

審査報告書

平成 18 年 4 月 4 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]	ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、同 0.6mg、同 0.8mg、同 1.0mg、同 1.2mg、同 1.4mg、同 1.6mg、同 1.8mg、同 2.0mg、ジェノトロピン注射用 12mg
[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]	平成 16 年 2 月 19 日
[剤型・含量]	1 カートリッジ中にソマトロピン(遺伝子組換え)として 5.33mg、0.40mg、0.60mg、0.80mg、1.00mg、1.20mg、1.40mg、1.60mg、1.80mg、2.00mg 又は 12.0mg を含有する注射用粉末製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造]	
分子式	$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量	約 22,125
構造式	別紙の通り
化学名	(日本名) ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え) (英 名) growth hormone human (genetical recombination)
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

別 紙

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
NH2 -	Phe	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Asp
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Asn	Ala	Met	Leu	Arg	Ala	His	Arg	Leu	His	Gln	Leu
24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Ala	Phe	Asp	Thr	Tyr	Gln	Glu	Phe	Glu	Glu	Ala	Tyr
36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47
Ile	Pro	Lys	Glu	Gln	Lys	Tyr	Ser	Phe	Leu	Gln	Asn
48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
Pro	Gln	Thr	Ser	Leu	<u>Cys</u>	Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Pro
60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
Thr	Pro	Ser	Asn	Arg	Glu	Glu	Thr	Gln	Gln	Lys	Ser
72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
Asn	Leu	Glu	Leu	Leu	Arg	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Ile
84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
Gln	Ser	Trp	Leu	Glu	Pro	Val	Gln	Phe	Leu	Arg	Ser
96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
Val	Phe	Ala	Asn	Ser	Leu	Val	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asp
108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119
Ser	Asn	Val	Tyr	Asp	Leu	Leu	Lys	Asp	Leu	Glu	Glu
120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131
Gly	Ile	Gln	Thr	Leu	Met	Gly	Arg	Leu	Glu	Asp	Gly
132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143
Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Gln	Ile	Phe	Lys	Gln	Thr	Tyr
144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155
Ser	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ser	His	Asn	Asp	Asp	Ala
156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167
Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gly	Leu	Leu	Tyr	<u>Cys</u>	Phe	Arg
168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179
Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Arg	Ile
180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191
Val	Gln	<u>Cys</u>	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	<u>Cys</u>	Gly	Phe-COOH

S

S

S

S

審査結果

平成 18 年 4 月 4 日

- [販 売 名] ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、同 0.6mg、同 0.8mg、同 1.0mg、同 1.2mg、同 1.4mg、同 1.6mg、同 1.8mg、同 2.0mg、ジェノトロピン注射用 12mg
- [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] 平成 16 年 2 月 19 日
- [特 記 事 項] なし
- [審 査 結 果]

提出された資料から本剤の成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、日本人の重症と分類される成人成長ホルモン分泌不全症（以下、AGHD）患者を対象とした第 Ⅲ 相プラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目である治験薬投与後 24 週の除脂肪体重の変化率について、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、体組成の改善効果が示唆された。

安全性については、脳腫瘍の発現リスクを上昇させるおそれもあるが、現時点でリスクを上昇させている兆候は海外の市販後の調査からも認められておらず、その他の有害事象については、特に臨床的に問題となるものはみられなかった。製造販売後、脳腫瘍の再発・発現について調査を行うことが必要であると考える。

以上から、本剤の投与対象を重症 AGHD 患者とし、さらに成人期発症の重症 AGHD 患者については、効能・効果に関連する使用上の注意において「器質性疾患の既往・合併がある患者」に限定した上で、製造販売後に長期的な調査を行うことを前提に、本剤を承認して差し支えないと判断する。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- 【効能・効果】
- 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
 - 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長
 - ターナー症候群
 - 慢性腎不全
 - プラダーウィリー症候群

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

（下線部追加）

【用法・用量】

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症

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 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

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 0.35mg 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。

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 0.175mg 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 0.35mg まで増量することができる。

ブラダーウィリー症候群

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 0.245mg 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-（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。

（下線部追加）

審査報告(1)

平成 18 年 3 月 9 日作成

・申請品目

[販 売 名]	ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、同 0.6mg、同 0.8mg、同 1.0mg、同 1.2mg、同 1.4mg、同 1.6mg、同 1.8mg、同 2.0mg、ジェノトロピン注射用 12mg
[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]	平成 16 年 2 月 19 日
[剤型・含量]	1 カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）として 5.33mg、0.40mg、0.60mg、0.80mg、1.00mg、1.20mg、1.40mg、1.60mg、1.80mg、2.00mg 又は 12.0mg を含有する注射用粉末製剤
[申請時効能・効果]	骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 ターナー症候群 慢性腎不全 プラダーウィリー症候群 <u>成人の成長ホルモン分泌不全症</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
[申請時用法・用量]	骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 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 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 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 0.35mg 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。 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 0.175mg 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 0.35mg まで増量することができる。 プラダーウィリー症候群

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 0.245mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

成人の成長ホルモン分泌不全症

通常、初期投与量として 1 日 1 回体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.003mg を皮下に注射する。その後、血清中インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度をみながら投与量を調整する。なお、症状により適宜増減する。ただし、1 日最大投与量は、体重にかかわらず 1.0mg とする。

（下線部追加）

[特記事項] 特になし

・提出された資料の概略及び審査の概要

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告(1)においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ジェノトロピン（以下、本剤）は、遺伝子組換え技術により合成されたヒト成長ホルモン（ソマトロピン）と同じ 191 個のアミノ酸を有効成分として含有する注射用製剤である。本邦において、1988 年 9 月に「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」を効能として輸入承認を取得し、その後、1991 年 1 月「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」、1997 年 7 月「骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長」、2001 年 2 月「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」、2002 年 1 月「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」に対する適応症追加の承認を取得している。

成長ホルモン（Growth Hormone；以下、GH）は、小児期のみならず、成人においても継続して分泌されており、正常な体組成の維持並びに蛋白質、脂質、糖質及び電解質の代謝に重要な役割を果たしていることが知られている。成人成長ホルモン分泌不全症（Adult Growth Hormone Deficiency、以下 AGHD）の基本的な臨床症候として体脂肪（特に内臓脂肪）の増加、除脂肪体重の減少、骨密度等の低下など体組成の異常がみられ、皮膚は薄く乾燥し、発汗が減少し、筋力及び運動能力は低下する。また、情緒面で不安定になり不安感が増し、うつ状態や感情の起伏が激しくなり、健康感の欠落が認められる。臨床検査所見として LDL-コレステロール等の血清脂質が上昇する。

AGHD のみの成因は示されていないものの、厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班による疫学的調査によれば、成人下垂体機能低下症の成因については、頻度が 5%を超えるもの

は下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚芽腫、特発性、シーハン症候群（女性のみ）とされている。AGHDには小児期に発症した症例（Child onset）と成人期に発症した症例（Adult onset）があるが、小児期発症例は原因が特定できない特発性が多くを占め、脳腫瘍では頭蓋咽頭腫と胚芽腫が多いとされている。一方、成人期発症例は下垂体腺腫によるものが多いとされている。このように小児期発症例と成人期発症例では成因の内訳が異なっていることに加え、小児期発症例では成人期と比べて体格が小さく、骨密度が低いことが報告されている。

本申請はAGHD患者に対するGH補充療法に係る効能追加の申請であり、AGHD患者にGHを補充することによりGHの生物学的作用が発揮され、積極的、活動的になり、健康的な生活を送ることが可能となり、結果的に「生活の質」が改善するとともに、血中脂質の異常が改善することにより、GHの欠乏に起因する心血管疾患発現のリスクが軽減され、長期的には心血管疾患による死亡の減少が期待されるとして、開発されたものである。

海外においては、2006年1月現在、米国を初めとして66カ国でAGHDの効能に対する承認を取得している。

2. 品質に関する資料

効能追加に係る申請であり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験の概要

< 提出された薬理試験成績の概略 >

(1) 効力を裏付ける薬理試験

下垂体性小人症の承認申請時には下垂体摘出ラット（以下、HPXラット）における成長促進作用、小児慢性腎不全に伴う成長障害の効能追加に係る承認申請時には5/6腎部分摘出ラットにおける成長促進作用について検討した結果が提出され、評価されている。また、安全性薬理試験については、下垂体性小人症の承認申請時に一般薬理試験として実施されている。本申請に際し、効力を裏付ける試験として、HPX成熟ラットに対する本薬による体組成及び脂質代謝改善作用について、薬力学的薬物相互作用試験として、HPX成熟ラットに対する本薬、コハク酸ヒドロコルチゾン及びL-チロキシンの併用効果について検討された。

なお、HPX成熟ラットは、成人成長ホルモン分泌不全症（以下、AGHD）患者と同様に体組成異常（体脂肪増加、除脂肪体重減少及び骨密度低下）、脂質代謝異常（総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇及びHDL-コレステロール減少）及び臨床検査所見異常（血清IGF-I低値）などが認められることから、AGHDの動物モデルとして妥当であると説明されている。

HPX成熟ラット（15週齢時に下垂体を摘出した17週齢の雌成熟ラット）に本薬の溶媒（2.4%グリシン溶液）を投与した群では、疑似手術ラットに溶媒を投与した群と比較して体重減少、体脂肪率増加、除脂肪体重減少、総コレステロール上昇、血清中脂質異常（LDL-コレステロール、LDL-トリグリセリド及びLDL-リン脂質上昇）及び血清IGF-I低値が認められ、HPX成熟ラット

に本薬 0.05、0.15 及び 0.5 mg/kg/day (0.15、0.45 及び 1.5 IU/kg/day に相当) を 7 日間皮下投与することにより、その作用は用量依存的に有意に改善された。一方、HPX 成熟ラットでは、疑似手術ラットと比較して全長低値、体長低値、血清グルコース低下、HDL-コレステロール低下、HDL-リン脂質低下、骨塩密度低値及び頸骨重量低下も認められたが、本薬はこれらに対しては影響を及ぼさなかった。なお、骨関連の指標を改善するためには長期間必要とされるため、7 日間投与では効果が発現しなかったと説明された。

ラットに本薬 2 IU/kg (0.67 mg/kg に相当) を皮下投与した時の AUC は 1333 mIU・hr/L (444 ng・hr/mL に相当) であることから(下垂体性小人症承認申請時資料)本試験で用いた投与量(0.05 ~ 0.5 mg/kg/day)における AUC は 33 ~ 331 ng・hr/mL になる。これは、AGHD 患者に 0.04 IU/kg/day (0.013 mg/kg/day : 体重 75 kg の患者における臨床最大投与量 1 mg/body/day に相当) を投与した時の AUC_{0-24h} (115.4 ng・hr/mL) の約 0.3 ~ 3 倍に相当することから、選択した用量が妥当であると説明された。

(2) 薬力学的薬物相互作用試験

副腎皮質ホルモンであるコハク酸ヒドロコルチゾン及び甲状腺ホルモンである L-チロキシンは、AGHD 患者に補充療法として用いられており、脂質代謝に影響を及ぼすことから、本薬との併用効果について検討された。HPX 成熟ラットに対して本薬 (0.5 mg/kg/day) にコハク酸ヒドロコルチゾン (C : 0.4 mg/kg/day) 及び L-チロキシン (T4 : 0.01 mg/kg/day) を 7 日間併用 (本薬 + C + T4) 皮下投与したところ、溶媒投与群と比較して体重減少、体脂肪率増加、除脂肪体重減少、総コレステロール上昇、血清中脂質異常 (LDL-コレステロール及び LDL-リン脂質上昇) 血清 IGF-I 低値及びインスリン低値が有意に改善された。本薬 + C 投与群は、総コレステロール高値を改善しなかったが、その他のパラメータに関して本薬 + C + T4 投与群と同様の改善効果が認められた。一方、本薬を補充しない C + T4 群では、LDL-コレステロール上昇、LDL-リン脂質作用上昇及びインスリン低値の改善が認められたが、その他のパラメータには影響を及ぼさなかった。以上の結果から、申請者は、下垂体を摘出することによる体組成及び脂質代謝の異常に対して本薬が有用であることが示唆された、と考察した。

< 機構における審査の概要 >

機構は、本薬の薬理作用については、既承認申請時において審査が終了していると考えている。なお、新たに提出された資料については、主に以下の点について審査を行った。

(1) 本薬単独投与補充による体組成・脂質代謝改善作用について

機構は、擬手術施行ラットと比較して HPX により低下した血清中リン脂質濃度が、本薬投与により有意に低下することが及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血清中リン脂質値は、血清中総コレステロール値の増減と正の相関を示すことが知られていることから、HPX ラットにおける本薬投与による血清中リン脂

質濃度の低下は、血清中総コレステロール値の低下に伴う変化と考えられる。また、本試験における HPX による血液生化学検査値、臓器重量及び一般症状観察の変化に対して本薬は影響を及ぼさないか改善傾向を示し、新たな異常の発生を誘発しなかった。さらに、臨床試験（075 及び 076 試験）においても本薬投与により血清中リン脂質値の低下が認められたが、その変化は基準値（150～250 mg/dL）の範囲であると説明した。

機構は、HPX ラットにおける本薬長期投与試験が実施されていないことから、血清中リン脂質濃度の長期間にわたる低値の安全性に及ぼす影響について不明であるが、7 日間投与により新たな異常が認められないこと及び AGHD 患者の本薬投与による血清中リン脂質濃度の低下が軽度であることから、本薬による血清中リン脂質濃度の低下が安全性上問題となる可能性が低いと考える申請者の回答を了承した。

(2) 薬力学的薬物相互作用試験について

機構は、薬力学的薬物相互作用試験について、コハク酸ヒドロコルチゾン及び L-チロキシンの本薬との併用効果について検討することを目的としているにも拘わらず、本薬単独投与群を設定せずに別途実施された試験結果を引用することで説明しており、試験の目的或いは考察が不明瞭になっていると考える。

これについて申請者は、本試験の主たる目的は、本薬の効力に及ぼす併用薬の影響を本薬単独投与と比較検討することではなく、実臨床の治療に近い薬物を本薬と併用した時の有効性を確認することであるため、適切な試験系であったと説明した。

機構は、本薬、コハク酸ヒドロコルチゾン及び L-チロキシンの本試験における用量設定根拠及びその妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬については単独投与を検討した試験において有効性が認められた最高用量を設定し、コハク酸ヒドロコルチゾン及び L-チロキシンのについては、関根らの論文（薬理と治療 1996; 24: 1263-1278）を参考にして用量を設定したことから、用量設定試験は実施していない。コハク酸ヒドロコルチゾンと L-チロキシンの併用投与により、体組成及び脂質代謝において有意な改善は認められなかったが、改善傾向が認められたこと及び本薬の併用によりこれらのパラメータが有意に改善されたことから、本試験の目的を達成するためには妥当な用量設定であると説明した。

機構は、本薬単独投与群が設定されていない試験系であること、本薬単独投与では低用量より脂質代謝改善作用が認められ用量依存性が認められていないこと、コハク酸ヒドロコルチゾン及び L-チロキシンの単独及び併用による体組成や脂質代謝に対する作用が十分に検討されていないことから、本薬併用による影響を考察することは困難であると考えた。しかしながら、コハク酸ヒドロコルチゾンと L-チロキシンの併用投与による体組成及び脂質代謝の改善傾向に対して本薬の併用により有意に増強されたことから、併用した時の薬理作用の有無については評価できるものと判断した。

2) 薬物動態試験の概要

薬物動態試験は下垂体性小人症の申請時に実施されており、本申請用量（最大 1 mg/body/day）は既承認効能における用量（最大 0.05 mg/kg/day）の範囲内であり、投与経路も同じであることから、新たな資料は提出されていない。

3) 毒性試験の概要

< 提出された毒性試験成績の概要 >

本薬の毒性に関しては、既承認申請時において評価されているが、今回の成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）に対する適応の追加申請にあたり、成人に対して長期間投与されることを考慮し、成熟力ニクイザルを用いた 52 週間反復皮下投与試験（12 週間休薬試験を含む）が実施された。

本薬の 0、0.13、0.65 及び 3.23 mg（0、0.4、2 及び 10IU）/kg/day（対照群及び高用量群は雌雄各 7 匹、低用量、中用量群は雌雄各 5 匹）を 52 週間反復皮下投与したところ、0.13 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹が投与 30 週目に慢性腸炎のため切迫屠殺された。また、投与部位の硬結が対照群を含めた全群で認められた。内分泌検査では、血清中 IGF-I の増加が雄は 0.13 mg/kg/day 以上、雌は 0.65 mg/kg/day 以上で、血清中インスリン増加が雄の 0.65 mg/kg/day 以上で、また雌雄における血清中プロラクチンの減少及び雌における黄体期と推定される時期の血清中プロゲステロンの減少が 3.23 mg/kg/day で認められた。これらの内分泌量の変動は、GH の薬理作用によるものと推察され、毒性学的な意義は低いと考えられた。また、月経周期が延長した動物の頻度が 3.23 mg/kg/day 群で増加し、同群の 1 匹においては不正子宮出血を伴う月経周期の消失が投与期間中にわたって観察された。剖検所見として、投与部位の血腫が対照群を含めた全群で、また投与部位の結節が 3.23 mg/kg/day 群の雄 1 匹で認められた。組織学的な所見としては、雌雄における用量依存的な腹部脂肪細胞の肥大及び 3.23 mg/kg/day 群における乳腺腺房の過形成が認められた。12 週間の休薬試験は対照群と 3.23 mg/kg/day 群で実施し、いずれの群でも投与部位の変化のみが認められ、GH の薬理作用と思われる内分泌検査で変動が認められた項目は、月経周期の関係で検査ができなかったプロゲステロンを除き、休薬により回復した。無毒性量は 3.23 mg/kg/day において乳腺腺房の過形成及び月経周期の延長もしくは消失頻度の増加が認められたことより雌雄ともに 0.65 mg/kg/day と考えられ、この用量における AUC_{0-24h} は雄が $2.66 \mu g (8.22 \text{ mIU}) \cdot h/mL$ 、雌が $2.32 \mu g (7.19 \text{ mIU}) \cdot h/mL$ （投与 1 日目）であり、AGHD 患者に 0.04 IU/kg/day（0.013 mg/kg/day：体重 75 kg の患者における臨床最大投与量 1mg/body/day に相当）投与したときの AUC_{0-24h} （115.4 ng · h/mL）のそれぞれ 23 及び 20 倍であった。

< 機構における審査の概要 >

機構は、途中と殺された動物が慢性腸炎であることに関し、本薬の消化器系に及ぼす影響について考察を求めた。

申請者は、一般薬理試験において、マウスの腸管輸送能及びラットの水浸拘束ストレス胃潰瘍

に対して 10 IU/kg までの皮下投与で影響がなかったことから（既承認申請時提出資料）、少なくとも単回投与では消化管機能に対して直接作用を及ぼさないものと考えられた。また、消化器系に関する所見は対照群を含めた全群で認められているが、発生頻度や症状の重篤度に投与との関連はなく、試験に供した動物が、野生捕獲サルであり、同試験施設の飼育経験では、寄生虫感染が原因で腸炎がひきおこされた可能性が考えられた。さらに臨床試験で、消化管障害は認められておらず、本試験で発現した慢性腸炎は、偶発的な事例であり、ヒトへの投与で消化管障害が発現する可能性は低いと考えられると回答した。

機構は、無毒性量とされた 0.65mg/kg/day 以下の群で認められた内分泌検査の変化について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。GH は、直接あるいは肝臓から分泌される IGF-I または末梢組織に存在する IGF-I を介して、広範な生理作用を示すことが知られている。また、GH は、抗インスリン作用及び糖尿病誘発作用を有することが知られており、本薬投与でみられた血清中インスリン濃度の上昇は、これらの作用のフィードバックによる可能性が考えられる。このため、無毒性量以下の用量で認められた内分泌検査の変化は GH の薬理作用に関連するものであり、毒性学的な意義は低いと考える。なお、GH による抗インスリン作用が臨床において影響を与える可能性が考えられるため、本剤の糖尿病患者に対する投与は禁忌とされている。

機構は、血清中インスリンの増加が、糖尿病罹患患者以外の AGHD 患者に投与された場合に低血糖を引き起こす可能性について考察を求めた。

申請者は、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 40 例の GH 治療開始前と開始 1 年後を比較したところ、血糖値の低下を伴っていなかったこと（成長科学協会研究年報 2000; 219-21）成人成長ホルモン欠損症患者に 4 年間 GH を投与した結果、空腹時血糖は 1 年目に有意な上昇が見られたが、その後は投与前と同様のレベルを保っていたこと（Clinical Endocrinology 48: 795-802, 1998）さらに、プラセボ対照二重盲検比較試験（075 試験）で、HbA_{1c} は本薬投与群の 1 例で上昇が認められたが、その他の症例では正常範囲内で推移し、異常な低下を示した例を認めていない、これらのことから、本薬投与により糖尿病罹患患者以外で低血糖を招く可能性は少ないと考えられたと回答した。

以上、機構は、本薬の毒性に関する資料について、毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

4. 臨床に関する資料

1) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された臨床試験結果の概略 >

本申請にあたり、国内臨床試験として第 Ⅰ 相試験 1 試験（307-MET-0018-075）及び引き続いて実施された長期投与試験 1 試験（307-MET-0018-076 < 申請時には 24 週間後の中間解析結果が提出され、審査の過程で 48 週の最終解析結果が提出された >）の計 2 試験の成績が評価資料として、

米国における承認申請資料の要約が参考資料として提出された。

なお、国内試験の対象は、「AGHD の診断と治療のための国際コンセンサス・ガイドライン」(以下、コンセンサス・ガイドライン: J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-381) で重症の AGHD に相当する「GH 分泌刺激試験において血清中 GH 頂値 3 ng/mL 未満の患者」とされた (GH 分泌刺激試験は原則としてインスリン負荷試験<禁忌又は実施困難な場合は、アルギニン又はグルカゴン負荷試験>とされた)。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (307-MET-0018-075<20■■年■■月~20■■年■■月> : 5.3.5.1)

重症の AGHD 患者 (目標症例数 80 例) を対象に、GH 補充療法の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された。用法・用量は、本剤あるいはプラセボを投与開始 4 週間は 0.021 mg/kg/週 (0.003 mg/kg/日)、投与開始 4 週後から 8 週後では 0.042 mg/kg/週 (0.006 mg/kg/日)、投与開始 8 週後から 24 週後は維持用量として 0.084 mg/kg/週 (0.012 mg/kg/日) を通算で 24 週間 1 日 1 回就寝前に皮下投与とされた。

総投与症例 75 例のうち登録後に来院しなかったプラセボ群 1 例と同意撤回の本剤群 1 例を除く 73 例 (本剤群 37 例、プラセボ群 36 例) が安全性及び有効性の解析対象集団 ITT (Intent-to-Treat) とされ、さらに本剤群 3 例 (有害事象による中止 2 例、併用薬規定違反 1 例)、プラセボ群 2 例 (服薬状況違反 1 例、併用薬規定違反 1 例) を除く 68 例 (本剤群 34 例、プラセボ群 34 例) が PPS (Per Protocol Set) とされた (LBM、体脂肪量解析対象は、投与開始時あるいは 24 週後のデータ不適格の 3 例を除く 65 例<本剤群 34 例、プラセボ群 31 例>)。なお、発症時期による分類では、FAS で成人期発症症例 (≥18 歳) が 35 例 (本剤群 18 例、プラセボ群 17 例)、小児期発症症例 (<18 歳) が 38 例 (本剤群 19 例、プラセボ群 19 例) であった。

有効性の主要評価項目は、ITT での LOCF (Last Observation Carried Forward) を用いた治療薬投与 24 週後におけるベースラインからの二重エネルギー X 線吸収法 (DEXA : Dual Energy X-ray Absorptiometry) により測定された除脂肪体重 (Lean Body Mass、以下 LBM) 変化率とされ、本剤群 4.72±5.25 (平均値±SD) %、プラセボ群 1.03±4.38%、本剤群とプラセボ群の差 3.69% (95 %信頼区間 [1.43%, 5.95%]) であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された (p=0.0003、Wilcoxon 順位和検定)。なお、PP においても、ITT の結果と同様であり、差の 95 %信頼区間は [2.91%, 6.98%] であった。

副次評価項目の投与 24 週後におけるベースラインからの血清 IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I) 値の変化量 (平均値±SD) は、本剤群 161.85±113.30ng/mL、プラセボ群 4.23±22.16 ng/mL であり、プラセボ群に比し本剤群で有意に上昇した (p<0.0001 ; Wilcoxon 順位和検定)。

さらに QOL について、SF-36 ((MOS Short-Form 36-Item Health Survey Version2) 並びに疾患特異的な QOL 質問票とされる QOL-AGHDA (Quality of life assessment of GHD in adults) を用いて評価されたが、いずれも本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。なお、QOL-AGHDA について (投与前→24 週後、平均値±SD)、本剤群では 7.6±7.6→6.3±7.4 であ

ったが ($p=0.1084$; Wilcoxon 符号付き順位検定)、プラセボ群では 8.1 ± 6.4 、 6.0 ± 5.6 と統計学的に有意な改善が認められた ($p=0.0016$)。しかし、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった ($p=0.5588$; Wilcoxon 順位和検定)。

また、血清脂質の変化 (投与前 24 週後、平均値 \pm SD、欠測値は LOCF で補填) について、総コレステロール値及び LDL コレステロール値は、本剤群で 205.7 ± 43.6 、 193.9 ± 37.6 mg/dL 及び 127.7 ± 37.9 、 113.9 ± 32.0 mg/dL といずれも統計学的に有意な低下が認められたが ($p=0.0026$ 及び $p=0.0001$; Wilcoxon 順位和検定)、プラセボ群では 216.7 ± 34.9 、 219.0 ± 44.9 mg/dL 及び 140.7 ± 29.8 、 136.3 ± 39.6 mg/dL と有意な変動は認められなかった ($p=0.7913$ 、 $p=0.3328$)。

有害事象は、本剤群 86.5% (32/37 例) 155 件、プラセボ群 83.3% (30/36 例) 110 件に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 2 例 (突発性難聴・急性胃腸炎 1 例、急性胃腸炎 1 例)、プラセボ群 2 例 (腹痛 (前イレウス) 1 例、急性気管支炎 1 例) に認められ、本剤群の突発性難聴とプラセボ群の腹痛 (前イレウス) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、本剤群の突発性難聴が認められた 1 例は、本剤の投与が中止され、約 3 カ月後の追跡調査でも突発性難聴の持続が確認されている。

因果関係の否定できない有害事象 (以下、副作用) の発現率は、本剤群 59.5% (22/37 例) 65 件、プラセボ群 25.0% (9/36 例) 24 件であり、2 例以上に発現した副作用は、本剤群で浮腫 21.6% (8/37 例) 8 件、関節痛 10.8% (4/37 例) 6 件、筋脱力 10.8% (4/37 例) 4 件、アルカリフォスファターゼ上昇 8.1% (3/37 例) 4 件、感情不安定 5.4% (2/37 例) 3 件、緊張亢進、知覚減退、精神病性うつ病、思考異常、遊離サイロキシン (T_4) 値減少及び高血圧各 5.4% (2/37 例) 2 件、プラセボ群で感情不安定 8.3% (3/36 例) 3 件、緊張亢進 5.6% (2/36 例) 2 件であった。

有害事象による投与中止例は、本剤群に 2 例 5 件 (浮腫、難聴・筋脱力・思考異常・精神病性うつ病) に認められ、浮腫と難聴 (突発性難聴) は治験薬との因果関係が否定できないとされた。有害事象による減量例は、本剤群に 3 例 4 件 (筋 (肉) 痛、関節痛・緊張亢進、腱鞘炎) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できないとされた。治験薬の一時中止例は、本剤群に 2 例 2 件 (胃腸炎、胃炎)、プラセボ群に 3 例 3 件 (腹痛、発疹、上気道感染) に認められ、プラセボ群の腹痛を除き、いずれも因果関係は否定された。

臨床検査値異常変動について、本剤群で認められた主な異常変動 (基準値内 基準範囲外) は、P (リン) 異常高値 11 例、ALP 上昇 6 例、遊離チロキシン (T_4) 値低下 7 例、白血球増加 5 例、尿潜血陽性 5 例、プラセボ群において認められた主な異常変動は、単球減少 6 例、好酸球増加 5 例、ヘモグロビン減少 5 例であったが、いずれの変動も臨床的に問題となる変動ではなかった。HbA_{1c} (平均値 \pm 標準偏差) は投与前 $4.68 \pm 0.35\%$ から 24 週後 $4.79 \pm 0.41\%$ に上昇したが、基準値より高値となった症例は 1 例のみであった。

以上より申請者は、本剤により LBM が有意に改善し、安全性についても GH の生理作用に関連する有害事象が認められたものの、臨床上特に問題となるような有害事象は発現せず、本剤は AGHD 患者に対して有効かつ安全であることが示されたと考える旨を説明した。

(2) 長期投与試験 (307-MET-0018-076<20██年██月~20██年██月> : 5.3.5.2)

国内第Ⅲ相試験 (307-MET-0018-075) に参加した AGHD 患者のうち、治験責任医師又は分担医師によって安全性の観点から長期投与への移行が問題ないと判断され、同意が得られた患者を対象に、本剤の 48 週間治療における安全性の評価を目的として、非対照非盲検 (オープン) 試験が国内 21 施設で実施された。用法・用量は、0.021 mg/kg/週 (0.003 mg/kg/日) で 8 週間投与した後、前回来院時の血清 IGF-I 濃度に基づき、適宜増減 (1 回の増減量は 0.003 mg/kg/日を超えないこと) し、第Ⅲ相試験から通算で 72 週間 (先行試験 24 週間) 皮下投与とされた。

総登録例数は 71 例 (先行試験本剤群 (以下、G/G 群) 35 例、プラセボ群 (以下、P/G 群) 36 例) が安全性及び有効性の ITT とされ、8 例 (投与遵守違反、有害事象により中止、同意の撤回) を除く 63 例 (G/G 群 33 例、P/G 群 30 例) が PPS とされた。治験を中止した症例は、G/G 群 2 例 (頭蓋咽頭腫、関節痛)、P/G 群 1 例 (続発性癌) であった。

有効性について、本試験開始時 (ベースライン) から 24 週後及び 48 週間後における LBM の変化率は以下の表の通りであり、G/G 群及び P/G 群で LBM の維持あるいは増加が認められた。

ITT における LBM (kg) のベースラインからの推移と変化率

投与群	075 試験 開始時	ベースライン	24 週 48 週	変化率 (%)	95%信頼区間
G/G 群 n=35	41.73±9.87	43.85±10.26	44.10±10.43	0.61±4.17	[-0.82, 2.05]
			44.38±10.41	1.25±4.23	[-0.20, 2.71]
P/G 群 n=36	39.93±10.34	40.41±11.01	41.89±10.96	4.01±5.76	[2.07, 5.96]
			42.14±11.02	4.66±5.94	[2.65, 6.67]

欠測値については LOCF で補填 (平均値±SD)

血清 IGF-I 値については、標準偏差スコア (IGF-I SDS = IGF-I 実測値 - 被験者の性・年齢における IGF-I 基準値) ÷ SD) により算出した結果、48 週後の IGF-I SDS は、G/G 群では 33 例中 27 例が基準範囲内 (-1.96SD ~ +1.96SD)、1 例が低値、5 例が高値、P/G 群では 31 例中 25 例が基準範囲内、1 例が低値、5 例が高値であった。

QOL について、SF-36 では、本試験開始時に比べ、48 週後に G/G 群及び P/G 群ともに 8 項目の全てにおいて改善 (増加) が認められ、QOL-AGHDA スコアでは、両群とも本試験開始時から改善 (減少) が認められた。

本試験開始時より 48 週間における有害事象は、G/G 群 97.1% (34/35 例)、P/G 群 88.9% (32/36 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は G/G 群 3 例 4 件 (インフルエンザ様症候群・痙攣、頭蓋咽頭腫、結腸憩室炎各 1 例)、P/G 群 1 例 1 件 (続発性癌) に認められ、このうち G/G 群の頭蓋咽頭腫 1 例と P/G 群の続発性癌 1 例は、治験薬との因果関係は否定されず投与が中止された。なお、頭蓋咽頭腫及び続発性癌の 2 例について、申請者は国際的市販後データベースの成長ホルモン投薬治療群と無治療群における同種の腫瘍再発率を比較して、脳腫瘍の再発率に上昇が認められないことを理由に因果関係はないと考察している。

副作用は、G/G 群 82.9% (29/35 例)、P/G 群 41.7% (15/36 例) に認められ、両群の合計で 5 例以上に発現した副作用は、以下の通りであった。なお、G/G 群 2 件 (思考異常及び精神病性うつ病各 1 件)、P/G 群 2 件 (血尿及び続発性癌各 1 件) を除きすべて軽度又は中等度であった。

副作用	G/G 群			P/G 群			合計
	0~24 週	24~48 週	計	0~24 週	24~48 週	計	
浮腫	7 (20.0%)	0	7 (20.0%)	2 (5.6%)	0	2 (5.6%)	9 (12.7%)
アルカリホスファターゼ上昇	6 (17.1%)	0	6 (17.1%)	3 (8.3%)	0	3 (8.3%)	9 (12.7%)
感情不安定	5 (14.3%)	0	5 (14.3%)	3 (8.3%)	0	3 (8.3%)	8 (11.3%)
関節痛	5 (14.3%)	0	5 (14.3%)	1 (2.8%)	1 (3.0%)	2 (5.6%)	7 (9.9%)
思考異常	4 (11.4%)	0	4 (11.4%)	3 (8.3%)	0	3 (8.3%)	7 (9.9%)
血尿	4 (11.4%)	0	4 (11.4%)	3 (8.3%)	0	3 (8.3%)	7 (9.9%)
筋脱力	2 (5.7%)	0	2 (5.7%)	5 (13.9%)	0	5 (13.9%)	7 (9.9%)
緊張亢進	2 (5.7%)	2 (5.7%)	4 (11.4%)	2 (5.6%)	0	2 (5.6%)	6 (8.5%)
不安	4 (11.4%)	0	4 (11.4%)	1 (2.8%)	0	1 (2.8%)	5 (7.0%)
AST (GOT) 上昇	3 (8.6%)	1 (2.9%)	4 (11.4%)	1 (2.8%)	0	1 (2.8%)	5 (7.0%)
ALT (GPT) 上昇	2 (5.7%)	1 (2.9%)	3 (8.6%)	2 (5.6%)	0	2 (5.6%)	5 (7.0%)

有害事象による減量・休薬 (投薬中止例 3 例を含む) は、G/G 群が 10 例 22 件 (関節炎・傾眠・不整脈、AST・ALT 上昇、関節痛・緊張亢進、頭蓋咽頭腫、頭痛・上気道感染、上気道感染・貧血、消化不良、結腸憩室炎、白血球増多・疲労、感情不安定・思考異常、各 1 例)、P/G 群が 11 例 18 件 (筋痛、筋脱力、腫瘍、筋痛・浮腫、知覚減退、上気道感染・疲労・腹痛、続発性癌、上気道感染、胃潰瘍、上気道感染・喘息、 γ -GTP・AST・ALT 上昇、各 1 例) で、G/G 群の頭痛・上気道感染、上気道感染、結腸憩室炎及び疲労の 4 例 5 件及び P/G 群の腫瘍、上気道感染・疲労・腹痛、上気道感染、胃潰瘍、上気道感染・喘息の 5 例 9 件を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

臨床検査値の異常変動は 47.9% (34/71 例) 99 件 < G/G 群 65.7% (23/35 例)、P/G 群 30.6% (11/36 例) > に認められ、主な異常変動検査項目は、ALP 上昇 12 件、尿潜血陽性 11 件、AST (GOT) 上昇 11 件、ALT (GPT) 上昇 11 件、白血球数増多 6 件、 γ -GTP 上昇 6 件、fT4 低下 6 件で、因果関係が否定できない主な異常変動は、尿潜血陽性 11 件、ALP 上昇 10 件、ALT (GPT) 上昇 8 件、AST (GOT) 上昇 8 件、fT4 低下 6 件、白血球数増多 5 件で、075 試験から継続して発現していた尿潜血 1 件 (P/G 群) の重症度は高度であった。

以上より申請者は、AGHD 患者における本剤の効果は投与 72 週後も維持されることが示され、有害事象の多くは軽度であり、長期投与の安全性に問題ないとする旨を説明した。

< 機構における審査の概略 >

(1) AGHD の疾患概念について

機構は、AGHD の疾患概念について、医療現場においてどの程度認知されているものであるか、国内外におけるガイドラインや診断の手引き、学会における見解等を踏まえて説明するとともに、

AGHD の診断精度についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGHD の患者では視床下部・下垂体疾患を示唆する病歴、手術や放射線治療歴、小児期における成長ホルモン治療歴などを持つ場合が多く、あらかじめ対象を絞り込むことが可能である。AGHD の診断においては、「AGHD の診断と治療のための国際コンセンサス・ガイドライン」(J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-381) 及び「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」(厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業、間脳下垂体機能障害に関する調査研究;平成 14 年度総括・分担研究報告書 138-139)で示されているように、インスリン負荷による GH 分泌刺激試験(インスリン負荷試験)が推奨されている。その精度については Hoffmann らが、23 人の器質性 GH 分泌不全患者(年齢:17~77 歳)と性、年齢、BMI (Body Mass Index) をマッチさせた 35 人の健康被験者(年齢:17~78 歳)を比較し、AGHD 患者の GH 頂値は <0.2~3.1 ng/mL (最小~最大) に分布し、平均値は 0.5 ng/mL、健康人では 5.3~42.5 ng/mL (最小~最大) に分布し、平均値は 16.3 ng/mL であったことを報告し(Lancet 1994; 343: 1064-1068)、健康人と AGHD 患者を重複なしに診断できることを示している。この結果に基づき、1997 年オーストラリアで開催された GRS (Growth Hormone Research Society) において、インスリン負荷試験による診断がコンセンサス・ガイドラインとして推奨され、AGHD の診断基準は GH 分泌刺激試験のカットオフポイントを 5 ng/mL とされた。また、GH 補充療法の対象は、GH 測定法による測定値のばらつきや長期の投与実績がまだ蓄積されていないなどの理由により、重症 GH 分泌不全症に相当するインスリン負荷試験で GH 頂値が 3 ng/mL 未満を示す AGHD 患者とすることが推奨された。日本においても間脳下垂体機能障害調査研究班によって AGHD の診断基準が検討され、コンセンサス・ガイドラインに基づき、AGHD の GH 分泌刺激試験のカットオフポイントを 5 ng/mL と定義し、そのうち 3 ng/mL 以下を重症 AGHD と定義した(平成 14 年度総括・分担研究報告書 138-139)。

その後、間脳下垂体機能障害に関する調査研究(平成 16 年度総括・分担研究報告書 122-123)において、AGHD の診断における GH 分泌刺激試験に関する事項の改訂がなされ、重症 AGHD が疑われる場合は、GH 分泌刺激試験として、インスリン負荷試験または GHRP-2 負荷試験をまず試みることで、血清 GH 値は測定キットにより値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式を用いて判定すること(リコンビナント GH を標準品とした場合は不要)、リコンビナント GH を標準品とした場合は AGHD の GH 分泌刺激試験のカットオフポイントを 3 ng/mL と定義し、そのうち 1.8 ng/mL 以下を重症 AGHD と定義すること、GHRP-2 負荷試験による重症 AGHD のカットオフポイントを 15 ng/mL (リコンビナント GH を標準品とした場合は 9 ng/mL) と定義することが追加された。

機構は、AGHD の診断基準及び治療方針において、「コンセンサス・ガイドライン」並びに国内においても「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」が作成されるなど、AGHD の疾患概念並びに一定の診断及び治療の基準が定められていることについては理解する。しかしながら、上記のガイドライン及び研究班による「間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き」における AGHD の診断基準を標準とすることについて、診断及び治療開始が内分泌を専門としない一般の

臨床医のもとで行われることは想定されないものの、治療を継続していく上では専門医のみでなく一般臨床医が関わることも想定されるため、その際には「成人 GH 分泌不全症の診断の手引き」が参考となると考えられることから、添付文書において、「成人 GH 分泌不全症の診断の手引き」の詳細を記載することで注意喚起するとともに、内分泌専門医或いは内分泌専門医の指導のもとで使用されることが適当であると考えている。以上を踏まえ機構は、これらの内容を添付文書に記載することで注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」の内容及びそれに基づく本剤の適用範囲について、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起すると回答した。さらに、AGHD は GH を含め複数の下垂体ホルモンの分泌低下を有する患者が多くみられ、AGHD の診断或いは治療開始にあたっては、GH 分泌刺激試験を実施する必要があることから、内分泌専門医或いは内分泌専門医の指導のもとで治療を行う旨を添付文書の重要な基本的注意の項に記載して注意喚起すると回答した。

機構は、これらの内容を添付文書に記載することで注意喚起するとの回答を了承した。

(2) 本剤の位置付けについて

機構は、AGHD 患者における高脂血症及び高血圧等の症状について、個々の諸症状に限れば対症療法として既存の治療薬で治療が可能なものであるか説明し、その上で本剤の必要性について説明するとともに、本剤の位置付けについて申請者の見解を示すように求めた。

申請者は以下のように回答した。AGHD 患者の臨床症状・所見は多種多様であり、さらに体組成異常、血清脂質異常を基礎にする耐糖能低下、動脈硬化症の進展、高血圧症等による心血管系疾患発症率の上昇は生命予後を左右し、筋肉量減少に基づく運動能力の低下、骨塩量の低下と共に転倒時の骨折率の上昇、さらに精神心理面での健康感の欠如、QOL の低下等が認められる (J Clin Endocrinol Metab 1998;83:382-395)。現在のところ AGHD 患者の治療には、高脂血症及び高血圧等の症状を含めて、これらの様々な症状を改善する目的で、数種類の薬剤が組み合わせて投与されていると考えられる。しかしながら、対症療法は AGHD 患者の個別症状を改善することが出来たとしても部分的な改善に過ぎず、AGHD 患者の多種多様な症候を完全に改善することは出来ない。一方、AGHD 患者に生理的に必要な GH 量を補填する GH 補充療法は、AGHD の病態の根底に存在する GH 欠損状態を直接改善することから必要かつ十分な根本的な治療と位置付けられ、多種多様な臨床症候をすべて改善しうることが期待される。さらに、GH 欠損に伴い発現した体組成の異常、血清脂質の異常等の多岐にわたる臨床症候に対しては、現在すべて明らかになっているわけではなく、検査値等であらわれないものが存在する可能性があり、GH 補充による根本的な治療によりそれらの改善も期待できると考える。コンセンサス・ガイドラインにおいても、治療を受けるべき患者として「重症の AGHD と診断された患者は全員、GH 補充療法の適応である。成人における GH 補充の目的は、AGHD 患者に伴う異常を正常化することである。」と推奨されている。

機構は、AGHD 患者への GH 補充療法は生理的に必要な GH を補填できるという意味では論理

的には概ね理解できるものの、GH 補充療法による長期的な心血管系疾患の発現リスク低下作用については、未だ国内外ともに立証されておらず、本申請においても LBM の改善が確認されたことに留まっていることから、現時点で本剤による AGHD の治療を根治療法と位置付けるまでには至っていないと考える。しかしながら、AGHD における LBM の改善効果が認められており、既存の対症療法の必要性も考慮した上で、本剤を AGHD に適用する意義はあるのではないかと考える。

(3) 本剤の有効性について

.....心血管系疾患発症の予防効果について

機構は、国内臨床試験における主要評価項目である LBM が減少することで、真のエンドポイントである心血管系疾患発症を予防するという科学的根拠について文献等を提示して説明し、国内第 Ⅲ 相試験結果において本剤がどの程度心血管系疾患のリスク低下に影響したのか、考察するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。GH 欠損では、高脂血症やインスリン抵抗性の原因になる脂肪量、特に内臓脂肪の増加、肝臓におけるリポタンパク代謝異常による高コレステロール血症、高 LDL コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、高中性脂肪血症 (J Clin Endocrinol Metab 1998;83:382-395)、心筋の厚みの減少、心室の拡大、心筋線維の減少による心機能の低下 (Am J Clin Pathol 1992;97:503-511)、血液凝固系に關与するフィブリノーゲンの増加による血栓の形成 (Clin Endocrinol 1994;40:393-400) 等、健康人に比べ心血管系疾患リスクが上昇していることが報告されているが、GH 投与ではこれらのリスクファクターを改善することが報告されている (J Clin Endocrinol Metab 1998;83:382-395)。国内第 Ⅲ 相試験では体組成の変化の指標として LBM を選択したが、除脂肪体重が変化することは同時に脂肪量やその他の組成が改善されることを示唆しており、それらが複雑に關与し合い、多くの機序により心血管系疾患のリスクを低下させると考える。さらに、疫学報告における AGHD 患者の長期予後について、現時点では外国においても十分に死亡率等を解析するだけの GH 投与年数、投与人数には至っていないものの、スウェーデンにおいて AGHD 患者に対する GH 補充療法の有無と心血管疾患の罹患率に關する大規模な集計結果が報告され (J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3306-3312)、GH 補充療法を受けなかった下垂体機能低下症の成人患者 1411 名とスウェーデン一般人口集団を対象としたレトロスペクティブな解析において、GH 治療を受けなかった下垂体機能低下症の成人患者では、総死亡率の相対リスクが 3.8 倍高くなり、心血管疾患と脳血管疾患の罹患率が高くなったとされている。また、長期 GH 補充療法を受けた下垂体機能低下症の患者 289 名とスウェーデン一般人口集団を対象としたプロスペクティブな検討では、GH 補充療法を受けた下垂体機能低下症の成人患者における総死亡率は、スウェーデン一般人口集団と同等で心筋梗塞の発症率は低かったとされている。国内第 Ⅲ 相試験は 6 カ月という短期間のものであったが、除脂肪体重の増加、体脂肪量の低下、脂質代謝の改善 (総コレステロール、LDL コレステロールの低下) が認められ、長期臨床試験においても国内第 Ⅲ 相試験で効果が維持されたことより、心血管系疾患のリスクを減

らす点において臨床的に意義のあるものとする。

さらに機構は、本邦では下垂体機能低下症の女性における GH 欠乏例と非欠乏例とを比較したときに明らかな心血管系疾患のリスクの差は認めなかったという Kaji らの報告 (Endocr J 2002;49:597-604) もあることを踏まえて、GH 補充療法が心血管系疾患のリスクを低下させると考える根拠を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。Kaji らは、成人下垂体機能低下症の男性における GH 欠乏例は、GH 非欠乏例に比し、喫煙や飲酒などの生活習慣が良好であったにもかかわらず、BMI、総コレステロール、LDL-コレステロールが統計学的有意に高いことを報告している。BMI や LDL-コレステロール等は心血管系疾患のリスクに関連する指標であり、下垂体機能低下症の男性の GH 欠乏例では心血管系疾患のリスクを有すると考えられる。一方、日本人下垂体機能低下症の女性において、GH 欠乏例と非欠乏例の間で心血管系疾患のリスクに差がなかったと報告しているが、これは GH の役割を否定するものではなく、むしろ GH の他に心血管系疾患のリスクを増加させる因子 (例えばエストロゲン欠乏など) があり、その影響が大きいため GH の影響がマスクされた可能性があると考えられる。同報告では AGHD 診断のための GH 分泌刺激試験が十分に実施されていないこと (259 例中 185 例)、AGHD が疑われる患者に実施する検査も十分に実施されていないことから、長期予後に関して更なる調査が必要であるとしている。

機構は、AGHD 患者を含む下垂体機能低下症患者における心血管系疾患のリスクについて、国内外で相反する報告があり、AGHD 患者に対する GH 補充療法が心血管系疾患のリスクファクターを改善させるとしても、それが心血管系疾患発症の予防効果を得るのに十分な効果であるかは明らかではないと考える。機構は、国内臨床試験において認められた LBM の増加により、どの程度心血管系疾患のリスクが軽減されたかについては不明であるため、申請者に対し、国内臨床試験の対象となった患者において、LBM の値に基づいて心血管系疾患のリスクが高いと判定された症例がどれくらい存在したか、また GH 補充療法により LBM が増加した症例のうち、心血管系疾患のリスクが低いと判定されるまで改善された症例がどれくらい存在したか、データを提示して説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人の健常人の体組成を本試験と同じ DEXA 法で測定した報告がないため、BIA (Bioelectrical Impedance Analysis) を用いた報告 (Endocr J 1994;42:63-69) と比較した結果、本試験のほぼ全症例の LBM が健常人に比較して低かったこと、心血管系疾患のリスクを高いと判定する基準を、総コレステロール値、LDL-コレステロール値、中性脂肪値が基準値より高値並びに HDL-コレステロール値が基準値より低値であることとし、これらが正常化した場合に心血管系疾患のリスクが低くなったと判定することとして検討した結果、心血管系疾患のリスクが低下し、長期的には心血管系疾患の発症を低下させることが示唆された。

さらに機構は、LBM の増加及び FM の減少の具体的な閾値と心血管系疾患のリスクの関係が明らかでないため、主要評価項目である LBM の増加のみで、本剤による心血管系疾患のリスク軽減効果を評価することは困難であるとする。主要評価項目である LBM との関係、得られた成績（国内第 Ⅲ 相試験で LBM が約 2kg 増加）が臨床的に意味のある結果と考える根拠について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。AGHD 患者の問題点は身体面及び精神面の両面にわたるが、AGHD 患者の治療の身体面での真のエンドポイントは、危険因子を排除し心血管系疾患の発症率及び死亡率を低下させることである。国内第 Ⅲ 相試験は 6 カ月という短期間であり、除脂肪体重 2 kg（除脂肪体重(%)として 3.0%）の増加のみを論ずるのは困難であるが、同時に体脂肪量 1.9kg（体脂肪量(%)として 2.9%）の低下による体組成改善及び脂質代謝の改善（総コレステロール、LDL コレステロールの低下）を認めており、これらはすべて、心血管系疾患のリスクファクターであり、複数の危険因子が改善することが臨床的に有意なものであるとする。

機構は、LBM 及び血中コレステロール値の変動においても、臨床試験において示された改善は僅かであり、具体的な閾値と心血管系疾患のリスクの関係が明らかではないため、主要評価項目である LBM の増加のみで、本剤による心血管系疾患のリスク軽減効果を推測することは困難であるとする。LBM の改善及び血中コレステロール値の低下作用が認められたこと等から、本剤が心血管系疾患の発現リスクを低下させるという申請者の主張については、体組成の改善効果及び脂質代謝の改善効果等の複数の心血管系疾患のリスクファクターを改善させることが示されたとは考えられるものの、高脂血症の治療という面では臨床試験において示された改善は僅かであり、GH 補充療法が心血管系疾患のリスクを低下させると評価することは困難であるとする。さらに、AGHD 患者に対する本剤の心血管系疾患発症の予防効果については、海外の疫学調査で示唆される結果が報告されてはいるものの、十分なエビデンスが示されているとは判断できないと考える。

QOL について

AGHD の臨床症候として QOL の低下（活力及び意欲の低下、集中力の低下、自尊心の低下、社会的孤独感）があり、これらが GH 補充療法で改善されるとされている（Williams textbook of endocrinology 10th edition）。しかし、国内第 Ⅲ 相試験では、包括的な健康関連 QOL の尺度である SF-36 及び AGHD に疾患特異的な質問票である QOL-AGHDA を用いても、本剤群でスコアの改善は認められるものの、プラセボに比して有意差が認められず、むしろ QOL-AGHDA ではプラセボ群において試験開始前後で QOL の有意な改善が認められている。機構は、プラセボ群との間に有意差が認められなかったことに対する申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。QOL-AGHDA は、AGHD 及び GH 補充療法が患者の心理社会面の QOL に及ぼす影響を評価するための疾患特異的な QOL の質問票で、25 項目の質問からなり、スコアが低いほど高い QOL を示す 0～25 のスコアで評価される。国内第 Ⅲ 相試験にお