

再審査報告書

平成 24 年 7 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ヒューマトロープ注射用6mg ^{※1} ヒューマトロープ注射用12mg ^{※1}
有効成分名	ソマトロピン（遺伝子組換え）
申請者名	日本イーライリリー株式会社
承認の 効能・効果	1)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 ^{※2} 2)骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 ^{※3} 3)骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長 ^{※4} 4)成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
承認の 用法・用量	1)通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。 2)通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。 3)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。 4)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。
承認年月日 承認事項 一部変更 年月日	平成元年2月28日：承認取得「下垂体性小人症」 ^{※2} 平成3年9月4日：効能・効果の追加「成長ホルモン分泌不全を示す骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」 平成11年6月8日：効能・効果の追加「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長」 平成12年11月16日：効能・効果、用法・用量の変更 効能・効果のうち、2)について「成長ホルモン分泌不全を示す」が削除され、「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」となった。また、当該効能又は効果に対する用法及び用量の一部が変更され、「通常1週間に体重kg当たり0.175mg」が「通常1週間に体重kg当たり0.35mg」となった。 平成18年4月20日：効能・効果の追加「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」 ※2 平成21年9月3日：効能・効果の適応症の呼称変更 平成21年9月3日付『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」の呼称の取り扱いについて（薬食審査発0903第1号、薬食安発0903第4号）』の通知に従い、呼称を「成長ホルモン分泌不全性低身長症」へ変更した。
再審査期間	4) 4年
備考	下線部：今回の再審査対象 ※1 平成16年6月2日付「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」（薬食発0602009号）に基づき、平成20年10月1日に販売名を「ヒューマトロープC6mg」「ヒューマトロープC12mg」から、「ヒューマトロープ注射用6mg」「ヒューマトロープ注射用12mg」に変更した。 ※2～※4 それぞれ右記の時期において再審査結果発出済みである。※2：平成14年9月25日、※3：平成16年3月23日、※4：平成21年9月29日。

1. 製造販売後調査全般

申請者は、以下の調査を実施した。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

特定使用成績調査				
目的	成人成長ホルモン分泌不全症（以下「成人GHD」という。）患者における、本剤長期使用時の安全性及び有効性に関わる情報を日常診療下で収集し確認する。			
調査方式	中央登録方式	調査期間	2006年4月～2011年3月	観察期間 原則として登録後2年間
登録基準	治療群：以下の2項目を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 成人GHDの患者 ● 本剤を用いて治療を開始する予定又は治療中の患者 非治療群：以下の3項目を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ● 成人GHDの患者のうち、その原因が脳腫瘍又はその治療を起因とする患者 ● 成人GHDに対してヒト成長ホルモン（以下「hGH」という。）治療の経験が無い患者 ● hGH治療を開始する予定の無い患者 			
登録症例数	治療群417例、非治療群111例	解析対象症例数	安全性：治療群402例、非治療群65例	
回収	治療群407例、非治療群110例		有効性：治療群363例、非治療群（該当なし）	

2. 特定使用成績調査の概要

本調査に組み入れられた症例は、イーライリリー・アンド・カンパニー（以下「リリー社」という。）において同一計画書により実施中の「下垂体機能低下症のコントロール及び合併症に関する国際調査」（The Global Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS)¹）にも組み入れられている。2012年4月に提出された最終報告書の成績を以下に記載する。

2-1.安全性

調査票を収集した518例（治療群407例、非治療群110例）のうち、合計50例（治療群5例〔Visit 2以降の調査票未回収4例、Visit 1以降来院なし1例〕、非治療群45例〔登録基準違反45例、第1回以降の連絡票が未回収29例等、重複有り〕）を除外して467例（治療群402例、非治療群65例）が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例の患者背景について、治療群及び非治療群の平均年齢±標準偏差は、44.4±16.9歳及び56.1±13.0歳、成人発症型（以下「AO」という。）の比率は、69.9%及び96.9%、原疾患が腫瘍によるものの比率は、72.6%及び100.0%、原疾患に占める下垂体腺腫の比率は、33.6%及び73.8%であった。

治療群における副作用発現症例率は12.9%（52/402例）であった。患者背景、投与期間、臨床検査の実施方法等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における発現症例率は承認時までの試験の発現症例率59.0%（36/61例）を上回ることはなかった。本調査における器官別大分類別の副作用発現率が承認時までの発現率よりも高かったものは「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）」及び「内分泌障害」であった。本調査において発現した主な副作用の基本語は、“続発性甲状腺機能低下症”3例及び“非分泌型下垂体腺腫”2例であった。「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）」がより多く発現したことについては、臨床試験における本剤の投与期間が1.5年であったのに対して本調査では最低2年（最長5年）の計画であったこと、さらには臨床試験では65歳以上は組入れていなかったことによると申請者は考察した。また、下垂体腫瘍の術後再発等の患者素因が発現率に影響した可能性もあると申請者は考察した。「内分泌障害」がより多く発現したことについては、“続発性甲状腺機能低下症”が承認時まで臨床試験では報告されていないこと、また、本調査で報告された3例の本疾患を含む下垂体機能低下症の病因が器質性疾患であり、患者背景として下垂体摘出などの“続発性甲状腺機能低下症”を発現する素因を有していたことによると申請者は考察した。

治療群における安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について検討された結果、統計学的な有意差が認められた要因は、「肝機能障害」及び「投与期間」であった。詳細は、「特別な背景を有する患者」の項にて記載する。

¹ HypoCCS は1996年にリリー社によって開始された、AGHD患者を対象とした製造販売後の安全性研究である。元来、欧州及び米国の2つの独立した研究であったが、2002年に共通のプロトコルの元に2つの研究は併合された。本研究の主要な目的は、GH補充療法中における臨床的に意味のある有害事象の検出であり、研究中に定期的な解析が実施されている。日本は2006年より参加している。

2-2.有効性

治療群の安全性解析対象症例から、計39例（登録基準違反33例、調査期間が5ヵ月未満9例、重複あり）を除外して363例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の指標として、インスリン様成長因子（以下「IGF-I」という。）SDスコア、心血管危険因子の指標、及びSF-36を用いた生活の質（以下「QOL」という。）に関して検討された。

IGF-I SDスコアは、製造販売後においても承認時までの臨床試験と同様に、本剤の投与により基準範囲内の値を示した。心血管危険因子の指標である総コレステロール（以下「T-CL」という。）及びLDLコレステロール（以下「LDL-CL」という。）は、承認時までのデータからはベースラインで異常高値であった患者に対して顕著に低下作用を示していた。本調査においては、T-CL、LDL-CLともに改善を認め、T-CLではVisit3（12ヵ月）で、LDL-CLではVisit3からVisit6（48ヵ月）で、投与前値と比較して統計学的に有意な差が認められた。QOLでは、承認時と同様に下位尺度で「体の痛み」以外の7項目（身体機能、日常役割機能〔身体〕、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能〔精神〕、心の健康）で改善傾向が認められた。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については、AO、小児発症型（以下「CO」という。）及びその他の下垂体系ホルモン欠損状況別、並びに長期使用患者でのQOLの改善が検討された。AO、CO、及びその他の下垂体系ホルモン欠損状況による有効性の明らかな違いは認められなかった。長期使用患者では、8個の下位尺度のうち、6個の下位尺度のVisit3（12ヵ月）及び、4個の下位尺度のVisit4（24ヵ月）で統計学的に有意な差が認められた。

2-3.特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用例）については本調査から該当する症例を抽出し、安全性及び有効性の検討が行われた。なお、小児の症例は収集されなかった。

- **高齢者**：高齢者における副作用発現症例率は7.1%（4/56例）であり、非高齢者における副作用発現症例率13.9%（48/346例）と統計学的な有意差は認められなかった。また、有効性について、IGF-I SDスコアはVisit 1と比べてVisit 5まで統計学的に有意に増加した。
- **妊産婦**：安全性解析対象症例中女性は182例であり、投与期間中に妊娠が認められた患者は2例であった。COの特発性の女性患者及びAOの器質性の女性患者各1例の妊娠が報告された。COの女性患者は、妊娠が判明したため、本剤の投与を中止し、37週以上の正常出産で女兒を出産した。出生時、新生児に異常は認められなかった。出産翌日より本剤の投与を再開し、本剤の投与を約2年3ヵ月継続し、調査期間が終了した。調査期間中に有害事象に関する報告はなかった。AOの女性患者は、妊娠が判明したため、本剤の投与を中止した。投与中止7ヵ月後に調査期間が終了した。調査期間中に有害事象に関する報告はなかった。なお、その後、当該症例に関して新たな情報は入手されていない。
- **腎機能障害を有する患者**：「有」症例は5例であったが、副作用の発現は認められなかった。
- **肝機能障害を有する患者**：「有」症例における副作用発現症例率は25.4%（16/63例）であり、「無」症例における副作用発現症例率10.6%（36/339例）より統計学的に有意に高かった。投与開始時の肝機能障害の有無により“手根管症候群”の発現に統計学的に有意な差が認められたが、いずれも非重篤であり、軽快又は回復した。また、有効性について、IGF-I SDスコアはVisit 1と比べてVisit 5まで統計学的に有意に増加した。
- **長期使用患者**：長期使用（48週以上）例における副作用発現症例率は11.5%（40/347例）であり、これ以外の症例の副作用発現症例率21.8%（12/55例）より統計学的に有意に低かった。3件以上発現した副作用のうち、長期使用例にのみ認められた副作用は、“末梢性浮腫”4件、“続発性甲状腺機能低下症”、“血中ブドウ糖増加”、“グリコヘモグロビン増加”が各3件であったが、いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。また、有効性について、IGF-I SDスコアはVisit 1と比べてVisit 5まで統計学的に有意に増加した。

以上、本調査において、新たな対応が必要な問題点は認められないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。なお、重篤な副作用及び「使用上の注意」から予測できない副作用については次項において詳述する。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が国内規制当局へ報告した「使用上の注意」から予測できる（以下「既知の」という。）重篤な副作用は13例であった。発現した主な既知の重篤な副作用は、“頭蓋咽頭腫”4件、“非分泌型下垂体腺腫”及び“2型糖尿病”が各2件であった。なお、“頭蓋咽頭腫”3例、“2型糖尿病”1例を含めた7例は、今回の再審査対象である『成人成長ホルモン分泌不全症』の治療目的以外である、成長促進の目的で使用された症例であった。既知の重篤な副作用のうち、新生物に関連する事象は7例報告され、このうち4例（非分泌型下垂体腺腫2例、下垂体の良性腫瘍1例、頭蓋咽頭腫1例）が今回の再審査対象疾患の患者であった。成長ホルモン（以下「GH」という。）の薬理作用として細胞増殖作用を有することから、これらの事象へのGHの関与は否定できないが、“下垂体の良性腫瘍”、“頭蓋咽頭腫”、及び“非分泌型下垂体腺腫”の3例は手術後に残存腫瘍があると考えられる症例であり、自然経過による再発か本剤の影響による再発かは判断することが困難な症例であると申請者は考察した。また、“非分泌型下垂体腺腫”の1例は巨大腺腫で、術後のMRIの画像上では残存腫瘍が認められていないが、画像診断では腫瘍の残存が確認できなかった可能性もあることから、前述の3例と同様に自然経過による再発か本剤の影響による再発かは判断することが困難な症例であると申請者は考察した。

再審査期間中に申請者が国内規制当局へ報告した「使用上の注意」から予測できない（以下「未知の」という。）重篤な副作用は16例であった。このうち6例は、今回の再審査対象の疾患以外で本剤が使用された症例である。発現した主な未知の重篤な副作用の器官別大分類は、「良性、悪性および詳細不明の新生物」8例であった。GHは細胞増殖作用を有することから、新生物に関連する事象への本剤投与の関与は否定できない。しかしながら、腫瘍の発現については、既に「使用上の注意」の「慎重投与」の項、「重要な基本的注意」の項、及び「その他の注意」の項にて注意を喚起しており、新たな対応は不要と申請者は考察した。また、未知の重篤な副作用を発現して転帰死亡の症例は、“悪性髄膜腫”、“脳出血”、“溺死”^{*}が各1例であった（^{*}GH分泌不全性低身長、ターナー症候群における低身長を対象として実施した特別調査における収集症例）。いずれの転帰死亡例も、GH製剤以外に事象発現に関連する患者の要因が存在しており、また再審査期間中各1件のみの報告であることから、申請者は現時点で新たな対応は不要と考察した。

再審査期間中に未知の非重篤な副作用として64例の副作用が報告された。このうち、今回の再審査対象の疾患における未知の非重篤な副作用は20例であった。発現した主な未知の非重篤な副作用は、“感覚鈍麻”4例、“高インスリン血症”及び“偶発的過量投与”が各3例であった。“感覚鈍麻”について、報告医が本剤との直接的な関連があるものとした報告例はなかった。“高インスリン血症”について、本剤投与開始から約6ヵ月以内に発現していることから、本剤が関与しているものと想定できるが、治療の中止が必要な程度ではなかった。なお、糖尿病の発症については、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項、「重大な副作用」の項にて注意喚起をしており、新たな対応は不要と申請者は考察した。

なお、再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、脳腫瘍再発・発現リスクについては「6.研究報告」の項にて詳述する。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、1987年3月にアメリカ合衆国で承認されて以来、2010年2月時点でドイツ、フランス、イギリス、オーストラリアを含む102カ国で承認、約60カ国で発売されている。

再審査期間中に国内における重大な措置について該当事項はなかった。海外からの情報として措置報告を行ったものは3報であった。その内訳は、本邦で流通していないロットの異物混入が1報、企業中核データシートの改訂が2報であった。本剤に関して「使用上の注意」の改訂等を含む安全対策が必要と判断された報告はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に安全性に関して研究報告を行ったものは4報であったが、新たな対応が必要なものはなかった。なお、有効性に関する研究報告はなかった。

機構は、以下の点について申請者に説明を求めた。

- ① 海外を含めた、成人成長ホルモン分泌不全症の患者に本剤を投与した症例におけるQOLの改善、血中脂質の異常の改善、心血管疾患発現リスクの低減、及び脳腫瘍再発・発現リスクの増加の有無等に関する情報。
- ② 特定使用成績調査における治療群と非治療群の心血管疾患発現リスク及び死亡率の比較。

申請者は以下のように回答した。

- ① 米国本社におけるHypoCCSの解析結果（2011年3月）を以下に示す。

「QOLの改善」

10年間のGH治療でのQuestions on Life Satisfaction-Hypopituitarism (以下「QLS-H」という。) 評価データは、7カ国の患者（フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、イギリス及びアメリカ）から入手可能であった。GH治療開始により初めの1年目でAO患者及びCO患者ともQOLは改善し、数年にわたり改善は維持された。今回の解析はGH補充療法の4年目にQLS-Hのzスコアが一般的集団と同様となるというHypoCCSのデータベース結果から得られた過去のレポートを裏付けるものとなった（J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 1684-93）。本剤投与開始前との比較におけるQLS-Hのzスコアの改善はAO患者及びCO患者ともに統計学的な有意差が認められた。AO患者とCO患者の間に認められたQLS-Hのzスコアのベースライン差は、GH治療では不変であった。AO患者での追跡期間中のQLS-Hの平均zスコアは約-0.7~-0.9であった。CO患者のQLS-Hの平均zスコアは標準値（z=0）に近かった。

「血中脂質の異常の改善」

各血中脂質マーカー（T-CL、LDL-CL及びHDLコレステロール（以下「HDL-CL」という。））で患者数が異なっているものの、約16.5%の患者はベースラインで高脂血症治療薬を投与されており、高脂血症治療薬を投与されている患者のうち90%以上はAO患者であった。ベースラインで高脂血症治療薬を投与されていない患者を対象とした、各脂質マーカーの追跡期間別の変化量を検討した。高脂血症治療薬を投与されていない患者では、GH治療により脂質値の継続的な改善が認められた。ベースラインから10年目の平均変化は、T-CL（n=320）が -0.49 ± 1.34 mmol/L、LDL-CL（n=307）が -0.46 ± 1.14 mmol/L、HDL-CL（n=266）が 0.17 ± 0.43 mmol/Lであり、いずれの血中脂質マーカーの変化量においても統計学的な有意差が認められた。トリグリセリド（n=277）のベースラインから10年目の平均変化は -0.26 ± 1.18 mmol/Lであり、統計学的に有意に減少した。GH治療による脂質値の改善は、以前実施したHypoCCSの解析結果（J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 1600-6）や他の調査からの報告（J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 1442-5, Eur. J. Endocrinol. 2006; 155: 701-8）と同様に示された。ただし、心血管系及び代謝リスクを軽減させるためのコレステロール値の閾値以下とするためには、GHに加えて他の薬剤による治療が必要であろう。

「心血管疾患発現リスクの低減」

GHの抗インスリン様作用が知られているため、HypoCCS（米国2,922例、欧州3,709例）のGH治療を行った全症例について糖尿病有病率及び発生率が評価された。糖尿病の定義は、症例票への記載、有害事象としての報告、最低2回の空腹時血糖値が126 mg/dL（7 mmol/L）以上となった症例、又はインスリン治療が報告された症例とした。症例全体の糖尿病有病率は8.2%（95%信頼区間（以下「CI」という。）：7.6-8.9）であり、米国では11.3%、欧州では5.7%であった。発生率（n/1000人・年）は、全体で9.7（95%CI：8.4-10.9）、米国で14.1（95%CI：11.5-16.7）、欧州で7.0（95%CI：5.6-8.3）であった。全体の発生率は肥満度（以下「BMI」という。） < 25 kg/m²の患者では2.1（95%CI：0.9-3.3）であるのに対して、BMI > 30 kg/m²の患者では16.4（95%CI：13.7-19.1）であった。肥満（BMI > 30 kg/m²）発生率は米国の一般的集団と比較して米国の患者において高く、年齢、性別、BMIによる補正後に、米国のHypoCCS患者における糖尿病発生率は10.6（95%CI：8.1-13.0）であり、NHISでは7.1（95%CI：6.0-8.1）であった。欧州において、フランス及びドイツのHypoCCS患者における糖尿病発生率は一般的

集団と同様であった。スウェーデン人患者においては一般的集団より発生率が高かったが、95%CIは重なっていた。GH投与量は糖尿病発生率と関連しなかった。以上より、肥満者率は通常より高く、糖尿病をより発症しやすい傾向はあるものの、今回の解析において、GH治療を行ったAGHD患者における糖尿病発生率が増加することはなかった。また、AGHDにおける糖尿病発生率は、年齢及びBMIを調整した場合、一般的集団と同様であった。

AGHDの身体的特徴としては、例えば、腹部肥満、脂質異常症、及びインスリン抵抗性が示され、これらはメタボリック症候群の要因である。代謝的GHの効果については不明であるが、このリスクの側面はAGHDで報告されている心血管系罹病率や死亡率の増加と関連していることが示唆される。HypoCCSデータベースより、AGHD患者のコホートにおけるメタボリック症候群の有病率を検討した。米国における年齢を調整したメタボリック症候群の有病率は、一般的集団と比較して統計学的に有意に高かった。特定のサブグループ（ベースラインの年齢 \geq 40歳、女性、AO型AGHD）におけるベースラインのメタボリック症候群のリスクは増加した。GH治療を行ったAO患者では、GH補充治療の3年後にメタボリック症候群の有病率は変化しなかった（42.5%から45.7%）が、メタボリック症候群のパラメータの有意な変化が認められた。本剤投与3年後のメタボリック症候群のリスクの有意な増加は、メタボリック症候群の有病率と肥満、ベースラインにおける顕著な肥満（BMI \geq 30 kg/m²）に関連していた（J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010; 95: 74-81）。

「脳腫瘍再発・発現リスクの増加の有無」

原発性癌について、AGHDにおける、6,840例のGH治療症例と940例のGH非治療例での発生が評価された。標準発生率は、米国に関してはSEER（US Surveillance, Epidemiology and End Results）、他の全ての国に関してはGLOBOCANを対照データとして算出された。GH治療群では、平均追跡期間3.7年において142例の癌発生例が認められ、包括的標準発生率は0.88（95%CI：0.74-1.04）であった。非治療症例の多くは米国で組入れられており、米国における非治療患者のみの標準発生率（発生例27例）は1.16（95%CI：0.76-1.69）であるのに対して、米国のGH治療患者での標準発生率（発生例71例）は0.94（95%CI：0.73--1.18）であった。GH治療群の包括的結腸・直腸癌の標準発生率（発生例11例）は0.60（95%CI：0.30-1.08）であった。比較的短期の追跡期間ではあるが、GH治療を受けた成人患者における包括的原発性癌のリスクは対照集団と比較して増加しなかった。

再発新生物について、GH治療を行った小児癌克服患者集団での包括的新生物の発現率は13.0%（原発性癌の発生日が既知=主要解析）及び9.1%（原発性癌の発生日が既知か推定=副次解析）であった。非治療群の発生率は治療群に比して高い傾向を示したが、この解析は症例数の違い、選択バイアス、追跡時の年齢等によりかなり限定される。HypoCCSでは、成人期以前の新生物発生のリスクは明確にできなかったが、小児癌克服患者であって成人まで成長することができた患者では、新生物発生リスクの有意な増加はないようである。

- ② 治療群の安全性解析対象症例376例と非治療群解析対象症例62例を対象に特定の新たな有害事象の発現状況について検討を行った。

「心血管疾患発現のリスク」

治療群402例中8例に心血管疾患が報告されたが、非治療群65例に該当症例の報告はなかった。各群の心血管疾患発現率（1.0%、0.0%）に統計学的な有意差は認められなかった。また、報告された8例の血管疾患のうち、因果関係が否定できない症例は2例（脳卒中、その他（末梢血管疾患）各1例）であった。

「死亡率」

心血管疾患による死亡例はなかったが、脳出血による死亡例が1例あった。当該症例は、頭蓋頸頭腫の治療のために総線量50 Gyの放射線治療を受けており、その後遺症として放射線壊死を合併していることから、脳腫瘍壊死或いは脳動脈血管の内皮障害が脳出血の発現に寄与した可能性があると考えられた。治療群及び非治療群の心血管疾患による死亡率（0.2%、0.0%）に統計学的な有意差は認められなかった。

機構の見解は以下の通りである。

- ①の回答について、「QOLの改善」に関しては非治療群との比較が行われておらず、長期間の追跡における症例の脱落率が治療群と非治療群で相違がないことが確認されていないこと、また、

プラセボ対照比較試験によるQOL評価成績（J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996; 80: 3585-90, Eur. J. Endocrinol., 1997; 137: 146-53, Psychoneuroendocrinology 1998; 23: 57-63）ではプラセボ効果が認められており、今回の「QOLの改善」がプラセボ効果以上のものであるか否かは不明のため、QOLスコアの改善が本剤投与による効果であるのか否かは、本成績からの明確な評価は困難である。しかしながら、AGHD患者のGH治療により、QOLが標準スコア（z=0）に近い値まで改善することは臨床的に意味があるのではないかと考える。「血中脂質異常の改善」に関しては、十分な脂質改善効果を期待するためにはGH治療のみでは不十分であることは申請者も認めている。GH投与により心血管疾患発現リスクを低減するまでには至っていないが、AGHD症例のメタボリック症候群のパラメータを改善している点は、国内症例と同様と考えられる。申請者も述べているように、症例の追跡期間が比較的短いため、脳腫瘍再発・発現リスクの増加の有無については、現時点において明確ではない。機構は、今後とも情報収集に努めて、関連する研究報告や海外規制当局の対応に注視し、必要に応じて対応を検討することとした。

②の回答について、

現時点において得られている有効性の情報では、本剤の補充療法によりAGHDにおける真のエンドポイントである、心血管系リスクの低減、死亡率の低下効果は明確ではない。QOLの改善効果については、投与前値より改善しているものの、①において記載しているように、プラセボ効果の程度が不明であり、本剤投与により真にQOLが改善したか否かは不明であるが、QOLが標準スコア（z=0）に近い値まで改善することは臨床的に意味があるのではないかと考える。

以上より、重症のAGHD患者に限定した本剤投与の有益性は、本剤投与によるリスクを上回っていると機構は判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本剤の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号のイからハまでのいずれにも該当しない。）であると判断した。