

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2008年に準拠して作成

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

ノルディトロピン®S注10mg

ノルディトロピン® ノルディフレックス®注5mg

ノルディトロピン® ノルディフレックス®注10mg

ノルディトロピン® ノルディフレックス®注15mg

NORDITROPIN®

**Norditropin®
NordiFlex®**

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	処方せん医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方せんにより使用すること	
規格・含量	ノルディトロピン®S注10mg :1カートリッジ(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え)10mg含有	
	ノルディトロピン® ノルディフレックス®注5mg :1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え)5mg含有	
	ノルディトロピン® ノルディフレックス®注10mg :1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え)10mg含有	
	ノルディトロピン® ノルディフレックス®注15mg :1筒(1.5mL)中 ソマトロピン(遺伝子組換え)15mg含有	
一般名	和名:ソマトロピン(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:somatropin (genetical recombination)(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ノルディトロピン®S注10mg	製造販売承認年月日 :2000年 3月15日 薬価基準収載年月日 :2000年 7月 7日 発売年月日 :2000年 7月13日
	ノルディトロピン® ノルディフレックス®注5mg/10mg	製造販売承認年月日 :2004年 2月12日 薬価基準収載年月日 :2004年 7月 9日 発売年月日 :2004年 7月 9日
	ノルディトロピン® ノルディフレックス®注15mg	製造販売承認年月日 :2006年 3月10日 薬価基準収載年月日 :2006年 7月 7日 発売年月日 :2006年 7月 7日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 受付:月曜日から金曜日まで(祝祭日・会社休日を除く)午前9時～午後6時 医療関係者向けホームページ URL http://www.novonordisk.co.jp	

本IFは、2010年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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「IF記載要領2008」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「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)は、平成21年4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2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物で提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

目

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	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	17
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸収	20
4. 分布	20
5. 代謝	20
6. 排泄	21
7. 透析等による除去率	21
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
7. 相互作用	24

次

8. 副作用	25
9. 高齢者への投与	34
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	34
11. 小児等への投与	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
13. 過量投与	34
14. 適用上の注意	35
15. その他の注意	35
16. その他	36
IX. 非臨床試験に関する項目	37
1. 薬理試験	37
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	41
6. 包装	41
7. 容器の材質	41
8. 同一成分・同効薬	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41
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	42
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月及びその内容	42
14. 再審査期間	42
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意	42
XI. 文献	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43
XII. 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	47
XIII. 備考	48
その他の関連資料	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

日本においては1988年11月にバイアル製剤である「ノルディトロピン[®]注射用4I.U.」の「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」に対する効能・効果が承認となり、1991年1月には「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示すターナー症候群における低身長」に対する効能・効果が、1997年4月には「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長」に対する効能・効果が追加された。また、2009年4月には「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」が、同年6月には「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。

一方、1992年9月にペン型注入器用の「ペン用ノルディトロピン[®]24I.U.」が承認となり、2000年にはリキッドタイプヒト成長ホルモン製剤「ノルディトロピン[®]S注5mg」及び「ノルディトロピン[®]S注10mg」が承認された。2004年にはプレフィルド製品である「ノルディトロピン[®] ノルディフレックス[®]注5mg」及び「ノルディトロピン[®] ノルディフレックス[®]注10mg」が、2006年には、「ノルディトロピン[®] ノルディフレックス[®]注15mg」が承認、発売となった。

2010年4月「ノルディトロピン[®]S注5mg」が発売中止となった。

2010年6月「ノルディトロピン[®] フレックスプロ[®]注5mg」「ノルディトロピン[®] フレックスプロ[®]注10mg」「ノルディトロピン[®] フレックスプロ[®]注15mg」の承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・ リキッドタイプのヒト成長ホルモン製剤であり、溶解操作が不要である。
- ・ ノルディトロピンS注はカートリッジ製剤である。
ノルディトロピンS注10mg専用の医薬品ペン型注入器はノルディペン10である。
- ・ ノルディトロピン ノルディフレックス注はペン型プレフィルド(カートリッジが注入器にセットされている)製剤である。

4. 分子式及び分子量

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

分子量: 22,125

5. 化学名(命名法)

和名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

洋名: Growth Hormone Human (genetical recombination)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号

ノルデイトロピン®S注 :NN-220

ターナー症候群における低身長 :YM-17798

成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群における低身長 :NN-701

成人成長ホルモン分泌不全症 :NNLiquid-1518、NNLiquid-1519

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

7. CAS登録番号

12629-01-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外線(UV)吸収スペクトルの極大波長: 274~279nm

等電点: 5.2(等電点電気泳動法)

pH: 4.7~6.1(本品約500mgを水10mLに溶かした液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

3. 有効成分の確認試験法

HPLCでペプチドマップを確認

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:215nm)

カラム : 内径約4mm、長さ約25cmのステンレス管にオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 45℃付近の一定温度

移動相A : トリフルオロ酢酸0.5mLに水1,000mLを加える。

移動相B : トリフルオロ酢酸0.5mLにアセトニトリル700mLを加え、更に水を加えて1,000mLとする。

流量 : 毎分 1mL

4. 有効成分の定量法

HPLC法

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:214nm)

カラム : 内径約7.8mm、長さ約30cmのステンレス管に親水性シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 室温

移動相 : 0.063mol/L リン酸塩緩衝液 / 2-プロパノール混液 (97:3)

流量 : 毎分 0.6 mL

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

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

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

(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

pH: 6.0～6.3

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 0.8～1.1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

有効成分		ノルデイトロピン®S注10mg (1カートリッジ中)	
	ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注5mg (1筒中)	ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注10mg (1筒中)	ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注15mg (1筒中)
ソマトロピン (遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg

(2) 添加物

添加物		ノルデイトロピン®S注10mg (1カートリッジ中)	
	ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注5mg (1筒中)	ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注10mg (1筒中)	ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注15mg (1筒中)
等張化剤: D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
緩衝剤: L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
保存剤: フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
界面活性剤: ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
pH調節剤: 塩酸	適量	適量	適量
pH調節剤: 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	製剤名・保存形態	保存条件	保存期間	結果
加速試験	ノルデイトロビン®S注5mg ノルデイトロビン®S注10mg ノルデイトロビン®S注15mg	25±2℃ 遮光	3ヵ月	脱アミド体含量は3ヶ月目で規格値を上回った。
長期安定性試験	ノルデイトロビン®S注5mg ノルデイトロビン®S注10mg ノルデイトロビン®S注15mg	5±3℃ 遮光	24ヵ月	脱アミド体が増加するが、規格の範囲内であった。

ノルデイトロビン® ノルディフレックス®注5mg/10mg/15mgはノルデイトロビン®S注5mg/10mg/15mgと同一成分・容量である。

ノルデイトロビン®S注5mg/15mgは日本国内では販売していない。

本剤の模擬製品にて行った使用時安定性試験の結果を示す。

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

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

HPLC法

<HPLC法の試験条件>

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:215nm)

カラム : 内径約4mm、長さ約25cmのステンレス管にオクタデシルシリル化したシリカゲルを充填する。

カラム温度 : 45℃付近の一定温度

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

移動相B : アセトニトリル/水混液(4:1)

流量 : 毎分1 mL

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法 (「Ⅲ. 有効成分に関する項目」の「4. 有効成分の定量法」参照)

11. 力 価

有効成分1mgは3.0 I.U.である。

12. 混入する可能性のある夾雑物

脱アミド体、二量体、多量体

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

「X. 管理的事項に関する項目」の「7. 容器の材質」参照

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2. 用法及び用量

〈ノルディトロピン®S注10mg〉

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

〈ノルディトロピン® ノルディフレックス®注5mg/10mg/15mg〉

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症への適用は、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。

◇ターナー症候群における低身長

(1) ターナー症候群における低身長への適用基準

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

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

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

- 1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
- 2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合
- 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 - 2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$
 - 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

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

◇軟骨異栄養症における低身長

(1) 軟骨異栄養症における低身長への適用基準

現在の身長が同性、同年齢の〔標準値－3SD〕以下である場合。

(2) 軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準

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

- 1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
- 2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ の場合
- 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 - 2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$
 - 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

◇成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の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、治療歴また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と治療の手引き」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、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が 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	1.8 ng/mL以下	3 ng/mL以下
GHRP-2	9 ng/mL以下	15 ng/mL以下

◇SGA性低身長症

(1)SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

1)出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長のいずれかが在胎週数相当の[標準値-2SD]未満であること。

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

2)治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること
- ・治療開始時点における身長が同性、同年齢の[標準値- 2.5SD]未満
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満

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

(2)SGA性低身長症の治療継続基準

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

1)成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$

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

3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$

3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

◇成人成長ホルモン分泌不全症

(1) 本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週間に 1 回の測定を目安とすること。

また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。

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

◇SGA性低身長症

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 成人成長ホルモン分泌不全症

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

2) SGA性低身長症

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

(2) 臨床効果

1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

① ノルディトロピン®S注5mg投与による臨床効果¹⁾

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週6～7回に分けて皮下投与を6ヵ月間行っったときの身長
の伸び及び骨年齢は以下のとおりであった。

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

注) 試験期間6ヵ月の身長の伸びを1年間の身長の伸びに換算し求めた。

② ペン用ノルディトロピン®24I.U.投与による臨床効果²⁾

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5～7回に分けて皮下投与を6ヵ月間行っったときの身長
の伸び及び骨年齢は以下のとおりであった。

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

注) 試験期間6ヵ月の身長の伸びを1年間の身長の伸びに換算し求めた。

③ ノルディトロピン®注射用4L.U.又はノルディトロピン®注射用12L.U.投与による臨床効果³⁾

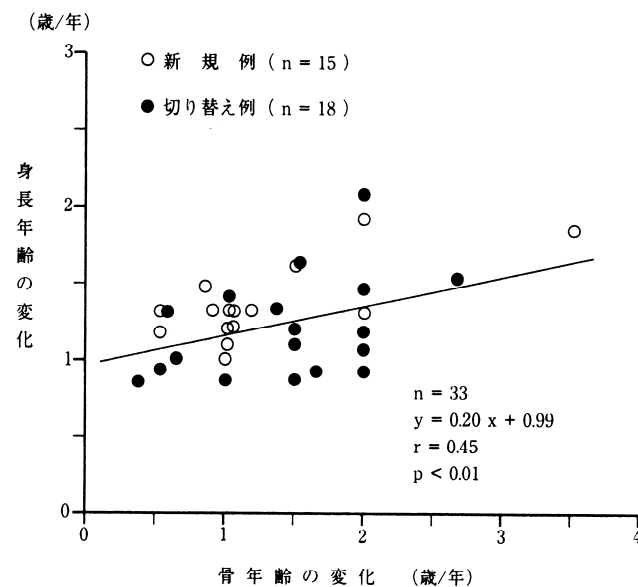
0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2～4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与を6ヵ月間以上行ったときの身長伸び及び骨年齢は以下のとおりであった。

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

注1) 試験期間12ヵ月未満の例では1年間の身長伸びに換算し求めた。

注2) Greulich & Pyle法 (GP法)

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



投与12ヵ月後の骨年齢の変化(GP法)と身長年齢の変化

2) ターナー症候群における低身長

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

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週又は1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6～7回に分けて皮下投与を1年間行なったときの身長伸び及び骨年齢は以下のとおりであった。

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

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

投与前後で肥満度に差はみられなかった。

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

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

肥満度(%)=[(体重－理想体重)÷理想体重]×100

理想体重＝身長年齢に相当する標準体重、身長年齢＝標準身長に相当する年齢

投与前後で肥満の程度による身長伸びに差はみられなかった。

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

3) 軟骨異栄養症における低身長

ノルディトロピン®注射用12I.U.投与による臨床効果⁵⁾

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6～7回に分けて皮下投与を1年間行なったときの身長伸びは以下のとおりであった。

治療歴		対象人数	成長速度(平均値±SD cm/年)		
			未治療時	前治療時	治療初年度
無		19	3.9±1.2	—	6.7±1.2
有	2～5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6～11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12～18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

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

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

4) 成人成長ホルモン分泌不全症

① 比較対照試験

対象: GH分泌刺激試験によりGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者

投与方法: 1日1回就寝前に本剤もしくはプラセボを皮下注射

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

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24 週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪量 (kg)	本剤 (n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24 週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD スコア	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

② 長期投与試験

対象: 比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者

投与方法: 1日1回就寝前に本剤もしくはプラセボを皮下注射

・用量調整群:

投与0週～4週は0.021mg/kg/週 投与。

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

・固定用量群:

投与0週～4週は0.021mg/kg/週、

投与4週～8週は0.042 mg/kg/週、

投与8週～24週は0.084 mg/kg/週 投与。

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪量 (kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SDスコア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

5) SGA性低身長症

① 身長SDスコア

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

無治療群:15例

0.23 mg/kg/週(0.033mg/kg/日) 投与群:33例

0.47 mg/kg/週(0.067mg/kg/日) 投与群:34例

投与方法:

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

無治療群は、本剤の投与は行わない。

投与期間:208週(4年)間〔無治療群は52週(1年)後に経過観察を実施〕

身長SDスコアの変化量

項目	投与群	52週後	104週後	208週後
Δ身長SDスコア	0.23 mg/kg/週	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群	0.08±0.08 (n=15)	-	-

最小二乗平均±SE

身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

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

平均±SD

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

① 成人成長ホルモン分泌不全症

② SGA性低身長症

「(2)臨床効果」参照

3) 安全性試験

① 成人成長ホルモン分泌不全症

「(2)臨床効果」参照

- 4) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト成長ホルモン、ソマトレム(メチオニルヒト成長ホルモン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

成長促進作用

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 身体成長促進作用⁶⁾

① 脛骨骨端軟骨成長促進作用

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

② 体重増加作用

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

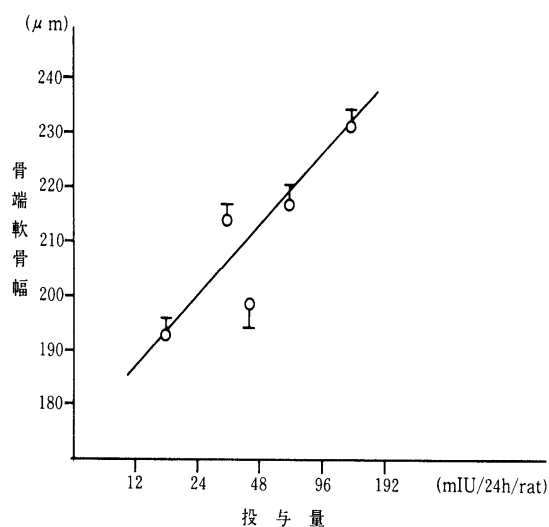


図1 下垂体摘出ラット脛骨骨端軟骨に対する作用

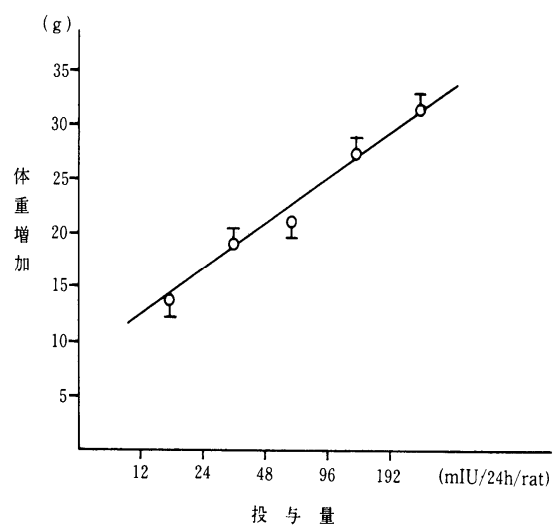


図2 下垂体摘出ラットの体重増加に対する作用

2) 血清ソマトメジンC濃度上昇作用⁷⁾

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

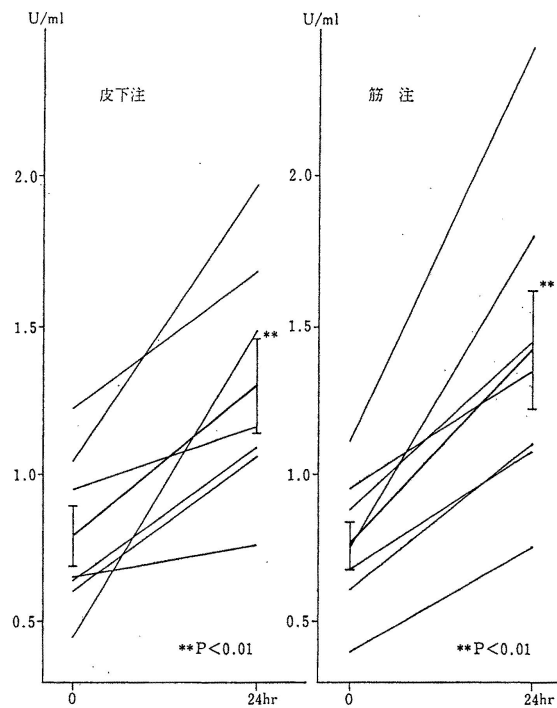


図3 ノルディトロピン®投与後の血中ソマトメジンCの変動

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

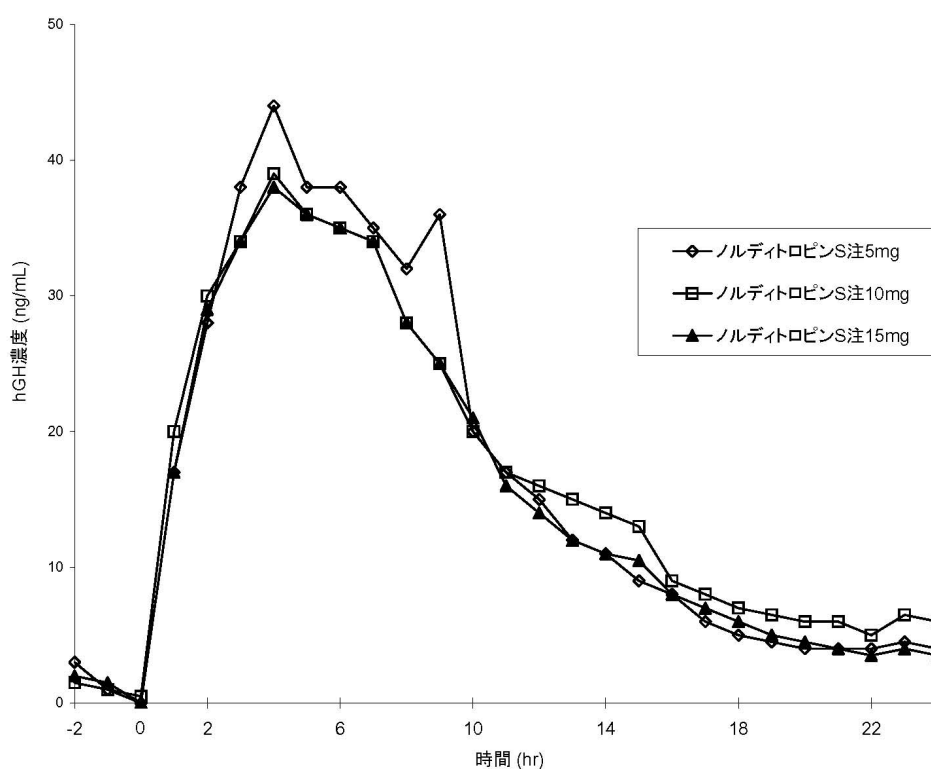
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜参考＞

外国において、健常成人にノルデイトロビン®S注5mg、10mg及び15mgを体表面積 m^2 あたり2.5mg(約0.08mg/kg)皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりであった⁸⁾。



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

ノルデイトロビン®S注5mg/15mgは日本国内では販売していない。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

4. 分 布

＜参考＞

ラットに¹²⁵Iで標識したソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与したときの臓器内放射能濃度は、甲状腺で極めて高く、ついで胃＞血液、血漿、腎、下垂体＞肝、肺、脾、小腸、脛骨の順で、脳内濃度は極めて低かった⁹⁾。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

各組織でペプチド、アミノ酸に分解された後に、代謝されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

<参考>

ラットに¹²⁵Iで標識したソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与し、尿中及び糞中への排泄率(% of dose)を検討した結果、尿中及び胆汁中に排泄された放射性物質は、ほとんどが低分子の代謝物あるいは分解物であり、未変化のまま体外に排泄されることはほとんどないことが推定された¹⁰⁾。

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

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

(1) 糖尿病患者 [成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]

(解説)

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

(2) 悪性腫瘍のある患者 [成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]

(解説)

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

(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へは投与しないこと(「10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

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

(解説)

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

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

(解説)

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

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

(解説)

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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

◇成人成長ホルモン分泌不全症

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

(解説)

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

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

(解説)

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

(3) 本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。(「禁忌」及び「重大な副作用と初期症状」の項参照)

(解説)

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

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

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症の国内臨床試験において、末梢性浮腫(17.8%)、関節痛(13.9%)、浮腫(10.6%)が報告された。成人成長ホルモン分泌不全症患者が呈する所見の一つとして、細胞外液の減少がある。GHの投与により細胞外液が貯留し、体液貯留に関連した副作用が発現することがある。これらの症状が認められた場合には、投与量の減量等、適切な処置を行うこと¹¹⁾。

(5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

◇SGA性低身長症

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

(解説)

日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会・日本未熟児新生児学会薬事委員会報告の国内ガイドラインに基づき記載した。

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。

(解説)

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

薬剤名等	臨床症状	機序
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

(解説)

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

- ◇成長ホルモン分泌不全性低身長症
承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。
- ◇ターナー症候群における低身長
承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。
- ◇軟骨異栄養症における低身長
承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。
また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。
- ◇成人成長ホルモン分泌不全症
承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)認められた。
主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。
- ◇SGA性低身長症
国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。
主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

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

(解説)

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

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

(解説)

GHがけいれんを起こす機序については不明であるが、国内において、因果関係を否定できない副作用が報告されている。外国では約2万人のGH治療患者中85人(0.4%)に107件のけいれんの報告があり、これらの大部分はてんかんの既往、あるいは脳腫瘍など、けいれんを起こす危険因子があったとの報告がある¹²⁾。

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

(解説)

国内において、GHとの因果関係を否定できない副作用が報告されており、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

(解説)

国内において、GHとの因果関係を否定できない副作用が報告されており、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

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

(解説)

国内において、GHとの因果関係が否定できない副作用が報告されている。本剤の投与中に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注1)	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下 ^(注2) 、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症 ^(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙縮、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭壞死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直 ^(注4)
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍麻等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 ^(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、AI-P上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1) 発現した場合には投与を中止すること。

(注2) 定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3) 甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。

(注4) 外国のみで報告

(注5) 発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

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

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

注) 1988年11月30日から1998年9月19日までの集計

2)ターナー症候群

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

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

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

注) 1991年1月18日から2001年1月17日までの集計

3) 軟骨異栄養症

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

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
		承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
感染症および寄生虫症	胃腸炎		1(0.26)
	咽頭炎		5(1.30)
	気管支炎		6(1.55)
	喘息様気管支炎		1(0.26)
	扁桃炎		1(0.26)
血液およびリンパ系障害	貧血		2(0.52)
	頸部リンパ節炎		1(0.26)
	鉄欠乏性貧血		1(0.26)
内分泌障害	甲状腺機能低下症		1(0.26)
代謝および栄養障害	耐糖能異常		4(1.04)
神経系障害	てんかん		1(0.26)
	下肢のしびれ感		2(0.52)
	顔面神経麻痺		1(0.26)
	顔面痙攣		1(0.26)
	水頭症		2(0.52)
	脊髄空洞症		1(0.26)
	頭痛		2(0.52)
	脳腫瘍		1(0.26)
眼障害	硝子体出血		1(0.26)
心臓障害	肥大型心筋症		2(0.52)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アデノイド肥大		1(0.26)
	上気道の炎症		2(0.52)
	睡眠時無呼吸		4(1.04)
	扁桃肥大		1(0.26)
胃腸障害	嘔吐		1(0.26)
肝胆道系障害	肝機能異常		2(0.52)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹		1(0.26)
筋骨格系および結合組織障害	下肢痛		1(0.26)
	過骨症		1(0.26)
	関節痛		1(0.26)
	後天性大後頭孔狭窄		2(0.52)
	腰部脊柱管狭窄症		1(0.26)
	脊柱管狭窄症		3(0.78)
	脊柱後弯症		1(0.26)
	側弯症		3(0.78)

副作用名 MedDRA/J(Ver.11.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
		承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
筋骨格系および結合組織障害	背部痛		3(0.78)
	O脚		12(3.11)
腎および尿路障害	顕微鏡的血尿		2(0.52)
	高カルシウム尿症		2(0.52)
先天性、家族性および遺伝性障害	下顎過形成		1(0.26)
	全身障害および投与局所様態		
臨床検査	微熱		1(0.26)
	注射部位疼痛		3(0.78)
	ALT減少		1(0.26)
	ALT増加		4(1.04)
	AST増加	1(1.69)	4(1.04)
	BUN減少		4(1.04)
	BUN増加		2(0.52)
	CPK増加		15(3.89)
	LDH増加		2(0.52)
	T3増加		4(1.04)
	T4増加		1(0.26)
	TSH増加		5(1.30)
	グリコヘモグロビン増加	1(1.69)	
	血小板数減少		1(0.26)
	尿蛋白陽性		11(2.85)
	ヘマトクリット値上昇		1(0.26)
	ヘマトクリット値低下		3(0.78)
	ヘモグロビン増加		1(0.26)
	ヘモグロビン減少		4(1.04)
	リンパ球数減少	1(1.69)	1(0.26)
	リンパ球数増加		4(1.04)
	異型リンパ球	1(1.69)	6(1.55)
	血小板数増加		4(1.04)
	血清カリウム減少		1(0.26)
	血清カルシウム減少		2(0.52)
	血清カルシウム増加		5(1.30)
	血清ナトリウム増加		4(1.04)
	血清無機リン酸塩増加		6(1.55)

次ページへ続く

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

注) 1997年4月22日から2007年4月21日までの集計

4) 成人成長ホルモン分泌不全症

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

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

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

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

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

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

5) SGA性低身長症

	承認時までの累計
調査症例数	82例
副作用等の発現症例数	26例
副作用等の発現件数	45件
副作用の発現症例率	31.71%

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

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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への投与

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

(解説)

一般的に高齢者では、肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用
が発現しやすい状態となる。また、加齢に伴い内因性GHの分泌が少なくなることから、高齢者ではGH
補充の必要性が少なくなる。したがって、高齢者に投与する際には、治療効果と副作用を十分モニタ
ーし、投与量を調整することが重要である。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、本剤を投
与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること¹¹⁾(「用法・用量に関
連する使用上の注意」(2)参照)。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

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

(解説)

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

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端
巨大症の症状が認められることがある^{13) 14)}。

(解説)

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

14. 適用上の注意

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

<ノルディトロピン®S注10mg>

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

<ノルディトロピン® ノルディフレックス®注5mg/10mg/15mg>

- (3) その他
 - 1) 本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。また、JIS T 3226-2に適合するJIS A形（型）専用注射針（使用例として、ペンニードル）を用いて使用すること。
[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]
 - 2) 使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
 - 3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
 - 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
 - 5) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

15. その他の注意

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

（解説）

GH治療により白血病発症率が高まるかどうかについては未解決であり、引き続き検討が必要中であるが、上記にあてはまる場合には注意すること。¹⁵⁾¹⁶⁾

- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

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

（解説）

平成22年9月28日付けのソマトロピン製剤に対する厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡に基づき、記載した。¹⁷⁾¹⁸⁾

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

(解説)

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

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

(解説)

ヒト下垂体由来のGHにて、抗体産生による効果減弱の報告がある¹⁹⁾。

遺伝子組換えのGHで、効果減弱がみられるような抗体の発現はまれである²⁰⁾との報告もあるが、抗体産生による効果の減弱がみられる場合には、投与中止等の対処を考慮すること。

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

(解説)

ラットによる、妊娠前及び妊娠初期投与試験の高投与量群(1.0IU/kg/日以上)において、交尾率及び妊娠率の低下²¹⁾が認められたが、胎児の身体的発達、形態形成には影響がなかったとの報告がある。ヒトに対する安全性は確立しておらず、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと(「禁忌」3及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照)。

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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

1) 中枢神経系

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

2) 呼吸・循環器系

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

3) 自律神経系

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

4) 泌尿・生殖器系

ラットに2.5I.U./kgの用量でソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与したところ、尿量と尿中Na⁺及びC1⁻排泄量の減少が認められた。同様の作用は下垂体抽出型ヒト成長ホルモン製剤においても認められた。

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

5) その他

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

(4) その他の薬理試験

該当なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス、ラット

ソマトロピン(遺伝子組換え)のLD₅₀ (I.U./kg)

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

2) カニクイザル

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

(2) 反復投与毒性試験

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

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

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

2) 変異原性試験

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

3) 局所刺激性試験

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

4) 溶血性試験

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 ノルデイトロピンS注10mg
 ノルデイトロピン ノルディフレックス5mg
 ノルデイトロピン ノルディフレックス10mg
 ノルデイトロピン ノルディフレックス15mg
処方せん医薬品： 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分 ソマトロピン遺伝子組み換え

2. 有効期間又は使用期限

使用期限： 2年(外箱及び本体又はカートリッジに表示の使用期限内に使用すること)

3. 貯法・保存条件

2～8℃に遮光して保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて
- (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)
次ページに「患者用注意文書」を示す。

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

ノルディトロピンS注を注射される方へ

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

ノルディトロピンS注は、成長ホルモンの溶液が入ったカートリッジ製剤です。

ノルディトロピンS注10mgにはノルディペン10をご使用ください。

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

使用前に、これらのカラーコードが一致していることを必ず確認してください。

また、JIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)との組み合わせでご使用ください。

2. ノルディトロピンS注の保存に関する注意

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

3. 使用に関する注意

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

大切な注意です
使用説明書も併せて必ずお読みください

ノルディトロピン ノルディフレックス 注を注射される方へ

1. 保管に関する注意

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

2. ご使用に関する注意

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

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ノルデイトロピン®S注10mg: 1カートリッジ

ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注 5mg: 1筒

ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注10mg: 1筒

ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注15mg: 1筒

7. 容器の材質

〈ノルデイトロピン®S注10mg〉

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

〈ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注5mg/10mg/15mg〉

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

ジェノトロピン (ファイザー)

ヒューマトロープ (日本イーライリリー)

サイゼン注 (セローノ・ジャパン)

グロウジェクト注 (日本ケミカルリサーチ)

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」/ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」 (サンド)

9. 国際誕生年月日

1988年4月28日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
ノルデイトロピン®S注10mg	2000年 3月15日	21200AMY00083000
ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注5mg	2004年 2月12日	21600AMY00028000
ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注10mg	2004年 2月12日	21600AMY00029000
ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注15mg	2006年 3月10日	21800AMY10049000

11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
ノルデイトロピン®S注10mg	2000年 7月 7日
ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注5mg	2004年 7月 9日
ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注10mg	
ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注15mg	2006年 7月 7日

12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	:1997年 4月22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	:2000年11月16日
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	:2009年 4月22日
骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症	:2009年 6月17日

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月及びその内容

効能・効果	再審査期間	再審査結果通知日	再審査結果
骨端線閉鎖を伴わない 成長ホルモン分泌不全性 低身長症	10年 (1988年11月30日～ 1998年9月19日)	2002年 9月25日	薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由)のいずれ にも該当しない
骨端線閉鎖を伴わない ターナー症候群における 低身長	10年 (1991年 1月 18日～ 2001年 1月 17日)	2004年 3月23日	薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由)のいずれ にも該当しない
骨端線閉鎖を伴わない 軟骨異栄養症	10年 (1997年 4月 22日～ 2007年 4月 21日)	2009年 9月29日	薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由)のいずれ にも該当しない

14. 再審査期間

成人成長ホルモン分泌不全症	:2010年4月19日まで:終了
SGA性低身長症	:残余期間(2012年10月15日まで)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

制限はない

16. 各種コード

	HOT 番号(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ノルディトロピン®S注10mg	112823901	2412402A2029	640444069
ノルディトロピン® ノルディフレックス®注5mg	116519701	2412402G7023	620002266
ノルディトロピン® ノルディフレックス®注10mg	116520301	2412402G8020	620002267
ノルディトロピン® ノルディフレックス®注15mg	117294201	2412402P3028	620004165

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

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

2. その他の参考文献

該当なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国の添付文書(2010年1月)

国名	アメリカ
会社名	Novo Nordisk Inc.
販売名	Norditropin (cartridge)、Norditropin NordiFlex、Norditropin FlexPro
剤形規格	5 mg/1.5 mL (orange): Norditropin FlexPro and Norditropin NordiFlex prefilled pens, and cartridges 10 mg/1.5 mL (blue): Norditropin FlexPro and Norditropin NordiFlex prefilled pens 15 mg/1.5 mL (green): Norditropin FlexPro and Norditropin NordiFlex prefilled pens, and cartridges 30 mg/3 mL (purple): Norditropin NordiFlex prefilled pen only
発売年	2000年
効能・効果	小児: ・内因性成長ホルモン分泌不全症による成長障害の治療。 ・ヌーナン症候群にともなう低身長治療。 ・ターナー症候群にともなう低身長治療。 ・2～4歳までに成長のcatch-upが見られないsmall for gestational age (SGA)性低身長小児における成長障害の治療。 成人: 以下の2つのいずれかの病型に合致する成長ホルモン分泌不全症の成人患者に対する内因性成長ホルモンの補充療法。 成人期発症型:下垂体疾患、視床下部疾患、手術、放射線療法または外傷にともなう単独または多発性ホルモン分泌不全症(下垂体機能低下症)をとともなう成長ホルモン分泌不全症の患者。 小児期発症型:先天的、遺伝的、後天的または特発的な原因により、小児期に成長ホルモン分泌不全症を発症した患者。 小児期にGHDでソマトロピンを処方されていた患者の骨端線が閉鎖した場合は、成人推奨用量への移行前に、その必要性を再検討すること。現行の基準に従い、いずれの発症型でも成人成長ホルモン分泌不全症の確定診断には適切な成長ホルモン分泌刺激試験が必要となるが、以下の患者では不要である:(1)器質性疾患により、その他複数の下垂体ホルモン分泌不全を伴う患者;(2)先天性あるいは遺伝性の成長ホルモン分泌不全症患者。
用法・用量	皮下注射について ソルディトロピンの投与は、成長ホルモン分泌不全症(GHD)、ヌーナン症候群、ターナー症候群にともなう低身長、またはSmall for Gestation Age (SGA)性の低身長の小児患者、及び小児期発症または成人期発症GHDの成人患者の診断及び治療の経験がある医師が監督すること。 小児患者への投与 <i>小児への投与に関する一般的情報</i> 本剤の用量及び投与スケジュールは各患者の成長反応に基づき個別に設定すること。用量調整には血清中インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度が有用である。 小児患者では本剤への反応が経時的に減少する傾向にある。しかし、小児患者で、特に治療1年目に成長速度の増加が見られない場合には、コンプライアンスの厳密な評価、及び甲状腺機能低下症、低栄養症、骨年齢の進行及び遺伝子組換えヒト成長ホルモン(rhGH)に対する抗体等の成長障害の他の原因の評価の必要性が示唆される。 低身長に対する本剤の投与は骨端線が閉鎖した時点で中止すること。 <i>小児成長ホルモン分泌不全症(GHD):</i> 0.024 ～ 0.034 mg/kg/日を週6～7回投与することが推奨される。 <i>ヌーナン症候群にともなう低身長の小児:</i> ヌーナン症候群の患者は、すべてが低身長とは限らず、中には治療を行わなくても標準成人身長に達する患者もいる。したがって、ヌーナン症候群の患者においては、本剤の投与を開始する前に、患者が低身長であることを確認すること。 最大で0.066 mg/kg/日の投与が推奨される。 <i>ターナー症候群にともなう低身長の小児:</i> 最大で0.067 mg/kg/日の投与が推奨される。

	2～4歳までに成長のcatch-upがみられないSmall for Gestational Age (SGA)性低身長小児患者: 0.067 mg/kg/日までの用量が推奨される。 近年の文献では、特に重度低身長の小児(HSDS<-3)や年長あるいは思春期発来早期の小児においては、より高用量(例:0.067 mg/kg/日)のソマトロピンを用いて初期治療を行い、その後、治療開始後の数年間に十分な成長のcatch-upがみられる場合には、投与量の減量(例:徐々に0.033 mg/kg/日まで減量)を考慮することを推奨している。他方で、低身長があまり重度ではなく(ベースライン時のHSDS値:-2 ～-3)、低年齢のSGA性低身長の小児患者(例:約4歳未満)(一般に治療への反応が最も良い)においては、低用量(例:0.033 mg/kg/日)で治療を開始し、時間の経過とともに必要に応じて用量を増量することを検討すること。すべての小児患者について、医師は成長反応を注意深く観察し、必要に応じて本剤の用量を調節すること。 成人患者への投与: 本剤は、非体重換算法または体重換算法、いずれも用法とされる。 <u>非体重換算法</u>:この方法は公表されたコンセンサスガイドラインに基づくもので、体重は考慮せず約0.2 mg/日(範囲0.15～0.30 mg/日)を開始用量とする。この用量は、臨床症状及び血清中インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度から判定した各患者の必要量に応じて、1～2ヵ月ごとに約0.1～0.2 mg/日ずつ徐々に増量することができる。有害事象が生じた場合、血清中IGF-I濃度が年齢別および性別による正常範囲を上回った場合には、必要に応じて用量を減量すること。維持用量は個人や性別によって大きく異なる。 <u>体重換算法</u>:この方法は最初の成人GHD登録臨床試験で使用された投与法に基づくもので、推奨される治療開始用量は0.004 mg/kg/日以下である。この用量は、約6週間後に各患者の必要量に応じて0.016 mg/kg/日まで増量することができる。用量の調整においては、臨床症状、有害事象、及び年齢と性別で補正した血清中IGF-I濃度を参考とすること。 若年患者よりソマトロピンの有害事象が発現しやすい高齢患者では、低用量で投与を開始し、その後は少ない用量での増量を考慮すること。また、肥満患者では体重から算出した用量を投与すると有害事象が発現しやすい。エストロゲン値の高い女性では、所定の治療目標に到達するには男性患者より高用量が必要になることがある。経口エストロゲン薬の投与を受けている女性患者では、高用量が必要となる可能性がある。
--	---

欧州の添付文書(2009年1月)

国名	欧州
会社名	Novo Nordisk A/S
販売名	Norditropin SimpleXx, Norditropin Nordiflex, Norditropin NordiLet
剤形規格	Norditropin SimpleXx 5 mg/1.5 ml Norditropin NordiLet 5 mg/1.5 ml Norditropin SimpleXx 10 mg/1.5 ml Norditropin NordiLet 10 mg/1.5 ml Norditropin SimpleXx 15 mg/1.5 m Norditropin NordiLet 15 mg/1.5 ml Norditropin NordiFlex 5 mg/1.5 ml Norditropin NordiFlex 10 mg/1.5 ml Norditropin NordiFlex 15 mg/1.5 ml
発売年	1999年
効能・効果	小児: ・成長ホルモン分泌不全症による成長障害。 ・女兒の性腺發育異常(ターナー症候群)による成長障害。 ・二次性徴発来前の小児の慢性腎疾患による成長遅延。 ・出生時の体重及び身長が標準体重/身長の-2SD未満であり、4歳までに成長のcatch-upが見られない(前年の成長速度SDSが0未満)small for gestational age (SGA)性低身長小児における成長障害(現在の身長SDSが-2.5SD未満及び両親の身長を考慮した身長SDSが-1SD未満)。 成人: 他の分泌不全ホルモンに対する適切な補充療法を開始した後に、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験で確認された視床下部一下垂体ホルモン疾患における重症成長ホルモン分泌不全症(プロラクチン以外の少なくとも1種類の下垂体ホルモン分泌不全をとまう)。 2種類の成長ホルモン分泌刺激試験で再確認された小児期発症成長ホルモン分泌不全症。

	成人期においては成長ホルモン分泌刺激試験としてインスリン負荷試験を最初に試みる。インスリン負荷試験が禁忌の場合には、別の成長ホルモン分泌刺激試験を行う。アルギニン-成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)の負荷試験の組合せが推奨される。アルギニン負荷試験あるいはグルカゴン負荷試験も考えられるが、これらの負荷試験はインスリン負荷試験ほど確立されている診断法ではない。
用法・用量	本剤は、その治療効果に専門知識を有する医師のみが処方すること。 用量は患者によって異なり、治療に対する個々の患者の反応に応じて必ず用量を調整する。 用量の目安を以下に示す。 小児： ・成長ホルモン分泌不全症 25～35 μg/kg/日または0.7～1.0 mg/m²/日。 この用量は0.07～0.1 I.U./kg/日 (2～3 I.U./m²/日)に相当する。 ・ターナー症候群 45～67 μg/kg/日または1.3～2.0 mg/m²/日。 この用量は0.13～0.2 I.U./kg/日 (3.9～6 I.U./m²/日)に相当する。 ・慢性腎疾患 50 μg/kg/日または1.4 mg/m²/日。 この用量は0.14 I.U./kg/日 (4.3 I.U./m²/日)に相当する。 ・Small for gestational age (SGA) 35 μg/kg/日または1.0mg/m²/日。 この用量は0.1 I.U./kg/日 (3 I.U./m²/日)に相当する。 0.035mg/kg/日は、通常最終身長に達するまでの推奨用量である。治療1年後の成長速度SDSが+1未満の場合には、投与を中止する。また、成長速度が2cm/年未満の場合には、投与を中止すること。さらに、確認が必要であれば骨端線閉鎖に相当する骨年齢＞14歳(女児)、＞16歳(男児)の場合には投与を中止する。 成人： ・成人における補充療法 用量は個々の患者の必要量に応じて調整する。低用量 0.1～0.3 mg/日 (0.3～0.9 I.U./日に相当)で投与を開始し、患者の臨床症状及び有害事象の発現を鑑みて1ヵ月ごとに増量することが望ましい。用量は、血清インスリン様成長因子I(IGF-I)濃度を指標にして調整する 必要量は年齢とともに減少する。維持量は患者によって大きく異なるが、1.0 mg/日 (3 I.U./日に相当)を超えることはまれである。 一般に、1日1回夜に皮下注射することが望ましい。皮下脂肪組織の萎縮を防ぐため注射部位を変えること。

上記を含み、2010年3月現在、世界約103ヶ国で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報(FDA,オーストラリア分類)

FDA: Pregnancy Category	Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with Norditropin. It is not known whether Norditropin can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Norditropin should be given to a pregnant woman only if clearly needed. (2010年1月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	Category 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.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】抜粋
妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

(2) 小児等への投与に関する情報

「1.主な外国での発売状況」の項参照

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

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

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

