

## 審査報告書

令和 5 年 11 月 16 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] ①ジェノトロピン TC 注用 5.3 mg、②同 TC 注用 12 mg、③同ゴークイック注用 5.3 mg、④同ゴークイック注用 12 mg
- [一 般 名] ソマトロピン（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 5 年 4 月 25 日
- [剤形・含量] ①③  
1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）5.33 mg を含有する用時溶解注射剤
- ②④  
1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）12.0 mg を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（12 薬）第 141 号、平成 12 年 6 月 16 日付け医薬発第 633 号）
- [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、本品目のプラダー・ウィリ症候群における体組成異常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次の疾患における低身長
  - （1）ターナー症候群
  - （2）慢性腎不全
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
- ・プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長
- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

[用法及び用量]

①②

・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 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

・骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長

(1) ターナー症候群

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

(2) 慢性腎不全

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

・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。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

・プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長

通常、小児には、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 0.245 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

通常、成人には、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 0.042 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 まで増量する。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 1.6 mg を超えないこと。

<sup>1)</sup> 記載位置の変更、疾患名を「プラダーウィリー症候群」から「プラダー・ウィリ症候群」に変更

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、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 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。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

### ③④

・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 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

・骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長

（1）ターナー症候群

通常 1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

（2）慢性腎不全

通常 1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。

・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。

・プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長

通常、小児には、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 0.245 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

通常、成人には、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 0.042 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 まで増量する。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 1.6 mg を超えないこと。

・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 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。

（下線部追加、点線部変更<sup>1)</sup>）

## 審査報告(1)

令和5年9月27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] ①ジェノトロピン TC 注用 5.3 mg、②同 TC 注用 12 mg、③同ゴークイック注用 5.3 mg、④同ゴークイック注用 12 mg
- [一般名] ソマトロピン（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5年4月25日
- [剤形・含量] ①③  
1カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）5.33 mg を含有する用時溶解注射剤
- ②④  
1カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）12.0 mg を含有する用時溶解注射剤

## [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次の疾患における低身長
  - (1) ターナー症候群
  - (2) 慢性腎不全
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
- ・プラダー・ウィリ症候群における骨端線閉鎖を伴わない低身長及び体組成異常の改善
- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

(下線部追加、点線部変更<sup>1)</sup>)

## [申請時の用法・用量]

①②

- ・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 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。  
なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

- ・骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長
  - (1) ターナー症候群

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

## （2）慢性腎不全

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

## ・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。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

## ・プラダー・ウィリ症候群における骨端線閉鎖を伴わない低身長及び体組成異常の改善

通常、小児には、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 0.245 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

通常、成人には、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 0.042 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 まで増量する。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 1.6 mg を超えないこと。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、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 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。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

## ③④

### ・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 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

・骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長

(1) ターナー症候群

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

(2) 慢性腎不全

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。

・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。

・プラダー・ウィリ症候群における骨端線閉鎖を伴わない低身長及び体組成異常の改善

通常、小児には、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 0.245 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

通常、成人には、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 0.042 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 まで増量する。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 1.6 mg を超えないこと。

・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 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。

（下線部追加、点線部変更<sup>1)</sup>）

## [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 .....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
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 .....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
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
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 .....	6
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 .....	17

9. 審査報告（1）作成時における総合評価 ..... 17

[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：ジェノトロピン）は、ソマトロピン（遺伝子組換え）を有効成分とする GH 製剤である。本邦において、本剤は 1988 年 9 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」<sup>2)</sup> 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」、「骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長」、「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリ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。

プラダー・ウィリー症候群 (PWS) は、染色体 15q11-q13 領域の父性発現遺伝子が作用しないことで発症するインプリンティング疾患であり、肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全等の内分泌学的異常、及び発達遅滞、筋緊張低下、行動異常等の神経学的異常を呈する。一般に、乳幼児期には吸啜障害と摂食障害を伴う筋緊張低下を主徴とするが、3～4 歳頃から過食傾向が認められはじめ、幼児期から肥満、低身長が顕在化し (Genet Med 2012; 14: 10-26)、成人期以降は、糖尿病等の肥満合併症を高率に発症する (Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 235-46)。また、PWS 患者では乳児期から脂肪量の増加及び筋肉量の減少が認められ、肥満が顕在化する前から体組成の異常を呈する (Diabetes Metab Syndr Obes 2018; 11: 579-93)。

PWS 患者の体組成の治療及び管理には、世界的に食事療法、運動療法及び GH 治療が標準的に選択される (Obes Rev 2020; 21: e12992)。本邦のガイドラインにおいても、PWS 患者の体組成異常に対して、食事療法、運動療法及び GH 治療が治療の中心に位置づけられており、GH 治療による体組成改善効果は幼児期以降の患者で確認され、身長に関わらず、また成人についても行うべきとして推奨されているが (<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20221223.pdf>、最終確認日：2023 年 9 月 14 日)、本邦において、PWS 患者における体組成異常の改善を目的として承認された薬剤はなく、発達遅滞、過食、体組成異常に伴うエネルギー消費量の低下等を呈するため、生活習慣改善のみによる体組成の管理は容易ではない (Nutrients 2022; 14: 1950)。

本剤は、平成 12 年 9 月 28 日に「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長及び体組成異常」の効能・効果でファルマシア・アップジョン株式会社から承認申請されたが、体組成異常の改善に関しては日本人における有効性を明確に示すデータが不足していると判断され「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長」の効能・効果で承認された。

以上の背景等を踏まえ、本剤の PWS における体組成改善に係る適応について、患者団体から開発要望書が提出され、第 39 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性が高いと判断された。当該結果を受けて、厚生労働省より申請者に開発要請がなされた (令和元年 9 月 19 日付け医政研発 0919 第 3 号、薬生薬審発 0919 第 7 号)。

今般、申請者は、国内臨床試験により本剤の PWS における体組成異常の改善に関する有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、2023 年 8 月現在、PWS における体組成異常の改善について、小児を対象に欧州を含む 30 以上の国、成人を対象にニュージーランドで承認されている。

<sup>2)</sup> 承認時の効能・効果は「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」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 日付け薬食審査発 0903 第 1 号、薬食安発 0903 第 4 号)に基づき、効能・効果は「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」に言い換えられた。

なお、本剤はプラダー・ウィリー症候群における体組成異常の改善を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（12薬）第141号、平成12年6月16日付け医薬発第633号）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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「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

本申請は新効能及び新用量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ことから、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

本申請は新効能及び新用量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ことから、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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性に関する資料」は提出されていない。

## 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

本申請は新効能及び新用量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ことから、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試験の成績が提出された。

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	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	A6281323	III	PWS患者	成人コホート：20例 GH未治療小児コホート：6例 GH既治療小児コホート：7例	成人コホート：0.042 mg/kg/週で開始し、0.084 mg/kg/週まで漸増、最大1.6 mg/日まで GH未治療小児コホート：0.245 mg/kg/週 GH既治療小児コホート：0.084 mg/kg/週、最大1.6 mg/日まで  いずれのコホートも1週間あたりの用量を6~7回に分けて皮下投与。	有効性 安全性

### 7.1 国内第III相試験（CTD5.3.5.2.1：A6281323試験<2021年2月～継続中（2022年12月データカットオフ>）

PWS患者（目標被験者数30例：成人コホート20例、GH未治療小児コホート5例、GH既治療小児コホート5例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。なお、GH既治療小児コホートは、小児用量から成人用量への切替えについて検討するため設定された。

主な選択基準は、遺伝学的検査によりPWSと確定診断され、適切な食事及び運動療法を実施している患者とされた。さらに、成人コホートには18歳以上で過去1年以上GH投与を受けておらずIGF-I濃

度が年齢別及び性別の基準値の+2 SDS を超えない患者、GH 未治療小児コホートには 18 歳以下で Tanner 分類がステージ 1 の患者、GH 既治療小児コホートは少なくとも 2 年以上 GH による治療を継続中で、直近 6 カ月間の投与量が一定かつ試験参加前の用量が 1 週間あたり 0.084 mg/kg を超えており、低身長に対する GH による治療をまもなく完了する患者が組み入れられた。

本試験におけるいずれのコホートもスクリーニング期（最長 28 日間）、治療期（12 カ月間）、継続投与期（36 カ月間又は承認まで）から構成された。

用法・用量は、成人コホートでは、開始用量は 1 週間あたり本剤 0.042 mg/kg を 6~7 回に分けて皮下投与（自己投与）とされ、投与開始 1 カ月後の規定来院時に 1 週間あたり 0.084 mg/kg に漸増し、その後の用量は治験責任医師の判断により症状及び血清 IGF-I 濃度に応じて調節することができるが、1 日あたりの投与量として 1.6 mg を超えないこととされた。GH 未治療小児コホートでは 1 週間あたり本剤 0.245 mg/kg を 6~7 回に分けて皮下投与（自己投与）とされた。GH 既治療小児コホートでは 1 週間あたり本剤 0.084 mg/kg を 6~7 回に分けて皮下投与（自己投与）とされ、用量は治験責任医師の判断により症状及び血清 IGF-I 濃度に応じて調節することができるが、1 日あたりの投与量として 1.6 mg を超えないこととされた。

組み入れられた 33 例（成人コホート 20 例、GH 未治療小児コホート 6 例、GH 既治療小児コホート 7 例）全例がスクリーニング期及び治療期を完了し、FAS とされ、FAS が安全性解析対象集団とされた。有効性解析対象集団は 1 回以上本剤の投与及び有効性評価を受けた被験者とされ、FAS と一致した。治療期終了までに治験中止例は認められなかった。

被験者背景は表 2 のとおりであった。

表 2 ベースラインの被験者背景 (A6281323 試験 : FAS)

		成人コホート (20 例)	GH 未治療小児コホート (6 例)	GH 既治療小児コホート (7 例)
年齢 (歳)		23.90±5.39	5.83±2.79	14.86±2.67
性別 <sup>a)</sup>	男性	7 (35.0)	4 (66.7)	4 (57.1)
	女性	13 (65.0)	2 (33.3)	3 (42.9)
体重 (kg)		59.0±13.64	24.1±13.70	45.0±8.97
身長 (cm)		154.3±7.77	106.6±15.34	153.5±7.91
身長 SDS		-1.5±1.00	-1.6±0.78	-1.4±1.30
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		24.9±6.08	19.7±5.73	19.1±3.67

平均値±標準偏差、a) 該当例数 (割合%)

有効性について、主要評価項目は、ベースラインから投与開始後 12 カ月までの除脂肪体重率 (%) の変化量 (DEXA) とされ、成人コホートでは 3.09 [1.85, 4.33] (DEXA、最小二乗平均の点推定値 [95% 信頼区間]<sup>3)</sup>) であり、事前に規定された最小二乗平均の点推定値が 0 を上回るという有効性の判断基準を満たした。また、各コホートにおける除脂肪体重率 (%) の変化量 (DEXA、平均値) は表 3 のとおりであった。

表 3 除脂肪体重率 (%) の変化量 (DEXA) (A6281323 試験 (投与開始後 12 カ月) : 有効性解析対象集団)

評価項目		成人コホート (20 例)	GH 未治療小児コホート (6 例)	GH 既治療小児コホート (7 例)
除脂肪体重率 (%)	ベースライン	60.57±5.139 (20)	57.36±8.202 (6)	70.76±8.554 (7)
	投与開始後 12 カ月	63.57±4.704 (19)	61.95±7.556 (6)	68.03±6.705 (6)
	投与開始後 12 カ月の変化量	3.08±2.917 (19)	4.59±4.490 (6)	-1.34±3.238 (6)

平均値±標準偏差 (評価例数)

3) 評価時点、ベースライン時点の除脂肪体重率及び評価時点とベースライン時点の除脂肪体重率の交互作用を説明変数とした MMRM により算出された。共分散構造として、無構造が仮定された。

主な副次評価項目等の結果は、表4のとおりであった。

表4 主な副次評価項目等の結果 (A6281323 試験 (投与開始後 12 カ月) : 有効性解析対象集団)

評価項目	成人コホート (20 例)	GH 未治療小児コホート (6 例)	GH 既治療小児コホート (7 例)	
除脂肪体重率 (%) (BIA)	ベースライン	61.23±7.352 (20)	63.16±12.365 (6)	74.15±10.960 (6)
	投与開始後 12 カ月	63.84±9.325 (19)	66.48±11.477 (6)	72.18±10.643 (5)
	投与開始後 12 カ月の変化量	2.08±5.474 (19)	3.32±3.867 (6)	0.58±4.711 (5)
体脂肪率 (%) (DEXA)	ベースライン	39.43±5.139 (20)	42.64±8.202 (6)	29.24±8.554 (7)
	投与開始後 12 カ月	36.43±4.704 (19)	38.05±7.556 (6)	31.97±6.705 (6)
	投与開始後 12 カ月の変化量	-3.08±2.917 (19)	-4.59±4.490 (6)	1.34±3.238 (6)
脂肪組織面積 (cm <sup>2</sup> ) 皮下脂肪 (腹部 CT)	ベースライン	228.918±117.5456 (20)	126.023±114.3063 (6)	133.173±152.2926 (7)
	投与開始後 12 カ月	197.578±83.6111 (19)	186.447±245.9676 (6)	251.002±369.9120 (6)
	投与開始後 12 カ月の変化量	-13.764±31.0212 (19)	60.423±138.2001 (6)	102.222±211.9111 (6)
脂肪組織面積 (cm <sup>2</sup> ) 内臓脂肪 (腹部 CT)	ベースライン	61.133±32.5505 (20)	29.697±25.6677 (6)	42.857±70.7721 (7)
	投与開始後 12 カ月	54.493±32.9212 (19)	34.522±36.7997 (6)	33.647±48.0736 (6)
	投与開始後 12 カ月の変化量	-4.040±16.8243 (19)	4.825±13.5401 (6)	-13.403±28.5490 (6)
IGF-I SDS	ベースライン	-2.041±1.4979 (20)	-1.253±0.8423 (6)	0.494±1.3209 (7)
	投与開始後 6 カ月	-0.163±1.7785 (20)	1.838±0.8067 (6)	0.274±0.7014 (7)
	投与開始後 6 カ月後の変化量	1.879±1.2813 (20)	3.092±0.4216 (6)	-0.220±1.0804 (7)
	投与開始後 12 カ月	0.922±1.7641 (20)	2.297±0.8728 (6)	0.754±1.0755 (7)
投与開始後 12 カ月の変化量	2.963±1.5009 (20)	3.550±0.4817 (6)	0.260±1.2288 (7)	

平均値±標準偏差 (評価例数)

安全性について、治療期 (投与開始後 12 カ月) において、いずれかのコホートで 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、成人コホートで 45.0% (9/20 例)、GH 未治療小児コホートで 50.0% (3/6 例)、GH 既治療小児コホートで 0% (0/7 例) に認められ、いずれかのコホートで 2 例以上に発現した副作用は、グリコヘモグロビン増加 (成人コホート 15.0% (3/20 例)、GH 未治療小児コホート 16.7% (1/6 例)、GH 既治療小児コホート 0% (0/7 例))、インスリン様成長因子増加 (成人コホート 10% (2/20 例)、GH 未治療小児コホート 16.7% (1/6 例)、GH 既治療小児コホート 0% (0/7 例)) であった。

表5 いずれかのコホートで 2 例以上に発現した有害事象の発現状況 (A6281323 試験 (投与開始後 12 カ月) : FAS)

事象名	成人コホート (20 例)	GH 未治療小児コホート (6 例)	GH 既治療小児コホート (7 例)
すべての有害事象	95.0 (19)	83.3 (5)	71.4 (5)
転倒	15.0 (3)	16.7 (1)	14.3 (1)
グリコヘモグロビン増加	15.0 (3)	16.7 (1)	0 (0)
発熱	15.0 (3)	0 (0)	14.3 (1)
便秘	15.0 (3)	0 (0)	0 (0)
挫傷	10.0 (2)	16.7 (1)	14.3 (1)
上気道感染	10.0 (2)	16.7 (1)	0 (0)
インスリン様成長因子増加	10.0 (2)	16.7 (1)	0 (0)
凍瘡	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)
関節痛	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)
ざ瘡	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)
高血圧	10.0 (2)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
皮下出血	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.25.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、成人コホートで 2 例 (脳挫傷/頭蓋底骨折、高血圧、各 1 例)、GH 既治療小児コホートで 1 例 (足関節部骨折) 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、成人コホートで 1 例 (睡眠時無呼吸症候群) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

## 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た。国内試験（A6281323 試験）は、PWS が希少な疾患で対照群を設定した臨床試験の実施が困難であったこと、また、これまでに実施された国内外の臨床試験成績（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1072-87）から PWS 患者の体組成は経時的に悪化することが報告されているため、投与前後のデータの比較によって有効性の評価が可能と判断し、非盲検非対照試験とした。小児及び成人 PWS 患者を対象とした国内試験における、主要評価項目であるベースラインから投与開始後 12 カ月までの除脂肪体重率（%）の変化量（DEXA）について、成人コホートでの最小二乗平均の点推定値 [95%信頼区間] は 3.09 [1.85, 4.33] であり、事前に規定された最小二乗平均の点推定値が 0 を上回るという有効性の判断基準を満たした。各コホートにおけるベースラインから投与開始後 12 カ月までの除脂肪体重率（%）の変化量（DEXA）（平均値±標準偏差）は、GH 未治療小児コホートで 4.59±4.490、GH 既治療小児コホートで -1.34±3.238、成人コホートで 3.08±2.917 であった（表 3）。GH 未治療小児コホートについて、無治療の小児 PWS 患者では体組成関連パラメータが経時的に悪化することから（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1072-87）、ベースラインから投与開始後 12 カ月までの除脂肪体重率（%）の変化量が正の値を示したことは、体組成が改善したことを示しているものと考えられる。GH 既治療小児コホートについて、当該コホートは小児用量から成人用量への切り替えた際の安全性及び有効性の維持等を検討する目的で実施されており、ベースラインから投与開始後 12 カ月までの除脂肪体重率（%）の変化量（DEXA）は負の値を示したものの、ベースラインから投与開始後 12 カ月までの除脂肪体重率（%）（BIA）及び脂肪組織面積（内臓脂肪）（cm<sup>3</sup>）の変化量はそれぞれ 0.58±4.711 及び -13.403±28.5490 と改善傾向が認められている。他の臨床試験における GH 治療中止 1 年後に体脂肪率が 4.3% 及び 3.2% 増加した旨の報告（J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 4110-6、Endocr J 2018; 65: 1127-37）等も踏まえると、GH 治療の継続による体組成の維持は期待できると考えられ、成人コホートでは改善傾向が認められていることから、大きな問題はないと考える。

ベースラインから投与開始後 12 カ月までの体組成に関連するパラメータは表 4 のとおりであった。GH 未治療小児コホートでは皮下脂肪及び内臓脂肪の脂肪組織面積の変化量、GH 既治療小児コホートでは皮下脂肪の脂肪組織面積の変化量で増加が認められたものの、いずれも一般的な小児の成長によるものと考えられ（標準小児科学 第 8 版. 医学書院; 2015. p4-14）、脂肪組織の比（内臓脂肪面積/皮下脂肪面積、平均値）は投与開始時（GH 未治療小児コホート: 0.270、GH 既治療小児コホート: 0.287）と比較して投与開始後 12 カ月（GH 未治療小児コホート: 0.227、GH 既治療小児コホート: 0.156）で小さいこと等を踏まえると、大きな問題はないと考える。

国内試験に組み入れられた被験者における BMI の中央値 [範囲] は、成人コホートでは 22.3 [16.0, 39.3]、GH 未治療小児コホートでは 18.9 [14.2, 28.2]、GH 既治療コホートでは 19.1 [14.4, 26.2] であり、除脂肪体重率（%）の変化量（DEXA、平均値）について、ベースラインの BMI に応じて特段異なる傾向は認められなかった（表 6）。

表 6 ベースライン時の BMI 別の投与開始後 12 カ月における除脂肪体重率（%）の変化量（DEXA）  
（A6281323 試験（投与開始後 12 カ月）：有効性解析対象集団）

	ベースライン時の BMI		
	18.5 未満	18.5 以上 25 未満	25 以上
成人コホート (20 例)	-0.39, 6.65 (2)	2.97±3.138 (10)	3.22±2.565 (7)
GH 未治療小児コホート (6 例)	6.35±5.920 (3)	1.28, 1.54 (2)	5.66 (1)
GH 既治療小児コホート (7 例)	-3.30 (1)	-0.26±3.569 (4)	-3.71 (1)

平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下は個別値

12 カ月超の投与について、PWS 小児患者を対象に GH の長期投与時の体組成及び身長パラメータを評価した臨床試験において、8 年及び 4 年の効果の持続が確認されていること（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4013-22、J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:4205-15）、本邦で骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長に対して実施した製造販売後調査（有効性解析対象症例 205 例、 $4.1 \pm 1.9$  年間の投与期間（平均値±標準偏差））では、除脂肪体重（DEXA、平均値±標準偏差（例数））はベースライン時  $7.9 \pm 3.27$  kg（30 例）、投与開始後 1 年  $10.5 \pm 6.27$  kg（23 例）、投与開始後 3 年  $11.1 \pm 6.01$  kg（13 例）、投与開始後 6 年  $12.7 \pm 2.97$  kg（3 例）と体組成の改善が確認されていること、PWS 患者における体組成改善の効能・効果が承認されている国を含め、本剤の承認を有するいずれの国においても、これまでに小児及び成人の本剤の長期使用に伴う効果減弱の報告はないことから、PWS の体組成異常の患者について、長期の有効性が期待される。

機構は、以下のように考える。実施された国内試験は非盲検非対照試験であるため、評価には一定の限界があるが、PWS が希少な疾患で患者数が限られること等も考慮すれば、非盲検非対照で実施したことはやむを得ない。しかしながら、申請者が説明した PWS 患者での体組成関連パラメータの経時的推移を踏まえると、当該試験で本剤の有効性をある程度評価することは可能と考える。国内試験では、成人コホートについて、主要評価項目であるベースラインから投与開始後 12 カ月までの除脂肪体重率の変化量（DEXA）について事前に規定された有効性の判断基準を満たし、他の体組成に関連する副次評価項目でも改善傾向が認められた。GH 未治療小児コホートについて、脂肪組織面積（皮下脂肪及び内臓脂肪）は増加が認められたものの、除脂肪体重率（DEXA 及び BIA）及び体脂肪率について改善傾向が認められた。GH 既治療小児コホートについて、除脂肪体重率（DEXA）では減少する傾向が認められたものの、当該コホートは小児から成人への用量の切替え時に有効性等が維持されるか検討する目的で実施されており、除脂肪体重率（BIA）及び脂肪組織面積（内臓脂肪）はいずれも改善傾向にあり、一概に悪化傾向が認められたわけではないこと、体組成悪化の傾向が認められた評価項目のいずれにおいてもその程度は小さく、成人コホートでは改善傾向が認められていることを踏まえると、本剤の有効性を否定する結果とはいえない。また、ベースラインの BMI 別での除脂肪体重率の変化量について、BMI に応じて特段異なる傾向は認められなかった。以上の国内試験の成績から、PWS における体組成異常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た。国内試験における投与開始後 12 カ月までの有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。死亡例は認められず、発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象についても、いずれも本剤との因果関係は否定された。

また、本剤の安全性評価において特に注目すべき事象（表 7）について、糖代謝障害に関連する事象が成人コホート 30.0%（6/20 例）、GH 未治療小児コホート 16.7%（1/6 例）に認められたものの、既承認の PWS における低身長と同様の注意喚起を行うことで管理可能と考える（「7.R.2.1 糖代謝障害」の項を参照）。甲状腺機能障害、頭蓋内圧亢進症、新生物、及び頭蓋内出血および頭蓋内動脈瘤に関連する事象は認められなかった。

表 7 有害事象の発現状況 (A6281323 試験 (投与開始後 12 カ月) : FAS)

	成人コホート (20 例)	GH 未治療小児コホート (6 例)	GH 既治療小児コホート (7 例)
すべての有害事象	95.0 (19)	83.3 (5)	71.4 (5)
すべての副作用	45.0 (9)	50.0 (3)	0 (0)
重篤な有害事象	10.0 (2)	0 (0)	14.3 (1)
投与中止に至った有害事象	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	55.0 (11)	83.3 (5)
	中等度	30.0 (6)	0 (0)
	重度	10.0 (2)	0 (0)
糖代謝障害に関連する事象 <sup>a)</sup>	30.0 (6)	16.7 (1)	0 (0)
甲状腺機能障害に関連する事象 <sup>b)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内圧亢進症に関連する事象 <sup>c)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 <sup>d)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内出血および頭蓋内動脈瘤に 関連する事象 <sup>e)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver 25.1

a) SMQ 高血糖/糖尿病の発症 (狭域) に該当する事象

b) SMQ 甲状腺機能障害 (広域) に該当する事象

c) PT の脳浮腫、髄液貯留、CSF 圧上昇、水頭症、特発性頭蓋内圧亢進症、頭蓋内圧上昇、視神経乳頭浮腫に該当する事象

d) 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

e) HLGIT 中枢神経系血管障害に該当する事象

国内試験における投与開始後 12 カ月までにいずれかのコホートで 2 例以上に発現した有害事象 (表 5) について、「凍瘡」以外はいずれも既知の事象であり、「凍瘡」は成人コホートの 2 例に認められたものの、本剤との因果関係は否定された。

国内試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 8 のとおりであった。特定の有害事象又は副作用が特定の時期に発現するという明確な傾向は認められなかった。

表 8 有害事象の発現状況 (A6281323 試験 (投与開始後 12 カ月) : FAS)

		投与開始～3 カ月	投与 3～6 カ月	投与 6～9 カ月	投与 9 カ月以降
成人コホート (20 例)	すべての有害事象	29	12	19	15
	すべての副作用	8	3	0	2
GH 未治療小児コホート (6 例)	すべての有害事象	10	3	13	9
	すべての副作用	4	0	1	1
GH 既治療小児コホート (7 例)	すべての有害事象	7	2	2	3
	すべての副作用	0	0	0	0

発現件数

GH 製剤の作用は主に IGF-I を介することから、IGF-I SDS について検討した。いずれのコホートにおいても本剤投与後に IGF-I SDS の上昇が認められた (表 4) 。インスリン様成長因子増加の有害事象が認められた患者は 3 例 (成人コホート 2 例、GH 未治療小児コホート 1 例) であり、当該患者に認められた有害事象は、それぞれ、インスリン様成長因子増加、関節痛・膿痂疹・インスリン様成長因子増加・ざ瘡、インスリン様成長因子増加・肝機能検査値上昇・血中アルカリホスファターゼ増加・頭痛・グリコホモグロビン増加であり、IGF-I 濃度の上昇に起因すると考えられる有害事象はなかった。したがって、国内試験で認められた IGF-I SDS の増加は安全性上許容可能である。

以上より、国内試験で本剤投与時に認められた有害事象は、本剤の既知の事象と同様であり、特筆すべき懸念は認められなかった。

機構は、国内試験の結果から、PWS 体組成異常の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と判断し、以下の項目についてさらに検討した上で、本剤の安全性は、既承認効能での注意喚起等を順守すれば管理可能であり、認められた有効性を考慮すれば、臨床的に許容可能であると判断した。

### 7.R.2.1 糖代謝障害

申請者は、以下のように説明した。国内試験において、糖代謝障害に関連する有害事象<sup>4)</sup>として、グリコヘモグロビン増加（成人コホート 3 例、GH 未治療小児コホート 1 例）、コントロール不良の糖尿病（成人コホート 1 例）、耐糖能障害（成人コホート 1 例）、2 型糖尿病（成人コホート 1 例）が認められた。グリコヘモグロビン増加が認められた成人コホートの 3 例のうち、2 例は本剤の投与を減量せずに継続、1 例は減量して本剤の投与を継続し、いずれも転帰は回復であった。GH 未治療小児コホートの 1 例は当該有害事象が発現する前に本剤を減量していたことから、当該有害事象が発現後も減量した投与量を継続し、随時血糖は当該有害事象の発現前から複数時点測定したがいずれも基準範囲内であった。コントロール不良の糖尿病が認められた 1 例では、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症及び肥満を合併し、本剤の投与開始時点から随時血糖は 169 mg/dL、HbA1c は 7.8% といずれも基準範囲を上回っており、原疾患による過食が原因と判断された。耐糖能障害が認められた 1 例の HbA1c は、本剤の投与開始時点から 6.3% と基準範囲を上回っており、重症度は軽度であった。2 型糖尿病が認められた 1 例は、本剤の投与開始時点から合併していた 2 型糖尿病の悪化が認められたものの、その重症度は軽度であった。

本剤の国内承認（1988 年 9 月 20 日）以降に収集した国内外の副作用報告（データロック日：2023 年 5 月 31 日）における糖尿病合併患者に発現した副作用について、国内では 10 例 16 件に認められ、重篤な耐糖能障害関連の副作用は、2 型糖尿病、高血糖及び糖尿病性ケトosis 各 1 件であった。海外では 204 例 531 件に認められ、3 件以上に発現した重篤な耐糖能障害関連の副作用は、コントロール不良の糖尿病 10 件、糖尿病 12 件、血中ブドウ糖増加 9 件、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖異常、体重増加各 3 件であった。また、骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長 of 効能・効果に対して実施された特定使用成績調査では 278 例の症例が収集され、安全性解析対象症例 239 例のうち、糖尿病に関連する副作用は 11 例 11 件に認められ、発現した副作用は糖尿病、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖増加、耐糖能低下各 2 件、2 型糖尿病、高コレステロール血症、耐糖能障害各 1 件であった。

以上、糖代謝障害に関し、国内試験において認められた有害事象の種類及び重症度は、国内外の製造販売後に報告された副作用と同様であり、PWS の体組成異常の改善における本剤の安全性については、既承認の PWS における低身長と同様の注意喚起を行うことで管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。国内試験において認められた糖代謝障害関連の有害事象の発現状況から、PWS の体組成異常の改善における本剤の安全性プロファイルについては、本剤の国内承認以降に収集された国内外の副作用報告や PWS 患者対象の特定使用成績調査から得られた情報と比べても大きな違いはなく、糖代謝障害のリスクが高い傾向は認められていないと判断した。今後も引き続き、添付文書等において既承認の効能・効果と同様に糖代謝障害に関する注意喚起を行うことが適切である。

### 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た。PWS では体組成の異常は肥満が顕在化する前の乳児期から認められ、幼児期以降は過食に伴う肥満が問題となり、体組成の適切な管理がなされない場合には肥満合併症が予後に大きな影響を及ぼす（Diabetes Metab Syndr Obes 2018; 11: 579-93、Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 235-46）。PWS は遺伝的疾患で根本的治療はなく、PWS の体組成異常に対する現行の標準治療は、

<sup>4)</sup> SMQ 高血糖/糖尿病の発症（狭域）に該当する事象



食事療法及び運動療法による生活習慣の改善であるが、発達遅滞及び体組成異常に伴うエネルギー消費量の低下等を呈するため、生活習慣の改善のみによる肥満の管理は容易ではない (Nutrients 2022; 14: 1950)。また、PWS の体組成異常に対して承認されている薬剤はなく、本剤は骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長に対して承認されているが、骨端線が閉鎖した患者、低身長の基準に該当しない患者は本剤の適応外である。PWS に対する GH 補充療法では小児期から成人期にわたる継続的な治療が生涯を通じた良好な体組成の維持に重要であり、将来の合併症の予防や生命予後の改善に資すると考えられ、本邦のガイドラインにおいて、一部は適応外使用になるものの、GH による治療が乳幼児、小児及び成人に対して推奨されている (<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20221223.pdf>、最終確認日：2023 年 9 月 14 日)。また、世界的にも、PWS 患者の体組成の治療及び管理には、食事療法、運動療法及び GH 治療が標準的に選択される (Obes Rev 2020; 21: e12992)。以上より、本剤は小児期から成人期にわたる PWS 患者の体組成異常に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。国内試験において、PWS における体組成異常に対する本剤の有効性は期待でき (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、本剤の新たなリスクを示唆する成績は現時点で得られておらず、安全性は許容可能である (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。したがって、PWS における体組成異常の改善に係る効能・効果で承認された薬剤はない本邦において、本剤は PWS 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

##### 7.R.4.1 効能・効果について

申請者は、以下のように説明した。国内試験の成績から、PWS における体組成異常に対する本剤の有効性は期待でき (「7.R.1 有効性について」の項参照)、安全性プロファイルは概ね既知の安全性プロファイルと同様であった (「7.R.2 安全性について」の項参照)。PWS について本剤では既に「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長」の効能・効果で承認されていることから、本申請に際して、PWS に係る効能・効果を統合し、申請効能・効果を「プラダー・ウィリー症候群における骨端線閉鎖を伴わない低身長及び体組成異常の改善」とした。なお、疾患名について、既承認効能・効果では「プラダーウィリー症候群」が用いられているが、以下を踏まえ、「プラダー・ウィリー症候群」と整備することが適切と考えた。

疾患名の日本語表記について小児内分泌学会に確認したところ日本医学会の医学用語辞典で使用されていることを根拠に「プラダー・ウィリー症候群」が適切と考える旨が回答された。また、国内の教科書 (標準小児科学 第 8 版. 医学書院; 2015. p164、小児内分泌学 第 3 版. 診断と治療社. 2022 等) では「Prader-Willi 症候群」、ICD-10 では「プラダー・ウィリー<Prader-Willi>症候群」及び「プラダー・ウィリー<Prader-Willi>症候群」、ガイドライン (<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20221223.pdf>、最終確認日：2023 年 9 月 14 日) では「プラダーウイリー症候群」及び「Prader-Willi 症候群」、総説 (精神科治療学; 34: 319-21、Medical Science Digest 202; 47: 306-9 等) では「プラダー・ウィリー症候群」、「プラダー・ウィリー症候群」等が使用されている。さらに、指定難病及び小児慢性特定疾病対策の対象疾病の病名では「プラダー・ウィリー症候群」が使用されている。以上のように複数の表記が使用されている状況ではあるが、「プラダー・ウィリー症候群」が最も使用されていると考え、疾患名を「プラダー・ウィリー症候群」と整備することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。国内試験において、PWS における体組成異常に対する本剤の有効性は期待でき（「7.R.1 有効性について」の項参照）、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」の項参照）、本剤の PWS に係る効能・効果として体組成異常を追加することは妥当と考える。また、疾患名について、学会の意見、ICD-10 の記載等を踏まえると、「プラダー・ウィリ症候群」を用いることで差し支えない。しかしながら、既承認効能・効果と統合した申請時効能・効果「プラダー・ウィリ症候群における骨端線閉鎖を伴わない低身長及び体組成異常の改善」については、「骨端線閉鎖を伴わない」が「低身長」だけでなく「体組成異常の改善」も修飾するように誤解される可能性があることから、表現を整備する必要がある。以上の方針については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.2 高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者

機構は、既承認効能・効果である「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長」において、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある小児 PWS 患者への本剤の投与は禁忌とされたことを踏まえ、成人 PWS 患者においても、小児患者と同様に禁忌とすることの必要性について検討するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長の効能・効果が承認された後に、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある小児 PWS 患者で複数の死亡例が報告されたことから、当該患者は禁忌に設定された。しかし、その後、肥満及び呼吸器疾患は PWS 患者の死亡に関する主な要因であり、これらの死亡例は PWS の基礎的な随伴症状に関連したものであると考え、本剤の投与との関連性はなく、本剤が呼吸機能に直接影響するか否かは定かではないと判断している。

小児 PWS 患者においては、閉塞性無呼吸症候群、中枢性無呼吸症候群等の頻度が一般の小児集団と比較して高い（J Paediatr Child Health 2022; 58: 248-55）。本剤の既知のリスクとしてアデノイド肥大及び扁桃肥大があり、理論上、アデノイド肥大等は上気道を狭窄させ、閉塞性無呼吸症候群を悪化させる要因となりうる。成人 PWS 患者も閉塞性無呼吸症候群の頻度が一般の集団と比較して高いものの（J Endocrinol Invest 2022; 45: 1967-75）、生理的なアデノイド肥大及び扁桃肥大は思春期以降に肥大はほぼ消失するとされており（今日の治療指針 2023 年版. 医学書院; 2023. ）、成人患者への本剤の投与がアデノイド肥大や扁桃肥大を介して閉塞性無呼吸症候群等を悪化させるリスクは小児と比較して小さいと考える。なお、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある成人 PWS 患者に GH 製剤を投与した際の安全性を報告した試験成績や公表文献は確認できていない。

以上を踏まえると、肥満又は呼吸器障害のある成人 PWS 患者に対して添付文書での適切な注意喚起は必要と考えるものの、成人 PWS 患者における高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者を積極的に禁忌と設定すべき理由は乏しいと考える。

機構は、以下のように考える。成人 PWS 患者における高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者を禁忌と設定しないことについて、閉塞性無呼吸症候群等の発症機序の観点からの申請者の説明は妥当である。PWS の治療に精通した医師の下で、本剤投与中における上気道の閉塞の有無、徴候等の観察も含め、慎重な対応がなされるよう適切な注意喚起を行った上であれば、上記方針は許容可能と考えられるが、具体的な注意喚起については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明した。国内試験において、本剤の用法は既承認用法と同様に、いずれのコホートでも1週間当たりの用量を6~7回に分けて皮下注射することとし、各コホートにおける用量は以下のように設定した。

- 成人コホート：PWS患者ではGH分泌が一般的に低下していること、体脂肪率の増加と筋肉量の低下が認められること等、GHDの特徴との類似性が指摘されている（Prader-Willi 症候群の基礎と臨床. 診断と治療社; 2011. p155-7.）ことから、成人GHDにおける承認用量を参照した。PWSの治療においてはGHの投与を中止すると体組成が悪化することが知られていることから（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1072-87）、成人の用法・用量の設定に際しては、小児用量からの用量変更を可能な限り小さくすることが適切であると考え、成人GHDの最高用量である0.084 mg/kg/週を維持用量とし、開始用量は投与初期の安全性を慎重に評価する目的で維持用量の半量である0.042 mg/kg/週とし漸増することとした。ただし、当該試験の用法・用量を検討した当時の海外におけるPWSのコンセンサスガイドライン（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1072-87）での推奨用量の1日投与量としての上限が1.6 mgであることを踏まえ、国内試験においても1日投与量の上限を1.6 mgとすることが適切と考えた。
- GH未治療小児コホート：本邦における骨端線閉鎖を伴わないPWSにおける低身長に対する承認用量と同一用量であること、欧州における小児PWSにおける低身長及び体組成の改善に対する承認用法・用量（0.035 mg/kg/日又は1.0 mg/m<sup>2</sup>/日）と同様であること等から、0.245 mg/kg/週と設定した。
- GH既治療小児コホート：小児期から成人期への継続的な治療においては、小児期と比較して成人期では生理的なGH分泌量の低下が認められ（Endocr J 2012; 59: 771-80）、補充が必要なGH量は減少すると考えられることから、成人期にGHの投与量が過剰とならないように用量を調整する必要がある一方で、PWSの治療においてはGH治療を中止すると体組成が悪化することが知られている（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1072-87）。当該コホートは、小児用量から成人用量への切替えについて検討するため設定した。骨端線閉鎖を伴わないPWSにおける低身長では、本剤の投与を中止する際に漸減する用法・用量ではないことから、小児用量での投与終了後は、漸減するのではなく成人の維持用量まで減量して0.084 mg/kg/週で開始することとした。以降は臨床症状や検査所見に応じて適宜増減するが、成人コホートと同様に1日投与量としての上限は1.6 mgまでとした。

国内試験の結果、成人コホートにおいて、主要評価項目であるベースラインから投与開始後12カ月までの除脂肪体重率（%）の変化量（DEXA）について、最小二乗平均の点推定値 [95%信頼区間] は3.09 [1.85, 4.33] であり、事前に規定された有効性の判定基準である最小二乗平均の点推定値が0を上回る結果が得られた。GH未治療小児コホートにおけるベースラインから投与開始後12カ月までの除脂肪体重率（%）の変化量（DEXA）は4.59±4.490（平均値±標準偏差、以下、同様）であり、改善の傾向が認められた。GH既治療小児コホートは、ベースラインから投与開始後12カ月までの除脂肪体重率（%）の変化量（DEXA）は-1.34±3.238であったものの、ベースラインから投与開始後12カ月までの除脂肪体重率（%）（BIA）及び脂肪組織面積（内臓脂肪）（cm<sup>3</sup>）の変化量はそれぞれ0.58±4.711及び-13.403±28.5490と改善傾向が認められた。

安全性に関して、有害事象の発現割合は成人コホートで95.0%（19/20例）、GH未治療小児コホートで83.3%（5/6例）、GH既治療小児コホートで71.4%（5/7例）であり、安全性プロファイルはいずれの

コホートも既知の安全性プロファイルと同様であった（「7.R.2 安全性について」の項参照）。また、PWS の治療においては GH 治療を中止すると体組成が悪化することが知られているものの（J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1072-87）、GH 既治療小児コホートでの安全性及び忍容性は良好であったことから、小児期から成人期への移行期に用量を減量して継続投与することに特段の懸念は認められていないと考える。

以上より、PWS における体組成異常の改善に対する用法・用量は国内試験での規定を踏まえて設定することが適切と考えた。

なお、成人用量への移行のタイミングは、成長や成熟の状況には個人差が大きいことから、暦年齢に基づき一律に定めるのではなく、これまでの低身長への適応に対する治療継続の基準として用いられていた内容と同様に、年間の成長速度及び骨年齢に基づき判断することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内試験成績から、成人に対して開始用量として本剤 0.042 mg/kg/週を 1 週間に 6~7 回に分けて皮下投与することとし、その後患者の臨床症状に応じて 0.084 mg/kg/週まで増量し、1 日量として 1.6 mg を超えないこととすること、小児に対して 0.245 mg/kg/週を 1 週間に 6~7 回に分けて皮下投与する用法・用量設定とすることは適切と考える。また、成人用量への移行のタイミングについて、年間の成長速度及び骨年齢に基づき判断することは妥当である。用法・用量及び成人用量への移行のタイミングに関する注意喚起については、専門協議における議論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、以下の理由等から、現時点で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により安全性情報を収集する旨を説明した。

- ・ 国内試験における副作用の発現状況は、本剤の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな安全性の懸念は認められていないこと。
- ・ 本剤は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治療薬として 1988 年に承認され、骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長に対する効能・効果も含め、すべての効能・効果について再審査は終了しており、十分に安全性が示されていること。
- ・ 「プラダー・ウィリ症候群における体組成改善」に対して予定される用法・用量は、成人に対する 1 日最大量を除き、本剤の既承認効能・効果である「骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリ症候群における低身長」及び「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」における用法・用量と同様の範囲であること。また、予定される用法・用量における成人の 1 日最大量（1.6 mg）は、既承認の成人に対する用法・用量における 1 日最大量（1 mg）より多いものの、体重 40 kg の小児における 1 日量（1 週間に 6 回投与する場合）と同等であり、小児に対する既承認の効能・効果においては、同投与量以上の用量での投与経験があり、安全性が確認されていること。

機構は、以下のように考える。本剤は既に骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長に対して承認され、低身長を有する PWS に対する本剤の安全性情報等は得られており、その中に体組成の異常を呈する PWS 患者も認められることから、既に小児の PWS に対する本剤の投与経験は得られている。さらに、成人 PWS についても、既承認の適応である成人成長ホルモン分泌不全症における用法・用量の範囲内であり、PWS での 1 日最大量についても、小児で設定されている用法・用量で一定の体重以上の患者

に本剤を投与する際、PWS での 1 日最大量を上回る用量での投与が行われている。これらの医療現場での実態に加え、PWS 患者に対して実施された国内試験の結果等から、小児及び成人のいずれにおいても本剤投与時に特筆すべき安全性上の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）。

以上より、PWS に対して追加の安全性監視活動を実施せず、まずは、通常的安全性監視活動により安全性情報の収集を行うとする申請者の説明は妥当である。

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

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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（CTD5.3.5.2.1）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、本品目のプラダー・ウィリ症候群における体組成異常の改善に関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。本品目はプラダー・ウィリ症候群における体組成異常の改善における新たな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られる。

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 11 月 16 日

### 申請品目

[販 売 名] ①ジェノトロピン TC 注用 5.3 mg、②同 TC 注用 12 mg、③同ゴークイック注用 5.3 mg、④同ゴークイック注用 12 mg

[一 般 名] ソマトロピン (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 5 年 4 月 25 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 有効性について

機構は、PWS 患者で想定される体組成関連パラメータの経時的推移と、国内試験の各コホートで認められた本剤投与下の PWS 患者での体組成関連パラメータの改善傾向を踏まえ、PWS における体組成異常に対する本剤の有効性は期待できるものと判断した。

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、国内試験において PWS 患者への本剤投与による新たな安全性上の懸念は認められていないことや有害事象の発現状況等を踏まえ、本剤を PWS 治療に用いる際の安全性は、既承認効能での注意喚起等を順守すれば管理可能であり、認められた有効性を考慮すれば、臨床的に許容可能であると判断した。

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た。

#### 1.3 臨床的位置付けについて

機構は、国内試験の成績から、PWS における体組成異常に係る効能・効果で承認された薬剤はない本邦において、本剤は PWS 患者に新たな治療選択肢になり得ると判断した。

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。

#### 1.4 効能・効果、投与対象等について

機構は、以下のように考えた。国内試験の成績から、PWSにおける体組成異常に対する本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断できることから、本剤のPWSに係る効能・効果に体組成異常を追加することは妥当である。申請時の効能・効果案については、「骨端線閉鎖を伴わない」が「低身長」のみを修飾することが明確となるよう、効能・効果としては「プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長」とすることが適切である。

また、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある成人PWS患者を禁忌としないことについて、PWSの治療に精通した医師の下で、上気道の閉塞の徴候等の観察も含め、慎重な対応がなされるよう適切な注意喚起を行うのであれば、可能である。

専門協議において、疾患名を既承認時の「プラダーウィリー症候群」から「プラダー・ウィリ症候群」に変更することも含め、以上の判断は、専門委員により支持された。

機構は、PWSに関する効能・効果を以下のとおりとし、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者に関して注意喚起するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

#### [効能・効果]

プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長

### 1.5 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内試験成績から、成人に対して開始用量として本剤0.042 mg/kg/週を1週間に6~7回に分けて皮下投与し、その後患者の臨床症状に応じて0.084 mg/kg/週まで増量し、1日量として1.6 mgを超えないこととし、小児に対して0.245 mg/kg/週を1週間に6~7回に分けて皮下投与することとした申請者の用法・用量案は適切である。また、小児に対する用量から成人に対する用量への移行のタイミングについて、申請者案のとおり年間の成長速度及び骨年齢に基づき判断することは妥当である。

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。

### 1.6 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、PWSに対して追加の安全性監視活動を実施せず、まずは、通常の安全性監視活動により情報収集を行うことは妥当とした機構の判断は、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を策定する必要はないと判断した。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・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次の疾患における低身長
  - (1) ターナー症候群
  - (2) 慢性腎不全

- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症
- ・プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長
- ・成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)

(下線部追加、点線部変更<sup>1)</sup>)

[用法及び用量]

①②

- ・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 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

- ・骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長

(1) ターナー症候群

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35 mg を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

(2) 慢性腎不全

通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

- ・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。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

- ・プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長

通常、小児には、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 0.245 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。

通常、成人には、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 0.042 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 まで増量する。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 1.6 mg を超えないこと。



なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、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 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。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

### ③④

・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 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

・骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長

（1）ターナー症候群

通常 1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。

（2）慢性腎不全

通常 1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。

・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。

・プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長

通常、小児には、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 0.245 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

通常、成人には、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 0.042 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 まで増量する。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 1.6 mg を超えないこと。

・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 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。

（下線部追加、点線部変更<sup>1)</sup>）

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
BIA	Bioelectrical impedance analysis	生体インピーダンス法
BMI	Body mass index	体格指数
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収測定法
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	成人成長ホルモン分泌不全症
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10th revision	国際疾病分類第10版
IGF-I	Insulin-like growth factor I	インスリン様成長因子 I
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
PT	Preferred terms	基本語
PWS	Prader-Willi syndrome	プラダー・ウィリ症候群
SDS	Standard deviation score	標準偏差スコア
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
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
国内試験	－ (該当なし)	国内第 III 相試験 (A6281323 試験)
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)	ジェノトロピン TC 注用、ジェノトロピンゴークイック