

## 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*<br>②ジェノトロピン TC 注用 12mg*<br>③ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg<br>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**<br>2. 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長<br>(1) ターナー症候群<br>(2) 慢性腎不全<br>(3) プラダーウィリー症候群<br>3. 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）<br>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。<br>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。<br>(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。<br>(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。<br>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。<br>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。<br><br>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***<br>③④：1～4.平成 22 年 6 月 24 日  |
| 再 審 査 期 間       | ①②：4 年間（平成 24 年 10 月 15 日まで）***<br>③④：4. ①②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。<br><br>**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。<br><br>***「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、当初、ジェノトロピン 5.3mg、ジェノトロピン注射用 12mg、ジェノトロピンミニクイック  |

|  |  |
|--|--|
|  | 皮下注用 0.4mg、同 0.6mg、同 0.8mg、同 1.0mg、同 1.4mg が平成 20 年 10 月 16 日付で承認された（再審査期間：平成 20 年 10 月 16 日～平成 24 年 10 月 15 日）。<br>なお、ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg、同 0.8mg は平成 21 年 2 月 27 日に、同 0.6mg、同 1.0mg、同 1.4mg は平成 25 年 10 月 8 日に承認整理された。 |
|--|--|

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 及び同 12mg（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 性低身長症」という。）に対する日常診療における本剤の長期使用の有効性及び安全性について検討することを目的に、平成 20 年 10 月から平成 23 年 9 月までの 3 年間に全例調査方式にて実施され、国内 299 施設から 909 例の症例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、SGA 性低身長症患者に対する本剤の長期投与時（1 年以上）の安全性を検討する目的で承認申請時に実施された試験（GENASG-0021-007 試験、以下「007 試験」という。）を継続し、最終身長達成までのデータを確認する試験が実施中である。平成 20 年 10 月から平成 24 年 6 月までの期間に国内 20 施設において 61 例（増量群 29 例、維持量群 32 例）の成績が中間集計された。なお、使用成績調査について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 909 例から計 19 例（再調査不能例 1 例、服薬歴有り症例 18 例）を除外した 890 例が解析対象症例とされた。本調査において、安全性解析対象症例 890 例のうち 44 例に 53 件の副作用が認められ、副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 4.9%（44/890 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、承認申請時までに実施された国内臨床試験の副作用発現率 34.3%（23/67 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「臨床検査」1.2%（11 例）、「代謝および栄養障害」0.8%（7 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.6%（5 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」各 0.4%（4 例）であった。発現した主な副作用は、インスリン様成長因子増加 4 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アデノイド肥大及び肝機能異常が各 3 件であり、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例における副作用は 1 例 1 件に高血糖が認められたが、転帰は消失・回復であった。

重篤な副作用は 8 例に 8 件認められた。その内訳は、側弯症 2 件、熱性痙攣、アデノイド肥大、睡眠時無呼吸症候群、肝機能異常、滑膜障害及び膜性糸球体腎炎の各 1 件であった。転帰は、回復 4 件、未回復 4 件であった（詳細は「4. 副作用及び感染症」の項を参照）。

未知の副作用は 23 例に 25 件認められた。その内訳は、インスリン様成長因子増加 4 件、睡眠時無呼吸症候群及び側弯症が各 2 件、思春期早発症、高アミラーゼ血症、高アルカリホスファターゼ血症、高インスリン血症、多飲症、熱性痙攣、高血圧、蒼白、アデノイド肥大、口唇色素沈

着、不正咬合、肝機能異常、水疱、滑膜障害、膜性糸球体腎炎、口渇及び血中アルカリホスファターゼ増加の各1件であった。転帰は25件のうち15件が軽快又は消失・回復であり、残りの10件は未回復であった。未回復の10件のうち、6件は非重篤、4件は重篤（側弯症2件、睡眠時無呼吸症候群及び膜性糸球体腎炎各1件）であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢〔15歳未満/15歳以上、乳児（1歳未満）/幼児（3歳未満）/幼児（7歳未満）/小児（15歳未満）/15歳以上〕、開始時骨年齢（男17歳超/17歳以下、女15歳超/15歳以下）、出生時体重、身長 SDS<sup>1</sup>、成長速度 SDS、BMI（Body Mass Index）、入院・外来、前治療薬、重症度（主治医による判定）、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、併用薬、非薬物療法、開始時投与量、平均投与量、総投与量、実投与期間について検討された。その結果、成長速度 SDS、重症度、既往歴、合併症、肝機能障害、腎機能障害、併用薬、総投与量、実投与期間で副作用発現率に有意差が認められた。

これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。なお、肝機能障害及び腎機能障害については「2-3 特別な背景を有する患者」の項に記載した。

成長速度 SDS を0 SD 以上と0 SD 未満で検討した結果、副作用発現率は0 SD 以上で11.5%（9/78例）、0 SD 未満で5.3%（24/455例）であり、有意差が認められた。しかし、成長速度 SDS の0 SD 以上と0 SD 未満の各群において、症例数に差があり、各器官別大分類の発現例数及び各事象の発現件数が少ないため、副作用発現率に有意差を認めた原因の特定には至らなかった。成長速度 SDS が0 SD 以上の症例において、器官別大分類別の副作用で最も発現率が高かった「臨床検査」5.1%（4/78例）及び成長速度 SDS の0 SD 以上の症例のみで認められた器官別大分類別副作用である「血管障害」及び「胃腸障害」各1.3%（1/78例）を事象別に検討してみたところ、いずれも非重篤であった。以上のことから、安全性上問題はないと考えられた。

重症度を軽度、中等度及び重度で検討した結果、副作用発現率は軽度が5.6%（10/180例）、中等度が3.3%（16/479例）及び重度が7.8%（18/230例）であった。重症度が高くなるに従い副作用発現率が増加する傾向は認められなかった。副作用発現率が最も高かった重度の症例において、最も発現率が高かった器官別大分類別副作用である「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」、並びに重度の症例のみで認められた器官別大分類別副作用である「皮膚および皮下組織障害」を事象別に抽出してみたところ、その内訳は、インスリン様成長因子増加、血中アルカリホスファターゼ増加、尿中血陽性、遊離サイロキシン減少、滑膜障害、関節痛、側弯症、水疱及び発疹であった。滑膜障害及び側弯症以外は、いずれも非重篤であった。重篤であった滑膜障害の転帰は消失・回復で、側弯症の転帰は未回復であった。重症度によって副作用発現率が高くなるといった傾向は認められておらず、重度の症例で特徴的な副作用の発現も認められなかった。以上のことから、安全性上問題はないと考えられた。

既往歴の有無で検討した結果、既往歴を有しない症例の副作用発現率が3.9%（26/667例）、既往歴を有する症例の副作用発現率が8.1%（18/223例）であった。既往歴の有無の器官別大分類別副作用では既往歴の有無での副作用発現率には大きな違いは認められず、既往歴を有する症例のみに認められた器官別大分類別副作用はなかった。既往歴を有する症例のみに認められた副作用は、高インスリン血症、耐糖能障害、側弯症、滑膜障害、注射部位疼痛、発熱、思春期早発症、

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

熱性痙攣、膜性糸球体腎炎、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び遊離サイロキシン減少であった。このうち重篤な副作用が5例5件に認められ、その内訳は側弯症2件、滑膜障害、熱性痙攣及び膜性糸球体腎炎の各1件であった。転帰は側弯症及び膜性糸球体腎炎が未回復であったが、滑膜障害及び熱性痙攣は消失・回復であった。また、既往歴を有し、かつ副作用を発現した症例において、特定の既往歴で副作用が多く発現するような傾向は認められなかった。既往歴の有無別で副作用発現率に有意差が認められた原因の特定には至らなかったが、既往歴を有する症例に認められた副作用及びその重篤度において特徴的な傾向は認められておらず、安全性上問題はないと考えられた。

合併症の有無で検討した結果、合併症を有しない症例の副作用発現率が3.7% (23/622例)、合併症を有している症例の副作用発現率が7.8% (21/268例)であった。器官別大分類別副作用では合併症の有無での副作用発現率は大きな違いはみられなかった。合併症を有する症例のみに認められた副作用は、甲状腺機能低下症、思春期早発症、高アルカリホスファターゼ血症、高インスリン血症、高血圧、口唇色素沈着、水疱、滑膜障害、側弯症、膜性糸球体腎炎及び血中ブドウ糖増加であった。このうち重篤な副作用が4例4件に認められた。その内訳は側弯症2件、滑膜障害及び膜性糸球体腎炎の各1件であった。転帰は側弯症及び膜性糸球体腎炎が未回復であったが、滑膜障害は消失・回復であった。また、合併症を有し、かつ副作用を発現した症例において、特定の合併症で副作用が多く報告されるなどの特徴的な傾向は認められなかった。合併症を有する症例に認められた副作用及びその重篤度において特徴的な傾向は認められておらず、安全性上問題はないと考えられた。

併用薬の有無で検討した結果、併用薬を有しない症例の副作用発現率が3.6% (23/640例)、併用薬を有する症例の副作用発現率が8.4% (21/250例)であった。併用薬を有する症例で認められた器官別大分類別の副作用は、「内分泌障害」を除き併用薬を有しない症例でも認められており、副作用の種類に大きな差異はなかった。また、併用薬を有する症例で副作用発現率が高かった「臨床検査」2.0% (5/250例)及び「内分泌障害」1.2% (3/250例)の副作用を事象別に検討した結果、いずれも非重篤であった。併用薬別の副作用発現率からも特記すべき事項は認められなかった。併用薬を有する症例において認められた副作用及びその重篤度から、併用薬の有無別の症例に対する本剤の安全性に問題はないと考えられた。

総投与量別に検討した結果、副作用発現率は200mg未満が2.1% (5/237例)、200mg以上600mg未満が4.9% (21/427例)、600mg以上1,000mg未満が8.3% (14/169例)、1,000mg以上1,400mg未満が5.0% (2/40例)1,400mg以上11.8% (2/17例)であり、総投与量が増加するにつれて副作用発現率が高くなる傾向が認められた。総投与量1,400mg以上が最も副作用発現率が高かったが特異的な事象はなかった。また、実投与期間（本剤投与開始から終了までの投与期間を、休薬期間を考慮して集計したもの）で検討した結果、副作用発現率は6ヵ月未満が2.3% (2/89例)、6ヵ月以上1年未満2.4% (3/123例)、1年以上2年未満4.2% (12/286例)、2年以上3年未満6.5% (25/384例)、3年以上25.0% (2/8例)であり、投与期間が長い症例ほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。しかし、副作用の発現時期を検討したところ、投与開始からの期間が長くなるほど一定期間の副作用発現率は低下していた。なお、調査期間が1年を超えた症例682例において、投与開始後1年を超えて認められた副作用は12例15件であった。その内訳は、アデノイド肥大2件、思春期早発症、高インスリン血症、高血糖、熱性痙攣、高血圧、睡眠時無呼吸症

候群、不正咬合、肝機能異常、滑膜障害、関節痛、膜性糸球体腎炎、注射部位出血及びインスリン様成長因子増加が各 1 件であった。このうち重篤な副作用は、熱性痙攣、肝機能異常、滑膜障害及び膜性糸球体腎炎であったが、転帰は膜性糸球体腎炎の未回復を除きいずれも消失・回復であった。本調査の症例は、成長過程にあるため成長に応じて投与量を増加させており、投与期間が長いほど総投与量が増加する。副作用の発現は比較的投与初期に多く見られ、副作用による中止例 4 例（側弯症 2 例、膜性糸球体腎炎、注射部位疼痛各 1 例）を除いた症例では、副作用発現後も投与が継続（中断の処置を含む）されている。以上のことから、安全性上問題はないと考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、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

有効性については、安全性解析対象 890 例から、有効性評価判定条件を満たさない症例 35 例を除外した 855 例が解析対象とされた。本剤の有効性については、暦年齢相当成長速度 SDS で評価することとし、開始時の暦年齢相当成長速度 SDS と 1 年後、2 年後及び 3 年後の変化量について評価が実施された。また、成長促進効果として身長 SDS 及び身長 SDS の変化量についても評価が行われた。

投与開始時の成長速度に関する情報が得られた症例は、有効性解析対象 855 例のうち 528 例であった。また、同様に 1 年後の情報が得られた症例が 440 例、2 年後では 287 例、3 年後が 33 例であった。経過年度別暦年齢相当成長速度 SDS は、開始時が $-1.6\pm 1.95$ であったのに対し、1 年後は $2.3\pm 2.04$ 、2 年後は $1.6\pm 2.26$ 、3 年後は $1.3\pm 3.13$ と、いずれも改善が認められた。暦年齢相当成長速度 SDS 変化量については、開始時と比較した時、1 年後 $3.9\pm 2.60$ 、2 年後 $3.1\pm 2.54$ 、3 年後 $2.9\pm 3.03$ と、有意差が認められた。これについて申請者は、以下のように説明した。

本調査における週平均投与量は $0.27\pm 0.059\text{mg/kg}$  ( $0.039\text{mg/kg}$ /日相当)であった。投与量や患者背景が本調査とは異なっていることから、有効性を直接比較することは困難と考えるが、承認時までの臨床試験において投与量が類似した $0.033\text{mg/kg}$ /日群について、1 年後の暦年齢相当成長速度 SDS 変化量が $4.44\pm 1.99$ であったことと比較して、有効性に大きな差はないものと考えられた。

身長の情報が得られた症例は、投与開始時が有効性解析対象全例である 855 例、1 年後が 700 例、2 年後が 440 例、3 年後が 49 例であった。暦年齢相当身長 SDS 変化量の算出が可能であった症例は、1 年後が 440 例、2 年後が 287 例、3 年後が 33 例であった。暦年齢相当身長 SDS は、開始時の身長 SDS が $-3.1\pm 0.76$ であったのに対し、1 年後は $-2.6\pm 0.84$ 、2 年後は $-2.3\pm 0.82$ 、3 年後も $-2.3\pm 0.89$ であった。また、暦年齢相当身長 SDS の変化量は、開始時との比較で、1 年後 $0.6\pm 0.49$ 、2 年後 $0.3\pm 0.41$ 、3 年後 $0.3\pm 0.40$ と改善が認められ、開始時との比較において有意差が認められた。これについて申請者は、以下のように説明した。

本剤の承認時までの臨床試験<sup>2</sup>における暦年齢相当身長 SDS は、増量群で 1 年後 $-2.53\pm 0.92$ 、2

<sup>2</sup> GENASG-0021-007 試験。307-MET-0021-002 試験（以下 002 試験）で 1 年間の投与を完了した被験者を対象に、本剤の長期投与時の安全性を検討するため実施された。002 試験における本剤 $0.067\text{mg/kg}$ 群はこの試験でも同用量が投与され（維持群）、 $0.033\text{mg/kg}$ 群は $0.067\text{mg/kg}$ に増量された（増量群）。

年後  $-2.02 \pm 0.97$ 、3 年後  $-1.80 \pm 0.99$ 、維持群では 1 年後  $-2.17 \pm 0.96$ 、2 年後  $-1.70 \pm 1.03$ 、3 年後  $-1.53 \pm 1.10$  であったが、患者数、投与量や患者背景が本調査とは異なっていることから、有効性を直接比較することは困難と考える。本調査で確認された暦年齢相当身長 SDS は改善を示しており、暦年齢相当身長 SDS 変化量は、臨床試験時の結果と比較して低いものの、正の値を維持していることから本剤の有効性に問題はないと考える。

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及び妊産婦は収集されなかった。これらの患者について申請者は、以下のように説明した。

- **腎機能障害を有する患者**：本調査の安全性解析対象症例 890 例のうち、腎機能障害を有する症例は 9 例であり、副作用は 3 例 4 件に認められた。腎機能障害の有無で検討した結果、腎機能障害を有しない症例の副作用発現率が 4.6% (40/874 例)、腎機能障害を有する症例の副作用発現率が 33.3% (3/9 例) であった。腎機能障害を有する症例で発現した副作用は、高インスリン血症、高血圧、肝機能異常及びインスリン様成長因子増加の各 1 件であり、いずれも非重篤であった。腎機能障害を有する症例数は 9 例と少なかったため、十分な検討を行うことは困難であるが、認められた副作用はいずれも非重篤であり、腎及び尿路障害に該当する副作用も発現していないことから、腎機能障害を有する症例に対する本剤の安全性に問題はないと考えられた。

本調査の有効性解析対象症例 855 例のうち、腎機能障害を有する症例は 9 例であった。成長速度、暦年齢相当成長速度 SDS、暦年齢相当成長速度 SDS 変化量について腎機能障害の有無別で比較した結果、特に差は認められなかった。以上のことから、腎機能障害を有する症例における本剤の有効性に問題はないと考えられた。

- **肝機能障害を有する患者**：本調査の安全性解析対象症例 890 例のうち、肝機能障害を有する症例は 4 例であり、副作用は 3 例 3 件に認められた。肝機能障害の有無で検討した結果、肝機能障害を有しない症例の副作用発現率が 4.6% (40/879 例)、肝機能障害を有する症例の副作用発現率が 75.0% (3/4 例) であった。肝機能障害を有する症例で発現した副作用は、甲状腺機能低下症、肝機能異常及び血尿の各 1 件で、いずれも非重篤であった。転帰は肝機能異常の未回復を除きいずれも消失・回復であった。なお、肝機能異常の症例は、追跡調査不能（転院）の理由で医師により未回復と報告された。肝機能障害を有する症例数は 4 例と少なかったため、十分な検討を行うことは困難であるが、副作用の種類、重篤性及び転帰、特に肝機能障害を有する症例で肝胆道系の副作用が多く発現する傾向もみられていないことから、肝機能障害を有する症例に対する本剤の安全性に問題はないと考えられた。

本調査の有効性解析対象症例 855 例のうち、肝機能障害を有する症例は 4 例であった。成長速度、暦年齢相当成長速度 SDS、暦年齢相当成長速度 SDS 変化量について肝機能障害の有無別で比較した結果、1 年後、2 年後及び 3 年後と統計的に有意差は認められなかった。以上

のことから、肝機能障害を有する症例における本剤の有効性に問題はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（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、安全性及び有効性において現時点で新たな対応が必要となる問題はないと判断した。

### 3. 製造販売後臨床試験の概要

本試験（GENASG-0021-007 試験、以下「007 試験」という）は、多施設共同による 307-MET-0021-002 試験（以下「002 試験」という）に引き続いて行う長期投与試験であり、承認後も製造販売後臨床試験として延長して実施中である。002 試験で本剤を 0.033mg/kg/日で投与された群は、本試験移行後は 0.067mg/kg/日に投与量を変更し増量群とした。ただし、002 試験で有害事象が発現し増量困難と判断された場合は、0.033 mg/kg/日で維持できることとした。また、002 試験で 0.067mg/kg/日を投与された群は、本試験でも同用量を変更せずに維持群とした。なお、「SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン」（日本小児科学会雑誌 111（4）：641, 2007）では 0.033mg/kg/日を推奨しているため、製造販売後臨床試験移行後は、年齢、思春期、成長率や安全性の観点から 0.033mg/kg/日に投与量を変更しても差し支えないものとした。

提出された中間解析<sup>3</sup>では、再審査期間を含む試験期間内に本試験に組み入れられた合計 62 例（増量群 29 例、維持群 33 例）のうち、試験薬を一度も投与されなかった 1 例（維持群）を除く 61 例を最大の解析対象集団として有効性及び安全性の評価が実施されている。

本解析時に試験を継続していた 11 例（増量群 6 例、維持群 5 例）のうち増量群の 1 例（108 ヶ月）を除く 10 例の投与期間は 120 ヶ月に達していた。本解析までの本試験の中止例は 48 例（増量群 21 例、維持群 27 例）で、主な中止理由は同意撤回が 19 例（増量群 9 例、維持群 10 例）、暦年齢相当身長 SDS が 0 SD に到達が 10 例（増量群 5 例、維持群 5 例）、骨年齢が男子 17 歳、女子 15 歳以上に到達が 9 例（増量群 4 例、維持群 5 例）であった。002 試験から本解析までの平均投与期間は中止例も含めて増量群が 2,448.3 日（545～3,666 日）、維持群は 2,276.0 日（658～3,820 日）であった。

暦年齢相当成長速度 SDS の平均値は、増量群では投与 12～24 ヶ月が、維持群では投与 0～12 ヶ月が最高値で、その後両群ともに徐々に減少したが、増量群は投与 36～48 ヶ月まで、維持群は投与 48～60 ヶ月まで長期間にわたって正の値を維持した。増量群は投与 36 ヶ月に、維持群は投与 24 ヶ月に暦年齢相当身長 SDS の平均値が -2.0SD を超えた。投与 108 ヶ月又は中止時の暦年齢相当身長 SDS が -2.0SD を超えた被験者が、増量群で 29 例中 20 例（69.0%）、維持群で 32 例中 26 例（81.3%）に達した。暦年齢に対する骨年齢の比の平均値は両群ともに、試験期間を通じて 1 前後の値で推移し、全体として過度に骨成熟が進行する傾向は認められなかった。試験薬投与による患者の日常生活における変化のアンケート調査では、試験前後で明らかな変化は認められなかった。

有害事象は 61 例中 58 例（95.1%）に 1,192 件認められた。有害事象の重症度は、増量群に発現した高度の有害事象 2 例〔鼠径部ヘルニア及び停留睪丸（症）を発現した 1 例、損傷を発現した

<sup>3</sup> 再審査資料とするための中間解析を平成 24 年 6 月 21 日までのデータで実施した。

1 例]を除いて軽度又は中等度であった。これら高度の有害事象は重篤な有害事象として報告されたが、いずれも因果関係を否定されており、転帰は回復であった。比較的多く認められた有害事象は、両群合計で上気道感染 53 例 (86.9%)、インフルエンザ様症候群 31 例 (50.8%)、中耳炎 28 例 (45.9%)、胃腸炎 27 例 (44.3%) 及び結膜炎 20 例 (32.8%) であった。重篤な有害事象は 15 例に認められ、死亡の報告はなかった。そのうち増量群の 1 例にアデノイド肥大、維持群の 1 例に扁桃肥大、アデノイド肥大及び状態悪化が認められ、いずれも試験薬との因果関係を否定できないと判断された。これらを除くすべての重篤な有害事象は試験薬との因果関係を否定された。有害事象による投与中止は、増量群で 1 例 [性染色体異常 (ターナー症候群)]、維持群で 1 例 [顎奇形 (下顎突出)] に認められた。このうち顎奇形は因果関係を否定できないと判断されたが、軽度であり、未回復ながら安定していると報告された。有害事象として報告された臨床検査値の異常変動は 22 例 (36.1%) に 44 件であった。本解析時では、これらの事象のうちほとんどが回復していた。有害事象としてヘモグロビン A1c (HbA1c) 高値と判断された被験者は、増量群に 1 例 (高血糖) 認められたが、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。HbA1c は両群ともに大きな変動はなく概ね基準範囲内で推移した。経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) では維持群の 1 例が投与 36 ヶ月で糖尿病型と判定されたが、投与 48 ヶ月で正常型に回復した。投与 72 ヶ月での評価は境界型であった。

副作用は 19/61 例 (31.1%) に 50 件が認められ、増量群で 9/29 例 (31.0%) 25 件、維持群で 10/32 例 (31.3%) 25 件であった。また、器官別大分類別 (WHO-ART) における主な副作用発現率は、「内分泌障害」、「一般的全身障害」、「適用部位障害」が各 6.6% (4 例) であった。

機構は、以上の製造販売後臨床試験の結果について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中、厚生労働省又は総合機構に報告された副作用は 122 例 158 件 (うち、SGA 性低身長症例で 14 例 21 件) であり、SGA 性低身長の特定使用成績調査が 9 例 10 件、SGA 性低身長の製造販売後臨床試験が 1 例 1 件、その他の調査が 59 例 71 件、自発報告が 53 例 76 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、「筋骨格系および結合組織障害」61 件及び「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)」29 件であった。

再審査期間中に収集した全適応症例 (不明を含む) における副作用のうち、重篤な副作用 (死亡例を含む) は 165 件であり、器官分類別で発現の多かった項目は、「筋骨格系および結合組織障害」63 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)」32 件であった。SGA 性低身長症での重篤な副作用は 14 例 21 件であり、器官分類別で多く認められたものは「筋骨格系および結合組織障害」6 件であった。主な副作用は、側弯症 3 件、発熱 2 件及び滑膜障害 1 件であった。「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 1 件 (ネフローゼ症候群) であり、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用が 20 件であった。

SGA 性低身長症で認められた重篤な副作用について申請者は次のように説明した。

肺炎、発熱、免疫系障害及び口内炎の各 1 件が 1 例で認められたが、入手情報が少なく、転帰及び本剤との関連性は不明であった。中耳炎及び発熱の各 1 件が 1 例で認められたが、転帰はいずれも回復であり、本剤投与再開後に再発は認められなかった。また、うつ病及び無感情の各 1

件が 1 例で認められたが、詳細は不明、転帰はいずれも回復であった。さらに扁桃肥大及び骨端症の各 1 件が 1 例で認められたが、扁桃肥大は本剤投与前から認められていた症状が本剤投与中に悪化したもので、転帰は回復であり、骨端症は本剤開始から約 1 年 10 ヶ月後に骨端症（ペルテス病）と診断され、転帰は不明である。側弯症が 3 件収集され、転帰はいずれも未回復であった。1 例目は本剤投与前より側弯症を認めており、本剤投与開始から約 7 ヶ月後に側弯症の悪化が確認された。2 例目は本剤投与前の側弯症の有無について情報がないが、投与開始 8 年後に側弯症と診断された。3 例目は本剤投与開始から 10 ヶ月後に発現した。滑膜障害は同一症例での重複発現であり、右膝に発現した 3 ヶ月後に左膝に発現していた。いずれの場合にも切除術にて回復しているが、発現時の詳細情報は不明であった。他に重篤な副作用としては、熱性痙攣、睡眠時無呼吸症候群、アデノイド肥大、肝機能異常、重篤なネフローゼ症候群及び膜性糸球体腎炎が各 1 件認められている。

側弯症については、既に、成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）以外について、本剤の「使用上の注意」の「その他の副作用」に側弯症等の脊柱変形の進行を記載しており、現時点では更なる注意喚起は不要と判断した。熱性痙攣については、熱性痙攣の既往がある例での発現であり、処置により回復した後に本剤の再投与が行われた。熱性痙攣は本剤発売から再審査期間終了までに 4 件（2 件は他疾患、1 件は疾患不明）集積されているが、いずれの症例（SGA 性低身長症は 6 歳、他疾患は 4 歳 2 例、7 歳 1 例）も年齢的に熱性痙攣の発現が多い時期であり、本剤との関連性は低いと考えられた。本剤との関連性を特定できる症例の集積がないことから、現時点では特別な対応は不要と判断した。睡眠時無呼吸症候群が本剤投与前に認められていたかどうかについての情報はないが、本剤投与により睡眠時無呼吸症候群を悪化させた可能性は否定できない。本剤発売から再審査期間終了までに重篤な睡眠時無呼吸症候群が合計 4 件収集されている。4 件中 3 件はプラダーウィリー症候群での発現であり、プラダーウィリー症候群における睡眠時無呼吸症候群については「重要な基本的注意」にて注意喚起を行っている。アデノイド肥大は本剤投与開始約 3 ヶ月後に発現し、その後悪化を認めたため扁桃摘出術を行っている。本剤投与開始後にアデノイド肥大が増悪しているため本剤との関連性は否定できなかった。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）以外は「使用上の注意」の「その他の副作用」にアデノイド肥大及び扁桃肥大を記載して注意喚起を行っており、現時点では更なる注意喚起は不要と判断した。肝機能異常については、本剤再投与後に肝機能異常の再発は認められなかった。既に「使用上の注意」の「その他の副作用」に AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を記載して注意喚起を行っており、本剤との関連性が強く疑われる重篤な症例の集積が少ないことから、現時点では更なる注意喚起は不要と判断した。ネフローゼ症候群については平成 13 年 8 月に本剤の「使用上の注意」の「重大な副作用」にネフローゼ症候群を記載して注意喚起を行っている。重篤な膜性糸球体腎炎は、同時期に気管支炎を発現していることから、感染症による発現の可能性が考えられた。本剤発売から再審査期間終了までに重篤な膜性糸球体腎炎の収集は 2 件のみであり、特別な対応は不要と判断した。その他の重篤な副作用についても、詳細が不明であること、集積が少ないことから、特別な対応は不要と判断した。

再審査期間中に収集された SGA 性低身長症の副作用報告について「使用上の注意」から予測できる副作用は 56 件であり、器官別大分類の内訳で報告件数が多いのは、「一般・全身障害および投与部位の状態」15 件、「臨床検査」13 件、「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」

各 6 件、「神経系障害」4 件及び「皮膚および皮下組織障害」3 件であった。「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 43 件であり、器官別大分類の内訳で報告件数が多いのは、「臨床検査」6 件及び「代謝および栄養障害」4 件であった。

再審査期間終了以降平成 26 年 3 月 31 日までの間に収集した重篤な副作用は 24 例 31 件であり、SGA 性低身長症における重篤な副作用は 4 例 6 件で、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 5 件、同じく予測できる重篤な副作用は 1 件であった。予測できない重篤な副作用の内容は、思春期早発症、アデノイド肥大による睡眠時無呼吸症候群、肝腫大、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ネフローゼ症候群各 1 件で、これらについて申請者は以下のように説明した。

思春期早発症は 9 歳女兒に認められた。報告医は、超低出生体重児に思春期早発傾向があるという報告もあり、本児の思春期早発症が成長ホルモン補充療法と因果関係があるかは不明としている。重篤な思春期早発症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。睡眠時無呼吸症候群は 3 歳女兒にみられ、後に耳鼻科での内視鏡検査にてアデノイド肥大が認められたことから、報告医はアデノイド肥大による睡眠時無呼吸／閉塞性無呼吸と判断した。本剤発売後に重篤なアデノイド肥大が合計 5 件収集されているが、5 件中 2 件が SGA 性低身長症、2 件がプラダーウィリー症候群、1 件がターナー症候群といずれも小児の適応症における発現であった。アデノイド肥大は、SGA 性低身長症を含む小児の効能・効果のいずれにおいても「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載されていることから、現時点で更なる注意喚起は不要と判断した。肝腫大は 5 歳男児において触診にて認められた。報告医は、本剤増量後よく食べるようになったことが肝腫大に関連したと考えるとしており、重篤な肝腫大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。ヘノッホ・シェーンライン紫斑病とネフローゼ症候群は 6 歳女兒に本剤の投与開始から約 2 年半後に発現したとの報告であるが、詳細情報が入手されず、本剤との関連性は特定できなかった。ネフローゼ症候群は「使用上の注意」の「重大な副作用」にネフローゼ症候群を記載し注意喚起が行われている。重篤なヘノッホ・シェーンライン紫斑病の集積は本件のみであることから、現時点では、更なる注意喚起は不要と判断した。

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

再審査期間中、他の薬剤との相互作用が疑われた症例の収集はなかった。（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。）。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中、外国での措置として 11 報が報告された。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 11 報のうち 4 報は成長ホルモンの長期投与試験（SAGHE Study<sup>4</sup>）関連の報告、1 報は本剤の米国添付文書（以下、「USPI」という。）改訂情報、4 報はこれと同内容の他社ソマ

---

<sup>4</sup> Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatments in Europe Study

トロピン製剤の USPI 改訂情報であった。残る 2 報は外国における他社ソマトロピン製剤の回収情報であった。《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。》

#### ① SAGHE Study 関連報告

当該 4 報は SAGHE Study にて小児期にソマトロピン治療を受けた患者において、承認用量以上の高用量治療と死亡リスク増加の関連性が認められたとのフランス規制当局からの情報を契機に実施した EMA 及び FDA のレビュー見解である。現時点では EMA 及び FDA により、ソマトロピンのベネフィットがリスクを上回っていると結論付けており、EMA においては添付文書 (SmPC) に腫瘍活性のエビデンスがある場合にソマトロピンを使用しないこと、最大推奨一日投与量を超えないことを強調しておくべきとの指示を行っている。国内症例において過量投与による死亡の集積はない。また、腫瘍については、本剤の添付文書の「禁忌」の項に悪性腫瘍のある患者、「慎重投与」の項に脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者を記載し、注意喚起を行っている。また、「その他の注意」にヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある旨を記載しており、加えて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旨を追記して情報提供を行っている。以上より、現時点では更なる注意喚起は不要と判断した。引き続き同様の情報に留意する。

#### ② 本剤及び他社ソマトロピンの USPI 改訂情報

当該 5 報は USPI 改訂情報であり、いずれも主な改訂箇所は WARNINGS AND PRECAUTIONS の項への膵炎および糖尿病の記載であった。膵炎は添付文書の「使用上の注意」に記載されていないが、国内集積が少なく、因果関係を特定できる症例もないことから、現時点では特別な対応は不要と判断した。今後も同様の情報に留意する。また、糖尿病関連については既に「使用上の注意」に記載して注意喚起を行っており、特別な対応は不要と判断した。

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。

## 7. 研究報告

再審査期間中に情報を入手し、機構に報告された研究報告は 7 報であり、すべて安全性に関するものであった。これについて申請者は以下のように説明した。

研究報告 7 報のうち、4 報は欧州で行われている成長ホルモンの長期投与試験 (SAGHE Study) に関する報告であった (6. 重大な措置、海外からの情報参照)。他の 2 報は SAGHE Study ではないが、成長ホルモン投与患者での二次性新生物に関する報告であり、残る 1 報はソマトロピンを腎移植前後に投与された慢性腎不全の小児患者で、移植後リンパ増殖性障害 (以下「PTLD」という) の発現リスクに関する報告であった。

#### ① SAGHE Study 以外の二次性新生物関連報告

当該 2 報はいずれの報告も成長ホルモン製剤のリスクがベネフィットを上回るとの結論には

至らず、添付文書の「使用上の注意」では新生物の再発について、注意喚起及び情報提供を行っていることから、現時点では更なる注意喚起は不要と判断した。引き続き同様の情報に留意する。

## ② その他の報告

残り 1 報は慢性腎不全の小児患者におけるソマトロピン投与と PTLD 発現リスクの相関についての報告であった。国内症例で PTLD が発現した症例もないことから、特別な対応は不要であると判断した。引き続き同様の情報に留意する。

再審査期間終了以降平成 26 年 3 月 31 日までの間に研究報告が 1 件報告された。オランダにおいて、中年成長ホルモン分泌不全患者における長期療法の結果、一般集団より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るが、本試験の対照群では定期的な追跡調査が行われておらず、また、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られた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上