

衛研発 第 3015 号  
平成 12 年 10 月 19 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

## 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 ヒューマトロープ、ヒューマトロープ DC 9、ヒューマトロープ C18

一般名 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

申請年月日 平成 11 年 6 月 16 日

薬効分類名 241（脳下垂体ホルモン剤）

申請区分 新効能医薬品 1 - （4）

化学構造式

分子式  $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$

分子量 22,125.07

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 医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

審査担当部 審査第一部

別紙

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
NH <sub>2</sub> -	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	Cys	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	S
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	S
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	Cys	Phe	Arg	
168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	
Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Aeg	Ile	
180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	
Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe - COOH	

## 審査結果

平成 12 年 10 月 19 日作成

販売名 ヒューマトロープ、ヒューマトロープ DC 9、ヒューマトロープ C18  
一般名 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  
申請年月日 平成 11 年 6 月 16 日

審査結果 本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、承認して差し支えないと判断する。

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ターナー症候群における低身長
- ・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  
（下線部が今回変更分）

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 0.5 国際単位を 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ターナー症候群における低身長  
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 1.0 国際単位を 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  
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 1.0 国際単位を 6～7 回に分けて皮下に注射する。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

下垂体性小人症

本剤の下垂体性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）への適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。

ターナー症候群における低身長

（1）ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長

が同年齢の〔標準値 - 2SD〕以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の - 1.5SD 以下である場合。

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

1 年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。

1) 成長速度 4.0cm/年

2) 治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度の差が、1.0cm/年の場合

3) 治療 2 年目以降で、治療中 1 年間の成長速度が下記の場合

2 年目 2.0cm/年

3 年目以降 1.0cm/年

ただし、以上のいずれかも充たさないとき、または骨年齢が 15 歳以上に達したときは投与を中止する。

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

(1) 軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長への適用基準

現在の身長が同性、同年齢の〔標準値 - 3SD〕以下である場合。

(2) 軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長の治療継続基準

1 年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。

1) 成長速度 4.0cm/年

2) 治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度の差が、1.0cm/年の場合

3) 治療 2 年目以降で、治療中 1 年間の成長速度が下記の場合

2 年目 2.0cm/年

3 年目以降 1.0cm/年

(下線部が今回変更分)

## 審査報告（１）

平成 12 年 9 月 1 日

### 1.申請品目

- [ 販売名 ] ヒューマトロープ、同 DC 9、同 C18
- [ 一般名 ] ソマトロピン(遺伝子組換え)
- [ 申請者 ] 日本イーライリリー株式会社
- [ 申請年月日 ] 平成 11 年 6 月 16 日
- [ 申請時の効能・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下記疾患における低身長  
ターナー症候群  
軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）  
（下線部が今回変更分）
- [ 申請時の用法・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 0.5 国際単位を 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ターナー症候群における低身長  
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 1.0 国際単位を 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  
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 1.0 国際単位を 6~7 回に分けて皮下に注射する。  
（下線部が今回変更分）
- [ 特記事項 ] 医薬品輸入承認事項一部変更承認申請

### 2.提出された資料及び審査の概略

#### イ．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

本剤は、1985 年に米国イーライリリー社において開発された、遺伝子組換え技術によるヒト成長ホルモン（ソマトロピン、hGH）である。本邦では、1989 年 2 月に「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」を効能・効果として承認され、1991 年 9 月に「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」が、1999 年 6 月に

は「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」が、それぞれ効能・効果として追加承認された。

ターナー症候群は、X染色体異常により、性腺発育不全、翼状頸や外反肘等の奇形及び著しい低身長を伴う疾患である。発生頻度は出生女児 2000～2500 人に 1 人と推定されている。

本剤の同種同効品は、遺伝子組換えのソマトロピンとして、ジェノトロピン、ノルディトロピン、サイゼン、グロウジェクトの 4 剤があるが、サイゼンはターナー症候群に対する効能は有していない。また、グロウジェクトは 1999 年 12 月 9 日に「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」の効能を取得している。

1999 年 4 月時点で、本剤は米国、欧州の主要国を含む世界 52 カ国において、ターナー症候群の低身長治療薬として承認されている。米国や EU の承認においては、ターナー症候群患者の成長ホルモン分泌能に関わりなく使用が認められている。

1994 年 12 月、ターナー症候群患児におけるソマトロピン(遺伝子組換え)治療の適応を成長ホルモン分泌不全例以外にも広げる要望書が成長科学協会及び日本小児内分泌学会から厚生省に提出された。日本小児内分泌学会からは 1998 年 9 月にも同様の要望書が厚生省に再度提出された。1998 年 12 月には、ターナー症候群患者(家族)団体からも同様の要望書が厚生省に提出された。

なお、成長ホルモンは精度の高い理化学的な定量法が開発され、力価表示から mg 表示へと国際的に定量法が切り替えられた。これを受けて、我が国においても、ヒューマトロブ製剤はヒューマトロブ 1.33mg、同 C6mg、同 C12mg 及び同 DC3mg（以下 mg 製剤）が開発され、2000 年 3 月に承認された。これらの mg 製剤についても別途本効能に関する医薬品輸入承認事項一部変更承認申請が 2000 年 3 月になされている。

## ホ．薬理作用に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

## ト．臨床試験成績に関する資料

### 1) 提出された資料の概要

今回の申請時資料として、現行承認取得時の臨床試験資料及び追加臨床試験の 2 試験が提出された。

#### 現行承認取得時の臨床試験（資料ト-1）

現行承認取得時の臨床試験としては、5 才以上のターナー症候群患児に対し、2 用量のオープン比較試験が行われた。割付方法は個々の症例を骨年齢並びに核型を考慮し、層別無作為化割付け法により本剤 0.5 IU/kg/週（0.5 IU 群）と 1.0 IU/kg/週（1.0 IU 群）との 2 群に振り分け、両群とも分割連日皮下注射が 2 年間継続された。1 年次参加症例は 137 例、2 年次参加症例は 1 年次に中止した 7 例と 2 年次に参加しなかった 6 例を除いた 124 例で

あった。このうち、投与中止例及び脱落例を除いた有効性評価対象例は、1年次が100例、2年次が79例であった。成長ホルモン分泌能については、1年次有効性評価対象例100例において、0.5 IU群が分泌不全例7例、分泌正常例11例、判定不能例23例及び除外例5例で、1.0 IU群が分泌不全例4例、分泌正常例6例、判定不能例27例及び除外例17例であった。2年次有効性評価対象例79例において、0.5 IU群が分泌不全例7例、分泌正常例6例、判定不能例16例及び除外例4例で、1.0 IU群が分泌不全例4例、分泌正常例5例、判定不能例24例及び除外例13例であった。成長ホルモン分泌能の判定は、成長科学協会・ヒト成長ホルモン治療適応判定基準を参考として、2種類以上の負荷試験を実施した結果に基づいて判定された。2種類以上の負荷試験が実施されなかった症例は「除外」と判定された。

成長促進効果の判定には、成長速度、成長速度の増加、暦年齢別成長速度 SDS、骨年齢別成長速度 SDS、骨年齢/身長年齢という5つの評価指標が用いられた。

成長速度の分布は、0.5 IU群では投与前  $3.5 \pm 1.0$  cm/年、投与1年次  $5.5 \pm 1.7$  cm/年、投与2年次  $4.5 \pm 1.2$  cm/年で、投与1年次、2年次とも投与前と比して有意に増加したが（差の95%信頼区間はそれぞれ  $1.5 \sim 2.5$  cm/年、 $0.7 \sim 1.5$  cm/年）投与2年次は1年次に比し成長速度が有意に減少し（差の95%信頼区間は  $-2.0 \sim -1.1$  cm/年）成長ホルモン治療を継続すると2年目以降成長速度が減少する waning 現象と考えられた。1.0 IU群では投与前  $3.4 \pm 1.2$  cm/年、投与1年次  $6.3 \pm 1.7$  cm/年、投与2年次  $4.8 \pm 1.6$  cm/年で、投与1年次、2年次とも投与前と比して有意に増加したが（差の95%信頼区間はそれぞれ  $2.5 \sim 3.2$  cm/年、 $0.9 \sim 1.7$  cm/年）投与2年次は1年次に比し成長速度が有意に減少した（差の95%信頼区間は  $-1.9 \sim -1.3$  cm/年）投与群間で比較すると、投与1年次では1.0 IU群が0.5 IU群に比して有意に成長速度が高かったが（差の95%信頼区間は  $0.1 \sim 1.4$  cm/年）投与2年次では両群間に有意な差はみられなかった（差の95%信頼区間は  $-0.4 \sim 1.0$  cm/年）

成長速度の増加による評価では、投与1年次の成長速度の増加が投与前と比べて2cm/年以上増加した症例を有効とする Takano らの有効性判定基準を用いて有効率を算出すると、有効率は0.5 IU群で43.5%（20/46）、1.0 IU群で79.6%（43/54）で、1.0 IU群に有意に高かった（ $p < 0.001$ ；<sup>2</sup>検定）投与前値と比べて投与2年次に1cm/年以上増加した症例は0.5 IU群で45.5%（15/33）、1.0 IU群で63.0%（29/46）で、投与群間に有意差はなかった（ $p = 0.121$ ；<sup>2</sup>検定）

暦年齢別成長速度 SDS の分布は、0.5 IU群では投与前  $-0.2 \pm 0.9$ 、投与1年次  $2.4 \pm 1.5$ 、投与2年次  $1.3 \pm 1.2$  で、投与1年次、2年次とも投与前に比べ有意に増加した（差の95%信頼区間はそれぞれ  $2.0 \sim 3.2$ 、 $1.2 \sim 2.1$ ）。1.0 IU群では投与前  $-0.2 \pm 1.2$ 、投与1年次  $3.6 \pm 1.3$ 、投与2年次  $2.0 \pm 1.4$  で、投与1年次、2年次とも投与前に比べ有意に増加した（差の95%信頼区間はそれぞれ  $3.3 \sim 4.2$ 、 $1.6 \sim 2.5$ ）。投与群間で暦年齢別成長速度 SDS を比較すると、投与1年次、2年次とも、1.0 IU群が0.5 IU群に比べ有意に高かった（差の95%信頼区間はそれぞれ  $0.6 \sim 1.7$ 、 $0.1 \sim 1.3$ ）

骨年齢別成長速度 SDS の分布では、0.5 IU 群で投与前  $-0.1 \pm 0.8$ 、投与 1 年次  $2.5 \pm 1.9$ 、投与 2 年次  $2.0 \pm 2.3$  で、投与 1 年次、2 年次とも投与前に比べ有意に増加した（差の 95% 信頼区間はそれぞれ  $2.1 \sim 3.3$ 、 $1.3 \sim 3.0$ ）。1.0 IU 群では投与前  $0.1 \pm 1.0$ 、投与 1 年次  $3.7 \pm 2.1$ 、投与 2 年次  $2.2 \pm 2.1$  で、投与 1 年次、2 年次とも投与前に比べ有意に増加した（差の 95% 信頼区間はそれぞれ  $2.9 \sim 4.2$ 、 $1.3 \sim 2.8$ ）。投与群間で骨年齢別成長速度 SDS を比較すると、投与 1 年次では 1.0 IU 群が 0.5 IU 群に比べ有意に高かったが（差の 95% 信頼区間は  $0.4 \sim 2.0$ ）、投与 2 年次には両群間で有意差は認められなかった（差の 95% 信頼区間は  $-0.9 \sim 1.2$ ）。

骨年齢/ 身長年齢の検討では、投与 1 年次から 2 年次の変化量が、0.5 IU 群、1.0 IU 群とも  $1.1 \pm 0.8$  才で、本剤の投与により過度に骨年齢が進行することはないと考えられた。

成長速度と骨年齢及び核型との検討では、骨年齢が進むにつれ、成長速度は有意に低下するが、核型による明らかな違いはみられなかった。また、成長速度と成長ホルモン分泌能との検討では、分泌正常例と分泌不全例において、成長速度の分布は投与前、投与 1 年次及び投与 2 年次とも有意な差はみられなかった。

安全性の評価では、副作用の発現、臨床検査値の異常の有無、抗 hGH 抗体の産生について検討が行われた。

試験参加全 137 例中、8 例 10 件に副作用がみられた。このうち因果関係ありとされた副作用は 4 例 4 件で（膝関節痛、大腿骨骨頭こり症、注射部位掻痒及び注射部位硬結）他は因果関係不明とされた。副作用のうち多くは無処置あるいは適切な対症療法で消失又は改善したが、大腿骨骨頭こり症では大腿骨ピンニング術施行、膝関節痛では家族の希望により本剤の投与中止、左大腿骨骨端部の Cystic 病変は、本剤投与継続中に病変の拡大がみられたため、投与が中止された。

臨床検査値異常は、全 137 例中 58 例 121 件みられた。血液学的検査では重度の異常は認められなかった。血液生化学的検査では、血清 AST(GOT)、ALT(GPT)上昇が 8 例 9 件にみられ、うち 1 例では中等度肝機能異常を示したため本剤の投与を休薬した後、減量して投与が再開された。血清リン値上昇が 9 例 9 件にみられた。また血糖値上昇が 6 例 6 件に認められ、5 例は無処置で改善したが残り 1 例は本剤の投与が中止された。経口糖負荷試験（OGTT）の悪化が 6 例 6 件に認められ、本剤との因果関係が「あり」と判断された 1 例を除き、すべて「不明」であった。内分泌学的検査では、11 例 15 件に異常がみられ、 $T_3$ 、 $T_4$  両値が上昇した 1 例で甲状腺機能亢進症が疑われた。

抗 hGH 抗体陽性率は、試験期間 2 年間を通じて、0.5 IU 群に比べ 1.0 IU 群で高く、両群とも投与 1 年次に比し 2 年次で減少した。全 137 例中、一度でも抗 hGH 抗体陽性となった症例は 50 例、最終測定時点においても陽性であった症例は 17 例であった。抗体出現による明らかな成長速度の減少は認められなかった。

#### 追加臨床試験（資料追ト-2）

追加臨床試験として、4 才以上 14 才未満で成長ホルモン分泌能が正常と判定されたター

ナー症候群患児に対し、本剤 0.5 IU/kg/週 (0.5IU 群) の分割連日皮下注射が 1 年間継続された。参加 22 症例中、未投与例 1 例を除く 21 例が最大解析対象集団とされた。また、投与期間中に二次性徴の発来を認めた 3 例は、二次性徴発来日を脱落日として取扱われた。

成長速度の分布は、投与前が  $4.03 \pm 0.64$ cm/年、投与終了時が  $6.45 \pm 1.07$ cm/年であり、投与終了時は投与開始時に比べ有意に高かった (差の 95%信頼区間は 1.74 ~ 2.99cm/年)。なお、1 例のみ成長速度が減少した症例がみられたが、投与量あるいは核型の影響は認められず、原因は不明であった。暦年齢相当成長速度 SDS の検討では、投与開始前が  $-2.11 \pm 1.79$ 、投与終了時 (12 ヶ月後) が  $1.38 \pm 1.72$ 、95%信頼区間は 0.50 ~ 2.27 であり、正常小児の平均値を上回っていると考えられた。骨年齢/身長年齢の検討からは、本剤投与により骨年齢が身長年齢に比し進行していることはないとされた。また、成長科学協会におけるターナー症候群のヒト成長ホルモン治療継続の判定基準に準じて、成長速度の投与開始前に対する投与終了時の増加量が 1.0cm/年以上の症例を有効例とすると、有効 16 例、無効 1 例、判定不能 4 例 (脱落例 3 例と前値のない 1 例) で、有効率は 76%であった。

有害事象は 12 例 31 件にみられ、因果関係が否定できない有害事象は 11 例 15 件であった。そのうち 7 件が OGTT の異常、6 件が尿潜血反応陽性及び尿沈渣赤血球の異常で、残りはアトピー性皮膚炎の増悪と TSH の上昇であった。いずれも軽度または中等度で、本剤の投与中止あるいは減量を必要としたものはなく、安全性に問題ありとされた症例もなかった。

#### 海外での臨床試験 (参考資料ト-8~13、追加参考資料ト-1)

海外でのターナー症候群における臨床試験が参考資料として提出された。ヨーロッパ 5 カ国にて実施された本剤のターナー症候群における低身長に対する臨床試験では、投与量、投与期間などに違いがあるものの、いずれも良好な成長速度が観察され、また、用量反応性が示唆された。有害事象としては、試験参加全 188 例中ノルウェーの患者 1 例に皮膚肥厚が報告されたが、他の有害事象は本剤との因果関係は不明とされた。抗 hGH 抗体の成長速度に対する影響は認められなかった。また、カナダで行われた、ターナー症候群患者における本剤治療による最終身長改善効果の検討では、ターナー症候群患者 154 例が治療群 (本剤 0.30mg/kg/週 0.9 IU/kg/週) と非治療群の 2 群に無作為に割り付けられた。有効性解析対象とされた 134 例のうち、最終身長に達した 46 例での検討では、最終身長、最終身長 SDS とともに、非治療群に比し治療群で有意に高かった (ともに  $p=0.001$ ; 共分散分析)。最終身長を両親の平均身長で補正した補正最終身長及び補正最終身長 SDS でも非治療群に比し治療群で有意に高かった (それぞれ  $p=0.001$ 、 $p=0.004$ ; 共分散分析)。一方、米国で行われた本剤と低用量エストロゲン併用による成長促進効果を検討した臨床試験では、最終身長は 2 用量 (本剤 0.27mg/kg/週 0.8 IU/kg/週と本剤 0.36mg/kg/週 1.1 IU/kg/週) 間で有意差はなかった ( $p=0.984$ ; 共分散分析)。また、エストロゲン併用群と非併用群では、非併用群の方が補正最終身長 (両親の平均身長で補正した値) が有意に高かった ( $p=0.008$ ; 共分散分析)。

現行承認取得時の臨床試験と追加臨床試験の、安全性に関する比較検討が行われた。追加臨床試験の症例群でみられた副作用（臨床症状）はアトピー性皮膚炎の増悪の 1 例のみであった。また、両臨床試験において程度が「高度」と判定された副作用はなかった。臨床検査値項目では、両臨床試験において OGTT の異常と尿沈渣の異常が認められた。尿沈渣の異常については既に添付文書に記載のある有害事象である。また、OGTT については経過を注意深く観察することで本剤を安全に使用することが可能であるとされた。

「成長ホルモンの分泌不全を示すターナー症候群」に対する本剤投与の市販後調査では、耐糖能異常や糖尿病といった代謝・栄養障害の発生率が 3.95%（3/76 例）にみられ、最も多い副作用であった。また、大腿骨骨頭迂り症が現行承認時まで及び使用成績調査で、それぞれ 1 例に見られた。また、市販後調査で再生不良性貧血が 1 例に、脱臼が同一症例に 2 件報告された。再生不良性貧血の報告は国内外で本例 1 例のみであるため、本剤との因果関係は低いと考察された。脱臼については、担当医師は原疾患に起因するものか、本剤に起因するものかについては、不明であるとしている。カナダでのターナー症候群における臨床試験では、本剤投与群に耳鼻科領域の外科手術あるいは障害が多く見られた。ターナー症候群患者には中耳疾患及び内耳疾患の発症が多いという報告もあり（J Laryngol Otol. 1989;103:731、Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:704）本剤と耳鼻科領域の障害との因果関係は明らかではない。米国における本剤の安全性定期報告においては、基礎疾患を問わず成長ホルモン使用患者に認められた重篤な副作用 125 件の中で、発生頻度の高かったものは、骨障害（8 件）、中枢性新生物（8 件）及び腫瘍（6 件）であった。また、ターナー症候群においてのみ報告された未知の副作用は、血尿、肝障害、人格障害及び、末端肥大症と女性乳汁分泌であり、人格障害の症例で未判定であるのを除き、本剤との因果関係は否定されている。

## 2) 審査センターにおける審査の概要

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）では、以下のように審査を行った。

当初提出された資料には、投与期間満了前で調査票を回収していなかった 23 例についてのデータが含まれていなかったため、審査センターは、調査票を回収しなかった 23 例について、2 年次の情報も含めた再解析を申請者に求めた。そして、1 年次における成長速度の増加、暦年齢別成長速度 SDS、骨年齢別成長速度 SDS のいずれも 1.0 IU 群では 0.5 IU 群に比して有意に優っており、再解析後も結果に変わりがないことを確認した。また、成長ホルモン分泌不全症例 11 例と分泌正常例 17 例との間で、上記の指標について比較することを求め、同様の治療効果であることを確かめた。

審査センターは、現行承認取得時の「分泌あり、0.5 IU」の症例と、追加実施された試験の症例との比較を含めた、両試験の比較考察を求めた。その結果、試験開始時の年齢が現行取得時の臨床試験の症例群（ $10.1 \pm 4.2$  才）の方が、追加臨床試験の症例群（ $8.2 \pm 2.5$  才）に比し高い傾向が見られたが、身長、体重及び骨年齢は両群間でほぼ同じであり、成長速

度も類似していた。投与 1 年次の成長速度は現行承認取得時の症例群では  $5.47 \pm 2.23$ cm/年、追加臨床試験の症例では  $6.45 \pm 1.07$ cm/年で、類似していた。骨年齢/身長年齢の投与開始前と投与 1 年次の値は、現行承認取得時の症例群では  $1.40 \pm 0.19$ 、 $1.43 \pm 0.16$  で、追加臨床試験の症例群では  $1.30 \pm 0.22$ 、 $1.29 \pm 0.21$  で、いずれも骨年齢/身長年齢の有意な増加は認めず、本剤投与により骨年齢が身長年齢に比して進行していることはないことが示唆された。暦年齢別成長速度 SDS の値は、現行承認取得時ではターナー症候群患児標準、追加臨床試験では正常小児標準の成長速度 SDS であったが、いずれも標準とされた母集団の平均値を上回る結果であった。以上より、両臨床試験において成長ホルモン分泌正常例に対して本剤の有効性はほぼ同程度であることが示された。

本剤によるターナー症候群治療に対する hard end-point は最終身長であると審査センターは考えている。これについては、カナダで行われた臨床試験で、最終身長に対する本剤  $0.30$ mg/kg/週 ( $0.9$  IU/kg/週) 投与において有効性が確認されたことにより、申請用量である  $1.0$  IU/kg/週は hard end-point に関しても有効な用量であると考えている。

本剤の投与の継続により、抗 hGH 抗体が出現することが知られている。審査センターでは、現行承認取得時の臨床試験と海外の臨床試験における抗体の出現率について考察するように求めた。その結果、現行承認取得時の臨床試験では、抗 hGH 抗体陽性率は  $0.5$  IU 投与群に比べ  $1.0$  IU 投与群で高かったが、抗体陰性例と陽性例で身長の伸びには差異はみられなかった。海外試験での結果をみても、抗 hGH 抗体の成長促進減弱効果は明らかでないこととされ、審査センターはこれを了承した。

悪性腫瘍一般については、1996 年 3 月 28 日から 1999 年 3 月 8 日までの、米国における本剤の安全性定期報告において、基礎疾患を問わず成長ホルモン使用患者に認められた重篤な副作用 125 件の中で、中枢性新生物 8 件、腫瘍 6 件、癌 4 件、骨肉腫 1 件及び肺癌 1 件の計 20 件が報告された。これらの内訳は、頭蓋咽頭腫 4 例、下垂体腫瘍 4 例、髄芽腫と星状細胞腫が各 2 例、胚細胞腫と分類不能の中枢性新生物が各 1 例、卵巣奇形腫、頸部癌、大腿骨肉腫、嗅神経芽腫、肺癌及び峡部の新生物異常成長が各 1 例であった。これらは全てターナー症候群以外の疾患における報告であった。審査センターでは悪性腫瘍とターナー症候群の関連性についての申請者の見解を求めた。申請者からは、現時点では成長ホルモン投与により腫瘍発生率が増大するかどうかに関しては、明確な結果は得られていないこと、成長ホルモンと脳腫瘍の再発の危険性についても、否定的な報告が多いことが示され、審査センターはこれを了承した。しかしながら、成長ホルモンと悪性腫瘍の関連性に関しては、今後も注意が払われるべきであり、情報の収集に努めるべきであると審査センターは考えている。

1987 年にソマトロピン治療症例における白血病の発症が報告されて以来、ソマトロピン (遺伝子組換え) 治療と白血病の因果関係についての検討が、国内外で重ねられてきた。本剤は、現行承認取得時 (1991 年) の臨床試験において、成長ホルモン分泌正常、分泌不全に関係なくターナー症候群における低身長に対して有効であり、投与量としては  $0.5$

IU/kg/週よりも 1.0 IU/kg/週の方がより有効であることが確認されていた。しかし、当時は白血病発症の可能性が危惧されたため、有効性を示した用量のうち、より低用量である 0.5 IU/kg/週が承認された。また、本申請における追加臨床試験も同様の理由から 0.5 IU/kg/週投与で行われている。本邦では、成長科学協会の調査によると、1975 年から 1997 年までに、白血病 14 例と骨髄異形成症候群 1 例が、ソマトロピン治療中あるいは治療後に発症したことが確認されている。このうち 6 例は白血病の危険因子（白血病の既往、過去の放射線照射や化学療法、また Fanconi 貧血など白血病の発生率の高い疾患）を保持しており、危険因子のない症例での白血病発生率は、一般の小児における発生率と大差ないとされた（J Endocrinol Metab 1999;84:1961-5）。海外からの報告も、ほぼ同様の結果であるが、白血病の危険因子を持つ症例に対するソマトロピンの影響については、明らかにされていないのが現状である（Horm Res. 1997;48 Suppl4:29-32、J Pediatr. 1997;131:S32-6）。以上を踏まえ、本剤においては、添付文書案の使用上の注意に、白血病に関する注意を喚起する記載がなされた。

### **3. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断**

#### **1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断**

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績で試験計画からの逸脱等）があったが、審査センターとしてはその報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### **2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断**

GCP 評価会議の結果、不適合となる違反事例は見あたらなかったが、いくつかの問題点を改善すべき事項として指摘を行った上で、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### **4. 審査センターとしての総合評価**

審査センターは、今回申請された本剤 1.0 IU/kg/週の用法・用量において、成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群における低身長に対して有効であり、この増量でも新たな副作用の出現、頻度の増加も認められていないので、添付文書を整備の上、本剤の成長ホルモン分泌不全を伴わないターナー症候群における投与について承認して差し支えないものと判断している。

なお、力価表示製剤について本効能が承認されれば、現在承認事項一部変更承認中のヒューマトロープ 1.33mg、同 C6mg、同 C12mg 及び同 DC3mg についても本効能は追加・承認される。

## 審査報告(2)

平成 12 年 10 月 19 日

[ 販売名 ]                    ヒューマトロップ、同 DC 9、同 C18  
[ 一般名 ]                    ソマトロピン(遺伝子組換え)  
[ 申請者 ]                    日本イーライリリー株式会社  
[ 申請年月日 ]                平成 11 年 6 月 16 日

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 本剤の有用性について

本剤の既承認効能である「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」に加え、成長ホルモン分泌不全のない骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群患児においても、本剤の身長促進効果は明らかであり、本剤の有用性は認められるとの見解で専門委員は一致した。

#### 2) 本剤の有効性及び安全性について

提出された資料から、成長ホルモン分泌不全のない骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群患児における、本剤の身長促進効果は明らかであり、専門委員は、既承認用量である 0.5 IU/kg/週に比し、1.0 IU/kg/週の方がより有効であるとの意見で一致した。しかしながら、本剤の最終身長に対する有効性に関する資料が限定されている旨の意見が専門委員より出された。これに対し、申請者からはヒト成長ホルモン治療の最終身長への影響に関して、国内外の文献をもとにした考察が提出された。審査センターはこれらの資料より、本剤の最終身長への有効性は推測可能であると判断した。

安全性に関しては、白血病あるいはその他の悪性腫瘍の危険因子を有する症例に対する本剤の安全性は確立していないことから、添付文書案が修正された。

### 2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、本剤を承認して差し支えないと判断した。