

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に準拠して作成

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>

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ソマトロピンBS皮下注 5mg 「サンド」シュアパル： 1カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）5.0mgを含有する。 ソマトロピンBS皮下注10mg 「サンド」シュアパル： 1カートリッジ中にソマトロピン（遺伝子組換え）10.0mgを含有する。
一般名	和名：ソマトロピン（遺伝子組換え） 洋名：Somatropin (genetical recombination)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2015年 8月10日 薬価基準収載年月日：2015年12月11日 発売年月日：2015年12月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サンド株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 オムニ・コールセンター フリーダイヤル：0120-062-256 受付時間：（土・日、祝日及び当社休日を除く） [本剤に関するお問い合わせ] 9：00～17：00 [専用の注入器（オムニトロープペン/シュアパル）に関する お問い合わせ] 8：30～22：30

本IFはソマトロピンBS皮下注5mg・10mg「サンド」シュアパルは2020年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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式から、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。この変更にあわせて、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か審査・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の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月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
7. CAS登録番号.....	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法.....	5
4. 有効成分の定量法.....	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 注射剤の調製法.....	7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
6. 溶解後の安定性.....	9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9
8. 生物学的試験法.....	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	9
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	9
11. 力価.....	9
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	9
14. その他.....	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果.....	10

2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	21
VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移・測定法	23
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 吸収	25
4. 分布	26
5. 代謝	26
6. 排泄	27
7. トランスポーターに関する情報	27
8. 透析等による除去率	27
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	34
8. 副作用	35
9. 高齢者への投与	39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	39
11. 小児等への投与	40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
13. 過量投与	40
14. 適用上の注意	40
15. その他の注意	41
16. その他	41
IX. 非臨床試験に関する項目	42
1. 薬理試験	42
2. 毒性試験	42
X. 管理的事項に関する項目	44

1. 規制区分	44
2. 有効期間又は使用期限	44
3. 貯法・保存条件	44
4. 薬剤取扱い上の注意点	44
5. 承認条件等	45
6. 包装	45
7. 容器の材質	45
8. 同一成分・同効薬	45
9. 国際誕生年月日	45
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	46
11. 薬価基準収載年月日	46
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	46
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
14. 再審査期間	46
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47
X I . 文献	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	48
X II . 参考資料	49
1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	50
X III . 備考	51
その他の関連資料	51

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ソマトロピン BS 皮下注「サンド」(海外販売名: Omnitrope[®])は、Sandoz GmbH 社(以下 Sandoz 社)が開発したソマトロピン(遺伝子組換え)で、191 個のアミノ酸残基からなる単純タンパク質であり、天然型ヒト成長ホルモンと同一のアミノ酸配列を有する。成長ホルモンは、日本において 1975 年に初めて健康保険の適用となり、1988 年からは遺伝子組換え製剤が使用されている。

1990 年代後半、Sandoz 社は生物薬品をバイオシミラー医薬品(バイオ後続品)として開発することを計画し、その最初の医薬品として、単純タンパク質であるヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)を選択した。

欧米では規制当局との相談に基づいて開発を進め、2004 年 9 月にオーストラリアで最初に承認されて以来、2006 年 4 月に欧州で、翌月の 5 月には米国で承認された。2009 年 6 月 1 日現在、欧州、米国をはじめ 32 カ国で承認され、17 カ国で上市されている。日本においては、医薬品医療機器総合機構の第 I 相試験開始前相談にて、バイオ後続品としての申請枠がないことから新有効成分含有医薬品の枠で申請することとした。日本人健康成人男子被験者を対象とした第 I 相試験を実施して先行バイオ医薬品と生物学的に同等であることを検証したため、ソマトロピン BS 皮下注「サンド」の承認申請に至った。2009 年 3 月 4 日付で、バイオ後続品に係わる 4 通知が発出され、このうち「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(薬食審査発第 0304007 号)に、「既に承認申請が行われている医薬品のうち、バイオ後続品と評価されるものについては、個別に適用する」とされていること及び本剤の開発趣旨を踏まえて、バイオ後続品として審査が行われた。

ソマトロピン BS 皮下注 5mg「サンド」及びソマトロピン BS 皮下注 10mg「サンド」は、ソマトロピン(遺伝子組換え)を有効成分として 2009 年 6 月 22 日に製造販売承認を取得した日本で初めてのバイオ後続品である。

2011 年 4 月、追加効能「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」が、2013 年 8 月、追加効能「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長」、「骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症」が承認された。

また、ホルダー一体型のカートリッジであるソマトロピン BS 皮下注 5mg「サンド」シュアパル及びソマトロピン BS 皮下注 10mg「サンド」シュアパルについて、2015 年 8 月 10 日に製造販売承認を取得し、2015 年 12 月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤である。
- ・溶解操作が不要 (ready-to-use) なカートリッジ製剤であるため、薬剤準備時の簡便性を高め、患者コンプライアンスの向上に寄与するとともに、衛生面に配慮した製品である。
- ・専用のペン型注入器を用いて注射する。
- ・「効能又は効果」は、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、慢性腎不全並びにプラダーウィリ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) 性低身長症である。
- ・主な副作用は、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、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。また本剤の重大な副作用として、痙攣、甲状腺機能亢進症、ネフローゼ症候群、糖尿病が報告されている(頻度不明)。

Ⅱ． 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

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

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

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

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

成長ホルモン誘導体：som-

3. 構造式又は示性式

191個のアミノ酸からなるペプチド

					5					10					15	
1	Phe	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Asp	Asn	Ala	Met	Leu	
16	Arg	Ala	His	Arg	Leu	His	Gln	Leu	Ala	Phe	Asp	Thr	Tyr	Gln	Glu	
31	Phe	Glu	Glu	Ala	Tyr	Ile	Pro	Lys	Glu	Gln	Lys	Tyr	Ser	Phe	Leu	
46	Gln	Asn	Pro	Gln	Thr	Ser	Leu	Cys	Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Pro	Thr	
61	Pro	Ser	Asn	Arg	Glu	Glu	Thr	Gln	Gln	Lys	Ser	Asn	Leu	Glu	Leu	
76	Leu	Arg	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Ile	Gln	Ser	Trp	Leu	Glu	Pro	Val	
91	Gln	Phe	Leu	Arg	Ser	Val	Phe	Ala	Asn	Ser	Leu	Val	Tyr	Gly	Ala	
106	Ser	Asp	Ser	Asn	Val	Tyr	Asp	Leu	Leu	Lys	Asp	Leu	Glu	Glu	Gly	
121	Ile	Gln	Thr	Leu	Met	Gly	Arg	Leu	Glu	Asp	Gly	Ser	Pro	Arg	Thr	
136	Gly	Gln	Ile	Phe	Lys	Gln	Thr	Tyr	Ser	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ser	
151	His	Asn	Asp	Asp	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	
166	Phe	Arg	Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Arg	Ile	Val	
181	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe					

ソマトロピン(遺伝子組換え)のアミノ酸配列

4. 分子式及び分子量

分子式：C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量：22125

5. 化学名(命名法)

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：EP2000

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

無色の澄明又はわずかに混濁した液である。

(2) 溶解性

「該当しない」

(3) 吸湿性

「該当しない」

(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

等電点：5.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	-20±5℃	プラスチック容器	24 ヶ月	24 ヶ月間、安定性試験の規格に適合

3. 有効成分の確認試験法

逆相高速液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

サイズ排除クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射剤

外観及び性状：無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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
pH	6.0～6.4	
浸透圧比	約 1.1（日局生理食塩液に対する比）	

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

「該当資料なし」

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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

ソマトロピン（遺伝子組換え）5.0mg

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

ソマトロピン（遺伝子組換え）10.0mg

(2) 添加物

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
添加物	リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.33mg	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 1.57mg	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	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	3.00mg
	ベンジルアルコール 13.50mg	フェノール 4.50mg
	D-マンニトール 52.51mg	グリシン 27.75mg
	リン酸 適量	リン酸 適量
	水酸化ナトリウム 適量	水酸化ナトリウム 適量

(3) 電解質の濃度

「該当しない」

(4) 添付溶解液の組成及び容量

「該当しない」

(5) その他

「該当資料なし」

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

最終包装品の安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（5±3℃、24 ヶ月）及び加速試験（25℃、相対湿度 60%RH、3 ヶ月）の結果、ソマトロピン BS 皮下注 5mg「サンド」及びソマトロピン BS 皮下注 10mg「サンド」は、通常の市場流通下においてそれぞれ 24 ヶ月間、18 ヶ月間安定であることが確認された。

ソマトロピン BS 皮下注 5mg「サンド」の長期保存試験及び加速試験における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	カートリッジ	24 ヶ月	24 ヶ月まで安定であった。
加速試験	25℃/60%RH	カートリッジ	3 ヶ月	1 ヶ月まで安定であった。

ソマトロピン BS 皮下注 10mg「サンド」の長期保存試験及び加速試験における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	カートリッジ	24 ヶ月	18 ヶ月まで安定であった。
加速試験	25℃/60%RH	カートリッジ	3 ヶ月	1 ヶ月目で純度試験結果が一部のロットで規格値を0.5～4.5%下回った。

ソマトロピン BS 皮下注 5mg「サンド」の長期保存試験及び加速試験における安定性（使用状態※）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	カートリッジを ペン型注入器に装着	28 日	安定性試験の規格に適合
加速試験	25℃/60%RH	カートリッジを ペン型注入器に装着	7 日	安定性試験の規格に適合

※カートリッジを専用のペン型注入器に装着し、反復使用した状態

ソマトロピン BS 皮下注 10mg「サンド」の長期保存試験及び加速試験における安定性（使用状態※）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	カートリッジを ペン型注入器に装着	28 日	安定性試験の規格に適合
加速試験	25℃/60%RH	カートリッジを ペン型注入器に装着	7 日	安定性試験の規格に適合

※カートリッジを専用のペン型注入器に装着し、反復使用した状態

ソマトロピン BS 皮下注 5mg/10mg「サンド」シュアパルは、ソマトロピン BS 皮下注 5mg/10mg「サンド」をホルダーに装着した製剤である。

6. 溶解後の安定性

「該当しない」

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「該当資料なし」

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

疎水性：逆相高速液体クロマトグラフィー

分子量：サイズ排除クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

サイズ排除クロマトグラフィー

11. 力価

「該当しない」

12. 混入する可能性のある夾雑物

脱アミド体等

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「該当しない」

14. その他

「該当資料なし」

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長

ターナー症候群

慢性腎不全

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

<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

(1) 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 $-2SD$ 以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の $-1.5SD$ 以下である場合

2) 治療継続基準

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

①成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$

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

③治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目 $\geq 2\text{cm/年}$

3年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$

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

(2) 慢性腎不全

慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

(3) プラダーウィリー症候群

1) 適応基準

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

2) 治療継続基準

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

①成長速度 \geq 4cm/年

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

③治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目 \geq 2cm/年

3年目以降 \geq 1cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男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、（1）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（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、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

(1) 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3ng/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3ng/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。

(2) 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3ng/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1.8ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では9ng/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	3ng/mL以下
GHRP-2	9ng/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

(1) 適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

1) 出生時

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

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

2) 治療の開始条件

①3歳以上の患者であること。

②現在の身長が標準身長の-2.5SD未満

③治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満

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

(2) 治療継続基準

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

1) 成長速度 \geq 4cm/年

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

3) 治療 2 年目以降で、治療中 1 年間の成長速度が下記の場合

2 年目 $\geq 2\text{cm}/\text{年}$

3 年目以降 $\geq 1\text{cm}/\text{年}$

ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて 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。

2. 用法及び用量

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

なお、専用の注入器を用いて注射する。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意（1）」の項を参照すること）

<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 ヶ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 ヶ月目及び 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、0.175mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男 17 歳、女 15 歳に達するまでに標準身長の-2SD まで到達する見込みがない場合
 - (2) 1 年以内に腎移植を予定しており、それまでに 0.175mg/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。
 - (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. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内/国外 (評価資料/ 参考資料)	対象	Phase	概要
国内 (評価資料)	日本人健康 成人	第Ⅰ相	単回皮下投与による生物学的同等性試験
海外 (参考資料)	外国人健康 成人	第Ⅰ相	単回皮下投与による安全性試験
	外国人健康 成人	第Ⅰ相 4 試 験	単回皮下投与による生物学的同等性試験
	外国人 GHD ^{**} 小児患者	第Ⅲ相	多施設共同 2 群間並行無作為化オープン 比較試験 (第 0 ヶ月～第 9 ヶ月)
	外国人 GHD ^{**} 小児患者	第Ⅲ相	多施設共同 2 群間並行無作為化オープン 試験 (第 9 ヶ月～第 15 ヶ月)
	外国人 GHD ^{**} 小児患者	第Ⅲ相	多施設共同 2 群間並行無作為化オープン 試験 (第 15 ヶ月～第 30 ヶ月)
	外国人 GHD ^{**} 小児患者	第Ⅲ相	多施設共同オープン試験 (60 ヶ月)
	外国人 GHD ^{**} 小児患者	第Ⅲ相	多施設共同オープン試験 (48 ヶ月)

※GHD : growth hormone deficiency ; 成長ホルモン分泌不全性低身長症

(2) 臨床効果

長期投与試験¹⁾

試験デザイン	多施設共同オープン試験
目的	GHD小児患者での成長障害治療において、EP2000 (ソマトロピン) 注射液5mg ^{注1)} の身長、HSDS (身長SDスコア) ^{注2)} 、HV (成長速度) ^{注3)} 、HVSDES (成長速度SDスコア) ^{注4)} についての長期の有効性及び安全性について評価すること
対象	未治療の GHD 小児患者 (前思春期)
主な登録基準	以下の未治療の前思春期の GHD 小児患者男女 <ul style="list-style-type: none"> ・身長が、暦年齢に対して 2SDS 以上、下回っていること (Tanner standard を用いて) ・Tanner standard を用いて、成長速度が試験登録前の少なくとも 6 ヶ月間で 1SDS 以上、下回っていること ・骨年齢に関するレントゲン検査結果が報告されていること ・病的な GH のピークが示されている 2 つの成長ホルモン分泌刺激試験結果が報告されていること ・甲状腺機能が正常であること。甲状腺ホルモン療法を受けている小児被験者では、本試験組入れ前 3 ヶ月間以上本療法を受けていること

試験方法	EP2000（ソマトロピン）注射液 5mg を 0.03mg/kg（0.1 IU/kg）1日1回就寝前に皮下投与した。						
被験者数	70例						
主要評価項目	身長、HSDS、HV及びHVSDS（ベースライン時、その後は3ヵ月毎に評価）						
副次評価項目	血清 IGF-I（インスリン様成長因子-I）及びIGFBP-3（インスリン様成長因子結合蛋白-3）濃度（ベースライン時、3ヵ月後、6ヵ月後、その後は6ヵ月毎に評価） 投与開始1年及び2年後の成長速度及び以下のパラメータとの相関 ・出生時体重及び出生時体長 ・投与開始時のmidparental height ^{注5)} SDS ・投与開始時の暦年齢、骨年齢及び体重 ・投与開始1年後の暦年齢、骨年齢及び体重 ・投与開始時と3ヵ月、6ヵ月後の身長、HSDS、HV、HVSDS、IGF-I/IGFBP-3比 ・治療1年後の身長、HSDS、HV、HVSDS、IGF-I/IGFBP-3比						
結果	有効性	被験薬投与の最初の3ヵ月後の時点において、すべての主要評価項目で統計学的に有意な増加が認められた（ITT 集団）。					
		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
		HSDS (Tanner 表 ^{注6)})	-2.24 ±0.40	-1.99 ±0.43	-1.55 ±0.44	-1.12 ±0.66	-0.76 ±0.59
		HV ^{注7)} (cm/年)	3.86 ±1.25	11.01 ±4.02	9.39 ±2.23	6.75 ±1.59	7.58 ±1.90
		HVSDS ^{注8)}	-1.83 ±1.30	5.50 ±4.18	3.82 ±2.64	0.98 ±1.36	1.72 ±0.80
	Mean ± S. D.						
安全性	被験薬と因果関係が否定されない有害事象は、10例17件に認められたが、そのうち重症度が中等度又は高度であると評価された有害事象、重篤な有害事象はなかった。						

注1) EP2000（ソマトロピン）注射液 5mg：ソマトロピン BS皮下注 5mg「サンド」

注2) HSDS：（身長-同性・同年齢の標準身長）÷同性・同年齢の身長の標準偏差

注3) HV：身長の伸び/年

注4) HVSDS：（成長速度-同性・同年齢の標準成長速度）÷同性・同年齢の成長速度の標準偏差

注5) midparental height：男子（父親の身長+母親の身長）/2+6.5

女子（父親の身長+母親の身長）/2-6.5

注6) Tannerによるtableを使用したHSDS

注7) 移動12ヵ月成長速度基準（moving 12-months height velocity basis）による算出

注8) cross sectional standards（横断的標準）を使用

臨床試験に関する資料「長期投与試験」（サンド株式会社 社内資料）

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験²⁾

日本人健康成人男子被験者 54 例を対象に、ソマトロピン BS 皮下注 5mg「サンド」及びソマトロピン BS 皮下注 10mg「サンド」を、体重 kg 当たりソマトロピンとして 0.07mg 単回皮下投与したところ、ソマトロピン BS 皮下注 5mg「サンド」で軽度の有害事象 2 例（3 件：嘔気、嘔吐、気分不良各 1 件）が認められたが、すべて無処置にて完全に回復した。また、生理学的検査、身体所見及び局所忍容性検査において、臨床的に問題となる所見や異常は認められなかった。

薬物動態及び薬力学試験に関する資料「臨床薬理試験」（サンド株式会社 社内資料）

(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

(海外データ)³⁾

試験デザイン	多施設共同 2 群間並行無作為化オープン比較試験	追跡試験
目的	6 ヶ月間の治療において、EP2000（ソマトロピン）注射用 5.8mg（国内未発売）の有効性及び安全性が、標準製剤と同等（同質）であることを検証すること	有効性及び安全性に関する 3 ヶ月間の追跡データを提供すること
対象	成長障害がある成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）	小児患者（前思春期）
主な登録基準	・前思春期の小児患者男女 ・身長が、暦年齢に対して 2SDS（標準偏差スコア）を超えて下回っていること（当該国の適切な標準成長曲線を用いて）	・同左 ・左記試験を完了していること
主な除外基準	・正常出産児で出生時体重が 2,500g 以下の場合。 胎内発育不全性低身長症 ・他の慢性の全身性疾患（糖尿病、腎不全）、悪性腫瘍の進行	・同左
試験方法	無作為化後、EP2000（ソマトロピン）注射用 5.8mg 又は標準製剤いずれかを 0.03mg/kg/日（0.1 IU/kg/日）皮下投与（毎就寝前）した。6 ヶ月間の試験完了例を追加試験へ登録	過去 6 ヶ月間の薬剤投与を継続。ただし、追跡試験登録時の実質体重に基づいて投与量を調整
被験者数	登録被験者 89 例	登録被験者 86 例

主要 評価項目	第0、3、6、9ヵ月における身長、年齢及び性別について標準化されたHSDS（身長SDスコア）、HV（成長速度）及びHVSDS（成長速度SDスコア）。第0ヵ月及び第9ヵ月において予想される最終身長					
副次 評価項目	第0、1、3、6、9ヵ月の時点におけるIGF-I及びIGFBP-3の血清濃度（集中測定）					
結果	有効性	9ヵ月間にわたる薬剤投与期間中において、両薬剤は同等（同質）の臨床的効果及び薬力学的作用を示した。				
		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)
			標準製剤	109.3±15.7 (n=45)	112.5±15.5 (n=44)	117.7±14.7 (n=44)
		HSDS	本剤	-3.0±0.72 (n=43)	-2.7±0.69 (n=41)	-2.3±0.68 (n=42)
			標準製剤	-3.1±0.89 (n=43)	-2.9±0.90 (n=43)	-2.5±0.73 (n=43)
		HV ^{注)} (cm/年)	本剤	3.8±1.2 (n=44)	12.0±3.9 (n=42)	10.7±2.6 (n=42)
			標準製剤	4.0±0.8 (n=45)	12.0±4.1 (n=44)	10.7±2.9 (n=44)
		HVSDS	本剤	-2.4±1.30 (n=44)	7.5±5.00 (n=41)	6.1±3.67 (n=41)
			標準製剤	-2.3±1.12 (n=45)	6.8±4.93 (n=44)	5.4±3.16 (n=44)
Mean±S. D.						
安全性	安全性プロファイルは同等（同質）であった。					
	投与群	発現率（発現例数/評価対象症例数）				
	本剤	82%（36/44）				
標準製剤	96%（43/45）					

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

臨床試験に関する資料「検証的試験」（サンド株式会社 社内資料）

3) 安全性試験

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」を参照すること

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)

①成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群における低身長及び慢性腎不全における低身長を対象とした特定使用成績調査

ソマトロピン BS を投与した 324 例の内訳は、骨端性閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 (以下、GHD) 298 例、ターナー症候群における低身長 (以下、TS) 21 例、慢性腎不全における低身長 5 例であった。新規に治療を開始した GHD 及び TS の身長 SD スコアは、ベースラインに比較して 6 ヶ月後、12 ヶ月後に有意に増加した。

GHD		平均	標準偏差	n	Paired t-test
	ベースライン	-2.73	0.82	166	—
	6 ヶ月後	-2.49	0.75	149	p<0.001
	12 ヶ月後	-2.31	0.83	141	p<0.001

TS		平均	標準偏差	n	Paired t-test
	ベースライン	-3.21	0.88	11	—
	6 ヶ月後	-2.88	0.85	11	p<0.001
	12 ヶ月後	-2.53	0.92	9	p<0.001

②骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症を対象とした特定使用成績調査

有効性解析対象例は 122 例であった。新規に治療を開始した SGA 症例 (116 例) の身長 SD スコアは、ベースラインに比較して 6 ヶ月後、12 ヶ月後とも有意に増加した。

SGA		平均	標準偏差	n	Paired t-test
	ベースライン	-2.84	0.83	116	—
	6 ヶ月後	-2.56	0.90	105	p<0.001
	12 ヶ月後	-2.40	0.93	102	p<0.001

③ プラダーウィリー症候群を対象とした特定使用成績調査

有効解析対象症例 9 例中、8 例が新規例だったため、新規例、継続例の層別解析は実施しなかった。身長 SD スコアはベースラインに比較して 6 カ月後、12 カ月後ともに有意に増加した。

PWS		平均	標準偏差	n	Paired t-test
	ベースライン	-2.53	1.23	9	—
	6 カ月後	-2.46	0.83	7	p=0.149
	12 カ月後	-2.22	1.25	8	P=0.355

④ 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)(以下 AGHD)を対象とした特定使用成績調査

身体測定体重、BMI についてはベースラインと 24 カ月後を比較すると平均値で改善傾向を示していた。また、有効性評価項目には設定されていないが、IGF-1 について改善傾向を示していた。

AGHD			平均	標準偏差	n	最小値	最大値
		体重(kg)	ベースライン	69.31	15.17	7	54.8
		24 カ月後	65.94	8.18	5	55.5	75.0
BMI (kg/m ²)	ベースライン	25.85	2.66	7	23.6	31.1	
	24 カ月後	25.33	1.55	5	23.9	27.5	
IGF-1 (ng/mL) (参考値)	ベースライン	107.83	43.08	3	58.5	138.0	
	24 カ月後	163.00	29.87	3	141.0	197.0	

本調査の安全性については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(3) その他の副作用」を参照すること。

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

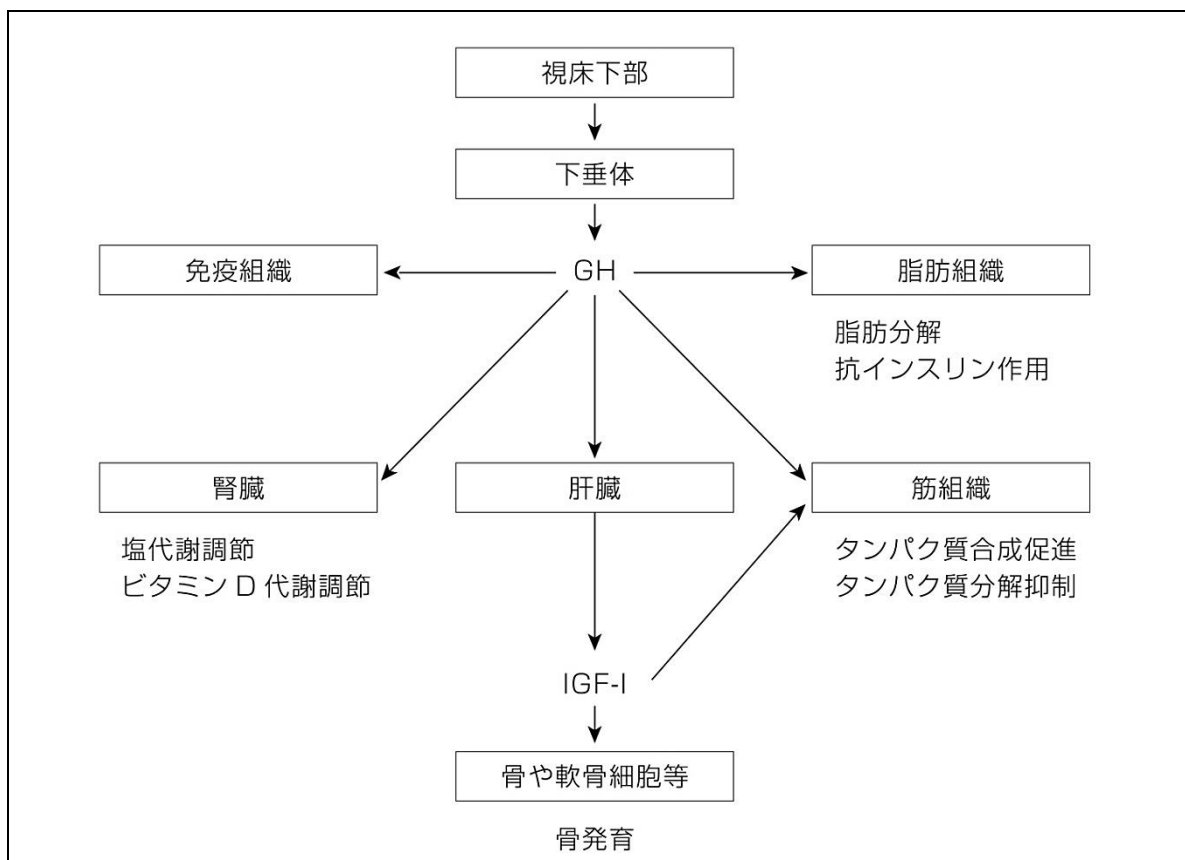
ヒト成長ホルモン製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

成長ホルモン（GH）は下垂体前葉で合成、貯蔵されるホルモンで、視床下部から分泌される成長ホルモン放出因子の刺激により放出され、ソマトスタチンにより分泌が抑制される。GHは肝臓等におけるインスリン様成長因子-I（IGF-I）の合成と分泌を促進する。分泌されたGHは、局部組織の細胞膜受容体と結合し又は主に肝臓で合成されるIGF-Iを介して骨や軟骨細胞の局部組織に作用し、骨格の成長をもたらす。さらに、GHは脂肪組織や筋組織及び免疫組織などの局部組織に直接作用し、タンパク質合成、グルコース及び脂質代謝を促進し、免疫機能を調節する。

また、GHとIGF-Iはサイロキシン、コルチゾール、インスリンなどの他のホルモン及び増殖因子（TGF- β 、線維芽細胞成長因子）と相互に作用する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 身体成長促進作用

動物実験における概要を示す。

試験の種類	動物種	投与方法 投与期間	投与量/ 濃度	試験結果
体重測定試験 ⁴⁾	雄 下垂体摘出 Wistarラット	皮下 10日間	0、5、10 μ g/動物	EP2000(ソマトロピン)注射液(原薬及び製剤)、国際標準品 ^{注)} 、標準製剤の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 ^{注)} 及び標準製剤と同等(同質)であると判断された。
脛骨骨端軟骨径測定試験 ⁵⁾	雄 下垂体摘出 Sprague-Dawley (SD)ラット	皮下 10日間	0、 0.02、 0.16 IU/ 動物	投与量と脛骨骨端軟骨径測定との間で、EP2000(ソマトロピン)注射液(原薬及び製剤)は、国際標準品 ^{注)} 及び標準製剤各投与群同様の相関を示し、生物活性は国際標準品 ^{注)} 及び標準製剤と同等(同質)であると判断された。

注) NIBSC 88/624 and/or 98/574 [NIBSC ; National Institute for Biological Standards and Controls : 国立生物学的製剤研究所 (英国)。生物製剤の国際標準品を扱う]

2) IGF-I 増加作用^{2)、3)}

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。

(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

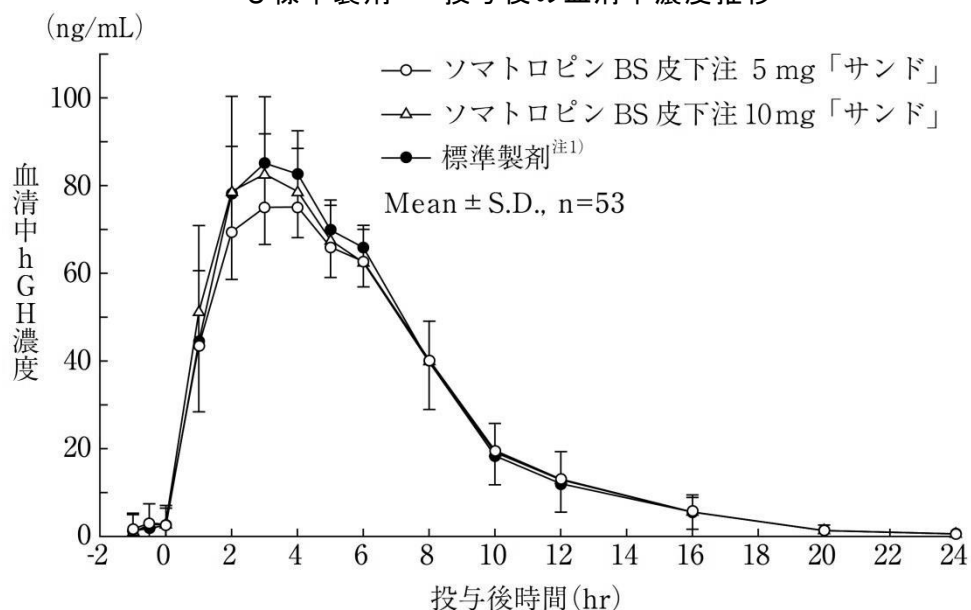
日本人健康成人男子被験者 54 例を対象に、ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」及びソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」を、体重 kg 当たりソマトロピンとして 0.07mg 単回皮下投与したときの t_{max} は、それぞれ 3.0 時間であった。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²⁾

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、日本人健康成人男子 54 例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 製剤の生物学的同等性が確認された。

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



注1) 標準製剤：ジェノトロピン®5.3mg

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/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	616±63	78±16	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	643±54	85±19	3.0 [1.0, 6.0]	2.1±0.4
標準製剤注1)	642±58	644±58	88±18	3.0 [2.0, 8.0]	2.2±0.4

Mean±S. D.、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。

ソマトロピン BS 皮下注 5mg/10mg 「サンド」 シュアパルは、ソマトロピン BS 皮下注 5mg/10mg 「サンド」 をホルダーに装着した製剤である。

(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

ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 (平均値±S. D.) : 0.34 ± 0.07 L/hr

ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 (平均値±S. D.) : 0.33 ± 0.06 L/hr

(5) クリアランス

[みかけのクリアランス]

ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 (平均値±S. D.) :

7.1 ± 0.6 L/hr [0.12 ± 0.01 (L/hr) /kg]

ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 (平均値±S. D.) :

7.0 ± 0.6 L/hr [0.12 ± 0.01 (L/hr) /kg]

(6) 分布容積

ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 (平均値±S. D.) : 22 ± 5 L [0.37 ± 0.07 L/kg]

ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 (平均値±S. D.) : 22 ± 5 L [0.36 ± 0.07 L/kg]

(7) 血漿蛋白結合率

「該当資料なし」

3. 吸収

「該当資料なし」

4. 分布

- (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
「該当資料なし」
- (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
「該当しない」
- (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

(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）

【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）

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

<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
 - (1) 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 $\geq 4\text{cm/年}$
 - ②治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が 1.0cm/年 以上の場合
 - ③治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 - 2年目 $\geq 2\text{cm/年}$
 - 3年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$
- ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

(2) 慢性腎不全

慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

(3) プラダーウィリー症候群

1) 適応基準

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

2) 治療継続基準

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

①成長速度 \geq 4cm/年

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

③治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目 \geq 2cm/年

3年目以降 \geq 1cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男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、(1)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(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、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

(1) 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3ng/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3ng/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。

(2) 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3ng/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1.8ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では9ng/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	3ng/mL以下
GHRP-2	9ng/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

(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 \geq 4cm/年

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

3) 治療 2 年目以降で、治療中 1 年間の成長速度が下記の場合

2 年目 $\geq 2\text{cm/年}$

3 年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$

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

上記治療継続基準 1) ~3) のいずれも満たさないとき、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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 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 ヶ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 ヶ月目及び 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。
 - 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 of 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
 - 1 年以内に腎移植を予定しており、それまでに 0.175mg/kg/週 of 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
- 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。
 - 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。
 - 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。

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕
- (2) 心疾患、腎疾患のある患者〔ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。〕
- (3) 慢性腎不全の患者〔腎機能が悪化することがあるので、血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。〕

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつプラダークウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。従って、プラダークウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。
また、プラダークウィリー症候群における低身長 of 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。
- (2) プラダークウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

- (3) プラダーウィリー症候群における低身長 of 患者に投与する場合、基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。
- 1) 投与に際しては、血糖値、HbA_{1c}等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。
 - 2) 脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的実施し観察を十分に行うこと。
- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (5) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清 IGF-I 値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項を参照すること。
- (6) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (7) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (8) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。
- (9) SGA 性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中に 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、fT₄、骨年齢を6ヵ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (10) SGA 性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

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

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。

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

<解説>

承認時までには海外で行われた臨床試験の結果をまとめた。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

(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。

＜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、頸部痛	関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 ^{注4)} 、大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭沁り症、踵骨骨端炎、筋痛、ミオグロビン上昇、側弯症等の脊柱変形の進行、有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
代 謝 異 常	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	

種 類	副作用発現頻度			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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、顔面浮腫	浮腫、胸部不快感
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、癢痒、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。（「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
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、顔面浮腫
肝・胆道系	AST (GOT) の上昇、ALT (GPT) の上昇、γ-GTP 上昇、胆のうポリープ
消 化 器	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

種 類	頻度不明
全身症状	浮腫、背部痛、熱感、疲労、倦怠感
そ の 他	難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛

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。

<解説>

承認時までに行われた臨床試験における本剤の副作用である。それ以外の副作用で標準製剤に認められた副作用を「頻度不明」欄に記載した。

国内で実施された特定使用成績調査の結果概要

<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症（ターナー症候群、慢性腎不全）>

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（以下GHD）298症例のうち8例15件、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長症（以下TS）21例のうち0例0件、骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長症（以下CRI）5例のうち2例3件の副作用が認められた。GHDでは、「血液およびリンパ系障害」1例1件（貧血）、「肝胆道系障害」2例2件（肝機能異常）、「傷害、中毒および処置合併症」1例2件（シャント機能不全）、「臨床検査」4例5件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿中血陽性、肝機能検査異常、CSF赤血球陽性、尿中蛋白陽性）、「代謝および栄養障害」1例2件（高尿酸血症、高脂血症）、「筋骨格系および結合組織障害」1例1件（側弯症）、「神経系障害」1例1件（脳室拡張）、「腎および尿路障害」1例1件（頻尿）であった。CRIでは、「血液およびリンパ系障害」1例1件（貧血）、「代謝および栄養障害」1例1件（高アルカリホスファターゼ血症）、「腎および尿路障害」1例1件（尿蛋白）であった。このうち重篤な副作用は、GHDで3例6件（肝機能検査異常、シャント機能不全2件、CSF赤血球陽性、脳室拡張、貧血）、CRIで1例1件（貧血）であった。死亡例はなかった。

<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SGA (small-for-gestational age) 性低身長症（以下SGA）125例のうち2例3件の副作用が認められた。SGAでは、「血液およびリンパ系障害」1例1件（貧血）、「臨床検査」1例2件（ASTの上昇、ALTの上昇）であった。死亡例はなかった。

<プラダーウィリー症候群>

プラダーウィリー症候群9例のうち副作用の報告はなかった。

<成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）>

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）15例のうち、副作用及び因果関係のない有害事象の報告はなかった。

<解説>

承認後に実施された特定使用成績調査における本剤の副作用である。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「該当資料なし」

(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

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

注1) 発現した場合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）>

種 類	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	湿疹、発疹

注1) 発現した場合は投与を中止すること。

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>

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の効能に共通の注意事項である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中への移行については不明である。〕

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

11. 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。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「該当資料なし」

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。

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

14. 適用上の注意

(1) 調製方法

本剤を使用する場合は、専用の注入器の使用方法に従って用いること。

(2) 保存時

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

(3) 皮下注射時

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

(4) その他

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

<解説>

(2) 使用状態での安定性試験の結果に基づいた。

「IV. 製剤に関する項目 5. 製剤の各種条件下における安定性」を参照すること

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。^{6) ~12)}
- (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。^{10)、15) ~18)}
- (3) 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
- (4) 慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。
- (5) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。
- (6) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。¹⁹⁾
- (7) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。²⁰⁾

<解説>

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の関連については、全世界で継続的に検討が行われているが、最近の総説¹³⁾によると、危険因子のない例では成長ホルモン治療により白血病の発現率が高まることはないが、危険因子のある例では成長ホルモン治療により白血病の発現率が高まるかどうかの結論は出ていないとされている。なお、海外の市販後の小児における大規模データの最新のまとめ¹⁴⁾では、成長ホルモン治療と白血病の発症及び再発との因果関係は否定的であるとされている。しかし、本剤による治療を行う場合には、投与前に白血病発症の危険因子の有無を検討するとともに、投与中には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。
- (3) 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。^{21)、22)}

16. その他

「該当資料なし」

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

「該当資料なし」

(4) その他の薬理試験

「該当資料なし」

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

「該当資料なし」

(2) 反復投与毒性試験²³⁾

雌雄 Sprague-Dawley 系ラットに 14 日間、原薬 0、2、8mg/kg/日を連日皮下投与したところ、雌で体重、摂餌量の増加、AST 及び ALT の減少、ALP の増加、アルブミン減少に伴う総タンパク及び A/G 比の減少、トリグリセリドの軽度減少が認められた。また、肝臓、脾臓及び胸腺重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において変化はみられなかった。雌で認められたソマトロピンの薬理学的作用によると思われる所見は、雄には認められなかった。

(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) 局所刺激性試験²⁴⁾

雄 New Zealand White ウサギに 7 日間、本製剤を 5mg/動物/日、静脈内、筋肉内及び皮下投与し、それらの希釈液又は媒体と比較したところ、本製剤とそれらの媒体及び希釈液の間で局所変化に顕著な違いはみられなかった。

2) 遺伝毒性試験

「該当資料なし」

3) がん原性毒性試験

「該当資料なし」

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 シュアパル 処方箋医薬品
ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 シュアパル 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） 処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 シュアパル：
24 ヶ月（包装に表示）
（ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」の安定性試験結果に基づく）
ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 シュアパル：
18 ヶ月（包装に表示）
（ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」の安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯 法：凍結を避け 2～8℃に遮光保存

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

「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

(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）

「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
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

専用の医薬品ペン型注入器を使用すること。

カートリッジ製剤の種類	医薬品ペン型注入器の種類 (色)
ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 シュアパル	シュアパル 5 (白色)
ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 シュアパル	シュアパル 10 (緑色)

5. 承認条件等

「該当しない」

6. 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

7. 容器の材質

	容器の種類	容器の材質
カートリッジ	1.5mL カートリッジ	ガラス
	プランジャー	ブチルゴム
	ゴムキャップ	ブromoブチル
	アルミキャップ	アルミ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ジェノトロピン（ファイザー株式会社）

ノルディトロピン（ノボノルディスクファーマ株式会社）

ヒューマトロップ（日本イーライリリー株式会社）

グロウジェクト（JCR ファーマ株式会社）

サイゼン（メルクセローノ株式会社）

同 効 薬：ヒト成長ホルモン製剤

9. 国際誕生年月日

2004年9月29日（オーストラリア）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 シュアパル

製造販売承認年月日：2015年8月10日

承認番号：22700AMX00728000

ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 シュアパル

製造販売承認年月日：2015年8月10日

承認番号：22700AMX00729000

11. 薬価基準収載年月日

ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 シュアパル

2015年12月11日

ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 シュアパル

2015年12月11日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2011年4月6日：成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

2013年8月20日：骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリー症候群における低身長
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「該当しない」

14. 再審査期間

「該当しない」

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	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
ソマトロピン BS 皮下注 5mg 「サンド」 シュアパル	1246155010101	2412402A3033	622461501
ソマトロピン BS 皮下注 10mg 「サンド」 シュアパル	1246162010101	2412402A4030	622461601

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 臨床試験に関する資料「長期投与試験」(サンド株式会社 社内資料)
- 2) 薬物動態及び薬力学試験に関する資料「臨床薬理試験」(サンド株式会社 社内資料)
- 3) 臨床試験に関する資料「検証的試験」(サンド株式会社 社内資料)
- 4) 非臨床試験に関する資料「体重測定試験」(サンド株式会社 社内資料)
- 5) 非臨床試験に関する資料「脛骨骨端軟骨径測定試験」(サンド株式会社 社内資料)
- 6) 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)
- 7) 西美和：小児科診療 61 (5) , 1038 (1998)
- 8) Nishi Y. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 84 (6) , 1961 (1999)
- 9) Allen D. B. et al. : J. Pediatr. 131, S32 (1997)
- 10) Blethen S. L. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 81 (5) , 1704 (1996)
- 11) Wilton P. : Adverse Events Report No.9 KIGS Biannual Report 33 (1997)
- 12) Rapaport R. et al. : J. Pediatr. 126 (5) , 759 (1995)
- 13) 西美和：内分泌・糖尿病科 15 (Suppl. 1) , 291 (2002)
- 14) Wyatt D. : Eur. J. Endocrinol. 151 (Suppl. 1) , S55 (2004)
- 15) 横谷進他：第 32 回日本小児内分泌学会 (金沢) 51 (1998)
- 16) Ogilvy-Stuart A. L. et al. : BMJ. 304, 1601 (1992)
- 17) 有阪治他：小児内科 28 (3) , 375 (1996)
- 18) DeVile C. J. et al. : Archives of Disease in Childhood 75, 108 (1996)
- 19) 諏訪城三：小児の成長障害 永井書店 98 (1976)
- 20) 渡瀬貴博他：基礎と臨床 27 (15) , 5733 (1993)
- 21) Sklar C. A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 87 (7) , 3136 (2002)
- 22) Ergun-Longmire B. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 91 (9) , 3494 (2006)
- 23) 非臨床試験に関する資料「反復投与毒性試験」(サンド株式会社 社内資料)
- 24) 非臨床試験に関する資料「局所刺激性試験」(サンド株式会社 社内資料)

2. その他の参考文献

「特になし」

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	承認剤形	承認年月日	効能・効果
欧州	Omnitrope®	注射用 1.5mg 注射用 5.8mg	2006年4月12日	成長ホルモン分泌不全性低身長症 ターナー症候群
		注射液 5mg	2007年4月20日	慢性腎不全 成人成長ホルモン分泌不全症
		注射液 10mg	2007年9月19日	プラダーウィリー症候群 SGA (small-for-gestational age) 性低身長症
		注射液 15mg	2011年6月16日	
米国	Omnitrope®	注射液 5.8mg	2006年5月30日	成長ホルモン分泌不全性低身長症 成人成長ホルモン分泌不全症 プラダーウィリー症候群
		注射液 5mg	2008年1月16日	SGA (small-for-gestational age) 性低身長症
		注射液 10mg	2008年8月25日	特発性低身長症 ターナー症候群

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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

	分類
FDA : pregnancy category	FDA では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。
オーストラリアの分類	B2

<参考>分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2 : 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 are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

URL:<http://www.sandoz.jp/>