

| | | |
|------------|------------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 872412 | |
| | 5mg | 10mg |
| 承認番号 | 22700AMX00728000 | 22700AMX00729000 |
| 薬価収載 | 2015年12月 | 2015年12月 |
| 販売開始 | 2015年12月 | 2015年12月 |

貯法：凍結を避け2～8℃に遮光保存
使用期限：5mg 24ヵ月(包装に表示)
10mg 18ヵ月(包装に表示)

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル

Somatropin BS S.C. Injection 5mg・10mg [SANDOZ] SurePal

ソマトロピン(遺伝子組換え)注射液

- 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**
- (1)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。〕
 - (2)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)
 - (3)プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

【組成・性状】

| | | |
|--------------|--|---|
| 販売名 | ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル | ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル |
| 有効成分 | ソマトロピン(遺伝子組換え) | |
| 含量(1カートリッジ中) | 5.0mg | 10.0mg |
| 添加物 | リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.33mg リン酸二水素ナトリウム 1.57mg 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 3.00mg ベンジルアルコール 13.50mg D-マンニトール 52.51mg リン酸 適量 水酸化ナトリウム 適量 | リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.70mg リン酸二水素ナトリウム 1.35mg 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 3.00mg フェノール 4.50mg グリシン 27.75mg リン酸 適量 水酸化ナトリウム 適量 |
| 色・剤形(又は性状) | 無色澄明の液 | |
| 容量 | 1.5mL | |
| pH | 6.0～6.4 | |
| 浸透圧比 | 約1.1(日局生理食塩液に対する比) | |

【効能又は効果、用法及び用量】

| 効能又は効果 | 用法及び用量 | |
|---------------------------|---|---|
| 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。 | |
| 次の疾患における低身長 骨端線閉鎖を伴わない | 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ヵ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。 |

| | |
|---|--|
| 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、専用の注入器を用いて注射する。(「9. 適用上の注意(1)」の項参照)

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 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
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。
- 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
 - 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
 - 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 \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。

(2)慢性腎不全
慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

(3)プラダーウィリー症候群

1)適応基準

染色体検査によりプラダー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

2)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、又は骨年齢が男17歳、女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(重症に限る)

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 | 9 ng/mL以下 |

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

(1)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。

2)治療の開始条件

①3歳以上の患者であること。

②現在の身長が標準身長の-2.5SD未満

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

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)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、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて2 cm未満になった場合は中止する。

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、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ヵ月間で年間成長率に換算して4 cm/年未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が1 cm/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ヵ月目及び1年目は年間成長率が4 cm/年以上又は治療前1年間の成長率との差が1 cm/年以上、2年目は年間成長率が2 cm/年以上、3年目以降は年間成長率が1 cm/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。

(1)慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長の-2SD以下の低身長をきたし、0.175mg/kg/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の-2SDまで到達する見込みがない場合

(2)1年以内に腎移植を予定しており、それまでに0.175 mg/kg/週の投与を継続しても標準身長の-2SDまで到達する見込みがない場合

2. 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者に投与する場合には、次の点に留意すること。
- (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。

【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)糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者〔糖尿病患者では、投与開始前に血糖(血糖値、HbA1c等)及び糖尿病合併症(糖尿病網膜症等)の病勢をコントロールしておくこと。投与開始後は定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、また、糖尿病合併症(糖尿病網膜症等)を含め、患者の状態を注意深く観察すること。必要に応じて、糖尿病用薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病の症状の顕在化又は悪化が認められた場合は、本剤の投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者(肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等)では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。〕
- (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〔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を行い慎重に投与すること。〕
- (3)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、観察を十分にを行い慎重に投与すること。〕
- (4)慢性腎不全の患者〔腎機能が悪化することがあるので、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を行い、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。〕

2. 重要な基本的注意

- * * (1)成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、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。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。特にプラダークウィリー症候群及びターナー症候群においては、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。
- (2)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、プラダークウィリー症候群の患者のうち、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。また、プラダークウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1)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。
- 2)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。
- 3)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。
- 4)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。
- (3)プラダーク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。
- * * (4)プラダークウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、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実施し観察を十分に行うこと。

- (5)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。
- (6)成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、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。検査頻度については、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。
- (7)成人成長ホルモン分泌不全症患者では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には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (8)成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者に投与する場合、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。
- * * (9)SGA性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中にIGF-Iを3ヵ月から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。
- (10)SGA性低身長症患者に投与する場合、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。

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。 |
| | 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 | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|---|
| ** 糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬 剤 スルホニルウレア 剤 速効型インスリン 分泌促進薬 α-グルコシダーゼ 阻害剤 チアゾリジン系薬 剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動 薬 SGLT2阻害剤 等 | 本剤投与により、血糖値 <u>が上昇することがある。</u> 定期的に血糖値、HbA1c 等を測定し、これらの薬 剤の投与量の調整を行う こと。 | 成長ホルモンがイン スリン感受性を 低下させるため。 |
| 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 ₄ からT ₃ への転換 が促進され、血清 T ₄ の低下及び血清 T ₃ の増加が生じる。 |

** 4. 副作用

本剤の海外臨床試験(成長ホルモン分泌不全性低身長症延べ337例)において99例(29.38%)に202件の臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、好酸球増多28件(8.31%)、頭痛23件(6.82%)、HbA1c増加21件(6.23%)、血腫17件(5.04%)、甲状腺機能低下12件(3.56%)、側弯症9件(2.67%)、四肢痛6件(1.78%)、注射部位出血5件(1.48%)、高血糖5件(1.48%)、トリグリセリド上昇5件(1.48%)、アルカリフォスファターゼ上昇5件(1.48%)等であった。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **痙攣**：痙攣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**：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**：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**：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〉

| 種類 | 副作用発現頻度 | | | |
|--------------------|---------|------------------------|-------|-------------------|
| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 ^{注1)} | | | | 湿疹、発疹、蕁麻疹、全身痒痒、紅斑 |
| ** 内分泌 | | 甲状腺機能低下 ^{注2)} | TSH減少 | 耐糖能低下 |

| | | | | |
|---------|---------|--|---|--|
| 筋・骨格系 | | 側弯症、四肢痛、疼痛 | 関節痛、腱炎、頸部痛 | 関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 ^{注3)} 、大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭沁り症、踵骨骨端炎、筋痛、ミオグロビン上昇、側弯症等の脊柱変形の進行、有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺 |
| ** 代謝異常 | HbA1c増加 | 高血糖、トリグリセリド上昇、アルカリフォスファターゼ上昇、コレステロール上昇 | コレステロール低下 | CK(CPK)上昇、LDH上昇、遊離脂肪酸上昇、血清P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、BUNの上昇 ^{注4)} 、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿 |
| 肝臓 | | | ビリルビン血症 | AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇 |
| 消化器 | | | 嘔吐、胃腸炎、上腹部痛、腹痛、食欲不振 | 嘔気、口腔嚢胞 |
| 精神神経系 | 頭痛 | | 片頭痛、痙攣、昏睡 | 攻撃性 |
| 血液 | 好酸球増多 | | 白血球減少、白血球増加、貧血、ヘモグロビン増加 | 異型リンパ球出現 |
| 循環器 | | | 心雑音、心室肥大 | |
| 投与部位 | | 出血 | 炎症、疼痛、紅斑、注射部位反応、浮腫 | 発赤、皮下脂肪の消失、硬結、熱感 |
| 全身症状 | | | 発熱、疲労 | 浮腫、胸部不快感、顔面浮腫 |
| その他 | 血腫 | 挫傷、気管支炎 | 近視、眼底検査異常、ウイルス性咽頭炎、後天性リポzystロフィー、痒痒、鼻咽頭炎、皮膚炎、抗体検査異常 | 脱毛、喘息、いぼ、アデノイド肥大、扁桃肥大、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 ^{注5)} |

注1) 発現した場合は投与を中止すること。

注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。

注3) 進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。

注4) 異常な上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

注5) 発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。「10. その他の注意(4)」の項参照)

〈成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)〉

| 種類 | 頻度不明 |
|--------------------|--|
| 過敏症 ^{注1)} | 湿疹、発疹 |
| ** 内分泌 | 甲状腺機能低下症 ^{注2)} 、耐糖能低下、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 |

| 種類 | 頻度不明 |
|-------|---|
| 代謝異常 | Al-P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(GOT)の上昇、ALT(GPT)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、咯血、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 |

注1) 発現した場合は投与を中止すること。

注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。

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (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. 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。

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

本剤を使用する場合は、専用の注入器の使用方法に従って用いること。

(2) 保存時

使用後は、専用の注入器に取りつけたまま速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて2~8℃で遮光保存し、28日以内に使用すること(凍結した場合は使用しないこと)。

(3) 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。

(4) その他

- 1) 感染症の原因となるおそれがあるので、1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

2) 凍結あるいは高温下に置かれたカートリッジは使用しないこと。

3) 溶液が濁ったり、異物を含んでいる場合は使用しないこと。

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、脳腫瘍等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。^{1)~7)}

(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。^{5), 8)~11)}

(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) 慢性腎不全の患者においては、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。

(5) 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。

(6) 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。¹²⁾

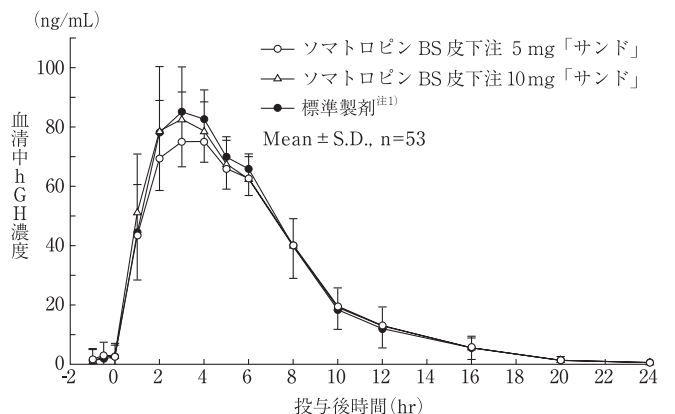
(7) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。¹³⁾

【薬物動態】

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」及び標準製剤^{註1)}を、クロスオーバー法によりそれぞれソマトロピン(遺伝子組換え)として0.07mg/kg、健康成人男子に絶食単回下腹部皮下投与して血清中hGH(ヒト成長ホルモン)濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、80%~125%の範囲内であり、3製剤の同等性が確認された。¹⁴⁾

(本剤は、ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、同10mg「サンド」とカートリッジの形状のみが異なる同一製剤であるため、本試験成績を引用する。)

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」及び標準製剤^{註1)}投与後の血清中濃度推移



| | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | AUC _∞ (ng·hr/mL) | T _{max} ^{注2)} (hr) | T _{1/2} (hr) |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---|--------------------------|
| ソマトロピンBS 皮下注5mg 「サンド」 | 614±61 | 78±16 | 616±63 | 3.0 [2.0, 6.0] | 2.2±0.5 |
| ソマトロピンBS 皮下注10mg 「サンド」 | 641±54 | 85±19 | 643±54 | 3.0 [1.0, 6.0] | 2.1±0.4 |
| 標準製剤 ^{注1)} | 642±58 | 88±18 | 644±58 | 3.0 [2.0, 8.0] | 2.2±0.4 |

(平均値±標準偏差、n=53)

注1)標準製剤：ジェノトロピン®5.3mg

注2)中央値 [範囲]

血清中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【臨床成績】

1. 臨床効果 (海外試験)

(1)長期投与試験¹⁵⁾

ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない前思春期の成長ホルモン分泌不全性低身長症小児患者を対象に、EP2000(ソマトロピン)注射液5mgを0.03mg/kg/日、5年間皮下投与した。得られた臨床的有効性パラメータ(身長、成長速度^{注1)})は次表のとおりであった。

| 評価項目 | 投与開始時 (n=70) | 3ヵ月時 (n=70) | 1年時 (n=69) | 3年時 (n=52) | 5年時 (n=5) |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 身長 (cm) | 118.72 ±12.52 | 121.48 ±12.45 | 128.00 ±12.09 | 142.76 ±12.06 | 147.38 ±10.06 |
| 成長速度 ^{注1)} (cm/年) | 3.86 ±1.25 | 11.01 ±4.02 | 9.39 ±2.23 | 6.75 ±1.59 | 7.58 ±1.90 |

平均値±標準偏差

注)移動12ヵ月成長速度基準(moving 12-months height velocity basis)による算出

(2)第Ⅲ相2群間並行オープン比較試験¹⁶⁾

ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない前思春期の成長ホルモン分泌不全性低身長症小児患者を対象に、EP2000(ソマトロピン)注射液5.8mg(国内未発売)又は対照製剤^{注1)}を0.03mg/kg/日、9ヵ月間皮下投与した。得られた臨床的有効性パラメータ(身長、成長速度^{注2)})は、次表のとおりであった。

| 評価項目 | 投与群 | 投与開始時 | 3ヵ月時 | 9ヵ月時 |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 身長 (cm) | 本剤 | 113.3±13.3 (n=44) | 116.7±13.3 (n=42) | 121.9±13.1 (n=42) |
| | 対照製剤 ^{注1)} | 109.3±15.7 (n=45) | 112.5±15.5 (n=44) | 117.7±14.7 (n=44) |
| 成長速度 ^{注2)} (cm/年) | 本剤 | 3.8±1.2 (n=44) | 12.0±3.9 (n=42) | 10.7±2.6 (n=42) |
| | 対照製剤 ^{注1)} | 4.0±0.8 (n=45) | 12.0±4.1 (n=44) | 10.7±2.9 (n=44) |

平均値±標準偏差

注1)対照製剤：ジェノトロピン®

注2)移動12ヵ月成長速度基準(moving 12-months height velocity basis)による算出

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体 (海外試験)¹⁵⁾

ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない前思春期の成長ホルモン分泌不全性低身長症小児患者(70例)を対象とした試験において、5年間のEP2000(ソマトロピン)注射液5mg投与期間中に抗ヒト成長ホルモン抗体が発現したのは2例であった。この抗体発現率(2/70、2.9%)は、他のヒト成長ホルモン製剤に報告される範囲内である。抗体検査で陽性となった患者の成長パラメータの推移は、陰性であった他の患者と同様であった。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

(1)下垂体摘出ラットに本剤(原薬及び製剤)、国際標準品、対照製剤^{注1)}を1日5又は10μgで10日間連続皮下投与した。各投与群は同様の体重変動を示し、本剤の生物活性は国際標準品及び対照製剤^{注1)}と同等であると判断された。¹⁷⁾

(2)下垂体摘出ラットに本剤(原薬及び製剤)、国際標準品及び対照製剤^{注1)}を1日0.02又は0.16IUで10日間連続皮下投与して脛骨骨端軟骨径を測定した結果、投与量と脛骨骨端軟骨径との間で各投与群同様の相関を示し、生物活性は国際標準品及び対照製剤^{注1)}と同等であると判断された。¹⁸⁾

注)対照製剤：ジェノトロピン®

2. IGF-I 増加作用

健康成人及び成長ホルモン分泌不全性低身長症小児患者において血中IGF-I濃度を増加させることが認められている。^{14), 16)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

一般名：ソマトロピン(遺伝子組換え)

Somatotropin (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：C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量：22125

性状：無色の澄明又はわずかに混濁した液である。

【包装】

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シユアパル：1カートリッジ

ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シユアパル：1カートリッジ

【主要文献】

- 渡邊昌：ヒト成長ホルモン 監修 岡田義昭 メディカルレビュー社 325(1994)
- 西美和：小児科診療 61(5), 1038(1998)
- Nishi Y. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 84(6), 1961(1999)
- Allen D.B. et al. : J. Pediatr. 131, S32(1997)
- Blethen S.L. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 81(5), 1704(1996)
- Wilton P. : Adverse Events Report No.9 KIGS Biannual Report 33(1997)
- Rapaport R. et al. : J. Pediatr. 126(5), 759(1995)
- 横谷進他：第32回日本小児内分泌学会(金沢) 51(1998)
- Ogilvy-Stuart A.L. et al. : BMJ. 304, 1601(1992)
- 有阪治他：小児内科 28(3), 375(1996)
- DeVile C.J. et al. : Archives of Disease in Childhood 75, 108(1996)
- 諏訪城三：小児の成長障害 永井書店 98(1976)
- 渡瀬貴博他：基礎と臨床 27(15), 5733(1993)
- 薬物動態及び薬力学試験に関する資料 (サンド株式会社社内資料)
- 臨床試験に関する資料 (サンド株式会社社内資料)
- 臨床試験に関する資料 (サンド株式会社社内資料)
- 非臨床試験に関する資料 (サンド株式会社社内資料)
- 非臨床試験に関する資料 (サンド株式会社社内資料)

【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。

サンド株式会社

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

オムニ・コールセンター(フリーダイヤル) 0120-062-256

受付：月曜日～金曜日(土・日、祝日及び当社休日を除く)の以下の時間

[本剤に関するお問い合わせ] 9:00～17:00

[専用の注入器(シユアパル)に関するお問い合わせ] 8:30～22:30

製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:https://www.sandoz.jp/