

再審査報告書

平成 26 年 2 月 5 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	注射用 GHRP 科研 100
有効成分名*	プラルモレリン塩酸塩
申 請 者 名	科研製薬株式会社
承認の 効 能 ・ 効 果	成長ホルモン分泌不全症の診断
承認の 用 法 ・ 用 量	本剤を投与直前に生理食塩液10 mLで溶解し、プラルモレリン塩酸塩として4歳以上18歳未満では体重1 kg当たり2 µg（但し、体重が50 kgを超える場合は100 µg）を、18歳以上では100 µgを空腹時、静脈内に緩徐に注射する。
承認年月日	平成16年10月22日
再審査期間**	8年
備 考	*「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その1）（平成19年8月6日付薬食審査発第0806001号）」に基づき、有効成分名「塩酸プラルモレリン」は「プラルモレリン塩酸塩」に変更された（平成23年10月19日）。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成19年4月1日付薬食発第0401001号）に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

注射用 GHRP 科研 100（以下、「本剤」）の承認時に設定された診断基準値¹は小児を対象として綿密に検討された値ではなく、小児の場合は遺伝子組換え GH による治療の普及により基準値が変遷しており未だ確定していないと考えられたこと、及び成人においても本基準値による診断には中等症 GH 分泌不全症患者が含まれる可能性が否定できないとされたことから、小児を含む重症 GH 分泌不全症の診断基準値の妥当性の確認、小児を含む中等症 GH 分泌不全症の診断基準値の設定の検討、及び本剤投与時の安全性に関する検討を目的として、特定使用成績調査が実施された。特定使用成績調査は、本剤による GH 分泌不全症の検査と同時期に、少なくとも他の2種類の診断薬により GH 最高血中濃度が測定され診断を受けた症例を対象に、目標症例数を500～1,000例として平成18年8月から平成24年3月までレトロスペクティブに実施され、国内19施設から503例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された503例全例が安全性解析対象症例とされた。本調査において、副作用は認められなかった。なお、承認時までの国内臨床試験（第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）における副作用発現症例率は37.9%（86/227例）であり、主な副作用は、腹鳴、熱感、発汗、白血球数増加であった。本調査と承認時まで実施した臨床試験における副作用発現症例率の差異について、

¹本剤の承認時には、本剤投与後の成長ホルモン（以下、「GH」）最高血中濃度として15 ng/mL（下垂体抽出品を標準とする。）と設定された。なお、平成19年2月に「遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は9 ng/mL」が添付文書に追加記載された。

申請者は、臨床試験における被験者は医師等による厳格な監視及び管理下に置かれ、かつ計画的に問診、検査及び臨床検査を受けており、製造販売後の使用実態下における本調査と比べて、有害事象に関する情報がより詳細に検出され、収集しやすい環境下にあったことが一因であると考えられると説明した。

以上より、申請者は、現時点では本剤の安全性に特段の対応が必要な事項はないと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 503 例のうち、本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬（2 種以上）を用いた診断がなされなかった症例 1 例を除いた 502 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、本剤による GH 分泌不全症（GH 最高血中濃度：9 ng/mL 以下（遺伝子組換え品を標準とする。以下同様））の診断結果²と、本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬（2 種以上）を用いた GH 分泌刺激試験の結果を基に担当医師が診断した結果³の比較により検討された。

全 502 例について、本剤以外の診断薬（2 種以上）を用いて医師が診断した結果の内訳は、重症 109 例、中等症 76 例、正常 317 例であった。小児（担当医師が「小児の判定基準」を用いて診断した症例。以下同様）249 例（0 歳 11 カ月～18 歳 9 カ月）では、重症 19 例、中等症 49 例、正常 181 例であり、成人 253 例（小児以外。以下同様）では、重症 90 例、中等症 27 例、正常 136 例であった。

一方、全 502 例の本剤による診断結果の内訳は、重症 138 例、その他 364 例であった。そのうち、小児 249 例では、重症 36 例、その他 213 例であり、成人 253 例では、重症 102 例、その他 151 例であった。

2-2-1 本剤の小児を含む重症 GH 分泌不全症診断における診断能の検討

小児を含む有効性解析対象症例 502 例において、本剤以外の診断薬（2 種以上）を用いて医師が診断した重症 GH 分泌不全症の診断結果をスタンダードとした場合の、本剤による診断結果（診断基準値 9 ng/mL）の感度は 0.853、特異度は 0.885 であった。

また、本剤以外の診断薬（2 種以上）を用いて医師が診断した結果と本剤による GH 最高血中濃度を用いて ROC 分析を行ったところ、重症 GH 分泌不全症の診断における本剤の AUC（ROC 曲線下面積、以下同様）は 0.939 であり、本剤が当該疾患の病型分類能を有することが示された。この時の本剤の最適カットオフ値は 9.39 ng/mL であり、感度は 0.872、特異度は 0.880 であった。算出された最適カットオフ値の近傍の整数値についてユークリッドの距離を求めたところ、ユークリッドの距離が最短となった整数値は「10」であり、次いで「9」であった。本剤の最適なカットオフ値（整数値）と診断基準値について、申請者は次のように説明した。本剤はマスキリーニ

²診断基準 重症 GH 分泌不全症：9 ng/mL 以下、その他：9 ng/mL 超（遺伝子組換え品を標準とする。）

³判定基準 小児：成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き（平成 16 年度改訂）

成人：成人 GH 分泌不全症の診断の手引き（平成 16 年度改訂）

（厚生労働科学研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」平成 16 年度総括・分担報告書）

ングではなく、重症 GH 分泌不全症の疑いが強い対象の診断に使用されることから、特異度を高める必要があるため、「10」よりも高い特異度を示す「9」が最適なカットオフ値（整数値）と考えた。最適なカットオフ値（整数値）が承認時に設定した診断基準値「9 ng/mL」と一致したことから、重症 GH 分泌不全症において現行の診断基準値は妥当であることが確認された。重症 GH 分泌不全症の診断における本剤の AUC、並びに診断基準値 9 ng/mL における感度及び特異度は承認時の値と比較して低かったが、一般的に本剤以外の診断薬による GH 刺激性試験の偽陽性率は概ね 0.2～0.3 であり（厚生労働科学研究事業「間脳下垂体機能障害に関する研究」平成 19 年度総括・分担研究報告書（以下、「平成 19 年度厚生労働科学研究報告書」））、本剤の偽陽性率（診断基準値を 9 ng/mL としたとき、0.115）がこれを上回ることはなかったことから、本剤による GH 刺激性試験における重症 GH 分泌不全症診断の診断基準値は妥当な値であることが示された。

2-2-2 本剤の小児を含む中等症 GH 分泌不全症診断基準値の設定

本剤による GH 刺激性試験における、小児を含む中等症 GH 分泌不全症の診断基準値を設定するため、本剤以外の診断薬（2 種以上）を用いて医師が診断した結果（「重症と中等症」と「その他」）と本剤による GH 最高血中濃度を用いて ROC 分析を行ったところ、AUC は 0.875 であり、本剤が中等度 GH 分泌不全症に対する分類能を有することが示された。この時の本剤の最適カットオフ値は 13.80 ng/mL であり、感度は 0.768、特異度は 0.849 であった。算出された最適カットオフ値の近傍の整数値についてユークリッドの距離を求めたところ、ユークリッドの距離が最短となった整数値は「14」で、次いで「15」であった。本剤による中等症 GH 分泌不全症の診断基準値について、申請者は以下のように説明した。両整数値における特異度を比較した結果、「15」よりも高い特異度を示す「14」が最適なカットオフ値（整数値）と考えた。この時の感度は 0.768、特異度は 0.839 であった。以上より、本剤による小児を含む中等症 GH 分泌不全症の診断における最適なカットオフ値（整数値）は「14 ng/mL」と判断された。本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬の一般的な偽陽性率は概ね 0.2～0.3 であり（平成 19 年度厚生労働科学研究報告書）、本剤の偽陽性率がこれを上回る値ではなかったことから、本剤による GH 刺激性試験により小児を含む中等症 GH 分泌不全症の診断ができる可能性が示唆された。

2-2-3 本剤と本剤以外の診断薬による GH 最高血中濃度の相関の検討

全例（502 例）、小児（249 例）及び成人（253 例）について、本剤と本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬との間での GH 最高血中濃度の相関、及び本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬間での GH 最高血中濃度の相関が、ピアソン相関係数を用いて検討された。

本剤による GH 最高血中濃度とインスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA 及びクロニジンによる GH 最高血中濃度との相関関係は表 1 のとおりである。

表 1 本剤と本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬間における GH 最高血中濃度の相関性

刺激試験	区分	解析例数	ピアソン相関係数	p 値
インスリン	全例	251	0.594	<.0001
	小児	49	0.166	0.2531
	成人	202	0.636	<.0001
アルギニン	全例	367	0.548	<.0001
	小児	221	0.369	<.0001
	成人	146	0.753	<.0001
グルカゴン	全例	214	0.447	<.0001
	小児	188	0.369	<.0001
	成人	26	0.925	<.0001
L-DOPA	全例	29	0.563	0.0015
	小児	20	0.583	0.0070
	成人	9	0.942	0.0001
クロニジン	全例	56	0.574	<.0001
	小児	56	0.574	<.0001
	成人	0	-	-

全例及び成人において、本剤による GH 最高血中濃度と、他の診断薬による GH 最高血中濃度に有意な相関 ($p<0.05$) が認められた。一方、小児においては、本剤とインスリン以外の診断薬による GH 最高血中濃度に有意な相関が認められたが、本剤とインスリンによる GH 最高血中濃度に相関は認められなかった。

また、インスリン、グルカゴン及びアルギニンによる GH 最高血中濃度の相関をそれぞれ検討した結果、全例及び成人において、インスリンとアルギニン、インスリンとグルカゴン、及びアルギニンとグルカゴンによる GH 最高血中濃度にいずれも有意な相関 ($p<0.05$) が認められた。一方、小児において、インスリンによる GH 最高血中濃度と、アルギニン及びグルカゴンによる GH 最高血中濃度に相関は認められなかった。(表 2)。

表 2 本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬間における GH 最高血中濃度の相関性

刺激試験	刺激試験	区分	解析例数	ピアソン相関係数	p 値
インスリン	アルギニン	全例	128	0.603	<.0001
		小児	31	0.215	0.2450
		成人	97	0.650	<.0001
インスリン	グルカゴン	全例	26	0.693	<.0001
		小児	8	0.008	0.9849
		成人	18	0.970	<.0001
アルギニン	グルカゴン	全例	187	0.587	<.0001
		小児	177	0.558	<.0001
		成人	10	0.986	<.0001

2-2-4 本剤の小児及び成人における重症 GH 分泌不全症診断基準値に関する検討

1) 本剤の小児における重症 GH 分泌不全症診断基準値の探索

本剤と本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬により示される GH 最高血中濃度の相関についてピアソン相関係数を用いて検討した結果、小児において、インスリンと本剤による GH 刺激性試験における GH 最高血中濃度に相関は認められなかった (2-2-3 項)。本剤の小児における重症 GH 分泌不全症の診断基準値について、申請者は以下のように説明した。インスリンによる診断が実

施された小児 49 例におけるインスリンと本剤による GH 最高血中濃度の相関について、肥満の有無、施設間差の有無及び男女差の有無別に検討した結果、男児でインスリンと本剤による GH 最高血中濃度の相関が低かった。また、男児においてインスリンと本剤以外の診断薬による GH 最高血中濃度の相関も低かったことから、男児でインスリンに対する反応性が低いことが示唆された。そこで、小児全 249 例、及びインスリンによる診断が実施された男児 29 例を除いた 220 例を対象として ROC 分析を行った。その結果、重症 GH 分泌不全症の診断における最適カットオフ値は小児全 249 例では 11.75 ng/mL（感度 0.789、特異度 0.843）、男児 29 例を除いた小児 220 例では 9.39 ng/mL（感度 0.750、特異度 0.897）であった。現行の診断基準値「9 ng/mL」での感度及び特異度は、小児全 249 例では 0.684 及び 0.900、男児 29 例を除いた小児 220 例では 0.688 及び 0.897 であり、最適カットオフ値における値と近似する値であった。なお、感度は最適カットオフ値における値と比較して低かったが、これは、最適カットオフ値における真陽性の症例数が 12～15 例と少ないために、現行の診断基準値で診断した場合の真陽性数の 1 例あるいは 2 例の減少が大きく影響したためと考えられる。また、小児における感度は成人と比較して低値を示した。その理由は不明であるが、本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬の一般的な偽陽性率は概ね 0.2～0.3 であり（平成 19 年度厚生労働科学研究報告書）、本剤使用時の偽陽性率はこれを上回る値ではなかったことから、本剤の診断能に特段問題はないと考える。

2) 本剤の成人における重症 GH 分泌不全症診断基準値の探索

成人全 253 例を対象として ROC 分析を行った結果、重症 GH 分泌不全症の診断における最適カットオフ値は 8.12 ng/mL で、感度、特異度はそれぞれ 0.889 及び 0.883 であった。一方、成人全 253 例を対象とした時の現行の診断基準値「9 ng/mL」での感度は 0.889、特異度は 0.865 であり、両者の感度及び特異度は近似していた。本剤以外の GH 刺激性試験の診断薬の一般的な偽陽性率は概ね 0.2～0.3 であり（平成 19 年度厚生労働科学研究報告書）、本剤使用時の偽陽性率はこれを上回る値ではなかったことから、本剤の診断能に問題はないことが示されたと申請者は説明した。

「2-2 有効性」の項で示された結果から、申請者は、現時点では現行の診断基準値に基づく本剤の有効性に関して、特段の対応が必要な事項はないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）が特定使用成績調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

小児：安全性解析対象として 242 例（15 歳未満）が収集され、副作用は認められなかった。小児における有効性については、2-2-4 項に記載したとおりである。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 39 例が収集され、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例 502 例について、高齢者（65 歳以上）・65 歳未満の患者の別で、本剤以

外の診断薬（2 種以上）を用いて医師が診断した重症 GH 分泌不全症の診断結果をスタンダードとした場合の本剤による診断結果での感度及び特異度を検討したところ、高齢者 39 例では 0.833 及び 0.810、65 歳未満の患者 463 例では 0.857 及び 0.890 であり、高齢者と 65 歳未満の患者における本剤の診断能に差は認められなかった。申請者は、本剤以外の診断薬の一般的な偽陽性率は概ね 0.2～0.3 であり（平成 19 年度厚生労働科学研究報告書）、本剤の偽陽性率（0.190）はこれを上回る値ではなかったことから、現行の診断基準値の妥当性が示されたと説明した。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する症例における安全性解析対象症例 7 例において、副作用は認められなかった。腎機能障害を有する症例 7 例は、本剤による重症 GH 分泌不全症の診断結果及び本剤以外の診断薬（2 種以上）を用いて医師が診断した結果のいずれにおいても重症 GH 分泌不全症ではなかったため、現行の診断基準値の妥当性は確認されなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する症例における安全性解析対象症例 4 例において、副作用は認められなかった。肝機能障害を有する症例 4 例において、本剤による重症 GH 分泌不全症の診断結果と本剤以外の診断薬（2 種以上）を用いて医師が診断した結果に 3 例の相違がみられたが、例数が少なかったため、現行の診断基準値の妥当性は確認されなかった。

以上より、申請者は、現時点では特別な背景を有する患者において、安全性及び有効性（現行の診断基準値）に特段の対応が必要な事項はないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省及び機構に報告された重篤な副作用は自発報告による 2 例 5 件であり、その内訳は、意識障害 1 件、顔面蒼白 1 件、腹痛 1 件、発汗 1 件、血圧上昇 1 件で、転帰はいずれも回復であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 2 例 2 件であり、その内訳は、腹痛 1 件、発汗 1 件で、転帰はいずれも回復であった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 1 例 3 件であり、その内訳は、意識障害、顔面蒼白及び血圧上昇各 1 件であった。申請者は、以下のように説明した。いずれの事象も発現日当日に回復しているが、報告医は医学的に重要な状態であることから重篤と判断し、申請者も重篤と評価した。一方、当該患者は脳下垂体腫瘍、副腎皮質機能低下症、心室細動、高血圧症等の疾患を有しており、複数の薬剤を使用していたことから、報告医は発現日当日の朝に服用していない薬剤（ヒドロコルチゾン他）があったことと事象との関連性も疑っている。報告医の説明及び症例の経過情報から、ヒドロコルチゾンを服用していないことが副作用の発現に関連した可能性がある。また、血圧上昇の 1 件については、合併症として高血圧症を有していた患者が発現日当日に降圧剤を服用していなかったことから、本剤よりも合併症との関連性が強いと考える。

申請者は、これらの副作用と本剤との因果関係は否定できないが、他の要因も考えられること、それぞれ 1 件の集積であることを考慮し、現時点で特別な対応は行わないこととしたと説明した。

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た。

4. 相互作用

再審査期間中に、相互作用が疑われた副作用の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 26 年 2 月 4 日現在、海外において承認及び販売はされていない。再審査期間中、国内、海外において安全性に関する重大な措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告した研究報告はなかった。

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、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上