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

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
表目次 4
略語一覧 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 背景情報 6
2.7.3.1.2 臨床データパッケージ 6
2.7.3.1.3 試験デザイン及び方法の概要 8
2.7.3.1.3.1 試験デザイン（GHLIQUID-4020 試験） 8
2.7.3.1.3.2 有効性の評価方法（GHLIQUID-4020 試験） 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験：評価資料） 13
2.7.3.2.2 海外第 3 相試験（GHNOO-1658 試験：参考資料） 16
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.3.3.1 治験対象集団 22
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳（GHLIQUID-4020 試験） 22
2.7.3.3.1.2 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性（GHLIQUID-4020 試験） 22
2.7.3.3.2 有効性の結果 25
2.7.3.3.2.1 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）（GHLIQUID-4020 試験） 25
2.7.3.3.2.2 投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）（GHLIQUID-4020 試験） 28
2.7.3.3.2.3 身長 SD スコアの要約（GHNOO-1658 試験：参考資料） 32
2.7.3.3.2.4 成長速度（GHLIQUID-4020 試験） 37
2.7.3.3.2.5 成長速度の要約（GHNOO-1658 試験：参考資料） 40
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 40
2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 43
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 45
参考文献 46

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1 試験デザイン（GHLIQUID-4020 試験）.....9
図 2.7.3.3-1 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）（平均の推定値）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....25
図 2.7.3.3-2 身長 SD スコア（日本人標準）の経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....27
図 2.7.3.3-3 身長 SD スコア（日本人標準）の変化量の経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....27
図 2.7.3.3-4 ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の変化量及びベースラインから投与後 104 週までの IGF-I SD スコアの変化量の散布図−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....28
図 2.7.3.3-5 投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）（平均の推定値）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....29
図 2.7.3.3-6 身長 SD スコア（ヌーナン標準）の経時推移（平均）−FAS （GHLIQUID-4020 試験）.....31
図 2.7.3.3-7 身長 SD スコア（ヌーナン標準）の変化量の経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....31
図 2.7.3.3-8 成長速度（cm/年）の経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....37
図 2.7.3.3-9 成長速度（cm/年）（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....38
図 2.7.3.3-10 成長速度 SD スコアの経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....39
図 2.7.3.3-11 成長速度 SD スコア（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....39
図 2.7.3.3-12 ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の変化量及び投与開始時の暦年齢の散布図−FAS（GHLIQUID-4020 試験）.....42

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1 日本人のヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの有効性評価に用いた臨床データパッケージ....8
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳−すべての被験者（GHLIQUID-4020 試験）....22
表 2.7.3.3-2 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性−FAS（GHLIQUID-4020 試験）....24
表 2.7.3.3-3 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）の解析結果−FAS（GHLIQUID-4020 試験）....26
表 2.7.3.3-4 投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）の解析結果−FAS（GHLIQUID-4020 試験）....30
表 2.7.3.3-5 投与後 1 年及び 2 年の身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の変化量の解析結果−ITT 解析対象集団（GHNOO-1658 試験）....33
表 2.7.3.3-6 投与後 1 年及び 2 年の身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の変化量の解析結果−ITT 解析対象集団（GHNOO-1658 試験）....34
表 2.7.3.3-7 成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）−成人身長解析対象集団（GHNOO-1658 試験）....34
表 2.7.3.3-8 身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の投与開始時から成人身長到達時までの変化量−成人身長解析対象集団（GHNOO-1658 試験）....35
表 2.7.3.3-9 成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）−成人身長解析対象集団（GHNOO-1658 試験）....36
表 2.7.3.3-10 身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の投与開始時から成人身長到達時までの変化量−成人身長解析対象集団（GHNOO-1658 試験）....36
表 2.7.3.3-11 投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の変化量の解析結果−ITT 解析対象集団（GHNOO-1658 試験）....40
表 2.7.3.3-12 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）についての探索的な解析結果−FAS（GHLIQUID-4020 試験）....41

略語一覧

ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
DBL	:	database lock（データベースロック）
EOT	:	end of text
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FH	:	final height（成人身長：GHNOO-1658 試験の結果を提示する際に用いる。）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
ITT	:	intention-to-treat
LOCF	:	last observation carried forward
LSMean	:	least-squares means（最小二乗平均）
NN-220	:	ノルディトロピン製剤の治験成分記号。GHLIQUID-4020 試験では「NN-220」の用語を用いる。
PMDA	:	Pharmaceutical and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PP	:	per protocol
SAS	:	Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SDS	:	standard deviation score（標準偏差スコア）

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景情報

ノルディトロピン〔一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）、治験成分記号：NN-220〕は、遺伝子組換え技術を用いてノボ ノルディスク社が開発したヒト成長ホルモン（hGH）製剤である。複数の成長障害に対する治療薬として、日本を含む世界各国で承認されている（Module 1.5、1.5.1 参照）。また、2017 年 7 月末時点で、海外 5 ヵ国（米国、スイス、韓国、イスラエル及びブラジル）において「ヌーナン症候群における低身長」に対する承認を取得している。

ヌーナン症候群は、1963 年に初めて報告された、常染色体優位遺伝性、母性遺伝性、又は常染色体劣性遺伝性の散発的に発生する先天奇形症候群である[1,2]。海外では、ヌーナン症候群の出生頻度は 1,000～2,500 人に 1 人と推定されている[3]。日本におけるヌーナン症候群の出生頻度は 10,000 人に 1 人程度と考えられているが、実際の頻度は不明である[4]。男女共に均等に発生し、患児の核型は正常である。

ヌーナン症候群の主徴は、特異的顔貌、低身長、先天性心疾患（肺動脈弁狭窄 62%、肥大型心筋症 20%）、翼状頸、胸部奇形、側弯症、凝固障害、停留精巣、軽度精神遅延及び聴覚障害である[5,6]。日本では、「ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」[7]に準じて、van der Burgt のスコア表[8]を用いた臨床診断が行われている。

ヌーナン症候群患者の 50%～80%は低身長を呈する[3,9]。出生時の身長及び体重は標準範囲内であるが、小児期において身長、体重及び骨の発達に成長遅延がみられる。ヌーナン症候群患者では二次性徴の成長スパートの減速や遅延が頻繁にみられるため、ヌーナン症候群患者における低身長は二次性徴の発来時期に最も顕著になる[10]。これまでに海外のヌーナン症候群患者の標準身長曲線[11,12]が作成されており、また、日本人のヌーナン症候群患者についても、磯島ら[13]により「Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome」が報告された。本報告によると、日本人ヌーナン症候群患者の成人身長の平均は、男女ともに日本人の標準身長曲線の-2 標準偏差スコア（SD スコア）を下回っている[13]。

現時点で日本において「ヌーナン症候群における低身長」に対する承認を取得している hGH 製剤はない。

2.7.3.1.2 臨床データパッケージ

本一部変更承認申請は、日本におけるノルディトロピンの新たな効能又は効果として「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の承認取得を目的としたものである。本申請は、主に国内第 3 相臨床試験（GHLIQUID-4020 試験：2013 年 8 月 19 日から現在実施中）の結果に基づいている。GHLIQUID-4020 試験は、日本人の骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群低身長患児を対象としてノルディトロピンの有効性及び安全性を検討した、唯一の国内試験である。本試験は、104 週間の主要期間

及びそれに続く 104 週間の延長期間から構成されている。本申請時点で主要期間が完了しており、延長期間を実施中である。本 Module では、本試験の主要期間における有効性の結果を提示する（表 2.7.3.1-1）。なお、NN-220 はノルディトロピンの治験成分記号であり、本試験の結果を提示する際には「NN-220」の用語を用いる。

また、参考資料とした海外第 3 相試験〔GHNOO-1658 試験（S/GHD/004/NOO 試験を含む）〕の有効性の結果も本 Module で提示する（表 2.7.3.1-1）。S/GHD/004/NOO 試験は、ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピンの有効性及び安全性を評価する、2 年間投与、プロスペクティブ、非盲検、無作為割り付け、並行群間比較試験であった。GHNOO-1658 試験は、S/GHD/004/NOO 試験に組み入れられ、又は無作為割り付けはされなかったが S/GHD/004/NOO 試験の治験実施計画書に従ってノルディトロピンの投与を受け、かつ成人身長到達時までノルディトロピンの投与を受けたヌーナン症候群低身長患児を対象とした、フォローアップ来院及びレトロスペクティブなデータ収集から構成された試験であった。

GHLIQUID-4020 試験の試験デザイン及び方法は、2.7.3.1.3 を参照のこと。

表 2.7.3.1-1 日本人のヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの有効性評価に用いた臨床データパッケージ

試験 ID、実施国	主要目的	試験デザイン	用法及び用量	曝露被験者数	投与期間
評価資料					
GHLIQUID-4020（主要期間）日本	ヌーナン症候群の低身長患児を対象として、ベースラインから投与後 104 週までの NN-220（ノルディトロピン）の成長促進効果を評価する	多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験	ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日の 1 日 1 回、皮下投与	51 例（0.033 mg/kg/日群：25 例、0.066 mg/kg/日群：26 例)	104 週（2 年）
参考資料					
GHNOO-1658 スウェーデン	ヌーナン症候群の低身長患児を対象として、ノルディトロピンの成人身長に対する効果を評価する	レトロスペクティブなデータ収集及びフォローアップ来院〔先行する S/GHD/004/NOO 試験（プロスペクティブ、2 年間投与、無作為割り付け、並行群間比較試験）の期間を含む〕	ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日の 1 日 1 回、皮下投与 [1)]	24 例 [2)]	成人身長到達時まで

1) 最初の 2 年間（S/GHD/004/NOO 試験）は、被験者は無作為割り付けされた治療（ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日）を受けた。投与後 2 年以降は、ノルディトロピンの用量の再評価が行われ、一部の被験者において治験責任医師の判断により用量が変更された。

2) S/GHD/004/NOO 試験で無作為割り付けされた 18 例に加え、無作為割り付けはされなかったが S/GHD/004/NOO 試験の治験実施計画書に従ってノルディトロピンの投与を受けた 6 例を含めた。6 例におけるノルディトロピンの用量（0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日）は、治験責任医師の判断で決定された。

2.7.3.1.3 試験デザイン及び方法の概要

2.7.3.1.3.1 試験デザイン（GHLIQUID-4020 試験）

GHLIQUID-4020 試験は、日本人のヌーナン症候群低身長患児を対象として、2 用量（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）の NN-220 の長期投与時の有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験であった（図 2.7.3.1-1）。本試験は、104 週間の主要期間及びそれに続く 104 週間の延長期間から構成されている。

本申請時点で主要期間が完了しており、延長期間を実施中である。本 Module では、本試験の主要期間（104 週）の結果を提示する。主要期間のデータ解析結果を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出するため、主要期間に対する第 1 データベースロック後に割り付けコードがノボ ノルディスク社に開示された。治験責任医師、治験分担医師及び被験者に対しては、延長期間に対する第 2 データベースロックまで盲検性が保持される。

主要目的

本試験の主要目的は、ヌーナン症候群の低身長患児を対象とし、ベースラインから投与後 104 週までの NN-220 の成長促進効果を評価することであった。

プライマリーエンドポイント

本試験のプライマリーエンドポイントは、ベースラインから投与後 104 週までの身長標準偏差スコア（身長 SD スコア）の変化量であった。

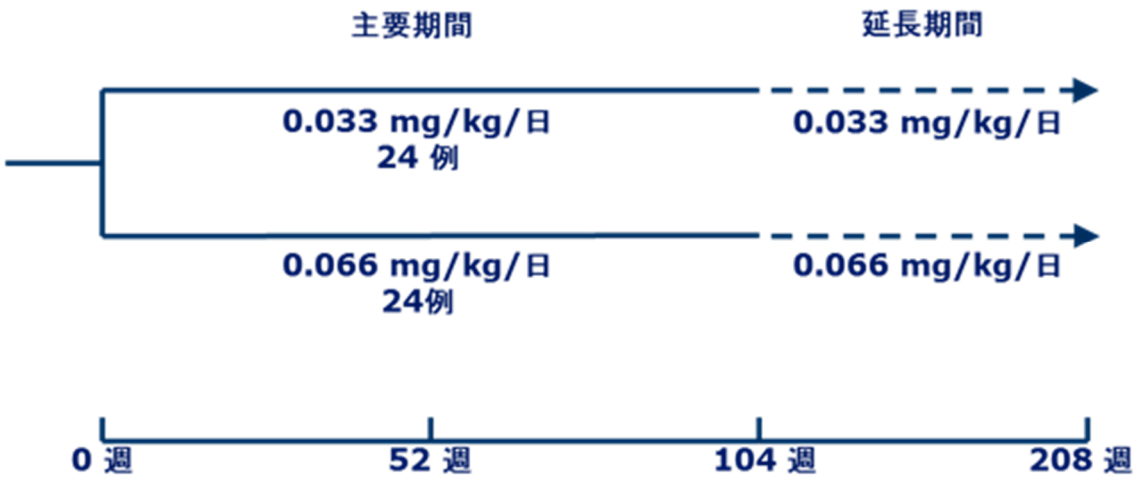


図 2.7.3.1-1 試験デザイン（GHLIQUID-4020 試験）

治験対象集団

治験対象集団は、hGH 製剤による治療歴のない、二次性徴発来前の骨端線閉鎖を伴わない日本人のヌーナン症候群低身長患児〔身長 SD スコア：-2 以下、年齢：（男児）3 歳以上 11 歳未満、（女児）3 歳以上 10 歳未満〕であった。van der Burgt のスコア表 [8]を用いてヌーナン症候群と臨床診断された患児を対象とした。二次性徴が発来した患児では NN-220 の有効性を評価することが困難であるため、本試験の投与期間を考慮して年齢の上限を設定した。本試験は国内 26 施設で実施された。

試験治療

被験者は、主要期間（104 週間）及びそれに続く延長期間（104 週間）において、NN-220 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日の治療を受けるいずれかの用量群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。すべての試験期間を完了した場合、総投与期間は 208 週（4 年）となる。

104 週間投与の hGH 治療による良好な反応は、当該治療に対する今後の反応の予測因子の 1 つとなることから、主要期間の投与期間を 104 週に設定した。

本試験における NN-220 の用法及び用量は、ヌーナン症候群低身長患児に対してノルディトロピンを投与した国内外の臨床試験成績、並びに日本におけるノルディトロピンの既承認の効能又は効果における用法及び用量に基づいて設定した。

1993 年に日本で実施された学術試験（2 年間投与、プロスペクティブ、1 群試験）では、日本人のヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピン 0.175 mg/kg/週（0.025 mg/kg/日）の有効性及び安全性が検討された。本学術試験において認められた投与 1 年目における成長速度の改善（2.2 cm/年）は、「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の承認用量〔0.175 mg/kg/週（0.025 mg/kg/日）〕で認められた投与 1 年目における成長速度の改善（5.2 cm/年）と比べて小さかった。また、「ターナー症候群における低身長」の以前の承認用量〔0.175 mg/kg/週（0.025 mg/kg/日）〕で認められた投与 1 年目における成長速度の改善（2.3 cm/年）とは同様であったが、現在の承認用量〔0.35 mg/kg/週（0.050 mg/kg/日）〕で認められた投与 1 年目における成長速度の改善（3.5 cm/年）よりも小さかった。また、ヌーナン症候群低身長患児を対象とした海外第 3 相試験（GHNOO-1658 試験）の最初の 2 年間のプロスペクティブ試験（S/GHD/004/NOO 試験）で認められた投与 1 年目における成長速度の改善は、0.033 mg/kg/日で 3.8 cm/年、0.066 mg/kg/日で 5.0 cm/年であった。

以上の結果から、本学術試験で用いた用量（0.025 mg/kg/日）は日本人のヌーナン症候群低身長患児において十分な成長促進効果を得るには不足しており、「ターナー症候群における低身長」の現在の承認用量でみられる成長促進効果と同様の効果を得るためには 0.033 mg/kg/日以上の用量が必要であり、「成長ホルモン分泌不全性低身長症」と同様の成長促進効果を得るには 0.066 mg/kg/日以上の用量が必要であると考えられた。そのため、本試験で検討する用量として、0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日を選択した。

データの品質保証

本試験は、ヘルシンキ宣言[14]、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）に関する省令[15]、及びその他の適用される関連規則に従って実施した。

試験デザイン、試験方法及び投与方法の詳細は、Module 2.7.6 の臨床試験概要に含めた。当該試験に関する治験総括報告書は、Module 5.3.5.1 に提示する。

2.7.3.1.3.2 有効性の評価方法（GHLIQUID-4020 試験）

有効性のエンドポイント

GHLIQUID-4020 試験のプライマリーエンドポイントは、日本人の標準身長曲線から算出した身長 SD スコア〔身長 SD スコア（日本人標準）〕[16]に基づき評価した、「ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコアの変化量」であった。さらに、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した身長 SD スコア〔身長 SD スコア（ヌーナン標準）〕[13]に基づく評価も行った。

有効性に関するセカンダリーエンドポイントは以下であった。

- ベースラインから投与後 52 週までの成長速度 SD スコア
- 投与後 52 週から 104 週までの成長速度 SD スコア
- ベースラインから投与後 52 週までの成長速度
- 投与後 52 週から 104 週までの成長速度

有効性のエンドポイントに対する統計手法

解析対象集団の定義

ICH-E9 ガイドライン[17]に従い、以下の解析対象集団を定義した：

- 最大の解析対象集団〔Full Analysis Set（FAS）〕には、無作為割り付けされたすべての被験者を含めた。ただし、例外的に被験者を除外することがあり、その場合は除外する正当な理由を示し文書化することとした。FAS における統計的な評価は ITT（intention to treat）の原則に従い、被験者は「無作為割り付けされた通りの（as randomised）」評価に寄与した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団〔Per Protocol（PP）Analysis Set〕には、FAS の中で以下の条件を満たす、すべての被験者を含めた：
    - いずれの選択基準にも違反していない
    - いずれの除外基準にも抵触していない
    - ベースラインの身長が欠測でない
    - 少なくとも 52 週間の治験薬の投与を受けた
    - 投与 52 週以降の身長のデータが 1 つ以上存在する

  PP Analysis Set に含まれる被験者は、「治療された通りの（as treated）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団〔Safety Analysis Set（SAS）〕には、治験薬（NN-220 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日）の投与を 1 回以上受けた、すべての被験者を含めた。SAS に含まれる被験者は、「治療されたとおりの（as treated）」の評価に寄与した。

欠測データの取り扱い

エンドポイントの欠測値は、OGTT、ヘモグロビン A1c（HbA1c）及び骨年齢を除き、Last Observation Carried Forward（LOCF）で補完した。

統計解析

有効性のエンドポイントの解析は、FAS に基づいて実施した。

プライマリーエンドポイント

本試験の主要目的は、NN-220 の成長促進効果を評価することであり、次の仮説を統計的に検定した；$H_{0:}\ \mu_1 = \mu_2$ vs. $H_{1:}\ \mu_1 \neq \mu_2$、ただし、μ_i は母平均で、 i =1, 2 はそれぞれ 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日を表す。プライマリーエンドポイントの主要解析は、用量群を固定効果とし、ベースラインの身長 SD スコア（日本人標準）を共変量とした共分散分析（ANCOVA）に基づき実施した。

感度解析として、プライマリーエンドポイントと同様の解析を PP Analysis Set でも行った。さらに、無作為割り付け後の予定された時点におけるすべての身長 SD スコア（日本人標準）のデータを用いて、線形混合モデルで解析した。モデルには用量群、時点及び用量群と時点との交互作用を固定効果、ベースラインの身長 SD スコア（日本人標準）及びベースラインと時点との交互作用を共変量、症例を変量効果に含めた。本方法では、データの欠測に対して Rubin が定義した分類（1976 年）[18]における missing at random を仮定した。本モデルを用いて投与後 104 週の用量群間差を推定した。

身長 SD スコア（日本人標準）に加えて、身長 SD スコア（ヌーナン標準）も算出した。ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（ヌーナン標準）の変化量は、用量群を固定効果とし、ベースラインの身長 SD スコア（ヌーナン標準）を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルで解析した。

セカンダリーエンドポイント

有効性のセカンダリーエンドポイントは、要約し、グラフに示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

GHLIQUID-4020 試験（評価資料）及び GHNOO-1658 試験（参考資料）の主要結果（有効性及び安全性）の概要を以下に示す。試験結果の詳細については、Module 5.3.5.1 を参照のこと。

2.7.3.2.1 国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験：評価資料）

治験の標題

ヌーナン症候群の低身長患児を対象とした 2 用量の NN-220〔ソマトロピン（遺伝子組換え）〕長期投与時の有効性及び安全性の検討

目的

本試験の主要目的は、ヌーナン症候群の低身長患児を対象とし、ベースラインから投与後 104 週までの NN-220 の成長促進効果を評価することであった。

また、副次的目的は、ヌーナン症候群の低身長患児を対象とし、ベースラインから投与後 104 週までの NN-220 の安全性プロファイルを評価することであった。

治験方法

GHLIQUID-4020 試験（2013 年より国内で実施）は、日本人のヌーナン症候群の低身長患児を対象として、2 用量（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）の NN-220 の長期投与時の有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為割り付け（1：1）、二重盲検、並行群間比較試験であった。治験対象集団は、hGH 製剤による治療歴のない、二次性徴発来前の骨端線閉鎖を伴わない日本人のヌーナン症候群低身長患児〔身長 SD スコア：-2 以下、年齢：（男児）3 歳以上 11 歳未満、（女児）3 歳以上 10 歳未満〕であった。被験者は、本試験の主要期間において NN-220 を 104 週間（2 年間）投与した。さらに、延長期間において NN-220 を 104 週間（2 年間）投与する予定であり、本試験のすべての期間を完了した場合の総投与期間は 208 週（4 年間）となる。本申請時点で主要期間が完了しており、延長期間を実施中である。

試験期間中、定期的に有効性及び安全性データを収集した（身長は、0 週、4 週、8 週、12 週、26 週、39 週、52 週、65 週、78 週、91 週及び 104 週の各来院時に測定した）。ノボ ノルディスク社の社内安全性委員会は継続的な安全監視を行った。

主要期間のデータを解析し、その解析結果を PMDA に提出するため、主要期間に対する第 1 データベースロック後に割り付けコードがノボ ノルディスク社に開示された。治験責任医師、治験分担医師及び被験者に対しては、延長期間に対する第 2 データベースロック（試験完了）まで盲検性が維持される。

本試験のプライマリーエンドポイントは、日本人の標準身長曲線から算出した身長 SD スコア〔身長 SD スコア（日本人標準）〕[16]に基づき評価した、「ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコアの変化量」であった。さらに、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した身長 SD スコア〔身長 SD スコア（ヌーナン標準）〕[13]に基づく評価も行った。

本 Module では、本試験の主要期間（104 週）の結果を提示する。計 51 例（0.033 mg/kg/日群：25 例、0.066 mg/kg/日群：26 例）の被験者が無作為割り付けされて治験薬の投与を受け、104 週間の主要期間を完了した。

国内 26 施設において、日本人のヌーナン症候群低身長患児 51 例（女児 19 例及び男児 32 例）が試験に参加した。暦年齢の平均（SD）は 6.31（2.32）歳であり、暦年齢の範囲は 3.1～10.8 歳であった。ベースライン時の骨年齢の平均（SD）は 5.26（2.22）歳であり、ベースライン時の暦年齢と比べて約 1 歳遅れていた。ベースライン時の身長 SD スコアの平均は、日本人小児の標準範囲を大きく下回っていた（0.033 mg/kg/日群：-3.24、0.066 mg/kg/日群：-3.25）。

有効性の結果

- NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により、身長 SD スコア（日本人標準）の平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 0.84（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.47（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した。投与後 104 週において、身長 SD スコア（日本人標準）の平均は、ベースライン時の-3.24 から-2.41（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び-1.78（推定値、0.066 mg/kg/日群）に改善した。身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった〔用量群間の平均の差の推定値：0.63 SD スコア（95%信頼区間［0.38; 0.88］）〕。
- 身長 SD スコア（ヌーナン標準）についてもプライマリーエンドポイントと同様の変化が認められ、ベースライン時に標準範囲内の低値であった身長 SD スコア（ヌーナン標準）は、投与 104 週では平均値又は高値まで改善した。身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 0.75（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.48（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した。身長 SD スコア（ヌーナン標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった（用量群間の平均の差の推定値：0.73 SD スコア）。
- 投与 1 年目において、両用量群ともに成長速度はベースラインから顕著に増加し、その増加量は 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。投与 2 年目では、両用量群ともに成長速度は投与 1 年目より減少したが、依然としてベースラインよりも大きかった。ベースライン、投与後 1 年及び投与後 2 年における成長速度の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 4.74、7.88 及び 6.20 cm/年、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ 5.08、9.90 及び 7.99 cm/年であり、両用量群で増加が認められた。

- 成長速度の変化は成長速度 SD スコアに反映されていた。投与 1 年目において、成長速度 SD スコアはベースライン時の標準範囲下限付近から上限を上回るまで増加した。投与 1 年目の増加の後、両用量群で成長速度は減少したが、投与 2 年目における成長速度 SD スコアの平均は両用量群ともに 0 を超えていた。成長速度 SD スコアの増加は、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。ベースライン、投与 1 年目及び投与 2 年目における成長速度 SD スコアの平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ-1.99、2.80 及び 0.58、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ-1.70、5.01 及び 2.65 であり、両用量群で増加が認められた。

安全性の結果

- 日本人のヌーナン症候群低身長患児で、有害事象を発現した被験者の割合が 5%以上であった有害事象は、小児に一般的にみられる徴候及び症状であった（一般的な感染、上気道感染、中耳炎、湿疹、発熱等）。有害事象の種類及び件数について、用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。多くの有害事象は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 投与後 104 週までに有害事象を発現した被験者の割合は用量群間で同様であった〔0.033 mg/kg/日群：24 例（96%）265 件、0.066 mg/kg/日群：26 例（100%）306 件〕。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、0.033 mg/kg/日群では 535 件/100 人・年及び 0.066 mg/kg/日群では 593 件/100 人・年であった。
- 投与後 104 週までに、死亡、治験の中止に至った有害事象及び特に注目すべき医学的事象（MESI）の報告はなかった。
- 重篤な有害事象が 7 例で 7 件報告された（0.033 mg/kg/日群：肺炎、マイコプラズマ性肺炎、齲歯及び頭を激しくぶっつける、0.066 mg/kg/日群：胃腸炎、扁桃炎及び過剰歯）。7 件すべての重篤な有害事象で治験薬との因果関係が「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された。
- 治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は、10 例で 14 件報告された。14 件中 12 件の有害事象が 1 回の発現（1 例 1 件の発現）であった。皮膚感染が 1 例で 2 件発現した。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象が、軽度で非重篤な有害事象と報告された。有害事象の種類及び件数について、用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- 治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された 14 件の有害事象のうち、2 例で報告された 2 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された〔0.033 mg/kg/日群：皮下出血（投与後 29 日）、0.066 mg/kg/日群：耐糖能障害（投与後 372 日）〕。いずれの事象も軽度で非重篤であったが、転帰は「未回復」と報告された。
- 投与後 4 週間で IGF-I 及び IGF-I SD スコアの初期の顕著な増加がみられた。投与後 4 週から 104 週までに、IGF-I は経時的にさらに増加したが、IGF-I SD スコアは一定であった。ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I 及び IGF-I SD スコアの増加量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比較し

て 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった（IGF-I SD スコアの変化量の平均の推定値：0.033 mg/kg/日群：1.07、0.066 mg/kg/日群：2.34）。

- ベースラインから投与後 104 週までに、HbA1c の大きな変化は認められなかった。いずれの用量群でもわずかではあるが同様の増加がみられた（0.033 mg/kg/日群：+0.14%、0.066 mg/kg/日群：+0.13%）。
- OGTT に基づくグルコースのプロファイルについて、ベースラインから投与後 104 週までに明らかな変化はみられなかった。グルコースの AUC に用量群間で統計的な有意差はみられなかった。OGTT に基づくインスリンのプロファイルは、いずれの用量群でもベースラインと比較して投与後 104 週で大きくなった。インスリンの AUC は、ベースラインと比較して投与後 104 週で 0.033 mg/kg/日群では 25%、0.066 mg/kg/日群では 72%増加した。インスリンの AUC に用量群間で統計的な有意差はみられなかった。
- 投与後 104 週（2 年）では、骨年齢の平均の推定値はいずれの群でも暦年齢に近づいており、その増加は 0.033 mg/kg/日群（2.08 歳）と比較して 0.066 mg/kg/日群（2.63 歳）で大きかった。骨年齢の改善により、骨年齢／暦年齢の比は 1.0 に近づいた（0.033 mg/kg/日群：0.88、0.066 mg/kg/日群：0.96）。用量群間の差は統計的に有意であった。
- その他の安全性に関する臨床検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍）、尿検査、血液凝固検査及び心電図のパラメータについて、臨床的に意味のあるスクリーニングからの変化又は用量群間の違いはみられなかった。
- 104 週の投与期間中、成長期の小児にみられるように体重の平均は継続的に増加したが、体重の変化量は 0.033 mg/kg/日群（4.36 kg）と比較して 0.066 mg/kg/日群（6.00 kg）で大きかった。

結論

- 日本人のヌーナン症候群低身長患児において、NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により身長 SD スコア（日本人標準）の改善が認められた。投与後 104 週における身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった。
- NN-220 の 104 週間投与において、安全性上の問題は認められなかった。
- 有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は用量群間で同様であり、その他の安全性パラメータについても用量群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.7.3.2.2 海外第 3 相試験（GHNOO-1658 試験：参考資料）

GHNOO-1658 試験の結果において、「final height」は成人身長の意として用いた。

治験の標題

ヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの成人身長に対する効果及び成長促進効果（データ収集及びフォローアップ）

目的

本試験の主要目的は、ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピンの成人身長に対する効果を評価することであった。

また、副次的目的は以下の通りであった：

- ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピンの成長速度に対する効果を評価する。
- ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピンの投与開始年齢と成人身長及び成長速度との関係をそれぞれ評価する。
- ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピン投与の安全性を評価する。

治験方法

S/GHD/004/NOO 試験（1990 年よりスウェーデンで実施）は、ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の有効性及び安全性を評価する、2 年間投与、プロスペクティブ、非盲検、無作為割り付け、並行群間比較試験であった。治験対象集団は、hGH 製剤による治療歴のない、二次性徴発来前の骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群低身長患児（スウェーデン人の標準身長曲線から算出した身長 SD スコア：-2 以下、年齢：3 歳以上 12 歳未満）であった。S/GHD/004/NOO 試験で無作為割り付けされた 18 例（0.033 mg/kg/日群：10 例、0.066 mg/kg/日群：8 例）が、GHNOO-1658 試験へのデータ提供に同意した。

GHNOO-1658 試験（2005 年にスウェーデンで実施）は、S/GHD/004/NOO 試験に組み入れられ、又は無作為割り付けはされなかったが S/GHD/004/NOO 試験の治験実施計画書に従ってノルディトロピンの投与を受け、かつ成人身長到達時までノルディトロピンの投与を受けたヌーナン症候群低身長患児を対象とした、レトロスペクティブなデータ収集であった。2005 年に実施したフォローアップ来院において、被験者から文書同意を取得し、身体検査、身長及び体重の測定、心臓超音波及び心電図検査、並びに血中グルコース、血中インスリン及び GH に関連する項目を測定するための血液検査を実施した。投与後 2 年以降、ノルディトロピンの用量の再評価が行われ、一部の被験者において治験責任医師の判断により用量が変更された。そのため、成人身長について用量群間で比較することは適切ではなく、成人身長の解析ではノルディトロピンの投与により成人身長が増加したか否かについて検討することとした。投与期間の範囲は 2～11 年であった。

有効性の評価は、無作為割り付けされた被験者について行った。プライマリーエンドポイントは、スウェーデン人の標準身長曲線から算出した身長 SD スコアの投与開始時から成人身長到達時までの変化量（Δ成人身長 SD スコア）であった。成人身長到達時の身長 SD スコアは、スウェーデン人及び外国人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線を基準として、測定された身長が 18 歳の平均（男女別）から標準偏差（SD）の何倍離れているかを示す数値（正負記号付）として算出した〔それぞれ、成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）[19]及び成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）[11]〕：身長 SD スコア=（被験者の身長 – 平均値）／SD。

成人身長 SD スコア以外の身長 SD スコアに関するすべてのエンドポイントについて、身長 SD スコアは上記の数式を用い、測定された身長が平均（男女別及び年齢別）から標準偏差の何倍離れているかを示す数値（正負記号付）として算出した。

S/GHD/004/NOO 試験で無作為割り付けされた 18 例（0.033 mg/kg/日群：10 例、0.066 mg/kg/日群：8 例）が、GHNOO-1658 試験に含まれた。さらに、無作為割り付けはされなかったがノルディトロピンの投与を受けた 6 例（0.033 mg/kg/日：1 例、0.066 mg/kg/日：5 例）が、成人身長に対するノルディトロピンの治療効果の評価に含まれた（計 24 例）。

無作為割り付けされた 18 例（女児 10 例及び男児 8 例）のヌーナン症候群低身長患児は、スウェーデンの 1 施設において調査を受けた。暦年齢の平均（SD）は 8.2（2.9）歳であり、暦年齢の範囲は 3.1～14.2 歳であった。ベースライン時の骨年齢の平均（SD）は 5.9（2.8）歳（範囲：2.0～11.5 歳）であり、ベースライン時の暦年齢と比べて 2 歳以上遅れていた。ベースライン時の身長 SD スコア（スウェーデン人標準）（SD）は-3.0（0.6）（範囲：-4.1～-1.7）であり、スウェーデン人小児の標準範囲を大きく下回っていた。

主な有効性の結果

- 両用量群を合わせたときのΔ成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）（プライマリーエンドポイント）は有意に増加した：身長増加の平均は、1.5 SD スコアと推定された（95%信頼区間[1.1; 1.9]、p<0.001）。Δ成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）に対するベースラインの身長 SD スコア、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった。
- 両用量群を合わせたときのΔ成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）は有意に増加した：身長増加の平均は、1.6 SD スコアと推定された（95%信頼区間[1.1; 2.0]、p<0.001）。Δ成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）に対するベースラインの身長 SD スコア、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった。
- 両用量群を合わせたときの成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均の推定値は-1.5（95%信頼区間[-2.0; -1.0]）であり、スウェーデン人の平均と比べて有意に低かった（p<0.001）。

0.033 mg/kg/日群の 10 例中 7 例、0.066 mg/kg/日群の 8 例中 5 例において、成人身長 SD スコアが標準範囲内（−2 SD スコア超）に到達した。成人身長 SD スコアに対して、ベースラインの身長 SD スコアの有意な影響が認められた（正の効果、p=0.016）が、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった（女児の 10 例中 6 例、男児の 8 例中 6 例において、成人身長 SD スコアが-2 を超えた）。

- 両用量群を合わせたときの成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均の推定値は 1.2（95%信頼区間[0.7;1.6]）であり、ヌーナン症候群患者の平均と比べて有意に高かった（p<0.001）。成人身長 SD スコアに対して、ベースラインの身長 SD スコアの有意な影響が認められた（正の効果、p=0.042）が、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった。
- 投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群ではそれぞれ 8.55 及び 6.7 cm/年、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 10.1 及び 7.6 cm/年であった。
- 投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の投与開始時からの変化量（Δ成長速度）の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群ではそれぞれ 3.9 及び 1.75 cm/年、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 4.8 及び 3.1 cm/年であった。Δ成長速度の群間の差は統計的に有意ではなかった。また、Δ成長速度に対して、ベースラインの成長速度、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった。
- 投与開始時の身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、両用量群ともに-3.0 であった。投与後 3 年以降、両用量群を合わせたときの身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、-2 を超えていた。
- 投与開始時の身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、0.033 mg/kg/日群では-0.4、0.066 mg/kg/日群では-0.3 であった。投与後 3 年以降、両用量群を合わせたときの身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、1 を超えていた。
- 投与後 1 年におけるスウェーデン人の標準身長曲線から算出した身長 SD スコアの投与開始時からの変化量〔Δ身長 SD スコア（スウェーデン人標準）〕の平均の推定値は 0.033 mg/kg/日群で 0.67、0.066 mg/kg/日群で 0.76 であったが、投与後 2 年では、0.033 mg/kg/日群で 0.91、0.066 mg/kg/日群で 1.15 にそれぞれ増加した。Δ身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、投与後 6 年まで毎年増加が認められた。投与後 1 年及び 2 年におけるΔ身長 SD スコアに対して、ベースラインの暦年齢の有意な影響が認められた（負の効果、p<0.01）が、ベースラインの身長 SD スコア及び性別の影響は有意ではなかった。
- 投与後 1 年及び 2 年における外国人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した身長 SD スコアの投与開始時からの変化量〔Δ身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）〕の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きい傾向が認められた（0.033 mg/kg/日群ではそれぞれ 0.75 及び 1.05、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 0.89 及び 1.35）。Δ身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、投与後 7 年まで毎年増加が認められた。投与後 1 年におけるΔ身長 SD スコアに対するベースラインの暦年齢の効果の推定値は負であり（p=0.052）、投与後 2 年におけるΔ身長 SD

スコアに対して、ベースラインの身長 SD スコアの有意な影響が認められた（正の効果、p=0.042）が、性別の影響は有意ではなかった。

主な安全性の結果

- 長期間の投与であったことを考慮すると、有害事象の発現件数は非常に少なかった（すべての被験者の投与期間の合計 179 年間で 119 件）。有害事象の発現頻度は用量群間で同様であった（0.033 mg/kg/日群：11 例、53 件、0.066 mg/kg/日群：13 例、66 件）。
- 最も高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった〔0.033 mg/kg/日群：11 例中 8 例（73%）25 件、0.066 mg/kg/日群：13 例中 9 例（69%）27 件〕。
- 上記に続いて高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類で「心臓障害」に分類される事象であった〔0.033 mg/kg/日群：11 例中 2 例（18%）3 件、0.066 mg/kg/日群：13 例中 5 例（39%）6 件〕。
- 重篤な有害事象は計 14 件報告され、それらは両用量群に均等に分布していた。1 件の事象〔骨発育異常（骨の長さの違い）〕を除き、すべての重篤な有害事象について治験薬との因果関係は、治験依頼者及び治験責任医師により「なし」と判定された。脚の骨の長さのわずかな違いは健康小児でもよくみられるものであり、骨格の発達異常はヌーナン症候群の特徴の 1 つである。しかしながら、ノルディトロピン投与との因果関係は否定できないと判定された。
- IGF-I SD スコアは、ノルディトロピンの投与期間中に正常化した。IGF-I SD スコアの初期の増加は 0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で顕著に大きかった。1 例の被験者の 1 回の来院においてのみ、標準範囲を超える（2 SD スコア超）IGF-I SD スコアが認められた。
- IGFBP-3 SD スコアの平均は、ノルディトロピンの投与期間中に標準範囲の下限から上限へ増加した。両用量群で明らかな相違はみられなかった。投与期間中、5 例の被験者において標準範囲を超える（2 SD スコア超）IGFBP-3 SD スコアが認められた。
- HbA1c の増加はみられなかった。両用量群を合わせたときの HbA1c の平均の範囲は、3.7%（フォローアップ来院）～4.5%（投与開始時及び投与後 2 年）であった。0.033 mg/kg/日群の 2 例の被験者においてのみ、正常範囲を超える HbA1c が認められ、報告された最も高い測定値は 5.9%であった。
- 両用量群を合わせたときの空腹時血糖値の平均の範囲は、4.1 mmol/L（投与開始時）～5.5 mmol/L（投与後 10 年、3 例の被験者に基づくデータ）であった。フォローアップ来院時の空腹時血糖値の平均は、3.7 mmol/L であった。0.033 mg/kg/日群の 1 例の被験者においてのみ、正常範囲を超える空腹時血糖値が認められた（6.2 mmol/L）。
- インスリン濃度は、ノルディトロピンの投与期間中に増加した。投与開始時のインスリン濃度の平均は、0.033 mg/kg/日群では 6.7 mU/L、0.066 mg/kg/日群では 5.2 mU/L であった。投与期間中の両用量群を合わせたときのインスリン濃度の平均の範囲は、10.2 mU/L（投与後 7 年）～15.0 mU/L（投与

後 3 年）であった。フォローアップ来院時のインスリン濃度の平均は、0.033 mg/kg/日群では 7.1 mU/L、0.066 mg/kg/日群では 7.4 mU/L であった。

- 暦年齢と比較して骨年齢の改善がノルディトロピンの投与期間中に認められた。ただし、ほぼすべての来院において、すべての被験者の骨年齢／暦年齢比は 1 を下回っており、骨年齢の改善は骨年齢／暦年齢比を正常化する結果となった。
- フォローアップ来院時の心電図検査において、0.033 mg/kg/日群の 11 例中 1 例の被験者で臨床的に問題とはならない異常が認められた。その他の 10 例の被験者の心電図は正常であった。0.066 mg/kg/日群では、13 例中 5 例の被験者で臨床的に問題とならない異常が認められ、2 例の被験者で臨床的に問題となる異常が認められた。その他の 6 例の被験者の心電図は正常であった。

結論

- GHNOO-1658 試験に含まれたヌーナン症候群患者の大部分において、成人身長が標準範囲内に達していた。Δ成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）は 1.5、Δ成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）は 1.6 と推定された。これらは統計的に有意であり、かつ臨床的に意義のあるものであった。身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の 1.5 の増加は、18 歳の男性で 9.9 cm、女性で 9.1 cm の身長増加に相当する。身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の 1.6 の増加は、18 歳の男性で 11.5 cm、女性で 11.0 cm の身長増加に相当する。成人身長について、用量群間で差は認められなかった。ただし、投与期間中に多くの被験者において用量が変更されたため、成人身長について用量群間でバイアスを伴わない比較を行うことはできなかった。
- 無作為割り付けされた被験者（ITT 解析対象集団）は投与開始後の最初の 2 年間において割り付けられた用量群に従って投与を受けたため、この期間における成長速度を用量群間で比較することは可能であった。投与開始時からの成長速度の変化について用量群間で統計的に有意な差はみられなかったが、0.033 mg/kg/日と比べて 0.066 mg/kg/日の方が成長促進効果は大きいことを示唆する結果であった。
- 投与期間（すべての被験者の投与期間の合計 179 年間で 119 件）を考慮すると、有害事象の発現件数は少なかった。有害事象の発現頻度は、両用量群で同様であった。計 14 件の重篤な有害事象は、感染症の 2 件（ボレリア感染及び髄膜炎）を除き、すべてヌーナン症候群に特徴的な事象であった。糖代謝、血液生化学的検査、血液学的検査及びホルモン検査について、安全性上特に問題となる所見は認められなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 治験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳（GHLIQUID-4020 試験）

計 51 例の日本人のヌーナン症候群低身長患児が、NN-220 の 2 用量群（0.033 mg/kg/日群又は 0.066 mg/kg/日群）に均等に無作為に割り付けられた（表 2.7.3.3-1）。51 例すべてが治験薬の投与を受け、104 週間の主要期間を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳−すべての被験者（GHLIQUID-4020 試験）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	Total N (%)
Screened			52
Screening failures			1
Randomised	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Exposed	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Withdrawn after randomisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ineffective therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance with protocol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed 104 weeks of treatment	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Full analysis set	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Per protocol analysis set	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Safety analysis set	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)

N: Number of subjects, %: Proportion of randomised subjects.

hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016: 0:53:41 - t_dispos_sum.sas/t_dispos_sum.txt

2.7.3.3.1.2 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性（GHLIQUID-4020 試験）

ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

計 51 例（女児 19 例、男児 32 例）の日本人のヌーナン症候群低身長患児が国内 26 施設で本試験に参加した。主に 0.066 mg/kg/日群において、女児と比べて男児の被験者数が多かった〔女児 8 例（30.8%）、男児 18 例（69.2%）〕。

ヌーナン症候群の臨床診断基準（van der Burgt の臨床診断スコア表に基づく）に関する結果の要約を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.1.5）に示した。

暦年齢の平均（SD）は 6.31（2.32）歳であり、暦年齢の範囲は 3.1～10.8 歳であった。ベースライン時の骨年齢の平均（SD）は 5.26（2.22）歳であり、ベースライン時の暦年齢と比べて約 1 歳遅れていた。

ベースライン時の身長 SD スコアの平均は、日本人小児の標準範囲を大きく下回っていた（0.033 mg/kg/日群：-3.24、0.066 mg/kg/日群：-3.25）。

ベースライン時の OGTT において、51 例中 4 例は境界型であった（0.033 mg/kg/日群：3 例、0.066 mg/kg/日群：1 例）。このうち、0.066 mg/kg/日群の被験者では、試験期間中に耐糖能障害が報告された（Module 2.7.4、2.7.4.2.1.6.1）。

ベースライン時の被験者背景について、用量群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

ヌーナン症候群患児に特徴的な既往歴及び併発疾患（心疾患及び肺動脈系の疾患、停留精巣、精神遅滞等）が、本試験の被験者にもみられた〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.1.7 及び EOT Table 14.1.8）〕。

表 2.7.3.3-2 ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	Total N (%)
Number of subjects	25	26	51
Sex			
Female	11 (44.0)	8 (30.8)	19 (37.3)
Male	14 (56.0)	18 (69.2)	32 (62.7)
Race			
Asian	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Age (years)			
Mean (SD)	6.57 (2.42)	6.06 (2.25)	6.31 (2.32)
Median	6.11	5.38	5.96
Min ; Max	3.1 ; 10.8	3.2 ; 10.5	3.1 ; 10.8
Height (cm)			
Mean (SD)	100.27 (13.48)	97.66 (12.55)	98.94 (12.95)
Median	101.40	94.52	97.37
Min ; Max	80.0 ; 122.8	81.5 ; 126.0	80.0 ; 126.0
Height SDS (National)			
Mean (SD)	-3.24 (0.76)	-3.25 (0.71)	-3.24 (0.73)
Median	-3.18	-3.10	-3.12
Min ; Max	-5.0 ; -2.1	-4.8 ; -2.1	-5.0;-2.1
Height SDS (Noonan)			
Mean (SD)	-0.73 (0.74)	-0.80 (0.72)	-0.77 (0.72)
Median	-0.61	-0.58	-0.61
Min ; Max	-2.6 ; 0.3	-2.2 ; 0.3	-2.6 ; 0.3
Body weight (kg)			
Mean (SD)	15.73 (4.75)	14.96 (3.50)	15.34 (4.14)
Median	15.40	13.95	14.50
Min ; Max	9.1 ; 24.4	11.3 ; 23.9	9.1 ; 24.4
Bone age (years)			
Mean (SD)	5.50 (2.15)	5.03 (2.31)	5.26 (2.22)
Median	5.30	4.10	5.00
Min ; Max	1.9 ; 10.0	2.4 ; 10.7	1.9 ; 10.7
IGF-I SDS			
Mean (SD)	-1.81 (0.88)	-1.61 (0.75)	-1.71 (0.81)
Median	-1.88	-1.62	-1.71
Min ; Max	-4.7 ; -0.3	-3.0 ; 0.1	-4.7 ; 0.1
Diabetic type			
Diabetic type	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Borderline type	3 (12.0)	1 (3.8)	4 (7.8)
Normal type	22 (88.0)	25 (96.2)	47 (92.2)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation. SDS: standard deviation score
Centralised evaluation of bone age by RUS score method of Tanner-Whitehouse II (TW2)

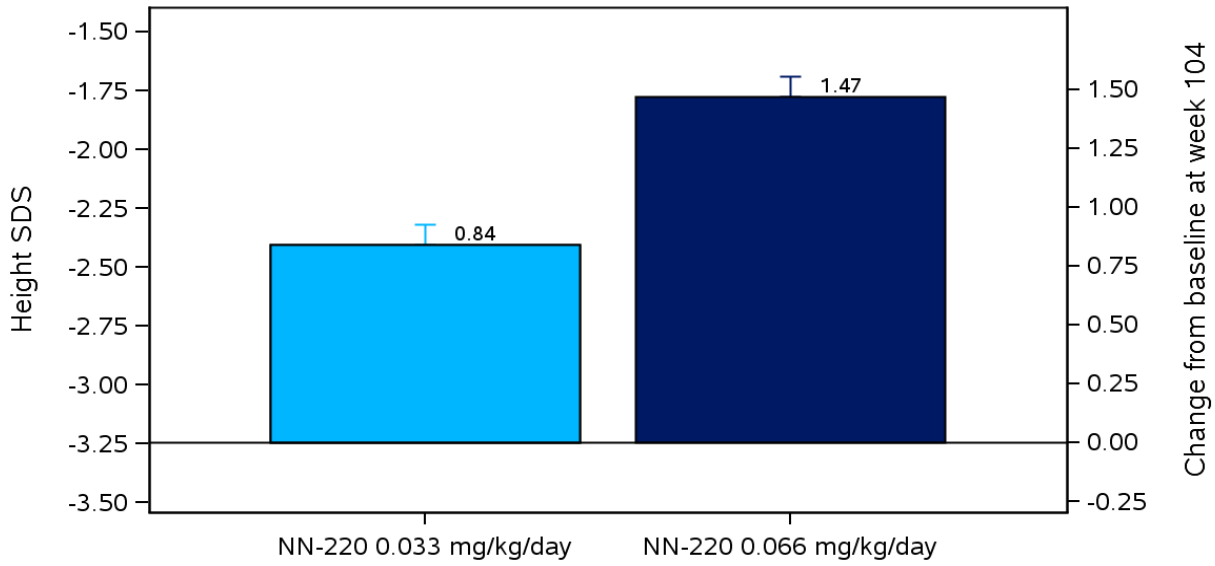
2.7.3.3.2 有効性の結果

本項では、国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験）の結果について記述する。また、海外第 3 相試験〔GHNOO-1658 試験（S/GHD/004/NOO 試験を含む）〕から得られたデータを、参考として関連する項に提示する。海外試験の有効性の結果の詳細は、Module 2.7.6 及び Module 5.3.5.1 を参照のこと。

国内試験と海外試験では、診断基準、投与期間、エンドポイント及び試験の実施時期が異なることから、両試験を統合した解析は実施していない。

2.7.3.3.2.1 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）（GHLIQUID-4020 試験）

NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により、身長 SD スコア（日本人標準）の平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 0.84（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.47（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した（図 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-3）。投与後 104 週において、身長 SD スコア（日本人標準）の平均は、ベースライン時の-3.24 から-2.41（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び-1.78（推定値、0.066 mg/kg/日群）に改善した。



Mean estimates are from an ANCOVA method with treatment as a fixed effect and baseline response as a covariate in full analysis set.
Missing data is imputed using last observation carried forward.
Solid line is the total average value at baseline (-3.24).
Error bars are 1*SEM.

hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016:00:43:46 - f_bar_htsds.sas/f_htsds_bar.png

図 2.7.3.3-1 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）（平均の推定値）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった（用量群間の平均の差の推定値：0.63 SD スコア）（表 2.7.3.3-3）。

FAS 及び PP Analysis Set は同一であり、かつ身長 SD スコアのデータに欠測値はなかったため、2 つの感度解析の結果は主要解析の結果と同じであった。

表 2.7.3.3-3　投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）の解析結果−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Height SDS						
LSMeans at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	-2.41	0.09	[-2.59 ; -2.23]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	-1.78	0.09	[-1.95 ; -1.60]	
Change from baseline at visit 12 (104 weeks)						
LSMeans						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	0.84	0.09	[0.66 ; 1.02]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	1.47	0.09	[1.29 ; 1.64]	
Treatment difference at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.066 mg/kg/day - NN-220 0.033 mg/kg/day			0.63		[0.38 ; 0.88]	<0.0001

FAS: full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, SE: Standard error of the mean
The response and change from baseline in the response after 104 weeks of treatment is analysed using an ANCOVA method with treatment as a fixed effect and baseline response as a covariate. Missing data is imputed using last observation carried forward.
hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016: 0:43:39 - a_htsds.sas/t_htsds_stat_ana_w104_fas.txt

身長 SD スコア（日本人標準）の平均の経時推移を図 2.7.3.3-2 に示す。また、身長 SD スコア（日本人標準）の変化量の平均の経時推移を図 2.7.3.3-3 に示す。

ベースライン時に身長 SD スコア（日本人標準）が-2 を超えている被験者はいなかったのに対し、投与後 104 週では 0.033 mg/kg/日群の 9 例（36.0%）及び 0.066 mg/kg/日群の 15 例（57.7%）の身長 SD スコア（日本人標準）が-2 を超えていた〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.6）〕。

ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の変化量及びベースラインから投与後 104 週までの IGF-I SD スコアの変化量の散布図を図 2.7.3.3-4 に示す。

身長 SD スコア（日本人標準）の結果の詳細は、治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table/Figure 14.2.4～EOT Table/Figure 14.2.22）を参照のこと。

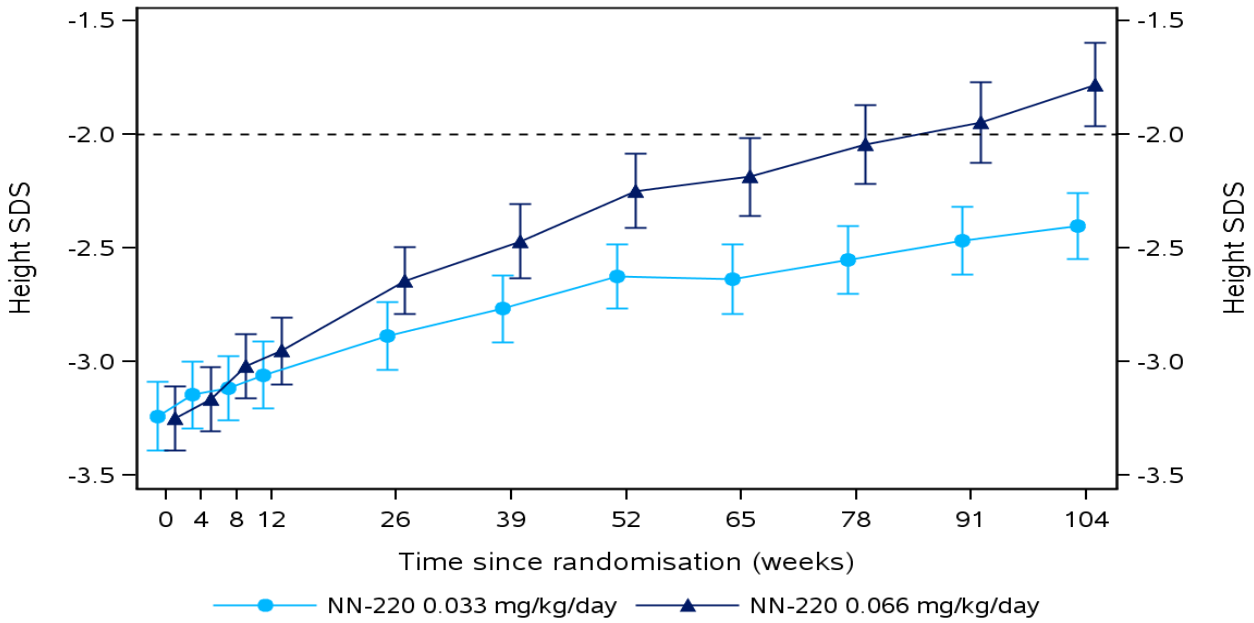


図 2.7.3.3-2　　身長 SD スコア（日本人標準）の経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

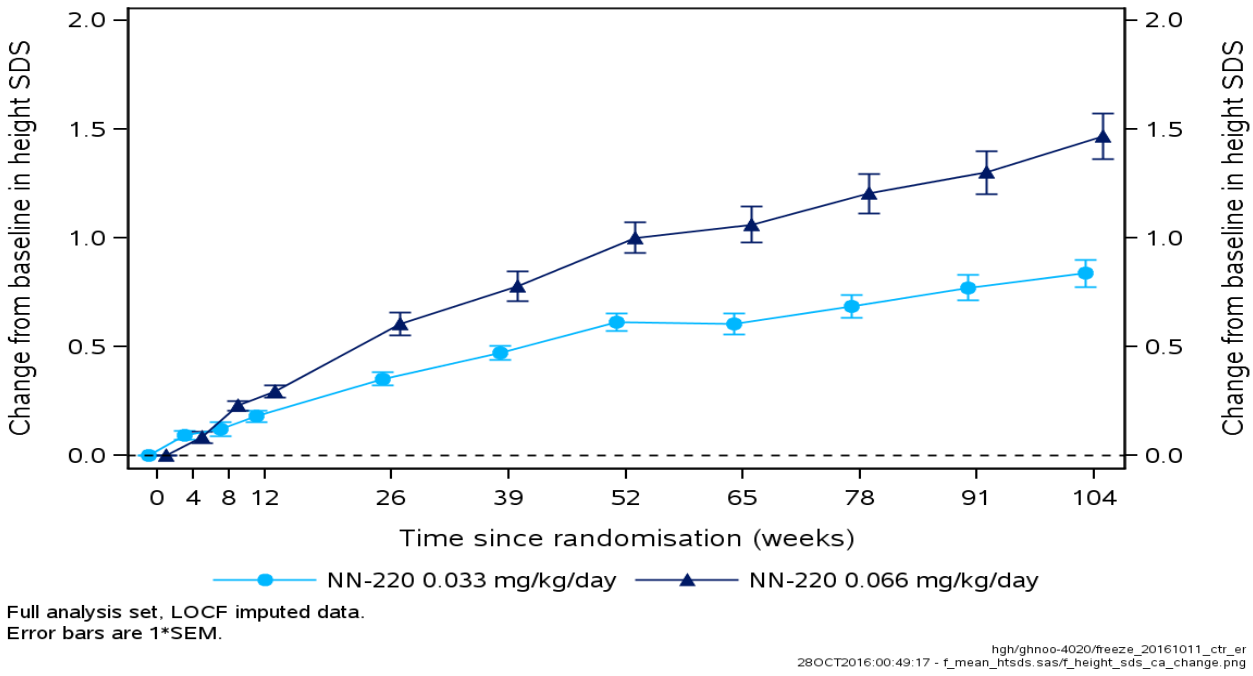


図 2.7.3.3-3　　身長 SD スコア（日本人標準）の変化量の経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

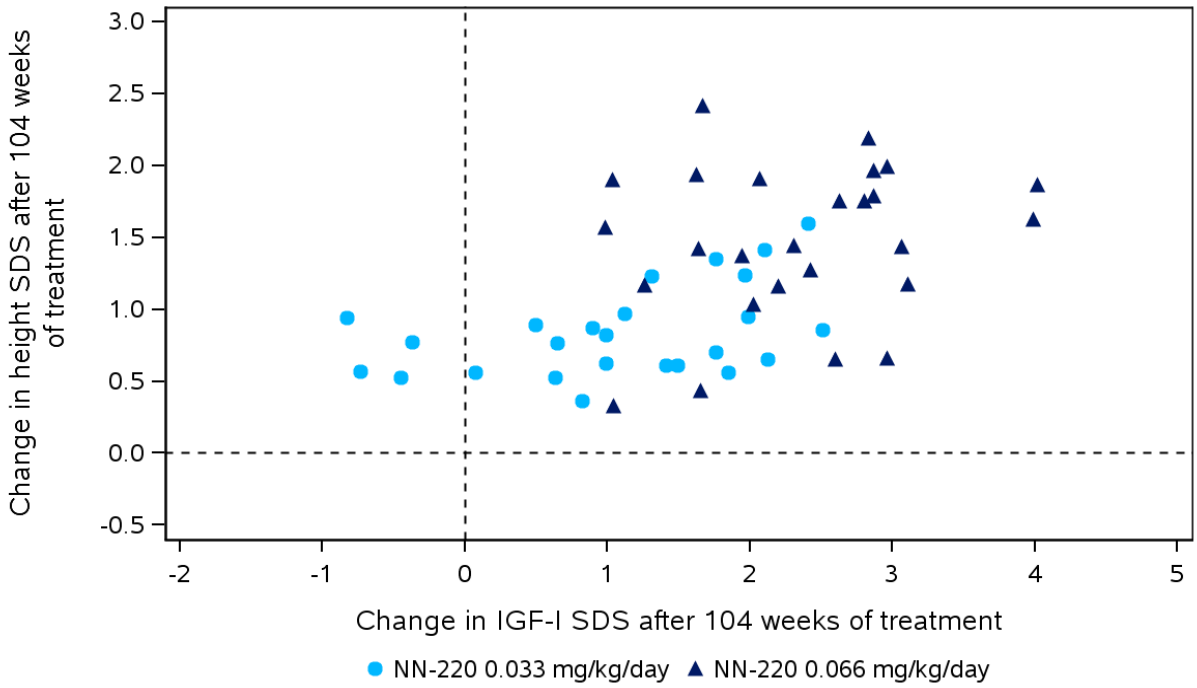
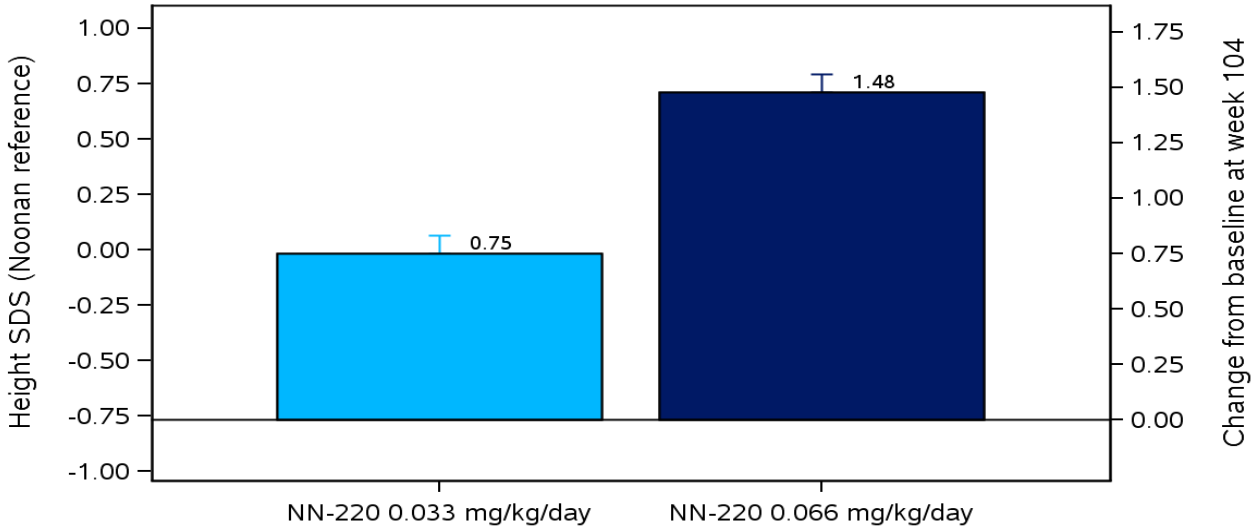


図 2.7.3.3-4　ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の変化量及びベースラインから投与後 104 週までの IGF-I SD スコアの変化量の散布図−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

2.7.3.3.2.2　投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）（GHLIQUID-4020 試験）

ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコアの変化量について、さらに日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した身長 SD スコアに基づき評価した。身長 SD スコア（ヌーナン標準）についてもプライマリーエンドポイントと同様の変化が認められ、ベースライン時に標準範囲内の低値であった身長 SD スコア（ヌーナン標準）は、投与 104 週では平均値又は高値まで改善した。

NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により、身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 0.75（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.48（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した（図 2.7.3.3-5）。投与後 104 週において、身長 SD スコア（ヌーナン標準）は、ベースライン時の-0.77 から-0.02（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 0.71（推定値、0.066 mg/kg/日群）に改善した。



Mean estimates are from an ANCOVA method with treatment as a fixed effect and baseline response as a covariate in full analysis set.
Missing data is imputed using last observation carried forward.
Solid line is the total average value at baseline (-0.77).
Error bars are 1*SEM.

hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016:00:43:52 - f_bar_htsds_noo.sas/f_htsds_bar_noo.png

図 2.7.3.3-5　　投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）（平均の推定値）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

身長 SD スコア（ヌーナン標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった（用量群間の平均の差の推定値：0.73 SD スコア）（表 2.7.3.3-4）。

表 2.7.3.3-4 投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）の解析結果−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Height SDS (Noonan reference)						
LSMeans at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	-0.02	0.08	[-0.18 ; 0.15]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	0.71	0.08	[0.55 ; 0.88]	
Change from baseline at visit 12 (104 weeks)						
LSMeans						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	0.75	0.08	[0.58 ; 0.92]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	1.48	0.08	[1.31 ; 1.64]	
Treatment difference at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.066 mg/kg/day - NN-220 0.033 mg/kg/day			0.73		[0.49 ; 0.96]	<0.0001

FAS: full analysis set, N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval, SE: Standard error of the mean
The response and change from baseline in the response after 104 weeks of treatment is analysed using an ANCOVA method with treatment as a fixed effect and baseline response as a covariate. Missing data is imputed using last observation carried forward.

hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016: 0:43:40 - a_htsds.sas/t_htsds_stat_ana_w104_noo_fas.txt

身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均の推移を図 2.7.3.3-6 に示す。また、身長 SD スコア（ヌーナン標準）の変化量の平均の推移を図 2.7.3.3-7 に示す。

ベースライン時に身長 SD スコア（ヌーナン標準）が標準範囲の平均（0 SD スコア）を超えていたのは 0.033 mg/kg/日群の 3 例（12.0%）及び 0.066 mg/kg/日群の 3 例（11.5%）であったのに対し、投与後 104 週では 0.033 mg/kg/日群の 12 例（48.0%）及び 0.066 mg/kg/日群の 21 例（80.8%）において SD スコア（ヌーナン標準）が 0 を超えていた。

身長 SD スコア（ヌーナン標準）の結果の詳細は、治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table/Figure 14.2.33～EOT Table/Figure 14.2.43）を参照のこと。

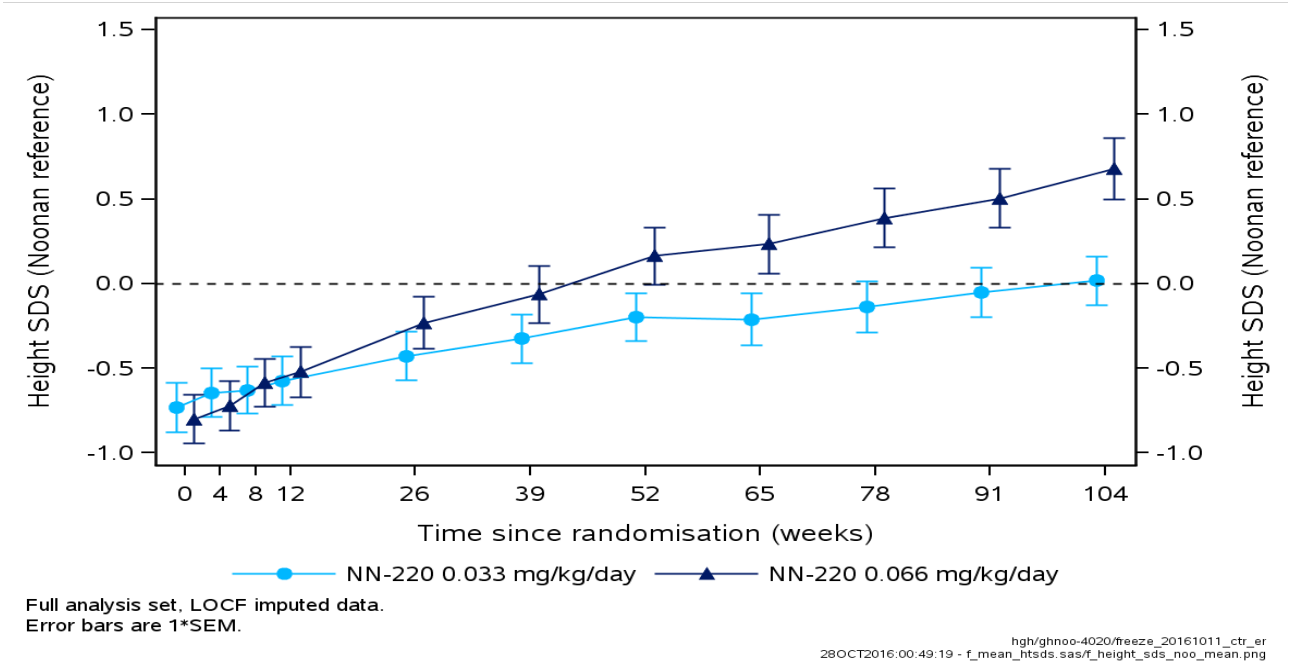


図 2.7.3.3-6 身長 SD スコア（ヌーナン標準）の経時推移（平均）−FAS （GHLIQUID-4020 試験）

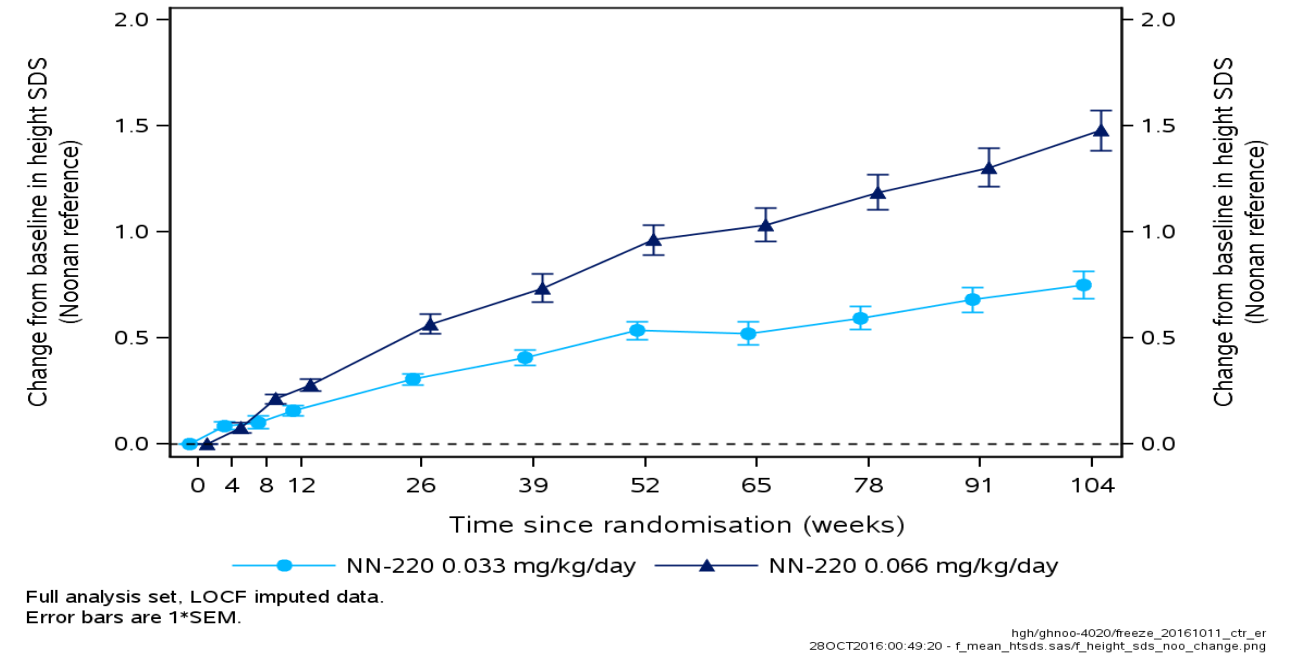


図 2.7.3.3-7 身長 SD スコア（ヌーナン標準）の変化量の経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

2.7.3.3.2.3 身長 SD スコアの要約（GHNOO-1658 試験：参考資料）

成人身長解析対象集団は、無作為割り付けされてノルディトロピンの投与を受け、有効な成人身長測定が行われたすべての被験者から構成されており、S/GHD/004/NOO 試験で無作為割り付けされた 18 例が含まれた。ITT 解析対象集団には、無作為割り付けされてノルディトロピンの投与を受けたすべての被験者が含まれた。すなわち、成人身長解析対象集団及び ITT 解析対象集団は同一であった。GHNOO-1658 試験の有効性の評価は、成人身長解析対象集団及び ITT 解析対象集団に基づき実施した。

投与後 2 年以降、ノルディトロピンの用量の再評価が行われ、一部の被験者において治験責任医師の判断により用量が変更された。そのため、成人身長について用量群間で比較することは適切ではなく、成人身長の解析ではノルディトロピンの投与により成人身長が増加したか否かについて検討することとした。

投与後 1 年及び 2 年の身長 SD スコア（スウェーデン人標準）

投与開始時の身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、両用量群（0.033 mg/kg/日群及び 0.066 mg/kg/日群）ともに-3.0 であった。投与後 2 年において、0.066 mg/kg/日群の身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は-2 を超えていた。投与後 1 年及び 2 年における身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ-2.4 及び-2.2、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ-2.1 及び-1.7 であった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.48）〕。

投与後 1 年及び 2 年における身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群でそれぞれ約 0.3 及び 0.5 大きかった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.50 及び EOT Table 14.2.52）〕。

投与後 1 年及び 2 年における身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の変化量の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 0.6 及び 0.8、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ 0.9 及び 1.2 であった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.42）〕。

投与後 1 年及び 2 年における身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の変化量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きい傾向がみられたが、用量間で統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5　投与後 1 年及び 2 年の身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の変化量の解析結果 −ITT 解析対象集団（GHNOO-1658 試験）

	Norditropin 0.033 mg/kg/day	Norditropin 0.066 mg/kg/day	Difference 0.066 − 0.033 mg/kg/day
ITT analysis set	10	8	
Year 1			
Estimated mean	0.67	0.76	0.09
95% CI	[0.5;0.8]	[0.6;0.9]	[-0.1;0.3]
			p=0.429
Year 2			
Estimated mean	0.91	1.15	0.24
95% CI	[0.6;1.2]	[0.8;1.5]	[-0.2;0.7]
			p=0.241

投与後 1 年及び 2 年の身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）

投与開始時の身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、0.033 mg/kg/日群で-0.4、0.066 mg/kg/日群で-0.3 であった。投与後 2 年において、0.066 mg/kg/日群の身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は 1 を超えていた。投与後 1 年及び 2 年における身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 0.3 及び 0.6、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ 0.6 及び 1.1 であった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.60）〕。

投与後 1 年及び 2 年における身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で約 0.4 大きかった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.62 及び EOT Table 14.2.64）〕。

投与後 1 年及び 2 年における身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の変化量の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 0.7 及び 1.0、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ 0.9 及び 1.4 であった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.54）〕。

投与後 1 年及び 2 年における身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の変化量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きい傾向がみられたが、用量群間で統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-6 投与後 1 年及び 2 年の身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の変化量の解析結果 −ITT 解析対象集団（GHNOO-1658 試験）

	Norditropin 0.033 mg/kg/day	Norditropin 0.066 mg/kg/day	Difference 0.066 − 0.033 mg/kg/day
ITT analysis set	10	8	
Year 1			
Estimated mean	0.75	0.89	0.14
95% CI	[0.6;0.9]	[0.7;1.1]	[-0.1;0.4]
			p=0.272
Year 2			
Estimated mean	1.05	1.35	0.29
95% CI	[0.8;1.3]	[1.0;1.7]	[-0.1;0.7]
			p=0.150

成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）

成人身長解析対象集団における成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の結果を表 2.7.3.3-7 に示す。成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、両用量群ともに-1.5 であった。両用量群を合わせたときの成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均の推定値は、-1.5（95%信頼区間[-2.0; -1.0]; p<0.001）であった。0.033 mg/kg/日群の 10 例中 7 例、0.066 mg/kg/日群の 8 例中 5 例で成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）が-2 を超えており、大部分の被験者の成人身長が標準範囲内に達していた。

表 2.7.3.3-7 成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）−成人身長解析対象集団（GHNOO-1658 試験）

	Norditropin 0.033 mg/kg/day	Norditropin 0.066 mg/kg/day	Total	p-value
FH-SDS (National)				
N	10	8	18	
Mean	-1.5	-1.5	-1.5	
SD	0.9	1.2	1.0	
Median	-1.3	-1.6	-1.3	
Min-max	-2.7--0.1	-3.4-0.1	-3.4-0.1	
Estimated mean			-1.5	<.001
95% CI			-2.0;-1.0	
FH-SDS (National) above -2				
N	10	8	18	
Above	7(70.0%)	5(62.5%)	12(66.7%)	

FH-SDS: final height standard deviation score (according to national growth reference).

身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の投与開始時から成人身長到達時までの変化量の結果を表 2.7.3.3-8 に示す。身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の増加量の平均は、0.033 mg/kg/日群で 1.6、0.066 mg/kg/日群で 1.4 であった。両用量群を合わせたときに、統計的に有意な身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の増加が認められた（増加量の推定値：1.5（95%信頼区間[1.1; 1.9]、p<0.001）。

表 2.7.3.3-8　身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の投与開始時から成人身長到達時までの変化量−成人身長解析対象集団（GHNOO-1658 試験）

	Norditropin 0.033 mg/kg/day	Norditropin 0.066 mg/kg/day	Total	p-value
Delta FHSDS (National)				
N	10	8	18	
Mean	1.6	1.4	1.5	
SD	0.6	1.1	0.9	
Median	1.6	1.4	1.6	
Min-max	0.6-2.5	-0.5-3.0	-0.5-3.0	
Estimated mean			1.5	<.001
95% CI			1.1;1.9	

FH-SDS: final height standard deviation score (according to national growth reference).

成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）

成人身長解析対象集団における成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の結果を表 2.7.3.3-9 に示す。成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、両用量群ともに 1.2 であった。両用量群を合わせたときの成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均の推定値も、1.2（95%信頼区間[0.7; 1.6]; p<0.001）であった。

表 2.7.3.3-9 成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）−成人身長解析対象集団（GHNOO-1658 試験）

	Norditropin 0.033 mg/kg/day	Norditropin 0.066 mg/kg/day	Total	p-value
FH-SDS (Noonan)				
N	10	8	18	
Mean	1.2	1.2	1.2	
SD	0.8	1.1	0.9	
Median	1.4	1.1	1.4	
Min-max	0.1-2.5	-0.5-2.7	-0.5-2.7	
Estimated mean			1.2	<.001
95% CI			0.7;1.6	

FH-SDS: final height standard deviation score (according to Noonan growth reference).

身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の投与開始時から成人身長到達時までの変化量の結果を表 2.7.3.3-10 に示す。身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の増加量の平均は、0.033 mg/kg/日群で 1.6、0.066 mg/kg/日群で 1.5 であった。両用量群を合わせたときに、統計的に有意な身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の増加が認められた（増加量の推定値：1.6（95%信頼区間[1.1; 2.0]、p<0.001）。

表 2.7.3.3-10 身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の投与開始時から成人身長到達時までの変化量−成人身長解析対象集団（GHNOO-1658 試験）

	Norditropin 0.033 mg/kg/day	Norditropin 0.066 mg/kg/day	Total	p-value
Delta FH-SDS (Noonan)				
N	10	8	18	
Mean	1.6	1.5	1.6	
SD	0.7	1.0	0.8	
Median	1.6	1.7	1.7	
Min-max	0.7-2.6	-0.3-2.7	-0.3-2.7	
Estimated mean			1.6	<.001
95% CI			1.1;2.0	

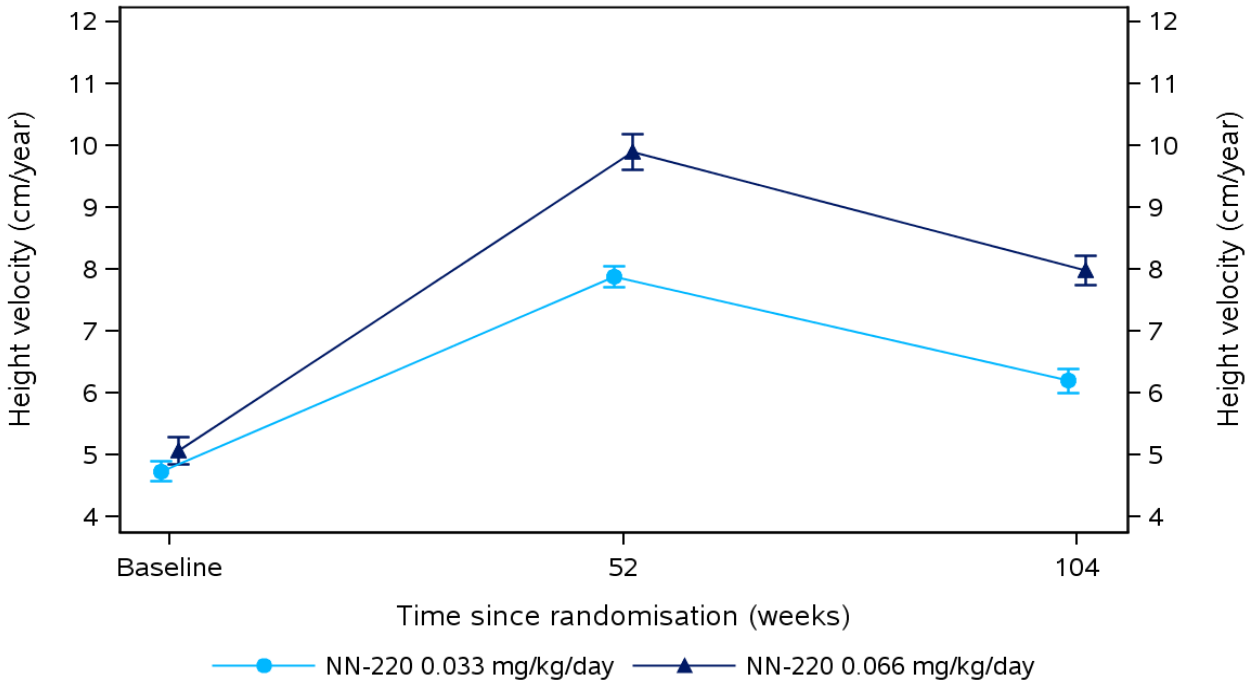
FH-SDS: final height standard deviation score (according to Noonan growth reference).

2.7.3.3.2.4 成長速度（GHLIQUID-4020 試験）

投与 1 年目において、両用量群ともに成長速度はベースラインから顕著に増加し、その増加量は 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった（図 2.7.3.3-8）。投与 1 年目の増加の後、両用量群で成長速度は減少した。

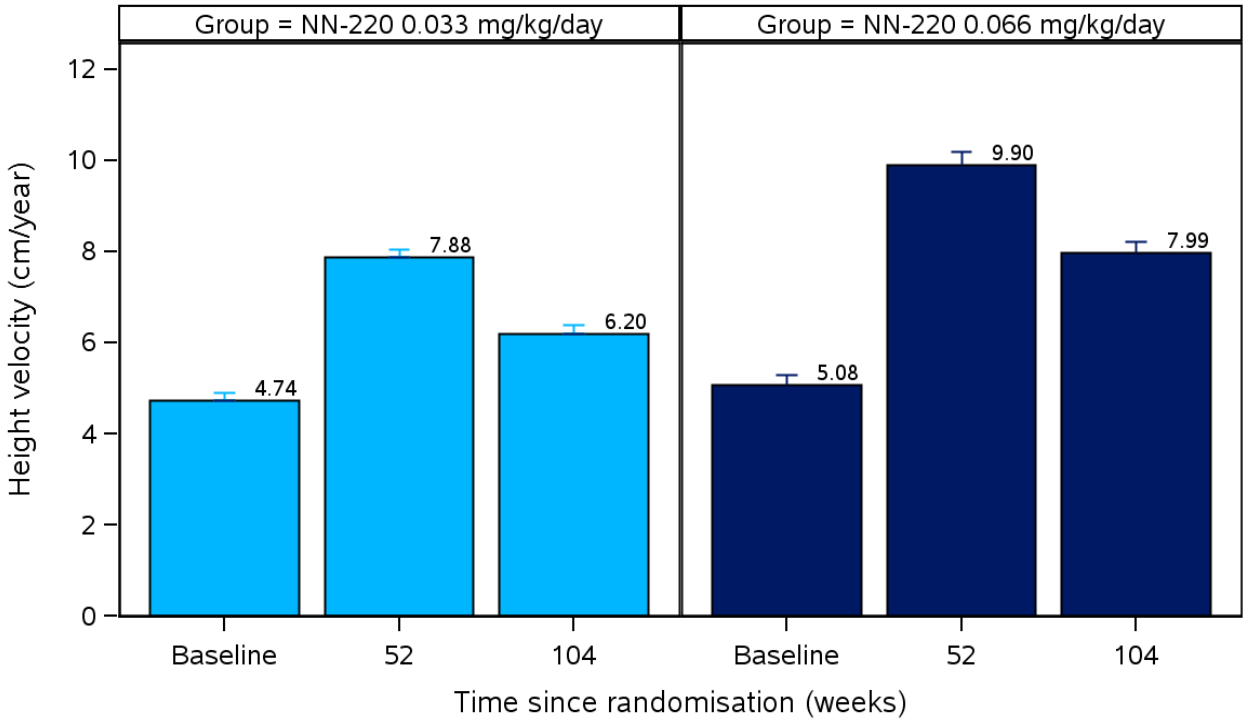
ベースライン、投与 1 年目及び投与 2 年目における成長速度の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 4.74、7.88 及び 6.20 cm/年、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ 5.08、9.90 及び 7.99 cm/年であり、両用量群で増加が認められた（図 2.7.3.3-9）。

成長速度の結果の詳細は、治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table/Figure 14.2.23～EOT Table/Figure 14.2.32）を参照のこと。



Full analysis set, LOCF imputed data.
Baseline: Height velocity from 1 year prior to screening to week 0.
Error bars are 1*SEM.

図 2.7.3.3-8 成長速度（cm/年）の経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

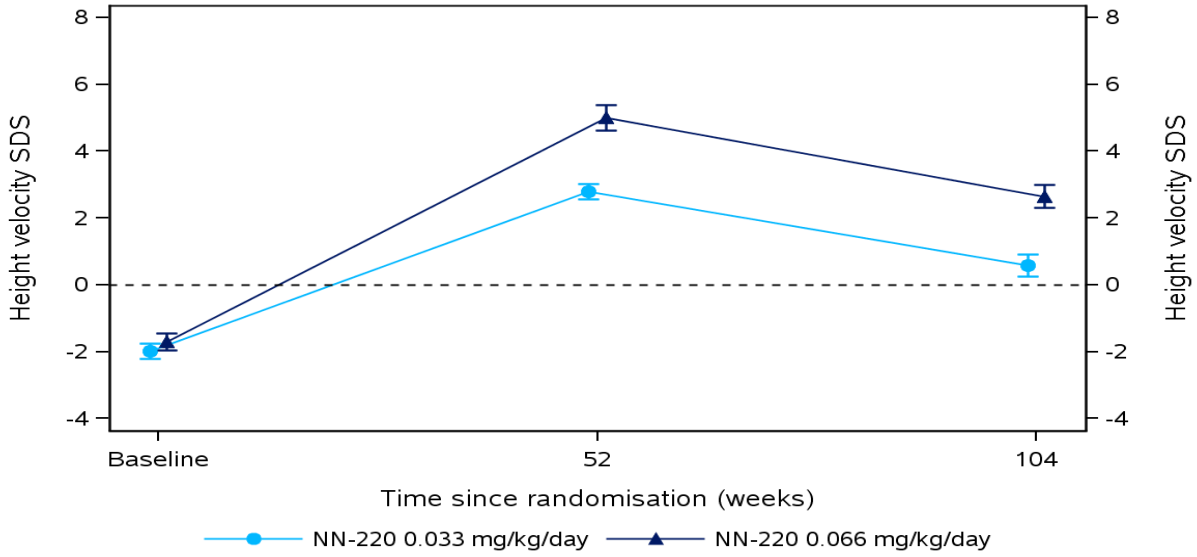


Full analysis set, LOCF imputed data.
Baseline: Height velocity from 1 year prior to screening to week 0.
Error bars are 1*SEM.

図 2.7.3.3-9　　成長速度（cm/年）（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

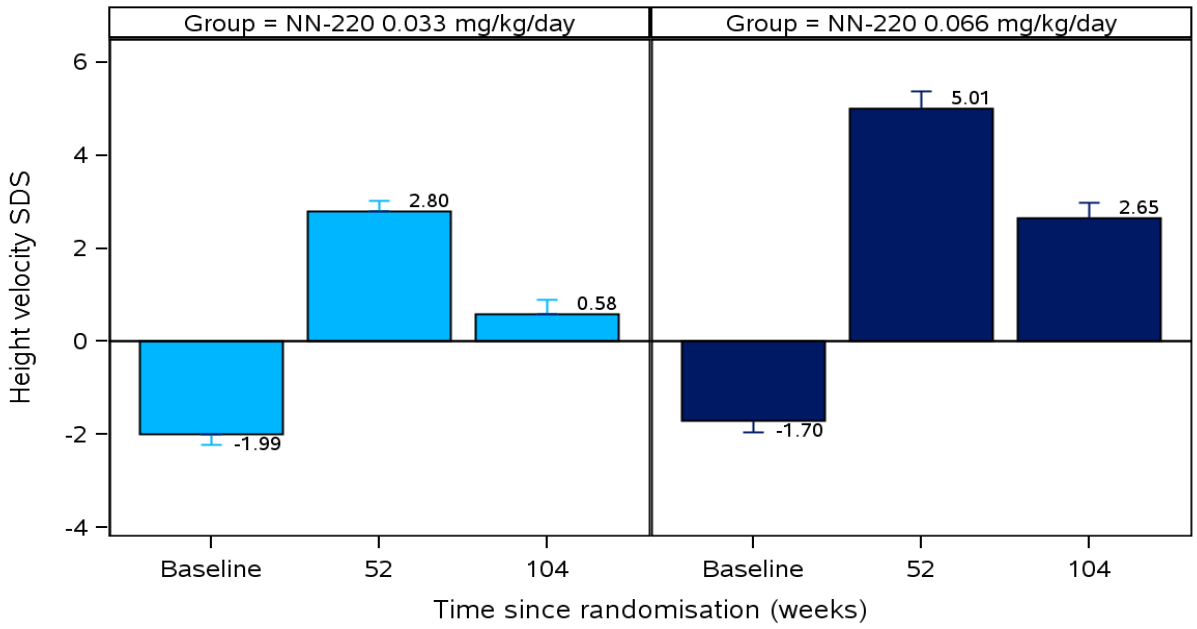
成長速度の変化は成長速度 SD スコアに反映されていた（図 2.7.3.3-10）。ベースライン、投与 1 年目及び投与 2 年目における成長速度 SD スコアの平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ-1.99、2.80 及び 0.58、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ-1.70、5.01 及び 2.65 であり、両用量群で増加が認められた（図 2.7.3.3-11）。

成長速度 SD スコアの結果の詳細は、治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.28）を参照のこと。



Full analysis set, LOCF imputed data.
Baseline: Height velocity SDS from 1 year prior to screening to week 0.
Error bars are 1*SEM.

図 2.7.3.3-10　　成長速度 SD スコアの経時推移（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）



Full analysis set, LOCF imputed data.
Baseline: Height velocity from 1 year prior to screening to week 0.
Error bars are 1*SEM.

図 2.7.3.3-11　　成長速度 SD スコア（平均）−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

2.7.3.3.2.5 成長速度の要約（GHNOO-1658 試験：参考資料）

成長速度の平均は、ベースラインでは 0.066 mg/kg/日群と比べて 0.033 mg/kg/日群でわずかに大きかったが、投与 1 年目及び 2 年目においては 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。ベースライン、投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 5.0、8.5 及び 6.7 cm/年、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ 4.7、10.1 及び 7.6 cm/年であった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.36）〕。

投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の平均の推定値は、それぞれ 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.38 及び EOT Table 14.2.40）〕。

成長速度の平均は投与 1 年目において顕著に増加し、その後、投与 2 年目で減少した。投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の変化量の平均は、0.033 mg/kg/日群ではそれぞれ 3.8 及び 1.6 cm/年、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 5.0 及び 2.9 cm/年であった〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.2.30）〕。

投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の変化量の平均の推定値は、それぞれ 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きい傾向がみられたが、用量群間で統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11 投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の変化量の解析結果−ITT 解析対象集団（GHNOO-1658 試験）

	Norditropin 0.033 mg/kg/day	Norditropin 0.066 mg/kg/day	Difference 0.066 − 0.033 mg/kg/day
ITT analysis set	10	8	
Year 1 Delta HV (cm/year)			
Estimated mean	3.93	4.77	0.84
95% CI	[3.0;4.9]	[3.7;5.9]	[-0.7;2.4]
			p=0.249
Year 2 Delta HV (cm/year)			
Estimated mean	1.56	3.13	1.56
95% CI	[0.3;2.8]	[1.6;4.6]	[-0.5;3.6]
			p=0.119

ITT: intention-to-treat; HV: height velocity.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

被験者背景（投与開始時の暦年齢、ベースライン時の身長 SD スコア及び性別）が身長 SD スコアの増加に対して影響を及ぼすか否かを検討するため、探索的な解析を実施した。

ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の増加に対し、投与開始時の暦年齢の影響は統計的に有意であり（p=0.0003、表 2.7.3.3-12）、投与開始時の暦年齢が低いほど身長 SD スコアの増加量は大きかった。ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の変化量及び投与開始時の暦年齢の散布図を図 2.7.3.3-12 に示す。ベースライン時の身長 SD スコア及び性別に、統計的に有意な影響はみられなかった。

表 2.7.3.3-12　投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）についての探索的な解析結果−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

	FAS	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Height SDS						
Change from baseline at visit 12 (104 weeks)						
LSMeans						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	0.87	0.08	[0.71 ; 1.03]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	1.44	0.08	[1.28 ; 1.60]	
Treatment difference at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.066 mg/kg/day - NN-220 0.033 mg/kg/day			0.57		[0.35 ; 0.80]	<0.0001
Baseline height SDS			0.06		[-0.10 ; 0.23]	0.4233
Sex (female - male)			-0.05		[-0.29 ; 0.18]	0.6436
Age at start of treatment			-0.10		[-0.15 ; -0.05]	0.0003

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval,
SE: Standard error of the mean.
The change from baseline in the response after 104 weeks of treatment is analysed using an ANCOVA method with treatment and sex as fixed effects and baseline response and age at start of treatment as covariates. Missing data is imputed using last observation carried forward.

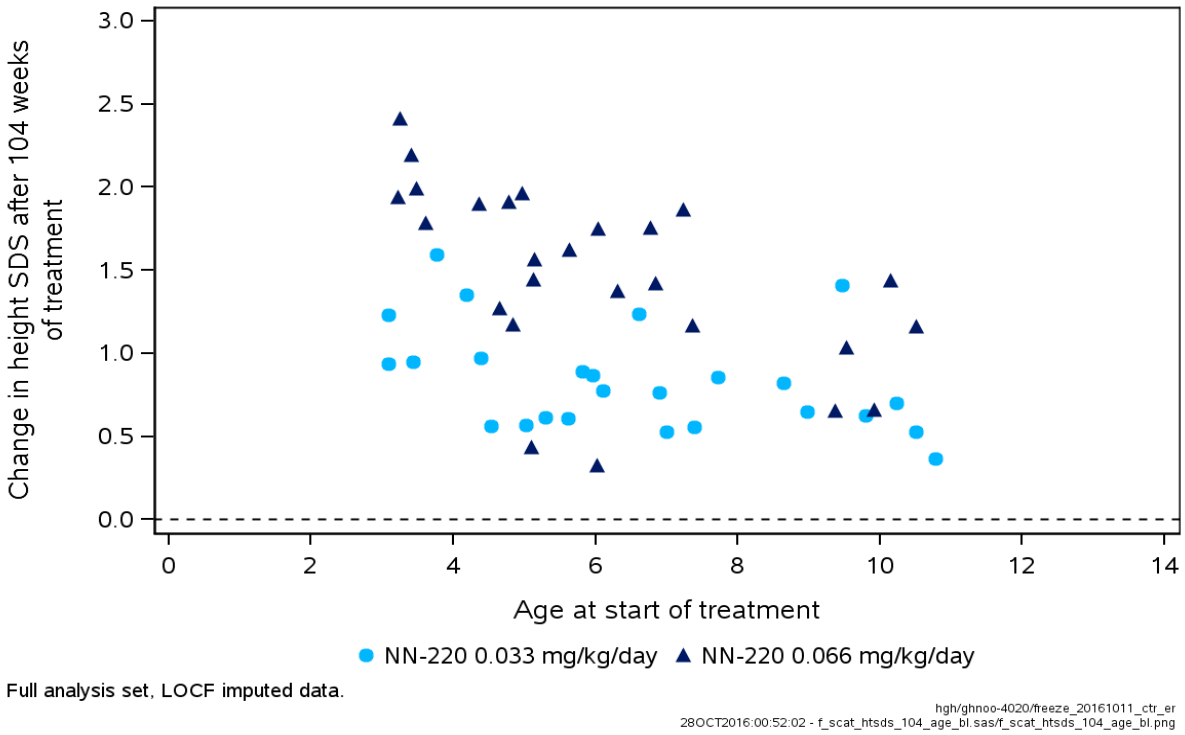


図 2.7.3.3-12　　ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の変化量及び投与開始時の暦年齢の散布図−FAS（GHLIQUID-4020 試験）

投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）に対しても探索的な解析を実施し、身長 SD スコア（日本人標準）と同様の結果が得られた。

2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験）において、日本人のヌーナン症候群低身長患児に対するノルディトロピン 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により、身長 SD スコア（日本人標準）の改善が認められた。ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.84（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.47（推定値、0.066 mg/kg/日群）であり、臨床的に意義のあるものと考えられた。この身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった〔用量群間の平均の差の推定値：0.63 SD スコア（95%信頼区間［0.38; 0.88］）〕。身長 SD スコア（ヌーナン標準）についても、同様の用量依存的な増加が認められた。投与後 104 週において、身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 0.75（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.48（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した。この身長 SD スコア（ヌーナン標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった〔用量群間の平均の差の推定値：0.73 SD スコア（95%信頼区間［0.49; 0.96］）〕。投与 1 年目において、成長速度及び成長速度 SD スコアの顕著な増加が認められ、それらの増加量は 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。投与 2 年目では、両用量群ともに成長速度及び成長速度 SD スコアは投与 1 年目よりも減少したが、成長速度は依然としてベースラインよりも大きく、成長速度 SD スコアは 0 を超えていた。

GHLIQUID-4020 試験では、ノルディトロピンの 104 週間投与において、新たな又は予期されない安全性上の問題は認められなかった。全体的な安全性プロファイルについて、用量群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。高頻度に報告された有害事象は、小児に一般的にみられる徴候及び症状であった。重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現件数は少なく、特定の傾向は認められなかった。死亡、治験の中止に至った有害事象及び特に注目すべき医学的事象（MESI）の報告はなかった。ヌーナン症候群低身長患児に対するノルディトロピンの投与において臨床的に重要と考えられる有害事象については、糖代謝異常に関連する事象が 1 件、心血管障害に関連する事象が 2 件、けいれんに関連する事象が 2 件報告されたのみであり、悪性腫瘍、中枢神経系障害、甲状腺機能亢進症、膝関節変形及びネフローゼ症候群に関連する事象は報告されなかった。HbA1c の平均及び OGTT に基づくグルコースのプロファイルについて、両用量群ともに投与期間を通じて臨床的に意味のある変化はみられなかった。投与期間中に IGF-I 及び IGF-I SD スコアの平均の増加が認められ、それらの増加量は 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。ただし、投与後 104 週における IGF-I SD スコアの平均の推定値は、両用量群ともに標準範囲内であった。投与後 104 週において、両用量群ともに骨年齢は暦年齢に近づいており、その増加は 0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で大きかった。ただし、成人身長に悪影響を及ぼすと考えられる、さらなる骨年齢の亢進はみられなかった。104 週間の投与期間において、大部分の被験者で二次性徴の発来はみられなかった。その他、特記すべき安全性上の問題は認められなかった。

上記の GHLIQUID-4020 試験の結果から、日本人のヌーナン症候群低身長患児に対するノルディトロピン 0.066 mg/kg/日の有用性が示された。しかしながら、0.033 mg/kg/日群でも投与後 104 週における身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均は 0 を超えていた。また、成長反応には個人差がみられ、投与後 104 週において 0.033 mg/kg/日群の 36.0%の被験者の身長 SD スコア（日本人標準）が-2 を超えていた。さらに、最近の臨床研究[13]において、未治療の日本人ヌーナン症候群患者の成人身長の平均（SD）は男性で 157.3（7.4）cm（日本人男性の標準身長を基準とした場合、-2.3±1.3 SD スコア）、女性で 146.8（6.9）cm（日本人女性の標準身長を基準とした場合、-2.1±1.3 SD スコア）と報告されていることを考慮すると、0.033 mg/kg/日の投与でも日本人の標準範囲内の成人身長に達する患者がいるものと考えられる。以上のことから、ノルディトロピンの 2 用量（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）はともに日本人のヌーナン症候群低身長患児における臨床推奨用量であると考えられた。hGH 治療に対する成長反応は患者によって異なることから、開始用量を 0.033 mg/kg/日とし、個々の患者の目標身長に対する達成度に応じて 0.066 mg/kg/日までの増量を認めることが適切と考えられる。ノルディトロピンの両用量（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）の忍容性は良好であり、それらの安全性プロファイルは同様であったことから、0.033 mg/kg/日から 0.066 mg/kg/日への増量時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられた。

結論として、日本人のヌーナン症候群低身長患児に対するノルディトロピンの臨床推奨用量は、「開始用量を 0.033 mg/kg/日とし、効果が不十分である場合は 0.066 mg/kg/日まで増量することができる。」とすることが妥当と考えられた。ただし、hGH 製剤の用法及び用量は「1 週間に体重 kg 当たり」で表示することが浸透していることから、申請用法及び用量は 1 日量を 7 倍して 1 週間量とし、「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 0.23 mg 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 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。」と設定した。本用法及び用量は、本邦における「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症」に対する承認用法及び用量と同じである。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験）において、日本人のヌーナン症候群低身長患児に対するノルディトロピン 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により、身長 SD スコア（日本人標準）の改善が認められた。ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.84（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.47（推定値、0.066 mg/kg/日群）であり、臨床的に意義のあるものと考えられた。この身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった。ノルディトロピンの 2 用量（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）はともに日本人のヌーナン症候群低身長患児における臨床推奨用量であると考えられた。これらの用量は、本邦における「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症」に対する承認用量と同じである。

身長 SD スコア（日本人標準）の平均は、ベースライン時に標準範囲を大きく下回っていた（0.033 mg/kg/日群：-3.24、0.066 mg/kg/日群：-3.25）が、投与後 104 週では標準範囲付近又は標準範囲内に達していた（0.033 mg/kg/日群：-2.41、0.066 mg/kg/日群：-1.78）。ベースライン時に身長 SD スコア（日本人標準）が-2 を超えている被験者はいなかったのに対し、投与後 104 週では 0.033 mg/kg/日群の 9 例（36.0%）及び 0.066 mg/kg/日群の 15 例（57.7%）の身長 SD スコア（日本人標準）が-2 を超えていた。日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線と比較した場合、プライマリーエンドポイントと同様の身長 SD スコアの変化が認められ、ベースライン時に標準範囲内の低値であった身長 SD スコア（ヌーナン標準）は、投与 104 週時点で平均値又は高値まで改善した。

GHLIQUID-4020 試験でノルディトロピンの投与を受けた被験者は、まだ成人身長に到達していない。ただし、本試験で認められた投与後 104 週における身長 SD スコアの改善及び海外試験（GHNOO-1658 試験：参考資料）で得られた成人身長のデータに基づくと、多くの被験者の成人身長が標準範囲内に達するものと期待される。

ノルディトロピンの 104 週間投与において、安全性上の問題は認められなかった。

GHNOO-1658 試験では、大部分の被験者の成人身長が標準範囲内に達していた。スウェーデン人の標準身長曲線から算出した身長 SD スコアの投与開始時から成人身長到達時までの増加量は 1.5、外国人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した身長 SD スコアの投与開始時から成人身長到達時までの増加量は 1.6 と推定された（両用量群：0.033 mg/kg/日群及び 0.066 mg/kg/日群を合わせた結果）。

ノルディトロピンを投与したことによる成人身長への影響は恒久的なものである。GHNOO-1658 試験において、ノルディトロピンの投与が早期に中止されていた場合に同様の成人身長に達していたかどうか、より高用量を用いていた場合により良い結果が得られたかどうかを判断することは困難である。すべてのヌーナン症候群患者が低い成人身長を有するわけではないが、低身長を示す患者に対してはノルディトロピンの投与により成人身長が改善するものと期待される。

参考文献

1 Noonan J, Ehmke D. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr. 1963; 468-70.

2 van Der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. Am J Med Genet. 2000;94(1):46-51.

3 Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. Pediatrics 2010;126 (4): 746-59.

4 青木洋子. Noonan 症候群. 日本臨床. 2014;72 Suppl.29:621-623.

5 Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). Am J Dis Child. 1974; 127(1):48-55.

6 Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child. 1992;67(2):178-83.

7 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班. 2013 年 2 月.

8 van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan Syndrome. Am J Med Genet 1994; 53:187-91.

9 Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. Am J Med Genet 1985;21(3):493-506.

10 Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013 Jan 26: 333-42.

11 Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan Syndrome - Growth and Clinical Manifestations in 144 Cases. European Journal of Pediatrics 1988;148(3):220-7.

12 Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. Clin Genet 1986;30(3):150-3.

13 Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, et al. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. Pediatr Res 2016;79(4):543-8.

14 World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea. October 2008.

15 Ministry of Health and Welfare (MHW) Ordinance on Good Clinical Practice (GCP) (MHW Ordinance No. 28; 27 March 1997).

16 伊藤善也, 加藤則子, 立花克也, 藤枝憲二. 小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した 2000 年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」. 小児科診療. 2005; 7(177):1343-51.

17 ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 5 Feb 1998.

18 Rubin DB. Inference and missing data. Biometrika 1976;63(3):581-92.

19 Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, Karlberg J. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. Acta Paediatr. 2002; 91(7): 739-54.

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

2.7.4 臨床的安全性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 4
表目次 4
略語一覧 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価方法 7
2.7.4.1.1.2 安全性の評価及び定義（GHLIQUID-4020 試験） 9
2.7.4.1.1.3 統計解析手法 11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.1.4 併発疾患及び併用薬剤 14
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 15
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 16
2.7.4.2.1.2.1 治験薬との因果関係別の有害事象 18
2.7.4.2.1.2.2 重症度別の有害事象 19
2.7.4.2.1.3 死亡 20
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 22
2.7.4.2.1.6.1 糖代謝障害 22
2.7.4.2.1.6.2 心血管系障害 23
2.7.4.2.1.6.3 けいれん 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 24
2.7.4.2.3 GHNOO-1658 試験（参考資料）の有害事象の要約 24
2.7.4.3 臨床検査値の評価 26
2.7.4.3.1 IGF-I 及び IGF-I SD スコア 26
2.7.4.3.2 糖代謝 28
2.7.4.3.2.1 HbA1c 28
2.7.4.3.2.2 OGTT に基づく耐糖能 29

2.7.4.3.3 その他の臨床検査値の評価 32
2.7.4.3.4 GHNOO-1658 試験（参考資料）の臨床検査値の評価の要約 34
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 36
2.7.4.4.1 バイタルサイン 36
2.7.4.4.2 心電図及び心超音波検査 37
2.7.4.4.3 二次性徴 37
2.7.4.4.4 体重 38
2.7.4.4.5 骨年齢 38
2.7.4.4.6 GHNOO-1658 試験（参考資料）のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の要約 41
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 42
2.7.4.5.1 内因性要因 42
2.7.4.5.2 外因性要因 43
2.7.4.5.3 薬物相互作用 43
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 43
2.7.4.5.5 過量投与 43
2.7.4.5.6 薬物乱用 43
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 44
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 44
2.7.4.6 市販後データ 45
2.7.4.7 付録 46
参考文献 47

図目次

ページ

図 2.7.4.3-1 IGF-I（ng/mL）の平均プロファイル - SAS 26
図 2.7.4.3-2 IGF-I SD スコアの平均プロファイル - SAS 27
図 2.7.4.3-3 HbA1c（投与週別）－box plot - SAS 29
図 2.7.4.3-4 OGTT に基づくグルコースの平均プロファイル（ベースライン） - SAS 30
図 2.7.4.3-5 OGTT に基づくグルコースの平均プロファイル（投与後 104 週） - SAS 30
図 2.7.4.3-6 OGTT に基づくインスリンの平均プロファイル（ベースライン） - SAS 31
図 2.7.4.3-7 OGTT に基づくインスリンの平均プロファイル（投与後 104 週） - SAS 31
図 2.7.4.3-8 OGTT のインスリンの AUC のベースラインに対する比（幾何平均） - SAS 32
図 2.7.4.3-9 BAP（投与週別）－box plot - SAS 33
図 2.7.4.3-10 オステオカルシン（投与週別）－box plot - SAS 34
図 2.7.4.4-1 収縮期血圧（mmHg）の平均プロファイル - SAS 36
図 2.7.4.4-2 拡張期血圧（mmHg）の平均プロファイル - SAS 37
図 2.7.4.4-3 体重（kg）のベースラインからの変化量の平均プロファイル - SAS 38
図 2.7.4.4-4 骨年齢／暦年齢の平均プロファイル - SAS 40
図 2.7.4.4-5 1 年ごとの骨年齢の変化量／暦年齢の変化量の平均プロファイル - SAS 40

表目次

ページ

表 2.7.4.1-1 ヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの安全性を評価する安全性データパッケージの概要 8
表 2.7.4.1-2 治験薬曝露量 - 要約統計量 - SAS 13
表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（主要期間：104 週） - SAS 16
表 2.7.4.2-2 5%以上の被験者に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別） - SAS 17
表 2.7.4.2-3 治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（器官別大分類及び基本語別） - SAS 19
表 2.7.4.2-4 重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - SAS 20
表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（主要期間：104 週） - SAS 21
表 2.7.4.2-6 延長期間に報告された重篤な有害事象（cut-off date：2016 年 10 月 10 日） 21
表 2.7.4.2-7 有害事象の概要 - 要約統計量 - extended intention-to-treat 解析対象集団 （GHNOO-1658 試験） 24
表 2.7.4.3-1 投与後 104 週の IGF-I SD スコアの解析結果 - SAS 28
表 2.7.4.4-1 投与後 104 週の骨年齢及び骨年齢／暦年齢の比 - 解析結果 - SAS 39

表 2.7.4.5-1 人口統計学的特性及びベースライン特性別の有害事象 - SAS 42
表 2.7.4.6-1 報告期間中及び累積期間中の地域又は国ごと[a]の市場での曝露量（PYE） 45

略語一覧

ACTH	adrenocorticotropic hormone（副腎皮質刺激ホルモン）
AE	adverse event（有害事象）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
AUC	area under the curve（血中濃度推移曲線下面積）
BA	bone age（骨年齢）
BAP	bone-alkaline phosphatase（骨型アルカリフォスファターゼ）
CA	chronological age（暦年齢）
E	event（発現件数）
EOT	end-of-text
FT_3	free tri-iodothyronine（遊離トリヨードサイロニン）
FT_4	free thyroxine（遊離サイロキシン）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GH	growth hormone（成長ホルモン）
GnRH	gonadotropin releasing hormone（性腺刺激ホルモン放出ホルモン）
HbA1c	haemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
hGH	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IGF-I	insulin-like growth factor I（インスリン成長様因子 I）
LOCF	last observation carried forward
OGTT	oral glucose tolerance test（経口ブドウ糖負荷試験）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MESI	medical event of special interest（特に注目すべき医学的事象）
N	number of subjects（被験者数）
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PSUR	Periodic Safety Update Reports（定期的安全性最新報告）
PYE	patient years of exposure
R	rate (rate per 100 exposure years)〔単位時間あたりの発現件数（100 人・年あたりの発現件数）〕
RMP	risk management plan（医薬品リスク管理計画）
RUS	radius, ulna and short bones
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SAS	safety analysis set（安全性解析対象集団）
s.c.	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SDS	standard deviation score（標準偏差スコア）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction（予測されない重篤な副作用の疑い）
TSH	thyroid-stimulating hormone（甲状腺刺激ホルモン）
TW2	Tanner-Whitehouse II

NN-220	ノルディトロピン製剤の治験成分記号。GHLIQUID-4020 試験では「NN-220」の用語を用いる。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価方法

本 Module には、日本で実施された臨床試験（GHLIQUID-4020 試験）において、日本人のヌーナン症候群低身長患児 51 例にノルディトロピン〔一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）、治験成分記号：NN-220〕を 104 週間（2 年間）投与したときの安全性のデータを主として提示する。GHLIQUID-4020 試験は、日本人のヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの安全性を評価する試験である（評価資料）。なお、ノルディトロピン製剤の治験成分記号は NN-220 であり、GHLIQUID-4020 試験では「NN-220」の用語を用いる。

また、GHNOO-1658 試験を補助的な安全性データとして本 Module に含める（参考資料）。当該試験は非日本人のヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの長期安全性を検討した試験である（最長投与期間：11.6 年）。本 Module には GHNOO-1658 試験の安全性データの要約を提示し、GHNOO-1658 試験の安全性に関するすべてのデータは治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1）に示す。

ヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの安全性を評価する安全性データパッケージの概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 ヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの安全性を評価する安全性データパッケージの概要

試験 ID、実施国	主要目的	試験デザイン	用法・用量	曝露被験者数	投与期間
評価資料					
GHLIQUID-4020（主要期間）日本	ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ベースラインから投与後 104 週までの NN-220（ノルディトロピン）の成長促進効果を評価する	多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験	ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日の 1 日 1 回、皮下投与	51 例（0.033 mg/kg/日群：25 例、0.066 mg/kg/日群：26 例）	104 週（2 年）
参考資料					
GHNOO-1658 スウェーデン	ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピンの成人身長に対する効果を評価する	レトロスペクティブなデータ収集及びフォローアップ来院〔先行する S/GHD/004/NOO 試験（プロスペクティブ、2 年間投与、無作為割り付け、並行群間比較試験）の期間を含む〕	ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日の 1 日 1 回、皮下投与 [1)]	24 例 [2)]	成人身長到達時まで

1) 最初の 2 年間（S/GHD/004/NOO 試験）は、被験者は無作為割り付けされた治療（ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日）を受けた。投与後 2 年以降は、ノルディトロピンの用量の再評価が行われ、一部の被験者において治験責任医師の判断により用量が変更された。

2) S/GHD/004/NOO 試験で無作為割り付けされた 18 例に加え、無作為割り付けはされなかったが S/GHD/004/NOO 試験の治験実施計画書に従ってノルディトロピンの投与を受けた 6 例を含めた。6 例におけるノルディトロピンの用量（0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日）は、治験責任医師の判断で決定された。

GHLIQUID-4020 試験は、日本人のヌーナン症候群低身長患児を対象とした 2 用量（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）の NN-220 の長期有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験であった。

被験者は、104 週間（2 年間）NN-220 の投与を受け（主要期間）、さらに 104 週間（2 年間）投与を継続する（延長期間）。試験を完了した際には、計 208 週間（4 年間）の投与を受けることとなる。本 Module には、104 週間の結果を提示する。

本試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言[1]、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）に関する省令[2]、及びその他の適用される関連規定を遵守した。

GHLIQUID-4020 試験及び GHNOO-1658 試験の試験デザインは Module 2.7.3.2 を参照のこと。試験デザイン、試験方法及び投与方法の詳細は Module 2.7.6 の臨床試験概要に示す。

さらに、本 Module でのノルディトロピンの安全性評価には、定期的安全性最新報告（PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）のノルディトロピンの市販後安全性データ及び一般的な安全性情報を含む。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価及び定義（GHLIQUID-4020 試験）

安全性に関するデータは、試験期間中に一定の間隔で収集した。ノボ ノルディスク社の社内安全性委員会は継続的な安全監視を行った。

有害事象

治験責任医師及び治験分担医師が観察した、又は被験者から報告されたすべての有害事象は治験責任医師によって記録され、評価された。治験薬投与下の有害事象（treatment emergent adverse event）は来院 2（week 0）から来院 12〔投与後 104 週（主要期間終了）〕までに発現した有害事象と定義した。なお、すべての治験薬投与下の有害事象には「有害事象」の用語を用い、non-treatment emergent adverse event には「治験薬投与下ではない有害事象」の用語を用いる。また、延長期間（cut-off date：2016 年 10 月 10 日）に報告された重篤な有害事象を本 Module に含める。

特に注目すべき医学的事象（MESI）

治験薬に関連する投与過誤を特に注目すべき医学的事象（MESI）として定義した。詳細は治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Section 9.5.4.1）を参照のこと。

糖代謝

糖代謝はヘモグロビン A1c（HbA1c）及び経口ブドウ糖負荷試験〔OGTT：被験者の体重（kg）あたり 1.75 g（最大 75 g）の糖を経口摂取後、グルコース及びインスリン測定のために負荷後 30、60、90 及び 120 分に採血〕で評価した。

骨年齢

骨年齢の評価に用いた左手根骨の X 線撮影は各治験実施医療機関にて実施した。骨年齢は Tanner-Whitehouse II（TW2）法による radius, ulna and short bones（RUS）スコア法を用いて中央判定した。

心電図

12 誘導心電図は背臥位で 3 分間安静後に実施した。心電図では PR 間隔、QT 間隔、QTc 間隔（心拍数で補正された QT 間隔）、QRS 幅、RR 間隔及び心拍数を算出した。治験責任医師又は治験分担医師は 12 誘導心電図で得られた所見を「正常」、「異常、臨床的に問題なし」又は「異常、臨床的に問題あり」のいずれかに分類した。QTc 間隔が 450m 秒を超えると QTc 間隔延長とされ、日米 EU 医薬品規

制調和国際会議（ICH）E14 のガイドライン[3]に準拠し「異常、臨床的に問題なし」又は「異常、臨床的に問題あり」と報告された。

心臓超音波検査

心臓超音波検査を実施し、治験責任医師又は治験分担医師は心臓超音波検査で得られた所見（形態学的及び動的パラメータ）を評価した。形態学的パラメータは、左室拡張末期径、左室収縮末期径、心室中隔、左室後壁、左室流出路径、左房、左心房域、左心房容積及び右心室拡張末期径である。また、動的パラメータは、心拍出量、駆出率及び拡張機能である。治験責任医師又は治験分担医師は所見を「正常」、「異常、臨床的に問題なし」又は「異常、臨床的に問題あり」のいずれかに分類した。

二次性徴

男児は恥毛及び陰茎を Tanner 法にて評価（Tanner Stage I～V 分類）し、また、orchidmeter を用いて精巣容量を観察した[4]。女児は、恥毛及び乳房を Tanner 法にて評価（Tanner Stage I～V 分類）し、さらに、性器出血の有無を観察した[5]。

以下の基準のすべてに該当する場合、前思春期とした：

- すべての Tanner パラメータ：Tanner Stage I
- 精巣容量 4 mL 未満（男児のみ）
- 性器出血なし（女児のみ）

その他の安全性評価項目

以下の安全性評価項目は、試験期間中の特定された時点に評価した。

- バイタルサイン
- インスリン成長様因子 I（IGF-I）
- 臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、骨代謝マーカー、脂質検査及び甲状腺ホルモン検査）
- 血液凝固検査
- 尿検査
- 体重

臨床検査パラメータ評価のための採血は、治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Section 9.5.1）に概要を示す。なお、いくつかの項目（IGF-I など）で、スクリーニング時に測定されたデータをベースラインデータとして用いた。

2.7.4.1.1.3 統計解析手法

解析対象集団

ICH E9 ガイダンス[6]に従い解析対象集団を定義し、安全性解析対象集団（SAS）を安全性データの解析に用いた。

- 安全性解析対象集団（SAS）には、治験薬（NN-220 0.033 mg/kg/day 及び 0.066 mg/kg/day）の投与を 1 回以上受けた、すべての被験者を含めた。安全性解析集団（SAS）に含まれる被験者は「治療された通りの（as treated）」評価に寄与した。

解析対象集団の詳細は治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Section 9.7.2）に示す。

欠測値の取り扱い

エンドポイントの欠測値は、OGTT、HbA1c 及び骨年齢を除き、Last Observation Carried Forward（LOCF）で補完した。

安全性のエンドポイント

投与後 104 週間における安全性のセカンダリーエンドポイントを以下に示す：

- 投与後 104 週までに発現した有害事象
- ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I の変化量
- ベースラインから投与後 104 週までの HbA1c の変化量
- 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
- ベースラインから投与後 104 週までの臨床検査値の変化
- ベースラインから投与後 104 週までの尿検査値の変化
- 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
- 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
- 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
- ベースラインから投与後 104 週までの心電図の変化

統計解析

有害事象

治験薬投与下の有害事象は来院 2（week 0）から来院 12〔投与後 104 週（主要期間終了）〕までに発現した有害事象と定義した。

有害事象は記述的に要約し、治験薬投与下ではない有害事象は一覧表に示した。有害事象を要約する際には、少なくとも 1 件発現した被験者数（N）、少なくとも 1 件発現した被験者の割合（%）、発現件数（E）及び 100 人・年あたりの発現件数（R）を示した。

解析手法

IGF-I

IGF-I 標準偏差（SD）スコアは日本人小児の標準値[7]を用いて算出した。ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I 及び IGF-I SD スコアの変化量は、用量群を固定効果としベースラインを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルに基づき解析し、 用量群間の差の 95%信頼区間を示した。

OGTT に基づく耐糖能

グルコース及びインスリンの AUC は、台形法により求めた。統計解析を行う前に、ベースライン及び 104 週の AUC を対数変換した。対数変換後のグルコース及びインスリンの AUC について、ベースラインから投与後 104 週までの変化量を、用量群を固定効果とし対数変換後のベースラインを共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析した。 用量群間の比の 95%信頼区間を示した。

骨年齢及び骨年齢／暦年齢

ベースラインから投与後 104 週までの骨年齢及び骨年齢／暦年齢の変化量は、用量群を固定効果としベースラインを共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析し、用量群間の差の 95%信頼区間を示した。

その他の安全性エンドポイント

測定値及びベースラインから投与後 104 週までの変化を記述的に要約した（該当する場合）。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

日本人のヌーナン症候群低身長患児 51 例が、計画された 104 週間、NN-220 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日の投与を受け、主要期間（104 週間）を完了した。総曝露量について用量群間に違いは認められなかった（0.033 mg/kg/日群：49.5 人・年、0.066 mg/kg/日群：51.6 人・年）（表 2.7.4.1-2）。総曝露量は女児と比較して男児で多かった。

表 2.7.4.1-2 治験薬曝露量 - 要約統計量 - SAS

	NN-220 0.033 mg/kg/day	NN-220 0.066 mg/kg/day
Number of subjects	25	26
Total exposure, yrs	49.5	51.6
Exposure (years)		
N	25	26
Mean (SD)	1.98 (0.02)	1.98 (0.02)
Median	1.98	1.99
Min ; Max	1.95 ; 2.01	1.95 ; 2.02
Exposure, years		
Total	49.5	51.6
Female	21.9	15.8
Male	27.6	35.7

N: Number of subjects in the descriptive statistic, SD: Standard deviation.
hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016: 0:53:47 - t_exposure_desc.sas/t_exposure_desc.txt
28OCT2016: 0:53:48 - t_exposure_sex_descp.sas/t_exposure_sex_descp.txt

投与量に関する重大な逸脱はなかった（2 例の被験者が 0.55 mg で投与を受けるべきところを 2 ヵ月半の間 0.50 mg で投与を受けていた）。治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Section 12.1 及び Section 12.2）を参照のこと。

被験者の内訳を Module 2.7.3、表 2.7.3.3-1 に示す。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性を Module 2.7.3、表 2.7.3.3-2 に要約する。ベースラインにおいて用量群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

治験対象集団は日本人のヌーナン症候群低身長患児 51 例（女児 19 例、男児 32 例）であり、本試験は国内の 26 施設で実施された。主に 0.066 mg/kg/日群において、女児と比べて男児の被験者数が多かった〔女児 8 例（30.8%）、男児 18 例（69.2%）〕。

ヌーナン症候群の臨床診断基準（van der Burgt の臨床診断スコアに基づく）の評価の要約を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.1.5）に示す。

ベースラインにおいて、身長 SD スコアの平均は日本人小児の標準範囲を大きく下回っていた（0.033 mg/kg/日群：-3.24、0.066 mg/kg/日群：-3.25）。骨年齢の平均（SD）は 5.26（2.22）歳であり、ベースラインでの骨年齢は暦年齢〔6.31（2.32）歳〕より約 1 歳遅れていた。

ベースラインでの糖尿病型の判定では、51 例中 4 例が境界型と報告された（0.033 mg/kg/日群：3 例、0.066 mg/kg/日群：1 例）。試験期間中に 0.066 mg/kg/日群の 1 例で軽度の耐糖能障害が報告された（2.7.4.2.1.6.1 を参照のこと）。

2.7.4.1.4 併発疾患及び併用薬剤

ヌーナン症候群患児に特徴的な併発疾患（心疾患及び肺動脈系の疾患、停留精巣及び精神遅滞など）は、本試験の被験者にもみられた。治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.1.8）を参照のこと。

21 例（41.2%）の被験者がスクリーニング時に心臓障害に分類される疾患を有していた。高頻度でみられた疾患は、肺動脈弁狭窄〔8 例（15.7%）〕、僧帽弁閉鎖不全症〔4 例（7.8%）〕及び大動脈弁閉鎖不全症〔3 例（5.9%）〕であった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.1.8）〕。

ベースラインにおいて 0.066 mg/kg/日群の 2 例が成長ホルモン（GH）分泌不全症と報告された。

以下に示す成長促進に影響を及ぼすと考えられる併用薬剤の使用が禁止されていた。

甲状腺ホルモン製剤（補充療法を除く）、抗甲状腺ホルモン製剤、男性ホルモン製剤、卵胞ホルモン製剤、黄体ホルモン製剤、タンパク同化ステロイド製剤、副腎皮質ステロイド製剤（投与期間 13 週以上）、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）誘導体製剤、ソマトメジン C 製剤（IGF-I）及び治験薬以外の GH 製剤。

併用薬剤を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.1.9 及び EOT Table 14.1.10）に要約した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

治験薬投与下の有害事象は来院 2（week 0）から来院 12〔投与後 104 週（主要期間終了）〕までに発現した有害事象と定義した。また、延長期間（cut-off date：2016 年 10 月 10 日）に報告された重篤な有害事象を本 Module に含める。

有害事象のコーディングには ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の 18.1 版を用いた。有害事象は器官別大分類及び基本語に基づき提示する。詳細は治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Section 9.5.4）を参照のこと。

GHLIQUID-4020 試験でみられた有害事象のうち、ヌーナン症候群低身長患児のヒト成長ホルモン（hGH）治療において臨床的に重要と考えられる有害事象を特定した。これらの事象は、医薬品リスク管理計画（RMP）において「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」とされた事象並びにノルディトロピンの日本における添付文書において「重大な副作用」とされた事象に基づき特定した。詳細は 2.7.4.2.1.6 参照のこと。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

有害事象発現件数及び種類の用量群別の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。主要期間のすべての有害事象を器官別大分類別、基本語別及び用量群別に Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、表 1-1 に示す。

NN-220 を 104 週間投与後に 0.033 mg/kg/日群で 24 例（96%）265 件、0.066 mg/kg/日群で 26 例（100%）306 件の有害事象が報告された。有害事象の単位時間あたりの発現件数（100 人・年あたりの件数として算出）は、0.033 mg/kg/日群で 535 件/100 人・年、0.066 mg/kg/日群で 593 件/100 人・年であった。

日本人のヌーナン症候群低身長患児において高頻度でみられた有害事象は、小児で一般的にみられる徴候及び症状であった。有害事象を発現した被験者の割合が 5%以上であった有害事象を 2.7.4.2.1.2、表 2.7.4.2-2 に要約する。多くの有害事象は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象を 2.7.4.2.1.2.1 に要約する。

主要期間（104 週まで）に 7 例で 7 件の重篤な有害事象が報告された。さらに、延長期間（cut-off date：2016 年 10 月 10 日）に 6 件の重篤な有害事象が報告された。13 件すべての重篤な有害事象で、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。慢性疾患である頭蓋骨癒合症を除き、いずれの事象も「回復」と報告された。重篤な有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.4 を参照のこと。

死亡、治験の中止に至った有害事象及び MESI の報告はなかった（表 2.7.4.2-1）。

有害事象の分布について、用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（主要期間：104 週） - SAS

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	24 (96.0) 265 535	26 (100.0) 306 593
Serious		
Yes	4 (16.0) 4 8	3 (11.5) 3 6
No	24 (96.0) 261 527	26 (100.0) 303 587
MESI		
Yes	0	0
No	24 (96.0) 265 535	26 (100.0) 306 593
Events leading to withdrawal	0	0
Severity		
Severe	2 (8.0) 2 4	0
Moderate	4 (16.0) 6 12	6 (23.1) 6 12
Mild	24 (96.0) 257 519	26 (100.0) 300 581
Related to trial product		
Probable	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
Possible	5 (20.0) 8 16	4 (15.4) 4 8
Unlikely	24 (96.0) 256 517	26 (100.0) 301 583
Related to device		
Yes	0	0
No	24 (96.0) 265 535	26 (100.0) 306 593
Outcome		
Recovered/resolved	24 (96.0) 250 504	26 (100.0) 292 566
Recovering/resolving	0	0
Recovered/resolved with sequelae	0	0
Not recovered/not resolved	10 (40.0) 15 30	11 (42.3) 14 27
Fatal	0	0
Unknown	0	0

N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Events rate per 100 exposure years.
MESI: Medical event of special interest.
Relationship to trial product is based on investigator(s)'s assessment.

hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016: 0:53:22 - t_ae_sum.sas/t_ae_te_sum.txt

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

日本人のヌーナン症候群低身長患児で、有害事象を発現した被験者の割合が 5%以上であった有害事象は、小児で一般的にみられる徴候及び症状であった（一般的な感染、上気道感染、中耳炎、湿疹、

発熱など）（表 2.7.4.2-2）。有害事象の分布について、用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-2　5%以上の被験者に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別） - SAS

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	E	R
Number of subjects	25			26		
Exposure time (years)	49.6			51.6		
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	17 (68.0)	66	133	19 (73.1)	83	161
インフルエンザ	12 (48.0)	14	28	6 (23.1)	8	15
胃腸炎	6 (24.0)	10	20	12 (46.2)	21	41
上気道感染	7 (28.0)	18	36	5 (19.2)	15	29
中耳炎	3 (12.0)	4	8	7 (26.9)	7	14
結膜炎	4 (16.0)	4	8	4 (15.4)	4	8
水痘	1 (4.0)	1	2	5 (19.2)	5	10
副鼻腔炎	3 (12.0)	4	8	2 (7.7)	2	4
咽頭炎	0			4 (15.4)	5	10
気管支炎	1 (4.0)	1	2	3 (11.5)	4	8
麦粒腫	1 (4.0)	1	2	3 (11.5)	5	10
レンサ球菌感染	1 (4.0)	1	2	2 (7.7)	2	4
急性中耳炎	2 (8.0)	3	6	1 (3.8)	1	2
膿痂疹	2 (8.0)	2	4	1 (3.8)	1	2
鼻炎	0			3 (11.5)	5	10
マイコプラズマ性肺炎	2 (8.0)	2	4	0		
歯肉炎	2 (8.0)	2	4	0		
足部白癬	0			2 (7.7)	3	6
肺炎	2 (8.0)	2	4	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
上気道の炎症	6 (24.0)	18	36	9 (34.6)	23	45
咳嗽	5 (20.0)	7	14	2 (7.7)	2	4
アレルギー性鼻炎	3 (12.0)	3	6	3 (11.5)	3	6
鼻漏	2 (8.0)	2	4	1 (3.8)	1	2
喘息	1 (4.0)	1	2	2 (7.7)	2	4
胃腸障害						
齲歯	4 (16.0)	4	8	3 (11.5)	5	10
嘔吐	3 (12.0)	6	12	3 (11.5)	3	6
下痢	4 (16.0)	9	18	1 (3.8)	1	2
口内炎	0			3 (11.5)	3	6
小腸炎	2 (8.0)	3	6	1 (3.8)	1	2
歯痛	0			2 (7.7)	2	4
腹痛	0			2 (7.7)	4	8
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	2 (8.0)	2	4	6 (23.1)	9	17
蕁麻疹	4 (16.0)	4	8	2 (7.7)	2	4
汗疹	1 (4.0)	1	2	4 (15.4)	4	8
発疹	2 (8.0)	2	4	0		
皮膚炎	0			2 (7.7)	2	4
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	6 (24.0)	10	20	7 (26.9)	9	17

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-exploratory/susot001_20161025_er
06DEC2016: 5:32:31 - t_ae_soc_sum.sas/t_ae_soc_pf_most_freq_sum.txt

表 2.7.4.2 2　5%以上の被験者に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別） - SAS（続き）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物咬傷	1 (4.0)	1	2	3 (11.5)	4	8
熱傷	2 (8.0)	2	4	0		
眼障害						
アレルギー性結膜炎	2 (8.0)	2	4	2 (7.7)	2	4
神経系障害						
頭痛	2 (8.0)	5	10	1 (3.8)	2	4

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-exploratory/susot001_20161025_er
06DEC2016: 5:32:31 - t_ae_soc_sum.sas/t_ae_soc_pf_most_freq_sum.txt

2.7.4.2.1.2.1　治験薬との因果関係別の有害事象

治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

大部分の有害事象で治験責任医師により NN-220 との因果関係が「なし」と判定された。

治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は、10 例で 14 件報告された（0.033 mg/kg/日群：5 例 9 件、0.066 mg/kg/日群：5 例 5 件）。

治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象は、9 例で 12 件報告された。ほとんどの事象が、1 回の発現（1 例 1 件の発現）であった。皮膚感染が 0.033 mg/kg/日群の 1 例で 2 件発現した。これらの事象はすべて軽度で非重篤であった。

治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象は、2 例で 2 件報告された（0.033 mg/kg/日群の投与後 29 日に発現した皮下出血、0.066 mg/kg/日群の投与後 372 日に発現した耐糖能障害）（表 2.7.4.2-1）。いずれの事象も軽度で非重篤であったが、転帰は「未回復」であった。

これらの有害事象の分布について、用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-3 治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（器官別大分類及び基本語別） - SAS

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	5 (20.0) 9 18	5 (19.2) 5 10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0) 2 4	1 (3.8) 1 2
鼻茸	1 (4.0) 1 2	0
鼻漏	1 (4.0) 1 2	0
喘息	0	1 (3.8) 1 2
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
シーバー病	1 (4.0) 1 2	0
関節痛	0	1 (3.8) 1 2
皮膚および皮下組織障害	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
湿疹	0	1 (3.8) 1 2
皮下出血	1 (4.0) 1 2	0
内分泌障害	1 (4.0) 1 2	0
甲状腺機能低下症	1 (4.0) 1 2	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0) 1 2	0
末梢性浮腫	1 (4.0) 1 2	0
感染症および寄生虫症	1 (4.0) 2 4	0
皮膚感染	1 (4.0) 2 4	0
代謝および栄養障害	0	1 (3.8) 1 2
耐糖能障害	0	1 (3.8) 1 2
生殖系および乳房障害	0	1 (3.8) 1 2
乳房腫大	0	1 (3.8) 1 2
血管障害	1 (4.0) 1 2	0
表在静脈隆起	1 (4.0) 1 2	0

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-exploratory/susot001_20161025_er
06DEC2016: 5:33:55 - t_ae_soc_sum.sas/t_ae_te_relat_ins_sum.txt

2.7.4.2.1.2.2 重症度別の有害事象

軽度、中等度及び重度に分類された有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。重度に分類された有害事象を器官別大分類別及び基本語別に表 2.7.4.2-4 に示す。軽度又は中等度に分類された有害事象を器官別大分類別及び基本語別に Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、表 1-2 及び表 1-3 に示す。

重度に分類された 2 例 2 件の有害事象は、重篤な有害事象と報告された（0.033 mg/kg/日群：マイコプラズマ性肺炎、頭を激しくぶっつける）（2.7.4.2.1.4）。いずれの事象も転帰は「回復」と報告された。その他のすべての有害事象は、軽度又は中等度に分類された。

表 2.7.4.2-4　　重度の有害事象（器官別大分類及び基本語別） - SAS

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	2 (8.0) 2 4	0
感染症および寄生虫症	1 (4.0) 1 2	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (4.0) 1 2	0
精神障害	1 (4.0) 1 2	0
頭を激しくぶっつける	1 (4.0) 1 2	0

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-exploratory/susot001_20161025_er
06DEC2016: 5:35:10 - t_ae_soc_sum.sas/t_ae_te_severe_sum.txt

2.7.4.2.1.3　　死亡

GHLIQUID-4020 試験で死亡は報告されなかった（cut-off date：2016 年 10 月 10 日）。

2.7.4.2.1.4　　その他の重篤な有害事象

主要期間（104 週まで）に 7 例で 7 件の重篤な有害事象が報告された。「頭を激しくぶっつける」を除き、いずれも小児で一般的にみられる事象であった（表 2.7.4.2-5）。

すべての重篤な事象が 1 回の発現（1 例 1 件の発現）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された。重篤な有害事象について、用量群間で違いは認められなかった。重篤な有害事象により治験の中止に至った被験者はいなかった。予測されない重篤な副作用の疑い（SUSAR）の基準を満たす重篤な有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象 7 件の一覧を被験者別に Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、表 1-4 に示す。主要期間（104 週まで）に報告された 7 件の重篤な有害事象の叙述を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Section 14.3.3）に示す。

表 2.7.4.2-5 重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（主要期間：104 週） - SAS

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	4 (16.0) 4 8	3 (11.5) 3 6
感染症および寄生虫症	2 (8.0) 2 4	2 (7.7) 2 4
マイコプラズマ性肺炎	1 (4.0) 1 2	0
胃腸炎	0	1 (3.8) 1 2
肺炎	1 (4.0) 1 2	0
扁桃炎	0	1 (3.8) 1 2
胃腸障害	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
過剰歯	0	1 (3.8) 1 2
齲歯	1 (4.0) 1 2	0
精神障害	1 (4.0) 1 2	0
頭を激しくぶっつける	1 (4.0) 1 2	0

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-exploratory/susot001_20161025_er
06DEC2016: 5:33:19 - t_ae_soc_sum.sas/t_ae_sae_te_sum.txt

また、延長期間（cut-off date：2016 年 10 月 10 日）に重篤な有害事象が 6 例で 6 件報告された（表 2.7.4.2-6）。6 件中 5 件の事象はヌーナン症候群でみられる併発疾患で、より重度と考えられるものであった。これらの事象はいずれも、治験薬との因果関係は「なし」と判定され、慢性疾患である頭蓋骨癒合症を除き、いずれの事象も転帰は「回復」と報告された。

表 2.7.4.2-6 延長期間に報告された重篤な有害事象（cut-off date：2016 年 10 月 10 日）

投与量	基本語	治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰
0.033 mg/kg/day				
[redacted]歳	頭蓋骨癒合症	なし	投与量の変更なし	未回復
[redacted]歳	歯原性嚢胞	なし	投与量の変更なし	回復
[redacted]歳	アーノルド・キアリ奇形	なし	投与量の変更なし	回復
0.066 mg/kg/day				
[redacted]歳	肺動脈治療手技	なし	投与量の変更なし	回復
[redacted]歳	鼻咽腔閉鎖機能不全	なし	休薬（1～2 日間）	軽快
[redacted]歳	熱性痙攣	なし	休薬（2 日間）	回復

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

GHLIQUID-4020 試験では、治験の中止に至った有害事象又は MESI の報告はなかった（表 2.7.4.1-1）。また、治験薬の減量に至った有害事象はなかった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Listing 14.3.2.4）〕。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

GHLIQUID-4020 試験でみられた有害事象で、ヌーナン症候群低身長患児の hGH 治療において臨床的に重要と考えられる有害事象を提示する。これらの有害事象は、RMP において「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」とされた事象並びにノルディトロピンの日本における添付文書において「重大な副作用」とされた事象に基づき特定した。

RMP での「重要な特定されたリスク」：糖代謝障害
RMP での「重要な潜在的リスク」：新生物（悪性腫瘍を含む）、頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤並びに心血管系障害
ノルディトロピンの日本における添付文書での「重大な副作用」：甲状腺機能亢進症、O 脚の悪化、けいれん、ネフローゼ症候群及び糖尿病

GHLIQUID-4020 試験でみられた有害事象のうち、糖代謝障害（高血糖及び糖尿病の新規発症）、心血管系障害（心臓疾患及び心臓障害）、悪性腫瘍、中枢神経系血管障害（頭蓋内出血及び頭蓋内動脈瘤）、甲状腺機能亢進症、けいれん並びにネフローゼ症候群に関連する有害事象を特定するために使用された検索語を Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、表 1-5 及び表 1-7～表 1-12 に示す。O 脚の特定には、基本語「膝関節変形」を用いた。

上述の検索で特定された有害事象はわずかであり、糖代謝異常に関連する事象が 1 件（2.7.4.2.1.6.1）、心血管系障害に関連する事象が 2 件（2.7.4.2.1.6.2）及びけいれんに関連する事象が 2 件（延長期間に報告された 1 件を含む）（2.7.4.2.1.6.3）であった。GHLIQUID-4020 試験（主要期間）では、悪性腫瘍、中枢神経系血管障害、甲状腺機能亢進症、膝関節変形及びネフローゼ症候群に関連する事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.6.1 糖代謝障害

hGH の投与によって（特に感受性の高い患者に高用量を投与した際に）インスリン感受性が低下し、インスリン分泌能が十分ではない患者では高血糖を発現する可能性がある。その結果、以前には診断されなかった耐糖能異常や顕性糖尿病が hGH 投与中に明らかになる可能性がある。

0.066 mg/kg/日群の 9 歳の被験者が、投与後 1 年に 1 件の軽度で非重篤な耐糖能障害を発現した（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、表 1-13）。治験薬との因果関係は「あり」と判定されたが、本事象による投与量の変更はなかった。空腹時血糖値は、ベースライン及び投与後 104 週いずれも 4.6 mmol/L（83 mg/dL）であった。HbA1c は、ベースライン及び投与後 104 週いずれも 5.4%であった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Appendix 16.2.8 Listing 16.2.8.9）〕。投与後 104 週時点での転帰は「未回復」であった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.5）〕。本被験者の OGTT のデータを治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Listing 14.3.7.2 及び EOT Listing 14.3.7.3）に示す。本被験者のベースラインにおける糖尿病型の判定は境界型であった。

ベースラインでの糖尿病型の判定で境界型であったその他の 3 例では、血糖値に関連する有害事象はみられなかった。これらの被験者のベースライン及び投与後 104 週の HbA1c は、5.1%及び 5.3%、5.1%及び 5.0%であり、1 例ではベースライン及び投与後 104 週いずれも 4.8%であった。

2.7.4.2.1.6.2 心血管系障害

ヌーナン症候群患者の約 50%～80%に心血管系の所見が認められる[8,9,10]。hGH の投与に関連する体液貯留により、理論上では慢性心不全が発現する可能性がある。

心臓障害に分類される非重篤な有害事象が 2 件（0.033 mg/kg/日群：頻脈、0.066 mg/kg/日群：心室性期外収縮）、5 歳及び 4 歳の被験者で報告された〔Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、表 1-14 及び治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3）〕。これらの事象はいずれも軽度で、治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.3）〕。

頻脈の発現期間は 1 日間（発現日：713 日目）のみであった。一方、心室性期外収縮は 167 日間（発現日：370 日目）であった（当該被験者は、スクリーニング時に右の心肥大の疑いも報告されている）。いずれの事象においても転帰は「回復」であった。心臓障害に分類される有害事象は 2 件のみの報告であり、人口統計学的特性及びベースライン特性について何らかの傾向をみることはできなかった。

2.7.4.2.1.6.3 けいれん

0.033 mg/kg/日群の 3 歳の被験者が、投与後 594 日に 1 件の軽度で非重篤な熱性痙攣を発現した（発現期間：1 日）〔Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、表 1-15 及び治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Appendix 16.2.7 Listing 16.2.7.8）〕。治験薬との因果関係は「なし」と判定され、投与量の変更はなく、転帰は「回復」と報告された。

延長期間（発現日：投与後 2 年と約 2 ヵ月）に、0.066 mg/kg/日群の [redacted] 歳の被験者が 1 件の重篤な熱性痙攣を発現した。治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された。本事象により治験薬を 2 日間休薬した。本被験者は熱性痙攣の既往歴を有していた。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

主要期間に報告された 7 件の重篤な有害事象の叙述を総括報告書に含めた〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 Section 14.3.3）〕。

2.7.4.2.3 GHNOO-1658 試験（参考資料）の有害事象の要約

割り付けられた治療群と実用量が対応しているのは、投与後 2 年の来院時までであることに留意する必要がある。また、無作為化されなかった被験者のうち 0.033 mg/kg/日で治療を開始した 5 例は、投与後 1 年の時点で投与量を 0.066 mg/kg/日に変更した。投与後 2 年の来院時以降、治験責任医師は数例の被験者の用量を低用量から高用量又は高用量から低用量に変更した。用量の変更は、各被験者の目標身長を参考に各々の成長反応に基づき実施した。半数以上の被験者の投与期間は 7 年以上であった。最長投与期間は 11.6 年であった。

投与が長期間であったことを考慮すると、有害事象の発現件数はきわめて少なかった（119 件／179 年・人）（表 2.7.4.2-7）。0.033 mg/kg/日群の有害事象の発現頻度（11 例 53 件）は 0.066 mg/kg/日群の頻度（13 例 66 件）と同様であった。

表 2.7.4.2-7 有害事象の概要 - 要約統計量 - extended intention-to-treat 解析対象集団（GHNOO-1658 試験）

	0.033 mg/kg/day		0.066 mg/kg/day		Total	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
Adverse Event	11 (100%)	53	13 (100%)	66	24 (100%)	119
Serious Adverse Event	4 (36.4%)	6	7 (53.8%)	8	11 (45.8%)	14
Adverse events possibly or probably	3 (27.3%)	3	3 (23.1%)	6	6 (25.0%)	9
Mild Adverse Event	11 (100%)	40	13 (100%)	55	24 (100%)	95
Moderate Adverse Event	6 (54.5%)	13	8 (61.5%)	9	14 (58.3%)	22
Severe Adverse Event			1 (7.7%)	2	1 (4.2%)	2

N: Number of subjects with adverse event; %: Frequency of subjects with event; E: Number of adverse events; Possibly or probably related to trial product by the investigator. Treatment emergent.

最も高頻度で報告された有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった〔0.033 mg/kg/日群：11 例中 8 例（73%）25 件、0.066 mg/kg/日群：13 例中 9 例（69%）27 件〕〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1）〕。基本語別では、2 件以上報告された

事象は、上気道感染（28 件）、胃腸炎（4 件）、耳感染（3 件）及びインフルエンザ（3 件）であり、その他の事象は 1 件のみの発現であった。

上記に続いて高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類で「心臓障害」に分類される事象であった〔0.033 mg/kg/日群：11 例中 2 例（18%）3 件、0.066 mg/kg/日群：13 例中 5 例（39%）6 件〕〔治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1）〕。基本語別では、肺動脈弁狭窄（3 件）、心室肥大（2 件）、左室不全、上室性期外収縮、頻脈及び心室壁肥厚が報告された。これらの有害事象を発現した被験者 7 例中 6 例において、ベースライン時に心臓障害の既往歴／併発疾患が報告されていた。

重篤な有害事象は計 14 件報告され、事象の分布は用量群間で同様であった（表 2.7.4.2-7）。1 件の事象〔骨発育異常（骨の長さの違い）〕を除き、その他すべての重篤な有害事象で、治験依頼者及び治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。脚の骨の長さのわずかな違いは健康小児でもよくみられ、骨格の発達異常はヌーナン症候群の特徴の一つであるが、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。死亡の報告はなかった。

GHNOO-1658 試験の有害事象の詳細は Module 2.7.6 及び治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1）に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 IGF-I 及び IGF-I SD スコア

投与後 4 週間で IGF-I 及び IGF-I SD スコアの顕著な増加がみられた（図 2.7.4.3-1 及び図 2.7.4.3-2）。投与後 4 週から 104 週までに、IGF-I は経時的にさらに増加したが、IGF-I SD スコアは一定であった。

投与後 104 週において、IGF-I SD スコア（推定値）は、ベースライン〔標準範囲（-2 から+2 の範囲）下限をわずかに超える値（-1.71）〕から平均値付近まで改善した（0.033 mg/kg/日群：-1.71 から-0.64、0.066 mg/kg/日群：-1.71 から 0.63）。投与後 104 週で IGF-I SD スコアが 2 を超えていた被験者は 0.066 mg/kg/日群の 5 例であり〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.11）〕、各被験者の投与後 104 週の IGF-I SD スコアは 2.3、2.2、3.3、2.8 及び 2.2 であった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Listing 14.3.7.1）〕。

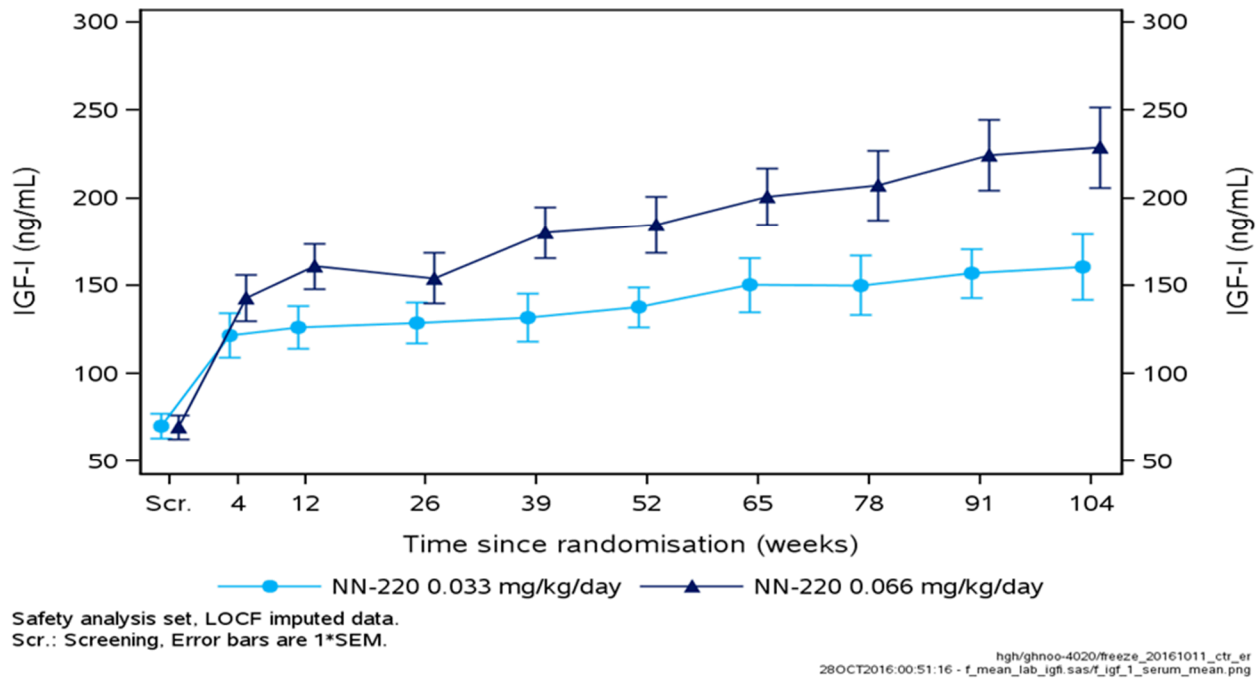


図 2.7.4.3-1 IGF-I（ng/mL）の平均プロファイル - SAS

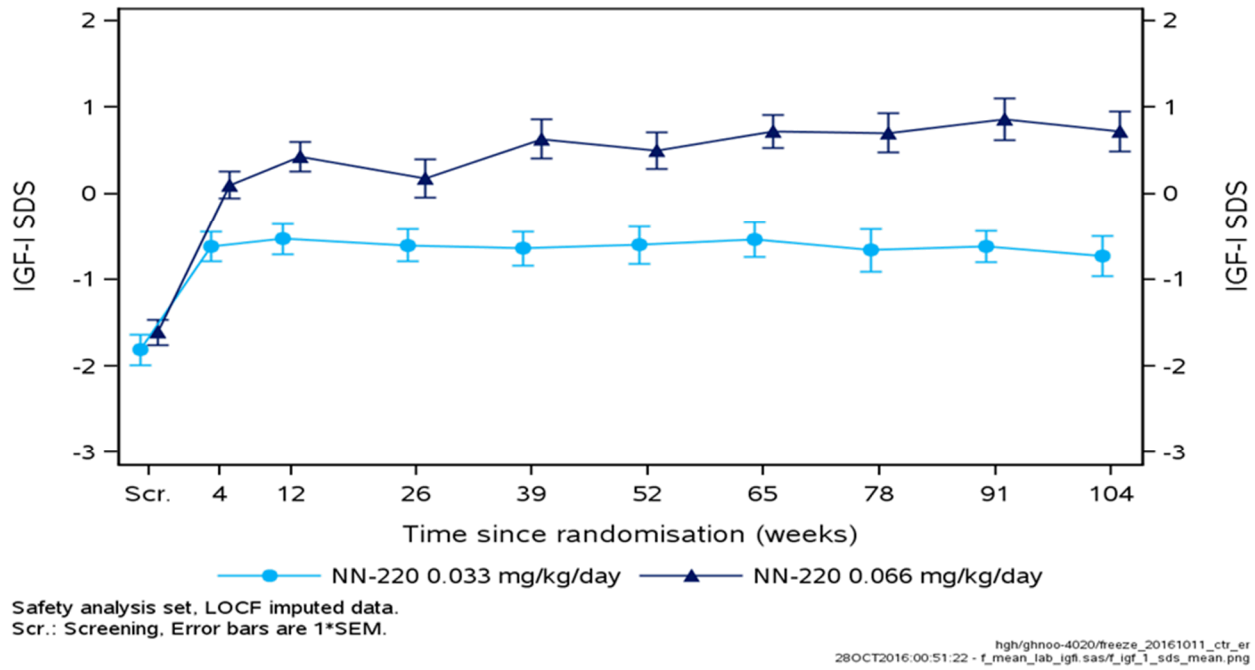


図 2.7.4.3-2 IGF-I SD スコアの平均プロファイル - SAS

IGF-I SD スコアの平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 1.07（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 2.34（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した（表 2.7.4.3-1）。IGF-I SD スコアの増加量は 0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きく、用量群間の平均の差の推定値は 1.26 であった。

表 2.7.4.3-1 投与後 104 週の IGF-I SD スコアの解析結果 - SAS

	Safety	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
IGF-I SDS						
LSMeans at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	-0.64	0.18	[-1.00 ; -0.27]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	0.63	0.18	[0.27 ; 0.99]	
Change from baseline at visit 12 (104 weeks)						
LSMeans						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	1.07	0.18	[0.71 ; 1.44]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	2.34	0.18	[1.98 ; 2.70]	
Treatment difference at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.066 mg/kg/day - NN-220 0.033 mg/kg/day			1.26		[0.75 ; 1.78]	<0.0001

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval,
SE: Standard error of the mean.
The response and change from baseline in the response after 104 weeks of treatment is analysed using an ANCOVA method with treatment as a fixed effect and baseline response as a covariate. Missing data is imputed using last observation carried forward.

hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016: 0:43:45 - a_igfi.sas/t_igfisds_stat_ana_w104_sas.txt

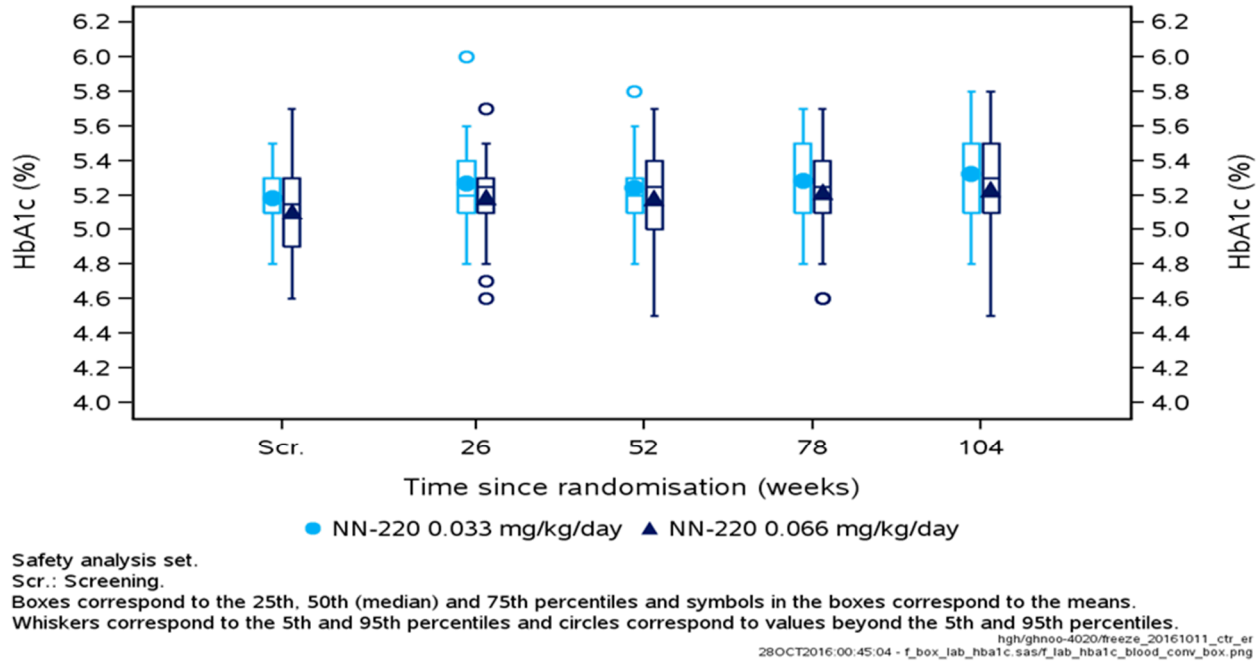
IGF-I SD スコアの変化は IGF-I の変化を反映したものであった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table/Figure 14.3.6.1～EOT Table/Figure 14.3.6.8）〕。ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I（ng/mL）の増加量の平均の推定値は 0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.3）〕。

IGF-I 及び IGF-I SD スコア並びにこれらのベースラインから投与後 104 週までの変化量の要約統計量を治験総括報告書〔GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.1（IGF-I）、EOT Table 14.3.6.2（ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I の変化量）、EOT Table 14.3.6.9（IGF-I SD スコア）及び EOT Table 14.3.6.10（ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I SD スコアの変化量）〕に示す。

2.7.4.3.2 糖代謝

2.7.4.3.2.1 HbA1c

HbA1c は、ベースラインからのわずかな変化がみられたのみであり、用量群間で違いはみられなかった（0.033 mg/kg/日群：+0.14%、0.066 mg/kg/日群：+0.13%）（図 2.7.4.3-3）。104 週の投与期間を通じ、HbA1c は正常なレベルであった。



HbA1c reference ranges: 4.6 to 6.2%

図 2.7.4.3-3　　HbA1c（投与週別）－box plot - SAS

HbA1c の要約統計量及びベースラインからの変化量を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.5.212 及び EOT Table 14.3.5.213）にそれぞれ示す。

2.7.4.3.2.2　　OGTT に基づく耐糖能

OGTT に基づくグルコースについて、ベースラインと比較して投与後 104 週で臨床的に意味のある変化は認められず（図 2.7.4.3-4 及び図 2.7.4.3-5）、OGTT のグルコースの AUC に用量群間で統計的な有意差はみられなかった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT 14.3.6.24）〕。

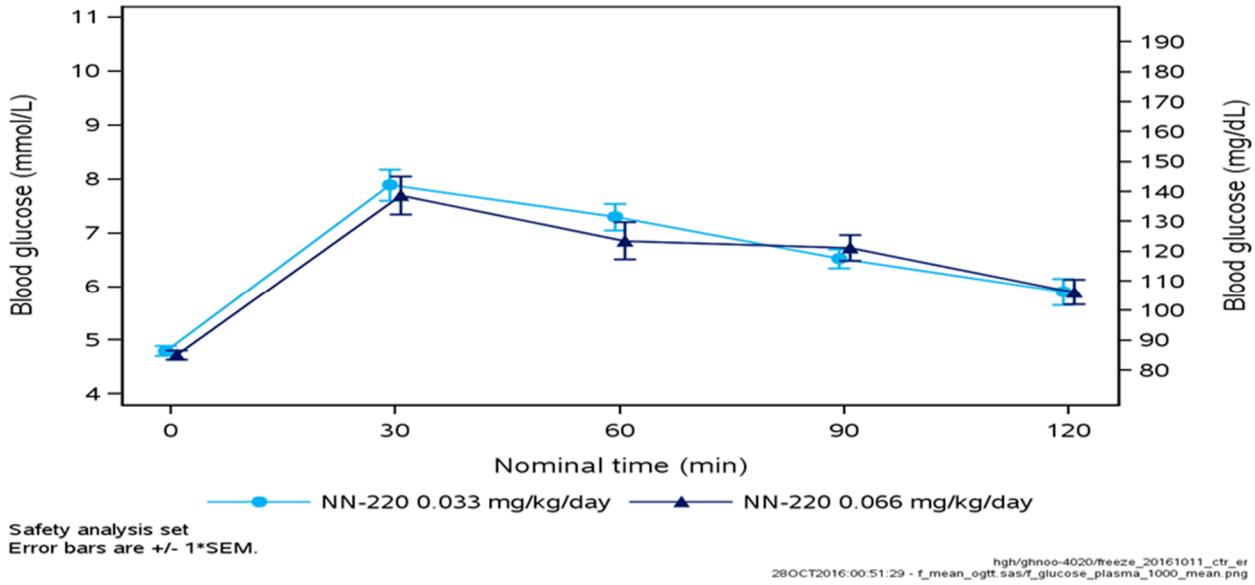


図 2.7.4.3-4 OGTT に基づくグルコースの平均プロファイル（ベースライン） - SAS

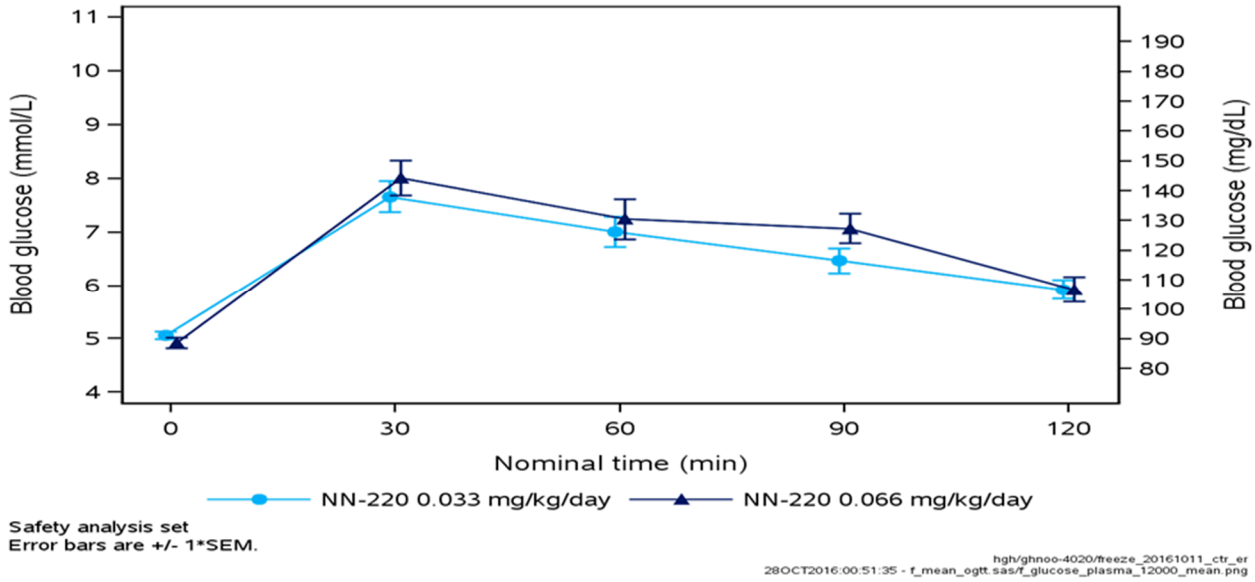


図 2.7.4.3-5 OGTT に基づくグルコースの平均プロファイル（投与後 104 週） - SAS

OGTT のインスリン反応は、いずれの用量群でもベースラインと比較して投与後 104 週で増加した（図 2.7.4.3-6 及び図 2.7.4.3-7）。

OGTT のインスリンの AUC は、ベースラインと比較して投与後 104 週で 0.033 mg/kg/日群で 25%、0.066 mg/kg/日群で 72%増加した〔図 2.7.4.3-8 及び治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.32）〕。投与後 104 週の OGTT のインスリンの AUC に用量群間で統計的な有意差はみられなかった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT 14.3.6.33）〕。

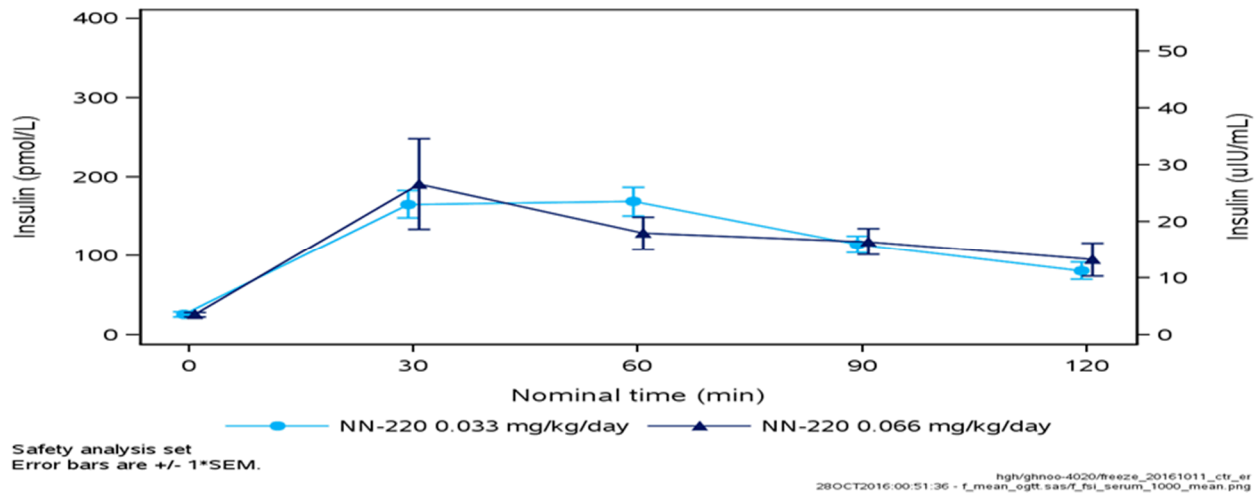


図 2.7.4.3-6 OGTT に基づくインスリンの平均プロファイル（ベースライン） - SAS

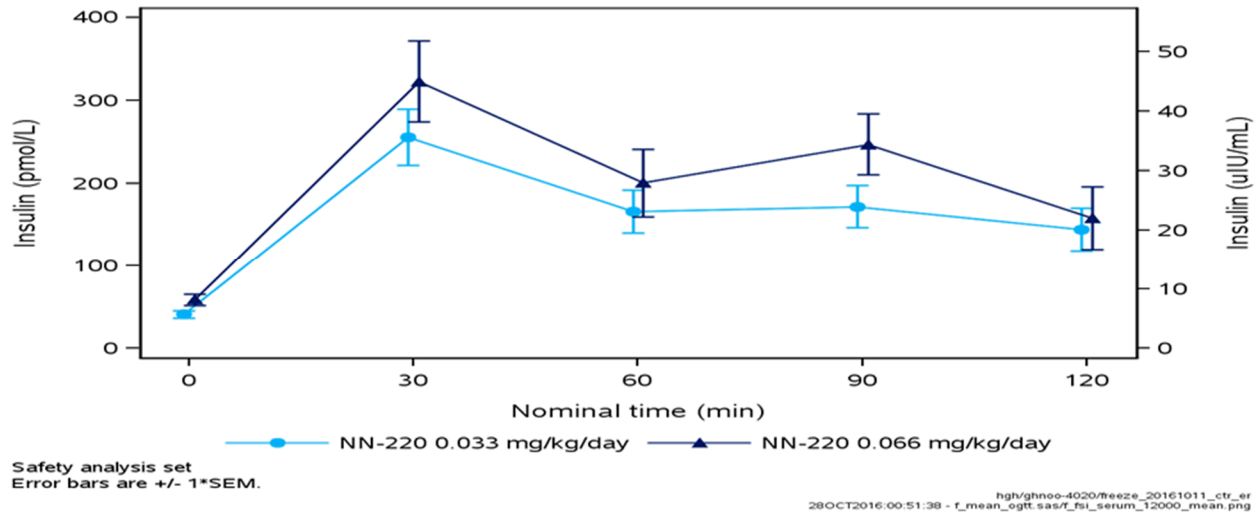


図 2.7.4.3-7 OGTT に基づくインスリンの平均プロファイル（投与後 104 週） - SAS

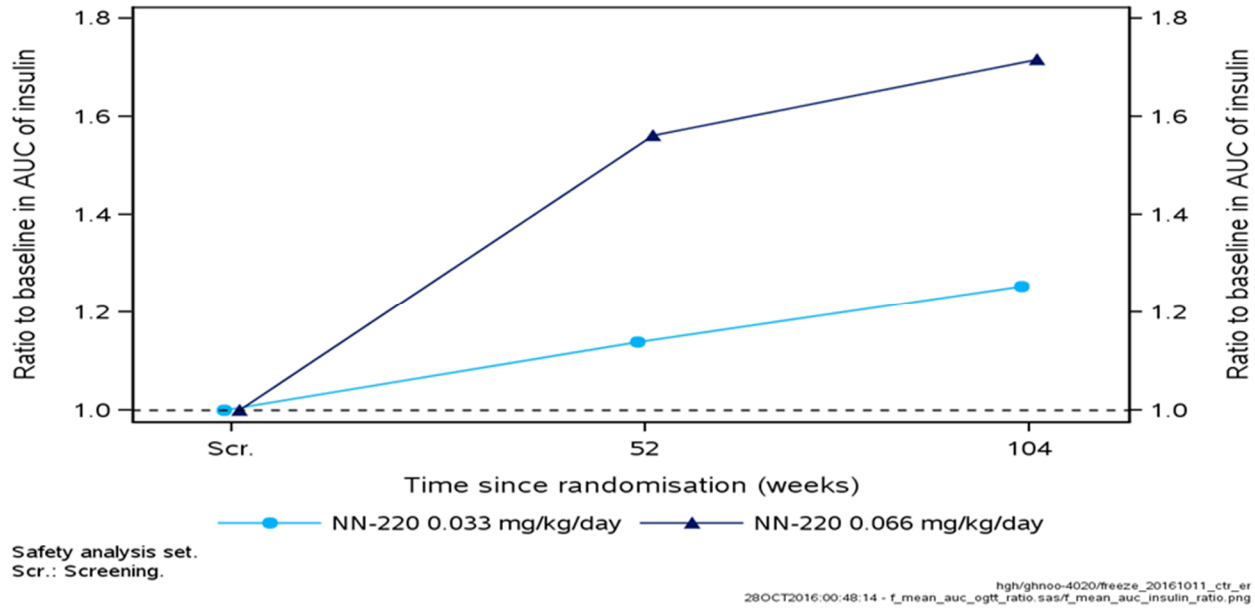


図 2.7.4.3-8　　OGTT のインスリンの AUC のベースラインに対する比（幾何平均） - SAS

OGTT に関するパラメータの要約統計量を治験総括報告書〔GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.18（グルコース）、EOT Table 14.3.6.22（AUC のグルコース）、EOT Table 14.3.6.27（インスリン）及び EOT Table 14.3.6.31（AUC のインスリン）〕に示す。

2.7.4.3.3　　その他の臨床検査値の評価

その他の安全性に関する臨床検査、尿検査又は血液凝固検査のパラメータについて、臨床的に意味のあるベースラインからの変化又は用量群間の違いはみられなかった。

甲状腺ホルモン検査

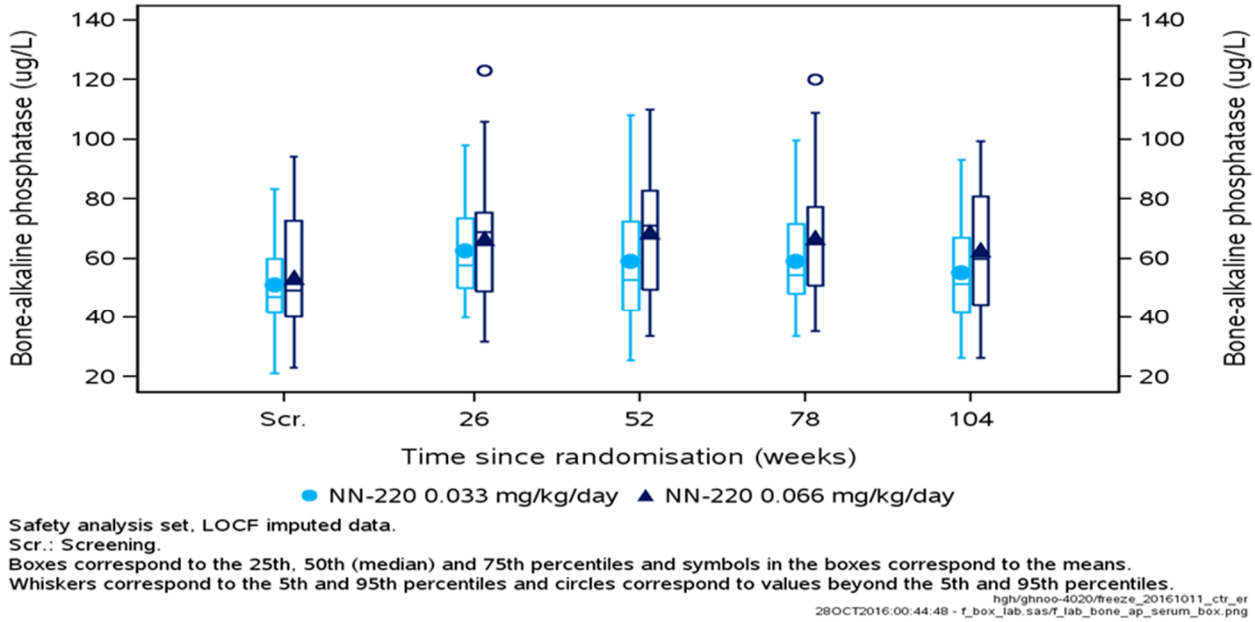
甲状腺ホルモン検査〔甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（FT_3）及び遊離サイロキシン（FT_4）〕の結果の要約を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.5.177）に示す。

甲状腺ホルモン検査について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化又は用量群間の違いはみられなかった。FT_3 は標準範囲の高値域又は上限超であった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Figure 14.3.5.194）〕。

骨代謝マーカー

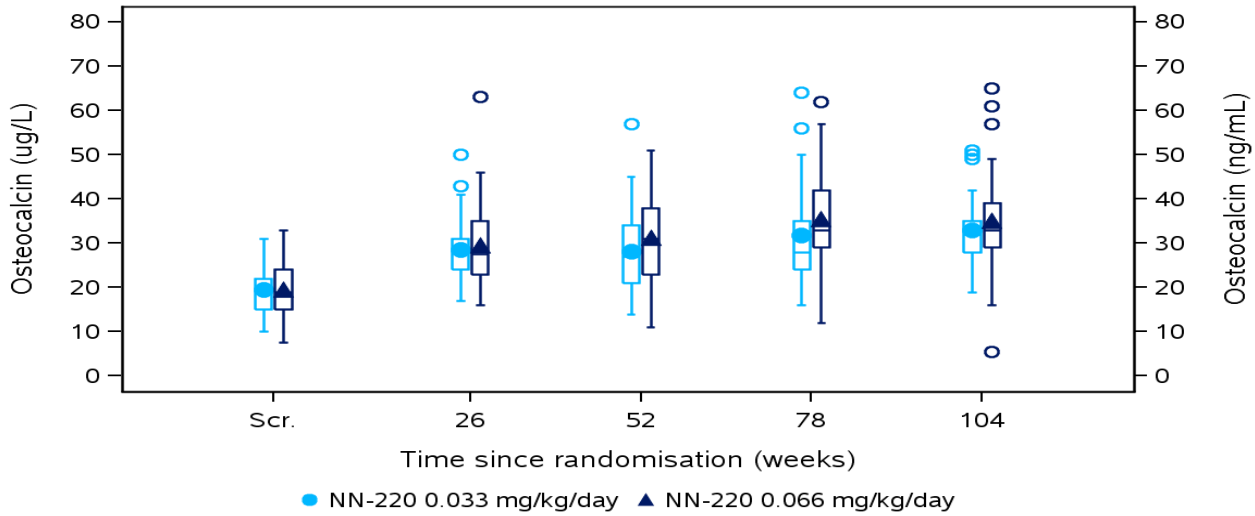
骨代謝マーカー〔骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）及びオステオカルシン〕の結果の要約を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.5.144）に示す。

試験期間を通じ、BAP はすべての被験者で増加し、オステオカルシンも多くの被験者で増加した（図 2.7.4.3-9 及び図 2.7.4.3-10）。なお、標準範囲は成人に基づくものである。投与後 26 週以降の骨代謝マーカーのベースラインからの増加量は、いずれのパラメータでも 0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で大きい傾向がみられた。骨代謝マーカーに関連する有害事象は報告されなかった。骨代謝マーカーは hGH 投与中に顕著に増加することが予測される。



Bone-alkaline phosphatase adult reference ranges: 3.7 to 20.9 µg/L for male; 2.9 to 14.5 µg/L for female.

図 2.7.4.3-9 BAP（投与週別）ーbox plot - SAS



Safety analysis set, LOCF imputed data.
Scr.: Screening.
For osteocalcin, data measured on or after 01-Apr-2016 were not included.
Boxes correspond to the 25th, 50th (median) and 75th percentiles and symbols in the boxes correspond to the means.
Whiskers correspond to the 5th and 95th percentiles and circles correspond to values beyond the 5th and 95th percentiles.
hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016:00:44:49 - f_box_lab.sas/f_lab_osteocalcin_serum_box.png

Osteocalcin adult reference ranges: 2.5 to 13.0 µg/L.

図 2.7.4.3-10　　オステオカルシン（投与週別）ーbox plot - SAS

臨床検査値の要約統計量をそれぞれ治験総括報告書〔GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.5.80（血液生化学的検査）、EOT Table 14.3.5.210（尿検査）、EOT Table 14.3.5.1（血液学的検査）、EOT Table 14.3.5.158（脂質検査）、EOT Table 14.3.5.177（甲状腺ホルモン検査）、EOT Table 14.3.5.144（骨代謝マーカー）及び EOT Table 14.3.5.196（血液凝固検査）〕に示す。

2.7.4.3.4　　GHNOO-1658 試験（参考資料）の臨床検査値の評価の要約

IGF-I SD スコアは、ノルディトロピンの投与期間中に標準範囲を下回るレベルから平均的なレベルまで増加した。大部分の被験者で標準範囲内となった。IGF-I SD スコアの初期の増加は 0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で明らかに大きかった。

糖代謝について、安全性上の懸念はみられなかった。試験期間中に HbA1c の増加はなく、用量群間で明らかな違いはみられなかった。空腹時血糖値は試験期間中にわずかに増加したが、フォローアップ来院時の空腹時血糖値の平均（3.7 mmol/L）は投与開始時より低かった。

インスリン濃度は投与期間中に増加した。投与開始時（投与後 0 年）のインスリン濃度の平均は、0.033 mg/kg/日群では 6.7 mU/L、0.066 mg/kg/日群では 5.2 mU/L であった。両用量群を合わせたときの投与期間中のインスリン濃度の平均は、10.2 mU/L（投与後 7 年）～15.0 mU/L（投与後 3 年）の範囲であった（被験者が 1 例のみであった投与後 11 年は除く）。フォローアップ来院時のインスリン濃度の平均は、0.033 mg/kg/日群では 7.1 mU/L、0.066 mg/kg/日群では 7.4 mU/L であった。

血液生化学的検査、血液学的検査及びホルモン検査について、安全性上の懸念はみられなかった。

GHNOO-1658 試験の臨床検査値の評価の詳細は Module 2.7.6 及び治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1）に示す。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサイン（血圧及び脈拍）について、臨床的に意味のあるベースラインからの変化又は用量群間の違いはみられなかった。

投与開始初期に収縮期血圧の平均が増加したが、収縮期及び拡張期血圧ともにベースラインからの大きな変化はみられなかった（図 2.7.4.4-1 及び図 2.7.4.4-2）。用量群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

バイタルサインの要約統計量を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.74）に示す。

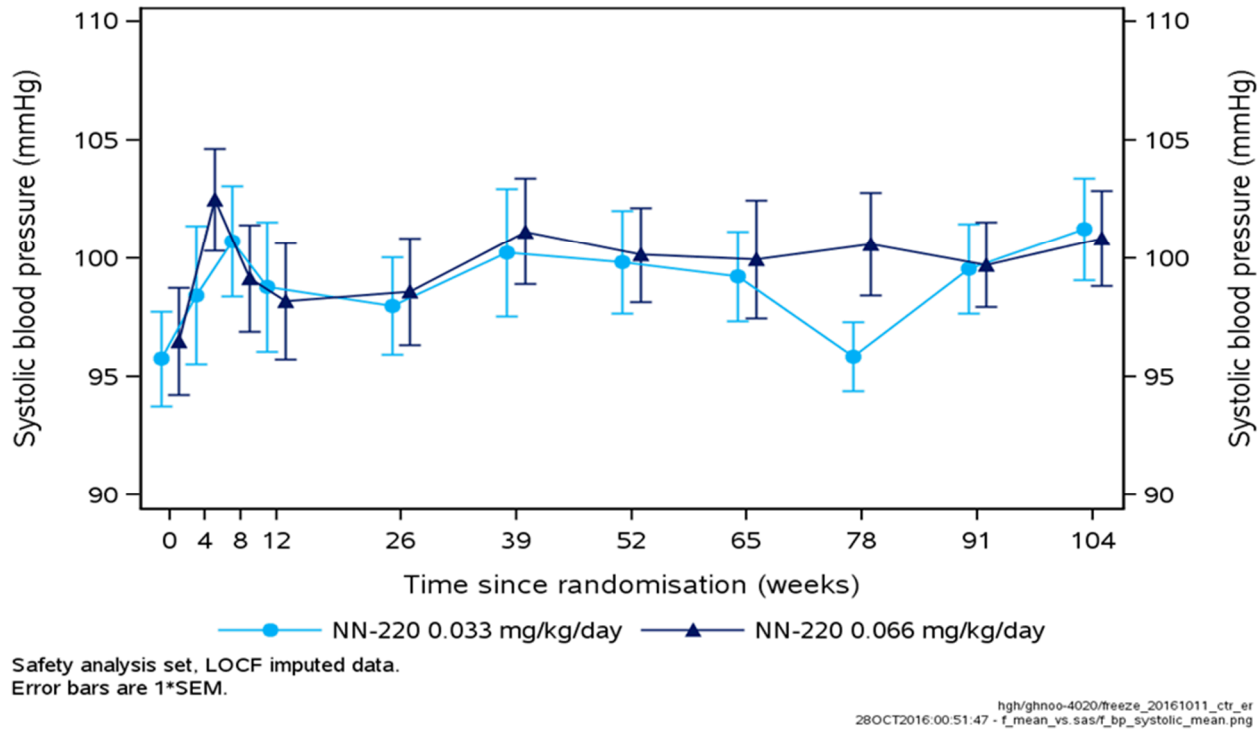


図 2.7.4.4-1 収縮期血圧（mmHg）の平均プロファイル - SAS

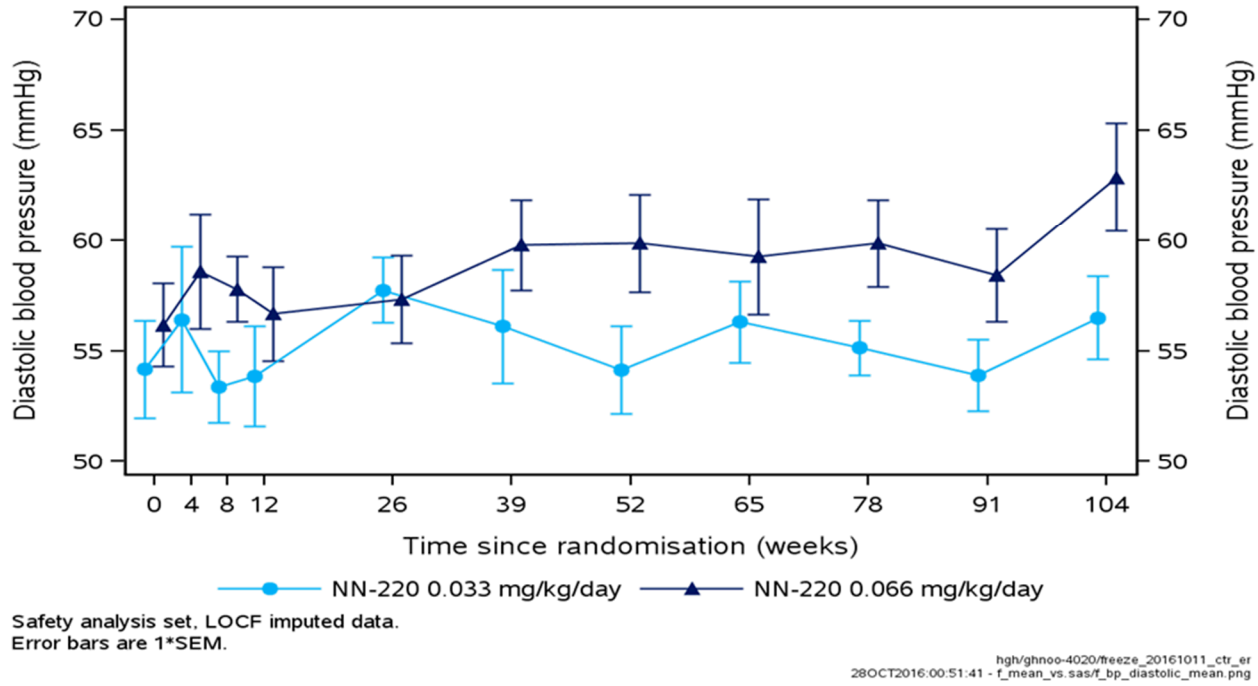


図 2.7.4.4-2　　拡張期血圧（mmHg）の平均プロファイル - SAS

2.7.4.4.2　　心電図及び心超音波検査

心電図及び心超音波検査について臨床的に問題となるような異常はみられなかった〔治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.91（心電図）及び EOT Table 14.3.6.125（心超音波検査）〕。

心臓障害に分類される有害事象が 2 件報告された。2.7.4.2.1.6.2 を参照のこと。

2.7.4.4.3　　二次性徴

ベースラインでは、すべての被験者が前思春期であった（Tanner Stage I、恥毛）。試験期間中、被験者の大部分が二次性徴を発来しなかった。12 歳前に二次性徴を発来した被験者は 7 例であった（0.033 mg/kg/日群：14 例中 3 例の男児、0.066 mg/kg/日群：18 例中 3 例の男児及び 8 例中 1 例の女児）。男児 2 例（0.033 mg/kg/日群及び 0.066 mg/kg/日群）が 6～7 歳で二次性徴を発来した。二次性徴の早発に関する有害事象は報告されなかった。

二次性徴の徴候を来院ごとに要約し治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.68～EOT Table 14.3.6.72）に示す。二次性徴発来年齢を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.73）に示す。

2.7.4.4.4 体重

成長期の小児にみられるように、体重の平均は 104 週の投与期間を通じて継続的に増加した。ベースライン及び投与後 104 週の体重の平均は、0.033 mg/kg/日群で 15.73 kg 及び 20.08 kg、0.066 mg/kg/日群で 14.96 kg 及び 20.96 kg であった。投与後 104 週での体重の変化量の平均は、0.033 mg/kg/日群（4.36 kg）と比較して 0.066 mg/kg/日群（6.00 kg）でやや大きかった（図 2.7.4.4-3）。

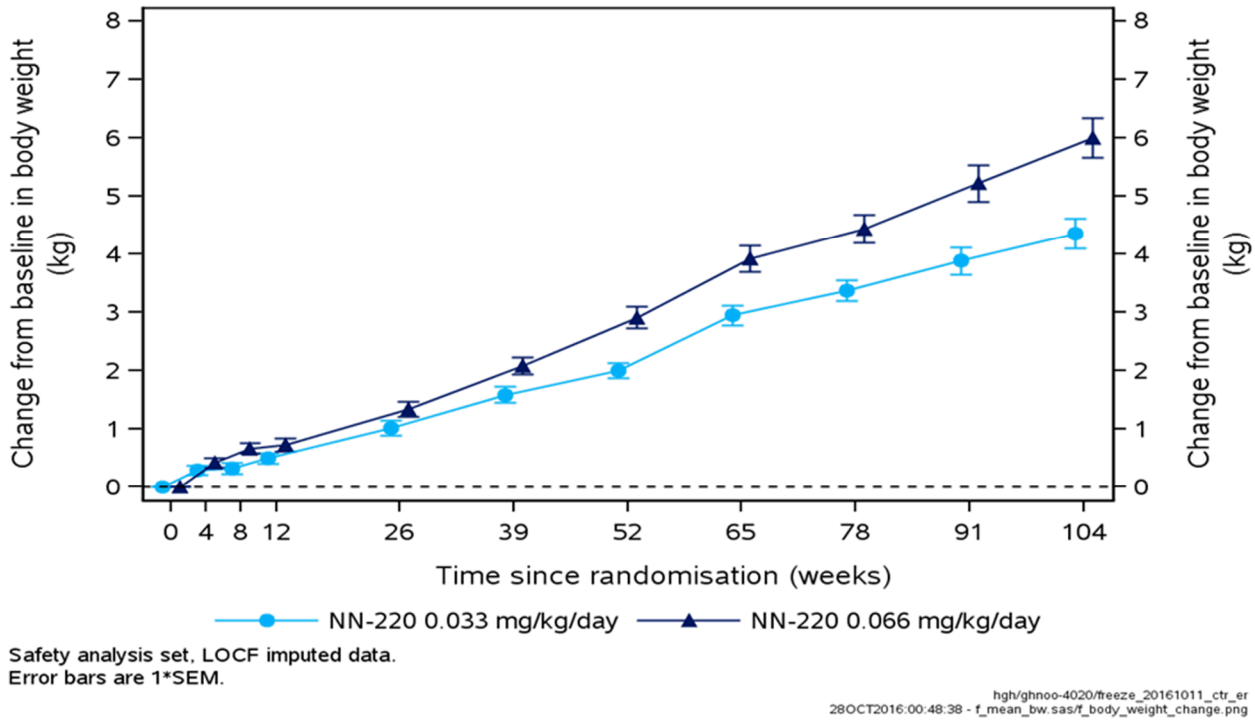


図 2.7.4.4-3 体重（kg）のベースラインからの変化量の平均プロファイル - SAS

体重の要約統計量を治験総括報告書（GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.54）に示す。

2.7.4.4.5 骨年齢

ベースラインの骨年齢の平均（SD）は 5.26（2.22）歳で、暦年齢〔6.31（2.32）歳〕より約 1 歳遅れていた。

投与後 104 週（2 年）では、骨年齢の平均の推定値はいずれの用量群でも暦年齢に近づいており、2 年間の進行は 0.033 mg/kg/日群（2.08 歳）と比較して 0.066 mg/kg/日群（2.63 歳）で大きかった（表 2.7.4.4-1）。用量群間の差は統計的に有意であった。

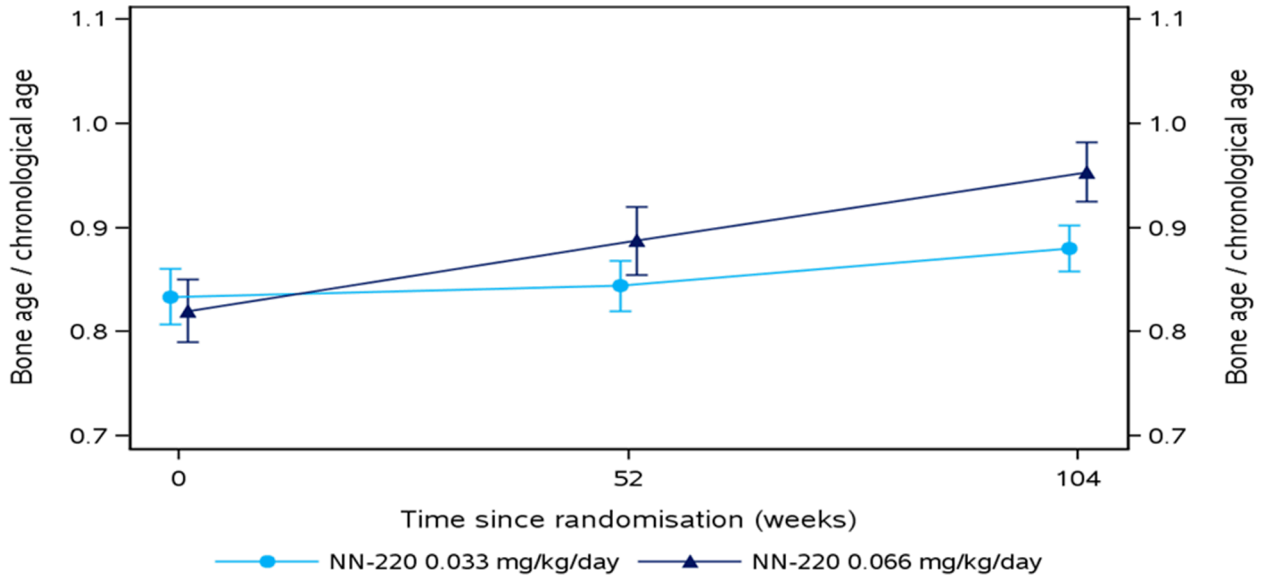
骨年齢の改善により、骨年齢／暦年齢の比は 1.0 に近づいた（0.033 mg/kg/日群：0.88、0.066 mg/kg/日群：0.96）（表 2.7.4.4-1 及び図 2.7.4.4-4）。用量群間の差は統計的に有意であった。

表 2.7.4.4-1　　投与後 104 週の骨年齢及び骨年齢／暦年齢の比 - 解析結果 - SAS

	Safety	N	Estimate	SE	95% CI	P-value
Bone age (years)						
LSMeans at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	7.34	0.18	[6.98 ; 7.69]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	7.88	0.17	[7.54 ; 8.23]	
Change from baseline at visit 12 (104 weeks)						
LSMeans						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	2.08	0.18	[1.73 ; 2.43]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	2.63	0.17	[2.28 ; 2.97]	
Treatment difference at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.066 mg/kg/day - NN-220 0.033 mg/kg/day			0.55		[0.05 ; 1.04]	0.0321
Bone age/chronological age						
LSMeans at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	0.88	0.02	[0.84 ; 0.92]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	0.96	0.02	[0.92 ; 1.00]	
Change from baseline at visit 12 (104 weeks)						
LSMeans						
NN-220 0.033 mg/kg/day	25	25	0.05	0.02	[0.01 ; 0.09]	
NN-220 0.066 mg/kg/day	26	26	0.13	0.02	[0.09 ; 0.17]	
Treatment difference at visit 12 (104 weeks)						
NN-220 0.066 mg/kg/day - NN-220 0.033 mg/kg/day			0.08		[0.02 ; 0.14]	0.0094

N: Number of subjects contributing to analysis, CI: Confidence interval,
SE: Standard error of the mean.
Centralised evaluation of bone age by Tanner-Whitehouse II (TW2) RUS score method
The response and change from baseline after 104 weeks of treatment was analysed using ANCOVA method with treatment as a fixed effect and baseline response as a covariate

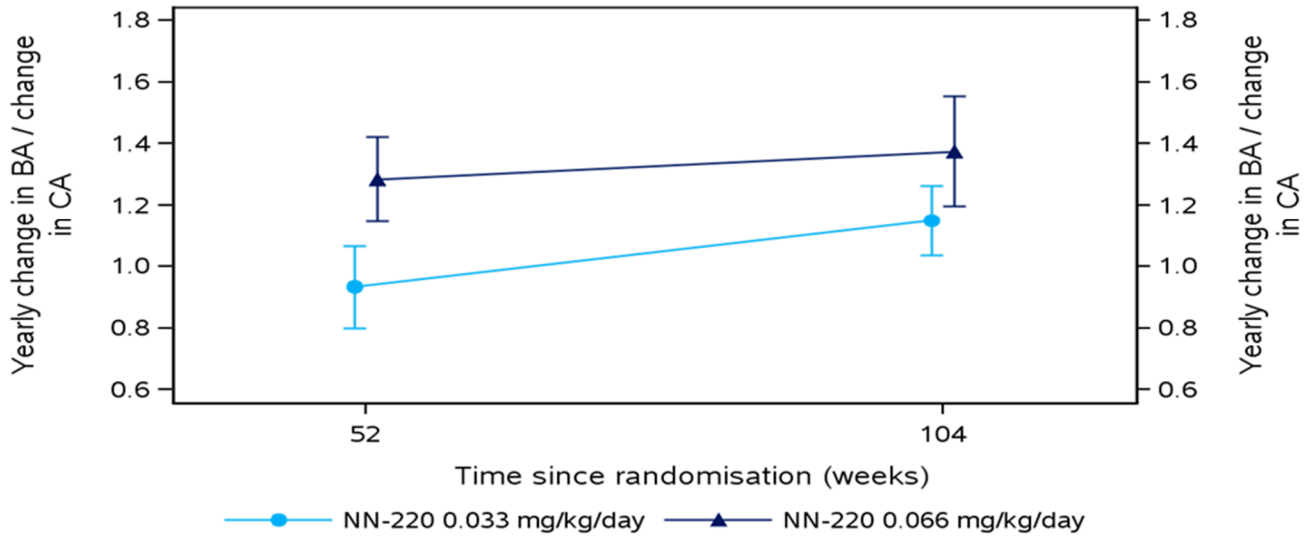
hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016: 0:43:37 - a_htsds.sas/t_bage_stat_ana_w104_saf.txt
28OCT2016: 0:43:38 - a_htsds.sas/t_bagecage_stat_ana_w104_saf.txt



Safety analysis set.
Error bar are +/- 1*SEM.
Centralised evaluation of bone age was done by RUS score method of Tanner-Whitehouse II (TW2) method.

図 2.7.4.4-4　　骨年齢／暦年齢の平均プロファイル - SAS

1 年ごとの骨年齢の変化量／暦年齢の変化量を図 2.7.4.4-5 に示す。



Safety analysis set.
Error bars are 1*SEM.
BA: Bone age, CA: Chronological age.
Week 52: Visit 8 (Week 52) from baseline
Week 104: Visit 12 (Week 104) from week 52
Centralised evaluation of bone age was done by RUS score method of Tanner-Whitehouse II (TW2) method.

図 2.7.4.4-5　　1 年ごとの骨年齢の変化量／暦年齢の変化量の平均プロファイル - SAS

骨年齢に関する要約統計量を治験総括報告書〔GHLIQUID-4020 試験、Module 5.3.5.1 EOT Table 14.3.6.36（骨年齢）、EOT Table 14.3.6.37（骨年齢のベースラインからの変化）、EOT Table 14.3.6.44（骨年齢／暦年齢）、EOT Table 14.3.6.45（骨年齢／暦年齢のベースラインからの変化）及び EOT Table 14.3.6.52（1 年ごとの骨年齢の変化量／暦年齢の変化量）〕に示す。

2.7.4.4.6 GHNOO-1658 試験（参考資料）のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の要約

収縮期血圧及び拡張期血圧について、用量群間で明らかな違いは認められず、経時的な変化もみられなかった。

治療期間中に暦年齢に対し骨年齢の進行がみられた。しかしながら、ほぼすべての来院において、すべての被験者の骨年齢／暦年齢の比は 1 を下回っており、骨年齢の進行は骨年齢／暦年齢の比の正常化をもたらすものであった。

フォローアップ来院時の心電図検査において、0.033 mg/kg/日群では異常は認められなかったが、0.066 mg/kg/日群では、2 例の被験者で臨床的に問題となる異常が認められた。しかしながら、心電図について用量群間で明らかな違いはみられなかった。なお、心電図データすべてが記録されたのはフォローアップ来院時のみであることに注意を要する。

投与開始時において、11 歳の女児で乳房が Tanner Stage II であった 1 例及び 14 歳の男児で右側の精巣容量が 6 mL であった 1 例を除き、被験者は前思春期の患児であった。フォローアップ来院時では、ほぼすべての被験者は二次性徴を発来していた。

体重について、用量群間で明らかな違いは認められなかった。

GHNOO-1658 試験のバイタルサイン、身体所見及びその他の観察データの詳細は Module 2.7.6 及び治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1）に示す。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として、年齢、性別及び遺伝子型を検討した。年齢、性別及び遺伝子型別の有害事象の発現状況を各用量群内及び用量群別に表 2.7.4.5-1 に示す。ヌーナン症候群の遺伝子型が報告された被験者は 22 例であった（PTPN1：17 例、SOS1：2 例、RAF1：2 例、SHOC2：1 例）。

ヌーナン症候群の小児では、心臓障害に分類される有害事象が重要と考えられている[8,9,10]。GHLIQUID-4020 試験では 2 件のみの報告であったため、心臓障害に分類される有害事象に対する内因性要因の影響の検討は実施できなかった。

0.066 mg/kg/日群の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、女児と比較して男児で多かった（男児：657 件/100 人・年、女児：448 件/100 人・年）（表 2.7.4.5-1）。ただし、0.066 mg/kg/日群で男児が多かったことに留意する必要がある〔女児 8 例（30.8%）、男児 18 例（69.2%）〕。その他、有害事象の発現について人口統計学的特性及びベースライン特性による特記すべき傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-1 人口統計学的特性及びベースライン特性別の有害事象 - SAS

	NN-220 0.033 mg/kg/day T	N	(%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day T	N	(%)	E	R
Number of subjects	25					26				
Age group										
3 years	4	4	(100.0)	59	749	5	5	(100.0)	72	727
4 years	3	3	(100.0)	25	421	5	5	(100.0)	53	534
5 years	5	5	(100.0)	57	575	4	4	(100.0)	50	625
6 years	4	3	(75.0)	32	401	5	5	(100.0)	53	535
7 years	2	2	(100.0)	20	499	2	2	(100.0)	30	747
8 years	2	2	(100.0)	28	706	0	0			
9 years	2	2	(100.0)	31	780	3	3	(100.0)	23	388
10 years	3	3	(100.0)	13	220	2	2	(100.0)	25	633
Sex										
Female	11	10	(90.9)	121	552	8	8	(100.0)	71	448
Male	14	14	(100.0)	144	521	18	18	(100.0)	235	657
Genotype of Noonan syndrome										
PTPN11	9	9	(100.0)	78	440	8	8	(100.0)	92	581
SOS1	2	2	(100.0)	12	305	0	0			
RAF1	0	0				2	2	(100.0)	21	526
SHOC2	0	0				1	1	(100.0)	10	505
Not applicable	3	3	(100.0)	42	704	2	2	(100.0)	21	531
Not done	11	10	(90.9)	133	606	13	13	(100.0)	162	626

T: Number of subjects in the category, N: Number of subjects, %: percentage of subjects,
E: Number of events, R: Events rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016: 0:53:14 - t_ae_dm_tea_sum.sas/t_ae_dm_tea_sum.txt

2.7.4.5.2 外因性要因

GHLIQUID-4020 試験では外因性要因の検討は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

GHLIQUID-4020 試験では薬物相互作用の検討は実施していない。

グルココルチコイドとの併用療法は、hGH 含有製剤の成長促進効果を阻害する。副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌低下症患者は、hGH に対する抑制効果を避けるよう調整しながら注意深くグルココルチコイド補充療法を受ける必要がある。

成人 GH 分泌不全症患者を対象として実施された薬物相互作用試験のデータによると、hGH の投与によって、シトクロム P450 酵素に代謝されることが判明している化合物のクリアランスが増加する可能性がある。特に、シトクロム P450 3A4 に代謝される化合物（性ステロイド、コルチコステロイド、抗痙攣薬、シクロスポリンなど）のクリアランスが増加し、これらの化合物の血漿中濃度が下がる可能性がある。本作用の臨床的な影響はわかっていない。

インスリン投与中の患者においては、hGH の投与開始後にインスリン投与量の調整が必要な場合がある。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

GHLIQUID-4020 試験では妊娠の報告はない。

妊娠中の投与に関する hGH の使用経験は限られている。妊婦には、明らかに必要な場合のみ使用すること。この場合、胎盤 GH 量が十分になる妊娠第 2 期からはノルディトロピンの使用を中止できる。

hGH の乳汁中への移行の可能性は否定できない。

2.7.4.5.5 過量投与

GHLIQUID-4020 試験では過量投与の報告はなかった。

過量投与により、最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。血糖低下は血糖値を測定することで生化学的に確認されても、臨床的な低血糖症状として認められない場合がある。長期的な過量投与は、過剰なヒト成長ホルモンの影響と同様の徴候及び症状をもたらすことがある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当せず。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

GHLIQUID-4020 試験では離脱症状及び反跳現象の検討は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

GHLIQUID-4020 試験では自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の検討は実施していない。

hGH は機械操作又は自動車運転時の安全性に影響を与えない。

2.7.4.6 市販後データ

2016 年度（2016 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日）の PSUR/PBRER では、ノボ ノルディスク社が販売したノルディトロピンの総量（サンプルを含む）は 40,197,100 mg であった（累積期間中の総量：369,007,724 mg）。報告期間中及び累積期間中の地域／一部の国ごとのノルディトロピンへの総曝露量を「人・年（PYE）」で推計し、表 2.7.4.6-1 に示す。総 PYE のデータは、ノボ ノルディスク社が関係した非介入試験及び患者支援プログラムにおける曝露量を含めている。

表 2.7.4.6-1　　報告期間中及び累積期間中の地域又は国ごとの市場での曝露量（PYE）

期間	PYE[a]					
	欧州[b]	中国	日本	米国	RoW	計
報告期間	31,511	0	13,366	51,679	70,306	166,862
累積期間[c]	427,511	79	126,725	435,281	542,152	1,531,788

Note: Exposure by indication is not possible due to technical reasons.
[a] There is an inherent uncertainty in PYE estimates, as they are based on sales figures with the inflow−outflow balance in external stocks being an unknown variable.
[b] Europe includes all EU countries as well as Norway, Iceland, Liechtenstein and Switzerland.
[c] Because sales figures were not registered in a consistent manner prior to 2002, the cumulative period has been defined as the period from 01-Jan-2002 to 31-Mar-2017 to ensure that the calculated PYE is comparable between the reporting period and the cumulative period.
Abbreviations: PYE = patient years of exposure; RoW = rest of the world.

計算された PYE を報告期間別に比較できるよう、2002 年 1 月 1 月以降の累積期間を選択した。2002 年以前の販売数量は一貫した方法で記録されていない。

累積期間の報告率は、PYE ごとの有害事象（臨床試験の有害事象を除く）と定義する。2002 年 1 月 1 日以降は一貫した患者使用データが存在するため、累積報告率はこの日付より発現した有害事象に基づいて計算された。

承認後の観察試験で用いられたノルディトロピンの量も販売数量に含まれている。したがって、報告期間中に大規模の承認後の観察試験が実施された場合、自発的な報告頻度が低く見積もられる可能性がある。

2002 年 1 月 1 日～2017 年 6 月 30 日に収集された、すべての SUSAR 及び未知非重篤の副作用を器官大分類・基本語ごとに集計した一覧を Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、表 2-1 及び表 2-2 に示す。

全体として、新たな安全性上の懸念は認められず、現在のノルディトロピンのベネフィット・リスクプロファイルに関する解釈を変更する新規の重要な情報は得られていない。

これまでに集積された安全性及び有効性データに基づくと、ノルディトロピンのベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられる。

2.7.4.7 付録

本 Module に対する付録は、Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1 として添付した。

参考文献

1 World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea. October 2008.

2 Ministry of Health and Welfare (MHW) Ordinance on Good Clinical Practice (GCP) (MHW Ordinance No. 28; 27 March 1997).

3 ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, 12 May 2005.

4 Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51:170-9.

5 Tanner JM. Growth at adolescent: London: Blackwell Scientific Publications; 1962. 28-39.

6 ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 5 Feb 1998.

7 Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. J Endocr 2012; 59(9): 771-80.

8 Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010;126(4):746-59.

9 Prendiville T, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati R, Roberts A, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. Arch Dis Child, 2014;99:629-34.

10 Noonan J. Noonan syndrome and related disorders. Progress in Pediatric Cardiology. 2005;20:177-185.

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

2.7.4.7 付録
1. 安全性評価に用いた試験の安全性データ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
2.7.4.7.1.1. 有害事象の表 3
2.7.4.7.1.2. 市販後データ 77

表目次

ページ

表 1-1 すべての有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団） 3
表 1-2 中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象） 7
表 1-3 軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象） 8
表 1-4 重篤な有害事象の一覧 – 安全性解析対象集団 12
表 1-5 心臓障害に関連する有害事象を特定するために使用された検索語 14
表 1-6 治験薬の投与過誤に関連する有害事象を特定するために使用された検索語 22
表 1-7 高血糖及び糖尿病の新規発症に関連する有害事象を特定するために使用された検索語 30
表 1-8 悪性腫瘍に関連する有害事象を特定するために使用された検索語 32
表 1-9 中枢神経系血管障害に関連する有害事象を特定するために使用された検索語 68
表 1-10 けいれんに関連する有害事象を特定するために使用された検索語 72
表 1-11 甲状腺機能亢進症に関連する有害事象を特定するために使用された検索語 74
表 1-12 ネフローゼ症候群に関連する有害事象を特定するために使用された検索語 75
表 1-13 高血糖及び糖尿病の新規発症に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） – 事前に定義された MedDRA 検索（安全性解析対象集団） 76
表 1-14 心臓障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） – 事前に定義された MedDRA 検索（安全性解析対象集団） 76
表 1-15 けいれんに関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） – 事前に定義された MedDRA 検索（安全性解析対象集団） 76
表 2-1 累積期間に収集された予測されない重篤な副作用の疑い（SUSAR）：累積期間（2002 年 1 月 1 日～2017 年 6 月 30 日） 77
表 2-2 累積期間に収集された予測されない非重篤な副作用：累積期間（2002 年 1 月 1 日～2017 年 6 月 30 日） 96

2.7.4.7.1.1. 有害事象の表

表 1-1 すべての有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象集団）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	24 (96.0) 265 535	26 (100.0) 306 593
感染症および寄生虫症	24 (96.0) 144 291	26 (100.0) 183 354
鼻咽頭炎	17 (68.0) 66 133	19 (73.1) 83 161
インフルエンザ	12 (48.0) 14 28	6 (23.1) 8 15
胃腸炎	6 (24.0) 10 20	12 (46.2) 21 41
上気道感染	7 (28.0) 18 36	5 (19.2) 15 29
中耳炎	3 (12.0) 4 8	7 (26.9) 7 14
結膜炎	4 (16.0) 4 8	4 (15.4) 4 8
水痘	1 (4.0) 1 2	5 (19.2) 5 10
副鼻腔炎	3 (12.0) 4 8	2 (7.7) 2 4
咽頭炎	0	4 (15.4) 5 10
気管支炎	1 (4.0) 1 2	3 (11.5) 4 8
麦粒腫	1 (4.0) 1 2	3 (11.5) 5 10
レンサ球菌感染	1 (4.0) 1 2	2 (7.7) 2 4
急性中耳炎	2 (8.0) 3 6	1 (3.8) 1 2
膿痂疹	2 (8.0) 2 4	1 (3.8) 1 2
鼻炎	0	3 (11.5) 5 10
マイコプラズマ性肺炎	2 (8.0) 2 4	0
歯肉炎	2 (8.0) 2 4	0
足部白癬	0	2 (7.7) 3 6
伝染性軟属腫	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
肺炎	2 (8.0) 2 4	0
ウイルス性胃腸炎	1 (4.0) 1 2	0
メタニューモウイルス感染	0	1 (3.8) 1 2
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (3.8) 1 2
β溶血性レンサ球菌感染	0	1 (3.8) 1 2
外耳炎	1 (4.0) 1 2	0
感染性クループ	0	1 (3.8) 1 2
気道感染	1 (4.0) 1 2	0
口腔ヘルペス	0	1 (3.8) 1 2
細菌性気管支炎	0	1 (3.8) 1 2
細菌性肺炎	1 (4.0) 1 2	0
歯周炎	1 (4.0) 2 4	0
手足口病	0	1 (3.8) 1 2
唾液腺炎	0	1 (3.8) 1 2
爪囲炎	0	1 (3.8) 2 4
皮膚感染	1 (4.0) 2 4	0
扁桃炎	0	1 (3.8) 1 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (52.0) 32 65	15 (57.7) 33 64
上気道の炎症	6 (24.0) 18 36	9 (34.6) 23 45
咳嗽	5 (20.0) 7 14	2 (7.7) 2 4
アレルギー性鼻炎	3 (12.0) 3 6	3 (11.5) 3 6
鼻漏	2 (8.0) 2 4	1 (3.8) 1 2

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

Adverse events
by system organ class and preferred term -
treatment emergent - summary - safety analysis set

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	E	R
喘息	1 (4.0)	1	2	2 (7.7)	2	4
気道の炎症	0			1 (3.8)	2	4
鼻茸	1 (4.0)	1	2	0		
胃腸障害	11 (44.0)	29	59	13 (50.0)	28	54
齲歯	4 (16.0)	4	8	3 (11.5)	5	10
嘔吐	3 (12.0)	6	12	3 (11.5)	3	6
下痢	4 (16.0)	9	18	1 (3.8)	1	2
口内炎	0			3 (11.5)	3	6
小腸炎	2 (8.0)	3	6	1 (3.8)	1	2
悪心	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
歯痛	0			2 (7.7)	2	4
腸炎	1 (4.0)	2	4	1 (3.8)	1	2
腹痛	0			2 (7.7)	4	8
過剰歯	0			1 (3.8)	1	2
血便排泄	0			1 (3.8)	1	2
口腔内潰瘍形成	1 (4.0)	1	2	0		
残存乳歯	0			1 (3.8)	1	2
歯組織の壊死	0			1 (3.8)	1	2
痔核	0			1 (3.8)	1	2
上腹部痛	1 (4.0)	1	2	0		
非感染性唾液腺炎	1 (4.0)	1	2	0		
不正咬合	1 (4.0)	1	2	0		
便秘	0			1 (3.8)	1	2
鼠径ヘルニア	0			1 (3.8)	1	2
皮膚および皮下組織障害	10 (40.0)	13	26	11 (42.3)	19	37
湿疹	2 (8.0)	2	4	6 (23.1)	9	17
蕁麻疹	4 (16.0)	4	8	2 (7.7)	2	4
汗疹	1 (4.0)	1	2	4 (15.4)	4	8
発疹	2 (8.0)	2	4	0		
皮膚炎	0			2 (7.7)	2	4
円形脱毛症	1 (4.0)	1	2	0		
尋常性白斑	0			1 (3.8)	1	2
接触性皮膚炎	1 (4.0)	1	2	0		
白斑	1 (4.0)	1	2	0		
皮下出血	1 (4.0)	1	2	0		
皮膚乾燥	0			1 (3.8)	1	2
傷害、中毒および処置合併症	7 (28.0)	10	20	11 (42.3)	14	27
節足動物咬傷	1 (4.0)	1	2	3 (11.5)	4	8
挫傷	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
熱傷	2 (8.0)	2	4	0		
外傷後頚部症候群	1 (4.0)	1	2	0		
眼外傷	0			1 (3.8)	1	2
口唇損傷	0			1 (3.8)	1	2
擦過傷	0			1 (3.8)	1	2
節足動物刺傷	0			1 (3.8)	1	2
創傷	0			1 (3.8)	1	2

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

Adverse events
by system organ class and preferred term -
treatment emergent - summary - safety analysis set

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	E	R
足骨折	0			1 (3.8)	1	2
多発性外傷	0			1 (3.8)	1	2
爪損傷	1 (4.0)	1	2	0		
転倒	1 (4.0)	1	2	0		
凍瘡	1 (4.0)	1	2	0		
頭部損傷	1 (4.0)	1	2	0		
皮下血腫	0			1 (3.8)	1	2
皮膚擦過傷	1 (4.0)	1	2	0		
橈骨頭脱臼	0			1 (3.8)	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (28.0)	12	24	8 (30.8)	12	23
発熱	6 (24.0)	10	20	7 (26.9)	9	17
腫瘤	0			1 (3.8)	1	2
適用部位血腫	1 (4.0)	1	2	0		
非心臓性胸痛	0			1 (3.8)	2	4
末梢性浮腫	1 (4.0)	1	2	0		
眼障害	4 (16.0)	4	8	3 (11.5)	5	10
アレルギー性結膜炎	2 (8.0)	2	4	2 (7.7)	2	4
仮性近視	1 (4.0)	1	2	0		
眼そう痒症	0			1 (3.8)	1	2
近視	0			1 (3.8)	1	2
屈折弱視	1 (4.0)	1	2	0		
乱視	0			1 (3.8)	1	2
神経系障害	4 (16.0)	7	14	1 (3.8)	2	4
頭痛	2 (8.0)	5	10	1 (3.8)	2	4
振戦	1 (4.0)	1	2	0		
熱性痙攣	1 (4.0)	1	2	0		
精神障害	3 (12.0)	3	6	1 (3.8)	1	2
心因性嘔吐	0			1 (3.8)	1	2
注意欠陥多動性障害	1 (4.0)	1	2	0		
頭を激しくぶっつける	1 (4.0)	1	2	0		
落ち着きのなさ	1 (4.0)	1	2	0		
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.0)	3	6	1 (3.8)	1	2
関節痛	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
シーバー病	1 (4.0)	1	2	0		
四肢痛	1 (4.0)	1	2	0		
心臓障害	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
心室性期外収縮	0			1 (3.8)	1	2
頻脈	1 (4.0)	1	2	0		
臨床検査	2 (8.0)	2	4	0		
凝固因子減少	1 (4.0)	1	2	0		
体温上昇	1 (4.0)	1	2	0		

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

Adverse events
by system organ class and preferred term -
treatment emergent - summary - safety analysis set

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	E	R
腎および尿路障害	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
神経因性膀胱	0			1 (3.8)	1	2
夜間頻尿	1 (4.0)	1	2	0		
生殖系および乳房障害	0			2 (7.7)	2	4
亀頭包皮炎	0			1 (3.8)	1	2
乳房腫大	0			1 (3.8)	1	2
血管障害	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
充血	0			1 (3.8)	1	2
表在静脈隆起	1 (4.0)	1	2	0		
血液およびリンパ系障害	0			1 (3.8)	1	2
リンパ節症	0			1 (3.8)	1	2
耳および迷路障害	0			1 (3.8)	1	2
耳痛	0			1 (3.8)	1	2
内分泌障害	1 (4.0)	1	2	0		
甲状腺機能低下症	1 (4.0)	1	2	0		
免疫系障害	1 (4.0)	1	2	0		
季節性アレルギー	1 (4.0)	1	2	0		
代謝および栄養障害	0			1 (3.8)	1	2
耐糖能障害	0			1 (3.8)	1	2
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）	1 (4.0)	1	2	0		
皮膚乳頭腫	1 (4.0)	1	2	0		

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

表 1-2 中等度の有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	E	R
Number of subjects	25			26		
Exposure time (years)	49.6			51.6		
Events	4 (16.0)	6	12	6 (23.1)	6	12
感染症および寄生虫症	2 (8.0)	2	4	4 (15.4)	4	8
インフルエンザ	1 (4.0)	1	2	0		
胃腸炎	0			1 (3.8)	1	2
水痘	0			1 (3.8)	1	2
肺炎	1 (4.0)	1	2	0		
鼻咽頭炎	0			1 (3.8)	1	2
扁桃炎	0			1 (3.8)	1	2
胃腸障害	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
過剰歯	0			1 (3.8)	1	2
不正咬合	1 (4.0)	1	2	0		
眼障害	1 (4.0)	1	2	0		
屈折弱視	1 (4.0)	1	2	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0)	1	2	0		
発熱	1 (4.0)	1	2	0		
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	1	2	0		
挫傷	1 (4.0)	1	2	0		
精神障害	0			1 (3.8)	1	2
心因性嘔吐	0			1 (3.8)	1	2

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

表 1-3 軽度の有害事象（器官別大分類及び基本語別）（安全性解析対象）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	24 (96.0) 257 519	26 (100.0) 300 581
感染症および寄生虫症	24 (96.0) 141 284	26 (100.0) 179 347
鼻咽頭炎	17 (68.0) 66 133	19 (73.1) 82 159
胃腸炎	6 (24.0) 10 20	12 (46.2) 20 39
インフルエンザ	11 (44.0) 13 26	6 (23.1) 8 15
上気道感染	7 (28.0) 18 36	5 (19.2) 15 29
中耳炎	3 (12.0) 4 8	7 (26.9) 7 14
結膜炎	4 (16.0) 4 8	4 (15.4) 4 8
水痘	1 (4.0) 1 2	4 (15.4) 4 8
副鼻腔炎	3 (12.0) 4 8	2 (7.7) 2 4
咽頭炎	0	4 (15.4) 5 10
気管支炎	1 (4.0) 1 2	3 (11.5) 4 8
麦粒腫	1 (4.0) 1 2	3 (11.5) 5 10
レンサ球菌感染	1 (4.0) 1 2	2 (7.7) 2 4
急性中耳炎	2 (8.0) 3 6	1 (3.8) 1 2
膿痂疹	2 (8.0) 2 4	1 (3.8) 1 2
鼻炎	0	3 (11.5) 5 10
歯肉炎	2 (8.0) 2 4	0
足部白癬	0	2 (7.7) 3 6
伝染性軟属腫	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
ウイルス性胃腸炎	1 (4.0) 1 2	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (4.0) 1 2	0
メタニューモウイルス感染	0	1 (3.8) 1 2
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (3.8) 1 2
β溶血性レンサ球菌感染	0	1 (3.8) 1 2
外耳炎	1 (4.0) 1 2	0
感染性クループ	0	1 (3.8) 1 2
気道感染	1 (4.0) 1 2	0
口腔ヘルペス	0	1 (3.8) 1 2
細菌性気管支炎	0	1 (3.8) 1 2
細菌性肺炎	1 (4.0) 1 2	0
歯周炎	1 (4.0) 2 4	0
手足口病	0	1 (3.8) 1 2
唾液腺炎	0	1 (3.8) 1 2
爪囲炎	0	1 (3.8) 2 4
肺炎	1 (4.0) 1 2	0
皮膚感染	1 (4.0) 2 4	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (52.0) 32 65	15 (57.7) 33 64
上気道の炎症	6 (24.0) 18 36	9 (34.6) 23 45
咳嗽	5 (20.0) 7 14	2 (7.7) 2 4
アレルギー性鼻炎	3 (12.0) 3 6	3 (11.5) 3 6
鼻漏	2 (8.0) 2 4	1 (3.8) 1 2
喘息	1 (4.0) 1 2	2 (7.7) 2 4

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

Mild adverse events
by system organ class and preferred term -
treatment emergent - summary - safety analysis set

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	E	R
気道の炎症	0			1 (3.8)	2	4
鼻茸	1 (4.0)	1	2	0		
胃腸障害	10 (40.0)	28	56	13 (50.0)	27	52
齲歯	4 (16.0)	4	8	3 (11.5)	5	10
嘔吐	3 (12.0)	6	12	3 (11.5)	3	6
下痢	4 (16.0)	9	18	1 (3.8)	1	2
口内炎	0			3 (11.5)	3	6
小腸炎	2 (8.0)	3	6	1 (3.8)	1	2
悪心	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
歯痛	0			2 (7.7)	2	4
腸炎	1 (4.0)	2	4	1 (3.8)	1	2
腹痛	0			2 (7.7)	4	8
血便排泄	0			1 (3.8)	1	2
口腔内潰瘍形成	1 (4.0)	1	2	0		
残存乳歯	0			1 (3.8)	1	2
歯組織の壊死	0			1 (3.8)	1	2
痔核	0			1 (3.8)	1	2
上腹部痛	1 (4.0)	1	2	0		
非感染性唾液腺炎	1 (4.0)	1	2	0		
便秘	0			1 (3.8)	1	2
鼠径ヘルニア	0			1 (3.8)	1	2
皮膚および皮下組織障害	10 (40.0)	13	26	11 (42.3)	19	37
湿疹	2 (8.0)	2	4	6 (23.1)	9	17
蕁麻疹	4 (16.0)	4	8	2 (7.7)	2	4
汗疹	1 (4.0)	1	2	4 (15.4)	4	8
発疹	2 (8.0)	2	4	0		
皮膚炎	0			2 (7.7)	2	4
円形脱毛症	1 (4.0)	1	2	0		
尋常性白斑	0			1 (3.8)	1	2
接触性皮膚炎	1 (4.0)	1	2	0		
白斑	1 (4.0)	1	2	0		
皮下出血	1 (4.0)	1	2	0		
皮膚乾燥	0			1 (3.8)	1	2
傷害、中毒および処置合併症	6 (24.0)	9	18	11 (42.3)	14	27
節足動物咬傷	1 (4.0)	1	2	3 (11.5)	4	8
熱傷	2 (8.0)	2	4	0		
外傷後頚部症候群	1 (4.0)	1	2	0		
眼外傷	0			1 (3.8)	1	2
口唇損傷	0			1 (3.8)	1	2
挫傷	0			1 (3.8)	1	2
擦過傷	0			1 (3.8)	1	2
節足動物刺傷	0			1 (3.8)	1	2
創傷	0			1 (3.8)	1	2
足骨折	0			1 (3.8)	1	2
多発性外傷	0			1 (3.8)	1	2
爪損傷	1 (4.0)	1	2	0		

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

Mild adverse events
by system organ class and preferred term -
treatment emergent - summary - safety analysis set

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
転倒	1 (4.0) 1 2	0
凍瘡	1 (4.0) 1 2	0
頭部損傷	1 (4.0) 1 2	0
皮下血腫	0	1 (3.8) 1 2
皮膚擦過傷	1 (4.0) 1 2	0
橈骨頭脱臼	0	1 (3.8) 1 2
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (24.0) 11 22	8 (30.8) 12 23
発熱	5 (20.0) 9 18	7 (26.9) 9 17
腫瘤	0	1 (3.8) 1 2
適用部位血腫	1 (4.0) 1 2	0
非心臓性胸痛	0	1 (3.8) 2 4
末梢性浮腫	1 (4.0) 1 2	0
眼障害	3 (12.0) 3 6	3 (11.5) 5 10
アレルギー性結膜炎	2 (8.0) 2 4	2 (7.7) 2 4
仮性近視	1 (4.0) 1 2	0
眼そう痒症	0	1 (3.8) 1 2
近視	0	1 (3.8) 1 2
乱視	0	1 (3.8) 1 2
神経系障害	4 (16.0) 7 14	1 (3.8) 2 4
頭痛	2 (8.0) 5 10	1 (3.8) 2 4
振戦	1 (4.0) 1 2	0
熱性痙攣	1 (4.0) 1 2	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.0) 3 6	1 (3.8) 1 2
関節痛	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
シーバー病	1 (4.0) 1 2	0
四肢痛	1 (4.0) 1 2	0
心臓障害	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
心室性期外収縮	0	1 (3.8) 1 2
頻脈	1 (4.0) 1 2	0
臨床検査	2 (8.0) 2 4	0
凝固因子減少	1 (4.0) 1 2	0
体温上昇	1 (4.0) 1 2	0
精神障害	2 (8.0) 2 4	0
注意欠陥多動性障害	1 (4.0) 1 2	0
落ち着きのなさ	1 (4.0) 1 2	0
腎および尿路障害	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
神経因性膀胱	0	1 (3.8) 1 2
夜間頻尿	1 (4.0) 1 2	0
生殖系および乳房障害	0	2 (7.7) 2 4
亀頭包皮炎	0	1 (3.8) 1 2

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

Mild adverse events
by system organ class and preferred term -
treatment emergent - summary - safety analysis set

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	E	R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	E	R
乳房腫大	0			1 (3.8)	1	2
血管障害	1 (4.0)	1	2	1 (3.8)	1	2
充血	0			1 (3.8)	1	2
表在静脈隆起	1 (4.0)	1	2	0		
血液およびリンパ系障害	0			1 (3.8)	1	2
リンパ節症	0			1 (3.8)	1	2
耳および迷路障害	0			1 (3.8)	1	2
耳痛	0			1 (3.8)	1	2
内分泌障害	1 (4.0)	1	2	0		
甲状腺機能低下症	1 (4.0)	1	2	0		
免疫系障害	1 (4.0)	1	2	0		
季節性アレルギー	1 (4.0)	1	2	0		
代謝および栄養障害	0			1 (3.8)	1	2
耐糖能障害	0			1 (3.8)	1	2
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）	1 (4.0)	1	2	0		
皮膚乳頭腫	1 (4.0)	1	2	0		

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

表 1-4 重篤な有害事象の一覧 – 安全性解析対象集団

Subject ID Age/Sex/BMI Treatment	AE no.	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Withdrawal date/ Outcome	Study day/ Duration (days)	Severity	MESI (Y/N)	Relation/ Action	Related to a technical complaint (Y/N)
[redacted] [redacted] 0.066 mg/kg/day	7	胃腸障害/ 過剰歯/ Supernumerary inpaical tooth at media maxilla	21APR2014/ ./ Recovered/Resolved	196/ 96	Moderate	N	Unlikely/ Dose Not Changed	N
[redacted] [redacted] 0.033 mg/kg/day	6	感染症および寄生虫症/ 肺炎/ Acute Pneumonia	01MAY2015/ ./ Recovered/Resolved	422/ 35	Moderate	N	Unlikely/ Dose Not Changed	N
[redacted] [redacted] 0.066 mg/kg/day	7	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ Infectious Gastroenteritis	04AUG2014/ ./ Recovered/Resolved	308/ 5	Moderate	N	Unlikely/ Dose Not Changed	N
[redacted] [redacted] 0.066 mg/kg/day	3	感染症および寄生虫症/ 扁桃炎/ Acute tonsilitis	09APR2014/ ./ Recovered/Resolved	136/ 22	Moderate	N	Unlikely/ Dose Not Changed	N
[redacted] [redacted] 0.033 mg/kg/day	3	胃腸障害/ 齲歯/ Dental caries	01AUG2014/ ./ Recovered/Resolved	136/ 288	Mild	N	Unlikely/ Dose Not Changed	N
[redacted] [redacted] 0.033 mg/kg/day	22	感染症および寄生虫症/ マイコプラズマ性肺炎/ Mycoplasma pneumoniae pneumonia	17APR2016/ ./ Recovered/Resolved	686/ 20	Severe	N	Unlikely/ Dose Not Changed	N

Age (years), BMI: Body mass index (kg/m^2), AE: Adverse event, No.: Number, Y: Yes, N: No, M: Male, F: Female,
MESI: Medical event of special interest, 0.033 mg/kg/day: NN-220 0.033 mg/kg/day, 0.066 mg/kg/day: NN-220 0.066 mg/kg/day.
Withdrawal date is only applicable if subject is withdrawn due to listed serious AE.
Relationship to trial products is based on investigator(s)'s assessment.

Serious adverse events - treatment emergent - listing - safety analysis set

Subject ID Age/Sex/BMI Treatment	AE no.	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset date/ Withdrawal date/ Outcome	Study day/ Duration (days)	Severity	MESI (Y/N)	Relation/ Action	Related to a technical complaint (Y/N)
[redacted] [redacted]/[redacted]/[redacted] 0.033 mg/kg/day	5	精神障害/ 頭を激しくぶっつける/ Head Banging	04FEB2015/ ./ Recovered/Resolved	381/ 2	Severe	N	Unlikely/ Drug Interrupted	N

Age (years), BMI: Body mass index (kg/m^2), AE: Adverse event, No.: Number, Y: Yes, N: No, M: Male, F: Female,
MESI: Medical event of special interest, 0.033 mg/kg/day: NN-220 0.033 mg/kg/day, 0.066 mg/kg/day: NN-220 0.066 mg/kg/day.
Withdrawal date is only applicable if subject is withdrawn due to listed serious AE.
Relationship to trial products is based on investigator(s)'s assessment.

表 1-5 心臓障害に関連する有害事象を特定するために使用された検索語

System organ class	Preferred term
心臓障害	ＱＴ延長症候群
	うっ血性心筋症
	うっ血性心不全
	アダムス・ストークス症候群
	アルコール性心筋症
	アレルギー性心筋炎
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群
	カルチノイド心疾患
	コーニス症候群
	ストレス心筋症
	スポーツ心臓症候群
	チアノーゼ
	トルサード　ド　ポアント
	ドレスラー症候群
	ブルガダ症候群
	プリンツメタル狭心症
	ベツォルト・ヤーリッシュ反射
	マーラー徴候
	リウマチ性心疾患
	リウマチ性心内膜炎
	リウマチ性心膜炎
	リバウンド頻脈
	ループス心筋炎
	ループス心内膜炎
	ループス心膜炎
	ルネーグル病
	悪性高血圧性心疾患
	異常前胸部運動
	移動性ペースメーカー
	胃心臓症候群
	陰性心筋変力作用
	右脚ブロック
	右室機能不全
	右室高血圧
	右室肥大
	右室不全
	右室隆起
	右房拡張
	右房肥大
	過動心症候群

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of cardiac disease adverse events

System organ class	Preferred term
心臓障害	解離性冠動脈瘤
	拡張機能障害
	冠動脈ノーリフロー現象
	冠動脈炎
	冠動脈解離
	冠動脈拡張
	冠動脈狭窄
	冠動脈血栓症
	冠動脈硬化症
	冠動脈塞栓症
	冠動脈疾患
	冠動脈出血
	冠動脈穿孔
	冠動脈入口部狭窄
	冠動脈不全
	冠動脈閉塞
	冠動脈攣縮
	冠動脈瘤
	完全房室ブロック
	感染後心筋炎
	肝頚静脈逆流
	眼球心臓反射
	期外収縮
	気絶心筋
	起立性頻脈症候群
	脚ブロック
	脚気衝心
	急性右室不全
	急性冠動脈症候群
	急性左室不全
	急性心筋梗塞
	急性心筋症
	急性心不全
	急性肺性心
	虚血性心筋症
	狭心症
	狭心症相当症状
	胸膜心膜炎
	結節性調律
	結節性不整脈

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of cardiac disease adverse events

System organ class	Preferred term
心臓障害	固有心室調律
	後天性心室中隔欠損症
	後天性心中隔欠損症
	後天性心房中隔欠損症
	交互脈
	好酸球性心筋炎
	拘束性心筋症
	梗塞後狭心症
	甲状腺中毒性心筋症
	高血圧性心拡大
	高血圧性心筋症
	高血圧性心疾患
	高拍出性心不全
	混合性僧帽弁疾患
	混合性大動脈弁疾患
	左脚ブロック
	左室過剰収縮
	左室機能不全
	左室肥大
	左室不全
	左室隆起
	左房拡張
	左房肥大
	鎖骨下冠動脈スチール症候群
	再潅流性不整脈
	細胞毒性心筋症
	三尖弁逸脱
	三尖弁狭窄
	三尖弁硬化症
	三尖弁疾患
	三尖弁石灰化
	三尖弁閉鎖不全症
	三束ブロック
	死戦調律
	自己免疫性心筋炎
	収縮機能障害
	収縮性心膜炎
	徐脈
	徐脈性不整脈
	上室性期外収縮

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of cardiac disease adverse events

System organ class	Preferred term
心臓障害	上室性頻脈
	上室性頻脈性不整脈
	上室性不整脈
	心アミロイドーシス
	心サルコイドーシス
	心タンポナーデ
	心炎
	心拡大
	心偽動脈瘤
	心筋炎
	心筋壊死
	心筋虚血
	心筋梗塞
	心筋再潅流障害
	心筋出血
	心筋症
	心筋石灰化
	心筋線維症
	心筋断裂
	心筋浮腫
	心筋抑制
	心血管系デコンディショニング
	心血管症状
	心血管障害
	心血管不全
	心原性ショック
	心細動
	心室リモデリング
	心室拡張
	心室奇異性壁運動
	心室機能不全
	心室血栓症
	心室細動
	心室障害
	心室性期外収縮
	心室性頻脈
	心室性頻脈性不整脈
	心室性不整脈
	心室性副収縮
	心室粗動

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of cardiac disease adverse events

System organ class	Preferred term
心臓障害	心室早期興奮
	心室中隔破裂
	心室同期不全
	心室内伝導障害
	心室破裂
	心室肥大
	心室不全
	心室壁運動低下
	心室壁運動亢進
	心室無収縮
	心室瘢痕
	心障害
	心腎症候群
	心穿孔
	心粗動
	心臓性喘息
	心臓内血栓
	心臓内腫瘤
	心臓副伝導路
	心臓弁狭窄
	心臓弁硬化症
	心臓弁石灰化
	心臓弁閉鎖不全
	心臓弁膜疾患
	心臓瘤
	心中隔肥大
	心停止
	心鉄沈着症
	心毒性
	心内膜下虚血
	心内膜疾患
	心内膜静脈瘤
	心内膜線維症
	心肉芽腫
	心嚢液貯留
	心嚢内血栓
	心嚢内出血
	心肺機能窮迫
	心肺停止
	心肺不全

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of cardiac disease adverse events

System organ class	Preferred term
心臓障害	心肥大
	心不快感
	心不全
	心房拡張
	心房血栓症
	心房細動
	心房粗動
	心房中隔の脂肪腫性肥大
	心房内伝導時間遅延
	心房破裂
	心房肥大
	心房頻脈
	心房副収縮
	心膜炎
	心膜気腫
	心膜疾患
	心膜石灰化
	心膜線維症
	心膜嚢胞
	心膜摩擦音
	新生児灰白症候群
	新生児徐脈
	新生児心筋症
	新生児心停止
	新生児心肺停止
	新生児心不全
	新生児頻脈
	新生児不整脈
	脊柱後側弯性心疾患
	接合部異所性頻脈
	線維性心内膜炎
	僧帽弁逸脱
	僧帽弁狭窄症
	僧帽弁硬化症
	僧帽弁疾患
	僧帽弁収縮期前方運動
	僧帽弁石灰化
	僧帽弁穿孔
	僧帽弁閉鎖不全症
	胎児一過性徐脈異常

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of cardiac disease adverse events

System organ class	Preferred term
心臓障害	胎児一過性頻脈異常
	胎児機能不全心拍パターン
	胎児徐脈
	胎児心拍障害
	胎児心拍数サイヌソイダルパターン
	胎児心拍数基線細変動障害
	胎児頻脈
	胎児不整脈
	代謝性心筋症
	大動脈弁逸脱
	大動脈弁下狭窄
	大動脈弁狭窄
	大動脈弁硬化症
	大動脈弁疾患
	大動脈弁上狭窄
	大動脈弁石灰化
	大動脈弁閉鎖不全症
	第一度房室ブロック
	第二度房室ブロック
	低心拍出量症候群
	伝導障害
	糖尿病性心筋症
	動悸
	洞結節機能不全
	洞性徐脈
	洞性頻脈
	洞性不整脈
	洞停止
	洞房ブロック
	二束ブロック
	乳頭筋梗塞
	乳頭筋出血
	乳頭筋障害
	乳頭筋断裂
	尿毒症性心膜炎
	肺性心
	肺動脈弁狭窄
	肺動脈弁硬化症
	肺動脈弁疾患
	肺動脈弁石灰化

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of cardiac disease adverse events

System organ class	Preferred term
心臓障害	肺動脈弁閉鎖不全症
	発作性頻脈
	発作性不整脈
	非感染性心内膜炎
	非閉塞性心筋症
	微小血管性冠動脈疾患
	頻脈
	頻脈性固有心室調律
	頻脈性不整脈
	頻脈誘発性心筋症
	不安定狭心症
	不整脈
	副収縮
	変時性応答不全
	変性僧帽弁疾患
	変性大動脈弁疾患
	房室ブロック
	房室解離
	房室興奮の異常
	房室伝導時間短縮
	慢性右室不全
	慢性左室不全
	慢性心不全
	慢性肺性心
	無症候性心筋梗塞
	無脈性電気活動
	癒着性心膜炎
	陽性心筋変力作用
	離脱性不整脈
	両側性脚ブロック
	腱索断裂

MedDRA version 18.1.

表 1-6 治験薬の投与過誤に関連する有害事象を特定するために使用された検索語

System organ class	Preferred term
一般・全身障害および投与部位の状態	アンダーセンシング
	インプラント沈み込み
	オーバーセンシング
	シリンジの問題
	ステント機能不良
	ファントムショック
	ポンプリザーバーの問題
	リードの位置ずれ
	異製品の混入
	医療機器による刺激問題
	医療機器による心因性合併症
	医療機器による注入の問題
	医療機器による不適切なショック伝達
	医療機器による疼痛
	医療機器に対する不耐性
	医療機器のコンピュータ問題
	医療機器の警報問題
	医療機器の使用期間終了
	医療機器の情報出力問題
	医療機器の適応外使用
	医療機器の電気的インピーダンス問題
	医療機器の問題
	医療機器エクステンション損傷
	医療機器エントラップメント
	医療機器シグナル検出問題
	医療機器テレメトリーの問題
	医療機器バッテリー爆発
	医療機器バッテリー問題
	医療機器ペーシング問題
	医療機器リーク
	医療機器リード損傷
	医療機器リード不具合
	医療機器圧出
	医療機器位置異常
	医療機器化学的性状の問題
	医療機器間の不適合
	医療機器関連の血栓症
	医療機器関連胃腸合併症
	医療機器関連筋骨格系合併症
	医療機器関連合併症

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of medication errors

System organ class	Preferred term
一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器関連神経系合併症
	医療機器関連損傷
	医療機器機能不良
	医療機器屈曲
	医療機器欠陥
	医療機器光学的問題
	医療機器合併症
	医療機器材質の混濁
	医療機器材質の問題
	医療機器使用部位そう痒感
	医療機器使用部位びらん
	医療機器使用部位リコール反応
	医療機器使用部位リンパ節腫脹
	医療機器使用部位異常感覚
	医療機器使用部位萎縮
	医療機器使用部位運動障害
	医療機器使用部位炎症
	医療機器使用部位過敏反応
	医療機器使用部位壊死
	医療機器使用部位乾燥
	医療機器使用部位関節の炎症
	医療機器使用部位関節運動障害
	医療機器使用部位関節紅斑
	医療機器使用部位関節腫脹
	医療機器使用部位関節痛
	医療機器使用部位関節熱感
	医療機器使用部位関節不快感
	医療機器使用部位関節滲出液
	医療機器使用部位丘疹
	医療機器使用部位虚血
	医療機器使用部位局面
	医療機器使用部位結節
	医療機器使用部位血管炎
	医療機器使用部位血腫
	医療機器使用部位血栓
	医療機器使用部位光線過敏反応
	医療機器使用部位硬結
	医療機器使用部位紅斑
	医療機器使用部位刺激感
	医療機器使用部位湿疹

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of medication errors

System organ class	Preferred term
一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器使用部位腫脹
	医療機器使用部位腫瘤
	医療機器使用部位出血
	医療機器使用部位小水疱
	医療機器使用部位神経損傷
	医療機器使用部位静脈炎
	医療機器使用部位石灰化
	医療機器使用部位線維症
	医療機器使用部位線条
	医療機器使用部位蒼白
	医療機器使用部位損傷
	医療機器使用部位多毛症
	医療機器使用部位知覚過敏
	医療機器使用部位知覚消失
	医療機器使用部位知覚低下
	医療機器使用部位知覚不全
	医療機器使用部位潰瘍
	医療機器使用部位内出血
	医療機器使用部位肉芽腫
	医療機器使用部位熱感
	医療機器使用部位嚢胞
	医療機器使用部位発疹
	医療機器使用部位反応
	医療機器使用部位斑
	医療機器使用部位皮膚炎
	医療機器使用部位皮膚剥脱
	医療機器使用部位肥厚
	医療機器使用部位不快感
	医療機器使用部位浮腫
	医療機器使用部位分泌物
	医療機器使用部位変色
	医療機器使用部位無菌性膿瘍
	医療機器使用部位冷感
	医療機器使用部位裂傷
	医療機器使用部位漏出
	医療機器使用部位痂皮
	医療機器使用部位疼痛
	医療機器使用部位瘢痕
	医療機器使用部位蕁麻疹
	医療機器使用法過誤

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of medication errors

System organ class	Preferred term
一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器使用法過誤につながる状況または情報 医療機器除去合併症 医療機器色調の問題 医療機器接続不具合 医療機器挿入合併症 医療機器装着の問題 医療機器損傷 医療機器沈着物の問題 医療機器電気的不具合 医療機器動力源問題 医療機器破損 医療機器排出 医療機器反転 医療機器不快感 医療機器不具合 医療機器付着性の問題 医療機器物理的性状の問題 医療機器閉塞 医療機器捕捉問題 医療機器埋没 医療機器無効 医療機器留め具の問題 液状製品の物理的問題 患者と医療機器の不適合 患者による企図的医療機器除去 企図的医療機器誤用 期限切れの医療機器使用 規格試験不適合 偽造製品の疑い 偶発的医療機器誤飲 偶発的医療機器除去 原産不明の製品 誤った医療機器の交付 誤った製品への表示 砕けやすい製品 使用医療機器の誤り 使用困難な医療機器 子供の偶発的医療機器誤飲 除去困難な製品 小児に対する医薬品安全対策の不備

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of medication errors

System organ class	Preferred term
一般・全身障害および投与部位の状態	製品のゲル形成
	製品の異臭
	製品の異味
	製品の汚染
	製品の化学的汚染
	製品の開封困難
	製品の偽造
	製品の清浄化不十分
	製品の体液汚染
	製品の微生物汚染
	製品の物理的コンシステンシーの問題
	製品の物理的汚染
	製品の変造
	製品の包装偽造
	製品の無菌性欠如
	製品コーティングの問題
	製品サイズの問題
	製品バーコードの問題
	製品ブリスター包装の問題
	製品ロット番号の問題
	製品外装の問題
	製品形状の問題
	製品原料の問題
	製品効力の問題
	製品剤形の問題
	製品使用期限の問題
	製品識別番号の問題
	製品色調の問題
	製品製造工程管理の問題
	製品組成の問題
	製品代替の問題
	製品中の沈着物
	製品中不純物
	製品調製の問題
	製品滴下器の問題
	製品配合品質の問題
	製品表示の偽装
	製品表示の物理的問題
	製品表示の問題
	製品品質の問題

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of medication errors

System organ class	Preferred term
一般・全身障害および投与部位の状態	製品品質管理の問題
	製品付着性の問題
	製品物性の問題
	製品包装の問題
	製品包装量の問題
	製品密閉の問題
	製品容器の問題
	製品容器封緘の問題
	製品溶解性の異常
	製品流通時の問題
	注射針の問題
	電磁干渉
	嚥下困難な製品
傷害、中毒および処置合併症	ワクチン接種過誤
	ワクチン接種部位ローテーション不足
	ワクチン接種未完了
	医療機器による誤用量投与
	栄養補助食品処方過誤
	過少量投与
	過量投与
	回避された誤った患者の選択
	回避された製品選択過誤
	回避された調剤過誤
	回避された投薬過誤
	回避された薬剤誤投与
	回避された薬剤処方過誤
	企図的過少量投与
	企図的過量投与
	期限切れの製品使用
	規定量以上の投与
	偽造薬剤投与
	禁忌薬剤投与
	偶発的プラセボ使用
	偶発的過少量投与
	偶発的過量投与
	偶発的製品曝露
	誤った医療機器での薬剤投与
	誤った剤形の投与
	誤った組成の製品使用
	誤った投与期間

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of medication errors

System organ class	Preferred term
傷害、中毒および処置合併症	誤った投与経路
	誤った投与速度
	誤った投与量の投与
	誤薬投与
	誤用量投与
	使い捨て製品の複数回使用
	使用製品に対する記録された過敏症
	子供の偶発的製品曝露
	治療薬モニタリング検査実施上の誤り
	治療薬モニタリング検査非実施
	処方に基づく過少量投与
	処方に基づく過量投与
	処方過誤
	処方転写過誤
	製品の誤った保存
	製品剤形の混同
	製品使用過程における誤った技法
	製品使用時の不適切な無菌操作
	製品選択過誤
	製品調製過誤
	製品表示の混同
	製品包装の混同
	製品名称の混同
	他の患者への誤調剤
	他の患者への薬剤誤投与
	注射部位ローテーション不足
	注入部位ローテーション不足
	調剤過誤
	追加免疫不接種
	適用部位ローテーション不足
	投薬モニタリング過誤
	投薬過誤
	投薬過誤につながる状況または情報
	投薬欠落
	投与部位ローテーション不足
	表示された薬物－疾患相互作用による投薬過誤
	表示された薬物－食物相互作用による投薬過誤
	表示された薬物－薬物相互作用による投薬過誤
	品質不良薬剤の投与
	不適切な年齢の患者への薬剤投与

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of medication errors

System organ class	Preferred term
傷害、中毒および処置合併症	不適切な部位への薬剤投与 不適切な薬剤投与計画 放射線過少照射 放射線過剰照射 傍静脈薬剤投与 薬剤モニタリング手順実施上の誤り 薬剤モニタリング手順非実施 薬剤誤投与 薬剤漸増過誤 用量算出過誤 用量漸増非実施

表 1-7 高血糖及び糖尿病の新規発症に関連する有害事象を特定するために使用された検索語

System organ class	Preferred term
肝胆道系障害	糖尿病性肝障害
神経系障害	高血糖性意識消失
	高血糖性痙攣
	糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡
	糖尿病性高血糖昏睡
	糖尿病性高浸透圧性昏睡
	糖尿病性昏睡
腎および尿路障害	ケトン尿
	糖尿
	妊娠糖尿
代謝および栄養障害	１型糖尿病
	２型糖尿病
	３型糖尿病
	インスリン抵抗性
	インスリン抵抗性症候群
	インスリン抵抗性糖尿病
	インスリン必要２型糖尿病
	ケトーシス
	ケトアシドーシス
	コントロール不良の糖尿病
	空腹時血中ブドウ糖不良
	劇症１型糖尿病
	後天性脂肪萎縮性糖尿病
	高血糖
	高浸透圧をともなう糖尿病
	高浸透圧性高血糖状態
	新生児糖尿病
	成人潜在性自己免疫性糖尿病
	耐糖能障害
	代謝症候群
	単一遺伝子性糖尿病
	糖尿病
	糖尿病を合併する妊娠
	糖尿病性ケトアシドーシス
	糖尿病性代謝代償不全
	妊娠時の耐糖能障害
	膵性糖尿病
妊娠、産褥および周産期の状態	妊娠糖尿病
臨床検査	グリコヘモグロビン増加
	フルクトサミン増加

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of hyperglycaemia and new-onset diabetes mellitus

System organ class	Preferred term
臨床検査	血中１，５－アンヒドログルシトール減少 血中ブドウ糖増加 尿中ケトン体陽性 尿中ブドウ糖陽性

表 1-8 悪性腫瘍に関連する有害事象を特定するために使用された検索語

System organ class	Preferred term
傷害、中毒および処置合併症	発癌性
先天性、家族性および遺伝性障害	遺伝性乳頭状腎癌
	遺伝性平滑筋腫様腎細胞癌
	家族性甲状腺髄様癌
	新生児白血病
	先天性悪性新生物
	先天性線維肉腫
	先天性網膜芽細胞腫
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）	５ｑマイナス症候群
	Ｂ細胞型急性白血病
	Ｂ細胞性リンパ腫
	Ｂ細胞性リンパ腫第１期
	Ｂ細胞性リンパ腫第２期
	Ｂ細胞性リンパ腫第３期
	Ｂ細胞性リンパ腫第４期
	Ｂ細胞性小リンパ球性リンパ腫
	Ｂ細胞性小リンパ球性リンパ腫第１期
	Ｂ細胞性小リンパ球性リンパ腫第２期
	Ｂ細胞性小リンパ球性リンパ腫第３期
	Ｂ細胞性小リンパ球性リンパ腫第４期
	Ｂ細胞性前リンパ球性白血病
	ＨＥＲ－２陽性胃癌
	ＨＥＲ－２陽性乳癌
	Ｔ細胞型急性白血病
	Ｔ細胞性リンパ腫
	Ｔ細胞性リンパ腫第１期
	Ｔ細胞性リンパ腫第２期
	Ｔ細胞性リンパ腫第３期
	Ｔ細胞性リンパ腫第４期
	Ｔ細胞性前リンパ性白血病
	Ｔ細胞性慢性リンパ性白血病
	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫
	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫第１期
	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫第２期
	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫第３期
	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫第４期
	アポクリン腺乳癌
	エイズ関連カポジ肉腫
	エイズ関連リンパ腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	エクリン腺癌
	エストロゲン受容体陽性乳癌
	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫
	カポジ肉腫
	カルチノイド腫瘍
	グルカゴン産生腫瘍
	ケーラー紅色肥厚症
	ケラトアカントーマ
	スチュアート・トリーヴェス症候群
	スピッツ様黒色腫
	セミノーマ
	トランスフォームした再発非ホジキンリンパ腫
	トリプルネガティブ乳癌
	ナチュラルキラー細胞リンパ芽球性リンパ腫
	ナチュラルキラー細胞白血病
	ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫
	ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫第１期
	ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫第２期
	ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫第３期
	ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫第４期
	バーキットリンパ腫
	バーキットリンパ腫第１期
	バーキットリンパ腫第２期
	バーキットリンパ腫第３期
	バーキットリンパ腫第４期
	バーキット白血病
	パンコースト腫瘍
	ヒュルトレ細胞癌
	ファーター膨大部の悪性新生物
	フシュケ・レーベンシュタイン腫瘍
	ホジキン病
	ホジキン病第１期
	ホジキン病第２期
	ホジキン病第３期
	ホジキン病第４期
	ホルモン依存性前立腺癌
	ホルモン不応性前立腺癌
	ホルモン不応性乳癌
	ボーエン病

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	マルジョラン潰瘍
	マントル細胞リンパ腫
	マントル細胞リンパ腫第１期
	マントル細胞リンパ腫第２期
	マントル細胞リンパ腫第３期
	マントル細胞リンパ腫第４期
	ユーイング肉腫
	ランゲルハンス島の悪性新生物
	リクター症候群
	リンパ管肉腫
	リンパ球減少型ホジキン病、病期不明
	リンパ球減少型ホジキン病第１期、部位不明
	リンパ球減少型ホジキン病第２期、部位不明
	リンパ球減少型ホジキン病第３期
	リンパ球減少型ホジキン病第４期
	リンパ球性リンパ腫
	リンパ球優位型ホジキン病、病期不明
	リンパ球優位型ホジキン病第１期、部位不明
	リンパ球優位型ホジキン病第２期、部位不明
	リンパ球優位型ホジキン病第３期
	リンパ球優位型ホジキン病第４期
	リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫
	リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫第１期
	リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫第２期
	リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫第３期
	リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫第４期
	リンパ腫
	リンパ腫の転化
	リンパ性白血病
	リンパ性白血病（寛解期）
	リンパ節転移
	ワルデンストローム・マクログロブリン血症
	ワルデンストローム・マクログロブリン血症第１期
	ワルデンストローム・マクログロブリン血症第２期
	ワルデンストローム・マクログロブリン血症第３期
	ワルデンストローム・マクログロブリン血症第４期
	悪性ガストリノーマ
	悪性リンパ様新生物
	悪性褐色細胞腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	悪性間葉腫
	悪性胸腺腫
	悪性血管周囲細胞腫
	悪性黒子
	悪性黒子第１期
	悪性黒子第２期
	悪性黒子第３期
	悪性黒子第４期
	悪性黒色腫
	悪性黒色腫第１期
	悪性黒色腫第２期
	悪性黒色腫第３期
	悪性黒色腫第４期
	悪性骨巨細胞腫
	悪性上衣細胞腫
	悪性新生物
	悪性新生物進行
	悪性神経膠腫
	悪性髄膜腫
	悪性星細胞腫
	悪性青色母斑
	悪性脊髄髄膜腫
	悪性線維性組織球腫
	悪性組織球増殖症
	悪性中皮腫
	悪性転換
	悪性肺浸潤
	悪性副甲状腺腫瘍
	悪性胞状奇胎
	悪性乏突起神経膠腫
	悪性末梢神経鞘腫
	悪性卵巣嚢腫
	移行上皮癌
	胃のカルチノイド腫瘍
	胃癌
	胃癌第０期
	胃癌第１期
	胃癌第２期
	胃癌第３期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	胃癌第４期
	胃食道癌
	胃腺癌
	胃腸管転移
	胃転移
	胃肉腫
	印環細胞癌
	咽喉癌
	咽頭癌
	咽頭癌第０期
	咽頭癌第１期
	咽頭癌第２期
	咽頭癌第３期
	咽頭癌第４期
	咽頭転移
	咽頭扁平上皮癌
	陰茎パジェット病
	陰茎癌
	陰茎癌第１期
	陰茎癌第２期
	陰茎癌第３期
	陰茎癌第４期
	陰茎上皮内癌
	陰茎転移
	陰茎扁平上皮癌
	陰嚢癌
	円形細胞型脂肪肉腫
	炎症性悪性線維性組織球腫
	炎症性筋線維芽細胞性腫瘍
	炎症性乳癌
	炎症性乳癌第３期
	炎症性乳癌第４期
	遠隔転移を伴うカルチノイド腫瘍
	遠隔転移を伴うグルカゴン産生腫瘍
	遠隔転移を伴うユーイング肉腫
	遠隔転移を伴うリンパ腫
	遠隔転移を伴う悪性間葉腫
	遠隔転移を伴う悪性血管周囲細胞腫
	遠隔転移を伴う悪性黒色腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	遠隔転移を伴う悪性線維性組織球腫
	遠隔転移を伴う移行上皮癌
	遠隔転移を伴う胃癌
	遠隔転移を伴う咽頭癌
	遠隔転移を伴う陰茎癌
	遠隔転移を伴う下垂体癌
	遠隔転移を伴う外陰部癌
	遠隔転移を伴う滑膜肉腫
	遠隔転移を伴う肝癌
	遠隔転移を伴う眼悪性腫瘍
	遠隔転移を伴う眼球黒色腫
	遠隔転移を伴う気管支癌
	遠隔転移を伴う胸腺癌
	遠隔転移を伴う胸膜悪性新生物
	遠隔転移を伴う結腸癌
	遠隔転移を伴う結腸直腸癌
	遠隔転移を伴う血管肉腫
	遠隔転移を伴う後腹膜新生物
	遠隔転移を伴う口腔内癌
	遠隔転移を伴う喉頭癌
	遠隔転移を伴う甲状腺癌
	遠隔転移を伴う骨外性ユーイング肉腫
	遠隔転移を伴う骨外性骨肉腫
	遠隔転移を伴う骨外性軟骨肉腫
	遠隔転移を伴う骨癌
	遠隔転移を伴う骨肉腫
	遠隔転移を伴う骨末梢神経上皮腫
	遠隔転移を伴う子宮癌
	遠隔転移を伴う子宮頚部癌
	遠隔転移を伴う子宮内膜癌
	遠隔転移を伴う子宮内膜肉腫
	遠隔転移を伴う脂肪肉腫
	遠隔転移を伴う耳悪性腫瘍
	遠隔転移を伴う小細胞肺癌
	遠隔転移を伴う小腸癌
	遠隔転移を伴う消化器癌
	遠隔転移を伴う食道癌
	遠隔転移を伴う食道腺癌
	遠隔転移を伴う食道扁平上皮癌

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	遠隔転移を伴う新生物
	遠隔転移を伴う神経線維肉腫
	遠隔転移を伴う神経内分泌癌
	遠隔転移を伴う神経膠腫
	遠隔転移を伴う腎癌
	遠隔転移を伴う腎細胞癌
	遠隔転移を伴う精巣癌
	遠隔転移を伴う精巣胚細胞性癌
	遠隔転移を伴う舌癌
	遠隔転移を伴う線維肉腫
	遠隔転移を伴う前立腺癌
	遠隔転移を伴う唾液腺癌
	遠隔転移を伴う胆道癌
	遠隔転移を伴う胆嚢癌
	遠隔転移を伴う直腸Ｓ状結腸癌
	遠隔転移を伴う直腸癌
	遠隔転移を伴う頭頸部癌
	遠隔転移を伴う軟骨肉腫
	遠隔転移を伴う肉腫
	遠隔転移を伴う乳癌
	遠隔転移を伴う乳房血管肉腫
	遠隔転移を伴う乳房肉腫
	遠隔転移を伴う尿管癌
	遠隔転移を伴う尿道癌
	遠隔転移を伴う尿道黒色腫
	遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍
	遠隔転移を伴う肺癌
	遠隔転移を伴う肺腺癌
	遠隔転移を伴う肺大細胞癌
	遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌
	遠隔転移を伴う皮膚癌
	遠隔転移を伴う非ホジキンリンパ腫
	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌
	遠隔転移を伴う副腎癌
	遠隔転移を伴う副鼻腔癌
	遠隔転移を伴う腹膜癌
	遠隔転移を伴う平滑筋肉腫
	遠隔転移を伴う胞巣状軟部肉腫
	遠隔転移を伴う未分化神経外胚葉性腫瘍

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	遠隔転移を伴う卵管癌
	遠隔転移を伴う卵巣癌
	遠隔転移を伴う卵巣上皮癌
	遠隔転移を伴う隆起性皮膚線維肉腫
	遠隔転移を伴う類上皮肉腫
	遠隔転移を伴う扁桃癌
	遠隔転移を伴う扁平上皮癌
	遠隔転移を伴う絨毛癌
	遠隔転移を伴う肛門癌
	遠隔転移を伴う胚細胞癌
	遠隔転移を伴う膀胱移行上皮癌
	遠隔転移を伴う膀胱癌
	遠隔転移を伴う腟癌
	遠隔転移を伴う膵癌
	遠隔転移を伴う膵神経内分泌腫瘍
	横隔膜下リンパ球減少型ホジキン病第１期
	横隔膜下リンパ球減少型ホジキン病第２期
	横隔膜下リンパ球優位型ホジキン病第１期
	横隔膜下リンパ球優位型ホジキン病第２期
	横隔膜下混合細胞型ホジキン病第１期
	横隔膜下混合細胞型ホジキン病第２期
	横隔膜上リンパ球減少型ホジキン病第１期
	横隔膜上リンパ球減少型ホジキン病第２期
	横隔膜上リンパ球優位型ホジキン病第１期
	横隔膜上リンパ球優位型ホジキン病第２期
	横隔膜上混合細胞型ホジキン病第１期
	横隔膜上混合細胞型ホジキン病第２期
	横隔膜転移
	横紋筋肉腫
	横紋筋肉腫様腫瘍
	下咽頭癌
	下咽頭癌第０期
	下咽頭癌第１期
	下咽頭癌第２期
	下咽頭癌第３期
	下咽頭癌第４期
	下咽頭扁平上皮癌
	下垂体の悪性腫瘍
	下垂体転移

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	化生性乳癌
	芽球性形質細胞様樹状細胞性腫瘍
	芽球発症
	会陰転移
	外陰部パジェット病
	外陰部癌
	外陰部癌第０期
	外陰部癌第１期
	外陰部癌第２期
	外陰部癌第３期
	外陰部癌第４期
	外陰部腺癌
	外陰部扁平上皮癌
	角化型上咽頭扁平上皮癌
	角膜の悪性新生物
	滑膜肉腫
	感覚神経芽腫
	汗孔癌
	汗腺の悪性新生物
	汗腺腫癌
	肝芽腫
	肝癌
	肝癌第１期
	肝癌第２期
	肝癌第３期
	肝癌第４期
	肝血管肉腫
	肝細胞癌
	肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型
	肝胆道系癌
	肝胆道系上皮内癌
	肝転移
	肝内胆管癌
	肝脾Ｔ細胞リンパ腫
	間質性卵巣癌
	癌、寛解期
	癌性リンパ管症
	眼の悪性新生物
	眼の上皮内癌

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	眼球外網膜芽細胞腫
	眼球内黒色腫
	眼転移
	眼部リンパ腫
	眼部血管外皮腫
	眼瞼の悪性黒色腫
	眼瞼の悪性新生物
	眼窩の悪性新生物
	基底細胞癌
	基底扁平上皮癌
	気管の上皮内癌
	気管癌
	気管支癌
	気管転移
	気道の悪性新生物
	気道の上皮内癌
	偽肉腫
	急性リンパ性白血病
	急性リンパ性白血病（寛解期）
	急性巨核芽球性白血病
	急性巨核芽球性白血病（寛解期）
	急性骨髄性白血病
	急性骨髄性白血病（寛解期）
	急性骨髄単球性白血病
	急性混合性白血病
	急性前骨髄球性白血病
	急性単球性白血病
	急性単球性白血病（寛解期）
	急性白血病
	急性白血病、寛解期
	急性未分化型白血病
	巨細胞型悪性線維性組織球腫
	胸部の悪性新生物
	胸部転移
	胸壁転移
	胸膜の悪性新生物
	胸膜悪性中皮腫
	胸膜中皮腫
	胸膜転移

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	胸膜肉腫
	局所性尿管癌
	筋の悪性新生物
	筋転移
	菌状息肉症
	菌状息肉症第１期
	菌状息肉症第２期
	菌状息肉症第３期
	菌状息肉症第４期
	形質芽球性リンパ腫
	形質細胞腫
	形質細胞性骨髄腫
	形質細胞性骨髄腫、寛解期
	形質細胞性白血病
	形質細胞性白血病、寛解期
	形成性胃組織炎
	頚部転移
	結合組織の悪性新生物
	結節性硬化型ホジキン病
	結節性硬化症型ホジキン病第１期
	結節性硬化症型ホジキン病第２期
	結節性硬化症型ホジキン病第３期
	結節性硬化症型ホジキン病第４期
	結節性黒色腫
	結腸癌
	結腸癌第０期
	結腸癌第１期
	結腸癌第２期
	結腸癌第３期
	結腸癌第４期
	結腸腺癌
	結腸直腸癌
	結腸直腸癌第０期
	結腸直腸癌第１期
	結腸直腸癌第２期
	結腸直腸癌第３期
	結腸直腸癌第４期
	結腸直腸腺癌
	結腸未分化癌

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	結膜の悪性新生物
	結膜黒色腫
	血液学的悪性疾患
	血管周囲細胞腫
	血管中心性リンパ腫
	血管中心性リンパ腫第１期
	血管中心性リンパ腫第２期
	血管中心性リンパ腫第３期
	血管中心性リンパ腫第４期
	血管中心性神経膠腫
	血管肉腫
	血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫
	血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫第１期
	血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫第２期
	血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫第３期
	血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫第４期
	原発性心臓リンパ腫
	原発性体腔性リンパ腫
	原発巣不明の悪性新生物
	限局型小細胞肺癌
	限局性血管肉腫
	限局性尿管癌
	古典的カポジ肉腫
	呼吸器系転移
	後腹膜癌
	後腹膜転移
	口蓋の悪性新生物
	口腔転移
	口腔内扁平上皮癌
	口唇および口腔内癌
	口唇および口腔内癌第０期
	口唇および口腔内癌第１期
	口唇および口腔内癌第２期
	口唇および口腔内癌第３期
	口唇および口腔内癌第４期
	口唇の悪性新生物、病期不明
	口唇扁平上皮癌
	喉頭蓋癌
	喉頭癌

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	喉頭癌第０期
	喉頭癌第１期
	喉頭癌第２期
	喉頭癌第３期
	喉頭癌第４期
	喉頭転移
	喉頭扁平上皮癌
	好塩基球性白血病
	好酸球性白血病
	甲状腺Ｂ細胞性リンパ腫
	甲状腺癌
	甲状腺癌第０期
	甲状腺癌第１期
	甲状腺癌第２期
	甲状腺癌第３期
	甲状腺癌第４期
	甲状腺髄様癌
	甲状腺低分化癌
	甲状腺転移
	甲状腺未分化癌
	骨の悪性線維性組織球症
	骨の肉腫
	骨外性ユーイング肉腫
	骨外性骨肉腫
	骨外性粘液型軟骨肉腫
	骨癌
	骨髄芽球腫
	骨髄性白血病
	骨髄性白血病、寛解期
	骨髄性白血病の芽球発症
	骨髄転移
	骨転移
	骨肉腫
	骨盤転移
	骨末梢神経上皮腫
	混合型脂肪肉腫
	混合型腺神経内分泌癌
	混合細胞型ホジキン病、病期不明
	混合細胞型ホジキン病第１期、部位不明

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	混合細胞型ホジキン病第３期
	混合細胞型ホジキン病第４期
	再発Ｂ細胞性リンパ腫
	再発Ｂ細胞性小リンパ球性リンパ腫
	再発Ｔ細胞性リンパ腫
	再発びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫
	再発ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫
	再発バーキットリンパ腫
	再発ホジキン病
	再発マントル細胞リンパ腫
	再発ユーイング肉腫
	再発リンパ球減少型ホジキン病
	再発リンパ球優位型ホジキン病
	再発リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫
	再発ワルデンストローム・マクログロブリン血症
	再発悪性下垂体新生物
	再発悪性間葉腫
	再発悪性胸腺腫
	再発悪性血管周囲細胞腫
	再発悪性黒子
	再発悪性線維性組織球腫
	再発悪性中皮腫
	再発移行上皮癌
	再発胃癌
	再発咽頭癌
	再発陰茎癌
	再発炎症性乳癌
	再発横紋筋肉腫
	再発下咽頭癌
	再発外陰部癌
	再発滑膜肉腫
	再発肝芽腫
	再発肝癌
	再発癌
	再発急性リンパ性白血病
	再発急性骨髄性白血病
	再発胸膜悪性中皮腫
	再発菌状息肉症
	再発形質細胞性骨髄腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	再発結節性硬化症型ホジキン病
	再発結腸癌
	再発結腸直腸癌
	再発血管中心性リンパ腫
	再発血管肉腫
	再発血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫
	再発口唇および口腔内癌
	再発喉頭癌
	再発甲状腺癌
	再発黒色腫
	再発骨外性ユーイング肉腫
	再発骨外性骨肉腫
	再発骨外性軟骨肉腫
	再発骨肉腫
	再発骨末梢神経上皮腫
	再発混合細胞型ホジキン病
	再発子宮頚部癌
	再発子宮内膜癌
	再発脂肪肉腫
	再発縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫
	再発小細胞肺癌
	再発小腸癌
	再発上咽頭癌
	再発食道癌
	再発食道腺癌
	再発食道扁平上皮癌
	再発心膜悪性中皮腫
	再発神経芽腫
	再発神経線維肉腫
	再発腎癌
	再発腎細胞癌
	再発髄芽腫
	再発性小細胞型濾胞中心リンパ腫びまん性
	再発性節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）
	再発性脾臓辺縁帯リンパ腫
	再発成人Ｔ細胞リンパ腫・白血病
	再発精巣癌
	再発精巣絨毛癌
	再発節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	再発舌癌
	再発前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫
	再発前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病
	再発前立腺癌
	再発組織型不明の末梢性Ｔ細胞性リンパ腫
	再発唾液腺癌
	再発胆管癌
	再発胆嚢癌
	再発中咽頭癌
	再発腸管Ｔ細胞性リンパ腫
	再発直腸Ｓ状結腸癌
	再発直腸癌
	再発軟骨肉腫
	再発乳癌
	再発乳房肉腫
	再発尿管癌
	再発尿道癌
	再発肺癌、細胞タイプ不明
	再発肺腺癌
	再発肺腺扁平上皮癌
	再発肺大細胞癌
	再発肺扁平上皮癌
	再発非ホジキンリンパ腫
	再発非小細胞肺癌
	再発副鼻腔および鼻腔悪性新生物
	再発腹膜悪性中皮腫
	再発平滑筋肉腫
	再発胞巣状軟部肉腫
	再発慢性リンパ性白血病
	再発慢性骨髄性白血病
	再発未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型
	再発卵巣癌
	再発卵巣上皮癌
	再発類上皮肉腫
	再発濾胞中心リンパ腫、濾胞グレードⅠ、Ⅱ、Ⅲ
	再発肛門癌
	再発膀胱移行上皮癌
	再発膀胱癌
	再発膀胱腺癌

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	再発膀胱扁平上皮癌
	再発膣癌
	再発膵癌
	細気管支肺胞上皮癌
	子宮癌
	子宮頚部癌
	子宮頚部癌第０期
	子宮頚部癌第１期
	子宮頚部癌第２期
	子宮頚部癌第３期
	子宮頚部癌第４期
	子宮頚部小細胞癌
	子宮頚部腺癌
	子宮頚部腺扁平上皮癌
	子宮頚部明細胞癌
	子宮頚部扁平上皮癌
	子宮上皮内癌
	子宮転移
	子宮内膜間質肉腫
	子宮内膜癌
	子宮内膜癌第０期
	子宮内膜癌第１期
	子宮内膜癌第２期
	子宮内膜癌第３期
	子宮内膜癌第４期
	子宮内膜腺癌
	子宮内膜肉腫
	子宮内膜肉腫再発
	子宮内膜明細胞癌
	子宮内膜扁平上皮癌
	子宮肉腫
	子宮付属器の悪性新生物
	子宮平滑筋肉腫
	脂腺癌
	脂肪肉腫
	視神経膠腫
	歯肉癌
	治療抵抗性Ｂ細胞性リンパ腫
	治療抵抗性Ｂ細胞性小リンパ球性リンパ腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	治療抵抗性Ｔ細胞性リンパ腫
	治療抵抗性びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫
	治療抵抗性ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫
	治療抵抗性バーキットリンパ腫
	治療抵抗性ホジキン病
	治療抵抗性マントル細胞リンパ腫
	治療抵抗性リンパ球減少型ホジキン病
	治療抵抗性リンパ球優位型ホジキン病
	治療抵抗性リンパ形質細胞様リンパ腫・免疫細胞腫
	治療抵抗性ワルデンストローム・マクログロブリン血症
	治療抵抗性急性リンパ性白血病
	治療抵抗性菌状息肉症
	治療抵抗性結節性硬化症型ホジキン病
	治療抵抗性血管中心性リンパ腫
	治療抵抗性血管免疫芽球性Ｔ細胞性リンパ腫
	治療抵抗性混合細胞型ホジキン病
	治療抵抗性縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫
	治療抵抗性小細胞型濾胞中心リンパ腫びまん性
	治療抵抗性成人Ｔ細胞リンパ腫・白血病
	治療抵抗性節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）
	治療抵抗性節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫
	治療抵抗性前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫
	治療抵抗性前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病
	治療抵抗性組織型不明の末梢性Ｔ細胞性リンパ腫
	治療抵抗性腸管Ｔ細胞性リンパ腫
	治療抵抗性非ホジキンリンパ腫
	治療抵抗性慢性リンパ性白血病
	治療抵抗性未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型
	治療抵抗性濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード１、２、３
	治療抵抗性脾臓辺縁帯リンパ腫
	耳の悪性新生物
	耳介軟骨の悪性新生物
	耳管転移
	若年性慢性骨髄単球性白血病
	腫瘍細胞の骨髄浸潤
	腫瘍出芽
	十二指腸のカルチノイド腫瘍
	縦隔の悪性新生物
	縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫第１期
	縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫第２期
	縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫第３期
	縦隔原発Ｂ細胞性大細胞型リンパ腫第４期
	縦隔転移
	女性生殖器の悪性新生物
	女性生殖器上皮内癌
	女性乳癌
	女性乳頭の悪性新生物
	小細胞癌
	小細胞型濾胞中心リンパ腫びまん性
	小細胞型濾胞中心リンパ腫びまん性第１期
	小細胞型濾胞中心リンパ腫びまん性第２期
	小細胞型濾胞中心リンパ腫びまん性第３期
	小細胞型濾胞中心リンパ腫びまん性第４期
	小細胞肺癌
	小腸のカルチノイド腫瘍
	小腸癌
	小腸癌第０期
	小腸癌第１期
	小腸癌第２期
	小腸癌第３期
	小腸癌第４期
	小腸腺癌
	小腸転移
	小腸平滑筋肉腫
	松果体芽腫
	松果体実質部の悪性新生物
	松果体胚腫
	消化管のカルチノイド腫瘍
	消化管間質性癌
	消化器癌
	消化器黒色腫
	消化器上皮内癌
	上咽頭癌
	上咽頭癌第０期
	上咽頭癌第１期
	上咽頭癌第２期
	上咽頭癌第３期

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	上咽頭癌第４期
	上咽頭未分化癌
	上皮内癌
	食道癌
	食道癌第０期
	食道腺癌
	食道腺癌第０期
	食道腺癌第１期
	食道腺癌第２期
	食道腺癌第３期
	食道腺癌第４期
	食道転移
	食道扁平上皮癌
	食道扁平上皮癌第０期
	食道扁平上皮癌第１期
	食道扁平上皮癌第２期
	食道扁平上皮癌第３期
	食道扁平上皮癌第４期
	心臓の悪性新生物
	心転移
	心膜の悪性新生物
	心膜悪性中皮腫
	新生児神経芽腫
	浸潤性乳管癌
	浸潤性乳癌
	浸潤性乳頭状乳癌
	神経芽腫
	神経系の悪性新生物
	神経系転移
	神経節細胞芽腫
	神経節膠腫
	神経線維肉腫
	神経内分泌癌
	神経内分泌腫瘍
	神経膠芽細胞腫
	神経膠腫
	神経膠肉腫
	進展型小細胞肺癌
	腎芽細胞腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	腎癌
	腎癌第１期
	腎癌第２期
	腎癌第３期
	腎癌第４期
	腎細胞癌
	腎細胞癌第１期
	腎細胞癌第２期
	腎細胞癌第３期
	腎細胞癌第４期
	腎臓明細胞肉腫
	腎臓杆状細胞腫
	腎転移
	腎明細胞癌
	腎盂および尿管の遠隔転移を伴う移行上皮癌
	腎盂および尿管の局所性移行上皮癌
	腎盂および尿管の限局性移行上皮癌
	腎盂および尿管の再発移行上皮癌
	腎盂および尿管移行上皮癌
	腎盂の悪性新生物
	髄芽腫
	髄膜血管外皮腫
	髄膜転移
	性腺外原発性（純）セミノーマ
	性腺外原発性（純）セミノーマ第１期
	性腺外原発性（純）セミノーマ第２期
	性腺外原発性（純）セミノーマ第３期
	性腺外原発性（純）セミノーマ第４期
	性腺外原発性悪性奇形腫
	性腺外原発性混合胚細胞腫瘍
	性腺外原発性混合胚細胞腫瘍第１期
	性腺外原発性混合胚細胞腫瘍第２期
	性腺外原発性混合胚細胞腫瘍第３期
	性腺外原発性胎児性癌
	性腺外原発性非セミノーマ
	性腺外原発性非セミノーマ第１期
	性腺外原発性非セミノーマ第２期
	性腺外原発性非セミノーマ第３期
	性腺外原発性非セミノーマ第４期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	性腺外原発性胚細胞腫瘍
	成熟Ｂ細胞型急性白血病
	成人Ｔ細胞リンパ腫・白血病
	成人Ｔ細胞リンパ腫・白血病第１期
	成人Ｔ細胞リンパ腫・白血病第２期
	成人Ｔ細胞リンパ腫・白血病第３期
	成人Ｔ細胞リンパ腫・白血病第４期
	星細胞腫
	生殖器転移
	精索の悪性新生物
	精巣（純粋）セミノーマ
	精巣（純粋）セミノーマ第１期
	精巣（純粋）セミノーマ第２期
	精巣（純粋）セミノーマ第３期
	精巣ライディッヒ細胞腫瘍
	精巣悪性奇形腫
	精巣悪性奇形腫第１期
	精巣悪性奇形腫第２期
	精巣悪性奇形腫第３期
	精巣癌
	精巣上体癌
	精巣胎芽性癌
	精巣胎芽性癌第１期
	精巣胎芽性癌第２期
	精巣胎芽性癌第３期
	精巣転移
	精巣平滑筋肉腫
	精巣卵黄嚢腫瘍
	精巣卵黄嚢腫瘍第１期
	精巣卵黄嚢腫瘍第２期
	精巣卵黄嚢腫瘍第３期
	精巣絨毛癌
	精巣絨毛癌第１期
	精巣絨毛癌第２期
	精巣絨毛癌第３期
	精巣胚細胞性癌
	精巣胚細胞性混合腫瘍
	精巣胚細胞性混合腫瘍第１期
	精巣胚細胞性混合腫瘍第２期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	精巣胚細胞性混合腫瘍第３期
	精嚢の悪性新生物
	精母細胞性セミノーマ
	声門癌
	脊索腫
	脊髄の悪性新生物
	脊椎転移
	赤血病性骨髄症（寛解期）
	赤白血病
	節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）
	節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）第１期
	節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）第２期
	節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）第３期
	節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）第４期
	節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫
	節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫第１期
	節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫第２期
	節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫第３期
	節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫第４期
	舌の悪性新生物、病期不明
	舌癌第０期
	舌癌第１期
	舌癌第２期
	舌癌第３期
	舌癌第４期
	舌扁平上皮癌
	線維形成性黒色腫
	線維形成性小円形細胞腫瘍
	線維形成性中皮腫
	線維肉腫
	腺癌
	腺様嚢胞癌
	腺扁平上皮癌
	前リンパ性白血病
	前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫
	前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫第１期
	前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫第２期
	前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫第３期
	前駆Ｂリンパ芽球性リンパ腫第４期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	前駆Ｂ細胞型急性白血病
	前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病
	前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病第１期
	前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病第２期
	前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病第３期
	前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病第４期
	前立腺のカルチノイド腫瘍
	前立腺癌
	前立腺癌第０期
	前立腺癌第１期
	前立腺癌第２期
	前立腺癌第３期
	前立腺癌第４期
	前立腺転移
	組織球性髄様細網症
	組織球肉腫
	組織型不明の侵襲性再発非ホジキンリンパ腫
	組織型不明の侵襲性治療抵抗性非ホジキンリンパ腫
	組織型不明の侵襲性非ホジキンリンパ腫
	組織型不明の侵襲性非ホジキンリンパ腫第１期
	組織型不明の侵襲性非ホジキンリンパ腫第２期
	組織型不明の侵襲性非ホジキンリンパ腫第３期
	組織型不明の侵襲性非ホジキンリンパ腫第４期
	組織型不明の末梢性Ｔ細胞性リンパ腫第１期
	組織型不明の末梢性Ｔ細胞性リンパ腫第２期
	組織型不明の末梢性Ｔ細胞性リンパ腫第３期
	組織型不明の末梢性Ｔ細胞性リンパ腫第４期
	組織型不明の無症候性非ホジキンリンパ腫
	組織型不明の無症候性非ホジキンリンパ腫第１期
	組織型不明の無症候性非ホジキンリンパ腫第２期
	組織型不明の無症候性非ホジキンリンパ腫第３期
	組織型不明の無症候性非ホジキンリンパ腫第４期
	多形型悪性線維性組織球腫
	多形性脂肪肉腫
	多形性神経膠芽細胞腫
	唾液腺癌
	唾液腺癌第０期
	唾液腺癌第１期
	唾液腺癌第２期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	唾液腺癌第３期
	唾液腺癌第４期
	唾液腺腺癌
	唾液腺腺房細胞癌
	唾液腺腺様嚢胞癌
	唾液腺転移
	唾液腺粘液性類表皮癌
	胎児性横紋筋肉腫
	胎盤の悪性新生物
	胎盤転移
	退形成性髄膜腫
	退形成性乏突起神経膠腫
	退形成星細胞腫
	大腸転移
	大脳神経膠腫症
	第２原発性悪性疾患
	単球性白血病
	単球性白血病、寛解期
	胆管癌
	胆管癌第０期
	胆管癌第１期
	胆管癌第２期
	胆管癌第３期
	胆管癌第４期
	胆管腺癌
	胆管腺扁平上皮癌
	胆管扁平上皮癌
	胆道転移
	胆嚢癌
	胆嚢癌第０期
	胆嚢癌第１期
	胆嚢癌第２期
	胆嚢癌第３期
	胆嚢癌第４期
	胆嚢腺癌
	胆嚢腺扁平上皮癌
	胆嚢転移
	胆嚢扁平上皮癌
	男性生殖器癌

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	男性生殖器上皮内癌
	男性乳癌
	男性乳頭の悪性新生物
	中咽頭リンパ上皮腫
	中咽頭癌
	中咽頭癌第０期
	中咽頭癌第１期
	中咽頭癌第２期
	中咽頭癌第３期
	中咽頭癌第４期
	中咽頭扁平上皮癌
	中耳の悪性新生物
	中枢神経系リンパ腫
	中枢神経系黒色腫
	中枢神経系神経芽腫
	中枢神経系転移
	中枢神経系白血病
	中枢神経系非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍
	中枢神経系非胚腫性胚細胞腫瘍
	中枢神経系胚腫
	虫垂のカルチノイド腫瘍
	虫垂癌
	虫垂腺癌
	虫垂粘液腺癌
	腸管Ｔ細胞性リンパ腫第１期
	腸管Ｔ細胞性リンパ腫第２期
	腸管Ｔ細胞性リンパ腫第３期
	腸管Ｔ細胞性リンパ腫第４期
	腸管腺癌
	腸間膜の悪性新生物
	腸症関連Ｔ細胞性リンパ腫
	直腸Ｓ状結腸癌
	直腸Ｓ状結腸癌第０期
	直腸Ｓ状結腸癌第１期
	直腸Ｓ状結腸癌第２期
	直腸Ｓ状結腸癌第３期
	直腸Ｓ状結腸癌第４期
	直腸癌
	直腸癌第０期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	直腸癌第１期
	直腸癌第２期
	直腸癌第３期
	直腸癌第４期
	直腸腺癌
	直腸転移
	低悪性度卵巣腫瘍
	転移
	頭蓋内悪性髄膜腫
	頭蓋内胚細胞腫瘍
	頭頚部癌
	頭頚部癌第１期
	頭頚部癌第２期
	頭頚部癌第３期
	頭頚部癌第４期
	頭頚部扁平上皮癌
	内皮腫症
	内分泌腺の悪性新生物
	軟骨肉腫
	軟部組織転移
	軟部組織肉腫
	軟部組織末梢神経上皮腫
	軟部組織明細胞肉腫
	難治性癌
	二相性中皮腫
	肉腫
	肉腫症
	肉腫様中皮腫
	虹彩黒色腫
	乳管内増殖性病変
	乳癌
	乳癌第１期
	乳癌第２期
	乳癌第３期
	乳癌第４期
	乳腺管状癌
	乳腺上皮内小葉癌
	乳腺浸潤性小葉癌
	乳腺神経内分泌腫瘍

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	乳腺粘液癌
	乳頭の悪性新生物
	乳頭パジェット病
	乳頭状漿液性子宮内膜癌
	乳頭様甲状腺癌
	乳房の上皮内癌
	乳房外パジェット病
	乳房血管肉腫
	乳房髄様癌
	乳房転移
	乳房肉腫
	乳房乳管内乳頭状腫瘍
	尿管癌
	尿道移行上皮癌
	尿道癌
	尿道傍腺の悪性新生物
	尿路の悪性新生物
	尿路上皮内癌
	尿路転移
	妊娠性絨毛性腫瘍
	粘液型脂肪肉腫
	粘液性子宮内膜癌
	粘液性類表皮癌
	粘液線維肉腫
	脳の悪性新生物
	脳幹神経膠腫
	脳神経の悪性新生物
	脳肉腫
	播種性大細胞型リンパ腫
	肺の悪性新生物
	肺カルチノイド腫瘍
	肺癌第０期、細胞タイプ不明
	肺癌第１期、細胞タイプ不明
	肺癌第２期、細胞タイプ不明
	肺癌第３期、細胞タイプ不明
	肺癌第４期、細胞タイプ不明
	肺腺癌
	肺腺癌第０期
	肺腺癌第１期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	肺腺癌第２期
	肺腺癌第３期
	肺腺癌第４期
	肺腺扁平上皮癌
	肺腺扁平上皮癌第０期
	肺腺扁平上皮癌第１期
	肺腺扁平上皮癌第２期
	肺腺扁平上皮癌第３期
	肺腺扁平上皮癌第４期
	肺大細胞癌
	肺大細胞癌第０期
	肺大細胞癌第１期
	肺大細胞癌第２期
	肺大細胞癌第３期
	肺大細胞癌第４期
	肺転移
	肺扁平上皮癌
	肺扁平上皮癌第０期
	肺扁平上皮癌第１期
	肺扁平上皮癌第２期
	肺扁平上皮癌第３期
	肺扁平上皮癌第４期
	白血性リンパ腫
	白血病
	白血病、寛解期
	白血病肝浸潤
	白血病再発
	白血病細胞の骨髄浸潤
	白血病歯肉浸潤
	白血病浸潤
	白血病腎浸潤
	白血病髄外浸潤
	白血病性網膜症
	白血病肺浸潤
	白血病卵巣浸潤
	泌尿生殖器の悪性新生物
	泌尿生殖器黒色腫
	皮膚の肉腫
	皮膚以外の悪性黒色腫

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	皮膚癌
	皮膚基底有棘細胞癌
	皮膚型リンパ腫
	皮膚血管肉腫
	皮膚上皮内癌
	皮膚神経内分泌癌
	皮膚転移
	皮膚白血病
	皮膚有棘細胞癌
	肥満細胞の悪性新生物
	肥満細胞性白血病
	非ホジキンリンパ腫
	非ホジキンリンパ腫第１期
	非ホジキンリンパ腫第２期
	非ホジキンリンパ腫第３期
	非ホジキンリンパ腫第４期
	非角化型上咽頭癌
	非小細胞肺癌
	非小細胞肺癌第０期
	非小細胞肺癌第１期
	非小細胞肺癌第２期
	非小細胞肺癌第３Ａ期
	非小細胞肺癌第３Ｂ期
	非小細胞肺癌第３期
	非小細胞肺癌第４期
	非腎細胞性腎癌
	鼻腔癌
	表在拡大型黒色腫、病期不明
	表在拡大型黒色腫第１期
	表在拡大型黒色腫第２期
	表在拡大型黒色腫第３期
	表在拡大型黒色腫第４期
	表皮内悪性黒色腫
	副腎癌
	副腎転移
	副腎皮質癌
	副鼻腔および鼻腔の悪性新生物
	副鼻腔および鼻腔悪性新生物第０期
	副鼻腔および鼻腔悪性新生物第１期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	副鼻腔および鼻腔悪性新生物第２期
	副鼻腔および鼻腔悪性新生物第３期
	副鼻腔および鼻腔悪性新生物第４期
	副鼻腔癌
	副鼻腔転移
	腹腔内転移
	腹壁の悪性新生物
	腹壁転移
	腹膜の悪性新生物
	腹膜悪性中皮腫
	腹膜転移
	腹膜肉腫
	複合リンパ腫
	分化型脂肪肉腫
	分類不能なＢ細胞性リンパ腫ハイグレード
	分類不能なＢ細胞性リンパ腫ローグレード
	分類不能なＴ細胞性リンパ腫、ハイグレード
	分類不能なＴ細胞性リンパ腫、ローグレード
	分類不能なハイグレードの悪性リンパ腫
	分類不能なローグレードの悪性リンパ腫
	分類不能のホジキン病
	平滑筋肉腫
	胞巣状横紋筋肉腫
	胞巣状軟部肉腫
	乏突起神経膠腫
	乏突起星細胞腫
	傍神経節の悪性新生物
	紡錘細胞肉腫
	末梢血管系転移
	末梢神経系転移
	末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明
	末梢性未分化神経外胚葉性骨腫瘍
	末梢性未分化神経外胚葉性軟部組織腫瘍
	末端部黒子様黒色腫
	末端部黒子様黒色腫第１期
	末端部黒子様黒色腫第２期
	末端部黒子様黒色腫第３期
	末端部黒子様黒色腫第４期
	慢性リンパ性白血病

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	慢性リンパ性白血病（寛解期） 慢性リンパ性白血病急性転化 慢性リンパ性白血病第０期 慢性リンパ性白血病第１期 慢性リンパ性白血病第２期 慢性リンパ性白血病第３期 慢性リンパ性白血病第４期 慢性好酸球性白血病 慢性骨髄性白血病 慢性骨髄性白血病（寛解期） 慢性骨髄性白血病急性転化 慢性骨髄単球性白血病 慢性骨髄単球性白血病（寛解期） 慢性白血病 慢性白血病、寛解期 未分化型肉腫 未分化神経外胚葉性腫瘍 未分化大細胞型リンパ腫 未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型 未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型第１期 未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型第２期 未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型第３期 未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ細胞およびヌル細胞型第４期 脈絡叢癌 脈絡膜の悪性新生物 脈絡膜黒色腫 無白血病性白血病 免疫芽球性リンパ腫 免疫再構築炎症反応症候群関連カポジ肉腫 毛母癌 毛様細胞白血病 盲腸のカルチノイド腫瘍 網膜の悪性新生物 網膜芽細胞腫 網膜黒色腫 卵管癌 卵管癌第１期 卵管癌第２期 卵管癌第３期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	卵管癌第４期
	卵管転移
	卵巣癌
	卵巣癌第１期
	卵巣癌第２期
	卵巣癌第３期
	卵巣癌第４期
	卵巣上皮癌
	卵巣上皮癌第１期
	卵巣上皮癌第２期
	卵巣上皮癌第３期
	卵巣上皮癌第４期
	卵巣胎芽性癌
	卵巣転移
	卵巣粘液性嚢胞腺癌
	卵巣嚢胞腺癌
	卵巣未分化胚細胞腫、病期不明
	卵巣未分化胚細胞腫第１期
	卵巣未分化胚細胞腫第２期
	卵巣未分化胚細胞腫第３期
	卵巣未分化胚細胞腫第４期
	卵巣明細胞癌
	卵巣類内膜癌
	卵巣漿液性嚢胞腺癌
	卵巣胚細胞癌
	卵巣胚細胞癌第１期
	卵巣胚細胞癌第２期
	卵巣胚細胞癌第３期
	卵巣胚細胞癌第４期
	卵巣胚細胞奇形腫
	卵巣胚細胞奇形腫第１期
	卵巣胚細胞奇形腫第２期
	卵巣胚細胞奇形腫第３期
	卵巣胚細胞奇形腫第４期
	卵巣胚細胞性混合腫瘍
	卵巣胚細胞多胎芽腫
	卵巣胚細胞多胎芽腫第１期
	卵巣胚細胞多胎芽腫第２期
	卵巣胚細胞多胎芽腫第３期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	卵巣胚細胞多胎芽腫第４期
	卵巣胚細胞胎芽性癌第１期
	卵巣胚細胞胎芽性癌第２期
	卵巣胚細胞胎芽性癌第３期
	卵巣胚細胞胎芽性癌第４期
	卵巣胚細胞内胚葉洞腫瘍
	卵巣胚細胞内胚葉洞腫瘍第１期
	卵巣胚細胞内胚葉洞腫瘍第２期
	卵巣胚細胞内胚葉洞腫瘍第３期
	卵巣胚細胞内胚葉洞腫瘍第４期
	卵巣胚細胞絨毛癌
	卵巣胚細胞絨毛癌第１期
	卵巣胚細胞絨毛癌第２期
	卵巣胚細胞絨毛癌第３期
	卵巣胚細胞絨毛癌第４期
	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫
	隆起性皮膚線維肉腫
	緑色腫
	緑色腫（寛解期）
	輪状後部癌
	涙管の悪性新生物
	涙腺の悪性新生物
	類上皮性中皮腫
	類上皮肉腫
	扁桃癌
	扁平上皮癌
	濾胞樹状細胞肉腫
	濾胞性甲状腺癌
	濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード１、２、３
	濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード１、２、３第１期
	濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード１、２、３第２期
	濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード１、２、３第３期
	濾胞中心リンパ腫、濾胞グレード１、２、３第４期
	絨毛癌
	肛門癌
	肛門癌第０期
	肛門癌第１期
	肛門癌第２期
	肛門癌第３期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	肛門癌第４期
	肛門直腸の悪性新生物
	肛門扁平上皮癌
	胚細胞癌
	脾臓の悪性新生物
	脾臓転移
	脾臓辺縁帯リンパ腫
	脾臓辺縁帯リンパ腫第１期
	脾臓辺縁帯リンパ腫第２期
	脾臓辺縁帯リンパ腫第３期
	脾臓辺縁帯リンパ腫第４期
	膀胱移行上皮癌
	膀胱移行上皮癌第０期
	膀胱移行上皮癌第１期
	膀胱移行上皮癌第２期
	膀胱移行上皮癌第３期
	膀胱移行上皮癌第４期
	膀胱癌
	膀胱癌第０期、上皮内癌を除く
	膀胱癌第０期、上皮内癌を伴う
	膀胱癌第１期、上皮内癌を除く
	膀胱癌第１期、上皮内癌を伴う
	膀胱癌第２期
	膀胱癌第３期
	膀胱癌第４期
	膀胱腺癌、病期不明
	膀胱腺癌第０期
	膀胱腺癌第１期
	膀胱腺癌第２期
	膀胱腺癌第３期
	膀胱腺癌第４期
	膀胱転移
	膀胱肉腫
	膀胱扁平上皮癌、病期不明
	膀胱扁平上皮癌第０期
	膀胱扁平上皮癌第１期
	膀胱扁平上皮癌第２期
	膀胱扁平上皮癌第３期
	膀胱扁平上皮癌第４期

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of malignant tumours

System organ class	Preferred term
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）	膠細胞神経細胞腫瘍
	膣癌
	膣癌第０期
	膣癌第１期
	膣癌第２期
	膣癌第３期
	膣癌第４Ａ期
	膣癌第４Ｂ期
	膣腺癌
	膣腺扁平上皮癌
	膣転移
	膣扁平上皮癌
	膵のカルチノイド腫瘍
	膵の充実性偽乳頭状腫瘍
	膵芽腫
	膵管内乳頭粘液性癌
	膵癌
	膵癌第０期
	膵癌第１期
	膵癌第２期
	膵癌第３期
	膵癌第４期
	膵神経内分泌腫瘍
	膵腺管癌
	膵腺癌
	膵腺房細胞癌
	膵転移
	膵肉腫
	膵粘液性嚢胞腺癌
	膵漿液性嚢胞腺癌
	顆粒球白血病

MedDRA version 18.1.

表 1-9 中枢神経系血管障害に関連する有害事象を特定するために使用された検索語

System organ class	Preferred term
神経系障害	くも膜下血腫
	くも膜下出血
	もやもや病
	アミロイド関連画像異常
	シャルコ・プシャール微小動脈瘤
	スネドン症候群
	ファール病
	ラクナ梗塞
	ラクナ脳卒中
	レンズ核線状体血管症
	一過性脳虚血発作
	横静脈洞血栓症
	可逆性脳血管収縮症候群
	回復性虚血性神経脱落症候
	外側髄症候群
	虚血性脳梗塞
	虚血性脳小血管疾患
	虚血性脳卒中
	頚静脈閉塞
	頚動脈解離
	頚動脈狭窄
	頚動脈血栓症
	頚動脈硬化症
	頚動脈塞栓
	頚動脈疾患
	頚動脈穿孔
	頚動脈不全
	頚動脈閉塞
	頚動脈瘤
	頚動脈瘤破裂
	血液脳関門欠損
	血管性脳症
	血栓性脳梗塞
	血栓性脳卒中
	硬膜動静脈瘻
	高血圧性脳血管疾患
	塞栓性脳梗塞
	塞栓性脳卒中
	視床梗塞
	視床出血

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of central nervous system vascular disorders

System organ class	Preferred term
神経系障害	周産期脳卒中
	出血性卒中
	出血性脳梗塞
	小脳虚血
	小脳血腫
	小脳梗塞
	小脳塞栓症
	小脳出血
	小脳動脈血栓症
	小脳動脈閉塞
	小脳微小出血
	上矢状洞血栓症
	新生児くも膜下出血
	新生児硬膜下出血
	新生児脳室周囲出血
	新生児脳室内出血
	新生児脳出血
	進行性脳卒中
	髄膜出血
	脊髄くも膜下出血
	脊髄血管障害
	脊髄血腫
	脊髄硬膜下血腫
	脊髄硬膜下出血
	脊髄硬膜外血腫
	脊髄硬膜外出血
	脊髄出血
	脊髄動脈血栓症
	脊髄動脈塞栓症
	卒中の出血性変化
	胎児脳血管障害
	胎児脳梗塞
	胎児脳出血
	大脳基底核血腫
	大脳基底核梗塞
	大脳基底核出血
	大脳基底核卒中
	大脳静脈血栓症
	大脳動脈狭窄
	大脳動脈血栓症

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of central nervous system vascular disorders

System organ class	Preferred term
神経系障害	大脳動脈塞栓症
	大脳動脈穿孔
	大脳動脈閉塞
	中枢神経系出血
	椎骨動脈解離
	椎骨動脈狭窄
	椎骨動脈血栓症
	椎骨動脈穿孔
	椎骨動脈閉塞
	椎骨脳底動脈伸展拡張症
	椎骨脳底動脈不全
	頭蓋内血腫
	頭蓋内出血
	頭蓋内静脈洞血栓症
	頭蓋内動脈解離
	頭蓋内動脈瘤
	内頚動脈屈曲
	内包性前兆症候群
	脳うっ血
	脳アミロイド血管障害
	脳ガス塞栓症
	脳ヘモジデリン沈着
	脳幹血腫
	脳幹血栓症
	脳幹梗塞
	脳幹塞栓症
	脳幹出血
	脳幹卒中
	脳幹微小出血
	脳幹部虚血
	脳虚血
	脳血管炎
	脳血管狭窄
	脳血管収縮
	脳血管障害
	脳血管発作
	脳血管不全
	脳血腫
	脳血栓症
	脳梗塞

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of central nervous system vascular disorders

System organ class	Preferred term
神経系障害	脳再潅流障害
	脳室内出血
	脳実質外動脈血栓症
	脳実質外動脈硬化症
	脳実質外動脈閉塞
	脳出血
	脳循環不全
	脳低潅流
	脳低酸素症
	脳底動脈狭窄
	脳底動脈血栓症
	脳底動脈穿孔
	脳底動脈閉塞
	脳動脈炎
	脳動脈硬化症
	脳動脈瘤穿孔
	脳微小血管症
	脳微小出血
	脳表ヘモジデリン沈着症
	脳毛細血管拡張症
	破裂性脳動脈瘤
	被殻出血
	片頭痛性梗塞

MedDRA version 18.1.

表 1-10　　けいれんに関連する有害事象を特定するために使用された検索語

System organ class	Preferred term
一般・全身障害および投与部位の状態	てんかんにおける原因不明の突然死
外科および内科処置	脳回切除
神経系障害	てんかん
	てんかんの前兆
	てんかん重積状態
	アルコール性痙攣
	サプレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症
	ミオクロニーてんかん
	レノックス・ガストー症候群
	外傷後てんかん
	間代性痙攣
	強直肢位
	強直性間代性運動
	強直性痙攣
	局在性痙攣
	群発発作
	後天性てんかん性失語症
	高血糖性痙攣
	自律神経発作
	若年性ミオクロニーてんかん
	小児痙攣
	小発作てんかん
	新生児痙攣
	精神運動発作
	前頭葉てんかん
	全身性強直性間代性発作
	側頭葉てんかん
	脱力発作
	単純部分発作
	低カルシウム血症性痙攣
	低ナトリウム血性痙攣
	低血糖性痙攣
	点頭てんかん
	特発性全般てんかん
	難治頻回部分発作重積型急性脳炎
	二次性全般化を伴う部分発作
	熱性痙攣
	脳卒中後てんかん
	脳卒中後痙攣発作
	発作後状態

MedDRA version 18.1.

Terms used for search for adverse events of convulsion

System organ class	Preferred term
神経系障害	発作後頭痛
	発作後麻痺
	発作症状の変化
	発作様現象
	非定型良性部分てんかん
	非痙攣性全般てんかん
	部分発作
	複雑部分発作
	片頭痛により誘発される痙攣
	夢幻状態
	無酸素性発作
	薬物離脱性痙攣
	良性ローランドてんかん
	痙攣発作
	痙攣閾値低下
	鉤発作
精神障害	てんかん性自動症
	てんかん精神病
	既視感
	発作後精神病
先天性、家族性および遺伝性障害	バルト型ミオクロニーてんかん
	ビオチニダーゼ欠損症
	モリブデン補因子欠損症
	ラフォラ・ミオクロニーてんかん
	赤色ぼろ線維・ミオクロニーてんかん症候群
	多小脳回
	二重皮質症候群
	乳児重症ミオクロニーてんかん
	良性家族性新生児痙攣
	裂脳症
妊娠、産褥および周産期の状態	子癇

MedDRA version 18.1.

表 1-11 甲状腺機能亢進症に関連する有害事象を特定するために使用された検索語

System organ class	Preferred term
内分泌障害	バセドウ病 マリン・レンハルト症候群 原発性甲状腺機能亢進症 甲状腺機能亢進症 甲状腺性皮膚障害 甲状腺中毒クリーゼ 甲状腺中毒性周期性四肢麻痺 中毒性結節性甲状腺腫 中毒性甲状腺腫 二次性甲状腺機能亢進症

表 1-12 ネフローゼ症候群に関連する有害事象を特定するために使用された検索語

System organ class	Preferred term
腎および尿路障害	ＩｇＡ腎症
	ＩｇＭ腎症
	アレルギー性腎炎
	イムノタクトイド糸球体腎炎
	グッドパスチャー症候群
	ネフローゼ症候群
	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎
	メサンギウム増殖性糸球体腎炎
	レンサ球菌感染後糸球体腎炎
	感染後糸球体腎炎
	急性糸球体腎炎
	急速進行性糸球体腎炎
	細線維性糸球体腎炎
	糸球体腎炎
	腫瘍随伴性ネフローゼ症候群
	腫瘍随伴性糸球体腎炎
	腎炎症候群
	巣状分節性糸球体硬化症
	増殖性糸球体腎炎
	肺腎症候群
	微少病変糸球体腎炎
	膜性糸球体腎炎
	膜性増殖性糸球体腎炎
	慢性糸球体腎炎
	慢性自己免疫性糸球体腎炎

MedDRA version 18.1.

表 1-13 高血糖及び糖尿病の新規発症に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） – 事前に定義された MedDRA 検索（安全性解析対象集団）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	0	1 (3.8) 1 2
代謝および栄養障害	0	1 (3.8) 1 2
耐糖能障害	0	1 (3.8) 1 2

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-exploratory/susot001_20161025_er
06DEC2016: 5:37:40 - t_ae_soc_sum.sas/t_ae_te_hypo.txt

表 1-14 心臓障害に関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） – 事前に定義された MedDRA 検索（安全性解析対象集団）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
心臓障害	1 (4.0) 1 2	1 (3.8) 1 2
心室性期外収縮	0	1 (3.8) 1 2
頻脈	1 (4.0) 1 2	0

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-exploratory/susot001_20161025_er
06DEC2016: 5:37:02 - t_ae_soc_sum.sas/t_ae_te_cd_sum.txt

表 1-15 けいれんに関連する有害事象（器官別大分類及び基本語別） – 事前に定義された MedDRA 検索（安全性解析対象集団）

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%) E R	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%) E R
Number of subjects	25	26
Exposure time (years)	49.6	51.6
Events	1 (4.0) 1 2	0
神経系障害	1 (4.0) 1 2	0
熱性痙攣	1 (4.0) 1 2	0

MedDRA version 18.1.
N: Number of subjects, %: percentage of subjects, E: Number of events,
R: Event rate per 100 exposure years.

hgh/ghnoo-exploratory/susot001_20161025_er
06DEC2016: 5:38:14 - t_ae_soc_sum.sas/t_ae_te_convulsion.txt

2.7.4.7.1.2. 市販後データ

表 2-1 累積期間に収集された予測されない重篤な副作用の疑い（SUSAR）：累積期間（2002 年 1 月 1 日～2017 年 6 月 30 日）

器官別大分類	基本語	件数
血液およびリンパ系障害	貧血	3
血液およびリンパ系障害	大球性貧血	1
血液およびリンパ系障害	再生不良性貧血	1
血液およびリンパ系障害	骨髄機能不全	1
血液およびリンパ系障害	凝血異常	2
血液およびリンパ系障害	血液濃縮	1
血液およびリンパ系障害	貪食細胞性組織球症	2
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	1
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	3
血液およびリンパ系障害	赤血球増加症	3
血液およびリンパ系障害	脾腫	1
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	3
血液およびリンパ系障害	血小板増加症	1
心臓障害	急性心筋梗塞	1
心臓障害	狭心症	1
心臓障害	不整脈	2
心臓障害	冠動脈攣縮	1
心臓障害	心停止	5
心臓障害	心障害	4
心臓障害	心不全	5
心臓障害	うっ血性心不全	5
心臓障害	心中隔肥大	1
心臓障害	心肺停止	1
心臓障害	心拡大	1
心臓障害	心筋症	1
心臓障害	心肺不全	1
心臓障害	心血管不全	1
心臓障害	胎児心拍障害	1
心臓障害	左室肥大	2
心臓障害	心筋梗塞	3
心臓障害	心筋虚血	1
心臓障害	動悸	1
心臓障害	心嚢液貯留	3
心臓障害	心膜炎	2
心臓障害	右室不全	1
心臓障害	洞性頻脈	1
心臓障害	大動脈弁上狭窄	1
心臓障害	上室性期外収縮	1

器官別大分類	基本語	件数
心臓障害	上室性頻脈	3
心臓障害	頻脈	2
心臓障害	三尖弁閉鎖不全症	1
心臓障害	心室性期外収縮	2
心臓障害	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1
先天性、家族性および遺伝性障害	アルポート症候群	1
先天性、家族性および遺伝性障害	アーノルド・キアリ奇形	2
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性再生不良性貧血	1
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性中枢神経系異常	2
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性脈絡叢嚢胞	1
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性食道裂孔ヘルニア	1
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性脊髄異常	1
先天性、家族性および遺伝性障害	停留精巣	2
先天性、家族性および遺伝性障害	嚢胞性リンパ管腫	1
先天性、家族性および遺伝性障害	発達緑内障	1
先天性、家族性および遺伝性障害	骨の線維性異形成	3
先天性、家族性および遺伝性障害	肥大型心筋症	3
先天性、家族性および遺伝性障害	喉頭嚢胞	1
先天性、家族性および遺伝性障害	大下顎症	1
先天性、家族性および遺伝性障害	小頭症	1
先天性、家族性および遺伝性障害	ポイツ・イェガース症候群	1
先天性、家族性および遺伝性障害	ラトケ嚢胞	2
先天性、家族性および遺伝性障害	脊髄空洞症	3
先天性、家族性および遺伝性障害	ターナー症候群	1
耳および迷路障害	両耳難聴	1
耳および迷路障害	一過性難聴	1
耳および迷路障害	聴力低下	2
耳および迷路障害	耳小骨障害	1
耳および迷路障害	耳鳴	1
耳および迷路障害	鼓膜穿孔	1
耳および迷路障害	回転性めまい	1
耳および迷路障害	頭位性回転性めまい	1
内分泌障害	先端巨大症	1
内分泌障害	アジソン病	1
内分泌障害	急性副腎皮質機能不全	4
内分泌障害	自己免疫性甲状腺炎	1
内分泌障害	バセドウ病	2
内分泌障害	クッシング症候群	3
内分泌障害	副甲状腺機能亢進症	1
内分泌障害	続発性副甲状腺機能亢進症	1
内分泌障害	甲状腺機能亢進症	2
内分泌障害	視床下部－下垂体障害	1
内分泌障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	1

器官別大分類	基本語	件数
内分泌障害	下垂体出血	2
内分泌障害	思春期早発症	2
内分泌障害	甲状腺腫瘤	2
内分泌障害	甲状腺炎	1
内分泌障害	慢性甲状腺炎	1
眼障害	一過性黒内障	1
眼障害	失明	2
眼障害	一過性失明	1
眼障害	白内障	1
眼障害	糖尿病網膜症	1
眼障害	複視	1
眼障害	眼球突出症	1
眼障害	眼出血	1
眼障害	眼痛	1
眼障害	眼部腫脹	1
眼障害	眼瞼浮腫	1
眼障害	緑内障	2
眼障害	黄斑変性	1
眼障害	眼筋麻痺	1
眼障害	視神経障害	1
眼障害	視神経乳頭浮腫	15
眼障害	網膜変性	1
眼障害	網膜剥離	2
眼障害	ぶどう膜炎	1
眼障害	霧視	1
眼障害	視力低下	3
眼障害	視力障害	4
眼障害	硝子体出血	1
胃腸障害	腹部不快感	1
胃腸障害	腹部膨満	1
胃腸障害	腹部腫瘤	1
胃腸障害	腹痛	2
胃腸障害	慢性胃炎	1
胃腸障害	セリアック病	1
胃腸障害	潰瘍性大腸炎	2
胃腸障害	クローン病	1
胃腸障害	下痢	6
胃腸障害	口内乾燥	1
胃腸障害	腸炎	1
胃腸障害	胃出血	1
胃腸障害	出血性胃十二指腸炎	1
胃腸障害	胃腸出血	2
胃腸障害	胃腸の炎症	1

器官別大分類	基本語	件数
胃腸障害	消化管浮腫	1
胃腸障害	胃排出不全	1
胃腸障害	鼠径ヘルニア	1
胃腸障害	腸閉塞	2
胃腸障害	腹腔内出血	1
胃腸障害	口唇腫脹	2
胃腸障害	悪心	13
胃腸障害	膵仮性嚢胞	1
胃腸障害	膵炎	7
胃腸障害	急性膵炎	2
胃腸障害	蛋白漏出性胃腸症	6
胃腸障害	直腸しぶり	1
胃腸障害	レッチング	1
胃腸障害	過剰歯	1
胃腸障害	舌腫脹	1
胃腸障害	食道静脈瘤	1
胃腸障害	嘔吐	17
一般・全身障害および投与部位の状態	仮死	1
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	3
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	2
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	1
一般・全身障害および投与部位の状態	随伴疾患悪化	1
一般・全身障害および投与部位の状態	状態悪化	55
一般・全身障害および投与部位の状態	嚢胞	6
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	11
一般・全身障害および投与部位の状態	変形	1
一般・全身障害および投与部位の状態	不快感	1
一般・全身障害および投与部位の状態	疾患進行	3
一般・全身障害および投与部位の状態	疾患再発	8
一般・全身障害および投与部位の状態	薬物相互作用	1
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫	1
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	5
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	1
一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	2
一般・全身障害および投与部位の状態	全身性浮腫	1
一般・全身障害および投与部位の状態	肉芽腫	1
一般・全身障害および投与部位の状態	ヘルニア	1
一般・全身障害および投与部位の状態	過形成	1
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	5
一般・全身障害および投与部位の状態	腫瘤	1
一般・全身障害および投与部位の状態	非特異反応	1
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	3

器官別大分類	基本語	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	6
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	13
一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	5
一般・全身障害および投与部位の状態	腫脹	3
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	1
一般・全身障害および投与部位の状態	潰瘍	1
肝胆道系障害	急性肝不全	2
肝胆道系障害	自己免疫性肝炎	1
肝胆道系障害	バッドキアリ症候群	1
肝胆道系障害	急性胆嚢炎	1
肝胆道系障害	胆石症	3
肝胆道系障害	薬物性肝障害	1
肝胆道系障害	肝石灰化	1
肝胆道系障害	肝硬変	1
肝胆道系障害	肝嚢胞	1
肝胆道系障害	肝機能異常	2
肝胆道系障害	肝病変	1
肝胆道系障害	肝炎	2
肝胆道系障害	肝腫大	3
肝胆道系障害	肝障害	5
免疫系障害	アナフィラキシー反応	1
感染症および寄生虫症	腹部膿瘍	1
感染症および寄生虫症	後天性免疫不全症候群	1
感染症および寄生虫症	虫垂炎	3
感染症および寄生虫症	穿孔性虫垂炎	2
感染症および寄生虫症	気管支炎	1
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1
感染症および寄生虫症	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1
感染症および寄生虫症	結膜炎	1
感染症および寄生虫症	膀胱炎	1
感染症および寄生虫症	耳感染	1
感染症および寄生虫症	心内膜炎	2
感染症および寄生虫症	丹毒	1
感染症および寄生虫症	眼感染	1
感染症および寄生虫症	胃腸炎	3
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎	1
感染症および寄生虫症	Ｃ型肝炎	1
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	1
感染症および寄生虫症	感染	2
感染症および寄生虫症	易感染性亢進	1
感染症および寄生虫症	伝染性単核症	1
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	3
感染症および寄生虫症	注射部位膿瘍	1

器官別大分類	基本語	件数
感染症および寄生虫症	日本紅斑熱	1
感染症および寄生虫症	腎感染	1
感染症および寄生虫症	肺感染	2
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性髄膜炎	1
感染症および寄生虫症	脊髄炎	1
感染症および寄生虫症	中耳炎	1
感染症および寄生虫症	咽頭炎	1
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性咽頭炎	1
感染症および寄生虫症	肺炎球菌性敗血症	1
感染症および寄生虫症	肺炎	7
感染症および寄生虫症	細菌性肺炎	1
感染症および寄生虫症	ウイルス性肺炎	1
感染症および寄生虫症	前立腺感染	1
感染症および寄生虫症	緑膿菌性髄膜炎	1
感染症および寄生虫症	腎盂腎炎	1
感染症および寄生虫症	気道感染	1
感染症および寄生虫症	鼻炎	1
感染症および寄生虫症	敗血症	6
感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	1
感染症および寄生虫症	ブドウ球菌性菌血症	1
感染症および寄生虫症	製品を介する感染因子伝播の疑い	1
感染症および寄生虫症	扁桃炎	2
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性扁桃炎	1
感染症および寄生虫症	中毒性ショック症候群	1
感染症および寄生虫症	結核	1
感染症および寄生虫症	上気道感染	2
感染症および寄生虫症	尿路感染	4
感染症および寄生虫症	ウイルス感染	2
感染症および寄生虫症	ウイルス性上気道感染	1
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	剥離骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	脳振盪	1
傷害、中毒および処置合併症	誤った医療機器での薬剤投与	2
傷害、中毒および処置合併症	投薬欠落	1
傷害、中毒および処置合併症	骨端骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	転倒	7
傷害、中毒および処置合併症	大腿骨頚部骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	大腿骨骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	腓骨骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	骨折	2
傷害、中毒および処置合併症	手骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	誤用量投与	1
傷害、中毒および処置合併症	企図的製品誤用	1

器官別大分類	基本語	件数
傷害、中毒および処置合併症	関節脱臼	2
傷害、中毒および処置合併症	下肢骨折	2
傷害、中毒および処置合併症	半月板損傷	1
傷害、中毒および処置合併症	多発骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	過量投与	2
傷害、中毒および処置合併症	処置による出血	1
傷害、中毒および処置合併症	橈骨骨折	2
傷害、中毒および処置合併症	交通事故	1
傷害、中毒および処置合併症	シャント機能不全	2
傷害、中毒および処置合併症	脊椎骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	くも膜下出血	1
傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫	1
傷害、中毒および処置合併症	腱断裂	2
傷害、中毒および処置合併症	脛骨骨折	3
傷害、中毒および処置合併症	尺骨骨折	3
傷害、中毒および処置合併症	上肢骨折	3
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
臨床検査	抗核抗体陽性	1
臨床検査	血中カルシウム減少	1
臨床検査	血中コレステロール増加	1
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4
臨床検査	血中クレアチニン増加	1
臨床検査	血中ブドウ糖減少	3
臨床検査	血中免疫グロブリンＥ増加	1
臨床検査	血圧上昇	2
臨床検査	血中ナトリウム異常	1
臨床検査	血中ナトリウム増加	2
臨床検査	身長減少	1
臨床検査	体温変動	1
臨床検査	体温上昇	1
臨床検査	脳スキャン異常	1
臨床検査	ＣＳＦ圧上昇	1
臨床検査	ＣＳＦ量増加	2
臨床検査	心雑音	1
臨床検査	染色体分析異常	1
臨床検査	コルチゾール異常	1
臨床検査	心電図異常	1
臨床検査	内視鏡検査	1
臨床検査	グリコヘモグロビン増加	1
臨床検査	ヘモグロビン減少	2
臨床検査	肝酵素上昇	3
臨床検査	インスリン様成長因子増加	4
臨床検査	眼圧上昇	5

器官別大分類	基本語	件数
臨床検査	好中球数減少	1
臨床検査	脳核磁気共鳴画像異常	1
臨床検査	血小板数減少	4
臨床検査	肺動脈圧上昇	1
臨床検査	網膜図異常	1
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	1
臨床検査	トロポニン増加	2
臨床検査	静脈圧上昇	1
臨床検査	体重減少	2
臨床検査	体重増加	3
臨床検査	白血球数減少	1
代謝および栄養障害	食欲減退	6
代謝および栄養障害	脱水	11
代謝および栄養障害	糖尿病	7
代謝および栄養障害	コントロール不良の糖尿病	2
代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	5
代謝および栄養障害	成長障害	1
代謝および栄養障害	水分過負荷	1
代謝および栄養障害	耐糖能障害	1
代謝および栄養障害	高血糖	3
代謝および栄養障害	高乳酸血症	1
代謝および栄養障害	高脂血症	1
代謝および栄養障害	高ナトリウム血症	2
代謝および栄養障害	過食	1
代謝および栄養障害	低カルシウム血症	1
代謝および栄養障害	低血糖	8
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	2
代謝および栄養障害	低リン酸血症	1
代謝および栄養障害	インスリン必要２型糖尿病	1
代謝および栄養障害	ケトアシドーシス	1
代謝および栄養障害	代謝障害	1
代謝および栄養障害	多飲症	1
代謝および栄養障害	１型糖尿病	14
代謝および栄養障害	２型糖尿病	9
代謝および栄養障害	体重増加不良	1
代謝および栄養障害	亜鉛欠乏	1
筋骨格系および結合組織障害	先端過成長	1
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	1
筋骨格系および結合組織障害	反応性関節炎	1
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	4
筋骨格系および結合組織障害	骨嚢腫	2
筋骨格系および結合組織障害	骨発育異常	2

器官別大分類	基本語	件数
筋骨格系および結合組織障害	骨障害	2
筋骨格系および結合組織障害	骨形成亢進	1
筋骨格系および結合組織障害	膠原病	1
筋骨格系および結合組織障害	結合組織障害	1
筋骨格系および結合組織障害	骨端離開	3
筋骨格系および結合組織障害	外骨腫	2
筋骨格系および結合組織障害	骨外性骨化	2
筋骨格系および結合組織障害	成長遅延	1
筋骨格系および結合組織障害	椎間板突出	1
筋骨格系および結合組織障害	顎障害	1
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	1
筋骨格系および結合組織障害	若年性特発性関節炎	1
筋骨格系および結合組織障害	膝関節変形	4
筋骨格系および結合組織障害	後側弯症	2
筋骨格系および結合組織障害	脊柱後弯症	1
筋骨格系および結合組織障害	四肢非対称	2
筋骨格系および結合組織障害	四肢の変形	1
筋骨格系および結合組織障害	運動性低下	1
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	2
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系胸痛	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格障害	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	1
筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	3
筋骨格系および結合組織障害	骨炎	1
筋骨格系および結合組織障害	骨軟骨炎	2
筋骨格系および結合組織障害	骨端症	9
筋骨格系および結合組織障害	骨軟化症	1
筋骨格系および結合組織障害	骨壊死	6
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	1
筋骨格系および結合組織障害	病的骨折	1
筋骨格系および結合組織障害	多発性筋炎	1
筋骨格系および結合組織障害	顎前突症	1
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解症	2
筋骨格系および結合組織障害	関節リウマチ	1
筋骨格系および結合組織障害	肋骨の変形	1
筋骨格系および結合組織障害	側弯症	31
筋骨格系および結合組織障害	脊柱管狭窄症	1
筋骨格系および結合組織障害	脊椎障害	1
筋骨格系および結合組織障害	スチル病	1
筋骨格系および結合組織障害	全身性エリテマトーデス	2
筋骨格系および結合組織障害	狭窄性腱鞘炎	9

器官別大分類	基本語	件数
筋骨格系および結合組織障害	斜頚	2
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）	ＡＣＴＨ産生性下垂体腫瘍	1
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）	急性リンパ性白血病	4
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）	再発急性リンパ性白血病	1
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）	急性骨髄性白血病	1
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）	腺癌	1
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）	胃腺癌	1
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）	結腸腺癌	2
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）	腺様嚢胞癌	1
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）	良性腺腫	1
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）	胞巣状横紋筋肉腫	1
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）	エナメル上皮腫	1
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）	退形成星細胞腫	2
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）	星細胞腫	7
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）	悪性星細胞腫	1
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）	ローグレード星細胞腫	2
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）	中枢神経系非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍	3
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）	前駆Ｂ細胞型急性白血病	1
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）	基底細胞癌	3
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）	腸間膜の良性新生物	1
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）	脊髄の良性新生物	1
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）	膀胱癌	2
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）	膀胱扁平上皮癌第２期	1
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）	膀胱移行上皮癌	1
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）	骨巨細胞腫瘍	2

器官別大分類	基本語	件数
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）	骨の肉腫	1
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）	脳新生物	14
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）	脳の良性新生物	1
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）	脳の悪性新生物	1
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）	脳幹神経膠腫	1
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）	乳癌	2
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）	遠隔転移を伴う乳癌	1
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）	気管支癌	1
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）	バーキットリンパ腫	1
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）	中枢神経系胚腫	3
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）	カルチノイド腫瘍	1
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）	真珠腫	2
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）	遠隔転移を伴う結腸癌	2
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）	結腸直腸癌	1
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）	頭蓋咽頭腫	18
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）	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	1
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）	内軟骨腫症	1
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）	悪性上衣細胞腫	1
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）	ユーイング肉腫	2
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）	再発ユーイング肉腫	1
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）	限局性結節性過形成	2
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）	胃癌	1
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）	消化管粘膜下腫瘍	1
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）	胚細胞癌	3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞および	神経膠芽細胞腫	3

器官別大分類	基本語	件数
ポリープを含む)		
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)	多形性神経膠芽細胞腫	2
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)	膠細胞神経細胞腫瘍	4
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)	顆粒細胞腫	1
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)	血管腫	3
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)	良性毛包腫瘍	3
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)	肝癌	1
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)	肝芽腫	3
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)	肝細胞癌	1
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)	乳児血管腫	2
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)	頭蓋内悪性髄膜腫	1
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)	良性若年性黒色腫	1
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)	ランゲルハンス細胞組織球症	2
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)	白血病	1
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)	白血病再発	1
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)	脂肪腫	1
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)	肺の悪性新生物	1
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)	リンパ性白血病	1
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)	リンパ腫	1
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)	リンパ増殖性障害	1
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)	悪性黒色腫	3
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)	悪性黒色腫第１期	1
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)	悪性黒色腫第３期	1
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)	悪性間葉腫	1
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)	髄芽腫	4

器官別大分類	基本語	件数
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）	再発髄芽腫	5
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）	髄膜腫	4
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）	良性髄膜腫	1
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）	中枢神経系転移	1
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）	リンパ節転移	2
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）	髄膜転移	1
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）	頚部転移	1
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）	胸膜転移	1
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）	脊椎転移	3
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）	粘液性類表皮癌	1
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）	菌状息肉症	1
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）	骨髄異形成症候群	3
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）	骨髄性白血病	1
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）	母斑様黒色腫	1
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）	副鼻腔癌	1
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）	再発上咽頭癌	1
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）	新生物	3
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）	悪性新生物	7
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）	新生物進行	13
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）	新生物再発	12
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）	神経外胚葉新生物	1
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）	皮膚神経内分泌癌	1
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）	非ホジキンリンパ腫	1
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）	非分泌型下垂体腺腫	3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞および	眼部新生物	1

器官別大分類	基本語	件数
ポリープを含む)		
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)	視神経膠腫	2
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)	口腔の良性新生物	1
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)	口腔乳頭腫	1
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)	骨軟骨腫	1
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)	骨肉腫	6
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)	乳頭状腎細胞癌	1
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)	乳頭様甲状腺癌	2
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)	末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	1
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)	悪性末梢神経鞘腫	1
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)	腹膜悪性中皮腫	1
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)	遠隔転移を伴う下垂体癌	1
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)	再発悪性下垂体新生物	1
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)	下垂体腫瘍	6
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)	下垂体の良性腫瘍	10
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)	再発下垂体腫瘍	6
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)	移植後リンパ増殖性障害	1
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)	再発前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫・白血病	1
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)	未分化神経外胚葉性腫瘍	2
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)	遠隔転移を伴う未分化神経外胚葉性腫瘍	1
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)	前立腺癌	2
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)	再発癌	4
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)	網膜芽細胞腫	1
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)	シュワン細胞腫	1
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)	表在拡大型黒色腫第１期	1

器官別大分類	基本語	件数
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）	滑膜肉腫	1
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）	良性奇形腫	1
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）	精巣胚細胞性混合腫瘍第１期	1
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）	精巣癌	1
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）	腫瘍出血	1
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）	腫瘍壊死	1
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）	子宮癌	1
神経系障害	急性散在性脳脊髄炎	1
神経系障害	意識変容状態	1
神経系障害	健忘	1
神経系障害	失語症	3
神経系障害	自律神経ニューロパチー	1
神経系障害	平衡障害	1
神経系障害	脳正中線偏位	1
神経系障害	脳浮腫	4
神経系障害	脳幹症候群	1
神経系障害	頚動脈解離	1
神経系障害	中枢神経系病変	3
神経系障害	小脳性運動失調	1
神経系障害	小脳萎縮	1
神経系障害	小脳症候群	1
神経系障害	脳嚢胞	1
神経系障害	大脳障害	2
神経系障害	脳出血	1
神経系障害	脳梗塞	2
神経系障害	大脳静脈血栓症	1
神経系障害	脳血管発作	2
神経系障害	認知障害	1
神経系障害	昏睡	4
神経系障害	複合性局所疼痛症候群	1
神経系障害	意識レベルの低下	1
神経系障害	糖尿病性高浸透圧性昏睡	1
神経系障害	浮動性めまい	1
神経系障害	てんかん	9
神経系障害	錐体外路障害	1
神経系障害	顔面麻痺	5
神経系障害	顔面不全麻痺	1
神経系障害	熱性痙攣	4

器官別大分類	基本語	件数
神経系障害	認知障害発作	1
神経系障害	全身性強直性間代性発作	4
神経系障害	頭蓋内出血	2
神経系障害	出血性脳梗塞	1
神経系障害	水頭症	3
神経系障害	高圧性水頭症	1
神経系障害	感覚鈍麻	1
神経系障害	舌下神経不全麻痺	1
神経系障害	低血糖性痙攣	4
神経系障害	低血糖性意識消失	1
神経系障害	筋緊張低下	2
神経系障害	第４脳神経不全麻痺	1
神経系障害	知的能力障害	1
神経系障害	頭蓋内圧上昇	1
神経系障害	頭蓋内静脈洞血栓症	2
神経系障害	虚血性脳卒中	1
神経系障害	嗜眠	2
神経系障害	意識消失	11
神経系障害	髄膜障害	1
神経系障害	片頭痛	8
神経系障害	重症筋無力症	1
神経系障害	脊髄症	1
神経系障害	神経系障害	2
神経系障害	視神経炎	4
神経系障害	錯感覚	1
神経系障害	麻痺	1
神経系障害	脳神経不全麻痺	1
神経系障害	嗅覚錯誤	1
神経系障害	部分発作	2
神経系障害	失神寸前の状態	1
神経系障害	精神運動亢進	1
神経系障害	精神運動機能障害	1
神経系障害	神経根障害	1
神経系障害	痙攣発作	41
神経系障害	刺激反応遅滞	1
神経系障害	傾眠	2
神経系障害	脊髄梗塞	1
神経系障害	失神	6
神経系障害	強直性間代性運動	1
神経系障害	一過性脳虚血発作	3
神経系障害	横静脈洞血栓症	1
神経系障害	振戦	1
神経系障害	第６脳神経麻痺	1

器官別大分類	基本語	件数
神経系障害	血管原性脳浮腫	1
神経系障害	椎骨動脈解離	1
妊娠、産褥および周産期の状態	頭血腫	1
妊娠、産褥および周産期の状態	胎児発育不全	1
製品の問題	医療機器機能不良	1
製品の問題	製品物性の問題	1
精神障害	異常行動	1
精神障害	攻撃性	2
精神障害	怒り	2
精神障害	不安	3
精神障害	錯乱状態	1
精神障害	うつ病	2
精神障害	失見当識	1
精神障害	遺尿	1
精神障害	殺人念慮	1
精神障害	故意の自傷行為	3
精神障害	気力低下	1
精神障害	強迫性障害	1
精神障害	パニック障害	1
精神障害	精神病性障害	2
精神障害	落ち着きのなさ	2
精神障害	統合失調症	2
精神障害	絶叫	2
精神障害	睡眠障害	2
精神障害	自殺念慮	3
精神障害	自殺企図	3
精神障害	離脱症候群	2
腎および尿路障害	急性腎障害	1
腎および尿路障害	自己免疫性腎炎	1
腎および尿路障害	慢性腎臓病	1
腎および尿路障害	排尿困難	1
腎および尿路障害	末期腎疾患	1
腎および尿路障害	巣状分節性糸球体硬化症	2
腎および尿路障害	糸球体腎炎	1
腎および尿路障害	膜性糸球体腎炎	1
腎および尿路障害	糖尿	1
腎および尿路障害	血尿	3
腎および尿路障害	ＩｇＡ腎症	1
腎および尿路障害	失禁	1
腎および尿路障害	ループス腎炎	2
腎および尿路障害	腎性尿崩症	1
腎および尿路障害	腎結石症	3
腎および尿路障害	ネフローゼ症候群	4

器官別大分類	基本語	件数
腎および尿路障害	頻尿	2
腎および尿路障害	多尿	1
腎および尿路障害	蛋白尿	2
腎および尿路障害	腎嚢胞	1
腎および尿路障害	腎障害	1
腎および尿路障害	腎不全	6
腎および尿路障害	腎機能障害	4
腎および尿路障害	腎尿細管機能障害	1
腎および尿路障害	尿道狭窄	1
腎および尿路障害	膀胱ポリープ	3
腎および尿路障害	尿失禁	1
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	1
生殖系および乳房障害	乳房腫瘤	1
生殖系および乳房障害	精巣上体嚢胞	1
生殖系および乳房障害	女性化乳房	1
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞	5
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞破裂	1
生殖系および乳房障害	陰嚢浮腫	1
生殖系および乳房障害	精巣障害	2
生殖系および乳房障害	精巣捻転	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アデノイド肥大	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低換気	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	低酸素症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭浮腫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	閉塞性気道障害	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔嚢胞	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭の炎症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気胸	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	自然気胸	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺動脈性肺高血圧症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺出血	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺高血圧症	2

器官別大分類	基本語	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺水腫	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸障害	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸窮迫	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気道うっ血	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	拘束性肺疾患	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	睡眠時無呼吸症候群	13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	いびき	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉絞扼感	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	扁桃肥大	12
皮膚および皮下組織障害	電撃性ざ瘡	1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫	1
皮膚および皮下組織障害	水疱	2
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	1
皮膚および皮下組織障害	水疱性皮膚炎	1
皮膚および皮下組織障害	剥脱性皮膚炎	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚筋炎	1
皮膚および皮下組織障害	紅斑	2
皮膚および皮下組織障害	多形紅斑	1
皮膚および皮下組織障害	血管腫・血小板減少症候群	1
皮膚および皮下組織障害	寝汗	1
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	1
皮膚および皮下組織障害	乾癬	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚肥厚	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚線条	1
皮膚および皮下組織障害	スティーブンス・ジョンソン症候群	1
皮膚および皮下組織障害	顔面腫脹	1
皮膚および皮下組織障害	尋常性白斑	1
社会環境	寝たきり	1
社会環境	包皮切除者	1
外科および内科処置	アデノイド切除	2
外科および内科処置	骨移植	1
外科および内科処置	骨病変部切除	1
外科および内科処置	人工骨挿入	1
外科および内科処置	心臓手術	1
外科および内科処置	冠動脈バイパス	1
外科および内科処置	頭蓋手術	1
外科および内科処置	股関節形成	1
外科および内科処置	股関節手術	1
外科および内科処置	入院	8
外科および内科処置	膝関節形成	1
外科および内科処置	下肢切断	1

器官別大分類	基本語	件数
外科および内科処置	四肢固定	1
外科および内科処置	鼓膜切開	1
外科および内科処置	肩回旋筋腱板修復	1
外科および内科処置	皮膚新生物切除	1
外科および内科処置	外科的脊椎固定	1
外科および内科処置	外科手術	2
外科および内科処置	扁桃摘出	1
血管障害	大動脈石灰化	1
血管障害	大動脈拡張	1
血管障害	大動脈解離	1
血管障害	本態性高血圧症	1
血管障害	大腿動脈塞栓症	1
血管障害	ほてり	2
血管障害	高血圧	3
血管障害	低血圧	1
血管障害	腸骨動脈塞栓症	1
血管障害	川崎病	1
血管障害	リンパ管拡張症	1
血管障害	末梢動脈閉塞性疾患	1
血管障害	ショック	2
血管障害	血栓症	2
血管障害	血管炎	1
血管障害	静脈障害	1
血管障害	静脈血栓症	1

MedDRA/J ver. 20.0

表 2-2　累積期間に収集された予測されない非重篤な副作用：累積期間（2002 年 1 月 1 日～2017 年 6 月 30 日）

器官別大分類	基本語	件数
血液およびリンパ系障害	貧血	2
血液およびリンパ系障害	好酸球増加症	2
血液およびリンパ系障害	内出血発生の増加傾向	1
血液およびリンパ系障害	白血球増加症	1
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	2
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	6
血液およびリンパ系障害	リンパ球増加症	1
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	3
血液およびリンパ系障害	血小板障害	1
血液およびリンパ系障害	赤血球増加症	6
心臓障害	狭心症	1
心臓障害	心粗動	1
心臓障害	心臓弁膜疾患	2

器官別大分類	基本語	件数
心臓障害	心血管不全	1
心臓障害	左室肥大	1
心臓障害	心筋虚血	1
心臓障害	動悸	9
心臓障害	頻脈	4
心臓障害	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1
先天性、家族性および遺伝性障害	骨の線維性異形成	1
先天性、家族性および遺伝性障害	ガラクトース血症	1
先天性、家族性および遺伝性障害	肥大型心筋症	3
先天性、家族性および遺伝性障害	大下顎症	1
先天性、家族性および遺伝性障害	鳩胸	1
先天性、家族性および遺伝性障害	トゥレット病	2
耳および迷路障害	聴覚障害	1
耳および迷路障害	難聴	3
耳および迷路障害	耳不快感	2
耳および迷路障害	耳出血	1
耳および迷路障害	耳痛	7
耳および迷路障害	聴力低下	2
耳および迷路障害	内耳障害	1
耳および迷路障害	メニエール病	1
耳および迷路障害	中耳の炎症	1
耳および迷路障害	耳鳴	5
耳および迷路障害	回転性めまい	11
内分泌障害	先端巨大症	2
内分泌障害	思春期遅発症	1
内分泌障害	尿崩症	1
内分泌障害	エンプティセラ症候群	1
内分泌障害	甲状腺腫	1
内分泌障害	成長促進	6
内分泌障害	甲状腺機能亢進症	3
内分泌障害	男性性腺機能低下	1
内分泌障害	下垂体機能低下症	1
内分泌障害	甲状腺機能低下症	4
内分泌障害	下垂体依存性クッシング症候群	3
内分泌障害	思春期早発症	4
内分泌障害	甲状腺障害	2
眼障害	調節障害	1
眼障害	弱視	1
眼障害	眼精疲労	1
眼障害	眼瞼痙攣	1
眼障害	失明	1
眼障害	結膜出血	1
眼障害	アレルギー性結膜炎	1

器官別大分類	基本語	件数
眼障害	複視	3
眼障害	眼乾燥	3
眼障害	眼瞼湿疹	1
眼障害	眼脂	1
眼障害	眼の障害	3
眼障害	眼出血	1
眼障害	眼刺激	1
眼障害	眼球浮腫	3
眼障害	眼痛	10
眼障害	眼そう痒症	5
眼障害	眼部腫脹	15
眼障害	眼瞼障害	1
眼障害	眼瞼縁痂皮	1
眼障害	眼瞼浮腫	8
眼障害	眼瞼痛	1
眼障害	流涙増加	2
眼障害	変視症	1
眼障害	眼部不快感	2
眼障害	眼充血	4
眼障害	視神経乳頭障害	1
眼障害	視神経乳頭浮腫	4
眼障害	眼窩周囲浮腫	2
眼障害	羞明	4
眼障害	光視症	2
眼障害	瞳孔不同	1
眼障害	網膜浮腫	1
眼障害	未熟児網膜症	1
眼障害	斜視	3
眼障害	霧視	15
眼障害	視力低下	4
眼障害	視力障害	13
眼障害	硝子体浮遊物	1
胃腸障害	腹部不快感	20
胃腸障害	腹部膨満	9
胃腸障害	腹痛	35
胃腸障害	下腹部痛	1
胃腸障害	上腹部痛	39
胃腸障害	異常便	1
胃腸障害	肛門出血	1
胃腸障害	肛門失禁	1
胃腸障害	アフタ性潰瘍	1
胃腸障害	口唇のひび割れ	1
胃腸障害	便秘	15

器官別大分類	基本語	件数
胃腸障害	クローン病	1
胃腸障害	下痢	50
胃腸障害	消化不良	3
胃腸障害	変色便	4
胃腸障害	鼓腸	1
胃腸障害	排便回数増加	1
胃腸障害	胃炎	1
胃腸障害	胃腸障害	2
胃腸障害	消化器痛	1
胃腸障害	胃食道逆流性疾患	2
胃腸障害	歯肉障害	1
胃腸障害	歯肉肥厚	1
胃腸障害	血便排泄	2
胃腸障害	鼠径ヘルニア	1
胃腸障害	過敏性腸症候群	2
胃腸障害	大腸ポリープ	1
胃腸障害	口唇腫脹	11
胃腸障害	口腔腫脹	1
胃腸障害	口腔内潰瘍形成	1
胃腸障害	悪心	105
胃腸障害	嚥下痛	1
胃腸障害	口腔内分泌物	1
胃腸障害	膵脂肪変性	1
胃腸障害	肛門周囲紅斑	1
胃腸障害	蛋白漏出性胃腸症	3
胃腸障害	レッチング	1
胃腸障害	流涎過多	1
胃腸障害	舌腫脹	1
胃腸障害	生歯	1
胃腸障害	舌障害	1
胃腸障害	変色歯	1
胃腸障害	歯の障害	1
胃腸障害	歯の脱落	5
胃腸障害	歯痛	2
胃腸障害	嘔吐	108
胃腸障害	噴出性嘔吐	1
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行不能	2
一般・全身障害および投与部位の状態	医薬品副作用	5
一般・全身障害および投与部位の状態	有害事象	1
一般・全身障害および投与部位の状態	副作用	1
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位出血	1
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	44
一般・全身障害および投与部位の状態	突出痛	1

器官別大分類	基本語	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	7
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	25
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	11
一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器関連合併症	1
一般・全身障害および投与部位の状態	状態悪化	23
一般・全身障害および投与部位の状態	泣き	16
一般・全身障害および投与部位の状態	嚢胞	3
一般・全身障害および投与部位の状態	活動性低下	2
一般・全身障害および投与部位の状態	不快感	7
一般・全身障害および投与部位の状態	薬効低下	1
一般・全身障害および投与部位の状態	薬効欠如	12
一般・全身障害および投与部位の状態	薬物相互作用	3
一般・全身障害および投与部位の状態	生理学的薬物配合禁忌	1
一般・全身障害および投与部位の状態	薬剤離脱症候群	1
一般・全身障害および投与部位の状態	被包反応	1
一般・全身障害および投与部位の状態	活力増進	2
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫	6
一般・全身障害および投与部位の状態	脂肪組織増加	1
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	117
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	30
一般・全身障害および投与部位の状態	冷感	3
一般・全身障害および投与部位の状態	酩酊感	1
一般・全身障害および投与部位の状態	熱感	13
一般・全身障害および投与部位の状態	びくびく感	4
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	14
一般・全身障害および投与部位の状態	全身性浮腫	2
一般・全身障害および投与部位の状態	宿酔	1
一般・全身障害および投与部位の状態	空腹	4
一般・全身障害および投与部位の状態	高熱	1
一般・全身障害および投与部位の状態	肥大	1
一般・全身障害および投与部位の状態	治癒不良	3
一般・全身障害および投与部位の状態	炎症	9
一般・全身障害および投与部位の状態	インフルエンザ様疾患	21
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位萎縮	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位内出血	33
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位皮膚炎	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位変色	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位湿疹	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位紅斑	8
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位漏出	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位血腫	7
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位出血	34
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位硬結	1

器官別大分類	基本語	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位腫瘤	6
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位結節	2
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位浮腫	2
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	13
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位そう痒感	8
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位発疹	5
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応	1
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位腫脹	5
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位蕁麻疹	3
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位小水疱	4
一般・全身障害および投与部位の状態	局所腫脹	3
一般・全身障害および投与部位の状態	限局性浮腫	3
一般・全身障害および投与部位の状態	足のもつれ	1
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	62
一般・全身障害および投与部位の状態	腫瘤	6
一般・全身障害および投与部位の状態	有害事象なし	2
一般・全身障害および投与部位の状態	小結節	2
一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	7
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	4
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	42
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢腫脹	29
一般・全身障害および投与部位の状態	増強的薬物相互作用	1
一般・全身障害および投与部位の状態	先行疾患の改善	1
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	86
一般・全身障害および投与部位の状態	異物感	1
一般・全身障害および投与部位の状態	苦悶感	1
一般・全身障害および投与部位の状態	不活発	5
一般・全身障害および投与部位の状態	腫脹	24
一般・全身障害および投与部位の状態	圧痛	1
一般・全身障害および投与部位の状態	治療効果減弱	5
一般・全身障害および投与部位の状態	予想外の治療反応	6
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	12
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇感減少	1
一般・全身障害および投与部位の状態	評価不能の事象	7
肝胆道系障害	胆石症	1
肝胆道系障害	肝機能異常	3
肝胆道系障害	肝腫大	1
免疫系障害	アトピー	1
免疫系障害	過敏症	3
免疫系障害	保存剤に対する反応	1
免疫系障害	季節性アレルギー	1
免疫系障害	４型過敏症	1
感染症および寄生虫症	膿瘍	1

器官別大分類	基本語	件数
感染症および寄生虫症	口腔膿瘍	1
感染症および寄生虫症	細菌感染	2
感染症および寄生虫症	β溶血性レンサ球菌感染	2
感染症および寄生虫症	気管支炎	4
感染症および寄生虫症	チクングニヤウイルス感染	1
感染症および寄生虫症	結膜炎	2
感染症および寄生虫症	膀胱炎	3
感染症および寄生虫症	耳感染	1
感染症および寄生虫症	エプスタイン・バーウイルス感染	1
感染症および寄生虫症	眼感染	1
感染症および寄生虫症	毛包炎	3
感染症および寄生虫症	せつ	1
感染症および寄生虫症	胃腸炎	4
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎	2
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	2
感染症および寄生虫症	感染	4
感染症および寄生虫症	伝染性単核症	1
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	17
感染症および寄生虫症	腎感染	1
感染症および寄生虫症	迷路炎	2
感染症および寄生虫症	喉頭炎	2
感染症および寄生虫症	ライム病	1
感染症および寄生虫症	ムンプス	1
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	3
感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス	1
感染症および寄生虫症	外耳炎	1
感染症および寄生虫症	中耳炎	2
感染症および寄生虫症	耳下腺炎	2
感染症および寄生虫症	軟骨膜炎	1
感染症および寄生虫症	咽頭炎	2
感染症および寄生虫症	レンサ球菌性咽頭炎	4
感染症および寄生虫症	肺炎	4
感染症および寄生虫症	膿疱性皮疹	2
感染症および寄生虫症	ウイルス性気道感染	1
感染症および寄生虫症	鼻炎	1
感染症および寄生虫症	ロタウイルス感染	1
感染症および寄生虫症	猩紅熱	1
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	12
感染症および寄生虫症	レンサ桿菌熱	1
感染症および寄生虫症	レンサ球菌感染	1
感染症および寄生虫症	扁桃炎	2
感染症および寄生虫症	歯感染	1
感染症および寄生虫症	上気道感染	2

器官別大分類	基本語	件数
感染症および寄生虫症	尿路感染	5
感染症および寄生虫症	水痘	1
感染症および寄生虫症	ウイルス感染	5
感染症および寄生虫症	ウイルス性発疹	1
感染症および寄生虫症	ウイルス性上気道感染	16
感染症および寄生虫症	創傷感染	1
傷害、中毒および処置合併症	偶発的製品曝露	1
傷害、中毒および処置合併症	偶発的過量投与	1
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	胸部損傷	1
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	18
傷害、中毒および処置合併症	誤った医療機器での薬剤投与	22
傷害、中毒および処置合併症	投薬欠落	10
傷害、中毒および処置合併症	非承認適応に対する薬効欠如	1
傷害、中毒および処置合併症	処方過誤	2
傷害、中毒および処置合併症	転倒	12
傷害、中毒および処置合併症	大腿骨骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	誤用量投与	5
傷害、中毒および処置合併症	医療機器による誤用量投与	1
傷害、中毒および処置合併症	誤った投与期間	2
傷害、中毒および処置合併症	製品の誤った保存	10
傷害、中毒および処置合併症	注射に伴う反応	1
傷害、中毒および処置合併症	企図的医療機器誤用	1
傷害、中毒および処置合併症	企図的製品使用の問題	1
傷害、中毒および処置合併症	関節脱臼	3
傷害、中毒および処置合併症	裂傷	1
傷害、中毒および処置合併症	投薬過誤	1
傷害、中毒および処置合併症	肉離れ	1
傷害、中毒および処置合併症	適応外使用	7
傷害、中毒および処置合併症	過量投与	1
傷害、中毒および処置合併症	非承認の適応に対する製品使用	1
傷害、中毒および処置合併症	瘢痕	1
傷害、中毒および処置合併症	引っかき傷	3
傷害、中毒および処置合併症	骨格損傷	1
傷害、中毒および処置合併症	歯牙損傷	1
傷害、中毒および処置合併症	各種物質毒性	1
傷害、中毒および処置合併症	上肢骨折	1
傷害、中毒および処置合併症	創部分泌	1
傷害、中毒および処置合併症	誤薬投与	1
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11
臨床検査	アンモニア増加	1
臨床検査	抗体検査陽性	1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1

器官別大分類	基本語	件数
	異常	
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9
臨床検査	血中アルブミン増加	1
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ異常	1
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	2
臨床検査	血中ビリルビン増加	1
臨床検査	血中コレステロール異常	1
臨床検査	血中コレステロール増加	3
臨床検査	血球数異常	1
臨床検査	血中クレアチン増加	1
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11
臨床検査	血中クレアチニン増加	4
臨床検査	血中卵胞刺激ホルモン増加	1
臨床検査	血中ブドウ糖異常	1
臨床検査	血中ブドウ糖減少	6
臨床検査	血中ブドウ糖変動	1
臨床検査	血中ブドウ糖増加	11
臨床検査	血中成長ホルモン減少	6
臨床検査	血中成長ホルモン増加	1
臨床検査	血中免疫グロブリンG	1
臨床検査	血中インスリン異常	3
臨床検査	血中インスリン増加	2
臨床検査	血中鉄増加	1
臨床検査	血中ケトン体	1
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	1
臨床検査	血中エストロゲン減少	1
臨床検査	血中リン増加	5
臨床検査	血中カリウム減少	1
臨床検査	血圧低下	2
臨床検査	血圧上昇	7
臨床検査	血液検査異常	5
臨床検査	血中テストステロン減少	2
臨床検査	血中テストステロン増加	1
臨床検査	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1
臨床検査	血中甲状腺刺激ホルモン増加	3
臨床検査	血中トリグリセリド増加	5
臨床検査	血中尿素増加	4
臨床検査	血中尿酸増加	2
臨床検査	尿中血陽性	4
臨床検査	正常値を下回る身長	1

器官別大分類	基本語	件数
臨床検査	身長減少	1
臨床検査	身長増加	1
臨床検査	ボディ・マス・インデックス増加	1
臨床検査	体温変動	1
臨床検査	体温上昇	8
臨床検査	骨密度減少	1
臨床検査	コルチゾール異常	1
臨床検査	尿中クレアチン増加	1
臨床検査	全血球数異常	1
臨床検査	尿中ガラクトース増加	1
臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1
臨床検査	ブドウ糖負荷試験異常	1
臨床検査	尿中ブドウ糖	1
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	1
臨床検査	グリコヘモグロビン減少	1
臨床検査	グリコヘモグロビン増加	7
臨床検査	ヘマトクリット減少	1
臨床検査	ヘモグロビン減少	1
臨床検査	頭囲	1
臨床検査	心拍数増加	16
臨床検査	心拍数不整	3
臨床検査	肝酵素異常	1
臨床検査	肝酵素上昇	4
臨床検査	ホルモン値異常	3
臨床検査	インスリン様成長因子	1
臨床検査	インスリン様成長因子減少	24
臨床検査	インスリン様成長因子増加	27
臨床検査	国際標準比異常	1
臨床検査	国際標準比増加	1
臨床検査	臨床検査異常	3
臨床検査	肝機能検査値上昇	2
臨床検査	低比重リポ蛋白増加	1
臨床検査	好中球数減少	1
臨床検査	栄養状態異常	1
臨床検査	酸素飽和度低下	1
臨床検査	血小板数減少	2
臨床検査	血小板数増加	2
臨床検査	尿中蛋白陽性	5
臨床検査	血沈亢進	2
臨床検査	呼吸数増加	1
臨床検査	血清フェリチン増加	1

器官別大分類	基本語	件数
臨床検査	甲状腺機能検査異常	1
臨床検査	甲状腺ホルモン増加	1
臨床検査	サイロキシン増加	1
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	2
臨床検査	トリヨードチロニン減少	1
臨床検査	遊離トリヨードチロニン減少	1
臨床検査	トリヨードチロニン増加	1
臨床検査	尿検査異常	2
臨床検査	尿中ケトン体陽性	1
臨床検査	尿量増加	2
臨床検査	尿中ナトリウム増加	1
臨床検査	ビタミンD減少	1
臨床検査	体重減少	16
臨床検査	体重増加	48
臨床検査	白血球数減少	3
代謝および栄養障害	異常体重減少	1
代謝および栄養障害	食欲障害	2
代謝および栄養障害	細胞死	1
代謝および栄養障害	食欲減退	29
代謝および栄養障害	糖尿病	4
代謝および栄養障害	コントロール不良の糖尿病	1
代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	1
代謝および栄養障害	成長障害	1
代謝および栄養障害	栄養補給障害	1
代謝および栄養障害	体液貯留	3
代謝および栄養障害	耐糖能障害	7
代謝および栄養障害	高カルシウム血症	1
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	1
代謝および栄養障害	高血糖	2
代謝および栄養障害	高インスリン血症	2
代謝および栄養障害	高インスリン症	1
代謝および栄養障害	高脂血症	2
代謝および栄養障害	過食	1
代謝および栄養障害	高アルカリホスファターゼ血症	1
代謝および栄養障害	高トリグリセリド血症	1
代謝および栄養障害	低血糖	9
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	1
代謝および栄養障害	食欲亢進	9
代謝および栄養障害	インスリン抵抗性	4
代謝および栄養障害	ケトアシドーシス	1
代謝および栄養障害	肥満	1

器官別大分類	基本語	件数
代謝および栄養障害	多飲症	1
代謝および栄養障害	２型糖尿病	4
代謝および栄養障害	過少体重	1
代謝および栄養障害	ビタミンＤ欠乏	1
代謝および栄養障害	ビタミンＫ欠乏	1
代謝および栄養障害	体重増加不良	4
筋骨格系および結合組織障害	先端過成長	1
筋骨格系および結合組織障害	動脈瘤様骨嚢腫	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	17
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	9
筋骨格系および結合組織障害	腋窩腫瘤	1
筋骨格系および結合組織障害	背部障害	1
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	38
筋骨格系および結合組織障害	過剰仮骨	1
筋骨格系および結合組織障害	骨嚢腫	1
筋骨格系および結合組織障害	骨発育異常	4
筋骨格系および結合組織障害	骨障害	1
筋骨格系および結合組織障害	骨痛	19
筋骨格系および結合組織障害	滑液包炎	1
筋骨格系および結合組織障害	頚部脊柱管狭窄症	1
筋骨格系および結合組織障害	胸壁腫瘤	1
筋骨格系および結合組織障害	尾骨痛	1
筋骨格系および結合組織障害	低身長症	1
筋骨格系および結合組織障害	腱付着部症	1
筋骨格系および結合組織障害	骨端離開	2
筋骨格系および結合組織障害	外骨腫	5
筋骨格系および結合組織障害	四肢拘縮	1
筋骨格系および結合組織障害	線維筋痛	2
筋骨格系および結合組織障害	指変形	1
筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	2
筋骨格系および結合組織障害	足変形	2
筋骨格系および結合組織障害	鼡径部痛	7
筋骨格系および結合組織障害	成長痛	8
筋骨格系および結合組織障害	成長遅延	12
筋骨格系および結合組織障害	顎障害	1
筋骨格系および結合組織障害	関節摩擦音	1
筋骨格系および結合組織障害	関節硬直	2
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	8
筋骨格系および結合組織障害	膝関節変形	1
筋骨格系および結合組織障害	脊柱後弯症	1
筋骨格系および結合組織障害	靭帯障害	1
筋骨格系および結合組織障害	四肢非対称	1
筋骨格系および結合組織障害	四肢の変形	1

器官別大分類	基本語	件数
筋骨格系および結合組織障害	四肢不快感	5
筋骨格系および結合組織障害	四肢腫瘤	1
筋骨格系および結合組織障害	脛骨内側過労性症候群	1
筋骨格系および結合組織障害	モルフェア	1
筋骨格系および結合組織障害	筋萎縮	4
筋骨格系および結合組織障害	筋障害	4
筋骨格系および結合組織障害	筋肥大	3
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	22
筋骨格系および結合組織障害	筋緊張	2
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮	2
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	13
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系胸痛	2
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格不快感	2
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格障害	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	3
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	4
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	3
筋骨格系および結合組織障害	ミオパチー	1
筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	11
筋骨格系および結合組織障害	骨炎	1
筋骨格系および結合組織障害	変形性関節症	1
筋骨格系および結合組織障害	骨軟骨炎	2
筋骨格系および結合組織障害	骨端症	7
筋骨格系および結合組織障害	骨粗鬆症	2
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	122
筋骨格系および結合組織障害	顎痛	1
筋骨格系および結合組織障害	足底筋膜炎	1
筋骨格系および結合組織障害	リウマチ性多発筋痛	1
筋骨格系および結合組織障害	リウマチ性障害	1
筋骨格系および結合組織障害	側弯症	47
筋骨格系および結合組織障害	シーバー病	2
筋骨格系および結合組織障害	脊柱変形	3
筋骨格系および結合組織障害	変形性脊椎症	1
筋骨格系および結合組織障害	脊椎痛	4
筋骨格系および結合組織障害	滑液嚢腫	3
筋骨格系および結合組織障害	腱障害	1
筋骨格系および結合組織障害	腱痛	1
筋骨格系および結合組織障害	腱炎	1
筋骨格系および結合組織障害	斜頚	1
筋骨格系および結合組織障害	弾発指	1
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）	良性新生物	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞および	限局性結節性過形成	1

器官別大分類	基本語	件数
ポリープを含む)		
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)	脂肪腫	3
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)	リンパ増殖性障害	1
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)	メラノサイト性母斑	6
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)	骨軟骨腫	1
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)	皮膚乳頭腫	3
神経系障害	健忘	5
神経系障害	失声症	1
神経系障害	平衡障害	4
神経系障害	灼熱感	10
神経系障害	中枢神経系病変	1
神経系障害	小脳萎縮	1
神経系障害	大脳石灰化	1
神経系障害	脳嚢胞	1
神経系障害	概日リズム睡眠障害	1
神経系障害	認知障害	1
神経系障害	協調運動異常	1
神経系障害	注意力障害	17
神経系障害	浮動性めまい	68
神経系障害	構語障害	2
神経系障害	味覚異常	4
神経系障害	ジスキネジア	1
神経系障害	ジストニア	1
神経系障害	てんかん	1
神経系障害	微細運動機能障害	1
神経系障害	蟻走感	1
神経系障害	頭部動揺	1
神経系障害	頭痛	12
神経系障害	水頭症	1
神経系障害	過眠症	7
神経系障害	感覚鈍麻	30
神経系障害	頭蓋内圧上昇	5
神経系障害	嗜眠	10
神経系障害	意識消失	3
神経系障害	記憶障害	7
神経系障害	精神的機能障害	4
神経系障害	片頭痛	16
神経系障害	不随意性筋収縮	1
神経系障害	神経圧迫	1

器官別大分類	基本語	件数
神経系障害	神経痛	1
神経系障害	神経学的症状	1
神経系障害	錯感覚	11
神経系障害	嗅覚錯誤	1
神経系障害	松果体嚢胞	1
神経系障害	睡眠の質低下	5
神経系障害	失神寸前の状態	1
神経系障害	精神運動亢進	10
神経系障害	下肢静止不能症候群	1
神経系障害	痙攣発作	1
神経系障害	副鼻腔炎に伴う頭痛	1
神経系障害	傾眠	21
神経系障害	会話障害	1
神経系障害	脊髄障害	1
神経系障害	失神	4
神経系障害	振戦	20
神経系障害	第６脳神経麻痺	1
神経系障害	視野欠損	3
妊娠、産褥および周産期の状態	妊娠	5
製品の問題	医療機器破損	1
製品の問題	医療機器不具合	5
製品の問題	医療機器の問題	2
製品の問題	医療機器リーク	1
製品の問題	医療機器機能不良	8
製品の問題	液状製品の物理的問題	4
製品の問題	注射針の問題	1
製品の問題	製品の異臭	1
製品の問題	製品品質の問題	8
精神障害	異常行動	30
精神障害	睡眠関連異常事象	1
精神障害	感情不安定	4
精神障害	感情障害	1
精神障害	攻撃性	26
精神障害	激越	8
精神障害	怒り	17
精神障害	不安	25
精神障害	不安障害	1
精神障害	無感情	1
精神障害	注意欠陥多動性障害	3
精神障害	精神緩慢	1
精神障害	呼吸関連睡眠障害	1
精神障害	素行障害	1
精神障害	錯乱状態	7

器官別大分類	基本語	件数
精神障害	興味の減少	1
精神障害	抑うつ気分	10
精神障害	うつ病	19
精神障害	失見当識	3
精神障害	摂食障害	1
精神障害	情動障害	9
精神障害	感情的苦悩	1
精神障害	遺糞	1
精神障害	遺尿	5
精神障害	多幸気分	1
精神障害	遂行機能障害	1
精神障害	注射恐怖	2
精神障害	自己否定気分	1
精神障害	欲求不満耐性低下	1
精神障害	全般性不安障害	1
精神障害	頭を激しくぶっつける	1
精神障害	敵意	1
精神障害	せっかち	1
精神障害	初期不眠症	2
精神障害	不眠症	57
精神障害	易刺激性	24
精神障害	学習障害	1
精神障害	リビドー減退	2
精神障害	気力低下	1
精神障害	精神障害	1
精神障害	中期不眠症	6
精神障害	呻吟	1
精神障害	気分変化	14
精神障害	気分動揺	21
精神障害	神経過敏	8
精神障害	神経症	1
精神障害	悪夢	3
精神障害	強迫性障害	1
精神障害	反抗挑戦性障害	1
精神障害	パニック発作	4
精神障害	妄想症	1
精神障害	人格変化	6
精神障害	パーソナリティ障害	1
精神障害	精神症状	1
精神障害	落ち着きのなさ	10
精神障害	登校拒否	1
精神障害	絶叫	1
精神障害	選択的摂食障害	1

器官別大分類	基本語	件数
精神障害	睡眠障害	11
精神障害	睡眠時驚愕	1
精神障害	夢遊症	2
精神障害	ストレス	2
精神障害	物質誘発性精神病性障害	1
精神障害	精神活動過多	2
精神障害	緊張	2
精神障害	早朝覚醒型不眠症	1
精神障害	思考異常	1
精神障害	チック	6
腎および尿路障害	アルブミン尿	1
腎および尿路障害	膀胱痛	1
腎および尿路障害	着色尿	1
腎および尿路障害	排尿困難	2
腎および尿路障害	血尿	7
腎および尿路障害	尿路出血	1
腎および尿路障害	高カルシウム尿症	1
腎および尿路障害	失禁	2
腎および尿路障害	腎腫大	1
腎および尿路障害	ループス腎炎	1
腎および尿路障害	排尿異常	2
腎および尿路障害	尿意切迫	1
腎および尿路障害	腎結石症	2
腎および尿路障害	頻尿	7
腎および尿路障害	多尿	2
腎および尿路障害	蛋白尿	2
腎および尿路障害	腎嚢胞	1
腎および尿路障害	腎不全	1
腎および尿路障害	腎性高血圧	1
腎および尿路障害	腎機能障害	2
腎および尿路障害	腎臓痛	1
腎および尿路障害	尿失禁	4
腎および尿路障害	尿路の炎症	1
腎および尿路障害	尿異常	2
腎および尿路障害	尿臭異常	1
生殖系および乳房障害	無月経	2
生殖系および乳房障害	乳房うっ滞	1
生殖系および乳房障害	乳房腫大	7
生殖系および乳房障害	乳房腫瘤	5
生殖系および乳房障害	乳房痛	3
生殖系および乳房障害	乳房腫脹	3
生殖系および乳房障害	乳房圧痛	2
生殖系および乳房障害	射精障害	1

器官別大分類	基本語	件数
生殖系および乳房障害	勃起不全	1
生殖系および乳房障害	勃起増強	1
生殖系および乳房障害	乳汁漏出症	1
生殖系および乳房障害	生殖器痛	1
生殖系および乳房障害	女性化乳房	11
生殖系および乳房障害	陰唇肥大	1
生殖系および乳房障害	月経過多	3
生殖系および乳房障害	月経障害	3
生殖系および乳房障害	月経遅延	1
生殖系および乳房障害	不規則月経	2
生殖系および乳房障害	乳頭障害	2
生殖系および乳房障害	乳頭痛	1
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞破裂	1
生殖系および乳房障害	骨盤痛	1
生殖系および乳房障害	陰茎出血	1
生殖系および乳房障害	陰茎障害	2
生殖系および乳房障害	月経前症候群	1
生殖系および乳房障害	前立腺腫大	1
生殖系および乳房障害	陰嚢静脈瘤	1
生殖系および乳房障害	精巣肥大	1
生殖系および乳房障害	精巣痛	1
生殖系および乳房障害	精巣腫脹	1
生殖系および乳房障害	腟出血	2
生殖系および乳房障害	女性外陰部潰瘍	1
生殖系および乳房障害	外陰腟不快感	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アデノイド肥大	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	運動誘発喘息	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支障害	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	26
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉乾燥	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	21
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	21
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道分泌増加	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺障害	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻部障害	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻の炎症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻臭	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻そう痒症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	夜間呼吸困難	1

器官別大分類	基本語	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭紅斑	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺高血圧症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸窮迫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻痛	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔うっ血	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	睡眠時無呼吸症候群	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	いびき	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉刺激感	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉絞扼感	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	扁桃肥大	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	扁桃の炎症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘鳴	3
皮膚および皮下組織障害	黒色表皮腫	1
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	16
皮膚および皮下組織障害	急性熱性好中球性皮膚症	1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	30
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	2
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫	1
皮膚および皮下組織障害	水疱	4
皮膚および皮下組織障害	冷汗	3
皮膚および皮下組織障害	寒冷蕁麻疹	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	1
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	2
皮膚および皮下組織障害	水疱性皮膚炎	1
皮膚および皮下組織障害	薬疹	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	4
皮膚および皮下組織障害	湿疹	8
皮膚および皮下組織障害	紅斑	21
皮膚および皮下組織障害	多形紅斑	1
皮膚および皮下組織障害	全身紅斑	1
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	1
皮膚および皮下組織障害	毛髪変色	1
皮膚および皮下組織障害	毛髪成長異常	8
皮膚および皮下組織障害	毛質異常	2
皮膚および皮下組織障害	男性型多毛症	1
皮膚および皮下組織障害	多汗症	27
皮膚および皮下組織障害	多毛症	1
皮膚および皮下組織障害	黒子	2
皮膚および皮下組織障害	白斑	1

器官別大分類	基本語	件数
皮膚および皮下組織障害	硬化性苔癬	1
皮膚および皮下組織障害	脂肪組織萎縮症	10
皮膚および皮下組織障害	後天性リポジストロフィー	3
皮膚および皮下組織障害	脂肪肥大症	1
皮膚および皮下組織障害	爪変色	3
皮膚および皮下組織障害	爪の障害	2
皮膚および皮下組織障害	爪成長異常	1
皮膚および皮下組織障害	寝汗	2
皮膚および皮下組織障害	爪甲剥離症	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚疼痛	2
皮膚および皮下組織障害	丘疹	1
皮膚および皮下組織障害	点状出血	1
皮膚および皮下組織障害	光線過敏性反応	1
皮膚および皮下組織障害	色素沈着障害	2
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	23
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	6
皮膚および皮下組織障害	乾癬	3
皮膚および皮下組織障害	発疹	16
皮膚および皮下組織障害	紅斑性皮疹	2
皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹	3
皮膚および皮下組織障害	斑状皮疹	3
皮膚および皮下組織障害	斑状丘疹状皮疹	2
皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	2
皮膚および皮下組織障害	痂皮	1
皮膚および皮下組織障害	脂漏	2
皮膚および皮下組織障害	皮膚灼熱感	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚変色	15
皮膚および皮下組織障害	皮膚不快感	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚障害	4
皮膚および皮下組織障害	皮膚色素過剰	2
皮膚および皮下組織障害	皮膚肥厚	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚色素減少	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚刺激	3
皮膚および皮下組織障害	皮膚病変	5
皮膚および皮下組織障害	皮膚腫瘤	2
皮膚および皮下組織障害	皮膚臭異常	6
皮膚および皮下組織障害	皮膚反応	7
皮膚および皮下組織障害	皮膚線条	6
皮膚および皮下組織障害	皮膚腫脹	3
皮膚および皮下組織障害	皮膚のつっぱり感	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚熱感	1
皮膚および皮下組織障害	顔面腫脹	26
皮膚および皮下組織障害	裂毛	1

器官別大分類	基本語	件数
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	62
皮膚および皮下組織障害	尋常性白斑	3
皮膚および皮下組織障害	黄色皮膚	2
社会環境	寝たきり	1
社会環境	聴覚障害者	1
社会環境	運動不能	1
外科および内科処置	人工歯冠処置	1
血管障害	大動脈拡張	1
血管障害	潮紅	4
血管障害	血腫	6
血管障害	出血	1
血管障害	ほてり	11
血管障害	充血	1
血管障害	高血圧	5
血管障害	低血圧	2
血管障害	リンパ浮腫	1
血管障害	蒼白	6
血管障害	末梢冷感	2
血管障害	末梢循環不良	1
血管障害	レイノー現象	2
血管障害	表在静脈隆起	1
血管障害	静脈瘤	2
血管障害	血管炎	1
血管障害	血管拡張	3
血管障害	静脈障害	4

MedDRA/J ver. 20.0

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

2.7.5 参考文献

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

参考文献

No.	添付	表題	第 2 部における文献（引用）番号		
			Module 2.5	Module 2.7.3	Module 2.7.4
1	○	van der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. Am J Med Genet. 2000;94(1):46-51.	1	1	
2	○	Noonan J, Ehmke D. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr. 1963;63:468-70.	2	2	
3	○	Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010;126(4):746-59.	3	3	8
4	○	青木洋子. Noonan 症候群. 日本臨床. 2014;72 Suppl.29:621-623.	4	4	
5	○	Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). Am J Dis Child. 1974;127(1):48-55.	5	5	
6	○	Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child. 1992;67(2):178-83.	6	6	
7	○	Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: The changing phenotype. Am J Med Genet. 1985;21(3):507-14.	7		
8	○	Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. Am J Med Genet. 1985;21(3):493-506.	8	9	
9	○	Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, et al. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. Pediatr Res. 2016;79(4):543-8.	9	13	
10	○	Prendiville T, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati R, Roberts A, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. Arch Dis Child, 2014;99:629-34.	10		9
11	○	Noonan J. Noonan syndrome and related disorders. Progress in Pediatric Cardiology. 2005;20:177-185.	11		10
12	○	ヌーナン症候群の診断基準と診療指針. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班. 2013 年 2 月.	12	7	
13	○	van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994;53:187-91.	13	8	
14	○	Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. Mol Syndromol. 2010;1(1):2-26.	14		

No.	添付	表題	第 2 部における文献（引用）番号		
			Module 2.5	Module 2.7.3	Module 2.7.4
15	○	Asao K, Kao WH, Baptiste-Roberts K, Bandeen-Roche K, Erlinger TP, Brancati FL. Short stature and the risk of adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes in middle age: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Diabetes Care. 2006;29:1632-7.	15		
16	○	Takano K, Tanaka T, Saito T. Psychosocial adjustment in a large cohort of adults with growth hormone deficiency treated with growth hormone in childhood: summary of a questionnaire survey. Committee for the Study Group of Adult GH Deficiency. Acta Paediatr Suppl. 1994;399:16-9.	16		
17	○	Hensley WE, Cooper R. Height and occupational success: a review and critique. Psychol Rep. 1987;60:843-9.	17		
18	○	Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. Clin Endocrinol. 2007;67(3):407-12.	18		
19	○	Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, et al. Effect of growth hormone treatment on quality of life in Japanese children with growth hormone deficiency: an analysis from a prospective observational study. Clin Pediatr Endocrinol. 2014;23(3):83-92.	19		
20	○	長田久雄, 田中敏章, 藤枝憲二, 横谷進, 清野佳紀, 戸苅創ら. SGA 性低身長児と健常児の QOL 比較および SGA 性低身長児の成長ホルモン治療による QOL の変化. 小児保健研究. 2009; 68(3): 350-8.	20		
21	○	Noonan J, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with noonan syndrome: a review of the evidence. Horm Res Paediatr. 2015;83(3):157-66.	21		
22	○	Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. Acta Paediatr. 2005;94(9):1232-7.	22		
23	○	Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, Tanae A, Tanaka T, Ohyama K, et al. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. Endocr J. 2004;51(1):61-8.	23		
24	○	Municchi G, Pasquino AM, Pucarelli I, Cianfarani S, Passeri F. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. Horm Res. 1995;44(4):164-7.	24		

No.	添付	表題	第 2 部における文献（引用）番号		
			Module 2.5	Module 2.7.3	Module 2.7.4
25	○	Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. Arch Dis Child. 2001;84(5):440-3.	25		
26	○	Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipilä I, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(3):267-73.	26		
27	○	Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. Eur J Endocrinol. 2008;159(3):203-8.	27		
28	○	Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2338-44.	28		
29	○	Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet® International Outcome Study and the ANSWER Program. Int J Pediatr Endocrinol. 2015;2015(1):17.	29		
30		World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea. October 2008.	30	14	1
31		Ministry of Health and Welfare (MHW) Ordinance on Good Clinical Practice (GCP) (MHW Ordinance No. 28; 27 March 1997).	31	15	2
32	○	Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Lancet. 2004;363(9418):1346-53.	32		
33	○	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.	33		
34	○	Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013 Jan 26: 333-42.		10	

No.	添付	表題	第 2 部における文献（引用）番号		
			Module 2.5	Module 2.7.3	Module 2.7.4
35	○	Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan Syndrome - Growth and Clinical Manifestations in 144 Cases. European Journal of Pediatrics 1988;148(3):220-7.		11	
36	○	Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. Clin Genet 1986;30(3):150-3.		12	
37	○	伊藤善也, 加藤則子, 立花克也, 藤枝憲二. 小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した 2000 年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」. 小児科診療. 2005; 7(177):1343-51.		16	
38	○	ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 5 Feb 1998.		17	6
39	○	Rubin DB. Inference and missing data. Biometrika 1976;63(3):581-92.		18	
40	○	Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, Karlberg J. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. Acta Paediatr. 2002; 91(7): 739-54.		19	
41	○	ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, 12 May 2005.			3
42	○	Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51:170-9.			4
43	○	Tanner JM. Growth at adolescent: London: Blackwell Scientific Publications; 1962. 28-39.			5
44	○	Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. J Endocr 2012; 59(9): 771-80.			7

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 GHLIQUID-4020 試験 4
2.7.6.1.1 臨床試験概要 4
2.7.6.2 GHNOO-1658 試験 11
2.7.6.2.1 臨床試験概要 11

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧

試験 ID、実施国	主要目的	試験デザイン	用法及び用量	曝露被験者数	投与期間
評価資料					
GHLIQUID-4020（主要期間）日本	ヌーナン症候群の低身長患児を対象として、ベースラインから投与後 104 週までの NN-220（ノルディトロピン）の成長促進効果を評価する	多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験	ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日の 1 日 1 回、皮下投与	51 例（0.033 mg/kg/日群：25 例、0.066 mg/kg/日群：26 例)	104 週（2 年）
参考資料					
GHNOO-1658 スウェーデン	ヌーナン症候群の低身長患児を対象として、ノルディトロピンの成人身長に対する効果を評価する	レトロスペクティブなデータ収集及びフォローアップ来院〔先行する S/GHD/004/NOO 試験（プロスペクティブ、2 年間投与、無作為割り付け、並行群間比較試験）の期間を含む〕	ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日の 1 日 1 回、皮下投与 [1)]	24 例 [2)]	成人身長到達時まで

1) 最初の 2 年間（S/GHD/004/NOO 試験）は、被験者は無作為割り付けされた治療（ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日）を受けた。投与後 2 年以降は、ノルディトロピンの用量の再評価が行われ、一部の被験者において治験責任医師の判断により用量が変更された。

2) S/GHD/004/NOO 試験で無作為割り付けされた 18 例に加え、無作為割り付けはされなかったが S/GHD/004/NOO 試験の治験実施計画書に従ってノルディトロピンの投与を受けた 6 例を含めた。6 例におけるノルディトロピンの用量（0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日）は、治験責任医師の判断で決定された。

2.7.6.1 GHLIQUID-4020 試験

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial Registration ID-number： NCT01927861	UTN – U1111-1131-5892 Japanese registration number – JapicCTI-132336
治験の標題： ヌーナン症候群の低身長患児を対象とした 2 用量の NN-220〔ソマトロピン（遺伝子組換え）〕長期投与時の有効性及び安全性の検討	
治験責任医師名： 本試験には 26 名の治験責任医師が参加した（26 施設に各 1 名）。 以下の医師を本試験の治験総括報告書への署名責任を有する治験責任医師に任命し、治験総括報告書をレビューし承認する責任者とした。 氏名：横谷　進 職名：部長 所属：国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 住所：東京都世田谷区大蔵 2-10-1	
治験実施施設： 本試験は国内 26 施設で実施された。26 施設すべてにおいて、被験者の無作為割り付けが行われた。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要の作成時点で公表文献はない。	
治験期間： 最初の患者の最初の来院（FPFV）：2013 年 8 月 19 日 最後の患者の最後の来院（LPLV）：2016 年 6 月 9 日（主要期間）	**開発のフェーズ**： 第 3b 相
データの cut-off date： 提示する結果は、2016 年 7 月 28 日時点〔第 1 データベースロック（DBL）：本試験の主要期間が該当〕の臨床データベースにあるデータを反映している。有害事象については、来院 12（104 週）までのデータを反映している。	
報告日 2016 年 10 月 28 日	
目的： <u>主要目的：</u> ヌーナン症候群の低身長患児を対象とし、ベースラインから投与後 104 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。 <u>副次的目的：</u> ヌーナン症候群の低身長患児を対象とし、ベースラインから投与後 104 週までの NN-220 の安全性プロファイルを評価する。	
試験方法： 本試験は、日本人のヌーナン症候群低身長患児を対象として、NN-220 の長期投与時の有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為割り付け、二重盲検、並行群間比較試験であった。2 用量（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）の NN-220 について検討した。被験者は、本試験の主要期間において NN-220 を 104 週間（2 年間）投与した。さらに、延長期間において NN-220 を 104 週間（2 年間）投与する予定であり、本試験のすべての期間を完了した場合の総投与期間は 208 週（4 年間）となる。 主要期間（104 週間）は、12 回の来院で構成された：スクリーニング来院（来院 1）、無作為割り付け来院（来院 2）（IV/WRS を用いて 1:1 の比で無作為割り付けを実施した）及び主要期間の投与来院（来院 2～12）。すべての被験者が、延長期間（来院 13～20）での投与の継続を求められた。試験期間中、定期的に有効性及び安全性データを収集した（身長は、0 週、4 週、8 週、12 週、26 週、39 週、52 週、65 週、78	

週、91 週及び 104 週の各来院時に測定した）。治験対象集団は、骨端線閉鎖を伴わない日本人のヌーナン症候群低身長患児であった（診断及び主な組み入れ基準は下記を参照のこと）。
ノボ ノルディスク社の社内安全性委員会は継続的な安全監視を行った。本試験では 2 回のデータベースブロックが計画された（主要期間のデータが含まれる第 1 データベースロック、延長期間のデータが含まれる第 2 データベースロック）。主要期間のデータを解析し、その解析結果を規制当局に提出するため、第 1 データベースロック後に割り付けコードがノボ ノルディスク社に開示された。治験責任医師及び被験者に対しては、第 2 データベースロック（試験完了）まで盲検性が維持される。
組み入れられたすべての被験者に対し、国内での承認取得まで NN-220（ノルディトロピン フレックスプロ）の投与を継続する（延長期間）。ただし、NN-220（ノルディトロピン フレックスプロ）の開発プログラムが中止された場合、又は規制当局が承認取得申請を棄却した場合は、延長期間を中止し、NN-220 の投与を終了する。

計画及び解析された被験者数：
計 48 例（0.033 mg/kg/日群 24 例及び 0.066 mg/kg/日群 24 例）の被験者を本試験に組み入れる計画であった。計 51 例の被験者が無作為割り付けされて治験薬の投与を受け、104 週間の主要期間を完了した。51 例すべてを最大の解析対象集団〔Full Analysis Set（FAS）〕、治験実施計画書に適合した対象集団〔Per Protocol（PP）Analysis Set〕及び安全性解析対象集団〔Safety Analysis Set（SAS）〕に組み入れた。本試験では、FAS、PP Analysis Set 及び SAS は同一であった。

Subject disposition	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	Total N (%)
Screened			52
Screening failures			1
Withdrawn before randomisation			0
Randomised	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Exposed	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Withdrawn after randomisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed 104 weeks of treatment	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Full analysis set	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Per protocol analysis set	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Safety analysis set	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)

診断及び主要な組み入れ基準：
診断：ヌーナン症候群の低身長患児。van der Burgt の臨床診断スコア表に基づきヌーナン症候群と臨床診断された被験者を対象とした。
主な選択基準：

- 以下のうち 1 つの方法により臨床診断されたヌーナン症候群の日本人患児
  - van der Burgt の臨床診断スコア表を用いて医師 2 名以上により臨床診断された
  - van der Burgt の臨床診断スコア表を用いて医師 1 名により臨床診断され、かつ、遺伝子検査の結果に基づきヌーナン症候群と診断された
  - van der Burgt の臨床診断スコア表を用いて医師 1 名により臨床診断され、かつ、van der Burgt の臨床診断スコア表を用いた顔貌変化の中央評価の結果に基づき同じ医師により診断された
- 身長 SD スコア：−2 SD スコア以下（日本人の基準値に基づく）
- 年齢：男児 3 歳以上 11 歳未満、女児 3 歳以上 10 歳未満
- 来院 1（スクリーニング）前 40〜64 週に測定された身長データが入手可能
- 前思春期の患児（女児は Tanner 分類にて乳房及び恥毛が Tanner Stage I、並びに性器出血がない患児、男児は Tanner 分類にて恥毛及び陰茎が Tanner Stage I、並びに精巣容量は 4 mL 未満の患児）

主な除外基準：

- ヒト成長ホルモン（hGH）又はその関連薬剤（治験薬中の各成分を含む）に対して、過敏症を有する又はその疑いがある患児
- 日本糖尿病学会の「糖尿病の分類と診断基準」で糖尿病型と診断された患児
- 活動型の悪性腫瘍を有する又はその既往歴のある患児
- 成長ホルモン（GH）製剤の投与を受けたことのある患児
- スクリーニング（来院 1）前 2 年以内に以下の薬剤の全身投与を受けた患児：甲状腺ホルモン製剤（補充療法を除く）、抗甲状腺ホルモン製剤、男性ホルモン製剤、卵胞ホルモン製剤、黄体ホルモン製剤、タンパク同化ステロイド製剤、副腎皮質ステロイド製剤（投与期間 13 週以上）、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）誘導体製剤、ソマトメジン C 製剤（IGF-I）

中止基準：

- 被験者、被験者の親権者又は法定代理人は、いつでも当該被験者に対する試験を中止することができる
- 被験者が試験の手順を遵守しない場合、あるいは安全性の懸念がある場合、治験責任医師又は治験依頼者の判断により、当該被験者の試験を中止することがある

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

- NN-220（ソマトロピン [遺伝子組換え]）5 mg/1.5mL を含むプレフィルド製剤：0.033 mg/kg/日群
- NN-220（ソマトロピン [遺伝子組換え]）10 mg/1.5mL を含むプレフィルド製剤：0.066 mg/kg/日群

NN-220 は、プレフィルド製剤を用いて 1 日 1 回、皮下投与した。プレフィルド製剤の投与目盛りは、被験者の各来院時の体重に基づいて選択された。投与部位は上腕、大腿、腹部又は臀部であり、投与部位を変えながら投与した。

ロット番号：CY50163、DY50096、DY50258、EY50186、FY50017a、CY50162b、DY50097、DY50256 及び EY50185。

投与期間：

本試験の主要期間における予定投与期間は 104 週（2 年間）であった〔延長期間は 104 週（2 年間）であり、本試験のすべての期間を完了した場合の総投与期間は 208 週（4 年間）となる〕。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

該当なし。

評価基準－有効性：

プライマリーエンドポイント：

- ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（日本人標準）の変化量*

有効性に関するセカンダリーエンドポイント：

- ベースラインから投与後 52 週までの成長速度 SD スコア
- 投与後 52 週から 104 週までの成長速度 SD スコア
- ベースラインから投与後 52 週までの成長速度
- 投与後 52 週から 104 週までの成長速度

*clinicaltrials.gov に登録した有効性のエンドポイント

評価基準－安全性：

主な安全性に関するセカンダリーエンドポイント：

- 投与後 104 週までに発現した治験薬投与下の有害事象（以下、有害事象）*
- ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I 濃度の変化量*
- ベースラインから投与後 104 週までの HbA1c の変化量*

安全性に関するセカンダリーエンドポイント：

- 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
- 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
- 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
- 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
- ベースラインから投与後 104 週までの尿検査の変化
- 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
- ベースラインから投与後 104 週までの心電図の変化

その他の観察項目
- 二次性徴及び体重

*clinicaltrials.gov に登録した安全性のエンドポイント

統計手法：
症例数は、有意水準を 5%とし、用量群間の平均が等しいとする帰無仮説に対する両側の 2 標本 t 検定を用いて計算した。プライマリーエンドポイントにおける用量群間の平均値の差を 0.45〔標準偏差（SD）0.5〕とした場合、1 群 21 例の検定力は 80%となった。日本人の SGA 性低身長症患児を対象とした別の臨床試験（GHLiquid-1516 試験）における中止・脱落率は、0.033 mg/kg/日群で 6.1%、0.067 mg/kg/日群で 5.9%であった。この結果から、本試験の中止・脱落率を 10%と仮定し、PP Analysis Set での検定力を確保するために症例数を 1 群 24 例とした。以上より、PP Analysis Set から 6 例が除かれると仮定して、症例数は合計 48 例とした。
無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた 51 例すべてを FAS、PP Analysis Set 及び SAS に組み入れた。本試験では、FAS、PP Analysis Set 及び SAS は同一であった。プライマリーエンドポイントのデータに欠測はなかった。有効性の解析から除外された症例又はデータはなかった。有効性エンドポイントの評価は、FAS に基づき実施した。安全性のエンドポイントの評価は、SAS に基づき実施した。

有効性エンドポイント：
プライマリーエンドポイントの統計解析は、用量群を固定効果とし、ベースラインの身長 SD スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）に基づき実施した。プライマリーエンドポイントと同様の解析を PP Analysis Set でも行った。身長 SD スコアの変化量は、日本人の標準身長曲線から算出した身長 SD スコア〔身長 SD スコア（日本人標準）〕及び日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した身長 SD スコア〔身長 SD スコア（ヌーナン標準）〕に基づいて評価した。有効性エンドポイントはすべて要約しグラフに示した。

安全性のエンドポイント：
- 投与後 104 週までに発現した有害事象は、MedDRA の器官別大分類及び基本語別に、記述的に要約した。
- ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I 及び IGF-I SD スコアの変化量は、用量群を固定効果としベースラインを共変量とした ANCOVA モデルに基づき解析し、用量群間の差の 95%信頼区間を示した。IGF-I SD スコアは日本人小児の標準範囲を用いて算出した。
- ベースラインから投与後 104 週までの HbA1c の変化量は、記述的に要約した。

IGF-I の変化量と同様の解析モデルを次の変化量の解析に用いた：（1）OGTT に基づくグルコースの AUC 及びインスリンの AUC の変化量。OGTT に基づくグルコース及びインスリンの AUC は、台形法により求めた。対数変換後のグルコース及びインスリンの AUC について、ベースラインから投与後 104 週までの変化量を解析した。（2）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。
すべての臨床検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍）、尿検査、血液凝固検査、心電図における測定値及びベースラインから投与後 104 週までの変化量を記述的に要約した。
ベースラインから投与後 104 週までの骨年齢、骨年齢の変化量、骨年齢／暦年齢、骨年齢／暦年齢の変化量及び 1 年ごとの骨年齢／暦年齢の変化量を記述的に要約した。
本試験では、治験薬の投薬過誤を特に注目すべき医学的事象（MESI）と定義した。

被験者背景：
治験対象集団は日本人のヌーナン症候群低身長患児（女児 19 例、男児 32 例）であり、本試験は国内 26 施設で実施された。主に 0.066 mg/kg/日群において、女児と比べて男児の被験者数が多かった〔女児 8 例（30.8%）、男児 18 例（69.2%）〕。暦年齢の平均（SD）は 6.31（2.32）歳であり、暦年齢の範囲は 3.1～10.8 歳であった。ベースライン時の骨年齢の平均（SD）は 5.26（2.22）歳であり、ベースライン時の暦年齢と比べて約 1 歳遅れていた。ベースライン時の身長 SD スコアの平均は、日本人小児の標準範囲を大きく下回っていた（0.033 mg/kg/日群：-3.24、0.066 mg/kg/日群：-3.25）。ベースライン時の被験者背景について、用量群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。ヌーナン症候群患児に特徴的な既往歴及び併発疾患（心疾患及び肺動脈系の疾患、停留精巣、精神遅滞等）が、本試験の被験者にもみられた。ベースライン時に、51 例中 4 例において境界型糖尿病が認められた（0.033 mg/kg/日群：3 例、0.066 mg/kg/日群：1 例）。

	NN-220 0.033 mg/kg/day N (%)	NN-220 0.066 mg/kg/day N (%)	Total N (%)
Number of subjects	25	26	51
Sex			
Female	11 (44.0)	8 (30.8)	19 (37.3)
Male	14 (56.0)	18 (69.2)	32 (62.7)
Age (years)			
Mean (SD)	6.57 (2.42)	6.06 (2.25)	6.31 (2.32)
Median	6.11	5.38	5.96
Min ; Max	3.1 ; 10.8	3.2 ; 10.5	3.1 ; 10.8
Height (cm)			
Mean (SD)	100.27 (13.48)	97.66 (12.55)	98.94 (12.95)
Median	101.40	94.52	97.37
Min ; Max	80.0 ; 122.8	81.5 ; 126.0	80.0 ; 126.0
Body weight (kg)			
Mean (SD)	15.73 (4.75)	14.96 (3.50)	15.34 (4.14)
Median	15.40	13.95	14.50
Min ; Max	9.1 ; 24.4	11.3 ; 23.9	9.1 ; 24.4
Bone age (years)			
Mean (SD)	5.50 (2.15)	5.03 (2.31)	5.26 (2.22)
Median	5.30	4.10	5.00
Min ; Max	1.9 ; 10.0	2.4 ; 10.7	1.9 ; 10.7
IGF-I SDS			
Mean (SD)	-1.81 (0.88)	-1.61 (0.75)	-1.71 (0.81)
Median	-1.88	-1.62	-1.71
Min ; Max	-4.7 ; -0.3	-3.0 ; 0.1	-4.7 ; 0.1

N: Number of subjects, SD: Standard deviation. Centralised evaluation of bone age was done by RUS score method of Tanner-Whitehouse II (TW2) method.

有効性の結果：

- NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により、身長 SD スコア（日本人標準）の平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 0.84（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.47（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した。投与後 104 週において、身長 SD スコア（日本人標準）の平均は、ベースライン時の-3.24 から-2.41（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び-1.78（推定値、0.066 mg/kg/日群）に改善した。身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった〔用量群間の平均の差の推定値：0.63 SD スコア（95%信頼区間［0.38; 0.88］）〕。
- 身長 SD スコア（ヌーナン標準）についてもプライマリーエンドポイントと同様の変化が認められ、ベースライン時に標準範囲内の低値であった身長 SD スコア（ヌーナン標準）は、投与 104 週では平均又は高値まで改善した。身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均は、ベースラインから投与後 104 週まで

に 0.75（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.48（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した。身長 SD スコア（ヌーナン標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった（用量群間の平均の差の推定値：0.73 SD スコア）。

- 投与 1 年目において、両用量群ともに成長速度はベースラインから顕著に増加し、その増加量は 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。投与 2 年目では、両用量群で成長速度は投与 1 年目よりも減少したが、依然としてベースラインよりも大きかった。ベースライン、投与 1 年目及び投与 2 年目における成長速度の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 4.74、7.88 及び 6.20 cm/年、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ 5.08、9.90 及び 7.99 cm/年であり、両用量群で増加が認められた。
- 成長速度の変化は成長速度 SD スコアに反映されていた。投与 1 年目において、成長速度 SD スコアはベースライン時の標準範囲下限付近から上限を上回るまで増加した。投与 1 年目の増加の後、両用量群で成長速度 SD スコアは減少したが、投与 2 年目における成長速度 SD スコアの平均は両用量群ともに 0 を超えていた。成長速度 SD スコアの増加は、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。ベースライン、投与 1 年目及び投与 2 年目における成長速度 SD スコアの平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ-1.99、2.80 及び 0.58、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ-1.70、5.01 及び 2.65 であり、両用量群で増加が認められた。

安全性の結果：

- 日本人のヌーナン症候群低身長患児で、有害事象を発現した被験者の割合が 5%以上であった有害事象は、小児に一般的にみられる徴候及び症状であった（一般的な感染、上気道感染、中耳炎、湿疹、発熱等）。有害事象の種類及び件数について、用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。多くの有害事象は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 投与後 104 週までに有害事象を発現した被験者の割合は用量群間で同様であった〔0.033 mg/kg/日群：24 例（96%）265 件、0.066 mg/kg/日群：26 例（100%）306 件〕。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、0.033 mg/kg/日群では 535 件/100 人・年及び 0.066 mg/kg/日群では 593 件/100 人・年であった。
- 投与後 104 週までに、死亡、治験の中止に至った有害事象及び MESI の報告はなかった。
- 重篤な有害事象が 7 例で 7 件報告された（0.033 mg/kg/日群：肺炎、マイコプラズマ性肺炎、齲歯及び頭を激しくぶっつける、0.066 mg/kg/日群：胃腸炎、扁桃炎及び過剰歯）。7 件すべての重篤な有害事象で治験薬との因果関係が「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された。
- 治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は、10 例で 14 件報告された。14 件中 12 件の有害事象が 1 回の発現（1 例 1 件の発現）であった。皮膚感染が 1 例で 2 件発現した。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象が、軽度で非重篤な有害事象と報告された。有害事象の種類及び件数について、用量群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- 治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された 14 件の有害事象のうち、2 例で報告された 2 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された〔0.033 mg/kg/日群：皮下出血（投与後 29 日）、0.066 mg/kg/日群：耐糖能障害（投与後 372 日）〕。いずれの事象も軽度で非重篤であったが、転帰は「未回復」と報告された。
- 投与後 4 週間で IGF-I 及び IGF-I SD スコアの初期の顕著な増加がみられた。投与後 4 週から 104 週までに、IGF-I は経時的にさらに増加したが、IGF-I SD スコアは一定であった。ベースラインから投与後 104 週までの IGF-I 及び IGF-I SD スコアの増加量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった（IGF-I SD スコアの変化量の平均の推定値：0.033 mg/kg/日群：1.07、0.066 mg/kg/日群：2.34）。
- ベースラインから投与後 104 週までに、HbA1c の大きな変化は認められなかった。いずれの用量群でもわずかではあるが同様の増加がみられた（0.033 mg/kg/日群：+0.14%、0.066 mg/kg/日群：+0.13%）。
- OGTT に基づくグルコースのプロファイルについて、ベースラインから投与後 104 週までに明らかな変化はみられなかった。グルコースの AUC に用量群間で統計的な有意差はみられなかった。OGTT に基づくインスリンのプロファイルは、いずれの用量群でもベースラインと比較して投与後 104 週で大きくなった。インスリンの AUC は、ベースラインと比較して投与後 104 週で 0.033 mg/kg/日群では 25%、

0.066 mg/kg/日群では 72%増加した。インスリンの AUC に用量群間で統計的な有意差はみられなかった。

- 投与後 104 週（2 年）では、骨年齢の平均の推定値はいずれの群でも暦年齢に近づいており、その増加は 0.033 mg/kg/日群（2.08 歳）と比較して 0.066 mg/kg/日群（2.63 歳）で大きかった。骨年齢の改善により、骨年齢／暦年齢の比は 1.0 に近づいた（0.033 mg/kg/日群：0.88、0.066 mg/kg/日群：0.96）。用量群間の差は統計的に有意であった。
- その他の安全性に関する臨床検査、バイタルサイン（血圧及び脈拍）、尿検査、血液凝固検査及び心電図のパラメータについて、臨床的に意味のあるスクリーニングからの変化又は用量群間の違いはみられなかった。
- 104 週の投与期間中、成長期の小児にみられるように体重の平均は継続的に増加したが、体重の変化量は 0.033 mg/kg/日群（4.36 kg）と比較して 0.066 mg/kg/日群（6.00 kg）で大きかった。

結論：

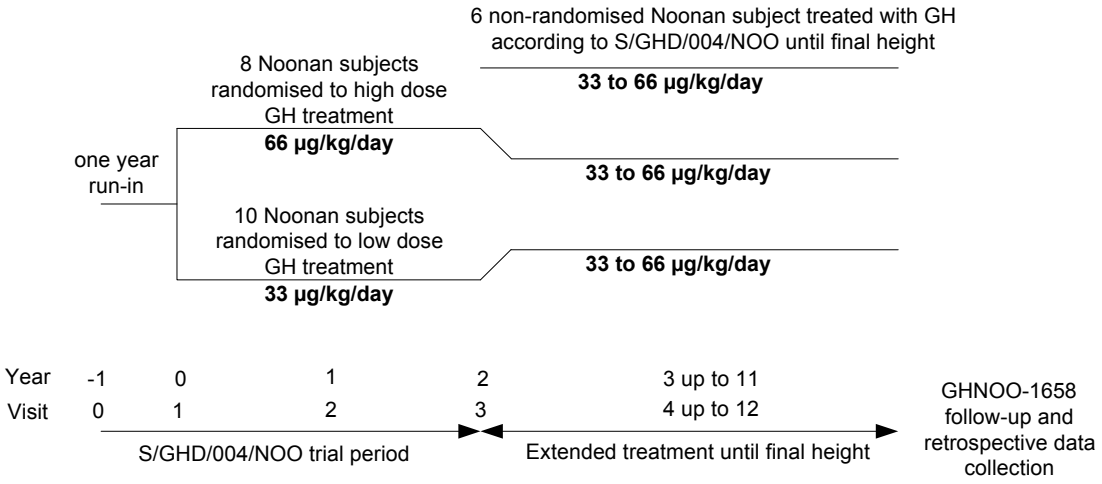
- 日本人のヌーナン症候群低身長患児において、NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により身長 SD スコア（日本人標準）の改善が認められた。投与後 104 週における身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった。
- NN-220 の 104 週間投与において、安全性上の問題は認められなかった。
- 有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は用量群間で同様であり、その他の安全性パラメータについても用量群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

本試験はヘルシンキ宣言（2008）、ICH 医薬品の臨床試験の実施基準（1996）、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）に関する省令（1997）に従って実施した。

2.7.6.2 GHNOO-1658 試験

2.7.6.2.1 臨床試験概要

<table>
<tr><td colspan="2">Trial Registration ID-number：
NA</td><td>EudraCT number – 2005-000042-37</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：
ヌーナン症候群低身長患児におけるノルディトロピンの成人身長に対する効果及び成長促進効果（データ収集及びフォローアップ）</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験責任医師名：
Professor Kerstin Albertson-Wikland, MD, Ph.D.
Associate Professor Otto Westphal, MD, Ph.D.
Associate Professor Jovanna Dahlgren, MD, Ph.D.</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施施設：
Göteborg Pediatric Growth Research Center (Växthuset)
The Sahlgrenska Academy at Göteborg University
The Queen Silvia Children’s Hospital
41685 Gothenburg, Sweden</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献（引用文献）：
Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. Acta Paediatr. 2005;94:1232-7.</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
2005 年 8 月 30 日～2005 年 9 月 29 日
（S/GHD/004/NOO 試験における最初の被験者の最初の来院日：1990 年 6 月 25 日）</td><td>開発のフェーズ：
第 3b 相</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
<u>主要目的：</u>
• ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピンの成人身長に対する効果を評価する。
<u>副次的目的：</u>
• ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピンの成長速度に対する効果を評価する。
• ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピンの投与開始年齢と成人身長及び成長速度との関係をそれぞれ評価する。
• ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピン投与の安全性を評価する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">試験方法：
GHNOO-1658 試験は、S/GHD/004/NOO 試験に組み入れられ、又は無作為割り付けはされなかったが S/GHD/004/NOO 試験の治験実施計画書に従ってノルディトロピンの投与を受け、かつ成人身長到達時までノルディトロピンの投与を受けたヌーナン症候群低身長患児を対象とした、レトロスペクティブなデータ収集であった（下図参照）。S/GHD/004/NOO 試験は、ヌーナン症候群低身長患児を対象として、ノルディトロピン（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）の有効性及び安全性を検討する、プロスペクティブ、非盲検、無作為割り付け、並行群間比較試験であった。スウェーデンの複数の医療機関の被験者が含まれたが、すべての被験者が Gothenburg にある同一施設に年 1 回来院し、評価を受けた。ノルディトロピンの投与は成人身長に到達するまで継続された。各被験者がノルディトロピンの投与を受けていなかった場合、それぞれの投与前の身長に基づきスウェーデン人及び海外ヌーナン症候群患者の標準身長曲線に準じて成長していたと仮定し、それらを自己の対照とした。</td></tr>
</table>



計画及び解析された被験者数：

	Randomised		Not Randomised		
	Norditropin 33 ug/kg/day	Norditropin 66 ug/kg/day	Norditropin 33 ug/kg/day	Norditropin 66 ug/kg/day	Total
Enrolled	10	8	1	5	24
Completed	10(100%)	8(100%)	1(100%)	5(100%)	24(100%)
ITT analysis set	10(100%)	8(100%)			18(75.0%)
Extended ITT analysis set	10(100%)	8(100%)	1(100%)	5(100%)	24(100%)

診断及び主要な組み入れ基準：

<u>GHNOO-1658 試験の選択基準：</u>

- 試験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について同意が得られている被験者
- S/GHD/004/NOO 試験に参加した被験者、又は無作為割り付けはされなかったが S/GHD/004/NOO 試験の治験実施計画書に従ってノルディトロピンの投与を受けた被験者

<u>S/GHD/004/NOO 試験の選択基準：</u>

- 治験に関連する何らかの手順を実施する前に、本治験への参加について同意が得られている被験者
- ヌーナン症候群患児。診断基準：低身長、眼間開離、低位耳介及び以下のいずれかに該当（眼瞼下垂、外反肘、精巣形成不全、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症）
- 骨年齢の明らかな進行（暦年齢よりも 1 年超進行：Greulich-Pyle 法, 1972 に従う）がみられていない被験者。最初の検査で骨年齢が暦年齢よりも進行している被験者は、進行過程を評価するために投与開始前 6 週間以内に再検査を行う
- 投与開始時の暦年齢：3 歳以上、12 歳未満
- 二次性徴発来前の小児（Tanner stage 1：男児は精巣容量 4 mL 未満、女児は乳房発育がない）
- 身長：スウェーデン人の標準身長の−2.0 SD 未満（Karlberg and Taranger, 1976）
- 投与開始前 12 ヵ月間の成長速度が 1.0 SD 未満（Greulich-Pyle 法, 1972）
- 甲状腺機能が正常である
- 正常核型である
- 出生以降の身長のデータがある
- 両親の身長のデータがある

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
GHNOO-1658 試験において治験薬は用いていない。先行する S/GHD/004/NOO 試験及びその延長期間では、被験者は遺伝子組換えヒト成長ホルモン（ノルディトロピン）の凍結乾燥製剤（1 バイアル中、8 mg 含有）を投与した。注射したノルディトロピンの濃度は 4 mg/mL であった。被験者は 0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日のいずれかの用量群に割り付けられた。投与後 2 年以降、複数の被験者において用法・用量が変更された。ノルディトロピンはノボ ノルディスク社により提供され、最大 11 年の投与期間を通じてノルディトロピンの市販品が使用された。

投与期間：

	Norditropin 33 ug/kg/day	Norditropin 66 ug/kg/day
No. subjects exposed	11	13
Duration of exposure (Weeks)		
N	11	13
Mean (SD)	369 (140)	405 (124)
Median	342	364
Min-Max	107-577	221-605

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
なし。個々の被験者のベースライン時の身長 SD スコアを各被験者の対照として用いた。

評価基準－有効性：
プライマリーエンドポイント：
- スウェーデン人の標準身長曲線から算出した身長 SD スコアの投与開始時から成人身長到達時までの変化量〔Δ成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）〕

セカンダリーエンドポイント：
- 外国人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出したΔ成人身長 SD スコア〔Δ成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）〕
- スウェーデン人及び外国人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した成人身長 SD スコア〔成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）及び成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）〕
- 成長速度
- 成長速度の投与開始時からの変化量（Δ成長速度）
- スウェーデン人及びヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した身長 SD スコア〔身長 SD スコア（スウェーデン人標準）及び身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）〕
- スウェーデン人及びヌーナン症候群患者の標準身長曲線から算出した身長 SD スコアの投与開始時からの変化量〔Δ身長 SD スコア（スウェーデン人標準）及びΔ身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）〕
- 座高
- 成人身長が-2 SD スコア超（スウェーデン人標準）に達した被験者の数及び割合

評価基準－安全性：
すべての安全性エンドポイントはセカンダリーエンドポイントとした。
- 有害事象
- HbA1c
- 空腹時血糖値及び空腹時インスリン
- 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査
- 遊離サイロキシン
- インスリン様成長因子-I（IGF-I）及び IGF-I SD スコア
- インスリン様成長因子結合タンパク質 3（IGFBP-3）及び IGFBP-3 SD スコア
- 身体所見、血圧及び脈拍数
- 骨年齢（骨年齢の変化／暦年齢の変化）
- 心電図検査

- 心エコー検査
- 末梢骨定量的 CT 法（PqCT）：骨密度の評価
- 二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA スキャン）：体成分組成及び骨密度の評価
- 血漿中レプチン、グレリン及びアディポネクチン

統計手法：

ITT 解析対象集団には、無作為割り付けされてノルディトロピンの投与を受けたすべての被験者が含まれた。また、それに「無作為割り付けされなかった被験者」を加え、ITT 解析対象集団を拡張した。本解析対象集団を「Extended ITT 解析対象集団」と定義し、安全性エンドポイントの評価に用いた。

フォローアップ来院時の身長の測定値を成人身長と定義した。フォローアップ来院時における被験者の暦年齢は、16～29 歳であった〔ITT 解析対象集団及び Extended ITT 解析対象集団の両方において、年齢分布の 25 パーセンタイルは 18 歳を超えていた〕。成人身長到達時の身長 SD スコアは、スウェーデン人（Wikland et al. 2002）及び海外のヌーナン症候群患者（Ranke et al. 1988）の標準身長曲線を基準として、測定された身長が 18 歳の平均（男女別）から標準偏差（SD）の何倍離れているかを示す数値（正負記号付）として算出した：

- 身長 SD スコア=（被験者の身長 − 平均値）／SD

成人身長 SD スコア以外の身長 SD スコアに関するすべてのエンドポイントについて、身長 SD スコアは上記の数式を用い、測定された身長が平均（男女別及び年齢別）から標準偏差の何倍離れているかを示す数値（正負記号付）として算出した。

投与後 2 年の時点で用量の再評価が行われ、複数の被験者において用量が変更されたため、成人身長について用量群間で比較することは適切でなかった。そのため、成人身長の解析では、ノルディトロピンの投与により成人身長が改善したか否かについて主に検討することとした。

対照群を置いていないため、個々の被験者の投与開始時の身長 SD スコアを各被験者の対照として用い、成人身長 SD スコアを最終的な結果とした。

プライマリーエンドポイントの主要な解析は成人身長解析対象集団を対象として実施し、1 標本 t 検定を用いて、対立仮説「身長 SD スコアは変化する」に対する帰無仮説「投与開始時から成人身長到達時までに身長 SD スコアは変化しない（Δ 成人身長 SD スコア=0）」の検定を行った。

投与開始時の身長 SD スコア、投与開始時の暦年齢及び性別が Δ 身長 SD スコアに影響を及ぼすか否かを検討するため、共分散分析（ANCOVA）を用いて探索的な解析を実施した。

Δ成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）は、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。

成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）及び成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）は、帰無仮説を「治験対象集団とそれら基準集団との間で差はない（成人身長 SD スコア=0）」としたことを除き、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。

ベースライン時の被験者背景（ITT 解析対象集団）：

両用量群の被験者背景は同様であった。暦年齢、骨年齢、身長、座高及び目標身長は、0.066 mg/kg/日群と比較して 0.033 mg/kg/日群でわずかに高かった（下表参照）。

	Norditropin 33 ug/kg/day	Norditropin 66 ug/kg/day	Total
ITT analysis set	10	8	18
Sex (N)			
Female	6	4	10
Male	4	4	8
Age (years)			
Mean	8.9	7.5	8.2
SD	3.0	2.7	2.9
Median	8.3	7.1	7.8
Min-Max	4.9-14.2	3.1-11.3	3.1-14.2

Bone Age (years)			
Mean	6.6	5.1	5.9
SD	3.2	2.3	2.8
Median	6.8	5.0	5.0
Min-Max	3.0-11.5	2.0-9.0	2.0-11.5
Height (cm)			
Mean	116	110	113
SD	13.1	14.4	13.6
Median	114	110	113
Min-Max	96.2-137	89.0-133	89.0-137
Sitting height (cm)			
N	10	8	18
Mean	64.4	60.8	62.8
SD	14.6	6.6	11.6
Median	62.9	60.1	62.4
Min-Max	48.1-99.1	52.1-73.1	48.1-99.1
Start HSDS (Noonan)			
Mean	-0.4	-0.3	-0.4
SD	0.5	0.6	0.6
Median	-0.4	-0.2	-0.3
Min-Max	-1.2-0.2	-1.4-0.5	-1.4-0.5
Start HSDS (National)			
Mean	-3.0	-3.0	-3.0
SD	0.5	0.8	0.6
Median	-3.1	-2.9	-3.0
Min-Max	-3.7--2.1	-4.1--1.7	-4.1--1.7
Target height SDS			
Mean	-0.4	-0.7	-0.5
SD	0.8	1.1	0.9
Median	-0.2	-0.5	-0.2
Min-Max	-1.6-0.8	-2.9-0.3	-2.9-0.8

有効性の結果（ITT 解析対象集団）：

プライマリーエンドポイント：

- 両用量群を合わせたときのΔ成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）は有意に増加した：身長増加の平均は、1.5 SD スコアと推定された（95%信頼区間[1.1; 1.9]、p<0.001）。Δ 成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）に対するベースラインの身長 SD スコア、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった。

セカンダリーエンドポイント：

- 両用量群を合わせたときのΔ成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）は有意に増加した：身長増加の平均は、1.6 SD スコアと推定された（95%信頼区間[1.1; 2.0]、p<0.001）。Δ 成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）に対するベースラインの身長 SD スコア、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった。
- 両用量群を合わせたときの成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均の推定値は-1.5（95%信頼区間[-2.0; -1.0]）であり、スウェーデン人の平均と比べて有意な差が認められた（p<0.001）。
  0.033 mg/kg/日群群の 10 例中 7 例、0.066 mg/kg/日群の 8 例中 5 例において、成人身長 SD スコアが標準範囲内（−2 SD スコア超）に到達した（無作為割り付けされなかった被験者では、6 例中 4 例が到達した）。また、0.033 mg/kg/日群の 10 例中 6 例、0.066 mg/kg/日群の 8 例中 7 例において、成人身長 SD スコアが目標身長 SD スコアの下限（各被験者の目標身長 SD スコア-1.3）に到達した（無作為割り付けされなかった被験者では、6 例中 4 例が到達した）。成人身長 SD スコアに対して、ベースラインの身長 SD スコアの有意な影響が認められた（正の効果、p=0.016）が、ベースラインの暦年齢及び性別の影響

は有意ではなかった（女児の 12 例中 7 例、男児の 12 例中 9 例において、成人身長 SD スコアが-2 を超えた）。

- 両用量群を合わせたときの成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均の推定値は 1.2（95%信頼区間[0.7;1.6]）であり、ヌーナン症候群患者の平均と比べて有意な差が認められた（p<0.001）。成人身長 SD スコアに対して、ベースラインの身長 SD スコアの有意な影響が認められた（正の効果、p=0.042）が、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった。
- 投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群ではそれぞれ 8.55 及び 6.7 cm/年、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 10.1 及び 7.6 cm/年であった。両用量群の 95%信頼区間は重複していた。
- 投与 1 年目及び 2 年目における Δ成長速度の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群ではそれぞれ 3.9 及び 1.75 cm/年、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 4.8 及び 3.1 cm/年であった。Δ成長速度の群間の差は統計的に有意ではなかった。また、Δ成長速度に対して、ベースラインの成長速度、ベースラインの暦年齢及び性別の影響は有意ではなかった。
- 投与開始時の身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、両用量群ともに-3.0 であった。投与後 3 年以降、両用量群を合わせたときの身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、-2 を超えていた。
- 投与開始時の身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、0.033 mg/kg/日群では-0.4、0.066 mg/kg/日群では-0.3 であった。投与後 3 年以降、両用量群を合わせたときの身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、1 を超えていた。
- 投与後 1 年における Δ身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均の推定値はいずれの群でも約 0.7 であったが、投与後 2 年では、0.033 mg/kg/日群で 0.9、0.066 mg/kg/日群で 1.15 に増加した。Δ身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の平均は、投与後 6 年まで毎年増加が認められた。投与後 1 年及び 2 年における Δ身長 SD スコアに対して、ベースラインの暦年齢の有意な影響が認められた（負の効果、p<0.01）が、ベースラインの身長 SD スコア及び性別の影響は有意ではなかった。
- 投与後 1 年及び 2 年における Δ身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きい傾向がみられた（0.033 mg/kg/日群ではそれぞれ 0.75 及び 1.05、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 0.89 及び 1.35）。Δ身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の平均は、投与後 7 年まで毎年増加が認められた。投与後 1 年における Δ身長 SD スコアに対するベースラインの暦年齢の効果の推定値は負であり（p=0.052）、投与後 2 年における Δ身長 SD スコアに対して、ベースラインの身長 SD スコアの有意な影響が認められた（正の効果、p=0.041）が、性別の影響は有意ではなかった。
- 投与開始時の座高の平均は、0.033 mg/kg/日群では 64.4 cm、0.066 mg/kg/日群では 60.8 cm であった。投与後 1 年及び 2 年における座高の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群ではそれぞれ 66.0 及び 68.65 cm、0.066 mg/kg/日群ではそれぞれ 66.3 及び 70.0 cm であった。投与後 1 年及び 2 年における座高に対して、ベースラインの暦年齢の有意な影響が認められた（正の効果, p<0.01）が、ベースラインの身長 SD スコア及び性別の影響は有意ではなかった。

安全性の結果（Extended ITT 解析対象集団）：

- 長期間の投与であったことを考慮すると、有害事象の発現件数は非常に少なかった（すべての被験者の投与期間の合計 179 年間で 119 件）。有害事象の発現頻度は用量群間で同様であった（0.033 mg/kg/日群：11 例、53 件、0.066 mg/kg/日群：13 例、66 件）。
- 最も高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった〔0.033 mg/kg/日群：11 例中 8 例（73%）25 件、0.066 mg/kg/日群：13 例中 9 例（69%）27 件〕。基本語別では、これらのうち大部分の事象は 1 件のみの発現であり、2 件以上報告された事象は、上気道感染（28 件）、胃腸炎（4 件）、耳感染（3 件）及びインフルエンザ（3 件）であった。
- 上記に続いて高頻度に報告された有害事象は、器官別大分類で「心臓障害」に分類される事象であった〔0.033 mg/kg/日群：11 例中 2 例（18%）3 件、0.066 mg/kg/日群：13 例中 5 例（39%）6 件〕。基本語別では、肺動脈弁狭窄（3 件）、心室肥大（2 件）、左室不全、上室性期外収縮、頻脈及び心室壁肥厚が

報告された。これらの有害事象を発現した被験者 7 例中 6 例において、ベースライン時に心疾患の既往歴／併発疾患が報告されていた。

- 重篤な有害事象は計 14 件報告され、それらは両用量群に均等に分布していた。1 件の事象〔骨発育異常（骨の長さの違い）〕を除き、すべての重篤な有害事象について治験薬との因果関係は、治験依頼者及び治験責任医師により「なし」と判定された。脚の骨の長さのわずかな違いは健康小児でもよくみられるものであり、骨格の発達異常はヌーナン症候群の特徴の 1 つである。しかしながら、ノルディトロピン投与との因果関係は否定できないと判定された。
- IGF-I SD スコアは、ノルディトロピンの投与期間中に正常化した。IGF-I SD スコアの初期の増加は 0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で顕著に大きかった。1 例の 1 回の来院においてのみ、標準範囲を超える（2 SD スコア超）IGF-I SD スコアが認められた。
- IGFBP-3 SD スコアの平均は、ノルディトロピンの投与期間中に標準範囲の下限から上限へ増加した。両用量群で明らかな相違はみられなかった。投与期間中、5 例において標準範囲を超える（2 SD スコア超）IGFBP-3 SD スコアが認められた。
- HbA1c の増加はみられなかった。両用量群を合わせたときの HbA1c の平均の範囲は、3.7%（フォローアップ来院）～4.5%（投与開始時及び投与後 2 年）であった。0.033 mg/kg/日群の 2 例においてのみ、正常範囲を超える HbA1c が認められ、報告された最も高い測定値は 5.9%であった。
- 両用量群を合わせたときの空腹時血糖値の平均の範囲は、4.1 mmol/L（投与開始時）～5.5 mmol/L（投与後 10 年、3 例に基づくデータ）であった。フォローアップ来院時の空腹時血糖値の平均は、3.7 mmol/L であった。0.033 mg/kg/日群の 1 例においてのみ、正常範囲を超える空腹時血糖値が認められた（6.2 mmol/L）。
- インスリン濃度は、ノルディトロピンの投与期間中に増加した。投与開始時のインスリン濃度の平均は、0.033 mg/kg/日群では 6.7 mU/L、0.066 mg/kg/日群では 5.2 mU/L であった。投与期間中の両用量群を合わせたときのインスリン濃度の平均の範囲は、10.2 mU/L（投与後 7 年）～15.0 mU/L（投与後 3 年）であった。フォローアップ来院時のインスリン濃度の平均は、0.033 mg/kg/日群では 7.1 mU/L、0.066 mg/kg/日群では 7.4 mU/L であった。
- ヘモグロビンの増加が両用量群において認められたが、主に低値から正常範囲内への変化であった。白血球数及び血小板数については、投与開始時は概ね欠測しており、フォローアップ来院時は正常であった。
- リン酸塩の高値から正常範囲内への変化が両用量群において認められた。その他の血液生化学的検査項目（アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、ナトリウム、カルシウム及びクレアチニン）の変化について、傾向はみられなかった。
- 遊離サイロキシンについて用量群間で差はみられず、投与期間中の変化も認められなかった。
- 暦年齢と比較して骨年齢の進行がノルディトロピンの投与期間中に認められた。ただし、ほぼすべての来院において、すべての被験者の骨年齢／暦年齢比は 1 を下回っており、骨年齢の進行は骨年齢／暦年齢比を正常化する結果となった。
- フォローアップ来院時の心電図検査において、0.033 mg/kg/日群の 11 例中 1 例で臨床的に問題とはならない異常が認められた。その他の 10 例の心電図は正常であった。0.066 mg/kg/日群では、13 例中 5 例で臨床的に問題とならない異常が認められ、2 例で臨床的に問題となる異常が認められた。その他の 6 例の心電図は正常であった。
- PqCT で測定した骨パラメータ（骨梁密度、総組織面積、皮質骨面積、骨強度、総密度、骨髄腔面積、橈骨の皮質骨密度）について、用量群間で明らかな違いは認められなかった。PqCT で測定した筋肉量及び骨-筋肉比は用量群間で同様であったが、脂肪-筋肉比の平均は 0.066 mg/kg/日群（34%）と比べて 0.033 mg/kg/日群（47%）で高かった。これらの結果から安全性上の懸念は生じなかったが、ベースライン時の情報が得られていないため、結果の解釈には注意が必要である。
- DXA スキャンの結果から安全性上の懸念は生じなかった。ただし、ベースライン時の情報が得られていないため、結果の解釈には注意が必要である。
- レプチンのすべての測定値は正常範囲内であった（フォローアップ来院時にのみ測定）。

結論：

- GHNOO-1658 試験に含まれたヌーナン症候群患者の大部分において、成人身長が標準範囲内に達していた。Δ成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）は 1.5、Δ成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）は 1.6 と推定された。これらは統計的に有意であり、かつ臨床的に意味のあるものであった。身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の 1.5 の増加は、18 歳の男性で 9.9 cm、女性で 9.1 cm の身長増加に相当する。身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）の 1.6 の増加は、18 歳の男性で 11.5 cm、女性で 11.0 cm の身長増加に相当する。成人身長について、用量群間で差は認められなかった。ただし、投与期間中に多くの被験者において用量が変更されたため、成人身長について用量群間でバイアスを伴わない比較を行うことはできなかった。
- ITT 解析対象集団において、投与開始後の最初の 2 年間における成長速度を用量群間で比較することは可能であった。投与開始時からの成長速度の変化について用量群間で統計的に有意な差はみられなかったが、0.033 mg/kg/日と比べて 0.066 mg/kg/日の方が成長促進効果は大きいことを示唆する結果であった〔1 年目の成長速度（0.066 mg/kg/日群及び 0.033 mg/kg/日群）：4.77 cm/年（95%信頼区間 [3.7; 5.9]）及び 3.93 cm/年（95%信頼区間 [3.0; 4.9]）、2 年目の成長速度（0.066 mg/kg/日群及び 0.033 mg/kg/日群）：3.13 cm/年（95%信頼区間 [1.6; 4.6]）及び 1.56 cm/年（95%信頼区間 [0.3; 2.8]）〕。
- 身長 SD スコア（スウェーデン人標準）の変化に対して、投与開始時の暦年齢の影響は統計的に有意であり、投与開始時の暦年齢が低いほど身長 SD スコアの変化は大きかった（効果の推定値は、投与後 1 年が-0.11、投与後 2 年が-0.13）。しかしながら、Δ成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）、Δ成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）、成人身長 SD スコア（スウェーデン人標準）、成人身長 SD スコア（外国人ヌーナン標準）及びΔ成長速度に対して、投与開始時の暦年齢の影響は統計的に有意でなく、投与開始時の暦年齢の影響は頑健とはいえなかった。
- 投与期間（すべての被験者の投与期間の合計 179 年間で 119 件）を考慮すると、有害事象の発現件数は少なかった。有害事象の発現頻度は、両用量群で同様であった。計 14 件の重篤な有害事象は、感染症の 2 件（ボレリア感染及び髄膜炎）を除き、すべてヌーナン症候群に特徴的な事象であった。糖代謝、血液生化学的検査、血液学的検査及びホルモン検査について、安全性上特に問題となる所見は認められなかった。

本試験はヘルシンキ宣言、ICH 医薬品の臨床試験の実施基準に従って実施した。