重症度は軽度、転帰は回復であり、血中ブドウ糖増加の 1 例は副作用と判断された。海外 004 試験では、主要期間の本剤 0.25 mg/kg 群に 1 例（空腹時血中ブドウ糖不良）、延長期間に 2 例（肥満、高コレステロール血症、各 1 例）認められ、いずれの事象も重症度は軽度であった。空腹時血中ブドウ糖不良及び高コレステロールは副作用と判断されたが、転帰は回復であった。いずれの試験においても、糖代謝障害に関連する重篤な有害事象又は投与中止に至った事象は認められなかった。

糖代謝関連パラメータ（空腹時血糖、空腹時インスリン及び HbA1c）の推移について、国内 009 試験、海外 006 試験及び海外 004 試験のいずれにおいても、本剤群とジェノトロピン群ともに臨床的に意味のある変化は認められなかった。国内 009 試験及び海外 006 試験における空腹時血糖及び空腹時インスリンについて、治験薬投与中に基準範囲内から範囲外へ変動した被験者の割合は表 56 のとおりであり、いずれの投与群においても治験薬投与中に基準範囲外へ変動した被験者は少なかった。なお、国内 009 試験では、被験者の多くはベースラインで空腹時インスリンが低値であったが（本剤群 21/22 例、ジェノトロピン群 18/22 例）、これらの被験者のうち、本剤群の 12/21 例及びジェノトロピン群の 4/18 例は投与 12 カ月までに基準範囲内へ変動し、その他の被験者は低値のまま推移した。また、海外 004 試験を含むいずれの試験においても HbA1c 異常に関する有害事象は報告されず、投与開始後に新たに糖尿病を発症した被験者は認められなかった。

表 56 基準範囲内から範囲外へ変動した被験者の割合（国内 009 試験及び海外 006 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

評価項目		国内 009 試験		海外 006 試験	
		本剤群 (22 例)	ジェノトロピン群 (22 例)	本剤群 (109 例)	ジェノトロピン群 (115 例)
空腹時血糖	基準範囲→低値	0 (0)	9.0 (2)	0.9 (1)	1.7 (2)
	基準範囲→高値	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	1.7 (2)
空腹時インスリン	基準範囲→低値	0 (0)	4.5 (1)	0 (0)	7.0 (8)
	基準範囲→高値	0 (0)	0 (0)	1.8 (2)	0.9 (1)

被験者割合%（該当例数）

糖尿病を有する小児 GHD 患者への投与について、本邦の rhGH 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一方、米国及び欧州の rhGH 製剤の添付文書では、米国における糖尿病網膜症の一部の患者を除き、投与可能とされている。本剤の臨床試験においては、国内 009 試験及び海外 004 試験では糖尿病を有する患者は除外され、海外 006 試験では血糖コントロールが良好²⁹⁾に管理されている糖尿病を有する患者は組入れ可能とされたが、実際には糖尿病合併例は組み入れられなかった。

rhGH 製剤での使用実態について、ジェノトロピンの国内承認（1988 年 9 月 20 日）以降に収集した国内外の副作用報告から糖尿病を原疾患・合併症等を含む症例を抽出³⁰⁾した結果（データロック日：2020

28) 国内 009 試験及び海外 006 試験では MedDRA の SMQ 高血糖/糖尿病の発症（狭義）に該当する事象、海外 004 試験では MedDRA の SMQ 高血糖/糖尿病の発症（広域及び狭域）に該当する事象とされた。

29) 血糖コントロールが良好とする基準として、HbA1c が 7.5%未満、食前の血糖値が 90～130 mg/dL 及び就寝時又は夜間の血糖値が 90～150 mg/dL が用いられた。

30) 糖尿病、糖尿、耐糖能障害、高血糖又はインスリン抵抗性のいずれかの文字列を含む MedDRA の PT を原疾患・合併症又は使用理由に含む症例。

年 12 月 10 日)、該当する副作用報告は国内 10 例、海外 189 例あり、このうち 20 歳以下の GHD 患者³¹⁾は 8 例該当し、いずれも海外からの報告であった。本剤投与後に糖尿病の悪化が報告されたのは 3/8 例で、本剤との関連性が明確な症例はなかった。また、20 歳以下の GHD 患者であって、原疾患・合併症等における糖尿病の報告の有無に関わらず、糖尿病関連事象³²⁾が報告された副作用報告は、国内 9 例、海外 14 例の計 25 件(耐糖能障害 8 件、糖尿病 7 件、インスリン抵抗性、コントロール不良の糖尿病、高血糖各 2 件、2 型糖尿病、1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス各 1 件)であった。

糖尿病と rhGH 製剤の投与経験に関する国内外の文献を検索³³⁾した結果、計 64 報(海外 37 報、国内 27 報)が抽出され、このうち rhGH 製剤投与前から糖尿病を合併する患者への rhGH 製剤の投与経験であることが明確であったのは 7 報(海外 5 報、国内 2 報)であった。7 報のうち 1 報で小児 GHD 患者に対する rhGH 製剤治療後に糖尿病性腎症、初期糖尿病網膜症、低血糖症及び代謝調節の悪化が報告されたが(J Pediatr 2018; 198: 260-4)、糖尿病患者に rhGH 製剤を投与することに安全性上の懸念があると結論付けている文献はなかった。

以上、臨床試験において、本剤群とジェノトロピン群の間で糖代謝障害に関して臨床的に問題となる違いは認められず、糖尿病合併例は本剤の臨床試験に実際には組み入れられなかったものの、糖尿病非合併の小児 GHD 患者集団における本剤の安全性プロファイルは良好であり、糖尿病合併例で糖代謝障害のリスクが著しく高まることを示唆するデータは得られていないと考える。また、国内外での rhGH 製剤の使用実態からも、小児 GHD 患者に対する rhGH 製剤の投与が糖尿病や糖代謝を顕著に悪化させるとする明らかな報告はなかった。本剤の適応となる小児 GHD 患者のうち糖尿病を合併している患者は限られており、医療現場において当該患者への高頻度での使用は想定されないと考えているが、以上のとおり、本剤で糖尿病を合併する小児 GHD 患者を禁忌に設定する根拠は乏しく、糖尿病を合併する小児 GHD 患者にも本剤は投与可能と考える。ただし、GH が抗インスリン様作用を有すること、rhGH 製剤の市販後の副作用報告において少数ながら本剤投与後に糖尿病の発現が報告されており、糖尿病合併例での糖尿病に関連する有害事象も報告されていることから、糖尿病患者、糖尿病のリスク因子を有する患者及び耐糖能異常を有する患者では、血糖値等を定期的に検査する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。本剤の臨床試験における糖代謝関連パラメータの推移や糖代謝障害に関する有害事象の発現状況の結果から、ジェノ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い傾向は認められず、ジェノトロピン群も含め、臨床試験で認められた糖代謝障害に関連する有害事象の発現は少なく、重症度はいずれも軽度であった。また、国内外での糖尿病を有する小児 GHD 患者における rhGH 製剤の使用実態について、糖尿病の悪化や糖尿病関連事象に関する報告もされているが、

31) 使用理由が成長ホルモン欠乏症であり、20 歳以下の患者

32) 糖尿病、糖尿、耐糖能障害、高血糖又はインスリン抵抗性のいずれかの文字列を含む MedDRA の PT を副作用に含む症例。

33) 以下の条件で検索された(2021 年 1 月 8 日時点)

MEDLINE : 検索式「S1 : ti,ab,su,subst(somatropin*), S2 : mesh.#("diabetes mellitus"), S3 : ti,ab,su(diabet*), S4 : (s2 or s3) and s1, S : mesh.x("Human Growth Hormone" lnk (ad or tu or pd or pk or ae or to or po or aa)), S6 : ((s2 or s3) and s5) not s4, S7 : s6 not dtype(review), S8 : s7 and ti(growth p/0 hormon* or GH or hGH), S9 : s7 and ti(diabet*), S10 : S9 AND S8, S11 : s10 and la(english)」

医中誌 : 検索式「#1 : 糖尿病/TH or 糖尿病/AL or diabet/TA, #2 : (Somatropin/TH or Somatropin/AL) or (Somatropin/TH or ソマトロピン/AL), #3 : #1 and #2, #4 : @ヒト成長ホルモン;治療的利用/th, #5 : (#1 and #4) not #2, #6 : (#5) and (PT=会議録除く), #7 : #6 and (糖尿/ti or diabet/ti), #8 : #6 and 糖尿病/MTH, #9 : #6 and (成長ホルモン/ti or GH/ti or "growth hormon"/ti), #10 : #7 or #8 or #9, #11 : (#10) and (PT=解説,総説), #12 : #10 not #11」

小児 GHD 患者で特に糖代謝障害のリスクが高まる等の報告はないことを確認した。したがって、糖尿病を合併する患者においては投与開始前の血糖コントロールを良好に管理し、投与後に慎重な血糖モニタリング等を実施することを前提とすれば、申請者の説明のとおり、糖尿病を合併する小児 GHD 患者に本剤の投与を可能とすることは許容可能と考える。また、臨床試験において少数例ではあるが、空腹時血糖等のパラメータに変動が認められた被験者も報告されていること等を踏まえると、糖尿病患者、糖尿病のリスク因子を有する患者及び耐糖能異常を有する患者に限らず、本剤投与中は血糖値等を定期的に検査する旨等を注意喚起することに加えて、糖尿病患者等の本剤投与による糖代謝障害のリスクが高い患者では、より慎重に観察する旨等を注意喚起することが適切である。製造販売後においては、糖代謝障害に関連する事象の発現状況や、糖尿病を合併する日本人患者に本剤が使用された場合には血糖コントロールの悪化等について引き続き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等において注意喚起すべき内容等については、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。新生物に関する事象³⁴⁾の発現状況について、国内 009 試験の主要期間では、本剤群 1 例（メラノサイト性母斑）、ジェノトロピン群 2 例（頭蓋咽頭腫、皮膚乳頭腫、各 1 例）、延長期間ではジェノトロピン/本剤群 1 例（皮膚乳頭腫）に認められ、そのうちジェノトロピン群の 1 例（頭蓋咽頭腫）は副作用及び重篤な有害事象と判断され、試験中止に至った。海外 006 試験の主要期間では、本剤群 2 例（メラノサイト性母斑、皮膚乳頭腫、各 1 例）、ジェノトロピン群 2 例（いずれも皮膚乳頭腫）、延長期間ではジェノトロピン/本剤群 2 例（いずれも皮膚乳頭腫）に認められ、主要期間の本剤群 1 例（メラノサイト性母斑）は副作用と判断されたが、重症度は軽度で、投与中止には至らなかった。海外 004 試験では、主要期間の本薬 0.25 mg/kg 群 1 例（皮膚乳頭腫）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、延長期間では新生物に関する事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、ジェノ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。小児 GHD は、GH の分泌不全を原因とする低身長症である。現在、小児 GHD の標準治療は rhGH 製剤の 1 週間に 6~7 回の皮下投与で、rhGH 製剤は小児 GHD の治療に対して豊富な使用実績があり、有効性及び安全性プロファイルは確立されているが、頻回の注射は患者やその保護者等にとって負担となっている（Eur J Endocrinol 2016; 174: C1-C8、小児臨 2012; 65: 237-42 等）。また、小児 GHD の治療において、アドヒアランスと治療成績は相関することが報告されており（Endocr Connect 2018; 7: 914-23、Acta Paediatr Suppl 1999; 88(428): 72-5）、小児 GHD 患者において GH 補充療法のアドヒアランスは良好ではないことが報告されている（小児臨 2012; 65: 237-42、Endocr Pract 2008; 14: 143-54 等）。

³⁴⁾ 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

本剤は、hGH に hCG-CTP を融合することにより半減期を延長した、週 1 回投与の hGH 製剤である。既存の rhGH 製剤と比べて投与頻度を減らすことで患者及び保護者等の負担が軽減され、アドヒアランスの向上が期待される。本剤の週 1 回投与の治療に伴う負担感を既存の rhGH 製剤（ジェノトロピン）の連日投与と比較検討するために実施した海外 C0311002 試験³⁵⁾では、被験者及び保護者等が自己評価した全般的な生活障害総スコア³⁶⁾（平均値±標準偏差）は、本剤群 8.4±11.0（82 例）、ジェノトロピン群 24.1±20.0（85 例）であり、本剤群で低かった。また、国内 009 試験及び海外 006 試験の結果から、本剤の週 1 回投与はジェノトロピンの連日投与と同程度の成長促進効果を示し、安全性についてもジェノトロピンと比較して新たに懸念すべき事象は認められていない。したがって、週 1 回投与の本剤は小児 GHD に対する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。国内 009 試験及び海外 006 試験において、本剤の成長促進効果はジェノトロピンと同程度であることが示されている（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。安全性について、ジェノトロピンと比べて本剤投与時では注射部位反応に関連する事象等の発現割合が高い傾向は認められているものの、その重症度等を踏まえると、ジェノトロピンと比べて本剤において特有のリスクを示唆する成績は現時点で得られていない（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。既存の rhGH 製剤ではアドヒアランスは良好ではないこと等が報告されている状況も踏まえると、週 1 回投与の本剤は小児 GHD 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、国内 009 試験及び海外 006 試験において、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・効果を既存の rhGH 製剤と同様に、小児 GHD とすることに特段の問題はないと考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。小児 GHD 患者を対象とした海外第 II 相試験（004 試験）の結果から、投与 12 カ月時の年間成長速度は、本剤の用量間の差は顕著ではなかったものの、用量に依存して成長速度が増加する傾向は認められ、本薬 0.66 mg/kg 群がジェノトロピン（0.034 mg/kg）群と最も類似していた（表 25）。また、本剤 0.66 mg/kg 群の安全性プロファイルは、ジェノトロピン群と同様であった（表 28）。したがって、小児 GHD 患者を対象とした第 III 相試験の用法・用量を本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与とした結果、主要評価項目である投与 12 カ月時の年間成長速度について、国内 009 試験において本剤群とジェノトロピン群で同様の改善傾向が認められ（表 30）、海外 006 試験において本剤群のジェノトロピン群に対する非劣性が示された（表 35）。また、国内 009 試験及び海外 006 試験において発現している主な事象は、既存の rhGH 製剤で既知の事象であり、本剤群でジェノトロピン群と比較

³⁵⁾ 3 歳から 18 歳未満の rhGH 製剤で治療中の小児 GHD 患者（目標被験者数 80 例）を対象に、本剤の週 1 回投与の治療に伴う負担感を既存の rhGH 製剤（ジェノトロピン）の連日投与と比較検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.66 mg/kg 及びジェノトロピン（組入れ前の投与量）をそれぞれ 12 週間、皮下投与とされ、各投与期の終了時（投与 12 週時及び投与 24 週時）に Dyad Clinical Outcome Assessment 1 の質問票等を用いて治療に伴う負担感が評価された。

³⁶⁾ 以下の質問からなる Patient Life Interference Questionnaire（Dyad Clinical Outcome Assessment 1 の一部）から算出され、スコアを 0～100（100 が最も重度）に換算して算出された。

①痛み、刺痛、挫傷及び出血の兆候と症状の重症度、②ペン型注入器の取扱い、③ペン型注入器の使い易さ、④注射スケジュールの容易さ、⑤注射スケジュールの利便性、⑥被験者の生活への障害、⑦日常生活に変更が加えられる頻度、⑧hGH 製剤が悪影響をもたらす頻度

して新たに懸念すべき事象は認められなかった（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。なお、日本人患者と外国人患者における本薬の薬物動態及び薬力学的作用に大きな違いは認められないと考えられる（「6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項を参照）。以上のことから、用法及び用量は、本剤 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与とすることが適切と考えた。

機構は、国内 009 試験の本剤群において、海外 006 試験の本剤群と比較して IGF-1SD スコアが 2 を超えて減量に至った被験者の割合が高かったことから、IGF-1SD スコアが 2 を超えた被験者における有効性及び安全性の結果等を踏まえ、臨床試験と同様に IGF-1SD スコアが 2 を超えた場合の減量に関する添付文書での注意喚起の要否について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 009 試験及び海外 006 試験において、主要期間に IGF-1SD スコアが 2 を超えた被験者は、国内 009 試験では本剤群 22.7% (5/22 例)、ジェノトロピン群 0% (0/22 例)、海外 006 試験では本剤群 23.9% (26/109 例)、ジェノトロピン群 2.6% (3/115 例) であった。また、IGF-1SD スコアが 2 を超え、用量調節基準³⁷⁾に従い減量に至った被験者は、国内 009 試験では本剤群 22.7% (5/22 例)、ジェノトロピン群 0% (0/22 例)、海外 006 試験では本剤群 11.0% (12/109 例)、ジェノトロピン群 2.6% (3/115 例) であった。

国内 009 試験では、本剤群で IGF-1SD スコアが 2 を超えた 5 例全例が、用量調節基準に従い減量されたため、海外 006 試験において減量に至った被験者と至らなかった被験者について、それぞれの部分集団で IGF-1SD スコアが 2 を超えた時点以降のデータを被験者毎に検討した。その結果、減量に至った被験者で年間成長速度等の身長に関する評価項目の結果が著しく小さくなる傾向や、減量に至らなかった被験者で有害事象の発現件数やその重症度が高まる傾向等は認められず、減量の有無で有効性及び安全性が異なる傾向は認められなかった。また、国内 009 試験及び海外 006 試験で IGF-1SD スコアが 2 を超えて減量に至った各被験者において、本剤の減量前後で身長に関する評価項目の結果や有害事象の発現状況が変化する明らかな傾向は認められなかった。

国内 009 試験の本剤群では、海外 006 試験の本剤群と比較して IGF-1SD スコアが 2 を超えて減量に至った被験者の割合が高かった理由について、要因の一つとして、IGF-1 値の評価のための採血時期が考えられた。海外 004 試験のデータを用いた母集団薬物動態/薬力学解析の結果に基づくと、本薬投与後 2～3 日目に検体を採取することで IGF-1 頂値をよく推定することができ、定常状態における平均 IGF-1 値を評価するには投与後 96 時間以降に検体を採取することが適切と考えられた。海外 006 試験では減量に至った 10/12 例が、国内 009 試験では減量に至った 5 例全例が本剤投与後 96 時間以内に検体を採取しており、これらの被験者では IGF-1 頂値に近い値が検出された可能性が考えられた。その他、国内 009 試験の被験者数が海外 006 試験と比較して少ないこと、国内 009 試験のベースライン時の IGF-1SD スコアが海外 006 試験と比較してやや高かったこと（中央値 [範囲]、国内 009 試験：-1.46 [-3.48, 0.64]、海外 006 試験：-1.87 [-4.39, -0.21]）等が要因として考えられた。

以上より、IGF-1SD スコアが 2 を超える被験者は認められたものの、当該被験者における有効性及び安全性に懸念は認められなかった。国内外の比較から、本剤投与後の IGF-1 の変動は日本人患者でやや高い傾向が認められるものの、被験者間の変動が大きいと考えており、本剤投与による IGF-1 値が外国人患者と比較して日本人患者で著しく高くなることは想定されず、IGF-1 の高値が日本人特有の安全性

³⁷⁾ 本剤群は投与後 4 日目、ジェノトロピン群は来院時の IGF-1 値を用い、4～6 週間の間で 2 回連続 IGF-1SD スコアが 2 を超えた場合は、本剤群では減量を必須とされ、ジェノトロピン群では減量を考慮することとされた。用量の減量幅は 15%とされた。

上の懸念となる可能性は低いと考える。したがって、臨床試験において規定した IGF-I SD スコアが 2 を超えた場合の減量に関して、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績を踏まえ、本剤の用法・用量を本剤 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与とすることに問題はない。また、国内 009 試験及び海外 006 試験のいずれも本剤群ではジェノトロピン群と比べて IGF-I SD スコアが高い値で推移していることについて、各臨床試験では用量調節基準により IGF-I SD スコアが 2 回連続 2 を超えた場合は本剤の用量が減量されたため、IGF-I の高値が継続した場合の安全性が明らかとは言えない。したがって、本剤の投与中には、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は用量の減量を考慮する旨を添付文書において注意喚起することが適切である。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.6 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。本剤は週 1 回投与の hGH 製剤であり、本剤投与による血清 GH 及び IGF-I の変動が長期的な安全性に及ぼす影響に関して製造販売後においても引き続き検討するため、本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項として、糖代謝障害及び新生物を設定する予定である。また、追加の医薬品安全性監視活動として、本剤の臨床試験で検討された日本人症例数は限られていることも踏まえ、日常診療下での日本人小児 GHD 患者における本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的に、rhGH 製剤で未治療の小児 GHD 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 130 例の特定使用成績調査の実施を予定している。

機構は、以下のように考える。本剤は週 1 回投与の hGH 製剤であり、既存の rhGH 製剤と異なる血清 GH 及び IGF-I の変動が長期的な安全性に及ぼす影響に着目し、安全性検討事項として糖代謝障害及び新生物を設定するとともに、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査を実施するとの申請者の方針は適切である。特定使用成績調査の対象患者や目標症例数等を含めた調査計画の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

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適合性書面調査を実施した。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（CTD5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、本品目の骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する有効性は示され、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。本品目は、週1回投与のhGH製剤であり、骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症に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3年11月2日

申請品目

[販売名] エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン、同皮下注 60 mg ペン
[一般名] ソムアトロゴン (遺伝子組換え)
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和3年1月28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。小児 GHD 患者を対象とした第 III 相試験の主要評価項目である投与 12 カ月時の年間成長速度について、国内 009 試験の成績から本剤群とジェノトロピン群で同様の改善傾向が認められ、海外 006 試験の成績から本剤群のジェノトロピン群に対する非劣性が示された。身長 SD スコアについて、国内 009 試験及び海外 006 試験において本剤群でジェノトロピン群と同程度以上の改善が認められ、海外 004 試験を含む各試験の延長期間において本剤を継続投与することでこれらの効果は維持された。また、骨成熟の変化量は本剤群とジェノトロピン群で同程度であり、国内 009 試験及び海外 004 試験の延長期間を含め、骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らなかった。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。

また、臨床的位置付けについて、国内 009 試験及び海外 006 試験において、本剤の成長促進効果はジェノトロピンと同程度であることが示されている。安全性について、ジェノトロピンと比べて本剤投与時では注射部位反応に関連する事象等の発現割合が高い傾向は認められているものの、その重症度等を踏まえると、ジェノトロピンと比べて本剤において特有のリスクを示唆する成績は現時点で得られていない。既存の rhGH 製剤ではアドヒアランスは良好ではないこと等が報告されている状況も踏まえると、週 1 回投与の本剤は小児 GHD 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 糖代謝障害

機構は、以下のように考えた。本剤の臨床試験における糖代謝関連パラメータの推移や糖代謝障害に関する有害事象の発現状況の結果から、ジェノ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い傾向は認められず、ジェノトロピン群も含め、臨床試験で認められた糖代謝障害に関連する有害事象

の発現は少なく、重症度はいずれも軽度であった。また、国内外での糖尿病を有する小児 GHD 患者における rhGH 製剤の使用実態について、糖尿病の悪化や糖尿病関連事象に関する報告もされているが、小児 GHD 患者で特に糖代謝障害のリスクが高まる等の報告はないことを確認した。したがって、糖尿病を合併する患者においては投与開始前の血糖コントロールを良好に管理し、投与後に慎重な血糖モニタリング等を実施することを前提とすれば、申請者の説明のとおり、糖尿病を合併する小児 GHD 患者に本剤の投与を可能とすることは許容可能と考える。また、臨床試験において少数例ではあるが、空腹時血糖等のパラメータに変動が認められた被験者も報告されていること等を踏まえると、糖尿病患者、糖尿病のリスク因子を有する患者及び耐糖能異常を有する患者に限らず、本剤投与中は血糖値等を定期的に検査する旨等を注意喚起することに加えて、糖尿病患者等の本剤投与による糖代謝障害のリスクが高い患者では、より慎重に観察する旨等を注意喚起することが適切である。製造販売後においては、糖代謝障害に関連する事象の発現状況や、糖尿病を合併する日本人患者に本剤が使用された場合には血糖コントロールの悪化等について引き続き情報収集する必要がある。

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、添付文書における注意喚起及び製造販売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、「1.5 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、国内 009 試験及び海外 006 試験において、本剤の有効性が示されており（審査報告（1）の「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（審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項を参照）、本剤の効能・効果を既存の rhGH 製剤と同様に、小児 GHD とすることに特段の問題はないと考えた。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。臨床試験成績を踏まえ、本剤の用法・用量を本剤 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与とすることに問題はない。また、国内 009 試験及び海外 006 試験のいずれも本剤群ではジェノトロピン群と比べて IGF-1SD スコアが高い値で推移していることについて、各臨床試験では用量調節基準により IGF-1SD スコアが 2 回連続 2 を超えた場合は本剤の用量が減量されていたことや、試験期間を踏まえると、IGF-1 の高値が継続した場合の安全性が明らかとは言えない。したがって、本剤の投与中には、血清 IGF-1 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は用量の減量を考慮する旨を添付文書において注意喚起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、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。

1.5 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.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。また、新生物のリスクに関しては、特定使用成績調査における観察期間（最長 5 年）よりも長い期間投与した場合の情報も収集されることが望ましいとの意見が示された。機構は、特定使用成績調査の観察期間よりも長期間投与した際の新生物のリスクについて、研究報告等

も含めて可能な限り情報収集するよう申請者に求め、申請者はこれを了承した。また、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 57 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 58 及び表 59 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 57 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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	・該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 58 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
・市販直後調査 ・長期使用に関する特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 59 特定使用成績調査計画の骨子（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確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児 GH 患者
観察期間	2～5 年（登録期間として 3 年）
予定症例数	229 例（うち、GH 補充療法歴のない患者 130 例）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、安全性評価（有害事象、骨年齢、臨床検査値等）、有効性評価（年間成長速度等の身長に関する項目等）

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
13	13～14	rhGH のラット及びマウスを用いたがん原性試験	GH のラット及びマウスを用いたがん原性試験
28	表 31	ジェノトロピン群（22 例）の IGF-I SD スコア 投与 12 カ月時 -0.75 ± 1.08 （22 例） 投与 12 カ月時の変化量 0.87 ± 0.91 （22 例）	ジェノトロピン群（22 例）の IGF-I SD スコア 投与 12 カ月時 -0.59 ± 0.80 （21 例） 投与 12 カ月時の変化量 0.99 ± 0.70 （21 例）
35	表 40	国内 009 試験ジェノトロピン群の IGF-I SD スコアの変化量 男性 0.81 ± 0.97 （12 例）	国内 009 試験ジェノトロピン群の IGF-I SD スコアの変化量 男性 1.04 ± 0.54 （11 例）
35	表 41	国内 009 試験ジェノトロピン群の IGF-I SD スコアの変化量 3～7 歳 0.79 ± 1.08 （12 例）	国内 009 試験ジェノトロピン群の IGF-I SD スコアの変化量 3～7 歳 1.03 ± 0.75 （11 例）

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。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、生物由来製品に該当し、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判断する。

[効能・効果]

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

[用法・用量]

通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。

[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
AGHD	Adult growth hormone deficiency	成人成長ホルモン分泌不全症
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BA	Bone age	骨年齢
CA	Chronological age	暦年齢
CAL	Cells at the limit of in vitro cell age	医薬品製造のために <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CLIA	Chemiluminescent immunoassay	化学発光免疫測定
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GHD	Growth hormone deficiency	成長ホルモン分泌不全性低身長症
GHR	Growth hormone receptor	成長ホルモン受容体
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hCG-CTP	Carboxyl-terminal peptide of human chorionic gonadotropin-β-subunit	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンの β サブユニットの C 末端ペプチド
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
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
HLGT	High level group term	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
ICH Q5A (R1) ガイドライン	－ (該当なし)	「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について」 (平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号)
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 日付け医薬審発第 873 号)
IGF-I	Insulin-like growth factor-I	インスリン様成長因子-I
K _d	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
LLT	Lowest level term	下層語
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液

PT	Preferred terms	基本語
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
rhGH	Recombinant human growth hormone	遺伝子組換えヒト成長ホルモン
rhGHR	Recombinant human growth hormone receptor	遺伝子組換えヒト成長ホルモン受容体
RP-HPLC	Reverse phase high-performance liquid chromatography	逆相液体クロマトグラフィー
SD	Sprague-Dawley	—
SDS-CGE	Sodium dodecyl sulfate-capillary gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウム-キャピラリーゲル電気泳動
SD スコア	Standard deviation score	標準偏差スコア
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
T _{max}	Time of occurrence of maximum plasma concentration	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
UV/VIS	Ultraviolet-visible absorption spectroscopy	紫外可視分光法
V _z /F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
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
小児 GHD	Growth hormone deficiency	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
本剤	— (該当なし)	エヌジェンラ皮下注
本薬	— (該当なし)	ソムアトロゴン (遺伝子組換え)