

審議結果報告書

平成 29 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ノルディトロピン フレックスプロ注 5 mg、同フレックス
プロ注 10 mg、同フレックスプロ注 15 mg、同 S 注 10 mg

[一 般 名] ソマトロピン（遺伝子組換え）

[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 12 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[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。

審査報告書

平成 29 年 10 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg、②同フレックスプロ注 10mg、③同フレックスプロ注 15mg、④同 S 注 10mg
- [一 般 名] ソマトロピン（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 12 月 27 日
- [剤形・含量] ①～③
1 筒（1.5 mL）中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 5 mg、10 mg 又は 15 mg 含有する注射剤
- ④
1 カートリッジ（1.5 mL）中にソマトロピン（遺伝子組換え）を 10 mg 含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

①～③

- ・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
- ・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
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

④

- ・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
- ・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
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

（二重線部変更、下線部追加）

[用法及び用量]

①～③

- ・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
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。
- ・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 0.35 mg を 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 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。
- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
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 0.021 mg 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 0.084 mg 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 1 mg を超えないこと。
- ・骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症
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 0.23 mg 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 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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 0.23 mg 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 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

④

- ・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
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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

- 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長
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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
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 0.021 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1週間に 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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 1 mg を超えないこと。
- 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
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 0.23 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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 0.23 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

（二重線部変更、下線部追加）

[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。

審査報告(1)

平成29年9月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ①ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg、②同 フレックスプロ注 10mg、③同 フレックスプロ注 15mg、④同S注 10mg

[一般名] ソマトロピン(遺伝子組換え)

[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成28年12月27日

[剤形・含量] ①～③

1筒(1.5mL)中にソマトロピン(遺伝子組換え)を5mg、10mg又は15mg含有する注射剤

④

1カートリッジ(1.5mL)中にソマトロピン(遺伝子組換え)を10mg含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ①～③

- ・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
- ・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
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

④

- ・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
- ・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
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

(二重線部変更、下線部追加)

[申請時の用法・用量] ①～③

- ・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

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。

- ・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 0.35 mg を 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 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。
- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
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 0.021 mg 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 0.084 mg 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 1 mg を超えないこと。
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
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 0.23 mg 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 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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 0.23 mg 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 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

④

- ・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
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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長
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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

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 0.021 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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 1 mg を超えないこと。

・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

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 0.23 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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 0.23 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

（二重線部変更、下線部追加）

[目 次]

1. 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等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	17
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 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等

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg 他本申請に係る4品目(本剤)は、ソマトロピン(遺伝子組換え)を有効成分として含有するヒト成長ホルモン製剤(hGH製剤)である。本邦においては、山之内製薬株式会社(現アステラス製薬株式会社)が1988年11月に「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¹⁾」を効能・効果としてノルディトロピン製剤の一部の輸入承認を取得し、その後「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示すターナー症候群における低身長」の承認も取得した。1992～1993年にかけて、ノルディトロピン製剤の輸入承認は山之内製薬株式会社から申請者が承継し、その後「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長」、成長ホルモン分泌不全という制限をなくした「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」、「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」及び「骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症」の承認も取得した。

ヌーナン症候群は、常染色体異常により、典型的な顔貌、先天性心疾患、低身長、胸部奇形、発達遅滞等を伴う疾患である。発生頻度は海外で1,000～2,500人に1人、国内では10,000人に1人程度と推定されている(Pediatrics 2010; 126: 746-59、日本臨床 2014; 72: 621-3)。ヌーナン症候群の診断は、患者の身体的特徴に基づき行われてきたが、2013年に厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究班により「ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」(国内ガイドライン)が策定され、その後は国内ガイドラインに準じて、主に van der Burgt のスコア表 (Am J Med Genet 1994; 53: 187-91) を用いた臨床診断が行われている。

ヌーナン症候群では、患者の50～80%が低身長を呈する (Am J Dis Child 1974; 127: 48-55、Am J Med Genet 1985; 21: 493-506)。2016年に報告された日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線 (Pediatr Res 2016; 79: 543-8) によると、日本人ヌーナン症候群患者の小児期及び成人身長到達時における身長の平均は、男女ともに日本人の標準身長曲線 (J Jpn Ass Hum Auxo 2011; 17: 84-99) の-2標準偏差スコア (SDS) を下回る。国内外の複数の臨床研究において、ヌーナン症候群低身長患者に対する成長ホルモン (GH) 治療により、成長速度及び成人身長が改善することが報告されている (Acta Paediatrica 2005; 94: 1232-7、Endocr J 2004; 51: 61-8 等)。国内ガイドラインでは、ヌーナン症候群における低身長の診療指針として、必要に応じ GH 治療を検討することが記載されているが、本邦において、現時点でヌーナン症候群における低身長の適応を取得している hGH 製剤はない。

今般、申請者は、国内第III相試験等により本剤のヌーナン症候群における低身長に対する有効性及び安全性が確認できたとして、2016年12月に承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において、本剤は、ヌーナン症候群における低身長に対し、2017年7月末日現在、5カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg、同 フレックスプロ注 10mg 及び同 フレックスプロ注 15mg では、剤形追加に係る承認時(平成22年6月24日)に、平成21年9月3日付け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・効果及び用法・用量中の「下垂体性小人症」の記載が「成長ホルモン分泌不全性低身長症」に変更された。ノルディトロピン S 注 10mg については、本申請において、効能・効果及び用法・用量中の記載が同様に変更される。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表1に示す国内第III相試験1試験が提出された。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	GHLIQUID-4020	III	骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群低身長患者	51 ^{a)} ①25 ②26	①本剤 0.033 mg/kg 又は②本剤 0.066 mg/kg を1日1回皮下投与	有効性 安全性

a) 無作為化された例数

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

7.1 国内第III相試験 (CTD5.3.5.1-1:GHLIQUID-4020 試験<2013年8月～継続中(2016年7月データカットオフ)>)

骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群低身長患者(目標被験者数48例、各群24例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、van der Burgtのスコア表に基づきヌーナン症候群と臨床診断され²⁾、日本人の標準身長曲線(J Jpn Ass Hum Auxo 2011; 17: 84-99)から算出した身長SDS(身長SDS(日本人標準))が-2以下、年齢は3歳以上11歳未満(男児)又は3歳以上10歳未満(女児)で、hGH製剤による治療歴のない二次性徴前の患者とされた。

本試験は、主要期間(104週間)及び延長期間(104週間)から構成された。

用法・用量は、本剤0.033 mg/kg又は0.066 mg/kgを1日1回皮下投与とされた。

2) ヌーナン症候群類縁疾患の患者が組み入れられるリスクを回避するため、以下の①～③のうち、いずれか1つの方法により臨床診断された。①van der Burgtのスコア表を用いた医師2名以上による臨床診断。②van der Burgtのスコア表を用いた医師1名による臨床診断、かつ遺伝子検査の結果に基づく診断。③van der Burgtのスコア表を用いた医師1名による臨床診断、かつvan der Burgtのスコア表を用いた顔貌変化の中央評価結果に基づく同じ医師による診断。

無作為割付けされ本剤が投与された 51 例（0.033 mg/kg/日群 25 例、0.066 mg/kg/日群 26 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（Full Analysis Set、FAS）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。全例が主要期間を完了し、延長期間に移行した。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与後 104 週までの身長 SDS（日本人標準）の変化量は表 2 のとおりであり、身長 SDS（日本人標準）の経時推移は図 1 のとおりであった。

表 2 ベースラインから投与後 104 週までの身長 SDS（日本人標準）の変化量（FAS）

投与群	身長 SDS（日本人標準）		ベースラインから の変化量 ^{a) b)}	群間差 ^{a) b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
	ベースライン	投与後 104 週			
0.033 mg/kg/日群 (25 例)	-3.24±0.76	-2.40±0.72	0.84±0.09	0.63 [0.38, 0.88]	<0.0001
0.066 mg/kg/日群 (26 例)	-3.25±0.71	-1.78±0.94	1.47±0.09		

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差又は最小二乗平均値

b) 投与群を固定効果、ベースラインの身長 SDS（日本人標準）を共変量とした共分散分析（ANCOVA）、有意水準両側 5%

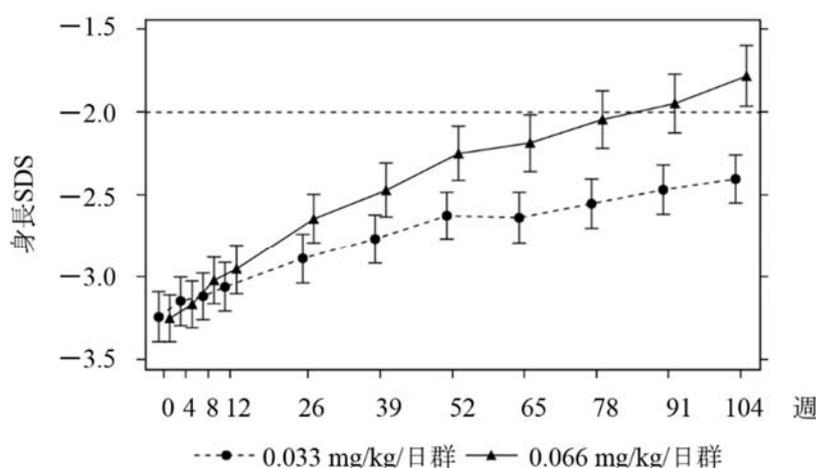


図 1 身長 SDS（日本人標準）の経時推移（FAS、平均値±標準誤差）

また、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線（Pediatr Res 2016; 79: 543-8）から算出した身長 SDS（身長 SDS（日本人ヌーナン標準））のベースラインから投与後 104 週までの変化量は、表 3 のとおりであった。

表 3 ベースラインから投与後 104 週までの身長 SDS（日本人ヌーナン標準）の変化量（FAS）

投与群	身長 SDS（日本人ヌーナン標準）		ベースラインか らの変化量 ^{a) b)}	群間差 ^{a) b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
	ベースライン	投与後 104 週			
0.033 mg/kg/日群 (25 例)	-0.73±0.74	0.02±0.72	0.75±0.08	0.73 [0.49, 0.96]	<0.0001
0.066 mg/kg/日群 (26 例)	-0.80±0.72	0.68±0.92	1.48±0.08		

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差又は最小二乗平均値

b) 投与群を固定効果、ベースラインの身長 SDS（日本人ヌーナン標準）を共変量とした ANCOVA、有意水準両側 5%

副次評価項目であるベースラインから投与後 52 週まで（投与 1 年目）の成長速度（cm/年）及び成長速度 SDS 並びに投与後 52 週から投与後 104 週まで（投与 2 年目）の成長速度及び成長速度 SDS の推移は、表 4 のとおりであった。

表 4 成長速度及び成長速度 SDS の推移（FAS）

	投与群	投与前 1 年間 ^{a)}	投与 1 年目	投与 2 年目
成長速度 (cm/年)	0.033 mg/kg/日群 (25 例)	4.74±0.81	7.88±0.87	6.20±0.95
	0.066 mg/kg/日群 (26 例)	5.08±1.13	9.90±1.49	7.99±1.20
成長速度 SDS	0.033 mg/kg/日群 (25 例)	-1.99±1.17	2.80±1.13	0.58±1.59
	0.066 mg/kg/日群 (26 例)	-1.70±1.33	5.01±1.92	2.65±1.76

平均値±標準偏差

a) スクリーニングの 40~64 週前に測定され、カルテ等に記録されていた身長とベースライン時の身長から算出

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現割合は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 96.0% (24/25 例) 及び 20.0% (5/25 例)、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 100% (26/26 例) 及び 19.2% (5/26 例) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象は表 5 のとおりであった。副作用は、0.033 mg/kg/日群で 5 例（鼻漏、シーバー病/鼻茸、皮下出血/甲状腺機能低下症、末梢性浮腫、皮膚感染/表在静脈隆起）、0.066 mg/kg/日群で 5 例（喘息、関節痛、湿疹、耐糖能障害、乳房腫大）認められた。2 例以上に発現した副作用は認められなかった。

表 5 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	0.033 mg/kg/日群 (25 例)	0.066 mg/kg/日群 (26 例)
すべての有害事象	96.0 (24)	100 (26)
鼻咽頭炎	68.0 (17)	73.1 (19)
インフルエンザ	48.0 (12)	23.1 (6)
上気道感染	28.0 (7)	19.2 (5)
胃腸炎	24.0 (6)	46.2 (12)
上気道の炎症	24.0 (6)	34.6 (9)
発熱	24.0 (6)	26.9 (7)
咳嗽	20.0 (5)	7.7 (2)
結膜炎	16.0 (4)	15.4 (4)
齲歯	16.0 (4)	11.5 (3)
蕁麻疹	16.0 (4)	7.7 (2)
下痢	16.0 (4)	3.8 (1)
中耳炎	12.0 (3)	26.9 (7)
アレルギー性鼻炎	12.0 (3)	11.5 (3)
嘔吐	12.0 (3)	11.5 (3)
副鼻腔炎	12.0 (3)	7.7 (2)
湿疹	8.0 (2)	23.1 (6)
水痘	4.0 (1)	19.2 (5)
汗疹	4.0 (1)	15.4 (4)
節足動物咬傷	4.0 (1)	11.5 (3)
気管支炎	4.0 (1)	11.5 (3)
麦粒腫	4.0 (1)	11.5 (3)
咽頭炎	0 (0)	15.4 (4)
鼻炎	0 (0)	11.5 (3)
口内炎	0 (0)	11.5 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.18.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、0.033 mg/kg/日群で 4 例（肺炎、齲歯、マイコプラズマ性肺炎、頭を激しくぶつつける、各 1 例）、0.066 mg/kg/日群で 3 例（過剰齲歯、胃腸炎、扁桃炎、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍）及び心電図について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内 GHLIQUID-4020 試験において、ベースラインから投与後 104 週までの身長 SDS（日本人標準）の変化量は表 2 のとおりであり、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった。また、成長速度及び成長速度 SDS の推移は表 4 のとおりであり、投与 1 年目に、両群で投与前 1 年間と比べて増加した。投与 2 年目における成長速度及び成長速度 SDS は、両群で投与 1 年目と比べて減少したが、成長速度は投与前 1 年間よりも大きく、成長速

度 SDS は 0 を超えていた。成長速度及び成長速度 SDS の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。

また、海外 GHNOO-1658 試験³⁾において、スウェーデン在住のヌーナン症候群低身長患者 24 例（0.033 mg/kg 群 11 例、0.066 mg/kg 群 13 例）を対象に、本剤の成人身長に対する効果が検討された。スウェーデン人の標準身長曲線（Acta Paediatr 2002; 91: 739-54）から算出した身長 SDS（身長 SDS（スウェーデン人標準））の、投与開始時から成人身長到達時までの変化量は有意に増加し、両群を合わせたときの平均値 [95%信頼区間] は 1.5 [1.1, 1.8] であった。海外 GHNOO-1658 試験では、全被験者の 66.7%（16/24 例）において、成人身長到達時の身長 SDS（スウェーデン人標準）が標準範囲（-2 から 2 の範囲）に到達した。

国内 GHLIQUID-4020 試験において、本剤を 104 週間投与された被験者は成人身長に到達していないが、身長 SDS（日本人標準）が標準範囲の下限値である -2 を超えていた被験者の割合は、ベースライン時に 0%（0/51 例）であったのに対し、投与後 104 週では 0.033 mg/kg/日群で 36.0%（9/25 例）、0.066 mg/kg/日群で 57.7%（15/26 例）であった。また、投与後 104 週時点の身長 SDS（日本人標準）が -2 を超えていなかった被験者のうち 0.033 mg/kg/日群で 50.0%（8/16 例）、0.066 mg/kg/日群で 72.7%（8/11 例）が、投与 2 年目の成長速度 SDS が 0 を超えていた。以上より、国内 GHLIQUID-4020 試験の多くの被験者においても、本剤を長期投与することで、成人身長が標準範囲内に達すると期待される。

機構は、国内 GHLIQUID-4020 試験において、本剤 0.033 mg/kg/日群と本剤 0.066 mg/kg/日群が設定され、0.066 mg/kg/日群の 0.033 mg/kg/日群に対する優越性が示されているが、0.033 mg/kg/日群において有効性が認められたと考える理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 GHLIQUID-4020 試験では無治療群を設定しなかったが、GH 無治療の日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線に基づき身長 SDS（日本人ヌーナン標準）を算出することで、本剤の有効性を評価した（表 3）。本剤 0.033 mg/kg/日群では、すべての被験者において身長 SDS（日本人ヌーナン標準）の増加が認められ、ベースラインから投与後 104 週までの変化量の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は 0.75 [0.58, 0.92] と、95%信頼区間の下限値が 0 を超えていた。また、身長 SDS（日本人ヌーナン標準）が標準範囲の平均である 0 を超えていた被験者の割合は、ベースライン時に 12%（3/25 例）であったのに対し、投与後 104 週では 48%（12/25 例）であった。なお、投与後 104 週時点の身長 SDS（日本人ヌーナン標準）が 0 を超えていなかった被験者のうち 53.8%（7/13 例）において、投与 2 年目の成長速度 SDS が 0 を超えていた。以上より、0.033 mg/kg/日群の多くの被験者において臨床的に意義のある身長 SDS 及び成長速度 SDS の改善が認められ、non-responder と考えられる被験者はいなかったことから、本剤 0.033 mg/kg/日の有効性が認められたと考える。

機構は、以下のように考える。国内 GHLIQUID-4020 試験において、無治療群は設定されていないが、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線や国内 GHLIQUID-4020 試験における投与前 1 年間の成長速度等、無治療時の成長に関するデータと比較すると、0.033 mg/kg/日群及び 0.066 mg/kg/日群の両群ともに本剤の有効性が認められていると判断して差し支えない。なお、日本人ヌーナン症候群低身長患者に

³⁾ 海外 S/GHD/004/NOO 試験（3 歳以上 12 歳未満のスウェーデン在住ヌーナン症候群低身長患者（身長 SDS（スウェーデン人標準）が -2.0 未満）を対象に本剤を 2 年間投与し、有効性及び安全性を評価した無作為化非盲検並行群間比較試験）に参加した 18 例（0.033 mg/kg/日群 10 例、0.066 mg/kg/日群 8 例）及び無作為割付けされなかったが、海外 S/GHD/004/NOO 試験の治験実施計画書に従って本剤の投与を受けた 6 例（0.033 mg/kg/日群 1 例、0.066 mg/kg/日群 5 例）のヌーナン症候群低身長患者を対象としたレトロスペクティブなデータ収集。全被験者が二次性徴発来前の年齢から成人身長到達時まで本剤の投与を受け、年 1 回同一施設で評価を受けた。なお、投与期間中に本剤の用量が再評価され、複数の被験者において 0.016 mg/kg/日～0.078 mg/kg/日の範囲で適宜増減された。投与期間の範囲は 2～11.6 年間（中央値は約 7 年間）。

本剤を長期投与した際の有効性の情報は限られていることから、製造販売後に引き続き収集する必要がある。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。本剤の既承認効能・効果を含めた国内外の臨床試験及び安全性情報等から、ヌーナン症候群低身長患者に対する GH 治療において臨床的に重要と考えられる有害事象は、糖代謝障害、新生物（新規/再発/二次性腫瘍）、頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤、心血管系障害である。また、本邦における本剤の添付文書では、甲状腺機能亢進症、O 脚の悪化、けいれん、ネフローゼ症候群及び糖尿病が重大な副作用として注意喚起されている。

国内 GHLIQUID-4020 試験における有害事象の発現状況は表 6 のとおりであった。臨床的に重要と考えられる有害事象又は重大な副作用として注意喚起されている事象のうち、糖代謝障害、心血管系障害及びけいれんに関連する有害事象⁴⁾が本試験においても認められたが、両群間で発現頻度や重症度に特段の違いはなかった。いずれかの投与群で 3 例以上に認められた有害事象（表 5）のうち発現の多かった有害事象は、鼻咽頭炎、インフルエンザ、上気道感染、胃腸炎、上気道の炎症、発熱、中耳炎であったが、小児で一般的にみられる兆候及び症状であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。休業に至った事象は 0.033 mg/kg/日群に 5 例、0.066 mg/kg/日群に 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 6 有害事象の発現状況（国内 GHLIQUID-4020 試験：安全性解析対象集団）

	0.033 mg/kg/日群 (25 例)	0.066 mg/kg/日群 (26 例)
すべての有害事象	96.0 (24)	100 (26)
重篤な有害事象	16.0 (4)	11.5 (3)
副作用	20.0 (5)	19.2 (5)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)
重度の有害事象	8.0 (2)	0 (0)
中等度の有害事象	16.0 (4)	23.1 (6)
軽度の有害事象	96.0 (24)	100 (26)
糖代謝障害関連事象	0 (0)	3.8 (1)
心血管系障害関連事象	4.0 (1)	3.8 (1)
けいれん関連事象	4.0 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

国内 GHLIQUID-4020 試験の安全性に関する評価項目である骨年齢/暦年齢比及びインスリン様成長因子-I (IGF-I) SDS について、ベースラインから投与後 104 週までの変化量は表 7 のとおりであった。骨年齢について、ベースラインでは暦年齢より約 1 歳遅れていたが、投与後 104 週では暦年齢に近づいており、その進行は 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。骨年齢が暦年齢を継続的に上回ると、通常よりも早く骨端線が閉鎖し、十分な成人身長に到達しない可能性があるが、投与後 104 週における骨年齢/暦年齢比は 1 を下回った。また、IGF-I 及び IGF-I SDS について、投与期間中に増加が認められ、その増加量は 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかったが、投与後 104 週における IGF-I SDS の平均値は、両群ともに標準範囲内（-2 から 2 の範囲内）であった。

⁴⁾ 糖代謝障害に関連する有害事象：MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「高血糖/糖尿病の発症」（狭域検索）、心血管系障害に関連する有害事象：器官別大分類 (SOC) 「心臓障害」、けいれんに関連する有害事象：MedDRA SMQ 「痙攣」（狭域検索）

表7 ベースラインから投与後104週までの骨年齢/暦年齢比及びIGF-I SDSの変化量
(国内 GHLIQUID-4020 試験：安全性解析対象集団)

	投与群	ベースライン	投与後104週	ベースラインからの変化量 ^{a) b)}	群間差 ^{a) b)} [95%信頼区間]
骨年齢/暦年齢比	0.033 mg/kg/日群 (25例)	0.834±0.137	0.881±0.110	0.05±0.02	0.08
	0.066 mg/kg/日群 (26例)	0.821±0.157	0.954±0.144	0.13±0.02	[0.02, 0.14]
IGF-I SDS	0.033 mg/kg/日群 (25例)	-1.81±0.88	-0.73±1.16	1.07±0.18	1.26
	0.066 mg/kg/日群 (26例)	-1.61±0.75	0.72±1.19	2.34±0.18	[0.75, 1.78]

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差又は最小二乗平均値

b) 投与群を固定効果、ベースラインの骨年齢/暦年齢比又はIGF-I SDSを共変量としたANCOVA

国内 GHLIQUID-4020 試験の延長期間 (2016年10月データカットオフ) では、重篤な有害事象が0.033 mg/kg/日群で3例 (頭蓋骨癒合症、歯原性嚢胞、アーノルド・キアリ奇形、各1例)、0.066 mg/kg/日群で3例 (肺動脈治療手技、鼻咽腔閉鎖機能不全、熱性痙攣、各1例) 報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、海外 GHNOO-1658 試験における有害事象の発現状況は表8のとおりであった。複数の被験者で、投与後1年以降に個々の成長反応等に基づき用量が変更されたため、投与群と実用量は必ずしも一致しないが、両群間で発現頻度や重症度に特段の違いはなかった。いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象は、上気道感染、胃腸炎、耳感染、インフルエンザ、肺動脈弁狭窄、心室肥大、側湾症、眼瞼下垂、上腹部痛、頭痛、過敏症であり、上気道感染の1例及び頭痛の2例を除き、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、両群を合わせて11例報告されたが、副作用と判断されたのは「骨発育異常」 (骨の長さの違い) 1例であった。

表8 有害事象の発現状況 (海外 GHNOO-1658 試験：安全性解析対象集団)

	0.033 mg/kg/日群 (11例)	0.066 mg/kg/日群 (13例)
すべての有害事象	100 (11)	100 (13)
重篤な有害事象	36.4 (4)	53.8 (7)
副作用	27.3 (3)	23.1 (3)
重篤な副作用	0 (0)	7.7 (1)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	7.7 (1)
重度の有害事象	0 (0)	7.7 (1)
中等度の有害事象	54.5 (6)	61.5 (8)
軽度の有害事象	100 (11)	100 (13)

発現割合% (発現例数)

海外の製造販売後安全性情報について、各国の臨床試験、非自発報告、自発報告、文献・学会情報等を情報源とする有害事象が登録された本剤の安全性データベース (1987年～2017年3月6日) を用いて、海外のヌーナン症候群低身長患者48例を対象に、臨床的に重要と考えられる有害事象 (糖代謝障害、新生物 (新規/再発/二次性腫瘍)、頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤、心血管系障害) の登録情報を検索した結果、新生物 (新規/再発/二次性腫瘍) に関連する有害事象⁵⁾が6例、心血管系障害に関連する有害事象⁴⁾が2例報告されていた。いずれの事象も重篤であったが、本剤投与との因果関係について可能性ありと判断されたのは心中隔肥大1例であった。また、本剤の定期的安全性最新報告/定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PSUR/PBRER) の累積期間 (2002年1月1日～2017年6月30日) に収集された、すべての予測されない重篤な副作用の疑い (SUSAR) を集計した結果、死亡が11例認められた。死亡の原因は肺がん1例、不明4例、情報不足6例とされたが、全体として、本剤投与と死亡との間に因果関係は認められなかった。

⁵⁾ SOC「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)」

以上より、国内外の臨床試験及び製造販売後安全性情報から、ヌーナン症候群低身長患者を対象とした本剤の投与において、新しい又は予測できない安全性上の懸念は報告されなかった。また、臨床的に重要と考えられる有害事象（糖代謝障害、新生物（新規/再発/二次性腫瘍）、頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤、心血管系障害）に関して、特に問題となる報告はなかった。本剤の添付文書では、既承認効能・効果における使用経験や基礎疾患に基づき、本剤を投与する際の基本的な注意事項が適切に注意喚起されており、現在記載されている注意事項に従ってヌーナン症候群における低身長の患者に本剤を投与することは、安全性上の観点からも適切と考える。

機構は、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後安全性情報において、本剤の投与により、ヌーナン症候群低身長患者に対して临床上問題となる新たな安全性上の懸念は認められていないとする申請者の見解に特段の異論はないが、以下の項目についてさらに検討を行った。

7.R.2.1 既承認効能との比較

機構は、ヌーナン症候群における低身長の患者と既承認効能・効果の患者における本剤の安全性プロファイルについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 GHLIQUID-4020 試験（投与期間 2 年、用量 0.033 mg/kg/日（0.23 mg/kg/週）又は 0.066 mg/kg/日（0.47 mg/kg/週））における副作用の発現割合、発現件数及び単位時間あたりの発現件数は、それぞれ 19.6%（10/51 例）、14 件及び 13.8 件/100 人・年であった。一方、低身長の改善を目的とした既承認効能・効果における小児対象の国内臨床試験において、承認時までに認められた副作用の発現割合、発現件数及び単位時間あたりの発現件数は、成長ホルモン分泌不全（GHD）性低身長症（3 試験、投与期間 0.5～1 年、用量 0.175 mg/kg/週）でそれぞれ 21.6%（27/125 例）、51 件及び 60.4 件/100 人・年、ターナー症候群における低身長（3 試験、投与期間 0.5～1 年、用量 0.175 mg/kg/週又は 0.35 mg/kg/週）でそれぞれ 20.6%（29/141 例）、44 件及び 34.2 件/100 人・年、軟骨異栄養症における低身長（1 試験、投与期間 1 年、用量 0.175 mg/kg/週又は 0.35 mg/kg/週）でそれぞれ 11.9%（7/59 例）、11 件及び 18.6 件/100 人・年、SGA 性低身長症（1 試験、投与期間 4～5 年、用量 0.23 mg/kg/週又は 0.47 mg/kg/週）でそれぞれ 31.7%（26/82 例）、45 件及び 15.9 件/100 人・年であった。

また、製造販売後の調査で報告された副作用（臨床検査値異常を含む）の発現割合及び発現件数は、GHD 性低身長症（1988 年 11 月 30 日～1998 年 9 月 19 日）で 3.2%（36/1140 例）及び 42 件、ターナー症候群における低身長（1991 年 1 月 18 日～2001 年 1 月 17 日）で 13.3%（12/90 例）及び 21 件、軟骨異栄養症における低身長（1997 年 4 月 22 日～2007 年 4 月 21 日）で 27.2%（105/386 例）及び 283 件、SGA 性低身長症（2009 年 11 月 1 日～継続中、2016 年 12 月 31 日までの集計）で 8.3%（30/363 例）及び 41 件であった。

各効能・効果における試験や調査の実施時期が異なり、有害事象（副作用）の定義等が国内 GHLIQUID-4020 試験と同一ではないため、厳密な比較を行うことは困難であるが、ヌーナン症候群における低身長の患者と既承認効能・効果の患者における安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。ヌーナン症候群低身長患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果と同様に適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、特段の問題はない。なお、日本人ヌーナン症候群低身長患者での検討例数は限られていることから、製造販売後の調査等において、引き続き本剤投与時の安全性情報を収集する必要がある。

7.R.2.2 糖代謝に対する影響

申請者は、以下のように説明している。hGH 製剤の投与によってインスリン感受性が低下する可能性があり、十分なインスリン分泌能を有していない患者では高血糖が引き起こされる懸念がある。

国内 GHLIQUID-4020 試験において、糖代謝障害に関連する有害事象⁴⁾として、0.066 mg/kg/日群の 1 例（9 歳女児）に「耐糖能障害」の発現が投与後 372 日目に認められた。本被験者の空腹時血糖値は、ベースライン、投与後 52 週及び投与後 104 週の順に 83 mg/dL、89 mg/dL 及び 83 mg/dL であり、HbA1c は 5.4%、5.5% 及び 5.4% であった。OGTT の負荷後 2 時間値は、ベースラインで境界型、投与後 52 週で正常型であったが、投与後 104 週では再び境界型となった。また、OGTT の負荷後 1 時間値は、投与後 52 週及び 104 週で 200 mg/dL を超えていた。投与後 104 週時点での転帰は「未回復」であった。本事象は副作用とされたが、重症度は軽度で非重篤であり、投与量は変更されなかった。なお、本被験者以外にベースライン時に境界型であった 3 例では、血糖値に関連する有害事象は発現せず、投与後 104 週までに HbA1c が増加したのは 1 例（ベースライン 5.1% から投与後 104 週 5.3%）のみであった。臨床検査値の評価について、HbA1c のベースラインから投与後 104 週までの変化量（平均値±標準偏差）は、0.033 mg/kg/日群で 0.14±0.18%、0.066 mg/kg/日群で 0.13±0.20% と小さく、両投与群における HbA1c の平均値は、投与期間を通じて正常範囲内で推移した。また、OGTT における血糖値（負荷前、負荷後 30 分、60 分、90 分及び 120 分）は、ベースラインと比べて投与後 104 週で臨床的に意味のある変化は認められず、OGTT のグルコース AUC に投与群間で統計的な有意差はなかった。一方、OGTT におけるインスリン反応（負荷前、負荷後 30 分、60 分、90 分及び 120 分）は、いずれの投与群においてもベースラインと比べて投与後 104 週で増加した。OGTT のインスリン AUC は、ベースラインと比べて投与後 104 週で 0.033 mg/kg/日群では 25% の増加、0.066 mg/kg/日群では 72% の増加が認められたが、投与後 104 週の OGTT のインスリン AUC に投与群間で統計的な有意差はなかった。

海外 GHNOO-1658 試験において、糖代謝障害に関連する有害事象⁴⁾として、0.033 mg/kg/日群の 1 例に「インスリン抵抗性」の発現が認められた。本事象は副作用と判断されたが、重症度は軽度で非重篤であった。臨床検査値の評価について、HbA1c の平均値は、0.033 mg/kg/日群（ベースライン 4.7% から投与後 2 年 4.4%）及び 0.066 mg/kg/日群（ベースライン 4.2% から投与後 2 年 4.4%）で明らかな違いは認められなかった。空腹時血糖値の平均値は、ベースライン、投与後 2 年、投与後 10 年及びフォローアップ来院時の順に、0.033 mg/kg/日群で 80 mg/dL（7 例）、81 mg/dL（10 例）、101 mg/dL（2 例）及び 79 mg/dL（11 例）、0.066 mg/kg/日群で 72 mg/dL（7 例）、78 mg/dL（11 例）、95 mg/dL（1 例）及び 76 mg/dL（13 例）と、試験期間中にわずかに増加したが、投与群間で明らかな違いは認められなかった。一方、インスリン濃度の平均値は、ベースライン、投与後 2 年及びフォローアップ来院時の順に、0.033 mg/kg/日群で 6.7 mU/L（8 例）、14.1 mU/L（11 例）及び 7.1 mU/L（11 例）、0.066 mg/kg/日群で 5.2 mU/L（8 例）、13.4 mU/L（12 例）及び 7.4 mU/L（13 例）であり、試験期間中に増加が認められたが、フォローアップ来院時に低下した。

海外の製造販売後安全性情報について、本剤の安全性データベース（1987 年～2017 年 3 月 6 日）に登録された海外のヌーナン症候群低身長患者 48 例において、糖代謝障害に関連する有害事象⁴⁾の報告はなかった。また、ヌーナン症候群低身長患者を対象とした本剤の投与経験に関する公表文献においても、糖代謝障害に関連する有害事象が増加する旨の報告はなかった（Int J Pediatr Endocrinol 2012; 2012: 15、Ann Pediatr Endocrinol Metab 2016; 21: 26-30 等）。

以上より、ヌーナン症候群低身長患者を対象とした国内外の臨床試験、海外の製造販売後安全性情報及び公表文献では、糖代謝障害の発現リスク上昇はみられなかったが、糖代謝障害は本剤の重要なリスクであることから、製造販売後の調査等において引き続き情報収集を行う。

機構は、以下のように考える。本剤の安全性データベースに登録された海外のヌーナン症候群低身長患者において、高血糖の有害事象及び糖尿病の新規発症は認められていないが、国内 GHLIQUID-4020 試験及び海外 GHNOO-1658 試験ではインスリン抵抗性の上昇が認められており、本剤投与による糖代謝への影響と考えられることから、製造販売後の調査等において糖代謝に係る情報を引き続き収集する必要がある。

7.R.2.3 悪性腫瘍

申請者は、以下のように説明している。ヌーナン症候群患者は、一般集団と比較して造血器腫瘍等、数種の悪性腫瘍の発現頻度が高いことが報告されている（Lancet 2013; 381: 333-42、Br J Cancer 2015; 112: 1392-7）。ヌーナン症候群患者の約 50%で *PTPN11* の遺伝子変異が認められるが、この変異を有するヌーナン症候群患者において、がん発現の累積リスク [95%信頼区間] が一般集団と比較して 3.5 [2.0, 5.9] 倍高いと推定されている（Horm Res Paediatr 2015; 83: 157-66）。

国内 GHLIQUID-4020 試験及び海外 GHNOO-1658 試験において、悪性腫瘍に関連する有害事象⁵⁾は報告されなかった。また、海外の製造販売後安全性情報について、本剤の安全性データベース（1987 年～2017 年 3 月 6 日）に登録された海外のヌーナン症候群低身長患者 48 例において、SOC「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する有害事象が 6 例（星細胞腫、ローグレード星細胞腫、乏突起神経膠腫、脳新生物/脊椎転移、膠細胞神経細胞腫瘍/新生物進行、膠細胞神経細胞腫瘍）報告された。いずれも重篤であったが、副作用と判断された事象はなかった。なお、ヌーナン症候群低身長患者を対象とした本剤の投与経験に関する公表文献に、本剤の投与により悪性腫瘍が増加する旨の報告はなかった（Int J Pediatr Endocrinol 2012; 2012: 15、Ann Pediatr Endocrinol Metab 2016; 21: 26-30 等）。

以上より、国内外の臨床試験、海外の製造販売後安全性情報及び公表文献において、本剤の投与による悪性腫瘍の発現リスクに関する懸念は示唆されていないが、症例数が少なく、かつ報告も少ないことから、一貫したリスク評価を行うことは困難である。hGH 製剤の投与を開始する際には腫瘍の増殖の感受性を評価し、投与開始以降も十分に観察する必要があることから（Horm Res Paediatr 2015; 83: 157-66）、製造販売後の調査等において、本剤投与時の悪性腫瘍のリスクを監視していく予定である。

機構は、以下のように考える。GH は細胞増殖作用を有することが知られており、ヌーナン症候群患者では、造血器腫瘍等の悪性腫瘍の発現リスクが一般集団と比較して高いことが報告されている。日本人ヌーナン症候群患者における本剤の長期投与時の安全性情報が限られていることから、製造販売後の調査等において、悪性腫瘍の発現状況について情報収集することが適切である。以上については、専門協議を踏まえて判断したい。

7.R.2.4 心血管系障害

申請者は、以下のように説明している。ヌーナン症候群患者の約 50%~80%に心血管系の所見が認められるとされており（Progr Pediatr Cardiol 2005; 20: 177-85）、hGH 製剤の投与に関連する体液貯留により、理論上は慢性心不全が発現する可能性がある。

国内 GHLIQUID-4020 試験において、心血管系障害に関連する有害事象⁴⁾として、0.033 mg/kg/日群の 1 例（5 歳男児）に「頻脈」が投与後 713 日目に発現し、1 日間認められ、0.066 mg/kg/日群の 1 例（4 歳男児）に「心室性期外収縮」が投与後 370 日目に発現し、167 日間認められた。「心室性期外収縮」の発現が認められた被験者は、スクリーニング時に右心肥大の疑いが報告されていた。これらの事象はいずれも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も転帰は「回復」であった。心電図及び心臓超音波検査所見について、本剤投与後に治験責任医師又は治験分担医師により「異常、臨床的に問題あり」に分類された被験者はいなかった。

海外 GHNOO-1658 試験において、心血管系障害に関連する有害事象⁴⁾が、0.033 mg/kg/日群で 2 例（肺動脈弁狭窄/上室性期外収縮、左室不全）、0.066 mg/kg/日群で 5 例（肺動脈弁狭窄 2 例、心室肥大、頻脈、心室肥大/心室壁肥厚）報告された。0.033 mg/kg/日群の 2 例（肺動脈弁狭窄、左室不全）、0.066 mg/kg/日群の 2 例（肺動脈弁狭窄）は重篤であった。これらの有害事象を発現した被験者 7 例中 6 例において、ベースライン時に心臓障害の既往歴又は合併症が報告されていた。心電図について、全例が記録されたのはフォローアップ来院時のみであり検討に限界があるが、0.066 mg/kg/日群の 2 例に臨床的に問題となる異常が認められた。また、心臓超音波検査について、左室重量に基づく評価では、本剤投与により左室肥大の悪化を来す傾向は認められなかった。

海外の製造販売後安全性情報について、本剤の安全性データベース（1987 年~2017 年 3 月 6 日）に登録された海外のヌーナン症候群低身長患者 48 例において、心血管系障害に関連する有害事象⁴⁾は 2 例（心中隔肥大、左室肥大/三尖弁閉鎖不全症）報告された。いずれの事象も重篤であり、「心中隔肥大」については本剤投与との因果関係が可能性ありと判断された。なお、ヌーナン症候群低身長患者を対象とした本剤の投与経験に関する公表文献に、心血管系障害に関連する有害事象が増加する旨の報告はなかった（Int J Pediatr Endocrinol 2012; 2012: 15、Ann Pediatr Endocrinol Metab 2016; 21: 26-30 等）。

以上より、国内外の臨床試験、海外の製造販売後安全性情報及び公表文献において、本剤の投与により心血管系に関連する有害事象が増加する傾向は示唆されなかった。本邦の添付文書では、既承認効能・効果における使用経験や基礎疾患に基づき、心疾患を有する患者に対し慎重に本剤を投与する旨が注意喚起されている。ヌーナン症候群における低身長の患者に対しても、現在記載されている注意事項に従って本剤を投与することは、安全性上の観点からも適切と考える。なお、ヌーナン症候群は、先天性心疾患を高率に合併する疾患であることから、製造販売後の調査等において、本剤の長期投与時における心血管系障害の発現状況を収集していく予定である。

機構は、以下のように考える。ヌーナン症候群低身長患者を対象とした国内外の臨床試験等において、本剤の投与により心血管系障害の発現リスクの上昇が認められていないとする申請者の見解に特段の異論はないが、ヌーナン症候群は先天性心疾患の合併が多く、日本人ヌーナン症候群患者に本剤を長期投与した際の安全性情報が限られていることから、製造販売後の調査等において心血管系障害に関する情報を引き続き収集することが適切である。以上については、専門協議を踏まえて判断したい。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。低身長は、体脂肪率の増加や糖尿病のリスク増加に関連すること（Diabetes Care 2006; 29: 1632-7）、低身長を呈する小児は、標準身長の小児と比べて教育、人間関係及び交友関係においてより多くの困難を経験すること、並びに健康関連 quality of life (QOL) が低いことが報告されている（Acta Paediatr Suppl 1994; 399: 16-9、Clin Endocrinol 2007; 67: 407-12 等）。また、日本人 GHD 性低身長症患者や日本人 SGA 性低身長症患者において、GH 治療により QOL が改善することが示されている（Clin Pediatr Endocrinol 2014; 23: 83-92、小児保健研究 2009; 68: 350-8）。さらに、ヌーナン症候群の国内ガイドラインでは、低身長の患者に対して、必要に応じ GH 治療を検討する旨が記載されている。以上より、ヌーナン症候群における低身長の患者に本剤を投与することにより、標準範囲内の身長に近づけることは臨床的意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。本剤を長期投与した際の悪性腫瘍の発生リスク等の安全性、成人身長に対する有効性及びそれらを勘案したリスク/ベネフィットについては今後の検討課題であるが、ヌーナン症候群低身長患者に対する GH 治療の意義については一定のコンセンサスが得られている。以上より、ヌーナン症候群における低身長に対して、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤のヌーナン症候群の低身長に対する臨床的意義は、低身長の改善を目的とした既承認効能・効果と同様であるが、日本人ヌーナン症候群低身長患者に本剤を長期投与した際の情報が限られていることから、製造販売後に引き続き収集する必要がある。

7.R.4 効能・効果について

機構は、日本人ヌーナン症候群低身長患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与により成長促進効果が認められ（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、安全性は許容可能と考えること（「7.R.2 安全性について」の項を参照）から、効能・効果を「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」とすることに問題はないと考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本邦で実施されたヌーナン症候群低身長患者対象の臨床研究（Endocr J 2004; 51: 61-8）において、本剤 0.175 mg/kg/週（0.025 mg/kg/日）を投与したときの投与 1 年目における成長速度の変化量は 2.2 cm/年であり、GHD 性低身長症における既承認用量 0.175 mg/kg/週での結果（5.2 cm/年）及びターナー症候群低身長における既承認用量 0.35 mg/kg/週（0.050 mg/kg/日）での結果（3.5 cm/年）と比べて小さかった。一方、海外 GHNOO-1658 試験の投与 1 年目における成長速度の変化量は、0.033 mg/kg/日（0.23 mg/kg/週）群で 3.8 cm/年及び 0.066 mg/kg/日（0.47 mg/kg/週）群で 5.0 cm/年であった。以上より、日本人ヌーナン症候群患者における低身長を改善するには、臨床研究で用いた用量は十分ではないと考えられたことから、国内 GHLIQUID-4020 試験では、日本人ターナー症候群患者や日本人 GHD 患者における低身長の治療と同程度の有効性を得るために、0.23 mg/kg/週及び 0.47 mg/kg/週の用量を選択した。国内 GHLIQUID-4020 試験において、投与 1 年目の成長速度の変化量は 0.033 mg/kg/日（0.23 mg/kg/週）群で 3.1 cm/年、0.066 mg/kg/日（0.47 mg/kg/週）群で 4.8 cm/年であり、両群ともに non-responder と考えられる被験者はいなかった。また、国内 GHLIQUID-4020 試験及び海外 GHNOO-1658 試験において、特記すべき安全性上の問題は認められなかった（「7.R.2 安全性について」

の項を参照)。以上より、実臨床において日本人ヌーナン症候群低身長患者に対し、海外と同じ用量 (0.23～0.47 mg/kg/週) を用いることに、特段の懸念はないと考えられた。

機構は、増量の判断基準について具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヌーナン症候群における低身長の申請用法・用量である 0.23～0.47 mg/kg/週は、既承認効能・効果である SGA 性低身長症の用法・用量と同じである。SGA 性低身長症に対する GH 治療では、医師が患者個々の状態に応じて増量を判断することが一般的であり、ヌーナン症候群における低身長に対しても同様に、医師の判断で増量を行うことが適切と考える。SGA 性低身長症での増量の判断基準について、日本小児内分泌学会及び日本未熟児新生児学会により公表された「SGA 性低身長症における GH 治療の実施上の注意」(2010 年 10 月改訂) では、患者の身長 SDS の 1 年ごとの変化量や低身長の程度等を参考に、総合的に判断すべきとされている。このうち身長 SDS の変化量については、0.23 mg/kg/週による GH 治療において投与 1 年目に 0.5 未満、投与 2 年目に 0.25 未満、投与 3 年目に 0.15 未満、投与 4 年目以降に 0.1 未満であれば、成長反応は平均を下回ると推定し、効果不十分として増量を考慮する上で参考にする旨が記載されている。身長 SDS の変化量は、患者の性別及び年齢に関係なく低身長に対する GH の治療効果を評価することが可能な指標であり、実臨床及び臨床試験において最も重要な評価項目として用いられている。ヌーナン症候群における低身長に対しても、国内 GH LIQUID-4020 試験において、ベースラインから投与後 104 週までの身長 SDS の変化量が主要評価項目として設定された。なお、国内 GH LIQUID-4020 試験の 0.033 mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週) 群において、ベースラインから投与後 52 週までの身長 SDS の変化量が 0.5 未満であった被験者の割合は 28% (7/25 例)、投与後 52 週から投与後 104 週までの身長 SDS の変化量が 0.25 未満であった被験者の割合は 52% (13/25 例) であった。前述した SGA 性低身長症に対する増量の判断基準を参考にすると、このような患者に対しては、それぞれ投与後 1 年及び投与後 2 年の時点で増量を検討する必要があると考える。

一方、海外 GH NOO-1658 試験では、0.033 mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週) 群に割り付けられた 10 例中 4 例において、医師の判断により投与後 2 年以降に増量が行われた。増量後の身長 SDS は 4 例中 2 例で増加 (増量時から投与終了時までの変化量は 1.28 及び 0.82)、残り 2 例で減少 (増量時から投与終了時までの変化量は -0.46 及び -0.02) と一貫した傾向は認められなかったが、4 例のベースラインから投与終了時までの身長 SDS の変化量は 0.89～2.35 と増加が認められ、4 例中 3 例の成人身長が標準範囲内に達した。また、海外 GH NOO-1658 試験で無作為割付けされなかった 6 例においても、全例が投与後 1 年以降に増量された。6 例のベースラインから投与終了時までの身長 SDS の変化量は 0.52～1.48 と増加が認められ、6 例中 4 例の成人身長が標準範囲内に達した。国内 GH LIQUID-4020 試験では増量は行われなかったが、ベースラインから投与後 104 週までの身長 SDS の変化量の平均は、0.033 mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週) 群と比較して 0.066 mg/kg/日 (0.47 mg/kg/週) 群で有意に大きかったことから、0.23 mg/kg/週では十分な成長反応が認められなかった患者に対して 0.47 mg/kg/週に増量することで、より大きな身長 SDS の増加が認められると考える。GH 治療に対する成長反応は患者によって異なることから、開始用量を 0.23 mg/kg/週とし、個々の患者の目標身長に対する達成度に応じて 0.47 mg/kg/週までの増量を行うことは適切と考える。

なお、申請者は、本剤投与による治療を行っても身長の改善が認められないヌーナン症候群低身長患者に対する治療継続の可否に関しては、既承認の効能・効果と同様に、患者の成長速度と骨端線閉鎖に関連する骨年齢から身長増加の可能性を確認することにより、翌年の治療継続の可否を決定することが適切と考える旨、説明している。

機構は、以下のように考える。日本人ヌーナン症候群低身長患者に対する治療において、開始用量を 0.23 mg/kg/週とし、効果不十分な場合は 0.47 mg/kg/週まで増量することが適切であるとする申請者の説明、及び治療継続の可否に関する申請者の説明に特段の異論はない。なお、国内 GHLIQUID-4020 試験及び海外 GHNOO-1658 試験における用法・用量は、0.033 mg/kg 又は 0.066 mg/kg を 1 日 1 回（1 週間あたり 7 回）投与する設定であり、1 週間あたりの用量を 6 回に分けて投与されていない。しかしながら、既承認効能・効果において 1 週間あたりの用量を 6～7 回に分けるように規定されていること、実臨床では患者の状態に応じて用量が判断されること等から、ヌーナン症候群における低身長に対しても、1 週間あたりの用量を 6～7 回に分けて投与することに特段の問題はない。以上については、専門協議を踏まえて判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数 60 例（新規症例及び国内 GHLIQUID-4020 試験に組み入れられた継続症例の合計）、観察期間 2～4 年（調査期間 4 年）の特定使用成績調査（長期使用）を実施する。本調査においては、糖代謝障害、新生物（新規／再発／二次性腫瘍）、頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤、心血管系障害の発現状況や、思春期発来時身長 SDS 等の有効性に関する情報を収集する。また、本剤の長期投与時の安全性及び成長促進効果を評価するために、国内 GHLIQUID-4020 試験において本剤を 104 週間投与されたすべての被験者（51 例）を対象に、延長試験（延長期間 104 週、総投与期間 208 週）を実施しており、本申請の承認後には製造販売後臨床試験に切り替える予定である。

機構は、本調査の目標症例数及び観察期間の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本調査の目標症例数は、ヌーナン症候群の発生率等を考慮して設定した。国内 GHLIQUID-4020 試験に組み入れられた被験者が本調査に登録された場合、最長で 8 年間の観察が可能になることから、可能な限り多くの継続症例を本調査に登録し、長期間の観察を行うことを計画している。また、新規症例も登録して使用実態下における安全性情報を収集することにより、安全性についての総合的な評価を行う予定である。有効性については、仮に国内 GHLIQUID-4020 試験に組み入れられたすべての被験者が本調査に登録された場合、調査終了時の年齢は 11～18 歳であり、そのうち 16 例が 15 歳以上になることから、成人身長に達する症例が含まれると予想される。また、海外 GHNOO-1658 試験では、成人身長まで本剤が投与されたヌーナン症候群患者において、成人身長到達時の身長 SDS は少なくとも思春期発来時身長 SDS を維持していたことから、本調査終了時に思春期に到達している症例については、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線を用いた思春期発来時身長 SDS から、成人身長を推測することが可能であると考ええる。なお、本調査終了時には継続症例の多くが思春期に到達していると推定される。以上より、本調査の目標症例数及び観察期間の設定は適切であると考ええる。

機構は、製造販売後の検討事項案について特段の問題はないと考えるが、専門協議を踏まえて判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はヌーナン症候群における低身長の治療選択肢になり得るものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本剤は長期使用される薬剤であること等から、国内 GHLIQUID-4020 試験の被験者を含めた製造販売後の調査等において、長期投与時の安全性及び有効性を検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 10 月 17 日

申請品目

[販 売 名]	①ノルディトロピン フレックスプロ注 5 mg、②同フレックスプロ注 10 mg、③同フレックスプロ注 15 mg、④同 S 注 10 mg
[一 般 名]	ソマトロピン (遺伝子組換え)
[申 請 者]	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 12 月 27 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内 GHLIQUID-4020 試験において、主要評価項目とされたベースラインから投与後 104 週までの身長 SDS (日本人標準) の変化量について、0.066 mg/kg/日群の 0.033 mg/kg/日群に対する優越性が示されている。また、国内 GHLIQUID-4020 試験では無治療群は設定されていないが、GH 無治療の日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線に基づく身長 SDS (日本人ヌーナン標準) を用いて本剤の有効性が評価されており、0.033 mg/kg/日群のすべての被験者において、投与後 104 週の身長 SDS (日本人ヌーナン標準) に増加が認められている。以上の結果等を踏まえると、0.033 mg/kg/日群及び 0.066 mg/kg/日群の両群ともに本剤の有効性が認められていると判断して差し支えない。なお、日本人ヌーナン症候群低身長患者に本剤を長期投与した際の有効性の情報は限られていることから、製造販売後に引き続き収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性、臨床的位置づけについて

機構は、以下のように考えた。安全性について、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後安全性情報から、本剤の投与により、ヌーナン症候群低身長患者に対して臨床上問題となる新たな安全性上の懸念は認められていないため、現在の添付文書に記載されている注意事項等に従ってヌーナン症候群低身長患者に本剤を投与することは安全性上の観点から適切とする申請者の見解は許容可能である。また、臨床的位置づけについて、本剤を長期投与した際の悪性腫瘍の発生リスク等の安全性、成人身長に対する有効性及びそれらを勘案したリスク/ベネフィットについては今後の検討課題であるが、ヌーナン症候群低身長患者に対する GH 治療の意義については一定のコンセンサスが得られている。したがって、ヌーナン症候群における低身長に対して、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、臨床的意義は低身長の改善を目的とした既承認効能・効果と同様である。なお、日本人ヌーナン症候群低身長患者に本剤を長期投与した際の情報が限られていることから、製造販売後に引き続き収集する必要がある。

以上の機構の判断は専門委員に支持され、追加で以下の意見が示された。

- ・ ヌーナン症候群では心疾患等の合併や悪性腫瘍等の発生リスクが知られており、本剤の投与により理論的には有害事象のリスクが高くなる可能性があるが、副作用と認定される事象の発生リスクは低いと考えられる。現時点で、副作用の発生を危惧して GH 治療を希望する対象患者から本剤投与の機会を奪うよりも、原疾患についての正確な情報を提供した上で、慎重に経過を観察しながら本剤を投与する方法を選択することが適切と考える。
- ・ ヌーナン症候群低身長患者における本剤投与のリスクとベネフィットの関係については、患者や保護者により考え方が異なることから、臨床現場においては安易に本剤投与を推奨するのではなく、原疾患の特徴を理解して慎重に本剤の投与を判断することが適切と考える。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、ヌーナン症候群低身長患者に対する本剤の投与開始時及び投与開始以降の対応について申請者の見解を確認した。申請者は、既に本剤の添付文書に記載されているとおり、悪性腫瘍の発生しやすい他の基礎疾患を有する患者と同様に、ヌーナン症候群低身長患者においても定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察することが適切と考えると述べた。また、申請者は、企業が作成する資材に本剤の添付文書を掲載するとともに、参考として、本申請の承認に合わせて日本小児内分泌学会より公表される予定である「ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意」（2017 年）の内容を記載する等により、医療現場にヌーナン症候群についての情報提供を行う旨を説明し、機構はこれを了承した。

1.3 効能・効果について

機構は、日本人ヌーナン症候群低身長患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与により成長促進効果が認められ、安全性は許容可能と考えることから、効能・効果を「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」とすることに問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。国内 GHLIQUID-4020 試験の 0.033 mg/kg/日群及び 0.066 mg/kg/日群において本剤の有効性が認められており、特記すべき安全性上の問題は認められていない。また、国内 GHLIQUID-4020 試験では増量は行われなかったが、既承認の SGA 性低身長症に対する増量基準を参考にすると、0.033 mg/kg/日群において成長反応が十分ではないと考えられる被験者が認められており、このような患者に対して 0.066 mg/kg/日まで増量することで、より大きな身長 SDS の増加が認められるとする申請者の見解は受入れ可能である。以上より、日本人ヌーナン症候群低身長患者に対する治療において、本剤の開始用量を 0.23 mg/kg/週（0.033 mg/kg/日）とし、効果不十分な場合は 0.47 mg/kg/週（0.066 mg/kg/日）まで増量することに問題はない。また、ヌーナン症候群における低身長に対して、既承認効能・効果と同様に 1 週間あたりの用量を 6~7 回に分けて投与することについても特段の問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、申請者は、本剤の増量基準について追加で以下のように説明した。本剤の増量にあたっては、身長 SDS の変化量、低身長の程度等を考慮して総合的に判断する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に記載したが、どのような場合に効果不十分と判断し、増量を考慮するのかについては、日本小児内分泌学会により公表される予定である「ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の

実施上の注意」(2017年)の記載が参考になると考える。したがって、ヌーナン症候群における低身長に対しても、既承認のSGA性低身長症と同様に、当該実施上の注意を参照する旨の記載を用法・用量に関連する使用上の注意に追加することを提案する。

機構は、申請者の説明を了承し、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表9に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表10に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表9 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・糖代謝障害	・新生物(新規/再発/二次性腫瘍) ・頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤 ・ヌーナン症候群における心血管系障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
・本剤の長期使用における有効性		

表10 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・製造販売後臨床試験 ^{a)} ・ヌーナン症候群における低身長患者を対象とした特定使用成績調査(長期使用) ・SGA性低身長症患者を対象とした特定使用成績調査(長期使用) ^{b)}	該当なし

a) 本申請の承認取得後に国内GHLIQUID-4020試験(継続中)を製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

b) 実施中。

表11 ヌーナン症候群における低身長患者を対象とした特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	ヌーナン症候群における低身長患者を対象とした本剤の長期使用時の安全性及び有効性の調査
調査方法	連続登録方式(新規症例)
対象患者	骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長の患者(新規症例及び国内GHLIQUID-4020試験に登録された継続症例)
観察期間	2~4年間
予定症例数	60例
主な調査項目	患者背景、安全性評価(有害事象及び副作用、心血管系有害事象、IGF-I、HbA1c、臨床検査値、骨年齢/暦年齢及び心電図の変化等)、有効性評価(身長SDSの変化、成長速度SDS等)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①~③

- ・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
- ・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
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

④

- ・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
- ・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
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

(二重線部変更、下線部追加)

[用法・用量]

①～③

- ・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
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。
- ・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 0.35 mg を 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 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。
- ・成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)
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 0.021 mg 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 0.084 mg 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 1 mg を超えないこと。
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症
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 0.23 mg 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 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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 0.23 mg 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 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

④

- ・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
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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

- ・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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長
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 0.35 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
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 0.021 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1週間に 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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 1 mg を超えないこと。
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
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 0.23 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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 0.23 mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

（二重線部変更、下線部追加）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GHD	Growth hormone deficiency	成長ホルモン分泌不全
hGH 製剤	－ (該当なし)	ヒト成長ホルモン製剤
IGF-I	Insulin-like growth factor-I	インスリン様成長因子-I
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PSUR/PBRER	Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的安全性最新報告/定期的ベネフィット・リスク評価報告
QOL	Quality of life	生活の質
SDS	Standard deviation score	標準偏差スコア
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction	予測されない重篤な副作用の疑い
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	－ (該当なし)	「ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」(厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 研究班; 2013)
身長 SDS (スウェーデン人標準)	－ (該当なし)	スウェーデン人の標準身長曲線 (Acta Paediatr 2002; 91: 739-54) から算出した身長 SDS
身長 SDS (日本人ヌーナン標準)	－ (該当なし)	日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線 (Pediatr Res 2016; 79: 543-8) から算出した身長 SDS
身長 SDS (日本人標準)	－ (該当なし)	日本人の標準身長曲線 (J Jpn Ass Hum Auxo 2011; 17: 84-99) から算出した身長 SDS
副作用	－ (該当なし)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－ (該当なし)	ノルディトロピン フレックスプロ注 5 mg、同 フレックスプロ注 10 mg、同 フレックスプロ注 15 mg、同 S 注 10 mg