

エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン  
エヌジェンラ皮下注 60 mg ペン  
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン  
エヌジェンラ皮下注 60 mg ペン  
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン エヌジェンラ皮下注 60 mg ペン	有効成分	ソムアトロゴン (遺伝子組み換え)
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	872412
提出年月日	令和5年7月31日		

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">糖代謝障害</a>	<a href="#">新生物</a>	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">長期使用に関する特定使用成績調査</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年1月20日	薬効分類	872412
再審査期間	8年	承認番号	①30400AMX00006000 ②30400AMX00007000
国際誕生日	2021年10月26日		
販売名	①エヌジェンラ皮下注24 mgペン ②エヌジェンラ皮下注60 mgペン		
有効成分	ソムアトロゴン（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	①1筒（1.2mL）中ソムアトロゴン（遺伝子組換え）24mgを含有する注射剤 ②1筒（1.2mL）中ソムアトロゴン（遺伝子組換え）60mgを含有する注射剤		
用法及び用量	通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として0.66 mg/kgを1週間に1回皮下投与する。		
効能又は効果	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		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	2022年1月20日に、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の効能・効果で製造販売承認を取得		

変更の履歴

前回提出日：

2023年4月12日

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査 実施計画書，実施要綱および調査票の改訂（医療機器に関連する記載の追加，委託した業務範囲の変更）（添付資料）
2. 「添付文書」の記載を「電子添文」に変更（軽微な変更）
3. 「5.1.医薬品安全性監視計画の一覧」の市販直後調査の報告書の作成予定日の記載変更（軽微な変更）

変更理由：

1. 医療機器を含む製品を対象とする調査に必要な記載の追加，委託した業務範囲の変更
2. 記載整備に伴う変更
3. 誤記の修正

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
糖代謝障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>糖代謝障害について、これまでに得られている本剤の臨床試験成績からは本剤の治療による血清GHおよびIGF-Iプロファイルが長期的な安全性に与える影響に関して十分に評価できていない。一方、成長ホルモンが抗インスリン様作用を有することは一般的に知られており、類薬であるソマトロピン製剤による治療が糖尿病の発現を促進する可能性について、現在、ソマトロピン含有医薬品の製品情報に記載されている。以下に記載したとおり、本剤の非臨床試験および臨床試験からは、本剤と糖代謝障害との関連性を示す結果が得られていないものの、これまでに得られている本剤の情報は限られていることから、類薬の状況を踏まえ、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>ラットおよびサルを用いた本剤の非臨床試験ではいずれの試験においても、血糖値に影響は認められなかった。</p> <p>成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）を対象とした本剤の臨床試験において、糖代謝障害に関する有害事象の発現は、本剤投与群ではCP-4-004試験（海外第2相試験）の主要評価期間（0.25 mg/kg/週群）で1例（7.7%）、非盲検継続投与（OLE）期間の第IV期および第V期でそれぞれ1例（2.3%、2.5%）報告されたが、CP-4-006試験（海外第3相試験）の主要評価期間、OLE期間およびCP-4-009試験（国内第3相試験）では認められなかった。また、本剤の投与によりソマトロピン製剤（ジェノトロピン）群と比較して糖代謝障害に関する有害事象の発現が増加する傾向は認められず、また長期間にわたって投与を継続した場合にもその傾向は認められなかった。</p> <p>なお、CP-4-006試験（海外第3相試験）では投与開始前の血糖コントロールが良好である糖尿病合併例の組み入れが許容されていたが、実際には組み入れられなかった。また、CP-4-004試験（海外第2相試験）およびCP-4-009試験（国内第3相試験）では、糖尿病合併例は適格性基準で除外されたため組み入れられず、糖尿病を合併するGHD患者での本剤投与時の安全性に関する情報は限られている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 長期使用に関する特定使用成績調査</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>長期使用に関する特定使用成績調査：本剤の使用実態下における本剤長期投与時の副作用等の発現状況を把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「8. 重要な基本的注意」、 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、 「10. 相互作用（10.2 併用注意）」、 「11. 副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重要な潜在的リスク

新生物

重要な潜在的リスクとした理由：

新生物について、これまでに得られている本剤の臨床試験成績からは本剤の治療による血清GHおよびIGF-Iプロファイルが長期的な安全性に与える影響に関して十分に評価できていない。成長ホルモンが細胞増殖作用を有することは一般的に知られており、類薬であるソマトロピン製剤による治療が腫瘍の発現や増殖を促進する可能性について、現在、ソマトロピン含有医薬品の製品情報に記載されている。一方、以下に記載したとおり、本剤の臨床試験からは、本剤との関連性を示す結果が得られていないことを踏まえ、重要な潜在的リスクに設定した。

成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）を対象とした本剤の臨床試験において、新生物に関する有害事象は、CP-4-006試験（海外第3相試験）の主要評価期間で、本剤群2例（1.8%）に認められた。このうち1例は軽度な皮膚乳頭腫（良性）で、試験中止には至らず、治験薬との関連は否定された。もう1例は軽度のメラノサイト性母斑であり、治験薬との因果関係ありと判断された。CP-4-009試験（国内第3相試験）の主要評価期間では、新生物に関する有害事象は、本剤群1例（4.5%）に認められた。この1例は軽度のメラノサイト性母斑で、治験薬との関連なしと判断された。また、本剤の投与によりソマトロピン製剤（ジェノトロピン）の投与時と比較して新生物に関する有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 長期使用に関する特定使用成績調査

【選択理由】

長期使用に関する特定使用成績調査：本剤の使用実態下における本剤長期投与時の副作用等の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、 「15. その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者および患者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
---------

該当なし
------

**1.2. 有効性に関する検討事項**

該当なし
------



## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
長期使用に関する特定使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 重要な特定されたリスク：糖代謝障害 重要な潜在的リスク：新生物</p> <p><b>【目的】</b> 日常診療下で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（GHD）患者に本剤を長期間投与した際の安全性および有効性を把握する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査期間：5 年間 登録期間：3 年間 観察期間：2～5 年 目標症例数：安全性解析対象例として 229 例（内、過去の GH 補充療法歴のない患者 130 例） 実施方法：中央登録方式</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 承認時までには得られる本剤の国内臨床データは限られているため、本剤が日常診療下で長期間投与された際の安全性および有効性を継続的に監視することを目的に、本調査を実施する。 観察期間は、承認時までには 2 年を超える使用経験による安全性および有効性の情報が得られていないことから最短 2 年間とし、「新生物」の発現状況も収集可能なようにすることを踏まえて最長 5 年間とした。 重要な特定されたリスクに設定している「糖代謝障害」に関連する有害事象は、CP-4-009 試験（国内第 3 相試験）の主要評価期間では、本剤群およびジェノトロピン群いずれにおいても認められておらず、非盲検延長期間でも認められなかった。CP-4-006 試験（海外第 3 相試験）の主要評価期間では、本剤群 109 例中では認められなかったが、ジェノトロピン群では 2.6%（3 例/115 例）に認められ、両群合わせた発現割合は、1.3%（3 例/224 例）であった。また、CP-4-006 試験の非盲検延長期間では、発現は認められなかった。本剤の臨床試験の結果から本剤とジェノトロピンの安全性プロファイルが大きく異なることを踏ま</p>

え、本剤の治療期間中の「糖代謝障害」の発現割合は 1.3%程度と仮定した。229 例収集した場合、真の発現割合が 1.3%である事象を 95%の確率で 1 例以上観察可能となるため、目標症例数を 229 例と設定した。

また、重要な潜在的リスクとして設定している「新生物」の発現状況の評価を行うには、既存の GH 補充療法の影響を除外できる過去の GH 補充療法歴のない患者での評価が適切であると考え、本剤の推定処方患者数と本調査に協力を得られる推定医療機関数を考慮し、登録期間（3 年間）に登録可能な患者数から、目標症例数 229 例のうち、過去の GH 補充療法歴のない患者の目標症例数を 130 例と設定した。なお、CP-4-009 試験（国内第 3 相試験）での本剤投与群において MedDRA 器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される有害事象を発現した被験者の割合は 4.5%（1 例/22 例）であり、CP-4-006 試験（海外第 3 相試験）の 1.8%（2 例/109 例）と併合した結果は 2.3%（3 例/131 例）であった。130 例収集した場合、本剤の治療期間中に「新生物」が発現する真の発現割合を 4.5%と想定した場合は、95%の確率で 2 例以上、80%の確率で 4 例以上を、真の発現割合を 2.3%と想定した場合は、95%の確率で 1 例以上、80%の確率で 2 例以上を本調査で観察することが可能となる。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告作成時、調査終了時に安全性の検討および報告を行う。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含め、本調査の計画内容の変更要否および追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文，患者向医薬品ガイドおよび取扱説明書による情報提供

## 5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2022年12 月提出)
長期使用に関する特定 使用成績調査	229例	・安全性定期報 告時 ・最終報告書作 成時	実施中	安全性定期報 告時および調 査終了時

### 5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調 査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文，患者向医薬品ガイドおよび取扱説明書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了