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

2.5 臨床に関する概括評価

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 5
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 製剤及び目標とする効能又は効果の背景情報、並びに臨床開発を実施した根拠 6
2.5.1.1.1 ノルディトロピン 6
2.5.1.1.2 ヌーナン症候群の特徴 6
2.5.1.1.3 ヌーナン症候群の診断 7
2.5.1.1.4 臨床開発を実施した科学的妥当性 8
2.5.1.2 日本における臨床開発 9
2.5.1.2.1 臨床データパッケージ 10
2.5.1.2.2 国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験） 11
2.5.1.2.3 海外第 3 相試験〔GHNOO-1658 試験（S/GHD/004/NOO 試験を含む）〕 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 試験デザイン（GHLIQUID-4020 試験） 15
2.5.4.2 エンドポイント（GHLIQUID-4020 試験） 15
2.5.4.3 治験対象集団（GHLIQUID-4020 試験） 16
2.5.4.4 有効性の結果の要約（GHLIQUID-4020 試験） 17
2.5.4.4.1 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準） 17
2.5.4.4.2 投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準） 19
2.5.4.4.3 成長速度及び成長速度 SD スコア 20
2.5.4.5 臨床推奨用量 22
2.5.4.6 効果の持続性 22
2.5.4.7 有効性の結論 23
2.5.5 安全性の概括評価 24
2.5.5.1 安全性の評価方法 24
2.5.5.2 曝露（GHLIQUID-4020 試験） 24
2.5.5.3 有害事象（GHLIQUID-4020 試験） 24
2.5.5.3.1 有害事象の概略 24

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 25
2.5.5.3.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 26
2.5.5.3.4 治験の中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象 27
2.5.5.3.5 その他の注目すべき有害事象 27
2.5.5.4 臨床検査値の評価（GHLIQUID-4020 試験） 27
2.5.5.4.1 IGF-I 及び IGF-I SD スコア 27
2.5.5.4.2 糖代謝 29
2.5.5.4.3 その他の臨床検査値の評価 29
2.5.5.5 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（GHLIQUID-4020 試験） 29
2.5.5.6 部分集団の検討（GHLIQUID-4020 試験） 30
2.5.5.7 市販後データ 30
2.5.5.8 安全性の結論 30
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 32
2.5.6.1 臨床上のベネフィット 32
2.5.6.2 臨床上のリスク 33
2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論 35
参考文献 36

図目次

ページ

図 2.5.1-1 本申請のための臨床開発のガントチャート 10
図 2.5.4-1 身長 SD スコア（日本人標準）の経時推移（平均）−FAS 18
図 2.5.4-2 身長 SD スコア（ヌーナン標準）の経時推移（平均）−FAS 20
図 2.5.4-3 成長速度（cm/年）（上図）及び成長速度 SD スコア（下図）（平均）−FAS 21
図 2.5.5-1 IGF-I（ng/mL）（上図）及び IGF-I SD スコア（下図）の経時推移（平均）−SAS 28

表目次

ページ

表 2.5.1-1 ヌーナン症候群の臨床診断 8
表 2.5.1-2 本申請のための臨床データパッケージ 10
表 2.5.4-1 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）の解析結果−FAS 18
表 2.5.4-2 投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）の解析結果−FAS 19
表 2.5.5-1 有害事象の概要（主要期間：104 週）−SAS 25
表 2.5.5-2 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 26

略語一覧

ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
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。）
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）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
LSMeans	:	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
QOL	:	quality of life
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）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 製剤及び目標とする効能又は効果の背景情報、並びに臨床開発を実施した根拠

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。

2.5.1.1.1 ノルディトロピン

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。

日本では、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

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。ノボ ノルディスク社は、日本においても本効能又は効果の取得に向けて開発を行うことを決定した。

2.5.1.1.2 ヌーナン症候群の特徴

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]。ヌーナン症候群の患者数は非常に少なく、海外ではヌーナン症候群の出生頻度は 1,000 人～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]。男女共に均等に発現し、患者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、翼状頸、胸部奇形（鳩胸又は先天性漏斗胸）、側弯症、凝固障害、停留精巣、軽度精神遅滞及び聴覚障害等である[5,6]。

特異的顔貌

ヌーナン症候群患者の顔貌は、診断にあたって特に手がかりとなる[7]。乳幼児のヌーナン症候群患者は、顔貌のみから判断するのは困難な場合がある。小児期早期にはより特徴が際立つようになるが、年齢を重ねるにつれて再び非常にわかりにくくなる。一般的にヌーナン症候群患者の顔貌は、逆三角形、広いこめかみ、尖った小顎、眼間開離、斜めに下がった眼裂、眼瞼下垂、内眼角贅皮、低い鼻、

低い鼻根と広い鼻底、耳介低位、耳介後方回転、深い人中、二重弓形状の唇及び上唇紅といった特徴を有する。

低身長

ヌーナン症候群患者の 50%～80%は低身長を呈する[5,8]。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。2015 年に、磯島ら[9]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小児期及び成人身長到達時における身長の平均は、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。

先天性心疾患

ヌーナン症候群患者の 50%～80%において、先天性心疾患が認められている[3,10,11]。特徴的な病変は肺動脈弁異形成及び肺動脈弁狭窄であるが、ほぼすべての種類の構造的心疾患が報告されている。ヌーナン症候群患者の最大 30%で肥大型心筋症（閉塞性、非閉塞性）がみられる。その他の共通する心奇形として、心房中隔欠損症及び心室中隔欠損症が挙げられる。構造的心疾患がない場合でも、左軸偏位を呈することがある。

2.5.1.1.3 ヌーナン症候群の診断

ヌーナン症候群の診断は、長らく患者の身体的特徴に基づいて行われてきた。日本では、2013 年に厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班により、「ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」（以下、国内ガイドライン）が策定された[12]。それ以降、国内ガイドラインに準じて、主に van der Burgt のスコア表を用いた臨床診断[13]が行われている（表 2.5.1-1）。また、国内ガイドラインには、遺伝子診断及び鑑別診断についても記載されている。

表 2.5.1-1 ヌーナン症候群の臨床診断

身体的特徴	A 主要徴候	B 副徴候
1. 顔貌	(A-1) 典型的な顔貌 [1)]	(B-1) 本症候群を示唆する顔貌
2. 心臓	(A-2) 肺動脈弁狭窄、閉塞性肥大型心筋症およびまたはヌーナン症候群に特徴的な心電図所見 [2)]	(B-2) 左記以外の心疾患
3. 身長	(A-3) 3 パーセンタイル (-1.88 SD) 以下	(B-3) 10 パーセンタイル (-1.33 SD) 以下
4. 胸壁	(A-4) 鳩胸／漏斗胸	(B-4) 広い胸郭
5. 家族歴	(A-5) 第一度近親者に明らかなヌーナン症候群の患者あり	(B-5) 第一度近親者にヌーナン症候群が疑われる患者あり
6. その他	(A-6) 発達遅滞、停留精巣、リンパ管異形成のすべて	(B-6) 発達遅滞、停留精巣、リンパ管異形成のうちのいずれかひとつ

上記の身体的特徴について、以下の(a), (b)のいずれかの条件を満たす場合には、臨床診断としてヌーナン症候群と診断する。

(a) (A-1)と、(A-2)～(A-6)のうち 1 項目または(B-2)～(B-6)のうち 2 項目が該当

(b) (B-1)と、(A-2)～(A-6)のうち 2 項目または(B-2)～(B-6)のうち 3 項目が該当

[1)] 典型的な顔貌とは、広く高い前額部、眼間開離、眼瞼下垂、内眼角贅皮と外側に向けて斜めに下がった眼瞼裂、厚い耳輪を持ち後方に傾いた低位耳介、高口蓋、小顎症、翼状頸を伴う短頸、後頭部毛髪線低位を指す。顔貌は、ときに特徴的でない場合があり、また年齢ともに変化する。各所見については、dysmorphology（臨床奇形診断学）に習熟した専門医による判定が必要で、類似した顔貌を示す他の疾患を鑑別診断することが重要である。

[2)] 特徴的な心電図所見とは、左前胸部誘導における R/S 比の異常、幅広い QRS 波、左軸変位、巨大 Q 波を指す。

近年、ヌーナン症候群の原因遺伝子として、RAS/MAPK シグナル伝達経路に関与する分子をコードする遺伝子（*PTPN11, SOS1*, *RAF1*, *SHOC2* 等）が同定された[14]。また、ヌーナン症候群類縁疾患の原因遺伝子としても RAS/MAPK シグナル伝達分子（*PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, HRAS, KRAS, BRAF* 等）が同定されている。ただし、ヌーナン症候群のすべての患者で遺伝子変異が認められるわけではない。これらの遺伝子のうち、*PTPN11* の突然変異が最も多く、ヌーナン症候群患者の約 50%で認められる [14]。国内ガイドラインには、生殖細胞系において特定の遺伝子（*PTPN11*、*SOS1*、*RAF1* 又は *NRAS*）にヌーナン症候群の病因と考えられる変異が認められた場合には、臨床診断における判定基準にかかわらずヌーナン症候群と診断する旨が記載されている。ただし、国内ガイドラインにおいて、遺伝子診断は必須とはされていない [12]。また、ヌーナン症候群の遺伝子診断は保険収載されていないこと、及び検査実施可能施設が限られていることから、すべての患者に対して遺伝子診断を実施するのは困難な状況である。

2.5.1.1.4 臨床開発を実施した科学的妥当性

低身長は体脂肪率の増加や糖尿病のリスク増加に関連する[15]。また、同性・同年齢の標準身長の範囲内に達しない低身長〔身長標準偏差スコア（身長 SD スコア）：-2 以下〕を呈する小児は、標準身長の小児と比べて教育、人間関係及び交友関係においてより多くの困難を経験すること、並びに健康関連 quality of life（QOL）が低いことが報告されている[16,17,18]。日本人の成長ホルモン分泌不全性低身長症患

児や SGA 性低身長症患児において、成長ホルモン（GH）治療により QOL が改善することが示されており[19,20]、GH 治療により低身長を改善し、標準範囲内の身長に近づけることは臨床的意義があると考えられる。国内ガイドラインでは、ヌーナン症候群低身長患児に対して必要に応じ GH 療法を検討する旨が記載されている。しかしながら、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。

国内外の複数の臨床研究において、ヌーナン症候群低身長患児に対する hGH 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[21,22,23,24,25,26,27,28]。また、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（ノボ ノルディスク社が実施した海外第 3 相試験：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（結果の詳細は、Module 2.7.6 及び Module 5.3.5.1 を参照）。本試験において、特記すべき安全性上の問題は認められなかった。

米国では、2007 年にノルディトロピンの「ヌーナン症候群における低身長」の効能又は効果が承認された。米国で実施中の市販後調査では、2013 年 11 月時点でノルディトロピンを 4 年間投与したヌーナン症候群患者 30 例のデータが得られている[29]。その結果から、統計的に有意な身長 SD スコアの増加が認められており、かつ予期されない安全性上の問題は報告されていない。

日本では、ノルディトロピンは小児領域の 4 つの効能又は効果で承認されており、それらの臨床試験及び豊富な市販後の使用経験から、日本人小児における安全性プロファイルは十分に確立されていると考えられる。

以上のように、ノルディトロピンは十分に確立された hGH 製剤であり、日本において「ヌーナン症候群における低身長」の効能又は効果を取得することにより、日本人のヌーナン症候群低身長患児のアンメットメディカルニーズを満たすことができると期待される。そのため、日本において臨床開発を実施することは科学的に妥当と考えられた。

2.5.1.2 日本における臨床開発

ノボ ノルディスク社は、国内第 3 相試験の計画にあたり医薬品医療機器総合機構（PMDA）から助言を得るため、2012 年 4 月及び同年 11 月にそれぞれ医薬品第 II 相試験終了後相談及び追加相談を実施した（受付番号：P2487 及び P2680）。PMDA 相談において、申請時には投与後 104 週までの有効性及び安全性データを提出することは受け入れ可能であるとの見解を得た。PMDA 相談の詳細については、Module 1.5、1.5.2.6 を参照のこと。また、相談記録を Module 1.13.2.1 及び Module 1.13.2.2 に示す。

これらの PMDA 相談で得られた助言に従って国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験）を計画し、2013 年 8 月より当該試験を開始した。本申請時点では GHLIQUID-4020 試験の主要期間が完了しており、延長期間を実施中である。

2.5.1.2.1 臨床データパッケージ

本申請のための臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に、臨床開発のガントチャートを図 2.5.1-1 に示す。評価資料は国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験）の 1 試験のみである。また、ノルディトロピンを成人身長到達時まで長期投与した際の情報を提供するため、スウェーデンで実施された海外第 3 相試験〔GHNOO-1658 試験（S/GHD/004/NOO 試験を含む）〕を参考資料とした。

表 2.5.1-2 本申請のための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。

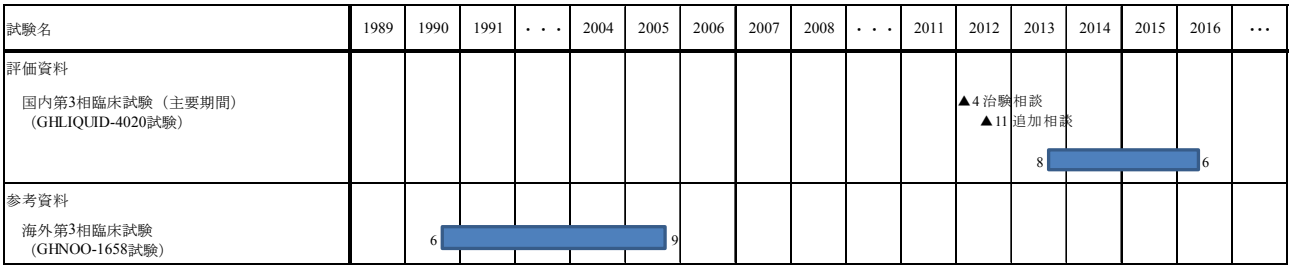


図 2.5.1-1 本申請のための臨床開発のガントチャート

2.5.1.2.2 国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験）

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。本試験の主要目的は「日本人のヌーナン症候群の低身長患児におけるベースラインから投与後 104 週までのノルディトロピンの成長促進効果を評価すること」であり、プライマリーエンドポイントとして「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」を設定した。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。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。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。本試験の延長期間は現在実施中であり、本 Module には主要期間の結果のみを提示する。

本試験は、ヘルシンキ宣言[30]、医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）に関する省令[31]、及びその他の適用される関連規則に従って実施した。

プライマリーエンドポイントについて、日本人の標準身長曲線を基準とした身長 SD スコアを算出したのに加え、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線を基準とした身長 SD スコアも算出した。GHLIQUID-4020 試験の開始後に、国内ガイドライン[12]及び日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線[9]が公表された。GHLIQUID-4020 試験に組み入れられた被験者は、van der Burgt のスコア表[13]を用いてヌーナン症候群と臨床診断された患者である。また、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線は、同スコア表を用いて診断が検証された患者のデータに基づき作成された。さらに、国内ガイドラインでも、ヌーナン症候群の臨床診断に同スコア表が用いられている。国内ガイドラインに従い遺伝子診断のみでヌーナン症候群と診断される場合があるが、ヌーナン症候群の確定診断に遺伝子診断は必須ではない。これらのことから、GHLIQUID-4020 試験、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線及び国内ガイドラインの診断基準に大きな違いはないものと考えられた。そのため、日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線に基づき、GHLIQUID-4020 試験に組み入れられた被験者の身長 SD スコアを算出することは妥当と考えられた。

2.5.1.2.3 海外第 3 相試験〔GHNOO-1658 試験（S/GHD/004/NOO 試験を含む）〕

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（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。二次性徴発来前の年齢から成人身長到達時までノルディトロピンの投与を受けた計 24 例（S/GHD/004/NOO 試験で無作為割り付けされた 18 例及び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）が、ヌーナン症候群患児の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。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。

GHNOO-1658 試験のデータ収集及びフォローアップ来院は、原資料の閲覧を含む GCP の基準に従って実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

該当情報なし。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

該当情報なし。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 試験デザイン（GHLIQUID-4020 試験）

国内第 3 相試験（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（1：1）、二重盲検、並行群間比較試験であった。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。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。

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。

2.5.4.2 エンドポイント（GHLIQUID-4020 試験）

GHLIQUID-4020 試験で検討した有効性のエンドポイントは以下の通りである。

- 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（プライマ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
- 投与後 52 週から 104 週までの成長速度
- 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

個々の被験者の身長を評価するため、日本人の標準身長曲線（男女別）及び日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線（男女別）に基づき身長 SD スコアを算出した〔それぞれ、身長 SD スコア（日本人標準）及び身長 SD スコア（ヌーナン標準）〕。身長 SD スコアは実臨床においても用いられており、患者の性別及び年齢に関係なく、身長に対する治療効果を同様に評価することが可能である。また、身長 SD スコアは、低身長患児に対する hGH 製剤の投与開始基準としても使用されている。

2.5.4.3 治験対象集団（GHLIQUID-4020 試験）

GHLIQUID-4020 試験では、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組み入れられた。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%）〕。被験者は、NN-220 の 2 用量群に均等に無作為に割り付けられた（0.033 mg/kg/日群：25 例、0.066 mg/kg/日群：26 例）。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。すべての被験者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。被験者の内訳の詳細は、Module 2.7.3、2.7.3.3.1.1 を参照のこと。

ベースライン時の暦年齢の平均は 6.31 歳（0.033 mg/kg/日群：6.57 歳、0.066 mg/kg/日群：6.06 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は 5.26 歳（0.033 mg/kg/日群：5.50 歳、0.066 mg/kg/日群：5.03 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の平均は 98.94 cm（0.033 mg/kg/日群：100.27 cm、0.066 mg/kg/日群：97.66 cm)、体重の平均は 15.34 kg（0.033 mg/kg/日群：15.73 kg、0.066 mg/kg/日群：14.96 kg）であった。ベースライン時の身長 SD スコアの平均は-3.24（0.033 mg/kg/日群：-3.24、0.066 mg/kg/日群：-3.25）であり、日本人小児の標準範囲を大きく下回っていた。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。ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は、Module 2.7.3、2.7.3.3.1.2 を参照のこと。

2.5.4.4 有効性の結果の要約（GHLIQUID-4020 試験）

本項では、GHLIQUID-4020 試験の有効性の結果を示す。海外第 3 相試験（GHNOO-1658 試験：参考資料）の有効性の結果は、Module 2.7.3 に要約した。両試験の結果の詳細は、Module 5.3.5.1 を参照のこと。

2.5.4.4.1 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）

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 1 日 1 回、104 週投与により身長 SD スコア（日本人標準）の改善が認められた。

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（表 2.5.4-1）。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）。

投与後 104 週における身長 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）、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。一方、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。

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（> -2）を大きく下回っていたが、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（図 2.5.4-1）。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。

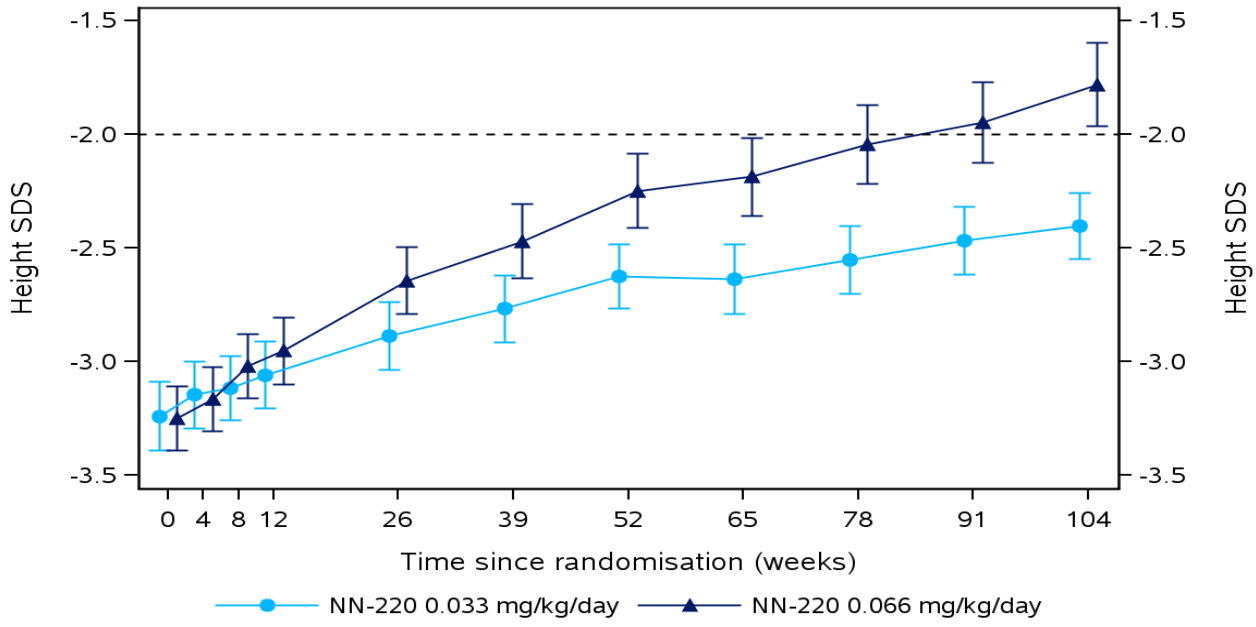
身長 SD スコア（日本人標準）の結果の詳細は、Module 2.7.3、2.7.3.3.2.1 及び 2.7.3.3.3 を参照のこと。

表 2.5.4-1 投与後 104 週の身長 SD スコア（日本人標準）の解析結果−FAS

	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



Full analysis set, LOCF imputed data.
Error bars are 1*SEM.

hgh/ghnoo-4020/freeze_20161011_ctr_er
28OCT2016:00:49:13 - f_mean_htsds.sas/f_height_sds_ca_mean.png

図 2.5.4-1 身長 SD スコア（日本人標準）の経時推移（平均）−FAS

2.5.4.4.2 投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）

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。

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（表 2.5.4-2）。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）。

身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均は、ベースライン時に標準範囲の平均（0）以下であったが、投与 104 週時点で平均又は高値まで改善した（図 2.5.4-2）。ベースライン時に身長 SD スコア（ヌーナン標準）が 0 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%）の身長 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、Module 2.7.3、2.7.3.3.2.2 を参照のこと。

表 2.5.4-2 投与後 104 週の身長 SD スコア（ヌーナン標準）の解析結果-FAS

	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

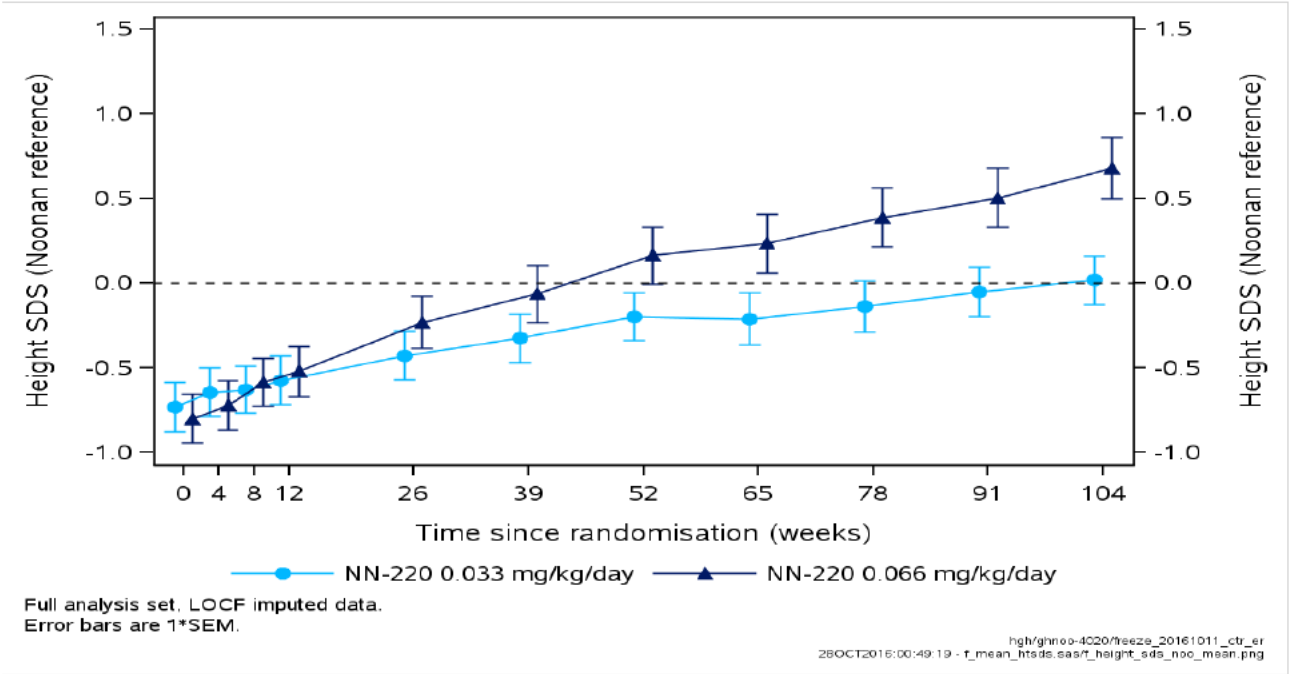


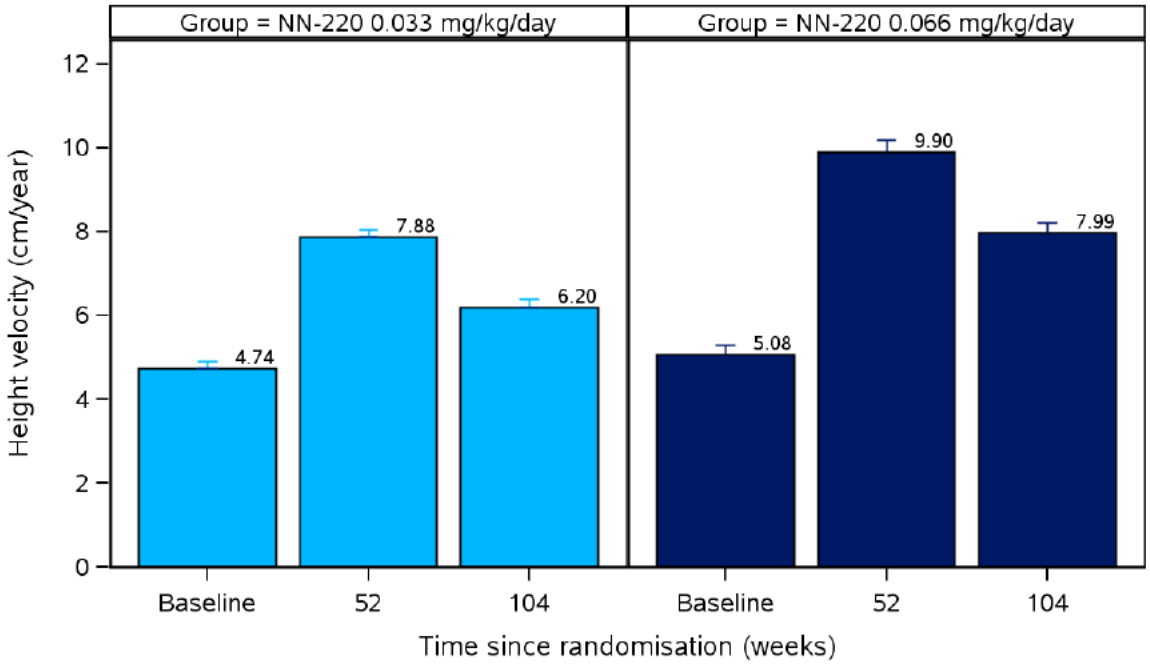
図 2.5.4-2　　身長 SD スコア（ヌーナン標準）の経時推移（平均）−FAS

2.5.4.4.3　　成長速度及び成長速度 SD スコア

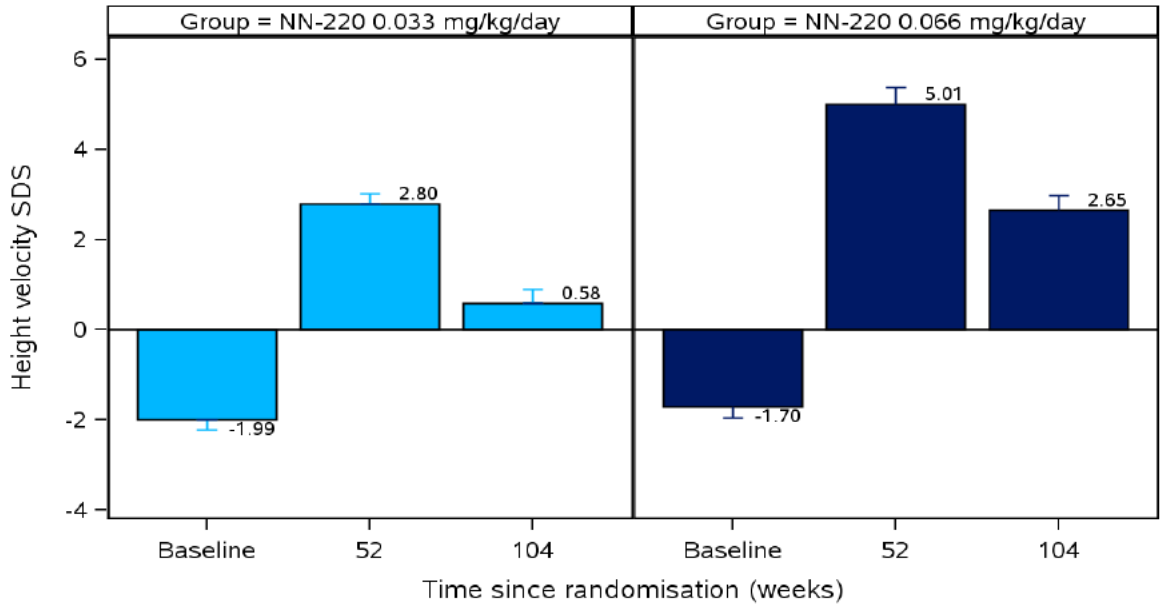
投与 1 年目において、両用量群ともに成長速度はベースラインから顕著に増加し、その増加量は 0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。投与 2 年目では、両用量群ともに成長速度は投与 1 年目より減少したが、依然としてベースラインよりも大きかった（図 2.5.4-3）。

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、両用量群ともに成長速度 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（図 2.5.4-3）。

成長速度及び成長速度 SD スコアの結果の詳細は、Module 2.7.3、2.7.3.3.2.4 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.



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

図 2.5.4-3　　成長速度（cm/年）（上図）及び成長速度 SD スコア（下図）（平均）−FAS

2.5.4.5 臨床推奨用量

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。104 週間投与後の身長 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。104 週間投与後の身長 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 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、成長速度は依然としてベースラインよりも大きかった。成長速度の変化は成長速度 SD スコアに反映されていた。

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。

以上の結果から、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忍容性は良好であり、これら 2 用量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。

2.5.4.6 効果の持続性

GHLIQUID-4020 試験において、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 36.0%及び 0.066 mg/kg/日群の 57.7%の被験者の身長 SD スコア（日本人標準）が-2 を超えていた。投与後 104 週時点で身長 SD スコア（日本人標準）が-2 を超えていなかった被験者のうち、半数以上の被験者において投与 2 年目の成長速度 SD スコアが 0 を超えていたことから、ノルディトロピンをさらに長期間投与した場合、より多くの被験者の身長 SD スコア（日本人標準）が-2 を超えるものと期待される。

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。

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、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）。

2.5.4.7 有効性の結論

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 104 週間投与により、臨床的意義のある成長促進効果が認められた。

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、0.033 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。身長 SD スコア（ヌーナン標準）についても、投与後 104 週において同様の増加が認められた。

投与 1 年目において、両用量群で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、両用量群で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。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

ヌーナン症候群低身長患児を対象とした NN-220 の安全性は、国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験）の安全性データに基づいて評価する。また、海外第 3 相試験（GHNOO-1658 試験：参考資料）の安全性データ及び市販後データについても考慮した。本項では、日本人のヌーナン症候群低身長患児を対象とした GHLIQUID-4020 試験の安全性プロファイルを主に提示する。GHNOO-1658 試験の安全性の結果の要約は、補助的な安全性データとして Module 2.7.4 に含める。詳細は治験総括報告書（GHNOO-1658 試験、Module 5.3.5.1）を参照のこと。市販後データは Module 2.7.4.6 及び 2.5.5.7 に提示する。

提示する GHLIQUID-4020 試験の安全性データは、主要期間（104 週間）のデータである。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も提示する。GHLIQUID-4020 試験で検討された安全性評価項目は、ヌーナン症候群低身長患児を対象とした NN-220 の安全性の評価に適していると考えられる（Module 2.7.4.1.1 参照）。

2.5.5.2 曝露（GHLIQUID-4020 試験）

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）（Module 2.7.4.1.2 参照）。

2.5.5.3 有害事象（GHLIQUID-4020 試験）

2.5.5.3.1 有害事象の概略

有害事象の発現件数及び種類の用量別の概要を表 2.5.5-1 に示す。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。NN-220 の 104 週間投与において、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の低身長患児で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。有害事象の多く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。主要期間（104 週まで）に報告された重篤な有害事象の件数は少なかった（0.033 mg/kg/日群：4 件、0.066 mg/kg/日群：3 件）。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。死亡、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（詳細は Module 2.7.4.2.1 参照）。

表 2.5.5-1 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

2.5.5.3.2 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）（Module 2.7.4.2.1.2 参照）。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。

2.5.5.3.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

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）。

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（0.033 mg/kg/日群：4 件、0.066 mg/kg/日群：3 件）（表 2.5.5-2）。重篤な有害事象はいずれも 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。

表 2.5.5-2 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

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。これら 6 つの事象（頭蓋骨癒合症、歯原性嚢胞、アーノルド・キアリ奇形、肺動脈治療手技、鼻咽腔閉鎖機能不全、熱性痙攣）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（Module 2.7.4.2.1.4 参照）。

2.5.5.3.4 治験の中止に至った有害事象及び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の報告はなかった。また、治験薬の減量に至った有害事象はなかった。

2.5.5.3.5 その他の注目すべき有害事象

GHLIQUID-4020 試験でみられた事象で、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、医薬品リスク管理計画において「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の添付文書において「重大な副作用」とされた事象に基づき特定した。有害事象を特定するために使用された定義及び検索語を Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1 に提示する。

上述の検索で特定された有害事象はわずかであり、糖代謝障害に関連する事象が 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）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、O 脚（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。

0.066 mg/kg/日群の 9 歳の被験者が、投与後 1 年に軽度で非重篤な耐糖能障害（1 年）を発現した。治験薬との因果関係は「あり」と判定されたが、本事象による用量の変更はなかった。投与後 104 週時点での転帰は「未回復」であった。

心臓障害に分類される非重篤な有害事象が 2 件報告された。0.033 mg/kg/日群の 5 歳の被験者が頻脈を発現した（発現日：713 日目、発現期間：1 日間）。0.066 mg/kg/日群の 4 歳の被験者が心室性期外収縮を発現した（発現日：370 日目、発現期間：167 日間）。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。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事象は 2 件のみの報告であり、ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性についての傾向をみることはできなかった。

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）。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。延長期間（発現日：投与後 2 年と約 2 ヵ月）に、[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。

2.5.5.4 臨床検査値の評価（GHLIQUID-4020 試験）

2.5.5.4.1 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 2.5.5-1）。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。

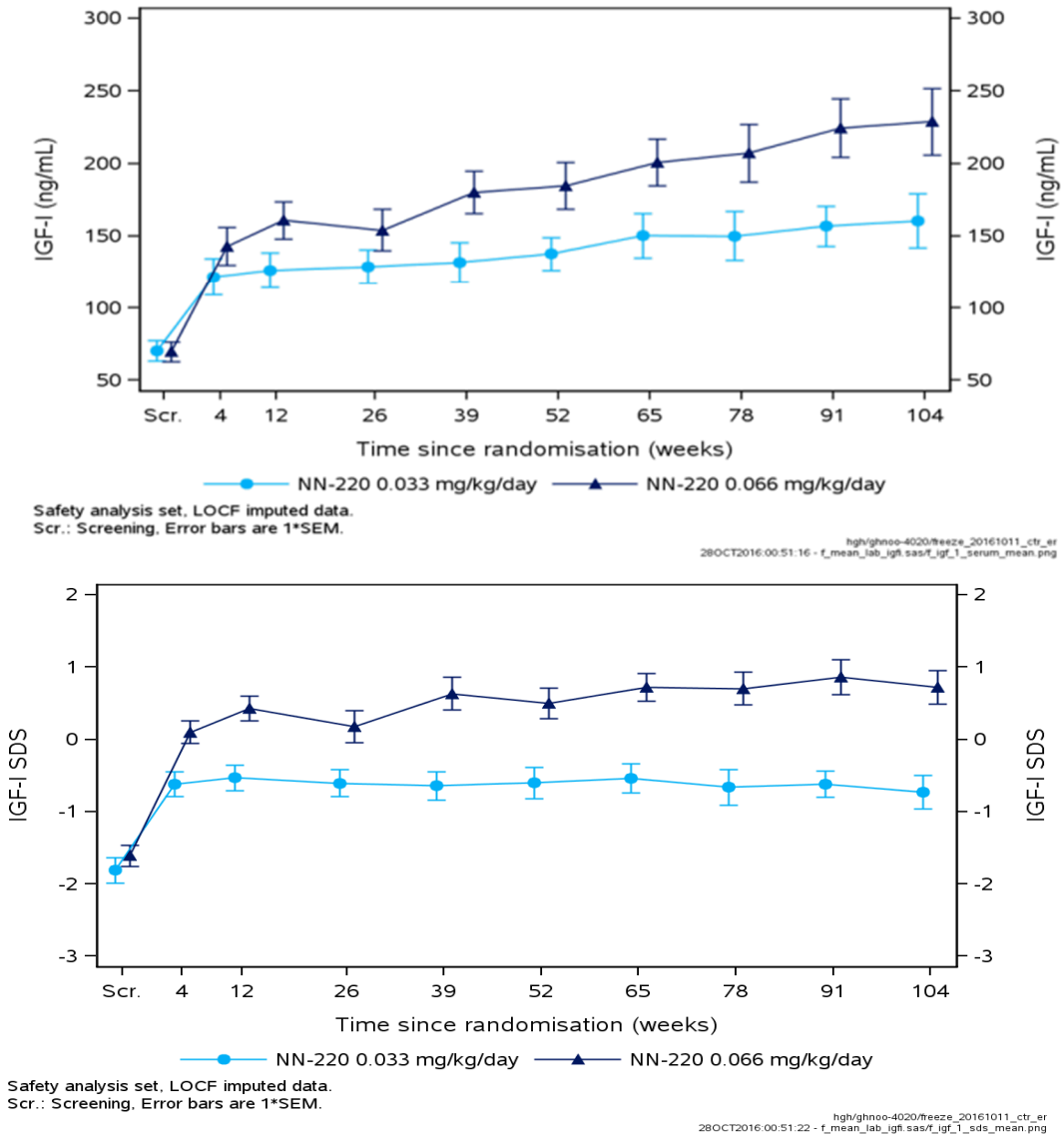


図 2.5.5-1　　IGF-I（ng/mL）（上図）及び IGF-I SD スコア（下図）の経時推移（平均）−SAS

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 例であった。

NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により、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）、2.34（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した。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かった。用量群間差の平均の差の推定値は 1.26 であった（95%信頼区間：[0.75; 1.78]）（Module 2.7.4.3.1 参照）。

2.5.5.4.2 糖代謝

ヘモグロビン A1c（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%）（Module 2.7.4.3.2.1 参照）。

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、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。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。hGH 投与によってインスリン抵抗性が増加し、結果的にインスリン分泌が増加することはよく知られている。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 25%（0.033 mg/kg/日群）及び 72%（0.066 mg/kg/日群）増加した。投与後 104 週の OGTT のインスリンの AUC について、用量群間で統計的な有意差はみられなかった（Module 2.7.4.3.2.2 参照）。

2.5.5.4.3 その他の臨床検査値の評価

主要期間（104 週間）において、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（Module 2.7.4.3.3 参照）。

試験期間を通じ、骨型アルカリフォスファターゼ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。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。骨代謝マーカーは hGH 製剤の投与中に顕著に増加することが予測される。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（Module 2.7.4.3.3 参照）。

2.5.5.5 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（GHLIQUID-4020 試験）

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）。骨年齢及び骨年齢／暦年齢の比のいずれについても、用量群間の差は統計的に有意であった〔用量群間の差の推定値：骨年齢では 0.55（95%信頼区間[0.05; 1.04]）、骨年齢／暦年齢の比では 0.08（95%信頼区間[0.02; 0.14]）〕（Module 2.7.4.4.5 参照）。

主要期間（104 週）中、大部分の被験者で二次性徴の発来はみられなかった。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）。二次性徴の早発に関する有害事象は報告されなかった（Module 2.7.4.4.3 参照）。

104 週間の投与期間中、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（Module 2.7.4.4.4 参照）。

主要期間（104 週）において、バイタルサイン並びに心電図及び心超音波検査について、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（Module 2.7.4.4.1 及び Module 2.7.4.4.2 参照）。

2.5.5.6 部分集団の検討（GHLIQUID-4020 試験）

内因性要因として、年齢、性別及び遺伝子型を検討した。外因性要因の検討は実施していない。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高かった（男児：657 件/100 人・年、女児：448 件/100 人・年）。0.066 mg/kg/日群は男児の被験者数がより多かったことに留意する必要がある〔女児：8 件（30.8%）、男児：18 件（69.2%）〕。その他、有害事象の発現について、ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性による特記すべき傾向はみられなかった（Module 2.7.4.5.1 及び Module 2.7.4.5.2 参照）。

2.5.5.7 市販後データ

NN-220（販売名：ノルディトロピン）は、様々な効能又は効果で EU、米国及び日本といった主要国を含む 94 ヵ国で販売されている。

定期的安全性最新報告／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PSUR/PBRER）の報告期間中（2015 年 4 月 1 日～2016 年 3 月 31 日）、ノボ ノルディスク（デンマーク）が販売したノルディトロピンの総量（サンプルを含む）は、39,916,717 mg であった（累積期間中の総量：328,810,624 mg）。

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。既存のデータに基づくと、現時点で安全性上の理由で主要な安全性情報を変更する必要はなく、追加の医薬品安全性監視計画やリスク最小化計画は必要ないと考えられる。

報告期間における安全性及び有効性データの評価及び集積された情報に基づくと、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。

2.5.5.8 安全性の結論

GHLIQUID-4020 試験では、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。有害事象プロファイル、糖代謝及びその他の安全性パラメータを含む、全般的な安全性プロファイルに 0.033 mg/kg/日群と 0.066 mg/kg/日群の間で明らかな違いはみられなかった。

ノルディトロピンの市販後データで、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

日本人のヌーナン症候群低身長患児における NN-220（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）の忍容性は良好であると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

低身長はヌーナン症候群患者によく見られる身体的特徴の 1 つである [5,8,9]。低身長は体脂肪率の増加や糖尿病のリスク増加に関連する [15]だけでなく、教育、人間関係及び交友関係においてより多くの困難を経験すること、並びに健康関連 QOL が低いことに繋がる [16,17,18]。そのため、ヌーナン症候群低身長患児に対して hGH 治療を行い、これらの身体的、精神的及び心理社会的問題を改善することは臨床的意義が大きいと考えられる。

ノルディトロピンは、世界各国で広く使用されている hGH 製剤である。日本では、ノルディトロピンは小児領域の 4 つの効能又は効果で承認されている。また、2017 年 7 月末時点で、海外 5 ヵ国において「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。

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及び安全性は、国内第 3 相試験（GHLIQUID-4020 試験）で検討した。本試験の結果に基づくノルディトロピンのベネフィット及びリスクを以下に要約する。

2.5.6.1 臨床上のベネフィット

GHLIQUID-4020 試験の有効性の結果から、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 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の 104 週間投与により、臨床的意義のある成長促進効果が得られることが示された。

- 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）の変化量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群で 0.84 及び 0.066 mg/kg/日群で 1.47 であり、両用量群ともに 95%信頼区間の下限値が 0 を超えていた。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。身長 SD スコア（日本人標準）の増加に対する投与開始時の暦年齢の影響が認められ、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。一方、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。
- 身長 SD スコア（ヌーナン標準）についても、身長 SD スコア（日本人標準）と同様の増加が認められた。ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア（ヌーナン標準）の変化量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群で 0.75 及び 0.066 mg/kg/日群で 1.48 であり、両用量群ともに 95%信頼区間の下限値が 0 を超えていた。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。
- 大部分の被験者において、ベースラインの前年（-64～-40 週）からベースラインまでの身長 SD スコア（日本人標準）の変化は比較的小さく、ノルディトロピンの投与開始後に身長 SD スコア（日本人標準）の増加が認められた。
- 投与 1 年目において、両用量群で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た。投与 2 年目では、両用量群で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。投与 2 年目における成長速度の平均は、0.033 mg/kg/日群で 6.20 cm/年及び 0.066 mg/kg/日群で 7.99 cm/年であり、成長速度 SD スコアの平均は、0.033 mg/kg/日群で 0.58 及び 0.066 mg/kg/日群で 2.65 であった。

国内外の公表文献において、ヌーナン症候群低身長患児に対する hGH 治療による成長促進効果が示されている [21,22,23,24,25,26,27,28,29]。1993 年に日本で実施された、2 年間投与、プロスペクティブ、1 群試験である学術試験 [23]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/週の有効性及び安全性が検討された。本学術試験では、身長 SD スコアの平均（SD）は投与開始時の-2.8（0.7）から投与後 2 年では-2.2（0.5）へ改善した。投与開始時、投与 1 年目及び 2 年目における成長速度の平均（SD）は、それぞれ 4.8（1.0）、7.0（1.2）及び 5.5（0.6）cm/年であった。GHLIQUID-4020 試験ではより高い用量（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）を投与しており、GHLIQUID-4020 試験で認められた成長促進効果は、本学術試験よりも大きいと考えられた。

GHLIQUID-4020 試験において、投与後 104 週時点で約半数の被験者の身長 SD スコア（日本人標準）は-2 を超えていなかった。しかしながら、そのうちの半数以上の被験者において投与 2 年目の成長速度 SD スコアが 0 を超えていたことから、ノルディトロピンをさらに長期間投与した場合、より多くの被験者の身長 SD スコア（日本人標準）が標準範囲内に到達すると期待される。現在、GHLIQUID-4020 試験の延長期間を実施中であり、さらに長期間（4 年）投与した場合の身長への治療効果について今後評価する予定である。

GHLIQUID-4020 試験において、成人身長のデータは得られていない。海外試験（GHNOO-1658 試験：レトロスペクティブなデータ収集）では、ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により臨床的意義のある身長の増加が認められ、大部分の被験者の成人身長が標準範囲内に達していた。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）では、hGH 製剤による治療歴のないヌーナン症候群低身長患児において、ベースラインから投与後 2 年までの身長 SD スコア（スウェーデン人基準）の変化量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群で 0.91 及び 0.066 mg/kg/日群で 1.15 であった。すなわち、投与後 2 年において認められた成長促進効果は、GHLIQUID-4020 試験と同様であると考えられた。

2.5.6.2 臨床上のリスク

GHLIQUID-4020 試験では、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 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。有害事象プロファイルを含む全般的な安全性プロファイルについて、用量群間で明らかな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。0.066 mg/kg/日群における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若干多かった。ただし、0.066 mg/kg/日群では男児の被験者数が多かったことに留意する必要があ

る。その他、有害事象プロファイルについて、ベースラインの人口統計学的特性及びその他の特性による傾向はみられなかった。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 hGH 製剤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、GHLIQUID-4020 試験において糖代謝障害に関連する事象が 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。

hGH 製剤の投与によりインスリン感受性が低下する可能性があり、十分なインスリン分泌能を有していない患者では高血糖が引き起こされる懸念がある。GHLIQUID-4020 試験では、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。投与後 1 年において、0.066 mg/kg/日群の 9 歳の被験者で 1 件の非重篤かつ軽度の耐糖能障害が報告された。治験薬との因果関係は「あり」と判定されたが、本事象による治験薬の用量の変更はなかった。

一般的に、hGH 製剤の投与により血中 IGF-I 値の上昇がみられる。小児における高 IGF-I 値と悪性腫瘍の発症リスクとの相関は確立されていないが、成人では高 IGF-I 値により悪性腫瘍の発症リスクが増加するという報告がある[32,33]。GHLIQUID-4020 試験では、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。投与期間中に測定したすべての IGF-I SD スコア（459 回／51 例）の中で、+2.5 を超えたのは 0.066 mg/kg/日群における 8 回／4 例及び 0.033 mg/kg/日群における 1 回／1 例のみであり（各被験者の最大値：3.8、3.0、3.3、2.8 及び 2.5）、高用量の長期投与によって IGF-I SD スコアが標準範囲を大きく超えることはないと考えられた。

小児に対する hGH 製剤の投与では、身長の増加とともに骨年齢を確認することが重要である。骨年齢が暦年齢を継続的に上回ると、通常よりも早く骨端線閉鎖が起こり、十分な成人身長に到達しない可能性がある。GHLIQUID-4020 試験では、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。

小児に対する hGH 製剤の投与により、二次性徴が早発することがある。二次性徴の早発によって早期に骨端線閉鎖が起こり、結果として十分な成人身長に到達しない可能性がある。GHLIQUID-4020 試験では、二次性徴の早発に関する有害事象は報告されなかった。

GHLIQUID-4020 試験では、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、104 週間の投与期間中に臨床的に意味のある変化はみられなかった。

最新のノルディトロピンの市販後データからは、新たな安全性上の懸念は認められていない。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

日本人のヌーナン症候群低身長患児において、ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の 1 日 1 回、104 週間投与により、臨床的意義のある成長促進効果が認められた。ノルディトロピンをさらに長期間投与した場合、持続的な成長促進効果が得られるものと期待される。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 104 週間投与において、特記すべき安全性上の問題は認められなかった。

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投与により、低身長を改善し、日本人の標準身長に近づける（日本人の標準身長の範囲内までキャッチアップさせる）ことができ、かつその安全性プロファイルは許容範囲内であると考えられた。低身長の改善は、患者の身体的問題だけでなく、精神的及び心理社会的問題の解決にも繋がると期待される [19,20]。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 製剤はなく、ノルディトロピンの投与により患者のアンメットメディカルニーズを満たすことができると考えられる。以上のことから、日本人のヌーナン症候群低身長患児に対して、提案する用法及び用量、並びに添付文書に記載する使用上の注意に従ってノルディトロピンを投与することは、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる。

参考文献

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.

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

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 Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: The changing phenotype. Am J Med Genet. 1985;21(3):507-14.

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

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.

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.

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

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.

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.

14 Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. Mol Syndromol. 2010;1(1):2-26.

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.

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.

17 Hensley WE, Cooper R. Height and occupational success: a review and critique. Psychol Rep. 1987;60:843-9.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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