

ノルディトロピン[®] フレックスプロ[®]注 5mg
ノルディトロピン[®] フレックスプロ[®]注 10mg
ノルディトロピン[®] フレックスプロ[®]注 15mg
ノルディトロピン[®]S 注 10mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg
ノルディトロピン S 注 10mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	3
表目次	3
略語一覧	4
1.5.1 ヒト成長ホルモン製剤の開発の経緯	5
1.5.2 ノルディトロピンにおける効能又は効果「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の開発の経緯	7
1.5.2.1 ヌーナン症候群	7
1.5.2.2 ヌーナン症候群の臨床診断	7
1.5.2.3 ヌーナン症候群低身長患者における GH 治療	7
1.5.2.4 本剤のヌーナン症候群における低身長に対する承認状況	7
1.5.2.5 規制当局との協議	8
1.5.2.5.1 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談	8
1.5.2.5.2 医薬品追加相談	9
1.5.2.6 開発プログラム	10
1.5.2.6.1 非臨床試験	10
1.5.2.6.2 臨床試験	10
1.5.2.6.2.1 国内第3相臨床試験（GHLIQUID-4020 試験）	11
1.5.2.6.2.2 海外第3相臨床試験（GHNOO-1658 試験）	11
1.5.3 ヌーナン症候群における低身長に対する効能又は効果を追加することの有用性	13
参考文献	15

図目次

	ページ
図 1.5.2-1 臨床開発の経緯図	11

表目次

	ページ
表 1.5.1-1 ノルデイトロピン製剤の承認の経緯	6
表 1.5.1-2 効能又は効果に関する承認の経緯	6
表 1.5.2-1 GHLIQUID-4020 試験の試験デザインの主な変更点	9

略語一覧

GH	growth hormone (成長ホルモン)
hGH	human growth hormone (ヒト成長ホルモン)
I.U.	international unit (国際単位)
NN-220	ノルディトロピン製剤の治験成分記号
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
SD	standard deviation (標準偏差)
SDS	standard deviation score (標準偏差スコア)
SGA	small-for-gestational age

1.5.1 ヒト成長ホルモン製剤の開発の経緯

ノルディトロピン〔一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）、治験成分記号：NN-220〕は、遺伝子組換え技術を用いてデンマークのノボ ノルディスク社が開発したヒト成長ホルモン（hGH）製剤である。

1988年4月にデンマークにて「成長ホルモン分泌不全性低身長症」を効能又は効果として、最初の製剤である用時溶解型ノルディトロピンが承認された後、これまでに90カ国を超える国々で承認されてきた。その後、溶解操作が不要な製剤（以下、本剤）が開発され、デンマークにて1999年3月に最初に承認を取得した。本剤は、2017年7月末日現在、日本を含む世界107カ国にて承認され、95カ国にて販売されている。

日本では、1988年11月に用時溶解型の製剤「ノルディトロピン注射用4IU.」について輸入承認を取得し、販売を開始した。2000年3月には用時溶解型に代わり専用注入器に取り付けて使用する溶解操作不要のカートリッジ製剤である「ノルディトロピンS注5mg」及び「ノルディトロピンS注10mg」が承認された。その後、いくつかの製剤を経て、2010年6月に、現在販売しているプレフィルド製剤である「ノルディトロピンフレックスプロ注5mg」、「同注10mg」及び「同注15mg」の承認を取得した。なお、今回一変申請する4品目以外の品目については既に承認整理の届け出を行っている。ノルディトロピン製剤の承認の経緯を[表1.5.1-1](#)に示す。

表 1.5.1-1 ノルディトロピン製剤の承認の経緯

販売名	承認年月	承認整理・販売中の別
ノルディトロピン注射用 4I.U.	1988 年 11 月	承認整理
ノルディトロピン注射用 12I.U.	1990 年 3 月	承認整理
ペン用ノルディトロピン 24I.U.	1992 年 9 月	承認整理
ノルディトロピン注射用 1.33mg	2000 年 3 月	承認整理
ペン用ノルディトロピン 8mg	2000 年 3 月	承認整理
ノルディトロピン S 注 5mg	2000 年 3 月	承認整理
ノルディトロピン S 注 10mg	2000 年 3 月	販売中
ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg	2004 年 2 月	承認整理
ノルディトロピン ノルディフレックス注 10mg	2004 年 2 月	承認整理
ノルディトロピン ノルディフレックス注 15mg	2006 年 3 月	承認整理
ノルディトロピン S 注 15mg	2006 年 3 月	承認整理
ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg	2010 年 6 月	販売中
ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg	2010 年 6 月	販売中
ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg	2010 年 6 月	販売中

ノルディトロピン製剤では、これらの品目の変遷に加え、現在、[表 1.5.1-2](#)に示す効能又は効果が承認されている。

表 1.5.1-2 効能又は効果に関する承認の経緯

効能又は効果	承認年月
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	1988 年 11 月
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	1997 年 4 月
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成長ホルモン分泌不全を示すターナー症候群における低身長)	2000 年 11 月 (1991 年 1 月)
成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)	2009 年 4 月
骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症	2009 年 6 月

1.5.2 ノルディトロピンにおける効能又は効果「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の開発の経緯

1.5.2.1 ヌーナン症候群

ヌーナン症候群は 1963 年に初めて報告された常染色体優性遺伝性、母性遺伝性、又は常染色体劣性遺伝性で散発的に発生する先天奇形症候群である^{1,2}。出生時の体重及び体長は標準範囲内であるが、小児期には、身長、体重及び骨の発達に成長遅延がみられる。国内外の複数の臨床研究において、ヌーナン症候群患児に対する成長ホルモン（GH）治療により、成長速度及び成人身長が改善することが報告されている^{3,4,5,6,7,8,9}。

ヌーナン症候群の患者数は非常に少なく、海外では、ヌーナン症候群の出生頻度は 1,000 人～2,500 人に 1 人と推定され、そのうち 50-80%は低身長を呈することが報告されており¹⁰、米国では本剤のヌーナン症候群における低身長に対し希少疾病用医薬品の指定を受けている。

日本ではヌーナン症候群の出生頻度は 10,000 人に 1 人程度であると考えられているが、実際の頻度は不明である¹¹。希少疾病用医薬品の指定について、2009 年 7 月及び 2010 年 11 月に厚生労働省と相談を行った結果、低身長は重篤な疾患とは言えないとの理由により指定されなかった。

1.5.2.2 ヌーナン症候群の臨床診断

ヌーナン症候群の臨床診断は従来の van der Burgt のスコア表¹²を用いて行われてきた。

日本では、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索」研究班により、同スコア表¹²を用いた「ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」が 2013 年 3 月に公表された¹³。

1.5.2.3 ヌーナン症候群低身長患者における GH 治療

磯島ら¹⁴により、「Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome」が 2015 年に公表された。

日本小児内分泌学会より、「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」が承認に合わせて公表される予定である。

1.5.2.4 本剤のヌーナン症候群における低身長に対する承認状況

ノボ ノルディスク社は、2007 年 5 月に米国にて「ヌーナン症候群における低身長」に対して承認を取得し、2017 年 7 月末日現在では、スイス、韓国、イスラエル及びブラジルを含む 5 カ国にて承認されている。

なお、日本では、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班が作成したヌーナン症候群の診断基準と診療指針 [13](#)に「必要に応じ成長ホルモン療法を検討」と記載されているものの、本一変申請時点で、本効能又は効果について承認されている hGH 製剤はない。

1.5.2.5 規制当局との協議

ノボ ノルディスク社は、本剤の「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」に対する臨床開発にあたり、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対し開発計画に関する対面助言相談を実施した。対面助言記録 [Module 1.13.2.1](#) 及び [Module 1.13.2.2](#) に添付する。

1.5.2.5.1 医薬品第Ⅱ相試験終了後相談

2012 年 4 月 18 日に、PMDA に対する医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行い、国内第 3 相臨床試験（GHLIQUID-4020 試験）の試験デザインの適切性及び臨床データパッケージの妥当性について相談し、PMDA から以下の見解を得た。

試験デザインの適切性について：

- GHLIQUID-4020 試験を計画している現時点において日本人のヌーナン症候群患者における低身長の無治療時の成長曲線、国内におけるヌーナン症候群の診断基準・治療方法が明確になっているとはいえない。このことから、GHLIQUID-4020 試験と大きな齟齬がみられた場合は、結果の解釈が困難になる可能性がある。
- van der Burgt の臨床診断スコア表 ¹²に基づいたヌーナン症候群の臨床診断基準を用いることはやむを得ないが、可能な限りヌーナン症候群類縁疾患との鑑別ができるよう、補助的に分子遺伝学的検査を用いることを十分検討すること。
- 投与期間について、延長試験を含めて 104 週とすることに特段の異論はないが、海外臨床試験（GHNOO-1658 試験）の無作為化並行群間比較試験期間が投与開始後 2 年間であることを踏まえると、承認申請時には延長試験を含めた本剤投与 104 週後までの有効性及び安全性に関するデータを纏めて提出することが望ましい。
- GHLIQUID-4020 試験における本剤の用法・用量を GHNOO-1658 試験と同一の用法・用量とすることはやむを得ないと考えるが、承認申請時には骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長に対する国内の既承認の用法・用量と異なること等を含めて、用法・用量の設定根拠を十分説明できるようにしておくこと。
- GHLIQUID-4020 試験における症例数の設定根拠、解析方法、プライマリー及びセカンダリーエンドポイントについて大きな問題はない。

臨床データパッケージについて：

- 大きな問題はない。ただし、承認申請時に提出するデータについては、GHLIQUID-4020 試験の試験デザインに対する機構意見を踏まえること。

承認申請時期について：

- 確定した診断基準がない限り承認申請は受け入れないと明言するものではないが、承認審査においてはその時点で適切と考えられる診断方法と組み入れられた被験者との整合性を踏まえた上で臨床試験成績を評価する必要があると考えるため、診断基準の作成状況に留意した上で承認申請時期を考慮すること。

1.5.2.5.2 医薬品追加相談

2012 年 11 月 27 日に、PMDA に対する医薬品追加相談を行い、以下の理由により GHLIQUID-4020 試験の試験デザインを変更することについて相談した。

- 日本におけるヌーナン症候群における低身長 of の患者数は、海外におけるヌーナン症候群の発生頻度に関する報告を基に推測した患者数より少ない。
- 日本人のヌーナン症候群における無治療時の成長曲線の作成が開始され、承認申請時までに入手できることが判明し、無治療群を設定しなくても無治療患者との比較が可能である。

試験デザインの主な変更点は[表 1.5.2-1](#)に示した。

表 1.5.2-1 GHLIQUID-4020 試験の試験デザインの主な変更点

	変更前	変更後
試験数	2 試験（主要試験、延長試験）	1 試験（主要期間及び延長期間）
群	主要試験：3 群比較 (0.033 mg/kg/日、0.066 mg/kg/日及び無治療群) 延長試験：2 群比較 (0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日群)	2 群比較 (0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日群)
プライマリーエンドポイント	ベースラインから投与後 52 週までの Δ 身長 SD スコア	ベースラインから投与後 104 週までの Δ 身長 SD スコア
症例数	実薬群：各 32 例、無治療群：16 例 (計 80 例)	実薬群：各 24 例 (計 48 例)
投与期間	主要試験：52 週（1 年） 延長試験：承認時まで	主要期間：104 週（2 年） 延長期間：104 週から 208 週まで
申請時期	主要試験終了後に申請、審査過程で 104 週（2 年）のデータを提出	Cut-off date を 104 週（2 年）として解析を行い、その結果に基づき申請

PMDA からの見解は以下のとおりであった。

- 本剤の骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長に対する有効性を評価するにあたり、当初の計画どおり無治療群を対照として設定することが適切と考えるが、患者数調査の結果から実施可能性等を考慮して無治療群を設定しない試験デザインに変更されたことはやむを得ない。しかしながら、承認申請時には、本剤の投与対象と想定される日本人のヌーナン症候群集団における GH 無治療時の成長曲線、GHLIQUID-4020 試験の被験者の本剤投与開始前の身長データ等の無治療時の成長に関するデータを含め、本剤の有効性を説明できるようにしておく必要がある。
- 対照群（無治療群）が設定されないことにより、試験結果から 0.033 mg/kg/日群の有効性を明確に示すことは困難になることが懸念される。したがって、その試験結果から 0.033 mg/kg/日群の有効性を主張し、承認申請時に 0.033 mg/kg/日を通常の用量として設定することを予定しているのであれば、予めどのような試験結果が得られた場合に 0.033 mg/kg/日群の有効性があると判断できるのか検討し、承認申請時にその判断の妥当性等について十分説明できるようにしておく必要がある。
- 症例数を提示された症例数に変更されたことは実施可能性の観点からやむを得ないと思うが、可能な限り多くの症例を組み入れることが出来るよう努めること。
- 1 つの試験の中で主要期間及び延長期間に分け、投与期間を承認時までと変更したこと、104 週のデータがまとまった後に承認申請を行うと変更されたことは受け入れ可能である。

1.5.2.6 開発プログラム

1.5.2.6.1 非臨床試験

本効能又は効果に対する本剤の作用機序及び推奨臨床用量は、既承認の小児への効能又は効果と同じである。本剤の薬理作用、薬物動態及び毒性については、本剤の初回承認時に評価されていることから、本効能又は効果の一変申請に際して、新たに提出すべき非臨床試験の試験はないと判断した。

1.5.2.6.2 臨床試験

本一変申請にあたり、臨床データパッケージは、評価資料としての国内第 3 相臨床試験（GHLIQUID-4020 試験）及び参考資料としての海外第 3 相臨床試験（GHNOO-1658 試験）とした。

臨床開発の経緯図を [図 1.5.2-1](#) に示す。

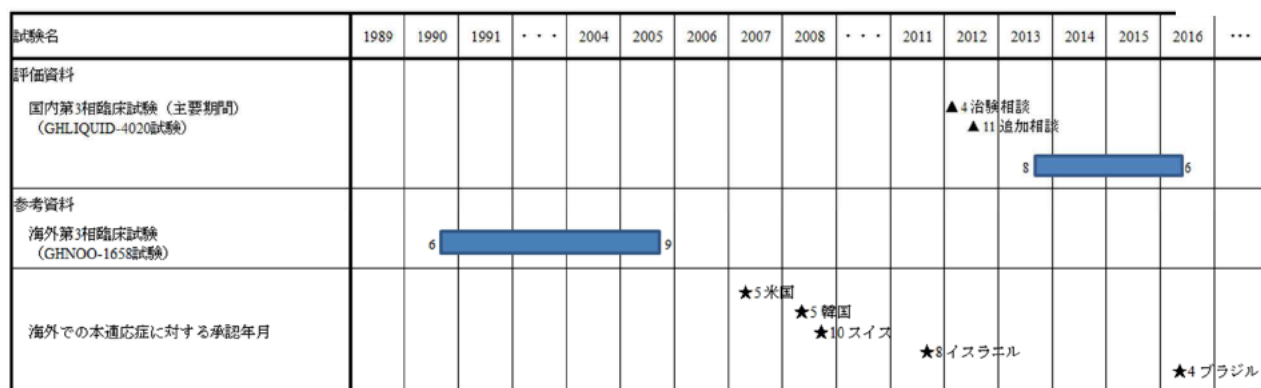


図 1.5.2-1 臨床開発の経緯図

1.5.2.6.2.1 国内第3相臨床試験（GHLIQUID-4020 試験）

GHLIQUID-4020 試験は、ヌーナン症候群の日本人低身長患児を対象とした2用量のNN-220〔ソマトロピン（遺伝子組換え）〕（0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日）の長期有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為割り付け（1：1）、二重盲検、並行群間比較試験であり、主要期間104週及び延長期間104週の試験期間からなる。ベースラインから投与後104週までのNN-220の成長促進効果を評価することを主要目的とし、身長SDスコアの変化量をプライマリーエンドポイントとした。本申請時にはGHLIQUID-4020試験（延長期間）を実施中である。対象患者は、ヌーナン症候群と臨床診断されたhGH投与歴のない、ベースラインの身長が-2SDスコア以下の思春期前の日本人患児（3歳以上11歳未満の男児、3歳以上10歳未満の女児）とした。計51例の被験者が無作為割り付けされ、治験薬投与を開始した（0.033 mg/kg/日群：25例、0.066 mg/kg/日群：26例）。

その結果、本剤の2用量（0.033 mg/kg/日及び0.066 mg/kg/日）は、いずれもヌーナン症候群における低身長の治療に有効であり、0.066mg/kg/日の用量で改善の程度が大きいことが示された。また、hGH未治療のヌーナン症候群患者における標準身長曲線と比較した場合も、本剤の2用量とも有効性が示された。安全性については、特に特記すべき問題となる所見は認められなかった。

1.5.2.6.2.2 海外第3相臨床試験（GHNOO-1658 試験）

スウェーデンで実施した海外第3相臨床試験（GHNOO-1658 試験）は、3～14歳のヌーナン症候群患児21例を対象とした、ノルディトロピン投与における成人身長と成長促進効果（データ収集及びフォローアップ来院）を検討する、2年間投与、プロスペクティブ、無作為割り付け、並行群間比較試験である。用量は、0.033及び0.066 mg/kg/日とした。最初の2年間の無作為化試験の終了後、患児18例は、成人身長に達成するまで、ノルディトロピン投与を継続したが、無作為化試験における用量は維持されなかった。

海外試験（GHNOO-1658 試験）では、ノルデイトロピン（0.033 mg/kg/日又は 0.066 mg/kg/日）投与により臨床的に意味のある身長増加が認められ、大部分の被験者の成人身長が標準範囲内に達していた。また、安全性については、特記すべき問題は認められなかった。

1.5.3 ヌーナン症候群における低身長に対する効能又は効果を追加することの有用性

ヌーナン症候群の患児は、出生時の体重及び体長は標準範囲内であるが、小児期には、身長、体重及び骨の発達に成長遅延がみられ、そのうち、50-80%は低身長を呈している¹⁰。ヌーナン症候群患者の平均成人身長は日本人における標準身長曲線の-2SD スコアを下回ることが報告されており¹⁴、成人身長が-2SD スコアを下回ることにより、身体的な問題だけでなく、心理学^{15,16}及び社会的な問題^{17,18,19}が生じる可能性がある。

国内外の複数の臨床研究において、ヌーナン症候群患児に対する hGH 治療により、成長速度及び成人身長が改善することが報告されている^{3,4,5,6,7,8,9}。しかしながら、日本では、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班が作成したヌーナン症候群の診断基準と診療指針¹³に「必要に応じ成長ホルモン療法を検討。」と記載されているものの、本一変申請時点で、当該効能又は効果について承認されている hGH 製剤はない。

以上のことから、ヌーナン症候群における低身長患児に対する hGH 製剤による治療には医療ニーズがある。そのため、効能又は効果として「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の承認取得は、ヌーナン症候群における低身長患児に対するアンメッド医療ニーズに満たすと考えられるため、ノボ ノルディスク社は、以下の効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）を以って新効能医薬品として申請することとした。

効能又は効果（案）：

骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

効能又は効果に関連する使用上の注意（案）：

(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 1.0cm/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 $\geq 2.0\text{cm/年}$

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。

用法及び用量（案）：

ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg

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。

ノルディトロピン S 注 10mg

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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

用法及び用量に関連する使用上の注意（案）：

用量の増量にあたっては、 Δ 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)。

参考文献

- ¹ Noonan JA, Ehmke DA. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; 63: 468-70.
- ² van der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 2000;94(1):46-51.
- ³ Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatrica* 2005;94(9):1232-7.
- ⁴ Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, Tanae A, Tanaka T, Ohyama K, et al. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocr J*. 2004;51(1):61-8.
- ⁵ Municchi G, Pasquino AM, Pucarelli I, Cianfarani S, Passeri F. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. *Horm Res*. 1995;44(4):164-7.
- ⁶ Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):440-3.
- ⁷ Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipilä I, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(3):267-73.
- ⁸ Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):203-8.
- ⁹ Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, nearadult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2338-44.
- ¹⁰ Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126 (4):746-59.
- ¹¹ 青木洋子. Noonan 症候群. *日本臨床*. 2014;72 Suppl.29:621-623.
- ¹² van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1994;53:187-91.
- ¹³ スーナン症候群の診断基準と診療指針. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班. 2013 年 2 月
- ¹⁴ Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, et al. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res*. 2016;79(4):543-8.
- ¹⁵ 横谷進, 大賀達雄. 低身長児の心理的問題. 厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成 5 年度 : 242-6.
- ¹⁶ 田中敏章. 低身長の心理社会的問題点. 厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成 5 年度 : 233-7.

- [17](#) 渡辺裕子．小人症治療の心理的・社会的効果．厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成 4 年度：287-90.
- [18](#) 田中敏章，高野加寿恵，小川正道，渡辺裕子．内分泌疾患児の生活管理・指導に関する研究．厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成 4 年度：275-80.
- [19](#) 渡辺裕子．小人症児・者の意識と社会生活に関する調査報告書．昭和 62 年

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg
ノルディトロピン S 注 10mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
表目次	2
略語一覧	3
1.6.1 外国における申請及び承認状況	4
1.6.2 米国の添付文書（和訳要約）	5
1.6.3 米国における添付文書	8
1.6.4 企業中核データシート（CCDS）	9

表目次

	ページ
表 1.6.1-1 外国における承認状況	4
表 1.6.2-1 米国における本剤の添付文書の和訳要約	5

付録

米国における本剤の添付文書

企業中核データシート（CCDS）

略語一覧

AGHD	:	growth hormone deficiency in adults (成人成長ホルモン分泌不全症)
GHD	:	growth hormone deficiency (成長ホルモン分泌不全症)
HSDS	:	height standard deviation score (身長標準偏差スコア)
IGF-I	:	insulin-like growth factor-I (インスリン様成長因子-I)
SGA	:	small for gestational age

1.6.1 外国における申請及び承認状況

ノルディトロピン〔一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）、治験成分記号：NN-220〕は、遺伝子組換え技術を用いてデンマークのノボ ノルディスク社が開発したヒト成長ホルモン（hGH）製剤である。

1988年4月にデンマークにて「成長ホルモン分泌不全性低身長症」を効能又は効果として、最初の製剤である用時溶解型ノルディトロピンが承認された後、これまでに90カ国を超える国々で承認されてきた。その後、溶解操作が不要な製剤（以下、本剤）が開発され、デンマークにて1999年3月に最初に承認を取得した。本剤は、2017年7月末日現在、日本を含む世界107カ国にて承認され、95カ国にて販売されている。

今回一変申請を行った「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の適応症において、ノボ ノルディスク社は2007年5月に米国にて承認を取得し、2017年7月末日現在では、スイス、韓国、イスラエル及びブラジルを含む5カ国にて承認されている。

外国における承認状況を[表 1.6.1-1](#)に示す。

表 1.6.1-1 外国における承認状況

国名	初回承認日	本適応症の承認日
米国	1995年 5月 8日	2007年 5月 31日
スイス	1990年 10月 23日	2008年 10月 7日
韓国	1994年 4月 30日	2008年 5月 19日
イスラエル	1988年 11月 1日	2011年 8月 1日
ブラジル	1991年 10月 18日	2016年 4月 18日

1.6.2 米国の添付文書（和訳要約）

米国における本剤の添付文書の和訳要約（販売名、剤型・含量、効能・効果及び用法・用量）を[表 1.6.2-1](#)に示す。

表 1.6.2-1 米国における本剤の添付文書の和訳要約

	米国の添付文書
販売名	Norditropin® FlexPro® 5mg/1.5mL Norditropin® FlexPro® 10mg/1.5mL Norditropin® FlexPro® 15mg/1.5mL Norditropin® FlexPro® 30mg/3mL
剤型・含量	Norditropin FlexPro pen に Norditropin があらかじめ封入されている。 5mg/1.5mL (オレンジ): Norditropin FlexPro pen 10mg/1.5mL (ブルー): Norditropin FlexPro pen 15mg/1.5mL (グリーン): Norditropin FlexPro pen 30mg /3mL (パープル): Norditropin FlexPro pen
効能・効果	<u>小児：</u> - 内因性成長ホルモン分泌不全症による成長障害の治療 - ヌーナン症候群に伴う低身長治療 - ターナー症候群に伴う低身長治療 2～4 歳までに成長の catch-up が見られない small for gestational age (SGA)性低身長治療 <u>成人：</u> 以下の 2 つのいずれかの病型に合致する成人成長ホルモン分泌不全症患者に対する内因性成長ホルモンの補充療法。 - 成人期発症型：下垂体疾患、視床下部疾患、手術、放射線療法または外傷に伴う単独または多発性ホルモン分泌不全症（下垂体機能低下症）を伴う成長ホルモン分泌不全症の患者。 - 小児期発症型：先天的、遺伝的、後天的または特発的な原因により、小児期に成長ホルモン分泌不全症を発症した患者。 小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されソマトロピン治療を行い、かつ骨端線が閉鎖された患者において、成人成長ホルモン分泌不全症患者の推奨用量に減量する場合には、ソマトロピン治療を継続する前に再度評価する必要がある。 現行の基準に従い、いずれの発症型でも成人成長ホルモン分泌不全症の確定診断には適切な成長ホルモン分泌刺激試験が必要となるが、以下の患者では不要である： (1) 器質性疾患により、その他複数の下垂体ホルモン分泌不全を伴う患者； (2) 先天性あるいは遺伝性の成長ホルモン分泌不全症患者。
用法・用量	皮下注射について 本剤の投与は、成長ホルモン分泌不全症、ヌーナン症候群、ターナー症候群または SGA に伴う低身長の小児患者及び小児期発症または成人期発症の成人成長ホルモン

	米国の添付文書
	分泌不全症患者の診断及び治療の経験がある医師が行うこと。 <u>小児：</u> <u>一般的な小児用量について</u> 本剤の用法及び用量は患者ごとに個別に調整すること。血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度を参照に、用量の調整を行うことは有用である。 小児患者におけるソマトロピン治療に対する反応性は、経時的に減少する傾向にある。しかし、小児患者で、特に治療1年目に成長速度の増加が見られない場合には、コンプライアンスの厳密な評価、及び甲状腺機能低下症、低栄養症、骨年齢の進行及び遺伝子組換えヒト成長ホルモンに対する抗体等の成長障害の他の原因の評価の必要性が示唆される。 低身長に対する本剤による治療は、骨端線が閉鎖した時点で中止すること。 <u>小児成長ホルモン分泌不全症 (GHD)：</u> 0.024 ～ 0.034 mg/kg/日を週 6～7 回投与することが推奨される。 <u>ヌーナン症候群に伴う低身長の小児：</u> ヌーナン症候群の患者は、すべてが低身長とは限らず、中には治療を行わなくても標準成人身長に達する患者もいる。したがって、ヌーナン症候群の患者においては、本剤の投与を開始する前に、患者が低身長症であることを確認すること。 0.066 mg/kg/日までの投与が推奨される。 <u>ターナー症候群に伴う低身長の小児：</u> 0.067mg/kg/日までの投与が推奨される。 <u>2～4 歳までに成長の catch-up がみられない Small for Gestational Age (SGA) 性低身長小児患者：</u> 0.067 mg/kg/日までの用量が推奨される。 近年の文献では、特に重度低身長の小児 (HSDS<-3) や年長あるいは思春期発来早期の小児においては、より高用量 (例：0.067 mg/kg/日) のソマトロピンを用いて初期治療を行い、その後、治療開始後の数年間に十分な成長の catch-up がみられる場合には、投与量の減量 (例：徐々に 0.033 mg/kg/日まで減量) を考慮することを推奨している。他方で、低身長があまり重度ではなく (ベースライン時の HSDS 値：-2 ～ -3)、低年齢の SGA 性低身長の小児患者 (例：約 4 歳未満) (一般に治療への反応が最も良い) においては、低用量 (例：0.033 mg/kg/日) で治療を開始し、時間の経過とともに必要に応じて用量を増量することを検討すること。すべての小児患者について、医師は成長反応を注意深く観察し、必要に応じて本剤の用量を調節すること。 <u>成人：</u> <u>成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD)：</u> 本剤の用量については 2 つのアプローチ (体重換算に基づかない用量、または体重換算に基づく用量) のいずれかに従うこと。 <u>体重換算に基づかない用量</u> 公表されたコンセンサスガイドラインに基づき、体重を考慮せずに開始用量を約 0.2

	米国の添付文書
	mg/日（0.15～0.30 mg/日）としてもよい。臨床症状及び血清 IGF-I 濃度から判定した各患者の必要量に応じて、1～2 ヶ月ごとに約 0.1～0.2 mg/日ずつ増量することができる。投与中に有害事象が生じた場合、血清 IGF-I 濃度が年齢別及び性別による正常範囲を上回った場合には、必要に応じて用量を減量すること。維持用量は個人や性別によって大きく異なる。 <u>体重換算に基づく用量</u> 臨床試験で使用した体重換算の用量に基づき、開始用量は 0.004 mg/kg/日を超えないこと。用量は個々の患者の臨床症状に応じて、投与開始後約 6 週間に 0.016 mg/kg/日まで増量することができる。用量の調整においては臨床症状、有害事象及び年齢と性別で補正した血清 IGF-I 濃度を参考とすること。 若年患者よりソマトロピンの有害事象が発現しやすい高齢患者では、低用量で投与を開始し、その後は少ない用量での増量を考慮すること。また、肥満患者では体重から算出した用量を投与すると有害事象を発現しやすい。エストロゲンの補充療法を受けている女性患者では、所定の治療目標に到達するには男性患者より高用量が必要になることがある。経口エストロゲン薬の投与を受けている女性患者では高用量が必要となる可能性がある。

1.6.3 米国における添付文書

米国における本剤の添付文書を添付する。

1.6.4 企業中核データシート (CCDS)

本剤の **CCDS** を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Norditropin Cartridges safely and effectively. See full prescribing information for Norditropin Cartridges.

Norditropin® Cartridges [somatropin (rDNA origin) injection], for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 1987

RECENT MAJOR CHANGES

- Warnings and Precautions, Neoplasms (5.3) 9/2014

INDICATIONS AND USAGE

Norditropin is a recombinant human growth hormone indicated for:

- Pediatric:** Treatment of children with growth failure due to growth hormone deficiency (GHD), short stature associated with Noonan syndrome, short stature associated with Turner syndrome and short stature born SGA with no catch-up growth by age 2 to 4 years (1.1)
- Adult:** Treatment of adults with either adult onset or childhood onset GHD (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Norditropin should be administered subcutaneously (2).

- Pediatric GHD:** 0.024 to 0.034 mg/kg/day, 6 to 7 times a week (2.1)
- Noonan Syndrome:** Up to 0.066 mg/kg/day (2.1)
- Turner Syndrome:** Up to 0.067 mg/kg/day (2.1)
- SGA:** Up to 0.067 mg/kg/day (2.1)
- Adult GHD:** 0.004 mg/kg/day to be increased as tolerated to not more than 0.016 mg/kg/day after approximately 6 weeks, or a starting dose of approximately 0.2 mg/day (range, 0.15 to 0.30 mg/day) increased gradually every 1 to 2 months by increments of approximately 0.1 to 0.2 mg/day (2.2)
- Injection sites should always be rotated to avoid lipoatrophy (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Norditropin is preloaded in the Norditropin FlexPro pens (3):

- 5 mg/1.5 mL (orange): FlexPro pen
- 10 mg/1.5 mL (blue): FlexPro pen
- 15 mg/1.5 mL (green): FlexPro pen
- 30 mg/3 mL (purple): FlexPro pen

CONTRAINDICATIONS

- Acute Critical Illness (4.1, 5.1)
- Children with Prader-Willi syndrome who are severely obese or have severe respiratory impairment – reports of sudden death (4.2, 5.2)
- Active Malignancy (4.3)
- Active Proliferative or Severe Non-Proliferative Diabetic Retinopathy (4.4)
- Children with closed epiphyses (4.5)
- Known hypersensitivity to somatropin or excipients (4.6)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Acute Critical Illness:** Potential benefit of treatment continuation should be weighed against the potential risk (5.1)
- Prader-Willi Syndrome in Children:** Evaluate for signs of upper airway obstruction and sleep apnea before initiation of treatment for GHD. Discontinue treatment if these signs occur (5.2)
- Neoplasm:** Monitor patients with preexisting tumors for progression or recurrence. Increased risk of a second neoplasm in childhood cancer survivors treated with somatropin - in particular meningiomas in patients treated with radiation to the head for their first neoplasm (5.3)
- Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus:** May be unmasked. Periodically monitor glucose levels in all patients. Doses of concurrent antihyperglycemic drugs in diabetics may require adjustment (5.4)
- Intracranial Hypertension:** Exclude preexisting papilledema. May develop and is usually reversible after discontinuation or dose reduction (5.5)
- Fluid Retention (i.e., edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome – especially in adults):** May occur frequently. Reduce dose as necessary (5.6)
- Hypothyroidism:** May first become evident or worsen (5.7)
- Slipped Capital Femoral Epiphysis:** May develop. Evaluate children with the onset of a limp or hip/knee pain (5.8)
- Progression of Preexisting Scoliosis:** May develop (5.9)
- Pancreatitis:** Consider pancreatitis in patients with persistent severe abdominal pain. (5.14)

ADVERSE REACTIONS

Other common somatropin-related adverse reactions include injection site reactions/rashes and lipoatrophy (6.1) and headaches (6.3).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk at 1-888-NOVO-444 (1-888-668-6444) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Inhibition of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1:** May require the initiation of glucocorticoid replacement therapy. Patients treated with glucocorticoid replacement for previously diagnosed hypoadrenalism may require an increase in their maintenance doses (7.1)
- Glucocorticoid Replacement:** Should be carefully adjusted (7.2)
- Cytochrome P450-Metabolized Drugs:** Monitor carefully if used with somatropin (7.3)
- Oral Estrogen:** Larger doses of somatropin may be required in women (7.4)
- Insulin and/or Oral/Injectable Hypoglycemic Agents:** May require adjustment (7.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 1/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE	6	ADVERSE REACTIONS
1 1	Pediatric Patients	6.1	Most Serious and/or Most Frequently Observed Adverse Reactions
1 2	Adult Patients	6.2	Clinical Trials Experience
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION	6.3	Post-Marketing Experience
2 1	Dosing of Pediatric Patients	7	DRUG INTERACTIONS
2 2	Dosing of Adult Patients	7.1	Inhibition of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11 β HSD-1)
2 3	Preparation and Administration	7.2	Pharmacologic Glucocorticoid Therapy and Supraphysiologic Glucocorticoid Treatment
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	7.3	Cytochrome P450-Metabolized Drugs
4	CONTRAINDICATIONS	7.4	Oral Estrogen
4 1	Acute Critical Illness	7.5	Insulin and/or Oral/Injectable Hypoglycemic Agents
4 2	Prader-Willi Syndrome in Children	8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
4 3	Active Malignancy	8.1	Pregnancy
4 4	Diabetic Retinopathy	8.3	Nursing Mothers
4 5	Closed Epiphyses	8.5	Geriatric Use
4 6	Hypersensitivity	10	OVERDOSAGE
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS	11	DESCRIPTION
5 1	Acute Critical Illness	12	CLINICAL PHARMACOLOGY
5 2	Prader-Willi Syndrome in Children	12.1	Mechanism of Action
5 3	Neoplasms	12.2	Pharmacodynamics
5 4	Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus	12.3	Pharmacokinetics
5 5	Intracranial Hypertension	13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
5 6	Fluid Retention	13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
5 7	Hypothyroidism	14	CLINICAL STUDIES
5 8	Slipped Capital Femoral Epiphysis in Pediatric Patients	14.1	Short Stature in Children with Noonan Syndrome
5 9	Progression of Preexisting Scoliosis in Pediatric Patients	14.2	Short Stature in Children with Turner Syndrome
5 10	Otitis Media and Cardiovascular Disorders in Turner Syndrome	14.3	Short Stature in Children Born Small for Gestational Age (SGA) with No Catch-up Growth by Age 2-4 Years
5 11	Confirmation of Childhood Onset Adult GHD	14.4	Adult Growth Hormone Deficiency (GHD)
5 12	Local and Systemic Reactions	16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
5 13	Laboratory Tests	17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
5 14	Pancreatitis	17.1	Never Share a Norditropin Pen Between Patients

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Pediatric Patients

Norditropin [somatropin (rDNA origin) injection] is indicated for the treatment of pediatric patients with growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone (GH).

Norditropin [somatropin (rDNA origin) injection] is indicated for the treatment of pediatric patients with short stature associated with Noonan syndrome.

Norditropin [somatropin (rDNA origin) injection] is indicated for the treatment of pediatric patients with short stature associated with Turner syndrome.

Norditropin [somatropin (rDNA origin) injection] is indicated for the treatment of pediatric patients with short stature born small for gestational age (SGA) with no catch-up growth by age 2 to 4 years.

1.2 Adult Patients

Norditropin [somatropin (rDNA origin) injection] is indicated for the replacement of endogenous GH in adults with growth hormone deficiency (GHD) who meet either of the following two criteria:

- Adult Onset (AO): Patients who have GHD, either alone or associated with multiple hormone deficiencies (hypopituitarism), as a result of pituitary disease, hypothalamic disease, surgery, radiation therapy, or trauma; or
- Childhood Onset (CO): Patients who were GH deficient during childhood as a result of congenital, genetic, acquired, or idiopathic causes.

Patients who were treated with somatropin for GHD in childhood and whose epiphyses are closed should be reevaluated before continuation of somatropin therapy at the reduced dose level recommended for GHD adults. According to current standards, confirmation of the diagnosis of adult GHD in both groups involves an appropriate growth hormone provocative test with two exceptions: (1) patients with multiple other pituitary hormone deficiencies due to organic disease; and (2) patients with congenital/genetic growth hormone deficiency.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For subcutaneous injection.

Therapy with Norditropin should be supervised by a physician who is experienced in the diagnosis and management of pediatric patients with short stature associated with GHD, Noonan syndrome, Turner syndrome or SGA, and adult patients with either childhood onset or adult onset GHD.

2.1 Dosing of Pediatric Patients

General Pediatric Dosing Information

The Norditropin dosage and administration schedule should be individualized based on the growth response of each patient. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) levels may be useful during dose titration.

Response to somatropin therapy in pediatric patients tends to decrease with time. However, in pediatric patients, the failure to increase growth rate, particularly during the first year of therapy, indicates the need for close assessment of compliance and evaluation for other causes of growth failure, such as hypothyroidism, undernutrition, advanced bone age and antibodies to recombinant human GH (rhGH).

Treatment with Norditropin for short stature should be discontinued when the epiphyses are fused.

Pediatric Growth Hormone Deficiency (GHD)

A dosage of 0.024 to 0.034 mg/kg/day, 6 to 7 times a week, is recommended.

Pediatric Patients with Short Stature Associated with Noonan Syndrome

Not all patients with Noonan syndrome have short stature; some will achieve a normal adult height without treatment. Therefore, prior to initiating Norditropin for a patient with Noonan syndrome, establish that the patient does have short stature.

A dosage of up to 0.066 mg/kg/day is recommended.

Pediatric Patients with Short Stature Associated with Turner Syndrome

A dosage of up to 0.067 mg/kg/day is recommended.

Pediatric Patients with Short Stature Born Small for Gestational Age (SGA) with No Catch-up Growth by Age 2 to 4 Years

A dosage of up to 0.067 mg/kg/day is recommended.

Recent literature has recommended initial treatment with larger doses of somatropin (e.g., 0.067 mg/kg/day), especially in very short children (i.e., HSDS < -3), and/or older/pubertal children, and that a reduction in dosage (e.g., gradually towards 0.033 mg/kg/day) should be considered if substantial catch-up growth is observed during the first few years of therapy. On the other hand, in younger SGA children (e.g., approximately < 4 years) (who respond the best in general) with less severe short stature (i.e., baseline HSDS values between -2 and -3), consideration should be given to initiating treatment at a lower dose (e.g., 0.033 mg/kg/day), and titrating the dose as needed over time. In all children, clinicians should carefully monitor the growth response, and adjust the rhGH dose as necessary.

2.2 Dosing of Adult Patients

Adult Growth Hormone Deficiency (GHD)

Either of two approaches to Norditropin dosing may be followed: a non-weight-based regimen or a weight-based regimen.

Non-weight based — based on published consensus guidelines, a starting dose of approximately 0.2 mg/day (range, 0.15-0.30 mg/day) may be used without consideration of body weight. This dose can be increased gradually every 1 to 2 months by increments of approximately 0.1-0.2 mg/day, according to individual patient requirements based on the clinical response and serum insulin-like growth factor I (IGF-I) concentrations. The dose should be decreased as necessary on the basis of adverse events and/or serum IGF-I concentrations above the age- and gender-specific normal range. Maintenance dosages vary considerably from person to person, and between male and female patients.

Weight-based — based on the dosing regimen used in the original adult GHD registration trials, the recommended dosage at the start of treatment is not more than 0.004 mg/kg/day. The dose may be increased to not more than 0.016 mg/kg/day after approximately 6 weeks according to individual patient requirements. Clinical response, side effects, and determination of age- and gender-adjusted serum IGF-I concentrations should be used as guidance in dose titration.

A lower starting dose and smaller dose increments should be considered for older patients, who are more prone to the adverse effects of somatropin than younger individuals. In addition, obese individuals are more likely to manifest adverse effects when treated with a weight-based regimen. In order to reach the defined treatment goal, estrogen-replete women may need higher doses than men. Oral estrogen administration may increase the dose requirements in women.

2.3 Preparation and Administration

Norditropin® FlexPro® 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, 15 mg/1.5 mL and 30 mg/3 mL:

Instructions for delivering the dosage are provided in the PATIENT INFORMATION and INSTRUCTIONS FOR USE leaflets enclosed with the Norditropin FlexPro prefilled pen.

Parenteral drug products should always be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Norditropin MUST NOT BE INJECTED if the solution is cloudy or contains particulate matter. Use it only if it is clear and colorless.

Injection sites should always be rotated to avoid lipoatrophy.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Norditropin is available preloaded in the Norditropin FlexPro pens:

- 5 mg/1.5 mL (orange): Norditropin FlexPro pen
- 10 mg/1.5 mL (blue): Norditropin FlexPro pen
- 15 mg/1.5 mL (green): Norditropin FlexPro pen
- 30 mg/3 mL (purple): Norditropin FlexPro pen

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Acute Critical Illness

Treatment with pharmacologic amounts of somatropin is contraindicated in patients with acute critical illness due to complications following open heart surgery, abdominal surgery or multiple accidental trauma, or those with acute respiratory failure. Two placebo-controlled clinical trials in non-growth hormone deficient adult patients (n=522) with these conditions in intensive care units revealed a significant increase in mortality (41.9% vs. 19.3%) among somatropin-treated patients (doses 5.3-8 mg/day) compared to those receiving placebo [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

4.2 Prader-Willi Syndrome in Children

Somatropin is contraindicated in patients with Prader-Willi syndrome who are severely obese, have a history of upper airway obstruction or sleep apnea, or have severe respiratory impairment [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. There have been reports of sudden death when somatropin was used in such patients [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Norditropin is not indicated for the treatment of pediatric patients who have growth failure due to genetically confirmed Prader-Willi syndrome.

4.3 Active Malignancy

In general, somatropin is contraindicated in the presence of active malignancy. Any preexisting malignancy should be inactive and its treatment complete prior to instituting therapy with somatropin. Somatropin should be discontinued if there is evidence of recurrent

activity. Since GHD may be an early sign of the presence of a pituitary tumor (or, rarely, other brain tumors), the presence of such tumors should be ruled out prior to initiation of treatment. Somatropin should not be used in patients with any evidence of progression or recurrence of an underlying intracranial tumor.

4.4 Diabetic Retinopathy

Somatropin is contraindicated in patients with active proliferative or severe non-proliferative diabetic retinopathy.

4.5 Closed Epiphyses

Somatropin should not be used for growth promotion in pediatric patients with closed epiphyses.

4.6 Hypersensitivity

Norditropin is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to somatropin or any of its excipients. Localized reactions are the most common hypersensitivity reactions.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Acute Critical Illness

Increased mortality in patients with acute critical illness due to complications following open heart surgery, abdominal surgery or multiple accidental trauma, or those with acute respiratory failure has been reported after treatment with pharmacologic amounts of somatropin [see *Contraindications* (4.1)]. The safety of continuing somatropin treatment in patients receiving replacement doses for approved indications who concurrently develop these illnesses has not been established. Therefore, the potential benefit of treatment continuation with somatropin in patients experiencing acute critical illnesses should be weighed against the potential risk.

5.2 Prader-Willi Syndrome in Children

There have been reports of fatalities after initiating therapy with somatropin in pediatric patients with Prader-Willi syndrome who had one or more of the following risk factors: severe obesity, history of upper airway obstruction or sleep apnea, or unidentified respiratory infection. Male patients with one or more of these factors may be at greater risk than females. Patients with Prader-Willi syndrome should be evaluated for signs of upper airway obstruction and sleep apnea before initiation of treatment with somatropin. If, during treatment with somatropin, patients show signs of upper airway obstruction (including onset of or increased snoring) and/or new onset sleep apnea, treatment should be interrupted. All patients with Prader-Willi syndrome treated with somatropin should also have effective weight control and be monitored for signs of respiratory infection, which should be diagnosed as early as possible and treated aggressively [see *Contraindications* (4.2)]. Norditropin is not indicated for the treatment of pediatric patients who have growth failure due to genetically confirmed Prader-Willi syndrome.

5.3 Neoplasms

In childhood cancer survivors who were treated with radiation to the brain/head for their first neoplasm and who developed subsequent GHD and were treated with somatropin, an increased risk of a second neoplasm has been reported. Intracranial tumors, in particular meningiomas, were the most common of these second neoplasms. In adults, it is unknown whether there is any relationship between somatropin replacement therapy and CNS tumor recurrence [see *Contraindications* (4.3)]. Monitor all patients with a history of GHD secondary to an intracranial neoplasm routinely while on somatropin therapy for progression or recurrence of the tumor.

Because children with certain rare genetic causes of short stature have an increased risk of developing malignancies, practitioners should thoroughly consider the risks and benefits of starting somatropin in these patients. If treatment with somatropin is initiated, these patients should be carefully monitored for development of neoplasms.

Monitor patients on somatropin therapy carefully for increased growth, or potential malignant changes, of preexisting nevi.

5.4 Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus

Treatment with somatropin may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses in susceptible patients. As a result, previously undiagnosed impaired glucose tolerance and overt diabetes mellitus may be unmasked during somatropin treatment. New onset type 2 Diabetes Mellitus has been reported in patients. Therefore, glucose levels should be monitored periodically in all patients treated with somatropin, especially in those with risk factors for diabetes mellitus, such as obesity, Turner syndrome, or a family history of diabetes mellitus. Patients with preexisting type 1 or type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance should be monitored closely during somatropin therapy. The doses of antihyperglycemic drugs (i.e., insulin or oral/injectable agents) may require adjustment when somatropin therapy is instituted in these patients.

5.5 Intracranial Hypertension

Intracranial hypertension (IH) with papilledema, visual changes, headache, nausea, and/or vomiting has been reported in a small number of patients treated with somatropin products. Symptoms usually occurred within the first eight (8) weeks after the initiation of somatropin therapy. In all reported cases, IH-associated signs and symptoms rapidly resolved after cessation of therapy or a reduction of the somatropin dose.

Funduscopy examination should be performed routinely before initiating treatment with somatropin to exclude preexisting papilledema, and periodically during the course of somatropin therapy. If papilledema is observed by funduscopy during somatropin

treatment, treatment should be stopped. If somatropin-induced IH is diagnosed, treatment with somatropin can be restarted at a lower dose after IH-associated signs and symptoms have resolved. Patients with Turner syndrome may be at increased risk for the development of IH.

5.6 Fluid Retention

Fluid retention during somatropin replacement therapy in adults may frequently occur. Clinical manifestations of fluid retention are usually transient and dose dependent.

5.7 Hypothyroidism

Undiagnosed/untreated hypothyroidism may prevent an optimal response to somatropin, in particular, the growth response in children. Patients with Turner syndrome have an inherently increased risk of developing autoimmune thyroid disease and primary hypothyroidism. In patients with GHD, central (secondary) hypothyroidism may first become evident or worsen during somatropin treatment. Therefore, patients treated with somatropin should have periodic thyroid function tests and thyroid hormone replacement therapy should be initiated or appropriately adjusted when indicated.

In patients with hypopituitarism (multiple hormone deficiencies), standard hormonal replacement therapy should be monitored closely when somatropin therapy is administered.

5.8 Slipped Capital Femoral Epiphysis in Pediatric Patients

Slipped capital femoral epiphysis may occur more frequently in patients with endocrine disorders (including GHD and Turner syndrome) or in patients undergoing rapid growth. Any pediatric patient with the onset of a limp or complaints of hip or knee pain during somatropin therapy should be carefully evaluated.

5.9 Progression of Preexisting Scoliosis in Pediatric Patients

Progression of scoliosis can occur in patients who experience rapid growth. Because somatropin increases growth rate, patients with a history of scoliosis who are treated with somatropin should be monitored for progression of scoliosis. However, somatropin has not been shown to increase the occurrence of scoliosis. Skeletal abnormalities including scoliosis are commonly seen in untreated patients with Turner syndrome and Noonan syndrome. Scoliosis is also commonly seen in untreated patients with Prader-Willi syndrome. Physicians should be alert to these abnormalities, which may manifest during somatropin therapy.

5.10 Otitis Media and Cardiovascular Disorders in Turner Syndrome

Patients with Turner syndrome should be evaluated carefully for otitis media and other ear disorders since these patients have an increased risk of ear and hearing disorders. Somatropin treatment may increase the occurrence of otitis media in patients with Turner syndrome. In addition, patients with Turner syndrome should be monitored closely for cardiovascular disorders (e.g., stroke, aortic aneurysm/dissection, hypertension) as these patients are also at risk for these conditions.

5.11 Confirmation of Childhood Onset Adult GHD

Patients with epiphyseal closure who were treated with somatropin replacement therapy in childhood should be reevaluated according to the criteria in *Indications and Usage (1.2)* before continuation of somatropin therapy at the reduced dose level recommended for GH deficient adults.

5.12 Local and Systemic Reactions

When somatropin is administered subcutaneously at the same site over a long period of time, tissue atrophy may result. This can be avoided by rotating the injection site [see *Dosage and Administration (2.3)*].

As with any protein, local or systemic allergic reactions may occur. Parents/Patients should be informed that such reactions are possible and that prompt medical attention should be sought if allergic reactions occur.

5.13 Laboratory Tests

Serum levels of inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone (PTH) and IGF-I may increase after somatropin therapy.

5.14 Pancreatitis

Cases of pancreatitis have been reported rarely in children and adults receiving somatropin treatment, with some evidence supporting a greater risk in children compared with adults. Published literature indicates that girls who have Turner syndrome may be at greater risk than other somatropin-treated children. Pancreatitis should be considered in any somatropin-treated patient, especially a child, who develops persistent severe abdominal pain.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Most Serious and/or Most Frequently Observed Adverse Reactions

This list presents the most serious^b and/or most frequently observed^a adverse reactions during treatment with somatropin:

- ^bSudden death in pediatric patients with Prader-Willi syndrome with risk factors including severe obesity, history of upper airway obstruction or sleep apnea and unidentified respiratory infection [see *Contraindications (4.2) and Warnings and Precautions (5.2)*]
- ^bIntracranial tumors, in particular meningiomas, in teenagers/young adults treated with radiation to the head as children for a first neoplasm and somatropin [see *Contraindications (4.3) and Warnings and Precautions (5.3)*]
- ^{a,b}Glucose intolerance including impaired glucose tolerance/impaired fasting glucose as well as overt diabetes mellitus [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- ^bIntracranial hypertension [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- ^bSignificant diabetic retinopathy [see *Contraindications (4.4)*]
- ^bSlipped capital femoral epiphysis in pediatric patients [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- ^bProgression of preexisting scoliosis in pediatric patients [see *Warnings and Precautions (5.9)*]
- ^aFluid retention manifested by edema, arthralgia, myalgia, nerve compression syndromes including carpal tunnel syndrome/paraesthesias [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- ^aUnmasking of latent central hypothyroidism [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- ^aInjection site reactions/rashes and lipoatrophy (as well as rare generalized hypersensitivity reactions) [see *Warnings and Precautions (5.12)*]
- Pancreatitis [see *Warnings and Precautions (5.14)*]

6.2 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under varying conditions, adverse reaction rates observed during the clinical trials performed with one somatropin formulation cannot always be directly compared to the rates observed during the clinical trials performed with a second somatropin formulation, and may not reflect the adverse reaction rates observed in practice.

Clinical Trials in Children with Noonan Syndrome

Norditropin was studied in a two-year prospective, randomized, parallel dose group trial in 21 children, 3-14 years old, with Noonan syndrome. Doses were 0.033 and 0.066 mg/kg/day. After the initial two-year randomized trial, children continued Norditropin treatment until final height was achieved; randomized dose groups were not maintained. Final height and adverse event data were later collected retrospectively from 18 children; total follow-up was 11 years. An additional 6 children were not randomized, but followed the protocol and are included in this assessment of adverse events.

Based on the mean dose per treatment group, no significant difference in the incidence of adverse events was seen between the two groups. The most frequent adverse events were the common infections of childhood, including upper respiratory infection, gastroenteritis, ear infection, and influenza. Cardiac disorders was the system organ class with the second most adverse events reported. However, congenital heart disease is an inherent component of Noonan syndrome, and there was no evidence of somatropin-induced ventricular hypertrophy or exacerbation of preexisting ventricular hypertrophy (as judged by echocardiography) during this study. Children who had baseline cardiac disease judged to be significant enough to potentially affect growth were excluded from the study; therefore the safety of Norditropin in children with Noonan syndrome and significant cardiac disease is not known. Among children who received 0.033 mg/kg/day, there was one adverse event of scoliosis; among children who received 0.066 mg/kg/day, there were four adverse events of scoliosis [see *Warnings and Precautions (5.9)*]. Mean serum IGF-I standard deviation score (SDS) levels did not exceed +1 in response to somatropin treatment. The mean serum IGF-I level was low at baseline and normalized during treatment.

Clinical Trials in Children with Turner Syndrome

In two clinical studies wherein children with Turner syndrome were treated until final height with various doses of Norditropin as described in *Clinical Studies (14.2)*, the most frequently reported adverse events were common childhood diseases including influenza-like illness, otitis media, upper respiratory tract infection, otitis externa, gastroenteritis and eczema. Otitis media adverse events in Study 1 were most frequent in the highest dose groups (86.4% in the 0.045-0.067-0.089 mg/kg/day group vs. 78.3% in the 0.045-0.067 mg/kg/day group vs. 69.6% in the 0.045 mg/kg/day group) suggesting a possible dose-response relationship. Of note, approximately 40-50% of these otitis media adverse events were designated as "serious" [see *Warnings and Precautions (5.10)*]. No patients in either study developed clearcut overt diabetes mellitus; however, in Study 1, impaired fasting glucose at Month 48 was more frequent in patients in the 0.045-0.067 mg/kg/day group (n=4/18) compared with the 0.045 mg/kg/day group (n=1/20). Transient episodes of fasting blood sugars between 100 and 126 mg/dL, and, on occasion, exceeding 126 mg/dL also occurred more often with larger doses of Norditropin in both studies [see *Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)*]. Three patients withdrew from the 2 high dose groups in Study 1 because of concern about excessive growth of hands or feet. In addition, in Study 1, exacerbation of preexisting scoliosis was designated a serious adverse reaction in two patients in the 0.045 mg/kg/day group [see *Warnings and Precautions (5.9)*].

Clinical Trials in Children Born Small for Gestational Age (SGA) with No Catch-up Growth by Age 2-4 Years

Study 1 (Long-Term)

In a multi-center, randomized, double-blind study, 53 non-GHD children with short stature born SGA with failure to catch-up were treated with 2 doses of Norditropin (0.033 or 0.067 mg/kg/day) to final height for up to 13 years (mean duration of treatment 7.9 and 9.5 years for girls and boys, respectively). The most frequently reported adverse events were common childhood diseases including

influenza-like illness, upper respiratory tract infection, bronchitis, gastroenteritis, abdominal pain, otitis media, pharyngitis, arthralgia, and headache. Adverse events possibly/probably related to Norditropin were otitis media, arthralgia, headaches (no confirmed diagnoses of benign intracranial hypertension), gynecomastia, and increased sweating. One child treated with 0.067 mg/kg/day for 4 years was reported with disproportionate growth of the lower jaw, and another child treated with 0.067 mg/kg/day developed a melanocytic nevus [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. There were no clear cut reports of exacerbation of preexisting scoliosis or slipped capital femoral epiphysis. No apparent differences between the treatment groups were observed. In addition, the timing of puberty was age-appropriate in boys and girls in both treatment groups. Therefore, it can be concluded that no novel adverse events potentially related to treatment with Norditropin were reported in long-term Study 1.

Study 2 (Short-Term)

In a multi-center, randomized, double-blind, parallel-group study, 98 Japanese non-GHD children with short stature born SGA with failure to catch-up were treated with 2 doses of Norditropin (0.033 or 0.067 mg/kg/day) for 2 years or were untreated for 1 year. The most frequently reported adverse events were common childhood diseases almost identical to those reported above for Study 1. Adverse events possibly/probably related to Norditropin were otitis media, arthralgia and impaired glucose tolerance. No apparent differences between the treatment groups were observed. However, arthralgia and transiently impaired glucose tolerance were only reported in the 0.067 mg/kg/day treatment group. Therefore, it can also be concluded that no novel adverse events potentially related to treatment with rhGH were reported in short-term Study 2.

As with all protein drugs, some patients may develop antibodies to the protein. Eighteen of the 76 children (~24%) treated with Norditropin developed anti-rhGH antibodies. However, these antibodies did not appear to be neutralizing in that the change from baseline in height SDS at Year 2 was similar in antibody positive and antibody negative children by treatment group.

In both Study 1 and Study 2, there were no clear cut cases of new onset diabetes mellitus, no children treated for hyperglycemia, and no adverse event withdrawals due to abnormalities in glucose tolerance. In Study 2, after treatment with either dose of Norditropin for 2 years, there were no children with consecutive fasting blood glucose levels between 100 and 126 mg/dL, or with fasting blood glucose levels > 126 mg/dL. Furthermore, mean hemoglobin A1c levels tended to decrease during long-term treatment in Study 1, and remained normal in Study 2. However, in Study 1, 4 children treated with 0.067 mg/kg/day of Norditropin and 2 children treated with 0.033 mg/kg/day of Norditropin shifted from normal fasting blood glucose levels at baseline to increased levels after 1 year of treatment (100 to 126 mg/dL or > 126 mg/dL). In addition, small increases in mean fasting blood glucose and insulin levels (within the normal reference range) after 1 and 2 years of Norditropin treatment appeared to be dose-dependent [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Adverse Reactions* (6.1)].

In both Study 1 and Study 2, there was no acceleration of bone maturation. A dose-dependent increase in mean serum IGF-I SDS levels within the reference range (but including a substantial number of children with serum IGF-1 SDS > +2) was observed after both long-term (Study 1) and short-term (Study 2) Norditropin treatment.

Clinical Trials in Adult GHD Patients

Adverse events with an incidence of ≥5% occurring in patients with AO GHD during the 6 month placebo-controlled portion of the largest of the six adult GHD Norditropin trials are presented in Table 1. Peripheral edema, other types of edema, arthralgia, myalgia, and paraesthesia were common in the Norditropin-treated patients, and reported much more frequently than in the placebo group. These types of adverse events are thought to be related to the fluid accumulating effects of somatropin. In general, these adverse events were mild and transient in nature. During the placebo-controlled portion of this study, approximately 5% of patients without preexisting diabetes mellitus treated with Norditropin were diagnosed with overt type 2 diabetes mellitus compared with none in the placebo group [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Adverse Reactions* (6.1)]. Anti-GH antibodies were not detected.

Of note, the doses of Norditropin employed during this study (completed in the mid 1990s) were substantially larger than those currently recommended by the Growth Hormone Research Society, and, more than likely, resulted in a greater than expected incidence of fluid retention- and glucose intolerance-related adverse events. A similar incidence and pattern of adverse events were observed during the other three placebo-controlled AO GHD trials and during the two placebo-controlled CO GHD trials.

Table 1 – Adverse Reactions with $\geq 5\%$ Overall Incidence in Adult Onset Growth Hormone Deficient Patients Treated with Norditropin During a Six Month Placebo-Controlled Clinical Trial

Adverse Reactions	Norditropin (N=53)		Placebo (N=52)	
	n	%	n	%
Peripheral Edema	22	42	4	8
Edema	13	25	0	0
Arthralgia	10	19	8	15
Leg Edema	8	15	2	4
Myalgia	8	15	4	8
Infection (non-viral)	7	13	4	8
Paraesthesia	6	11	3	6
Skeletal Pain	6	11	1	2
Headache	5	9	3	6
Bronchitis	5	9	0	0
Flu-like symptoms	4	8	2	4
Hypertension	4	8	1	2
Gastroenteritis	4	8	4	8
Other Non-Classifiable Disorders (excludes accidental injury)	4	8	3	6
Increased sweating	4	8	1	2
Glucose tolerance abnormal	3	6	1	2
Laryngitis	3	6	3	6

The adverse event pattern observed during the open label phase of the study was similar to the one presented above.

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Norditropin with the incidence of antibodies to other products may be misleading. In the case of growth hormone, antibodies with binding capacities lower than 2 mg/mL have not been associated with growth attenuation. In a very small number of patients treated with somatropin, when binding capacity was greater than 2 mg/mL, interference with the growth response was observed.

In clinical trials, GHD pediatric patients receiving Norditropin for up to 12 months were tested for induction of antibodies, and 0/358 patients developed antibodies with binding capacities above 2 mg/L. Amongst these patients, 165 had previously been treated with other somatropin formulations, and 193 were previously untreated naive patients.

6.3 Post-Marketing Experience

Because these adverse events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. The adverse events reported during post-marketing surveillance do not differ from those listed/discussed above in Sections 6.1 and 6.2 in children and adults.

Leukemia has been reported in a small number of GH deficient children treated with somatropin, somatrem (methionylated rhGH) and GH of pituitary origin. It is uncertain whether these cases of leukemia are related to GH therapy, the pathology of GHD itself, or other associated treatments such as radiation therapy. On the basis of current evidence, experts have not been able to conclude that GH therapy *per se* was responsible for these cases of leukemia. The risk for children with GHD, if any, remains to be established [see *Contraindications (4.3) and Warnings and Precautions (5.3)*].

The following additional adverse reactions have been observed during the appropriate use of somatropin: headaches (children and adults), gynecomastia (children), and pancreatitis (children and adults [see *Warnings and Precautions (5.14)*]).

New-onset type 2 diabetes mellitus has been reported.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Inhibition of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11 β HSD-1)

The microsomal enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β HSD-1) is required for conversion of cortisone to its active metabolite, cortisol, in hepatic and adipose tissue. GH and somatropin inhibit 11 β HSD-1. Consequently, individuals with untreated GHD have relative increases in 11 β HSD-1 and serum cortisol. Introduction of somatropin treatment may result in inhibition of 11 β HSD-1 and reduced serum cortisol concentrations. As a consequence, previously undiagnosed central (secondary) hypoadrenalism may be unmasked and glucocorticoid replacement may be required in patients treated with somatropin. In addition, patients treated with glucocorticoid replacement for previously diagnosed hypoadrenalism may require an increase in their maintenance or stress doses following initiation of somatropin treatment; this may be especially true for patients treated with cortisone acetate and prednisone since conversion of these drugs to their biologically active metabolites is dependent on the activity of 11 β HSD-1.

7.2 Pharmacologic Glucocorticoid Therapy and Supraphysiologic Glucocorticoid Treatment

Pharmacologic glucocorticoid therapy and supraphysiologic glucocorticoid treatment may attenuate the growth promoting effects of somatropin in children. Therefore, glucocorticoid replacement dosing should be carefully adjusted in children receiving concomitant somatropin and glucocorticoid treatments to avoid both hypoadrenalism and an inhibitory effect on growth.

7.3 Cytochrome P450-Metabolized Drugs

Limited published data indicate that somatropin treatment increases cytochrome P450 (CYP450)- mediated antipyrine clearance in man. These data suggest that somatropin administration may alter the clearance of compounds known to be metabolized by CYP450 liver enzymes (e.g., corticosteroids, sex steroids, anticonvulsants, cyclosporine). Careful monitoring is advisable when somatropin is administered in combination with other drugs known to be metabolized by CYP450 liver enzymes. However, formal drug interaction studies have not been conducted.

7.4 Oral Estrogen

Because oral estrogens may reduce the serum IGF-1 response to somatropin treatment, girls and women receiving oral estrogen replacement may require greater somatropin dosages [*see Dosage and Administration (2.2)*].

7.5 Insulin and/or Oral/Injectable Hypoglycemic Agents

In patients with diabetes mellitus requiring drug therapy, the dose of insulin and/or oral/injectable agent may require adjustment when somatropin therapy is initiated [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with Norditropin. It is not known whether Norditropin can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Norditropin should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Norditropin is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Norditropin is administered to a nursing woman.

8.5 Geriatric Use

The safety and effectiveness of Norditropin in patients aged 65 and over has not been evaluated in clinical studies. Elderly patients may be more sensitive to the action of somatropin, and therefore may be more prone to develop adverse reactions. A lower starting dose and smaller dose increments should be considered for older patients [*see Dosage and Administration (2.2)*].

10 OVERDOSAGE

Short-Term

Short-term overdosage could lead initially to hypoglycemia and subsequently to hyperglycemia. Furthermore, overdose with somatropin is likely to cause fluid retention.

Long-Term

Long-term overdosage could result in signs and symptoms of gigantism and/or acromegaly consistent with the known effects of excess growth hormone [*see Dosage and Administration (2)*].

11 DESCRIPTION

Norditropin is a polypeptide hormone of recombinant DNA origin. The hormone is synthesized by a special strain of *E. coli* bacteria that has been modified by the addition of a plasmid which carries the gene for human growth hormone. Norditropin contains the

identical sequence of 191 amino acids constituting the naturally occurring pituitary human growth hormone with a molecular weight of about 22,000 Daltons.

Norditropin is supplied as a sterile solution for subcutaneous injection in ready-to-administer prefilled pens with a volume of 1.5 mL or 3 mL.

Each **Norditropin Cartridge** contains the following (see Table 2):

Table 2

Component	5 mg/1.5 mL	10 mg/1.5 mL	15 mg/1.5 mL	30 mg/3 mL
Somatropin	5 mg	10 mg	15 mg	30 mg
Histidine	1 mg	1 mg	1.7 mg	3.3 mg
Poloxamer 188	4.5 mg	4.5 mg	4.5 mg	9.0 mg
Phenol	4.5 mg	4.5 mg	4.5 mg	9.0 mg
Mannitol	60 mg	60 mg	58 mg	117 mg
HCl/NaOH	as needed	as needed	as needed	as needed
Water for Injection	up to 1.5 mL	up to 1.5 mL	up to 1.5 mL	up to 3.0 mL

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Somatropin (as well as endogenous GH) binds to a dimeric GH receptor in the cell membrane of target cells resulting in intracellular signal transduction and a host of pharmacodynamic effects. Some of these pharmacodynamic effects are primarily mediated by IGF-I produced in the liver and also locally (e.g., skeletal growth, protein synthesis), while others are primarily a consequence of the direct effects of somatropin (e.g., lipolysis) [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

12.2 Pharmacodynamics

Tissue Growth

The primary and most intensively studied action of somatropin is the stimulation of linear growth. This effect is demonstrated in children with GHD.

Skeletal Growth

The measurable increase in bone length after administration of somatropin results from its effect on the cartilaginous growth areas of long bones. Studies *in vitro* have shown that the incorporation of sulfate into proteoglycans is not due to a direct effect of somatropin, but rather is mediated by the somatomedins or insulin-like growth factors (IGFs). The somatomedins, among them IGF-I, are polypeptide hormones which are synthesized in the liver, kidney, and various other tissues. IGF-I levels are low in the serum of hypopituitary dwarfs and hypophysectomized humans or animals, and increase after treatment with somatropin.

Cell Growth

It has been shown that the total number of skeletal muscle cells is markedly decreased in children with short stature lacking endogenous GH compared with normal children, and that treatment with somatropin results in an increase in both the number and size of muscle cells.

Organ Growth

Somatropin influences the size of internal organs, and it also increases red cell mass.

Protein Metabolism

Linear growth is facilitated in part by increased cellular protein synthesis. This synthesis and growth are reflected by nitrogen retention which can be quantitated by observing the decline in urinary nitrogen excretion and blood urea nitrogen following the initiation of somatropin therapy.

Carbohydrate Metabolism

Hypopituitary children sometimes experience fasting hypoglycemia that may be improved by treatment with somatropin. In healthy subjects, large doses of somatropin may impair glucose tolerance. Although the precise mechanism of the diabetogenic effect of somatropin is not known, it is attributed to blocking the action of insulin rather than blocking insulin secretion. Insulin levels in serum actually increase as somatropin levels increase. Administration of human growth hormone to normal adults and patients with growth hormone deficiency results in increases in mean serum fasting and postprandial insulin levels, although mean values remain in the normal range. In addition, mean fasting and postprandial glucose and hemoglobin A_{1c} levels remain in the normal range.

Lipid Metabolism

Somatropin stimulates intracellular lipolysis, and administration of somatropin leads to an increase in plasma free fatty acids and triglycerides. Untreated GHD is associated with increased body fat stores, including increased abdominal visceral and subcutaneous

adipose tissue. Treatment of growth hormone deficient patients with somatropin results in a general reduction of fat stores, and decreased serum levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol.

Mineral Metabolism

Administration of somatropin results in an increase in total body potassium and phosphorus and to a lesser extent sodium. This retention is thought to be the result of cell growth. Serum levels of phosphate increase in children with GHD after somatropin therapy due to metabolic activity associated with bone growth. Serum calcium levels are not altered. Although calcium excretion in the urine is increased, there is a simultaneous increase in calcium absorption from the intestine. Negative calcium balance, however, may occasionally occur during somatropin treatment.

Connective Tissue Metabolism

Somatropin stimulates the synthesis of chondroitin sulfate and collagen, and increases the urinary excretion of hydroxyproline.

12.3 Pharmacokinetics

A 180-min IV infusion of Norditropin (33 ng/kg/min) was administered to 9 GHD patients. A mean ($\pm$ SD) hGH steady state serum level of approximately 23.1 ($\pm$ 15.0) ng/mL was reached at 150 min and a mean clearance rate of approximately 2.3 ($\pm$ 1.8) mL/min/kg or 139 ($\pm$ 105) mL/min for hGH was observed. Following infusion, serum hGH levels had a biexponential decay with a terminal elimination half-life ($T_{1/2}$) of approximately 21.1 ($\pm$ 5.1) min.

In a study conducted in 18 GHD adult patients, where a SC dose of 0.024 mg/kg or 3 IU/m² was given in the thigh, mean ($\pm$ SD) C_{max} values of 13.8 ($\pm$ 5.8) and 17.1 ($\pm$ 10.0) ng/mL were observed for the 4 and 8 mg Norditropin vials, respectively, at approximately 4 to 5 hr. post dose. The mean apparent terminal $T_{1/2}$ values were estimated to be approximately 7 to 10 hr. However, the absolute bioavailability for Norditropin after the SC route of administration is currently not known.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity, mutagenicity, and fertility studies have not been conducted with Norditropin.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Short Stature in Children with Noonan Syndrome

A prospective, open label, randomized, parallel group trial with 21 children was conducted for 2 years to evaluate the efficacy and safety of Norditropin treatment for short stature in children with Noonan syndrome. An additional 6 children were not randomized, but did follow the protocol. After the initial two-year trial, children continued on Norditropin until final height. Retrospective final height and adverse event data were collected from 18 of the 21 subjects who were originally enrolled in the trial and the 6 who had followed the protocol without randomization. Historical reference materials of height velocity and adult height analyses of Noonan patients served as the controls.

The twenty-four (24) (12 female, 12 male) children 3 – 14 years of age received either 0.033 mg/kg/day or 0.066 mg/kg/day of Norditropin subcutaneously which, after the first 2 years, was adjusted based on growth response.

In addition to a diagnosis of Noonan syndrome, key inclusion criteria included bone age determination showing no significant acceleration, prepubertal status, height SDS <-2 , and HV SDS <1 during the 12 months pre-treatment. Exclusion criteria were previous or ongoing treatment with growth hormone, anabolic steroids or corticosteroids, congenital heart disease or other serious disease perceived to possibly have major impact on growth, FPG >6.7 mmol/L (>120 mg/dL), or growth hormone deficiency (peak GH levels <10 ng/mL).

Patients obtained a final height (FH) gain from baseline of 1.5 and 1.6 SDS estimated according to the national and the Noonan reference, respectively. A height gain of 1.5 SDS (national) corresponds to a mean height gain of 9.9 cm in boys and 9.1 cm in girls at 18 years of age, while a height gain of 1.6 SDS (Noonan) corresponds to a mean height gain of 11.5 cm in boys and 11.0 cm in girls at 18 years of age.

A comparison of HV between the two treatment groups during the first two years of treatment for the randomized subjects was 10.1 and 7.6 cm/year with 0.066 mg/kg/day versus 8.55 and 6.7 cm/year with 0.033 mg/kg/day, for Year 1 and Year 2, respectively.

Age at start of treatment was a factor for change in height SDS (national reference). The younger the age at start of treatment, the larger the change in height SDS.

Examination of gender subgroups did not identify differences in response to Norditropin.

Not all patients with Noonan syndrome have short stature; some will achieve a normal adult height without treatment. Therefore, prior to initiating Norditropin for a patient with Noonan syndrome, establish that the patient does have short stature.

14.2 Short Stature in Children with Turner Syndrome

Two randomized, parallel group, open label, multicenter studies were conducted in the Netherlands to evaluate the efficacy and safety of Norditropin for the treatment of children with short stature associated with Turner syndrome. Patients were treated to final height in

both studies [height velocity (HV) < 2 cm/year]. Changes in height were expressed as standard deviation scores (SDS) utilizing reference data for untreated Turner syndrome patients as well as the national Dutch population.

In Study 1 (the primary study), 68 euthyroid Caucasian patients stratified based on age and baseline height SDS were randomized in a 1:1:1 ratio to three different Norditropin treatment regimens: 0.045 mg/kg/day (Dose A) for the entire study; 0.045 mg/kg/day for the first year and 0.067 mg/kg/day thereafter (Dose B); or 0.045 mg/kg/day for the first year, 0.067 for the second year, and 0.089 mg/kg/day thereafter (Dose C). Overall, at baseline, mean age was 6.5 years, mean height SDS (National standard) was -2.7, and mean HV during the previous year was 6.5 cm/year. Patients also received estrogen therapy after age 12 and following four years of Norditropin treatment if they did not have spontaneous puberty.

Patients were treated for a mean of 8.4 years. As seen in Table 3, overall mean final height was 161 cm in the 46 children who attained final height. Seventy percent of these children reached a final height within the normal range (height SDS > -2 using the National standard). A greater percentage of children in the two escalated dose groups reached normal final height. The mean changes from baseline to final height in height SDS after treatment with Dose B and Dose C were significantly greater than the mean changes observed after treatment with Dose A (utilizing both the National and Turner standards). The mean changes from baseline to final height in height SDS (Turner standard) in Table 3 correspond to mean height gains of 9.4, 14.1 and 14.4 cm after treatment with Doses A, B and C, respectively. The mean changes from baseline to final height in height SDS (National standard) in Table 3 correspond to mean height gains of 4.5, 9.1 and 9.4 cm after treatment with Doses A, B and C, respectively. In each treatment group, peak HV was observed during treatment Year 1, and then gradually decreased each year; during Year 4, HV was less than the pre-treatment HV. However, between Year 2 and Year 6, a greater HV was observed in the two dose escalation groups compared to the 0.045 mg/kg/day group.

Table 3 – Final Height-Related Results After Treatment of Patients with Turner Syndrome with Norditropin in a Randomized, Dose Escalating Study

	Dose A 0.045 mg/kg/day (n = 19)	Dose B up to 0.067 mg/kg/day (n = 15)	Dose C up to 0.089 mg/kg/day (n = 12)	Total (n = 46)
Baseline height (cm) ¹	105 (12)	108 (12.7)	107 (11.7)	106 (11.9)
Final height (cm) ¹	157 (6.7)	163 (6.0)	163 (4.9)	161 (6.5)
Number (%) of patients reaching normal height (height SDS >-2 using National standard)	10 (53%)	12 (80%)	10 (83%)	32 (70%)
Height SDS (Turner standard) ²				
Final [95% CI]	1.7 [1.4, 2.0]	2.5 [2.1, 2.8] ³	2.5 [2.1, 2.9] ⁴	NA
Change from baseline [95% CI]	1.5 [1.2, 1.8]	2.2 [1.9, 2.5] ³	2.2 [1.9, 2.6] ⁴	NA
Height SDS (National standard) ²				
Final [95% CI]	-1.9 [-2.2, -1.6]	-1.2 [-1.5, -0.9] ⁴	-1.2 [-1.6, -0.8] ⁵	NA
Change from baseline [95% CI]	0.7 [0.4, 1.0]	1.4 [1.1, 1.7] ⁴	1.4 [1.1, 1.8] ⁵	NA

Values are expressed as mean (SD) unless otherwise indicated. SDS: Standard deviation score.

¹Unadjusted (raw) means; ²Adjusted (least squares) means based on an ANCOVA model including terms for treatment, duration of treatment, age at baseline, bone age at baseline, height SDS at baseline, age at onset of puberty and mid-parental target height SDS;

³p=0.005 vs. Dose A; ⁴p=0.006 vs. Dose A; ⁵p=0.008 vs. Dose A

In Study 2 (a supportive study), 19 euthyroid Caucasian patients (with bone age ≤13.9 years) were randomized to treatment with 0.067 mg/kg/day of Norditropin as a single subcutaneous dose in the evening, or divided into two doses (1/3 morning and 2/3 evening). All subjects were treated with concomitant ethinyl estradiol. Overall, at baseline, mean age was 13.6 years, mean height SDS (National standard) was -3.5 and mean HV during the previous year was 4.3 cm/year. Patients were treated for a mean of 3.6 years. In that there were no significant differences between the two treatment groups for any linear growth variables, the data from all patients were pooled. Overall mean final height was 155 cm in the 17 children who attained final height. Height SDS changed significantly from -3.5 at baseline to -2.4 at final height (National standard), and from 0.7 to 1.3 at final height (Turner standard).

14.3 Short Stature in Children Born Small for Gestational Age (SGA) with No Catch-up Growth by Age 2-4 Years

A multi-center, randomized, double-blind, two-arm study to final height (Study 1) and a 2-year, multi-center, randomized, double-blind, parallel-group study (Study 2) were conducted to assess the efficacy and safety of Norditropin in children with short stature born SGA with no catch-up growth. Changes in height and height velocity were compared to a national reference population in both studies.

Study 1

The pivotal study included 53 (38 male, 15 female) non-GHD, Dutch children 3-11 years of age with short stature born SGA with no catch-up growth. Catch-up growth was defined as obtaining a height of $\geq 3^{\text{rd}}$ percentile within the first 2 years of life or at a later stage. These prepubertal children needed to meet the following additional inclusion criteria: birth length $< 3^{\text{rd}}$ percentile for gestational age, and height velocity (cm/year) for chronological age $< 50^{\text{th}}$ percentile. Exclusion criteria included chromosomal abnormalities, signs of a syndrome (except for Silver-Russell syndrome), serious/chronic co-morbid disease, malignancy, and previous rhGH therapy. Norditropin was administered subcutaneously daily at bedtime at a dose of approximately 0.033 (Dose A) or 0.067 mg/kg/day (Dose B) for the entire treatment period. Final height was defined as a height velocity below 2 cm/year. Treatment with Norditropin was continued to final height for up to 13 years. Mean duration of treatment was 9.5 years (boys) and 7.9 years (girls).

38 out of 53 children (72%) reached final height. Sixty-three percent (24 out of 38) of the children who reached final height were within the normal range of their healthy peers (Dutch national reference). For both doses combined, actual mean final height was 171 (SD 6.1) cm in boys and 159 (SD 4.3) cm in girls.

As seen in Table 4, for boys and girls combined, both mean final height SDS (Dose A, -1.8 vs. Dose B, -1.3), and increase in height SDS from baseline to final height (Dose A, 1.4 vs. Dose B, 1.8), were significantly greater after treatment with Dose B (0.067 mg/kg/day). A similar dose response was observed for the increase in height SDS from baseline to Year 2 (Table 4).

Overall mean height velocity at baseline was 5.4 cm/y (SD 1.2; n=29). Height velocity was greatest during the first year of Norditropin treatment and was significantly greater after treatment with Dose B (mean 11.1 cm/y [SD 1.9; n=19]) compared with Dose A (mean 9.7 cm/y [SD 1.3; n=10]).

Table 4 – Study 1: Results for Final Height SDS and Change from Baseline to Final Height in Height SDS Using National Standard After Long-Term Treatment of SGA Children with Norditropin

	Raw Mean $\pm$ SD (N)		
	Dose A 0.033 mg/kg/day	Dose B 0.067 mg/kg/day	Total
Baseline Height SDS	-3.2 $\pm$ 0.7 (26)	-3.2 $\pm$ 0.7 (27)	-3.2 $\pm$ 0.7 (53)
Adjusted least-squares mean $\pm$ standard error (N) and [95% confidence intervals]			
Height SDS: Change from Baseline at Year 2 ²	1.4 $\pm$ 0.1 (26) [1.1, 1.6]	1.8 $\pm$ 0.1 (26) [1.5, 2.0]	Treatment Diff = 0.4 [0.2, 0.7] p-value = 0.002
Height SDS: Change from Baseline at Final Height ¹	1.4 $\pm$ 0.2 (19) [0.9, 1.8]	1.8 $\pm$ 0.2 (19) [1.4, 2.2]	Treatment Diff = 0.5 [0.0, 0.9] p-value = 0.045
Final Height SDS ¹	-1.8 $\pm$ 0.2 (19) [-2.2, -1.4]	-1.3 $\pm$ 0.2 (19) [-1.7, -0.9]	
Final Height SDS $>$ -2	13/19 (68%)	11/19 (58%)	24/38 (63%)

SDS: Standard deviation score.

¹Adjusted (least-squares) means based on an ANCOVA model including terms for treatment, gender, age at baseline, bone age at baseline, height SDS at baseline, duration of treatment, peak GH after stimulation and baseline IGF-1.

²Adjusted (least-squares) means based on an ANCOVA model including terms for treatment, gender, age at baseline, height SDS at baseline, and pubertal status.

Study 2

In this study, 84 randomized, prepubertal, non-GHD, Japanese children (age 3-8) with short stature born SGA with no catch-up growth were treated for 2 years with 0.033 or 0.067 mg/kg/day of Norditropin subcutaneously daily at bedtime or received no treatment for 1 year. Additional inclusion criteria included birth length or weight SDS ≤ -2 or $< 10^{\text{th}}$ percentile for gestational age, height SDS for chronological age ≤ -2 , and height velocity SDS for chronological age < 0 within one year prior to Visit 1. Exclusion criteria included diabetes mellitus, history or presence of active malignancy, and serious co-morbid conditions.

As seen in Table 5, for boys and girls combined, there was a dose-dependent increase in height SDS at Year 1 and Year 2. The increase in height SDS from baseline to Year 2 (0.033 mg/kg/day, 0.8 vs. 0.067 mg/kg/day, 1.4) was significantly greater after treatment with 0.067 mg/kg/day. In addition, the increase in height SDS at Year 1 was significantly greater in both active treatment groups compared to the untreated control group.

Table 5 – Study 2: Results for Change from Baseline in Height SDS At Year 1 and Year 2 Using National Standard After Short-Term Treatment of SGA Children with Norditropin

	Raw Mean ± SD (N)			
	No Treatment	0.033 mg/kg/day	0.067 mg/kg/day	Total
Height SDS: Baseline	-2.9 ± 0.5 (15)	-3.0 ± 0.6 (35)	-2.9 ± 0.7 (34)	-2.9 ± 0.6 (84)
Height SDS: Year 1	-2.8 ± 0.5 (15)	-2.4 ± 0.6 (33)	-2.0 ± 0.8 (34)	-2.3 ± 0.7 (82)
Height SDS: Year 2	NA	-2.2 ± 0.7 (33)	-1.4 ± 0.7 (32)	-1.8 ± 0.8 (65)
Adjusted least-squares mean ± standard error (N) and [95% confidence intervals]				
Height SDS: Change from Baseline at Year 1 ¹	0.1 ± 0.1 (15)	0.6 ± 0.1 (33)	0.9 ± 0.1 (34)	
	[-0.1, 0.2]	[0.5, 0.7]	[0.8, 1.0]	
	0.033 vs. No Treatment: Treatment Diff = 0.5, [0.3, 0.7], p < 0.0001			
	0.067 vs. No Treatment: Treatment Diff = 0.8, [0.6, 1.0], p < 0.0001			
Height SDS: Change from Baseline at Year 2 ¹	0.067 vs. 0.033: Treatment Diff = 0.3, [0.2, 0.5], p-value < 0.0001			
	NA	0.8 ± 0.1 (33)	1.4 ± 0.1 (32)	
		[0.7, 0.9]	[1.3, 1.6]	
	0.067 vs. 0.033: Treatment Diff = 0.6, [0.5, 0.8], p-value < 0.0001			

SDS: Standard deviation score.

¹Adjusted (least-squares) means based on an ANCOVA model including terms for treatment, gender, age at baseline, and height SDS at baseline. All children remained prepubertal during the study.

14.4 Adult Growth Hormone Deficiency (GHD)

A total of six randomized, double-blind, placebo-controlled studies were performed. Two representative studies, one in adult onset (AO) GHD patients and a second in childhood onset (CO) GHD patients, are described below.

Study 1

A single center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, six month clinical trial was conducted in 31 adults with AO GHD comparing the effects of Norditropin [somatropin (rDNA origin) for injection] and placebo on body composition. Patients in the active treatment arm were treated with Norditropin 0.017 mg/kg/day (not to exceed 1.33 mg/day). The changes from baseline in lean body mass (LBM) and percent total body fat (TBF) were measured by total body potassium (TBP) after 6 months.

Treatment with Norditropin produced a significant (p=0.0028) increase from baseline in LBM compared to placebo (Table 6).

Table 6 – Lean Body Mass (kg) by TBP

	Norditropin (n=15)	Placebo (n=16)
Baseline (mean)	50.27	51.72
Change from baseline at 6 months (mean)	1.12	-0.63
Treatment difference (mean)	1.74	
95% confidence interval	(0.65, 2.83)	
p-value	p=0.0028	

Analysis of the treatment difference on the change from baseline in percent TBF revealed a significant decrease (p=0.0004) in the Norditropin-treated group compared to the placebo group (Table 7).

Table 7 – Total Body Fat (%) by TBP

	Norditropin (n=15)	Placebo (n=16)
Baseline (mean)	44.74	42.26
Change from baseline at 6 months (mean)	-2.83	1.92
Treatment difference (mean)	-4.74	
95% confidence interval	(-7.18, -2.30)	
p-value	p=0.0004	

Fifteen (48.4%) of the 31 randomized patients were male. The adjusted mean treatment differences on the increase in LBM and decrease in percent TBF from baseline were larger in males compared to females.

Norditropin also significantly increased serum osteocalcin (a marker of osteoblastic activity).

Study 2

A single center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding, six month clinical trial was conducted in 49 men with CO GHD comparing the effects of Norditropin and placebo on body composition. Patients were randomized to placebo or one of three active treatment groups (0.008, 0.016, and 0.024 mg/kg/day). Thirty three percent of the total dose to which each patient was randomized was administered during weeks 1-4, 67% during weeks 5-8, and 100% for the remainder of the study. The changes from baseline in LBM and percent TBF were measured by TBP after 6 months.

Treatment with Norditropin produced a significant (p=0.0079) increase from baseline in LBM compared to placebo (pooled data) (Table 8).

Table 8 – Lean Body Mass (kg) by TBP

	Norditropin (n=36)	Placebo (n=13)
Baseline (mean)	48.18	48.90
Change from baseline at 6 months (mean)	2.06	0.70
Treatment difference (mean)	1.40	
95% confidence interval	(0.39, 2.41)	
p-value	p=0.0079	

Analysis of the treatment difference on the change from baseline in percent TBF revealed a significant decrease (p=0.0048) in the Norditropin-treated groups (pooled data) compared to the placebo group (Table 9).

Table 9 – Total Body Fat (%) by TBP

	Norditropin (n=36)	Placebo (n=13)
Baseline (mean)	34.55	34.07
Change from baseline at 6 months (mean)	-6.00	-1.78
Treatment difference (mean)	-4.24	
95% confidence interval	(-7.11, -1.37)	
p-value	p=0.0048	

Norditropin also significantly reduced intraabdominal, extraperitoneal and total abdominal fat volume, waist/hip ratio and LDL cholesterol, and significantly increased serum osteocalcin.

Forty four men were enrolled in an open label follow up study and treated with Norditropin for as long as 30 additional months. During this period, the reduction in waist/hip ratio achieved during the initial six months of treatment was maintained.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Norditropin FlexPro prefilled pens [somatropin (rDNA origin) injection] 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, 15 mg/1.5 mL, and 30 mg/3 mL:

Norditropin FlexPro is individually cartoned as 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, 15 mg/1.5 mL or 30 mg/3 mL prefilled pens.

- Norditropin FlexPro 5 mg/1.5 mL (orange) NDC 0169-7704-21
- Norditropin FlexPro 10 mg/1.5 mL (blue) NDC 0169-7705-21
- Norditropin FlexPro 15 mg/1.5 mL (green) NDC 0169-7708-21
- Norditropin FlexPro 30 mg/3 mL (purple) NDC 0169-7703-21

Norditropin FlexPro 5 mg/1.5 mL (orange), 10 mg/1.5 mL (blue), 15 mg/1.5 mL (green), and 30 mg/3 mL (purple) prefilled pens:

Unused Norditropin FlexPro prefilled pens must be stored at 2°C-8°C/36°F-46°F (refrigerator). Do not freeze. Avoid direct light.

After the initial injection, a Norditropin FlexPro prefilled pen may be **EITHER** stored in the refrigerator (2°C-8°C/36°F-46°F) and used within 4 weeks **OR** stored for up to 3 weeks at room temperature not more than 25°C (77°F). Discard unused portion.

Table 10 – Storage Options

Norditropin Product Formulation	Before Use	In-use (After 1 st injection)	
	Storage requirement	Storage Option 1 (Refrigeration)	Storage Option 2 (Room temperature)
5 mg	2-8 °C/ 36-46 °F Until exp date	2-8 °C/36-46 °F 4 weeks	Up to 25°C/77°F 3 weeks
10 mg			
15 mg			
30 mg			

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling.

Patients being treated with Norditropin FlexPro prefilled pens, (and/or their parents) should be informed about the potential risks and benefits associated with somatropin treatment [*in particular, see Adverse Reactions (6.1) for a listing of the most serious and/or most frequently observed adverse reactions associated with somatropin treatment in children and adults*]. This information is intended to better educate patients (and caregivers); it is not a disclosure of all possible adverse or intended effects.

Patients and caregivers who will administer Norditropin FlexPro prefilled pens, should receive appropriate training and instruction on proper use from the physician or other suitably qualified health care professional. A puncture-resistant container for the disposal of used needles should be strongly recommended. Patients and/or parents should be thoroughly instructed in the importance of proper disposal, and cautioned against any reuse of needles. This information is intended to aid in the safe and effective administration of the medication.

If patients are prescribed Norditropin FlexPro, physicians should instruct patients to read the PATIENT INFORMATION and INSTRUCTIONS FOR USE leaflets provided with the Norditropin FlexPro prefilled pens.

17.1 Never Share a Norditropin Pen Between Patients

Counsel patients that they should never share a Norditropin pen with another person, even if the needle is changed. Sharing of the pen between patients may pose a risk of transmission of infection.

Novo Nordisk® is a registered trademark of Novo Nordisk A/S.

Norditropin®, FlexPro®, is a registered trademark of Novo Nordisk Health Care AG.

© 2002-2015 Novo Nordisk Health Care AG

For information contact:

Novo Nordisk Inc.

800 Scudders Mill Road

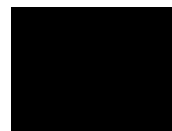
Plainsboro, New Jersey 08536, USA

1-888-668-6444

Manufactured by:

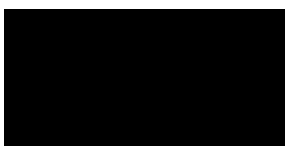
Novo Nordisk A/S

DK-2880 Bagsvaerd, Denmark



Norditropin[®]

CCDS



--	--	--	--

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg
ノルディトロピン S 注 10mg

1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

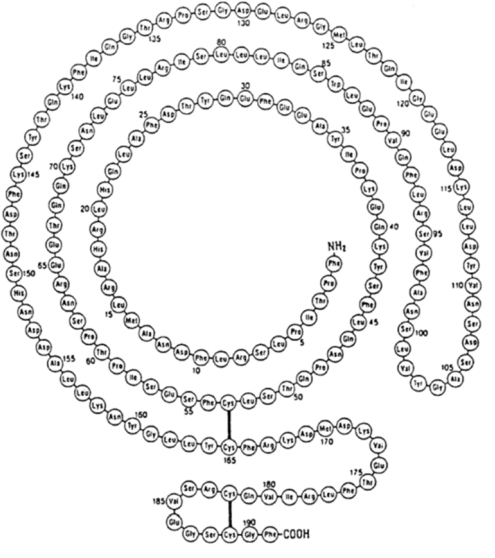
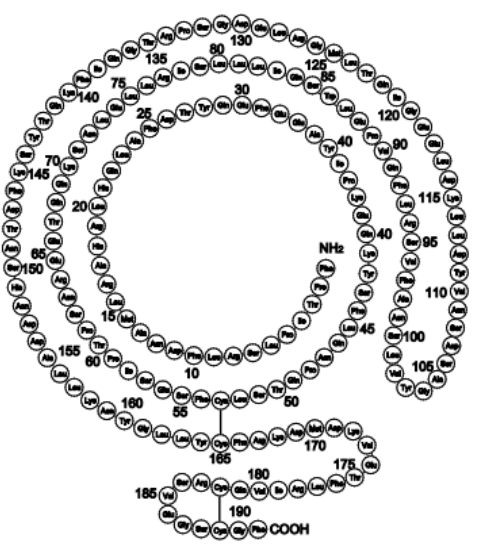
目次

	ページ
目次	2
1.7 同種同効品一覧表	3

1.7 同種同効品一覧表

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg／ノルディトロピン S注 10mg の同種同効品として、現在上市されているヒューマトロープ 注射用 6mg/12mg 及びジェノトロピン ゴークイック注用 5.3mg/12mg／ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg を[表 1.7-1](#)に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
一般的名称	ソマトロピン（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）
会社名	ノボノルディスクファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg：平成 22 年 6 月 24 日 ノルディトロピン S 注 10mg：平成 12 年 3 月 15 日	平成 20 年 10 月 1 日	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg：平成 22 年 6 月 24 日 ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg：平成 21 年 2 月 9 日
再審査期間	-	-	-
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		Phe-Pro-Thr-Ile-Pro-Leu-Ser-Arg-Leu-Phe-Asp-Asn-Ala- Met-Leu-Arg-Ala-His-Arg-Leu-His-Gln-Leu-Ala-Phe-Asp- Thr-Tyr-Gln-Glu-Phe-Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-Glu- Gln-Lys-Tyr-Ser-Phe-Leu-Gln-Asn-Pro-Gln-Thr-Ser-Leu- Cys-Phe-Ser-Glu-Ser-Ile-Pro-Thr-Pro-Ser-Asn-Arg-Glu- Glu-Thr-Gln-Gln-Lys-Ser-Asn-Leu-Glu-Leu-Leu-Arg-Ile- Ser-Leu-Leu-Ile-Gln-Ser-Trp-Leu-Glu-Pro-Val-Gln- Phe-Leu-Arg-Ser-Val-Phe-Ala-Asn-Ser-Leu-Val-Tyr-Gly- Ala-Ser-Asp-Ser-Asn-Val-Tyr-Asp-Leu-Leu-Lys-Asp-Leu- Glu-Gly-Ile-Gln-Thr-Leu-Met-Gly-Arg-Leu-Glu-Asp- Gly-Ser-Pro-Arg-Thr-Gly-Gln-Ile-Phe-Lys-Gln-Thr-Tyr- Ser-Lys-Phe-Asp-Thr-Asn-Ser-His-Asn-Asp-Asp-Ala-Leu- Leu-Lys-Asn-Tyr-Gly-Leu-Leu-Tyr-Cys-Phe-Arg-Lys-Asp- Met-Asp-Lys-Val-Glu-Thr-Phe-Leu-Arg-Ile-Val-Gln-Cys- Arg-Ser-Val-Glu-Gly-Ser-Cys-Gly-Phe	
剤形・含量	注射剤	注射剤	注射剤

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	ソマトロピン（遺伝子組換え）5mg、10mg、15mg	ソマトロピン（遺伝子組換え）6.56mg、13.13mg	ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33mg、12.0mg
禁忌	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〕	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〕	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〕 4. ブ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〔「重要な基本的注意」の項参照〕
効能・効果	(1) 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 (2) 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 (3) 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 (4) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） (5) 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症 (6) 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	(1) 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 (2) 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 (3) 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 (4) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	(1) 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 (2) 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 1) ターナー症候群 2) 慢性腎不全 3) ブラダーウィリー症候群 (3) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） (4) 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
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	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	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。 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 (1) 適用基準

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロプ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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	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。	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。 (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 $\geq 4\text{cm/年}$ 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 1.0cm/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 $\geq 2\text{cm/年}$ 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。 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。 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 $\geq 4\text{cm/年}$ 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 1.0cm/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 $\geq 2\text{cm/年}$ 3 年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$

販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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。	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。	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） 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。

販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す)	ヒューマトローブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す)																										
	その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg		その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg																										
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] <table><tr><td>成長ホルモン分泌刺激試験の種類</td><td>重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値</td></tr><tr><td>インスリン、アルギニン、グルカゴン</td><td>1.8ng/mL 以下</td></tr><tr><td>GHRP-2</td><td>9ng/mL 以下</td></tr></table> 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 パーセンタイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長のいずれかが在胎週数相当の〔標準値-2SD〕				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	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。 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] <table><tr><td>成長ホルモン分泌刺激試験の種類</td><td>重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値</td></tr><tr><td>インスリン、アルギニン、グルカゴン</td><td>1.8ng/mL 以下</td></tr><tr><td>GHRP-2</td><td>9ng/mL 以下</td></tr></table>				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	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] <table><tr><td>成長ホルモン分泌刺激試験の種類</td><td>重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値</td></tr><tr><td>インスリン、アルギニン、グルカゴン</td><td>1.8ng/mL 以下</td></tr><tr><td>GHRP-2</td><td>9ng/mL 以下</td></tr></table> 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 パーセンタイル未満で、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				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
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																												
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																												
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																												

販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロプ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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) 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 1.0cm/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 $\geq 2.0\text{cm/年}$ 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。 <u>ヌーナン症候群における低身長</u> <u>(1)ヌーナン症候群における低身長への適用基準</u> <u>以下のいずれの基準も満たすこと。</u> <u>1)ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。</u> <u>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</u>		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 ① 3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 $\geq 4\text{cm/年}$ 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 1.0cm/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 $\geq 2\text{cm/年}$ 3年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$ 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 2cm 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、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。

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す)	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す)
	その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg		その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	<u>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。</u> <u>2)治療の開始条件</u> 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 <u>(2)ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準</u> <u>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。</u> <u>1)成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$</u> <u>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</u> <u>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</u> <u>2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$</u> <u>3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$</u> <u>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。</u>		
用法・用量	【ノルディトロピンフレックスプロ 5mg/10mg/15mg】 (1) 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。 (2) 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。 (3) 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子	(1) 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。 (2) 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。 (3) 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子	【ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg】 (1) 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。 (2) 1) 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。 2) 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。 3) 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。

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	組換え)として 0.35mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。 (4) 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。 (5) 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。 (6) <u>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。</u> 【ノルディトロピン S 注 10mg】 (1) 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 (2) 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 (3) 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 (4) 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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～	組換え)として 0.35mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。 (4) 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。	(3) 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。 (4) 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。 【ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg】 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。 [「適用上の注意」の項参照]

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す)	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す)
	その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg		その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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。 (5) 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 (6) 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。		
用法・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、身長伸びが投与開始 6 カ月間で年間成長率に換算して 4cm/年未満であり、かつ治療前 1 年間の成長率との差が 1cm/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 4cm/年以上又は治療前 1 年間の成長率との差が 1cm/年以上、2 年目は年間成長率が 2cm/年以上、3 年目以降は年間成長率が 1cm/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一 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

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロープ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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、Δ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 <u>用量の増量にあたっては、Δ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)。</u>	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。	までに標準身長の一 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 0.175mg/kg/週 の投与を継続しても標準身長の一 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	(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	(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	(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

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロプ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
(次の患者には慎重に投与すること)	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。]	[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。]	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) 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。]
使用上の注意 2. 重要な基本的注意			(1) 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、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には投与しないこと。 また、プラダー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。

販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロプ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}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	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、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}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。	(2) ブ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。 (3) ブラダーウィリー症候群における低身長に患者に投与する場合、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。 1) 投与に際しては、血糖値、HbA_{1c}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) 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。 (4) 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。 (5) 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・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。 (6) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}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。 (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

販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す)			ヒューマトロープ注射用 6mg/12mg			ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す)		
	その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg						その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg		
	(1) 治療前及び治療中には、IGF-I を 3 ヶ月～6 ヶ月に 1 回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT ₄ 、骨年齢を 6 ヶ月～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。						び治療中に IGF-I を 3 ヶ月から 6 ヶ月に 1 回、HbA _{1c} 、空腹時又は随時血糖、TSH、fT ₄ 、骨年齢を 6 ヶ月から 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。		
使用上の注意	【併用注意】併用に注意すること			併用注意（併用に注意すること）			併用注意（併用に注意すること）		
3.相互作用	薬剤名等	臨床症状	機序	薬剤名等	臨床症状	機序	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作用を有するため。	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。	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。	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。	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。	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。
使用上の注意	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			成長ホルモン分泌不全性低身長症 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			成長ホルモン分泌不全性低身長症 調査症例数 5,881 例中、副作用発現症例は 236 例（4.01%）であった。その主なものは、耐糖能低下 41 件		
4.副作用									

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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。	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%）、T3 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 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。	（0.70%）、ALT（GPT）上昇 22 件（0.37%）、AST（GOT）上昇 21 件（0.36%）、CK（CPK）上昇 21 件（0.36%）、顕微鏡的血尿 16 件（0.27%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計） ターナー症候群における低身長 承認時までの臨床試験（198 例）において 18 例（9.09%）に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、異型リンパ球出現 4 件（2.02%）、顕微鏡的血尿 4 件（2.02%）、トリグリセライド上昇 3 件（1.52%）、遊離脂肪酸上昇 3 件（1.52%）、尿蛋白陽性 3 件（1.52%）等であった。ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（242 例）において臨床検査値異常を含む副作用は 10 例（4.13%）に認められ、顕微鏡的血尿 3 件（1.24%）、AST（GOT）上昇 2 件（0.83%）、ALT（GPT）上昇 2 件（0.83%）、トリグリセライド上昇 2 件（0.83%）等であった。（再審査終了時） 慢性腎不全における低身長 承認時までの臨床試験（118 例）において 21 例（17.8%）に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、血清クレアチニン上昇 2 例（1.7%）、BUN 上昇 2 例（1.7%）等の腎機能障害、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行（くる病性変化の促進）1 例（0.8%）、耐糖能異常 3 例（2.5%）等であった。ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（122 例）において臨床検査値異常を含む副作用は 11 例（9.02%）に認められ、その主なものは、血清 P 上昇 2 件（1.64%）、慢性腎不全における血清クレアチニン、BUN の上昇 2 件（1.64%）等であった。（再審査終了時） ブラダーウィリー症候群における低身長 承認時までの海外で行われた臨床試験 45 例中、副作用発現症例は 10 例（22.2%）であった。各発現件数は、頭

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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	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%）、HbA1 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%）、脊柱管狭窄症（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。	痛、浮腫、攻撃性各 2 件（4.4%）、脱毛、関節痛、筋痛、頭蓋内圧亢進各 1 件（2.2%）等であった。 ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（239 例）において臨床検査値異常を含む副作用は 69 例（28.87%）に認められ、その主なものは、側弯症等の脊柱変形の進行 50 件（20.92%）、甲状腺機能低下症 4 件（1.67%）等であった。（再審査終了時） 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 承認時までの臨床試験（73 例）において 46 例（63.0%）に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、浮腫 12 例（16.4%）、筋脱力 9 例（12.3%）、感情不安定 9 例（12.3%）、ALP の上昇 9 例（12.3%）、無気力・集中心力低下 8 例（11.0%）、関節痛 7 例（9.6%）、尿潜血・顕微鏡的血尿 7 例（9.6%）等であった。 ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（226 例）において臨床検査値異常を含む副作用は 29 例（12.83%）に認められ、その主なものは、関節痛 4 例（1.77%）、浮腫 3 例（1.33%）等であった。（再審査終了時） SGA 性低身長症 国内で行われた承認時までの臨床試験 67 例中、副作用発現症例は 23 例（34.3%）であった。その主なものは、

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロープ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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 <u>ヌーナン症候群における低身長</u> <u>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。</u>		関節痛・下肢痛等の成長痛 5 例 (7.5%)、頭痛 4 例 (6.0%)、投与部位の出血 4 例 (6.0%) 等であった。 ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査 (890 例) において臨床検査値異常を含む副作用は 44 例 (4.94%) に認められ、その主なものは、耐糖能低下 4 件 (0.45%)、尿潜血・顕微鏡的血尿 3 件 (0.34%)、CK (CPK) 上昇 3 件 (0.34%)、甲状腺機能低下症 3 件 (0.34%)、アデノイド肥大 3 件 (0.34%) 等であった。(再審査終了時)
使用上の注意 4.副作用 (1) 重大な副作用	1) 0 脚の悪化 (頻度不明) : O 脚を合併した軟骨異常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。	1) 0 脚の悪化 (頻度不明) : O 脚を合併した軟骨異常栄養症 (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。	1) 痙攣 (頻度不明) ^{注)} : 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 (頻度不明) ^{注)} : 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) ^{注)} : 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) ^{注)} : 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。

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す)			ヒューマトロープ注射用 6mg/12mg			ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す)		
	その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg						その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg		
使用上の注意	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。			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。			注) ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。		
4.副作用 (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〉		
		0.1%以上	0.1%未満	頻度不明	副作用分類	0.1%以上	0.1%未満		頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注1)}	そう痒（症）、発疹（蕁麻疹、紅斑等）	注射部位発赤			過敏症 ^{注1)}	発疹（蕁麻疹、紅斑等）、注射部位の発赤等の過敏症状	全身そう痒		
内分泌	耐糖能低下 ^{注2)} 、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 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)}			内分泌 ^{注2)}	甲状腺機能低下症、耐糖能低下			
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇				肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇			
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐			消化器		嘔気、腹痛		
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、大腿骨骨頭沁り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直 ^{注4)}		筋・骨格系	関節痛、下肢痛、成長痛、大腿骨骨頭沁り症、筋痛	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	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失			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	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			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 ^{注3)}		
					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				
								慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 ^{注5)} 、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、大腿骨骨頭沁り症、踵骨骨端炎
								CK（CPK）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
								慢性腎不全における血清クレアチニンの上昇 ^{注6)} 、慢性腎不全における BUN の上昇 ^{注6)} 、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
								AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇	

販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す)			ヒューマトロープ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す)			
	その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg				その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg			
	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	(注 5) ミオグロビン上昇	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。	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	
					その他		アデノイド肥大、脱毛、いぼ、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 ^{注 7)}
	(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。				(再審査終了時)			
					注 1：自発報告のため頻度不明 注 2：発現した場合は投与を中止すること。 注 3：定期的に尿糖、HbA _{1c} 等の検査を実施することが望ましい。 注 4：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当な治療を行うことが望ましい。 注 5：進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。 注 6：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 7：発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。 [「その他の注意」の項参照]			
					〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉			
						1%以上	1%未満	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 ^{注 3)}					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、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	

販売名	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す)	ヒューマトローブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す)																																								
	その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg		その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg																																								
			<table border="1"> <tr> <td></td><td>LDL-コレステロール上昇</td><td>低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇</td><td></td></tr> <tr> <td>泌尿器</td><td>尿潜血・顕微鏡的血尿</td><td>蛋白尿、顔面浮腫</td><td></td></tr> <tr> <td>肝・胆道系</td><td>AST (GOT) の上昇、ALT (GPT) の上昇、γ-GTP 上昇</td><td>胆のうポリープ</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>腹痛</td><td>嘔気、嘔吐、消化不良、便秘</td><td></td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>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</td><td>食欲亢進、傾眠、不眠、めまい</td><td>異常感覚*</td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td>貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇</td><td></td></tr> <tr> <td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇、不整脈</td><td></td></tr> <tr> <td>投与部位</td><td>出血</td><td>熱感</td><td></td></tr> <tr> <td>全身症状</td><td>浮腫、背部痛</td><td>熱感、疲労、倦怠感</td><td></td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td>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</td><td></td></tr> </table>		LDL-コレステロール上昇	低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、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、顔面浮腫		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	腹痛	嘔気、嘔吐、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		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	
	LDL-コレステロール上昇	低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、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、顔面浮腫																																									
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	腹痛	嘔気、嘔吐、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																																									
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																																									
* 海外のみで報告																																											

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロープ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
			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：定期的に尿糖、HbA _{1c} 等の検査を実施することが望ましい。
使用上の注意 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。	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。	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。
使用上の注意 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。	(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。〕	(1) 妊婦 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) 授乳婦 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。〕
使用上の注意 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 ¹⁾²⁾ 。	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 ¹⁾²⁾ 。	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。
使用上の注意 8.適用上の注意	(1) 保存時 使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。 (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。〕	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。 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。 (1) 調製方法 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。	(1) 調製方法 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。 (2) 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。） (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

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトロブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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。	(2) 溶解後：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。 (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、部位を変えて注射すること。 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。 (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、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。 (5) 使用時：1 本の注入器を複数の患者に使用しないこと。	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。 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。 (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、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。 (5) その他 1) 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。 2) 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。
使用上の注意 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	(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	(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) 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

販売名	ノルディトロピンフレックスプロ注 5mg/10mg/15mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ノルディトロピン S 注 10mg	ヒューマトローブ注射用 6mg/12mg	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg (以下、本品目について詳細を示す) その他の製品：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg
	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。	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。	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。 (7) 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。 (8) 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。
添付文書の作成/ 改訂年月日	ノルディトロピンフレックスプロ 注 5mg/10mg/15mg : 2017 年 6 月改訂（第 3 版）から変更（変更箇所：<u>下線部</u>） ノルディトロピン S 注 10mg : 2017 年 6 月改訂（第 14 版）から変更（変更箇所：<u>下線部</u>）	ヒューマトローブ注射用 6mg/12mg : 2016 年 11 月改訂（第 15 版）	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg : 2017 年 1 月改訂（第 5 版） ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg : 2017 年 1 月改訂（第 6 版）

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg
ノルディトロピン S 注 10mg

1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
図目次	3
略語一覧	4
1.8.1 添付文書（案）	5
1.8.2 「効能又は効果」の案及びその設定根拠	18
1.8.2.1 「効能又は効果」の案	18
1.8.2.2 設定根拠	18
1.8.2.2.1 ヌーナン症候群の特徴	18
1.8.2.2.2 臨床試験成績（GH LIQUID-4020 試験）	18
1.8.2.2.2.1 有効性の評価	18
1.8.2.2.2.2 安全性の評価	19
1.8.3 「効能又は効果に関連する使用上の注意」の案及びその設定根拠	21
1.8.3.1 「効能又は効果に関連する使用上の注意」の案	21
1.8.3.2 設定根拠	21
1.8.3.2.1 ヌーナン症候群における低身長	21
1.8.4 「用法及び用量」の案及びその設定根拠	23
1.8.4.1 「用法及び用量」の案	23
1.8.4.2 設定根拠	23
1.8.5 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の案及びその設定根拠	25
1.8.5.1 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の案	25
1.8.5.2 設定根拠	25
1.8.6 「使用上の注意」の案及び設定根拠	28
1.8.7 参考文献	29

図目次

	ページ
図 1.8.5-1 GHLIQUID-4020 試験における身長 SD スコア（日本人標準）の平均の推移	25

略語一覧

GH	growth hormone（成長ホルモン）
HbA1c	haemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
Height SDS (National)	日本人の標準身長曲線（男女別）から算出した身長 SD スコア〔以下、身長 SD スコア（日本人標準）〕
Height SDS (Noonan)	日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線（男女別）から算出した身長 SD スコア〔以下、身長 SD スコア（ヌーナン標準）〕
hGH	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
IGF-I	insulin-like growth factor I（インスリン様成長因子-I）
NN-220	ノルディトロピン製剤の治験成分記号
OGTT	oral glucose tolerance test（経口ブドウ糖負荷試験）
SD	standard deviation（標準偏差）
SDS	standard deviation score（標準偏差スコア）
SGA	small-for-gestational age

1.8.1 添付文書（案）

以下の添付文書（案）を添付する。

- ノルデイトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg
- ノルデイトロピン S 注 10mg

	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	
10mg	22200AMX00391000			
15mg	22200AMX00392000			

ノルデイトロピン®フレックスプロ®注5mg
ノルデイトロピン®フレックスプロ®注10mg
ノルデイトロピン®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℃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

【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

		ノルデイトロピン 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 ^{注)} 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入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。

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。
骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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	1.8ng/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パーセンタイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長が在胎週数相当の[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)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 1.0cm/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 $\geq 2.0\text{cm/年}$
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 1.0cm/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 $\geq 2.0\text{cm/年}$
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、 Δ 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、 Δ 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。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
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。

*◇スーナ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

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) 、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 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¹⁾²⁾。

8. 適用上の注意

(1)保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(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m²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)³⁾。

	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 ^(注)	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 ^(注)	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⁴⁾。

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24I.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⁵⁾。

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4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.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⁶⁾。

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4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.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⁷⁾。

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. 軟骨異常栄養症における低身長

(ノルディトロピン注射用12I.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⁸⁾。

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. ヌーナン症候群における低身長

ヌ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¹¹⁾。

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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

【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:C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

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】

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg : 1 筒
ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg : 1 筒
ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg : 1 筒

【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.I, 1989, W.B.Saunders Company
- 3) 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)
- 4) 新美仁男ほか: 小児科臨床, **52**: 923, 1999
- 5) 高野加寿恵ほか: 薬理と臨床, **1**: 71 , 1991
- 6) 高野加寿恵ほか: 基礎と臨床, **21**: 6812, 1987
- 7) 高野加寿恵ほか: Progr Med, **9**: 1236, 1989
- 8) 清野佳紀ほか: ホルモンと臨床, **43**: 1041, 1995
- 9) Jørgensen,K.D.: Acta Endocrinol, **114**: 124, 1987
- 10) 高野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, **35**: 1265, 1987
- **11) ノルディトロピン 第3 相試験(GHLLIQUID-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®、Nord tropin®、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。

※2017年10月11日改訂(第X版、ヌーナン)
※2017年6月改訂

日本標準商品分類番号 872412

処方箋医薬品^{注)}

ノルディトロピンS注10mg
NORDITROPIN[®]S

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

承認番号	21200AMY00083000
薬価収載	2000年7月
販売開始	2000年7月
効能追加	2017年X月
再審査結果	2014年12月

貯 法 : 2~8℃ に遮光して保存すること
使用期限 : 外箱及びカートリッジ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

【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カートリッジ(1.5 mL)中

有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え)	10mg
添加物	D-マンニトール	60mg
	L-ヒスチジン	1.0mg
	フェノール	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
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
識別(カラーキャップの色)	青色	
剤形・性状	注射剤 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	

【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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
※※ 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

<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克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 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 0.5SD 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 1.0cm/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 $\geq 2.0\text{cm/年}$
 - 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 1.0cm/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 $\geq 2.0\text{cm/年}$
 - 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、 Δ 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)。

** ◇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、 Δ 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、「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。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
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。

***◇ヌーナ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

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) 、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 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、大腿骨骨頭過剰症、大腿骨骨頭壊死、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^{1) 2)}。

8. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(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) 専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン10)、並びに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。他の注射器を用いて使用してはならない。
また、使用済みの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。
[専用の医薬品ペン型注入器の品質はペンニードルを使用して確認している。]
- 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(ノルディペン10)の使用説明書を読むこと。
- 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本のカートリッジ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2.5 mg(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)³⁾。

	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	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

【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⁴⁾。

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24I.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⁵⁾。

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4I.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⁶⁾。

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4I.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⁷⁾。

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12I.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⁸⁾。

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 (n=33)	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群 (n=15)	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. ヌーナン症候群における低身長

ヌ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¹¹⁾。

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、胫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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ソマトロビン(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:C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇
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】

ノルディトロピン S 注 10mg: 1 カートリッジ

【主 要 文 献】

- 1) Gustafsson J.: Acta Pediatr Scand Suppl, **362**: 50, 1989
- 2) Randall R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26:Endocrinology, Vol.I, 1989, W.B.Saunders Company
- 3) 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)
- 4) 新美仁男ほか: 小児科臨床, **52**: 923, 1999
- 5) 高野加寿恵ほか: 薬理と臨床, **1**: 71, 1991
- 6) 高野加寿恵ほか: 基礎と臨床, **21**: 6812, 1987
- 7) 高野加寿恵ほか: Progr Med, **9**: 1236, 1989
- 8) 清野佳紀ほか: ホルモンと臨床, **43**: 1041, 1995
- 9) Jørgensen,K.D.: Acta Endocrinol, **114**: 124, 1987
- 10) 高野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, **35**: 1265, 1987
- * * 11) ノルディトロピン 第3相試験(GHLLIQUID-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®、ノルディペン®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。

1.8.2 「効能又は効果」の案及びその設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」の案

骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 ヌーナン症候群の特徴

ヌーナン症候群は、1963年に初めて報告され、常染色体優性遺伝性、母性遺伝性、又は常染色体劣性遺伝性で散発的に発生する先天奇形症候群である^{1,2}。

ヌーナン症候群の主徴は、低身長、先天性心疾患（肺動脈弁狭窄 62%又は肥大型心筋症 20%）、翼状頸、胸部奇形（鳩胸又は先天性漏斗胸）、側弯症、凝固障害、停留精巣、軽度精神遅滞、聴覚障害、眼間開離のある特異顔貌、眼裂斜下と高アーチ型眉、眼瞼下垂、内眼角贅皮、低い鼻根と広い鼻底、耳介低位、後頭部毛髪線低位、小顎症及び狭い上顎である^{3,4}。

ヌーナン症候群の患児は、出生時の体重及び身長は標準範囲内であるが、小児期には、身長、体重及び骨の発達に成長遅延がみられる。ヌーナン症候群の患者数は非常に少なく、海外では、ヌーナン症候群の出生頻度は1,000～2,500人に1人と推定され、50-80%は低身長を呈している⁵。男女共に均等に発生し、患児の核型は正常である。

日本では、ヌーナン症候群の出生頻度は10,000人に1人程度であると考えられているが実際の頻度は不明である⁶。日本人ヌーナン症候群患者の平均成人身長は-2 SD スコアを下回ること⁷が報告されており、成人身長が-2 SD スコアを下回ることにより、身体的な問題だけではなく、心理学^{8,9}及び社会的な問題^{10,11,12}が生じる可能性がある。

したがって、ヌーナン症候群における低身長患児に対するヒト成長ホルモン（hGH）製剤による治療は、医療ニーズがある。そのため、効能又は効果として「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の承認取得は、ヌーナン症候群における低身長患児に対するアンメッド医療ニーズに満たすと考えられる。

1.8.2.2.2 臨床試験成績（GHLIQUID-4020 試験）

1.8.2.2.2.1 有効性の評価

NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により、日本人の標準身長曲線（男女別）から算出した身長 SD スコア〔以下、身長 SD スコア（日本人標準）〕の平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 0.84（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.47（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した。投与後 104 週において、身長 SD スコア（日本人標準）の平均は、ベースライン時の-3.24 から-2.41（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び-1.78（推定値、0.066 mg/kg/日群）に改善した。身長 SD スコア（日本人標準）

の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった〔用量群間の平均の差の推定値：0.63 SD スコア（95%信頼区間 [0.38; 0.88]）〕。

日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線（男女別）から算出した身長 SD スコア〔以下、身長 SD スコア（ヌーナン標準）〕についてもプライマリーエンドポイントと同様の変化が認められ、ベースライン時に標準範囲内の低値であった身長 SD スコア（ヌーナン標準）は、投与 104 週では身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均値又は高値まで改善した。身長 SD スコア（ヌーナン標準）の平均は、ベースラインから投与後 104 週までに 0.75（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 1.48（推定値、0.066 mg/kg/日群）増加した。投与後 104 週において、身長 SD スコア（ヌーナン標準）は、ベースライン時の-0.77 から-0.02（推定値、0.033 mg/kg/日群）及び 0.71（推定値、0.066 mg/kg/日群）に改善した。身長 SD スコア（ヌーナン標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった〔用量群間の平均の差の推定値：0.73 SD スコア（95%信頼区間 [0.49; 0.96]）〕。

投与 1 年目において、両用量群ともに成長速度はベースラインから顕著に増加し、その増加量は 0.033 mg/kg/日群に比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。投与 2 年目では、両用量群ともに成長速度は投与 1 年目より減少したが、依然としてベースラインよりも大きかった。ベースライン、投与 1 年目及び投与 2 年目における成長速度の平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ 4.74、7.88 及び 6.20 cm/年、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ 5.08、9.90 及び 7.99 cm/年であり、両用量群で増加が認められた。

成長速度の変化は成長速度 SD スコアに反映されていた。投与 1 年目において、成長速度 SD スコアはベースライン時の標準範囲下限付近から上限を上回るまで増加した。成長速度 SD スコアは、投与 1 年目で増加した後に投与 2 年目で減少したが、成長速度 SD スコアの平均は両用量群ともに 0 を上回っていた。成長速度 SD スコアの増加は、0.033 mg/kg/日群に比べて 0.066 mg/kg/日群で大きかった。ベースライン、投与 1 年目及び投与 2 年目における成長速度 SD スコアの平均は、0.033 mg/kg/日群でそれぞれ-1.99、2.80 及び 0.58、0.066 mg/kg/日群でそれぞれ-1.70、5.01 及び 2.65 であった。

日本人のヌーナン症候群低身長患児において、NN-220 0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日の投与により身長 SD スコア（日本人標準）の改善が認められた。投与後 104 週における身長 SD スコア（日本人標準）の増加量は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった。

1.8.2.2.2.2 安全性の評価

投与後 104 週までに有害事象を発現した被験者の割合は、用量群間で同様であった〔0.033 mg/kg/日群：24 例（96%）265 件、0.066 mg/kg/日群：26 例（100%）306 件〕。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、0.033 mg/kg/日群では 535 件/100 人・年及び 0.066 mg/kg/日群では 593 件/100 人・年であった。

重篤な有害事象が 7 例で 7 件報告された（0.033 mg/kg/日群：肺炎、マイコプラズマ性肺炎、齲歯及び頭を激しくぶっつける、0.066 mg/kg/日群：胃腸炎、扁桃炎及び過剰歯）。7 件すべての重篤な有害事象で治験薬との因果関係が「なし」と判定され、転帰は「回復」と報告された。

治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は、10例で14件報告された。14件中12件の有害事象が1回の発現（1例1件の発現）であった。皮膚感染が1例で2件発現した。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象が、軽度で非重篤な有害事象と報告された。有害事象の種類及び件数について、用量群間で臨床的に意義のある違いは認められなかった。

治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された14件の有害事象のうち、2例で報告された2件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された〔0.033 mg/kg/日群：皮下出血（投与後29日）、0.066 mg/kg/日群：耐糖能障害（投与後372日）〕。いずれの事象も軽度で非重篤であったが、転帰は「未回復」と報告された。

投与後4週間でIGF-I及びIGF-I SDスコアの初期の顕著な増加がみられた。投与後4週から104週までに、IGF-Iは経時的にさらに増加したが、IGF-I SDスコアは一定であった。ベースラインから投与後104週までのIGF-I及びIGF-I SDスコアの増加量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比較して0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった（IGF-I SDスコアの変化量の平均の推定値：0.033 mg/kg/日群：1.07、0.066 mg/kg/日群：2.34）。

ベースラインから投与後104週までに、HbA1cの大きな変化は認められなかった。いずれの用量群でもわずかではあるが同程度の増加がみられた（0.033 mg/kg/日群：+0.14%、0.066 mg/kg/日群：+0.13%）。

投与後104週では、骨年齢の平均の推定値はいずれの用量群でも暦年齢に近づいており、その進行は0.033 mg/kg/日群（2.08歳）と比較して0.066 mg/kg/日群（2.63歳）で大きかった。骨年齢の改善により、骨年齢／暦年齢の比は1.0に近づいた（0.033 mg/kg/日群：0.88、0.066 mg/kg/日群：0.96）。用量群間の差は統計的に有意であった。

NN-220の104週間投与において、安全性上の問題は認められなかった。

有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は用量群間で同様であり、その他の安全性パラメータについても用量群間で臨床的に意義のある違いはみられなかった。

前述のとおり、GHLIQUID-4020試験において、ヌーナン症候群における低身長患児に対する本剤の投与により、日本人の標準身長曲線に基づき評価した身長の改善が示され、安全性に特記すべき問題もなかった。また、骨端線が閉鎖した後は、hGH製剤の投与を行っても成長促進は期待できなくなることから、本剤を「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の効能又は効果で申請することとした。

1.8.3 「効能又は効果に関連する使用上の注意」の案及びその設定根拠

1.8.3.1 「効能又は効果に関連する使用上の注意」の案

(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 1.0cm/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 $\geq 2.0\text{cm/年}$

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。

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 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

1) ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること

本 GHLIQUID-4020 試験においては、広く使用されている van der Burgt¹³らが提唱した身体的特徴による臨床診断に基づきヌーナン症候群と診断された患者を対象とした。この臨床診断の基準は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班により、2013年3月に公表された「ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」に記載されている臨床診断の基準と同様である。したがって、本効能又は効果における治療の対象となる患者を、本診断基準と診療指針でヌーナン症候群と臨床診断された患者とした。

2) 治療の開始条件

- 3 歳以上の患者であること

ヌーナン症候群患者に対する hGH 治療において留意すべき事項として腫瘍性疾患がある。

骨髄増殖性疾患はヌーナン症候群の乳幼児にみられる疾患で、単球増加による白血球増加症、血小板減少症、肝脾腫大症を特徴とする。臨床像は若年性骨髄単球性白血病〔Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)〕と類似しているが、予後が良いことが特徴である。また、一部の乳幼児は進行性白血病を発現することが報告されているが、大部分の疾患は生後数ヵ月の間に発現し、特に治療を行わなくても 1 歳までに安定または改善する^{14,15}。したがって、腫瘍性疾患発症のリスクを鑑みて、本剤による低身長治療は 3 歳からとした。

- 現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること

低身長の基準は、「小児期、青年期における成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する診断と治療に関するコンセンサスガイドライン」¹⁶では、低身長は暦年齢相当身長 SD スコアが-2 以下と定義されていることから、本基準を引用し同年齢の[標準値-2SD]以下とした。

(2) ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準

hGH 製剤により治療を行っても身長の改善が認められない「non-responder」に対しては、既承認の他の効能又は効果と同様に治療継続基準を設定することが必要であると考えた。治療継続基準に関しては、低身長の原因疾患により異なる設定をする必要はないと考えられ、既承認の他の効能又は効果における治療継続の基準と同じにした。また、骨端線が閉鎖した後には、hGH 製剤の投与を行っても成長促進は期待できなくなる。さらに、成長科学協会の低身長に関する hGH 治療継続の適応基準¹⁷に、「骨年齢が男児 17 歳、女児 15 歳以上に達したときは、投与を中止すること」と規定されていることから、本添付文書（案）においても治療終了基準として設定した。

1.8.4 「用法及び用量」の案及びその設定根拠

1.8.4.1 「用法及び用量」の案

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg

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。

ノルディトロピン S 注 10mg

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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

1.8.4.2 設定根拠

国内第 3 相試験 (GHLIQUID-4020 試験) の結果から、日本人のヌーナン症候群における低身長患児に対する本剤 (0.033 mg/kg/日 及び 0.066 mg/kg/日) の用量依存的な成長促進効果が示された。ベースラインから投与後 104 週の身長 SD スコア (日本人標準) の変化量の推定値 (最小二乗平均±標準誤差) は、0.033 mg/kg/日 群及び 0.066 mg/kg/日 群でそれぞれ 0.84 ± 0.09 及び 1.47 ± 0.09 であり、その増加量は 0.033 mg/kg/日 群に比べて 0.066 mg/kg/日 群で統計的に有意に大きかった。0.066 mg/kg/日 群では、ベースラインから投与後 104 週の身長 SD スコア (日本人標準) の平均は -3.25 から -1.78 へ改善し、標準身長の範囲内 (-2 超) まで到達した。0.033 mg/kg/日 群では、ベースラインから投与後 104 週の身長 SD スコア (日本人標準) の平均は -3.24 から -2.40 へ改善した。日本人ヌーナン症候群患者の標準身長曲線を基準とした場合も、日本人の標準身長曲線を基準とした場合と同様、用量に依存した身長 SD スコア (ヌーナン標準) の改善が認められた。ベースラインから投与後 104 週の身長 SD スコア (ヌーナン標準) の変化量の推定値 (最小二乗平均±標準誤差) は、0.033 mg/kg/日 群及び 0.066 mg/kg/日 群でそれぞれ 0.75 ± 0.08 及び 1.48 ± 0.08 であり、その増加量は 0.033 mg/kg/日 群に比べて 0.066 mg/kg/日 群で有意に大きかった。身長 SD スコア (ヌーナン標準) の平均は、0.066 mg/kg/日 群では -0.80 から 0.68 へ、0.033 mg/kg/日 群では -0.73 から 0.02 へ改善し、両群ともに投与後 104 週では 0 を超えていた。成長速度 SD スコアの増加量は、0.033mg/kg/日 群に比べて 0.066mg/kg/日 群で大きかった。

安全性について、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 0.033 mg/kg/日 群及び 0.066 mg/kg/日 群でそれぞれ 5 例 (20%) 9 件及び 5 例 (19.2%) 5 件報告されており、有害事象を発現した被験者の割合は両用量群で同様であった。これらの有害事象のうち、2 件以上報告されたのは「皮膚感染」のみであり、それ以外の事象はすべて 1 件ずつの報告であった。これらすべての有害事象の重症度は軽度であり、重篤な有害事象に該当する事象はなかった。いずれの用量群でも投与後 4 週間で IGF-I SD ス

コアの初期の顕著な増加がみられた。その後 IGF-I SD スコアは一定であった。投与期間を通じて IGF-I SD スコアの平均が 1 を超えることはなかった。投与後 104 週での IGF-I SD スコアの変化量の平均の推定値は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で有意に大きかった。耐糖能については、いずれの用量群ともに、投与期間を通じて HbA1c 及び OGTT におけるグルコースプロファイルに臨床的に問題となる変化はみられなかった。ベースラインでは暦年齢と比較して骨年齢は遅れていたが、投与後 104 週では骨年齢はいずれの用量群でも暦年齢に近づいていた。投与後 104 週での骨年齢の増加は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で大きかった。ただし、成人身長に悪影響を及ぼすと考えられる、骨年齢進行の亢進はみられなかった。その他、特に注意すべき安全性の問題は認められなかった。

上記の結果から、日本人のヌーナン症候群低身長患児に対する成長促進効果について、本剤の 0.066 mg/kg/日投与の有用性が示された。しかしながら、ヌーナン症候群患者の標準身長曲線を基準とした投与後 104 週の身長 SD スコアの平均は 0.033 mg/kg/日群でも 0 を超えていた。さらに、反応には個人差が認められ、0.033 mg/kg/日群においても十分な成長促進効果が得られている症例がみられた。0.033 mg/kg/日群の 25 例中 9 例 (36.0%) の被験者では、104 週投与後の身長 SD スコア (日本人標準) が -2 超に達していた。さらに、Isojima ら⁷の報告から、未治療の日本人ヌーナン症候群患者における成人身長 (平均±SD) は男性で 157.3±7.4 cm (日本人男性の標準身長を基準とした場合、-2.3±1.3 SD スコア)、女性で 146.8±6.9 cm (日本人女性の標準身長を基準とした場合、-2.1±1.3 SD スコア) であったことを考慮すると、本剤を 0.033 mg/kg/日で投与した場合でも日本人の標準身長の範囲内となる患者がいると期待される。そのため、開始用量を 0.033 mg/kg/日とし、患者個々の反応に応じて 0.066 mg/kg/日までの増量を可とすることが適切と考えられた。

以上のことから、本邦における本剤のヌーナン症候群低身長患児に対する臨床推奨用量は、「開始用量を 0.033 mg/kg/日とし、効果が不十分である場合は 0.066 mg/kg/日まで増量することができる。」とすることが妥当と考えられた。ただし、hGH 製剤の用法及び用量は「1 週間に体重 kg 当たり」で表示することが浸透していることから、申請用法及び用量は 1 日量を 7 倍して 1 週間量とし、「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。」と設定した。

1.8.5 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の案及びその設定根拠

1.8.5.1 「用法及び用量に関連する使用上の注意」の案

用量の増量にあたっては、 Δ 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)。

1.8.5.2 設定根拠

GHLIQUID-4020 試験では、検討した本剤 2 用量 (0.033 mg/kg/日及び 0.066 mg/kg/日) において、臨床的意義のある成長促進効果が認められた。GHLIQUID-4020 試験における、身長 SD スコア (日本人標準) の平均の推移を [図 1.8.5-1](#) に示す。

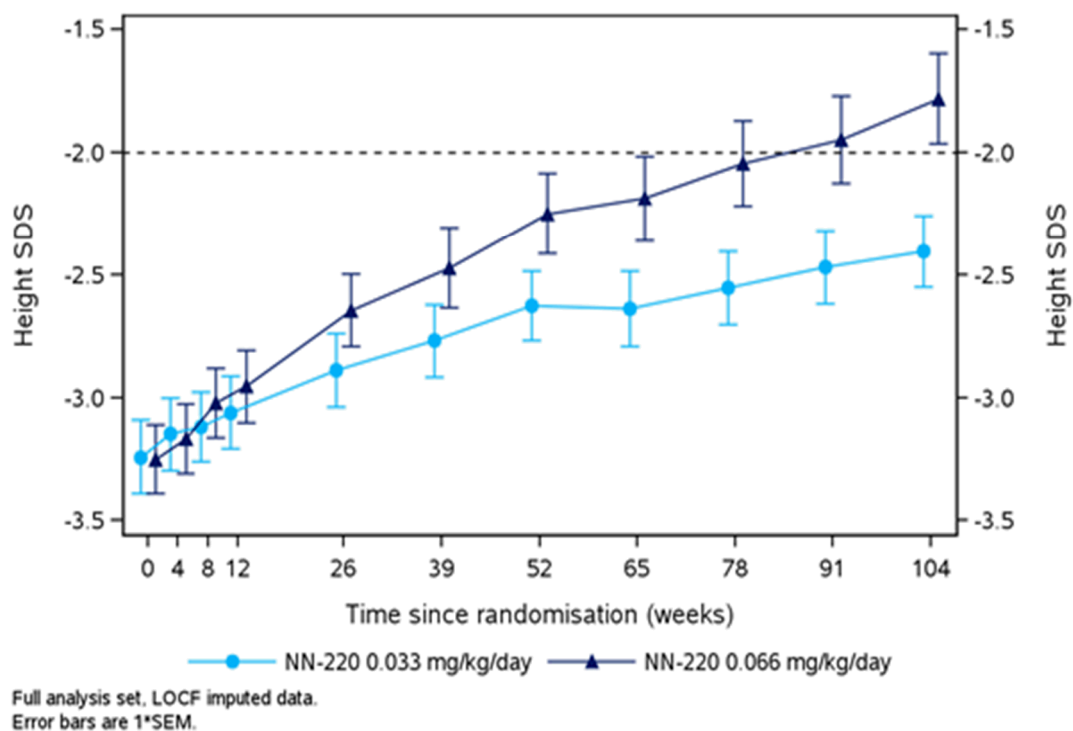


図 1.8.5-1 GHLIQUID-4020 試験における身長 SD スコア (日本人標準) の平均の推移

身長 SD スコア (日本人標準) の平均は、ベースライン時に標準範囲を大きく下回っていた (0.033 mg/kg/日群: -3.24、0.066 mg/kg/日群: -3.25) が、投与後 104 週では標準範囲付近又は標準範囲内に達していた (0.033 mg/kg/日群: -2.40、0.066 mg/kg/日群: -1.78)。ベースライン時に身長 SD スコア (日本人標準) が -2 を超えている被験者はいなかったのに対し、投与後 104 週では 0.033 mg/kg/日群

の 9 例 (36.0%) 及び 0.066 mg/kg/日群の 15 例 (57.7%) の身長 SD スコア (日本人標準) が -2 を超えていた。

ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア (日本人標準) の増加量の平均は、0.033 mg/kg/日群と比較して 0.066 mg/kg/日群で統計的に有意に大きかった。また、各被験者における身長 SD スコア (日本人標準) の増加量も、0.033 mg/kg/日群と比べて 0.066 mg/kg/日群で総じて大きかった (図 1.8.5-2)。そのため、0.033 mg/kg/日では十分な成長反応がみられない患者に対し、0.066 mg/kg/日へ増量することでより大きな身長 SD スコアの増加が得られることが示唆された。

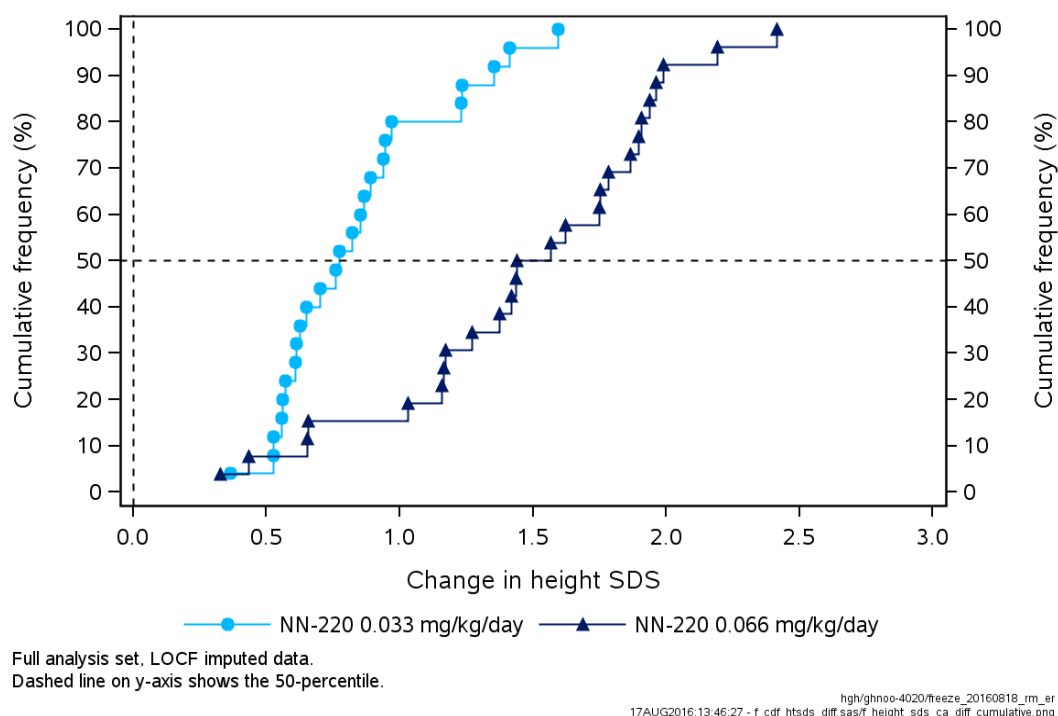


図 1.8.5-2 ベースラインから投与後 104 週までの身長 SD スコア (日本人標準) の変化量の累積分布関数-FAS

日本における本剤の小児に対する効能又は効果のうち、SGA 性低身長症に対する承認用量には幅があり (0.23~0.47 mg/kg/週)、これはヌーナン症候群における低身長に対して予定している用量と同じである。SGA 性低身長症に対する実際の GH 治療では、医師が患者個々の状態に応じて増量を判断するのが一般的であり、増量する際には日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会による「SGA 性低身長症における GH 治療の実施上の注意」の増量基準を参照することが本剤の添付文書の用法・用量に関する使用上の注意に記載されている。これらは、SGA 性低身長症のみならず、その他の原因による低身長症の基準としても重要であると考えられる。

ヌーナン症候群における低身長症についても同様に、日本小児内分泌学会により「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」が公表されることから、増量する際に参照すべき基準として、「用量の増量にあたっては、 Δ 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)。」と設定した。

1.8.6 「使用上の注意」の案及び設定根拠

使用上の注意（案）（ <u>下線部</u> は追加箇所）	設定根拠
1. 慎重投与	変更なし
2. 重要な基本的注意事項	変更なし
3. 相互作用	変更なし
4. 副作用 ◇ <u>メーナン症候群における低身長</u> <u>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。</u>	GHLIQUID-4020 試験でみられた副作用データを追加した。
(1) 重大な副作用	変更なし
(2) その他の副作用	変更なし
5. 高齢者への投与	変更なし
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	変更なし
7. 過量投与	変更なし
8. 適用上の注意	変更なし
9. その他の注意	変更なし

1.8.7 参考文献

- ¹ Noonan JA, Ehmke DA. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1963;63:468-70.
- ² van der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 2000;94(1):46-51.
- ³ Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child*. 1974;127(1):48-55.
- ⁴ Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67(2):178-83.
- ⁵ Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126(4):746-59.
- ⁶ 青木洋子. Noonan 症候群. *日本臨床*. 2014;72 Suppl.29:621-623.
- ⁷ Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, et al. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res*. 2016;79(4):543-8.
- ⁸ 横谷進, 大賀達雄. 低身長児の心理的問題. 厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成 5 年度 : 242-6
- ⁹ 田中敏章. 低身長の心理社会的問題点. 厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成 5 年度 : 233-7
- ¹⁰ 渡辺裕子. 小人症治療の心理的・社会的効果. 厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成 4 年度 : 287-90
- ¹¹ 田中敏章, 高野加寿恵, 小川正道, 渡辺裕子. 内分泌疾患児の生活管理・指導に関する研究. 厚生省心身障害研究報告書 小児の心身障害予防、治療システムに関する研究 平成 4 年度 : 275-80
- ¹² 渡辺裕子. 小人症児・者の意識と社会生活に関する調査報告書. 昭和 62 年
- ¹³ van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1994;53:187-91.
- ¹⁴ Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood*. 2005;106(6):2183–2185
- ¹⁵ Choong K, Freedman MH, Chitayat D, Kelly EN, Taylor G, Zipursky A. Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21(6):523–527

- ¹⁶ Growth Hormone Research Society, Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(11):3990-3.3993
- ¹⁷ 成長科学協会. hGH 治療の開始時ならびに治療継続の適応基準
(http://www.fgs.or.jp/business/growth_hormone/treatment_decision/growth_hormone_short_stature/chart.html)

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg
ノルディトロピン S 注 10mg

1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
1.9 一般的名称に係る文書	3
1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN).....	3
1.9.2 国際一般名 (INN)	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

本製剤の有効成分の一般的名称は、医薬品名称調査会において既に下記のとおり決定され、「医薬品の一般的名称 について（昭和 62 年 12 月 17 日、薬査 1 第 24 号）にて通知されている。

一般名：

日本名：ソマトロピン（遺伝子組換え）

英名：Somatropin (Genetical Recombination)

化学名：

日本名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）

英名：growth hormone human (genetical recombination)

1.9.2 国際一般名（INN）

somatropin (WHO chronicle, 1986, vol.40 (5), supplement p.16)

ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 10mg
ノルディトロピン フレックスプロ注 15mg
ノルディトロピン S 注 10mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

	ページ
目次	2
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）	3
1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）	6

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え） growth hormone human (genetical recombination)
構造式	
効能・効果	① 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 ② 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 ③ 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 ④ 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） ⑤ 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

用法・用量	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg／10mg／15mg ① 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。 ② 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。 ③ 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。 ④ 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。 ⑤ 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。 ノルディトロピン S 注 10mg ① 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ② 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ③ 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ④ 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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。 ⑤ 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg／10mg／15mg ：1 筒中ソマトロピン（遺伝子組換え）5、10、15mg 含有 ノルディトロピン S 注 10mg ：1 カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）10mg 含有				
毒性	急性 LD ₅₀ (I.U./kg)	経口	皮下	腹腔	静脈
	マウス ♂♀	—	>180	—	>180
	ラット ♂♀	—	>180	—	>180

	亜急性	動物種 ラット ♂♀	投与 期間 90 日	投与 経路 皮下	投与量 (I.U./kg/日) 0.5, 3.3, 25	無毒性量 (I.U./kg/日) ♂ : <0.5 ♀ : 0.5	主な所見 化膿性前立腺炎 ♂ : 0.5 I.U./kg/日 ALP 上昇 ♀ : 3.3 I.U./kg/日 コレステロール低値、 中性脂肪低値 ♂ : 0.3 I.U./kg/日 乳汁分泌 ♀ : 15 I.U./kg/日
		サル ♂♀	4 週	皮下	0.3, 15	♂ : <0.3 ♀ : 0.3	
	慢性	動物種 —	投与 期間 —	投与 経路 —	投与量 —	無毒性量 —	主な所見 —
副作用	副作用発現率 : 204 例 (副作用発現例数) / 587 例 (臨床例数) = 34.8%*						
	副作用の種類 :		件数	臨床検査値異常の種類 :		件数	
	関節痛		48 件	インスリン様増殖因子増加		30 件	
	末梢性浮腫		36 件	Al-P 上昇		17 件	
	浮腫		24 件	GPT 上昇		7 件	
	背部痛		25 件	耐糖能異常		7 件	
	感覚鈍麻		22 件	TSH 上昇		6 件	
	頭痛		19 件	顕微鏡的血尿		6 件	
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 製剤 : 輸入						

* : すべてのノルデイトロピン製剤承認時の試験成績を集計した。副作用発現例数には、臨床検査値異常も含む。

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・別名																																			
構造式																																			
効能・効果	骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長																																		
用法・用量	ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg／10mg／15mg 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。 ノルディトロピン S 注 10mg 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。																																		
劇薬等の指定																																			
市販名及び有効成分・分量																																			
毒性																																			
副作用	副作用発現率（ヌーナン症候群における低身長症） ： 10 例（副作用発現例数）／51 例（臨床例数）＝19.6% <table><tr><td>副作用の種類：</td><td>件数</td><td></td><td>件数</td></tr><tr><td>皮膚感染</td><td>2 件</td><td>皮下出血</td><td>1 件</td></tr><tr><td>喘息</td><td>1 件</td><td>甲状腺機能低下症</td><td>1 件</td></tr><tr><td>鼻茸</td><td>1 件</td><td>末梢性浮腫</td><td>1 件</td></tr><tr><td>鼻漏</td><td>1 件</td><td>耐糖能障害</td><td>1 件</td></tr><tr><td>関節痛</td><td>1 件</td><td>乳房腫大</td><td>1 件</td></tr><tr><td>シーバー病</td><td>1 件</td><td>表在静脈隆起</td><td>1 件</td></tr><tr><td>湿疹</td><td>1 件</td><td></td><td></td></tr></table>			副作用の種類：	件数		件数	皮膚感染	2 件	皮下出血	1 件	喘息	1 件	甲状腺機能低下症	1 件	鼻茸	1 件	末梢性浮腫	1 件	鼻漏	1 件	耐糖能障害	1 件	関節痛	1 件	乳房腫大	1 件	シーバー病	1 件	表在静脈隆起	1 件	湿疹	1 件		
副作用の種類：	件数		件数																																
皮膚感染	2 件	皮下出血	1 件																																
喘息	1 件	甲状腺機能低下症	1 件																																
鼻茸	1 件	末梢性浮腫	1 件																																
鼻漏	1 件	耐糖能障害	1 件																																
関節痛	1 件	乳房腫大	1 件																																
シーバー病	1 件	表在静脈隆起	1 件																																
湿疹	1 件																																		
会社																																			

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

該当なし

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

該当なし

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
5.2 全臨床試験一覧表		臨床試験一覧表	—
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	該当なし		
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	該当なし		
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書	該当なし		
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書	該当なし		
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	GHLIQUID-4020: Investigating the long-term efficacy and safety of two doses of NN-220 (somatropin [genetical recombination]) in short stature due to Noonan syndrome.	評価
	5.3.5.1-2	GHNOO-1658: Norditropin Treatment in Subjects with Noonan Syndrome. Effects on Linear Growth and Final Height - Data Collection and Follow-up Visit	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書	該当なし		
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	該当なし		
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	該当なし		
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	該当なし		
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録		各試験報告書参照	—
5.4 参考文献			
	5.4-1	van der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. Am J Med Genet. 2000;94(1):46-51.	—
	5.4-2	Noonan J, Ehmke D. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr. 1963;63:468-70.	—
	5.4-3	Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010; 126(4):746-59.	—
	5.4-4	青木洋子. Noonan 症候群. 日本臨床. 2014;72 Suppl.29:621-623.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	5.4-5	Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). Am J Dis Child. 1974; 127(1):48-55.	—
	5.4-6	Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child. 1992; 67(2):178-83.	—
	5.4-7	Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: The changing phenotype. Am J Med Genet. 1985;21(3): 507-14.	—
	5.4-8	Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. Am J Med Genet. 1985;21(3):493-506.	—
	5.4-9	Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, Ogata T, Nakanishi T, Nagai T, et al. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. Pediatr Res. 2016;79(4):543-8	—
	5.4-10	Prendiville T, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati R, Roberts A, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. Arch Dis Child. 2014;99:629-34	—
	5.4-11	Noonan J. Noonan syndrome and related disorders. Progress in Pediatric Cardiology. 2005;20:177-185	—
	5.4-12	ヌーナン症候群の診断基準と診療指針. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究班. 2013年2月.	—
	5.4-13	van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994;53:187-91.	—
	5.4-14	Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. Mol Syndromol. 2010;1(1):2-26.	—
	5.4-15	Asao K, Kao WH, Baptiste-Roberts K, Bandeen-Roche K, Erlinger TP, Brancati FL. Short stature and the risk of adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes in middle age: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Diabetes Care. 2006;29:1632-7.	—
	5.4-16	Takano K, Tanaka T, Saito T. Psychosocial adjustment in a large cohort of adults with growth hormone deficiency treated with growth hormone in childhood: summary of a questionnaire survey. Committee for the Study Group of Adult GH Deficiency. Acta Paediatr Suppl. 1994;399:16-9.	—
	5.4-17	Hensley WE, Cooper R. Height and occupational success: a review and critique. Psychol Rep. 1987;60:843-9.	—
	5.4-18	Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, Christiansen JS. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. Clin Endocrinol. 2007;67(3):407-12.	—
	5.4-19	Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, et al. Effect of growth hormone treatment on quality of life in Japanese children with growth hormone deficiency: an analysis from a prospective observational study. Clin Pediatr Endocrinol. 2014; 23(3):83-92.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	5.4-20	長田久雄, 田中敏章, 藤枝憲二, 横谷進, 清野佳紀, 戸荻創ら. SGA性低身長児と健常児のQOL比較およびSGA性低身長児の成長ホルモン治療によるQOLの変化. 小児保健研究. 2009;68(3):350-8.	—
	5.4-21	Noonan J, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with noonan syndrome: a review of the evidence. Horm Res Paediatr. 2015;83(3):157-66.	—
	5.4-22	Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. Acta Paediatr. 2005;94(9):1232-7.	—
	5.4-23	Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, Tanae A, Tanaka T, Ohyama K, et al. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. Endocr J. 2004;51(1):61-8.	—
	5.4-24	Municchi G, Pasquino AM, Pucarelli I, Cianfarani S, Passeri F. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. Horm Res. 1995;44(4):164-7.	—
	5.4-25	Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. Arch Dis Child. 2001;84(5):440-3.	—
	5.4-26	Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipilä I, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(3):267-73.	—
	5.4-27	Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. Eur J Endocrinol. 2008;159(3):203-8.	—
	5.4-28	Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2338-44.	—
	5.4-29	Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet® International Outcome Study and the ANSWER Program. Int J Pediatr Endocrinol. 2015;2015(1):17.	—
	5.4-30	Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Lancet. 2004;363(9418):1346-53.	—
	5.4-31	Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? Growth Horm IGF Res. 2000;10(6):297-305.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	5.4-32	Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Lancet. 2013 Jan 26;333-42.	—
	5.4-33	Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan Syndrome - Growth and Clinical Manifestations in 144 Cases. European Journal of Pediatrics. 1988;148(3):220-7.	—
	5.4-34	Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. Clin Genet. 1986;30(3):150-3.	—
	5.4-35	伊藤善也, 加藤則子, 立花克也, 藤枝憲二. 小児慢性特定疾患治療研究事業において採用された身長基準に準拠した2000年度版「標準身長表」および「標準成長曲線」. 小児科診療. 2005;7(177):1343-51.	—
	5.4-36	ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 5 Feb 1998	—
	5.4-37	Rubin DB. Inference and missing data. Biometrika. 1976;63(3):581-92.	—
	5.4-38	Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A, Karlberg J. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. Acta Paediatr. 2002;91(7):739-54.	—
	5.4-39	ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, 12 May 2005.	—
	5.4-40	Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51:170-9.	—
	5.4-41	Tanner JM. Growth at adolescent.: London: Blackwell Scientific Publications;1962:28-39.	—
	5.4-42	Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. J Endocr 2012; 59(9):771-80.	—
	5.4-43	Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller B, Boguszewski M, Burman P, Butler G, Chihara K, Christiansen JS, Cianfarani S et al. Growth hormone safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human growth hormone therapy in children and adults. European Journal of Endocrinology 2016; 174:1-9.	—
	5.4-44	Aoki Y, Niihori T, Inoue S, et al. Recent advances in RASopathies. J Hum Genet 2016;61(1):33-9. doi: 10.1038/jhg.2015.114.	—
	5.4-45	Bertelloni S, Baroncelli GI, Dati E, et al. IGF-I generation test in prepubertal children with Noonan syndrome due to mutations in the PTPN11 gene. Hormones (Athens) 2013;12(1):86-92.	—
	5.4-46	Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(1):10-25.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	5.4-47	Cameron JS. The nephrotic syndrome and its complications. Am J Kidney Dis. 1987;10(3):157-71.	—
	5.4-48	Choi JH, Lee BH, Jung CW, et al. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. Horm Res Paediatr 2012;77(6):388-93. doi: 10.1159/000339677	—
	5.4-49	Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(3):804-10. doi: 10.1210/jc.2006-2017.	—
	5.4-50	D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. Q J Med. 1987;64(245):709-27.	—
	5.4-51	de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. Pediatrics 2005;115(4):e458-62. doi: 10.1542/peds.2004-1934.	—
	5.4-52	Denayer E, Devriendt K, de Ravel T, et al. Tumor spectrum in children with Noonan syndrome and SOS1 or RAF1 mutations. Genes Chromosomes Cancer 2010;49(3):242-52. doi: 10.1002/gcc.20735.	—
	5.4-53	Deodati A, Ferroli BB, Cianfarani S. Association between growth hormone therapy and mortality, cancer and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis. Growth Horm IGF Res. 2014;24(4):105-11.	—
	5.4-54	Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, et al. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? Arch Cardiovasc Dis 2008;101(7-8):485-90. doi: 10.1016/j.acvd.2008.05.007.	—
	5.4-55	Ekvall S, Wilbe M, Dahlgren J, et al. Mutation in NRAS in familial Noonan syndrome--case report and review of the literature. BMC Med Genet 2015;16:95. doi: 10.1186/s12881-015-0239-1.	—
	5.4-56	GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(11):3990-3993.	—
	5.4-57	Hasle H. Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. Horm Res 2009;72 Suppl 2:8-14. doi: 10.1159/000243773.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	5.4-58	Jeong I, Kang E, Cho JH, et al. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. <i>Ann Pediatr Endocrinol Metab</i> 2016;21(1):26-30. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.26	—
	5.4-59	Kratz CP, Franke L, Peters H, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. <i>Br J Cancer</i> 2015;112(8):1392-7. doi: 10.1038/bjc.2015.75.	—
	5.4-60	Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, et al. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i> 2011;157C(2):83-9. doi: 10.1002/ajmg.c.30300.	—
	5.4-61	Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. <i>Pediatrics</i> . 2003;111(6 Pt 1):1253-61.	—
	5.4-62	Lee PA, Ross J, Germak JA, et al. Effect of 4 years of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome in the American Norditropin Studies: Web-Enabled Research (ANSWER) Program(R) registry. <i>Int J Pediatr Endocrinol</i> 2012;2012(1):15. doi: 10.1186/1687-9856-2012-15	—
	5.4-63	Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. <i>Thyroid</i> . 2005;15(9):1061-6.	—
	5.4-64	Pfaffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. <i>Best Pract Res Clin Endocrinol Metab</i> 2015;29(3):339-52. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.009.	—
	5.4-65	Price DA, Wilton P, Jonsson P, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Cutfield W, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. <i>Horm Res</i> . 1998;49(2):91-7.	—
	5.4-66	Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2001 Jul;86(7):3061-9.	—
	5.4-67	Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, et al. Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. <i>Clin Genet</i> 2015;88(6):516-22. doi: 10.1111/cge.12568.	—
	5.4-68	Strullu M, Caye A, Lachenaud J, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. <i>J Med Genet</i> 2014;51(10):689-97. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102611.	—

項目	資料番号	表 題	評価 ／参考
	5.4-69	Swerdlow, AJ et al.:Cancer Risks in Patients Treated with Growth Hormone in Childhood: The SAGhe European Cohort Study, J Clin Endocrinol Metab. 2017, 102(5), 1611-1672	—
	5.4-70	Sznajder Y, Keren B, Baumann C, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. Pediatrics 2007;119(6):e1325-31. doi: 10.1542/peds.2006-0211.	—
	5.4-71	Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25(1):161-79. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.002.	—
	5.4-72	Yamamoto GL, Agueni M, Gos M, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. J Med Genet 2015;52(6):413-21. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103018.	—
	5.4-73	田中敏章, 横谷進, 西美和, 長谷川行洋, 依藤亨, 藤枝憲二ら. 日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会・日本未熟児新生児学会薬事委員会報告 SGA性低身長症におけるGH治療のガイドライン. 日本小児科学会雑誌2007;111:641-6.	—
	5.4-74	日本小児内分泌学会. SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意. 2010.	—
	5.4-75	肥大型心筋症の診療に関するガイドライン(2012年改訂版)	—