



処方箋医薬品<sup>注)</sup>

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

**グロウジェクト®皮下注 6mg**

**グロウジェクト®皮下注 12mg**

日本標準商品分類番号

8 7 2 4 1 2

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

貯 法：冷暗所保存(2~8℃)

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	6 mg	12mg
承認番号	22800AMX00463	22800AMX00464
* 薬価収載	2016年12月	
* 販売開始	2017年1月	
国際誕生	1987年3月	

**禁忌 (次の患者には投与しないこと)**

1. 糖尿病の患者 [成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者 [成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。]

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症	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0.23mg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0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

**【組成・性状】**

**\*\*1. 組成**

本剤は国内で製剤化した注射剤であり、1カートリッジ(1.5mL)中に下記成分を含有する。

成 分		含 量	
		グロウジェクト 皮下注 6mg	グロウジェクト 皮下注 12mg
有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え)	6 mg	12mg
添加物	緩衝剤 リン酸二水素ナトリウム水和物	2.34mg	
	pH調節剤 水酸化ナトリウム リン酸	適量	
	等張化剤 D-マンニトール	60mg	
	安定剤 ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	3 mg	
保存剤	フェノール	5 mg	

**2. 製剤の性状**

本剤は無色澄明の液である。

本剤のpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.0~6.4
浸透圧比	0.9~1.1

**【効能・効果、用法・用量】**

効能・効果	用法・用量
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	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0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	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0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、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0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

**\*1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症**

本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。

**2. ターナー症候群における低身長**

**1) ターナー症候群における低身長への適用基準**

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2.0SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

**2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準**

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

**(1) 成長速度 ≥ 4 cm/年**

(2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が、1.0cm/年以上の場合。

(3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目 ≥ 2 cm/年  
3年目以降 ≥ 1 cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

**\*3. 成人成長ホルモン分泌不全症**

本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

(1) 小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。

1) 2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

(2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。

1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

- 2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8 ng/mL以下
GHRP-2	9 ng/mL以下

#### 4. 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

##### 1) SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

##### (1) 出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD未満であること。

なお、重症の新生児出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重のみで判定すること。

##### (2) 治療の開始条件

- ① 3歳以上の患者であること。
- ② 身長が標準身長の前-2.5SD未満であること。
- ③ 治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満であること。

##### (3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

##### 2) SGA性低身長症の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- (1) 成長速度  $\geq 4$  cm/年
- (2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
- (3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
2年目  $\geq 2.0$ cm/年  
3年目以降  $\geq 1.0$ cm/年

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cm未満になった場合は、投与を中止すること。

上記治療継続基準(1)~(3)のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. ターナー症候群における低身長  
ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。
2. 成人成長ホルモン分泌不全症  
1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
- 2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。
3. SGA性低身長症  
用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内科学会/日本未熟児新生児学会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

#### 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]

- 2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]

#### 2. 重要な基本的注意

##### ○成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- 2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- 3) 本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

##### ○SGA性低身長症

- 1) 治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月~6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT<sub>4</sub>、骨年齢を6ヵ月~1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- 2) SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

#### 3. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

#### 4. 副作用

##### ○成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査(グロウジェクト注射用1.33mg及びグロウジェクト注射用8mg)及び市販後の使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg)における総症例571例中49例(8.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が111件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇9例(1.58%)、血清AST(GOT)上昇8例(1.40%)、好酸球増多7例(1.23%)等であった。(再審査終了時)

##### ○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査(グロウジェクト注射用1.33mg)、市販後の使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg(再審査終了時)及び特別調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における総症例475例中114例(24.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が226件報告された。その主なものは、尿中血陽性43例(9.05%)、尿中蛋白陽性15例(3.16%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加12例(2.53%)、血清AST(GOT)上昇11例(2.32%)、肝機能異常11例(2.32%)等であった。

##### \*○成人成長ホルモン分泌不全症

臨床試験(グロウジェクトBC注射用8mg)及び使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における安全性評価対象例205例中77例(37.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が361件報告された。その主なものは、関節痛14例(6.8%)、血清ALT(GPT)上昇13例(6.3%)、血清AST(GOT)上昇11例(5.4%)、浮腫11例(5.4%)、四肢痛7例(3.4%)、血圧上昇7例(3.4%)、めまい7例(3.4%)等であった。(再審査終了時)

\*○SGA性低身長症

臨床試験(グロウジェクトBC注射用 8 mg)及び特定使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用 8 mg及びグロウジェクトBC注射用 8 mg)における安全性評価対象例139例中75例(54.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が173件報告された。その主なものは、ブドウ糖負荷試験異常26例(18.7%)、四肢痛 8例(5.8%)、血清ALT(GPT)上昇 8例(5.8%)、CK(CPK)上昇 8例(5.8%)、血清AST(GOT)上昇 7例(5.0%)、頭痛 7例(5.0%)、好酸球増多 7例(5.0%)、扁桃肥大 7例(5.0%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) **けいれん**(頻度不明)：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明)：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) **ネフローゼ症候群**(頻度不明)：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **糖尿病**(頻度不明)：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈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SGA性低身長症〉

	0.2%以上	0.2%未満
過敏症*		全身痒痒、発疹(麻疹、紅斑等)
内分泌	甲状腺機能低下症*2、耐糖能低下、血中甲状腺刺激ホルモン増加	思春期早発症
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、関節痛、四肢痛、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭圧り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺、ミオグロビン上昇、筋肉痛、関節炎
代謝	遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇、血清LDH上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、CK(CPK)上昇	血清K上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆道系	血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	
消化器	嘔吐	嘔気、腹痛
精神・神経系	頭痛	てんかんの悪化、下肢しびれ
血液	白血球数上昇、好酸球増多、異型リンパ球	血小板数減少
投与部位		注射部位の熱感、注射部位の疼痛、注射部位の硬結、注射部位の発赤、皮下脂肪の消失、注射部位の内出血、注射部位の発疹
全身症状	発熱	浮腫
その他	扁桃肥大、アデノイド肥大	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐*3、複視、霧視、眼部腫脹、胸痛、リンパ管腫、肥厚性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、胸腺腫大、爪変形

\*1：発現した場合には投与を中止すること。

\*2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。

\*3：発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

(成人成長ホルモン分泌不全症)

	2%以上	2%未満
過敏症		湿疹、発疹、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎
皮膚		凍瘡、瘡瘍、皮膚疼痛、紫斑、皮膚変色、母斑、発赤、痒痒、アトピー性皮膚炎
内分泌		遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストラジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性、甲状腺腫
筋・骨格系	関節痛、四肢痛、背部痛	下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、坐骨神経痛、こわばり感、筋肉痛、外骨腫、骨腫脹、関節炎
代謝	トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇	CK(CPK)上昇、HDLコレステロール低下、LDLコレステロール上昇、ALP上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
生殖器		性器出血
肝・胆道系	血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇
消化器		口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、下痢、血便、結腸ポリープ
精神・神経系	めまい、頭痛	睡眠障害、傾眠、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、てんかんの悪化
血液	好酸球増多	リンパ球増多、好中球減少、白血球数上昇、後骨髄球数増加、異型リンパ球、リンパ球減少、好塩基球増多、好中球増多、骨髄球数増加
循環器	血圧上昇	胸部圧迫感、期外収縮、動悸
呼吸器		咳嗽
投与部位		注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位の疼痛、注射部位の不快感、注射部位の発赤、注射部位の痒痒感、注射部位の萎縮
全身症状	浮腫	倦怠感、発熱
その他		CRP上昇、唾液腺混合腫瘍、嚢胞、痛風悪化、耳鳴、高尿酸血症、胆嚢ポリープ、緑内障

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7. 過量投与

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。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。<sup>1), 2)</sup>

8. 適用上の注意

1) 調製方法

専用注入器の使用方法に従って用いること。

2) 保存方法

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて2～8℃で遮光保存し、35日以内に使用すること。

3) 投与方法

本剤は皮下投与のみに使用し、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

4) その他

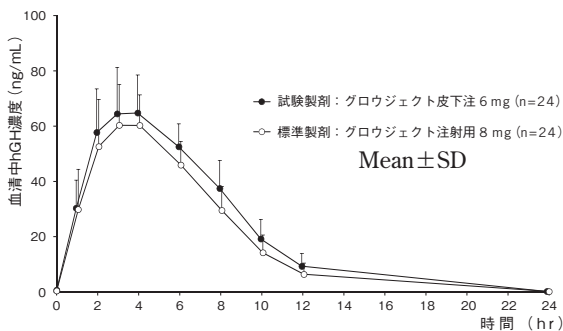
- (1) 1本のカートリッジを複数の患者と共有しないこと。
- (2) 1本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

9. その他の注意

- 1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- 2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- 3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
- 4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。
- 5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- 6) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。<sup>3)</sup>

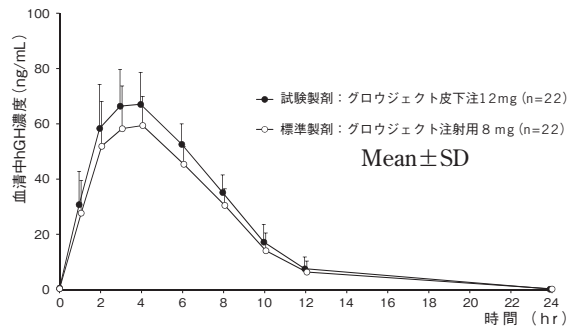
\*【薬物動態】

健康成人男性にグロウジェクト皮下注6mg及び皮下注12mgと標準製剤(グロウジェクト注射用8mg)を用い、皮下注射(体重kg当たりソマトロピンとして0.07mgを1回投与)における生物学的同等性試験を実施した。その結果、グロウジェクト皮下注6mg及び皮下注12mgと標準製剤は生物学的に同等であった。<sup>4)</sup>



	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	MRT <sub>0-24h</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)
グロウジェクト皮下注6mg	534.8±74.9	68.70±15.11	5.9±0.8	3.5±0.8
標準製剤	458.9±57.2	63.79±14.58	5.6±0.9	3.5±0.8

Mean±SD



	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	MRT <sub>0-24h</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)
グロウジェクト皮下注12mg	520.8±42.9	69.95±11.45	5.7±0.8	3.7±1.2
標準製剤	453.9±34.4	62.50±14.33	5.7±0.9	3.4±0.8

Mean±SD

【臨床成績】

1. 臨床効果

1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

グロウジェクト注射用8mgの臨床試験(0.175mg/kg/週)において、6ヵ月間治療した45例(新規例28例、切替例17例)における年間成長速度を下表に示した。<sup>5)</sup>

	成長速度 (cm/年)	
	新規例	切替例
投与開始時	4.7±1.0	5.2±1.4
切替時	7.0±1.6 (p<0.01)	
投与6ヵ月後	8.7±2.7 (p<0.001)	6.7±1.4 (p<0.01)

Mean±SD

2) ターナー症候群における低身長

グロウジェクト注射用1.33mgのターナー症候群を対象とした臨床試験(0.35mg/kg/週)において24ヵ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。<sup>6)</sup>

		成長速度 (cm/年)
投与開始時		4.1±1.5
投与	12ヵ月後	7.2±1.5 (p<0.001)
	24ヵ月後	5.3±1.1 (p<0.001)

Mean±SD

3) 成人成長ホルモン分泌不全症

グロウジェクトBC注射用8mgの成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003mg/kg/日～0.012mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

① 二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006mg/kg/日まで漸増する群を設定した。<sup>7)</sup>

	軀幹部体脂肪率(%)の変化量(投与開始時～24週後)	
	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ投与群	0.24±2.07(31)	-0.52～0.99
0.006mg投与群	-3.03±2.51(31)*	-3.95～-2.11
0.012mg投与群	-4.58±2.59(32)*	-5.51～-3.64

	血清IGF-1SDスコア		
	開始時	変化量(投与開始時～24週後)	
	Mean±SD(例数)	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ投与群	-2.760±1.407(31)	-0.131±0.545(31)	-0.331～0.069
0.006mg投与群	-2.977±1.771(31)	1.971±1.270(31)*	1.505～2.437
0.012mg投与群	-3.096±1.972(32)	3.633±1.667(32)*	3.032～4.233

\*p値 群内比較: 投与開始時 vs 24週後 (p<0.001)

②長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治験薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。<sup>8)</sup>

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean±SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-4.01±3.21 (29) **	-5.24 ~ -2.79
本剤/本剤	0.35±3.02 (59)	-0.44 ~ 1.13

	血清IGF-1SDスコア		
	長期投与試験 開始時 変化量(長期投与試験 開始時~48週後)		
	Mean±SD (例数)	Mean±SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-2.849±1.602 (29)	3.102±1.887 (29) **	2.384 ~ 3.819
本剤/本剤	-0.102±2.174 (58)	-0.223±1.873 (59)	-0.711 ~ 0.266

\*\*p値 群内比較：長期投与試験 開始時 vs 48週後 (p<0.001)

4)SGA性低身長症<sup>9)</sup>

グロウジェクトBC注射用8mgのSGA性低身長症を対象とした臨床試験(第Ⅲ相)における主な成績を下表に示した。SGA性低身長症患者に各表中に示す投与量を1日1回皮下投与した。

①身長SDSの変化量

群(用量)	12ヵ月後(例数)	24ヵ月後(例数)
0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	0.634±0.322 (42)	0.840±0.418 (43)
0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	1.025±0.336 (45) p<0.001*	1.497±0.440 (45) p<0.001*

\*：0.23mg群との群間比較 [t検定]

Mean±SD

②身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

項目	群(用量)	試験開始時(例数)	12ヵ月後(例数)	24ヵ月後(例数)
身長SDS	0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	-3.176±0.672(43)	-2.512±0.751(42)	-2.336±0.820(43)
	0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	-3.211±0.710(45)	-2.186±0.814(45)	-1.714±0.861(45)
成長速度SDS	0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	-1.986±1.400(43)	2.636±1.854(42)	0.640±1.285(42)
	0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	-1.539±1.194(45)	4.822±1.866(45)	2.648±1.453(43)

Mean±SD

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注射用1.33mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注射用8mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳 グロウジェクト注射用1.33mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症7例、ターナー症候群6例、グロウジェクト注射用8mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。<sup>5)、6)、10)</sup>

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への<sup>35</sup>Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。<sup>11)</sup>

2. IGF-I増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健常成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。<sup>12)</sup>

3. 体組成及び脂質代謝改善作用<sup>13)</sup>

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】<sup>14)</sup>

一般名：ソマトロピン(遺伝子組換え)

Somatropin (Genetical Recombination)

化学名：ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量：約22,125

性状：白色の粉末で、においはない。

【包装】

1カートリッジ

【主要文献】

- Gustafsson, J. : Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- Randall, R. V. : Acromegaly and Gigantism, Chapter 26 : Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 渡瀬貴博 他：基礎と臨床, 27 (15Nov), 5733, 1993
- JR-401(液状製剤)における生物学的同等性試験(社内資料)
- 田中敏章 他：新薬と臨床, 47 (8), 1251, 1998
- 田中敏章 他：薬理と治療, 27 (12), 1857, 1999
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対するJR-401のプラセボ対照二重盲検群間比較試験(社内資料)
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対するJR-401の長期投与試験(社内資料)
- SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験(社内資料)
- 田中敏章 他：基礎と臨床, 26 (1Jan), 443, 1992
- 野崎 修 他：基礎と臨床, 25 (12 Sep), 3672, 1991
- 河野誠一 他：基礎と臨床, 25 (12 Sep), 3683, 1991
- 下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対するJR-401の効果(社内資料)
- 野村啓一 他：基礎と臨床, 25 (12 Sep), 3599, 1991

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

JCRファーマ株式会社 マーケティング部  
(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19  
(電話) 0797-32-3635

製造販売元

JCRファーマ株式会社

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

- 5 -

®：登録商標

Code No. 42446

PI-GJ4-003A

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# グロウジェクト<sup>®</sup> 注射用8mg

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

承認番号	22100AMX00466000
薬価収載	2009年9月
販売開始	2000年7月
国際誕生	1987年3月
再審査結果	2014年12月
効能追加	2012年8月

貯法：冷暗所保存(2~8℃)

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**禁忌 (次の患者には投与しないこと)**

1. 糖尿病の患者 [成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者 [成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。]

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症	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。

**【組成・性状】**

**1. 組成**

本剤は国内で製剤化した凍結乾燥製剤であり、1バイアル中に下記成分を含有する。

成分		含量
有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え)	8mg
添加物	pH調節剤	リン酸水素ナトリウム水和物 2.2mg リン酸二水素ナトリウム 0.35mg 水酸化ナトリウム 適量 塩酸 適量
	等張化剤	塩化ナトリウム 1.0mg
	安定剤	アミノ酢酸 10.0mg
	賦形剤	D-マンニトール 20.0mg
	添付溶解液 (0.96mL)	保存剤 本ジルアルコール 8.64mg 溶解剤 注射用水 適量

**2. 製剤の性状**

本剤は用時溶解して用いる白色粉末の凍結乾燥製剤である。本剤に添付溶解液を加えて溶解したときのpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	7.0~8.5
浸透圧比	1.2~1.5

**【効能・効果、用法・用量】**

効能・効果	用法・用量
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	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2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	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2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)	通常開始用量として、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0.021 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として増量し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1 mgを超えないこと。

**【効能・効果に関連する使用上の注意】**

- \*\*1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症**  
本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。
- 2. ターナー症候群における低身長**  
1) ターナー症候群における低身長への適用基準  
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2.0SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。  
2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準  
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。  
(1) 成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$   
(2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が、 $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合。  
(3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2\text{cm/年}$   
3年目以降  $\geq 1\text{cm/年}$   
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
- \*\*3. 成人成長ホルモン分泌不全症**  
本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。  
(1) 小児期発症型 (小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者) では、以下のいずれかを満たすもの。  
ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。  
1) 2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。  
2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。  
(2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。  
1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

- 2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8 ng/mL以下
GHRP-2	9 ng/mL以下

#### 4. 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

##### 1) SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

###### (1) 出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD未満であること。

なお、重症の新生児出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重のみで判定すること。

###### (2) 治療の開始条件

① 3歳以上の患者であること。

② 身長が標準身長の-2.5SD未満であること。

③ 治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満であること。

(3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

##### 2) SGA性低身長症の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

(1) 成長速度  $\geq 4\text{cm}/\text{年}$

(2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm}/\text{年}$ 以上の場合。

(3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。

2年目  $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$

3年目以降  $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が $2\text{cm}$ 未満になった場合は、投与を中止すること。

上記治療継続基準(1)～(3)のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

##### 1. ターナー症候群における低身長

ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。

##### 2. 成人成長ホルモン分泌不全症

1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。

2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

##### 3. SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

#### [使用上の注意]

##### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]

2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]

#### 2. 重要な基本的注意

##### ○成人成長ホルモン分泌不全症

1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。

2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

3) 本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

##### ○SGA性低身長症

1) 治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT4、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

2) SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

#### 3. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

#### 4. 副作用

##### \*\*○成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査(グロウジェクト注射用1.33mg及びグロウジェクト注射用8mg)及び市販後の使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg)における総症例571例中49例(8.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が111件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇9例(1.58%)、血清AST(GOT)上昇8例(1.40%)、好酸球増多7例(1.23%)等であった。(再審査終了時)

##### \*\*○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査(グロウジェクト注射用1.33mg)、市販後の使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg(再審査終了時)及び特別調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における総症例475例中114例(24.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が226件報告された。その主なものは、尿中血陽性43例(9.05%)、尿中蛋白陽性15例(3.16%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加12例(2.53%)、血清AST(GOT)上昇11例(2.32%)、肝機能異常11例(2.32%)等であった。

##### \*\*○成人成長ホルモン分泌不全症

臨床試験(グロウジェクトBC注射用8mg)及び使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における安全性評価対象例205例中77例(37.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が361件報告された。その主なものは、関節痛14例(6.8%)、血清ALT(GPT)上昇13例(6.3%)、血清AST(GOT)上昇11例(5.4%)、浮腫11例(5.4%)、四肢痛7例(3.4%)、血圧上昇7例(3.4%)、めまい7例(3.4%)等であった。(再審査終了時)

##### \*\*○SGA性低身長症

臨床試験(グロウジェクトBC注射用8mg)及び特定使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における安全性評価

対象例139例中75例(54.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が173件報告された。その主なものは、ブドウ糖負荷試験異常26例(18.7%)、四肢痛8例(5.8%)、血清ALT(GPT)上昇8例(5.8%)、CK(CPK)上昇8例(5.8%)、血清AST(GOT)上昇7例(5.0%)、頭痛7例(5.0%)、好酸球増多7例(5.0%)、扁桃肥大7例(5.0%)等であった。(再審査終了時)

**(1) 重大な副作用**

- 1) **けいれん** (頻度不明) : けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **甲状腺機能亢進症** (頻度不明) : 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) **ネフローゼ症候群** (頻度不明) : ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **糖尿病** (頻度不明) : 耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

**\*\* (2) その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈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SGA性低身長症〉

	0.2%以上	0.2%未満
過敏症*1		全身痒疹、発疹(蕁麻疹、紅斑等)
内分泌	甲状腺機能低下症*2、耐糖能低下、血中甲状腺刺激ホルモン増加	思春期早発症
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、関節痛、四肢痛、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭沁り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺、ミオグロビン上昇、筋肉痛、関節炎
代謝	遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇、血清LDH上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、CK(CPK)上昇	血清K上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆道系	血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	
消化器	嘔吐	嘔気、腹痛
精神・神経系	頭痛	てんかんの悪化、下肢しびれ
血液	白血球数上昇、好酸球増多、異型リンパ球	血小板数減少
投与部位		注射部位の熱感、注射部位の疼痛、注射部位の硬結、注射部位の発赤、皮下脂肪の消失、注射部位の内出血、注射部位の発疹
全身症状	発熱	浮腫
その他	扁桃肥大、アデノイド肥大	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐*3、複視、霧視、眼部腫脹、胸痛、リンパ管腫、肥厚性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、胸腺腫大、爪変形

\*1: 発現した場合には投与を中止すること。

\*2: 甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。

\*3: 発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

**〈成人成長ホルモン分泌不全症〉**

	2%以上	2%未満
過敏症		湿疹、発疹、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎
皮膚		凍瘡、瘡癤、皮膚疼痛、紫斑、皮膚変色、母斑、発赤、痒疹、アトピー性皮膚炎
内分泌		遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストラジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性、甲状腺腫
筋・骨格系	関節痛、四肢痛、背部痛	下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、坐骨神経痛、こわばり感、筋肉痛、外骨腫、骨腫脹、関節炎
代謝	トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇	CK(CPK)上昇、HDLコレステロール低下、LDLコレステロール上昇、ALP上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
生殖器		性器出血
肝・胆道系	血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇
消化器		口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、下痢、血便、結腸ポリープ
精神・神経系	めまい、頭痛	睡眠障害、傾眠、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、てんかんの悪化
血液	好酸球増多	リンパ球増多、好中球減少、白血球数上昇、後骨髄球数増加、異型リンパ球、リンパ球減少、好塩基球増多、好中球増多、骨髄球数増加
循環器	血圧上昇	胸部圧迫感、期外収縮、動悸
呼吸器		咳嗽
投与部位		注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位の疼痛、注射部位の不快感、注射部位の発赤、注射部位の痒疹感、注射部位の萎縮
全身症状	浮腫	倦怠感、発熱
その他		CRP上昇、唾液腺混合腫瘍、嚢胞、痛風悪化、耳鳴、高尿酸血症、胆嚢ポリープ、緑内障

**5. 高齢者への投与**

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

**\*7. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児に使用するには十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99~234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

**8. 過量投与**

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。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。<sup>1), 2)</sup>



## 9. 適用上の注意

### 1) 調製方法

- 1) プランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付け。
- 2) 針付き注射器型容器のニードルシールド(針カバー)をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。
- 3) 添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。
- 4) 添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。
- 5) 完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

### 2) 溶解後の保存方法

溶解後は2~8℃で遮光保存し、42日以内に使用すること(溶解後凍結した場合は使用しないこと)。

### 3) 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

### 4) 皮下注射時

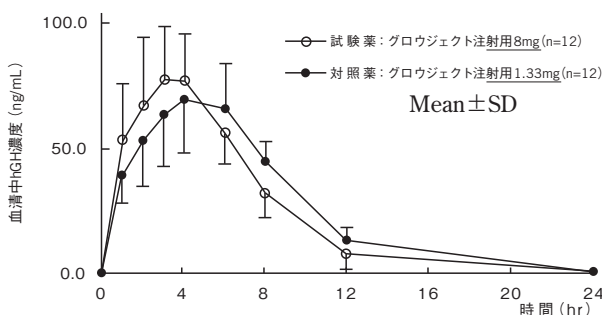
皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰返し注射しないこと。

## 10. その他の注意

- 1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- 2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- 3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
- 4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。
- 5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- 6) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。<sup>3)</sup>

## \*\*【薬物動態】

健常成人男子にグロウジェクト注射用8mgとグロウジェクト注射用1.33mgを用い、皮下注射(各々2.8mgを1回投与)における生物学的同等性試験を実施した。その結果、本剤とグロウジェクト注射用1.33mgは生物学的に同等であった。<sup>4)</sup>



	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	MRT <sub>0-24h</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)
グロウジェクト注射用8mg	608.7±127.3	83.7±20.9	3.7±1.4	3.7±1.3
グロウジェクト注射用1.33mg	644.7±114.8	72.7±19.8	3.5±0.7	4.9±1.4

Mean ± SD

## \*\*【臨床成績】

### 1. 臨床効果

#### 1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

グロウジェクト注射用8mgの臨床試験(0.175mg/kg/週)において、6か月間治療した45例(新規例28例、切替例17例)における年間成長速度を下表に示した。<sup>5)</sup>

	成長速度 (cm/年)	
	新規例	切替例
投与開始時	4.7±1.0	5.2±1.4
切替時		7.0±1.6 (p<0.01)
投与6ヵ月後	8.7±2.7 (p<0.001)	6.7±1.4 (p<0.01)

Mean ± SD

#### 2) ターナー症候群における低身長

グロウジェクト注射用1.33mgのターナー症候群を対象とした臨床試験(0.35mg/kg/週)において24ヵ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。<sup>6)</sup>

	成長速度 (cm/年)	
	投与開始時	投与後
投与開始時	4.1±1.5	
投与12ヵ月後		7.2±1.5 (p<0.001)
投与24ヵ月後		5.3±1.1 (p<0.001)

Mean ± SD

#### 3) 成人成長ホルモン分泌不全症

グロウジェクトBC注射用8mgの成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003 mg/kg/日~0.012 mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

##### ① 二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3 ng/mL (リコンビナント標準品を用いた場合は1.8 ng/mL) 未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012 mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006 mg/kg/日まで漸増する群を設定した。<sup>7)</sup>

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(投与開始時~24週後)	
	Mean ± SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ投与群	0.24±2.07 (31)	-0.52 ~ 0.99
0.006 mg投与群	-3.03±2.51 (31) *	-3.95 ~ -2.11
0.012 mg投与群	-4.58±2.59 (32) *	-5.51 ~ -3.64

	血清IGF-I SDスコア		
	開始時	変化量(投与開始時~24週後)	
	Mean ± SD (例数)	Mean ± SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ投与群	-2.760±1.407 (31)	-0.131±0.545 (31)	-0.331 ~ 0.069
0.006 mg投与群	-2.977±1.771 (31)	1.971±1.270 (31) *	1.505 ~ 2.437
0.012 mg投与群	-3.096±1.972 (32)	3.633±1.667 (32) *	3.032 ~ 4.233

\* p値 群内比較:投与開始時 vs 24週後 (p<0.001)

##### ② 長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治験薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。<sup>8)</sup>

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean ± SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-4.01±3.21 (29) **	-5.24 ~ -2.79
本剤/本剤	0.35±3.02 (59)	-0.44 ~ 1.13

	血清IGF-I SDスコア		
	長期投与試験 開始時	変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean ± SD (例数)	Mean ± SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-2.849±1.602 (29)	3.102±1.887 (29) **	2.384 ~ 3.819
本剤/本剤	-0.102±2.174 (58)	-0.223±1.873 (59)	-0.711 ~ 0.266

\*\* p値 群内比較:長期投与試験 開始時 vs 48週後 (p<0.001)

#### 4) SGA性低身長症<sup>9)</sup>

グロウジェクトBC注射用8mgのSGA性低身長症を対象とした臨床試験(第Ⅲ相)における主な成績を下表に示した。SGA性低身長症患者に各表中に示す投与量を1日1回皮下投与した。

##### ①身長SDSの変化量

群(用量)	12ヵ月後(例数)	24ヵ月後(例数)
0.23 mg群 (0.23 mg/kg/週)	0.634±0.322(42)	0.840±0.418(43)
0.47 mg群 (0.47 mg/kg/週)	1.025±0.336(45) p<0.001*	1.497±0.440(45) p<0.001*

\*: 0.23 mg群との群間比較 [t検定]

Mean±SD

##### ②身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

項目	群(用量)	試験開始時(例数)	12ヵ月後(例数)	24ヵ月後(例数)
身長SDS	0.23 mg群 (0.23 mg/kg/週)	-3.176±0.672(43)	-2.512±0.751(42)	-2.336±0.820(43)
	0.47 mg群 (0.47 mg/kg/週)	-3.211±0.710(45)	-2.186±0.814(45)	-1.714±0.861(45)
成長速度SDS	0.23 mg群 (0.23 mg/kg/週)	-1.986±1.400(43)	2.636±1.854(42)	0.640±1.285(42)
	0.47 mg群 (0.47 mg/kg/週)	-1.539±1.194(45)	4.822±1.866(45)	2.648±1.453(43)

Mean±SD

#### 2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注射用1.33mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注射用8mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳 グロウジェクト注射用1.33mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症7例、ターナー症候群6例、グロウジェクト注射用8mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。<sup>5), 6), 10)</sup>

#### 【薬効薬理】

##### 1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への<sup>35</sup>Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。<sup>11)</sup>

##### 2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健常成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。<sup>12)</sup>

##### 3. 体組成及び脂質代謝改善作用<sup>13)</sup>

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

#### 【有効成分に関する理化学的知見<sup>14)</sup>

一般名: ソマトロピン(遺伝子組換え)

Somatropin(Genetical Recombination)

化学名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量: 約22,125

性状: 白色の粉末で、においはない。

#### 【包装】

1 バイアル(添付溶解液付)

#### 【主要文献】

- 1) Gustafsson, J.: Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- 2) Randall, R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol.1, 1989, W.B.Saunders Company
- 3) 渡瀬貴博 他: 基礎と臨床, 27(15 Nov), 5733, 1993
- 4) ヒトでの皮下投与における生物学的同源性試験(社内資料)
- 5) 田中敏章 他: 新薬と臨床, 47(8), 1251, 1998
- 6) 田中敏章 他: 薬理と治療, 27(12), 1857, 1999
- 7) 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401のプラセボ対照二重盲検群間比較試験(社内資料)
- 8) 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401の長期投与試験(社内資料)
- 9) SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験(社内資料)
- 10) 田中敏章 他: 基礎と臨床, 26(1 Jan), 443, 1992
- 11) 野崎 修 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3672, 1991
- 12) 河野誠一 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3683, 1991
- 13) 下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対するJR-401の効果(社内資料)
- 14) 野村啓一 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3599, 1991

#### \*\*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

JCRファーマ株式会社 マーケティング部  
(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19  
(電話) 0797-32-3635

製造販売元

JCRファーマ株式会社  
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

®: 登録商標  
Code No. 42435  
PI-GJ2-017A

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# グロウジェクト® BC注射用8mg

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

承認番号	22100AMX00465000
薬価収載	2009年9月
販売開始	2000年7月
国際誕生	1987年3月
再審査結果	2014年12月
効能追加	2012年8月

貯法：冷暗所保存(2~8℃)

使用期限：直接容器及び外箱に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
2. 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。〕

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わないSGA <small>(small-for-gestational age)</small> 性低身長症	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。

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

本剤は国内で製剤化した凍結乾燥製剤であり、1筒中(前部と後部をガasketで仕切られたダブルチェンバー方式カートリッジ)に下記成分を含有する。

成分		含量	
有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え)	9mg	カートリッジ前部(粉末)
添加物	pH調節剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.475mg
		リン酸二水素ナトリウム	0.394mg
		水酸化ナトリウム	適量
		塩酸	適量
		等張化剤	塩化ナトリウム
	安定剤	アミノ酢酸	11.25mg
	賦形剤	D-マンニトール	22.5mg
添付溶解液(1.08mL)	保存剤	ベンジルアルコール	9.72mg
	溶解剤	注射用水	適量

専用注入器の使用により8mgまで使用できます。

#### 2. 製剤の性状

本剤は用時溶解して用いる白色粉末の凍結乾燥製剤である。本剤に添付溶解液を加えて溶解したときのpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	7.0~8.5
浸透圧比	1.2~1.5

### 【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
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	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2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	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2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、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0.021 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1 mgを超えないこと。

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

#### \*\*1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。

#### 2. ターナー症候群における低身長

##### 1) ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2.0SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

##### 2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

(1) 成長速度  $\geq$  4cm/年

(2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が、1.0cm/年以上の場合。

(3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目以降  $\geq$  2 cm/年

3年目以降  $\geq$  1 cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

#### \*\*3. 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

(1) 小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。

1) 2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

(2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。

1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

- 2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8 ng/mL以下
GHRP-2	9 ng/mL以下

#### 4. 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

##### 1) SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

###### (1) 出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD未満であること。

なお、重症の新生児出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重のみで判定すること。

###### (2) 治療の開始条件

- ① 3歳以上の患者であること。
- ② 身長が標準身長の-2.5SD未満であること。
- ③ 治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満であること。

(3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

##### 2) SGA性低身長症の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- (1) 成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$
- (2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合。
- (3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$   
3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$   
ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が $2\text{cm}$ 未満になった場合は、投与を中止すること。  
上記治療継続基準(1)～(3)のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

#### [用法・用量に関連する使用上の注意]

##### 1. ターナー症候群における低身長

ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。

##### 2. 成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
- 2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

##### 3. SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

#### [使用上の注意]

##### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]

- 2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]

#### 2. 重要な基本的注意

##### ○成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- 2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- 3) 本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

##### ○SGA性低身長症

- 1) 治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT4、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- 2) SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

#### 3. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

#### 4. 副作用

##### \*\*○成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査(グロウジェクト注射用1.33mg及びグロウジェクト注射用8mg)及び市販後の使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg)における総症例571例中49例(8.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が111件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇9例(1.58%)、血清AST(GOT)上昇8例(1.40%)、好酸球増多7例(1.23%)等であった。(再審査終了時)

##### \*\*○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査(グロウジェクト注射用1.33mg)、市販後の使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg(再審査終了時)及び特別調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における総症例475例中114例(24.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が226件報告された。その主なものは、尿中血陽性43例(9.05%)、尿中蛋白陽性15例(3.16%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加12例(2.53%)、血清AST(GOT)上昇11例(2.32%)、肝機能異常11例(2.32%)等であった。

##### \*\*○成人成長ホルモン分泌不全症

臨床試験(グロウジェクトBC注射用8mg)及び使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における安全性評価対象例205例中77例(37.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が361件報告された。その主なものは、関節痛14例(6.8%)、血清ALT(GPT)上昇13例(6.3%)、血清AST(GOT)上昇11例(5.4%)、浮腫11例(5.4%)、四肢痛7例(3.4%)、血圧上昇7例(3.4%)、めまい7例(3.4%)等であった。(再審査終了時)

##### \*\*○SGA性低身長症

臨床試験(グロウジェクトBC注射用8mg)及び特定使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における安全性評価

対象例139例中75例(54.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が173件報告された。その主なものは、ブドウ糖負荷試験異常26例(18.7%)、四肢痛8例(5.8%)、血清ALT(GPT)上昇8例(5.8%)、CK(CPK)上昇8例(5.8%)、血清AST(GOT)上昇7例(5.0%)、頭痛7例(5.0%)、好酸球増多7例(5.0%)、扁桃肥大7例(5.0%)等であった。(再審査終了時)

### (1) 重大な副作用

- 1) **けいれん** (頻度不明) : けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) **甲状腺機能亢進症** (頻度不明) : 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) **ネフローゼ症候群** (頻度不明) : ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **糖尿病** (頻度不明) : 耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

### \*\* (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈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SGA性低身長症〉

	0.2%以上	0.2%未満
過敏症*1		全身痒疹、発疹(蕁麻疹、紅斑等)
内分泌	甲状腺機能低下症*2、耐糖能低下、血中甲状腺刺激ホルモン増加	思春期早発症
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、関節痛、四肢痛、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭沁り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺、ミオグロビン上昇、筋肉痛、関節炎
代謝	遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇、血清LDH上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、CK(CPK)上昇	血清K上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆道系	血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	
消化器	嘔吐	嘔気、腹痛
精神・神経系	頭痛	てんかんの悪化、下肢しびれ
血液	白血球数上昇、好酸球増多、異型リンパ球	血小板数減少
投与部位		注射部位の熱感、注射部位の疼痛、注射部位の硬結、注射部位の発赤、皮下脂肪の消失、注射部位の内出血、注射部位の発疹
全身症状	発熱	浮腫
その他	扁桃肥大、アデノイド肥大	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐*3、複視、霧視、眼部腫脹、胸痛、リンパ管腫、肥厚性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、胸腺腫大、爪変形

\*1: 発現した場合には投与を中止すること。

\*2: 甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。

\*3: 発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

### 〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

	2%以上	2%未満
過敏症		湿疹、発疹、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎
皮膚		凍瘡、瘡瘻、皮膚疼痛、紫斑、皮膚変色、母斑、発赤、痒疹、アトピー性皮膚炎
内分泌		遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、遊離トリイオドチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストラジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性、甲状腺腫
筋・骨格系	関節痛、四肢痛、背部痛	下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、坐骨神経痛、こわばり感、筋肉痛、外骨腫、骨腫脹、関節炎
代謝	トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇	CK(CPK)上昇、HDLコレステロール低下、LDLコレステロール上昇、ALP上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
生殖器		性器出血
肝・胆道系	血清ALT(GPT)上昇、血清AST(GOT)上昇	γ-GTP上昇
消化器		口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、下痢、血便、結腸ポリープ
精神・神経系	めまい、頭痛	睡眠障害、傾眠、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、てんかんの悪化
血液	好酸球増多	リンパ球増多、好中球減少、白血球数上昇、後骨髄球数増加、異型リンパ球、リンパ球減少、好塩基球増多、好中球増多、骨髄球数増加
循環器	血圧上昇	胸部圧迫感、期外収縮、動悸
呼吸器		咳嗽
投与部位		注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位の疼痛、注射部位の不快感、注射部位の発赤、注射部位の痒疹感、注射部位の萎縮
全身症状	浮腫	倦怠感、発熱
その他		CRP上昇、唾液腺混合腫瘍、嚢胞、痛風悪化、耳鳴、高尿酸血症、胆嚢ポリープ、緑内障

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

### \*7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。[外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99~234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

### 8. 過量投与

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。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。<sup>1)、2)</sup>

9. 適用上の注意

本剤の使用に際しては、必ず専用注入器の使用説明書を参照して溶解するか、又は専用の溶解器を用いて溶解すること。

1) 調製方法

(1) 専用注入器を用いる場合

- ① 本剤に注入器及び針を取り付け、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること(激しく振とうしないこと)。
- ② 完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。
- ③ 溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

(2) 専用の溶解器を用いる場合

- ① 本剤に針を取り付け、溶解器にセットし、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること(激しく振とうしないこと)。
- ② 完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。
- ③ 溶解後、溶解器を取り外して注入器に取り付けること。
- ④ 取り付け後、注入器の使用方法に従って注射すること。

2) 溶解後の保存方法

溶解後は注入器の使用説明書に従い、薬剤充填カートリッジを2~8℃で遮光保存し、42日以内に使用すること(溶解後凍結した場合は使用しないこと)。

3) その他

- (1) 1本の薬剤充填カートリッジを複数の患者と共有しないこと。
- (2) 1本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

4) 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- (1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (4) 注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

5) 皮下注射時

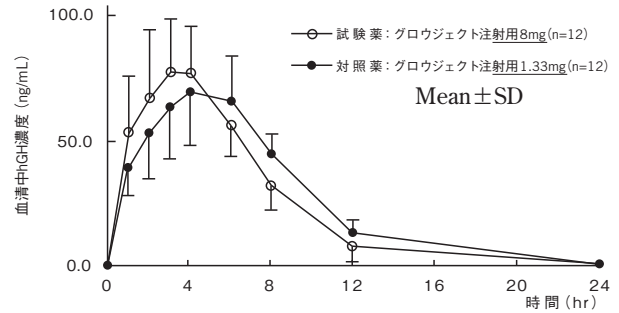
皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

10. その他の注意

- 1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- 2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- 3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
- 4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。
- 5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- 6) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。<sup>3)</sup>

\*\*【薬物動態】

健康成人男子にグロウジェクト注射用8mgとグロウジェクト注射用1.33mgを用い、皮下注射(各々2.8mgを1回投与)における生物学的同等性試験を実施した。その結果、本剤とグロウジェクト注射用1.33mgは生物学的に同等であった。<sup>4)</sup>



	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	MRT <sub>0-24h</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)
グロウジェクト注射用8mg	608.7±127.3	83.7±20.9	3.7±1.4	3.7±1.3
グロウジェクト注射用1.33mg	644.7±114.8	72.7±19.8	3.5±0.7	4.9±1.4

Mean ± SD

\*\*【臨床成績】

1. 臨床効果

1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

グロウジェクト注射用8mgの臨床試験(0.175mg/kg/週)において、6ヵ月間治療した45例(新規例28例、切替例17例)における年間成長速度を下表に示した。<sup>5)</sup>

	成長速度 (cm/年)	
	新規例	切替例
投与開始時	4.7±1.0	5.2±1.4
切替時		7.0±1.6 (p<0.01)
投与6ヵ月後	8.7±2.7 (p<0.001)	6.7±1.4 (p<0.01)

Mean ± SD

2) ターナー症候群における低身長

グロウジェクト注射用1.33mgのターナー症候群を対象とした臨床試験(0.35mg/kg/週)において24ヵ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。<sup>6)</sup>

	成長速度 (cm/年)	
	12ヵ月後	24ヵ月後
投与開始時	4.1±1.5	
投与	7.2±1.5 (p<0.001)	5.3±1.1 (p<0.001)

Mean ± SD

3) 成人成長ホルモン分泌不全症

グロウジェクトBC注射用8mgの成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003 mg/kg/日~0.012 mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

① 二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3 ng/mL (リコンビナント標準品を用いた場合は1.8 ng/mL) 未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012 mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006 mg/kg/日まで漸増する群を設定した。<sup>7)</sup>

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(投与開始時~24週後)	
	Mean ± SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ投与群	0.24±2.07 (31)	-0.52 ~ 0.99
0.006 mg投与群	-3.03±2.51 (31) *	-3.95 ~ -2.11
0.012 mg投与群	-4.58±2.59 (32) *	-5.51 ~ -3.64

	血清IGF-I SDスコア		
	開始時	変化量(投与開始時~24週後)	
	Mean ± SD (例数)	Mean ± SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ投与群	-2.760±1.407 (31)	-0.131±0.545 (31)	-0.331 ~ 0.069
0.006 mg投与群	-2.977±1.771 (31)	1.971±1.270 (31) *	1.505 ~ 2.437
0.012 mg投与群	-3.096±1.972 (32)	3.633±1.667 (32) *	3.032 ~ 4.233

\* p値 群内比較: 投与開始時 vs 24週後 (p<0.001)

②長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治験薬の投与を行い、12週以降の軀幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。<sup>8)</sup>

	軀幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean±SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-4.01±3.21 (29) **	-5.24 ~ -2.79
本剤/本剤	0.35±3.02 (59)	-0.44 ~ 1.13

	血清IGF-I SDスコア		
	長期投与試験 開始時	変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean±SD (例数)	Mean±SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-2.849±1.602 (29)	3.102±1.887 (29) **	2.384 ~ 3.819
本剤/本剤	-0.102±2.174 (58)	-0.223±1.873 (59)	-0.711 ~ 0.266

\*\* p値 群内比較:長期投与試験 開始時 vs 48週後 (p<0.001)

4)SGA性低身長症<sup>9)</sup>

グロウジェクトBC注射用8mgのSGA性低身長症を対象とした臨床試験(第Ⅲ相)における主な成績を下表に示した。SGA性低身長症患者に各表中に示す投与量を1日1回皮下投与した。

①身長SDSの変化量

群(用量)	12ヵ月後(例数)	24ヵ月後(例数)
0.23 mg群 (0.23 mg/kg/週)	0.634±0.322(42)	0.840±0.418(43)
0.47 mg群 (0.47 mg/kg/週)	1.025±0.336(45) p<0.001*	1.497±0.440(45) p<0.001*

\*: 0.23 mg群との群間比較 [t検定] Mean±SD

②身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

項目	群(用量)	試験開始時(例数)	12ヵ月後(例数)	24ヵ月後(例数)
身長 SDS	0.23 mg群 (0.23 mg/kg/週)	-3.176±0.672(43)	-2.512±0.751(42)	-2.336±0.820(43)
	0.47 mg群 (0.47 mg/kg/週)	-3.211±0.710(45)	-2.186±0.814(45)	-1.714±0.861(45)
成長速度 SDS	0.23 mg群 (0.23 mg/kg/週)	-1.986±1.400(43)	2.636±1.854(42)	0.640±1.285(42)
	0.47 mg群 (0.47 mg/kg/週)	-1.539±1.194(45)	4.822±1.866(45)	2.648±1.453(43)

Mean±SD

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注射用1.33mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注射用8mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳 グロウジェクト注射用1.33mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症7例、ターナー症候群6例、グロウジェクト注射用8mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。<sup>5), 6), 10)</sup>

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への<sup>35</sup>Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。<sup>11)</sup>

2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健常成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。<sup>12)</sup>

3. 体組成及び脂質代謝改善作用<sup>13)</sup>

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】<sup>14)</sup>

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え)

Somatropin (Genetical Recombination)

化学名:ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式:191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量:約22,125

性状:白色の粉末で、においはない。

【包装】

1カートリッジ

【主要文献】

- Gustafsson, J.: Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- Randall, R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol.1, 1989, W.B.Saunders Company
- 渡瀬貴博 他:基礎と臨床, 27(15 Nov), 5733, 1993
- ヒトでの皮下投与における生物学的同等性試験(社内資料)
- 田中敏章 他:新薬と臨床, 47(8), 1251, 1998
- 田中敏章 他:薬理と治療, 27(12), 1857, 1999
- 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401のプラセボ対照二重盲検群間比較試験(社内資料)
- 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401の長期投与試験(社内資料)
- SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験(社内資料)
- 田中敏章 他:基礎と臨床, 26(1 Jan), 443, 1992
- 野崎 修 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3672, 1991
- 河野誠一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3683, 1991
- 下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対するJR-401の効果(社内資料)
- 野村啓一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3599, 1991

\*\*\*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

JCRファーマ株式会社 マーケティング部

(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

(電話) 0797-32-3635

製造販売元

JCRファーマ株式会社

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

- 15 -

®:登録商標

Code No. 42434

PI-GJ3-017A

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤  
注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

貯法：凍結を避け2～8℃に遮光保存  
すること

有効期間：36箇月

処方箋医薬品<sup>注</sup>

**ジェトロピン<sup>®</sup> TC 注用5.3mg**  
**ジェトロピン<sup>®</sup> TC 注用12mg**

Genotropin<sup>®</sup> TC Inj. 5.3mg

Genotropin<sup>®</sup> TC Inj. 12mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	5.3mg	12mg
承認番号	22100AMX00426	22100AMX00425
販売開始	1992年9月	2003年7月

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

### 〈効能共通〉

2.1 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕[8.5、8.8、10.2、11.1.4参照]

2.2 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕[9.1.2、9.1.3参照]

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

### 〈ブラダウィー症候群〉

2.4 高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者 [8.3参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

本剤は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、下記の成分を含有する。本剤は、大腸菌を用いて製造される。

	販売名	ジェトロピンTC注用 5.3mg	ジェトロピンTC注用 12mg
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	1製剤中 ソマトロピン（遺伝子組換え） 5.33mg	1製剤中 ソマトロピン（遺伝子組換え） 12.0mg
	添加剤	D-マンニトール 1.6mg グリシン 2.0mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	D-マンニトール 12.2mg グリシン 2.0mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部 (溶解液)	(容量) 添加剤	(1mL) <i>m</i> -クレゾール <sup>a)</sup> 3.0mg D-マンニトール 39mg	(1mL) <i>m</i> -クレゾール <sup>a)</sup> 3.0mg D-マンニトール 27.8mg

a) [15.1.5参照]

### 3.2 製剤の性状

本剤は白色の塊状をした粉末（カートリッジ前部）及び無色澄明の液（カートリッジ後部）からなり、液はフェノールようのおいがある。カートリッジ前後部を混和し溶かした注射液は、無色澄明又はわずかに混濁し、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

販売名	ジェトロピンTC注用5.3mg	ジェトロピンTC注用12mg
pH	6.4～7.2	
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）	

## 4. 効能又は効果

○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次の疾患における低身長

- ・ターナー症候群
- ・慢性腎不全
- ・ブラダウィー症候群

○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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈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〉

5.1 本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き」を参照すること。

### 〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

#### 5.2 適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

#### 5.3 治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・成長速度 $\geq$ 4cm/年
- ・治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
- ・治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
2年目 $\geq$ 2cm/年  
3年目以降 $\geq$ 1cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

### 〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

#### 5.4 糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

### 〈骨端線閉鎖を伴わないブラダウィー症候群における低身長〉

#### 5.5 適用基準

染色体検査によりブラダウィー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年齢の標準身長の-2SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

#### 5.6 治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・成長速度 $\geq$ 4cm/年
- ・治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
- ・治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
2年目 $\geq$ 2cm/年  
3年目以降 $\geq$ 1cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

### 〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

5.7 本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

5.7.1 小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。

- ・2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- ・頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。



5.7.2 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。

- ・成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- ・成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

(骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症)

### 5.8 適用基準

以下のいずれかの基準も満たすこと。

#### 5.8.1 出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD未満であること。

なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。

#### 5.8.2 治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること。
- ・現在の身長が標準身長 $-2.5SD$ 未満。
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満。

5.8.3 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

#### 5.9 治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・成長速度 $\geq 4\text{cm}/\text{年}$
  - ・治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm}/\text{年}$ 以上の場合。
  - ・治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
2年目 $\geq 2\text{cm}/\text{年}$   
3年目以降 $\geq 1\text{cm}/\text{年}$
- ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて $2\text{cm}$ 未満になった場合は中止する。

上記治療継続基準のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

### 6. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
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	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 $0.175\text{mg}$ を2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	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 $0.35\text{mg}$ を2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	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 $0.175\text{mg}$ を6~7回に分けて皮下に注射するが、投与開始6か月後以降増量基準に適合した場合は $0.35\text{mg}$ まで増量することができる。
プラダークウィリー症候群	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 $0.245\text{mg}$ を6~7回に分けて皮下に注射する。

効能・効果	用法・用量
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、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 $0.021\text{mg}$ を6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり $0.084\text{mg}$ を上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として $1\text{mg}$ を超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	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 $0.23\text{mg}$ 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 $0.47\text{mg}$ まで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

(骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長)

- 7.1 血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始6か月間で年間成長率に換算して $4\text{cm}/\text{年}$ 未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が $1\text{cm}/\text{年}$ 未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、6か月目及び1年目は年間成長率が $4\text{cm}/\text{年}$ 以上又は治療前1年間の成長率との差が $1\text{cm}/\text{年}$ 以上、2年目は年間成長率が $2\text{cm}/\text{年}$ 以上、3年目以降は年間成長率が $1\text{cm}/\text{年}$ 以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。
- ・慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長 $-2SD$ 以下の低身長をきたし、 $0.175\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長 $-2SD$ まで到達する見込みがない場合
  - ・1年以内に腎移植を予定しており、それまでに $0.175\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ の投与を継続しても標準身長 $-2SD$ まで到達する見込みがない場合

(成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）)

- 7.2 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。[8.6参照]
- 7.3 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。[8.6参照]

### 8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 耐糖能低下があらわれることがあるため、定期的に尿糖、HbA<sub>1c</sub>等の検査を実施することが望ましい。[11.2参照]
- 8.2 甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。[11.2参照]

(骨端線閉鎖を伴わないプラダークウィリー症候群における低身長)

- 8.3 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつプラダークウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。
- 従って、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。[2.4参照]

また、以下の点に注意すること。

- ・投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
- ・睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。
- ・患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。

・呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。

- 8.4 プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。
- 8.5 基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。
- ・投与に際しては、血糖値、HbA<sub>1c</sub>等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。[2.1、11.1.4参照]
  - ・脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的実施し観察を十分に行うこと。

**〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉**

- 8.6 血清IGF-I値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。[7.2、7.3参照]
- 8.7 本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。[10.2参照]
- 8.8 血糖値、HbA<sub>1c</sub>の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA<sub>1c</sub>あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。[2.1、11.1.4参照]
- 8.9 浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 8.10 内分泌専門医あるいは内分秘専門医の指導のもとで治療を行うこと。
- 〈骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉**
- 8.11 治療前及び治療中にIGF-Iを3カ月から6カ月に1回、HbA<sub>1c</sub>、空腹時又は随時血糖、TSH、fT<sub>4</sub>、骨年齢を6カ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- 8.12 本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 心疾患のある患者**

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

**9.1.2 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者**

脳腫瘍の進行や再発の観察を十分に行うこと。成長ホルモンが細胞増殖作用を有する。[2.2、9.1.3参照]

**9.1.3 脳腫瘍の既往のある患者**

定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告がある。[2.2、9.1.2参照]

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 慢性腎不全の患者**

血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。腎機能が悪化することがある。

**9.2.2 腎疾患のある患者**

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.3参照]

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行については不明である。

**9.8 高齢者**

投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。

**10. 相互作用**

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。 血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型（11β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
経口エストロゲン [8.7参照]	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
インスリン [2.1参照]	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T <sub>4</sub> からT <sub>3</sub> への転換が促進され、血清T <sub>3</sub> の低下及び血清T <sub>3</sub> の増加が生じる。

**11. 副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 痙攣（頻度不明）**

**11.1.2 甲状腺機能亢進症（頻度不明）**

**11.1.3 ネフローゼ症候群（頻度不明）**

ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがある。

**11.1.4 糖尿病（頻度不明）**

耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがある。[2.1、8.5、8.8参照]

**11.2 その他の副作用**

〈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次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全、プラダーウィリー症候群）、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

	0.1%以上 <sup>a)</sup>	0.1%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明 <sup>a)</sup>
過敏症		蕁麻疹、湿疹、発疹、全身そう痒	紅斑
内分泌	耐糖能低下 <sup>b)</sup> 、甲状腺機能低下症 <sup>c)</sup>		
筋・骨格系	慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行、関節痛・下肢痛等の成長痛	側弯症等の脊柱変形の進行、大腿骨骨頭壊死、筋痛、ミオグロビン上昇、大腿骨骨頭圧り症、踵骨骨端炎	有痛性外脛骨、外骨腫、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK上昇、LDH上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇	遊離脂肪酸上昇、総蛋白減少	
泌尿器	慢性腎不全における血清クレアチニンの上昇、慢性腎不全におけるBUNの上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝臓	ASTの上昇、ALTの上昇		
消化器		腹痛、嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、疼痛、硬結、発赤、皮下脂肪の消失	熱感
全身症状		浮腫、発熱、胸部不快感	顔面浮腫
その他		アデノイド肥大、脱毛、いば、扁桃肥大、喘息・気管支炎、鼻腺瘍	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心及び嘔吐 <sup>d)</sup>

a) 使用成績調査を含む  
b) [8.1参照]  
c) [8.2参照]  
d) [15.1.6参照]

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		湿疹、発疹	
内分泌	甲状腺機能低下症 <sup>a)</sup>	耐糖能低下 <sup>b)</sup> 、月経困難	
筋・骨格系	関節痛、筋脱力、筋痛、四肢のこわばり	腱炎、腱障害、腱鞘炎、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸痛	
代謝異常	ALPの上昇	血清ナトリウム低下、血清クローラ低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、LDL-コレステロール上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿	
肝・胆道系	ASTの上昇、ALTの上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器		嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、便秘	
精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中度低下、知覚減退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚
血液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循環器		血圧上昇、不整脈	
投与部位	出血	熱感	
全身症状	浮腫	背部痛、熱感、疲労、倦怠感、顔面浮腫	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

a) [8.2参照]

b) [8.1参照]

13. 過量投与

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。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤を使用する場合は、専用の注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解すること。

14.1.1 専用の注入器を用いる場合

- (1) 本剤を注入器筒部に挿入し、ネジを回して筒部を合体させることにより、ソマトロピン（遺伝子組換え）の粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように回して溶解すること。（激しく振盪しないこと。）
- (2) 溶解後、注入器の使用法に従って注射すること。

14.1.2 専用の溶解器を用いる場合

- (1) 本剤を溶解器にセットし、内筒をねじ込むことにより、ソマトロピン（遺伝子組換え）の粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように回して溶解すること。（激しく振盪しないこと。）
- (2) 溶解後、通気針を刺して本剤（カートリッジ前部）中の空気を抜いた後、注射器に取って注射すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- ・同一部位への反復注射は行わないこと。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- ・注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

14.2.2 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 保存時

溶解後は専用の注入器又は溶解器に取りつけたまま、凍結を避け2～8℃で遮光保存し、4週間以内に使用すること。（溶解後凍結した場合は使用しないこと。）

14.3.2 その他

感染症の原因となるおそれがあるので、1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

- 15.1.1 ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- 15.1.2 ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

- 15.1.3 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。

- 15.1.4 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

- 15.1.5 外国において、溶解液（*m*-クレゾール含有）に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。[3.1参照]

〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

- 15.1.6 成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。[11.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

アジア人健康成人男子（20例）に12mg製剤を単回皮下注射（ソマトロピンとして5.3mg）したところ、投与後の成長ホルモン血清中濃度のC<sub>max</sub>は153±58mIU/L、AUC<sub>0-∞</sub>は1420±300mIU・hr/L、t<sub>max</sub>は4.85±2.11hr、t<sub>1/2</sub>は3.64±2.41hr（平均値±標準偏差）であり、また5.3mg製剤の単回皮下注射（ソマトロピンとして5.3mg）後も各パラメーターは同様の値を示し、両製剤は生物学的に同等であることが確認された<sup>1)</sup>。

16.1.2 反復投与

欧米人のデータでは、6カ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある<sup>2)</sup>。

16.2 吸収

皮下注射と筋肉内注射（各々8国際単位（2.8mgに相当）1回投与）時の血中動態を1.33mg製剤を用いて交叉試験法により比較した試験では、両投与経路間のバイオアベイラビリティは同等であることが確認されている<sup>3)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

慢性腎不全の小児に皮下注射し血中濃度の推移を検討したところ、投与24時間後には投与前と同程度の濃度を示した<sup>4)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内臨床試験（筋肉内注射）

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に0.175mg/kg/週を2~3回に分割して筋肉内注射したとき、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない16例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.5±1.5cm/年に対して平均7.7±1.8cm/年であり、下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のある9例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.3±1.2cm/年に対して平均5.8cm±1.0cm/年であった<sup>5)</sup>。

副作用は25例中悪心の1例のみであった。抗ヒト成長ホルモン抗体の発現は、前治療歴のない16例のうち2例に認められ、前治療歴のある9例では抗体の発現は認められなかった。

17.1.2 国内臨床試験（連日皮下注射）

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に0.175mg/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射したとき、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない20例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.0±1.0cm/年に対して平均11.0±3.0cm/年であり、遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤（r-hGH）による筋肉内注射の前治療歴がある18例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.1±1.4cm/年に対して平均7.8±1.5cm/年であった。ソマトレム（m-hGH）<sup>注)</sup>による筋肉内注射の前治療歴がある9例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.8±0.8cm/年に対して平均9.3±3.2cm/年であった<sup>6)</sup>。

特記すべき副作用は認められなかった。ヒト成長ホルモン抗体の発現は、投与前に抗体が検出されていない40例のうち前治療歴のない2例に新たに認められた。投与前抗体陽性例7例（r-hGH前治療歴例1例、m-hGH前治療歴例6例）では、m-hGH前治療歴例5例で試験の経過とともに抗体価が低下し、うち2例で陰性化した。

注) ソマトレムは現在国内で市販されていない。

〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

17.1.3 国内臨床試験

ターナー症候群の患者に0.35mg/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射したとき、47例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.5±0.9cm/年に対して平均6.3±1.4cm/年であった<sup>7)</sup>。

0.35mg/kg/週を投与された患者において自覚的な副作用はなく、特記すべき臨床検査値の変動も認められなかった。

17.1.4 国内臨床試験（成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群）

成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群の患者に0.175mg/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射したとき、24例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均4.4±1.0cm/年に対して平均6.4±1.3cm/年であった<sup>8)</sup>。

投与中の副作用は心雑音1例、水疱1例、湿疹1例であった。臨床検査値の異常変動は因果関係がありとされたものはなく、因果関係が不明とされた異常変動は14例であった。主な異常変動はNEFA上昇3例、尿沈渣に赤血球出現2例、トリグリセライド上昇2例であった。

〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

慢性腎不全保存期の患者36例に0.175mg/kg/週、慢性腎不全透析期の患者のうち27例に0.175mg/kg/週、31例に0.35mg/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射したとき、保存期群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均4.2±2.6cm/年に対して平均6.2±2.0cm/年であった。透析期0.175mg/kg/週投与群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均2.7±1.8cm/年に対して平均5.2±2.6cm/年であり、透析期0.35mg/kg/週投与群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.0±1.5cm/年に対して平均6.3±2.2cm/年であった<sup>9)</sup>。

主な副作用は保存期群でALP上昇3例、耐糖能異常2例、BUN及び血清クレアチニン上昇2例であった。透析群では注射部位の硬結及びかゆみもしくは痛み3例、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>及びヘモグロビンA<sub>1c</sub>の上昇2例であった。

〈骨端線閉鎖を伴わないブラダウィリー症候群における低身長〉

17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（スウェーデン/デンマーク）

思春期前のブラダウィリー症候群患者15例に治療群として0.033mg/kg/日を皮下注射し、12例に無治療群として1年間は食事療法のみで観察を行い、2年目は0.066mg/kg/日を皮下注射したとき、臨床試験成績の概要は次のとおりであった<sup>10)</sup>。

成長促進効果

		投与開始時	投与1年後
成長速度 (cm/年)	治療群 (n=15)	5.06±2.00	11.65±2.27
	無治療群 (n=12)	6.35±1.91	4.96±1.24

n：症例数、値は平均値±SDを記載

試験期間中に5例に副作用が認められ、浮腫2例、攻撃性1例、毛髪脱落1例、関節痛1例、体重増加1例及び下肢不安定1例であった。

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（二重盲検群間比較試験）

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が3ng/mL未満の患者（成人期発症35例、小児期発症38例）を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。実薬群37例（成人期発症18例、小児期発症19例）及びプラセボ群36例（成人期発症17例、小児期発症19例）に投与開始から投与4週間後までは0.021mg/kg/週、投与4週から投与8週間後までは0.042mg/kg/週、投与8週から投与24週間後までは0.084mg/kg/週を1日1回皮下注射したとき、臨床試験成績の概略は次のとおりであった<sup>11)</sup>。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率 (%) (p値 <sup>a)</sup> )	群間差 (%) (p値 <sup>b)</sup> )
除脂肪体重 <sup>c)</sup> (kg)	実薬群 (n=37)	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25 [2.97, 6.47] (p<0.0001)	3.69 [1.43, 5.95] (p=0.0003)
	プラセボ群 (n=36)	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38 [-0.45, 2.51] (p=0.1338)	

平均±SD [両側95%信頼区間]

a) 群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定

b) 群間比較：Wilcoxon順位検定

c) 除脂肪体重測定：DXA法

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化量 (p値 <sup>a)</sup> )	群間差 (p値 <sup>b)</sup> )
血清IGF-I濃度 (ng/mL)	実薬群 (n=37)	77.12±60.19	238.97±143.60	161.85±113.30 [124.08, 199.63] (p<0.0001)	157.62 [119.27, 195.97] (p<0.0001)
	プラセボ群 (n=36)	83.33±50.51	87.56±54.66	4.23±22.16 [-3.27, 11.73] (p=0.2672)	

平均±SD [両側95%信頼区間]

a) 群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定

b) 群間比較：Wilcoxon順位検定

実薬群における副作用は37例中22例（59.5%）に認められた。その主なものは、浮腫8例（21.6%）、関節痛4例（10.8%）、筋脱力4例（10.8%）であった。

17.1.8 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。二重盲検比較試験から本剤が継続投与された本剤/本剤投与群35例（成人期発症17例、小児期発症18例）及び本試験から本剤投与を開始したプラセボ/本剤投与群36例（成人期発症17例、小児期発症19例）に投与開始から投与8週間後までは0.021mg/kg/週、投与8週以降は血清IGF-I濃度を参考に用量調整を行い1日1回皮下注射したとき、臨床試験成績の概略は次のとおりであった<sup>12)</sup>。

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化率 (%)
除脂肪体重 <sup>a)</sup> (kg)	本剤/本剤	43.85±10.26	44.38±10.41	1.25±4.23 [-0.20, 2.71]
	プラセボ/本剤	40.41±11.01	42.14±11.02	4.66±5.94 [2.65, 6.67]

平均±SD [両側95%信頼区間]

a) 除脂肪体重測定：DXA法

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化量
血清IGF-I濃度 (ng/mL)	本剤/本剤	249.30±140.71	190.18±73.16	-59.13±143.05 [-108.27, -9.99]
	プラセボ/本剤	87.56±54.66	203.74±91.01	116.18±96.94 [83.38, 148.98]

平均±SD [両側95%信頼区間]

副作用は71例中44例（62.0%）に認められ、そのうち本剤/本剤投与群が35例中29例（82.9%）及びプラセボ/本剤投与群が36例中15例（41.7%）であった。主な副作用は、ALP上昇9例（12.7%）、浮腫9例（12.7%）、感情不安定8例（11.3%）、関節痛7例（9.9%）、筋脱力7例（9.9%）、思考異常7例（9.9%）、血尿7例（9.9%）であった。

## 〈骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

### 17.1.9 国内第Ⅲ相試験

#### (1) 投与1年間の成績

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者34例に0.033mg/kg/日、33例に0.067mg/kg/日を1日1回皮下投与したとき、臨床試験成績の概要は次のとおりであった<sup>13)</sup>。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12カ月後	変化量	群間の比較 <sup>a)</sup>	
						12カ月後	変化量
暦年齢相当成長速度 SDS <sup>b)</sup>	0.033 mg/kg/日	34	-1.86±1.15	2.58±1.85	4.44±1.99	p<0.0001	p=0.0028
	0.067 mg/kg/日	33	-1.43±1.58	4.70±2.06	6.12±2.23		

平均±SD

a) 標準偏差スコア

b) Wilcoxon順位検定

副作用は67例中15例 (22.4%) 認められ、主なものは注射部位出血3例 (4.5%)、頭痛2例 (3.0%) 及び伝染性軟いば2例 (3.0%) であった。

#### (2) 投与4年間の成績

比較試験を完了した骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者を対象に長期試験を実施した。増量群 (先行比較試験で0.033mg/kg/日を投与された群) 29例及び維持群 (先行比較試験で0.067mg/kg/日を投与された群) 32例に0.067mg/kg/日を1日1回皮下投与したとき、48カ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった<sup>14)</sup>。

評価項目	投与群	試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後	48カ月後
暦年齢相当成長速度 SDS <sup>a)</sup>	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-1.87±1.22 (n=29)	2.52±1.79 (n=29)	2.78±1.98 (n=28)	1.81±1.53 (n=26)	1.48±1.54 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-1.45±1.60 (n=32)	4.77±2.06 (n=32)	2.60±1.73 (n=32)	1.70±2.11 (n=28)	0.82±1.53 (n=23)
暦年齢相当身長 SDS <sup>a)</sup>	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-3.14±0.76 (n=29)	-2.53±0.92 (n=29)	-2.02±0.97 (n=28)	-1.80±0.99 (n=26)	-1.48±1.05 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-3.09±0.83 (n=32)	-2.17±0.96 (n=32)	-1.70±1.03 (n=32)	-1.53±1.10 (n=28)	-1.49±1.15 (n=23)

n : 症例数、平均±SD

a) SDS : 標準偏差スコア

なお、投与48カ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長 (-2SDから2SD) の下限-2SDを超えた症例は61例中47例 (増量群:21例、維持群:26例) であった。副作用は61例中16例 (26.2%) に認められ、主なものは関節痛2例 (3.3%)、頭痛2例 (3.3%)、アデノイド肥大2例 (3.3%)、白血球増多 (症) 2例 (3.3%)、疼痛2例 (3.3%)、注射部位反応2例 (3.3%) であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ソマトロピンは、肝臓に存在する成長ホルモン受容体を介してIGF-Iを誘導し、このIGF-Iが軟骨細胞に作用して骨格の成長をもたらすと考えられている。また、脂肪分解の促進やトリグリセリドの体脂肪への蓄積抑制などを介して体組成を改善する。

### 18.2 IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラット及び健康成人において、血中IGF-I濃度を増加させることが認められている。また、5/6腎部分摘出ラットにおいて、血中IGF-I濃度を有意に増加させ、IGF-I活性も高値を示すことが認められている。

### 18.3 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。また、5/6腎部分摘出ラットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている。

### 18.4 体組成改善作用

下垂体摘出成熟ラットにおいて、本剤単独で除脂肪体重増加、体脂肪率低下、血中総コレステロール及びLDL脂質濃度低下、並びに血中IGF-I濃度上昇等の作用が認められている。また、コハク酸ヒドロコルチゾン及びL-チロキシンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが確認されている<sup>15)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称 : ソマトロピン (遺伝子組換え)

Somatropin (genetical recombination)

化学名 : ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

分子式 : C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>300</sub>S<sub>7</sub>

分子量 : 約22,125

化学構造式 : 191個のアミノ酸からなるペプチド

## 22. 包装

〈ジェノトロピンTC注用5.3mg〉

1カートリッジ

〈ジェノトロピンTC注用12mg〉

1カートリッジ

## 23. 主要文献

- 社内資料 : PNU-180307 12mg (ジェノトロピン注射用12mg (現ジェノトロピンTC注用12mg)) 通常用量での血中濃度及び5.3mg製剤との生物学的同等性 [L20040520005]
- Tönshoff B. et al. : *Pediatr Nephrol.* 1991 ; 5 (4) : 454-460
- Takano K. et al. : *Endocrinol Jpn.* 1988 ; 35 (3) : 477-484
- 社内資料 : 慢性腎不全小児における本剤投与後の血中濃度の推移 (単回投与) [L20040728062]
- 高野 加寿恵ほか. : *薬理と治療.* 1987 ; 15 (9) : 3709-3723
- 高野 加寿恵ほか. : *薬理と治療.* 1988 ; 16 (1) : 63-73
- Takano K. et al. : *Endocrinol Jpn.* 1989 ; 36 (4) : 569-578
- 高野 加寿恵ほか. : *Progress in Medicine.* 1999 ; 19 (7) : 1763-1768
- 伊藤 克己ほか. : *日本腎臓学会誌.* 1995 ; 37 (3) : 186-193
- 社内資料 : 骨端線閉鎖を伴わないプラダウーリイ-症候群 (PWS) における臨床効果 (2002年1月17日承認、申請資料概要ト1 (3)) [L20040728061]
- Chihara K. et al. : *Growth Horm IGF Res.* 2006 ; 16 (2) : 132-142
- 社内資料 : 成人成長ホルモン分泌不全 (AGHD) 患者に対する長期投与試験 [L20060607051]
- 社内資料 : SGA性低身長症に対する有効性及び安全性 (第Ⅲ相試験) (2008年10月16日承認、CTD2.7.6) [L20080821137]
- 社内資料 : SGA性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性 (第Ⅲ相試験の延長試験) (2008年10月16日承認、CTD2.7.6) [L20080821138]
- 田原 誠ほか. : *応用薬理.* 2006 ; 70 (3-4) : 53-60

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7



遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤  
注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

貯法：凍結を避け2～8℃に遮光保存すること  
有効期間：36箇月 処方箋医薬品<sup>注</sup>

**ジェントロピン<sup>®</sup>ゴークイック 注用5.3mg**  
**ジェントロピン<sup>®</sup>ゴークイック 注用12mg**

Genotropin<sup>®</sup> GoQuick Inj. 5.3mg

Genotropin<sup>®</sup> GoQuick Inj. 12mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	5.3mg	12mg
承認番号	22200AMX00389	22200AMX00388
販売開始	2010年10月	2010年10月

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

### 〈効能共通〉

- 2.1 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕[8.5、8.8、10.2、11.1.4参照]
- 2.2 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕[9.1.2、9.1.3参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]  
〈ブラダ－ウィリー症候群〉
- 2.4 高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者 [8.3参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

本剤は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤を医薬品ペン型注入器にセットしたキット製品であり、カートリッジ型注射剤には下記の成分を含有する。本剤は、大腸菌を用いて製造される。

	販売名	ジェントロピン ゴークイック注用5.3mg	ジェントロピン ゴークイック注用12mg
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	1製剤中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 5.33mg	1製剤中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 12.0mg
	添加剤	D-マンニトール 1.6mg グリシン 2.0mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	D-マンニトール 12.2mg グリシン 2.0mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部 (溶解液)	(容量) 添加剤	(1mL) m-クレゾール <sup>a)</sup> 3.0mg D-マンニトール 39mg	(1mL) m-クレゾール <sup>a)</sup> 3.0mg D-マンニトール 27.8mg

a) [15.1.5参照]

### 3.2 製剤の性状

本剤は白色の塊状をした粉末（カートリッジ前部）及び無色澄明の液（カートリッジ後部）からなり、液はフェノール液のようなにおいがある。

カートリッジ前後部を混和し溶かした注射液は、無色澄明又はわずかに混濁し、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

販売名	ジェントロピンゴークイック注用5.3mg	ジェントロピンゴークイック注用12mg
pH	6.4～7.2	
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）	

## 4. 効能又は効果

- 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次の疾患における低身長
  - ・ターナー症候群
  - ・慢性腎不全
  - ・ブラダ－ウィリー症候群
- 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

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈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〉

- 5.1 本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究

費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き」を参照すること。

### 〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

#### 5.2 適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

#### 5.3 治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・成長速度 $\geq$ 4cm/年
- ・治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
- ・治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
2年目 $\geq$ 2cm/年  
3年目以降 $\geq$ 1cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

### 〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

#### 5.4 糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

### 〈骨端線閉鎖を伴わないブラダ－ウィリー症候群における低身長〉

#### 5.5 適用基準

染色体検査によりブラダ－ウィリー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年齢の標準身長の-2SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

#### 5.6 治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・成長速度 $\geq$ 4cm/年
- ・治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
- ・治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
2年目 $\geq$ 2cm/年  
3年目以降 $\geq$ 1cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

### 〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

- 5.7 本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

5.7.1 小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。

- ・2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- ・頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低

下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

5.7.2 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。

- ・成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- ・成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

#### 〈骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症〉

##### 5.8 適用基準

以下のいずれかの基準も満たすこと。

##### 5.8.1 出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD未満であること。

なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。

##### 5.8.2 治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること。
- ・現在の身長が標準身長 $-2.5SD$ 未満。
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満。

##### 5.8.3 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

##### 5.9 治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・成長速度 $\geq 4\text{cm}/\text{年}$
  - ・治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm}/\text{年}$ 以上の場合。
  - ・治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
2年目 $\geq 2\text{cm}/\text{年}$   
3年目以降 $\geq 1\text{cm}/\text{年}$
- ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて $2\text{cm}$ 未満になった場合は中止する。

上記治療継続基準のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

#### 6. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
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	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0.175mgを2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	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0.35mgを2~4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6~7回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	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0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射するが、投与開始6カ月後以降増量基準に適合した場合は0.35mgまで増量することができる。
プラダーウィリー症候群	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0.245mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

効能・効果	用法・用量
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、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0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症	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0.23mg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0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### 〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

- 7.1 血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始6カ月間で年間成長率に換算して $4\text{cm}/\text{年}$ 未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が $1\text{cm}/\text{年}$ 未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、6カ月目及び1年目は年間成長率が $4\text{cm}/\text{年}$ 以上又は治療前1年間の成長率との差が $1\text{cm}/\text{年}$ 以上、2年目は年間成長率が $2\text{cm}/\text{年}$ 以上、3年目以降は年間成長率が $1\text{cm}/\text{年}$ 以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。
- ・慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長 $-2SD$ 以下の低身長をきたし、 $0.175\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長 $-2SD$ まで到達する見込みがない場合
  - ・1年以内に腎移植を予定しており、それまでに $0.175\text{mg}/\text{kg}/\text{週}$ の投与を継続しても標準身長 $-2SD$ まで到達する見込みがない場合

##### 〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

- 7.2 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。[8.6参照]
- 7.3 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。[8.6参照]

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

- 8.1 耐糖能低下があらわれることがあるため、定期的に尿糖、HbA<sub>1c</sub>等の検査を実施することが望ましい。[11.2参照]
- 8.2 甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。[11.2参照]

##### 〈骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長〉

- 8.3 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつプラダーウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。
- 従って、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。[2.4参照]
- また、以下の点に注意すること。
- ・投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
  - ・睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。
  - ・患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。
  - ・呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。

8.4 プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

8.5 基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。

・投与に際しては、血糖値、HbA<sub>1c</sub>等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。[2.1、11.1.4参照]

・脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的に行い観察を十分に行うこと。

**〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉**

8.6 血清IGF-I値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。[7.2、7.3参照]

8.7 本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。[10.2参照]

8.8 血糖値、HbA<sub>1c</sub>の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA<sub>1c</sub>あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。[2.1、11.1.4参照]

8.9 浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

8.10 内分泌専門医あるいは内分秘専門医の指導のもとで治療を行うこと。  
**〈骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉**

8.11 治療前及び治療中にIGF-Iを3カ月から6カ月に1回、HbA<sub>1c</sub>、空腹時又は随時血糖、TSH、fT<sub>4</sub>、骨年齢を6カ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

8.12 本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 心疾患のある患者**

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

**9.1.2 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者**

脳腫瘍の進行や再発の観察を十分に行うこと。成長ホルモンが細胞増殖作用を有する。[2.2、9.1.3参照]

**9.1.3 脳腫瘍の既往のある患者**

定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告がある。[2.2、9.1.2参照]

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 慢性腎不全の患者**

血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。腎機能が悪化することがある。

**9.2.2 腎疾患のある患者**

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.3参照]

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行については不明である。

**9.8 高齢者**

投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。

**10. 相互作用**

**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
経口エストロゲン [8.7参照]	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
インスリン [2.1参照]	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T <sub>4</sub> からT <sub>3</sub> への転換が促進され、血清T <sub>4</sub> の低下及び血清T <sub>3</sub> の増加が生じる。

**11. 副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 痙攣（頻度不明）**

**11.1.2 甲状腺機能亢進症（頻度不明）**

**11.1.3 ネフローゼ症候群（頻度不明）**

ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがある。

**11.1.4 糖尿病（頻度不明）**

耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがある。[2.1、8.5、8.8参照]

**11.2 その他の副作用**

〈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次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全、プラダーウィリー症候群）、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

	0.1%以上 <sup>a)</sup>	0.1%未満 <sup>a)</sup>	頻度不明 <sup>a)</sup>
過敏症		蕁麻疹、湿疹、発疹、全身そう痒	紅斑
内分泌	耐糖能低下 <sup>b)</sup> 、甲状腺機能低下症 <sup>c)</sup>		
筋・骨格系	慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行、関節痛・下肢痛等の成長痛	側弯症等の脊柱変形の進行、大腿骨骨頭壊死、筋痛、ミオグロビン上昇、大腿骨骨頭陥り症、踵骨骨端炎	有痛性外脛骨、外骨腫、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK上昇、LDH上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇	遊離脂肪酸上昇、総蛋白減少	
泌尿器	慢性腎不全における血清クレアチニンの上昇、慢性腎不全におけるBUNの上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝臓	ASTの上昇、ALTの上昇		
消化器		腹痛、嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、疼痛、硬結、発赤、皮下脂肪の消失	熱感
全身症状		浮腫、発熱、胸部不快感	顔面浮腫
その他		アデノイド肥大、脱毛、いば、扁桃肥大、喘息・気管支炎、鼻膿瘍	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心及び嘔吐 <sup>d)</sup>

a) 使用成績調査を含む  
b) [8.1参照]  
c) [8.2参照]  
d) [15.1.6参照]



〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		湿疹、発疹	
内分泌	甲状腺機能低下症 <sup>a)</sup>	耐糖能低下 <sup>b)</sup> 、月経困難	
筋・骨格系	関節痛、筋脱力、筋痛、四肢のこわばり	腱炎、腱障害、腱鞘炎、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸痛	
代謝異常	ALPの上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、LDL-コレステロール上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿	
肝・胆道系	ASTの上昇、ALTの上昇、 $\gamma$ -GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器		嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、便秘	
精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中力低下、知覚減退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚
血液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循環器		血圧上昇、不整脈	
投与部位	出血	熱感	
全身症状	浮腫	背部痛、熱感、疲労、倦怠感、顔面浮腫	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

a) [8.2参照]

b) [8.1参照]

13. 過量投与

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。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤を使用する際には、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- ・同一部位への反復注射は行わないこと。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- ・注射部位に疼痛、硬結をみることもある。

14.2.2 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

14.2.3 その他

本剤はJIS T 3226-2に適合するA形（型）専用注射針を使用すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 保存時

溶解後は、凍結を避け2～8℃で遮光保存し、4週間以内に使用すること。（溶解後凍結した場合は使用しないこと。）

14.3.2 その他

感染症の原因となるおそれがあるので、1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

15.1.2 ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

15.1.3 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。

15.1.4 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

15.1.5 外国において、溶解液（*m*-クレゾール含有）に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。[3.1参照]

〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

15.1.6 成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。[11.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

アジア人健康成人男子（20例）に12mg製剤を単回皮下注射（ソマトロピンとして5.3mg）したところ、投与後の成長ホルモン血清中濃度のC<sub>max</sub>は153±58mIU/L、AUC<sub>0-∞</sub>は1420±300mIU・hr/L、t<sub>max</sub>は4.85±2.11hr、t<sub>1/2</sub>は3.64±2.41hr（平均値±標準偏差）であり、また5.3mg製剤の単回皮下注射（ソマトロピンとして5.3mg）後も各パラメーターは同様の値を示し、両製剤は生物学的に同等であることが確認された<sup>1)</sup>。

16.1.2 反復投与

欧米人のデータでは、6カ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある<sup>2)</sup>。

16.2 吸収

皮下注射と筋肉内注射（各々8国際単位（2.8mgに相当）1回投与）時の血中動態を1.33mg製剤を用いて交叉試験法により比較した試験では、両投与経路間のバイオアベイラビリティは同等であることが確認されている<sup>3)</sup>。

16.6 特定の背景を有する患者

慢性腎不全の小児に皮下注射し血中濃度の推移を検討したところ、投与24時間後には投与前と同程度の濃度を示した<sup>4)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内臨床試験（筋肉内注射）

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に0.175mg/kg/週を2～3回に分割して筋肉内注射したとき、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない16例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.5±1.5cm/年に対して平均7.7±1.8cm/年であり、下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のある9例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.3±1.2cm/年に対して平均5.8cm±1.0cm/年であった<sup>5)</sup>。副作用は25例中悪心の1例のみであった。

抗ヒト成長ホルモン抗体の発現は、前治療歴のない16例のうち2例に認められ、前治療歴のある9例では抗体の発現は認められなかった。

17.1.2 国内臨床試験（連日皮下注射）

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に0.175mg/kg/週を6～7回に分割して連日皮下注射したとき、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない20例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.0±

1.0cm/年に対して平均11.0±3.0cm/年であり、遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤 (r-hGH) による筋肉内注射の前治療歴がある18例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.1±1.4cm/年に対して平均7.8±1.5cm/年であった。ソマトレム (m-hGH) <sup>注)</sup>による筋肉内注射の前治療歴がある9例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.8±0.8cm/年に対して平均9.3±3.2cm/年であった<sup>6)</sup>。

特記すべき副作用は認められなかった。

ヒト成長ホルモン抗体の発現は、投与前に抗体が検出されていない40例のうち前治療歴のない2例に新たに認められた。投与前抗体陽性例7例 (r-hGH前治療歴1例、m-hGH前治療歴6例) では、m-hGH前治療歴5例で試験の経過とともに抗体価が低下し、うち2例で陰性化した。

注) ソマトレムは現在国内で市販されていない。

### 〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

#### 17.1.3 国内臨床試験

ターナー症候群の患者に0.35mg/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射したとき、47例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.5±0.9cm/年に対して平均6.3±1.4cm/年であった<sup>7)</sup>。

0.35mg/kg/週を投与された患者において自覚的な副作用はなく、特記すべき臨床検査値の変動も認められなかった。

#### 17.1.4 国内臨床試験 (成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群)

成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群の患者に0.175mg/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射したとき、24例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均4.4±1.0cm/年に対して平均6.4±1.3cm/年であった<sup>8)</sup>。

投与中の副作用は心雑音1例、水疱1例、湿疹1例であった。臨床検査値の異常変動は因果関係がありとされたものはなく、因果関係が不明とされた異常変動は14例であった。主な異常変動はNEFA上昇3例、尿沈渣に赤血球出現2例、トリグリセライド上昇2例であった。

### 〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

#### 17.1.5 国内第Ⅱ相試験

慢性腎不全保存期の患者36例に0.175mg/kg/週、慢性腎不全透析期の患者のうち27例に0.175mg/kg/週、31例に0.35mg/kg/週を6~7回に分割して連日皮下注射したとき、保存期群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均4.2±2.6cm/年に対して平均6.2±2.0cm/年であった。透析期0.175mg/kg/週投与群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均2.7±1.8cm/年に対して平均5.2±2.6cm/年であり、透析期0.35mg/kg/週投与群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.0±1.5cm/年に対して平均6.3±2.2cm/年であった<sup>9)</sup>。

主な副作用は保存期群でALP上昇3例、耐糖能異常2例、BUN及び血清クレアチニン上昇2例であった。透析群では注射部位の硬結及びかゆみもしくは痛み3例、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>及びヘモグロビンA<sub>1c</sub>の上昇2例であった。

### 〈骨端線閉鎖を伴わないブラダーウィリー症候群における低身長〉

#### 17.1.6 海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (スウェーデン/デンマーク)

思春期前のブラダーウィリー症候群患者15例に治療群として0.033mg/kg/日を皮下注射し、12例に無治療群として1年間は食事療法のみで観察を行い、2年目は0.066mg/kg/日を皮下注射したとき、臨床試験成績の概要は次のとおりであった<sup>10)</sup>。

成長促進効果

		投与開始時	投与1年後
成長速度 (cm/年)	治療群 (n=15)	5.06±2.00	11.65±2.27
	無治療群 (n=12)	6.35±1.91	4.96±1.24

n: 症例数、値は平均値±SDを記載

試験期間中に5例に副作用が認められ、浮腫2例、攻撃性1例、毛髪脱落1例、関節痛1例、体重増加1例及び下肢不安定1例であった。

### 〈成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)〉

#### 17.1.7 国内第Ⅲ相試験 (二重盲検群間比較試験)

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が3ng/mL未満の患者 (成人期発症35例、小児期発症38例) を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。実薬群37例 (成人期発症18例、小児期発症19例) 及びプラセボ群36例 (成人期発症17例、小児期発症19例) に投与開始から投与4週間後までは0.021mg/kg/週、投与4週から投与8週間後までは0.042mg/kg/週、投与8週から投与24週間後までは0.084mg/kg/週を1日1回皮下注射したとき、臨床試験成績の概略は次のとおりであった<sup>11)</sup>。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率 (%) (p値 <sup>a)</sup> )	群間差 (%) (p値 <sup>b)</sup> )
除脂肪体重 <sup>c)</sup> (kg)	実薬群 (n=37)	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25 [2.97, 6.47] (p<0.0001)	3.69 [1.43, 5.95] (p=0.0003)
	プラセボ群 (n=36)	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38 [-0.45, 2.51] (p=0.1338)	

平均±SD [両側95%信頼区間]

a) 群内比較: Wilcoxon符号付き順位検定

b) 群間比較: Wilcoxon順位和検定

c) 除脂肪体重測定: DXA法

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化量 (p値 <sup>a)</sup> )	群間差 (p値 <sup>b)</sup> )
血清IGF-I濃度 (ng/mL)	実薬群 (n=37)	77.12±60.19	238.97±143.60	161.85±113.30 [124.08, 199.63] (p<0.0001)	157.62 [119.27, 195.97] (p<0.0001)
	プラセボ群 (n=36)	83.33±50.51	87.56±54.66	4.23±22.16 [-3.27, 11.73] (p=0.2672)	

平均±SD [両側95%信頼区間]

a) 群内比較: Wilcoxon符号付き順位検定

b) 群間比較: Wilcoxon順位和検定

実薬群における副作用は37例中22例 (59.5%) に認められた。その主なものは、浮腫8例 (21.6%)、関節痛4例 (10.8%)、筋脱力4例 (10.8%) であった。

#### 17.1.8 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。二重盲検比較試験から本剤が継続投与された本剤/本剤投与群35例 (成人期発症17例、小児期発症18例) 及び本試験から本剤投与を開始したプラセボ/本剤投与群36例 (成人期発症17例、小児期発症19例) に投与開始から投与8週間後までは0.021mg/kg/週、投与8週以降は血清IGF-I濃度を参考に用量調整を行い1日1回皮下注射したとき、臨床試験成績の概略は次のとおりであった<sup>12)</sup>。

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化率 (%)
除脂肪体重 <sup>a)</sup> (kg)	本剤/本剤	43.85±10.26	44.38±10.41	1.25±4.23 [-0.20, 2.71]
	プラセボ/本剤	40.41±11.01	42.14±11.02	4.66±5.94 [2.65, 6.67]

平均±SD [両側95%信頼区間]

a) 除脂肪体重測定: DXA法

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化量
血清IGF-I濃度 (ng/mL)	本剤/本剤	249.30±140.71	190.18±73.16	-59.13±143.05 [-108.27, -9.99]
	プラセボ/本剤	87.56±54.66	203.74±91.01	116.18±96.94 [83.38, 148.98]

平均±SD [両側95%信頼区間]

副作用は71例中44例 (62.0%) に認められ、そのうち本剤/本剤投与群が35例中29例 (82.9%) 及びプラセボ/本剤投与群が36例中15例 (41.7%) であった。主な副作用は、ALP上昇9例 (12.7%)、浮腫9例 (12.7%)、感情不安定8例 (11.3%)、関節痛7例 (9.9%)、筋脱力7例 (9.9%)、思春異常7例 (9.9%)、血尿7例 (9.9%) であった。

### 〈骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

#### 17.1.9 国内第Ⅲ相試験

##### (1) 投与1年間の成績

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者34例に0.033mg/kg/日、33例に0.067mg/kg/日を1日1回皮下投与したとき、臨床試験成績の概要は次のとおりであった<sup>13)</sup>。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12カ月後	変化量	群間の比較 <sup>b)</sup>	
						12カ月後	変化量
暦年齢相当成長速度 SDS <sup>a)</sup>	0.033 mg/kg/日	34	-1.86±1.15	2.58±1.85	4.44±1.99	p<0.0001	p=0.0028
	0.067 mg/kg/日	33	-1.43±1.58	4.70±2.06	6.12±2.23		

平均±SD

a) 標準偏差スコア

b) Wilcoxon順位和検定

副作用は67例中15例 (22.4%) に認められ、主なものは注射部位出血3例 (4.5%)、頭痛2例 (3.0%) 及び伝染性軟いぼ2例 (3.0%) であった。

## (2) 投与4年間の成績

比較試験を完了した骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者を対象に長期試験を実施した。増量群（先行比較試験で0.033mg/kg/日を投与された群）29例及び維持群（先行比較試験で0.067mg/kg/日を投与された群）32例に0.067mg/kg/日を1日1回皮下投与したとき、48カ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった<sup>14)</sup>。

評価項目	投与群	試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後	48カ月後
暦年齢相当 成長速度 SDS <sup>a)</sup>	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-1.87±1.22 (n=29)	2.52±1.79 (n=29)	2.78±1.98 (n=28)	1.81±1.53 (n=26)	1.48±1.54 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-1.45±1.60 (n=32)	4.77±2.06 (n=32)	2.60±1.73 (n=32)	1.70±2.11 (n=28)	0.82±1.53 (n=23)
暦年齢相当 身長 SDS <sup>a)</sup>	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-3.14±0.76 (n=29)	-2.53±0.92 (n=29)	-2.02±0.97 (n=28)	-1.80±0.99 (n=26)	-1.48±1.05 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-3.09±0.83 (n=32)	-2.17±0.96 (n=32)	-1.70±1.03 (n=32)	-1.53±1.10 (n=28)	-1.49±1.15 (n=23)

n：症例数、平均±SD

a) SDS：標準偏差スコア

なお、投与48カ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長（-2SDから2SD）の下限-2SDを超えた症例は61例中47例（増量群：21例、維持群：26例）であった。副作用は61例中16例（26.2%）に認められ、主なものは関節痛2例（3.3%）、頭痛2例（3.3%）、アデノイド肥大2例（3.3%）、白血球増多（症）2例（3.3%）、疼痛2例（3.3%）、注射部位反応2例（3.3%）であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ソマトロピンは、肝臓に存在する成長ホルモン受容体を介してIGF-Iを誘導し、このIGF-Iが軟骨細胞に作用して骨格の成長をもたらすと考えられている。また、脂肪分解の促進やトリグリセリドの体脂肪への蓄積抑制などを介して体組成を改善する。

### 18.2 IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラット及び健常成人において、血中IGF-I濃度を増加させることが認められている。また、5/6腎部分摘出ラットにおいて、血中IGF-I濃度を有意に増加させ、IGF-I活性も高値を示すことが認められている。

### 18.3 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。また、5/6腎部分摘出ラットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている。

### 18.4 体組成改善作用

下垂体摘出成熟ラットにおいて、本剤単独で除脂肪体重増加、体脂肪率低下、血中総コレステロール及びLDL脂質濃度低下、並びに血中IGF-I濃度上昇等の作用が認められている。また、コハク酸ヒドロコルチゾン及びL-チロキシンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが確認されている<sup>15)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ソマトロピン（遺伝子組換え）

Somatropin (genetical recombination)

化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）

growth hormone human (genetical recombination)

分子式：C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>306</sub>S<sub>7</sub>

分子量：約22,125

化学構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

## 22. 包装

〈ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg〉

1キット

〈ジェノトロピンゴークイック注用12mg〉

1キット

## 23. 主要文献

- 社内資料：PNU-180307 12mg（ジェノトロピン注射用12mg（現ジェノトロピンTC注用12mg））通常用量での血中濃度及び5.3mg製剤との生物学的同等性 [L20040520005]
- Tönshoff B. et al. : *Pediatr Nephrol.* 1991 ; 5 (4) : 454-460
- Takano K. et al. : *Endocrinol Jpn.* 1988 ; 35 (3) : 477-484
- 社内資料：慢性腎不全小児における本剤投与後の血中濃度の推移（単回投与） [L20040728062]
- 高野 加寿恵ほか. : *薬理と治療.* 1987 ; 15 (9) : 3709-3723

- 高野 加寿恵ほか. : *薬理と治療.* 1988 ; 16 (1) : 63-73
- Takano K. et al. : *Endocrinol Jpn.* 1989 ; 36 (4) : 569-578
- 高野 加寿恵ほか. : *Progress in Medicine.* 1999 ; 19 (7) : 1763-1768
- 伊藤 克己ほか. : *日本腎臓学会誌.* 1995 ; 37 (3) : 186-193
- 社内資料：骨端線閉鎖を伴わないブラダウウィリー症候群（PWS）における臨床効果（2002年1月17日承認、申請資料概要ト1（3）） [L20040728061]
- Chihara K. et al. : *Growth Horm IGF Res.* 2006 ; 16 (2) : 132-142
- 社内資料：成人成長ホルモン分泌不全（AGHD）患者に対する長期投与試験 [L20060607051]
- 社内資料：SGA性低身長症に対する有効性及び安全性（第Ⅲ相試験）（2008年10月16日承認、CTD2.7.6） [L20080821137]
- 社内資料：SGA性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験の延長試験）（2008年10月16日承認、CTD2.7.6） [L20080821138]
- 田原 誠ほか. : *応用薬理.* 2006 ; 70 (3-4) : 53-60

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7



\*\* 2020年9月改訂(第5版)  
\* 2017年11月改訂

	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
5mg	22200AMX00390000	2010年9月	2010年10月	2017年11月
10mg	22200AMX00391000			
15mg	22200AMX00392000			

# ルディトロピン® フレックスプロ® 注5mg ルディトロピン® フレックスプロ® 注10mg ルディトロピン® フレックスプロ® 注15mg

**Norditropin® FlexPro®**  
ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

貯法：2~8°Cに遮光して保存すること  
使用期限：外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること  
注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること



処方箋医薬品<sup>注)</sup>

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 糖尿病患者[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

### 【組成・性状】

1筒(1.5 mL)中

		ノルディトロピン フレックスプロ注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
添加物	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	ポリオキシエチレン (160)ポリオキシプロ ピレン(30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
識別(キャップ、カートリッジホルダー及び注入ボタンの色)		黄色	青色	緑色
剤形・性状	注射剤 <sup>注)</sup> 本剤は無色澄明の液である。			
pH	6.0~6.3			
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.8~1.1			

\* 注) 本剤は、予めソマトロピン(遺伝子組換え)製剤を充てんしたカートリッジが専用の医薬品ペン型注射器に装着された注射剤である。

### 【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
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	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0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	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0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異常栄養症における低身長	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0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

効能・効果	用法・用量
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、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0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症	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0.23mg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0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。
* 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	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0.23mg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0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

#### ◇ 成長ホルモン分泌不全性低身長症

本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。

#### ◇ ターナー症候群における低身長

##### (1) ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の[標準値-2SD]以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

##### (2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

1) 成長速度  $\geq 4.0\text{cm/年}$

2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合

3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$

3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

◇ 軟骨異栄養症における低身長

- (1) 軟骨異栄養症における低身長への適用基準  
現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合。
- (2) 軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準  
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
- 1) 成長速度  $\geq 4.0\text{cm/年}$
  - 2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合
  - 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$   
3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$

◇ 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

- (1) 小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
- 1) 2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
  - 2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- (2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
- 1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
  - 2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

◇ SGA性低身長症

- (1) SGA性低身長症への適用基準  
以下のいずれの基準も満たすこと。
- 1) 出生時  
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長がいずれかが在胎週数相当の[標準値-2SD]未満であること。なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合には出生体重のみで判定すること。
  - 2) 治療の開始条件  
・3歳以上の患者であること  
・治療開始時点における身長が同性、同年齢の[標準値-2.5SD]未満  
・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度のOSD未満
  - 3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

(2) SGA性低身長症の治療継続基準

- 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
- 1) 成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$
  - 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が  $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合。
  - 3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$   
3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$   
ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cmを下回るとき、あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

\* ◇ ヌーナン症候群における低身長

- (1) ヌーナン症候群における低身長への適用基準  
以下のいずれの基準も満たすこと。
- 1) ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。なお、診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の臨床診断の基準を参照すること。
  - 2) 治療の開始条件  
・3歳以上の患者であること  
・現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること
- (2) ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準  
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
- 1) 成長速度  $\geq 4\text{cm/年}$
  - 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が  $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合
  - 3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$   
3年目以降  $\geq 1.0\text{cm/年}$   
ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇ 成人成長ホルモン分泌不全症

- 1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。
- 2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

\* ◇ SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

\* ◇ ヌーナン症候群における低身長

用量の増量にあたっては、 $\Delta$ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会、「ヌーナン症候群における低身長に対するGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。]
- 2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。]

(3) 大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分にを行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇ 成人成長ホルモン分泌不全症

- (1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3) 本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。(【禁忌】及び「4. 副作用」の(1)参照)
- (4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分にを行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

◇ SGA性低身長症

- (1) 治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月~6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT4、骨年齢を6ヵ月~1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (2) SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

3. 相互作用

\*\* [併用注意] 併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。 血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。 成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇ 成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇ 軟骨異栄養症における低身長

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇ 成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

◇ SGA性低身長症

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。

主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

\*◇ ヌーン症候群における低身長

国内臨床試験における安全性評価対象例において51例中10例(19.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が14件認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) O脚の悪化(頻度不明): O脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分にを行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) けいれん(頻度不明): けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 甲状腺機能亢進症(頻度不明): 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) ネフローゼ症候群(頻度不明): ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 糖尿病(頻度不明): 耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注1)	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下(注2)、T3値の増加及び減少、T4値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙縮、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直(注4)
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍麻等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、ALP上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1) 発現した場合には投与を中止すること。  
(注2) 定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3)甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。

(注4)外国のみで報告

(注5)発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

## 7. 過量投与

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。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある<sup>1)2)</sup>。

## 8. 適用上の注意

### \*\* (1) 保存時

<ノルディトロピンフレックスプロ注5mg及び10mg>

使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。

やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、以下の期間内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

- 25℃以下の場合、冷蔵庫外で保存した日から21日以内
- 30℃以下の場合、冷蔵庫外で保存した日から14日以内

<ノルディトロピンフレックスプロ注15mg>

使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。

やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、25℃以下で保存した日から21日以内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

### (2) 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

### (3) その他

- 1) 本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。またJIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]
- 2) 使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
- 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 5) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

## 9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

(5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

(6) ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

## 【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積 $m^2$ あたり2.5mg(約0.08mg/kg)を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである(外国試験)<sup>3)</sup>。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値;SD)	Tmax(hr) (中央値;SD)	AUC(ng・hr/mL) (幾何平均値;CV)
ノルディトロピンS注5mg <sup>注)</sup>	24	46.06; 14.45	4.12; 1.16	406.79; 22.55
ノルディトロピンS注10mg	25	45.18; 14.05	4.13; 1.52	392.18; 23.20
ノルディトロピンS注15mg <sup>注)</sup>	27	42.39; 12.96	4.10; 1.23	396.90; 25.20

注)日本国内では販売していない。

## 【臨床成績】

### 1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>4)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/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

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24 I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した<sup>5)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ノルディトロピン注射用4 I.U.又はノルディトロピン注射用12 I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した<sup>6)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

平均±SD

注)試験期間12ヵ月未満の例では1年間の身長伸びに換算し求めた。

### 2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4 I.U.又はノルディトロピン注射用12 I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>7)</sup>。

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

平均±SD

### 3. 軟骨異栄養症における低身長

(ノルディトロピン注射用12 I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した<sup>8)</sup>。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/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

平均±SD

#### 4. 成人成長ホルモン分泌不全症

##### 1) 比較対照試験

GH分泌刺激試験によりGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始	24週後	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p値
躯幹部体脂肪量(kg)	本剤 (n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	24週後	変化量	群間差 (95%信頼区間) p値
血清IGF-I SDスコア	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

平均±SD

##### 2) 長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

- 用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整
- 固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始	48週後	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p値
躯幹部体脂肪量(kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	48週後	変化量	群間差 (95%信頼区間) p値
血清IGF-I SDスコア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

平均±SD

#### 5. SGA性低身長症

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

##### 1) 身長SDスコアの変化量

項目	投与群	52週後	104週後	208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)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群	0.08±0.08 (n=15)	-	-

最小二乗平均±SE

##### 2) 身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52週後	104週後	156週後	208週後
身長SDスコア	0.23 mg/kg/週	-2.95±0.62 (n=33)	-2.43±0.67 (n=31)	-2.19±0.72 (n=31)	-1.99±0.79 (n=27)	-1.88±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.90±0.67 (n=34)	-2.02±0.78 (n=34)	-1.41±0.69 (n=32)	-1.12±0.71 (n=29)	-0.91±0.72 (n=28)
成長速度SDスコア	0.23 mg/kg/週	-1.70±0.99 (n=33)	2.47±1.93 (n=31)	1.11±1.24 (n=31)	0.69±1.09 (n=27)	0.28±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.03±1.45 (n=34)	4.79±1.94 (n=34)	2.89±1.13 (n=32)	2.16±1.59 (n=29)	1.47±1.87 (n=28)

平均±SD

注) ベースライン時の成長速度SDスコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

#### \*6. ナーナン症候群における低身長

ナーナン症候群における低身長小児を対象に0.033mg/kg/日(0.23 mg/kg/週に相当)又は0.066mg/kg/日(0.47 mg/kg/週に相当)を104週間皮下投与した<sup>11)</sup>。

##### 1) 身長SDスコアの変化量

項目	投与群	104週後	群間差 (95%信頼区間) p値
Δ身長SDスコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	0.84±0.09	0.63 (0.38, 0.88) p<0.0001
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	1.47±0.09	

最小二乗平均±SE  
ANCOVA model、有意水準両側5%

##### 2) 身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52週後	104週後
身長SDスコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	-3.24±0.76	-2.62±0.71	-2.40±0.72
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	-3.25±0.71	-2.25±0.84	-1.78±0.94
成長速度SDスコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	-1.99±1.17	2.80±1.13	0.58±1.59
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	-1.70±1.33	5.01±1.92	2.65±1.76

平均±SD

注) ベースライン時の成長速度SDスコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

### 【薬効薬理】

#### 1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す<sup>9)</sup>。

#### 2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている<sup>10)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ソマトロピン(遺伝子組換え) [命名法: JAN]

Somatropin (Genetical Recombination) [命名法: JAN]

化学名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

分子式: C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>300</sub>S<sub>7</sub>

分子量: 22,125

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

性状: 本品は白色の粉末である。

### \*【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 【包装】

ノルデイトロピンフレックスプロ注 5 mg: 1筒

ノルデイトロピンフレックスプロ注 10 mg: 1筒

ノルデイトロピンフレックスプロ注 15 mg: 1筒

### 【主要文献】

- Gustafsson J.: Acta Paediatr Scand Suppl, **362**: 50, 1989
- Randall R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol.I, 1989, W.B. Saunders Company
- 海外(英国)において実施された生物学的同等性試験(社内資料)
- 新美仁男ほか: 小児科臨床, **52**: 923, 1999
- 高野加寿恵ほか: 薬理と臨床, **1**: 71, 1991
- 高野加寿恵ほか: 基礎と臨床, **21**: 6812, 1987
- 高野加寿恵ほか: Progr Med, **9**: 1236, 1989
- 清野佳紀ほか: ホルモンと臨床, **43**: 1041, 1995
- Jørgensen, K.D.: Acta Endocrinol, **114**: 124, 1987
- 高野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, **35**: 1265, 1987
- \* 11) ノルデイトロピン 第3相試験(GHLIQUID-4020)(社内資料)



### 【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

ノルディトロピン®、Norditropin®、フレックスプロ®及びFlexPro®はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。ペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社  
東京都千代田区丸の内2-1-1  
[www.novonordisk.co.jp](http://www.novonordisk.co.jp)



処方箋医薬品  
(注意-医師等の処方箋  
により使用すること)

**ヒューマトロップ®注射用6mg<sup>①</sup>**  
**ヒューマトロップ®注射用12mg<sup>②</sup>**

Humatrope®

貯 法: 遮光、2~8℃で保存  
使用期限: 外箱等に表示

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

	①	②
承認番号	22000AMX02168	22000AMX02167
薬価収載	2008年12月	2008年12月
販売開始	2000年7月	2000年7月
再審査結果	2012年10月	2012年10月
効能追加	2006年4月	2006年4月
用法変更	2018年6月	2018年6月

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 糖尿病患者  
[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため]
2. 悪性腫瘍のある患者  
[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人  
[[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]

**【組成・性状】**

販売名	ヒューマトロップ注射用 6mg	ヒューマトロップ注射用 12mg
形態	カートリッジ	
成分・含量 (1筒中)	ソマトロピン(遺伝子組換え) 6.56mg	
	専用注入器装着時、6mgまで使用できる。	
	グリシン 6.56mg	グリシン 13.13mg
	D-マンニトール 19.67mg	D-マンニトール 39.4mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.49mg	リン酸水素二ナトリウム七水和物 3.0mg
添加物	pH調節剤 適量	pH調節剤 適量
性状・剤形	白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)(注射剤)	
pH	6.5~8.0	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1	約0.7
	1筒/添付溶解液3.1mL	
添付溶解液 (注射筒入り)	日局注射用水をもって全量3.1mLとする。	
	添加物	m-クレゾール 9.9mg 濃グリセリン 53.2mg pH調節剤 適量

**【効能・効果、用法・用量】**

効能・効果	用法・用量
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	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0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	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0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長	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0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、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0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。

◇ターナー症候群における低身長

- (1) ターナー症候群における低身長への適用基準  
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の[標準値-2SD]以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合
- (2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準  
1年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。
  - 1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
  - 2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合
  - 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$   
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$   
ただし、以上のいずれも充たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止する。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

- (1) 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長への適用基準  
現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合
- (2) 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長の治療継続基準  
1年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。
  - 1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
  - 2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合
  - 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$   
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

◇成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

- (1) 小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
  - 1) 2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

- 2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- (2) 成人発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
- 1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- 2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。
- (2) 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

**【使用上の注意】\*\***

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者 [成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- (2) 心疾患・腎疾患のある患者  
[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- (3) 脊椎管狭窄・大孔狭窄のある軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)の患者  
[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の有益性が脊椎管狭窄・大孔狭窄悪化の危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。MRI等による定期的観察を十分に行い、脊椎管狭窄・大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3) 本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

- (4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

3. 相互作用  
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。 血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。 成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
主にCYP3Aで代謝される薬剤 性ホルモン製剤 シクロスポリン 抗てんかん剤等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがある。	本剤がCYP3Aを誘導するため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。

4. 副作用

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症<sup>(注)</sup>

承認時における安全性評価対象例175例中12例(6.9%)に注射部疼痛(6例)等の副作用が認められた。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例1590例中85例(5.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は注射部疼痛(9件:0.6%)、肝機能障害(5件:0.3%)、関節痛(5件:0.3%)、T<sub>3</sub>値の増加(5件:0.3%)等であった。

◇ターナー症候群における低身長<sup>(注)</sup>

承認時における安全性評価対象例163例中9例(5.5%)に関節痛(2例)等の副作用が認められた。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例86例中8例(9.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は高血糖(2件:2.3%)、耐糖能異常(2件:2.3%)、血清ALT(GPT)上昇(2件:2.3%)等であった。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

承認時における安全性評価対象例46例中25例(54.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、O脚の増悪(2件:4.3%)、OGTT異常(10件:21.7%)、好酸球増多(6件:13.0%)、HbA<sub>1c</sub>上昇(6件:13.0%)であった。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例103例中17例(16.5%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は異型リンパ球増加(3件:2.9%)、脊椎管狭窄症(3件:2.9%)、CK(CPK)上昇(2件:1.9%)であった。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時における安全性評価対象例61例中36例(59.0%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は関節痛(12件:19.7%)、浮腫(7件:11.5%)であった。また、特定使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例402例中52例(12.9%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛(6件:1.5%)、糖尿病(5件:1.2%)、末梢性浮腫(4件:1.0%)であった。

(1) 重大な副作用<sup>(注)</sup>

- 1) O脚の悪化(頻度不明): O脚を合併した軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) けいれん(頻度不明): けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 3) 甲状腺機能亢進症(頻度不明): 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) ネフローゼ症候群(頻度不明): ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 糖尿病(頻度不明): 耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用<sup>注)</sup>

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	0.1%以上	0.1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹(麻疹疹、紅斑等)、注射部位の発赤等の過敏症状	全身そう痒
内分泌 <sup>注2)</sup>	甲状腺機能低下症、耐糖能低下	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
消化器		嘔気、腹痛
筋・骨格系	関節痛、下肢痛、成長痛、大腿骨骨頭壊死、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭壊死、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺
投与部位	注射部位の熱感、疼痛、硬結	皮下脂肪の消失
神経系	手根管症候群、錯感覚	
循環器	高血圧	
呼吸器系		呼吸困難
その他	浮腫、頭痛、尿潜血・顕微鏡的血尿、LDH 上昇、CK (CPK) 上昇	白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、ミオグロビン上昇、血清P 上昇、蛋白尿、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 <sup>注3)</sup>

注1: 症状(異常)が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
注2: 甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。また、耐糖能を低下させるおそれがあるので、定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。特にターナー症候群においては、甲状腺疾患及び耐糖能の低下を合併することがあり、経過を注意深く観察すること。  
注3: 発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

注) 筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- (2) 本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7. 過量投与

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。長期の過量投与により末端肥大症の症状が認められることがある<sup>1),2)</sup>。

8. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時の注意

- 1) 本剤はカートリッジ製剤であり、専用の医薬品ペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。また、空になったカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 2) 本剤の使用にあたっては、必ず専用の医薬品ペン型注入器の取扱説明書を読むこと。

(2) 薬剤調製時の注意

- 1) 専用の添付溶解液を用いること。
- 2) 溶解操作説明書にしたがって、添付の溶解液をカートリッジ内へ移した後、静かに振って溶解すること(激しく振とうしないこと)。溶解後の溶液が懸濁していたり、粒状物がある場合には、その溶液を投与しないこと。

(3) 薬剤投与時の注意

- 1) 注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。
- 2) 1本の注入器を複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん剤や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。
- (5) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- (6) 外国で添付の溶解液(m-クレゾール濃グリセリン含有)に対する過敏症があらわれたとの報告がある。
- (7) 類薬で、動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

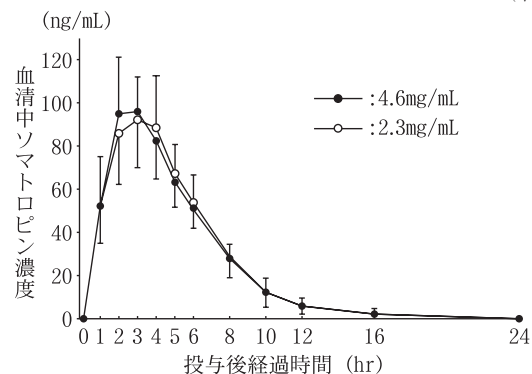
血中濃度

健康成人に14.6mg製剤(投与濃度: 4.6mg/mL)及び7.3mg製剤(投与濃度: 2.3mg/mL)各3.0mgをクロスオーバー法にて皮下注射<sup>注)</sup>した。(ヒューマトローブ注射用12mgの投与時濃度は4.2mg/mL、ヒューマトローブ注射用6mgの投与時濃度は2.1mg/mL)

製剤の違いによる最高血中濃度及び血中濃度曲線下面積の有意差は認められなかった。

記号	投与濃度	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
●	4.6mg/mL	12	101.33 ± 20.79	2.58 ± 0.67	577.01 ± 80.40
○	2.3mg/mL	12	95.36 ± 22.85	2.92 ± 0.79	582.38 ± 80.59

(平均 ± 標準偏差)



注) 本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

【臨床成績】

1. 臨床効果

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

- (1) 36国際単位含有カートリッジ製剤での成績  
1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週に相当)を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は24週間。

ヒューマトロブ注射用6mg  
ヒューマトロブ注射用12mg (4)

時期	n	身長伸び(cm/年)
前治療時	47	6.50±0.24
本剤治療時	43	7.08±0.30

(平均±標準誤差)

(2) 18国際単位含有カートリッジ製剤での成績

1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週)に相当)を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は6ヵ月<sup>3)</sup>。

治療歴	n	身長伸び(cm/6ヵ月)		
		無治療時	前治療時	本剤治療時
新規治療例	27	2.2±0.1	-	4.5±0.2
切替え例	14	-	3.2±0.3	3.0±0.2

(平均±標準誤差)

(3) 4国際単位含有バイアル製剤での成績

1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週)に相当)を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は6ヵ月<sup>4)</sup>。

治療歴	n	身長伸び(cm/年)		
		無治療時	前治療時	本剤治療時
新規治療例	21	3.5±0.3	-	9.8±0.6
切替え例	19	3.8±0.3	7.8±0.5	7.8±0.6

(平均±標準誤差)

◇ターナー症候群における低身長

1週間に1.0国際単位/kg (0.35mg/kg/週)に相当)を分割して連日皮下投与。投与期間は2年間。

期間	n	身長伸び(cm/年)
無治療時	54	3.4±1.2
本剤投与1年後	54	6.3±1.7
本剤投与2年後	46	4.8±1.6

(平均±標準誤差)

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

1週間に1.0国際単位/kg (0.35mg/kg/週)に相当)を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は3年間<sup>5)</sup>。

期間	n	身長伸び(cm/年)
無治療時	18	3.8±0.3
本剤投与1年後	18	6.9±0.2
本剤投与2年後	17	4.9±0.3
本剤投与3年後	16	4.8±0.3

(平均±標準誤差)

◇成人成長ホルモン分泌不全症

国内で実施された二重盲検試験及び引き続き実施された長期投与試験における主な成績は次のとおりである。投与量及び投与方法は、0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を1週間に6~7回に分割して皮下投与した。

(1) 二重盲検試験

1種類のGH分泌刺激試験によるGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に24週間の用量漸増法による本剤の投与又はプラセボの投与を行い、解析対象として計64症例における評価を行った。

(2) 長期投与試験

二重盲検試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に48週間本剤の投与を行い、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整した。解析対象として計59症例に二重盲検試験と同一の評価を行った。

項目	投与群	二重盲検試験		長期投与試験	
		開始時 → 24週時	開始時 → 48週時	開始時 → 48週時	開始時 → 48週時
除脂肪体重 <sup>注1)</sup>	ヒューマトロブ注射用6mg24週→48週	4.7±3.9 [32] <sup>注2),注3)</sup>	<3.3~6.1>	5.8±4.7 [32] <sup>注3)</sup>	<4.1~7.5>
の変化率(%)	プラセボ24週→ヒューマトロブ注射用6mg48週	-0.5±4.1 [29]	<-2.1~1.1>	4.5±5.2 [28] <sup>注3)</sup>	<-2.4~6.5>

(平均変化率±標準誤差、[ ]:例数、<>:変化率の95%信頼区間)

注1) 体重より脂肪量及び骨量を除いたもの

注2) 二重盲検試験期間での本剤投与群とプラセボ群との間の変化率の群間比較(p<0.05)

注3) 二重盲検試験投与開始時からの群内比較(p<0.05)

注4) 長期投与試験投与開始時からの群内比較(p<0.05)

項目	投与群	二重盲検試験			長期投与試験		
		開始時	24週時	開始時 → 24週時	開始時	48週時	開始時 → 48週時
血清IGF-I濃度(ng/mL)	ヒューマトロブ注射用6mg24週→48週	65±46 [33]	243±114 [31] <sup>注)</sup>	<118~229>	左に同じ	206±77 [30]	<94~188>
	プラセボ24週→ヒューマトロブ注射用6mg48週	73±49 [31]	63±39 [29]	<-11~8>	61±39 [28]	191±78 [27]	<84~172>

(平均±標準誤差、[ ]:例数、<>:変化率の95%信頼区間)

注) 二重盲検試験期間での本剤投与群とプラセボ群との間の変化率の群間比較(p<0.05)

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

(1) 18国際単位含有カートリッジ製剤での成績

皮下注射では、6ヵ月間の国内一般臨床試験の結果、46例中1例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた<sup>3)</sup>。

(2) 4国際単位含有バイアル製剤での成績

1) 筋肉内注射<sup>注)</sup>では、12ヵ月の国内一般臨床試験の結果、前治療歴のない症例15例中4例に、また前治療歴のある症例12例中1例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められたが、いずれも試験経過とともに抗体価が低下し、治療開始12ヵ月後には全例陰性であった<sup>4)</sup>。

2) 皮下注射では、6ヵ月の国内一般臨床試験の結果、前治療歴のない症例42例中2例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。前治療歴のある症例では32例中5例が抗体陽性を示したが、これらはいずれも本試験開始時より抗体が存在していた<sup>4)</sup>。

◇ターナー症候群における低身長

皮下注射による2年間の国内一般臨床試験の結果、全137例のうち、50例に抗ヒト成長ホルモン抗体が認められた。この50例中30例は最終測定時点で陰性となった。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

皮下注射による3年間の国内一般臨床試験の結果、本剤の投与期間中、抗ヒト成長ホルモン抗体検査を実施した44例中7例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。この7例のうち2例については、本試験開始時より抗体が存在していた<sup>5)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットを用いて、体重増加、脛骨長の伸びを検討した各試験において、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等である。

2. IGF-I増加作用

下垂体摘出ラット及び健康成人において血中IGF-I濃度を上昇させることが認められている。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名: ソマトロピン(遺伝子組換え)(JAN)

Somatropin (Genetical Recombination) (JAN)

化学名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

Growth hormone human (Genetical Recombination)

分子式: C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>300</sub>S<sub>7</sub>

分子量: 22124.76

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

性状: 本品は白色の粉末で、においはない。

【取扱い上の注意】

溶解後の液は、専用の医薬品ペン型注入器に装着したまま、凍結を避け2~8℃で遮光保存し、38日以内に使用すること。

【包装】

注射剤:1筒(注射筒入り溶解液3.1mL添付)

【主要文献及び文献請求先】\*

- 1) Gustafsson, J.: Acta Paediatr. Scand. [Suppl.], 362, 50 (1989)
- 2) Randall, R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26, ENDOCRINOLOGY, Vol. I (1989), W. B. SAUNDERS COMPANY
- 3) 岡田義昭 他: 基礎と臨床, 29(1), 221 (1995)
- 4) 小川正道 他: 基礎と臨床, 24(13), 7111 (1990)
- 5) 清野佳紀 他: 小児科臨床, 52(6), 1099 (1999)
- 6) 高野加寿恵 他: ホルモンと臨床, 36(2), 159 (1988)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605<sup>\*1)</sup> (医療関係者向け)

受付時間 月曜日~金曜日 8:45~17:30<sup>\*2)</sup>

<sup>\*1)</sup> 通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます

<sup>\*2)</sup> 祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

®: 登録商標

製造販売元\*

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号