エヌジェンラ皮下注 24mg ペン
エヌジェンラ皮下注 60mg ペン
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、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

開発の経緯図を除く当該内容については，2.5.1 項を参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　　開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
品質に関する試験	外国	原薬	
		製剤	
		その他	
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
薬物動態試験	外国	分析法	
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床	
		その他の薬物動態試験	
毒性試験	外国	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		生殖発生毒性試験	
		その他の毒性試験	

試験項目			試験内容	[redacted]
臨床試験	第1相	外国	健康成人対象（安全性，忍容性，薬物動態）	
			健康成人対象（バイアルおよびペン製剤の生物学的同等性）	
	第2相	外国	小児GHD患者対象	
	第3相	外国	小児GHD患者対象	
		国内	小児GHD患者対象	
		外国	小児GHD患者対象（週1回投与と連日投与の治療負担感の比較）	
	成人GHD患者対象第2相および第3相試験（外国）			

GHD: Growth Hormone Deficiency, OLE: Open Label Extension
※参考資料

2021 年 9 月時点でソムアトロゴン（遺伝子組換え）はいずれの国においても承認されていない。20[redacted] 年 [redacted] 月に米国，11 月にカナダおよびオーストラリア，20[redacted] 年 [redacted] 月に欧州において小児成長ホルモン分泌不全性低身長症の適応症に対する承認申請を行い，現在承認審査中である。

[redacted]

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]

Date of Superseded CDS: N/A

SOMATROGON

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

以下，非開示のためCDS 2～19頁は削除

販　売　名	エヌジェンラ®皮下注24mgペン エヌジェンラ®皮下注60mgペン	ジェノトロピン®TC注用12mg	ジェノトロピン®TC注用5.3mg	ジェノトロピン®ゴークイック注用12mg	ジェノトロピン®ゴークイック注用5.3mg
一　般　名	ソムアトロゴン（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）	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	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社
効能・効果	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	骨端線閉鎖を伴わない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 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	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 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	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 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	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 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症
作成・改訂年月	20XX年XX月改訂（第1版）	2020年5月改訂（第9版）	2020年5月改訂（第9版）	2020年5月改訂（第8版）	2020年5月改訂（第8版）
備　考	—	CP-4-004試験，CP-4-006試験およびCP-4-009試験の対照薬	CP-4-004試験，CP-4-006試験およびCP-4-009試験の対照薬	CP-4-004試験，CP-4-006試験およびCP-4-009試験の対照薬	CP-4-004試験，CP-4-006試験およびCP-4-009試験の対照薬

販　売　名	グロウジェクト®皮下注6mg グロウジェクト®皮下注12mg	グロウジェクト®注射用8mg	グロウジェクト®BC注射用8mg	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	ヒューマトロープ®注射用6mg ヒューマトロープ®注射用12mg
一　般　名	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）	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	ＪＣＲファーマ株式会社	ＪＣＲファーマ株式会社	ＪＣＲファーマ株式会社	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
効能・効果	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症 *骨端線閉鎖を伴わないヌーナン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性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
作成・改訂年　月	2020年3月改訂（第3版）	2017年1月改訂（第17版）	2017年1月改訂（第17版）	2020年9月改訂（第5版）	2020年3月改訂（第18版）
備　　考	—	—	—	—	—

販　売　名	ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル
一　般　名	ソマトロピン（遺伝子組換え）
会　社　名	サンド株式会社
効能・効果	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 　ターナー症候群 　慢性腎不全 　プラダーウィリー症候群 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症
作成・改訂年月	2020年5月改訂（第6版）
備　考	―

※※2020年５月改訂（第９版）
※2019年12月改訂

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品注）

ジェノトロピン® TC注用12mg

Genotropin® TC Inj. 12mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

日本標準商品分類番号
８７２４１２

承認番号	22100AMX00425
薬価収載	2009年９月
販売開始	2009年10月
再審査結果	2014年12月
国際誕生	1987年３月

貯　　法：凍結を避け２～８℃に遮光保存すること
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1.組成

ジェノトロピンTC注用12mgは前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、下記の成分を含有する。

１製剤中：

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

2.性状

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

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

pH	6.4～7.2
浸透圧比	約１（生理食塩液対比）

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mg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0.35 mgまで増量することができる。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
プラダーウィリー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.245 mg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0.021 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0.23 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。

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］

［効能・効果に関連する使用上の注意］

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　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 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≧４cm/年 2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。 ２年目≧２cm/年 ３年目以降≧１cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
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。

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長</td><td></td></tr>
<tr><td>プラダーウィリー症候群</td><td>(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≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</td><td>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]
<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>1.8 ng/mL以下</td></tr>
<tr><td>GHRP-2</td><td>9 ng/mL以下</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症</td><td>(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未満であること。
なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。
2)治療の開始条件
①３歳以上の患者であること。
②現在の身長が標準身長の－2.5SD未満。
③治療開始前１年間の成長速度が標準成長速度の０SD未満。
3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。
(2)治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/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。</td></tr>
</table>

[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、身長の伸びが投与開始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－2SD以下の低身長をきたし、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合

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

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

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

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

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑵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。］

⑶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。］

2.重要な基本的注意

⑴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。

⑵プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

⑶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、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線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。

⑷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。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻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。

⑼SGA性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中にIGF-Iを3カ月から6カ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6カ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

⑽SGA性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
		血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型（11β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
※	経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
	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。
	甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T_4からT_3への転換が促進され、血清T_4の低下及び血清T_3の増加が生じる。

4.副作用

○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（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）

○プ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、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）

⑴重大な副作用

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。

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。

⑵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[注1)]
過敏症[注2)]		蕁麻疹、湿疹、発疹、全身そう痒	紅斑
内分泌	耐糖能低下[注3)]、甲状腺機能低下症[注4)]		
筋・骨格系	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、大腿骨骨頭辷り症、踵骨骨端炎	有痛性外脛骨、外骨腫、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK（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	
泌尿器	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		
肝臓	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇		
消化器		腹痛、嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、疼痛、硬結、発赤、皮下脂肪の消失	熱感
※※ 全身症状		浮腫、発熱、胸部不快感	顔面浮腫
その他		アデノイド肥大、脱毛、いぼ、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)]

（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、関節炎、肩関節の違和感、腫骨棘、四肢痛、胸骨痛	
代謝異常	ALPの上昇、LDL-コレステロール上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
※※ 泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿	
肝・胆道系	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器	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、顔面浮腫	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

＊海外のみで報告
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。

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

⑴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。]

⑵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。]

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。

8.適用上の注意

⑴調製方法

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

1)専用の注入器を用いる場合

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

②溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

2)専用の溶解器を用いる場合

①本剤を溶解器にセットし、内筒をねじ込むことにより、ソマトロピン（遺伝子組換え）の粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振盪しないこと。)

②溶解後、通気針を刺して本剤（カートリッジ前部）中の空気を抜いた後、注射器に取って注射すること。

⑵保存時

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

⑶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。

⑷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。

⑸その他

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

9.その他の注意

⑴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。

⑵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。

⑶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。

⑷慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度[1~3]

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

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

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

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

【臨床成績】

1.臨床効果[4~13]

⑴成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長の伸び（平均、cm/年）	
				無治療時	治療開始後
成長ホルモン分泌不全性低身長症［筋肉内注射］	1)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	16例	3.5	7.7
		下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴あり	9例	3.3	5.8
成長ホルモン分泌不全性低身長症［連日皮下注射］	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20例	3.0	11.0
		本剤（筋肉内注射）による前治療歴あり	18例	3.1	7.8
ターナー症候群	3)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47例	3.5	6.3
成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24例	4.4	6.4
慢性腎不全	2)	慢性腎不全保存期	36例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27例	2.7	5.2

1)：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を２～３回に分割して筋肉内注射
2)：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射
3)：1.0国際単位（0.35 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射

外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計169例の成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する臨床試験で、国内の成績とほぼ同等の治療成績が得られている。

これらの臨床試験成績から、連日皮下注射法では週２～４回の従来の投与法に比べて身長増加速度が高いことが認められている。

⑵プラダーウィリー症候群

海外（スウェーデン/デンマーク）で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

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

n：症例数、値は平均値を記載
治療群：0.1国際単位（0.033 mgに相当）/kg/日を皮下注射

⑶成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

1)二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が3 ng/mL未満の患者（成人期発症35例、小児期発症38例）を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率（%）（p値*）	群間差（%）（p値**）
除脂肪体重（kg）	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25［2.97，6.47］（p＜0.0001）	3.69［1.43，5.95］（p=0.0003）
	プラセボ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38［−0.45，2.51］（p=0.1338）	

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定

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

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定
投与方法：投与開始時～4週後（0.021 mg/kg/週）、投与4週後～8週後（0.042 mg/kg/週）、投与8週後～24週後（0.084 mg/kg/週）を連日皮下投与
症 例 数：本剤37例（成人期発症18例、小児期発症19例）、プラセボ36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

2)長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

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

平均±SD［両側95%信頼区間］

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

平均±SD［両側95%信頼区間］
投与方法：投与開始時～8週後（0.021 mg/kg/週）、8週以降は血清IGF-I濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下投与
症 例 数：本剤/本剤：35例（成人期発症17例、小児期発症18例）、プラセボ/本剤：36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

⑷SGA性低身長症

1)投与1年間の成績

SGA性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

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

＊　SDS：標準偏差スコア　　平均±SD
＊＊Wilcoxon順位和検定

2)投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48カ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

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

n：症例数、平均±SD
＊　最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射（0.033 mg/kg/日で投与された1例含む）。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。
＊＊SDS：標準偏差スコア
なお、投与48カ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長（−2SDから2SD）の下限−2SDを超えた症例は61例中47例（増量群：21例、維持群：26例）であった。

2.抗ヒト成長ホルモン抗体[4,5]

成長ホルモン分泌不全性低身長症における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例（本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む）では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1.身体成長促進作用

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

2.IGF-I増加作用

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

3.体組成改善作用[14]

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

【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）
Somatropin（genetical recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
growth hormone human（genetical recombination）
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量：約22,125
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包　　装】

ジェノトロピンTC注用12mg：1カートリッジ

【主要文献】

1）社内資料：慢性腎不全小児における本剤投与後の血中濃度の推移（単回投与） [L20040728062]

2）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 35(3)：477，1988 [L20030528072]

3）Tönshoff, B. et al.：Pediatr Nephrol 5(4)：454，1991 [L20030528081]

4）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　15(9)：3709，1987 [L20030527242]

5）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　16(1)：63，1988 [L20030527281]

6）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 36(4)：569，1989 [L20030528010]

7）伊藤　克己ほか：日本腎臓学会誌　37(3)：186，1995 [L20030528002]

8）高野　加寿恵ほか：Progress in Medicine 19(7)：1763，1999 [L20030626008]

9）社内資料：骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群（PWS）における臨床効果 [L20040728061]

10）Chihara, K. et al.：Growth Horm IGF Res 16(2)：132，2006 [L20060526017]

11）社内資料：成人成長ホルモン分泌不全（AGHD）患者に対する長期投与試験 [L20060607051]

12）社内資料：SGA性低身長症に対する有効性及び安全性（第Ⅲ相試験） [L20080821137]

13）社内資料：SGA性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験の延長試験） [L20080821138]

14）田原　誠ほか：応用薬理　70(3-4)：53，2006 [L20060629020]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
010
PAA145366

※※2020年５月改訂（第９版）
※2019年12月改訂

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品注）

ジェノトロピン®TC注用5.3mg

Genotropin® TC Inj. 5.3mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

日本標準商品分類番号
８７２４１２

承認番号	22100AMX00426
薬価収載	2009年９月
販売開始	2009年10月
再審査結果	2014年12月
国際誕生	1987年３月

貯　　法：凍結を避け２～８℃に遮光保存すること
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1.組成

ジェノトロピンTC注用5.3 mgは前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、下記の成分を含有する。

１製剤中：

	販売名／成　分	ジェノトロピンTC注用5.3mg
カートリッジ前部（粉末）	有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33 mg
	添　加　物	D-マンニトール　1.6 mg グリシン　2.0 mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部（溶解液）	（容量） 添　加　物	（１mL） *m*-クレゾール　3.0 mg D-マンニトール　39 mg

2.性状

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

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

pH	6.4～7.2
浸透圧比	約１（生理食塩液対比）

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mg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0.35 mgまで増量することができる。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
プラダーウィリー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.245 mg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0.021 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0.23 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。

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］

［効能・効果に関連する使用上の注意］

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　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 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≧４cm/年 2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。 ２年目≧２cm/年 ３年目以降≧１cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
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。

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長</td><td></td></tr>
<tr><td>プラダーウィリー症候群</td><td>(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≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</td><td>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]
<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>1.8 ng/mL以下</td></tr>
<tr><td>GHRP-2</td><td>9 ng/mL以下</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症</td><td>(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未満であること。
なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。
2)治療の開始条件
①３歳以上の患者であること。
②現在の身長が標準身長の－2.5SD未満。
③治療開始前１年間の成長速度が標準成長速度の０SD未満。
3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。
(2)治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/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。</td></tr>
</table>

[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、身長の伸びが投与開始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－2SD以下の低身長をきたし、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合

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

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

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

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

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑵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。］

⑶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。］

2.重要な基本的注意

⑴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。

⑵プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

⑶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、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線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。

⑷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。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻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。

⑼SGA性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中にIGF-Iを3カ月から6カ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6カ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

⑽SGA性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
		血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型（11β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
※	経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
	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。
	甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T_4からT_3への転換が促進され、血清T_4の低下及び血清T_3の増加が生じる。

4.副作用

○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（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）

○プ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、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）

⑴重大な副作用

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。

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。

⑵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	頻度不明注1)
過敏症注2)		蕁麻疹、湿疹、発疹、全身そう痒	紅斑
内分泌	耐糖能低下注3)、甲状腺機能低下症注4)		
筋・骨格系	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、大腿骨骨頭辷り症、踵骨骨端炎	有痛性外脛骨、外骨腫、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK（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	
泌尿器	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		
肝臓	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇		
消化器		腹痛、嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、疼痛、硬結、発赤、皮下脂肪の消失	熱感
※※ 全身症状		浮腫、発熱、胸部不快感	顔面浮腫
その他		アデノイド肥大、脱毛、いぼ、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)

（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、HbA1c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、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸骨痛	
代謝異常	ALPの上昇、LDL-コレステロール上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
※※ 泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿	
肝・胆道系	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器	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、顔面浮腫	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

＊海外のみで報告
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、HbA1c等の検査を実施することが望ましい。

5.高齢者への投与

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴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。]

⑵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。]

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。

8.適用上の注意

⑴調製方法

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

1)専用の注入器を用いる場合

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

②溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

2)専用の溶解器を用いる場合

①本剤を溶解器にセットし、内筒をねじ込むことにより、ソマトロピン（遺伝子組換え）の粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振盪しないこと。)

②溶解後、通気針を刺して本剤（カートリッジ前部）中の空気を抜いた後、注射器に取って注射すること。

⑵保存時

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

⑶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。

⑷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。

⑸その他

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

9.その他の注意

⑴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。

⑵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。

⑶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。

⑷慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度[1,2]

1.健常成人男子（９例）に皮下注射（16国際単位（5.6 mgに相当）１回投与）した場合の最高血中濃度は、123.7±70.6 ng/mL（4.1時間後）であった。

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

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

また、外国人のデータでは、６カ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある。

【臨床成績】

1.臨床効果[3～12]

⑴成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長の伸び（平均、cm/年）	
				無治療時	治療開始後
成長ホルモン分泌不全性低身長症［筋肉内注射］	1)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	16例	3.5	7.7
		下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴あり	9例	3.3	5.8
成長ホルモン分泌不全性低身長症［連日皮下注射］	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20例	3.0	11.0
		本剤（筋肉内注射）による前治療歴あり	18例	3.1	7.8
ターナー症候群	3)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47例	3.5	6.3
成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24例	4.4	6.4
慢性腎不全	2)	慢性腎不全保存期	36例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27例	2.7	5.2

1)：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を２～３回に分割して筋肉内注射
2)：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射
3)：1.0国際単位（0.35 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射

外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計169例の成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する臨床試験で、国内の成績とほぼ同等の治療成績が得られている。

これらの臨床試験成績から、連日皮下注射法では週２～４回の従来の投与法に比べて身長増加速度が高いことが認められている。

⑵**プラダーウィリー症候群**

海外（スウェーデン/デンマーク）で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

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

n：症例数、値は平均値を記載
治療群：0.1国際単位（0.033 mgに相当）/kg/日を皮下注射

⑶**成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）**

1）二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が3 ng/mL未満の患者（成人期発症35例、小児期発症38例）を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率（%）（p値*）	群間差（%）（p値**）
除脂肪体重（kg）	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25［2.97，6.47］（p＜0.0001）	3.69［1.43，5.95］（p=0.0003）
	プラセボ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38［−0.45，2.51］（p=0.1338）	

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定

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

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定
投与方法：投与開始時～4週後（0.021 mg/kg/週）、投与4週後～8週後（0.042 mg/kg/週）、投与8週後～24週後（0.084 mg/kg/週）を連日皮下投与
症 例 数：本剤37例（成人期発症18例、小児期発症19例）、プラセボ36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

2）長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

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

平均±SD［両側95%信頼区間］

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

平均±SD［両側95%信頼区間］
投与方法：投与開始時～8週後（0.021 mg/kg/週）、8週以降は血清IGF-I濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下投与
症 例 数：本剤/本剤：35例（成人期発症17例、小児期発症18例）、プラセボ/本剤：36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

⑷**SGA性低身長症**

1）投与1年間の成績

SGA性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

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

＊　SDS：標準偏差スコア　　平均±SD
＊＊Wilcoxon順位和検定

2）投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48カ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

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

n：症例数、平均±SD
＊　最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射（0.033 mg/kg/日で投与された1例含む）。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。
＊＊SDS：標準偏差スコア

なお、投与48カ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長（−2SDから2SD）の下限−2SDを超えた症例は61例中47例（増量群：21例、維持群：26例）であった。

2.抗ヒト成長ホルモン抗体[3,4]

成長ホルモン分泌不全性低身長症における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例（本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む）では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1.身体成長促進作用

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

2.IGF-I増加作用

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

3.体組成改善作用[13]

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

【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）
　　Somatropin（genetical recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
　　growth hormone human（genetical recombination）
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量：約22,125
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包　　装】

ジェノトロピンTC注用5.3mg：１カートリッジ

【主要文献】

1）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 35(3)：477，1988［L20030528072］
2）Tönshoff, B. et al.：Pediatr Nephrol 5(4)：454，1991［L20030528081］
3）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　15(9)：3709，1987［L20030527242］
4）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　16(1)：63，1988　［L20030527281］
5）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 36(4)：569，1989［L20030528010］
6）伊藤　克己ほか：日本腎臓学会誌　37(3)：186，1995［L20030528002］
7）高野　加寿恵ほか：Progress in Medicine 19(7)：1763，1999［L20030626008］
8）社内資料：骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群（PWS）における臨床効果　［L20040728061］
9）Chihara, K. et al.：Growth Horm IGF Res 16(2)：132，2006［L20060526017］
10）社内資料：成人成長ホルモン分泌不全（AGHD）患者に対する長期投与試験　［L20060607051］
11）社内資料：SGA性低身長症に対する有効性及び安全性（第Ⅲ相試験）［L20080821137］
12）社内資料：SGA性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験の延長試験）　［L20080821138］
13）田原　誠ほか：応用薬理　70(3-4)：53，2006　［L20060629020］

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
010
PAA145365

※※2020年５月改訂（第８版）
※2019年12月改訂

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品注）

ジェノトロピン®ゴークイック注用12mg

Genotropin® GoQuick Inj. 12mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

日本標準商品分類番号
８７２４１２

承認番号	22200AMX00388
薬価収載	2010年９月
販売開始	2010年10月
再審査結果	2014年12月
国際誕生	1987年３月

貯　　法：凍結を避け２～８℃に遮光保存すること
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1.組成

ジェノトロピンゴークイック注用12mgは、前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤を医薬品ペン型注入器にセットしたキット製品であり、カートリッジ型注射剤には下記の成分を含有する。

１製剤中：

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

2.性状

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

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

pH	6.4～7.2
浸透圧比	約１（生理食塩液対比）

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mg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0.35 mgまで増量することができる。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
プラダーウィリー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.245 mg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0.021 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0.23 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。

［効能・効果に関連する使用上の注意］

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　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 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≧４cm/年 2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。 ２年目≧２cm/年 ３年目以降≧１cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
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。

骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
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≧４cm/年 2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。 ２年目≧２cm/年 ３年目以降≧１cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお､重症の基準は､最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班　成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。 (1)小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。 1)２種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。 2)頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。 (2)成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。 1)成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。 2)成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、２種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。 [成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]

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

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未満であること。 なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。 2)治療の開始条件 ①３歳以上の患者であること。 ②現在の身長が標準身長の－2.5SD未満。 ③治療開始前１年間の成長速度が標準成長速度の０SD未満。 3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。 (2)治療継続基準 １年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1)成長速度≧４cm/年 2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。 ２年目≧２cm/年 ３年目以降≧１cm/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き、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1.慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始６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－2SD以下の低身長をきたし、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合

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

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

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

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

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑵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。］

⑶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。］

2.重要な基本的注意

⑴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。

⑵プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

⑶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、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線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。

⑷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。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻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。

⑼SGA性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中にIGF-Iを3カ月から6カ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6カ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

⑽SGA性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
		血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型（11β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
※	経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
	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。
	甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T_4からT_3への転換が促進され、血清T_4の低下及び血清T_3の増加が生じる。

4.副作用

○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（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）

○プ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、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）

⑴重大な副作用

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。

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。

⑵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[注1)]
過敏症[注2)]		蕁麻疹、湿疹、発疹、全身そう痒	紅斑
内分泌	耐糖能低下[注3)]、甲状腺機能低下症[注4)]		
筋・骨格系	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、大腿骨骨頭辷り症、踵骨骨端炎	有痛性外脛骨、外骨腫、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK（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	
泌尿器	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		
肝臓	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇		
消化器		腹痛、嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、疼痛、硬結、発赤、皮下脂肪の消失	熱感
※※ 全身症状		浮腫、発熱、胸部不快感	顔面浮腫
その他		アデノイド肥大、脱毛、いぼ、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)]

（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、関節炎、肩関節の違和感、腫骨棘、四肢痛、胸骨痛	
代謝異常	ALPの上昇、LDL-コレステロール上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
※※ 泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿	
肝・胆道系	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器	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、顔面浮腫	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

＊海外のみで報告
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。

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

⑴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。］

⑵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。］

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。

8.適用上の注意

⑴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。

⑵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。）

⑶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。

⑷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。

⑸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。

9.その他の注意

⑴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。

⑵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。

⑶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。

⑷慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度[1~3)]

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

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

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

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

【臨床成績】

1.臨床効果[4~13)]

⑴成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長の伸び（平均、cm/年）	
				無治療時	治療開始後
成長ホルモン分泌不全性低身長症［筋肉内注射］	1）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	16例	3.5	7.7
		下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴あり	9例	3.3	5.8
成長ホルモン分泌不全性低身長症［連日皮下注射］	2）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20例	3.0	11.0
		本剤（筋肉内注射）による前治療歴あり	18例	3.1	7.8
ターナー症候群	3）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47例	3.5	6.3
成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	2）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24例	4.4	6.4
慢性腎不全	2）	慢性腎不全保存期	36例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27例	2.7	5.2

1）：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を２～３回に分割して筋肉内注射
2）：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射
3）：1.0国際単位（0.35 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射

外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計169例の成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する臨床試験で、国内の成績とほぼ同等の治療成績が得られている。

これらの臨床試験成績から、連日皮下注射法では週２～４回の従来の投与法に比べて身長増加速度が高いことが認められている。

⑵プラダーウィリー症候群

海外（スウェーデン/デンマーク）で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

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

n：症例数、値は平均値を記載
治療群：0.1国際単位（0.033 mgに相当）/kg/日を皮下注射

⑶成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

1）二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が３ng/mL未満の患者（成人期発症35例、小児期発症38例）を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率（%） (p値*)	群間差（%） (p値**)
除脂肪体重（kg）	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25 [2.97，6.47] (p<0.0001)	3.69 [1.43，5.95] (p=0.0003)
	プラセボ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38 [−0.45，2.51] (p=0.1338)	

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定

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

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定
投与方法：投与開始時～4週後（0.021 mg/kg/週）、投与4週後～8週後（0.042 mg/kg/週）、投与8週後～24週後（0.084 mg/kg/週）を連日皮下投与
症 例 数：本剤37例（成人期発症18例、小児期発症19例）、プラセボ36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

2)長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

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

平均±SD［両側95%信頼区間］

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

平均±SD［両側95%信頼区間］
投与方法：投与開始時～8週後（0.021 mg/kg/週）、8週以降は血清IGF-I濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下投与
症 例 数：本剤/本剤：35例（成人期発症17例、小児期発症18例）、プラセボ/本剤：36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

⑷SGA性低身長症

1)投与1年間の成績

SGA性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

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

＊　SDS：標準偏差スコア　　平均±SD
＊＊Wilcoxon順位和検定

2)投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48カ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

評価項目	投与群*	試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後	48カ月後
成長速度SDS**	増量群（0.033/0.067 mg/kg/日）	−1.87±1.22 (n=29)	2.52±1.79 (n=29)	2.78±1.98 (n=28)	1.81±1.53 (n=26)	1.48±1.54 (n=24)
	維持群（0.067/0.067 mg/kg/日）	−1.45±1.60 (n=32)	4.77±2.06 (n=32)	2.60±1.73 (n=32)	1.70±2.11 (n=28)	0.82±1.53 (n=23)

評価項目	投与群*	試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後	48カ月後
身長SDS**	増量群（0.033/0.067 mg/kg/日）	−3.14±0.76 (n=29)	−2.53±0.92 (n=29)	−2.02±0.97 (n=28)	−1.80±0.99 (n=26)	−1.48±1.05 (n=24)
	維持群（0.067/0.067 mg/kg/日）	−3.09±0.83 (n=32)	−2.17±0.96 (n=32)	−1.70±1.03 (n=32)	−1.53±1.10 (n=28)	−1.49±1.15 (n=23)

n：症例数、平均±SD
＊　最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射（0.033 mg/kg/日で投与された1例含む）。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。
＊＊SDS：標準偏差スコア

なお、投与48カ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長（−2SDから2SD）の下限−2SDを超えた症例は61例中47例（増量群：21例、維持群：26例）であった。

2.抗ヒト成長ホルモン抗体[4,5]

成長ホルモン分泌不全性低身長症における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例（本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む）では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1.身体成長促進作用

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

2.IGF-I増加作用

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

3.体組成改善作用[14]

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

【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）
　　Somatropin（genetical recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
　　growth hormone human（genetical recombination）
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{306}S_7$
分子量：約22,125
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包　　装】

ジェノトロピンゴークイック注用12mg：1キット

【主要文献】

1)社内資料：慢性腎不全小児における本剤投与後の血中濃度の推移（単回投与）[L20040728062]
2)Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 35(3)：477，1988[L20030528072]
3)Tönshoff, B. et al.：Pediatr Nephrol 5(4)：454，1991[L20030528081]
4)高野　加寿恵ほか：薬理と治療　15(9)：3709，1987 [L20030527242]
5)高野　加寿恵ほか：薬理と治療　16(1)：63，1988 [L20030527281]
6)Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 36(4)：569，1989[L20030528010]
7)伊藤　克己ほか：日本腎臓学会誌　37(3)：186，1995 [L20030528002]
8)高野　加寿恵ほか：Progress in Medicine 19(7)：1763，1999 [L20030626008]

9)社内資料：骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群（PWS）における臨床効果 [L20040728061]
10)Chihara, K. et al.：Growth Horm IGF Res 16(2)：132, 2006 [L20060526017]
11)社内資料：成人成長ホルモン分泌不全（AGHD）患者に対する長期投与試験 [L20060607051]
12)社内資料：SGA性低身長症に対する有効性及び安全性(第Ⅲ相試験) [L20080821137]
13)社内資料：SGA性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性(第Ⅲ相試験の延長試験) [L20080821138]
14)田原　誠ほか：応用薬理　70(3-4)：53, 2006 [L20060629020]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
009
PAA145368

※※2020年５月改訂（第８版）
※2019年12月改訂

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品注）

ジェノトロピン®ゴークイック注用5.3mg

Genotropin® GoQuick Inj. 5.3mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

日本標準商品分類番号
８７２４１２

承認番号	22200AMX00389
薬価収載	2010年９月
販売開始	2010年10月
再審査結果	2014年12月
国際誕生	1987年３月

貯　　法：凍結を避け２～８℃に遮光保存すること
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1.組成

ジェノトロピンゴークイック注用5.3mgは、前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤を医薬品ペン型注入器にセットしたキット製品であり、カートリッジ型注射剤には下記の成分を含有する。

１製剤中：

	販売名／成　分	ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg
カートリッジ前部（粉末）	有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33 mg
	添　加　物	D-マンニトール 1.6 mg グリシン 2.0 mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部（溶解液）	（容量） 添　加　物	（１mL） *m*-クレゾール 3.0 mg D-マンニトール 39 mg

2.性状

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

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

pH	6.4～7.2
浸透圧比	約１（生理食塩液対比）

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mg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0.35 mgまで増量することができる。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
プラダーウィリー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.245 mg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0.021 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0.23 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。

［効能・効果に関連する使用上の注意］

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　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 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≧４cm/年 2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。 ２年目≧２cm/年 ３年目以降≧１cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
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。

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長</td><td></td></tr>
<tr><td>プラダーウィリー症候群</td><td>(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≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</td><td>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]
<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>1.8 ng/mL以下</td></tr>
<tr><td>GHRP-2</td><td>9 ng/mL以下</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症</td><td>(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未満であること。
なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。
2)治療の開始条件
①３歳以上の患者であること。
②現在の身長が標準身長の－2.5SD未満。
③治療開始前１年間の成長速度が標準成長速度の０SD未満。
3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。
(2)治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/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。</td></tr>
</table>

[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、身長の伸びが投与開始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－2SD以下の低身長をきたし、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合

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

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

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

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

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑵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。］

⑶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。］

2.重要な基本的注意

⑴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。

⑵プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

⑶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、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線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。

⑷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。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻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。

⑼SGA性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中にIGF-Iを3カ月から6カ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6カ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

⑽SGA性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
		血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型（11β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
※	経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
	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。
	甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T_4からT_3への転換が促進され、血清T_4の低下及び血清T_3の増加が生じる。

4.副作用

○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（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）

○プ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、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）

⑴重大な副作用

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。

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。

⑵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[注1)]
過敏症[注2)]		蕁麻疹、湿疹、発疹、全身そう痒	紅斑
内分泌	耐糖能低下[注3)]、甲状腺機能低下症[注4)]		
筋・骨格系	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、大腿骨骨頭辷り症、踵骨骨端炎	有痛性外脛骨、外骨腫、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK（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	
泌尿器	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		
肝臓	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇		
消化器		腹痛、嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、疼痛、硬結、発赤、皮下脂肪の消失	熱感
※※ 全身症状		浮腫、発熱、胸部不快感	顔面浮腫
その他		アデノイド肥大、脱毛、いぼ、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)]

（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、関節炎、肩関節の違和感、腫骨棘、四肢痛、胸骨痛	
代謝異常	ALPの上昇、LDL-コレステロール上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
※※ 泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿	
肝・胆道系	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器	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、顔面浮腫	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

＊海外のみで報告
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。

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

⑴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。］

⑵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。］

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。

8.適用上の注意

⑴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。

⑵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。）

⑶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。

⑷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。

⑸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。

9.その他の注意

⑴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。

⑵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。

⑶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。

⑷慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度[1,2]

1.健常成人男子（９例）に皮下注射（16国際単位（5.6 mgに相当）１回投与）した場合の最高血中濃度は、123.7±70.6 ng/mL（4.1時間後）であった。

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

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

また、外国人のデータでは、６カ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある。

【臨床成績】

1.臨床効果[3～12]

⑴成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長の伸び（平均、cm/年）	
				無治療時	治療開始後
成長ホルモン分泌不全性低身長症［筋肉内注射］	1）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	16例	3.5	7.7
		下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴あり	9例	3.3	5.8
成長ホルモン分泌不全性低身長症［連日皮下注射］	2）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20例	3.0	11.0
		本剤（筋肉内注射）による前治療歴あり	18例	3.1	7.8
ターナー症候群	3）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47例	3.5	6.3
成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	2）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24例	4.4	6.4
慢性腎不全	2）	慢性腎不全保存期	36例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27例	2.7	5.2

1）：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を２～３回に分割して筋肉内注射
2）：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射
3）：1.0国際単位（0.35 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射

外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計169例の成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する臨床試験で、国内の成績とほぼ同等の治療成績が得られている。

これらの臨床試験成績から、連日皮下注射法では週２～４回の従来の投与法に比べて身長増加速度が高いことが認められている。

⑵プラダーウィリー症候群

海外（スウェーデン/デンマーク）で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

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

n：症例数、値は平均値を記載
治療群：0.1国際単位（0.033 mgに相当）/kg/日を皮下注射

⑶成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

1）二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が３ng/mL未満の患者（成人期発症35例、小児期発症38例）を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率（%） (p値*)	群間差（%） (p値**)
除脂肪体重（kg）	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25 [2.97, 6.47] (p<0.0001)	3.69 [1.43, 5.95] (p=0.0003)
	プラセボ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38 [−0.45, 2.51] (p=0.1338)	

＊ 群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定

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

＊ 群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定
投与方法：投与開始時～4週後（0.021 mg/kg/週）、投与4週後～8週後（0.042 mg/kg/週）、投与8週後～24週後（0.084 mg/kg/週）を連日皮下投与
症 例 数：本剤37例（成人期発症18例、小児期発症19例）、プラセボ36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

2）長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

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

平均±SD［両側95%信頼区間］

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

平均±SD［両側95%信頼区間］
投与方法：投与開始時～8週後（0.021 mg/kg/週）、8週以降は血清IGF-I濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下投与
症 例 数：本剤/本剤：35例（成人期発症17例、小児期発症18例）、プラセボ/本剤：36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

⑷SGA性低身長症

1）投与1年間の成績

SGA性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

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

＊ SDS：標準偏差スコア　　平均±SD
＊＊Wilcoxon順位和検定

2）投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48カ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

評価項目	投与群*	試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後	48カ月後
成長速度SDS**	増量群（0.033/0.067 mg/kg/日）	−1.87±1.22 (n=29)	2.52±1.79 (n=29)	2.78±1.98 (n=28)	1.81±1.53 (n=26)	1.48±1.54 (n=24)
	維持群（0.067/0.067 mg/kg/日）	−1.45±1.60 (n=32)	4.77±2.06 (n=32)	2.60±1.73 (n=32)	1.70±2.11 (n=28)	0.82±1.53 (n=23)

評価項目	投与群*	試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後	48カ月後
身長SDS**	増量群（0.033/0.067 mg/kg/日）	−3.14±0.76 (n=29)	−2.53±0.92 (n=29)	−2.02±0.97 (n=28)	−1.80±0.99 (n=26)	−1.48±1.05 (n=24)
	維持群（0.067/0.067 mg/kg/日）	−3.09±0.83 (n=32)	−2.17±0.96 (n=32)	−1.70±1.03 (n=32)	−1.53±1.10 (n=28)	−1.49±1.15 (n=23)

n：症例数、平均±SD
＊ 最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射（0.033 mg/kg/日で投与された1例含む）。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。
＊＊SDS：標準偏差スコア

なお、投与48カ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長（−2SDから2SD）の下限−2SDを超えた症例は61例中47例（増量群：21例、維持群：26例）であった。

2.抗ヒト成長ホルモン抗体[3,4]

成長ホルモン分泌不全性低身長症における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例（本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む）では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1.身体成長促進作用

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

2.IGF-I増加作用

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

3.体組成改善作用[13]

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

【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）
　　Somatropin（genetical recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
　　growth hormone human（genetical recombination）
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{306}S_7$
分子量：約22,125
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包　　装】

ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg：1キット

【主要文献】

1）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 35(3)：477, 1988 [L20030528072]
2）Tönshoff, B. et al.：Pediatr Nephrol 5(4)：454, 1991 [L20030528081]
3）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　15(9)：3709, 1987 [L20030527242]
4）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　16(1)：63, 1988 [L20030527281]
5）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 36(4)：569, 1989 [L20030528010]
6）伊藤　克己ほか：日本腎臓学会誌　37(3)：186, 1995 [L20030528002]
7）高野　加寿恵ほか：Progress in Medicine 19(7)：1763, 1999 [L20030626008]
8）社内資料：骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群（PWS）における臨床効果 [L20040728061]

9）Chihara, K. et al.：Growth Horm IGF Res 16（2）：132，2006 [L20060526017]
10）社内資料：成人成長ホルモン分泌不全（AGHD）患者に対する長期投与試験 [L20060607051]
11）社内資料：SGA性低身長症に対する有効性及び安全性（第Ⅲ相試験） [L20080821137]
12）社内資料：SGA性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験の延長試験） [L20080821138]
13）田原　誠ほか：応用薬理　70（3-4）：53，2006 [L20060629020]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
009
PAA145367

＊＊2020年３月改訂（第3版）
＊2017年１月改訂

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

グロウジェクト® 皮下注 6mg
グロウジェクト® 皮下注 12mg

処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
872412

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

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

貯　　法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

【組成・性状】

＊＊1．組成

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

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

２．製剤の性状

本剤は無色澄明の液である。
本剤のpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.0～6.4
浸透圧比	0.9～1.1

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを６～７回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて１週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、１週間に６～７回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-Ⅰ（IGF-Ⅰ）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、１日量として１mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23 mgを６～７回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は１週間に体重kg当たり0.47mg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】

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

２．ターナー症候群における低身長
1）ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の−2.0SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の−1.5SD以下である場合。
2）ターナー症候群における低身長の治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
(1) 成長速度≧４cm/年
(2) 治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が、1.0cm/年以上の場合。
(3) 治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合
２年目　　≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

＊3．成人成長ホルモン分泌不全症
本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。
(1) 小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
1）２種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2）頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
(2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
1）成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

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

4．骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

1）SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

（1）出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、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未満であること。

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

（2）治療の開始条件

①3歳以上の患者であること。

②身長が標準身長の－2.5SD未満であること。

③治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0 SD未満であること。

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

2）SGA性低身長症の治療継続基準

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

（1）成長速度　　≧4 cm/年

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

（3）治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。

2年目　　≧2.0cm/年

3年目以降　≧1.0cm/年

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

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1．ターナー症候群における低身長

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

2．成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

3．SGA性低身長症

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

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

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

2．重要な基本的注意

○成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

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

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

5）本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

○SGA性低身長症

1）治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

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

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4．副作用

○成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

○ターナー症候群における低身長

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

＊○成人成長ホルモン分泌不全症

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

＊○SGA性低身長症

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

(1) 重大な副作用

1)けいれん（頻度不明）：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)甲状腺機能亢進症（頻度不明）：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)ネフローゼ症候群（頻度不明）：ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4)糖尿病（頻度不明）：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

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

*1：発現した場合には投与を中止すること。

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

*3：発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

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

5．高齢者への投与

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7．過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。[1)、2)]

8．適用上の注意

1)調製方法
専用注入器の使用方法に従って用いること。

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

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

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

9．その他の注意

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

2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

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

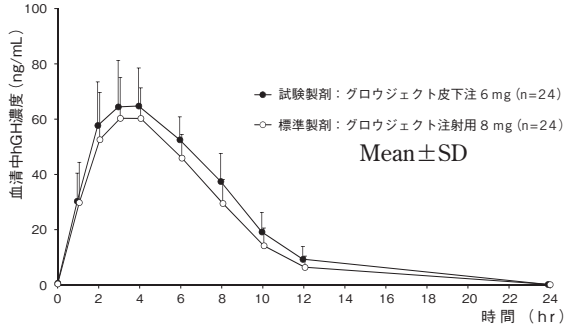
4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-Ⅰ濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-Ⅰ濃度をモニタリングすること。

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

6)動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。[3)]

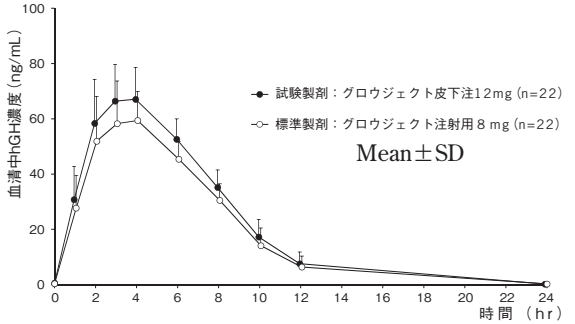
*【薬物動態】

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



	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$MRT_{0\text{-}24h}$ (hr)	T_{max} (hr)
グロウジェクト皮下注6mg	534.8±74.9	68.70±15.11	5.9±0.8	3.5±0.8
標準製剤	458.9±57.2	63.79±14.58	5.6±0.9	3.5±0.8

Mean±SD



	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$MRT_{0\text{-}24h}$ (hr)	T_{max} (hr)
グロウジェクト皮下注12mg	520.8±42.9	69.95±11.45	5.7±0.8	3.7±1.2
標準製剤	453.9±34.4	62.50±14.33	5.7±0.9	3.4±0.8

Mean±SD

【臨床成績】

1．臨床効果

1)成長ホルモン分泌不全性低身長症
グロウジェクト注射用8mgの臨床試験(0.175mg/kg/週)において、6ヵ月間治療した45例(新規例28例、切替例17例)における年間成長速度を下表に示した。[5)]

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

Mean±SD

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

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

Mean±SD

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

①二重盲検試験
成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006mg/kg/日まで漸増する群を設定した。[7)]

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

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

*p値　群内比較：投与開始時 vs 24週後(p<0.001)

②長期投与試験
二重盲検試験において12週間以上の治験薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。[8)]

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

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

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

4)SGA性低身長症 [9)]
グロウジェクトBC注射用8mgのSGA性低身長症を対象とした臨床試験(第Ⅲ相)における主な成績を下表に示した。SGA性低身長症患者に各表中に示す投与量を1日1回皮下投与した。
①身長SDSの変化量

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

*：0.23 mg群との群間比較 [t検定]　　Mean±SD

②身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

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

Mean±SD

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

【薬効薬理】
1．身体成長促進作用
下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への^{35}Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。[11)]

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

3．体組成及び脂質代謝改善作用 [13)]
下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】 [14)]
一般名：ソマトロピン(遺伝子組換え)
Somatropin (Genetical Recombination)
化学名：ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)
growth hormone human (genetical recombination)
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド
分子量：約22,125
性　状：白色の粉末で、においはない。

【包　　装】
1カートリッジ

【主要文献】

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

【文献請求先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元
JCRファーマ 株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

Ⓡ：登録商標

Code No. 42446
PI-GJ4-003A

＊＊2017年１月改訂（第17版）
＊2016年２月改訂

日本標準商品分類番号
872412

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品注)

グロウジェクト® 注射用8mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

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

貯　　法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

【組成・性状】

１．組成

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

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

２．製剤の性状

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

pH	7.0～8.5
浸透圧比	1.2～1.5

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021 mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として漸増し、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。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常１週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6 ～ 7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mgまで増量し、6 ～ 7 回に分けて皮下に注射する。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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

２．ターナー症候群における低身長
1）ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の−2.0SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の−1.5SD以下である場合。
2）ターナー症候群における低身長の治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
(1)成長速度≧4cm/年
(2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が、1.0cm/年以上の場合。
(3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
２年目　　≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

＊＊3．成人成長ホルモン分泌不全症
本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。
(1)小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
1）2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2）頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
(2)成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
1）成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

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

4．骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

1)SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

(1)出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、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未満であること。

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

(2)治療の開始条件

①3歳以上の患者であること。

②身長が標準身長の－2.5SD未満であること。

③治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満であること。

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

2)SGA性低身長症の治療継続基準

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

(1)成長速度　　≧4cm/年

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

(3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。

2年目　　≧2.0cm/年

3年目以降　≧1.0cm/年

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

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. ターナー症候群における低身長

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

2. 成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

3. SGA性低身長症

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

【使用上の注意】

1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

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

2．重要な基本的注意

○成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

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

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

5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

○SGA性低身長症

1)治療前及び治療中には、IGF-Ⅰを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

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

3．相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4．副作用

**○成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

**○ターナー症候群における低身長

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

**○成人成長ホルモン分泌不全症

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

**○SGA性低身長症

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

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

(1) 重大な副作用

1) **けいれん**(頻度不明):けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明):甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **ネフローゼ症候群**(頻度不明):ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) **糖尿病**(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

****(2) その他の副作用**

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

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

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

*1:発現した場合には投与を中止すること。

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

*3:発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

***7. 小児等への投与**

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

8. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。[1)、2)]

9．適用上の注意

1)調製方法

(1)プランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付ける。

(2)針付き注射器型容器のニードルシールド(針カバー)をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。

(3)添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。

(4)添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。

(5)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

2)溶解後の保存方法

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

3)筋肉内注射時

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

(1)同一部位への反復注射は行わないこと。

(2)神経走行部位を避けること。

(3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

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返し注射しないこと。

10. その他の注意

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

2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

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

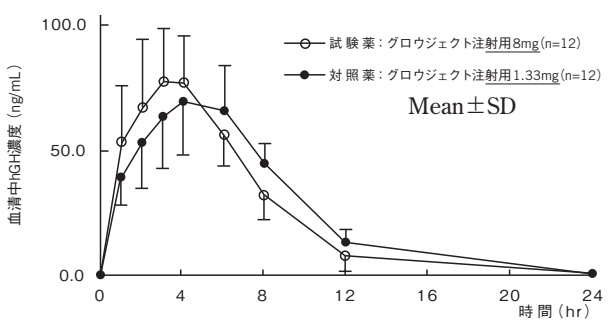
4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-Ⅰ濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-Ⅰ濃度をモニタリングすること。

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

6)動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。[3)]

**【薬物動態】

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



	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$MRT_{0\text{-}24h}$ (hr)	T_{max} (hr)
グロウジェクト注射用8mg	608.7±127.3	83.7±20.9	3.7±1.4	3.7±1.3
グロウジェクト注射用1.33mg	644.7±114.8	72.7±19.8	3.5±0.7	4.9±1.4

Mean±SD

**【臨床成績】

1．臨床効果

1)成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

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

Mean±SD

2)ターナー症候群における低身長

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

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

Mean±SD

3)成人成長ホルモン分泌不全症

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

①二重盲検試験

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

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

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

* p値　群内比較:投与開始時 vs 24週後(p<0.001)

②長期投与試験

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

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

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

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

4）SGA性低身長症[9]

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

①身長SDSの変化量

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

*：0.23 mg群との群間比較［t検定］ Mean±SD

②身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

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

Mean±SD

2．抗ヒト成長ホルモン抗体

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

【薬効薬理】

1．身体成長促進作用

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

2．IGF-Ⅰ増加作用

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

3．体組成及び脂質代謝改善作用 [13)]

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

【有効成分に関する理化学的知見】[14)]

一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）
Somatropin（Genetical Recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
growth hormone human（genetical recombination）
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド
分子量：約22,125
性　状：白色の粉末で、においはない。

【包　　装】

1バイアル（添付溶解液付）

【主要文献】

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

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元
JCRファーマ 株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

Ⓡ：登録商標

Code No. 42435
PI-GJ2-017A

＊＊2017年１月改訂（第17版）
＊2016年２月改訂

日本標準商品分類番号
872412

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品注）

グロウジェクト® BC 注射用 8mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

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

貯　　法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

【組成・性状】

１．組成

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

成分			含量	
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）		9mg	カートリッジ前部（粉末）
添加物	pH調節剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.475mg	
		リン酸二水素ナトリウム	0.394mg	
		水酸化ナトリウム	適量	
		塩酸	適量	
	等張化剤	塩化ナトリウム	1.125mg	
	安定剤	アミノ酢酸	11.25mg	
	賦形剤	D-マンニトール	22.5mg	
添付溶解液（1.08mL）	保存剤	ベンジルアルコール	9.72mg	カートリッジ後部
	溶解剤	注射用水	適量	

専用注入器の使用により8mgまで使用できます。

２．製剤の性状

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

pH	7.0～8.5
浸透圧比	1.2～1.5

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021 mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-Ⅰ（IGF-Ⅰ）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1 mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常１週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6 ～ 7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mgまで増量し、6 ～ 7 回に分けて皮下に注射する。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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

２．ターナー症候群における低身長
1）ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の−2.0SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の−1.5SD以下である場合。
2）ターナー症候群における低身長の治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
(1)成長速度≧4cm/年
(2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が、1.0cm/年以上の場合。
(3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　　≧2cm/年
3年目以降≧1cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

＊＊3．成人成長ホルモン分泌不全症
本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。
(1)小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
1）2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2）頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
(2)成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
1）成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

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

4．骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

1)SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

(1)出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、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未満であること。

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

(2)治療の開始条件

①3歳以上の患者であること。

②身長が標準身長の－2.5SD未満であること。

③治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満であること。

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

2)SGA性低身長症の治療継続基準

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

(1)成長速度　　≧4cm/年

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

(3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。

2年目　　≧2.0cm/年

3年目以降　≧1.0cm/年

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

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. ターナー症候群における低身長

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

2. 成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

3. SGA性低身長症

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

【使用上の注意】

1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

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

2．重要な基本的注意

○成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

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

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

5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

○SGA性低身長症

1)治療前及び治療中には、IGF-Ⅰを3ヵ月～ 6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6ヵ月～ 1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

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

3．相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4．副作用

**○成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

**○ターナー症候群における低身長

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

**○成人成長ホルモン分泌不全症

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

**○SGA性低身長症

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

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

(1) 重大な副作用

1) **けいれん**(頻度不明):けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明):甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **ネフローゼ症候群**(頻度不明):ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) **糖尿病**(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

****(2) その他の副作用**

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

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

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

*1:発現した場合には投与を中止すること。

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

*3:発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

***7. 小児等への投与**

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

8. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。[1)、2)]

9．適用上の注意

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

1)調製方法

(1)専用注入器を用いる場合

①本剤に注入器及び針を取り付け、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること(激しく振とうしないこと)。

②完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

③溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

(2)専用の溶解器を用いる場合

①本剤に針を取り付け、溶解器にセットし、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること(激しく振とうしないこと)。

②完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

③溶解後、溶解器を取り外して注入器に取り付けること。

④取り付け後、注入器の使用方法に従って注射すること。

2)溶解後の保存方法

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

3)その他

(1)1本の薬剤充填カートリッジを複数の患者と共有しないこと。

(2)1本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

4)筋肉内注射時

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

(1)同一部位への反復注射は行わないこと。

(2)神経走行部位を避けること。

(3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

5)皮下注射時

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

10．その他の注意

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

2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

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

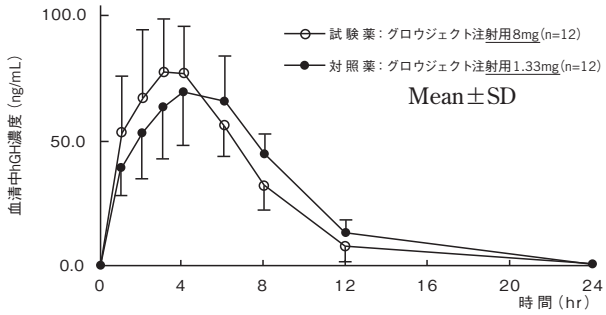
4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-Ⅰ濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-Ⅰ濃度をモニタリングすること。

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

6)動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。[3]

**【薬物動態】

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



	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$MRT_{0\text{-}24h}$ (hr)	T_{max} (hr)
グロウジェクト注射用8mg	608.7±127.3	83.7±20.9	3.7±1.4	3.7±1.3
グロウジェクト注射用1.33mg	644.7±114.8	72.7±19.8	3.5±0.7	4.9±1.4

Mean±SD

**【臨床成績】

1．臨床効果

1)成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

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

Mean±SD

2)ターナー症候群における低身長

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

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

Mean±SD

3)成人成長ホルモン分泌不全症

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

①二重盲検試験

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

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

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

* p値　群内比較:投与開始時 vs 24週後(p<0.001)

②長期投与試験
二重盲検試験において12週間以上の治験薬の投与を行い､12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。[8)]

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

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

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

4)SGA性低身長症 [9)]
グロウジェクトBC注射用8mgのSGA性低身長症を対象とした臨床試験(第Ⅲ相)における主な成績を下表に示した。SGA性低身長症患者に各表中に示す投与量を1日1回皮下投与した。
①身長SDSの変化量

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

*:0.23 mg群との群間比較［t検定］　Mean±SD

②身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

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

Mean±SD

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

【薬効薬理】

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

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

3．体組成及び脂質代謝改善作用 [13)]
下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】[14)]

一般名：ソマトロピン(遺伝子組換え)
Somatropin(Genetical Recombination)
化学名：ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)
growth hormone human(genetical recombination)
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド
分子量：約22,125
性　状：白色の粉末で、においはない。

【包　　装】

1カートリッジ

【主要文献】

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

**【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元
JCRファーマ 株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

Ⓡ：登録商標

Code No. 42434
PI-GJ3-017A

novo nordisk®

日本標準商品分類番号	872412

＊

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

＊＊ 2020年9月改訂(第5版)
＊2017年11月改訂

処方箋医薬品注)

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

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

		ノルディトロピン フレックスプロ注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
添加物	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
識別(ｷｬｯﾌﾟ、ｶｰﾄﾘｯｼﾞﾎﾙﾀﾞｰ及び注入ﾎﾞﾀﾝの色)		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等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。

◇ **ターナー症候群における低身長**

(1) ターナー症候群における低身長への適用基準

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

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

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

1) 成長速度　≧4.0cm/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、≧1.0cm/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　≧2.0cm/年
　3年目以降　≧1.0cm/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　≧4.0cm/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、≧1.0cm/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　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/年

◇ **成人成長ホルモン分泌不全症**

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

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

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

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

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

◇ **SGA性低身長症**

(1) SGA性低身長症への適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
1) 出生時
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満であり、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]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 ≧4cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/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 ≧4cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合
3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/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ので、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、fT_4、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。
	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
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、大腿骨骨頭こり症、大腿骨骨頭壊死、腫骨骨端炎、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

<ノルディトロピン フレックスプロ注5mg及び10mg>

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

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

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

<ノルディトロピン フレックスプロ注15mg>

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

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

(2)皮下注射時

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

(3)その他

1)本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。またJIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]

2)使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

3)使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

4)カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

5)1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

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

(2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

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

(4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

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

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

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積m^2あたり2.5mg(約0.08mg/kg)を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである(外国試験)[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ヵ月の身長の伸びを1年間の身長の伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24 I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した[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ヵ月の身長の伸びを1年間の身長の伸びに換算し求めた。

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

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した[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年間の身長の伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

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

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した[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[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	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	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: $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
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　5 mg: 1筒
ノルディトロピン フレックスプロ注 10 mg: 1筒
ノルディトロピン フレックスプロ注 15 mg: 1筒

【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) 髙野加寿恵ほか: 薬理と臨床, **1**: 71 , 1991
6) 髙野加寿恵ほか: 基礎と臨床, **21**: 6812, 1987
7) 髙野加寿恵ほか: 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) 髙野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, **35**: 1265, 1987
＊11) ノルディトロピン 第3相試験(GHLIQUID-4020)(社内資料)

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　ノボ ケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel　0120-180363(フリーダイアル)

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

製造販売元　ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

Lilly

※※2020年3月改訂（第18版）
※2018年8月改訂

日本標準商品分類番号
87 2412

遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ヒューマトロープ®注射用6mg①
ヒューマトロープ®注射用12mg②

Humatrope®

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

貯　　法：遮光、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

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

0469

6940

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

【組成・性状】

販売名		ヒューマトロープ注射用6mg	ヒューマトロープ注射用12mg
形態		カートリッジ	
成分・含量（1筒中）		ソマトロピン（遺伝子組換え）6.56mg 専用注入器装着時、6mgまで使用できる。	ソマトロピン（遺伝子組換え）13.13mg 専用注入器装着時、12mgまで使用できる。
	添加物	グリシン 6.56mg D-マンニトール 19.67mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.49mg pH調節剤 適量	グリシン 13.1mg D-マンニトール 39.4mg リン酸水素二ナトリウム七水和物 3.0mg pH調節剤 適量
性状・剤形		白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）（注射剤）	
pH		6.5～8.0	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約1	約0.7
		1筒/添付溶解液3.1mL	
添付溶解液（注射筒入り）		日局注射用水をもって全量3.1mLとする。	
	添加物	m-クレゾール 9.9mg 濃グリセリン 53.2mg pH調節剤 適量	m-クレゾール 9.8mg 濃グリセリン 9.0mg pH調節剤 適量

【効能・効果、用法・用量】

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

◇ターナー症候群における低身長

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

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。
1) 成長速度≧4.0cm/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、≧1.0cm/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　　≧2.0cm/年
3年目以降≧1.0cm/年
ただし、以上のいずれも充たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止する。

◇軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長

(1) 軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長への適用基準
現在の身長が同性、同年齢の［標準値-3SD］以下である場合

(2) 軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。
1) 成長速度≧4.0cm/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、≧1.0cm/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　　≧2.0cm/年
3年目以降≧1.0cm/年

◇成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

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

(2) 成人期発症型では、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］

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

◇成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

【使用上の注意】※※

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

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

(3) 脊椎管狭窄・大孔狭窄のある軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）の患者
［本剤により症状の悪化を助長する可能性があるので、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行い、脊椎管狭窄・大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。］

2．重要な基本的注意

◇成人成長ホルモン分泌不全症

(1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。

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

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

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

(5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4．副作用

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症[注)]

承認時における安全性評価対象例175例中12例（6.9%）に注射部疼痛（6例）等の副作用が認められた。また、使用成績調査（再審査終了時）における安全性評価対象例1590例中85例（5.3%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は注射部疼痛（9件：0.6%）、肝機能障害（5件：0.3%）、関節痛（5件：0.3%）、T_3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[注)]

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

◇軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長

承認時における安全性評価対象例46例中25例（54.3%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、O脚の増悪（2件：4.3%）、OGTT異常（10件：21.7%）、好酸球増多（6件：13.0%）、HbA_1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。

(1) 重大な副作用[注)]

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

2) **けいれん（頻度不明）**：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

(2) その他の副作用[注)]

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

副作用分類	0.1%以上	0.1%未満
過敏症[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[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	
消化器		嘔気、腹痛
筋・骨格系	関節痛、下肢痛、成長痛、大腿骨骨頭辷り症、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、硬結	皮下脂肪の消失
神経系	手根管症候群、錯感覚	
循環器	高血圧	
呼吸器系		呼吸困難
その他	浮腫、頭痛、尿潜血・顕微鏡的血尿、LDH上昇、CK（CPK）上昇	白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、ミオグロビン上昇、血清P上昇、蛋白尿、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐[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、耐糖能を低下させるおそれがあるので、定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。特にターナー症候群においては、甲状腺疾患及び耐糖能の低下を合併することがあり、経過を注意深く観察すること。
注3：発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

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

5．高齢者への投与

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7．過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。
長期の過量投与により末端肥大症の症状が認められることがある[1),2)]。

8．適用上の注意

(1) 薬剤交付時の注意

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

(2) 薬剤調製時の注意

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

(3) 薬剤投与時の注意

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

9．その他の注意

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

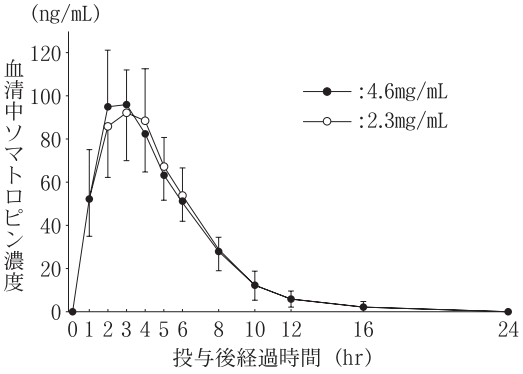
【薬物動態】

血中濃度

健康成人に14.6mg製剤（投与濃度：4.6mg/mL）及び7.3mg製剤（投与濃度：2.3mg/mL）各3.0mgをクロスオーバー法にて皮下注射[注)]した。（ヒューマトロープ注射用12mgの投与時濃度は4.2mg/mL、ヒューマトロープ注射用6mgの投与時濃度は2.1mg/mL）
製剤の違いによる最高血中濃度及び血中濃度曲線下面積の有意差は認められなかった。

記号	投与濃度	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	AUC（ng・hr/mL）
—●—	4.6mg/mL	12	101.33±20.79	2.58±0.67	577.01±80.40
—○—	2.3mg/mL	12	95.36±22.85	2.92±0.79	582.38±80.59

（平均±標準偏差）



注）本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

【臨床成績】

1．臨床効果

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

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

（平均±標準誤差）

(2) 18国際単位含有カートリッジ製剤での成績
1週間に0.5国際単位/kg（0.175mg/kg/週に相当）を6～7回に分割して皮下投与。投与期間は6ヵ月[3]。

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

（平均±標準誤差）

(3) 4国際単位含有バイアル製剤での成績
1週間に0.5国際単位/kg（0.175mg/kg/週に相当）を6～7回に分割して皮下投与。投与期間は6ヵ月[4]。

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

（平均±標準誤差）

◇ターナー症候群における低身長
1週間に1.0国際単位/kg（0.35mg/kg/週に相当）を分割して連日皮下投与。投与期間は2年間。

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

（平均±標準偏差）

◇軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長
1週間に1.0国際単位/kg（0.35mg/kg/週に相当）を6～7回に分割して皮下投与。投与期間は3年間[5]。

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

（平均±標準誤差）

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

(1) 二重盲検試験
1種類のGH分泌刺激試験によるGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に24週間の用量漸増法による本剤の投与又はプラセボの投与を行い、解析対象として計64症例における評価を行った。

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

項目	投与群	二重盲検試験		長期投与試験	
		開始時 → 24週時		48週時	
除脂肪体重[注1]の変化率(%)	ヒューマトロープ注射用6mg24週→48週	4.7±3.9 [32][注2),注3)]	<3.3～6.1>	5.8±4.7 [32][注3)]	<4.1～7.5>
	プラセボ24週→ヒューマトロープ注射用6mg48週	-0.5±4.1 [29]	<-2.1～1.1>	4.5±5.2 [28][注4)]	<2.4～6.5>

（平均変化率±標準偏差、[ ]：例数、< >：変化率の95%信頼区間）

注1）体重より脂肪量及び骨量を除いたもの
注2）二重盲検試験期間での本剤投与群とプラセボ群との間の変化率の群間比較（p<0.05）
注3）二重盲検試験投与開始時からの群内比較（p<0.05）
注4）長期投与試験投与開始時からの群内比較（p<0.05）

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

（平均±標準偏差、[ ]：例数、< >：変化量の95%信頼区間）

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

2．抗ヒト成長ホルモン抗体
◇成長ホルモン分泌不全性低身長症
(1) 18国際単位含有カートリッジ製剤での成績
皮下注射では、6ヵ月間の国内一般臨床試験の結果、46例中1例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた[3]。
(2) 4国際単位含有バイアル製剤での成績
1) 筋肉内注射[注]では、12ヵ月の国内一般臨床試験の結果、前治療歴のない症例15例中4例に、また前治療歴のある症例12例中1例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められたが、いずれも試験経過とともに抗体価が低下し、治療開始12ヵ月後には全例陰性であった[6]。
2) 皮下注射では、6ヵ月の国内一般臨床試験の結果、前治療歴のない症例42例中2例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。前治療歴のある症例では32例中5例が抗体陽性を示したが、これらはいずれも本試験開始時より抗体が存在していた[4]。
◇ターナー症候群における低身長
皮下注射による2年間の国内一般臨床試験の結果、全137例のうち、50例に抗ヒト成長ホルモン抗体が認められた。この50例中30例は最終測定時点で陰性となった。
◇軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長
皮下注射による3年間の国内一般臨床試験の結果、本剤の投与期間中、抗ヒト成長ホルモン抗体検査を実施した44例中7例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。この7例のうち2例については、本試験開始時より抗体が存在していた[5]。

注）本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

【薬効薬理】

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

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：　ソマトロピン（遺伝子組換え）（JAN）
　　Somatropin（Genetical Recombination）（JAN）
化学名：　ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
　　Growth hormone human（Genetical Recombination）
分子式：　$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量：　22124.76
構造式：　191個のアミノ酸からなるペプチド
性　状：　本品は白色の粉末で、においはない。

【取扱い上の注意】

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

【包装】

注射剤：1筒（注射筒入り溶解液3.1mL添付）

【主要文献及び文献請求先】※

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

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

Ⓡ：登録商標

製造販売元※
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0469JJAP

＊＊2020年５月改訂（第６版）
＊2020年３月改訂

日本標準商品分類番号	８７２４１２

	5 mg	10mg
承認番号	22700AMX00728000	22700AMX00729000
薬価収載	2015年12月	2015年12月
販売開始	2015年12月	2015年12月

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

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

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

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

ソマトロピン（遺伝子組換え）注射液

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

⑴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。］
⑵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。］
⑶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）
⑷プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

【組成・性状】

販　売　名	ソマトロピンBS皮下注5 mg「サンド」シュアパル	ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）	
含　　量（１カートリッジ中）	5.0mg	10.0mg
添　加　物	リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.33mg リン酸二水素ナトリウム 1.57mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール 3.00mg ベンジルアルコール 13.50mg D-マンニトール 52.51mg リン酸 適量 水酸化ナトリウム 適量	リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.70mg リン酸二水素ナトリウム 1.35mg ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール 3.00mg フェノール 4.50mg グリシン 27.75mg リン酸 適量 水酸化ナトリウム 適量
色・剤形（又は性状）	無色澄明の液	
容　　量	1.5mL	
pH	6.0～6.4	
浸透圧比	約1.1（日局生理食塩液に対する比）	

【効能又は効果、用法及び用量】

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長：ターナー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長：慢性腎不全	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを６～７回に分けて皮下に注射するが、投与開始６ヵ月後以降増量基準に適合した場合は0.35mgまで増量することができる。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長：プラダーウィリー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.245mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを６～７回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて１週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、１週間に６～７回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子－Ⅰ（IGF－Ⅰ）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、１日量として１mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23mgを６～７回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は１週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、６～７回に分けて皮下に注射する。

なお、専用の注入器を用いて注射する。（「9. 適用上の注意⑴」の項参照）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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
本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
2. 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長
⑴ターナー症候群
1）適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の－2SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の－1.5SD以下である場合

2)治療継続基準

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

①成長速度≧4 cm/年

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

③治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目　　≧2 cm/年

3年目以降≧1 cm/年

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

⑵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。

⑶プラダーウィリー症候群

1)適応基準

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

2)治療継続基準

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

①成長速度≧4 cm/年

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

③治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目　　≧2 cm/年

3年目以降≧1 cm/年

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

3. 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、⑴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(小児期発症型)、もしくは⑵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、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

⑴小児期発症型

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すべて3 ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。ただし、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3 ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。

小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

⑵成人期発症型

成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン(あるいは成長ホルモン単独)の分泌低下がある患者で、かつ1種類(成長ホルモンの単独欠損の患者では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3 ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が1.8 ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では9 ng/mL以下)であること。

[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物質	ヒト成長ホルモン標準品	
	遺伝子組換え	下垂体抽出
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下	3 ng/mL以下
GHRP-2	9 ng/mL以下	15ng/mL以下

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

⑴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未満であること。

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

2)治療の開始条件

①3歳以上の患者であること。

②現在の身長が標準身長の－2.5SD未満

③治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満

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

⑵治療継続基準

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

1)成長速度≧4 cm/年

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

3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目　　≧2 cm/年

3年目以降≧1 cm/年

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

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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始6ヵ月間で年間成長率に換算して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ヵ月目及び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。
   ⑴慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長の－2SD以下の低身長をきたし、0.175mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合
   ⑵1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－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。
   ⑴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。
   ⑵加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-Ⅰ濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-Ⅰ濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑵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。］

⑶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。］

2. 重要な基本的注意

⑴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。

⑵プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

⑶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、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線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。

⑷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。

⑸成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清IGF-Ⅰ値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。

⑹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。

⑺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。

⑻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。

⑼SGA性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中にIGF-Ⅰを3ヵ月から6ヵ月に1回、HbA_{1C}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6ヵ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

⑽SGA性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師(小児内分泌専門医等)あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-Ⅰ産生を抑制するため。
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。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T_4からT_3への転換が促進され、血清T_4の低下及び血清T_3の増加が生じる。

4. 副作用

本剤の海外臨床試験(成長ホルモン分泌不全性低身長症延べ337例)において99例(29.38％)に202件の臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、好酸球増多28件(8.31％)、頭痛23件(6.82％)、HbA_{1C}増加21件(6.23％)、血腫17件(5.04％)、甲状腺機能低下12件(3.56％)、側弯症9件(2.67％)、四肢痛6件(1.78％)、注射部位出血5件(1.48％)、高血糖5件(1.48％)、トリグリセリド上昇5件(1.48％)、アルカリフォスファターゼ上昇5件(1.48％)等であった。

(1)重大な副作用（頻度不明）

1)**痙攣**：痙攣があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)**甲状腺機能亢進症**：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)**ネフローゼ症候群**：ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4)**糖尿病**：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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

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

種　類	副作用発現頻度			
	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明
過　敏　症[注1]				湿疹、発疹、蕁麻疹、全身瘙痒、紅斑
内　分　泌		甲状腺機能低下[注2]	TSH減少	耐糖能低下[注3]
筋・骨格系		側弯症、四肢痛、疼痛	関節痛、腱炎、頚部痛	関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行[注4]、大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭辷り症、踵骨骨端炎、筋痛、ミオグロビン上昇、側弯症等の脊柱変形の進行、有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
代謝異常	HbA_{1C}増加	高血糖、トリグリセリド上昇、アルカリフォスファターゼ上昇、コレステロール上昇	コレステロール低下	CK(CPK)上昇、LDH上昇、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、総蛋白減少
泌尿器				慢性腎不全における血清クレアチニン、BUNの上昇[注5]、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿
肝　臓			ビリルビン血症	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇
消化器			嘔吐、胃腸炎、上腹部痛、腹痛、食欲不振	嘔気、口腔嚢胞
精神神経系	頭痛		片頭痛、痙攣、昏睡	攻撃性
血　液	好酸球増多		白血球減少、白血球増加、貧血、ヘモグロビン増加	異型リンパ球出現
循環器			心雑音、心室肥大	
投与部位		出血	炎症、疼痛、紅斑、注射部位反応、浮腫	発赤、皮下脂肪の消失、硬結、熱感
＊＊全身症状			発熱、疲労	浮腫、胸部不快感、顔面浮腫
その他	血腫	挫傷、気管支炎	近視、眼底検査異常、ウイルス性咽頭炎、後天性リポジストロフィー、瘙痒、鼻咽頭炎、皮膚炎、抗体検査異常	脱毛、喘息、いぼ、アデノイド肥大、扁桃肥大、鼻膿瘍、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心及び嘔吐[注6]

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。
注4)進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。
注5)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6)発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。(「10. その他の注意(4)」の項参照)

〈成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)〉

種　類	頻度不明
過　敏　症[注1]	湿疹、発疹
内　分　泌	甲状腺機能低下症[注2]、耐糖能低下[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、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸骨痛

	種　類	頻度不明
	代謝異常	Al-Pの上昇、血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、LDL-コレステロール上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇
＊＊	泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿
	肝・胆道系	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、γ-GTP上昇、胆のうポリープ
	消化器	嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、便秘
	精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中力低下、知覚減退、疎外感、食欲亢進、傾眠、不眠、めまい、異常感覚
	血液	貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇
	循環器	血圧上昇、不整脈
	投与部位	出血、熱感
＊＊	全身症状	浮腫、背部痛、熱感、疲労、倦怠感、顔面浮腫
	その他	難聴、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

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。

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

⑴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。]
⑵本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。

9. 適用上の注意

⑴**調製方法**

本剤を使用する場合は、専用の注入器の使用方法に従って用いること。

⑵**保存時**

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

⑶**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。

⑷**その他**

1)感染症の原因となるおそれがあるので、1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。
2)凍結あるいは高温下に置かれたカートリッジは使用しないこと。
3)溶液が濁ったり、異物を含んでいる場合は使用しないこと。

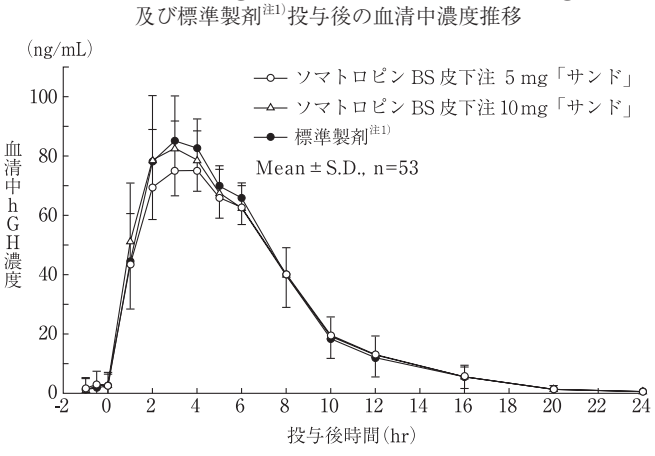
10. その他の注意

⑴ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍等による放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。[1)～7)]
⑵ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。[5),8)～11)]
⑶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。
⑷慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。
⑸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。
⑹連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。[12)]
⑺動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。[13)]

【薬物動態】

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」及び標準製剤[注1)]を、クロスオーバー法によりそれぞれソマトロピン(遺伝子組換え)として0.07mg/kg、健康成人男子に絶食単回下腹部皮下投与して血清中hGH(ヒト成長ホルモン)濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、80%～125%の範囲内であり、3製剤の同等性が確認された。[14)]
(本剤は、ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、同10mg「サンド」とカートリッジの形状のみが異なる同一製剤であるため、本試験成績を引用する。)

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



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

（平均値±標準偏差、n=53）

注1）標準製剤：ジェノトロピン®5.3mg
注2）中央値［範囲］

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

【臨床成績】

1. 臨床効果（海外試験）

（1）**長期投与試験**[15)]

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

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

平均値±標準偏差

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

（2）**第Ⅲ相2群間並行オープン比較試験**[16)]

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

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

平均値±標準偏差

注1）対照製剤：ジェノトロピン®
注2）移動12ヵ月成長速度基準（moving 12-months height velocity basis）による算出

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体（海外試験）[15)]

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

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

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

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

注）対照製剤：ジェノトロピン®

2. IGF-Ⅰ増加作用

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

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド
一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）
Somatropin（genetical recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
growth hormone human（genetical recombination）
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量：22125
性　状：無色の澄明又はわずかに混濁した液である。

【包　　装】

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル：1カートリッジ
ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル：1カートリッジ

【主要文献】

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

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サンド株式会社
〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1
オムニ・コールセンター（フリーダイヤル）0120-062-256
受付：月曜日～金曜日（土・日、祝日及び当社休日を除く）の以下の時間
［本剤に関するお問い合わせ］9：00～17：00
［専用の注入器（シュアパル）に関するお問い合わせ］8：30～22：30

＊製造販売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:https://www.sandoz.jp/

Q01610

最新の添付文書をご参照ください。

somatrogon
1.8 添付文書（案）
1.8.1 添付文書（案）

20XX 年 XX 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
872412

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24 ヶ月

生物由来製品、処方箋医薬品注）

長時間作用型遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤
ソムアトロゴン（遺伝子組換え）注

エヌジェンラ®皮下注 24mg ペン
エヌジェンラ®皮下注 60mg ペン

NGENLA® Inj. 24mg Pens
NGENLA® Inj. 60mg Pens

	24mg	60mg
承認番号		
販売開始	－	－

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 悪性腫瘍のある患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。］

3. 組成・性状

3.1 組成
エヌジェンラ皮下注 24mg ペン及び同 60mg ペンは、下記の成分を含むカートリッジを医薬品ペン型注入器にセットした注射剤である。

販売名	エヌジェンラ皮下注 24mg ペン	エヌジェンラ皮下注 60mg ペン
容　量	1 カートリッジ中 1.2mL	1 カートリッジ中 1.2mL
有効成分	ソムアトロゴン（遺伝子組換え）a)24mg	ソムアトロゴン（遺伝子組換え）a)60mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物 3.1mg クエン酸水和物 0.3mg L-ヒスチジン 1.9mg 塩化ナトリウム 10mg 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 2mg m-クレゾール 4mg	クエン酸ナトリウム水和物 3.1mg クエン酸水和物 0.3mg L-ヒスチジン 1.9mg 塩化ナトリウム 10mg 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 2mg m-クレゾール 4mg

a)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エヌジェンラ皮下注 24mg ペン	エヌジェンラ皮下注 60mg ペン
性状	無色～淡黄色澄明の液剤	
pH	6.3～6.9	
浸透圧比	約 1.2（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与すること。
7.2 本剤の投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であれば気づいた時点で投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、変更前後の投与間隔が 3 日以上になるようにすること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与中は、血清インスリン様成長因子-I（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し、必要な場合は投与量の減量を考慮すること。
8.2 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1c の上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c 等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。［9.1.1、11.1.4 参照］
8.3 甲状腺機能低下が顕在化又は悪化する可能性があるので、甲状腺機能を定期的に検査すること。必要に応じて、適切な治療を行うこと。［10.2 参照］
8.4 本剤の投与により頭蓋内圧亢進の症状が悪化又は再発する可能性があるので、患者の状態を十分に観察すること。視覚異常、頭痛、悪心又は嘔吐が認められた場合は、本剤の投与を中止するか、投与量を減量するとともに、視神経乳頭浮腫の有無を確認するために眼底検査の実施を検討すること。
8.5 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、血清コルチゾール値の低下や中枢性（二次性）副腎皮質機能低下症が顕在化することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。［10.2 参照］
8.6 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
・取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病又は耐糖能異常のある患者

糖尿病患者では、投与開始前に血糖（血糖値、HbA1c 等）をコントロールしておくこと。投与開始後は定期的に血糖値及び HbA1c を測定して患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて、血糖降下薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病の顕在化又は悪化が認められた場合は、本剤の投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。
耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者（肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等）では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。［8.2、10.2、11.1.4 参照］

9.1.2 脳腫瘍の既往のある患者

定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。成長ホルモンは、細胞増殖作用を有し、国内及び海外臨床試験において成長ホルモン投与後に脳腫瘍の再発が報告されている。

9.1.3 心疾患を有する患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトにおける妊娠、胎児又は出生児への影響は不明である。

9.6 授乳婦

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主に CYP3A で代謝される薬剤（性ホルモン製剤、抗てんかん薬、シクロスポリン等）	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ので、これらの薬剤の用量に注意すること。	成長ホルモンが CYP3A により代謝される化合物のクリアランスを増加させる可能性があるため。
糖質コルチコイド［8.5 参照］	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型（11β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	エストロゲンが IGF-I 産生を抑制するため。
インスリン［9.1.1 参照］	インスリンの血糖降下作用が減弱することがあるので、インスリンの用量に注意すること。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン［8.3 参照］	本剤投与により甲状腺機能低下が顕在化又は悪化することがあるので、甲状腺ホルモンの用量に注意すること。	成長ホルモンの投与により、中枢性（二次性）甲状腺機能低下症があらわれることがあるため。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣（頻度不明）

11.1.2 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

11.1.3 ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.1.4 糖尿病（頻度不明）

耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがある。［8.2、9.1.1 参照］

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害		嘔吐	
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛（47.7%）、注射部位紅斑（7.3%）、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位内出血、注射部位熱感	注射部位炎症、注射部位肥厚	注射部位変形、注射部位蕁麻疹
眼障害		眼瞼浮腫	
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	滑膜炎、成長痛	
血液及びリンパ系障害	貧血	好酸球増加症	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		扁桃肥大	
神経系障害	頭痛	感覚鈍麻、失神、浮動性めまい	
腎及び尿路障害		多尿	
精神障害		易刺激性、初期不眠症	
代謝及び栄養障害	低インスリン血症、食欲亢進	高トリグリセリド血症、低コレステロール血症、低血糖、肥満	
内分泌障害		甲状腺機能低下症	
皮膚及び皮下組織障害	特発性蕁麻疹		
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		メラノサイト性母斑	
臨床検査	遊離脂肪酸増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	低比重リポ蛋白減少	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 注射部位を腹部、大腿、臀部、上腕として、投与ごとに順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

14.1.2 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。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファイン、NovoFine 及び NovoFine-Plus で行っている。

14.1.3 注射針は毎回新しいものを注射直前に取り付けること。注射後、注射針は廃棄すること。

14.1.4 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.1.5 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.1.6 カートリッジに濁りや黄変を認めた場合は使用しないこと。

14.1.7 投与量が 1 回に設定できる量を超える場合は、複数回に分けて注射すること。1 回あたりの設定投与量は、エヌジェンラ皮下注 24mg ペンでは 0.2～12mg、エヌジェンラ皮下注 60mg ペンでは 0.5～30mg である。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

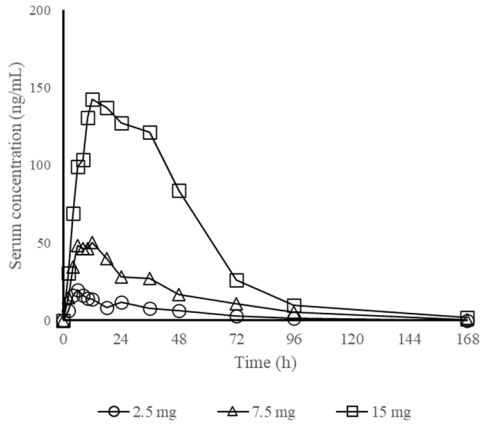
15.1.3 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象に本剤を 1 週間に 1 回皮下投与した臨床試験において、主要期間（投与 12 ヵ月時まで）のいずれかの時点で抗ソムアトロゴン抗体が認められた患者の割合は、国内第Ⅲ相試験では 81.8%（18/22 例）、海外第Ⅲ相試験では 77.1%（84/109 例）であった。また、国内第Ⅲ相試験の投与 24 ヵ月時点で抗ソムアトロゴン抗体が認められた患者の割合は、ベースラインから本剤を継続投与した群（継続投与群）では 72.7%（16/22 例）、12 ヵ月時点でジェノトロピンから本剤に切り替えた群（切り替え投与群）では 55.0%（11/20 例）であった。大部分が抗ヒト成長ホルモン抗体であり、ソムアトロゴンに含まれるヒト絨毛性性腺刺激ホルモンの β サブユニットの C 末端ペプチド部分（hCG-CTP）に対する抗体が認められた被験者は少なく、hCG-CTP に対する抗体の発現は一過性と考えられた。国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の評価対象期間を通じて抗ソムアトロゴン抗体が認められた被験者のうち、中和抗体は 4 例に認められたが、1 例を除き一過性であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（17 例）に本剤 2.5、7.5 及び 15mg を単回皮下投与したときの血清中薬物濃度－時間推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった [1]。



用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
2.5 (5 例)	21.0 ±14.2	666.7 ±292.5	6.0 [4.0, 24.0]	22.1±8.2[a)]
7.5 (6 例)	53.9 ±21.9	2249.7 ±661.6	12.0 [6.0, 18.0]	22.4±2.0[b)]
15 (6 例)	160.1 ±133.8	7502.3 ±5170.5	15.0 [10.0, 48.0]	21.9±7.2

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］

a）3 例

b）5 例

16.1.2 反復投与

小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者（11～15 例）に本剤を週 1 回又はジェノトロピン 0.034mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したとき、投与 2 週目における本剤投与時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与 2 週目におけるジェノトロピン投与時の AUC_{last} は、133.6ng·h/mL、C_{max} は 17.3ng/mL、$t_{1/2}$ は 3.52 時間及び t_{max} は 2 時間であった [2]（外国人データ）。

用量（mg/kg）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.25 (13 例)	460.0	10829.7	12	36.10
0.48 (15 例)	810.2	20447.6	12	18.27
0.66 (13 例)	1150.9	28013.1	6	22.43

平均値

16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤 0.25、0.48 及び 0.66mg/kg[注)] を投与した日本人及び外国人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 145 例から得られた血清中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、日本人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に本剤 0.66mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における C_{max} は 756±295ng/mL、AUC_{ss} は 26200±9680ng･h/mL と推定された（いずれも平均値±標準偏差）[3]。

16.8 その他

本剤 0.25、0.48 及び 0.66mg/kg[注)] を週 1 回反復皮下投与した小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 41 例から得られた血清中本薬濃度及び IGF-I 値に基づく母集団薬物動態/薬力学解析に基づくと、定常状態における IGF-I のパラメータは以下のとおり推定された [4]（外国人データ）。

用量 (mg/kg)	IGF-I C_{max} (ng/mL)	IGF-I AUC_{last} (ng·h/mL)	IGF-I t_{max} (day)
0.25	147±71	705±342	2.04［1.54, 2.29］
0.48	183±60	895±285	2.29［2.04, 2.96］
0.66	214±106	1080±530	2.58［2.38, 2.92］

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値［範囲］

注）本剤の承認された用量は 0.66mg/kg/週である。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

日本人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象に本剤投与群 22 例に 0.66mg/kg/週（0.25mg/kg/週から投与を開始し、2 週間隔で 0.48mg/kg/週、0.66mg/kg/週へと漸増）を週 1 回投与し、ジェノトロピン投与群 22 例に 0.025mg/kg/日を毎日投与した。主要評価項目であるベースラインから 12 ヵ月後の年間成長速度の最小 2 乗平均値[注 1)]±標準誤差は本剤投与群で 9.65±0.29cm/年、ジェノトロピン投与群で 7.87±0.29cm/年であり、その差（本剤投与群 − ジェノトロピン投与群）の点推定値（95%信頼区間）は 1.79（0.97,2.60）cm/年であった。差の点推定値は有効性判定基準-1.8cm/年を上回った。ベースラインから 12 ヵ月後までの IGF-I SD スコアの変化量の平均値±標準偏差は、本剤投与群で 2.89±0.78、ジェノトロピン投与群で 1.00±0.70 であった。

ベースラインから 12 ヵ月時点までの副作用発現頻度は本剤投与群で 77.3%（17/22 例）、ジェノトロピン投与群で 18.2%（4/22 例）であった。報告された主な副作用は、本剤投与群で注射部位疼痛 72.7%（16/22 例）及び注射部位紅斑 9.1%（2/22 例）、ジェノトロピン投与群で注射部位疼痛 13.6%（3/22 例）であった。

12 ヵ月時点から 24 ヵ月時点までの期間の年間成長速度の平均値±標準偏差は、ベースラインから本剤を継続投与した群（継続投与群）22 例で 7.55±1.05cm/年、12 ヵ月時点でジェノトロピンから本剤に切り替えた群（切り替え投与群）19 例で 7.94±1.08cm/年であった。12 ヵ月時点から 24 ヵ月時点までの IGF-I SD スコアの変化量の平均値±標準偏差は、本剤投与群で 0.17±0.75、ジェノトロピン投与群で 2.32±0.97 であった。

12 ヵ月時点から 24 ヵ月時点までの副作用発現頻度は、継続投与群で 50.0%（11/22 例）、切り替え投与群で 60.0%（12/20 例）であり、報告された副作用は、継続投与群では注射部位疼痛 50.0%（11/22 例）及び成長痛 4.5%（1/22 例）、切り替え投与群では注射部位疼痛 60.0%（12/20 例）であった。

注 1）共分散分析［質的変数：投与群、性別、量的変数：ベースライン時の身長標準偏差スコア及びベースライン時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］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

外国人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象に本剤投与群 109 例に 0.66mg/kg/週を週 1 回投与し、ジェノトロピン投与群 115 例に 0.034mg/kg/日を毎日投与した。主要評価項目であるベースラインから 12 ヵ月後の年間成長速度の最小 2 乗平均値[注 2)] ±標準誤差は本剤投与群で 10.10±0.27cm/年、ジェノトロピン投与群で 9.78±0.25cm/年であり、その差（本剤投与群 − ジェノトロピン投与群）の点推定値（95%信頼区間）は 0.33（-0.24,0.89）cm/年であった。差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージン-1.8cm/年を上回ったため、本剤のジェノトロピンに対する非劣性が検証された。ベースラインから 12 ヵ月後までの IGF-I SD スコアの変化量の平均値±標準偏差は、本剤投与群で 2.60±1.26、ジェノトロピン投与群で 1.02±0.87 であった。

副作用発現頻度は本剤投与群で 54.1%（59/109 例）、ジェノトロピン投与群で 39.1%（45/115 例）であった。報告された主な副作用は、本剤投与群で注射部位疼痛 39.4%（43/109 例）、注射部位紅斑 8.3%（9/109 例）、注射部位そう痒感 5.5%（6/109 例）、ジェノトロピン投与群で注射部位疼痛 25.2%（29/115 例）であった。

注 2）共分散分析［質的変数：投与群、年齢群、性別、ベースライン時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及び地域、量的変数：ベースライン時の身長標準偏差スコア］

18.薬効薬理

18.1 作用機序

ソムアトロゴンは半減期を延長させるためにヒト成長ホルモンにヒト絨毛性性腺刺激ホルモンのβサブユニットの C 末端ペプチドを融合した糖タンパク質であり、成長ホルモン受容体に結合後、STAT5b シグナル伝達経路の活性化及び血中 IGF-I 濃度の上昇を引き起こし、その結果、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者の成長速度を高める。

18.2 体重増加作用

下垂体切除及び正常ラットにソムアトロゴンを皮下投与したところ、用量依存的に体重増加作用を示した。

18.3 IGF-I 誘導作用

ラット及びアカゲザルにソムアトロゴンを皮下投与したところ、血清中 IGF-I 濃度が上昇した。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ソムアトロゴン（遺伝子組換え）
Somatrogon (genetical recombination)
分子式：$C_{1359}H_{2125}N_{361}O_{420}S_7$
分子量：約 40,000
本質：ソムアトロゴンは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～28、220～247 及び 248～275 番目は、それぞれヒト絨毛性性腺刺激ホルモン β サブユニットの C 末端ペプチド、29～219 番目はヒト成長ホルモンからなる。ソムアトロゴンは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソムアトロゴンは、275 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

20.取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。
20.2 使用開始後は、ペンキャップをして 2～8℃で保存し、使用開始後 4 週間以内に使用すること。薬剤がなくなった場合、及び使用期限を越えた場合は使用しないこと。

22.包装

〈エヌジェンラ皮下注 24mg ペン〉
1 筒
〈エヌジェンラ皮下注 60mg ペン〉
1 筒

23.主要文献

1）日本人及び外国人健康成人の薬物動態（20xx 年 xx 月承認、CTD2.7.2.2.1.2）
2）日本人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者の薬物動態（20xx 年 xx 月承認、CTD2.7.2.2.2.1）
3）社内資料：日本人及び外国人成長ホルモン分泌不全性低身長症患者における母集団 PK 解析の結果
4）社内資料：日本人成長ホルモン分泌不全性低身長症患者における母集団 PD 解析による IGF-I パラメータのシミュレーション

24.文献請求先及び問い合わせ先

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

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

TABLE OF CONTENTS

1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠 2
1.1. 効能又は効果（案） 2
1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠 2
2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠 3
2.1. 用法及び用量（案） 3
2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠 3

1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

本剤の効能又は効果（案）は以下のとおりである。

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は，前思春期の小児成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）患者を対象とした海外第 2 相試験（CP-4-004 試験），海外第 3 相試験（CP-4-006 試験）および国内第 3 相試験（CP-4-009 試験）の結果に基づき設定した。

CP-4-004 試験は，外国人小児 GHD 患者を対象に，複数用量の本剤の週 1 回投与を遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤（以下，ジェノトロピン）の連日投与と比較する，用量設定を目的とした第 2 相試験であった。本剤 0.25，0.48 または 0.66 mg/kg/週の用量が評価され，12 ヵ月投与後の年間成長速度について，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与はジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に相当する結果であった（M.2.7.3.2 項）。本剤群の IGF-1 SDS 値は用量依存的に 0 に近づく傾向が確認された。本剤 0.66 mg/kg/週群の安全性および忍容性はジェノトロピン群と同様であり良好であった（M2.7.4.1 項）。以上より，第 3 相試験の用法・用量として本剤 0.66 mg/kg/週が選択された。

CP-4-006 試験は，外国人小児 GHD 患者を対象に，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与のジェノトロピン連日投与に対する非劣性を検証する第 3 相試験であった。12 ヵ月投与後の年間成長速度について，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与が，ジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に対して非劣性であることが検証された（M.2.7.3.2 項）。また，本剤群の IGF-1 SDS 値は緩徐に上昇し，6 ヵ月時点以降安定して目標範囲内に維持された。本剤群の安全性および忍容性は良好であり，ジェノトロピン群と比較して著しい安全性上の懸念は認められなかった（M.2.7.4.1 項）。

CP-4-009 試験は，日本人小児 GHD 患者を対象に，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与をジェノトロピンの連日投与と比較する第 3 相試験であった。12 ヵ月投与後の年間成長速度において，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当していた（M2.7.3.2 項）。本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与の安全性および忍容性は良好であり，ジェノトロピン群と比較して著しい安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.4.1 項）。本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与後の血清中薬物濃度は日本人小児 GHD 患者および外国人小児 GHD 患者で類似していた。また，IGF-1 SDS 値は IGF-1 SDS が約 0 に達するまで用量依存的に徐々に増加し，投与後 12 ヵ月時点まで安定して目標範囲内に維持された。日本人小児 GHD 患者における本剤の有効性と安全性，ならびに PK/PD の結果は，CP-4-004 試験および CP-4-006 試験で報告された結果と大きく異ならなかった（M2.7.2 項）。

以上の臨床試験結果に基づき，本邦における既承認の遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤の効能又は効果と同様に，本剤に対する効能又は効果（案）を「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」とした。

2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

本剤の用法及び用量（案）は以下のとおりである。

通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として0.66 mg/kgを1週間に1回皮下投与する。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の「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」に対する用法及び用量（案）は，CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験の結果に基づき以下のとおり設定した。

1.2 項［効能又は効果（案）の設定根拠］で述べたとおり，CP-4-004 試験では，本剤 0.25，0.48 または 0.66 mg/kg/週の用量が評価され，本剤 0.66 mg/kg/週群の有効性および安全性はジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与と同様であったことより，第 3 相試験の用法・用量として本剤 0.66 mg/kg/週を選択した。また，CP-4-006 試験では，12 ヵ月投与後の年間成長速度において本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与がジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に対して非劣性であることが検証された。本剤群の安全性および忍容性は良好であり，ジェノトロピン群と比較して著しい安全性上の懸念は認められなかった。さらに，CP-4-009 試験において，12 ヵ月投与後の年間成長速度において本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当しており，日本人小児 GHD 患者における本剤の有効性と安全性，ならびに PK/PD の結果は，CP-4-004 試験および CP-4-006 試験で報告された結果とも大きく異ならなかった。

以上のとおり，小児 GHD 患者における国内外の PK/PD の類似性が認められたこと，外国人患者を対象とした CP-4-006 試験で本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与のジェノトロピン 0.034 mg/kg 連日投与に対する非劣性が検証されたこと，ならびに日本人小児 GHD 患者を対象とした CP-4-009 試験でも本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与において CP-4-006 試験に相当する有効性および安全性が認められたことから，本剤の効能又は効果（案）「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患者」に対する用法及び用量（案）を「通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。」とした。

1.使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は,「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）および「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（同日付け薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）に準拠し，本剤の臨床試験成績，ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）および類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者	CCDSおよび類薬の添付文書を参考に一般的な注意喚起として記載した。
2.2悪性腫瘍のある患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。］	CCDSおよび類薬の添付文書を参考に,新生物のリスクを最小化するための対策として設定した。
5.効能又は効果に関連する注意 本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班　成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き」を参照すること。	類薬を参考に,対象疾患に基づく日本独自の手引きを参照する旨を記載した。
7.用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与すること。 7.2 本剤の投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であれば気づいた時点で投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、変更前後の投与間隔が 3 日以上になるようにすること。	CCDSおよび類薬の添付文書を参考に週1回投与における投与間隔の注意を記載した。
8.重要な基本的注意 8.1 本剤の投与中は、血清インスリン様成長因子-I（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し、必要な場合は投与量の減量を考慮すること。	類薬の添付文書を参考に設定した。
8.2 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1c の上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c 等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。［9.1.1、11.1.4 参照］	類薬の添付文書を参考に,糖代謝障害のリスクを最小化するための対策として設定した。
8.3 甲状腺機能低下が顕在化又は悪化する可能性があるので、甲状腺機能を定期的に検査すること。必要に応じて、適切な治療を行うこと。［10.2 参照］	CCDS および類薬の添付文書を参考に設定した。
8.4 本剤の投与により頭蓋内圧亢進の症状が悪化又は再発す	CCDS および類薬の添付文書を

使用上の注意（案）	設定根拠
る可能性があるので、患者の状態を十分に観察すること。視覚異常、頭痛、悪心又は嘔吐が認められた場合は、本剤の投与を中止するか、投与量を減量するとともに、視神経乳頭浮腫の有無を確認するために眼底検査の実施を検討すること。	参考に設定した。
8.5 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、血清コルチゾール値の低下や中枢性（二次性）副腎皮質機能低下症が顕在化することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。［10.2 参照］	CCDS および類薬の添付文書を参考に設定した。
8.6 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 ・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。 ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。 ・取扱説明書を必ず読むよう指導すること。	類薬の添付文書を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 糖尿病又は耐糖能異常のある患者** 糖尿病患者では、投与開始前に血糖（血糖値、HbA1c 等）をコントロールしておくこと。投与開始後は定期的に血糖値及び HbA1c を測定して患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて、血糖降下薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病の顕在化又は悪化が認められた場合は、本剤の投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。 耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者（肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等）では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。［8.2、10.2、11.1.4 参照］	CCDS および類薬の添付文書を参考に，糖代謝障害のリスクを最小化するための対策として設定した。
9.1.2 脳腫瘍の既往のある患者 定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。成長ホルモンは、細胞増殖作用を有し、国内及び海外臨床試験において成長ホルモン投与後に脳腫瘍の再発が報告されている。	類薬の添付文書を参考に，新生物のリスクを最小化するための対策として設定した。
9.1.3 心疾患を有する患者 ときに一過性の浮腫があらわれることがある。	類薬の添付文書を参考に設定した。
9.2 腎機能障害患者 ときに一過性の浮腫があらわれることがある。	類薬の添付文書を参考に設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトにおける妊娠、胎児又は出生児への影響は不明である。	CCDS を参考に新記載要領の基準に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行については不明である。</td><td>CCDS を参考に新記載要領の基準に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>主に CYP3A で代謝される薬剤（性ホルモン製剤、抗てんかん薬、シクロスポリン等）</td><td>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ので、これらの薬剤の用量に注意すること。</td><td>成長ホルモンが CYP3A により代謝される化合物のクリアランスを増加させる可能性があるため。</td></tr>
<tr><td>糖質コルチコイド［8.5 参照］</td><td>成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。</td><td>糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。</td></tr>
<tr><td></td><td>血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。</td><td>成長ホルモンが 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型（11β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。</td></tr>
<tr><td>経口エストロゲン</td><td>成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。</td><td>エストロゲンが IGF-I 産生を抑制するため。</td></tr>
<tr><td>インスリン［9.1.1 参照］</td><td>インスリンの血糖降下作用が減弱することがあるので、インスリンの用量に注意すること。</td><td>成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。</td></tr>
<tr><td>甲状腺ホルモン［8.3 参照］</td><td>本剤投与により甲状腺機能低下が顕在化又は悪化することがあるので、甲状腺ホルモンの</td><td>成長ホルモンの投与により、中枢性（二次性）甲状腺機能低下症があらわれることがあるた</td></tr>
</table></td><td>類薬の添付文書を参考に設定した。

CCDS および類薬の添付文書を参考に設定した。

対象疾患を考慮して，類薬の添付文書を参考に設定した。

CCDS および類薬の添付文書を参考に，糖代謝障害のリスクを最小化するための対策として設定した。

類薬の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td>用量に注意すること。</td><td>め。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 痙攣（頻度不明）</td><td>類薬の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>11.1.2 甲状腺機能亢進症（頻度不明）</td><td>類薬の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>11.1.3 ネフローゼ症候群（頻度不明）</td><td>類薬の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>11.1.4 糖尿病（頻度不明）
耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがある。[8.2、9.1.1 参照]</td><td>CCDS および類薬の添付文書を参考に，糖代謝障害のリスクを最小化するための対策として設定した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>注射部位疼痛(47.7%)、注射部位紅斑(7.3%)、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位内出血、注射部位熱感</td><td>注射部位炎症、注射部位肥厚</td><td>注射部位変形、注射部位蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>眼瞼浮腫</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>四肢痛</td><td>滑膜炎、成長痛</td><td></td></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>貧血</td><td>好酸球増加症</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭</td><td></td><td>扁桃肥大</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>海外第 3 相試験（CP-4-006 試験）および国内第 3 相試験（CP-4-009 試験）を併合解析した結果を記載した。また，併合解析での発現がなく CCDS にのみ記載がある事象を頻度不明として記載した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>感覚鈍麻、失神、浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>多尿</td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>易刺激性、初期不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>低インスリン血症、食欲亢進</td><td>高トリグリセリド血症、低コレステロール血症、低血糖、肥満</td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>甲状腺機能低下症</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>特発性蕁麻疹</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>良性､悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)</td><td></td><td>メラノサイト性母斑</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>遊離脂肪酸増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>低比重リポ蛋白減少</td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与時の注意
14.1.1 注射部位を腹部、大腿、臀部、上腕として、投与ごとに順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

14.1.2 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。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファイン､NovoFine 及び NovoFine-Plus で行っている。

14.1.3 注射針は毎回新しいものを注射直前に取り付けること。注射後、注射針は廃棄すること。

14.1.4 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。</td><td>臨床試験から得られた安全性情報に基づき，CCDS および類薬の添付文書を参考に設定した。

類薬の添付文書を参考に設定した。

CCDS を参考に設定した。

類薬の添付文書を参考に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14.1.5 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。	CCDSおよび類薬の添付文書を参考に設定した。
14.1.6カートリッジに濁りや黄変を認めた場合は使用しないこと。	CCDSを参考に設定した。
14.1.7投与量が1回に設定できる量を超える場合は、複数回に分けて注射すること。1回あたりの設定投与量は、エヌジェンラ皮下注24mgペンでは0.2～12mg、エヌジェンラ皮下注60mgペンでは0.5～30mgである。	類薬の添付文書を参考に設定した。
15.その他の注意 **15.1臨床使用に基づく情報** 15.1.1ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。	類薬の添付文書を参考に,新生物のリスクを最小化するための対策として設定した。
15.1.2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。	類薬の添付文書を参考に,新生物のリスクを最小化するための対策として設定した。
15.1.3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患者を対象に本剤を1週間に1回皮下投与した臨床試験において、主要期間（投与12ヵ月時まで）のいずれかの時点で抗ソムアトロゴン抗体が認められた患者の割合は、国内第Ⅲ相試験では81.8%（18/22例）、海外第Ⅲ相試験では77.1%（84/109例）であった。また、国内第Ⅲ相試験の投与24ヵ月時点で抗ソムアトロゴン抗体が認められた患者の割合は、ベースラインから本剤を継続投与した群（継続投与群）では72.7%（16/22例）、12ヵ月時点でジェノトロピンから本剤に切り替えた群（切り替え投与群）では55.0%（11/20例）であった。大部分が抗ヒト成長ホルモン抗体であり、ソムアトロゴンに含まれるヒト絨毛性性腺刺激ホルモンのβサブユニットのC末端ペプチド部分（hCG-CTP）に対する抗体が認められた被験者は少なく、hCG-CTPに対する抗体の発現は一過性と考えられた。国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の評価対象期間を通じて抗ソムアトロゴン抗体が認められた被験者のうち、中和抗体は4例に認められたが、1例を除き一過性であった。	臨床試験の情報に基づき設定した。

2. 副作用

小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした試験のうち，海外第 3 相試験（CP-4-006 試験）における 12 ヵ月間の主要評価期間ならびに国内第 3 相試験（CP-4-009 試験）における 12 ヵ月間の主要評価期間および 12 ヵ月間の非盲検延長試験期間中に，本剤が投与された被験者で発現した副作用の併合解析結果を以下に示した。この全ての副作用を 11.2 その他の副作用の項に記載した。

MedDRA/J ver 23.0 器官別大分類（SOC）	事象名 基本語（PT）	発現例数（例）	発現頻度（%） (N=151)
副作用全体		89	58.9
胃腸障害	嘔吐	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	72	47.7
	注射部位紅斑	11	7.3
	注射部位そう痒感	7	4.6
	注射部位腫脹	6	4.0
	注射部位硬結	4	2.6
	注射部位出血	2	1.3
	注射部位内出血	2	1.3
	注射部位熱感	2	1.3
	注射部位炎症	1	0.7
	注射部位肥厚	1	0.7
眼障害	眼瞼浮腫	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	3	2.0
	滑膜炎	1	0.7
	成長痛	1	0.7
血液およびリンパ系障害	貧血	4	2.6
	好酸球増加症	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	扁桃肥大	1	0.7
神経系障害	頭痛	4	2.6
	感覚鈍麻	1	0.7
	失神	1	0.7
	浮動性めまい	1	0.7
腎および尿路障害	多尿	1	0.7
精神障害	易刺激性	1	0.7
	初期不眠症	1	0.7
代謝および栄養障害	低インスリン血症	4	2.6
	食欲亢進	2	1.3
	高トリグリセリド血症	1	0.7
	低コレステロール血症	1	0.7
	低血糖	1	0.7
	肥満	1	0.7
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1	0.7

MedDRA/J ver 23.0 器官別大分類（SOC）	事象名 基本語（PT）	発現例数（例）	発現頻度（%） (N=151)
皮膚および皮下組織障害	特発性蕁麻疹	2	1.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	メラノサイト性母斑	1	0.7
臨床検査	遊離脂肪酸増加	4	2.6
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	1.3
	低比重リポ蛋白減少	1	0.7