

## 再審査報告書

令和 6 年 5 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

|                 |  |
|-----------------|--|
| 販 売 名           | ① ノルディトロピン フレックスプロ注 5 mg<br>② ノルディトロピン フレックスプロ注 10 mg<br>③ ノルディトロピン フレックスプロ注 15 mg   |
| 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<br>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<br>3. 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長<br>4. 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）<br>5. 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症<br>6. 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長   |
| 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 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 0.35mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。<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 0.35mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。<br>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。<br>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。<br>6. 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       | 6. ①②③ 平成 29 年 11 月 30 日   |
| 再 審 査 期 間       | 6. ①②③ 4 年（平成 29 年 11 月 30 日～令和 3 年 11 月 29 日）   |
| 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             | ・ノルディトロピン S 注 10 mg は承認整理届が提出された（令和 2 年 4 月 1 日）。  |

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、今回の再審査対象について、カテゴリー1（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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に策定された今回の再審査対象に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

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（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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）<br>・頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤<br>・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           |   |         |
| ・ノルディトロピンの長期使用における有効性 |   |         |

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動  | 有効性に関する調査・試験   | 追加のリスク最小化活動 |
|--|--|-------------|
| ・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）（GHLIQUID-4358）<br>・ヌーナン症候群における低身長患者を対象とした製造販売後臨床試験（GHLIQUID-4020）<br>・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）（GH-3812） | ・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）（GHLIQUID-4358）<br>・ヌーナン症候群における低身長患者を対象とした製造販売後臨床試験（GHLIQUID-4020）<br>・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）（GH-3812） | ・該当なし       |

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

| 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）（GHLIQUID-4358） |  |
|---|--|
| 目的  | ヌーナン症候群における低身長患者に対する本剤の長期使用時の安全性及び成長促進効果を評価する。                               |
| 安全性検討事項   | 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                       |
| 有効性に関する検討事項   | 本剤の長期使用における成長促進効果の評価   |
| 調査方法  | 連続調査方式   |
| 対象患者  | 新規症例：医師よりヌーナン症候群における低身長患者と診断され、本剤による治療を行う患者<br>継続症例：GHLIQUID-4020 試験に登録された患者 |
| 実施期間  | 平成 29 年 11 月～令和 3 年 11 月   |
| 目標症例数   | 60 症例  |
| 観察期間  | 2～4 年  |
| 実施施設数   | 22 施設  |
| 収集症例数   | 71 症例  |

|            |                            |
|------------|----------------------------|
| 安全性解析対象症例数 | 70 症例（新規症例：35 例、継続症例：35 例） |
| 有効性解析対象症例数 | 70 症例（新規症例：35 例、継続症例：35 例） |
| 備考         |                            |

表 4 製造販売後臨床試験の概要

| ヌーナン症候群における低身長患者を対象とした製造販売後臨床試験（GHLIQUID-4020） |   |
|--|---|
| 目的   | <p>&lt;主要目的&gt;<br/>ヌーナン症候群の低身長患者を対象とし、ベースラインから投与後 208 週までの NN-220 [ソマトロピン（遺伝子組換え）] の成長促進効果を評価する。</p> <p>&lt;副次的目的&gt;<br/>ヌーナン症候群の低身長患者を対象とし、ベースラインから投与後 208 週までの NN-220 [ソマトロピン（遺伝子組換え）] の安全性プロファイルを評価する。</p>   |
| 安全性検討事項  | 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  |
| 有効性に関する検討事項                                    | 本剤の長期使用における成長促進効果の評価  |
| 試験デザイン   | 多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験   |
| 対象患者   | 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群の日本人患者   |
| 実施期間   | 平成 25 年 8 月～平成 30 年 7 月   |
| 用法・用量  | 0.033mg/kg/日<br>0.066mg/kg/日  |
| 観察期間   | 主要期間：0 週から投与後 104 週まで<br>延長期間：投与後 104 週から 208 週又は 234 週まで   |
| 予定症例数  | スクリーニング（同意取得）予定の被験者数：53 例<br>無作為割り付け予定の被験者数：48 例<br>（0.033mg/kg/日投与群：24 例、0.066mg/kg/日投与群：24 例）<br>治験を完了する予定の被験者数：42 例  |
| 評価項目   | <p>プライマリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインから投与後 104 週までの身長 SDS の変化量</li> </ul> <p>有効性に関するセカンダリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインから投与後 52 週までの成長速度 SDS</li> <li>投与後 52 週から 104 週までの成長速度 SDS</li> <li>ベースラインから投与後 52 週までの成長速度</li> <li>投与後 52 週から 104 週までの成長速度</li> </ul> <p>安全性に関するセカンダリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 104 週までに発現した治験薬投与下の有害事象</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I 濃度の変化量</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までの HbA1c の変化量</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までの臨床検査値の変化量</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までの OGTT に基づく耐糖能 [グルコースの血中濃度推移曲線下面積（AUC）及びインスリンの AUC] の変化</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までの骨年齢及び（骨年齢/暦年齢）の変化量、並びに [1 年ごとの（骨年齢の変化量/暦年齢の変化量）] [1 年ごとの（<math>\Delta</math>骨年齢/<math>\Delta</math>暦年齢）]</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までのバイタルサイン（血圧及び脈拍）の変化量</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までの尿検査の変化</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までの血液凝固検査値の変化</li> <li>ベースラインから投与後 104 週までの心電図の変化</li> </ul> <p>*延長期間を含む試験全体の 208 週時点でのエンドポイントは、主要期間のエンドポイントと同様に定義した。更なる延長期間において収集したデータは、記述的に要約した。</p> |
| 投与症例数  | 無作為割り付けされた被験者数：51 例<br>（0.033mg/kg/日投与群：25 例、0.066mg/kg/日投与群：26 例）  |
| 安全性解析対象症例数                                     | 51 症例   |
| 有効性解析対象症例数                                     | 51 症例   |
| 備考   | <ul style="list-style-type: none"> <li>本製造販売後臨床試験は治験から継続して実施しており、「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の効能又は効果の承認を取得（平成 29 年 11 月 30 日）した後、製造販売後臨床試験として実施した。</li> <li>なお、3 例が製造販売後臨床試験に参加せずに中止したため、製造販売後臨床試験は合計 48 例で実施された。</li> <li>製造販売後臨床試験のみの解析はしていない。</li> </ul>   |

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験における発現状況は、表 5 のとおりであり、心血管系障害に関する副作用が各 2 例みられた（特定使用成績調査：不整脈及び心室性期外収縮各 1 例、製造販売後臨床試験：左室肥大及び不整脈各 1 例）。このうち、特定使用成績調査で発現した不整脈（転帰：死亡）の症例は、治験に参加する前から不整脈と肥大型心筋症を含む併発疾患があり、本剤以外の要因も考えられる症例報告であった。添付文書及び添付文書を基に作成した患者向医薬品ガイドには、心疾患のある患者には慎重に投与する旨が記載されているため、新たな安全対策は必要ないと考えた。

特定使用成績調査の副作用発現割合と副作用発現率〔新規症例：11.4%（4/35 例）、4.7/100 人年、継続症例：14.3%（5/35 例）、4.3/100 人年〕は、承認時の国内第Ⅲ相臨床試験<sup>1)</sup>（GHLIQUID-4020、データカットオフ：平成 28 年 7 月）の副作用発現割合と副作用発現率〔0.033mg/kg/日投与群：20.0%（5/25 例）、18.1/100 人年、0.066mg/kg/日投与群：19.2%（5/26 例）、9.7/100 人年〕を上回らず、発現した副作用の種類には特定の傾向はみられず、新たな臨床上の懸念となる事項はなかった。

また、製造販売後臨床試験の最終報告時の副作用発現割合と副作用発現率〔0.033mg/kg/日群：36.0%（9/25 例）、13.9/100 人年、0.066mg/kg/日群：42.3%（11/26 例）、12.0/100 人年〕については、承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（GHLIQUID-4020、データカットオフ：平成 28 年 7 月）の同用量の群間で比較したところ、副作用発現割合は高かったものの、副作用発現率は同程度であった。副作用発現割合は評価の対象期間が延長されたことによって、結果的に副作用が報告された症例数が多くなり、高値を示したと考えた。

表 5 製造販売後調査等における副作用・感染症発現状況

| 項目                              | 特定使用成績調査<br>(GHLIQUID-4358) |                         | 製造販売後臨床試験 <sup>*5</sup><br>(GHLIQUID-4020) |                         |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
|                                 | 重篤<br>発現症例数<br>(発現割合%)      | 非重篤<br>発現症例数<br>(発現割合%) | 重篤<br>発現症例数<br>(発現割合%)                     | 非重篤<br>発現症例数<br>(発現割合%) |
| 安全性解析対象症例数                      | 70                          |                         | 51   |                         |
| 副作用発現症例数                        | 9                           |                         | 20   |                         |
| 副作用発現割合 (%)                     | 12.9                        |                         | 39.2                                       |                         |
| 安全性検討事項                         | 重篤<br>発現症例数<br>(発現割合%)      | 非重篤<br>発現症例数<br>(発現割合%) | 重篤<br>発現症例数<br>(発現割合%)                     | 非重篤<br>発現症例数<br>(発現割合%) |
| 重要な特定されたリスク                     |                             |                         |  |                         |
| 糖代謝障害 <sup>*1</sup>             | 0                           | 0                       | 0  | 2 (3.9)                 |
| 重要な潜在的リスク                       |                             |                         |  |                         |
| 新生物(新規/再発/二次性腫瘍) <sup>*2</sup>  | 0                           | 0                       | 0  | 0                       |
| 頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤 <sup>*3</sup>     | 0                           | 0                       | 0  | 0                       |
| スーナン症候群における心血管系障害 <sup>*4</sup> | 1 (1.4)                     | 1 (1.4)                 | 0  | 2 (3.9) <sup>*6</sup>   |

MedDRA/J version 24.1

<sup>1)</sup> 投与期間 2 年

各リスクの MedDRA 用語の定義において、期間別大分類を SOC、高位グループ語を HLGT、高位語を HLT、基本語を PT、標準検索式を SMQ、他に分類されないのは NEC と略す。

※1：SMQ「高血糖／糖尿病の発症」（コード20000041、狭域検索）

※2：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）」（コード10029104）により定義される新生物の有害事象／副作用。SMQ「悪性腫瘍」（コード20000194、狭域検索）

※3：HLGT「中枢神経系血管障害」（コード10007963）により定義される頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤の有害事象／副作用

※4：SOC「心臓障害」（コード10007541）により定義される心血管疾患の副作用

※5：製造販売後臨床試験時の結果ではなく、承認申請時（104 週）までに報告された副作用・感染症を含む製造販売後臨床試験終了時の状況として作成した。

※6：GHLIQUID-4020 の治験から継続していた症例で報告された副作用（左室肥大及び不整脈）で、いずれも副作用の発現日は承認前（それぞれの発現日は平成 28 年 4 月、平成 29 年 9 月）であったが、報告日が製造販売後臨床試験中であったため、本試験中に発生した副作用として集計した。

これらの結果より、承認時と製造販売後での副作用発現率に大きな差はなく、発現した副作用は既に添付文書で注意喚起されていることから、新たな安全対策を取る必要性はないと考えた。今後も継続して添付文書を通じた注意喚起に努めて行くこととする。

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用症例報告は、未知<sup>2)</sup>・重篤 4 例 4 件、未知・非重篤 8 例 11 件であった。既知<sup>3)</sup>・重篤の副作用報告及び感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 12 例 15 件であり、主な副作用<sup>4)</sup>は表 6 のとおりであり、特定の副作用の集積傾向は確認されなかった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 副作用等の種類         | 総数  |    | 重篤  |    | 非重篤 |    |
|-----------------|-----|----|-----|----|-----|----|
|                 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 |
| 合計              | 12  | 15 | 4   | 4  | 8   | 11 |
| 心臓障害            | 5   | 5  | 1   | 1  | 4   | 4  |
| 不整脈             | 2   | 2  | 1   | 1  | 1   | 1  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害   | 2   | 2  | 1   | 1  | 1   | 1  |
| 肺高血圧症           | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2   | 2  | 2   | 2  | 0   | 0  |
| 歯牙腫             | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 肥大型心筋症          | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |

MedDRA/J version 24.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査

日本の小児の標準身長曲線<sup>5)</sup>及び日本のヌーナン症候群患者の標準身長曲線<sup>6)</sup>からそれぞれ算

<sup>2)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>3)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>4)</sup> 重篤な副作用が発現した事象を表にまとめた

<sup>5)</sup> J Jpn Ass Hum Auxo 2011; 17: 84-99

<sup>6)</sup> Pediatr Res 2016; 79: 543-8

出した身長標準偏差スコア〔以下、「身長 SD スコア（日本人標準）」及び「身長 SD スコア（日本人ヌーナン症候群標準）」〕と、成長速度（cm/年）、成長速度 SD スコアの推移及びベースラインからの変化量は表 7 及び表 8 のとおりであった。承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（GHLLIQUID-4020、データカットオフ：平成 28 年 7 月）の結果〔身長 SD スコア（日本人標準）と身長 SD スコア（日本人ヌーナン症候群標準）のベースラインから 104 週までの変化量、成長速度（cm/年）及び成長速度 SD スコアの結果<sup>7)</sup>〕と比較して、大きな違いはなく、成長に改善がみられた。これらの結果より、本剤の投与により、身長の促進効果があったと判断した。

表 7 新規症例におけるベースラインからの変化量の推移

| 項目                              | 時期          | 変化量の記述統計量 |                 |    |                          |
|---------------------------------|-------------|-----------|-----------------|----|--------------------------|
|                                 |             | 例数        | スコア<br>平均値±標準偏差 | 例数 | ベースラインからの変化量<br>平均値±標準偏差 |
| 身長 SD スコア<br>（日本人標準）            | 開始時（ベースライン） | 33        | -2.928±0.711    | —  | —                        |
|                                 | 1 年後        | 34        | -2.419±0.858    | 33 | 0.512±0.390              |
|                                 | 2 年後        | 30        | -2.154±0.992    | 29 | 0.791±0.542              |
| 身長 SD スコア<br>（日本人ヌーナン<br>症候群標準） | 開始時（ベースライン） | 33        | -0.375±0.637    | —  | —                        |
|                                 | 1 年後        | 34        | 0.136±0.695     | 33 | 0.516±0.282              |
|                                 | 2 年後        | 30        | 0.434±0.743     | 29 | 0.832±0.350              |
| 成長速度[cm/年]                      | 開始時（ベースライン） | 29        | 4.69±1.24       | —  | —                        |
|                                 | 1 年後        | 33        | 7.88±1.67       | 29 | 3.45±1.48                |
|                                 | 2 年後        | 30        | 6.54±1.68       | 26 | 1.78±1.70                |
| 成長速度 SD スコア                     | 開始時（ベースライン） | 29        | -1.576±2.378    | —  | —                        |
|                                 | 1 年後        | 33        | 3.597±4.571     | 29 | 5.606±3.434              |
|                                 | 2 年後        | 30        | 1.851±1.994     | 26 | 3.735±2.471              |

表 8 継続症例におけるベースラインからの変化量の推移

| 項目                              | 時期          | 変化量の記述統計量 |                 |    |                          |
|---------------------------------|-------------|-----------|-----------------|----|--------------------------|
|                                 |             | 例数        | スコア<br>平均値±標準偏差 | 例数 | ベースラインからの変化量<br>平均値±標準偏差 |
| 身長 SD スコア<br>（日本人標準）            | 開始時（ベースライン） | 35        | -3.324±0.661    | —  | —                        |
|                                 | 1 年後        | 35        | -2.497±0.709    | 35 | 0.827±0.376              |
|                                 | 2 年後        | 35        | -2.107±0.777    | 35 | 1.217±0.535              |
|                                 | 3 年後        | 35        | -1.926±0.813    | 35 | 1.398±0.615              |
|                                 | 4 年後        | 35        | -1.855±0.910    | 35 | 1.469±0.745              |
|                                 | 5 年後        | 32        | -1.963±0.990    | 32 | 1.375±0.766              |
|                                 | 6 年後        | 32        | -2.079±0.919    | 32 | 1.325±0.776              |
|                                 | 6.5 年後      | 31        | -2.051±0.906    | 31 | 1.328±0.753              |
| 身長 SD スコア<br>（日本人ヌーナン<br>症候群標準） | 開始時（ベースライン） | 35        | -0.853±0.691    | —  | —                        |
|                                 | 1 年後        | 35        | -0.077±0.746    | 35 | 0.775±0.375              |
|                                 | 2 年後        | 35        | 0.316±0.809     | 35 | 1.168±0.549              |
|                                 | 3 年後        | 35        | 0.539±0.809     | 35 | 1.391±0.624              |
|                                 | 4 年後        | 35        | 0.668±0.858     | 35 | 1.520±0.724              |
|                                 | 5 年後        | 32        | 0.630±0.867     | 32 | 1.503±0.692              |
|                                 | 6 年後        | 32        | 0.503±0.822     | 32 | 1.443±0.664              |
|                                 | 6.5 年後      | 31        | 0.514±0.821     | 31 | 1.429±0.654              |

<sup>7)</sup> 承認時の国内第Ⅲ相臨床試験（GHLLIQUID-4020、データカットオフ：平成 28 年 7 月）の結果

- ・身長 SD スコア（日本人標準）から算出したベースラインからの変化量：  
0.033mg/kg 日投与群（25 例）0.84±0.09、0.066mg/kg 日投与群（26 例）1.47±0.09
- ・身長 SD スコア（日本人ヌーナン症候群標準）から算出したベースラインからの変化量：  
0.033mg/kg 日投与群（25 例）0.75±0.08、0.066mg/kg 日投与群（26 例）1.48±0.08
- ・投与 2 年目の成長速度（cm/年）：0.033mg/kg 日投与群（25 例）6.20±0.95、0.066mg/kg 日投与群（26 例）7.99±1.20
- ・投与 2 年目の成長速度 SD スコア：0.033mg/kg 日投与群（25 例）0.58±1.59、0.066mg/kg 日投与群（26 例）2.65±1.76

| 項目          | 時期           | 変化量の記述統計量 |                 |    |                          |
|-------------|--------------|-----------|-----------------|----|--------------------------|
|             |              | 例数        | スコア<br>平均値±標準偏差 | 例数 | ベースラインからの変化量<br>平均値±標準偏差 |
| 成長速度[cm/年]  | 開始時 (ベースライン) | 35        | 4.89±1.01       | —  | —                        |
|             | 1年後          | 35        | 8.89±1.60       | 35 | 4.00±1.82                |
|             | 2年後          | 35        | 7.17±1.36       | 35 | 2.29±1.62                |
|             | 3年後          | 35        | 6.41±1.18       | 35 | 1.52±1.39                |
|             | 4年後          | 35        | 5.96±1.12       | 35 | 1.07±1.22                |
|             | 5年後          | 32        | 4.75±1.28       | 32 | -0.20±1.30               |
|             | 6年後          | 30        | 5.07±1.22       | 30 | 0.10±1.70                |
| 成長速度 SD スコア | 開始時 (ベースライン) | 35        | -2.117±1.267    | —  | —                        |
|             | 1年後          | 35        | 3.776±1.915     | 35 | 5.893±2.350              |
|             | 2年後          | 35        | 1.817±1.793     | 35 | 3.934±2.075              |
|             | 3年後          | 35        | 0.661±1.458     | 35 | 2.778±1.697              |
|             | 4年後          | 35        | -0.012±1.704    | 35 | 2.105±2.119              |
|             | 5年後          | 32        | -1.114±1.802    | 32 | 0.947±1.758              |
|             | 6年後          | 30        | -0.315±1.844    | 30 | 1.717±2.290              |

## 5.2 製造販売後臨床試験

ベースラインから投与後208週目までの身長SDスコアの変化量は表9のとおりで、成長速度及び成長速度SDスコアの推移は表10のとおりであった。投与後208週目の身長SDスコア結果は、承認時の日本人標準の104週目までの結果〔0.033 mg/kg/日投与群：-2.40±0.72、0.066 mg/kg/日投与群：-1.78±0.94〕と比較して、同程度であり、投与後208週の身長SDスコアの増加量は、0.033 mg/kg/日投与群と比較して0.066 mg/kg/日投与群で大きかった。以上より、日本人のヌーナン症候群患者における本剤0.033 mg/kg/日及び0.066 mg/kg/日の投与による身長SDスコア（日本人標準）の改善効果が示された。

表9 ベースラインから投与後208週目までの身長SDスコアの変化量

| 項目                        | 投与群            | ベースライン     | 投与後208週目 (LOCF <sup>※</sup> )<br>平均値±標準偏差 | ベースラインからの変化量<br>平均値±標準偏差 |
|---------------------------|----------------|------------|---|--------------------------|
| 身長SDスコア<br>(日本人標準)        | 0.033 mg/kg/日群 | -3.24±0.76 | -2.39±0.84                                | 0.85±0.60                |
|                           | 0.066 mg/kg/日群 | -3.25±0.71 | -1.41±1.04                                | 1.84±0.70                |
| 身長SDスコア<br>(日本人ヌーナン症候群標準) | 0.033 mg/kg/日群 | -0.73±0.74 | 0.22±0.75                                 | 0.96±0.47                |
|                           | 0.066 mg/kg/日群 | -0.80±0.72 | 1.12±0.90                                 | 1.92±0.60                |

※LOCF：Missing data imputed from last observation carried forward

表10 ベースラインから投与後3年目及び4年目までの成長速度及び成長速度SDスコア

| 項目         | 投与群            | ベースライン     | 投与3年目<br>(156週目、LOCF <sup>※</sup> )<br>平均値±標準偏差 | 投与4年目<br>(208週目、LOCF <sup>※</sup> )<br>平均値±標準偏差 |
|------------|----------------|------------|---|---|
| 成長速度[cm/年] | 0.033 mg/kg/日群 | 4.74±0.81  | 5.77±1.26                                       | 5.64±1.23                                       |
|            | 0.066 mg/kg/日群 | 5.08±1.13  | 7.01±1.12                                       | 6.11±1.28                                       |
| 成長速度SDスコア  | 0.033 mg/kg/日群 | -1.99±1.17 | -0.39±1.61                                      | -0.73±1.52                                      |
|            | 0.066 mg/kg/日群 | -1.70±1.33 | 1.44±1.25                                       | 0.92±1.69                                       |

※LOCF：Missing data imputed from last observation carried forward

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中の国内における緊急安全性情報、安全性速報の措置、安全性に起因する回収及び出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中において、外国の措置報告はなく、研究報告は3件あった（表11）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表11 措置報告及び研究報告の概要

|      |  |
|------|--|
| 措置報告 | 該当なし   |
| 研究報告 | ① フランスにおける集団ベースのコホート研究において、小児期に成長ホルモン治療を受けた患者の骨腫瘍リスクに関する研究報告（平成30年8月）<br>② 遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤治療を行った小児患者における死亡リスクに関する研究報告（令和2年8月）<br>③ 小児期にヒト成長ホルモン遺伝子組換え製剤（rhGH）で治療された患者における総合的および重度の心血管事象の長期的なリスクに関する研究報告（令和3年1月） |
| 備考   |  |

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された今回の再審査対象に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上