

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-114
	成分名 (一般名)	ソマトロピン (遺伝子組換え)
	販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg ノルディトロピン S 注 10mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	骨端閉鎖を伴わない腎移植後における低身長
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175 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 0.35 mg まで増量し、6~7 回に分けて皮下に注射する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
<p>英国</p>	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
<p>独国</p>	販売名 (企業名)		

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン	

		の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)			
ガイドライ ンの根拠論 文			

		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 弊社の小冊子”Growth Hormone Therapy in Children and Adults”における”5. Growth retardation in Children with Chronic Renal Insufficiency”の参考文献

2) 弊社文献データベースより引用

<海外における臨床試験等>

1) Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Ridder MAJ et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant¹⁾.

本文献は、オランダで実施された思春期の成長障害を有する腎移植後患児に対する 2 年間投与、成長ホルモン（以下、GH）未治療群対照、用量反応、無作為化、二重盲検比較試験の報告である。

2 用量（4、8 IU/m²/日）、2 年間の治療において、思春期の成長障害を有する腎移植後患児に対して統計的に有意な身長改善が認められた。骨成熟を促進させることはなく、これらの患児の最終身長を改善する可能性が示唆された。また、少数例ではあるが移植された腎機能に低下がみられたが、GH 治療との関連はみられなかった。

表 1 身長増加、暦年齢相当身長 SD スコア及び骨年齢進行(Δ BA/ Δ CA)における平均 (標準偏差)

	投与量		治療前/治療開始時からの変化 A vs B P
	グループ A GH 4 IU/m ² /日 n=9	グループ B GH 8 IU/m ² /日 n=7	
身長増加 (cm)			
治療前 1 年間	2.1 (1.0)	2.3 (1.5)	
治療 1 年間	8.8 (3.0)+	10.1 (2.4)+	ns
治療 2 年間*	14.8 (6.7)	15.0 (4.4)	ns
暦年齢相当身長 SD スコア			
治療開始時	-3.5 (1.5)	-4.1 (1.2)	
治療 1 年後	-2.8 (1.6)#	-3.1 (1.0)#	ns
治療 2 年後*	-2.0 (1.8)#	-2.6 (1.4)#	ns
Δ BA/ Δ CA (年/年)			
治療 1 年目	0.8 (0.5)	0.8 (0.8)	ns
治療 2 年目*	0.9 (0.7)	0.8 (0.8)	ns

BA=骨年齢; CA=暦年齢

*グループ A (n=7); グループ B (n=5)

+ P<0.01 治療前 1 年間との比較; # P<0.05 治療開始時との比較

ns=有意差なし

2) Guest G, Bérard E, Crosnier H et al. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation²⁾.

本文献は、フランスで実施された腎移植後患児に対する 1 年間の無作為化比較試験とそれに続くフォローアップの報告である。

1 年間 30 IU/m²/週の GH 治療を受けた 85 例の成長速度は 7.7 cm/年であり、コントロール群の 4.6 cm/年と比較して有意に高かった (p<0.0001) (図 1)。

それ以降の治療では、1 年目の成長速度より低下したが、何れもベースライン以上の成長速度を示した (表 2)。なお、成長速度は GH 治療により優れた改善を示した患児もいたが、8 例については効果がみられなかった。

有害事象については、拒絶反応の経験が 1 回以下の患児では、GH 治療中に拒絶反応のリスクが高くなることはなかった。しかし、2 回以上の経験がある患児では有意に高くなった。また、GH 治療中に最初の拒絶反応を経験した患児に対して GH 治療を続けると、拒絶反応のリスクが高くなる。

このようなリスクがあることから、腎移植後の GH 治療開始は慎重に行なわなければならない。また、ハイリスクの患児に対しては綿密なモニタリングが必須である。

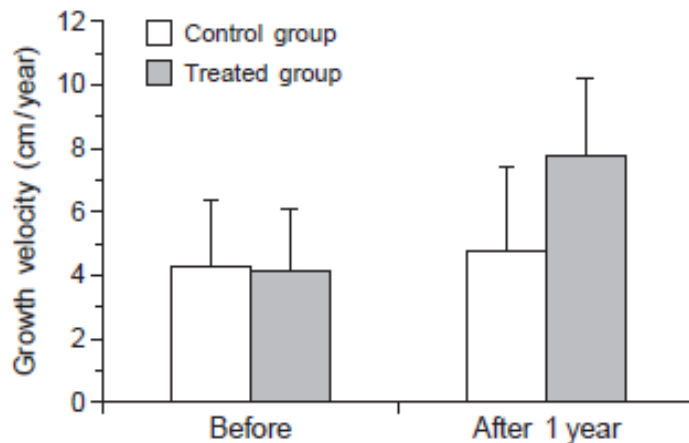


図1 投与1年後の成長速度の比較

表2 GH治療に対する成長速度 (cm/年)

患児数 (n)	ベースライン	1年目	2年目	3年目	4年目
56	4.4	7.8	5.9	-	-
41	4.4	8.4	6.7	5.5	-
14	4.6	8.5	6.7	6.0	5.2

<日本における臨床試験等>

学会等より提出された要望書又は見解に補足等はない。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Fine RN, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry³⁾.

本文献は、米国の腎移植後患者における GH 長期治療に関する North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) Transplant Registry の報告である。

5年間にわたる GH 治療を行なった腎移植後患児 513 例に対する成長、移植腎の機能及び重要な有害事象について GH 治療を行っていない 2,263 例のコントロール群との比較、検討をしている。

10歳以下の腎移植後患児の成長は年長患児より良好であった。また、GH 治療群の成人身長は、コントロール群の成人身長より高かった。

移植腎の機能及び生着率は GH 治療群とコントロール群で同等であった。

さらに、その他重要な有害事象として、頭蓋内圧亢進、無腐性壊死、大腿骨

骨頭迂り症及び悪性腫瘍に対して検討を行なった。その結果、GH 治療群は頭蓋内圧亢進が報告されなかったが、コントロール群では4例報告された。無腐性壊死は両群で各1例が報告され、大腿骨骨頭迂り症については、コントロール群のみ2例報告された。また、悪性腫瘍の発現率は両群で1.9%と同等であった。

成長障害を有する腎移植後患児に対するGH治療は、移植腎の機能不全あるいは重要な有害事象発現率を高めることはなく、低身長治療及び成人身長の改善に有効であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

学会等より提出された要望書又は見解に補足等はない。

<日本における教科書等>

学会等より提出された要望書又は見解に補足等はない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

学会等より提出された要望書又は見解に補足等はない。

<日本におけるガイドライン等>

学会等より提出された要望書又は見解に以下の通り補足する。

日本臨床腎移植学会編、腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン2011¹¹⁾

本ガイドラインでは、4つの臨床試験において、腎移植患者でも良好な成長障害改善効果がみられ、有害事象である拒絶反応の増加は認められなかったとされている。

また、「Fineは、腎移植後最終身長が-2SD以内に達しないと予想される症例に対して、不十分な思春期成長（pubertal growth spurt）を改善する目的でヒトリコンビナント成長ホルモン（rhGH）治療の必要性を指摘している。」ならびに「KDIGOのガイドラインでも、腎移植後成長障害が持続して認められる症例に対するrhGH治療を推奨している。」とFineの報告及びKDIGOのガイドラインを引用している。

なお、「腎移植患者にrhGH治療を実施する場合には、事前の十分な説明と同意を得ることが必要不可欠である。」とされている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) Motoyama O, Hasegawa A, Kawamura T, et al. Adult height of three renal transplant patients after growth hormone therapy⁴⁾.

本文献は、3例の腎移植後患児におけるGH治療に対する成人身長への報告である。

成長障害を有する腎移植後の女児3例に対してGH治療を行なった。腎移植時の身長SDスコアは-7.4～-3.7と重度の低身長を示していた。ステロイド治療を中止しGH治療を行なったところ(投与量:0.33 mg/kg/週が2例、0.17 mg/kg/週が1例)、成人身長が145～156cmに達した。身長SDスコアは-2.6～-0.3であり、2例においては両親の身長から算出した目標身長以上の成人身長となった。

表3 腎移植後にGH治療を行なった女児3例における成長

No. 投与量	1 0.33 mg/kg/週		2 0.33 mg/kg/週		3 0.17 mg/kg/週	
	年齢 (歳)	身長 (cm) SD スコア	年齢 (歳)	身長 (cm) SD スコア	年齢 (歳)	身長 (cm) SD スコア
腎移植時	2	74 -5.5	5	83 -7.4	6	99 -3.7
GH治療開始時	9	125 -1.5	10	118 -3.4	8	110 -2.6
GH治療終了時	11	137 -0.9	17	152 -1.1	10	143 -0.6
成人身長	15	145 -2.6	19	154 -0.9	16	156 -0.3

2) 既承認の効能・効果

日本におけるノルディトロピン[®]は小児に対して4つの効能・効果を有し、これらは様々な原因疾患による低身長である（成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長、軟骨異栄養症における低身長及びSGA性低身長症）。

これらの原因疾患は、成長ホルモン分泌不全、染色体異常疾患、骨系統疾患であり、2009年には、日本においてもSGA性低身長症がノルディトロピン[®]に対して承認され、治療が可能となった。これにより原因疾患が明らかでない低身長に対する治療も認められた。

本剤は低身長の原因は異なるものの、以下のように臨床試験で良好な効果が確認され、また承認されている。

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

0.175mg/kg/週を週6～7回に分けて皮下投与した⁵⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

2. ターナー症候群における低身長

0.35mg/kg/週を週6～7回に分けて皮下投与した⁶⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

3. 軟骨異栄養症における低身長

0.35mg/kg/週を週6～7回に分けて皮下投与した⁷⁾。

治療歴		対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
			未治療時	前治療時	治療初年度
無		19	3.9±1.2	—	6.7±1.2
有	2～5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6～11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12～18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

4. SGA性低身長症

SGA性低身長小児を対象に0.033 mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週に相当) 又は0.067 mg/kg/日 (0.47 mg/kg/週に相当) を208週間皮下投与した^{8), 9)}。

項目	投与群	52週後	104週後	260週後
Δ身長SDスコア	0.23 mg/kg/週	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.22±0.51 (n=23)
	0.47 mg/kg/週	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	2.01±0.64 (n=27)
	無治療群	0.08±0.08 (n=15)	-	-

最小二乗平均±SE

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 他の低身長の効能・効果と同様に、骨端線閉鎖がないこと及び低身長の原因がわかるように、「骨端線閉鎖を伴わない腎移植後における低身長」が妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 多くの低身長患児の治療用量は、0.175 mg/kg/週あるいは0.35 mg/kg/週である。さらに海外ガイドラインにおける腎移植後の低身長治療に対する推奨用量は0.35 mg/kg/週とされている。これら用量の0.175 mg/kg/週は成長ホルモン分泌不全性低身長症患児における補充量であり、0.35 mg/kg/週は成長ホルモン分泌不全を伴わない低身長患児を治療する薬理量である。

本来腎移植後における低身長患児の治療も、成長ホルモン分泌不全を伴わないことから、薬理量である0.35 mg/kg/週が推奨されると考えられるが、腎臓疾患を有する患児であること、0.175 mg/kg/週でも有効である患児もいることから、成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療と同様に補充量である0.175 mg/kg/週から開始することが望ましいと考えられる。その後、効果が不十分な場合は、リスクとベネフィットを考慮して、薬理量である0.35 mg/kg/週まで増量できる用法・用量が適切であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 慢性腎不全は小児における重篤な疾患の一つである。本疾患の治療は、保存期腎不全、透析療法期及び腎移植後の3つの治療期に分類される。

本邦においては、保存期腎不全あるいは透析療法期の低身長患児に対しては、約15年前よりGHにおける治療が可能である。しかし、これらの治療期においては、原疾患である腎不全の治療が低身長治療より優先されるのが現状である。

一方、腎移植後成長に影響を及ぼす主な因子は、移植腎機能、ステロイド、移植時年齢、思春期成長である。腎移植時の年齢は、低身長治療という観点からすると比較的高くなるため、腎移植から思春期発来までの期間が短くなってしまう。当然のことながら、腎移植後においても合併症の予防など長期予後にも注意を払わなければならない。しかし、その中での移植後成長として、慢性腎不全患児の低身長を改善するのは、腎移植後が最後のチャンスとなる。そのため本剤による低身長治療は、腎移植後が最も重要な時期と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 思春期発来後は成長スパークが始まることから、通常、臨床試験は思春期前の患児で実施される。その理由として、思春期成長の成長スパークが開始した後では、GHの効果と成長スパークが重なってしまうことから、データの解析が複雑になり、明確な結果を得ることが非常に困難になるからである。

「臓器移植ファクトブック 2010」によれば、本邦における2009年の腎移植数は1,312人であり、そのうち0～9歳が30人と報告されている。

先に述べたように、臨床試験における対象患者は思春期前であることから、思春期前の年齢及び参加可能な年齢を考慮すると5～9歳の15人/年と推定した。さらに、腎移植後患児の約70%の成人身長が標準身長内(-2.0 SD超)である¹⁰⁾ことを考慮すると対象患者は非常に少ないと考えられる。

本邦において、3例と少数ではあるが成長障害を有する腎移植後の患児の成人身長がGH治療により改善したとの報告がある。既承認の効能・効果においても、成人身長が改善したとの報告を行なうには数年から十数年が必要である。そういった中で、未承認の効能・効果でありながら臨床使用実態から既に成人身長を改善した報告があることは非常に有用な情報である。

その他、GHには重篤な有害事象として悪性腫瘍の発現を誘発する懸念があるが、その有害事象は腎移植された患児のみならず、他の疾患においても同様である。これらの調査には、通常、新規の効能・効果が承認された後、多くの患児及び長い時間が必要となる。

しかし悪性腫瘍の発現及びその他重要な有害事象の発現について、NAPRTCSのデータベースからの報告がある。本報告によると、GH治療がこれらの有害事象の発現率を高めることはなかった。このように、有効性と同様に未承認の効能・効果で既に重要な有害事象発現に対する一定の見解が報告されていることも有用である。

以上のことから、短期投与による臨床試験を実施する以上の報告が公表されていることから、新たに実施すべき試験はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Ridder MAJ et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. Lancet 1994;343:1313-17.
- 2) Guest G, Bérard E, Crosnier, H et al. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. Pediatr Nephrol 1998;12:437-46.
- 3) Fine RN, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. Pediatr Nephrol 2005;20:404-8.
- 4) Motoyama O, Hasegawa A, Kawamura T et al. Adult height of three renal transplant patients after growth hormone therapy. Clin Exp Nephrol 2007;11:332-5.
- 5) 新美仁男. 成長ホルモン分泌不全性低身長症(下垂体性小人症)における溶液型ヒト成長ホルモン(NN-220)の有用性についての検討. 小児科臨床 1999;52:923-34.

- 6) 高野加寿恵, 鎮目和夫, 日比逸郎ら. 遺伝子工学技術により作製された天然型ヒト成長ホルモン製剤 (YM-17798) のターナー症候群への投与の効果－1年間の治療成績－. *Prog. Med.* 1989;9:1236-47.
- 7) 清野佳紀, 諏訪城三, 新美仁男ら. 軟骨異栄養症 (軟骨無形成症) 59 症例に対する遺伝子組み換え技術によるヒト成長ホルモン (NN-798) の成長促進効果の検討. *ホルモンと臨床* 1995;43:1041-50.
- 8) 藤枝憲二, 田中敏章, 横谷進ら. 日本人 SGA 性低身長症児に対する 2 年間の成長ホルモン治療の有効性・安全性評価. *小児科臨床* 2010;63:157-68.
- 9) Tanaka T, Yokoya S, Seino Y et al. Long-Term Efficacy and Safety of Two Doses of Growth Hormone in Short Japanese Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr* 2011;76:411-8.
- 10) Nissel R, Brázda I, Feneberg R et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int* 2004, 66:792-800.
- 11) 日本臨床腎移植学会編、腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイドライン 2011, 日本医学館、2011 年、ISBN978-4-89044-731-2