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

2.2 緒言

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.2 緒言

ノルディトロピン〔一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）〕は、遺伝子組換え技術を用いてデンマークのノボ ノルディスク社にて開発したヒト成長ホルモン製剤である。

1988 年 4 月にデンマークにて「成長ホルモン分泌不全性低身長症」を効能又は効果として、最初の製剤である用時溶解型ノルディトロピンが承認された後、これまでに 90 ヵ国を超える国々で承認されてきた。その後、溶解操作が不要な製剤（以下、本剤）が開発され、デンマークにて 1999 年 3 月に最初の承認を取得した。本剤は、2016 年 10 月末日現在、日本を含む世界 106 ヵ国にて承認され、94 ヵ国にて販売されている。

日本では、1988 年 11 月に用時溶解型の製剤「ノルディトロピン注射用 4I.U」について輸入承認を取得し、販売を開始した。2000 年 3 月には、用時溶解型に代わり、専用注入器に取り付けて使用する溶解操作不要のカートリッジ製剤である「ノルディトロピン S 注 5mg」及び「ノルディトロピン S 注 10mg」が承認された。その後、いくつかの製剤を経て、2010 年 6 月に、現在販売しているプレフィルド製剤である「ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg」、「同注 10mg」及び「同注 15mg」の承認を取得した。

日本において、本剤は、以下の効能又は効果で承認されている。

- 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
- 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長
- 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
- 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

ヌーナン症候群は、1963 年に初めて報告され、常染色体優性遺伝性、母性遺伝性、又は常染色体劣性遺伝性で散発的に発生する先天奇形症候群である[1,2]。出生時の体重及び体長は標準範囲内であるが、小児期には、身長、体重及び骨の発達に成長遅延がみられ、50-70%は低身長を呈している[3]。

国内外の複数の臨床研究において、ヌーナン症候群患児に対する成長ホルモン治療により、成長速度及び成人身長が改善すると報告されている[4,5,6,7,8,9,10]。スウェーデンの第 3 相臨床試験（GHNOO-1658 試験）の結果から、ヌーナン症候群患者に対するノルディトロピンの成長促進効果及び安全性が示され、ノルディトロピンが「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の治療に有効な製剤であることが確認された。

本剤の「ヌーナン症候群における低身長」に対する効能又は効果の海外での承認状況については、2007 年 5 月に米国にて最初の承認を取得し、2016 年 10 月末日現在では、スイス、韓国、イスラエル及びブラジルを含む 5 ヵ国にて承認されている。

日本における本剤の「ヌーナン症候群における低身長」に対する効能又は効果取得のための開発は、ヌーナン症候群の日本人低身長患児を対象とし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）の長期有効性及び安全性を検討する国内第 3 相臨床試験（GHLIQUID-4020 試験）の主要期間（104 週間）の試験結果を評価資料として計画された。

今般、GHLIQUID-4020 試験の成績に基づき、本剤の「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」に対する効能又は効果の追加について、新効能医薬品として一部変更承認申請することとした。

参考文献

1 Noonan JA, Ehmke DA. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr 1963; 63: 468-70.

2 van der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogenity 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 Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. Acta Paediatrica 2005;94(9):1232-7.

5 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.

6 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.

7 Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature inNoonan syndrome: response to growth hormone therapy. Arch Dis Child. 2001;84(5):440-3.

8 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.

9 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.

10 Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, nearadult 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.