

## 再審査報告書

平成 26 年 11 月 7 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* ③ ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg ④ ジェノトロピンゴークイック注用 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. 成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) 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. 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。 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。  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 (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 のみ)。
承 認 年 月 日	①② : 1.~4. 平成 21 年 2 月 9 日* ③④ : 1.~4. 平成 22 年 6 月 24 日
再 審 査 期 間	① : 2.(3) 10 年間 (平成 24 年 1 月 16 日まで) ** ②**③④ : 2.(3) ①の残余期間
備 考	* 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、それぞれジェノトロピン 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。 ** 「プラダーウィリー症候群」の適応については、当初ファルマシア株式会社が、ジェノトロピン 1.3mg、同 5.3mg、ジェノトロピンカビクイック 0.7mg、同 1.0mg、同 1.3mg につき平成 14 年 1 月 17 日付で承認を取得した (再審査期間: 平成 14 年 1 月 17 日~平成 24 年 1 月 16 日)。また、ジェノトロピン注射用 12mg についても平成 15 年 2 月 24 日付で承認された (再審査期間: 平成 24 年 1 月 16 日まで)。ファルマシア株式会社は、平成 15 年 8 月

	<p>1 日企業合併によりファイザー株式会社に社名を変更した。</p> <p>なお、ジェノトロピン 1.3mg、ジェノトロピンカビクイック 0.7mg、同 1.0mg、同 1.3mg は平成 19 年 6 月 19 日に承認整理された。</p> <p>また、平成 14 年 3 月 4 日に「プラダーウィリー症候群」の承認を取得したジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg 及び同 0.8mg は平成 21 年 2 月 27 日に、ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg、同 1.0mg 及び同 1.4mg は、平成 25 年 10 月 8 日に承認整理された。</p> <p>*** 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低身長症』に変更した。</p>
--	---

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、ジェノトロピン TC 注用 5.3mg、同 12mg、ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg、同 12mg（以下「本剤」という。）について、骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群（以下「PWS」という。）患者における長期使用時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に、平成 14 年 1 月から平成 21 年 3 月までの 7 年間に定点全例調査方式にて実施され、国内 98 施設から 278 例の症例が収集された。なお、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。

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2.1 安全性

安全性については、収集された 278 例から計 39 例（本剤の投与歴有り 32 例、初回処方日以降来院なし 9 例、重複例有り）を除外した 239 例が解析対象症例とされた。

本調査の副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 28.9%（69/239 例）であった。投与期間、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率は、承認時までの海外 2 臨床試験の副作用発現率 22.2%（10/45 例）を大きく上回ることはなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率は、「骨格筋系および結合組織障害」20.9%（50/239 例）、「臨床検査」3.8%（9/239 例）、「内分泌障害」2.5%（6/239 例）、「代謝および栄養障害」2.1%（5 例/239）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1.7%（4/239 例）であった。発現した主な副作用は、側弯症 50 件及び甲状腺機能低下症 5 件であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子<sup>1</sup>について検討されたが、有意差が認められた要因はなかった。

また、休薬期間を除外した投与期間（実投与期間）が 1 年以上の症例は 227 例であり、これらの症例の副作用発現率は 28.6%（65/227 例）であった。実投与期間が 1 年未満の症例の副作用発現率 36.4%（4/227 例）との間に有意差は認められなかった。実投与期間 1 年以上経過後に発現し

<sup>1</sup> 性別、PWS 病因、開始時年齢、開始時骨年齢、入院・外来、開始時合併症、肝機能障害、腎機能障害、耐糖能低下、側弯症、併用薬、既往歴、開始時用量、平均投与量、総投与量、実投与期間、併用療法、開始時肥満度、開始時 BMI、調査期間

た副作用は 50 例に認められ、主な副作用は、側弯症 38 件、甲状腺機能低下症、糖尿病、グリコヘモグロビン増加及び耐糖能低下が各 2 件であった。長期投与により特に多く発現した副作用は認められなかった。なお、安全性解析から除外された症例中、本剤投与歴のある 32 例において副作用が 8 例 11 件認められた。発現した主な副作用は、側弯症 3 件、耐糖能障害及び肥満各 2 件であった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の見解を了承し、本調査における安全性の結果について現時点で新たな対応は不要と判断した。

## 2.2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 239 例から計 34 例（判定不能 32 例、承認の用法・用量外 2 例、有効性評価条件を満たさず 2 例、重複例有り）を除外した 205 例が解析対象症例とされた。

本剤の有効性の評価は、担当医師が身長及び体重の成長記録等を総合的に判断し、調査開始時と比較して「調査終了時における全般改善度」に反映され、「改善、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分にて評価された。判定不能症例を除外して、全般改善度が「改善」であった症例数の比率が有効率とされた。また、成長促進効果として、身長 SDS<sup>2</sup>及び身長 SDS の変化量、成長速度の推移、暦年齢における骨年齢の割合についても評価された。

有効性解析対象症例における有効率は 98.5%（202/205 例）であった。身長 SDS は開始時-2.9 ±1.1 に対して経時的に改善が認められ、身長 SDS の変化量についても開始時に対し各年で有意に改善が認められた（表 1）。身長 SDS の開始時暦年齢ごとの推移は、「1 歳以上 4 歳未満」（75 例）、「4 歳以上 7 歳未満」（57 例）、「7 歳以上 15 歳未満」（55 例）の区分において、身長 SDS の変化量は開始時に対し各年で有意に改善が認められた。表 2 に示すように、成長速度 SDS は標準的な身長の伸びが認められた。成長速度 SDS の開始時年齢ごとの推移は、「1 歳以上 4 歳未満」、「4 歳以上 7 歳未満」、「7 歳以上 15 歳未満」の間で同様であった。また、表 3 に示すように、経過年度を通じ骨年齢が暦年齢に近づいているが、過度な骨成熟は認められなかった。

表 1 身長 SDS 及び開始時身長 SDS との変化量

	症例数	身長 SDS <sup>1)</sup>	症例数	Δ身長 SDS
開始時	196	-2.9±1.1		
1 年後	199	-2.1±1.1	191	0.8*
2 年後	171	-1.8±1.1	163	1.1*
3 年後	136	-1.6±1.1	133	1.4*
4 年後	110	-1.3±1.1	109	1.6*
5 年後	77	-1.3±1.1	76	1.7*
6 年後	60	-1.3±1.2	59	1.6*
7 年後	8	-0.5±1.0	8	2.3**

1) 平均±標準偏差、\*: p<0.001, \*\*: p<0.006（対開始時、対応のある t 検定）

<sup>2</sup> 標準偏差スコア（Standard deviation score : SDS）=（実測値－基準値）/SD

表 2 成長速度の推移

	症例数	成長速度 (cm/年)	成長速度 SDS <sup>1)</sup>	症例数	Δ成長速度 SDS
開始時	91	5.7±2.9	-1.6±2.5		
1年後	191	9.1±2.3	3.3±2.9	72	5.5*
2年後	165	7.0±1.9	1.4±2.4	67	2.9*
3年後	132	6.6±1.9	1.2±2.3	52	2.8*
4年後	105	6.2±1.9	0.8±2.3	40	2.9*
5年後	74	6.1±1.7	0.5±2.5	29	2.0*
6年後	58	5.2±1.9	-0.2±2.4	22	1.2**
7年後	7	5.4±1.4	-0.1±1.9	4	-1.2

1) 平均±標準偏差、\*: p<0.001, \*\*: p<0.004 (対開始時、対応のある t 検定)

表 3 骨年齢の推移

	症例数	骨年齢/暦年齢 (%)
開始時	99	66.8±28.0
1年後	84	71.1±22.0
2年後	62	76.6±26.6
3年後	61	86.3±18.1
4年後	52	91.5±16.7
5年後	30	98.8±10.1
6年後	20	100.7±12.8
7年後	3	110.5±22.3

更に、体組成関連因子についても情報が収集された。体重 SDS は経過年度を通じ、標準的な小児と同等な増加傾向であり、特に急激な体重の増加傾向は認められなかった。一般に PWS 症例は体重増加が顕著であるが、本調査の結果からは経過年度を通じ BMI (Body Mass Index) 及び肥満度に顕著な増加は認められず、維持傾向にあると考えられた。

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景因子について検討された結果、有意差が認められた要因は、「開始時 BMI」及び「開始時の思春期発来の有無」であった。「開始時 BMI」別では、「BMI 25 以上」の層の有効率 (81.82%、9/11 例) が「BMI 25 未満」の層の有効率 (99.46%、184/185 例) より低く、「開始時の思春期発来」別では、「有」の有効率 (84.62%、11/13 例) が「無」の有効率 (99.48%、191/192 例) より低かった。しかしながら、「BMI 25 以上」の症例は 11 例、「開始時の思春期発来」有りの症例は 13 例と少数であること、また、有効率はいずれも 80.0%以上で十分高いことから、特段の対応は不要と申請者は考察した。

機構は、有効性に関する以下の 2 点について、申請者に説明を求めた。

- ① 本調査における成長促進効果として身長 SDS 等が検討されているので、本剤投与開始 1 年後の成長促進効果を承認時までの海外臨床試験成績と比較して、本剤の有効性が国内の使用実態下においても確認できたか説明すること。
- ② 最終身長に関するデータが収集されていれば説明すること。

申請者は以下のように回答した。

- ① 使用実態下における成長促進効果の確認：本調査と承認時の海外臨床試験成績との有効性に関する比較について、それぞれの試験における用量、対象、ベースライン時の身長 SDS 等が異なることから、厳密な比較は困難である。ただし、本調査で認められた、1 年後の身

長 SDS の平均変化量 0.8SD は、海外試験の治療群の結果に比べて若干変化は小さいものの、海外試験のコントロール群の変化に比べて大きな変化を示した（表 4）。したがって、本調査の結果から、本剤の有効性が確認できたと考える。

表 4 成長促進効果の比較

実施国	日本（本調査）		ドイツ				スウェーデン/デンマーク			
対象 （選択基準）	骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長患者。		染色体検査により PWS と診断されていること。 治療開始時に思春期前であること。 暦年齢 3.0 歳以上 12.0 歳未満。 PWS 患者の成長曲線に基づく Projected final height が 169 cm（男性）、156 cm（女性）未満であること。				臨床症状から PWS と診断され、治験調整医師により確認を受けた患者。 治療開始時年齢が 3-12 歳の患者。 PWS 患者の成長曲線から予測した最終身長が男子で 165 cm、女子で 154cm 未満の患者。 治療開始前 1 年以上の栄養士による食事療法指導が行われており、治療開始後も同様の食事療法が維持できる患者。			
群	治療群		コントロール群		治療群		コントロール群 <sup>1)</sup>		治療群 <sup>2)</sup>	
用量 <sup>3)</sup>	0.21±0.05 mg/kg/週		-		0.15 IU/kg/日		-		0.1 IU/kg/日	
開始時年齢 最小～最大	5.7±3.8 歳 0～16 歳		8.1±2.2 歳 5.6～11.9 歳		8.5±2.6 歳 5.2～11.6 歳		6.5±2.4 歳 3.6～11.7 歳		6.9±2.5 歳 3.7～11.9 歳	
身長 SD スコア	症例数	開始時	症例数	開始時	症例数	開始時	症例数	開始時	症例数	開始時
	196	-2.9±1.1	9	-2.1±1.4	7	-2.6±1.7	12	-1.8±1.5	15	-1.6±1.3
	症例数	1 年	症例数	1 年	症例数	1 年	症例数	1 年	症例数	1 年
	199	-2.1±1.1	9	-2.2±1.4	7	-1.4±1.4	12	-1.9±1.4	15	-0.5±1.3
身長 SDS の 変化量	症例数		症例数		症例数		症例数		症例数	
	191	0.8	9	-0.1±0.4	7	1.2±0.5	12	-0.1±0.2	15	1.1±0.5
成長速度	症例数		症例数		症例数		症例数		症例数	
	191	9.1±2.3	9	4.3±1.5	7	10.7±2.3	12	5.0±1.2	15	11.7±2.3
骨年齢/暦年齢 (%)	症例数						症例数		症例数	
	84	71±22					11	80±28	13	94±31

平均±標準偏差、1)食事療法、2)食事療法+薬物投与、3)1IU=0.35 mg

② 最終身長：多くの症例が治療継続の状態では本調査期間を満了しているが、本調査期間中に「治療完了」若しくは「骨年齢（男性 17 歳、女性 15 歳）または標準身長への到達（1 cm 以下/年）」により治療終了となった症例のうち、医師が最終身長に到達したと判断した症例は安全性解析対象症例 239 例のうち 12 例（男性 6 例、女性 6 例）であった。当該症例の平均最終身長（治療終了時身長）は、男性 155.3±5.7 cm、女性 148.4±1.9 cm であった。なお、対象疾患患者へのヒト成長ホルモン療法による平均最終身長は、男性 158.0 cm、女性 147.7 cm であったと報告されている（Prader-Willi 症候群の基礎と臨床、2011）。

機構は、以上の申請者の見解を了承し、本調査における有効性の結果から現時点で新たな対応は不要と判断した。

### 2.3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、本調査に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が行われた。なお、高齢者、妊産婦及び腎機能障害を有する患者に該当する症例は収集されなかった。

- 肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 6 例が収集され、1 例に側弯症が認め

られた。また、有効性について、6例は全て有効症例（全般改善度）であった。

以上より、本調査の結果から、肝機能障害を有する患者の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。

機構は、以上の申請者の見解を了承し、特別な背景を有する患者（肝機能障害を有する患者）において、現時点で新たな対応は不要と判断した。

### 3. 副作用及び感染症

PWSの再審査期間中に申請者が収集した本剤の全効能・効果（使用理由不明を含む）の重篤な副作用は256例296件であった。このうち、PWS症例での発現は94例105件であり、器官別大分類別で発現した主な重篤な副作用は、「筋骨格系および結合組織障害」85件、「胸郭および縦隔障害」6件、及び「代謝および栄養障害」5件であった。主な重篤な副作用は、側弯症84件、糖尿病関連事象（2型糖尿病、耐糖能障害、糖尿病、血中ブドウ糖増加）5件、睡眠時無呼吸症候群3件であった。再審査期間中、PWS症例での転帰死亡の症例及び感染症症例報告はなかった。

特定使用成績調査において重点調査項目として設定されている脊柱変形（側弯症）、糖尿病、白血病は以下のとおりであった。

側弯症は、国内で本剤を発売してからPWS再審査期間終了日までに116例117件収集された。側弯症は「障害（後遺症）」に該当する事象として、一律に企業評価を「重篤」と取り扱われた。重篤な側弯症発現症例の原疾患は、PWS83例、ターナー症候群3例、SGA (small-for-gestational age) 2例、慢性腎不全1例、成長ホルモン分泌不全性低身長（以下「GHD」という。）18例、不明9例であった。原疾患がPWSのうち、報告医により重篤と評価された症例は7例、手術が施行された症例は4例、合計9例であった（重複有り）。これらの重篤と評価された9例について申請者は検討したが、いずれの症例も自然経過による可能性も考えられる症例であった。一般にPWS患者において側弯症は成長ホルモン療法の有無に関わらず高頻度に認められる合併症の一つであり、本剤の骨成長促進の作用が側弯症の発現（増悪）に関与した可能性は否定できないものの、原疾患のPWSによる影響も考えられ、原疾患の経過を考慮すれば予測の範囲内である。一方、原疾患がPWS以外の症例については、発現時期が特発性側弯症の好発年齢であることもあり、本剤以外の要因による発現の可能性も考えられるが、情報が少なく、本剤との関連性は特定出来ない。

非重篤な症例も含めた糖尿病関連事象（糖尿病、2型糖尿病、コントロール不良の糖尿病、血中ブドウ糖増加、高血糖、耐糖能低下、耐糖能障害、グリコヘモグロビン増加、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス）は、国内での本剤の発売からPWS再審査期間終了日までに55例64件収集され、このうち16例19件が重篤症例であった。発現症例の原疾患は、PWS16例、ターナー症候群5例、SGA4例、慢性腎不全3例、GHD5例であった。PWS16例中6例が重篤症例（糖尿病3件、耐糖能障害、2型糖尿病、血中ブドウ糖増加が各1件）であった。PWSは過食、肥満、体組成の異常、活動性の低下等により糖尿病を発症することが多い疾患であることが知られており、本剤以外に原疾患が原因とも考えられた。また、いずれの症例も糖尿病関連事象の発現後に重症度に応じて本剤の減量、中止、治療薬の投与、運動療法、食事療法等を行い症状は改善しており、定期的なモニタリングによる監視で十分管理されていた。

白血病関連事象（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、白血病）は国内での本剤の発売から PWS 再審査期間終了日までに 7 例 7 件収集されたが、PWS 症例での報告はなく、いずれも GHD 症例であった。白血病についてはいずれも診断は確定的と考えられたが、白血病発現時期が一定ではなく、投与期間についても特別な傾向が認められておらず、薬剤との関連を示唆するような情報の収集もないため本剤との因果関係は特定できなかった。

以上より、側弯症、糖尿病関連事象及び白血病に関して PWS 並びにそれ以外の効能・効果についても現時点では更なる注意喚起は不要と考えられたが、申請者は今後も注意深く情報収集を行い、必要に応じて検討を行うとしている。

PWS 再審査期間中に集積された「使用上の注意」から予測できない副作用は 375 例 439 件であった。このうち、PWS 症例の発現は 22 例 26 件であった。PWS 症例に発現した「使用上の注意」から予測できない複数件発現した副作用は、肥満 3 件、思春期早発症及び血中アルカリホスファターゼ（以下「ALP」という。）増加各 2 件であった。肥満を発現した症例のうち 1 例は重篤であったが、集積数が少なく、原疾患による影響も考えられた。思春期早発症を発現した症例はいずれも非重篤であり、本剤は事象発現後も継続投与されており、本剤との因果関係を時間経過的に評価できる症例はなかった。血中 ALP 増加 を発現した症例における ALP 値の変動は概ね可逆的であり、かつ ALP の上昇に伴う臨床症状も認められなかった。

以上より、申請者は、現時点では新たな注意喚起は不要と考えるが、今後も注意深く情報収集を行い、必要に応じて検討を行うとしている。

PWS 性低身長症に対する再審査期間終了以降、平成 26 年 3 月 31 日までの間に、PWS 症例における重篤な副作用は 4 例 5 件収集され、使用上の注意から予測できない重篤な副作用が 2 件、使用上の注意から予測できる重篤な副作用が 3 件であった。申請者は以下のように説明した。

本剤投与後に不正咬合が 1 例で認められ、矯正装置による不正咬合の改善が行われたが、術後の経過からも成長ホルモン投与により下顎骨の過成長を生じた可能性が指摘されている。しかし、本剤発売から平成 26 年 3 月 31 日までの間に重篤な不正咬合の集積は本件のみであることから、現時点で特別な対応は不要と判断した。また、本剤投与後に肥満及びその状態悪化が 1 例、側弯症が 1 例認められたが、PWS 症例では本剤投与の有無にかかわらず肥満、側弯症が多くみられることから、本剤との関連性は特定されなかった。

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。

#### 4. 相互作用

PWS 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：再審査期間終了以降平成 26 年 3 月 31 日までの間に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、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 ヶ国で承認されている。

海外での効能・効果別の承認状況は、PWS による低身長が 72 ヶ国、成人成長ホルモン分泌不全症が 64 ヶ国、成長ホルモン分泌不全性低身長が 82 ヶ国、ターナー症候群が 67 ヶ国、慢性腎不全における低身長が 66 ヶ国、SGA（small-for-gestational age）性低身長症が 68 ヶ国で承認されて

いる（平成 24 年 1 月現在）。

PWS の再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。なお、PWS の再審査期間中に機構に報告された外国での措置報告は 24 報であり、内訳は、本剤に関する報告 7 報、SAGHE に関する 4 報、他剤に関する報告 13 報であった。この内、本剤に関する 7 報について申請者は次のように説明した。なお、SAGHE に関する 4 報については、6.研究報告の項で後述する。

- ① 平成 14 年に本剤の企業中核安全性情報（以下「CCDS」という。）が改訂され、「禁忌」の項に記載されていた「腫瘍活動性が明白な患者」という記載が「新生物の活動性が明白である患者及び良性頭蓋内腫瘍の生育コントロールが不能な患者」に変更された。これは外国において承認されている効能・効果と禁忌の対象となる疾患との区別を明確にするために記載されたものであり、安全性の問題を理由とした措置には該当しないものと考えられた。なお、国内の添付文書において、「禁忌」の項に「悪性腫瘍のある患者」の記載があり、特別な注意喚起の必要はないと判断した。
- ② 平成 15 年に本剤の CCDS が改訂され、「禁忌」の項に重度の肥満、呼吸障害を有する PWS 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いる。これについては、平成 15 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。
- ③ 平成 15 年に EMEA<sup>3</sup>において、子宮内発育遅延性低身長児に対する高用量成長ホルモン投与による糖尿病発現リスクについて安全性確保への勧告がホームページ上で公表された。本件ではリスクベネフィットを考慮しベネフィット優位との結論に至っているが治療開始投与量を低量にすることを勧告しており、安全性の問題を理由として用法・用量に制限が行われるものに該当するおそれがあるとの見解から措置報告を行ったものである。
- ④ 平成 18 年に FDA<sup>4</sup>の指示によるクラスラベリングを受けて本剤の USPI<sup>5</sup>の記載内容が整備されたことについて措置報告を行った。その後、平成 19 年に他社ソマトロピン製剤においても同様の改訂が行われたため、追加報告を行った。「禁忌」に「糖尿病性網膜症患者」が追加記載されている内容であったが、本剤の国内添付文書においては糖尿病の患者が禁忌として注意喚起が行われており、更なる対応は不要と判断した。
- ⑤平成 8 年から 9 年にかけて英国において本剤販売促進用に配布された計算機の欠陥が平成 19 年に判明したことに対して行われた措置の内容であった。本剤そのものの欠陥ではないが、当該計算機は体表面積から本剤投与量を算出する際に利用されるもので投与量設定に影響を及ぼすため、安全確保措置の観点から措置報告を行ったものである。国内においては当該計算機が配布された経緯はなく、本剤の用法・用量は体重あたりの設定となっていることから国内での影響はないものと判断した。
- ⑥ 平成 20 年 4 月 18 日付で欧州における添付文書との整合に基づいて本剤の CCDS が改訂され、PWS の患者のうち、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、

<sup>3</sup> European Medicines Evaluation Agency（現 European Medicines Agency）

<sup>4</sup> U.S. Food and Drug Administration

<sup>5</sup> United States product insert

Undesirable effects の項に市販後の経験として、「因果関係は明らかでないが、ソマトロピンで治療された PWS の患者において、まれに突然死の症例が報告されている」旨が追記された。リスクベネフィットを再評価した結果、本剤と死亡に関連なしとの結論に至ったための措置であった。国内添付文書においては、「禁忌」及び「重要な基本的注意」に「プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸障害のある患者」に関する記載があるが、改訂の可否について機構に相談した結果、現時点での対応は不要となった。本件措置報告では同時に、過敏症のある患者への禁忌が CCDS に追記されているが、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いることから、更なる注意喚起は不要と判断した。

- ⑦ 平成 23 年 3 月に本剤の USPI が改訂された。「警告及び注意」の耐糖能障害及び糖尿病の項に初発の 2 型糖尿病について記載され、膵炎の項が追記された。また、「副作用」の項においては「重篤及び発現頻度の高い有害事象」の項への膵炎の追記、「臨床試験経験」の項の抗ヒト成長ホルモン抗体に関する記載、「市販後経験」の項に初発の 2 型糖尿病が報告されている旨を追記した。膵炎は現行の国内添付文書に記載されていないが、国内集積例において因果関係が特定できる症例はなく、添付文書の改訂は不要と判断した。また、糖尿病関連、抗ヒト成長ホルモン抗体については既に添付文書に記載されており、特別な対応は不要と判断した。

《機構注：再審査期間終了以降平成 26 年 3 月 31 日までの間に報告された外国における措置調査報告は本剤の USPI 改訂情報と同内容の他社ソマトロピン製剤の欧州製品概要改訂情報で 1 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

PWS 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 11 報であった。これらについて申請者は次のように説明した。

- ①英国で下垂体精製ヒト成長ホルモン製剤の調査において結腸・直腸癌の罹患及び死亡リスク並びにホジキン病の死亡リスクが有意に高かったという報告であった。本剤と腫瘍再発、発癌についての関連は特定されていないが、成長ホルモンの細胞増殖作用に関しては「禁忌」及び「慎重投与」の各項目で注意喚起を行っており、更なる注意喚起の必要はないと判断した。
- ②心筋症ハムスターに対しウシ成長ホルモンの長期投与を行うと疾患末期段階での心機能を抑制するという内容であった。本報告は非臨床試験であり、安全性及び有効性についての新たな知見も認められないことから、特別な注意喚起の必要はないと判断した。
- ③若年性肝細胞癌の 1 例報告であるが詳細情報が得られず詳細な検討ができないことから、特別な注意喚起の必要はないと判断したが、今後とも発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。
- ④ヒドロコルチゾン投与を受けている成人下垂体機能低下症患者に成長ホルモン療法を実施すると、投与されたヒドロコルチゾンのアベイラビリティが低下することが示唆されたという内容

であった。平成 15 年の報告当時にも国内症例の集積はなく、今後、発現状況等に十分留意し必要に応じて対応の検討を行う。

- ⑤成人下垂体機能低下性成長ホルモン欠損症における成長ホルモン投与はヒドロコルチゾン補充療法中の循環血中コルチゾール濃度を低下させたという内容であった。平成 15 年の報告当時にも国内症例の集積はなく、今後、発現状況等に十分留意して必要に応じて対応の検討を行う。
- ⑥ヒドロコルチゾンよりも酢酸コルチゾンを投与されている成人下垂体機能低下症患者で、局所及び循環血中のコルチゾール濃度が GH 投与の影響を受けやすいことが示唆された。平成 15 年の報告当時にも国内症例の集積はなく、今後、発現状況等に十分留意して必要に応じて対応の検討を行う。
- ⑦側弯症手術を行ったヌーナン症候群の 1 例報告であった。患者情報の特定ができないため研究報告として報告を行ったものであった。
- ⑧下垂体精製成長ホルモン製剤投与を受けていた患者でクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 発症が疑われた 1 例報告であった。問題となった製剤は遺伝子組換え製剤である本剤とは製法の全く異なる製剤であり、CJD 発症に関しても遺伝子組換え GH 製剤との関連性は考えられなかった。
- ⑨腎移植を受けた 1647 例の慢性腎不全患者において、移植前にソマトロピン投与を受けた 407 例のうち 18 例が、移植後リンパ増殖性障害 (PTLD) を発現し、非投与の 1,240 例では 23 例 (1.9%) と発現頻度に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を投与した場合のみ 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を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いない。また、国内で PTLD 発現した症例も報告されていないことから新たな対応は不要と判断したが、今後も同様の報告に留意し情報収集に努めることとした。
- ⑩小児癌克服者で非治療群と比較して成長ホルモン治療群の二次性新生物発現リスクが増大したという内容であった。小児癌克服者のうち成長ホルモン治療患者は二次性新生物の発生リスクの増加を認めている一方、全体としてのリスクは小さいと考えられた。成長ホルモンと二次性新生物の発生との関連は特定できていない。なお、本剤の添付文書では新生物の再発について、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「その他の注意」に記載し、注意喚起及び情報提供を行っているため、新たな対応は行わないが、今後も同様の報告に留意し情報収集に努めることとした。
- ⑪過去に放射線治療を行った患者において二次性悪性腫瘍の発現リスクが指摘されたという内容であった。国内症例では二次性悪性腫瘍に該当する症例の集積はあるが、いずれも因果関係は特定できなかった。なお、添付文書では新生物の再発について、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「その他の注意」に記載し、注意喚起及び情報提供を行っており、更なる対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努めることとした。

なお、有効性に関する研究報告はなかった。PWS 再審査期間終了直後に、SAGHE Study<sup>6</sup>に関連した文献を 4 報入手したが、本報告に関連する注意喚起はすでに本剤の添付文書で行われていることから、現時点で特別な対応は不要であると判断された。

---

<sup>6</sup> Safety and Appropriateness of Growth Hormone treatments in Europe

上記 4 報以外で、再審査期間終了以降、平成 26 年 3 月 31 日までの間に報告された研究報告は 1 報であり、申請者は次のように説明した。オランダにおいて GHD 患者に長期療法の効果を検討した結果、メタボリックシンドロームの有病率が高かったとの報告であったが、対照群で定期的な追跡調査が行われておらず、GHD 患者の代謝に悪影響を及ぼしていると結論づけるには更なる検討が必要と考えられた。また、既に本剤では「使用上の注意」においてメタボリックシンドロームに関連する事象（耐糖能低下、血圧上昇等）の発現や、本剤投与によって症状の改善が認められない場合に投与中止を考慮する旨を記載していることから、更なる注意喚起は不要と考えた。

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、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号のイからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上