

審査報告書

令和5年5月15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] グロウジェクト皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg
[一般名] ソマトロピン（遺伝子組換え）
[申請者] JCRファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年7月28日
[剤形・含量] 1筒（1.5 mL）中にソマトロピン（遺伝子組換え）6 mg 又は 12 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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 SHOX 異常症における低身長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、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

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長

（下線部追加）

[用法及び用量]

<骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症>

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

<骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長>

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

<成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）>

通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1 mg を超えないこと。

<骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症>

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

<骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長>

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

（下線部追加）

審査報告(1)

令和5年4月3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] グロウジェクト皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg
[一般名] ソマトロピン（遺伝子組換え）
[申請者] JCRファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年7月28日
[剤形・含量] 1筒（1.5 mL）中にソマトロピン（遺伝子組換え）6 mg 又は 12 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
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症>

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。

<骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長>

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。

<成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）>

通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。

患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1週間に 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1 mg を超えないこと。

<骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症>

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

<骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長>

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

（下線部追加）

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
7. 臨床の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	4
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	14
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	15

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤（販売名：グロウジェクト）は、ソマトロピン（遺伝子組換え）を有効成分とする hGH 製剤である。本邦において、本剤は 1993 年 4 月に「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」¹⁾ を効能・効果として承認され、その後、「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」、「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」、「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症」の効能・効果が追加承認されている。

SHOX 異常症は、性染色体短腕擬常染色体領域に存在する骨成長及び骨形成を制御する *SHOX* 遺伝子の機能喪失を招く変異により生じる先天性疾患として認識されている。SHOX 異常症の表現型は多様であり、*SHOX* 片アレルの機能喪失では、明らかな骨変形を伴わない特発性低身長症、前腕 Madelung 変形、中肢骨短縮を特徴とするレリーワイル軟骨骨異形成症（LWD）等が認められる。また、*SHOX* 両アレルの機能喪失ではランガー型中間肢骨異形成症が認められ、重度の骨変形及び低身長を伴う。さらに、SHOX 異常症と低身長の症状が類似しているターナー症候群の主因は、X 染色体の全体又は一部の欠失であるが、その主徴の一つである低身長は *SHOX* 遺伝子の欠失がその一因であることが知られており（Nat Genet 1997; 16: 54-61）、*SHOX* 遺伝子を含む領域が欠損する染色体異常により、低身長や中手骨短縮等の骨格異常といった臨床症状を生じることが報告されている（Horm Res Paediatr 2011; 75: 81-9）。

今般、申請者は、国内試験により本剤の骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長に対する有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤は海外において販売されていないが、欧米では他の hGH 製剤が 0.35 mg/kg/週の使用量で SHOX 異常症における低身長に対して承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時及び一部変更承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時及び一部変更承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ 承認時の効能・効果は「下垂体性小人症」であったが、『医薬品の効能又は効果等における「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の呼称の取扱いについて』（平成 21 年 9 月 3 日付 薬食審査発 0903 第 1 号、薬食安発 0903 第 4 号）に基づき、効能・効果は「成長ホルモン分泌不全性低身長症」へ変更された。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時及び一部変更承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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 1 に示す 1 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JR-401X-301	SHOX 異常症における低身長患者	19	12 カ月間本剤を投与せずに観察又は本剤 0.35 mg/kg/週を 1 日 1 回皮下投与した後、いずれの群も本剤 0.35 mg/kg/週を 1 日 1 回 12 カ月間皮下投与	有効性 安全性

7.1 国内試験 (CTD5.3.5.1.1 及び 2 : JR-401X-301 試験<2018 年 ■ 月~2022 年 ■ 月>)

SHOX 異常症における低身長患者 (目標症例数 32 例、各群 16 例²⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、本剤を投与しない群を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、3 歳以上 10 歳 6 カ月未満 (男児) 又は 3 歳以上 9 歳未満 (女児) の思春期 (二次性徴) 発来前の SHOX 異常症患者で、スクリーニング検査時及び治験開始時の暦年齢相当身長 SDS が - 2.0 以下の患者とされた。なお、染色体検査によりターナー症候群と診断された患者 (女児)、ランガー型中間肢骨異形成症の患者は除外された。

用法・用量は、本剤群では 1 週間あたり本剤 0.35 mg/kg の用量を 7 回に分けて 1 日 1 回 12 カ月間皮下投与 (自己投与)、対照群では 12 カ月間本剤を投与せずに観察することとされ、その後、いずれの群も 1 週間あたり本剤 0.35 mg/kg の用量を 7 回に分けて 1 日 1 回 12 カ月間皮下投与 (自己投与) とされた。

無作為割付けされ治験薬が投与された 19 例 (本剤/本剤群 10 例、対照/本剤群 9 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。治験中止例は認められなかった。なお、当該試験は試験開始当初の目標症例数に到達する前に当時の登録状況等を踏まえて症例登録が終了された³⁾。

有効性について、主要評価項目である試験開始 12 カ月後の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、本剤群では対照群と比較し統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、 t 検定)。

2) 海外での SHOX 異常症における低身長に対する hGH 製剤 (販売名: Humatrope) の臨床試験成績を踏まえ、投与 12 カ月後の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量の hGH 製剤投与群と本剤を投与しない対照群との群間差を 0.54、各群の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量の標準偏差を 0.47 と仮定して、有意水準 (両側) 5%、検出力 80% を満たす症例数を算出した結果、各群 13 例となり、中止、脱落等を考慮し、各群 16 例とした。

3) 試験開始当初から登録期間を ■ カ月間と長期間に設定するとともに、日本小児総合医療施設協議会加盟施設を中心とした小児領域に特化した小児治験ネットワーク等を利用して国内 ■ 超の医療機関への治験参加可能被験者の紹介等の働きかけを行うことで被験者の組入れに努めたが、新型コロナウイルス感染症の流行等もあり、登録期間を延長しても目標症例数の登録を達成できる目途が立たない状況であったことから、■ カ月の登録期間で登録が終了された。

表2 試験開始12カ月後の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量 (試験開始12カ月後、FAS)

	本剤群 (10例)	対照群 (9例)	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量	0.923±0.213 (10)	0.127±0.105 (8 ^{a)})	0.796 [0.621, 0.971]	<0.001

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 思春期が発来したため1例が除外された。

b) t検定、有意水準両側5%

試験開始24カ月後までの成長に関する主な副次評価項目の結果は表3、暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量の経時的推移は図1のとおりであった⁴⁾。

表3 主な副次評価項目の結果 (試験開始24カ月後、FAS)

評価項目	本剤/本剤群 (10例)	対照/本剤群 (9例)	
暦年齢相当身長 SDS	ベースライン	-2.705±0.428 (10)	-2.574±0.473 (9)
	試験開始6カ月後	-2.145±0.423 (10)	-2.575±0.454 (8)
	試験開始6カ月後の変化量	0.560±0.110 (10)	0.067±0.108 (8)
	試験開始12カ月後	-1.782±0.419 (10)	-2.514±0.437 (8)
	試験開始12カ月後の変化量	0.923±0.213 (10)	0.127±0.105 (8)
	試験開始24カ月後	-1.277±0.570 (8)	-1.635±0.421 (6)
	試験開始24カ月後の変化量	1.387±0.438 (8)	1.041±0.210 (6)
成長速度 ^{a)} (cm/年)	ベースライン	5.05±1.02 (10)	4.71±0.73 (9)
	試験開始12カ月後	9.83±1.14 (10)	5.59±0.66 (8)
	試験開始24カ月後	7.51±1.47 (8)	9.79±0.95 (6)
暦年齢相当成長速度 SDS	ベースライン	-1.423±0.965 (10)	-1.765±1.663 (9)
	試験開始12カ月後	5.538±1.324 (10)	-0.101±0.710 (8)
	試験開始12カ月後の変化量	6.961±1.513 (10)	1.958±1.471 (8)
	試験開始24カ月後	2.673±2.019 (8)	5.678±1.102 (6)
	試験開始24カ月後の変化量	3.970±2.239 (8)	8.172±1.750 (6)
骨年齢	ベースライン	5.98±2.00 (10)	6.30±2.11 (9)
	試験開始12カ月後	7.44±1.58 (10)	7.26±2.34 (9)
	試験開始12カ月後の変化量	1.46±0.88 (10)	0.96±0.50 (9)
	試験開始24カ月後	8.58±1.77 (10)	8.86±2.63 (9)
	試験開始24カ月後の変化量	2.60±1.19 (10)	2.56±0.79 (9)
骨年齢のベースラインからの変化量/ 暦年齢のベースラインからの変化量	試験開始12カ月後	1.506±0.947 (10)	0.981±0.519 (9)
	試験開始24カ月後	1.311±0.624 (10)	1.294±0.402 (9)
骨年齢/暦年齢	ベースライン	0.890±0.162 (10)	0.879±0.111 (9)
	試験開始12カ月後	0.979±0.090 (10)	0.887±0.155 (9)
	試験開始24カ月後	0.997±0.134 (10)	0.965±0.142 (9)
IGF-I SDS	ベースライン	-1.016±0.815 (10)	-0.863±0.693 (8)
	試験開始6カ月後	1.339±0.936 (10)	-1.016±0.800 (9)
	試験開始6カ月後の変化量	2.355±0.742 (10)	-0.135±0.434 (8)
	試験開始12カ月後	1.252±1.372 (10)	-0.805±0.789 (9)
	試験開始12カ月時の後化量	2.268±0.939 (10)	0.188±0.771 (8)
	試験開始24カ月後	1.148±1.614 (10)	1.106±0.911 (9)
	試験開始24カ月後の変化量	2.164±1.298 (10)	2.088±1.068 (8)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) ベースライン: 試験開始12カ月前からベースラインまでの変化量、試験開始12カ月後: ベースラインから試験開始12カ月後までの変化量、試験開始24カ月後: 試験開始12カ月後から試験開始24カ月後までの変化量

⁴⁾ 本剤/本剤群の2例 (いずれも試験開始18カ月以降) 及び対照/本剤群の3例 (試験開始6カ月、18カ月、24カ月以降各1例) について、試験期間中に思春期が発来したため、当該被験者の思春期発来以降の身長データは欠測値として取り扱われた。

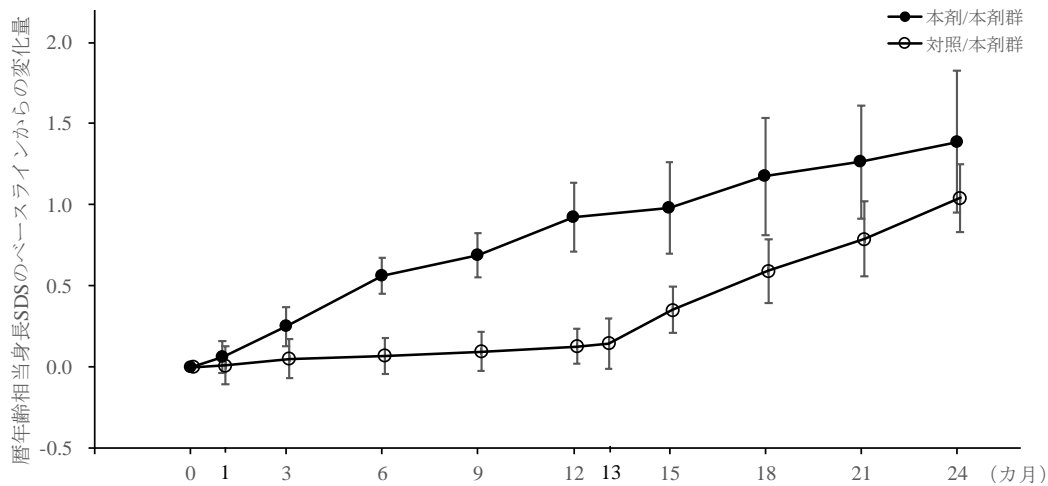


図1 暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量の経時的推移（試験開始 24 カ月後、FAS、平均値±標準偏差）

安全性について、試験開始 12 カ月後までにいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況は表 4 のとおりであった。なお、副作用は認められなかった。

表 4 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況（試験開始 12 カ月後、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (10 例)	対照群 (9 例)
すべての事象	100 (10)	77.8 (7)
上咽頭炎	40.0 (4)	22.2 (2)
齲歯	30.0 (3)	11.1 (1)
上気道の炎症	20.0 (2)	22.2 (2)
胃腸炎	10.0 (1)	22.2 (2)
麦粒腫	0 (0)	22.2 (2)
アレルギー性結膜炎	0 (0)	22.2 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.25.0

試験開始 24 カ月後までにいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況は表 5 のとおりであった。副作用は本剤/本剤群の 1 例（インスリン抵抗性）に認められた。

表 5 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況（試験開始 24 カ月後、安全性解析対象集団）

事象名	本剤/本剤群 (10 例)	対照/本剤群 (9 例)	
	試験開始 24 カ月後まで	試験開始 12 カ月後まで	試験開始 12~24 カ月後
すべての事象	100 (10)	77.8 (7)	100 (9)
上咽頭炎	60.0 (6)	22.2 (2)	22.2 (2)
内出血	10.0 (1)	0 (0)	22.2 (2)
アレルギー性鼻炎	10.0 (1)	0 (0)	22.2 (2)
アレルギー性結膜炎	0 (0)	22.2 (2)	22.2 (2)
下痢	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)
齲歯	40.0 (4)	11.1 (1)	11.1 (1)
上気道の炎症	30.0 (3)	22.2 (2)	11.1 (1)
胃腸炎	20.0 (2)	22.2 (2)	11.1 (1)
麦粒腫	0 (0)	22.2 (2)	11.1 (1)
咳嗽	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)
発熱	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.25.0

試験開始 24 カ月後までに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、対照/本剤群の 1 例（挫傷）に認められたが、本剤を投与しない期間中の発現であった。投与中止に至った有害事象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。JR-401X-301 試験において、主要評価項目である試験開始 12 カ月後の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量は表 2 のとおりであり、本剤群では対照群に比較し統計学的な有意差が認められた。また、主な副次評価項目について、試験開始 12 カ月後の成長速度、試験開始 12 カ月後の暦年齢相当成長速度 SDS のベースラインからの変化量、骨年齢の変化量及び骨年齢のベースラインからの変化量/暦年齢のベースラインからの変化量は、本剤群では対照群に比較して大きい傾向が認められた (表 3)。

対照群で試験開始 12 カ月後に本剤が投与開始された被験者 9 例において、暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、試験開始 12 カ月後の 0.127 ± 0.105 から、本剤投与 12 カ月後 (試験開始 24 カ月後) では 1.041 ± 0.210 、本剤投与前から投与 12 カ月後までの暦年齢相当身長 SDS の変化量 (試験開始 12 カ月～24 カ月後) は 0.906 ± 0.207 と、本剤投与後に増加が認められた。

長期投与時の有効性について、本剤/本剤群における主な有効性評価項目の経時的推移は表 3 及び図 1 のとおりであり、本剤を投与している期間は成長促進効果が維持された。

年齢区分別及び性別の有効性の結果は表 8 のとおりであり、JR-401X-301 試験の本剤群における暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量は、検討した部分集団 (年齢、性及び試験開始時の暦年齢相当身長 SDS) のいずれにおいても対照群と比較して大きかった。

表 8 背景要因別の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量 (JR-401X-301 試験 (試験開始 12 カ月後): FAS)

		本剤群 (10 例)	対照群 (9 例)
年齢	女児 6 歳未満・男児 7 歳未満	1.106 ± 0.197 (4)	0.171 ± 0.134 (3)
	女児 6 歳以上・男児 7 歳以上	0.801 ± 0.118 (6)	0.102 ± 0.090 (5)
性	男児	0.771 ± 0.144 (3)	0.057 ± 0.081 (4)
	女児	0.988 ± 0.211 (7)	0.198 ± 0.075 (4)
試験開始時の暦年齢相当身長 SDS	-2.5 SD 以下	0.986 ± 0.215 (7)	0.171 ± 0.109 (4)
	-2.5 SD 超	0.777 ± 0.140 (3)	0.084 ± 0.093 (4)

平均値±標準偏差 (評価例数)

なお、JR-401X-301 試験は目標症例数に達する前に組入れを終了しているが、有効性評価へ及ぼす影響について、主要評価項目である暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量は、身長に基づき算出され客観的に評価可能な指標であることから、評価者による有効性評価へのバイアスの影響は生じ難い。また、JR-401X-301 試験への被験者の組入れの中止を決定した時点で、試験開始 6 カ月後又は 12 カ月後の暦年齢相当身長 SDS の結果が得られている被験者と得られていない被験者で、そのベースラインからの変化量を比較したところ、いずれの時点も本剤群及び対照群ともに異なる傾向は認められなかった (表 6)。

表 6 組入れ中止決定時点で試験開始 6 カ月後又は 12 カ月後の暦年齢相当身長 SDS の結果が得られている被験者/得られていない被験者別のベースラインからの変化量 (JR-401X-301 試験: FAS)

		本剤群		対照群	
		組入れ中止決定前	組入れ中止決定後	組入れ中止決定前	組入れ中止決定後
試験開始 6 カ月後	例数	4	6	5	3
	中央値 [最小, 最大]	0.572 [0.51, 0.69]	0.527 [0.41, 0.74]	0.099 [-0.06, 0.18]	0.019 [-0.07, 0.22]
試験開始 12 カ月後	例数	4	6	2	6
	中央値 [最小, 最大]	0.945 [0.72, 1.39]	0.885 [0.67, 1.05]	0.115 [0.03, 0.20]	0.140 [-0.01, 0.29]

以上より、目標症例数に達する前に組入れを終了しているものの有効性評価に大きな影響はないと考

えられ、JR-401X-301 試験における暦年齢相当身長 SDS の変化量、成長速度等の各結果から、骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。JR-401X-301 試験において、主要評価項目である試験開始 12 カ月後の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量について、本剤群では対照群に比較して統計学的な有意差が認められた。成長速度等の副次評価項目についても、本剤群で対照群に比較して改善が認められ、試験開始 12 カ月後以降も本剤を継続投与することでこれらの効果は維持される傾向にあった。また、12 カ月間本剤を投与しなかった群に対して本剤が 12 カ月間投与された結果、本剤投与後に暦年齢相当身長 SDS 等が増加する傾向が認められた。目標症例数に達する前に組入れを中止している点には留意が必要であるが、有効性評価に大きな影響はないとの説明について一定の理解は可能であること等も考慮すると、以上の JR-401X-301 試験から得られた結果から、骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症患者における低身長に対する本剤の有効性は期待できる。

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。JR-401X-301 試験における試験開始 12 カ月後までの有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は表 4 のとおりであった。対照群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が高い傾向は認められず、事象ごとの有害事象の発現割合についても、本剤群と対照群で明らかな違いは認められなかった。

表 9 有害事象の発現状況 (JR-401X-301 試験 (試験開始 12 カ月後) : 安全性解析対象集団)

		本剤群 (10 例)	対照群 (9 例)
すべての有害事象		100 (10)	77.8 (7)
すべての副作用		0 (0)	—
重篤な有害事象		0 (0)	11.1 (1)
投与中止に至った有害事象		0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	100 (10)	77.8 (7)
	中等度	10.0 (1)	22.2 (2)
	重度	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、— : 収集されず

長期投与時の安全性について、JR-401X-301 試験における試験開始 24 カ月後までの有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は表 5 のとおりであった。本剤/本剤群では、試験開始 12 カ月後と試験開始 24 カ月後とで有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。対照/本剤群では、本剤を投与しない期間 (試験開始 12 カ月後まで) と比較して本剤が投与された期間 (試験開始 12~24 カ月後) での有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 10 有害事象の発現状況 (JR-401X-301 試験 (試験開始 24 カ月後) : 安全性解析対象集団)

		本剤/本剤群 (試験開始 24 カ月後まで) (10 例)	対照/本剤群 (試験開始 12~24 カ月後) (9 例)
すべての有害事象		100 (10)	100 (9)
すべての副作用		10.0 (1)	0 (0)
重篤な有害事象		0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象		0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	100 (10)	100 (9)
	中等度	20.0 (2)	11.1 (1)
	重度	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

重篤な有害事象は、対照/本剤群の1例（挫傷）に認められたが、本剤を投与しない期間中の発現であった。

血清 IGF-I 濃度上昇による本剤投与時の安全性への影響について、試験期間中に1度でも血清 IGF-I SDS が2.5を超えた被験者⁵⁾は、本剤/本剤群で3/10例、対照/本剤群で1/9例であった。当該被験者4例に発現した有害事象は、上気道の炎症、湿疹、齲歯、副鼻腔炎、そう痒性皮疹、胃腸炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、上咽頭炎、季節性アレルギー、インスリン抵抗性、インフルエンザ、内出血、放射性アレルギー吸着検査陽性、靭帯捻挫、アレルギー性結膜炎及び下痢であった。血清 IGF-I 濃度の上昇に起因すると考えられる有害事象は本剤/本剤群の1例に発現したインスリン抵抗性であった。

機構は、JR-401X-301 試験の結果から、SHOX 異常症における低身長患者に対して本剤投与時に新たに安全性上の懸念すべき事象は認められていないことを確認したが、以下の項目についてさらに検討した。

7.R.2.1 既承認効能・効果との比較

本剤の既承認の効能・効果のうち、SHOX 異常症と同様に GH 分泌不全が原因ではない疾患に関する臨床試験で発現した有害事象又は副作用は以下のとおりであった。

- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長の臨床試験(0.35 mg/kg/週、投与期間24カ月)における副作用の発現割合は22.0% (11/50例)であった。2例以上に認められた副作用は GOT 及び GPT (6.0% (3/50例))、耐糖能異常(低下)、肝障害及び潜血(各4.0% (2/50例))であった。
- 骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症の臨床試験(0.23 mg/kg/週群、0.47 mg/kg/週群、投与期間24カ月)における有害事象の発現割合は、0.23 mg/kg/週群 100.0% (43/43例)、0.47 mg/kg/週群 100.0% (45/45例)であり(以下同順)、副作用の発現割合は、それぞれ46.5% (20/43例)及び51.1% (23/45例)であった。20%以上に認められた有害事象は、0.23 mg/kg/週群では鼻咽頭炎(81.4% (35/43例))、インフルエンザ(44.2% (19/43例))、中耳炎(30.2% (13/43例))、上気道の炎症(27.9% (12/43例))、胃腸炎(25.6% (11/43例))及び気管支炎(25.6% (11/43例))であり、0.47 mg/kg/週群では、鼻咽頭炎(75.6% (34/45例))、インフルエンザ(55.6% (25/45例))、上気道の炎症(46.7% (21/45例))、胃腸炎(24.4% (11/45例))及び中耳炎(22.2% (10/45例))であった。5%以上に認められた副作用は、0.23 mg/kg/週群では、ブドウ糖負荷試験異常(11.6% (5/43例))、ALT 増加(9.3% (4/43例))及びAST 増加(7.0% (3/43例))、0.47 mg/kg/週群では、ブドウ糖負荷試験異常(13.3% (6/45例))、好酸球数増加(8.9% (4/45例))、四肢痛(6.7% (3/45例))及び尿中血陽性(6.7% (3/45例))であった。

既承認効能・効果の製造販売後調査で報告された本剤の副作用(臨床検査値異常を含む)は、以下のとおりであった。

- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長の使用成績調査及び特別調査(1999年12月9日～2011年3月31日)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は、25.7% (97/378例、197件)に認められた。10件以上の発現が認められた副作用は、尿中血陽性54件、尿中蛋白陽性21件、

⁵⁾ 特発性低身長症において、血清 IGF-I SDS > +2.5 SD をカットオフ値として hGH 投与量の減量が検討されている (J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 4210-7) ことを踏まえ、当該基準を指標として有害事象の発現状況を検討した。

血尿 13 件、血中甲状腺刺激ホルモン増加 12 件、肝機能異常、ALT 増加及び AST 増加各 10 件であった。

- 骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症の特定使用成績調査(2012 年 8 月 24 日～2014 年 3 月 31 日)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は、6.1% (2/33 例(てんかん及び尿中血陽性))に認められた。
- 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の使用成績調査(1993 年 8 月 1 日～1998 年 9 月 19 日)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は、3.7% (17/456 例、31 件)に認められた。1%以上の発現が認められた副作用は、血清 AST (GOT) 上昇及び血清 ALT (GPT) 上昇(各 5 件)であった。
- 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の使用成績調査(2009 年 7 月 7 日～2013 年 10 月 11 日)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は、12.4% (18/145 例、28 件)に認められた。2 件以上の発現が認められた副作用は、高コレステロール血症、高脂血症、高血圧及びてんかん各 2 件であった。

各既承認効能・効果における臨床試験や製造販売後調査の実施時期が異なること等により厳密な比較を行うことは困難であるが、SHOX 異常症における低身長の安全性プロファイルについて、JR-401X-301 試験において発現している有害事象は小児で一般的に認められる事象が中心であり、既承認効能・効果と比べても新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、JR-401X-301 試験において認められた有害事象は、既承認の効能・効果で得られている本剤の安全性情報と比較しても、特段の懸念される事象は認められていないと考える。

7.R.2.2 耐糖能低下について

申請者は、以下のように説明している。hGH にはインスリンに対する抵抗性増強による耐糖能低下が生じることが知られていることから(Ann Pediatr Endocrinol Metab 2017; 22: 145-52)、耐糖能低下について評価を行った。JR-401X-301 試験において、耐糖能低下に関連する事象⁶⁾に該当する事象として、本剤/本剤群の 1 例にインスリン抵抗性が認められた。当該事象は、試験開始 24 カ月後の来院時に、OGTT の負荷前の血漿インスリン濃度が 13 nU/mL (スクリーニング時: 2.5 nU/mL) であり、血糖値 86 mg/dL (スクリーニング時: 72 mg/dL) に対してやや高値であったことから有害事象として報告されたが、同日の OGTT の結果は正常型で、HbA1c は 4.9% (スクリーニング時: 5.3%) であった。治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されたが、重症度は軽度であった。本治験の最終規定来院日に発現し、4 日後の転帰は未回復であった。

OGTT について、JR-401X-301 試験の試験期間中に糖尿病型に移行した被験者は認められなかった。スクリーニング時に正常型で、試験開始 12 カ月後又は 24 カ月後に境界型に移行した被験者は、本剤/本剤群及び対照/本剤群で各 3 例認められ、本剤/本剤群は、試験開始 12 カ月後及び 24 カ月後のいずれも境界型であった被験者、試験開始 12 カ月後のみ境界型であった被験者、試験開始 24 カ月後のみ境界型であった被験者が各 1 例であり、対照/本剤群の 3 例は試験開始 12 カ月後及び 24 カ月後のいずれも境界型であった。スクリーニング時に境界型であった被験者は、本剤/本剤群及び対照/本剤群で各 1 例認められ、本剤/本剤群の 1 例は試験開始 12 カ月後及び 24 カ月後はいずれも正常型、対照/本剤群の 1 例は

⁶⁾ PT「耐糖能低下」並びに SOC「代謝および栄養障害」及び SOC「臨床検査」に該当する有害事象について、耐糖能低下に関連する事象に該当するかが、症例検討会において個別に判断された。

試験開始 12 カ月後では正常型、24 カ月後は境界型であった。試験期間中に 1 度でも血清 IGF-I SDS が 2.5 を超えた被験者 4 例（本剤/本剤群 3 例、対照/本剤群 1 例）について、本剤/本剤群の 3 例は、スクリーニング時に正常型で試験開始 12 カ月後に境界型、24 カ月後に正常型であった被験者、スクリーニング時に境界型であったが、試験開始 12 カ月後及び 24 カ月後では正常型であったインスリン抵抗性の有害事象を発現した被験者、並びに試験開始 12 カ月後及び 24 カ月後のいずれも正常型であった被験者が各 1 例であった。対照/本剤群の 1 例は、スクリーニング時に正常型で試験開始 12 カ月後及び 24 カ月後に境界型であった。

以上、JR-401X-301 試験において、本剤投与後に耐糖能低下のリスクが明らかに高くなる傾向は認められなかった。しかしながら、本剤投与中の耐糖能の変化については留意が必要であり、添付文書等において既承認の効能・効果と同様に注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。JR-401X-301 試験において、少数ではあるものの糖代謝に関する検査値に変動があった患者が認められているが、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から、糖代謝障害のリスクが高い傾向は認められていないことを確認した。今後も引き続き、添付文書等において既承認の効能・効果と同様に耐糖能低下に関する注意喚起を行うことが適切である。

7.R.2.3 過剰な骨成熟に伴う骨端線の早期閉鎖について

申請者は、以下のように説明している。骨年齢が暦年齢を継続的に上回ると、通常よりも早く骨端線が閉鎖し、十分な成人身長に到達しないリスクがある。JR-401X-301 試験において、試験開始 12 カ月後及び 24 カ月後での骨年齢/暦年齢（平均値±標準偏差（例数））は本剤/本剤群でそれぞれ 0.979 ± 0.090 （10 例）及び 0.997 ± 0.134 （10 例）、対照/本剤群でそれぞれ 0.887 ± 0.155 （9 例）及び 0.965 ± 0.142 （9 例）であり、いずれも 1 を下回った。

海外で実施された SHOX 異常症における低身長に対する hGH 製剤投与（0.35 mg/kg/週）の臨床試験において（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1383-92）、骨年齢/暦年齢の推移は、hGH 投与前は骨年齢が暦年齢に比べて遅れていたものの、hGH 投与により骨年齢が上昇し、試験開始 2 年後には、骨年齢が暦年齢相当に近づく傾向が認められた。また、暦年齢を超える骨年齢の上昇はみられず、本試験の骨年齢/暦年齢の結果と同様であった。さらに、試験開始 5 年後の結果から、長期投与において過剰な骨年齢の進行は認められず、骨成熟及び最終身長の改善が報告されている。

骨年齢のベースラインからの変化量/暦年齢のベースラインからの変化量について、試験開始 12 カ月後に 1 を超えていた本剤/本剤群のいずれの被験者でも、試験開始 24 カ月後では 1 に近づく傾向が認められており、また、対照/本剤群では、治療開始後に 1 を大きく超えた被験者は認められなかったことから、本剤投与による骨年齢の過剰な進行は認められなかった。また、ターナー症候群や SGA 性低身長症においても、hGH 治療開始後 1 年間での著しい身長増加とそれに伴う 1 を超える骨成熟が認められるものの、最終身長は改善したことが報告されている（J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1119-25、Clin Pediatr Endocrinol 2020; 29: 159-71 等）。さらに、SHOX 異常症における低身長に対する海外の臨床試験においても同様に、治療初期の身長増加や骨成熟及び最終身長の改善が報告されている（J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 219-28、J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1383-92）。これらの報告より、hGH 治療初期の急激な身長増加に伴う骨成熟は、最終的な治療目標である最終身長の改善に影響しないと考えられる。

以上より、本剤投与による過剰な骨年齢の進行のリスクが問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

7.R.2.4 悪性腫瘍について

申請者は、以下のように説明している。GH は軟骨細胞及び成長板前駆細胞に直接作用して成長を促進することに加え、肝臓を介して IGF-I の分泌を促進して骨の成長を促進するが (Nat Rev Endocrinol 2015; 11: 735-46) 、 IGF-I の高値は前立腺癌、乳癌、結腸癌等の悪性腫瘍の発症リスクを増加させることが報告されている (Lancet 1998; 351: 1393-6、 Growth Horm IGF Res 2000; 10: 297-305 等) 。しかしながら、これらの報告は成人を対象に行われた研究調査に基づいており、小児への hGH 投与による IGF-I の上昇が悪性腫瘍の発症リスクを増加させる可能性を示唆した報告はない。悪性腫瘍の発現リスクについて、JR-401X-301 試験において、本剤投与に伴い血清 IGF-I 値が上昇し、その後試験期間を通して維持されたが、悪性腫瘍の発現は認められなかった。また、SHOX 異常症における低身長患者に hGH 製剤を投与した海外の臨床試験においても、悪性腫瘍の発現は報告されていない (J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1383-92) 。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

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。SHOX 異常症は、SHOX 遺伝子の機能喪失を招く変異により生じる先天性疾患であり、表現型は多様である。この多様性は、性腺エストロゲンの骨成熟作用の性差及び年齢差が主因とされている (J Med Genet 2001; 38: 1-6) 。SHOX 片アレルの機能喪失における低身長の成長パターンは LWD の有無に大きく依存することが知られ、思春期までは LWD の有無に係らず標準成長曲線の -2 SD 線に沿って成長するが、LWD を有する患者では思春期以降、成長率が著明に低下し、最終身長が -3 SD から -3.5 SD 程度まで落ち込むことも多いとされている (SHOX 異常症—基礎から最新知見まで— 診断と治療社; 2017. p13-4) 。SHOX 異常症では、低身長により、身体的な問題だけでなく心理的 (厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成5年度: 242-6、233-7) 及び社会的な問題 (厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成4年度: 287-90) が生じ、QOL が低い (Psychol Rep 1987; 60: 843-9) 。しかしながら、国内では SHOX 異常症における低身長に対して、患者の負担が大きい脚延長術等の整形外科的治療法が存在するものの、承認された治療薬はない。一方で、海外では SHOX 異常症における低身長に対して hGH 製剤の成長促進効果及び最終身長の改善が認められたこと並びに安全性の懸念はなかったことが報告されており (J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1383-92) 、欧米では 2006 年に「SHOX 異常症における低身長」が hGH 製剤の適応症として承認されている。さらに、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長は、SHOX 遺伝子の欠失が一因であることから (Nat Genet 1997; 16: 54-61) 、SHOX 異常症における低身長に対してもターナー症候群における低身長と同様に、hGH 治療が有効であることが期待される。

骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長患者を対象とした JR-401X-301 試験の結果から、本剤投与は成長促進効果を示し、安全性についても既承認効能・効果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、本剤は SHOX 異常症による低身長に対する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。JR-401X-301 試験において、骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長に対する本剤の成長促進効果が認められており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性について、既承認効能・効果での安全性プロファイルと比べても懸念される事象は認められていない（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。以上を踏まえ、本剤は骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長患者に対する新たな治療選択肢になり得る。

7.R.4 効能・効果について

SHOX 遺伝子のホモ欠損であるランガー型中間肢骨異形成症における低身長については、重度の骨変形及び低身長を呈し本剤の有効性評価に影響することから、JR-401X-301 試験で除外されていることを踏まえ、機構は、本剤の投与対象としてランガー型中間肢骨異形成症を含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ランガー型中間肢骨異形成症の低身長の原因は SHOX 異常症と同様に SHOX 遺伝子の欠損であることから、hGH 治療によって成長促進効果を示す可能性は高いと考えられる。ランガー型中間肢骨異形成症は骨変形を伴う疾患で、hGH 治療による骨変形の悪化に注意する必要があるが、ターナー症候群を併発したランガー型中間肢骨異形成症患者に対して hGH を 4 年間投与した結果、顕著な骨変形のために成長促進効果は限定的であったが、Madelung 変形や脊柱側弯症の悪化は認められなかったと報告されている（J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 5028-33）。また、低身長が重度で治療の必要性が高いことから、欧米では SHOX 異常症の一つとして hGH 製剤が 0.35 mg/kg/週の用法・用量で投与されている。以上より、効能・効果を「骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長」とし、ランガー型中間肢骨異形成症患者を本剤の投与対象に含めることは適切と考える。

機構は、以下のように考える。骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長患者を対象とした臨床試験において、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）、承認申請どおり本剤の効能・効果を「骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長」とすることに特段の問題はない。

また、ランガー型中間肢骨異形成症における低身長については、その原因は SHOX 遺伝子の欠損であり、hGH 治療による成長促進効果を示すと期待できること、欧米ではランガー型中間肢骨異形成症に対して hGH 治療が行われており、現時点で安全性上の懸念は認められていないこと等から、本剤の SHOX 異常症における低身長の効能・効果について、ランガー型中間肢骨異形成症を本剤の投与対象に含めることは差し支えない。ただし、ランガー型中間肢骨異形成症患者は JR-401X-301 試験からは除外されている旨は添付文書において情報提供することが適切である。

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。JR-401X-301 試験の用法・用量について、欧米では SHOX 異常症における低身長に適応を有する hGH 製剤で 0.35 mg/kg/週の用量が設定されていること、SHOX 異常症における低身長患者の主因である SHOX 遺伝子の欠失はターナー症候群における低身長の一因であり、本邦及び欧米ではターナー症候群における低身長患者に対しては 0.35 mg/kg/週の用法・用量が承認されていることから、0.35 mg/kg/週が適切と考えた。JR-401X-301 試験においては、主要評価項目である試験開始 12 カ月後の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量について、本剤群では対照群と

比較し統計学的な有意差が認められた。また、安全性についても特筆すべき懸念は認められなかった（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。

海外で SHOX 異常症及びターナー症候群における低身長患者に対して hGH 製剤が 0.35 mg/kg/週の用法・用量で投与された結果、hGH 製剤を投与しない場合と比較して身長が改善し、その程度はターナー症候群における治療効果と同程度であったことが報告されている（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1383-92、J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 219-28）。さらに、最終身長の改善への寄与も報告されており、hGH 治療が SHOX 異常症における低身長に対して有効かつ安全であることが示されている。

また、本剤は国内において 20 年以上の投与実績があり、低身長の機序が SHOX 異常症と類似しているターナー症候群を含め、十分に安全性が確認されている。

以上より、骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長に対する用法・用量を「通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。」と設定することが適切と考えた。

機構は、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

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。ターナー症候群における低身長は、SHOX 遺伝子の欠失が一因であり、SHOX 異常症における低身長と責任遺伝子として SHOX 遺伝子が共通することから、SHOX 異常症における低身長と類似した疾患と考える。また、JR-401X-301 試験の結果、SHOX 異常症における低身長に対する本剤の安全性プロファイルは他の適応症と類似しており、SHOX 異常症における低身長に特有の懸念されるリスクは認められなかった。本剤は成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長及び SGA 性低身長症に対する治療薬として 20 年以上の投与実績があり、十分に安全性が示されている。以上を踏まえ、SHOX 異常症における低身長に対する本剤の安全性については、通常の医薬品安全性監視活動において情報収集を行う予定であり、追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。SHOX 異常症における低身長に対して本剤が投与された JR-401X-301 試験において、SHOX 異常症における低身長に対する本剤の安全性に関する特記すべき懸念はなく、SHOX 異常症における低身長と類似した疾患であるターナー症候群における低身長を含む既承認効能・効果において本剤の投与経験が十分にあること等も踏まえ、製造販売後調査等の追加の安全性監視活動を実施せず、通常の安全性監視活動として情報収集を行うとする申請者の説明に特段の問題はない。

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（CTD 5.3.5.1.1）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 SHOX 異常症における低身長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 hGH 製剤であり、骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長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5年5月15日

申請品目

[販売名]	グロウジェクト皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg
[一般名]	ソマトロピン (遺伝子組換え)
[申請者]	JCRファーマ株式会社
[申請年月日]	令和4年7月28日

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 有効性について

機構は、以下のように考えた。JR-401X-301試験において、主要評価項目である試験開始12カ月後の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量について、本剤を投与しない対照群と本剤群の群間に統計学的な有意差が認められた。成長速度等の副次評価項目についても、本剤群で対照群に比較して改善が認められ、試験開始12カ月後以降も本剤を継続投与することでこれらの効果は維持される傾向にあった。また、12カ月間本剤を投与しなかった対照群に対して新たに本剤が12カ月間投与された結果、本剤投与後に暦年齢相当身長 SDS 等が増加する傾向が認められた。目標症例数に達する前に組入れを中止した影響を考慮しても、以上のJR-401X-301試験から得られた結果から、骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。JR-401X-301試験において認められた有害事象は、既承認の効能・効果で得られている本剤の安全性プロファイルと比較して、特段の懸念される事象は認められていないと判断した。なお、JR-401X-301試験において、少数ではあるものの糖代謝に関する検査値に若干の変動のあった患者が認められたが、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からは、糖代謝障害のリスクが既承認効能・効果と比較して高い傾向は認められていないことを確認した。したがって、本疾患での本剤の安全性プロファイルは許容可能であり、今後もしばしば、添付文書等において既承認の効能・効果と同様に耐糖能低下等に関する注意喚起を行うことが適切であると判断した。

専門協議において、以上の判断は専門委員により支持され、他に、以下の意見が出された。

- ・JR-401X-301試験においては、血清IGF-I値が上昇しても本剤の減量は行われていない。製造販売後には本剤投与時にIGF-I SDSが高値を示す場合の注意喚起等を追加する必要性について、検討する必要があると考える。

以上を踏まえ、機構は、現時点で特段の問題はないと考えるものの、製造販売後も本剤投与時に IGF-I SDS が高値を示す症例が認められた場合の安全性情報が得られた場合には、可能な限り情報収集した上で、添付文書等で IGF-I SDS が高値を示す場合の注意喚起等を追加する必要性について継続的に検討するよう申請者に求め、申請者は了解した。

1.3 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。JR-401X-301 試験において、骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長に対する本剤の成長促進効果が認められており、安全性について、既承認効能・効果での安全性プロファイルと比較して懸念される有害事象は認められていないことを踏まえると、本剤は骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長患者に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

専門協議において、以上の判断は専門委員により支持され、他に、以下の意見が出された。

- ・ SHOX 異常症は軟骨化骨形成の異常により低身長を生じるが、軟骨化骨形成には IGF-I 以外にも複数の因子が関与すること、及び SHOX 異常症は表現型が多様であり診断が難しい場合がある。したがって、医療現場に対して診断基準等を適切に情報提供することが重要である。

以上を踏まえ、機構は、SHOX 異常症の診断基準等について医療現場に適切に情報提供するよう申請者に求め、申請者は了解した。

1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長患者を対象とした臨床試験において、本剤の有効性が示され、示された有効性を踏まえれば安全性は許容可能と考えることから、承認申請どおり本剤の効能・効果を「骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長」とすることは妥当である。

また、ランガー型中間肢骨異形成症における低身長については、その原因は SHOX 遺伝子の欠損であり、hGH 治療による成長促進効果を示すと期待できること、欧米ではランガー型中間肢骨異形成症に対して hGH 治療が行われており、現時点で安全性上の懸念は認められていないこと等から、本剤の SHOX 異常症における低身長の効能・効果について、ランガー型中間肢骨異形成症を本剤の投与対象に含めることは可能である。ただし、ランガー型中間肢骨異形成症患者は JR-401X-301 試験からは除外されている旨は添付文書において情報提供することが適切である。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。

1.5 用法・用量について

機構は、JR-401X-301 試験においては、主要評価項目である試験開始 12 カ月後の暦年齢相当身長 SDS のベースラインからの変化量について、本剤群と対照群の群間に統計学的な有意差が認められ、また、安全性についても特筆すべき懸念は認められなかったこと等から、骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長に対する本剤の用法・用量を、承認申請どおり「通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。」と設定することは妥当と考えた。

専門協議において、以上の判断は、専門委員により支持された。

1.6 製造販売後の検討事項について

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」の項に記載したように、現時点では製造販売後調査等の追加の安全性監視活動を実施せず、通常的安全性監視活動として情報収集を行うことで差し支えないとする機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点において、本剤の医薬品リスク管理計画の策定は不要と判断した。

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
10	26~27	OGTTの負荷前の血漿インスリン濃度が13nU/mL(スクリーニング時:2.5nU/mL)	OGTTの負荷前の血漿インスリン濃度が13µU/mL(スクリーニング時:2.5µU/mL)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[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

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症

骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長

(下線部追加)

[用法及び用量]

<骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症>

通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

<骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長>

通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

<成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)>

通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

<骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症>

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

<骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長>

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

（下線部追加）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GOT	Glutamate oxaloacetate transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hGH	Human growth hormone	ヒト成長ホルモン
IGF-I	Insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子-I
LWD	Léri-Weill dyschondrosteosis	レリーワイル軟骨骨異形成症
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口糖負荷試験
PT	Preferred terms	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Standard deviation score	標準偏差スコア
SGA	Small-for-gestational age	子宮内発育遅延
SHOX	Short stature homeobox	— (該当なし)
SOC	System organ class	器官別大分類
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	— (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	— (該当なし)	グロウジェクト皮下注
暦年齢相当身長 SDS	— (該当なし)	各評価時点での児の身長と同性同年齢の平均身長(暦年齢相当身長)との差を暦年齢相当身長の標準偏差で除したスコア