

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013年に準拠して作成

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

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

Norditropin® FlexPro

NORDITROPIN® 

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg :1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え)5mg含有	
	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg :1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え)10mg含有	
	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg :1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え)15mg含有	
	ノルデイトロピン®S注10mg :1カートリッジ(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え)10mg含有	
一般名	和名:ソマトロピン(遺伝子組換え) (JAN) 洋名:Somatropin (Genetical Recombination) (JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg	製造販売承認年月日:2010年 6月24日 薬価基準収載年月日:2010年 9月24日 発売年月日 :2010年10月29日
	ノルデイトロピン®S注10mg	製造販売承認年月日:2000年 3月15日 薬価基準収載年月日:2000年 7月 7日 発売年月日 :2000年 7月13日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元 : ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL http://www.novonordisk.co.jp	

本IFは、2017年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方法から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体

での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。
[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月)

目

次

I. 概要に関する項目	1	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	22
1. 開発の経緯	1	5. 慎重投与内容とその理由	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	24
1. 販売名	2	8. 副作用	25
2. 一般名	2	9. 高齢者への投与	35
3. 構造式又は示性式	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35
4. 分子式及び分子量	3	11. 小児等への投与	35
5. 化学名(命名法)	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	13. 過量投与	35
7. CAS登録番号	3	14. 適用上の注意	36
III. 有効成分に関する項目	4	15. その他の注意	36
1. 物理化学的性質	4	16. その他	37
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	38
3. 有効成分の確認試験法	4	1. 薬理試験	38
4. 有効成分の定量法	4	2. 毒性試験	39
IV. 製剤に関する項目	5	X. 管理的事項に関する項目	40
1. 剤形	5	1. 規制区分	40
2. 製剤の組成	5	2. 有効期間又は使用期限	40
3. 注射剤の調製法	6	3. 貯法・保存条件	40
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	40
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 承認条件等	42
6. 溶解後の安定性	6	6. 包装	42
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	7. 容器の材質	42
8. 生物学的試験法	6	8. 同一成分・同効薬	42
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	9. 国際誕生年月日	42
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 力価	7	11. 薬価基準収載年月日	43
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	43
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月及びその内容	43
14. その他	7	14. 再審査期間	43
V. 治療に関する項目	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
1. 効能又は効果	8	16. 各種コード	44
2. 用法及び用量	8	17. 保険給付上の注意	44
3. 臨床成績	11	XI. 文献	45
VI. 薬効薬理に関する項目	17	1. 引用文献	45
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17	2. その他の参考文献	45
2. 薬理作用	17	XII. 参考資料	46
VII. 薬物動態に関する項目	19	1. 主な外国での発売状況	46
1. 血中濃度の推移・測定法	19	2. 海外における臨床支援情報	50
2. 薬物速度論的パラメータ	20	XIII. 備考	52
3. 吸収	20	その他の関連資料	52
4. 分布	20		
5. 代謝	20		
6. 排泄	21		
7. トランスポーターに関する情報	21		
8. 透析等による除去率	21		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22		
1. 警告内容とその理由	22		
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22		
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	22		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノルディトロピン®は、デンマークのノボ ノルディスクA/Sが独自の遺伝子組換え技術を用いて開発したソマトロピン(遺伝子組換え)製剤であり、1988年4月にデンマークにおいて最初の承認となった。

1988年11月	バイアル製剤である「ノルディトロピン®注射用4 I.U.」承認 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」承認
1991年 1月	「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示すターナー症候群における低身長」効能・効果追加
1992年 9月	ペン型注入器用の「ペン用ノルディトロピン®24 I.U.」承認
1997年 4月	「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長」効能・効果追加
2000年 3月	リキッドタイプヒト成長ホルモン製剤「ノルディトロピン®S注5mg」及び「ノルディトロピン®S注10mg」承認
2000年11月	「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」について成長ホルモン分泌不全を示す場合という限定を外す効能・効果追加
2004年 2月	ペン型リキッドタイプのプレフィルド製品である「ノルディトロピン® ノルディフレックス®注5mg」及び「ノルディトロピン® ノルディフレックス®注10mg」承認
2006年 3月	「ノルディトロピン® ノルディフレックス®注15mg」承認
2009年 4月	「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」効能・効果追加
2009年 6月	「骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症」効能・効果追加
2010年 4月	「ノルディトロピン®S注5mg」薬価削除
2010年 6月	「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」承認
2012年 4月	「ノルディトロピン® ノルディフレックス®注5mg」「ノルディトロピン® ノルディフレックス®注10mg」「ノルディトロピン® ノルディフレックス®注15mg」薬価削除
2017年11月	「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」効能・効果追加

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- リキッドタイプのヒト成長ホルモン製剤であり、溶解操作が不要である。
(IV-1「剤形」の項参照)
- ペン型プレフィルド(カートリッジが注入器にセットされている)製剤とカートリッジ製剤がある。
(IV-1「剤形」の項参照)
- 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し、身長促進効果を示す。
(V-1「効能又は効果」の項参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長に対し、身長促進効果を示す。
(V-1「効能又は効果」の項参照)
- 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長に対し、身長促進効果を示す。
(V-1「効能又は効果」の項参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないSGA 性低身長症に対し、身長促進効果を示す。
(V-1「効能又は効果」の項参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長に対し、身長促進効果を示す。
(V-1「効能又は効果」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg

ノルデイトロピン®S注10mg

(2) 洋名

Norditropin® FlexPro®

Norditropin® S

(3) 名称の由来

ノボ ノルディスクA/Sの開発したソマトロピンを意味する。

〈ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg/10mg/15mg〉

「フレックスプロ®」は、フレックスとプロGRESSの合成語

〈ノルデイトロピン®S注10mg〉

「S」は、欧州での販売名「Norditropin® SimpleXx」に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ソマトロピン(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

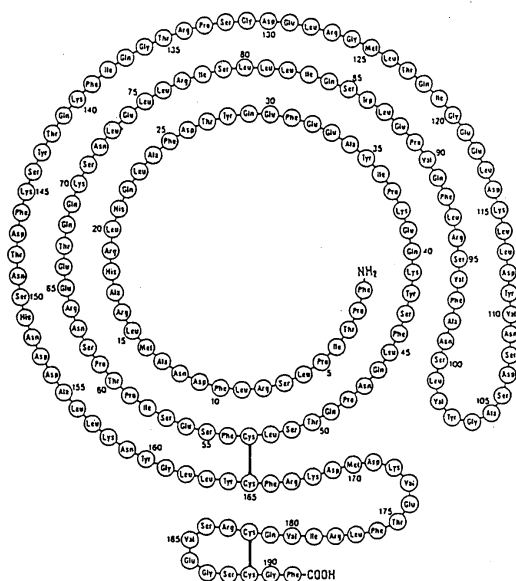
Somatropin(Genetical Recombination)(JAN)

somatropin(INN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$

分子量: 22,125

5. 化学名(命名法)

和名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

洋名: growth hormone human (genetical recombination)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号

ノルディトロピン®S注: NN-220

Trial ID

ターナー症候群における低身長: YM-17798

成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群における低身長: NN-701

成人成長ホルモン分泌不全症: GHLiquid-1518(1519)

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症: 1516試験(GHLiquid-1516)、1517試験(GHLiquid-1517)

骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長: GHLIQUID-4020試験

7. CAS登録番号

12629-01-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
白色の粉末である。
- (2) 溶解性
該当資料なし
- (3) 吸湿性
本品は吸湿性である。
- (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- (6) 分配係数
該当資料なし
- (7) その他の主な示性値
紫外線(UV)吸収スペクトルの極大波長: 274~279nm
等電点: 5.2(等電点電気泳動法)
pH: 4.7~6.1(本品約500mgを水10mLに溶かした液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	5±3℃	6ヵ月	ガラス製 気密容器	その他類縁タンパク質において、6ヶ月目で2ロットが規格値を上回った。その他の項目は、規格に適合した。
長期安定性試験	-20±5℃	24ヵ月	ガラス製 気密容器	いずれの項目も規格に適合した。

3. 有効成分の確認試験法

HPLCでペプチドマップを確認

- 検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:215nm)
- カラム : 内径約4mm、長さ約25cmのステンレス管にオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。
- カラム温度 : 45℃付近の一定温度
- 移動相A : トリフルオロ酢酸0.5mLに水1,000mLを加える。
- 移動相B : トリフルオロ酢酸0.5mLにアセトニトリル700mLを加え、更に水を加えて1,000mLとする。
- 流量 : 毎分 1mL

4. 有効成分の定量法

HPLC法

- 検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:214nm)
- カラム : 内径約7.8mm、長さ約30cmのステンレス管に親水性シリカゲルを充てんする。
- カラム温度 : 室温
- 移動相 : 0.063mol/L リン酸塩緩衝液 / 2-プロパノール混液 (97:3)
- 流量 : 毎分 0.6mL

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

製剤	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg
区分	注射剤		
規格	1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 5mg含有	1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 10mg含有	1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 15mg含有
性状	無色澄明の液である。		

製剤	ノルデイトロピン®S注10mg
区分	注射剤
規格	1カートリッジ(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 10mg含有
性状	無色澄明の液である。

(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

pH: 6.0~6.3

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 0.8~1.1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

(2) 添加物

製剤	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg (1筒中)	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg (1筒中)	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg (1筒中)
		ノルデイトロピン®S注 10mg (1カートリッジ中)	
有効成分 ソマトロピン (遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
等張化剤: D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
緩衝剤: L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
保存剤: フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
界面活性剤: 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	4.5mg	4.5mg	4.5mg
pH調節剤: 塩酸	適量	適量	適量
pH調節剤: 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

〈ノルデイトロピン[®] フレックスプロ[®]注5mg/10mg/15mg〉

試験	製剤名・保存形態	保存条件	保存期間	結果
加速試験	ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注5mg ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注10mg ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注15mg	25±2℃ 遮光	3ヵ月	脱アミド体含量は2ヶ月目で規格値を上回った。一部試料で含量が規格を下回った。
長期 保存試験	ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注5mg ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注10mg ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注15mg	5±3℃ 遮光	24ヵ月	脱アミド体の増加がみられたが、規格の範囲内であった。ただし、15mg製剤は脱アミド体の規格の上限に近かった。

〈ノルデイトロピン[®]S注10mg〉

試験	製剤名・保存形態	保存条件	保存期間	結果
加速試験	ノルデイトロピン [®] S注10mg	25±2℃ 遮光	3ヵ月	脱アミド体含量は3ヶ月目で規格値を上回った。
長期安定性試験	ノルデイトロピン [®] S注10mg	5±3℃ 遮光	24ヵ月	脱アミド体が増加がみられたが、規格の範囲内であった。

〈ノルデイトロピン[®] フレックスプロ[®]注5mg/10mg/15mg、ノルデイトロピン[®]S注10mg〉

本剤の模擬製品にて行った使用時安定性試験の結果を示す。

試験	製剤名・保存形態	保存条件	保存期間	結果
使用時安定性試験	模擬製品 (ノルデイトロピン [®] S注製剤を 1.5mLカートリッジ製剤用ペ ン型注入器に組み込んで 実施した)	5±2℃ 遮光 (1週間に5日間各 60分間室温に取り 出し針刺し)	35日	5±2℃で横置き静置した対照試料と同等であった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

HPLC法

〈HPLC法の試験条件〉

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:215nm)

カラム : 内径約4.0mm、長さ約25cmのステンレス管に液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 45℃付近の一定温度

移動相A : 硫酸アンモニウム16.52g及びリン酸二水素ナトリウム一水和物6.90gを水に溶かし、アセトニトリル400mL及び水を加えて1,000mLとし、過塩素酸でpHを2.5に調製する。

移動相B : アセトニトリル/水混液(4:1)

流量 : 毎分1 mL

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法(「Ⅲ. 有効成分に関する項目」の「4. 有効成分の定量法」参照)。ただし、流入はソマトロピンの保持時間が12～17分になるように調整する。

11. 力価

有効成分1mgは3.0 I.U.である。

12. 混入する可能性のある夾雑物

脱アミド体、二量体、多量体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「X. 管理的事項に関する項目」の「7. 容器の材質」参照

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2. 用法及び用量

〈ノルディトロピン® フレックスプロ®注5mg/10mg/15mg〉

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 ス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。

〈ノルディトロピン®S注10mg〉

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

骨端線閉鎖を伴わない ヌーナン症候群における 低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
----------------------------------	---

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

◇ 成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

◇ ターナー症候群における低身長

(1) ターナー症候群における低身長への適用基準

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

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

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

1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$

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

3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$

3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

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

◇ 軟骨異栄養症における低身長

(1) 軟骨異栄養症における低身長への適用基準

現在の身長が同性、同年齢の〔標準値－3SD〕以下である場合。

(2) 軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準

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

1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$

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

3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$

3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

◇ 成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

◇ 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 $\geq 4\text{cm/年}$

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

3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。

2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$

3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が 2cm を下回るとき、あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

◇ ヌーナン症候群における低身長

(1) ヌーナン症候群における低身長への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

1) ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。なお、診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の臨床診断の基準を参照すること。

2) 治療の開始条件

- ・ 3歳以上の患者であること
- ・ 現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること

(2) ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準

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

1) 成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$

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

3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$

3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

◇ 成人成長ホルモン分泌不全症

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

◇ SGA性低身長症

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

◇ ヌーナン症候群における低身長

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 成人成長ホルモン分泌不全症

	試験区分	対象
国内 第Ⅲ相	比較対照試験 (GHLiquid-1518)	成人期、小児期発症患者
	長期投与試験 (GHLiquid-1519)	成人期、小児期発症患者

2) SGA性低身長症

	試験区分	対象
国内 第Ⅲ相	比較対照試験 1516試験 (GHLiquid-1516)	SGA性低身長小児
	長期投与試験 1517試験 (GHLiquid-1517) (継続試験)	SGA性低身長小児

3) ヌーナン症候群における低身長

	試験区分	対象
国内 第Ⅲ相	比較対照試験 (GHLIQUID-4020)	ヌーナン症候群の低身長小児

(2) 臨床効果

1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

① ノルデイトロピン®S注5mg投与による臨床効果¹⁾

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を6ヵ月間行ったときの身長伸び及び骨年齢は以下のとおりであった。

治療歴	成長速度(cm/年) ^{注)}				身長年齢/骨年齢		
	対象人数	未治療時	前治療時	治療初年度	対象人数	投与開始時	投与終了時
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9	11	0.87±0.17	0.97±0.22
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9	26	0.84±0.13	0.86±0.13

平均±SD

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

② ペン用ホルディトロピン®24 I.U.投与による臨床効果²⁾

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を6ヵ月間行ったときの身長伸び及び骨年齢は以下のとおりであった。

治療歴	成長速度(cm/年) 注)				Δ骨年齢(歳)	
	対象人数	未治療時	前治療時	治療初年度	対象人数	TW2法
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5	9	0.7±0.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1	8	0.4±0.4

平均±SD

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

③ 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³⁾

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を6ヵ月間以上行ったときの身長伸び及び骨年齢は以下のとおりであった。

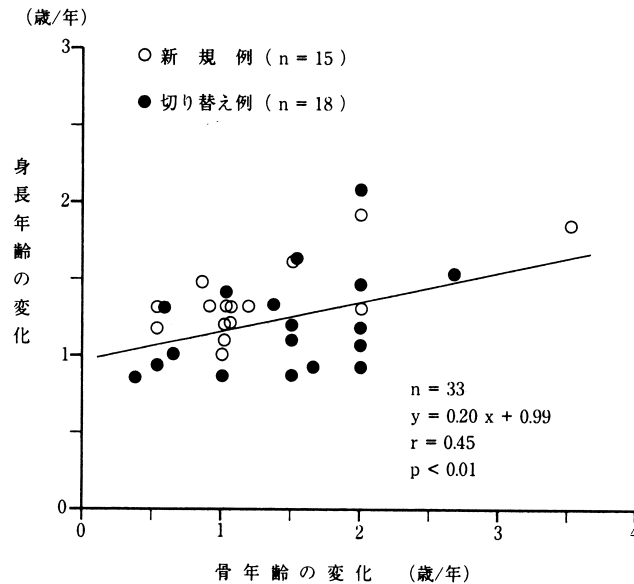
治療歴	成長速度(cm/年) 注1)				Δ骨年齢(歳)			
	対象人数	未治療時	前治療時	治療初年度	対象人数	GP法 注2)	対象人数	TW2法
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6	15	1.3±0.8	8	0.8±0.4
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9	18	1.4±0.7	8	1.0±0.5

平均±SD

注1) 試験期間12ヵ月未満の例では1年間の身長伸びに換算し求めた。

注2) Greulich & Pyle法 (GP法)

骨年齢及び身長年齢の進行は有意な相関がみられ、治療により過度に骨年齢を進行させないことが確認された。



投与12ヵ月後の骨年齢の変化(GP法)と身長年齢の変化

2) ターナー症候群における低身長

ノルデイトロピン®注射用4 I.U.又はノルデイトロピン®注射用12 I.U.投与による臨床効果⁴⁾

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週又は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を1年間行ったときの身長伸び及び骨年齢は以下のとおりであった。

投与量 (I.U./kg/週)	治療歴	成長速度(cm/年) 注)			Δ骨年齢(歳)	
		対象人数	未治療時	治療初年度	対象人数	TW2法
0.5	無	39	3.7±1.1	6.0±1.1	36	0.9±0.6
1.0	無	41	3.7±1.0	7.2±1.3	35	0.8±0.6

平均±SD

投与前後で肥満度に差はみられなかった。

投与量 (I.U./kg/週)	治療歴	対象人数	肥満度(%) 注)		t検定
			投与前	投与後	
0.5	無	39	14.4±17.1	15.3±17.6	N.S.
1.0	無	40	15.4±17.4	14.0±14.7	N.S.

平均±SD

注) 肥満度は昭和55年度の標準身長表及び標準体重表を用い、次式にて算出した。

$$\text{肥満度}(\%) = (\text{体重} - \text{理想体重}) \div \text{理想体重} \times 100$$

$$\text{理想体重} = \text{身長年齢に相当する標準体重}、\text{身長年齢} = \text{標準身長に相当する年齢}$$

投与前後で肥満の程度による身長伸びに差はみられなかった。

肥満度 (%)		<20		≥20~40>		≥40	
投与量 (I.U./kg/週)	n	成長速度 (cm/年)	n	成長速度 (cm/年)	n	成長速度 (cm/年)	
0.5	投与前	3.6±0.9	10	3.9±1.6	3	3.8±1.3	
	投与後	6.0±1.1		5.8±1.1		6.5±0.7	
1.0	投与前	3.8±1.0	9	3.4±0.9	4	4.3±0.6	
	投与後	7.3±1.4		7.0±1.4		7.7±1.1	

平均±SD

3) 軟骨異栄養症における低身長

ノルデイトロピン®注射用12 I.U.投与による臨床効果⁵⁾

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を1年間行ったときの身長伸びは以下のとおりであった。

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 ヶ月	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11 ヶ月	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18 ヶ月	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

平均±SD

新規例において、骨年齢をTW2法により判定したところ、Δ骨年齢/Δ暦年齢とΔ身長年齢/Δ暦年齢の間に有意差は認められなかった。

対象人数	Δ骨年齢/Δ暦年齢	Δ身長年齢/Δ暦年齢	t検定
19	1.4±0.6	1.6±0.4	N.S.

4) 成人成長ホルモン分泌不全症

① 比較対照試験

対象: 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

投与方法: 1日1回就寝前に本剤もしくはプラセボを皮下注射

本剤投与群は、漸増法[投与0週～4週:0.021mg/kg/週、投与4週～8週:0.042 mg/kg/週、投与8週～24週:0.084 mg/kg/週]にて皮下投与

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

対象: 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

投与方法: 1日1回就寝前に本剤もしくはプラセボを皮下注射

・ 用量調整群:

投与0週～4週は0.021mg/kg/週 投与。

投与4週～48週は臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量維持及び用量調整を実施。

・ 固定用量群:

投与0週～4週は0.021 mg/kg/週、

投与4週～8週は0.042 mg/kg/週、

投与8週～24週は0.084 mg/kg/週 投与。

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

① 身長SDスコア

対象: SGA性低身長症(暦年齢相当身長SD値が-2SDスコア以下)の小児82例

無治療群: 15例

0.23 mg/kg/週(0.033mg/kg/日) 投与群: 33例

0.47 mg/kg/週(0.067mg/kg/日) 投与群: 34例

投与方法:

本剤0.033mg/kg(0.23 mg/kg/週 群)及び0.067mg/kg(0.47 mg/kg/週 群)を1日1回夜就寝前に皮下注射。

無治療群は、本剤の投与は行わない。

投与期間: 208週(4年)間 [無治療群は52週(1年)後に経過観察を実施]

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

身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

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

平均±SD

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

6) ヌーナン症候群における低身長症⁶⁾

① 身長SDスコア

対象: ヌーナン症候群における低身長症(暦年齢相当身長SD値が-2SDスコア以下)の小児51例

0.23 mg/kg/週(0.033mg/kg/日) 投与群: 25例

0.47 mg/kg/週(0.066mg/kg/日) 投与群: 26例

投与方法:

本剤0.033mg/kg及び0.066mg/kgを1日1回皮下注射。

投与期間: 104週(2年)間

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%

身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

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

平均±SD

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

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

① 成人成長ホルモン分泌不全症

② SGA性低身長症

「(2)臨床効果」参照

③ ノーナン症候群における低身長

「(2)臨床効果」参照

3) 安全性試験

① 成人成長ホルモン分泌不全症

「(2)臨床効果」参照

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト成長ホルモン、ソマトレム(メチオニルヒト成長ホルモン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

成長促進作用

ノルデイトロピン®(ソマトロピン(遺伝子組換え))は皮下注射後、皮下組織より徐々に拡散され血液中に吸収される。吸収されたソマトロピン(遺伝子組換え)は、ヒト下垂体より分泌された内因性のヒト成長ホルモン(hGH)と同様に肝臓に働き、IGF-I(ソマトメジンC)分泌を促進する。このIGF-Iが軟骨細胞に作用して骨格の成長をもたらす。また、hGHは標的細胞に直接作用し、脂肪分解及び蛋白合成を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 身体成長促進作用⁷⁾

① 脛骨骨端軟骨成長促進作用

ソマトロピン(遺伝子組換え)は下垂体摘出ラットにおいて用量依存的に脛骨骨端軟骨成長促進作用を示した(図1)。

② 体重増加作用

ソマトロピン(遺伝子組換え)は下垂体摘出ラットにおいて用量依存的に体重増加作用を示した(図2)。

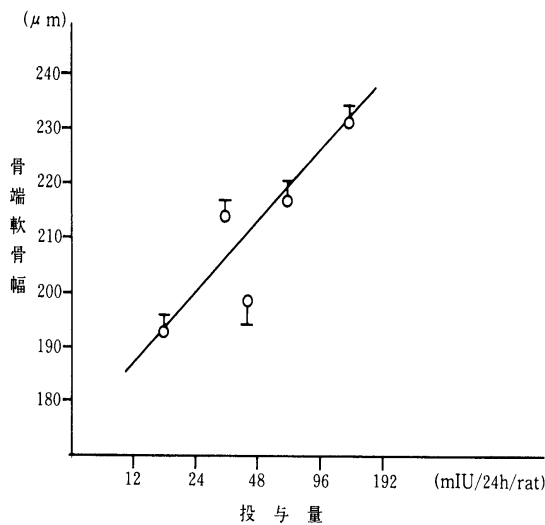


図1 下垂体摘出ラット脛骨骨端軟骨に対する作用

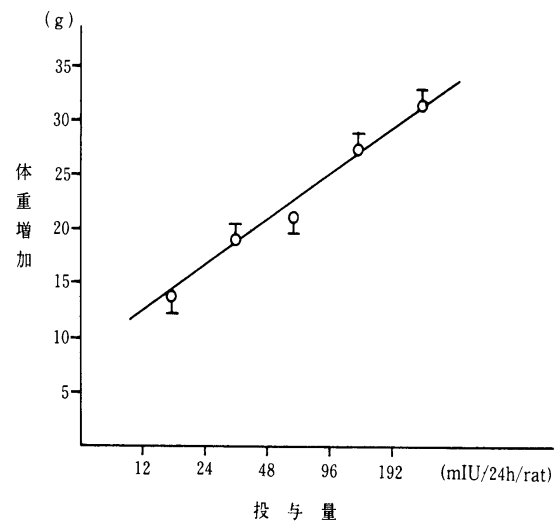


図2 下垂体摘出ラットの体重増加に対する作用

2) 血清ソマトメジンC濃度上昇作用⁸⁾

健常成人男子7名にノルデイトロピン[®]注射用4 I.U.を皮下又は筋肉内投与(4 I.U./回)し、投与前と投与24時間後のソマトメジンCを測定したところ、両投与方法とも血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させた(図3)。

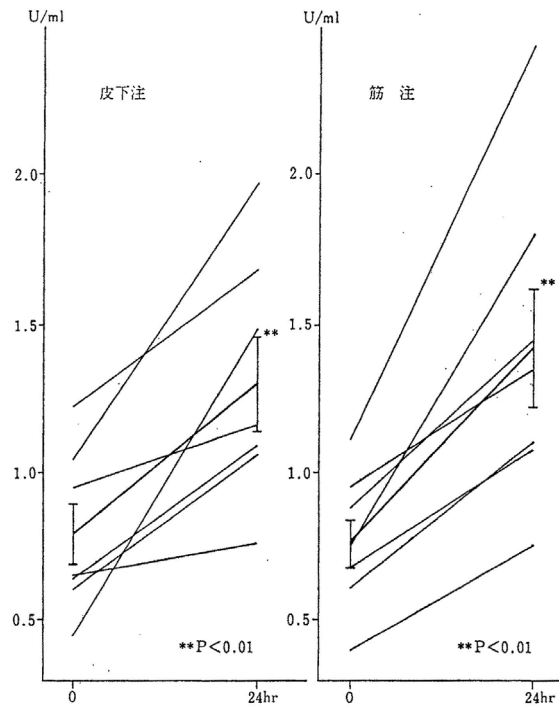


図3 ノルデイトロピン[®]投与後の血中ソマトメジンCの変動

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

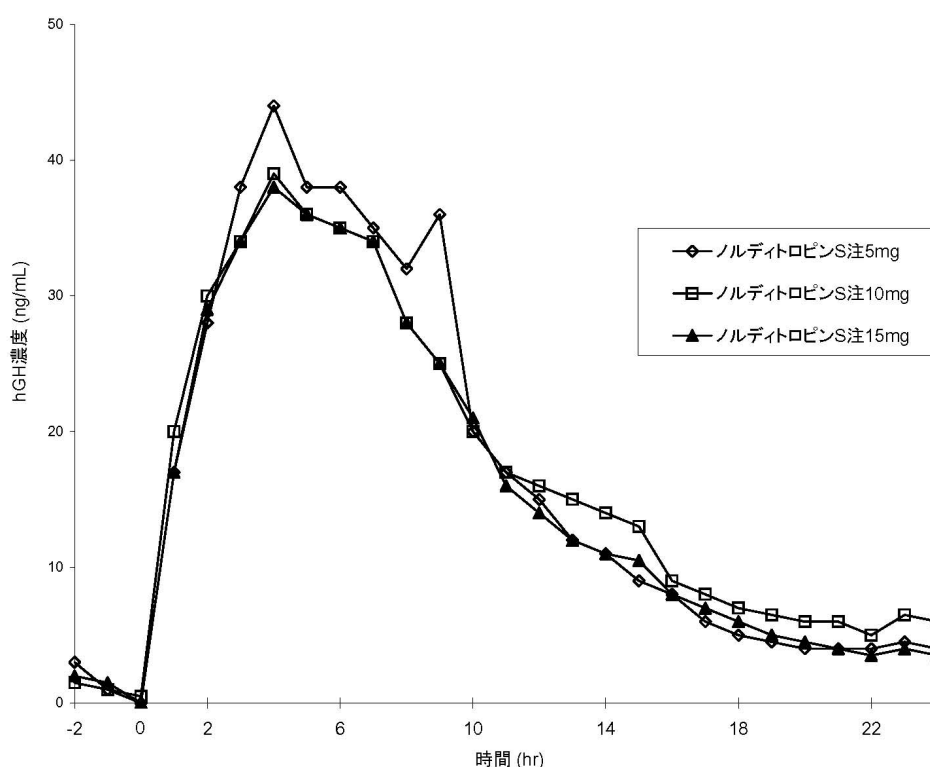
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<参考>

外国において、健常成人にノルデイトロピン®S注5mg、10mg及び15mgを体表面積m²あたり2.5mg(約0.08mg/kg)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った⁹⁾。



	対象 人数	Cmax(ng/mL)		Tmax(hr)		AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng・hr/mL)	
		幾何平均値	SD	中央値	SD	幾何平均値	CV(%)
ノルデイトロピン®S注5mg	24	46.06	14.45	4.12	1.16	406.79	22.55
ノルデイトロピン®S注10mg	25	45.18	14.05	4.13	1.52	392.18	23.20
ノルデイトロピン®S注15mg	27	42.39	12.96	4.10	1.23	396.90	25.20

ノルデイトロピン®S注5mg/15mgは日本国内では販売していない。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

4. 分布

<参考>

ラットに¹²⁵Iで標識したソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与したときの臓器内放射能濃度は、甲状腺で極めて高く、ついで胃>血液、血漿、腎、下垂体>肝、肺、脾、小腸、脛骨の順で、脳内濃度は極めて低かった¹⁰⁾。

- (1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液-胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁中への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
各組織でペプチド、アミノ酸に分解された後に、代謝されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

<参考>

ラットに¹²⁵Iで標識したソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与し、尿中及び糞中への排泄率(% of dose)を検討した結果、尿中及び胆汁中に排泄された放射性物質は、ほとんどが低分子の代謝物あるいは分解物であり、未変化のまま体外に排泄されることはほとんどないことが推定された¹¹⁾。

排泄方法	測定時間 (hr)	放射能の排泄率 (% of dose)	
		総放射能	TCA沈殿性
尿中	0~24	40.0~56.9	0.1~ 0.3
	0~72	50.1~64.2	0.2~ 0.4
糞中	0~24	0.6~ 1.5	0.6~ 1.6
	0~72	1.9~ 3.3	2.1~ 4.9
胆汁中	0~ 6	1.97~5.59	0.04~0.08

(1) 排泄部位及び経路
該当資料なし

(2) 排泄率
該当資料なし

(3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

(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。]

(解説)

成長ホルモン(以下GH)は抗インスリン様作用を有し、本剤投与により耐糖能を低下させる。特に糖尿病患者にGHを投与した場合、糖尿病を悪化させる可能性がある。

(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。]

(解説)

GHは細胞増殖作用を有するため、悪性腫瘍のある患者の場合、その組織も増殖させて腫瘍を悪化させる可能性がある。

(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]

(解説)

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へは投与しないこと(「10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

(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。]

(解説)

GHは細胞増殖作用を有するため、脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)を基礎疾患とする場合に、腫瘍の再発及び悪化を誘発するおそれがある。脳腫瘍の治療後は、一定期間再発がないことを確かめた上で、十分に観察しながら、本剤による治療を行うこと。

(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。]

(解説)

GHは、尿量及びナトリウムの尿中排泄量を低下させ、水の体内貯留を促す作用を有する。そのため、浮腫をおこしやすい心疾患、腎疾患のある患者では、浮腫を助長する可能性がある。

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

(解説)

軟骨異栄養症では大孔狭窄を合併している場合があり、年齢とともに悪化することがある。国内臨床試験において大孔狭窄悪化の報告はないが、GHの作用機序から可能性を否定できないので、慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

◇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。

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症の患者には、脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれている。GHは細胞増殖促進作用を有するので、十分注意して投与すること。

(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。

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症では、GHの投与量は血清IGF-I濃度を参照して調整する。GHを過量に投与しないよう、定期的に検査を実施すること(「V. 治療に関する項目」参照)。

(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「重大な副作用と初期症状」の項参照)

(解説)

GHを長期間投与した場合に、血糖値あるいはHbA1cが上昇することがある。異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと(「禁忌」(1)、「相互作用」及び「重大な副作用」5)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。

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症の国内臨床試験において、末梢性浮腫(17.8%)、関節痛(13.9%)、浮腫(10.6%)が報告された。成人成長ホルモン分泌不全症患者が呈する所見の一つとして、細胞外液の減少がある。GHの投与により細胞外液が貯留し、体液貯留に関連した副作用が発現することがある。これらの症状が認められた場合には、投与量の減量等、適切な処置を行うこと¹²⁾。

(5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

◇SGA性低身長症

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

(解説)

日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会報告の国内ガイドラインに基づき記載した。

(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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

糖質コルチコイドは、IGF-Iの合成と作用の抑制、骨形成の抑制と骨吸収の促進等の作用を有し、GHの作用を抑制する。

薬剤名等	臨床症状	機序
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。

(解説)

GHは抗インスリン様作用を有する。このためインスリンと併用した場合、血糖降下作用を減弱することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

- ◇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。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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。

(解説)

軟骨異栄養症の身体的特徴としてO脚があり、GHの投与により悪化のおそれがあるので、検査等を行い経過観察しながら慎重に投与すること。

- 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。

(解説)

GHがけいれんを起こす機序については不明であるが、国内において、因果関係を否定できない副作用が報告されている。外国では約2万人のGH治療患者中85人(0.4%)に107件のけいれんの報告があり、これらの大部分はてんかんの既往、あるいは脳腫瘍など、けいれんを起こす危険因子があったとの報告がある¹³⁾。

- 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。

(解説)

国内において、GHとの因果関係を否定できない副作用が報告されており、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。

(解説)

国内において、GHとの因果関係を否定できない副作用が報告されており、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。

(解説)

国内において、GHとの因果関係が否定できない副作用が報告されている。本剤の投与中に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) 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、大腿骨骨頭迂り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直 ^(注4)
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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

	承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
調査症例数	125例	1140例
副作用等の発現症例数	27例	36例
副作用等の発現件数	51件	42件
副作用の発現症例率	21.6%	3.16%

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	LLT	承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
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)	頭蓋咽頭腫		2(0.18)
内分泌障害	甲状腺機能亢進症		1(0.09)
代謝および栄養障害	耐糖能異常		1(0.09)
	肥満		2(0.18)
神経系障害	頭痛	1(0.80)	
	痙攣発作		1(0.09)
肝胆道系障害	肝機能異常		2(0.18)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症		1(0.09)
	蕁麻疹	1(0.80)	1(0.09)
筋骨格系および結合組織障害	下肢痛		1(0.09)
	関節痛		3(0.26)
	大腿骨頭無腐性壊死		1(0.09)
腎および尿路障害	顕微鏡的血尿	1(0.80)	4(0.35)
全身障害および投与局所様態	注射部位硬結		1(0.09)
	注射部位出血斑		1(0.09)
	注射部位疼痛	2(1.60)	
臨床検査	ALT増加	1(0.80)	2(0.18)
	AST増加	1(0.80)	2(0.18)
	CPK増加		1(0.09)
	IGF増加	1(0.80)	
	LDH増加	1(0.80)	
	T3減少	1(0.80)	
	T3増加	2(1.60)	
	T4減少	3(2.40)	4(0.35)
	TSH減少	3(2.40)	
	TSH増加	2(1.60)	

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	LLT	承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1(0.09)
	血小板数減少	1(0.80)	
	抗体陽性	1(0.80)	
	ヘマトクリット減少	1(0.80)	
	ヘモグロビン減少	1(0.80)	
	リンパ球数増加		1(0.09)
	血中クロール増加	2(1.60)	
	血小板数増加	2(1.60)	1(0.09)
	血清カリウム減少	1(0.80)	
	血清カルシウム減少	1(0.80)	
	血清ナトリウム減少	1(0.80)	
	血清リン酸塩減少	1(0.80)	
	血清リン酸塩増加	1(0.80)	
	血中アルカリホスファターゼ増加	3(2.40)	2(0.18)
	好酸球数増加	1(0.80)	3(0.26)
	好中球数増加	1(0.80)	
	赤血球数減少	1(0.80)	
	総コレステロール減少		1(0.09)
	総コレステロール増加		1(0.09)
	電気泳動異常	1(0.80)	
	尿沈渣異常	3(2.40)	
	尿糖	1(0.80)	
	白血球数増加	2(1.60)	1(0.09)
遊離脂肪酸減少	1(0.80)		
遊離脂肪酸増加	4(3.20)		

注) 1988年11月30日から1998年9月19日までの集計
副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の器官別大分類(SOC)および下層語(LLT)を用いて集計した。

2)ターナー症候群

	承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
調査症例数	141例	90例
副作用等の発現症例数	29例	12例
副作用等の発現件数	44件	21件
副作用の発現症例率	20.6%	13.33%

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	LLT	承認時までの 累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
感染症および寄生虫症	上気道感染		1(1.11)
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)	上皮腫		1(1.11)
代謝および栄養障害	耐糖能異常	4(2.84)	
精神障害	神経性無食欲症	1(0.71)	
筋骨格系および結合組織障害	関節痛		2(2.22)
腎および尿路障害	顕微鏡的血尿	5(3.55)	1(1.11)
皮膚および皮下組織障害	そう痒	1(0.71)	
臨床検査	ALT 増加	1(0.71)	2(2.22)
	AST 増加	1(0.71)	
	BUN 増加	1(0.71)	
	CPK 増加		2(2.22)
	IGF 増加	2(1.42)	
	T3 減少	1(0.71)	
	T3 増加	2(1.42)	
	T4 増加	2(1.42)	
	TSH 増加	4(2.84)	
	グリコヘモグロビン 増加	1(0.71)	
	血小板数減少	1(0.71)	1(1.11)
	抗体陽性	3(2.13)	
	尿蛋白陽性		2(2.22)
	リンパ球数減少		1(1.11)
	リンパ球数増加	1(0.71)	
	血清カリウム減少		1(1.11)
	血清リン酸塩増加	2(1.42)	
	血中アルカリ ホスファターゼ増加	6(4.26)	2(2.22)
	血糖値上昇		1(1.11)
	好酸球数増加	1(0.71)	1(1.11)
	好中球数増加		1(1.11)
	単球数減少		1(1.11)
	尿潜血陽性	3(2.13)	
尿中白血球陽性		1(1.11)	
遊離脂肪酸増加	1(0.71)		

注) 1991年1月18日から2001年1月17日までの集計

副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」の器官別大分類(SOC)および下層語(LLT)を用いて集計した。

3) 軟骨異栄養症

	承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
調査症例数	59例	386例
副作用等の発現症例数	7例	105例
副作用等の発現件数	11件	283件
副作用の発現症例率	11.9%	27.2%

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))		副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	LLT	承認時 までの累計	製造販 売後調 査の 累計 ^{注)}	SOC	LLT	承認時 までの累計	製造販 売後調 査の 累計 ^{注)}
感染症および 寄生虫症	胃腸炎		1(0.26)	筋骨格系 および 結合組織障害	背部痛		3(0.78)
	咽頭炎		5(1.30)		O脚		12(3.11)
	気管支炎		6(1.55)	腎および 尿路障害	顕微鏡的血尿		2(0.52)
	喘息様気管支炎		1(0.26)		高カルシウム尿症		2(0.52)
	扁桃炎		1(0.26)	先天性、 家族性および 遺伝性障害	下顎過形成		1(0.26)
貧血		2(0.52)	全身障害 および 投与局所様態		微熱		1(0.26)
血液および リンパ系障害	頸部リンパ節炎			1(0.26)	注射部位疼痛		3(0.78)
	鉄欠乏性貧血		1(0.26)	ALT減少			1(0.26)
	甲状腺機能低下 症		1(0.26)	ALT増加			4(1.04)
内分泌障害	耐糖能異常		4(1.04)	AST増加		1(1.69)	4(1.04)
代謝および 栄養障害	てんかん 下肢のしびれ感 顔面神経麻痺 顔面痙攣 水頭症 脊髄空洞症 頭痛 脳腫瘍		1(0.26)	臨床検査	BUN減少		4(1.04)
			2(0.52)		BUN増加		2(0.52)
			1(0.26)		CPK増加		15(3.89)
			1(0.26)		LDH増加		2(0.52)
			2(0.52)		T3増加		4(1.04)
			1(0.26)		T4増加		1(0.26)
			2(0.52)		TSH増加		5(1.30)
			1(0.26)		グリコヘモグロビン 増加		1(1.69)
			1(0.26)		血小板数減少		1(0.26)
	2(0.52)	尿蛋白陽性			11(2.85)		
	4(1.04)	ヘマトクリット値上昇			1(0.26)		
	1(0.26)	ヘマトクリット値低下			3(0.78)		
	1(0.26)	ヘモグロビン増加			1(0.26)		
	2(0.52)	ヘモグロビン減少			4(1.04)		
	1(0.26)	リンパ球数減少			1(1.69)		
	1(0.26)	リンパ球数増加			4(1.04)		
	1(0.26)	異型リンパ球			1(1.69)		
	1(0.26)	血小板数増加			4(1.04)		
	2(0.52)	血清カリウム減少			1(0.26)		
	3(0.78)	血清カルシウム減少		2(0.52)			
	1(0.26)	血清カルシウム増加		5(1.30)			
	3(0.78)	血清ナトリウム増加		4(1.04)			
	3(0.78)	血清無機リン酸塩増 加		6(1.55)			
筋骨格系 および 結合組織障害	下腰痛		1(0.26)				
	過骨症		1(0.26)				
	関節痛		1(0.26)				
	後天性大後頭孔 狭窄		2(0.52)				
	腰部脊柱管狭窄 症		1(0.26)				
	脊柱管狭窄症		3(0.78)				
	脊柱後弯症		1(0.26)				
	側弯症		3(0.78)				

次ページへ続く

副作用名 MedDRA/J (Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	LLT	承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ減少		2(0.52)
	血中アルカリホスファターゼ増加		6(1.55)
	血中クロール増加		4(1.04)
	血中クロール減少		1(0.26)
	血糖減少		1(0.26)
	血糖値上昇		11(2.85)
	好塩基球数増加		3(0.78)
	好酸球数減少		6(1.55)
	好酸球数増加	2(3.39)	16(4.15)
	好中球数減少	1(1.69)	1(0.26)
	好中球数増加	1(1.69)	2(0.52)
	骨髄球数増加	1(1.69)	
	赤血球数減少		1(0.26)
	赤血球数増加		2(0.52)
	総コレステロール減少		1(0.26)
	総コレステロール増加		1(0.26)
	耐糖能低下		1(0.26)
	単球数減少		2(0.52)
	単球数増加	1(1.69)	5(1.30)
	尿潜血陽性		4(1.04)
	尿糖		2(0.52)
	白血球数減少		7(1.81)
	白血球数増加	1(1.69)	7(1.81)
	遊離T3増加		10(2.59)
	遊離T4減少		1(0.26)
	遊離T4増加		1(0.26)
傷害、中毒 および 処置合併症	垂脱臼股		1(0.26)
	脳室腹腔シヤント機能不全		1(0.26)
	縫合関連合併症		1(0.26)

注) 1997年4月22日から2007年4月21日までの集計
副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」
の器官別大分類(SOC)および下層語(LLT)を用いて集計した。

4) 成人成長ホルモン分泌不全症

	承認時までの累計
調査症例数	180例
副作用等の発現症例数	115例
副作用等の発現件数	413件
副作用の発現症例率	63.9%

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	承認時までの累計
感染症および 寄生虫症	せつ	1(0.56)
	腎盂腎炎	1(0.56)
	単純ヘルペス	1(0.56)
	鼻咽頭炎	3(1.67)
	副鼻腔炎	1(0.56)
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(0.56)
	乳腺腺腫	1(0.56)
	皮膚乳頭腫	2(1.11)
血液および リンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1(0.56)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1(0.56)
代謝および 栄養障害	インスリン非依存性糖尿病	1(0.56)
	食欲減退	1(0.56)
	耐糖能異常	3(1.67)
	低ナトリウム血症	1(0.56)
精神障害	不眠症	2(1.11)
神経系障害	感覚障害	2(1.11)
	感覚鈍麻	21(11.67)
	筋緊張亢進	3(1.67)
	手根管症候群	3(1.67)
	多発ニューロパチー	1(0.56)
	頭痛	17(9.44)
	浮動性めまい	1(0.56)
	味覚異常	1(0.56)
	眼障害	眼瞼浮腫
結膜充血		1(0.56)
視力低下		1(0.56)
耳および 迷路障害	耳痛	1(0.56)
	耳鳴	1(0.56)
	突発難聴	1(0.56)
	耳漏	1(0.56)
心臓障害	徐脈	1(0.56)
	心室性期外収縮	1(0.56)
	動悸	1(0.56)
血管障害	起立性低血圧	1(0.56)
	高血圧	2(1.11)

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	承認時までの累計
呼吸器、胸郭 および 縦隔障害	過換気	1(0.56)
	息詰まり感	1(0.56)
	鼻漏	1(0.56)
	喘息	4(2.22)
	胃腸障害	ムネ
悪心		2(1.11)
下痢		1(0.56)
歯肉炎		1(0.56)
痔核		1(0.56)
消化不良		4(2.22)
上腹部痛		3(1.67)
白色便		1(0.56)
腹痛		1(0.56)
腹膜炎		1(0.56)
便秘		1(0.56)
嘔吐		1(0.56)
肝胆道系障害		肝機能異常
皮膚および 皮下組織障害	ざ瘡	4(2.22)
	そう痒症	2(1.11)
	乾癬	1(0.56)
	顔面腫脹	1(0.56)
	脂漏性皮膚炎	1(0.56)
	湿疹	1(0.56)
	色素沈着障害	2(1.11)
	接触性皮膚炎	1(0.56)
	脱毛症	1(0.56)
	膿疱性乾癬	1(0.56)
	白斑	1(0.56)
	発疹	1(0.56)
	皮下出血	1(0.56)
	毛髪成長異常	1(0.56)
	蕁麻疹	4(2.22)

次のページに続く

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	承認時までの累計
筋骨格系 および 結合組織障害	関節炎	1(0.56)
	関節腫脹	2(1.11)
	関節周囲炎	1(0.56)
	関節痛	39(21.67)
	筋骨格系胸痛	1(0.56)
	筋骨格硬直	6(3.33)
	筋骨格痛	3(1.67)
	筋骨格不快感	1(0.56)
	筋痛	13(7.22)
	筋痙縮	3(1.67)
	頸部痛	2(1.11)
	狭窄性腱鞘炎	1(0.56)
	四肢痛	13(7.22)
	背部痛	25(13.89)
腱鞘炎	1(0.56)	
腎および 尿路障害	蛋白尿	1(0.56)
生殖系および 乳房障害	女性化乳房	1(0.56)
	性器出血	1(0.56)
	乳房不快感	2(1.11)
全身障害 および 投与局所様態	発熱	1(0.56)
	異常感	2(1.11)
	顔面浮腫	5(2.78)
	胸痛	2(1.11)
	倦怠感	9(5.00)
	口渇	1(0.56)
	腫瘤	1(0.56)
	全身性浮腫	1(0.56)
	注射部位出血	1(0.56)
	注射部位疼痛	2(1.11)
	疲労	1(0.56)
	肥大	2(1.11)
	浮腫	24(13.33)
	末梢性浮腫	36(20.00)
疼痛	3(1.67)	

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	承認時までの累計
臨床検査	ALT増加	5(2.78)
	AST増加	2(1.11)
	IGF増加	27(15.00)
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	2(1.11)
	グリコヘモグロビン増加	1(0.56)
	血小板数減少	1(0.56)
	血圧上昇	2(1.11)
	血小板数増加	1(0.56)
	血清ナトリウム減少	1(0.56)
	血中アルカリホスファターゼ 増加	8(4.44)
	血中インスリン増加	2(1.11)
	血中クロール減少	1(0.56)
	血中トリグリセリド増加	2(1.11)
	血中リン増加	6(3.33)
	血中甲状腺刺激ホルモン 減少	1(0.56)
	血中甲状腺刺激ホルモン 増加	1(0.56)
	血糖値上昇	2(1.11)
	耐糖能低下	1(0.56)
	超低比重リポ蛋白増加	1(0.56)
	尿潜血陽性	2(1.11)
尿量減少	1(0.56)	
遊離サイロキシン減少	1(0.56)	

注) 副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)を用いて集計した。

5)SGA性低身長症

	承認時までの累計
調査症例数	82例
副作用等の発現症例数	26例
副作用等の発現件数	45件
副作用の発現症例率	31.7%

副作用名 MedDRA/J (Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	LLT	承認時までの累計
内分泌障害	高インスリン血症	1(1.22)
神経系障害	感覚鈍麻	1(1.22)
	頭痛	1(1.22)
眼障害	近視	1(1.22)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	アデノイド肥大	1(1.22)
	扁桃肥大	2(2.44)
肝胆道系障害	肝機能異常	3(3.66)
皮膚および 皮下組織障害	そう痒症	1(1.22)
	円形脱毛症	1(1.22)
	皮下出血	1(1.22)
	蕁麻疹	1(1.22)
筋骨格系および結合組 織障害	関節痛	9(10.98)
	成長痛	1(1.22)
	関節脱臼	1(1.22)
	四肢痛	7(8.54)
	多発性骨端骨異形成症	1(1.22)
腎および尿路障害	IgA腎症	1(1.22)
生殖器障害	陰嚢水腫	1(1.22)
全身障害および投与局 所様態	顔面浮腫	1(1.22)
	注射部位そう痒感	2(2.44)
	注射部位紅斑	2(2.44)
	注射部位腫脹	1(1.22)
臨床検査	抗体陽性	2(2.44)
	血中クレアチニン増加	1(1.22)
	白血球数増加	1(1.22)

注) 副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の器官別大分類 (SOC) および下層語 (LLT) を用いて集計した。

6) スーナン症候群

	承認時までの累計
調査症例数	51例
副作用等の発現症例数	10例
副作用等の発現件数	14件
副作用の発現症例率	19.6%

副作用名 MedDRA (Ver.18.1)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	承認時までの累計
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	喘息	1(1.96)
	鼻茸	1(1.96)
	鼻漏	1(1.96)
筋骨格系および結合 組織障害	関節痛	1(1.96)
	シーバー病	1(1.96)
皮膚および皮下組織 障害	湿疹	1(1.96)
	皮下出血	1(1.96)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1(1.96)
一般・全身障害および 投与部位の状態	末梢性浮腫	1(1.96)
感染症および寄生虫 症	皮膚感染	2(3.92)
代謝および栄養障害	耐糖能障害	1(1.96)
生殖系及び乳房生涯	乳房腫大	1(1.96)
血管障害	表在静脈隆起	1(1.96)

注) 副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)を用いて集計した。

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 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。

(解説)

一般的に高齢者では、肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい状態となる。また、加齢に伴い内因性GHの分泌が少なくなることから、高齢者ではGH補充の必要性が少なくなる。したがって、高齢者に投与する際には、治療効果と副作用を十分モニターし、投与量を調整することが重要である。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、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¹²⁾(「用法・用量に関連する使用上の注意」(2)参照)。

10. 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。

(解説)

本剤を妊婦及び授乳婦に投与した経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある^{14) 15)}。

(解説)

GHの糖代謝に対する作用として、短期的には血糖降下作用が、長期的には耐糖能の低下作用がみられる。GHを過量に投与することにより、これらの作用が助長される可能性がある。また、長期的な過量投与により先端巨大症の症状が認められることもある。

14. 適用上の注意

- (1) 保存時
使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。
- (2) 皮下注射時
皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

〈ノルディトロピン® フレックスプロ®注5mg/10mg/15mg〉

- (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。

〈ノルディトロピン®S注10mg〉

- (3) その他
 - 1) 専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン®10)、並びにJIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル®)を用いて使用すること。他の注射器を用いて使用してはならない。また、使用済みのカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
[専用の医薬品ペン型注入器の品質はペンニードル®を使用して確認している。]
 - 2) 本剤の使用にあたっては必ず専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン®10)の使用説明書を読むこと。
 - 3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
 - 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
 - 5) 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

15. 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。

(解説)

GH治療により白血病発症率が高まるかどうかについては未解決であり、引き続き検討が必要中であるが、上記にあてはまる場合には注意すること。¹⁶⁾¹⁷⁾

- (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。

(解説)

平成22年9月28日付けのソマトロピン製剤に対する厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づき、記載した。¹⁸⁾¹⁹⁾

(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。

(解説)

エストロゲン、アンドロゲン、甲状腺ホルモン、糖質コルチコイド等のホルモン剤が、血清IGF-I濃度に影響を及ぼすので、併用する場合は、血清IGF-I濃度を慎重に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。

(解説)

ヒト下垂体由来のGHにて、抗体産生による効果減弱の報告がある²⁰⁾。

遺伝子組換えのGHで、効果減弱がみられるような抗体の発現はまれである²¹⁾との報告もあるが、抗体産生による効果の減弱がみられる場合には、投与中止等の対処を考慮すること。

(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。

(解説)

ラットによる、妊娠前及び妊娠初期投与試験の高投与量群(1.0 IU/kg/日以上)において、交尾率及び妊娠率の低下²²⁾が認められたが、胎児の身体的発達、形態形成には影響がなかったとの報告がある。ヒトに対する安全性は確立しておらず、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(「禁忌」3及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照)。

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ネコ等の中樞神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、泌尿・生殖器系、神経筋伝達及び血液凝固系に対するソマトロピン(遺伝子組換え)の作用について検討した結果、特に問題となる所見は認められなかった。

1) 中枢神経系

マウスに0.25、2.5及び25 I.U./kgの用量でソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与したところ、一般行動への影響は認められなかったが、ヘキソバルビタール睡眠時間の短縮が認められた。一方、下垂体抽出型ヒト成長ホルモン製剤でも同様の作用が認められた。また、自発運動、体温及び協調運動への影響は認められなかった。ネコに12.5 I.U./kgまでソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与したところ、自発脳波、脳波覚醒反応及び行動への影響は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系

麻酔ネコに2.5 I.U./kgの用量でソマトロピン(遺伝子組換え)を静脈内投与したところ、呼吸、血圧、心拍数及び心電図への影響は認められなかった。

3) 自律神経系

麻酔ネコに2.5 I.U./kgの用量でソマトロピン(遺伝子組換え)を静脈内投与したところ、総頸動脈閉塞、迷走神経刺激及びアセチルコリンあるいはノルアドレナリン投与による血圧変化、及び交感神経節前刺激による瞬膜収縮に対する影響は認められなかった。モルモットの摘出回腸あるいは輸精管において、ソマトロピン(遺伝子組換え)は抗コリン、抗ヒスタミン、抗セロトニン、抗ニコチン、抗BaCl₂作用及びα-アドレナリン遮断作用を示さなかった。

4) 泌尿・生殖器系

ラットに2.5 I.U./kgの用量でソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与したところ、尿量と尿中Na⁺及びCl⁻排泄量の減少が認められた。同様の作用は下垂体抽出型ヒト成長ホルモン製剤においても認められた。

ソマトロピン(遺伝子組換え)は、妊娠及び非妊娠ラットの摘出子宮の張力及びアセチルコリン収縮に対して影響を及ぼさなかった。

5) その他

ソマトロピン(遺伝子組換え)は、ラットの神経筋伝達及び血液凝固に影響を及ぼさなかった。

(4) その他の薬理試験

該当なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス、ラット

ソマトロピン(遺伝子組換え)のLD₅₀ (I.U./kg)

投与経路	動物種	NMRIマウス	Wistarラット
		雄 雌	雄 雌
皮下 静脈内		>180	>180
		>180	>180

2) カニクイザル

雌雄各2匹のカニクイザルにソマトロピン(遺伝子組換え)100 I.U./kgを皮下投与し、14日間観察したとき、症状、血圧、脈拍、直腸温、血液・血液生化学・尿検査所見に異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

雌雄のWistarラットに、ソマトロピン(遺伝子組換え)0.5、3.3又は25 I.U./kg/日を90日間連日皮下投与したとき、3.3 I.U./kg/日以上で群で摂餌量の増加、体重増加の促進、乳腺の過形成等成長ホルモンの作用によると思われる諸変化が認められた。また雌雄のカニクイザルにソマトロピン(遺伝子組換え)0.3又は15 I.U./kg/日を4週間連日皮下投与したとき、15 I.U./kg/日を投与した雌全例に成長ホルモンの作用と思われる乳汁分泌と乳腺の泌乳亢進像がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

チンチラ雌ウサギにソマトロピン(遺伝子組換え)を週1回、10週間皮下投与した場合の血漿中の抗ヒト成長ホルモン抗体価は、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤投与時と同等であった。また、ラット及びカニクイザルにおける連続投与試験においても抗ヒト成長ホルモン抗体の産生は認められたが、抗*E.coli*蛋白抗体価の上昇は認められなかった。

2) 変異原性試験

微生物を用いた復帰変異試験、ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスに皮下投与した小核試験では、ソマトロピン(遺伝子組換え)の変異原性は認められなかった。

3) 局所刺激性試験

NZW雄ウサギにソマトロピン(遺伝子組換え)4又は12 I.U./mLを筋肉内投与した局所刺激性試験で、生理食塩液よりやや強い程度の局所障害が認められた。

4) 溶血性試験

ヒト血液を用いた溶血性試験では、ソマトロピン(遺伝子組換え)4又は12 I.U./mLの濃度では溶血は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg
 ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg
 ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg
 ノルデイトロピン®S注10mg
 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分 ソマトロピン(遺伝子組換え)

2. 有効期間又は使用期限

ノルデイトロピン®S注10mg 有効期間：2年
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg、10mg 有効期間：2年
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg 有効期間：21ヶ月

3. 貯法・保存条件

2～8℃に遮光して保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について
- (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)
患者向医薬品ガイド:有り
くすりのしおり:有り
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14.適用上の注意」を参照すること。

次ページに「患者用注意文書」を示す。

ノルディロピン® フレックスプロ®注5mg/10mg/15mgの「患者用注意文書」

**大切な注意です
使用説明書も併せて必ずお読みください**

ノルディロピン® フレックスプロ®注を注射される方へ

1. 保管に関する注意

- 1) 本剤は冷蔵庫で保管してください。冷蔵庫内では、食物などとは区別して外箱などに入れたまま、清潔に保管してください。
ただし凍らせないようにしてください(フリーザーの中には入れないでください)。凍らせた場合は使用しないでください。
- 2) 直射日光にあたる場所、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないようにしてください。
- 3) 使用開始後は、35日以内に使用してください。
- 4) 外箱及び本剤に表示してある使用期限を過ぎたものは、使用しないでください。

2. ご使用に関する注意

- 1) 注射時刻、注射の方法などについては、主治医の指導を受け、正しく注射してください。
- 2) 注射する前には、手指を石けんでよく洗ってください。
- 3) 注射針を取りつける前には、カートリッジのゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。
- 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないでください。
- 5) 使用中に液が変色した場合は使用しないでください。
- 6) 1本の本剤を他の人と共有しないでください。

ノルディロピン®S注10mgの「患者用注意文書」

**大切な注意です
ご使用になる医薬品ペン型注入器(ノルディペン®10)の使用説明書も併せて
必ずお読みください**

ノルディロピン®S注を注射される方へ

1. ノルディロピン®S注は必ず専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン®10)と専用の使い捨て注射針を用いて注射してください。

ノルディロピン®S注は、成長ホルモンの溶液が入ったカートリッジ製剤です。

ノルディロピン®S注10mgにはノルディペン®10をご使用ください。

ノルディロピン®S注10mgのカラーコードは青色で、カートリッジの箱やカラーキャップ、ノルディペン®10のダイヤルの色は、このカラーコードで統一されています。

使用前に、これらのカラーコードが一致していることを必ず確認してください。

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®)との組み合わせでご使用ください。

2. ノルディロピン®S注の保存に関する注意

- 1) 冷蔵庫内に食物などとは区別して外箱などに入れたまま、清潔に保存してください。
ただし凍らせないようにしてください(フリーザーの中には入れないでください)。凍らせた場合は使用しないでください。
- 2) 直射日光にあたる場所、自動車内などの高温になるおそれのあるところには置かないようにしてください。
- 3) 使用中は、ノルディペン®に装着したまま冷蔵庫に入れて保存してください。
- 4) 使用開始後は、35日以内に使い切ってください。
- 5) 外箱及びカートリッジに表示してある使用期限を過ぎたものは使用しないでください。

3. 使用に関する注意

- 1) 注射時刻、注射の方法などについては、主治医の指導を受け、正しく注射してください。
- 2) 注射する前には手指を石けんでよく洗ってください。
- 3) 注射針を取りつける前には、カートリッジのゴム栓を消毒用アルコール綿でいねいに拭いてください。
- 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないでください。
- 5) 使用中に液が変色した場合は使用しないでください。
- 6) 1本のカートリッジを他の人と共有しないでください。
- 7) 注射後は必ず注射針をはずしてください。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取りつけてください。針をつけたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがあります。また、感染症の原因となることもあります。

(3) 調剤時の留意点について

製剤	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg
識別 キャップ,カートリッジホルダー 及び注入ボタンの色	黄色	青色	緑色

製剤	ノルデイトロピン®S注10mg
識別 カラーキャップの色	青色

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 5mg: 1筒 ノルデイトロピン®S注10mg: 1カートリッジ
 ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg: 1筒
 ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg: 1筒

7. 容器の材質

<ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg/10mg/15mg>

カートリッジ	シリンダ	ガラス
	ゴム栓	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
	プランジャー(ゴムピストン)	ブロモブチルゴム
	キャップ	アルミニウム
注入器部分	本体	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリブチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ABS樹脂
	キャップ	ポリプロピレン
	ばね	ばね鋼

<ノルデイトロピン®S注10mg>

シリンダ	ガラス
ゴム栓	ブロモブチルゴム、ポリイソブレンゴム
プランジャー(ゴムピストン)	ブロモブチルゴム
キャップ	アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

ジェノトロピン (ファイザー)
 ヒューマトロープ (日本イーライリリー)
 サイゼン (メルクセローノ)
 グロウジェクト注 (JCRファーマ)
 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」 (サンド)

9. 国際誕生年月日

1988年4月28日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg	2010年6月24日	22200AMX00390000
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg	2010年6月24日	22200AMX00391000
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg	2010年6月24日	22200AMX00392000
ノルデイトロピン®S注10mg	2000年3月15日	21200AMY00083000

11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg	2010年 9月 24日
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg	
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg	
ノルデイトロピン®S注10mg	2000年 7月 7日

12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	:2000年11月16日
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	:2009年 4月22日
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症	:2009年 6月17日
骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	:2017年11月30日

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月及びその内容

効能・効果	再審査期間	再審査結果通知日	再審査結果
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	10年 (1988年11月30日～ 1998年9月19日)	2002年 9月25日	薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由)のいずれ にも該当しない
骨端線閉鎖を伴わない ターナー症候群における 低身長	10年 (1991年 1月18日～ 2001年 1月17日)	2004年 3月23日	薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由)のいずれ にも該当しない
骨端線閉鎖を伴わない軟骨 異栄養症における 低身長	10年 (1997年 4月22日～ 2007年 4月21日)	2009年 9月29日	薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由)のいずれ にも該当しない
成人成長ホルモン分泌不全 症(重症に限る)	残余期間 (2009年 4月22日～ 2010年 4月19日)	2014年 3月24日	薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由)のいずれ にも該当しない
骨端線閉鎖を伴わないSGA 性低身長症	残余期間 (2009年 6月17日～ 2012年10月15日)	2014年12月18日	医薬品、医療機器等の品 質、有効性及び安全性の 確保等に関する法律第 14条第2項各号(承認拒 否事由)のいずれにも該 当しない

14. 再審査期間

骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長:4年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

制限はない

16. 各種コード

	HOT 番号(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注5mg	120041601	2412402P6027	622004101
ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注10mg	120042301	2412402P7023	622004201
ノルデイトロピン [®] フレックスプロ [®] 注15mg	120043001	2412402P8020	622004301
ノルデイトロピン [®] S注10mg	112823901	2412402A2029	640444069

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 新美 仁男ほか: 小児科臨床, **52**: 923, 1999
- 2) 高野 加寿恵ほか: 薬理と臨床, **1**: 71, 1991
- 3) 高野 加寿恵ほか: 基礎と臨床, **21**: 6812, 1987
- 4) 高野 加寿恵ほか: Progr Med, **9**: 1236, 1989
- 5) 清野 佳紀ほか: ホルモンと臨床, **43**: 1041, 1995
- 6) ノルデイトロピン第3相試験(GHLIQUID-4020)
- 7) Jørgensen, K. D.: Acta Endocrinol, **114**: 124, 1987
- 8) 高野 加寿恵ほか: ホルモンと臨床, **35**: 1265, 1987
- 9) 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)
- 10) 動物における薬物動態、分布(4 I.U.) (社内資料)
- 11) 動物における薬物動態、排泄(4 I.U.) (社内資料)
- 12) J Clin Endocrinol Metab, **83**: 379, 1998 (Invited report of a workshop)
- 13) 西 美和 :小児科診療, **61**: 1038, 1998
- 14) Gustafsson J.: Acta Paediatr Scand Suppl, **362**: 50, 1989
- 15) Randall R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol. I , 1989, W.B. Saunders Company
- 16) J Clin Endocrinol Metab, **86**: 1868, 2001 (Consensus)
- 17) Nishi Y. et al. : J Clin Endocrinol Metab, **84**: 1961, 1999
- 18) Sklar, CA., et al.: J Clin Endocrinol Metab, **87**: 3136, 2002
- 19) Ergun-Longmire, B., et al.: J Clin Endocrinol Metab, **91**: 3494, 2006
- 20) Frasier S. D. : Endocr Rev, **4**: 155, 1983
- 21) Pirazzoli P. et al. : Acta Paediatr, **84**: 1233, 1995
- 22) Jørgensen KD. et al. : Pharmacol Toxicol, **68**: 14, 1991

2. その他の参考文献

該当なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国の添付文書(2017年10月)

国名	America
会社名	Novo Nordisk Inc.
販売名	Norditropin FlexPro
剤形規格	5 mg/1.5 mL (orange): Norditropin FlexPro pen 10 mg/1.5 mL (blue): Norditropin FlexPro pen 15 mg/1.5 mL (green): Norditropin FlexPro pen 30 mg/3 mL (purple): Norditropin FlexPro pen
発売年	2000
効能・効果	<p>1.1 Pediatric Patients</p> <p>Norditropin (somatropin) injection is indicated for the treatment of pediatric patients with growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone (GH).</p> <p>Norditropin (somatropin) injection is indicated for the treatment of pediatric patients with short stature associated with Noonan syndrome.</p> <p>Norditropin (somatropin) injection is indicated for the treatment of pediatric patients with short stature associated with Turner syndrome.</p> <p>Norditropin (somatropin) injection is indicated for the treatment of pediatric patients with short stature born small for gestational age (SGA) with no catch-up growth by age 2 to 4 years.</p> <p>1.2 Adult Patients</p> <p>Norditropin (somatropin) injection is indicated for the replacement of endogenous GH in adults with growth hormone deficiency (GHD) who meet either of the following two criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Adult Onset (AO): Patients who have GHD, either alone or associated with multiple hormone deficiencies (hypopituitarism), as a result of pituitary disease, hypothalamic disease, surgery, radiation therapy, or trauma; or ● Childhood Onset (CO): Patients who were GH deficient during childhood as a result of congenital, genetic, acquired, or idiopathic causes. <p>Patients who were treated with somatropin for GHD in childhood and whose epiphyses are closed should be reevaluated before continuation of somatropin therapy at the reduced dose level recommended for GHD adults. According to current standards, confirmation of the diagnosis of adult GHD in <u>both</u> groups involves an appropriate growth hormone provocative test with two exceptions: (1) patients with multiple other pituitary hormone deficiencies due to organic disease; and (2) patients with congenital/genetic growth hormone deficiency.</p>
用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>For subcutaneous injection.</p> <p>Therapy with Norditropin should be supervised by a physician who is experienced in the diagnosis and management of pediatric patients with short stature associated with GHD, Noonan syndrome, Turner syndrome or SGA, and adult patients with either childhood onset or adult onset GHD.</p> <p>2.1 Dosing of Pediatric Patients</p> <p><i>General Pediatric Dosing Information</i></p> <p>The Norditropin dosage and administration schedule should be individualized based on the growth response of each patient. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) levels may be useful during dose titration. Response to somatropin therapy in pediatric patients tends to decrease with time. However, in pediatric patients, the <u>failure</u> to increase growth rate, particularly during the first year of therapy, indicates the need for close assessment of compliance and evaluation for other causes of growth failure, such as hypothyroidism, undernutrition, advanced bone age and antibodies to recombinant human GH (rhGH).</p> <p>Treatment with Norditropin for short stature should be discontinued when the epiphyses are fused.</p> <p><i>Pediatric Growth Hormone Deficiency (GHD)</i></p> <p>A dosage of 0.024 to 0.034 mg/kg/day, 6 to 7 times a week, is recommended.</p> <p><i>Pediatric Patients with Short Stature Associated with Noonan Syndrome</i></p> <p>Not all patients with Noonan syndrome have short stature; some will achieve a normal adult height without</p>

treatment. Therefore, prior to initiating Norditropin for a patient with Noonan syndrome, establish that the patient does have short stature.

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

Pediatric Patients with Short Stature Associated with Turner Syndrome

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

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

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

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

2.2 Dosing of Adult Patients

Adult Growth Hormone Deficiency (GHD)

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

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

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

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

Oral estrogen administration may increase the dose requirements in women.

欧州の添付文書(2017年2月)

国名	EU
会社名	Novo Nordisk A/S
販売名	Norditropin FlexPro
剤形規格	Norditropin FlexPro 5 mg/1.5 ml Norditropin FlexPro 10 mg/1.5 ml Norditropin FlexPro 15 mg/1.5 ml
発売年	1999
効能・効果	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Children:</u> Growth failure due to growth hormone deficiency (GHD)</p> <p>Growth failure in girls due to gonadal dysgenesis (Turner syndrome)</p> <p>Growth retardation in prepubertal children due to chronic renal disease</p> <p>Growth disturbance (current height SDS < -2.5 and parental adjusted height SDS < -1) in short children born small for gestational age (SGA), with a birth weight and/or length below -2 SD, who failed to show catch-up growth (HV SDS < 0 during the last year) by 4 years of age or later.</p> <p><u>Adults:</u> <u>Childhood onset growth hormone deficiency:</u> Patients with childhood onset GHD should be re-evaluated for growth hormone secretory capacity after growth completion. Testing is not required for those with more than three pituitary hormone deficits, with severe GHD due to a defined genetic cause, due to structural hypothalamic pituitary abnormalities, due to central nervous system tumours or due to high-dose cranial irradiation, or with GHD secondary to a pituitary/hypothalamic disease or insult, if measurements of serum insulin-like growth hormone (IGF-I) is < -2 SDS after at least four weeks off growth hormone treatment. In all other patients an IGF-I measurement and one growth hormone stimulation test is required.</p> <p><u>Adult onset growth hormone deficiency:</u> Pronounced GHD in known hypothalamic-pituitary disease, cranial irradiation and traumatic brain injury. GHD should be associated with one other deficient axis, other than prolactin. GHD should be demonstrated by one provocative test after institution of adequate replacement therapy for any other deficient axis.</p> <p>In adults, the insulin tolerance test is the provocative test of choice. When the insulin tolerance test is contraindicated, alternative provocative tests must be used. The combined arginine-growth hormone releasing hormone is recommended. An arginine or glucagon test may also be considered; however these tests have less established diagnostic value than the insulin tolerance test.</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Norditropin should only be prescribed by doctors with special knowledge of the therapeutic indication of use.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The dosage is individual and must always be adjusted in accordance with the individual's clinical and biochemical response to therapy.</p> <p><u>Generally recommended dosages:</u></p> <p><u>Paediatric population:</u> <u>Growth hormone insufficiency</u> 0.025-0.035 mg/kg/day or 0.7-1.0 mg/m²/day When GHD persists after growth completion, growth hormone treatment should be continued to achieve full somatic adult development including lean body mass and bone mineral accrual (for guidance on dosing, see Replacement therapy in adults).</p> <p><u>Turner syndrome</u> 0.045-0.067 mg/kg/day or 1.3-2.0 mg/m²/day</p>

	<p><u>Chronic renal disease</u> 0.050 mg/kg/day or 1.4 mg/m²/day (see section 4.4)</p> <p><u>Small for Gestational Age</u> 0.035 mg/kg/day or 1.0 mg/m²/day</p> <p>A dose of 0.035 mg/kg/day is usually recommended until final height is reached (see section 5.1). Treatment should be discontinued after the first year of treatment, if the height velocity SDS is below +1. Treatment should be discontinued if height velocity is < 2 cm/year and, if confirmation is required, bone age is > 14 years (girls) or > 16 years (boys), corresponding to closure of the epiphyseal growth plates.</p> <p><i>Adult population:</i></p> <p><u>Replacement therapy in adults</u> The dosage must be adjusted to the need of the individual patient. In patients with childhood onset GHD, the recommended dose to restart is 0.2–0.5 mg/day with subsequent dose adjustment on the basis of IGF-I concentration determination. In patients with adult onset GHD, it is recommended to start treatment with a low dose: 0.1–0.3 mg/day. It is recommended to increase the dosage gradually at monthly intervals based on the clinical response and the patient's experience of adverse events. Serum IGF-I can be used as guidance for the dose titration. Women may require higher doses than men, with men showing an increasing IGF-I sensitivity over time. This means that there is a risk that women, especially those on oral oestrogen replacement are under-treated while men are over-treated.</p> <p>Dose requirements decline with age. Maintenance dosages vary considerably from person to person, but seldom exceeds 1.0 mg/day.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Generally, daily subcutaneous administration in the evening is recommended. The injection site should be varied to prevent lipoatrophy.</p>
--	---

上記を含み、2017年7月末日現在、世界107ヶ国で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量

効能・効果	用法・用量	
	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 5mg/10mg/15mg	ノルデイトロピン®S注10mg
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。	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。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。	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。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。	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。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。	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報(FDA, オーストラリア分類)

FDA: Pregnancy Category	Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with Norditropin. It is not known whether Norditropin can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Norditropin should be given to a pregnant woman only if clearly needed. (2015年1月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	Category B1 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage. (2016年2月)

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】抜粋

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

「1.主な外国での発売状況」の項参照

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

ノルディトロピン®、Norditropin®、ノルディフレックス®、フレックスプロ®、FlexPro®及びノルディペン®はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。

フレックスペン®、ペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

25-0597-10

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