

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

遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤

ヒューマトロプ[®]注射用6mg

ヒューマトロプ[®]注射用12mg

HUMATROPE[®]

剤形	注射剤(凍結乾燥製剤)
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	ヒューマトロプ注射用 6mg 1筒中ソマトロピン(遺伝子組換え) 6.56mg ヒューマトロプ注射用 12mg 1筒中ソマトロピン(遺伝子組換え) 13.13mg
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	製造販売承認年月日 : 2008年10月1日 薬価基準収載年月日 : 2008年12月19日 発売年月日 : 2000年7月10日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 FAX 078-242-9849 医薬関係者向けホームページ: www.lillymedical.jp

本IFは2020年3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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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.info.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判、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、添付文書で赤字・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。
- ② IF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]

- ① IF 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。
- ② IF 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	V. 治療に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	3	2. 用法及び用量	12
II. 名称に関する項目	4	3. 臨床成績	15
1. 販売名	4	VI. 薬効薬理に関する項目	21
2. 一般名	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
3. 構造式又は示性式	4	2. 薬理作用	21
4. 分子式及び分子量	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
5. 化学名(命名法)	5	1. 血中濃度の推移・測定法	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	24
7. CAS登録番号	5	3. 吸 収	24
III. 有効成分に関する項目	6	4. 分 布	24
1. 物理化学的性質	6	5. 代 謝	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	6. 排 泄	25
3. 有効成分の確認試験法	7	7. トランスポーターに関する情報	26
4. 有効成分の定量法	7	8. 透析等による除去率	26
IV. 製剤に関する項目	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
1. 剤 形	8	1. 警告内容とその理由	27
2. 製剤の組成	8	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27
3. 注射剤の調製法	9	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	27
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	27
5. 製剤の各種条件下における安定性	10	5. 慎重投与内容とその理由	28
6. 溶解後の安定性	10	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	7. 相互作用	30
8. 生物学的試験法	10	8. 副作用	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	9. 高齢者への投与	44
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	44
11. 力 価	10	11. 小児等への投与	44
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	11	13. 過量投与	45
14. その他	11	14. 適用上の注意	45
		15. その他の注意	46

16. その他	47
IX. 非臨床試験に関する項目	48
1. 薬理試験.....	48
2. 毒性試験.....	49
X. 管理事項に関する項目	51
1. 規制区分.....	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等.....	52
6. 包装	52
7. 容器の材質.....	52
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日.....	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
11. 薬価基準収載年月日.....	53
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	53
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	53
14. 再審査期間	53
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
16. 各種コード.....	54
17. 保険給付上の注意	54
X I. 文 献.....	55
1. 引用文献.....	55
2. その他の参考文献	56
X II. 参考資料.....	57
1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報.....	59
X III. 備 考	60
その他の関連資料	60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒューマトロープは、イーライリリー社が遺伝子組換え技術により製造した、ヒト下垂体由来の成長ホルモンと同じ 191 個のアミノ酸配列からなるポリペプチドホルモンであるソマトロピン(遺伝子組換え)を含む製剤(以下、ソマトロピン製剤)である。

ヒューマトロープは、国内において「下垂体性小人症」を対象とした臨床試験が実施されその有効性と安全性が確認されたのち、バイアル製剤「ヒューマトロープ」(ソマトロピン4国際単位/バイアル)として 1989 年に承認を得て発売された。また、1991 年には「成長ホルモン分泌不全を示す骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」に対する効能・効果が追加され、1999 年には「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長」に対する効能・効果が追加承認、2000 年には「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」に対する効能・効果が追加承認された。

一方、成人においても成長ホルモンは重要な役割を果たしている。その欠乏は体組成の異常や「生活の質」の低下などをもたらすことが知られており、2006 年に「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」に対する効能・効果が追加承認された。

ソマトロピン製剤は患者自ら又は患者の家族によって自己投与される製剤である。専用の注入器と組み合わせることで用いることのできる、投与の利便性をさらに高めたカートリッジ製剤も開発され、1996 年に「ヒューマトロープ C18」(18 国際単位/カートリッジ)として発売された。

その後、WHO(世界保健機構)と欧州医薬品当局によりソマトロピン製剤の含量表示を国際単位から mg 単位の変更(3 国際単位は 1mg に相当)が決定されたことを受けて、「ヒューマトロープ」及び「ヒューマトロープ C18」の含量表示を国際単位から mg 単位に変更するための申請を行い、「ヒューマトロープ 1.33mg」及び「ヒューマトロープ C6mg」として 2000 年に承認された。

また、1999 年に効能・効果として追加承認された「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)」の用量は、「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」及び「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」の 2 倍であることから、ソマトロピン含量及び注射時濃度が「ヒューマトロープ C18」の 2 倍である 36 国際単位カートリッジ製剤が開発された。この製剤は、「ヒューマトロープ C12mg」として申請を行い、上記 mg 製剤と同様 2000 年に承認された。

以上の mg 製剤の承認においては、用法・用量についても mg 単位となった。

なお、「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長」、「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」、「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長」、「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」については、各々 1590 例、86 例、103 例、402 例の使用成績調査を実施し再審査申請を行った結果、承認内容に変更なしとの再審査結果が、各々 2002 年 9 月 25 日、2004 年 3 月 23 日、2009 年 9 月 29 日、2012 年 10 月 1 日に通知された。

「ヒューマトロープ 1.33mg」は、2005 年 12 月の最終出荷をもって販売中止した。

さらに、2000 年 9 月 19 日付厚生省(現厚生労働省)医薬安全局長通知/医薬発第 935 号、「医薬事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」および 2004 年 6 月 2 日付「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」(薬食発第 0602009 号)に基き、2008 年 12 月に販売名を「ヒューマトロープ C6mg」

「ヒューマトロープ C12mg」から「ヒューマトロープ注射用 6mg」「ヒューマトロープ注射用 12mg」に変更した。

また、2009年9月3日付薬食審査発 0903 第1号及び薬食安発 0903 第4号、「医薬品の効能又は効果等における「成長ホルモン分泌不全性低身長症」の呼称の取扱いについて」に基き、2009年11月に「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」の効能・効果の呼称を「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」に変更した。

2018年6月には用法・用量から「筋肉内注射」を削除した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤である。(4～5 頁参照)
- (2) 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、軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長に対し、成長促進効果を示す。(15～20 頁参照)
- (3) 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)における代謝異常を改善することによって、体組成(除脂肪体重)を改善する。(16 頁参照)
- (4) 副作用発現率、主な副作用・臨床検査値異常は次の通りであった。(31～42 頁参照)

◆ 成長ホルモン分泌不全性低身長症^{注)}

承認時における安全性評価対象例 175 例中 12 例(6.9%)に注射部疼痛(6 例)等の副作用が認められた。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 1590 例中 85 例(5.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は注射部疼痛(9 件:0.6%)、肝機能障害(5 件:0.3%)、関節痛(5 件:0.3%)、T3 値の増加(5 件:0.3%)等であった。

◆ ターナー症候群における低身長^{注)}

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

◆ 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

承認時における安全性評価対象例 46 例中 25 例(54.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、O 脚の増悪(2 件:4.3%)、OGTT 異常(10 件:21.7%)、好酸球増多(6 件:13.0%)、HbA_{1c} 上昇(6 件:13.0%)であった。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 103 例中 17 例(16.5%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は異型リンパ球増加(3 件:2.9%)、脊柱管狭窄症(3 件:2.9%)、CK(CPK)上昇(2 件:1.9%)であった。

◆ 成人成長ホルモン分泌不全症

承認時における安全性評価対象例 61 例中 36 例(59.0%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は関節痛(12 件:19.7%)、浮腫(7 件:11.5%)であった。また、特定使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 402 例中 52 例(12.9%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛(6 件:1.5%)、糖尿病(5 件:1.2%)、末梢性浮腫(4 件:1.0%)であった。

重大な副作用として、O 脚の悪化(頻度不明)、けいれん(頻度不明)、甲状腺機能亢進症(頻度不明)、ネフロ一ゼ症候群(頻度不明)、糖尿病(頻度不明)が認められている。^{注)}

注)筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

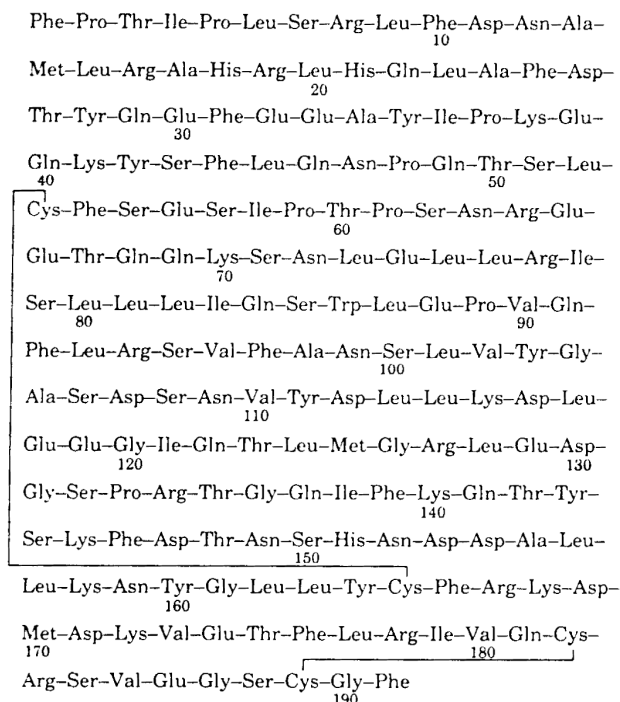
- (1) 和 名 : ヒューマトロープ注射用 6mg
ヒューマトロープ注射用 12mg
- (2) 洋 名 : Humatrope Injection 6mg
Humatrope Injection 12mg
- (3) 名称の由来 : ヒューマトロープ Human Somatropin 下線部の合成語

2. 一般名

- (1) 和 名 : ソマトロピン(遺伝子組換え)(JAN)
- (2) 洋 名 : Somatropin (Genetical recombination) (JAN)、somatropin (INN)
- (3) ス テ ム : 成長ホルモン som-

3. 構造式又は示性式

191 個のアミノ酸からなる単一ポリペプチド



ソマトロピンのアミノ酸配列

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: 22124.76

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

記号番号: LY137998(治験番号)

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、においはない。

(2) 溶解性

0.05mol/L 炭酸水素アンモニウム溶液にやや溶けやすく、水及び 0.01mol/L 塩酸試液にやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

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

紫外線吸収スペクトル(UV)極大波長 277nm

等電点 5.2

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ (0.01 mol/L HCl) -35.4°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件			保存期間	結 果
	温度	湿 度	光		
長期保存	-20℃	密栓	遮光(ガラス)	27 ヶ月	安定
加速条件	25℃	75%相対湿度	遮光(ガラス)	6 ヶ月	スルホキンド体/デスアミド体にほとんど変化なし。 単量体のわずかな減少。 二量体のわずかな生成。 ラットバイオアッセイ値に変化なし。
苛酷条件	25℃	90%相対湿度	遮光(ガラス)	3 ヶ月	類縁物質の増加。 ラットバイオアッセイ値に有意な変化なし。
	25℃	—	22,000 ルクス	1 ヶ月	スルホキンド体と二量体の生成。 サイズ排除 HPLC 力価の減少。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) キャピラリー電気泳動
- (2) ペプチドマッピング
- (3) 保持時間(逆相クロマトグラフ法)

4. 有効成分の定量法

サイズ排除液体クロマトグラフ法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名		ヒューマトロープ注射用 6mg	ヒューマトロープ注射用 12mg
区 別		用時溶解(凍結乾燥製剤)	用時溶解(凍結乾燥製剤)
外観及び性状	形 態	カートリッジ	カートリッジ
	規 格	カートリッジ1筒中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 6.56mg を含む	カートリッジ1筒中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 13.13mg を含む
	性 状	白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)	白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)

(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	ヒューマトロープ注射用 6mg	ヒューマトロープ注射用 12mg
規格単位	カートリッジ1筒中	カートリッジ1筒中
pH	6.5~8.0	6.5~8.0
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約1	約0.7
粘 度	該当資料なし	該当資料なし
比 重	該当資料なし	該当資料なし
安定なpH域	該当資料なし	該当資料なし

(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

ヒューマトロープ注射用 6mg :カートリッジ1筒中 ソマトロピン(遺伝子組換え) 6.56mg を含む

ヒューマトロープ注射用 12mg :カートリッジ1筒中 ソマトロピン(遺伝子組換え)13.13mg を含む

(2) 添加物

販 売 名	ヒューマトロープ注射用 6mg	ヒューマトロープ注射用 12mg
有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え) 6.56mg	ソマトロピン(遺伝子組換え) 13.13mg
添 加 物	グリシン 6.56mg	グリシン 13.1mg
	D-マンニトール 19.67mg	D-マンニトール 39.4mg
	リン酸水素二ナトリウム七水和物 1.49mg	リン酸水素二ナトリウム七水和物 3.0mg
	pH 調節剤 適量	pH 調節剤 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

販売名	ヒューマトローブ注射用 6mg	ヒューマトローブ注射用 12mg
添付溶解液の組成及び内容量	添付溶解液(注射筒入り) 日局注射用水をもって全量3.1mLとする m-クレゾール 9.9mg 濃グリセリン 53.2mg pH 調節剤 適量	添付溶解液(注射筒入り) 日局注射用水をもって全量3.1mLとする m-クレゾール 9.8mg 濃グリセリン 9.0mg pH 調節剤 適量

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤はカートリッジ製剤であり、専用の医薬品ペン型注入器を用いて使用すること(ヒューマトローブ注射用 6 mg にはヒューマトローブペン 6 mg を、ヒューマトローブ注射用 12 mg にはヒューマトローブペン 12 mg を用いること)。他の注入器を用いて使用してはならない。また、空になったカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

本剤の使用にあたっては、必ず専用の医薬品ペン型注入器の取扱説明書を読むこと。

カートリッジの種類 (ラベルの色)	専用のペン型注入器 (ペン本体の色)
ヒューマトローブ注射用6 mg (赤)	ヒューマトローブペン6 mg (白)
ヒューマトローブ注射用12 mg (青)	ヒューマトローブペン12 mg (緑)

(1) 調製方法

- 1) 専用の添付溶解液を用いること。
 - 2) 溶解操作説明書にしたがって、添付の溶解液をカートリッジ内へ移した後、静かに振って溶解すること(激しく振とうしないこと)。溶解後の溶液が懸濁していたり、粒状物がある場合には、その溶液を投与しないこと。
- (2) 溶解後: 溶解後の液は、専用の医薬品ペン型注入器に装着したまま、凍結を避け 2~8°Cで遮光保存し、38日以内に使用すること。

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

「ヒューマトロープ注射用 6mg」及び「ヒューマトロープ注射用 12mg」

長期保存試験の結果より密封容器中 2～8℃で遮光保存するとき、2 年間の有効期間を設定できることが確認された。

試験	保存条件	保存期間
長期保存試験	2～8℃、遮光	24 ヶ月
加速試験	25℃、60%相対湿度、遮光	6 ヶ月

6. 溶解後の安定性

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

下記保存条件における安定性試験において試験終了時まで規格に適合し、品質が維持されることが確認されたことにより、上記を設定した。

(用時想定保存試験)

溶解した後、専用の医薬品ペン型注入器に装着したまま 2～8℃で遮光保存。毎日1回取り出して 30 分間室温(約 20℃)に放置した後、最少量を使用して再び 2～8℃で遮光保存する操作を 38 日間繰り返した。

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

- (1) 呈色反応
- (2) 等電点沈殿
- (3) 保持時間(逆相液体クロマトグラフ法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

サイズ排除液体クロマトグラフ法により定量する。

11. カ 価

ソマトロピン(遺伝子組換え)を用いて製した注射用凍結乾燥製剤で定量するとき表示量の 90～105%を含む。

12. 混入する可能性のある夾雑物

デスアミド体、スルホキシド体

重合体(hGHの二量体及び多量体)

大腸菌たん白質

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2. 用法及び用量

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

<効能・効果に関連する使用上の注意とその理由>

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

◇ターナー症候群における低身長

(1) ターナー症候群における低身長への適用基準

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

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

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

1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$

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、以上のいずれも充たさないとき、または骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止する。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

- (1) 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長への適用基準
現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合。
- (2) 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。
 - 1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
 - 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、又は周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- (2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
 - 1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
 - 2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇成人成長ホルモン分泌不全症

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

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症に対しては、投与量を個々の患者の状態に合わせ、血清 IGF-I 濃度を指標として適宜投与量を調整すること。

IGF-I は成長ホルモン依存性の成長因子であり、血清 IGF-I 濃度は成長ホルモンの生理作用の生化学マーカーとして信頼できるパラメーターである。血清 IGF-I 濃度は年齢別の基準範囲が示されている¹⁾。

なお、成長ホルモンに対する感受性は個人間でバラツキがあり、特に高齢者では感受性が高いことが知られているため、個々の患者に合わせた投与量の調節が必要となる(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 9. 高齢者への投与」の項参照)。また、本剤の投与を続けていても症状の改善がなく、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、投与の中止を考慮し、漫然と投与を継続しないこと。

用量変更後に血清 IGF-I 濃度が安定するまでの期間は 2~4 週間程度²⁾、最終的な維持用量に到達するまでの期間は 24 週間以内(国内臨床試験の結果より)と報告されている。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

1) 36 国際単位含有カートリッジ製剤での成績

1 週間に 0.5 国際単位/kg(0.175mg/kg/週に相当)を 6~7 回に分割して皮下投与。投与期間は 24 週間。

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

(平均±標準誤差)

2) 18 国際単位含有カートリッジ製剤での成績

1 週間に 0.5 国際単位/kg(0.175mg/kg/週に相当)を 6~7 回に分割して皮下投与。投与期間は 6 ヶ月³⁾。

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

(平均±標準誤差)

3) 岡田義昭 他:基礎と臨床, 29(1):221, 1995

3) 4 国際単位含有バイアル製剤での成績

1 週間に 0.5 国際単位/kg(0.175mg/kg/週に相当)を 6~7 回に分割して皮下投与。投与期間は 6 ヶ月⁴⁾。

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

(平均±標準誤差)

4) 小川正道 他:基礎と臨床, 24(13):7111, 1990

◇ターナー症候群における低身長

1 週間に 1.0 国際単位/kg(0.35mg/kg/週に相当)を分割して連日皮下投与。投与期間は 2 年間。

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

(平均±標準偏差)

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

1 週間に 1.0 国際単位/kg(0.35mg/kg/週に相当)を 6~7 回に分割して皮下投与。投与期間は 3 年間⁵⁾。

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

(平均±標準誤差)

5) 清野佳紀 他:小児科臨床, 52(6):1099, 1999

◇成人成長ホルモン分泌不全症

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

1) 二重盲検試験

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

2) 長期投与試験

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

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

(平均変化率±標準偏差、[]:例数、<>:変化率の 95%信頼区間)

* 1: 体重より脂肪量及び骨量を除いたもの

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

* 3: 二重盲検試験投与開始時からの群内変化(p<0.05)

* 4: 長期投与試験投与開始時からの群内変化(p<0.05)

項 目	投与群	二重盲検試験			長期投与試験		
		開始時	24 週時		開始時	48 週時	
血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)	ヒューマトロープ注射用 6mg 24 週→48 週	65±46 [33]	243±114 [31] ^{*1}	<118~229>	左に同じ	206±77 [30]	<94~188>
	プラセボ 24 週 →ヒューマトロープ注射用 6mg 48 週	73±49 [31]	63±39 [29]	<-11~8>	61±39 [28]	191±78 [27]	<84~172>

(平均±標準偏差、[]:例数、<>:変化量の 95%信頼区間)

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

(3) 臨床薬理試験

「18 国際単位含有カートリッジ製剤での成績」

健康成人に 2.96mg を 2.31mg/mL (18 国際単位含有カートリッジ製剤の投与時濃度) 及び 0.74mg/mL (4 国際単位含有バイアル製剤の投与時濃度) の濃度で皮下注射した時に頭痛が発現したが、症状は軽度であり、診察上特記すべき所見はなく経過観察のみにて自然消失した⁶⁾。

6) 浦江明憲 他:薬理と臨床, 29(1):153, 1995

「36 国際単位含有カートリッジ製剤での成績」

健康成人に 2.96mg の単回皮下注射を行ったが、投与後に自覚症状、他覚所見は認められず、生理学的検査及び、臨床検査においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(4) 探索的試験

「4 国際単位含有バイアル製剤での成績」

1) ターナー症候群を対象とした国内一般臨床試験の結果は下記のとおりである。

本剤のターナー症候群に対する有効性、安全性を 0.5 国際単位/kg/週 (0.175mg/kg/週に相当) 投与群 (0.5 国際単位投与群) と、1.0 国際単位/kg/週 (0.35mg/kg/週に相当) 投与群 (1.0 国際単位投与群) の 2 群で検討した。

投与量	身長伸び (cm/年)		
	投与前	投与1年次	投与2年次
0.5 国際単位/kg/週 (0.175mg/kg/週に相当)	3.5 ± 1.0 (n=46)	5.5 ± 1.7 (n=46)	4.5 ± 1.2 (n=33)
1.0 国際単位/kg/週 (0.35mg/kg/週に相当)	3.4 ± 1.2 (n=54)	6.3 ± 1.7 (n=54)	4.8 ± 1.6 (n=46)

成長ホルモン分泌能に関わらず、成長速度は両群において、投与 1、2 年次とも投与前に比べ、有意に増加した ($p < 0.001$)。また、投与 1 年次では、1.0 国際単位投与群の方が 0.5 国際単位投与群に比べ、有意に増加した。投与 2 年次では両投与群で有意差は認められなかったが、1.0 国際単位群の方が高値を示した。

成長ホルモン分泌の有無に関わらず、本症における低身長の改善には 1.0 国際単位/kg/週 (0.35mg/kg/週に相当) が適当と考えられた。

注: 本症に対して承認されている用量は 0.35mg/kg/週である。

2) 軟骨異栄養症を対象とした国内一般臨床試験の結果は下記のとおりである⁷⁾。

本剤の軟骨異栄養症に対する有効性、安全性を0.5国際単位/kg/週(0.175mg/kg/週に相当)投与群(0.5国際単位投与群)と、1.0国際単位/kg/週(0.35mg/kg/週に相当)投与群(1.0国際単位投与群)の2群で検討した。

投与量	身長伸び(cm/年)		Δ成長速度 (cm/年)
	投与前	投与1年次	
0.5国際単位/kg/週 (0.175mg/kg/週に相当)	4.2±0.2(n=21)	5.9±0.2(n=21)	1.7±0.3(n=21)
1.0国際単位/kg/週 (0.35mg/kg/週に相当)	3.9±0.3(n=23)	6.6±0.3(n=23)	2.7±0.3(n=23)

本剤の投与による成長速度は0.5国際単位投与群では1.7±0.3cm/年、1.0国際単位投与群では2.7±0.3cm/年であった。安全性において0.5国際単位投与群と1.0国際単位投与群に差はなく、成長促進効果において1.0国際単位投与群が有意に優れていることより、本症における低身長の改善には1.0国際単位/kg/週(0.35mg/kg/週に相当)の投与が適当と考えられた。

7) 清野佳紀 他:小児科臨床, 49(5):995, 1996

注:本症に対して承認されている用量は0.35mg/kg/週である。

(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

二重盲検試験

「3. 臨床成績 (2) 臨床効果 成人成長ホルモン分泌不全症」の項参照。

3) 安全性試験

長期投与試験

「3. 臨床成績 (2) 臨床効果 成人成長ホルモン分泌不全症」の項参照。

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・特別調査・市販後臨床試験

① 成長ホルモン分泌不全性低身長症を対象とした使用成績調査^{注)}

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を対象とした使用成績調査の有効性評価対象症例 1482 例のうち、筋肉内投与患者 46 例、皮下投与患者 258 例を対象に実測値のある症例について、各々承認時迄の筋肉内投与試験 27 例及び皮下投与試験 26 例との比較を行った。その結果、いずれも承認時迄の試験及び使用成績調査において有効性に差はないと考えられた。

投与経路	評価項目	承認時迄の試験		使用成績調査	
		例数	身長伸び	例数 [※]	身長伸び
筋肉内	本剤投与前 (cm/年)	27	5.4±2.5	37	5.2±2.5
	本剤投与 1 年後 (cm/年)	27	8.4±1.9	39	6.3±2.6
皮下	本剤投与前 (cm/年)	26	4.0±0.9	199	4.3±1.6
	本剤投与 6 ヶ月後 ^{※※} (cm/6 ヶ月)	26	4.1±1.3	222	4.1±1.6

(平均±標準偏差)

※ :各評価項目ごとに実測値のある症例数

※※ :皮下投与の承認時迄の試験では投与後6カ月の身長で評価しているため、使用成績調査も投与後6カ月の身長伸び (cm/6ヵ月) と比較した。

注) 筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

② ターナー症候群を対象とした使用成績調査^{注)}

成長ホルモン分泌不全を示す骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長[※]を対象とした使用成績調査の有効性評価対象症例 82 例のうち、前治療歴がない症例を対象に、承認時迄の試験との比較を行なった。その結果、いずれも承認時迄の試験及び使用成績調査において有効性に差はないと考えられた。

評価項目	承認時迄の試験		使用成績調査	
	例数	身長伸び	例数 ^{※※}	身長伸び
本剤投与前 (cm/年)	46	3.5±1.0	24	3.9±1.4
本剤投与 1 年後 (cm/年)	46	5.5±1.7	31	5.9±1.6
本剤投与 2 年後 (cm/年)	33	4.5±1.2	15	5.2±1.2

(平均±標準偏差)

※ :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の効能・効果が追加された。

※※ :各評価項目ごとに実測値のある症例数

注) 筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

③ 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)を対象とした使用成績調査

骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長^{*}を対象とした使用成績調査の有効性評価対象症例 90 例のうち、成長ホルモン治療歴がない 38 例を対象に、承認時迄の試験との比較を行った。その結果、投与開始 1 年後の成長速度及び身長 SD スコアについて承認時迄の試験とほぼ同等の改善が認められた。

評価項目	承認時迄の試験		使用成績調査	
	例数	平均±標準偏差	例数	平均±標準偏差
成長速度[本剤投与前](cm/年)	23	3.87±1.38	30	3.88±1.77
成長速度[本剤投与 1 年後](cm/年)	23	6.53±1.32	38	6.24±1.27
身長 SD スコア[本剤投与前]	23	-0.23±0.69	38	0.19±1.16
身長 SD スコア[本剤投与 1 年後]	23	0.27±0.69	38	0.63±1.19

※: 1999 年 6 月、骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長の効能・効果が追加された。

④ 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)を対象とした特定使用成績調査

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)を対象とした特定使用成績調査では 363 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の指標として、IGF-I の SD スコア、心血管危険因子の指標、及び SF-36 を用いた生活の質(QOL)に関して検討された。IGF-I SD スコアは、製造販売後においても承認時までの臨床試験と同様に、本剤の投与により基準範囲内の値を示した。心血管危険因子の指標である総コレステロール(T-CG)及び LDL コレステロール(LDL-CG)は、承認時までのデータからはベースラインで異常高値であった患者に対して顕著に低下作用を示していた。本調査においては、T-CG、LDL-CG とともに改善を認め、T-CG では Visit3(12 カ月)で、LDL-CG では Visit3 から Visit6(48 カ月)で、投与前値と比較して統計学的に有意な差が認められた。QOL では、承認時と同様に下位尺度で「体の痛み」以外の 7 項目(身体機能、日常役割機能[身体]、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能[精神]、心の健康)で改善傾向が認められた。

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

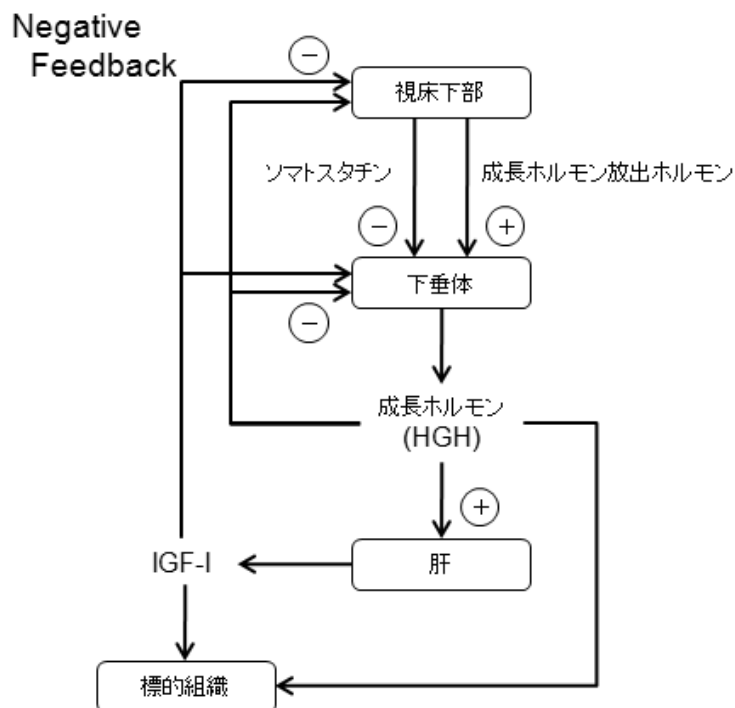
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

各種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ホルモンの刺激により放出され、肝臓等における IGF-I の合成と分泌を促進する。この IGF-I を介して標的組織に作用するいわゆる間接作用と、成長ホルモンが直接標的組織へ作用する直接作用の二つの作用が存在すると考えられている。主な標的組織としては骨成長促進作用における軟骨細胞がよく知られている。また成長ホルモンの分泌は、視床下部から分泌されるソマトスタチンにより抑制される。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 成長促進作用

下垂体切除ラットを用いた体重増加及び脛骨骨端軟骨幅測定試験において、下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤及びメチオニルヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の成長促進作用を示した。

2) 皮膚及び骨における蛋白同化

下垂体切除ラットの皮膚組織において、コラーゲン及び蛋白質合成の増加、蛋白質含量及び RNA/DNA 比の増加が認められた。また、成熟ラットにおいて骨の無機質含量及び骨密度が増加し、骨コラーゲン性基質に対する同化作用の尺度である骨ヒドロキシプロリンが増加した。

3) 腸のカルシウム輸送促進

下垂体切除ラットにおいて、漿膜／粘膜カルシウム比から腸のカルシウム能動輸送を求めた結果、ビタミンD₃存在下において輸送促進作用が認められた。

4) IGF-I の増加

成熟ビーグル犬及び成熟雄ラットにおいて血清中 IGF-I 濃度が有意に増加した。

(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」の項参照。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

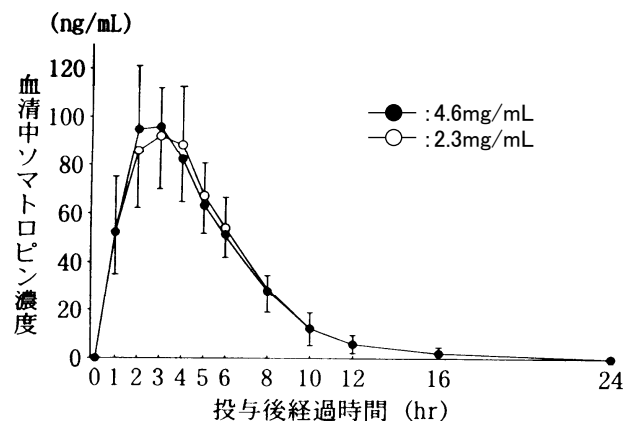
健康成人に 14.6mg 製剤(投与濃度:4.6mg/mL)及び 7.3mg 製剤(投与濃度:2.3mg/mL)各 3.0mg をクロスオーバー法にて皮下注射した。(ヒューマトロープ注射用 12mg の投与时濃度は 4.2mg/mL、ヒューマトロープ注射用 6mg の投与时濃度は 2.1mg/mL)

なお、血清中ソマトロピン濃度は、免疫放射定量測定法(IRMA法)によって測定した。

両製剤の薬物動態は、生物学的に同等であることが確認された。

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

(平均±標準偏差)



注)本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

(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(外国人)^{注)}

外国人健康成人における本剤を皮下投与および筋肉内投与した時の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 75%及び 63%であった。

注) 筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

(4) 消失速度定数(外国人)

<参考>

消失半減期: 0.02 mg (0.05 IU)/kg 静脈内投与時 (平均値±SD): 0.36±0.05 hr

(5) クリアランス(外国人)

0.02 mg (0.05 IU)/kg 静脈内投与時 (平均値±SD): 0.14±0.03 L/hr/kg

(6) 分布容積(外国人)

0.02 mg (0.05 IU)/kg 静脈内投与時 (平均値±SD): 0.070±0.017 L/kg

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

(2) 吸収率

該当資料なし

(3) 腸肝循環

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

(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

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

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]
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]

(解説)

1. 成長ホルモンは抗インスリン様作用を有している⁸⁾ため、糖尿病患者に長期にわたり成長ホルモンを投与した場合、インスリンに対する感受性が低下し、糖尿病の病態を悪化させる可能性が考えられる。従って、糖尿病の患者には投与しないこと。
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照。
2. 成長ホルモンは細胞増殖作用を有している⁹⁾。従って、悪性腫瘍のある患者への成長ホルモンの投与は腫瘍を増悪させる可能性があるため投与しないこと。
3. 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。
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。]
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

3. 効能又は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. 用法及び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い慎重に投与すること。]
- 2) 心疾患・腎疾患のある患者
[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。]
- 3) 脊椎管狭窄・大孔狭窄のある軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)の患者
[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の有益性が脊椎管狭窄・大孔狭窄悪化の危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。MRI 等による定期的観察を十分に行い、脊椎管狭窄・大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

(解説)

- 1) 成長ホルモン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)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に投与した場合、脳腫瘍の進行や再発率の上昇の可能性が考えられる。
成長ホルモンの投与と脳腫瘍の再発率の関係については現在も検討が続けられているが、小児患者に対する成長ホルモンの安全性について世界規模での検討を行った NCGS(National Cooperative Growth Study)¹⁰⁻¹²⁾や KIGS(Kabi International Growth Study)¹³⁾の報告では、成長ホルモン治療により脳腫瘍の再発率が上昇したという結果は得られていない。また、成人患者に対して考察した報告¹⁴⁾でも、注意は必要であるが、成長ホルモン治療により脳腫瘍の再発率が上昇するとは証明されていないとされている。しかしながら、脳腫瘍の再発率は経過観察期間にも影響されること、及び再発の危険性の高い例や重症例では成長ホルモンの投与が行われていない可能性がある¹⁵⁾と言われている。
以上のことより、脳腫瘍の既往を有する患者に成長ホルモンの治療を開始する場合には、画像診断などにより脳腫瘍の再発の徴候がないことを確認してから行い、また投与開始後も定期的な画像診断などにより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。脳腫瘍の治療後2年間は、自然経過としても再発頻度の高い時期と考えられるため、成長ホルモン治療をみあわせることが望ましい¹⁶⁾と言われている。
- 2) 成長ホルモンには腎尿細管において水・電解質の再吸収を促進し、NaCl、水の体内貯留を促す作用がある⁸⁾。この作用により、浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患の患者に投与する場合には観察を十分行って慎重に投与すること。
- 3) 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)の患者では脊椎管狭窄をしばしば認め、四肢麻痺や無呼吸が現れることが知られている。本剤の臨床試験においては、通常のレントゲン検査またはMRIにて本剤の投与中に脊椎所見の増悪を認めた症例はなかったが、ヒト成長ホルモン投与により症状の悪化を助長する可能性があり、またこれらの症状は重篤であるため脊椎管狭窄・大孔狭窄のある軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)の患者に本剤を投与する場合は、低身長改善の有益性が脊椎管狭窄・大孔狭窄悪化の危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。またMRI等による定期的観察を十分に行い、脊椎管狭窄・大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。

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、国内臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2) 本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3) 本剤の投与により血糖値、HbA1c の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1c あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

(解説)

- (1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者には脳腫瘍の既往がある患者が多く含まれていること、さらに国内臨床試験において、本剤の投与中に脳腫瘍(頭蓋咽頭腫)の再発を 1 例認めていることから、本剤の投与開始前および投与中には観察を十分に行うこと。

以下に国内臨床試験で認められた頭蓋咽頭腫の再発の概要を示す。

性 年齢	使用理由(合併症)	投与量 投与期間	経過及び処置
女性 10代	成人成長ホルモン欠損症 (下垂体機能低下症)	1.8mg/週 (4週間) ↓ 3.6mg/週 (8週間) ↓ 7.2mg/週 (12週間) ↓ 1.8mg/週 (8週間) ↓ 3.6mg/週 (18日間)	投与開始約15年前、頭蓋咽頭腫を発現。手術実施。 投与開始約11年前に頭蓋咽頭腫は寛解と判断された。 投与開始後239日後、定期のMRI検査にて脳幹部(橋部)左側にcystic massの出現を認めた。投与開始241日後、本剤の投与を中止。投与中止1日後、専門医にて頭蓋咽頭腫の再発(1.7×1.5cm)と診断。全身状態に変わりなく、神経学的にも異常なし。 投与中止60日後、開頭下にて脳幹部のcyst開放を施行。投与中止75日後、退縮した腫瘍性病変に対し、ガンマナイフ施行。 開頭術施行114日後、軽快と判断。

- (2) 個々の患者において、本剤の投与量が過度にならないように、血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にあることを定期的に検査して確認すること。「V. 治療に関する項目 2. 用法・用量」の項参照。
- (3) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では、小児に投与される期間よりも投与期間が長いと考えられる。本剤により耐糖能低下が現れることがあるため、本剤を投与した場合に血糖値や HbA1c が上昇する可能性があるため注意すること。

- (4) 浮腫及び関節痛は、成長ホルモンの投与により、体内水分量が増加するために発現すると考えられる。成長ホルモンが直接腎尿細管細胞のナトリウムポンプに作用、もしくはレニン-アンジオテンシン系を介して、腎尿細管細胞でのナトリウムの再吸収を促進する¹⁴⁾。これにより、投与初期には体内水分量が増加するが、投与を継続すると正常化するとされている。
- (5) 本剤は正しい診断がなされた成人成長ホルモン分泌不全症患者に対して使用され、その投与量を適正に保つ必要があるため、内分泌専門医(内分泌領域の疾患に対する専門知識を有する医師)もしくは、その指導の下使用すること。

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

(解説)

糖質コルチコイド

糖質コルチコイドには成長抑制作用があることが知られている。このため糖質コルチコイドと併用した場合は本剤の成長促進作用が抑制されることがある¹⁷⁾¹⁸⁾。

また、成長ホルモンが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、血清コルチゾール濃度が低下することがあるため設定した。

インスリン

成長ホルモンは抗インスリン様作用があることが知られている。このためインスリンと併用した場合はインスリ

ンの血糖降下作用が減弱することがある。「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照。

主に CYP3A で代謝される薬剤

成長ホルモンは CYP3A を誘導する¹⁹⁻²¹⁾。このため CYP3A で代謝される薬剤と併用した場合は、それら薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがある。

経口エストロゲン

エストロゲンが IGF-I 産生を抑制し、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必要があるため設定した。

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^{注)}

承認時における安全性評価対象例 175 例中 12 例(6.9%)に注射部疼痛(6 例)等の副作用が認められた。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 1590 例中 85 例(5.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は注射部疼痛(9 件:0.6%)、肝機能障害(5 件:0.3%)、関節痛(5 件:0.3%)、T₃値の増加(5 件:0.3%)等であった。

◇ターナー症候群における低身長^{注)}

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

◇軟骨栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

承認時における安全性評価対象例 46 例中 25 例(54.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、O 脚の増悪(2 件:4.3%)、OGTT 異常(10 件:21.7%)、好酸球増多(6 件:13.0%)、HbA_{1c}上昇(6 件:13.0%)であった。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 103 例中 17 例(16.5%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は異型リンパ球増加(3 件:2.9%)、脊柱管狭窄症(3 件:2.9%)、CK(GPK)上昇(2 件:1.9%)であった。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時における安全性評価対象例 61 例中 36 例(59.0%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は関節痛(12 件:19.7%)、浮腫(7 件:11.5%)であった。また、特定使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 402 例中 52 例(12.9%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛(6 件:1.5%)、糖尿病(5 件:1.2%)、末梢性浮腫(4 件:1.0%)であった。

注)筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

(2) 重大な副作用と初期症状^{注)}

- 1) O脚の悪化(頻度不明): O脚を合併した軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) けいれん(頻度不明): けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 甲状腺機能亢進症(頻度不明): 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) ネフローゼ症候群(頻度不明): ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 糖尿病(頻度不明): 耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注) 筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

(解説)

- 1) 軟骨異栄養症の承認時における安全性評価対象例 46 例中 2 例に「O脚の悪化」が認められた。「O脚の悪化」が認められた 2 例は、投与開始前に認められていた O脚が増悪したもので、いずれも原因は原疾患によるものと考えられたが本剤の影響も完全に否定できないため因果関係は「不明」とされた。したがって O脚を合併した軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には投与を中止して、適切な処置を行うこと。

症例報告の概要

No.	性 年齢	投与量 発現時期	経過及び処置
1	男性 10歳未満	1.0 IU*/kg/週 179日目	投与開始前より認められていて、中等度のO脚が増悪し重度になった。本剤の投与を中止し、その他の処置として、脚矯正術、脚延長術を行った。1187日目(投与中止約1年後)に軽快した。因果関係は不明。
2	男性 10歳未満	1.0 IU*/kg/週 375日目	投与開始前より認められていて、中等度のO脚が徐々に増悪した。本剤の投与は継続し、その他処置として、装具着用を行った。490日目に軽快した。因果関係は不明。

* 3 IU(国際単位)は 1 mg に相当

- 2) 成長ホルモンがけいれんを発症させる機序は不明である。成長ホルモン適応例では、てんかんの既往歴や、けいれんを起こす危険因子(脳腫瘍など)の存在も知られている¹⁵⁾。
成長ホルモン分泌不全性低身長(下垂体性小人症)、ターナー症候群における低身長、及び軟骨異栄養症における低身長に対する本剤の承認時での安全性評価対象例(各々175例、163例、46例)においては、けいれんの副作用は認められなかったが、市販後において、本剤を含むソマトロピン製剤で全身強直性けいれんを含むけいれんの症例が集積されたため、2001年8月に、けいれんを重大な副作用に追加した。

症例報告の概要

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与期間	経過及び処置
男性 10代	成長ホルモン分泌不全性低 身長症[下垂体性小人症] (喘息)	2 IU* (1日間)	ソマトロピン製剤を看護師の指導の下に、右肩に皮下注射した。その後、母親に説明中、患者は横に立っていたが、注射約5分後、チアノーゼを伴う全身けいれんが出現した。失禁あり、顔色不良、嘔吐なし。血圧80/44 mmHg、呼吸促進などはなかった。 けいれんのコントロールのため、酸素、抗けいれん剤を用意したが、自然回復した。その後ソマトロピン製剤の投与は中止している。 その後の神経学的検査(CT、安静時の脳波を含む)は正常であったが、過呼吸状態での脳波に棘波、徐波連合が認められた。
併用薬:なし			

* 3 IU(国際単位)は 1 mg に相当

3) 成長ホルモンが甲状腺機能亢進症を発症させる機序は不明である。

成長ホルモン分泌不全性低身長症(下垂体性小人症)、ターナー症候群における低身長、及び軟骨異栄養症における低身長に対する本剤の承認時での安全性評価対象例(各々175例、163例、46例)においては、甲状腺機能亢進症は認められなかったが、市販後において、本剤を含むソマトロピン製剤で甲状腺機能亢進症の症例が集積されたため、2001年8月に甲状腺機能亢進症を重大な副作用に追加した。

症例報告の概要

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与期間	経過及び処置																				
男性 10代	成長ホルモン分泌不全性低 身長症 [下垂体性小人症]	1 IU*/日 (657日間) ↓ 1.5 IU*/日 (252日間) ↓ 2 IU*/日 (197日間)	-2.0 SDの低身長があり、検査の結果GH分泌不全と診断。甲状腺機能は正常。ソマトロピン製剤投与開始。 投与990日目、体重が増えなくなった。 投与1,106日目、検査でTSH<0.1 IU/mL、T ₄ 17.5µg/dL、T ₃ 317.2 ng/dLと甲状腺機能亢進を示した。抗甲状腺マイクロゾーム抗体が25,600倍と高く、TSAb(TSH刺激性レセプター抗体検査)も159%と高値を示したため、バセドウ病と診断された。ソマトロピン製剤投与中止。 中止44日後、プロピルチオウラシル内服開始。中止46日後に入院治療。中止85日後に退院。中止210日後に軽快。																				
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 304日前</th> <th>投与 504日目</th> <th>投与 1,106日目</th> <th>中止 210日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T₃ (ng/dL)</td> <td>100.8</td> <td>119.0</td> <td>317.2</td> <td>161.3</td> </tr> <tr> <td>T₄ (µg/dL)</td> <td>7.2</td> <td>9.1</td> <td>17.5</td> <td>9.8</td> </tr> <tr> <td>TSH (µIU/mL)</td> <td>3.0</td> <td>1.7</td> <td><0.1</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table>		投与 304日前	投与 504日目	投与 1,106日目	中止 210日後	T ₃ (ng/dL)	100.8	119.0	317.2	161.3	T ₄ (µg/dL)	7.2	9.1	17.5	9.8	TSH (µIU/mL)	3.0	1.7	<0.1	0.1
	投与 304日前	投与 504日目	投与 1,106日目	中止 210日後																			
T ₃ (ng/dL)	100.8	119.0	317.2	161.3																			
T ₄ (µg/dL)	7.2	9.1	17.5	9.8																			
TSH (µIU/mL)	3.0	1.7	<0.1	0.1																			
併用薬:なし																							

* 3 IU(国際単位)は 1 mg に相当

4) 成長ホルモンがネフローゼ症候群を発症させる機序は不明であるが、成長ホルモンが腎機能に与える影響として、間接的²²⁾²³⁾あるいは直接的²³⁾²⁴⁾に糸球体硬化を惹起したり、腎への過負荷をもたらすなどの報告がある。

成長ホルモン分泌不全性低身長症(下垂体性小人症)、ターナー症候群における低身長、及び軟骨異栄養症における低身長に対する本剤の承認時での安全性評価対象例(各々175例、163例、46例)においては、ネフ

ローゼ症候群は認められなかったが、市販後において、本剤を含むソマトロピン製剤でネフローゼ症候群の症例が集積されたため、2001年8月にネフローゼ症候群を重大な副作用に追加した。

成人成長ホルモン分泌不全症に対する本剤の申請時での安全性評価対象例(61例)においては、ネフローゼ症候群の副作用は認められなかった。

症例報告の概要

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与期間	経過及び処置							
男性 10代	成長ホルモン分泌不全性 低身長症 [下垂体性小人 症] (両大血管右室起始症)	10 IU*/週 (433日間)	投与6.5年前、患者は出生直後に両大血管右室起始症と診断されたため、根治術を行った。投与60日前に成長ホルモン分泌不全性低身長と診断された。ソマトロピン製剤による治療開始。投与1,173日目に眼瞼浮腫出現。尿蛋白陽性。低蛋白血症により特発性ネフローゼ症候群と診断。入院。2日後からステロイド療法を開始。投与1,254日目に寛解し、ステロイド療法中止。投与1,260日目に退院。 487日後(投与1,747日目)にネフローゼ再発。34日後(投与1,781日目)からステロイド療法開始し、169日後(投与1,950日目)寛解し、ステロイド療法中止。80日後(投与2,030日目)、ネフローゼ再発。4日後からステロイド療法開始。36日後(投与2,070日目)、ステロイド療法を実施中であるが、寛解に至らず。ソマトロピン製剤は投与継続。転帰は未回復。							
		↓								
		12 IU*/週 (522日間)								
		↓								
		14 IU*/週 (658日間)								
		↓								
		16 IU*/週 (364日間)								
↓										
		5.8 mg/週 (継続)								
			投与 1,131日目	投与 1,173日目	投与 1,344日目	投与 1,781日目	投与 2,070日目			
			尿蛋白定性	—	(2+)	(-)	(3+)	(+)		
			血清総蛋白 (g/dL)	7.1	5.6	7.6	4.7	6.9		
			C3(補体第3成分 mg/dL)	—	134	—	—	—		
			C4(補体第4成分 mg/dL)	—	14	—	—	—		
併用薬: ジゴキシム、フロセミド、スピロラクソン、アスピリン、ワルファリンカリウム										

* 3 IU(国際単位)は 1 mg に相当

- 5) 成長ホルモンは抗インスリン様作用を有する⁸⁾ため、耐糖能の低下を招くおそれがある。特に糖尿病の危険因子がある患者に投与する際は、定期的に尿糖、血糖値もしくはHbA1cを測定するなど十分に経過観察を行うこと。糖尿病が示唆される症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)を認めた場合には速やかに検査を実施すること。また、糖尿病と診断された場合は、本剤の投与を中止して速やかに糖尿病に対する治療を行うこと。
- 成長ホルモン分泌不全性低身長症(下垂体性小人症)、ターナー症候群における低身長、及び軟骨異栄養症における低身長に対する本剤の承認時での安全性評価対象例(各々175例、163例、46例)においては、糖尿病は認められなかったが、市販後において、本剤を含むソマトロピン製剤で糖尿病の症例が集積されたため、2001年8月に糖尿病を重大な副作用に追加した。
- 成人成長ホルモン分泌不全症に対する本剤の申請時での安全性評価対象例(61例)においては、糖尿病の副作用は認められなかった。

症例報告の概要

性 年齢	使用理由 (合併症)	投与量 投与期間	経過及び処置							
女性 10代	成長ホルモン分泌不全性低身長症 [下垂体性小人症] (肥満症を伴うターナー症候群)	3 IU*/日 (688日間) ↓ 4 IU*/日 (315日間)	<p>投与977日目の定期検診にて尿糖(3+)、血糖 299 mg/dL、HbA1c=8.0%と上昇。投与995日目に多飲、多尿の症状出現。投与1,003日目にソマトロピン製剤投与中止。</p> <p>中止1日後、外来検査にて尿糖(3+)、尿糖(定量) 6690 mg/dL、血糖 732 mg/dL、と高値のため糖尿病と診断され入院。入院後、1日 1,600 kcalに制限し、入院4日後にグリベンクラミド内服開始(2錠/日)。中止14日後に尿糖消失し、早朝空腹時血糖も128 mg/dLまで低下し、糖尿病は改善。中止16日後には早朝空腹時血糖も93 mg/dLとなり、治癒と判断(回復)。</p> <p>中止23日後、糖尿病治癒退院。(ただし、グリベンクラミド3錠/日内服中)</p> <p>中止32日以降、尿糖(-)でむしろ低血糖(50 mg/dL前後)となるため、グリベンクラミド内服中止し、尿糖(-)、HbA1c=5.8%と正常。</p>							
				施設 正常値	投与 開始日	投与 977日目	中止 1日後	中止 15日後	中止 43日後	中止 101日後
			血糖値(mg/dL)	60~100	91	299	732	111	119	156
HbA1c (%)	4.3~5.8	4.7	8.0	11.0	11.0	7.7	5.8			
併用薬:なし										

* 3 IU(国際単位)は 1 mg に相当

(3) その他の副作用^{注)}

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

副作用分類	0.1%以上	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹(蕁麻疹、紅斑等)、注射部位の発赤等の過敏症状	全身そう痒
内分泌 ^{注2}	甲状腺機能低下症、耐糖能低下	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	
消化器		嘔気、腹痛
筋・骨格系	関節痛、下肢痛、成長痛、大腿骨骨頭迂り症、筋痛	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭壊死、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺
投与部位	注射部位の熱感、疼痛、硬結	皮下脂肪の消失
神経系	手根管症候群、錯感覚	
循環器	高血圧	
呼吸器系		呼吸困難
その他	浮腫、頭痛、尿潜血・顕微鏡的血尿、LDH上昇、CK(CPK)上昇	白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、ミオグロビン上昇、血清P上昇、蛋白尿、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 ^{注3}

注1: 症状(異常)が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2: 甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。また、耐糖能を低下させるおそれがあるので、定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。特にターナー一症候群においては、甲状腺疾患及び耐糖能の低下を合併することがあり、経過を注意深く観察すること。

注3: 発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

注) 筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 臨床試験及び使用成績調査(再審査終了時)における副作用発現状況

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症^{注)}

承認時における安全性評価対象例 175 例と使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 1590 例における臨床検査値の異常変動を含む副作用一覧。

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
調査症例数	175	1590
副作用等の発現症例数	12	85
副作用等の発現件数	19	101
副作用等の発現症例率	6.86%	5.35%

副作用等の種類	発現件数 ()内は副作用等の種類別発現症例率 (発現件数/調査症例数(%))	
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
皮膚・皮膚付属器障害	—	7 例 (0.44)
紅斑性発疹	—	1 (0.06)
発疹	—	1 (0.06)
湿疹	—	1 (0.06)
アトピー性湿疹	—	1 (0.06)
蕁麻疹	—	2 (0.13)
アトピー性皮膚炎	—	1 (0.06)
筋・骨格系障害	2 例 (1.14)	8 例 (0.50)
関節痛	2 (1.14)	5 (0.31)
筋炎	—	1 (0.06)
大腿骨頭壊死	—	1 (0.06)
骨端(線)離開	—	1 (0.06)
中枢・末梢神経系障害	—	6 例 (0.38)
痙攣	—	3 (0.19)
小発作	—	1 (0.06)
痙直[腓腸筋]	—	1 (0.06)
しびれ(感)[四肢]	—	1 (0.06)
肝臓・胆管系障害	—	7 例 (0.44)
肝機能障害	—	5 (0.31)
AST(GOT)上昇	—	2 (0.13)
ALT(GPT)上昇	—	1 (0.06)
血清ビリルビン上昇	—	1 (0.06)
代謝・栄養障害	—	15 例 (0.94)
AIP 上昇	—	3 (0.19)
LDH 上昇	—	3 (0.19)
血清無機リン上昇	—	1 (0.06)
CK(CPK)上昇	—	3 (0.19)
高ナトリウム血症	—	1 (0.06)
耐糖能異常	—	1 (0.06)
耐糖能低下	—	1 (0.06)
尿糖	—	2 (0.13)
グリコヘモグロビン上昇	—	3 (0.19)
内分泌障害	—	14 例 (0.88)
甲状腺機能亢進症	—	1 (0.06)
甲状腺機能低下(症)	—	3 (0.19)
甲状腺機能検査値低下	—	3 (0.19)
TSH 上昇	—	2 (0.13)
T3 値の増加	—	5 (0.31)
T4 値の減少	—	2 (0.13)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	—	1 例 (0.06)
肺動脈弁狭窄症[先天性]	—	1 (0.06)

副作用等の種類	発現件数 ()内は副作用等の種類別発現症例率 (発現件数/調査症例数(%))	
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
心拍数・心リズム障害	—	1 例 (0.06)
不整脈	—	1 (0.06)
赤血球障害	—	2 例 (0.13)
赤血球減少	—	1 (0.06)
溶血	—	1 (0.06)
白血球・網内系障害	4 例 (2.29)	4 例 (0.25)
好酸球増多(症)	2 (1.14)	1 (0.06)
白血球減少(症)	—	2 (0.13)
異型リンパ球	—	1 (0.06)
リンパ球増多(症)	1 (0.57)	—
好塩基球増多(症)	—	1 (0.06)
骨髓異形成症候群(MDS)	1 (0.57)	—
血小板・出血凝血障害	1 例 (0.57)	1 例 (0.06)
血小板減少(症)	—	1 (0.06)
血小板増多(症)	1 (0.57)	—
泌尿器系障害	1 例 (0.57)	4 例 (0.25)
血尿	—	2 (0.13)
血尿[顕微鏡的]	—	1 (0.06)
蛋白尿	—	1 (0.06)
尿沈渣白血球の増多	1 (0.57)	—
女性生殖(器)障害	—	2 例 (0.13)
月経不順	—	1 (0.06)
卵巣嚢腫	—	1 (0.06)
新生物(腫瘍)	—	1 例 (0.06)
下垂体腫瘍	—	1 (0.06)
一般的全身障害	1 例 (0.57)	5 例 (0.31)
頭痛	—	1 (0.06)
低体温	—	1 (0.06)
肥満(症)	—	2 (0.13)
CRP 陽性	—	1 (0.06)
気分不良	1 (0.57)	—
適用部位障害	7 例 (4.00)	10 例 (0.63)
注射部発疹	—	1 (0.06)
注射部疼痛	7 (4.00)	9 (0.57)
注射部反応	1 (0.57)	—
抵抗機構障害	2 例 (1.14)	2 例 (0.13)
薬剤抗体発現	2 (1.14)	2 (0.13)
二次用語	—	3 例 (0.19)
腫瘍再発	—	3 (0.19)

日本医薬品副作用用語 器官別大分類および基本語にて集計

注) 筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

◇ターナー症候群における低身長^{注)}

承認時における安全性評価対象例 163 例と使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 86 例における臨床検査値の異常変動を含む副作用一覧。

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
調査症例数	163	86
副作用等の発現症例数	9	8
副作用等の発現件数	11	11
副作用等の発現症例率	5.52%	9.30%

副作用等の種類	発現件数 ()内は副作用等の種類別発現症例率 (発現件数/調査症例数(%))	
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
皮膚・皮膚付属器官障害	2 例 (1.23)	—
アトピー性皮膚炎	2 (1.23)	—
筋・骨格系障害	4 例 (2.45)	1 例 (1.16)
大腿骨頭沁り症	1 (0.61)	1 (1.16)
関節痛	2 (1.23)	—
骨腫	1 (0.61)	—
中枢・末梢神経系障害	1 例 (0.61)	—
めまい	1 (0.61)	—
消化器障害	1 例 (0.61)	—
嘔気	1 (0.61)	—
肝臓・胆管系障害	—	2 例 (2.33)
血清 ALT(GPT)上昇	—	2 (2.33)
代謝・栄養障害	—	4 例 (4.65)
血糖上昇	—	1 (1.16)
高血糖	—	2 (2.33)
耐糖能異常	—	2 (2.33)
糖尿病	—	1 (1.16)
白血球・網内系障害	—	1 例 (1.16)
白血球減少(症)	—	1 (1.16)
泌尿器系障害	—	1 例 (1.16)
蛋白尿	—	1 (1.16)
一般的全身障害	1 例 (0.61)	—
脱力(感)	1 (0.61)	—
適用部位障害	2 例 (1.23)	—
注射部硬結	1 (0.61)	—
注射部そう痒感	1 (0.61)	—

日本医薬品副作用用語 器官別大分類および基本語にて集計

注)筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能・効果、2. 用法・用量」の項参照。

◇軟骨異常養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

承認時における安全性評価対象例 46 例と使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 103 例における臨床検査値の異常変動を含む副作用一覧。

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
調査症例数	46	103
副作用等の発現症例数	25	17
副作用等の発現件数	58	25
副作用等の発現症例率	54.35%	16.50%

副作用等の種類	発現件数 ()内は副作用等の種類別発現症例率 (発現件数/調査症例数(%))	
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計
代謝および栄養障害	1 例(2.17)	1 例(0.97)
肥満	—	1(0.97)
耐糖能障害	1(2.17)	—
神経系障害	2 例(4.35)	2 例(1.94)
頭痛	1(2.17)	1(0.97)
痙攣	1(2.17)	—
てんかん	—	1(0.97)
耳および迷路障害	1 例(2.17)	—
聴力低下	1(2.17)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1 例(0.97)
アデノイド肥大	—	1(0.97)
筋骨格系および結合組織障害	2 例(4.35)	4 例(3.88)
骨壊死	1(2.17)	—
関節痛	—	1(0.97)
膝関節変形	1(2.17)	—
脊柱管狭窄症	—	3(2.91)
腎および尿路障害	—	1 例(0.97)
起立性蛋白尿症	—	1(0.97)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 例(6.52)	2 例(1.94)
動静脈奇形	1(2.17)	—
先天性膝変形(〇脚)	2(4.35)	1(0.97)
頭蓋奇形	—	1(0.97)
全身障害および投与局所様態	1 例(2.17)	—
注射部位疼痛	1(2.17)	—
臨床検査	21 例(45.65)	7 例(6.80)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	—	1(0.97)
トリヨードチロニン増加	1(2.17)	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	2(1.94)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.17)	1(0.97)
ヘマトクリット減少	1(2.17)	1(0.97)
ヘモグロビン減少	2(4.35)	1(0.97)
赤血球数減少	1(2.17)	1(0.97)
好酸球数増加	6(13.04)	1(0.97)
リンパ球数増加	2(4.35)	—
単球数減少	1(2.17)	—
好中球数減少	2(4.35)	—
好中球数増加	—	1(0.97)
白血球数減少	1(2.17)	—
白血球数増加	1(2.17)	1(0.97)
リンパ球形態異常	3(6.52)	3(2.91)
骨髓球存在	—	1(0.97)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.17)	—
抗体検査陽性	5(10.87)	—
血中コレステロール増加	1(2.17)	—
ブドウ糖負荷試験異常	10(21.74)	—
グリコヘモグロビン増加	6(13.04)	—
血中カルシウム減少	2(4.35)	—
体重増加	1(2.17)	—

MedDRA/J 器官分類および基本語(ver. 9.1)にて集計

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時における安全性評価対象例 61 例と特定使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例 402 例における臨床検査値の異常変動を含む副作用一覧。

	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計
調査症例数	61 例	402 例
副作用等の発現症例数	36 例	52 例
副作用等の発現件数	87 件	71 件
副作用等の発現症例率	59.02%	12.94%

副作用等の種類	発現件数 ()内は副作用等の種類別発現症例率 (発現件数/調査症例数(%))	
	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計
感染症および寄生虫症	2 例 (3.28)	1 例 (0.25)
* 子宮膿瘍	-	1 (0.25)
* 急性副鼻腔炎	1 (1.64)	-
* 慢性副鼻腔炎	1 (1.64)	-
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)	1 例 (1.64)	8 例 (1.99)
頭蓋咽頭腫	1 (1.64)	1 (0.25)
* 甲状腺癌	-	1 (0.25)
* 胚細胞癌	-	1 (0.25)
* 神経膠芽細胞腫	-	1 (0.25)
* 悪性神経膠腫	-	1 (0.25)
非分泌型下垂体腺腫	-	2 (0.50)
* 腎細胞癌	-	1 (0.25)
内分泌障害	-	3 (0.75)
続発性甲状腺機能低下症	-	3 (0.75)
代謝および栄養障害	4 例 (6.56)	13 例 (3.23)
* 代謝障害	-	1 (0.25)
* 食欲亢進	2 (3.28)	-
* 高リン酸塩血症	1 (1.64)	-
* 高コレステロール血症	-	1 (0.25)
* 高脂血症	1 (1.64)	1 (0.25)
糖尿病	-	5 (1.24)
2型糖尿病	-	1 (0.25)
* 高血糖	-	1 (0.25)
高血糖	-	1 (0.25)
* 高インスリン血症	-	2 (0.50)
精神障害	2 例 (3.28)	-
* 不眠症	2 (3.28)	-
神経系障害	10 例 (16.39)	8 例 (1.99)
* 脳出血	-	1 (0.25)
頭痛	4 (6.56)	1 (0.25)
* 水頭症	-	1 (0.25)
* 浮動性めまい	1 (1.64)	-
* 体位性めまい	-	1 (0.25)
* 感覚鈍麻	5 (8.20)	1 (0.25)
手根管症候群	-	3 (0.75)
* 坐骨神経痛	1 (1.64)	-
眼障害	2 例 (3.28)	1 例 (0.25)
* 眼瞼浮腫	1 (1.64)	-
* 眼精疲労	1 (1.64)	-
* 網膜静脈閉塞	-	1 (0.25)

(続く)

副作用等の種類	発現件数 ()内は副作用等の種類別発現症例率 (発現件数/調査症例数(%))	
	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計
血管障害	3例 (4.92)	3例 (0.75)
* 潮紅	-	1 (0.25)
* 高血圧 高血圧	3 (4.92) -	1 (0.25) 1 (0.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2例 (3.28)	1例 (0.25)
* 喘息	-	1 (0.25)
* 呼吸困難	1 (1.64)	-
* 鼻漏	1 (1.64)	-
胃腸障害	3例 (4.92)	2例 (0.50)
* 結腸ポリープ	-	1 (0.25)
* 下痢 下腹部痛 上腹部痛 悪心	1 (1.64) 1 (1.64) 1 (1.64) -	- - - 1 (0.25)
肝胆道系障害	-	1例 (0.25)
肝機能異常	-	1 (0.25)
皮膚および皮下組織障害	5例 (8.20)	3例 (0.75)
湿疹 間擦疹 そう痒症 発疹 * 多汗症	1 (1.64) 1 (1.64) - 1 (1.64) 2 (3.28)	- - 2 (0.50) 2 (0.50) -
筋骨格系および結合組織障害	17例 (27.87)	8例 (1.99)
* 骨痛 関節痛 * 関節硬直 筋肉痛 * 筋固縮 * 四肢非対称 * 筋骨格硬直 * 背部痛 * 四肢痛 * 腱鞘炎	1 (1.64) 10 (16.39) - 3 (4.92) 1 (1.64) - 3 (4.92) 3 (4.92) 1 (1.64) -	- 6 (1.49) 1 (0.25) - - 1 (0.25) - - - 1 (0.25)
腎および尿路障害	1例 (1.64)	-
* 頻尿	1 (1.64)	-
生殖系および乳房障害	1例 (1.64)	-
* 月経過多	1 (1.64)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	17例 (27.87)	8例 (1.99)
* 注射部位出血 注射部位疼痛 注射部位そう痒感 注射部位変色 注射部位腫脹 * 疲労 * 倦怠感 浮腫 末梢性浮腫	1 (1.64) 2 (3.28) 1 (1.64) 1 (1.64) 1 (1.64) 1 (1.64) 1 (1.64) 1 (1.64) 6 (9.84) 6 (9.84)	- - - - - - - 1 (0.25) 3 (0.75) 4 (1.00)

(続く)

副作用等の種類	発現件数 ()内は副作用等の種類別発現症例率 (発現件数/調査症例数(%))	
	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計
臨床検査	5例 (8.20)	7例 (1.74)
遊離トリヨードチロニン増加	1 (1.64)	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	1 (0.25)
* 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.64)	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.64)	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.64)	-
* 低比重リポ蛋白増加	-	1 (0.25)
血中ブドウ糖増加	-	3 (0.75)
* グリコヘモグロビン増加	-	1 (0.25)
グリコヘモグロビン増加	-	3 (0.75)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.64)	-
* 血中カリウム減少	1 (1.64)	-
* 体重増加	2 (3.28)	-

*使用上の注意から予測できない副作用

(MedDRA/J Ver. 14.0)

国内臨床試験で比較的多く認められた関節痛、浮腫については、重篤なものはみとめられず、投与量の減量もしくは投与中止にて、軽快・回復した。

(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

外国で添付の溶解液(m-クレゾール／濃グリセリン含有)に対する過敏症があらわれたとの報告がある。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 15. その他の注意」の項参照。

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)

健康高齢者(60歳以上)における成長ホルモン分泌量は健康非高齢者(60歳未満)より低いという報告²⁵⁾及び高齢者では成長ホルモンへの感受性が高まっているという報告²⁶⁾から、高齢の成人成長ホルモン分泌不全症患者に対する成長ホルモン補充量は、非高齢の成人成長ホルモン分泌不全症患者の場合より少量で十分と考えられる。

高齢者においても、非高齢者と同様に開始用量は0.021mg/kg/週で、個々の患者の臨床症状や血清IGF-I濃度に応じて減量、あるいは投与の中止も考慮して投与量を調節すること。

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 4. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

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

(解説)

妊娠中の投与に関する十分な安全性データはないが、本剤は細胞増殖作用を有していることから、妊婦への投与は行わないこと。「Ⅶ. 参考資料 2. 海外における臨床支援情報」の項参照。

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末端肥大症の症状が認められることがある。

(解説)

成長ホルモンの糖代謝に対する短期的な作用に血糖降下作用が、長期的な作用に耐糖能の低下作用があり、過量投与によりこれらの作用が助長される可能性がある²⁷⁾。

また長期的な過量投与により末端肥大症の症状が認められることがある²⁸⁾。

14. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時の注意

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

(2) 薬剤調製時の注意

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

(3) 薬剤投与時の注意

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

(解説)

ヒューマトローブ注射用 6 mg にはヒューマトローペン 6 mg を、ヒューマトローブ注射用 12 mg にはヒューマトローペン 12 mg を用いること。

カートリッジの種類 (ラベルの色)	専用のペン型注入器 (ペン本体の色)
ヒューマトローブ注射用 6 mg (赤)	ヒューマトローペン 6 mg (白)
ヒューマトローブ注射用 12 mg (青)	ヒューマトローペン 12 mg (緑)

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

(解説)

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病との関連については、全世界で継続的に検討が行われているが、総説²⁹⁾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発症率が高まることはないが危険因子のある例では結論はで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まとめ¹²⁾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。

以下に、成長ホルモン治療に際し白血病発症のリスクが高いと思われる疾患・状態について、文献²⁹⁾より抜粋した。

<GH 治療に際し白血病発症のリスクが高いと思われる疾患・状態²⁹⁾>

1. 白血病・悪性腫瘍を発生しやすい基礎疾患またはその合併症
 - 1) 先天異常
 - a) 染色体脆弱性症候群 (Bloom 症候群、Fanconi 貧血など)
 - b) 染色体異常 (Down 症候群など)
 - c) 白血病、その他の悪性腫瘍を発生しやすい先天異常やがん家系症候群 (neurofibromatosis、家族性大腸ポリポーシス、がん異常集積家系など)
 - 2) 免疫不全症候群 - 慢性経過をとり治療の対象となる可能性がある
 - a) Common variable immunodeficiency
 - b) Wiskott-Aldrich 症候群
 - c) 蚊アレルギー
 - d) サイトメガロウイルス感染など感染症に伴う免疫不全
 - e) その他の免疫不全症候群
2. 脳腫瘍などによる放射線治療歴、抗癌薬や免疫抑制薬の投与歴のあるもの
3. 治療開始時の血液像に異常があるもの

- (2) 「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」の項参照。
- (3) 平成 22 年 9 月 28 日付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、「小児がんの既往を有する患者における二次性腫瘍の発現リスク」に関して、その他の注意の項に記載致しました³⁰⁾³¹⁾。
- (4) 成長ホルモン以外の下垂体ホルモンが、血清 IGF-I 濃度に直接的な影響を及ぼすことは報告されていない。しかし、下垂体ホルモンである黄体化ホルモンや卵胞刺激ホルモンにより分泌の影響を受けるエストロゲンの経口投与により、肝臓における成長ホルモン由来の IGF-I 生成が抑制されるとの報告があり³²⁾、エストロゲンを経口投与している場合、適切な成長ホルモン補充療法を行うためには成長ホルモンの必要量が多くなる可能性がある³³⁾。一方、エストロゲンを経皮投与した場合、血清 IGF-I 濃度への影響がないことも報告されている³⁴⁾。他にもアンドロゲン、甲状腺ホルモン、糖質コルチコイドを併用している場合などは、血清 IGF-I 濃度が上昇するとの報告³⁵⁾もあり、血清 IGF-I 濃度が各種のホルモンによって影響を受けることがあるので、血清 IGF-I 濃度を十分に観察し、適宜投与量を調節すること。
- 「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 4. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照。
- (7) 類薬において SD 系ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験(10 IU/kg 投与試験及び 12.5 IU/kg 投与試験)において、交尾率及び妊娠率の低下が認められたとする報告があるが、胎児の死亡率、発育、外表形態に成長ホルモンの投与は影響しなかったと報告されている³⁶⁾³⁷⁾。

16. その他

該当しない

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(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(3) 安全性薬理試験

試験項目	モデル	実験方法	投与経路及び用量	結果
呼吸数、血圧、心拍数に及ぼす影響	イヌ(成熟ビーグル(♂8、♀8)、ペントバルビタール麻酔)	血圧は右大腿動脈にカテーテルを挿入して測定した。心拍数は第Ⅱ誘導心電図から算出した。呼吸数は気管カニューレを挿入して呼気流量を測定して求めた。	静脈内 (1.5~3分間) 0.125mg/kg 1.25mg/kg 3.125mg/kg	血圧、心拍数、呼吸数はr-hGHの各用量の注入によって影響されなかった。
平滑筋及び骨格筋の神経筋接合部に対する影響	モルモット(Hartley ♂) 回腸標本	カルバミルコリンに対する競合作用及び拮抗作用を検討した。	$10^{-9}M \sim 10^{-6}M$	1. 筋緊張に影響しなかった。 2. 平滑筋の多数の受容体系に対する競合作用は認められなかった。
	ラット(Sprague-Dawley ♂) 横隔膜神経筋標本	神経筋結合部に対する作用を検討した。	$10^{-9}M \sim 10^{-6}M$	ラット横隔膜神経筋標本の伝達に影響しなかった。
非標的組織への結合	ラット(Sprague-Dawley ♂) 心臓及び脳細胞膜	ラット脳及び心臓膜のような非標的組織における受容体結合の可能性を ¹²⁵ I-hGHを用いるin vitroでの受容体結合試験の種々の改良法による実験によって検討した。	$10^{-6}M$	放射性リガンド受容体結合試験の種々の改良法によっても、心臓、脳膜に対する特異的結合は認められなかった。

(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

動物	系	性及びn数	投与経路	投与量(mg/kg)	試験結果
ラット	Fischer344	♂♀各5	筋肉内	6.25 31.25 62.5	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
			皮下	6.25 12.5 31.25 62.5	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
			静脈内	12.5	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
			経口	150	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
マウス	ICR	♂♀各5	筋肉内	6.25 31.25 62.5	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
			皮下	12.5	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
			静脈内	12.5	死亡例 : なし 毒性症状 : 溶媒対照群と薬剤投与群の雌雄全例で、投与後 2 時間以内に、一過性の脚衰弱がみられた 体重 : 正常 病理所見 : なし
			経口	150	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
イヌ	ビーグル犬	♂♀各2	筋肉内	6.25 12.5 19.1	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
			皮下	6.25 76.3	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常 病理所見 : 変化なし
サル	アカゲザル	♂♀各4	皮下	6.25	死亡例 : なし 毒性症状 : なし 体重 : 正常

(2) 反復投与毒性試験

動物	系	性及びn数	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	試験結果
ラット	Fischer344	♂♀各 15	皮下	0.125	1 カ月間	死亡及び毒性症状：なし 体 重：増加(>0.625mg/kg) 臨床化学検査：異常なし 臓器重量：異常なし 病理学的検査：注射部位の炎症性変化
				0.625		
		3.125				
		♂♀各 15	静脈内	0.125	1 カ月間	
				0.625		
3.125						
♂♀各 15	皮下	0.125	3 カ月間 (6 週間回復)			
		♂♀各 15		0.625		
				♂♀各 20	3.125	
サル	アカゲザル	♂♀各 3	筋肉内	0.125	5 週間	毒性症状：なし 体 重：異常なし 臨床化学検査：骨芽細胞増加(全群)、 ALP 上昇(1.25mg/kg) 臓器重量：肝重量増加(1.25mg/kg) 病理学的検査：注射部位の軽度炎症性変化
				0.375		
				1.25		
		♂♀各 3	筋肉内	0.125	3 カ月間 (6 週間回復)	
				♂♀各 3		
♂♀各 5	1.25					

(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

サルにおける3ヵ月間筋肉内投与試験で、5/22例でのみヒト成長ホルモンに対する低値の抗体産生が認められた。投与中止後抗体は速やかに消失した。大腸菌由来ポリペプチドに対する抗体は認められなかった。

2) 変異原性

大腸菌及びネズミチフス菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、及びラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験のいずれにおいても、変異原性は認められなかった。

3) 局所刺激性

ウサギの皮下及び筋肉内投与による局所刺激性試験において、注射部位の著明な刺激作用は認められなかった。

X. 管理事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： ヒューマトローブ注射用 6mg
 ヒューマトローブ注射用 12mg

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

使用期限 2 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、2～8℃で保存

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

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

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（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」の項参照。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

（日本イーライリリー株式会社 医薬関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillymedical.jp へ掲載。）

(3) 調剤時の留意点について

調剤時には、取り間違えのないように製剤名やカートリッジラベルの色等を確認すること。

なお、本剤はカートリッジ製剤であり、専用の医薬品ペン型注入器を用いて使用する必要がある（ヒューマトローブ注射用 6 mg にはヒューマトローペン 6 mg を、ヒューマトローブ注射用 12 mg にはヒューマトローペン 12 mg を用いること）。

処方されたカートリッジの用量が変更になった場合には、対応する専用のペン型注入器も処方されていることを確認すること。

カートリッジの種類 (ラベルの色)	専用のペン型注入器 (ペン本体の色)
ヒューマトローブ注射用6 mg (赤)	ヒューマトローペン6 mg (白)
ヒューマトローブ注射用12 mg (青)	ヒューマトローペン12 mg (緑)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ヒューマトロープ注射用 6mg :カートリッジ1筒(注射筒入り溶解液 3.1mL 添付)

ヒューマトロープ注射用 12mg :カートリッジ1筒(注射筒入り溶解液 3.1mL 添付)

7. 容器の材質

<カートリッジ>

カートリッジ: ガラス

プランジャー: ハロブチルゴム

ゴム栓: ポリイソプレンゴム及びブロモブチルゴム

シリンダー: ポリメチルペンテン

白色チップ: ポリスチレン

<溶解液シリンジ>

溶解液シリンジ: ガラスプランジャー: ハロブチルゴム

プランジャー: ハロブチルゴム

プランジャーロッド(棒部分): アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン(ABS)/ポリプロピレン

注射針: ステンレス

溶解液針ゴムキャップ(ニードルガード): 天然ゴム

溶解液針カバー: ポリプロピレン

廃棄用キャップ: ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ジェントロピン、ノルデイトロピン、サイゼン、グロウジェクト、ソマトロピン BS 皮下注「サンド」

同効薬: 該当しない

9. 国際誕生年月日

1987年3月8日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

(新販売名)

	製造販売承認年月日	承認番号
ヒューマトロープ注射用 6mg	2008年10月1日	22000AMX02168
ヒューマトロープ注射用 12mg	2008年10月1日	22000AMX02167

[注](旧販売名)

	製造販売承認年月日	承認番号
ヒューマトロープ C6mg	2000年3月15日	21200AMY00076
ヒューマトロープ C12mg	2000年3月15日	21200AMY00075

11. 薬価基準収載年月日

(新販売名)

	薬価基準収載年月日
ヒューマトロープ注射用 6mg	2008 年 12 月 19 日
ヒューマトロープ注射用 12mg	2008 年 12 月 19 日

[注](旧販売名)

	薬価基準収載年月日
ヒューマトロープ C6mg	2000 年 7 月 7 日
ヒューマトロープ C12mg	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

効能・効果追加

2000 年 11 月 16 日 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

2006 年 4 月 20 日 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

用法・用量変更

2018 年 6 月 6 日 筋肉内注射の削除

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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ついては、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との再審査結果が通知された。

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は、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との再審査結果が通知された。

骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長については、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との再審査結果が通知された。

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)については、2012 年 10 月 1 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との再審査結果が通知された。

14. 再審査期間

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

1989 年 2 月 28 日～1998 年 9 月 19 日(終了)

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

1991 年 9 月 4 日～2001 年 1 月 17 日(終了)

骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

1999 年 6 月 8 日～2007 年 4 月 21 日(終了)

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

2006 年 4 月 20 日～2010 年 4 月 19 日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

なお、厚生労働省令第 23 号(平成 14 年 3 月 8 日付)に基づき、その投与量は、症状の経過に応じたものでなければならない。

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
ヒューマトロップ注射用 6mg	112833801	2412402L1031	620008905
ヒューマトロップ注射用12mg	112836901	2412402L4049	620008906

17. 保険給付上の注意

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|---|------------|
| 1) Isojima T. et al.:Endocr J, 59(9), 771-780, 2012 | (HGH14579) |
| 2) Drake WM. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 83(11), 3913-3919, 1998 | (HGH14580) |
| 3) 岡田義昭 他:基礎と臨床, 29(1):221, 1995 | (HGH06404) |
| 4) 小川正道 他:基礎と臨床, 24(13):7111, 1990 | (HGH05663) |
| 5) 清野佳紀 他:小児科臨床, 52(6):1099, 1999 | (HGH10329) |
| 6) 浦江明憲 他:基礎と臨床, 29(1):153, 1995 | (HGH06862) |
| 7) 清野佳紀 他:小児科臨床, 49(5):995, 1996 | (HGH07612) |
| 8) 對馬敏夫:ヒト成長ホルモン(メディカルレビュー社), p74-86, 1994 | (HGH10146) |
| 9) 田中敏章:ヒト成長ホルモン(メディカルレビュー社), p132-137, 1994 | (HGH10148) |
| 10) Blethen S. L. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 81, 1704-1710, 1996 | (HGH07842) |
| 11) Moshang T. et al.:J Pediatr, 128, S4-S7, 1996 | (HGH07268) |
| 12) Wyatt D.:European Journal of Endocrin, 151, S55-S59, 2004 | (HGH13695) |
| 13) Price D. A. et al.:Horm Res, 49(Suppl 4), 91-97, 1998 | (HGH08825) |
| 14) Verhelst J. et al.:Drugs, 62(16), 2399-2412, 2002 | (HGH13696) |
| 15) 西 美和:小児科診療, 61(5), 1038-1044, 1998 | (HGH09041) |
| 16) 福田いずみ:内分泌・糖尿病科, 15(Suppl. 1), 302-308, 2002 | (HGH13063) |
| 17) ENDOCRINOLOGY, 2577-2578, W.B.SAUNDERS COMPANY, 1995 | (HGH10331) |
| 18) PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY, 73, Marcel Dekker Inc., 1996 | (HGH10332) |
| 19) Liddle C. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 83(7), 2411-2416, 1998 | (HGH14515) |
| 20) Engel G. et al.:Clin Pharmacol Ther, 59(6), 613-623, 1996 | (HGH14516) |
| 21) Cheung NW. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 81(5), 1999-2001, 1996 | (HGH14517) |
| 22) 津留 徳:小児科臨床, 54(7):1431, 2001 | (HGH12518) |
| 23) 小松博史 他:日本小児腎臓病学会, 12(1):117, 1994 | (HGH06751) |
| 24) 吉光千記 他:腎と透析, 45(5):717, 1998 | (HGH09980) |
| 25) Lissett C. A. et al.:Clin Endocrinol, 58, 238-245, 2003 | (HGH14016) |
| 26) Zadik Z. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 60, 513-516, 1985 | (HGH03359) |
| 27) Gustafsson J.:Acta Pediatr. Scand. 362(Suppl.), 50, 1989 | (HGH02234) |
| 28) Randall R. V. :Acromegaly and Gigantism, Chapter 26:ENDOCRINOLOGY, Vol. I, 1989, W. B. SAUNDERS COMPANY | (HGH08669) |
| 29) 西 美和:内分泌・糖尿病科, 15(Suppl. 1)291-296, 2002 | (HGH13062) |
| 30) Sklar C.A. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 87(7), 3136-3141, 2002 | (HGH14482) |
| 31) Ergun-Longmire B. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 91(9), 3494-3498, 2006 | (HGH14483) |
| 32) Wolthers T. et al.:AJP-Endocrinology and Metabolism, 281, E1191-E1196, 2001 | (HGH13898) |
| 33) Span J. P. T. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 85, 1121-1125, 2000 | (HGH13722) |
| 34) Cook D. M. et al.:J Clin Endocrinol Metab, 84, 3956-3960, 1999 | (HGH13319) |
| 35) Growth hormone replacement therapy in adults with hypopituitary disease, The Medicine Group(Education) Ltd, 2.41-2.42 | (HGH14031) |
| 36) 渡瀬貴博 他:基礎と臨床, 27(15):5733, 1993 | (HGH12091) |
| 37) 上島みゆき 他:薬理と臨床, 8(4):397, 1998 | (HGH12092) |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤であるヒューマトロープは 1987 年に米国イーライリリー社が承認を取得して以来、欧米を中心に世界各国で発売されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

主な外国での発売状況は以下のとおりである。(2018年3月現在)

販売国	販売名	発売年	規格・含量	効能・効果	用法・用量
米国	HUMATROPE	1987年	バイアル カートリッジ 5mg 6mg 12mg 24mg	①成長ホルモン分泌不全性低身長症 ②ターナー症候群 ③成人成長ホルモン分泌不全症 ④特発性低身長症 ⑤SHOX 遺伝子欠損 ⑥SGA 性低身長症	① 0.18-0.30mg/kg/週 ② 0.375mg/kg/週まで ③ 0.006-0.0125mg/kg/日、又は 0.15-0.30mg/日から開始し、 1-2カ月毎に0.1-0.2mg/日増 量する ④ 0.37mg/kg/週まで ⑤ 0.35mg/kg/週 ⑥ 0.47mg/kg/週まで
イギリス	HUMATROPE	1989年	カートリッジ 6mg 12mg 24mg	①成長ホルモン分泌不全性低身長症 ②ターナー症候群 ③成人成長ホルモン分泌不全症 ④慢性腎不全性低身長症 ⑤SGA 性低身長症 ⑥SHOX 遺伝子欠損	① 0.025-0.035mg/kg/日 (0.7-1.0mg/m ² /日) ② 0.045-0.050mg/kg/日 (1.4mg/m ² /日) ③ 0.15-1mg/日 ④ 0.045-0.050mg/kg/日 ⑤ 0.035mg/kg/日(1mg/m ² /日) ⑥ 0.045-0.050mg/kg/日
フランス	UMATROPE	1988年	カートリッジ 6mg 12mg 24mg	①成長ホルモン分泌不全性低身長症 ②ターナー症候群 ③成人成長ホルモン分泌不全症 ④慢性腎不全性低身長症 ⑤SGA 性低身長症 ⑥SHOX 遺伝子欠損	① 0.025-0.035mg/kg/日 (0.7-1.0mg/m ² /日) ② 0.045-0.050mg/kg/日 (1.4mg/m ² /日) ③ 0.15-1mg/日 ④ 0.045-0.050mg/kg/日 ⑤ 0.035mg/kg/日(1mg/m ² /日) ⑥ 0.045-0.050mg/kg/日
ドイツ	HUMATROPE	1988年	カートリッジ 6mg 12mg 24mg	①成長ホルモン分泌不全性低身長症 ②ターナー症候群 ③成人成長ホルモン分泌不全症 ④慢性腎不全性低身長症 ⑤SGA 性低身長症 ⑥SHOX 遺伝子欠損	① 0.025-0.035mg/kg/日 (0.7-1.0mg/m ² /日) ② 0.045-0.050mg/kg/日 (1.4mg/m ² /日) ③ 0.15-1mg/日 ④ 0.045-0.050mg/kg/日 ⑤ 0.035mg/kg/日(1mg/m ² /日) ⑥ 0.045-0.050mg/kg/日
台湾	HUMATROPE	1989年	カートリッジ 12mg	①成長ホルモン分泌不全性低身長症 ②ターナー症候群 ③成人成長ホルモン分泌不全症 ④SGA 性低身長症 ⑤SHOX 遺伝子欠損	① 0.18-0.30mg/kg/週 ② 0.375mg/kg/週まで ③ 0.006-0.0125mg/kg/日、又は 0.15-0.30mg/日から開始し、 1-2カ月毎に0.1-0.2mg/日増 量する ④ 0.035mg/kg/日 ⑤ 0.35mg/kg/週
オーストラリア	HUMATROPE	1990年	カートリッジ 6mg 12mg 24mg	①成長ホルモン分泌不全性低身長症 ②ターナー症候群 ③成人成長ホルモン分泌不全症 ④慢性腎不全性低身長症 ⑤SGA 性低身長症	① 0.177-0.26mg/kg/週 ② 0.17-0.375mg/kg/週 ③ 0.006-0.0125mg/kg/日、又は 0.15-0.30mg/日から開始し、 1-2カ月毎に0.1-0.2mg/日増 量する ④ 0.045-0.050mg/kg/日 ⑤ 0.033-0.067mg/kg/日

但し、_____部の効能・効果、用法・用量は本邦の承認事項と異なる。

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り、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2016年12月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2016年3月)

参考: 分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

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

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト: www.lillymedical.jp

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、
製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A などを掲載

Lilly