

## 再審査報告書

平成 21 年 11 月 6 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名*	①ジェノトロピン TC 注用 5.3mg** ②ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg ③ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg ④ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg ⑤ジェノトロピン TC 注用 12mg**
有効成分名	ソマトロピン (遺伝子組換え)
申請者名	ファイザー株式会社
承認の 効能・効果	別紙 (1) 参照
承認の 用法・用量	別紙 (1) 参照
承認年月日	① 平成12年3月15日 ②~④ 平成14年3月4日 ⑤ 平成15年2月24日
再審査期間	①: 平成12年3月15日~平成19年7月1日*** ②~④: 平成14年3月4日~平成19年7月1日 ⑤: 平成15年2月24日~平成19年7月1日
備考	<p>* 承認整理: 平成21年2月27日付で、ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg 及びジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.8mg の承認整理を行った。</p> <p>** 販売名変更: ジェノトロピン 5.3mg 及びジェノトロピン注射用 12mg は販売名を変更し、各々ジェノトロピン TC 注用 5.3mg 及びジェノトロピン TC 注用 12mg として平成21年2月9日付で代替新規承認された。</p> <p>*** 再審査期間: 平成9年7月2日 「ジェノトロピン 16IU」 に対して『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』の効能・効果、用法・用量承認 (再審査期間 10年) 平成12年3月15日 販売名「ジェノトロピン 5.3mg」承認 (「ジェノトロピン 16IU」の代替新規承認品目)</p> <p>効能・効果、用法・用量の追加: ・骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age)性低身長症 (平成20年10月16日付承認)</p>

## 1. 製造販売後調査全般

本剤の『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』に対する使用実態下での使用は、通常長期に使用されることが考えられるため、申請者は、使用成績調査に替えて、長期使用に関する特定使用成績調査として実施した。なお、製造販売後臨床試験は実施していない。

特定使用成績調査は、観察期間1.5年以上の長期使用に関する調査を、目標症例数を120例とし、1997年7月から2004年12月までの期間に実施し、25施設から169例の症例を回収した。調査方式は、本剤が納入・採用された医療機関を対象に調査を依頼し、契約が締結された施設において本剤が投与された全症例を登録する全例調査方式を用いた。また、申請者は、ジェノトロピンの小児領域での研究に基づいた国際的市販後データベース（KIGS: Pfizer International Growth Survey）を有しており、KIGSにおいて収集された『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』の症例についても、長期使用に関する特定使用成績調査の結果に追加して報告する目的で、その他の特定使用成績調査（KIGS）として実施した。再審査期間満了時点までに18例が収集された。

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

調査票収集症例169例中計47例（契約不備21例、契約違反4例、服薬経験あり25例、初回処方日以降の来院なし1例；重複あり）を除外し、122例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例の本剤投与開始時の平均年齢（標準偏差）は8.74（4.45）歳であった。

本調査の副作用発現症例率は9.0%（11/122例）であった。器官別大分類別の副作用発現症例率は、「代謝及び栄養障害」が4例（3.3%）、「腎及び尿路障害」が3例（2.5%）、「臨床検査」が2例（1.6%）、「神経系障害」、「肝胆道系障害」、「筋骨格系及び結合組織障害」が各1例（0.8%）で、発現した副作用は、高リン酸塩血症、腎機能障害が各2件、低カルシウム血症、糖尿病、頭痛、肝機能異常、筋骨格痛、ネフローゼ症候群、好酸球数増加、遊離チロキシン減少が各1件であった。

観察期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は、承認時までの試験の副作用発現症例率17.8%（21/118例）を上回ることにはなかった。

なお、安全性解析除外例47例のうち、初回処方日以降の来院なしの1例を除く46例において副作用が3例3件に認められた。発現した副作用は重篤な骨端離開、非重篤な血中クレアチニン増加及び上肢骨折が各1件であった。「骨端離開」を発現した症例及び「血中クレアチニン増加」を発現した症例の転帰は軽快、「上肢骨折」を発現した症例の転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子としては、性別、開始時年齢、開始時骨年齢、入院・外来、開始時用量、開始時合併症の有無、肝機能障害の有無、開始時併用薬の有無、併用薬の有無、既往歴の有無、平均投与量、総投与量、実投与期間、投与量の2倍増量の有無、最終投与量、腎不全の治療状況、調査期間について解析を行った。その結果、「実投与期間」、「最終投与量」における解析で有意差が認められたが、いずれの背景因子においても有意差を認めた原因は、副作用が発現したことにより投与中止に至った結果によるものと申請者は推察した。

### 2-2 重点調査項目

類似薬剤における報告及び本剤の承認時までの試験における知見から、申請者は次の2事項を重点調査の対象とした。

- 腎機能悪化への影響：本調査の対象となる患者においては、腎機能の自然悪化が知られている（メルクマニュアル第8版 日本語訳 2006；第17節 泌尿生殖器 p. 2108）。また、ヒト成長ホルモン投与により腎糸球体濾過率が上昇することにより腎機能を悪化させるとの報告がある（最新内科体系；58 腎・泌尿器疾患 4 腎不全p. 267）。本剤投与が自然経過としての腎機能悪化に影響を及ぼすか否かについて検討した。
- 白血病発症例の調査：ヒト成長ホルモン投与と白血病との関連性については、1985年から1987年にかけてヒト成長ホルモン投与症例4例に白血病が発症したことを契機として、問題点として指摘されている。「成長ホルモンと白血病の問題に関する国際集会」（1988年）では、「成長ホルモン療法を受けた同ホルモン欠乏症の患者において、白血病増加の可能性が考えられるが、成長ホルモン療法がその原因と結論することはできない。治療

中/後の緊密なフォローアップが必要である」と結論及び勧告がなされた。その後、ヒト成長ホルモン投与と白血病発現との関連性については結論が得られていないため、本調査において重点調査項目とした。

### 2-2-1 腎機能悪化への影響

本調査の対象となる患者は、すべて腎機能障害を有する患者であるため、投与開始時から腎機能の指標としての血清クレアチニン値は高値を示すことが多い。このため、医師により報告された副作用のうち「腎及び尿路障害」に分類される副作用に加え、血清クレアチニン値が「投与前値が正常値を示す症例は基準値の 1.2 倍以上の上昇」又は「投与前値が異常値を示す症例は投与前値の 2 倍以上の上昇」の症例及び腎不全の治療 Stage が「保存期から透析又は腎移植へ移行」又は「透析から腎移植へ移行」になった症例に関して再調査を実施し、腎機能に関連する副作用の有無について確認を行った。

この結果、「腎及び尿路障害」に分類される副作用は 3 例 3 件に認められ、内訳は「腎機能障害」2 例 2 件、「ネフローゼ症候群」1 例 1 件であった。また、「契約不備」の理由により安全性解析対象から除外された 1 症例において「血中クレアチニン増加」が 1 件認められた。これら安全性解析除外 1 例を含めた 4 症例について腎機能の推移及び医師見解などを総合的に判断した結果、本剤投与が腎機能悪化を誘発することを裏付ける様な特別な問題は認められなかった。

次に、副作用の有無に係らず、安全性解析対象 122 例のうち血清クレアチニン値の推移が調査票で報告された症例について検討した。

本剤投与開始時点で血清クレアチニン値が測定された症例は 119 例であり、その平均値は 5.18 mg/dL であったが、観察終了時には 7.21 mg/dL と上昇していた。また、調査期間別の平均値を比較した場合においても、投与開始時と比較して血清クレアチニン値の上昇が認められた。しかしながら、血清クレアチニン値が上昇する傾向は、本剤を投与開始する以前より既に認められており、本剤投与開始の 1 年前の時点における平均値 3.90 mg/dL は、投与開始 6 ヶ月前で 4.25 mg/dL、本剤投与開始時点では 5.18 mg/dL と徐々に悪化していた。また、血清クレアチニン値が測定された 119 例では 2 例を除き、医師により血清クレアチニン値の上昇と本剤との因果関係はすべて否定された。これらのことより、血清クレアチニン値の推移（悪化傾向）は、本剤の影響よりも腎機能の自然悪化によるものと示唆された。

以上、「腎及び尿路障害」に分類される安全性解析除外 1 例を含めた 4 症例及び血清クレアチニン値の推移に関する検討の結果から、長期使用に関する特定使用成績調査において本剤投与が腎機能悪化を誘発することを裏付ける様な症例は認められず、本剤の安全性上、新たな注意喚起を要する事項はないと申請者は考察した。

### 2-2-2 白血病発症

本調査において、白血病を発症した症例は認められなかった。

## 2-3 有効性

申請者は、安全性解析対象症例から有効性評価『判定不能』10 例を除外し、112 例を有効性解析対象症例とした。

有効性の評価は、治療評価項目として「全般改善度」を用い、担当医師が「改善、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で判定した。本調査の観察期間は、通常 1.5 年から 7 年間と定めており、原則として投与開始から 1 年毎に評価することとしたため、担当医師の全般改善度の判定が複数ある症例が存在する。この様な症例については、すべての判定結果を有効性の評価において採用した。なお、総合的な評価として、同一症例におけるすべての判定結果が「無効」であった症例については「無効」、すべての判定結果が「判定不能」であった症例については「判定不能」とした。本剤の有効性については無効率で評価することとし、無効率は総合的な評価が「無効」であった症例数を有効性解析対象例数で除して算出した。その結果、有効性解析対象 112 例における無効率は 4.5% (5/112 例) であった。

長期使用に関する特定使用成績調査においては、有効性解析対象 112 例のうち、投与開始時に成長速度に関する情報が調査票に記載された症例は 75 例であった。成長速度の推移及び身長推移を表 1 及び 2 に示した。本剤の臨床試験における成長速度は、対象が慢性腎不全保存期の 33 症例において投与開始時 4.2 から投与 1 年後は 6.2 に、また、慢性腎不全透析時の症例で

は投与開始時 2.7 が投与 1 年後には 5.2 であり、いずれの結果も長期使用に関する特定使用成績調査とはほぼ同様の増加を示した。

本剤の用法・用量は、「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 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる」と定められているため投与量を 2 倍増量した症例と、2 倍増量していない症例で  $\Delta$ 成長速度 SD スコア及び  $\Delta$ 身長 SD スコアを比較検討した。その結果、本剤の増量について、2 倍に増量した症例では良好な  $\Delta$ 成長速度 SD スコア及び  $\Delta$ 身長 SD スコアを示し、本剤の有効性が確認された。

小児慢性腎不全患者を対象に実施した後期第 II 相比較臨床試験における有効率は 54.4% (37/68 例) であり長期使用に関する特定使用成績調査における有効性と比較して低かった。しかしながら、当該臨床試験と長期使用に関する特定使用成績調査における全般改善度の判定方法に起因するものであることから、本剤の有効性に特記すべき事項はないと申請者は考察した。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子としては、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因と同様の項目に加えて、開始時骨年齢/歴年齢、開始時身長 SD スコア、開始時成長速度、開始時成長速度 SD スコア、成長ホルモン分泌能、思春期段階、有効性調査期間について解析を行った。その結果、「開始時年齢」、「平均投与量 (6 ヶ月未満)」、「総投与量」、「実投与期間」、「投与量の 2 倍増量」で無効率に有意差が認められたが、本剤の有効性について問題とすべき事項は認められなかった。

表 1 成長速度の推移

	症例数	成長速度 (平均±標準偏差)	成長速度 SD スコア (平均±標準偏差)	$\Delta$ 成長速度 SD スコア (平均±標準偏差)	成長速度 SD スコア (解析結果*)
開始時	75	4.58±2.80	-2.61±3.09	—	—
1 年後	64	7.39±2.91	1.35±3.55	3.94	P<0.001
2 年後	49	6.08±2.42	-0.24±3.47	2.29	P<0.001
3 年後	32	6.18±1.77	0.10±2.31	2.53	P=0.002
4 年後	21	6.08±1.45	-0.02±1.91	2.60	P=0.015
5 年後	13	5.09±1.37	-1.33±1.39	0.65	P=0.496
6 年後	8	5.06±2.12	-0.62±3.13	2.83	P=0.034
7 年後	3	1.43±9.78	-3.32±8.76	0.50	P=0.904

\*：対開始時（対応のある t 検定）

表 2 身長の推移

	症例数	身長 SD スコア (平均±標準偏差)	$\Delta$ 身長 SD スコア (平均±標準偏差)	身長 SD スコア (解析結果*)
開始時	97	-3.08±1.11	—	—
1 年後	97	-2.88±1.17	0.20	P<0.001
2 年後	83	-2.78±1.23	0.32	P<0.001
3 年後	64	-2.76±1.23	0.30	P=0.011
4 年後	43	-2.68±1.12	0.45	P=0.002
5 年後	26	-2.61±1.03	0.54	P=0.008
6 年後	15	-2.33±1.11	1.09	P<0.001
7 年後	5	-3.11±1.13	1.22	P=0.044

\*：対開始時（対応のある t 検定）

#### 2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、長期使用に関する特定使用成績調査として収集された症例より抽出し、それぞれの安全性及び有効性について検討を行った。なお、高齢者及び妊産婦の症例は収集されなかった。

・小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 116 例（1 歳未満：1 例、1 歳以上 7 歳未満：43 例、7 歳以上 15 歳未満：72 例）を収集した。開始時年齢別（15 歳未満、15 歳以上）における副作用発現症例率は、15 歳未満 9.5% (11/116 例)、15 歳以上の症例 6 例中副作用を発現した症例はなかった。長期使用に関する特定使用成績調査の対象患者は、その大半が 15 歳未満の小児であり、本剤の安全性については、既に「2-1 安全性」の項で述べたとおりであり、現時点では、小児の症例について安全対策上特記すべき事項はないと申請者は考察した。また、本調査における有効性解析対象 112 例のうち投与開始時に 15 歳未満であった小児の症例は 106 例であった。開始時年齢別（15 歳未満、15 歳以上）における無効率は、15 歳未満 2.8%

(3/106例)、15歳以上6例中2例が「無効」症例であった。本剤を含めた成長ホルモンによる低身長に対する治療は、治療期間を長くするために可能な限り早期から投与することが望ましいとされている。また、厚生労働省が定めた慢性腎不全性低身長症の適応基準についても骨年齢が男子では17歳未満、女子では15歳未満と定められており、本剤による治療を早期に開始することの必要性が示唆されている。本調査の結果は、これら従来からの知見と同様の結果であり、本剤の有効性上、特記すべき事項ではないと申請者は考察した。

- ・肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として1例が収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性については、有効性解析対象症例として1例が収集され、全般改善度は「改善」と判定された。
- ・長期使用患者：「実投与期間」別（1.5年未満、1.5年以上）の副作用発現症例率は、「1.5年未満」の症例で19.5%（8/41例）、「1.5年以上」の症例では3.7%（3/81例）であり、副作用発現症例率に有意差が認められた。有意差を認めた原因は、本剤の投与初期（投与開始6ヵ月未満）に副作用が発現したことにより投与中止に至った結果によるものであると申請者は考察した。また、この傾向は、本剤の臨床試験時と類似する傾向を示したことを申請者は確認した。さらに、副作用の発現時期別について検討を行った結果、安全性解析対象122例のうち、副作用の発現時期が投与開始後1年を超えた副作用は、「糖尿病」、「低カルシウム血症」、「好酸球数増加」の各1件であった。「糖尿病」の程度は重篤であり、本剤の投与を中止しインスリン投与の処置が行われた後、10日後に「軽快」が確認された。「低カルシウム血症」及び「好酸球数増加」はいずれも未知の副作用であったが程度は軽微であり、本剤の投与を継続したままいずれも「回復」が確認された。これらの結果から、本剤は長期投与においても問題となる事項はないと申請者は考察した。「実投与期間」別の無効率は、6ヵ月未満では50.0%（3/6例）、1年未満では7.1%（1/14例）、2年未満5.3%（1/19例）、3年未満0.0%（0/29例）、3年以上0.0%（0/44例）であり、無効率に有意差が認められた。また、「1.5年未満」と「1.5年以上」の区分においても無効率は、「1.5年未満」18.5%（5/27例）、「1.5年以上」0.0%（0/85例）であり、同様に有意差が認められた。本剤の「実投与期間」別の無効率では、概して短期である症例ほど無効率が高い結果であったが、実投与期間が本剤の有効性に影響を与えたものではなく、患者の状態・病状を考慮した医師の医学的判断による投与中止に起因する結果であるため、本剤の有効性上、特記すべき事項ではないと申請者は考察した。

## 2-5 その他の特定使用成績調査（KIGS）

KIGSはジェノトロピンの小児領域での研究に基づいた国際的市販後データベースであり、申請者は1999年より医師より収集したデータを当該データベースに集積している。また、KIGSの対象は、対象疾患として『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』及び『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』で同意の得られた症例すべてである。

2002年12月に『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』を対象とした特定使用成績調査の登録期間が終了したが、本調査において収集された『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』症例の収集例数は必ずしも多くないことから、その後新規に使用される症例及び調査期間終了後も使用を継続する症例についてKIGSに登録するため、2003年4月にその他の特定使用成績調査（KIGS）として実施することとし、KIGSで収集された『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』症例についても追加で報告することとした。

なお、特定使用成績調査（KIGS）は、前述の目的から登録症例のフォローアップ終了時まで継続して実施されるものであり、現在も患者のフォローアップが継続されている。このため、本剤の再審査における報告症例は、『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』症例として登録された22例のうち、再審査期間満了時点における収集症例数18例であった。

### 2-5-1 安全性

収集された18例から調査票未記載4例、契約違反1例、初回処方日以降来院なし1例計6例を除外した12例を解析対象とした。副作用発現症例率は8.3%（1/12例）であった。認められた副作用は、続発性副甲状腺機能亢進症及び注射部位紅斑であったが、特別な問題は認められなかった。なお、安全性解析除外症例には、副作用は認められなかった。

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、本剤の『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』を対象とした患者での安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「3. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

### 3. 副作用及び感染症

#### 3-1 重篤な副作用

本剤承認以降当該再審査期間満了日まで（1988年9月20日～2007年7月1日）に報告された重篤な副作用は計291例314件であった。

主な副作用は、白血病関連事象（急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、白血病）7件、脳腫瘍関連事象（悪性組織球増殖症、骨転移、脂肪腫、松果体腫、新生物再発、髄膜腫、星細胞腫、頭蓋咽頭腫、脳新生物、胚細胞癌）について初発（不明含む）8件、再発37件、続発性副甲状腺機能亢進症5件、てんかん5件、側弯症80件、腎機能障害4件であった。いずれも本剤との関連が強く疑われるような症例の集積はなく、また発現傾向に変化は認められなかった。副甲状腺機能亢進症を除き、これらの副作用については添付文書での情報提供及び注意喚起をすでに行っており、申請者は、現時点で特別な対応は必要ないと考えて今後とも注意深く情報収集を行っていくこととした。

転帰が死亡となった事象は13件で、「突然死」2件、「悪性組織球増殖症」、「松果体腫」、「肥満細胞の悪性新生物症」、「新生物再発」、「心筋梗塞」、「心停止」、「呼吸停止」、「不整脈原性右室異形成症」、「硬膜下血腫」、「死亡」、「熱性痙攣」各1件であったが、『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』に対して本剤が使用されて転帰死亡の症例はなかった。転帰死亡の各症例について検討したが、突然死が2例である以外はそれぞれ異なる副作用であり、死亡に至った副作用の発現に一定の傾向は認められておらず、死亡時期についても1989年から16年の間に分散しており、近年、増加傾向は認められていない。いずれの症例も基礎疾患等による影響が考えられる症例、詳細不明の症例等であり、本剤と致死性転帰との関連は特定できないと申請者は考察した。

#### 3-2 未知の副作用

未知の副作用としては346例406件であった。

主なものは、白血病関連7件、脳腫瘍の初発（不明含む）10件、副甲状腺機能亢進症関連（副甲状腺機能亢進症、続発性副甲状腺機能亢進症、血中上皮小体ホルモン増加）9件、発熱11件、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加関連（血中ALP増加、高ALP血症）23件、好酸球数増加関連（好酸球数増加、好酸球百分率増加）14件であった。いずれも、本剤との関連性が特定できなかったことから、申請者は、現時点での注意喚起の必要性はないと考えて、今後とも発現状況等十分に留意し必要に応じて対応を検討することとした。また、追加効能に特異的な副作用の発現は認められなかった。

なお、再審査申請後の2008年10月16日に『骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症』の効能追加承認を取得し「使用上の注意」の副作用の項にその他の副作用として「発熱」、「好酸球増多」等を追記した。

#### 3-3 本剤投与によると疑われる感染症の有無

再審査期間中、感染症症例報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

### 4. 相互作用

再審査期間中、相互作用が疑われる症例はなかった。

## 5. 重大な措置、海外からの情報

ジェノトロピンは、1987年3月27日にスウェーデンにおいて承認されて以来、ドイツ、アメリカ、フランス、イギリスをはじめとして世界約90ヵ国で承認されている。

海外での効能・効果別の承認状況は、下垂体性小人症（GHD）が87ヵ国、ターナー症候群における低身長（TS）が74ヵ国、慢性腎不全における低身長（CRI）が65ヵ国、プラダーウィリー症候群による成長障害（PWS）が66ヵ国、成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）が62ヵ国、SGA（small-for-gestational age）性低身長症は58ヵ国で承認されている（2007年7月現在）。

当該再審査期間中に外国における臨床試験が中止された。これは1997年当時、欧州で実施されていた「ICUにおける急性蛋白異化状態の患者」に対する臨床試験において成長ホルモン投与群における死亡率がプラセボ群に比べ有意に高かったためにとられた措置であり、当該臨床試験の結果からは成長ホルモン製剤と死亡率上昇との関連を特定することはできなかったが、この臨床試験中止を受けて、当時国内で実施されていた「多発外傷における高度蛋白異化状態の改善」に対する臨床試験を申請者は中止した。既承認の効能・効果では本剤に関連した死亡率の上昇はなく、申請者は特別な注意喚起の必要性はないと考察した。

また、2003年に本剤企業中核データシート（CCDS）が改訂され、「禁忌」の項に「重度の肥満、呼吸障害を有するプラダーウィリー症候群患者」に対する注意が追記された。これは国内外のPWS若年患者の死亡例において、患者素因に重度の肥満や呼吸器障害が共通して認められたことに基づいており、国内においても申請者は、2003年8月に国内添付文書の「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項に追加記載し注意喚起を行った。なお、当該再審査対象の効能・効果に対して特に問題となる措置がとられた国はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

## 6. 研究報告

本剤に関する19報について研究報告された。1報は成長ホルモン投与を受けている慢性腎不全患者において乳頭浮腫を伴う頭蓋内圧亢進の発現率が成長ホルモン分泌不全患者における発現率より高いという報告内容であったが、これについて申請者は1998年2月に「その他の注意」へ追加記載を行っており、その後当該再審査期間満了までに国内症例の集積はなく特別な注意喚起の必要はないと考察した。その他、当該再審査対象の効能・効果に関する内容ではないもの、腫瘍再発、糖尿病などすでに対応済みの内容、文献・学会情報由来の症例について詳細情報が得られず自社品使用症例であるか不明のため研究報告したものなどであり、特に問題点は抽出されなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

## 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、カテゴリ－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。

別紙 (1)

販売名	効能又は効果	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			成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症*
			ターナー症候群	慢性腎不全	プラダーウィリー症候群		
① ジェノトロピン TC 注用 5.3mg ⑤ ジェノトロピン TC 注用 12mg		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。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。	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。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。	<u>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。</u> なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。	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。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。	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-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。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。	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0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。 なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。
② ジェノトロピン ミニクイック 皮下注用 0.6mg ③ ジェノトロピン ミニクイック 皮下注用 1.0mg ④ ジェノトロピン ミニクイック 皮下注用 1.4mg		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。	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。	<u>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。</u>	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。	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。	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0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。

下線部：今回の再審査対象

\*効能・効果および用法・用量の追加（平成20年10月16日承認）