

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 | ①ジェノトロピン TC 注用 5.3mg* ②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 | 1. 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症** 2. 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 (1) ターナー症候群 (2) 慢性腎不全 (3) プラダーウィリー症候群 3. <u>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</u> 4. 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症 |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 1. 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。 2. (1) 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。 (2) 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 ヶ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。 (3) 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。 3. <u>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。</u> 4. 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。 |
| 承 認 年 月 日 | 1. 昭和 63 年 9 月 20 日骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症） 2. (1) 平成 3 年 1 月 18 日 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、平成 13 年 2 月 27 日 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 (2) 平成 9 年 7 月 2 日 骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長 (3) 平成 14 年 1 月 17 日 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 3. <u>平成 18 年 7 月 26 日 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</u> 4. 平成 20 年 10 月 16 日 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症 |
| 再 審 査 期 間 | <u>平成 22 年 4 月 19 日まで（他社ソマトロピン製剤〔ヒューマトロップ〕の残余期間）</u> |
| 備 考 | * 販売名変更：ジェノトロピン 5.3mg 及び同 12mg は販売名を変更し、各々ジェノトロピン TC 注用 5.3mg 及び同 12mg として平成 21 年 2 月 9 日付で代替新規承認された。 **平成 21 年 9 月 3 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長連名通知（薬食審査発 0903 第 1 号、薬食安発 0903 第 4 号）に基づき、効能又は効果、用法及び用量中の『下垂体性小人症』の記載を『成長ホルモン分泌不全性 |

| | |
|--|--|
| | <p>低身長症』に変更した。</p> <p>平成 25 年 10 月品目整理のため、ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg、同 1.0mg、同 1.4mg の再審査を取下げ。</p> <p>『骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症』（平成 14 年 9 月 25 日）、『骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長』（平成 16 年 3 月 23 日）『骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長』（平成 21 年 12 月 21 日）については再審査結果通知済みである。</p> |
|--|--|

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般

申請者は、『成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）』（以下「AGHD」という。）の症例に対して使用成績調査を実施した。なお、特定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。

使用成績調査は、本剤を AGHD 患者に長期間使用した際の安全性及び有効性に関わる情報を日常診療下で収集し確認することを目的として、平成 18 年 9 月から平成 21 年 8 月までの期間実施され、観察期間終了後も長期フォローアップ（以下「追跡調査」という。）が平成 23 年 12 月まで実施された。調査方式は定点全例調査方式とされ、230 例が収集され、安全性は 226 例、有効性は 200 例について評価が行われた。主な評価項目は、心血管リスクの低減（脂質代謝、体組成の変化量の確認）、重点調査事項として脳腫瘍の発現・再発の有無及び体液貯留による浮腫、関節痛等の有無についての調査が行われた。再審査中に追跡調査成績が追加報告された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

本剤の AGHD に関する承認審査の際に、専門協議において、本剤の長期間投与による安全性及び有効性について、主に脳腫瘍の再発・発現、心血管系疾患の発現リスクの低減、生活の質（以下「QOL」という。）の改善等に主眼を置いた長期間の調査を製造販売後に実施し、その結果が確実に報告されることが求められた。本指摘に基づき、申請者は、観察期間 6 ヶ月の使用成績調査を実施した。

調査票収集症例 230 例中計 4 例（再調査不能 3 例、初回処方日以降来院なし 1 例）を除外し、226 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例の本剤投与開始時の年齢中央値（最小～最大）は 37（11～81）歳であった。

本調査の副作用発現症例率は 12.8%（29/226 例）であった。発現した主な器官別大分類別の副作用（発現症例率）は、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「良性、悪性および詳細不明の新生物」が各 6 例（2.7%）、「神経系障害」が 4 例（1.8%）、「代謝および栄養障害」、「臨床検査」が各 3 例（1.3%）であった。また、副作用の種類別では、関節痛 4 件、頭蓋咽頭腫、下垂体の良性腫瘍、糖尿病、頭痛、注射部位出血、浮腫が各 2 件等であった。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 63.0%（46/73 例）を上回ることはなかった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子としては、性別、年齢、妊娠、入院・外来区分、前治療薬、本剤臨床試験参加経験、発症時期、成因、他の下垂体ホルモン欠損（TSH〔甲状腺刺激ホルモン〕欠損、ACTH〔副腎皮質刺激ホルモン〕欠損、FSH/LH〔卵胞刺激ホルモン/黄体形成ホルモン〕欠損、ADH〔抗利尿ホルモン〕欠損、その他の欠損）、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、併用薬、非薬物療法、開始時体格指数（以下「BMI」）、開始時ウエスト・ヒップ比、開始時投与量、及び平均投与量について解析された。その結果、統計学的に有意差が認められた要因は、「成因」、「TSH 欠損」、「ACTH 欠損」であった。「成因」別の副作用発現症例率は、「脳腫瘍」10.6%（15/141 例）、「その他の成因」20.0%（4/20 例）、「エンブティセラ症候群」20.0%（1/5 例）であり、「特発性」、「シーハン症候群」及び「外傷」においては副作用の発現症例はなかった。副作用発現症例率が高かった「その他の成因」及び「エン

プティセラ症候群」において認められた副作用の重篤度は、「眼圧上昇」の1件を除き4件はいずれも非重篤であり、転帰は消失・回復又は軽快であった。また、発現件数は5件であり発現が特に多い事象はなかった。「TSH 欠損」及び「ACTH 欠損」では、いずれも「無し」症例が「有り」症例より副作用発現症例率が高かった。「TSH 欠損」無しの症例及び「ACTH 欠損」無しの症例に認められた副作用のうち、重篤な副作用は「眼圧上昇」1件のみであり、転帰は未回復であった。「無し」症例に発現した他の副作用は非重篤であり、「関節痛」及び「筋肉痛」の各1件の転帰が不明であることを除きいずれも消失・回復又は軽快した。以上より、安全性上特記すべき事項はないと申請者は考察した。

2-2 重点調査項目

本剤の「使用上の注意」の「慎重投与」の項において「脳腫瘍による成長ホルモン分泌不全性低身長及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者」を記載している。また、「重要な基本的注意の項」において「脳腫瘍の再発」、「浮腫・関節痛等」に関する注意を喚起している。より適切な安全性確保対策を講じる上での確認事項として、申請者は、本調査において「脳腫瘍の発現・再発」及び「浮腫・関節痛等」を重点調査項目として設定した。

- ・ **脳腫瘍の発現・再発**：本調査において、脳腫瘍の発現・再発に関する副作用は6例に6件認められた。この内訳は、「下垂体の良性腫瘍」、「頭蓋咽頭腫」が各2件、「頭蓋内腫瘍出血」、「胚細胞癌」が各1件であった。いずれもAGHDの成因は「脳腫瘍」の患者であった。「頭蓋咽頭腫」の2例は本剤投与開始から306日、392日目に、「頭蓋内腫瘍出血」の1例は本剤投与開始から147日に事象が発現した。本調査における本剤の因果関係を否定できない脳腫瘍の発現及び再発の発現症例率は2.7% (6/226例) であり、承認時までの臨床試験における発現症例率2.7% (2/73例) と同様であった。認められた副作用の転帰は1件が不明、4件は軽快又は回復、1件は未回復であることから、安全性上特記すべき事項はないと申請者は考察した。
- ・ **浮腫・関節痛等**：本調査において、浮腫・関節痛等の有害事象は12例に15件（追跡調査中に「関節痛」1件が追加報告された。）認められた。内訳は、「関節痛」5件、「背部痛」、「浮腫」の各2件、「痛風」、「顎関節症候群」、「関節リウマチ」、「筋肉痛」、「四肢痛」、「末梢性浮腫」の各1件であり、いずれの事象も非重篤であった。このうち、5例5件に認められた「痛風」、「顎関節症候群」、「関節リウマチ」、「関節痛」、「背部痛」については本剤との因果関係は否定された。本剤との因果関係を否定できない「関節痛」4件、「浮腫」2件、「筋肉痛」、「四肢痛」、「背部痛」、「末梢性浮腫」各1件の8例10件の、開始時投与量は0.021mg/kg/W未満5例、0.021mg/kg/W以上0.042mg/kg/W未満2例、不明1例であり、高用量ではなく、副作用発現時期は関節痛の1件を除いて投与開始から6ヵ月未満であった。関節痛及び筋肉痛の各1件の転帰が不明であることを除き、8件はいずれも消失・回復又は軽快した。また、医師からはこれら10件のうち7件は「本剤投与による体液貯留に起因している」、1件は「本剤投与による体液貯留に起因せず」、残り2件は「不明」と報告された。本調査における本剤の因果関係を否定できない浮腫・関節痛等の発現症例率は3.5% (8/226例) であり、承認時までの臨床試験における発現症例率(浮腫16.4% [12/73例]、関節痛9.6% [7/73例]、筋肉痛5.5% [4/73例]、背部痛4.1% [3/73例]) を上回ることはなく、いずれも非重篤な症例であること、認められた副作用の転帰は2件が不明であるが、8件はいずれも消失・回復又は軽快していることから、安全性上特記すべき事項はないと申請者は考察した。

2-3 有効性

安全性解析対象症例から有効性評価『判定不能』26例を除外し、200例が有効性解析対象症例とされた。

本剤の有効性の評価は、本剤投与開始前と比較し、原則として、観察期間終了以降の最初の来院時点において、検査項目の推移から医師により総合的に臨床効果を「有効、無効、判定不能」の2段階3区分にて判定された。本調査における観察期間は、本剤投与開始から6ヵ月までとされた。ただし、投与終了又は中止した症例については、投与終了・中止までを観察期間とした。臨床効果が「有効」であった症例数の比率が有効率とされた。

有効性解析対象症例における有効率は93.0% (186/200例)であった。なお、承認時までの臨床試験における主要評価項目は投与開始から24週後の除脂肪体重の変化率であり、比較は困難である。

- **除脂肪体重**：有効性解析対象症例のうち、除脂肪体重の情報（投与開始前10例の平均 $35.6\pm 12.2\text{kg}$ ）が得られた症例は6ヵ月後において5例（ $38.4\pm 9.2\text{kg}$ ）、1年後で4例（ $39.1\pm 10.4\text{kg}$ ）、2年後で2例、3年後で2例、4年後で1例、5年後で1例であり、本剤投与による変動は特に見られなかった。
- **BMI**：有効性解析対象症例のうち、BMIの情報（投与開始前176例の平均 25.4 ± 5.5 ）が得られた症例は、6ヵ月後において111例（ 25.6 ± 6.1 ）、1年後で102例（ 25.7 ± 6.2 ）、2年後で89例（ 25.6 ± 6.7 ）、3年後で82例（ 25.3 ± 6.2 ）、4年後で67例（ 25.3 ± 5.9 ）、5年後で36例（ 23.2 ± 4.8 ）であり、本剤投与による変動は特に見られなかった。
- **ウエスト・ヒップ比**：有効性解析対象症例のうち、ウエスト・ヒップ比の情報（投与開始前12例の平均 0.9 ± 0.06 ）が得られた症例は、6ヵ月後において10例（ 0.9 ± 0.06 ）、1年後で6例（ 0.9 ± 0.05 ）、2年後で4例（ 0.9 ± 0.05 ）、3年後で2例、4年後で1例と少なく、全体的に殆ど変化は認められなかった。
- **脂質代謝**：有効性解析対象症例のうち、脂質代謝関連として総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリド（以下「TG」という。）の情報が下記のとおり収集された。総コレステロールの情報（投与開始前150例の平均 208.2 ± 41.8 ）が得られた症例は、6ヵ月後において121例（ 199.2 ± 36.4 ）、1年後で98例（ 200.1 ± 31.1 ）、2年後で80例（ 198.8 ± 33.2 ）、3年後で69例（ 193.7 ± 34.8 ）、4年後で63例（ 196.9 ± 29.5 ）、5年後で27例（ 190.8 ± 20.9 ）であった。2年後及び5年後を除き、開始前に対し統計学的に有意な変動は認められなかった。LDLコレステロールの情報（投与開始前82例の平均 123.7 ± 34.4 ）が得られた症例は、6ヵ月後において54例（ 127.5 ± 36.4 ）、1年後で44例（ 125.2 ± 27.8 ）、2年後で41例（ 123.8 ± 31.7 ）、3年後で36例（ 124.8 ± 36.7 ）、4年後で29例（ 113.4 ± 29.7 ）、5年後で14例（ 121.0 ± 45.8 ）であり、本剤投与による変動は特に見られなかった。HDLコレステロールの情報（投与開始前141例の平均 55.4 ± 18.6 ）が得られた症例は6ヵ月後において101例（ 56.8 ± 18.4 ）、1年後で83例（ 57.1 ± 16.0 ）、2年後で75例（ 56.8 ± 15.4 ）、3年後で68例（ 57.3 ± 17.1 ）、4年後で54例（ 60.7 ± 20.6 ）、5年後で31例（ 59.8 ± 19.7 ）であり、本剤投与による変動は特に見られなかった。TGの情報（投与開始前161例の平均 183.6 ± 119.2 ）が得られた症例は6ヵ月後において130例（ 170.0 ± 97.3 ）、1年後で110例（ 178.2 ± 107.0 ）、2年後で100例（ 161.6 ± 93.5 ）、3年後で87例（ 156.6 ± 89.8 ）、4年後で71例（ 160.1 ± 99.5 ）、5年後で39例（ 155.6 ± 94.5 ）であり、本剤投与による変動は特に見られなかった。
- **血圧、脈拍数**：有効性解析対象症例のうち、血圧、脈拍数の情報が得られた症例はそれぞれ6ヵ月後において112例、60例、1年後で90例、47例、2年後で77例、38例、3年後で71例、38例、4年後で57例、34例、5年後で32例、14例であった。いずれも投与開始前の値及び投与後の平均値は、標準値（医薬品等の副作用の重篤度分類基準による）に留まっていた。
- **IGF-I**：有効性解析対象症例のうち、IGF-Iの情報（投与開始前184例の平均 87.5 ± 77.4 ）が得られた症例は、6ヵ月後において162例（ 145.0 ± 86.1 ）、1年後で130例（ 166.6 ± 105.2 ）、2年後で115例（ 151.0 ± 95.5 ）、3年後で100例（ 153.8 ± 87.7 ）、4年後で79例（ 151.3 ± 71.6 ）、5年後で41例（ 162.5 ± 70.8 ）であった。いずれの評価時点においても投与前と比較して統計学的に有意な増加を示した。
- **QOL-AGHDAスコア**：有効性解析対象症例のうち、QOL-AGHDA¹スコアの情報（投与開始前16例の平均 8.3 ± 6.6 ）が得られた症例は、6ヵ月後において11例（ 6.7 ± 6.9 ）、1年後で5例（ 6.8 ± 5.9 ）、2年後で3例（ 7.7 ± 9.3 ）、3年後で2例、4年後で3例（ 2.3 ± 2.5 ）であった。本剤投与開始前と比較して、6ヵ月後において統計学的に有意な差が認められた。
- **患者満足度**：有効性解析対象症例のうち、「満足」²の情報が得られた症例は6ヵ月後において87/136例、1年後で73/123例、2年後で80/120例、3年後で78/105例、4年後で55/82例、5年後で28/42例であった。

¹ 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

² 患者が満足度を「満足」、「不満」、「どちらともいえない」及び「未確認」で評価。

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一の項目について解析された。その結果、統計学的な有意差が認められた要因は、「年齢」及び「ACTH 欠損」であった。「ACTH 欠損」有りの症例の有効率は 90.6% (116/128 例) であり、無しの症例の有効率 98.5% (66/67 例) と比較して統計学的に有意に低かった。「ACTH 欠損」有り症例のうち「無効」と医師から評価された 12 例は、1 例を除き ACTH 欠損に対するホルモンの補充療法が行われており、この 12 例はいずれも TSH 欠損有りのため TSH 欠損に対するホルモン補充療法も行われていた。複数の下垂体ホルモン欠損に対し補充療法が実施されることにより、他のホルモンとの相互作用が生じることも考えられると申請者は考察した。しかしながら、「ACTH 欠損」有りの症例の有効率は高く、本剤の有効性上、特記すべき事項はないと申請者は考察した。なお、「年齢」については次項の「特別な背景を有する患者」の項にて詳述する。

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、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者）については、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された。

- ・ **小児（15 歳未満）**：安全性解析対象症例として 1 例（11 歳）が収集されたが、副作用の発現はなかった。また、有効性解析対象症例 1 例の有効性評価は「有効」であった。
- ・ **高齢者（65 歳以上）**：安全性解析対象症例として 30 例が収集された。高齢者における副作用発現症例率 16.7% (5/30 例) は非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）における発現症例率 12.2% (24/196 例) と統計学的な有意差はなかった。また、有効性について、高齢者における有効率は 80.0% (20/25 例) であり、非高齢者における有効率 94.8% (165/174 例) より統計学的に有意に低かった。一般に、高齢者は生理機能の低下により、成長ホルモン分泌も低下するため、成長ホルモンを補充しても期待した効果が得られなかった可能性があるが、有効率は高く、本剤の有効性上、特記すべき事項はないと申請者は考察した。
- ・ **妊産婦**：安全性解析対象症例として 1 例が収集されたが、副作用の発現はなかった。また、有効性解析対象症例 1 例の有効性評価は「有効」であった。当該症例は、その後、分娩時の異常なく女兒を出産した。新生児にも異常は認められなかった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として 20 例が収集され、3 例（15.0%）に副作用が認められた。「無し」症例（12.7%、26/206 例）と「有り」症例の副作用発現症例率に統計学的な有意差はなかった。また、有効性について、「有り」症例の有効率は 100.0% (20/20 例) であった。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として 6 例が収集され、1 例（16.7%）に副作用が認められた。また、有効性について、「有り」症例 5 例のうち 4 例が「有効」と評価された。

以上より、使用成績調査の結果から、安全性及び有効性に関して特記すべき事項はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、申請者に対して、以下の点の説明を求めた。

- ・ 海外を含めた、AGHD 患者に本剤を投与した症例における脳腫瘍再発・発現リスクの増加の有無、QOL の改善、血中脂質の異常の改善、心血管系疾患発現リスクの低減、死亡率の減少に関する情報。

申請者は、以下のように回答した。自社製品関連情報を収録した社内文献検索ツール及び下記条件にて文献検索を行った。その結果抽出された文献から学会報告等を除いたものを選択し、照会の各項目について以下の通り報告する。

文献検索のデータベース：医中誌、MEDLINE

期間：医中誌 昭和 58 年～平成 23 年、MEDLINE 1948 年～2010 年

- ・ **脳腫瘍再発・発現リスクの増加の有無に関する情報**：文献検索を行ったが、AGHD 患者に対

し、本剤投与による脳腫瘍再発・発現リスクを検討した報告はなかった。

- ・ **本剤投与による生活の質の改善に関する情報**：KIMS（Pfizer International Metabolic Database）に登録された海外症例を対象に実施された研究の総説が2報報告されている（Growth hormone Deficiency in Adults: 10 Year of KIMS: 199-208, 2004, KIMS Pfizer International Metabolic Database: 9: 47-57, 2006）。ジェノトロピン投与前後におけるQOLの状況は、AGHDAスコア等を用いて検討しており、いずれもQOLの改善が認められた。
- ・ **血中脂質異常の改善に関する情報**：KIMSに登録された海外症例を対象とした研究報告において、ジェノトロピン投与により平均TCとLDL-コレステロール、腰周囲と脂肪容積を減少し、この効果は2年間維持されたと報告されている（Eur. J. Endocrinol. 2006; 155: 79-90）。
- ・ **心血管疾患発現リスクの低減に関する情報**：心血管系疾患の発現に関連すると考えられるTC、HDL-C、LDL-C、TG、IMT、脂肪重量、血圧などの推移が検討され、その多くはジェノトロピン投与により改善が認められた（J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1999; 84: 453-7, J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2004; 89: 2192-9）。結果として、本剤投与による心血管系疾患の発現リスク低下が示唆された。また、「血中脂質異常の改善に関する情報」の項で報告している文献も本項に該当する情報である。
- ・ **死亡率の減少に関する情報**：KIMSに登録されたジェノトロピン投与群の死亡率を一般集団の死亡率と比較した結果、死亡率の減少は同程度であった（KIMS Medical Outcomes）。

さらに申請者は、国内の患者に対する本剤の長期投与における有効性及び安全性について、以下のように考察している。

- ・ **長期投与（1.5年以上）**：安全性解析対象症例226例のうち実投与期間が1.5年以上の症例は163例収集された。副作用発現症例率は、実投与期間が1.5年未満かつ発現日までの投与日数が1.5年未満の症例で11.11%（7/63）、実投与期間が1.5年以上かつ発現日までの投与日数が1.5年未満で8.59%（14/163）に対し、実投与期間が1.5年以上かつ発現日までの投与日数が1.5年以上で5.52%（9/163）と低かった。実投与期間が1.5年以上の症例において、1.5年以上に認められた副作用は、9例11件であった。内訳は「下垂体の良性腫瘍」、「糖尿病」及び「頭痛」の各2件、「皮膚真菌感染」、「胚細胞癌」、「2型糖尿病」、「関節痛」及び「注射部位出血」の各1件であった。「下垂体の良性腫瘍」の2件、「胚細胞癌」及び「糖尿病」の各1件は重篤であった。「下垂体の良性腫瘍」の1件は、55歳の男性で、AGHDの成因を脳腫瘍と報告されており、投与開始から993日目に下垂体腫瘍の再発が認められた。発現後、本剤の投与を中断し、他院にて手術が行われ軽快し、本剤との因果関係は有りとして報告されている。他の1件は、62歳の男性で、AGHDの成因を脳腫瘍と報告されており、投与開始から650日目に下垂体腺腫の再発が認められたが、本剤の投与は継続したままで腫瘍の増大が認められないために経過観察とされた。その後、投与開始から1080日目に下垂体腺腫の増大が認められたが、本剤の投与は継続し、経鼻的下垂体腫瘍摘出術にて下垂体腺腫は摘出された。下垂体腺腫の再発と本剤との因果関係の可能性は小さいと報告され、下垂体腺腫の増大と本剤との因果関係については否定されている。「糖尿病」の1件は、66歳の女性で、AGHDの成因をシーハン症候群と報告されており、本剤投与開始から665日目に糖尿病が発現し、本剤の投与を中止し、投与開始から814日目に軽快した。本剤の因果関係は有りとして報告されている。「胚細胞癌」の1件は、28歳の女性で、AGHDの成因を脳腫瘍と報告されており、投与開始から1706日目に胚芽腫の再発を認め、本剤の投与は中止した。全脳全脊髄照射及び化学療法（ICE）により再発病変は消失し、投与開始から1834日目に回復した。本剤との因果関係は不明と報告されている。また、本剤の長期的な投与による心血管系疾患の発現について検討した結果、本調査の期間満了までに器官別大分類別で心臓障害、血管障害などに該当する副作用は認められなかった。さらに、本調査において死亡が認められた症例はなかった。以上の結果から、長期投与における安全性に関して問題とすべき事項は無いと考えられた。

機構は以上の申請者の説明を了承し、本剤の『AGHD（重症に限る）』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、重篤な副作用等については「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

AGHD 再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 10 例 13 件であり、その内訳は「使用上の注意」から予測できない副作用（以下「未知の副作用」という。）9 件、「使用上の注意」から予測できる副作用（以下「既知の副作用」という。）4 件であった。器官別大分類では、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」5 件が最も多く、次いで「臨床検査」2 件であった。なお、AGHD 再審査中に申請者が集積した AGHD 症例、低身長治療症例のいずれとも判明しなかった症例に「子宮癌」（未知の副作用）1 例 1 件が発現した。

自発報告を含めて AGHD 再審査期間中に集積された「脳腫瘍（再発）」関連副作用は AGHD 症例で 5 件、死亡例はなく、脳腫瘍再発のみであり、発現傾向に特別な変化は認められなかった。AGHD 症例 5 件のうち 1 件は、小児期から低身長治療に本剤を投与し、「頭蓋咽頭腫」の再発を繰り返していた症例で報告されている。腫瘍摘出及び放射線療法にて治療を行っており、AGHD に対して再度本剤投与を行ったところ、約 8 ヶ月後に「頭蓋咽頭腫」の微増大を認めた。再発を繰り返していた点から、放射線治療による影響や腫瘍を切除しきれず残存した微小病変が顕在化した可能性が考えられ、本剤との関連性は特定できないと申請者は考察した。この症例以外の AGHD 症例 4 件で小児期から低身長治療に成長ホルモン製剤が使用されたと判明している症例はなかった。なお、成長ホルモンによる細胞増殖作用については、「使用上の注意」の「禁忌」及び「慎重投与」の項において注意を喚起しており、申請者は今後も注意深く情報収集に努め、必要に応じて検討を行うこととした。

AGHD 再審査期間中、転帰死亡の症例はなかった。AGHD 再審査期間中に集積された未知の副作用は 19 例 25 件であった。AGHD 症例に発現した未知の副作用の器官別大分類では、「臨床検査」6 件、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」、「全身障害および投与局所様態」が各 3 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」2 件、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「神経系障害」、「心臓障害」、「肝胆道系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」が各 1 件であった。

本剤発売から AGHD 再審査期間満了日までに 5 件以上集積している未知の重篤な副作用又は 10 件以上集積している未知の副作用は「脳腫瘍の初発（不明含む）」、「白血病」、「血中アルカリホスファターゼ（以下「ALP」という。）増加」、「インフルエンザ」、「思春期早発症」、「嘔吐」、「血中コレステロール増加」であった。

「脳腫瘍の初発（不明含む）」については、AGHD 症例での集積はなかった。「白血病」に関連した事象として 7 件（重篤 7 件）が集積されているが、AGHD 症例での集積はなく、いずれも AGHD 承認以前に低身長治療に使用された症例であった。なお、「白血病」については「使用上の注意」の「その他の注意」の項において情報提供している。「血中 ALP 増加」、「インフルエンザ」、「思春期早発症」、「嘔吐」及び「血中コレステロール増加」についても AGHD 症例での集積はなかった。

以上より、未知の副作用について、本剤との関連性が特定できなかったこと、また既に「使用上の注意」に記載済みの副作用について特筆すべき発現傾向の変化は認められなかったことから、申請者は今後も注意深く情報収集に努め、必要に応じて検討することとした。

再審査期間中、感染症症例報告はなかった。

《機構注：再審査期間終了後、副作用の項の改訂はなかった。》

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、再審査期間終了後に報告された副作用/感染症報告を含めて検討した結果、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

AGHD 再審査期間中に、相互作用が疑われる症例はなかった（機構注：再審査申請後も本剤の薬物相互作用と考えられる副作用の報告はなかった。）。

5. 重大な措置、海外からの情報

ジェノトロピンは、昭和 62 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

アメリカ、フランス、イギリスをはじめとして世界約 90 カ国で承認されている。

海外での効能・効果別の承認状況は、成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）が 65 カ国、下垂体性小人症（GHD）が 89 カ国、ターナー症候群における低身長（TS）が 77 カ国、慢性腎不全における低身長（CRI）が 70 カ国、プラダーウィリー症候群による成長障害（PWS）が 71 カ国、SGA（small-for-gestational age）性低身長症は 65 カ国で承認されている（平成 22 年 6 月現在）。

AGHD 再審査期間中に、申請者が機構へ報告した外国での措置報告は 3 報であった。1 報目は、米国におけるクラスラベリングとして糖尿病性網膜症が禁忌に追記された（平成 18 年）。本邦においては、添付文書の禁忌の項に糖尿病の患者を記載しており、対応済みである。2 報目は、英国において本剤の販売促進用に配布された計算機の欠陥に関する措置であった（平成 19 年）。国内において当該計算機が配布された経緯はなく、国内での影響はないものと申請者は考察した。3 報目は、平成 20 年 4 月 18 日付で企業中核データシート（CCDS）が改訂され、PWS のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸障害のある患者に対する禁忌が削除され、Undesirable effects の項に市販後の経験として、因果関係は明らかではないが、ソマトロピンで治療された PWS の患者において、希に突然死の症例が報告されている旨が追記された。しかしながら、平成 24 年 3 月時点において、米国の添付文書は PWS に関する注意喚起を変更しておらず、申請者は、海外状況を確認しながら対応の検討をすることとした。また、本件措置報告では、過敏症のある患者への禁忌が追記されているが、過敏症の国内集積症例は非重篤のみで本剤との関連性は特定できず、既にその他の副作用の項で注意喚起を行っており、申請者は今後も注意深く情報収集に努め、必要に応じて検討することとした。国内の措置に該当する事項はなかった。

《機構注：再審査申請後に報告された外国における措置調査報告は安全性に関する 11 報であった。》

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、再審査申請後に報告された措置報告を含めて検討した結果、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

AGHD 再審査期間中に、申請者が機構へ報告した研究報告は安全性に関する 2 報であった。1 報目は、CRI に関する報告であり、腎移植前後のソマトロピン投与の有無による移植後リンパ増殖性障害（PTLD）発現リスクの相関の比較により、移植前にソマトロピンを投与した場合の PTLD 発現は非投与群の発現に対して頻度に有意差が認められたという内容であった。移植前にソマトロピン投与を行った場合のみ PTLD 発現リスクが高く、透析中又は移植後にソマトロピン投与開始した場合にそのような傾向が認められなかった理由は解明されておらず、また、PTLD の国内集積はないことから、申請者は今後も注意深く情報収集に努め、必要に応じて検討することとした。2 報目は、小児癌克服者のうち GH 治療患者は GH 非治療患者と比較して二次性新生物の発現リスクの増加を認めている一方、GH によるリスクは観察期間を経るにつれて減少し、全体としてのリスクは小さいという内容であった。GH 癌克服患者における二次性新生物の発現との関連は特定されていない。なお、本剤の添付文書では、新生物の再発について、「禁忌」の項、「重要な基本的注意」の項、「その他の注意」の項に記載し、注意喚起及び情報提供を行っており、申請者は今後も注意深く情報収集に努め、必要に応じて検討することとした。

《機構注：再審査期間終了後に報告された研究報告は安全性に関する 5 報であった。また、2010 年 9 月に添付文書が改訂され、「9.その他の注意」の項に「小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。」と記載された。》

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本剤の再審査期間終了後の研究報告を含む関連文献及び機構に提出された副作用報告も含めて検討した結果、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。

以上