

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ノルディトロピン S 注 10mg ②ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg ③ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg ④ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg
有 効 成 分 名	ソマトロピン（遺伝子組換え）
申 請 者 名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
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ターナー症候群における低身長 3. 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 4. 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 5. 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： 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 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。 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 0.35mg 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。 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 0.35mg 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。 4. 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、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 0.084mg 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 1mg を超えないこと。 5. 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 <u>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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。</u> ②～④： 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 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 0.35mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。 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 0.35mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。 4. 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。 5. 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	①：5.平成 21 年 6 月 17 日** ②～④：5.平成 22 年 6 月 24 日**
再 審 査 期 間	平成 24 年 10 月 15 日まで***

備 考	<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> <p>** 「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症」の適応については、ノルディトロピン S 注 5mg、同 10mg が平成 21 年 6 月 17 日付けで、ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg、同 10mg、同 15mg が平成 22 年 6 月 24 日付けで承認された。なお、ノルディトロピン S 注 5mg は平成 22 年 5 月に承認整理された。また、平成 21 年 6 月に「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症」の承認を取得したノルディトロピンノルディフレックス注 5mg、同 10mg 及び同 15mg は平成 24 年 8 月に承認整理された。</p> <p>*** 再審査期間は他社ソマトロピン製剤〔ジェノトロピン〕の残余期間とされた。</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、ノルディトロピン S 注 10mg、ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg、同 10mg 及び同 15mg（以下「本剤」という。）について、骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症（以下「SGA 性低身長」という。）に対する日常診療下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性について情報を収集し確認することを目的に、目標症例数を 360 例（新規症例 300 例、継続症例 60 例）とし、平成 21 年 11 月から平成 25 年 10 月までの 4 年間の予定で中央登録方式にて患者の登録が実施され、調査期間は平成 21 年 11 月から平成 30 年 10 月までの 9 年間で予定されている。中間集計を行った平成 25 年 3 月時点で、合計 480 例が登録され、国内 55 施設から 293 例が集積され、QOL は 106 例について投与後 1 年、55 例について投与後 2 年、9 例について投与後 3 年までの評価が行われている。また、製造販売後臨床試験として、第Ⅲ相臨床試験終了後に引き続き安全性及び有効性を確認するための試験が平成 24 年 3 月 31 日まで行われ、46 例が登録された。

本剤の特定使用成績調査は、再審査期間終了後も継続され、再審査の過程において、その中間集計結果が報告された。本剤の再審査は、中間集計結果及び「ジェノトロピン」の再審査申請内容等も考慮して行うこととした。なお、使用成績調査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

再審査申請時点では継続例 34 例、新規例 101 例の合計 135 例が集積され、登録基準外であった症例（継続 1 例、新規 48 例）を除いた 86 例が安全性の解析対象症例とされた。なお、登録基準除外症例として調査を中止した 49 例から、副作用は報告されていない。

また、平成 25 年 3 月までの中間集計では、収集された 293 例から登録基準外の 73 例を除外した 220 例（継続 41 例、新規 179 例）が安全性の解析対象とされた。安全性解析対象症例において報告された副作用は累計 15 例 16 件で、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 6.8%（15/220 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臨床試験の副作用発現率 31.7%（26/82 例）と比較して高

くなる傾向は認められなかった。報告された副作用の内訳は、肝機能検査異常が 5 件（転帰は、回復 3 件、軽快 1 件、未回復 1 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（回復）、甲状腺機能低下症（未回復）、尿中血陽性が各 2 件（回復）、てんかん（回復）、扁桃肥大（回復）、注射部位発疹（回復）、高コレステロール血症（回復）及び尿中ブドウ糖陽性（回復）が各 1 件であった。重篤な副作用については「4. 副作用及び感染症」の項に記載したが、特に安全性上問題となる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、ジェノトロピンの調査でも安全性に関する問題点は特に認められなかったことから、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2.2 有効性

審査申請時点では、安全性の解析対象例から除外された症例はなく、継続例 33 例、新規例 53 例の合計 86 例が有効性の解析対象症例とされた。平成 25 年 3 月までの中間集計では、安全性解析対象からの除外例は無く 220 例が有効性の解析対象とされた。本剤の有効性については、身長 SDS<sup>1</sup>で評価することとし、開始時、1 年後及び 2 年後の変化量について評価が実施された。また、成長速度 SDS 及び暦年齢身長 SDS についても評価が行われた。

新規症例について、身長 SDS は、開始時 $-2.98\pm 0.64$ （178 例）、1 年後 $-2.29\pm 0.67$ （173 例）、2 年後 $-1.81\pm 0.62$ （62 例）と推移した。また、成長速度 SDS は、開始時 $-1.72\pm 2.08$ （131 例）、1 年後 $2.99\pm 1.89$ （172 例）、2 年後 $1.75\pm 1.87$ （61 例）と推移し、投与 1 年後の暦年齢身長 SDS の変化量は承認時の成績（ $0.033\text{mg/day}$  投与群  $0.55\pm 0.05$ ）と大きな差はなかった。継続症例についても新規症例と同様の身長 SDS の増加が認められ、治療開始 3 年以降ではほぼ一定となった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2.3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において高齢者、妊産婦及び肝機能障害は収集されなかった。

腎機能障害を有する患者については、特定使用成績調査にて、水腎症を合併している症例が 1 例登録されたが、副作用の報告もなく特記すべき問題は認められなかった。なお、当該症例は登録基準外症例（契約期間外の本剤投与開始日、投与開始後 4 週間を越えた登録）であったため、安全性解析対象症例から除外された。

## 3. 製造販売後臨床試験の概要

本適応の製造販売後臨床試験は、第Ⅲ相臨床試験に引き続いて本剤の承認取得後の 2 回目診察日までの間に投与を継続する試験であり、46 例が登録された。これらの症例について、承認日以

<sup>1</sup> 標準偏差スコア（Standard deviation score : SDS）=（実測値－基準値）/SD

降に発現した副作用として、耐糖能障害が2例2件報告されたが、いずれも軽度であり回復が確認されている。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は36例40件であり、自発報告23件、特定使用成績調査17件であった。器官別大分類の内訳で報告件数が多かった項目は、「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）」15件、「筋骨格系および組織結合組織障害」及び「神経系障害」各6件であった。SGA性低身長症で認められた重篤な副作用は、特定使用成績調査2例2件、自発報告1例1件の計3例3件であり、「てんかん」、「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」及び「扁桃腫大」が各1件で、転帰は回復又は軽快であった。申請者は、SGA性低身長症で認められた重篤な副作用について次のように説明した。

「てんかん」が、再審査期間中に3例（SGA性低身長症で1例）認められ、いずれの症例も本剤の投与中に発現しているが、本剤との関連性は不明であり、因果関係が強く疑われるものはなかった。現時点における使用上の注意改訂等の対応は不要とし、今後も症例集積に努める。なお、「てんかん」の症状である「けいれん」については、既に添付文書の「4.使用上の注意」「(1)重大な副作用」の項に記載され、注意喚起されている。

「睡眠時無呼吸症候群」が、再審査期間中に3例（SGA性低身長症で1例）認められ、承認取得後特定使用成績調査の中間解析までの累積（以下「累積」という。）で7例中6例が軟骨異栄養症の患者であった。軟骨異栄養症は、骨格の特徴及び筋力の低下から睡眠時無呼吸を起こしやすいといわれており<sup>2</sup>、明確に本剤との関連を疑わせるものはなかった。そのうちSGA性低身長症の患者は1例であるが、低体重の未熟早産児には若年成人と比較して睡眠呼吸障害のリスクがあるといわれている<sup>3</sup>。また、本症例では本剤の投与継続でも睡眠時無呼吸症候群の改善傾向を認めており、本剤による可能性は低いと考えるが、今後も症例集積に努める。

「扁桃肥大」が再審査期間中に2例（SGA性低身長症で1例）認められた。累積で4例報告された症例は、上気道炎を伴う発現やもともと扁桃肥大を起こしやすい等、他の要因による可能性が高く、本剤との関連性は否定できないが、その可能性は低いと考える。なお、今後も症例集積に努める。

また、これらの副作用については添付文書改訂等の新たな対応は必要ないと考える。

再審査期間中に収集されたSGA性低身長症で、添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用として報告された主な副作用は以下のとおりであった。

「高コレステロール血症/血中コレステロール増加」が再審査期間中に5例6件認められ、累積9例（SGA性低身長症で1例）中7例では検査値の情報が得られているが、これらの値は正常値をわずかに上回る程度で臨床的な問題となるレベルではなかった。他の2例は詳細情報が得られていない。

「高インスリン血症/血中インスリン増加」が再審査期間中2例認められ、累積4例（SGA性低身長症で1例）中2例が耐糖能異常を伴っており、当該2例は肥満との関連も疑われている。いずれも耐糖能低下との関連も考えられ、本剤との関連は否定できない。本剤投与による耐糖能

<sup>2</sup> Robert C Tasker et. al, Arch Dis Child 1998;79:99-1

<sup>3</sup> Hokken-Koelega AC et al, Pediatr Res 1995; 38: 267-271.

低下については「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に「糖尿病」を記載して注意喚起している。

「注射部位腫脹」が再審査期間中3例、累積6例（SGA性低身長症で1例）認められている。1例はアレルギー体質の患者で注射部位発赤及びかゆみを伴い、他剤に変更後も注射部位腫脹が認められることから、医師により物理的刺激によるアレルギーと診断され、本剤とは関連なしと判断された症例である。1例は皮内注射のように腫れたとの報告で、再度投与法の教育を受けた症例であり、また、もう1例は2年間使用してきたが一時的に注射部位の腫れが認められたという症例である。他の3例はいずれも注射部位発赤、そう痒を伴っていたことから注射部位のアレルギー症状の可能性が考えられる。

以上のとおり、得られている情報では発現要因が明らかではなく、集積件数も少ないことから、現時点での対応は不要とし、今後も症例の集積に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 5. 相互作用

本剤との相互作用に関し、添付文書の「使用上の注意」において「併用注意」となっている薬剤は糖質コルチコイドとインスリンである。特定使用成績調査では、これらの併用注意となっている薬剤との併用症例はなかった。また、自発報告や文献においても、相互作用に関する報告はなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は昭和63年にデンマークで承認され、平成24年3月時点で世界105カ国において承認され、81カ国で市販されている。再審査期間中に国内における重大な措置はなかったが、外国において実施された措置については6報の報告が行われた。これについて申請者は以下のように説明した。

報告された6報のうち5報は、米国において成長ホルモン製剤の添付文書情報変更に伴う外国措置の報告である。米国の各成長ホルモン製剤の添付文書のWarning and precautionsの項に膝炎の発生が追記されたが、国内ではSGA性低身長症を含む全ての効能において、本剤による膝炎発現の報告はなく、現時点では本情報に対して特別な対応は不要と判断している。

残る1報は、平成22年12月、フランス規制当局より「成長遅延の治療を受けている患者集団を解析した結果、一般集団と比べて死亡率が高かった。販売承認における許可用量を上回る高用量を投与した患者において死亡率のリスクが上昇した。」との報告が行われた。この発表をうけ、EMA<sup>4</sup>はソマトロピン製剤投与の安全性に関する評価を行い、その結果及び概要を平成23年12月にEMAのホームページに掲載した。その中で「EMA（CHMP<sup>5</sup>）は、ソマトロピン含有医薬品の評価を終了し、これら医薬品のベネフィット/リスクのバランスは良好であることを確認した。また、CHMPは処方医に承認された適応症や用量を厳重に守り、ソマトロピン含有医薬品の警告や使用上の注意の再認識を求めるとともに、製品情報等においてソマトロピン製剤を腫瘍の活動性

<sup>4</sup> European Medicines Agency

<sup>5</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

が認められる患者への投与を避けること及び1日の最大推奨用量を超えないことを強調する」と記載されている。平成24年5月には、ソマトロピン含有製剤の全製造販売業者に対して出された具体的な指示の内容が公表された。EMAの指示によりEUにおける全ソマトロピン含有製剤の禁忌等の記載が変更されて腫瘍に関する取扱い及び用量遵守の記載統一が行われた。国内では、腫瘍に関しては、既に使用上の注意の「禁忌」、「慎重投与」及び「その他の注意の項」に記載しており、その内容は今回EMAから指示された内容と同様であることから、現時点における新たな対応は不要と考えている。また、用量遵守に関する注意喚起については、承認用量は基本的に守られるべき事項であり、改めて添付文書に記載するものではない。したがって、現在継続中である試験の更なる検討結果、EMA（CHMP）による情報のアップデート等を継続的にモニターし、必要に応じて対応を検討したいと考えている。

上記のとおり、現時点においては、これらの外国において実施された措置の国内対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は、腫瘍関連の報告8報、死亡率に関する報告3報、睡眠時無呼吸に関する報告2報、糖尿病又は耐糖能に関する報告2報、有害事象の発現リスクに関する報告1報、甲状腺機能低下症の発現率に関する報告1報であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

腫瘍に関する報告のうち4報は二次性腫瘍について述べられていた。小児癌既往患者における二次腫瘍の発生リスクについては、「使用上の注意」の改訂を行っている。その他に腫瘍の再発や発生に関する報告があったが、本剤の悪性腫瘍のある患者への投与は禁忌としており、また、腫瘍の増悪や進行に関する注意事項は既に「使用上の注意」に記載し注意喚起していることから、現時点において新たな安全対策は不要と考える。

死亡率に関する報告はそれぞれ、投与期間、GHD（Growth Hormone Deficiency）女性、高用量投与と死亡率について記述されていた。いずれもフランスのSAGHE Study<sup>6</sup>の中間報告が文献として公表されたもので、平成22年にフランス規制当局によって報告された研究報告である。この発表を契機として、EMA（CHMP）がソマトロピン含有医薬品の安全性に関する評価を行い、その結果、ベネフィット/リスクのバランスは良好であるという見解が平成23年12月に示されている。

睡眠時無呼吸については、「4.副作用及び感染症」に述べたとおり、対応の必要はないと考える。白血病や脳腫瘍既往患者における有害事象の発現リスクや糖尿病、甲状腺機能低下症については、既に使用上の注意に注意事項が記載されている。以上、現時点では使用上の注意改訂等の安全性確保措置は不要と判断している。今後とも本剤の適正な使用と安全性の確保に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

---

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

## 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号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上