

ソグルーヤ[®]皮下注 5 mg
ソグルーヤ[®]皮下注 10 mg
ソグルーヤ[®]皮下注 15 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ソグルーヤ®皮下注 5mg, 10mg, 15mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ソグルーヤ®皮下注5 mg ソグルーヤ®皮下注10 mg ソグルーヤ®皮下注15 mg	有効成分	ソマプシタン(遺伝子組換え)
製造販売業者	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	薬効分類	872412
提出年月日		2023年7月21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】
糖代謝障害	新生物	糖尿病を合併する患者への投与時の安全性
		肝機能障害患者への投与時の安全性
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
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
市販直後調査(小児 GHD)
長期使用に関する特定使用成績調査(AGHD) (Study ID: NN8640-4638)
長期使用に関する特定使用成績調査(小児 GHD) (Study ID: NN8640-5005)
製造販売後臨床試験(小児 GHD)(Trial ID: NN8640-4263)
製造販売後臨床試験(小児 GHD)(Trial ID: NN8640-4172)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査(小児 GHD)

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：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021年1月22日	薬効分類	872412
再審査期間	<u>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）：</u> ①② 8年 <u>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：</u> ①②③ 2023年6月26日～2029年1月21日（残余期間）	承認番号	① 30300AMX00025000 ② 30300AMX00026000 ③ 30500AMX00131000
国際誕生日	2020年8月28日		
販売名	① ソグルーヤ®皮下注 5 mg ② ソグルーヤ®皮下注 10 mg ③ ソグルーヤ®皮下注 15 mg		
有効成分	ソマプシタン（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	<u>別紙のとおり</u>		
用法及び用量	<u>別紙のとおり</u>		
効能又は効果	①② 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） ①②③ <u>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</u>		
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	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>2023年6月26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又は効果にて製造販売承認事項一部変更承認取得</u> 2. <u>2023年6月26日にソグルーヤ®皮下注 15 mg について製造販売承認取得</u>
--------	--

変更の履歴	
前回提出日	2023年6月5日
変更内容の概要：	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>「品目の概要」</u> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>再審査期間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再審査期間を追加</u> ● <u>販売名に「ソグルーヤ®皮下注 15 mg」を追加</u> ● <u>承認番号に「ソグルーヤ®皮下注 15 mg」の承認番号を追加</u> ● <u>含量及び剤形に「注射剤：1筒中ソマプシタン（遺伝子組換え）15 mg/1.5mL 含有」を追加</u> ● <u>用法及び用量に成長ホルモン分泌不全性低身長症に関する記載を追加</u> ● <u>効能又は効果に成長ホルモン分泌不全性低身長症に関する記載を追加</u> ● <u>備考欄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又は効果及びソグルーヤ®皮下注 15 mg の承認取得に関する記載を追加</u> 2. <u>「1.1 安全性検討事項」の「糖代謝障害」、「新生物」、「糖尿病を合併する患者への投与時の安全性」の、「重要な特定されたリスク/重要な不足情報とした理由」に成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした臨床試験の結果を追記</u> 3. <u>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「4. リスク最小化計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」、「5.3 リスク最小化計画の一覧」に、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした市販直後調査を追記</u> 4. <u>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に長期使用に関する特定使用成績調査（NN8640-5005）の計画を追記</u> 5. <u>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に製造販売後臨床試験（NN8640-4263、NN8640-4172）を追記</u> 6. <u>「添付文書」を「電子添文」に記載整備（軽微変更）</u>
変更理由：	<ol style="list-style-type: none"> 1. 3～5. <u>剤形に「ソグルーヤ®皮下注 15 mg」が追加され、加えて「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」への適応が追加されたため</u> 2. <u>それぞれの適応症での治験時の副作用発現情報について記載分けするとともに、合わせ</u>

て内容の整備を行ったため

6. 記載整備のため（軽微変更）

別紙

【含量及び剤形】

- ① 注射剤：1筒中ソマプシタン（遺伝子組換え）5 mg/1.5mL 含有
- ② 注射剤：1筒中ソマプシタン（遺伝子組換え）10 mg/1.5mL 含有
- ③ 注射剤：1筒中ソマプシタン（遺伝子組換え）15 mg/1.5mL 含有

【用法及び用量】

<成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）>

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 1.5 mg を開始用量とし、週 1 回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の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が、最高用量は 8.0 mg とする。

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.16mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

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

重要な特定されたリスクとした理由：

成長ホルモン（GH）による治療は、特に感受性の高い患者への高用量の投与によりインスリン感受性を低下させる可能性があり、そのためインスリン分泌能が不十分な患者では高血糖が発生することがある。その結果、GHによる治療開始後に、それまでに診断されていなかった糖代謝障害が顕在化する可能性がある。

このGHの作用は、GHの脂肪分解作用と部分的に関連しており、hGHの注射後の数時間で、血漿中の遊離脂肪酸が増加しインスリン作用が低下することで、血漿グルコース値が増加する。¹⁾

上記を考慮し、糖代謝障害を重要な特定されたリスクとして設定する。

<成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）>

成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）における本剤の第3相臨床試験では、糖代謝障害に関連する有害事象（グリコヘモグロビン増加、血中インスリン増加、血中ブドウ糖増加、糖尿病、高血糖）の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤投与群で1.5%、2.1件/100 SYE、ノルディトロピン投与群で3.0%、5.6件/100 SYEであった。プラセボ投与群では発現例はなかった。なお、本剤投与群では試験中に糖尿病と診断された被験者はいなかった。

<成長ホルモン分泌不全性低身長症（小児GHD）>

成長ホルモン分泌不全性低身長症（小児GHD）における本剤の第3相臨床試験の主要試験では、糖代謝障害に関連する有害事象（高血糖、空腹時血中ブドウ糖不良、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加）の発現割合は、本剤投与群で2.3%、ノルディトロピン投与群で4.4%であった。報告された有害事象は全て非重篤かつ軽微であった。本剤投与群、ノルディトロピン投与群において試験中に2型糖尿病と診断された被験者はいなかった。

1) Weaver JU, Monson JP, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(1):153-9.

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
 - 長期使用に関する特定使用成績調査 (AGHD) (Study ID:NN8640-4638)
 - 長期使用に関する特定使用成績調査 (小児GHD) (Study ID:NN8640-5005)
 - 製造販売後臨床試験 (小児GHD) (Trial ID:NN8640-4263)
 - 製造販売後臨床試験 (小児GHD) (Trial ID:NN8640-4172)

【選択理由】

本剤投与症例における糖代謝障害の発現状況及び発現症例の情報を収集し、リスクを評価するため。

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
 - 医療従事者：電子添文
 - 「8. 重要な基本的注意」の項に血糖値、HbA1c等の測定及び異常が認められた場合の対処を記載する。
 - 「9.1.1 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者」の項に、糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者への投与時の注意を記載する。
 - 「11.1 重大な副作用」の項に、耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあることを記載する。
 - 患者：患者向医薬品ガイド

【選択理由】

糖代謝障害の徴候／症状を早期に発見し、重症化を防止することを目的として、糖代謝障害に関するリスクについて情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

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：

成長ホルモン（GH）の作用は同化及び分裂促進性であり、インスリン様成長因子-I（IGF-I）には抗アポトーシス作用があるため、両ホルモンは、正常細胞及び腫瘍細胞の増殖を引き起こす可能性がある。

一般に、ヒト GH（hGH）治療は血中 IGF-I 値の増加を誘発する可能性があるが、血中 IGF-I 高値と小児の悪性腫瘍のリスクとの間に確立された関係は認められていない。²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

しかし、一部の研究では、成人において IGF-I 高値と悪性腫瘍形成のリスクの増加の相関が認められている。⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

<AGHD>

AGHD における本剤の第 3 相臨床試験では、良性、悪性及び詳細不明の新生物の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤投与群で 2.1%、1.9 件/100 SYE（7 例 7 件：基底細胞癌 1 件、膀胱移行上皮癌 1 件、膵管内乳頭粘液性腫瘍 1 件、脂肪腫 1 件、下垂体腫瘍 1 件、下垂体の良性腫瘍 2 件）、ノルディトロピン投与群で 2.4%、3.1 件/100 SYE（4 例 5 件：脂肪腫、メラノサイト性母斑、形質細胞性骨髄腫、血管筋脂肪腫、軟部組織新生物が各 1 件）であった。プラセボ投与群では発現例はなかった。

<小児 GHD>

小児 GHD における本剤の第 3 相臨床試験の主要試験では、良性、悪性及び詳細不明の新生物の発現割合は、本剤投与群で 1.5%（2 例 2 件：皮膚乳頭腫 1 件、リンパ管腫 1 件）、ノルディトロピン投与群で 2.9%（2 例 2 件：皮膚乳頭腫 1 件、脂肪腫 1 件）であった。悪性新生物の発現例はなかった。

確認された新生物の種類は異なっており、本剤投与と新生物との因果関係は確立されていないものの、上記の可能性を考慮し、新生物を重要な潜在的リスクとして設定する。

- 2) Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwinska A, Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007;59(5):500-16.
- 3) Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr.* 2004;144(4):430-6.
- 4) Root AW, Root MJ. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2002;2(1):27-52.
- 5) Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet.* 2002;360(9329):273-7.
- 6) Firth SM, McDougall F, McLachlan AJ, Baxter RC. Impaired blockade of insulin-like

	<p>growth factor I (IGF-I)-induced hypoglycemia by IGF binding protein-3 analog with reduced ternary complex-forming ability. Endocrinology. 2002;143(5):1669-76.</p> <p>7) Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? Growth Horm IGF Res. 2000;10(6):297-305.</p> <p>8) Giovannucci E, Pollak M. Risk of cancer after growth-hormone treatment. Lancet. 2002;360(9329):268-9.</p> <p>9) Verhelst J, Abs R. Long-term growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. Drugs. 2002;62(16):2399-412.</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"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • <u>長期使用に関する特定使用成績調査（AGHD）（Study ID:NN8640-4638）</u> • <u>長期使用に関する特定使用成績調査（小児GHD）（Study ID:NN8640-5005）</u> • <u>製造販売後臨床試験（小児GHD）（Trial ID:NN8640-4263）</u> • <u>製造販売後臨床試験（小児GHD）（Trial ID:NN8640-4172）</u> <p>【選択理由】 本剤投与症例における新生物の発現状況及び発現症例の情報を収集し、リスクを評価するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者：<u>電子添文</u> <ul style="list-style-type: none"> - 「2. 禁忌」の項に“悪性腫瘍のある患者”を記載する。 - 「9.1.2 脳腫瘍の既往のある患者」の項に脳腫瘍の発現や再発のリスクについて記載する。 - 「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に二次性腫瘍等のリスクについて記載する。 • 患者：患者向医薬品ガイド <p>【選択理由】 新生物の徴候／症状を早期に発見し、重症化を防止することを目的として、新生物に関するリスクについて情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報

糖尿病を合併する患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

成長ホルモン（GH）による治療は、特に感受性の高い患者への高用量の投与によりインスリン感受性を低下させる可能性があり、そのため糖尿病患者のようにインスリン分泌能が不十分な患者では本剤投与により血糖コントロールの悪化がおこる可能性がある。

本剤の臨床試験において糖尿病を合併する AGHD 患者への投与時の情報は限られており、糖尿病を合併する日本人患者への投与時の安全性に関する情報は得られていない。

加えて国内外の臨床試験において、糖尿病を合併する小児 GHD 患者への本剤投与経験はない。

上記より、重要な不足情報に設定する。

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
 - 長期使用に関する特定使用成績調査（AGHD）（Study ID:NN8640-4638）
 - 長期使用に関する特定使用成績調査（小児GHD）（Study ID:NN8640-5005）
 - 製造販売後臨床試験（小児GHD）（Trial ID:NN8640-4263）
 - 製造販売後臨床試験（小児GHD）（Trial ID:NN8640-4172）

【選択理由】

糖尿病を合併する患者への投与の情報及び糖尿病増悪に係る情報を収集し、リスクを評価するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者：電子添文 <ul style="list-style-type: none"> - 「9.1.1 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者」の項に、糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者への投与時の注意を記載する。 • 患者：患者向医薬品ガイド <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を促すことを目的として、糖尿病を合併する患者への投与時の注意について情報提供するため。</p>
--	---

肝機能障害患者への投与時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>肝機能障害を有する被験者の安全性、薬物動態、薬力学的作用に関する第1相臨床試験（4298試験）において、肝機能正常者と比較して、中等度の肝機能障害者において本薬の曝露量の増加が認められ、軽度及び中等度肝機能障害者において IGF-I 反応が低下していた。なお、臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は検討されていない。</p> <p>本剤の第3相臨床試験における AST 又は ALT の基準範囲を基準とした肝機能障害の有無別での検討では、肝機能障害のある被験者で安全性のリスクが特に上昇するような傾向は認められていないものの、臨床試験における中等度の肝機能障害を有する AGHD 患者への投与時の情報は得られていないことから、本剤の重要な不足情報に設定する。</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"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> • 長期使用に関する特定使用成績調査（AGHD）（Study ID:NN8640-4638） <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害患者への投与の情報を収集し、リスクを評価するため。</p>

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
 - 医療従事者：電子添文
 - 「9.3 肝機能障害患者」の項に、肝機能障害患者への投与時の注意を記載する。
 - 患者：患者向医薬品ガイド

【選択理由】

本剤の適正使用を促すことを目的として、肝機能障害患者への投与時の注意について情報提供するため。

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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の安全性情報の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（小児 GHD）	
	実施期間：承認時から 6 ヶ月 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
長期使用に関する特定使用成績調査（AGHD）（Study ID:NN8640-4638）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたりスク</p> <ul style="list-style-type: none">・ 糖代謝障害 <p>重要な潜在的リスク</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新生物 <p>重要な不足情報</p> <ul style="list-style-type: none">・ 糖尿病を合併する患者への投与時の安全性・ 肝機能障害患者への投与時の安全性 <p>【目的】</p> <p>日常診療下で成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者（重症に限る）における本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価する</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：5 年間（登録期間：3 年間） 観察期間：2～5 年間 目標症例数：200 例（新規症例 140 例、他の GH 製剤から本剤への切り替え症例 60 例） 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>承認後の調査として、本剤が日常診療下で長期投与された際の安全性及び有効性を継続的に監視するために、本調査を実施することとした。</p> <p>観察期間については、本剤の開発段階では 2 年を超えた使用経験による安全性及び有効性の情報は得られていないことから、長期の観察期間が必要と考え、最低 2 年以上の観察期間を設定した。</p> <p>対象患者集団は、本剤の使用が想定される新規患者及び他の GH 製剤から本剤への切り替え患者とする。AGHD はまれな疾患で、わが国における AGHD の患者総数及び 1 年あたりの新規発症患者数を考慮すると、実現可能性の観点から本剤の製造販売後調査に組み入れる患者数には限界があると考え。上記考察を踏まえ、本調</p>

査の目標症例数（新規及び切り替え）を設定した。
目標症例数の算出根拠として、市場分析に基づき登録期間（3年間）に本剤を投与する AGHD の新規患者は約 1400 人と推定され、登録期間に本剤を投与した約 10% が本調査に登録されると仮定し、新規症例を 140 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」の発現状況の評価に際し、既存の GH 補充療法の影響を除外するためには新規患者での評価が適切と考えた。
第 3 相試験における本剤投与症例では MedDRA 器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される事象を発現した被験者の割合は 2.1% であり、新規症例 140 例では治療期間中に 2.1% を真の発現割合とする事象を少なくとも 1 件検出する確率は 95% となる。また、2 型糖尿病徴候の有害事象を発現した被験者の割合は 1.5% であり、治療期間中に 1.5% を真の発現割合とする事象を 95% の確率で少なくとも 1 件検出するために必要な症例数は 200 例となる。そのため、総計症例数を 200 例と設定し、新規症例と切り替え症例の目標症例数をそれぞれ 140 例及び 60 例とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な評価を行うため）
- ・ 中間報告書作成時（安全性及び有効性の評価を行うため）
- ・ 最終報告書作成時（全調査データ固定後に安全性及び有効性の評価を行うため）

【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 RMP の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項が特定された場合、本調査計画の変更の要否及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要否について検討を行う。

長期使用に関する特定使用成績調査（小児 GHD）（Study ID:NN8640-5005）

【安全性検討事項】

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

重要な不足情報

- ・ 糖尿病を合併する患者への投与時の安全性

【目的】

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（小児 GHD）患者における本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価する

【実施計画】

調査期間：3 年間（登録期間：2 年間）

観察期間：1～3 年間

目標症例数：200 例（新規症例 100 例、切り替え症例 100 例）

新規症例：過去に GH 製剤による治療を受けていない患者

切り替え症例：GH 製剤による治療を受けたことがある患者

実施方法：中央登録方式

【実施計画の根拠】

承認後の調査として、本剤が日常診療下で長期投与された際の安全性及び有効性を継続的に監視するために、本調査を実施することとした。

観察期間については、本剤の長期使用における継続的な監視のために 1～3 年間必要と考えた。さらに、新生物（良性、悪性および詳細不明の新生物）は第 3 相試験（主要試験 52 週間）で観察されているため、少なくとも 1 年間の観察期間が必要と考えた。

対象患者集団は、本剤の使用が想定される新規症例及び切り替え症例とする。目標症例数の算出根拠として、市場分析に基づき登録期間（2 年間）に本剤を投与する小児 GHD の新規患者は約 1000 人と推定され、登録期間に本剤を投与した約 10% が本調査に登録されると仮定し、新規症例を 100 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」の発現状況の評価に際し、既存の GH 補充療法の影響を除外するためには新規患者での評価が適切と考えた。

また、第 3 相試験（主要試験 52 週間）における本剤投与症例では新生物（良性、悪性および詳細不明の新生物）に分類される事象を発現した被験者の割合は 1.5% であり、新規症例 100 例では治療期間中に 1.5% を真の発現割合とする事象を少なくとも 1 件検出する確率は 78% となる。また、糖代謝障害に関連する有害事象（高血糖、空腹時血中ブドウ糖不良、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加）を発現した被験者の割合は 2.3% であり、200 例では治療期間中に 2.3% を真の発現割合とする事象を少なくとも 1 件検出する確率は 99% となる。そのため、総計症例数を 200 例と設定し、新規症例と切り替え症例の目標症例数をそれぞれ 100 例ずつとした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な評価を行うため）
- ・ 最終報告書作成時（全調査データ固定後に安全性及び有効性の評価を行うため）

【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 RMP の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項が特定された場合、本調査計画の変更の要否及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要否について検討を行う。

製造販売後臨床試験（小児 GHD）（Trial ID:NN8640-4263）

【安全性検討事項】

重要な特定されたりスク

- ・ 糖代謝障害

重要な潜在的リスク

- ・ 新生物

重要な不足情報

- ・ 糖尿病を合併する患者への投与時の安全性

【目的】

4263 試験から継続する小児 GHD 患者を対象として、本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価する。

【試験計画】

本試験は、本剤を週 1 回投与する無作為割り付け、多施設国際共同、非盲検、並行群間、実薬対照試験である。

第 3 相試験（Trial ID:NN8640-4263）は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・効果取得の承認申請のため計画され、2019 年に開始された。承認日以降、製造販売後臨床試験と読み替えて各被験者の最終来院まで実施する。

また、本試験は治験期間を含め、スクリーニング期間（2 週間）、主要期間（52 週間）、安全性延長期間（3 年間）及び後観察期間（30 日間）から構成されており、最大投与期間は 4 年間*となる。

現在、主要期間は既に終了しており、安全性延長期間以降における本試験の用法・用量は本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、皮下投与である。

*各国の承認状況により、最大投与期間（4 年間）後も投与を継続することが出来る。

予定される症例数：194 例が製造販売後臨床試験に移行予定（日本人 30 例）

最初の被験者の最初の来院：2019 年 5 月

予定される最終の被験者の最終の来院：2025 年 9 月

【試験計画の根拠】

本試験は第 3 相臨床試験として開始されたが、承認時までには得られる長期的な安全性及び有効性の情報は限られている。本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価す

るために、承認時点で製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な評価を行うため）
- ・ 最終報告書作成時（全試験データ固定後に安全性及び有効性の評価を行うため）

【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 RMP の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項が特定された場合、本試験計画の変更の要否及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要否について検討を行う。

製造販売後臨床試験（小児 GHD）（Trial ID:NN8640-4172）

【安全性検討事項】

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

重要な不足情報

- ・ 糖尿病を合併する患者への投与時の安全性

【目的】

4172 試験から継続する小児 GHD 患者を対象として、本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価する。

【試験計画】

本試験は、本剤を週 1 回投与する無作為割り付け、国際共同、実薬対照（非盲検・反復投与）、用量設定（二重盲検）、並行群間試験である。

第 2 相試験（Trial ID:NN8640-4172）は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・効果取得の承認申請のため計画され、2016 年に開始された。承認日以降、製造販売後臨床試験と読み替えて各被験者の最終来院まで実施する。また、本試験は治験期間を含め、スクリーニング期間（2～3 週間）、主要期間（26 週間）、延長期間（26 週間）、安全性延長期間（2 年間）、長期安全性延長期間（4 年間）及び後観察期間（30 日間）から構成されており、最大投与期間は 7 年間*となる。現在、安全性延長期間は既に終了しており、長期安全性延長期間以降の本試験における用法・用量は、本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、皮下投与である。

*各国の承認状況により、最大投与期間（7 年間）後も投与を継続することができる。

予定される症例数：60 例が製造販売後臨床試験に移行予定（日本人 12 例）

被験者の最初の来院：2016 年 3 月

予定される最終の被験者の最終の来院：2024 年 9 月

【試験計画の根拠】

本試験は第2相臨床試験として開始されたが、承認時までには得られる長期的な安全性及び有効性の情報は限られている。本剤長期投与時の安全性及び有効性を評価するために、承認時点で製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時（安全性情報について包括的な評価を行うため）
- ・ 最終報告書作成時（全試験データ固定後に安全性及び有効性の評価を行うため）

【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RMPの見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項が特定された場合、本試験計画の変更の要否及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、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改訂するとともに 情報提供を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（小児 GHD）	
	実施期間： <u>承認時から 6 ヶ月</u> 評価、報告の予定時期： <u>調査終了から 2 ヶ月以内</u>

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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の安全性情報の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
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 (AGHD)	該当なし	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2022年7 月提出)
市販直後調査 (小児GHD)	該当なし	承認時から 6ヵ月後	実施中	終了後2ヵ 月以内
長期使用に関する 特定使用成績調査 (AGHD) (Study ID:NN8640- 4638)	200例	・安全性定期報 告時 ・中間報告書作 成時 ・最終報告書作 成時	実施中	・調査開始後 3年 (中間報告 書作成時) ・調査終了後 (最終報告 書作成時)
長期使用に関する 特定使用成績調査 (小児GHD) (Study ID:NN8640- 5005)	200例	・安全性定期報 告時 ・最終報告書作 成時	2023年7月 より実施予定	・調査終了後 (最終報告 書作成時)
製造販売後臨床試験 (小児GHD) (Trial ID:NN8640- 4263)	194例が製造販売後 臨床試験に移行予定 (日本人30例)	・安全性定期報 告時 ・最終報告書作 成時	実施中	・試験終了後 (最終報告 書作成時)
製造販売後臨床試験 (小児GHD) (Trial ID:NN8640- 4172)	60例が製造販売後 臨床試験に移行予定 (日本人12例)	・安全性定期報 告時 ・最終報告書作 成時	実施中	・試験終了後 (最終報告 書作成時)

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、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う。		
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 (AGHD)	販売開始から 6 ヶ月後	終了
市販直後調査 (小児 GHD)	承認時から 6 ヶ月後	実施中