

ノルデイトロピン フレックスプロ注
5mg/10mg/15mg,
ノルデイトロピン S 注 10mg
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg,
ノルディトロピン S注 10mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg ノルディトロピン S注10mg	有効成分	ソマトロピン (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	2412
提出年月		2019年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
糖代謝障害	5	新生物（新規／再発／二次性腫瘍）	6	なし	—
		頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤	8		
		ヌーナン症候群における心血管系障害	9		
1.2. 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		11頁			

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	12
追加の医薬品安全性監視活動	
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）	12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
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）	14

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	15
追加のリスク最小化活動	
なし	—

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

2019年8月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 〒100-0005

東京都千代田区丸の内2丁目1番1号

氏 名 : ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

代表取締役社長 オーレ・ムルスコウ・ベック 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①②③ 2010年6月24日 ④ 2000年3月15日	薬効分類	872412
再審査期間	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年	承認番号	① 22200AMX00390000 ② 22200AMX00391000 ③ 22200AMX00392000 ④ 21200AMY00083000
国際誕生日	1988年4月28日		
販売名	① ノルデイトロピン フレックスプロ注 5mg ② ノルデイトロピン フレックスプロ注 10mg ③ ノルデイトロピン フレックスプロ注 15mg ④ ノルデイトロピンS注 10mg		
有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	含量:1筒(1.5mL)または1カートリッジ(1.5mL)中、①5mg ②10mg ③15mg ④10mg 剤型:注射剤		
用法及び用量	別紙1のとおり		
効能又は効果	別紙1のとおり		
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	ノルデイトロピン承認取得経緯:別紙2のとおり		

効能・効果	用法・用量	
	① ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg ② ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg ③ ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg	④ ノルディトロピンS注10mg
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0.175mgを6～7回に分けて皮下に注射する。	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。
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0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。	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。
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0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。	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。
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0.021mg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。	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。
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0.23mg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。	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。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。
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0.23mg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。	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。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。

ノルデイトロピン 承認取得経緯

- 1988年11月30日： 「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」の承認取得
- 1991年1月18日： 「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
効能・効果及びその用法・用量の追加承認取得
- 1997年4月22日 「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長」の効能・効果及びその用法・用量の
追加
- 2000年11月16日： 効能・効果「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「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」への変更承認取得
- 2009年4月22日： 「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」の効能・効果及びその用法・用量の追加承認
取得
- 2009年6月17日： 「骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症」の効能・効果及びその
用法・用量の追加承認取得
- 2017年11月30日： 「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・効果及びその用法・用量
の追加承認取得

変更の履歴

前回提出日

2019年2月28日

変更内容の概要:

1. 「1.1 安全性検討事項」および「1.2 有効性に関する検討事項」から以下を削除し、記載整備
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)
2. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」および「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」から 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)を削除。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」で 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)の報告書提出にあわせて更新

変更理由:

1~3.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)が終了し、最終報告書を提出したため

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <ul style="list-style-type: none">・ ヒト成長ホルモン (hGH) による治療は、インスリン感受性を低下させる可能性があることがよく知られており、特に敏感な患者に高用量を投与すると血糖値が上昇することがある (高血糖)。・ 成人成長ホルモン分泌不全症の初期に行われた大規模臨床試験において、インスリン抵抗性及び 2 型糖尿病を発現した患者が数例報告されている。体組成、年齢、遺伝的素因の違いによって、インスリン感受性の変化にはかなりのバラツキがある。Hoffman らが 2004 年に報告したプラセボ対照試験では、GH 治療に関連する耐糖能異常が 13%、糖尿病が 4% の患者に認められ、耐糖能悪化がみられた全体数はプラセボ群と比較して GH 治療群で多かった。従って、わずかではあるが通常の GH 治療において、糖尿病発現のリスクが上昇する可能性がある¹⁾。・ インスリン感受性の低下は 2 型糖尿病の特徴であり、2 型糖尿病と合併症に関する疫学調査において、2 型糖尿病は心血管系疾患の罹患率及び潜在的な死亡率に関連している²⁾ と報告されている。 <p>以上の理由から、糖代謝障害を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>なお、本剤の副作用として、海外の市販後 (1988 年～2017 年 6 月 30 日まで) の累積で 67 件の重篤な「糖代謝障害」が報告されている。その主なものは、2 型糖尿病 (14 件)、1 型糖尿病 (12 件)、高血糖 (10 件) であった。また、国内では、市販後 (発売以降 2017 年 6 月 30 日まで) に、10 件の重篤な「糖代謝障害」が報告されており、その主なものは、1 型糖尿病 (4 件)、2 型糖尿病 (4 件) であった。</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・ <u>追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。</u><ol style="list-style-type: none">1. 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) <p>【選択理由】</p> <p>ヌーナン症候群における低身長患者に対しては、日常診療下における糖代謝障害の発現リスクについて評価するため、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、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、SGA 性低身長症の効能については、再審査期間及びその後に実施した製造販売後調査等で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行う。</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医療関係者: 添付文書の“禁忌”の項に「糖尿病患者」を、“重大な副作用”の項に「糖尿病」、「その他の副作用」に「耐糖能低下」を記載し、糖代謝障害に関する注意喚起を行っている。患者: 患者向医薬品ガイドに記載している。・ 追加のリスク最小化活動 なし <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を促すこと、及び糖代謝障害を早期に発見し、重症化を防止することを目的として、本剤の糖代謝への影響について情報提供するため。</p>

参考資料：

- 1) Molitch ME et al.: J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(5):1621-1634
- 2) Bowden DW et al.: Rev Diabet Stud 2010; 7(3):188-201

重要な潜在的リスク	
新生物(新規/再発/二次性腫瘍)	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ 成長ホルモン(GH)治療及びそれに伴う IGF-I の増加は、新生物の新規発生 (<i>de novo</i> development) 又は増殖/再発の理論的な懸念があるものの、いくつかの疫学調査でリスクの上昇は示されていない³⁾。・ 二次性腫瘍については、試験によって、GH 治療中の小児がんの既往を持つ GH 投与患者における二次性腫瘍の発現リスクの上昇を示したものもあるが、示さなかったものもある^{4),5)}。また、二次性腫瘍は、過去に放射線療法を受けた患者又は小児期の原発性腫瘍に対する化学療法を受けた患者に発現する可能性がある⁶⁾。・ ヌーナン症候群患者は、一般集団と比較して数種の悪性腫瘍の発現リスクが高いという素因を有している⁷⁾。・ 小児の GH 治療に関して得られているデータは、GH 治療により新規に原発性がんを発現するリスクが上昇することを示していないが⁸⁾、新規がん発現のリスクを上昇させないと結論づけるデータとしては不十分である。・ 新生物により重篤な転帰に至る可能性がある。 <p>以上の理由から、新生物(新規/再発/二次性腫瘍)を重要な潜在的リスクとした。</p> <p>なお、本剤の副作用として、海外の市販後(1988年～2017年6月30日まで)の累積で306件の重篤な「新生物」が報告されている。その主なものは、下垂体の良性腫瘍(20件)、脳新生物(19件)、頭蓋咽頭腫(18件)であった。また、国内では、市販後(発売以降2017年6月30日まで)に、累積で69件の重篤な「新生物」の報告があり、その主なものは、頭蓋咽頭腫(11件)、新生物進行(4件)、新生物再発(4件)、胚細胞癌(4件)、下垂体の良性腫瘍(3件)、下垂体腫瘍(3件)、急性リンパ性白血病(3件)、視神経膠腫(3件)であった。</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として以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 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) <p>【選択理由】</p> <p>ヌーナン症候群における低身長患者に対しては、日常臨床及び本剤の長期使用における新生物(新規/再発/二次性腫瘍)の発現リスクを評価するため、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、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、SGA性低身長症の効能については、再審査期間及びその後実施した製造販売後調査等で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行う。</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

医療関係者: 添付文書の“禁忌”の項に「悪性腫瘍のある患者」を記載し、“慎重投与”及び“その他の注意”の項に脳腫瘍の進行/再発、白血病、悪性腫瘍、二次性腫瘍の発現リスクについて記載し、注意喚起している。

患者: 患者向医薬品ガイドに記載している。

・追加のリスク最小化活動

なし

【選択理由】

本剤の適正使用を促すこと、及び新生物を早期に発見し、重症化を防止することを目的として、新生物(悪性腫瘍、脳腫瘍、白血病、二次性腫瘍等)のリスクについて情報提供するため。

頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤

重要な潜在的リスクとした理由:

- 6928例の小児期にGH治療を受けた患者が検討対象とされたフランスのSAGHE (Santé Adulte GH Enfant) studyにおいて、一般集団と比較して、小児期にGH治療を受けた患者のくも膜下出血又は脳内出血による死亡率の上昇が認められた⁹⁾。一方、2543例の小児期にGH治療を受けた患者が検討対象となったベルギー、オランダ及びスウェーデンのSAGHE studyでは、心血管疾患による死亡例はなかった¹⁰⁾。これら結果を受け、EMA (欧州医薬品庁)はGH治療を受けた患者における頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤を安全性に関する潜在的な懸念事項としている¹¹⁾。
- 過去の研究では、GH及びIGF-Iが平滑筋細胞の増殖及び内皮機能に影響を与えることから、これらが動脈硬化症に対する直接的な病因となる説が提言されている。平滑筋細胞の増殖及び内皮機能に対する影響は、頭蓋内出血発生の背景的要因である脳内の動脈硬化病変の素因となると考えられている^{12),13)}。
- 本剤の投与と頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤との関連性に関する明確な情報はない。
- 当該事象により、重大な転帰に至る可能性がある。

以上の理由から、頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤を重要な潜在的リスクとした。

なお、本剤の副作用として、海外の市販後(1988年～2017年6月30日まで)の累積で25件の重篤な「頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤」が報告されている。その主なものは、脳血管発作(5件)、一過性脳虚血発作(4件)であった。また、国内では市販後(発売以降2017年6月30日まで)に、重篤な「頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤」が累積で2件(出血性脳梗塞及び下垂体出血)報告されている。

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として以下を実施する。
 - 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)

【選択理由】

ヌーナン症候群における低身長患者に対しては、日常臨床における頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤の発現リスクを評価するため、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、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、SGA性低身長症の効能については、再審査期間及びその後実施した製造販売後調査等で一定の情報が得られているため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

なし

【選択理由】

現時点では、特記すべき注意喚起事項は無いことから、リスク最小化活動は実施していない。安全性情報に重要な変更があった場合には、変更に従って添付文書を改訂する等、適切な措置を取ることとする。

ヌーナン症候群における心血管系障害

重要な潜在的リスクとした理由:

ヌーナン症候群患者の約50%~80%に心血管に関する所見が認められる^{14),15),16)}。GH投与後に体液貯留が認められることがあり、理論的に体液貯留から慢性心不全につながる可能性が考えられるためヌーナン症候群における心血管系障害を重要な潜在的リスクとした。

なお、本剤の副作用として、海外の市販後(1988年~2017年6月30日まで)に累積で3件(心中隔肥大、左室肥大、三尖弁閉鎖不全症)の重篤な「ヌーナン症候群における心血管系障害」が報告されている。国内では2017年6月30日時点で、重篤な「ヌーナン症候群における心血管系障害」の報告はない。

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として以下を実施する。
 1. 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)

【選択理由】

ヌーナン症候群における低身長患者に対しては、日常臨床における心血管系障害の発現リスクを評価するため、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。

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
医療関係者: 添付文書の“慎重投与”の項に「心疾患のある患者」を記載し、注意喚起している。
患者: 患者向医薬品ガイドに記載している。
- ・追加のリスク最小化活動
なし

【選択理由】

本剤の適正使用を促すこと、及び心血管系障害を早期に発見し、重症化を防止することを目的として、心疾患のある患者への投与について情報提供するため。

参考資料:

- 3) Molitch ME et al.: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(6):1587-1609
- 4) Mackenzie S et al.: J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(9):2756-2761
- 5) Sklar CA et al.: J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(7):3136-3141
- 6) Thorner MO et al.: J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(5):1868-1870
- 7) Noonan JA et al.: Horm Res Paediatr 2015; 83(3):157-166
- 8) Allen DB et al.: European Journal of Endocrinology 2016; 174:1-9
- 9) Carel JC et al.: J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(2):416-425
- 10) Savendahl L et al.: J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(2):E213-E217
- 11) Assessment report for Somatropin-containing medicinal products EMA/110423/2012
- 12) Silvestro A et al.: Atherosclerosis 2002; 165(2):277-283
- 13) Clemmons DR: Nat Rev Drug Discov 2007; 6(10):821-833
- 14) Prendiville TW et al.: Arch Dis Child 2014; 99:629-634
- 15) Noonan JA: Progress in Pediatric Cardiology 2005; 20:177-185
- 16) Romano AA et al.: Pediatrics 2010; 126(4):746-759

重要な不足情報

該当なし

1.2 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由: 本剤は長期に使用されることが予想されるが、臨床試験において本剤の長期使用における有効性に関する情報は限られている。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称: 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)</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由: ヌーナン症候群における低身長患者において、使用実態下での本剤の長期使用における、成長促進効果を評価することを目的とする。有効性に関する情報は、特定使用成績調査において、安全性情報と共に収集される。</p>

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要:	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
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)	
<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、心血管系障害</p> <p>【目的】 主要目的: ヌーナン症候群の低身長患者を対象とした本剤の長期投与時の安全性を評価する副次的目的: ヌーナン症候群の低身長患者を対象とした本剤の成長促進効果を評価する</p> <p>【実施計画案】 本調査は、ヌーナン症候群の低身長患者を対象とした本剤に対する多施設共同、1 群、非介入観察調査である。 調査期間:承認後 4 年(登録期間:承認後 2 年) 各症例の観察期間:2~4 年 対象患者:本調査は以下の患者を登録する</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - 継続症例:GHLIQUID-4020 試験に登録された患者 <p>目標症例数:60 例(新規症例と継続症例の合計) 目標症例数の到達のいかんにかかわらず、登録期間である 2 年間満了まで登録を継続する。</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数は、実現可能性に基づき設定された。 GHLIQUID-4020 試験に登録された約 20 人程度の患者が、本調査に組み入れられると予測される。 加えて、承認後初年度までに、GH 治療を開始しようとするヌーナン症候群の患者は約 370 人と予測される。そのうち 52 人がすでに治験に登録されているため、新たに GH 治療を開始するヌーナン患者は約 320 人程度と推測される。その後は、毎年約 80 人の患者が GH による治療を開始すると予測される。登録期間(2 年間)の間に GH 治療を開始したヌーナン患者(400 人)の約 10%が本調査に登録されると推測される。 GHLIQUID-4020 試験の治療期間(208 週)に倣い、本調査における安全性及び有効性を評価するための調査期間を 4 年と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時(包括的な安全性情報の検討) ・ 中間集計実施時(再審査申請のため) ・ 最終調査報告書作成時(製造販売後調査におけるすべてのデータのデータロック後の検討) <p>【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。</p>	

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・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。 |
|--|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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)	
---	--

	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照のこと
--	------------------------

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： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
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
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)	60 例	安全性定期報告時 再審査申請時 最終報告書作成時	実施中	調査開始後 5 年(最終報告書作成時)
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	試験完了予定症例数:42 例	安全性定期報告時 治験総括報告書作成時	終了	作成済(2018 年 12 月提出)
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) ^注	360 例	最終報告書作成時	終了	作成済(2019 年 6 月提出)

^{注)} 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

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
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)	60 例	再審査申請時 最終報告書作成時	実施中	調査開始後 5 年(最終報告書作成時)
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	試験完了予定症例数:42 例	治験総括報告書作成時	終了	作成済(2018 年 12 月提出)
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) ^注	360 例	最終報告書作成時	終了	作成済(2019 年 6 月提出)

^{注)} 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文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
該当なし		