

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	macimorelin acetate
	販売名	MACRILEN
	会社名	Aeterna Zentaris GmbH (米) Atnahs Pharma UK Limited. (英) Consilient Health Limited (独) ATNAHS PHARMA NETHERLANDS (仏)
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	成人成長ホルモン分泌不全症の診断
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	少なくとも 8 時間の絶食の後に 0.5 mg/kg を単回経口投与する
	備考	(特記事項等)
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載する。)</p>	<p>約 年間 2,000 人 <推定方法> 難病センターにおいて、成人成長ホルモン分泌不全症の上位分類である下垂体前葉機能低下症(指定難病 78)として、令和 4 年度の医療受給者証保持数は 19,693 人としているが、実際の患者数は、これよりも多いと考えられる¹⁾。一方、日本内分泌学会は、日本において、患者総数約 36,000 人、1 年あたりに約 1,140 人の新規患者が発症していると推測²⁾している。これらのことから、患者総数を約 36,000 人とした。しかし、新規患者数は年間約 1,140 人であり、その約 2 倍の人が検査を受けると推定し、年間約 2,000 人が本検査の対象と考える。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>成人成長ホルモン分泌不全症は、成人において GH の分泌不全により、生活の質(QOL)の低下と体脂肪増加、筋肉・骨塩量減少などの体組成異常および血中脂質高値などの代謝障害を呈し予後が悪化する病気である。症状として、疲れやすい、スタミナの低下、集中力低下、気力の低下、うつ状態など²⁾が現れ、生活の質が低下することにより日常生活に著しい影響をきたす疾患であることから判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在国内で使用されている成人成長ホルモン分泌不全症の診断薬として macimorelin と機序が類似している GHRP-2 が存在する。GHRP-2 は、感度、特異度 80-90%とインスリン負荷試験 (ITT) とほぼ同等の診断性能を有し、再現性も良好であると報告されてい</p>

る^{3),4),5)}。GHRP-2 は概して耐容性が良好で、重篤な合併症は稀であり、悪心など軽微な副作用を稀に認める程度である。試験は 60 分で終了するため他の試験より検査時間は短い。しかし、侵襲性のある静脈内投与による負荷試験⁶⁾であるとともに、日本のみで使用されている検査薬である。

その他の成長ホルモン分泌不全症の診断における GH 分泌刺激試験には、インスリン負荷試験 (Insulin Tolerance Test ; ITT)、アルギニン試験 (ARG Test) 及びグルカゴン刺激試験 (Glucagon Stimulation Test ; GST) があり⁷⁾、以下にその特徴を示す。

・インスリン負荷試験 (Insulin Tolerance Test ; ITT)

有効性 (感度／特異度) : ITT は以前より広く使用され、他の刺激試験の比較基準としても広く用いられ、診断の際の有効性として確立している⁸⁾。適切なカットオフを設定すれば高い感度・特異度を示す。

安全性・懸念点 : 強制的に低血糖を誘発するため、意識障害、けいれん、心血管イベントなどのリスクがあり、虚血性心疾患・てんかん・高齢者・妊婦では使用が難しい⁹⁾。

実施上の問題点 : 頻回採血 (通常 5 回) と血糖モニタリング、長時間 (約 2 時間) のフォローが必要であり、救急対応が可能な環境での実施が前提となる。

・アルギニン試験 (ARG Test)

有効性 (感度／特異度) : アルギニン試験は、インスリン負荷試験よりも安全性が高いため、日本でも広く普及している検査法の一つである。一方、感度と特異度は低く⁴⁾、現在欧米では成人での使用が推奨されていない⁴⁾。

安全性・懸念点 : アルギニン試験は比較的安全で、重篤な副作用は稀であり、発疹、蕁麻疹、一過性の嘔気などがみられることがある。

実施上の問題点 : 静脈投与後 2 時間の間に約 5 回の採血を要する。また、肥満者で偽陽性が出る可能性がある⁷⁾。ARG 単独診断精度に問題があり、海外では GHRH との併用プロトコール (GHRH+ARG) がしばしば推奨される^{10),11)}。GHRH+ARG は ITT と同等の診断能を示すとされ、成人 GHD の代替検査として推奨される⁷⁾。感度・特異度ともに約 90% 前後と報告されている。

・グルカゴン刺激試験 (Glucagon Stimulation Test ; GST)

有効性 (感度／特異度) : ITT が禁忌の場合の代替試験として用いられることがある。カットオフ値は肥満・年齢で補正が必要であるが、感度 80-90%、特異度 80-95% と良好な成績¹²⁾である。

安全性・懸念点 : 重篤な副作用は稀だが、悪心、嘔吐、頭痛、低血糖様症状が出ることもある。ITT に比べての安全性は高い。

	<p>実施上の問題点：3-4 時間前後の長時間観察と頻回採血を要するため、外来実施は難しいことが多い。カットオフ値の標準化が未確立である。</p> <p>一方、macimorelin acetate は経口 GH 分泌促進薬で、ITT と同等の診断性能を有すると報告されており、感度 92%、特異度 96% と高精度である¹³⁾。また、安全性においては、経口投与で低血糖を起こさず、深刻な副作用はない。軽微な副作用に関しても ITT よりも圧倒的に少なく安全性が高い¹³⁾。さらに、試験も 90 分で終了し、患者・医療スタッフともに負担が少ない。</p> <p>成長ホルモン分泌不全症は国内では患者背景に応じて、GH 分泌刺激試験（GHRP-2 負荷、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷）のうち 1 または 2 種類の結果に基づき診断されている。上述の通り、GHRP-2 は macimorelin と機序が類似しているものの、日本のみで使用されている静注が必要な検査薬である。インスリン負荷試験は診断精度や有効性としては確立している。しかし、低血糖状態にするため患者にとっては危険な状態であり、救急対応が可能な体制下での実施が必須で、患者とともに医療施設の負担も極めて大きい。アルギニン負荷試験やグルカゴン負荷試験に関してはともに安全性は高いものの、それぞれ点滴静注、静注での投与が必要であり、かつ、負荷後 2-3 時間のフォローアップを要する。またアルギニン単独の負荷試験では診断精度に問題がある。Macimorelin は欧米各国で使用されている経口検査薬で、GHRP-2 と機序は類似しているものの、侵襲性はより低い。Macimorelin は安全性が極めて高いだけでなく、他と違い経口での投与のため非侵襲的で患者の負担が少なく、試験の時間も短く 90 分で終了する¹⁴⁾。</p> <p>以上より、macimorelin はインスリン負荷試験など他の試験より低侵襲で安全性が高いだけでなく、高い診断精度や短い検査時間などの点からも多くのベネフィットがある。さらに、macimorelin は海外で標準的に実施されている GH 分泌刺激試験に使用する診断薬である。本剤を本邦の医療現場に導入することで、本邦における成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）の診断方法を国際標準に近づけることに繋がり、臨床的な意義がある。</p>
追加のエビデンス（使用実態調査を	<p><input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>（必ずいずれかをチェックする。）</p>

含む) 収集への協力	
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国 14)	販売名 (企業名)	MACRILEN for oral solution (Aeterna Zentaris GmbH)
		効能・効果	成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) の診断
		用法・用量	少なくとも 8 時間の絶食の後に 0.5 mg/kg を単回経口投与する
		備考	2023 年 5 月に販売中止 (代替の商業パートナーとの再開されるまで一時的に販売中止と発表)
	英国 15)	販売名 (企業名)	MACIMORELIN 60 mg (Atnahs Pharma UK Limited.)
		効能・効果	成人における成長ホルモン欠乏症 (GHD) の診断
		用法・用量	少なくとも 8 時間の絶食の後に 0.5 mg/kg を単回経口投与する
		備考	
	独国 16)	販売名 (企業名)	Ghryvelin 60 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Consilient Health Limited)
		効能・効果	成人における成長ホルモン欠乏症(GHD)の診断
		用法・用量	少なくとも 8 時間の絶食の後に 0.5 mg/kg を単回経口投与する
		備考	
仏国	販売名 (企業名)	GHRYVELIN 60 mg granulés pour suspension	

	17)		buvable (ATNAHS PHARMA NETHERLANDS)
		効能・効果	成人における成長ホルモン欠乏症 (GHD) の診断
		用法・用量	少なくとも 8 時間の絶食の後に 0.5 mg/kg を単回経口投与する
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
み、該当国にチェックし、
該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある記載箇所)
	ガイドライン の根拠論文
	備考
英国	ガイドライ ン名
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある記載箇所)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある記載箇所)
	ガイドライン

		の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ	

	る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMedにて macimorelin 及び growth hormone deficiency を Keyword に検索（2025年5月19日時点）した結果、22件の文献が抽出された。その内、臨床試験にかかわる3件に絞り込んだ。その内、診断の有効性及び安全性、または薬物動態を評価した2件を選択した。

<海外における臨床試験等>

PubMed 検索結果

① Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug 1;103(8):3083-3093. doi: 10.1210/jc.2018-00665. PMID: 29860473¹³⁾

➤ 試験名：試験名なし（アメリカおよびヨーロッパ/国際共同治験、NCT02558829）

➤ 実施概要：

- ・ インスリン負荷試験（ITT）と比較して macimorelin 検査による成人成長ホルモン分泌不全症（Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD）の診断の有効性と安全性を評価
- ・ 多施設共同、非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 III 相試験
- ・ 対象患者
 - ✓ 成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）の可能性が高い（n = 38）、中程度（n = 37）、低い（n = 39）被験者および健康ボランティア（n = 25）
- ・ macimorelin 0.5 mg/kg 単回経口投与又はインスリン 0.1 U/kg(BMI が>30 kg / m の場合は 0.15 U / kg)で静脈内投与

➤ 結果

- ・ macimorelin 検査の 99%、ITT の 82%が評価可能である。GH のカットオフ値を macimorelin 検査では 2.8 ng/mL、ITT では 5.1 ng/mL とした場合、陰性一致率は 95.38%、陽性一

致率は 74.32%、感度は 87%、特異度は 96%であった。再検査では、macimorelin の再現性は 97% (n = 33) であった。

- ・ 事後解析では、両検査の GH カットオフ値を 5.1 ng/mL とした場合、陰性一致率は 94%、陽性一致率は 82%、感度は 92%、特異度は 96%であった。
- ・ macimorelin に関して重篤な副作用の報告はなかった。

➤ 結論

- ・ macimorelin 経口投与は、AGHD の診断において、簡便で忍容性が高く、再現性があり、安全な検査法であり、ITT と同等の精度を有する。感度および特異度のバランスは GH カットオフ値を 5.1 ng/mL とすることで非常に良好となる。

- ② Klaus B, Sachse R, Ammer N, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macimorelin in healthy adults: Results of a single-dose, randomized controlled study. *Growth Horm IGF Res.* 2020 Jun;52:101321. doi: 10.1016/j.ghir.2020.101321. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32325373
18)

➤ 試験名：試験名なし（実施国：ドイツ）

➤ 実施概要：

- ・ macimorelin の単回漸増投与（Thorough QT 試験で使用される過量投与を含む）の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学を評価
- ・ 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 I 相試験
- ・ 対象患者
 - ✓ (BMI) が 18.5～30.0 kg/m² の範囲にある健康で非喫煙の 18～55 歳の男女 28 例。
- ・ コホート 1：macimorelin 0.5 mg/kg またはプラセボを単回経口投与。
コホート 2：macimorelin 1.0 mg/kg またはプラセボを単回経口投与。
コホート 3：macimorelin 2.0 mg/kg またはプラセボを単回経口投与。

➤ 結果

- ・ 計 28 例が安全性および薬物動態／薬力学（PK/PD）解析の対象となった。
- ・ macimorelin の AUC および C_{max} は、0.5 および 1.0 mg/kg の投与後に用量比例未満の増加を示した。
- ・ 平均 t_{1/2} は、0.5 および 1.0 mg/kg 投与群で 3.51 時間、2.0

mg/kg 投与群で 8.29 時間であった。各投与群の中央値 t_{\max} は 0.5~0.75 時間で発現した。GH レベルは投与後に上昇し、 t_{\max} は 0.75~1.0 時間。

- ・ 薬力学的な GH の平均 C_{\max} は、0.5 および 1.0 mg/kg の用量で、それぞれ 31.9 および 37.8 ng/mL と類似しており、2.0 mg/kg では約 50%低下し 18.4 ng/mL となった。
- ・ ACTH、コルチゾール、プロラクチンには一過性の上昇が見られたが、用量依存性は認められなかった。
- ・ 計 19 件の TEAE (treatment-emergent adverse event; 治験中に発現した有害事象) が、被験者の 35.7% (10/28) に報告されたが、すべて軽度または中等度であり、いずれの事象も消失した。薬剤との因果関係があるとした TEAE は合計 12 件で、8 名の被験者に報告され、頭痛が最も多く発現した。
- ・ すべての投与群で macimorelin は、平均 QTcF を 10~11 ミリ秒延長した。バイタルサインや臨床検査値において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

➤ 結論

- ・ macimorelin の 0.5~2.0 mg/kg 単回経口投与は安全で忍容性が高かった。GH は投与後 0.75~1.0 時間で上昇し、ACTH・コルチゾール・プロラクチンも一時的に上昇したが、すぐに基準値に復した。

<日本における臨床試験等* >

1) PubMed 検索結果

該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) PubMed で macimorelin 及び growth hormone deficiency を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献 10 件のうち、macimorelin の効果及び安全性を主題とした文献 1 件を選定した (2025 年 5 月 19 日時点)。

① Agrawal V, Garcia JM. The macimorelin-stimulated growth hormone test for adult growth hormone deficiency diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014 Jul;14(6):647-54. doi: 10.1586/14737159.2014.915746. Epub 2014 May 16. PMID: 24834478 ¹⁹⁾

成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) の診断は単純ではなく、成長ホルモン誘発試験を必要とする場合が多い。インスリン耐性試験はゴールドスタンダードとされているが、低血糖リスクのため特定の集団

では禁忌である。したがって、適切な臨床状況下で AGHD を診断するための、より安全で簡便な誘発試験が必要とされている。
合成グレリンアナログであり成長ホルモン分泌促進剤である **macimorelin** は、インスリン耐性試験に代わる安全で便利な選択肢として登場し、他の誘発試験と同等の感度と特異性を有している。承認されれば、マシモレリン刺激成長ホルモン試験は AGHD 診断において有用な誘発試験となる可能性がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. AACE 2019 Guidelines Volume 25, Issue 11p1191-1232 November 2019 ([https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)35145-4/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35145-4/fulltext))²⁰⁾

推奨事項：macimorelin 検査は、ITT 検査(149)や GHRH+ARG 検査(150)に匹敵する感度と特異度を有し、安全で有効、再現性が高く、忍容性に優れていることが実証されている。macimorelin 検査は、他の GH 刺激検査に比べ、簡便で副作用が少なく忍容性が高いこと、採血回数が 3~4 回と短いことから、その使用は時間の経過とともに増加すると予想される。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

成人成長ホルモン分泌不全症の診断としては、ITT 検査があるが、ITT は安全性の懸念、実施の困難さ、重度の低血糖を引き起こす可能性、および高齢者や

てんかん患者、心血管疾患や脳血管疾患を有する患者など、特定の患者において禁忌である¹⁷⁾。その他の GHRP-2 負荷試験やアルギニン負荷試験も静脈投与の検査薬である。一方、macimorelin は経口投与でき、ITT に匹敵する高い再現性、診断精度を持ち、実施が容易である。さらに、macimorelin は副作用が少なく忍容性が高いこと、採血回数が 3~4 回と少ないという特徴を持ち¹⁸⁾、米国や欧州において承認されている。

以上のような特徴を有する成人成長ホルモン分泌不全症の診断検査は国内には存在せず、開発の要望は妥当と考えられ、欧米と同一の効能・効果とすることが適切と考える。

<要望用法・用量について>

本薬剤が承認された各国で同様の投与量となっており、また、複数民族で成り立つ国においても用量調整を行っていないことから、本邦でも同様の用法・用量とすることが適切と考えられる。なお、本邦で実施された臨床試験がないことから、国内臨床試験において日本人における安全性を確認する。

<臨床的位置づけについて>

ITT は、安全性の懸念などの問題や禁忌となり使用できない場合がある。一方 Macimorelin は経口投与で高い診断精度、安全性、実施が容易であることなどから、ITT、GHRP-2 負荷試験、アルギニン負荷試験の代替に十分なり得る。将来、国際的に統一された診断基準やガイドラインを国内適用することを考慮した場合にも、本品目が必要と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 難病センター.下垂体前葉機能低下症(指定難病78) [Online] Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4017> [Accessed: 2025 May 19]
- 2) 日本内分泌学会.成人成長ホルモン(GH)分泌不全症 [Online] Available from: https://www.j-endo.jp/modules/patient/index.php?content_id=109 [Accessed: 2025 May 19]
- 3) Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, et al., The arginine and GHRP-2

- tests as alternatives to the insulin tolerance test for the diagnosis of adult GH deficiency in Japanese patients: a comparison. *Endocr J*. 2013;60(1):97-105. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0230. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23079545.
- 4) Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, et al., Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocr Connect*. 2023 Jun 12;12(7):e220504. doi: 10.1530/EC-22-0504. PMID: 37052176.
- 5) Chihara K, Shimatsu A, Hizuka N, et al., A simple diagnostic test using GH-releasing peptide-2 in adult GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jul;157(1):19-27. doi: 10.1530/EJE-07-0066. PMID: 17609397.
- 6) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構, 成長ホルモン分泌不全症診断薬注射用プラルモレリン塩酸塩製剤, 添付文書 Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/200022_7223407D2023_1_01
- 7) 一般社団法人 日本内分泌学会、間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン 2023 年版、日本内分泌学会雑誌 /99 巻 (2023) S.July 号 p. 1-171, Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/99/S.July/99_1/_pdf/-char/ja
- 8) Biller BM, Samuels MH, Zagar A, et al., Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2067-79. doi: 10.1210/jcem.87.5.8509. PMID: 11994342.
- 9) Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al., ; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1587-609. doi: 10.1210/jc.2011-0179. PMID: 21602453 .
- 1 0) Urhan E, Unluhizarci K, Kelestimur F. Growth hormone deficiency in adults. *Endocrinol Res Pract*.2025;29(1):43-51. doi: 10.5152/erp.2024.24539. Available from: <https://endocrinolrespract.org/Content/files/sayilar/125/ERP-43-51.pdf>
- 1 1) Aversa LS, Cuboni D, Grottoli S, et al., A 2024 Update on Growth Hormone Deficiency Syndrome in Adults: From Guidelines to Real Life. *J Clin Med*. 2024 Oct 12;13(20):6079. doi: 10.3390/jcm13206079. PMID: 39458028.

- 1 2) Cuboni D, Caputo M, Ghigo E, et al., Once upon a time: the glucagon stimulation test in diagnosing adult GH deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2024 Jul;47(7):1621-1631. doi: 10.1007/s40618-024-02322-5. Epub 2024 Mar 10. PMID: 38461479.
- 1 3) Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, et al., Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):3083-3093. doi: 10.1210/jc.2018-00665. PMID: 29860473.
- 1 4) U.S. Food and Drug Administration. MACRILEN™ (macimorelin), for oral use: Highlights of Prescribing Information. Reference ID: 4198453. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205598s000lbl.pdf
- 1 5) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, Public Assessment Report National Procedure, Macimorelin 60 mg granules for oral suspension in sachet, Available from:
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/278168bac0a1011daf98fe389a79e7b205e0d40>
- 1 6) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Ghryvelin 60 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Dokumentausgabe, Available from:
<https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/jpadocdisplay.xhtml?globalDocId=72358058D13841A783FA6FEC65E5313A&directdisplay=true>
- 1 7) European Medicines Agency, GHRYVELIN 60 mg granules for oral suspension in sachet, Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ghryvelin-epar-product-information_en.pdf
- 1 8) Klaus B, Sachse R, Ammer N, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macimorelin in healthy adults: Results of a single-dose, randomized controlled study. *Growth Horm IGF Res.* 2020 Jun;52:101321. doi: 10.1016/j.ghir.2020.101321. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32325373.
- 1 9) Agrawal V, Garcia JM. The macimorelin-stimulated growth hormone test for adult growth hormone deficiency diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014 Jul;14(6):647-54. doi: 10.1586/14737159.2014.915746. Epub 2014 May 16. PMID: 24834478.
- 2 0) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth

Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. AACE 2019 Guidelines Volume 25, Issue 11, p1191-1232 November 2019 [Online] Available from: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(20\)35145-4/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(20)35145-4/fulltext) [Accessed: 2025 May 19]