

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

| | | |
|-------------------------|--|--|
| 要望者 (該当するものにチェックする.) | <input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 小児腎臓病学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;) | |
| 優先順位 | 第 7 位(全 7 要望中) | |
| 要望する 医薬品 | 成分名 (一般名) | ソマトロピン(遺伝子組換え) |
| | 販売名 | ノルデイトロピン |
| | 会社名 | ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 |
| | 国内関連学会 | 小児腎臓病学会 (選定理由) |
| | 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 (要望する効能・効果について記載する.) | 骨端閉鎖を伴わない, 腎移植後の低身長 |
| | 用法・用量 (要望する用法・用量について記載する.) | 通常 1 週間に体重 kg 当たり, 遺伝子組換えヒト成長ホルモンとして 0.35mg を 6~7 回に分けて皮下注射する. |
| | 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) |
| 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 | 1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 | |

| | |
|---|---|
| <p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する.)</p> | <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) 腎移植による成長の改善はほとんど得られず、成人し骨炭が閉鎖したあとには、低身長として一生涯不可逆的な形で残ること.</p> <p>2) 成長障害と死亡リスクは相関し、また、さまざまな QOL 指標の中でも、親からの独立や結婚、就職、学歴の 4 項目が成長障害を伴った症例で悪いとされていること.</p> <p>以上 2 点から上記の基準に該当すると考えた.</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 欧米等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>ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 腎移植患者における低身長について¹⁴⁾</p> <p>ステロイド中心の免疫抑制療法時代には、腎移植をおこなっても低身長の程度は悪化した。近年、シクロスポリンを併用し成長に悪影響を与えるステロイドを減量する免疫抑制療法に変化したが、平均最終身長は男性 155cm、女性 146cm (ともに身長標準偏差は-2.6SD) であり、移植時の低身長の程度 (身長標準偏差) を改善することができない。両親の身長から期待される目標身長から 10cm 低い最終身長である。</p> <p>(2) 移植後低身長の治療薬の問題点について</p> <p>現在わが国では、移植後低身長の効能・効果で承認されている成長ホルモンは存在しない。そのため慢性腎不全時に成長ホルモンを使用していた小児患者は、移植後に低身長が継続していても成長ホルモンを使用することができず、移植腎機能が良好でも成長の改善を得ることができない。</p> <p>(3) 要望医薬品について</p> <p>ソマトロピン (遺伝子組換え) は、下垂体前葉ホルモンの一つである成長ホルモンを遺伝子組換え技術により作成したものであり、主に身体成長促進作用を有す。ヒト成長ホルモンにより IGF-I (インスリン様成長因子 1) が肝臓から分泌され、骨・筋肉の成長に関与する。また、代謝に関する作用も有し、炭水化物、蛋白質、脂質の代謝を促進し、血糖値を上昇させ、体脂肪を動員させる効果を有する。</p> <p>ヒト成長ホルモン療法は、成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療の他に、Turner 症候群、Prader-Willi 症候群、軟骨無形成症、SGA</p> |
|---|---|

| | |
|----|--|
| | <p>(small-for-gestational age)性低身長症とともに、腎不全に伴う成長障害に対して効能・効果を承認されている。各種疾患に対する我が国での効能・効果の承認は、製薬会社・製品によって異なる。</p> <p>(4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、要望医薬品ソマトロピン(遺伝子組換え)は、医療上の有用性の判断基準「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると考える。</p> |
| 備考 | |

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] 上記 6 カ国に、腎移植後と明記された承認はない。 しかし、腎移植後の腎機能は正常腎機能と比較して低下している慢性腎臓病 (CKD) の状態であることから、成長ホルモンを実際には投与されている。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="406 1079 1385 1124">欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 1124 507 1317" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1124 762 1169">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1124 1385 1169"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1169 762 1214">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1169 1385 1214"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1214 762 1258">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1214 1385 1258"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1258 762 1317">備考</td> <td data-bbox="762 1258 1385 1317"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1317 507 1509" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1317 762 1361">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1317 1385 1361"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1361 762 1406">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1361 1385 1406"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1406 762 1451">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1406 1385 1451"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1451 762 1509">備考</td> <td data-bbox="762 1451 1385 1509"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1509 507 1702" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1509 762 1554">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1509 1385 1554"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1554 762 1599">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1554 1385 1599"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1599 762 1644">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1599 1385 1644"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1644 762 1702">備考</td> <td data-bbox="762 1644 1385 1702"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1702 507 1895" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="507 1702 762 1747">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1702 1385 1747"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1747 762 1792">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1747 1385 1792"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1792 762 1836">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1792 1385 1836"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1836 762 1895">備考</td> <td data-bbox="762 1836 1385 1895"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1895 507 2016" rowspan="3">加国</td> <td data-bbox="507 1895 762 1939">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1895 1385 1939"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1939 762 1984">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1939 1385 1984"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1984 762 2016">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1984 1385 2016"></td> </tr> </tbody> </table> | 欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線) | | | 米国 | 販売名(企業名) | | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 英国 | 販売名(企業名) | | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 独国 | 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 | | 備考 | | 加国 | 販売名(企業名) | | 効能・効果 | | 用法・用量 | |
| 欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 米国 | 販売名(企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 英国 | 販売名(企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 独国 | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 加国 | 販売名(企業名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| | | 備考 | |
| | 豪国 | 販売名(企業名) | |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| 欧米等6か国での標準的使用状況 (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。) | <input checked="" 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) <u>に下線</u> | |
| | 米国 | ガイドライン名 | KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients |
| | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 無治療症例に比較して、遺伝子組換え成長ホルモン 28IU/m ² /週、1年間の治療で成長が早くなる。 Children with growth failure (height <3rd percentile, height target standard deviation score <-2, or height velocity <25% for chronological age) grow faster after kidney transplantation with 28 IU/m ² /week of rhGH for 1 year compared to no treatment. | |
| | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 腎移植後に成長障害が継続する小児では、遺伝子組換え成長ホルモン 28IU/m ² /週(もしくは、0.05mg/kg/日(=0.35mg/kg/週相当))投与することを推奨する。 (24.2: We recommend using rhGH 28 IU/m ² /week (or 0.05mg/kg/day) in children with persistent growth failure after kidney transplantation. (1B)) | |
| | ガイドラインの根拠論文 | 【参考文献2】Maxwell H, Rees L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. British Association for Pediatric Nephrology. Arch Dis Child 1998; 79: 481-487. 【参考文献3】Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Jong RC et al. A placebocontrolled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplant. Kidney Int 1996; (Suppl 53): S128-134. 【参考文献4】Guest G, Berard E, Crosnier H et al. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. French Society of Pediatric | |

| | | |
|----|-----------------------------------|--|
| | | Nephrology. Pediatr Nephrol 1998; 12: 437-446. 【参考文献5】Fine RN, Stablein D, Cohen AH et al. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: A randomized controlled study of the NAPRTCS. Kidney Int 2002; 62: 688-696. |
| | 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) 海外のガイドラインである参考文献1に採用されている, 無作為化比較試験 4 編(参考文献 2-5)

2) Cochrane library において, growth hormone, kidney transplant の 2words で 2011 年 8 月に検索をおこなった結果, 得られた参考文献 6 を元に, 移植後症例 8 編の無作為化比較試験を抽出した。(参考文献 2-5,10-13)

<海外における臨床試験等>

1)【参考文献 2】Maxwell H, Rees L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. British Association for Pediatric Nephrology. Arch Dis Child 1998; 79: 481-487.

前思春期および思春期の腎移植症例に対する遺伝子組換えヒト成長ホルモン治療について

の無作為化比較試験の報告.

前思春期症例では, 成長速度について, 1年, 2年目ともに有意差を持って有効.

思春期症例では, 1年目において成長速度が有意に速かったが, 2年目ではコントロール群と変わりなかった. (table 1)

その結果, 身長標準偏差 (height SDS)は, 前思春期症例では, 1年目, 2年目ともに投与開始時から改善しており, 思春期症例では, 1年目に有意に改善を認めた. (table 2)

Table 1 Height velocity and height velocity SDS for the treatment and control groups

| Patients | Height velocity (cm/year) | | | Height velocity SDS | | |
|-------------------------|---------------------------|------------|------------|---------------------|------------|------------|
| | -1 Year | Year 1 | Year 2 | -1 Year | Year 1 | Year 2 |
| Prepubertal | | | | | | |
| Treatment group (n = 9) | 3.9 (1.7) | 8.1 (2.7) | 5.7 (2.9)† | -0.8 (1.8) | 5.3 (5.0) | 3.0 (5.8)† |
| Control group (n = 6) | 4.9 (1.8) | 3.7 (1.5) | 8.5 (1.6)† | -1.1 (3.0) | -1.6 (2.1) | 3.0 (4.6)* |
| | | p < 0.005 | | | p < 0.01 | |
| Pubertal | | | | | | |
| Treatment group (n = 4) | 4.5 (2.5) | 10.1 (1.2) | 6.4 (2.1) | -2.8 (2.1) | 5.5 (3.9) | 3.6 (1.9) |
| Control group (n = 3) | 2.7 (1.6) | 3.9 (2.3) | 6.1 (4.7) | -3.0 (2.6) | -0.2 (1.0) | 4.9 (5.9) |
| | | p < 0.005 | | | p = 0.06 | |

Values are mean (SD). *p < 0.05; †p < 0.005 compared with the previous year.

Table 2 Height SDS at yearly intervals for the treatment and control groups

| | -1 Year | Day 1 | Year 1 | Year 2 |
|--------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Prepubertal | | | | |
| Treatment group (n = 9) | -3.4 (0.7) | -3.6 (1.0) | -3.0 (1.0)† | -2.6 (1.3)* |
| Control group (n = 6) | -3.0 (0.7) | -3.0 (0.8) | -3.3 (1.0) | -2.8 (1.0)‡ |
| Pubertal | | | | |
| Treatment group (n = 4)□ | -2.1 (1.2) | -2.4 (1.4) | -1.9 (1.3)* | -0.9 (0.4) |
| Control group (n = 3) | -2.3 (0.1) | -2.6 (0.2) | -2.7 (0.5) | -2.3 (0.8) |

Values are mean (SD). *p = 0.02 compared with day 1; †p = 0.001 compared with day 1; ‡p = 0.02 compared with year 1, within the same groups,

2)【参考文献 3】Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Jong RC et al. A placebo-controlled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplant. *Kidney Int* 1996; Suppl 53: S128-134.

6ヶ月間, 4IU/m²/日の投与をおこない, 前後に6ヶ月のプラセボ投与期間を作った. 成長ホルモンにより, 2.9cm/6ヶ月の成長を得た.

3)【参考文献 4】Guest G, Berard E, Crosnier H et al. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 437-46.

フランスの 18 施設, 85 症例による, 12 ヶ月以上の研究期間の臨床試験. 無作為化比較試験として, 投与群には遺伝子組換えヒト成長ホルモン 30U/m²/週を投与した.

1 年後には, 7.7cm の身長と 0.3SDS を獲得した. (コントロール群は 4.6cm, p<0.0001)

4)【参考文献 5】Fine RN, Stablein D, Cohen AH et al. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: A randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int* 2002; 62: 688-96.

北米多施設共同試験による無作為化比較試験. 52 症例が解析されており, 1 年の時点では, 身長 SDS の変化 (the delta SDS) は +0.49±0.10 (コントロール群 -0.10±0.08, p<0.001) だった.

<日本における臨床試験等>

1)【参考文献 10】伊藤克己, 川口洋, 鎮目和夫ほか. ヒト成長ホルモン剤 (SM-9500, ジェノロピン®) の小児腎移植患者の成長障害に対する臨床評価. *日本腎臓学会雑誌*. 1995;37:194-200

遺伝子組換えヒト成長ホルモン治療を 27 症例でおこなった. 治療前 3.7cm±2.4cm/年に比し, 6 ヶ月時に 6.1±3.3cm/年, 1 年時に 6.3±3.3cm/年の成長が得られ, 有意な効果を得た. 投与量について検討したところ, 28IU/m²/週と 14IU/m²/週の比較では, 差を認めなかった.

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

1)【参考文献 6】

Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS et al. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD003264

最終成人身長は不明だが, 28 IU/m²/週, 1 年間の遺伝子組換えヒト成長ホルモン治療は年間 3.80cm の身長が獲得できる.

One year of 28 IU/m²/wk rhGH in children with CKD resulted in a 3.80 cm/y increase in height velocity above that of untreated patients. Trials were too short to determine if continuing treatment resulted in an increase in final adult height.

このメタ・アナリシスの選択基準 (Selection criteria) には腎移植後も明記されている. (RCTs were included if they were carried out in children aged 0-18 years, diagnosed with CKD, who were pre-dialysis, on dialysis or post-transplant; if they compared rhGH treatment with placebo/no treatment or two doses of rhGH treatments; and if they included height outcomes.) と記載されており, CKD 症例の中に腎移植症例も含んでいる.

2)【参考文献 9】

Cochat P, Harambat J. Maximizing growth in children after renal transplantation. *Transplantation*. 2009; 88:1321-2

適切な栄養摂取, アシドーシスの補正, 適正な薬剤内服, カルシニューリン阻害薬による腎毒性の最小化, ステロイド減量戦略とともに, 時には遺伝子組換えヒト成長ホルモンが腎移植症例の成長障害の管理になる。

The management of growth retardation in renal transplant recipients includes adequate nutritional intake, correction of acidosis, optimal drug compliance, limited calcineurin inhibitor nephrotoxicity, steroid-sparing strategies, and sometimes recombinant human growth hormone.

(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>

1)【参考文献 8】

Sarwal MM, Rianthavorn P, Ettenger RB. "Kidney transplantation in children". In: Morris PJ, Knechtle SJ editors. *Kidney transplantation: principles and practice*. 6th ed. Saunders, 2008, 599-629

成長ホルモン治療は一般的に移植後 1 年以上経過した思春期前の小児で開始し, 成長が追いつくか, 思春期発来まで継続する(上記教科書の p623 の記載)

(Growth hormone therapy is generally started in prepubertal children at least 1 year after transplantation and continued until catch-up growth is achieved or until puberty ensues.)

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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>

1)【参考文献 1】

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Supple 3:S1-155

「腎移植後に成長障害が継続する小児では, 遺伝子組換え成長ホルモン 28 IU/m²/週(もしくは, 0.05 mg/kg/日(=0.35mg/kg/週相当))投与することを推奨する. (1B)

ただし, 免疫抑制薬服用下では, rhGH 治療によって悪性腫瘍合併のリスクが増大する可能性が完全には否定されていないことから, rhGH 治療の際には, 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. 」

<日本におけるガイドライン等>

1)【参考文献7】

日本臨床腎移植学会内科・小児科委員会編. 腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイド2010

「最終身長が - 2 SD 以内に達しないと予想される症例においては、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) 治療を考慮する. 実際、KDIGO のガイドラインでも「rhGH 治療が推奨されている. ただし、免疫抑制薬服用下では、rhGH 治療によって悪性腫瘍合併のリスクが増大する可能性が完全には否定されていないことから、rhGH 治療の際には、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.」

(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) なし

(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) 以下の理由から、要望効能・効果は「骨端線閉鎖を伴わない、腎移植後の低身長」とした.
- ・本邦ですでに承認されている慢性腎不全に対するの適応が、「骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長、慢性腎不全」であること.
 - ・腎移植後にも腎機能障害が残存すること、および移植によっても成長の改善が得られないこと.

<要望用法・用量について>

- 1) 要望者は、本邦において小児慢性腎不全患者が移植後も引き続いて本要望医薬品を使用できることを要望する. よって「骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全」の承認用量と本邦のガイドラインを参考に、「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 0.35 mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する」を要望用法・用量とした.

<臨床的位置づけについて>

- 1) 要望医薬品ソマトロピン (遺伝子組換え) は、本邦同様欧米においても「骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全」の効能・効果で承認されているが、腎移植後患者への使用は承認されていない. しかしながら、英国のKidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)ガイドラインでは、免疫抑制薬服用下では、rhGH 治療によって悪性腫瘍合併のリスクが増大する可能性が完全には否定されていないことから、rhGH 治療の際には、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但

し書きされているものの、腎移植後に成長障害が継続する小児患者に対して、遺伝子組換え成長ホルモンを $28\text{IU}/\text{m}^2/\text{週}$ [もしくは、 $0.05\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ($=0.35\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ 相当)] で投与することが推奨されている。本邦でも、日本臨床腎移植学会内科・小児科委員会が作成した腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイド2010に、KDIGO)ガイドラインを参考に、「最終身長が -2SD 以内に達しないと予想される症例においては、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) 治療を考慮する。」と記載されている。

2) 成長障害と死亡リスクは関連し、成長が改善することにより、QOLだけでなく生命予後も改善される可能性が高いことから、腎移植後に成長障害が継続する小児患者に対し要望医薬品ソマトロピン (遺伝子組換え) が利用可能となることが望まれる。なお、本邦における要望医薬品ソマトロピン (遺伝子組換え) の位置づけは、実施される日本人患者対象の臨床試験等を踏まえて判断することが適切であると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 「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 1312 例であり、そのうち 0~9 歳が 30 例 (うち生体腎 29 例)、10~19 歳が 54 例 (うち生体腎が 46 例) となっている。本邦における骨端線閉鎖前の小児腎移植患者数は多くなく、大規模な試験を実施することは難しいと考える。

骨端閉鎖前で低身長を有する日本人小児腎移植患者を対象に、要望医薬品ソマトロピン (遺伝子組換え) の用量・用法、有効性及び安全性 (短期) が検討できるような単群の臨床試験の実施が必要と考える。本邦小児患者での承認時の臨床試験成績と実施される臨床試験成績とを比較できるように、本邦承認時の臨床試験プロトコルを参考にして、臨床試験プロトコルを計画することが適切であると考える。

さらに、ソマトロピン (遺伝子組換え) は、悪性腫瘍という重大な有害事象の可能性を有するため、臨床試験参加者の長期予後調査を行い、長期の安全性を評価する必要もあると考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients.

- Am J Transplant. 2009 Nov;9 Supple 3:S1-155
- 2) Maxwell H, Rees L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. British Association for Pediatric Nephrology. Arch Dis Child 1998; 79: 481-7.
 - 3) Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Jong RC et al. A placebo-controlled, double-blind trial of growth hormone treatment in prepubertal children after renal transplant. Kidney Int 1996; Suppl 53: S128-34.
 - 4) Guest G, Berard E, Crosnier H et al. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. French Society of Pediatric Nephrology. Pediatr Nephrol 1998; 12: 437-46.
 - 5) Fine RN, Stablein D, Cohen AH et al. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: A randomized controlled study of the NAPRTCS. Kidney Int 2002; 62: 688-96.
 - 6) Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS et al. Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD003264
 - 7) 日本臨床腎移植学会内科・小児科委員会編. 腎移植後内科・小児科系合併症の診療ガイド2010
 - 8) Sarwal MM, Rianthavorn P, Ettenger RB. "Kidney transplantation in children". In: Morris PJ, Knechtle SJ editors. Kidney transplantation: principles and practice. 6th ed. Saunders, 2008, 599-629
 - 9) Cochat P, Harambat J. Maximizing growth in children after renal transplantation. Transplantation. 2009; 88:1321-2
 - 10) 伊藤克己, 川口洋, 鎮目和夫ほか. ヒト成長ホルモン剤 (SM-9500, ジェノトロピン®) の小児腎移植患者の成長障害に対する臨床評価. 日本腎臓学会雑誌. 1995;37:194-200
(Ito K, Kawaguchi H, Shizume K et al. The effect of recombinant human growth hormone (r-hGH, SM-9500, genotropin) on growth disturbance in children after renal transplantation. Japanese Multi-Center Study (Genotropin) Group on Children with Renal Disease. Japanese Journal of Nephrology 1995;37:194-200)
 - 11) Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Ridder MA et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. Lancet 1994;343:1313-7
 - 12) Ghio L, Damiani B, Garavaglia R et al. Lipid profile during rhGH therapy in pediatric renal transplant patients. Pediatric Transplantation 2002;6:127-31
 - 13) Sanchez CP, Kuizon BD, Goodman WG et al. Growth hormone and the skeleton in pediatric renal allograft recipients. Pediatric Nephrology 2002;17:322-8
 - 14) 本山治, 河村毅, 相川厚: 小児腎移植の実際 移植後の成長・発達. 日本小児腎不全学会雑誌 2009;29:68-69