

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（1998年9月）に準拠して作成

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方せん医薬品

ジェノトロピン[®] TC注用5.3mg

ジェノトロピン[®] TC注用12mg

ジェノトロピン[®] ミニクイック 皮下注用 0.6mg

ジェノトロピン[®] ミニクイック 皮下注用 1.0mg

ジェノトロピン[®] ミニクイック 皮下注用 1.4mg

ジェノトロピン[®] ゴークイック 注用 5.3mg

ジェノトロピン[®] ゴークイック 注用 12mg

Genotropin[®] TC Inj. 5.3mg

Genotropin[®] TC Inj. 12mg

Genotropin[®] MiniQuick s.c. inj. 0.6mg・1.0mg・1.4mg

Genotropin[®] GoQuick Inj. 5.3mg

Genotropin[®] GoQuick Inj. 12mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

剤	形	カートリッジ型注射剤			
規 格 ・ 含 量	ジェノトロピンTC注用5.3mg	：1カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33mg			
	ジェノトロピンTC注用12mg	：1カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）12.0mg			
	ジェノトロピンミニクイック皮下注用0.6mg	：1カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）0.60mg			
	ジェノトロピンミニクイック皮下注用1.0mg	：1カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）1.00mg			
	ジェノトロピンミニクイック皮下注用1.4mg	：1カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）1.40mg			
	ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg	：1カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33mg			
	ジェノトロピンゴークイック注用12mg	：1カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）12.0mg			
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・輸入承認年月日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日	
	ジェノトロピンTC注用5.3mg	2009年2月9日（販売名変更による）	2009年9月25日	2009年10月 8日	
	ジェノトロピンTC注用12mg	2009年2月9日（販売名変更による）	2009年9月25日	2009年10月21日	
	ジェノトロピンミニクイック皮下注用0.6mg	2002年 3月 4日	2004年7月 9日	2004年 9月17日	
	ジェノトロピンミニクイック皮下注用1.0mg	2002年 3月 4日	2004年7月 9日	2004年 9月17日	
	ジェノトロピンミニクイック皮下注用1.4mg	2002年 3月 4日	2004年7月 9日	2004年 9月17日	
	ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg	2010年 6月24日	2010年 9月24日	2010年10月 7日	
ジェノトロピンゴークイック注用12mg	2010年 6月24日	2010年 9月24日	2010年10月 7日		
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社				
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：				

本IFは2010年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	2
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
7. CAS登録番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 有効成分の規制区分	7
2. 物理化学的性質	7
3. 有効成分の各種条件下における安定性	7
4. 有効成分の確認試験法	7
5. 有効成分の定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	11
3. 注射剤の調製法	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	13
5. 溶解後の安定性	14
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14
7. 混入する可能性のある夾雑物	14
8. 生物学的試験法	15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15
10. 製剤中の有効成分の定量法	15
11. 力価	15
12. 容器の材質	15
V. 治療に関する項目	16
1. 効能又は効果	16
2. 用法及び用量	22
3. 臨床成績	27

VI. 薬効薬理に関する項目	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33
2. 薬理作用	33
VII. 薬物動態に関する項目	35
1. 血中濃度の推移・測定法	35
2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 吸収	40
4. 分布	40
5. 代謝	40
6. 排泄	41
7. 透析等による除去率	41
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
1. 警告内容とその理由	42
2. 禁忌内容とその理由	42
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	42
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	42
5. 慎重投与内容とその理由	43
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	44
7. 相互作用	47
8. 副作用	48
9. 高齢者への投与	60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	60
11. 小児等への投与	61
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
13. 過量投与	61
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	62
15. その他の注意	65
16. その他	67
IX. 非臨床試験に関する項目	68
1. 一般薬理	68
2. 毒性	68

X. 取扱い上の注意等に関する項目	70
1. 有効期間又は使用期限	70
2. 貯法・保存条件	70
3. 薬剤取扱い上の注意点	70
4. 承認条件	70
5. 包装	70
6. 同一成分・同効薬	70
7. 国際誕生年月日	70
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	71
9. 薬価基準収載年月日	71
10. 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	71
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	72
12. 再審査期間	72
13. 長期投与の可否	72
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	72
15. 保険給付上の注意	73
XI. 文献	74
1. 引用文献	74
2. その他の参考文献	75
XII. 参考資料	76
主な外国での発売状況	76
XIII. 備考	77
その他の関連資料	77

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1983年アメリカのジェネンテック社が、遺伝子組換え技術によって天然のヒト成長ホルモンと全く同じ191個のアミノ酸からなるヒト成長ホルモン（r-hGH）の生合成に成功した。スウェーデンのKabi社（現Pfizer社）は、ジェネンテック社よりマスターセルバンクの提供を受けて、ジェノトロピンを開発・製造した。

国内で1985年から下垂体性小人症（現成長ホルモン分泌不全性低身長症）に対する臨床試験を開始し、有効性と安全性を確認した後、ジェノトロピン（4IU）（ジェノトロピン 1.3mg[※]）の輸入承認を申請し、1988年に承認を得て発売に至った。

その後の経緯は以下のとおりである。

1990年	ジェノトロピン 12IU ^{※※} 追加承認
1991年	ジェノトロピンカビクイック 2IU、3IU、4IU（ジェノトロピンカビクイック 0.7mg・1.0mg・1.3mg ^{※※※} ）追加承認 「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」効能追加承認
1992年	ジェノトロピン 16IU（現ジェノトロピン TC 注用 5.3mg）追加承認
1997年	「骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長」効能追加承認
2000年3月	成長ホルモン製剤の含量表示について世界保健機関（WHO）の勧告に基づき成分表示単位：mg 表示承認（ジェノトロピン 5.3mg（現ジェノトロピン TC 注用 5.3mg）、ジェノトロピン 1.3mg、ジェノトロピンカビクイック 0.7mg、1.0mg、1.3mg）
2000年7月	mg 表示製品上市
2001年2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」効能追加承認
2002年1月	「骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長」効能追加承認
2002年3月	ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg、1.0mg、1.4mg 追加承認
2003年2月	ジェノトロピン注射用 12mg（現ジェノトロピン TC 注用 12mg）追加承認
2006年7月	「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」効能追加承認
2008年10月	「骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症」効能追加承認
2010年6月	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg、12mg 追加承認

※：ジェノトロピン 1.3mg は平成 16 年 3 月末日承認整理

※※：ジェノトロピン 12IU は平成 10 年 3 月末日承認整理

※※※：ジェノトロピンカビクイック 0.7mg・1.0mg・1.3mg は平成 17 年 3 月末日承認整理

2. 製品の特徴及び有用性

1. 遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤である。
2. 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症に対して、連日皮下投与でも、筋肉内投与でも、成長促進効果が認められている。
3. 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群に対する成長促進効果は、成長ホルモン分泌不全の有無に関係なく 1.0IU/kg/週の投与量で高い有効性が認められている。(1.0IU/kg/週は 0.35mg/kg/週に相当)
4. 骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全保存期・透析期の患児において成長速度改善作用が認められている。
5. 骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長に対して成長促進効果が認められている。
6. 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）に対して、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において有用であることが認められている。
7. 骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症に対して成長促進効果が認められている。

8. 安全性

○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

調査症例数 5,881 例中、副作用発現症例は 236 例 (4.01%) であった。その主なものは、耐糖能低下 41 件 (0.70%)、ALT (GPT) 上昇 22 件 (0.37%)、AST (GOT) 上昇 21 件 (0.36%)、CK (CPK) 上昇 21 件 (0.36%)、顕微鏡的血尿 16 件 (0.27%) 等であった。(承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計)

○骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験 (198 例) において 18 例 (9.09%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現 4 件 (2.02%)、顕微鏡的血尿 4 件 (2.02%)、トリグリセライド上昇 3 件 (1.52%)、遊離脂肪酸上昇 3 件 (1.52%)、尿蛋白陽性 3 件 (1.52%) 等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査 (242 例) において臨床検査値異常を含む副作用は 10 例 (4.13%) に認められ、顕微鏡的血尿 3 件 (1.24%)、AST (GOT) 上昇 2 件 (0.83%)、ALT (GPT) 上昇 2 件 (0.83%)、トリグリセライド上昇 2 件 (0.83%) 等であった。(再審査終了時)

○骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長

承認時までの臨床試験 (118 例) において 21 例 (17.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、血清クレアチニン上昇 2 例 (1.7%)、BUN 上昇 2 例 (1.7%) 等の腎機能障害、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 (くる病性変化の促進) 1 例 (0.8%)、耐糖能異常 3 例 (2.5%) 等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査 (122 例) において臨床検査値異常を含む副作用は 11 例 (9.02%) に認められ、その主なものは、血清 P 上昇 2 件 (1.64%)、慢性腎不全における血清クレアチニン、BUN の上昇 2 件 (1.64%) 等であった。(再審査終了時)

○骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長

承認時までの海外で行われた臨床試験 45 例中、副作用発現症例は 10 例 (22.2%) であった。各発現件数は、頭痛、浮腫、攻撃性各 2 件 (4.4%)、脱毛、関節痛、筋痛、頭蓋内圧亢進各 1 件 (2.2%) 等であった。

○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

承認時までの臨床試験（73 例）において 46 例（63.0％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、浮腫 12 例（16.4％）、筋脱力 9 例（12.3％）、感情不安定 9 例（12.3％）、ALP の上昇 9 例（12.3％）、無気力・集中力低下 8 例（11.0％）、関節痛 7 例（9.6％）、尿潜血・顕微鏡的血尿 7 例（9.6％）等であった。

○骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症

国内で行われた承認時までの臨床試験 67 例中、副作用発現症例は 23 例（34.3％）であった。その主なものは、関節痛・下肢痛等の成長痛 5 例（7.5％）、頭痛 4 例（6.0％）、投与部位の出血 4 例（6.0％）等であった。

○重大な副作用

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

注) ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg
ジェノトロピン TC 注用 12mg
ジェノトロピン ミニクイック皮下注用 0.6mg
ジェノトロピン ミニクイック皮下注用 1.0mg
ジェノトロピン ミニクイック皮下注用 1.4mg
ジェノトロピン ゴークイック注用 5.3mg
ジェノトロピン ゴークイック注用 12mg

(2) 洋名

Genotropin TC Inj. 5.3mg
Genotropin TC Inj. 12mg
Genotropin MiniQuick s.c.inj. 0.6mg
Genotropin MiniQuick s.c.inj. 1.0mg
Genotropin MiniQuick s.c.inj. 1.4mg
Genotropin GoQuick Inj. 5.3mg
Genotropin GoQuick Inj. 12mg

(3) 名称の由来

genetical recombination (遺伝子組換え) による somatropin (成長ホルモン)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

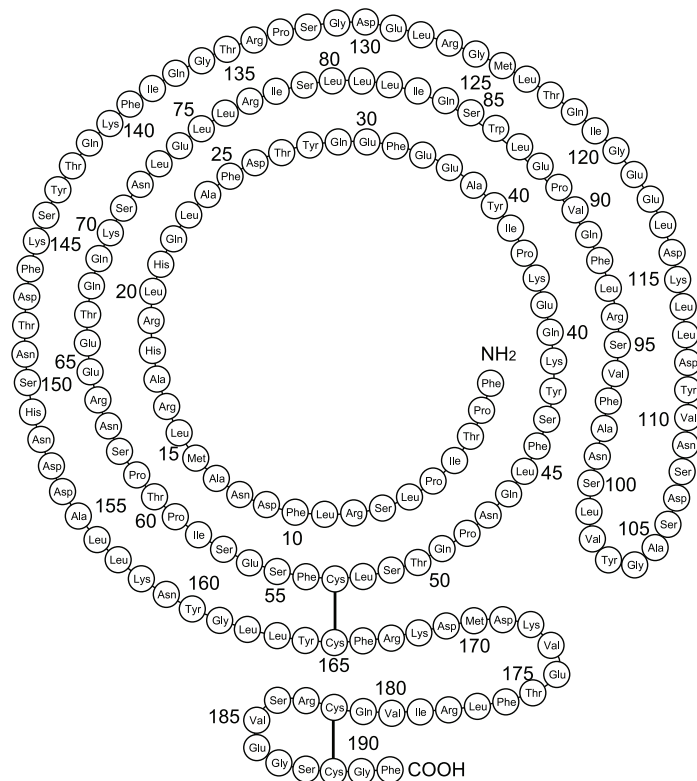
ソマトロピン (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Somatropin (genetical recombination) (JAN)
somatropin (INN)

3. 構造式又は示性式

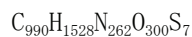
191 個のアミノ酸からなるペプチド



ジェノトロピンのアミノ酸配列

4. 分子式及び分子量

(1) 分子式



(2) 分子量

約 22, 125

5. 化学名（命名法）

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）（JAN）

growth hormone human (genetical recombination)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：SM-9500

7. CAS 登録番号
12629-01-5

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

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

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明又はわずかに混濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル (UV) 極大波長 276nm 等電点 (pI) 5.0

3. 有効成分の各種条件下における安定性

-20℃で24ヵ月間保存したところ、全ての試験結果は規格内であった。

4. 有効成分の確認試験法

等電点電気泳動法

逆相高速液体クロマトグラフィー

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

	区別	規格	性状
ジェノトロピン TC 注用 5.3mg	用時溶解	1 カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 5.33mg を含有	(カートリッジ前部) 白色の塊状をした粉末 (カートリッジ後部) 無色澄明な液で、フェノールよ うのにおいがある。
ジェノトロピン TC 注用 12mg	用時溶解	1 カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 12.0mg を含有	(カートリッジ前部) 白色の塊状をした粉末 (カートリッジ後部) 無色澄明な液で、フェノールよ うのにおいがある。
ジェノトロピン ミニクイック皮下注用 0.6mg	用時溶解	1 カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 0.60mg を含有	(カートリッジ前部) 白色の塊状をした粉末 (カートリッジ後部) 無色澄明な液
ジェノトロピン ミニクイック皮下注用 1.0mg	用時溶解	1 カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.00mg を含有	(カートリッジ前部) 白色の塊状をした粉末 (カートリッジ後部) 無色澄明な液
ジェノトロピン ミニクイック皮下注用 1.4mg	用時溶解	1 カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.40mg を含有	(カートリッジ前部) 白色の塊状をした粉末 (カートリッジ後部) 無色澄明な液
ジェノトロピン ゴークイック注用 5.3mg	用時溶解	1 カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 5.33mg を含有	(カートリッジ前部) 白色の塊状をした粉末 (カートリッジ後部) 無色澄明な液
ジェノトロピン ゴークイック注用 12mg	用時溶解	1 カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 12.0mg を含有	(カートリッジ前部) 白色の塊状をした粉末 (カートリッジ後部) 無色澄明な液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

カートリッジ前部と後部の内容物混和し（「IV-2 製剤の組成」参照）で溶かしたときの pH と浸透圧比は次のとおりである。

	pH	浸透圧比*
ジェノトロピン TC 注用 5.3mg	6.4～7.2	約 1
ジェノトロピン TC 注用 12mg	6.4～7.2	約 1
ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg	6.4～7.2	約 1
ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg	6.4～7.2	約 1
ジェノトロピンゴークイック注用 12mg	6.4～7.2	約 1

*生理食塩液（0.9w/v%塩化ナトリウム溶液）に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg

: 1 カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33mg を含有する。

ジェノトロピン TC 注用 12mg

: 1 カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）12.0mg を含有する。

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg

: 1 カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）0.60mg を含有する。

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg

: 1 カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）1.00mg を含有する。

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg

: 1 カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）1.40mg を含有する。

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg

: 1 カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33mg を含有する。

ジェノトロピンゴークイック注用 12mg

: 1 カートリッジ中ソマトロピン（遺伝子組換え）12.0mg を含有する。

(2) 添加物

		ジェノトロピン TC 注用		ジェノトロピン ミニクイック皮下注用			ジェノトロピン ゴークイック注用	
		5. 3mg	12mg	0. 6mg	1. 0mg	1. 4mg	5. 3mg	12mg
カートリッジ 前部 (粉末)	D-マンニトール	1. 6mg	12. 2mg	1. 04mg			1. 6mg	12. 2mg
	グリシン	2. 0mg	2. 0mg	0. 21mg			2. 0mg	2. 0mg
	リン酸水素ナトリウム水和物							
	リン酸二水素ナトリウム							
カートリッジ 後部 (溶解液)	(容量)	(1mL)	(1mL)	(0. 25mL)			(1mL)	(1mL)
	m-クレゾール	3. 0mg	3. 0mg	—			3. 0mg	3. 0mg
	D-マンニトール	39mg	27. 8mg	11. 5mg			39mg	27. 8mg

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 注射剤の調製法

(1) ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

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

1) 専用の注入器を用いる場合

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

②溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

2) 専用の溶解器を用いる場合

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

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

(2) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg

1) 注入器先端部のゴム栓をエタノール綿等で清拭すること。

2) ゴム栓に注射針をしっかりとねじ込むこと。

3) 注射針を上方に向けて注入器本体を持ち、内筒を時計回りに完全にねじ込むことにより薬剤及び溶解液を混合する。注入器を数回軽く傾け、薬剤が完全に溶解していることを確認すること。（激しく振盪しないこと。）

<解説>

本剤は蛋白製剤であるため、溶解時激しく振盪すると成長ホルモンのゲル形成により、不溶性の沈殿を生じることがあるので、溶解するときは静かに円を描くように回して溶解すること。

また、本剤を溶解後凍結すると成長ホルモンのゲル形成、変性等により溶解液が白濁することがある。凍らせないように冷蔵庫内の保存位置に注意すること。凍結した場合は使用しないこと。

(3) ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

本剤を使用する際には、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

4. 製剤の各種条件下における安定性

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

保存条件	保存期間	試験結果
2～8℃ 遮光	36 ヶ月	全試験結果は規格内であった。
2～8℃成りゆき 25±2℃ 遮光 60±5%R. H.	6 ヶ月	全試験結果は規格内であった。
25±2℃/60±5%R. H. 遮光 (2～8℃で 24 ヶ月保存後)	1 ヶ月	全試験結果は規格内であった。

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg

保存条件	保存期間	試験結果
25℃ 1,230 ルクス光照射	60 日	単量体が低下傾向（規格内）にあった。
40℃ 遮光	1 ヶ月	脱アミド体が増加（規格外）した。 その他の項目はいずれも規格内であった。

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ

ジェノトロピン TC 注用 12mg

保存条件	保存期間	試験結果
40℃、75%R. H. 遮光	1 ヶ月	脱アミド体の増加傾向（規格内）を認めた。
25℃、60%R. H. 120 万ルクス光照射	21.5 時間	全試験結果は規格内であった。

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg

保存条件	保存期間	試験結果
2～8℃ 遮光	36 ヶ月	全試験結果は規格内であった。
25℃ 遮光 (2～8℃で 30 ヶ月保存後)	6 ヶ月	全試験結果は規格内であった。
40℃ 遮光	1 ヶ月	脱アミド体の増加傾向（規格内）を認めた。

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ

ジェノトロピンボーquick注用 5.3mg/12mg はジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg を医薬品ペン型注入器にセットしたキット製品である。

5. 溶解後の安定性

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg

保存条件	保存期間	試験結果
5℃22 時間、25℃2 時間の サイクル保存、遮光	28 日	脱アミド体の増加傾向（規格内）を認めた。
30℃、遮光	1 日	脱アミド体の増加傾向（規格内）を認めた。
	2 日	脱アミド体が増加（規格外）した。 その他の項目はいずれも規格内であった。

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ（製品を溶解した状態）

ジェノトロピン TC 注用 12mg

保存条件	保存期間	試験結果
2～8℃22 時間、25℃ 2 時間のサイクル保存、 遮光（凍結乾燥粉末で 2～8℃、 23 ヲ月及び 25℃、60％R. H. に 1 ヲ月間保存後溶解）	28 日	脱アミド体の増加傾向（規格内）を認めた。
30℃、遮光	2 日	脱アミド体の増加傾向（規格内）を認めた。
	3 日	脱アミド体が増加（規格外）した。 その他の項目はいずれも規格内であった。

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ（製品を溶解した状態）

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg

保存条件	保存期間	試験結果
2～8℃、遮光	24 時間	全試験結果は規格内であった。

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ（製品を溶解した状態）

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/12mg はジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg を医薬品ペン型
注入器にセットしたキット製品である。

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 混入する可能性のある夾雑物

脱アミド体：hGH 構成アミノ酸の側鎖アミドの加水分解物
重合体（h6H の二量体及び多量体）

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

等電点電気泳動法

逆相高速液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

本剤の生物学的及び免疫学的活性は 1mg 当たり 3.0 国際単位である。

12. 容器の材質

無色透明のガラス

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
- 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長
 - (1) ターナー症候群
 - (2) 慢性腎不全
 - (3) プラダーウィリー症候群
- 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
- 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引き ¹⁾ の診断の基準確実例とすること。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	(1) 適用基準 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。 (2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1) 成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$ 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が 1.0cm/年 以上の場合。 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目 $\geq 2\text{cm/年}$ 3年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$ ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
慢性腎不全	慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

プラダーウィリー症候群	(1) 適応基準 染色体検査によりプラダーウィリー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年齢の標準身長の-2SD 以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD 以下である場合。 (2) 治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1) 成長速度$\geq$4cm/年 2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。 3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目$\geq$2cm/年 3年目以降$\geq$1cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。
-------------	---

<解説>²⁾

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

ターナー症候群の基本的核型は1つのX染色体の短腕遠位部欠損であるため、本疾患に特異的な染色体分析により確定診断した後、本剤を投与する必要がある。

(財)成長科学協会の適応基準²⁾を参考に設定した。

骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長

慢性腎不全は確定診断した後、本剤を投与するため設定した。

骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長

プラダーウィリー症候群は15番染色体の障害により発現するため、本疾患に特異的な染色体分析(FISH法及び分子生物学的手法によるUPDの同定)により、確定診断を行うことにした。

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、（１）小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは（２）成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

(1) 小児期発症型：2 種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて 3ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15ng/mL 以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、又は周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1 種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が 3ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15ng/mL 以下）であること。

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

(2) 成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）の分泌低下がある患者で、かつ 1 種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では 2 種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が 3ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15ng/mL 以下）であること。

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

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

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

＜解説＞^{1)、3)}

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

本適応症に該当する患者は Growth Hormone Research Society による「AGHD*の診断と治療に関するコンセンサスガイドライン³⁾」のなかで、高度の GH**分泌不全を呈する患者としており、インスリン負荷試験後の GH 頂値は 3ng/mL 未満とされている。そのため、これを満たす基準が必要であると考えた。

また、患者は発症時期により、小児期発症の AGHD と成人期発症の AGHD に大きく分かれる。特に、小児期発症の場合、小児期においては、成長障害に対する成長促進効果を目的として GH の治療が行われている。当効能・効果では、成長促進効果ではなく、GH の欠乏状態が招く体組成の異常に対する改善効果を目的としている。そのため、成長促進効果を目的とした治療とは明確に区別される必要があるため、各発症時期別の診断基準を効能・効果に関連する使用上の注意とした。

成人における GH 分泌不全症のうち、GH 治療の対象とすべきは高度な GH 分泌不全症であることから、その基準を設定する必要性があった。GH の分泌は脈動的であるため、随時採血による GH 濃度では AGHD は診断できない。そこで、「AGHD の診断と治療の手引き¹⁾」を準用し、AGHD の治療対象基準として、GH 分泌刺激試験を行うこととした。また、負荷後の GH 頂値については「AGHD の診断と治療の手引き¹⁾」の規定に従うことにした。

*AGHD：成人成長ホルモン分泌不全症

**GH：成長ホルモン

骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症	(1) 適用基準 以下のいずれの基準も満たすこと。 1) 出生時 出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の 10 パーセントイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD 未満であること。 なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。 2) 治療の開始条件 ①3 歳以上の患者であること。 ②現在の身長が標準身長の-2.5SD 未満。 ③治療開始前 1 年間の成長速度が標準成長速度の 0SD 未満。 3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。 (2) 治療継続基準 1 年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1) 成長速度$\geq$4cm/年 2) 治療中 1 年間の成長速度と、投与前 1 年間の成長速度の差が 1.0cm/年以上の場合。 3) 治療 2 年目以降で、治療中 1 年間の成長速度が下記の場合。 2 年目$\geq$2cm/年 3 年目以降$\geq$1cm/年 ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて 2cm 未満になった場合は中止する。 上記治療継続基準 1) ～3) のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したときは投与を中止すること。
---	--

<解説>⁴⁾、⁵⁾、⁶⁾

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

国内ガイドライン⁴⁾の SGA 性低身長症に対する GH 治療対象基準に基づき適用基準を設定した。

1) 出生時の適用基準

出生時の適用基準として、WHO による国際疾病分類 (ICD-10) の SGA 基準 (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) の他、海外臨床試験で用いた基準 (出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の -2SD 未満) を満たすものとして設定している。また、重症の新生児では出生時に身長が測定できない場合が少なくないことから、国内ガイドラインでは出生体重のみでも判定可能とされている。これに基づき「なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。」を設定した。

2) 治療の開始条件

治療の開始条件として、以下のとおり設定した。

- ①SGA 児の身長の catch-up 率が暦年齢 3 歳以後増加することはないという国内におけるデータ⁵⁾に基づき、治療開始年齢を「3 歳以上の患者であること。」と設定した。
- ②治療開始時の暦年齢相当身長 SDS は、改善したとしても標準身長の範囲内の成人身長に達しないレベルを想定し、「現在の身長が標準身長の -2.5SD 未満。」と設定した。
- ③暦年齢相当身長 SDS が -2.5SDS 未満の患児の年間成長速度 SDS が 0 以上であれば、身長が正常範囲に catch-up する可能性があるが、0 未満の場合 catch-up する可能性がほとんどなく、治療対象として適しているため、「治療開始前 1 年間の成長速度が標準成長速度の 0SD 未満。」と設定した。

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。

SGA 性低身長症以外の患者および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 (たとえば腎不全患者に対するステロイド治療や抗癌治療) に対する GH 治療を避けるため、「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。」を設定した。

なお、国内で実施した臨床試験では GH 分泌負荷試験を実施し、GH 頂値 >10ng/mL の患者を対象としている。また、低身長を呈する内分泌疾患、ターナー症候群等の染色体異常及び奇形症候群 (但し、ラッセル・シルバー症候群は除く)、軟骨異栄養症等の骨系統疾患及び重篤な心疾患、腎疾患或いは肝疾患を有する患児は除外している。さらに、過去に放射線治療或いは化学療法を受けたことのある患児も除外している⁶⁾。

また、本剤の治療継続を判断するための基準を設定した。

本基準は成長科学協会による既承認の適応症 (骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長: ターナー症候群、プラダーウィリー症候群) のヒト成長ホルモン治療適応基準にあわせて設定した。さらに、思春期の最大成長率を過ぎて年間成長率が 2cm/年になった頃、これ以降は治療を継続してもわずかしかな成長の上乗せ効果が望めないと考えられることより、「年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて 2cm 未満になった場合は中止する。」を設定した⁴⁾。

2. 用法及び用量

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

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 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。
プラダーウィリー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.245mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084mg を上限として漸増し、1 週間に 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1mg を超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg

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

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

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 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 ヶ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。
プラダーウィリー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.245mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084mg を上限として漸増し、1 週間に 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1mg を超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

1. 慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長伸びが投与開始6ヵ月間で年間成長率に換算して4cm/年未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が1cm/年未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、6ヵ月目及び1年目は年間成長率が4cm/年以上又は治療前1年間の成長率との差が1cm/年以上、2年目は年間成長率が2cm/年以上、3年目以降は年間成長率が1cm/年以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。
 - (1) 慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長の-2SD以下の低身長をきたし、0.175mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の-2SDまで到達する見込みがない場合
 - (2) 1年以内に腎移植を予定しており、それまでに0.175mg/kg/週の投与を継続しても標準身長の-2SDまで到達する見込みがない場合

＜解説＞

慢性腎不全は確定診断した後、本剤を投与する必要があるが、投与に際して腎機能の異常な悪化及び効果が認められない場合には、中止する必要があるため中止の基準を設定し、効果不十分の場合の増量の基準を示すため、上記を設定し、6ヵ月未満では増量できないこととした。

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

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

<解説>

AGHD の治療は補充療法であるため、用法・用量としては血中 GH が正常値範囲内に維持されることが目的となる。しかし GH は脈動的に分泌され、GH 補充に対する反応性は個体差が大きいいため、IGF-I を指標としている。

IGF-I は GH 依存性の成長因子であり、血清 IGF-I 濃度は GH 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である。

- (1) 投与開始初期には本剤の投与量を血清 IGF-I 濃度に基づき調整していく必要性から 4 週間隔で測定し、その後血清 IGF-I 濃度が年齢別、性別基準値内に収まり安定した場合は、その測定間隔を広げて 12 週から 24 週の間隔で測定することで、過量投与になるのを防ぎ個々の患者の投与量を調整することが可能である。
- (2) 血清中 IGF-I に関しては、GH の生理的分泌に性差及び年齢差があり、一般的に男性より女性の方が血清 IGF-I の平均値及び基準値の上限が高く、加齢とともにそれらの値は低下する。そのため、これらの影響を考慮する必要がある。

国内臨床試験で用いた、日本人健常成人における IGF-I 基準値⁷⁾を巻末に示す。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群及び慢性腎不全^{8)、9)、10)、11)、12)}

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

1) : 0.5 国際単位 (0.175mg に相当) /kg/週を 2～3 回に分割して筋肉内注射

2) : 0.5 国際単位 (0.175mg に相当) /kg/週を 6～7 回に分割して連日皮下注射

3) : 1.0 国際単位 (0.35mg に相当) /kg/週を 6～7 回に分割して連日皮下注射

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

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

◇プラダーウィリー症候群¹³⁾

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

成長促進効果

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

n : 症例数、値は平均値を記載

治療群 : 0.1 国際単位 (0.033mg に相当) /kg/日を皮下注射

◇成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

①二重盲検比較試験¹⁴⁾

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

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

*群内比較：Wilcoxon 符号付き順位検定

平均±SD [両側 95%信頼区間]

**群間比較：Wilcoxon 順位和検定

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

*群内比較：Wilcoxon 符号付き順位検定

平均±SD [両側 95%信頼区間]

**群間比較：Wilcoxon 順位和検定

投与方法：投与開始時～4 週後（0.021mg/kg/週）、投与 4 週後～8 週後（0.042mg/kg/週）、投与 8 週後～24 週後（0.084mg/kg/週）を連日皮下投与

症例数：本剤 37 例（成人期発症 18 例、小児期発症 19 例）、プラセボ 36 例（成人期発症 17 例、小児期発症 19 例）

除脂肪体重測定：DXA 法

②長期投与試験^{15)、16)}

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

項目	投与群	長期投与試験開始時	48 週後	変化率 (%)
除脂肪体重 (kg)	本剤/本剤	43.9±10.3	44.4±10.4	1.3±4.2
	プラセボ/本剤	40.4±11.0	42.1±11.0	4.7±5.9

平均±SD

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

平均±SD [両側 95%信頼区間]

投与方法：投与開始時～8 週後（0.021mg/kg/週）、8 週以降は血清 IGF-I 濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下投与

症例数：本剤/本剤：35 例（成人期発症 17 例、小児期発症 18 例）、プラセボ/本剤：36 例（成人期発症 17 例、小児期発症 19 例）

除脂肪体重測定：DXA 法

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

①投与 1 年間の成績⁶⁾

SGA 性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12 ヶ月後	群間の比較** 12 ヶ月後
暦年齢相当 成長速度 SDS※、*	0.033 mg/kg/日	34	-1.9±1.1	2.6±1.8	p<0.0001
	0.067 mg/kg/日	33	-1.4±1.6	4.7±2.1	

平均±SD

※ 暦年齢相当成長速度 SDS: (成長速度- 同性・同年齢の標準成長速度) ÷ 同性・同年齢の成長速度の標準偏差 (SD)

* SDS: 標準偏差スコア (成長速度と身長は年齢と性別によって異なるので、国内での性別・年齢 (歳・月) 別標準値からの隔たりを示す標準偏差スコア (SDS) を用いた

** Wilcoxon 順位和検定

②投与 4 年間の成績¹⁷⁾

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

評価項目	投与群*	試験開始時	12 ヶ月後	24 ヶ月後	36 ヶ月後	48 ヶ月後
暦年齢相当 成長速度 SDS※ ¹ 、**	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-1.87±1.22 (n=29)	2.52±1.79 (n=29)	2.78±1.98 (n=28)	1.81±1.53 (n=26)	1.48±1.54 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-1.45±1.60 (n=32)	4.77±2.06 (n=32)	2.60±1.73 (n=32)	1.70±2.11 (n=28)	0.82±1.53 (n=23)
暦年齢相当 身長 SDS※ ² 、**	増量群 (0.033/0.067 mg/kg/日)	-3.14±0.76 (n=29)	-2.53±0.92 (n=29)	-2.02±0.97 (n=28)	-1.80±0.99 (n=26)	-1.48±1.05 (n=24)
	維持群 (0.067/0.067 mg/kg/日)	-3.09±0.83 (n=32)	-2.17±0.96 (n=32)	-1.70±1.03 (n=32)	-1.53±1.10 (n=28)	-1.49±1.15 (n=23)

n: 症例数、平均±SD

※¹ 暦年齢相当成長速度 SDS: (成長速度- 同性・同年齢の標準成長速度) ÷ 同性・同年齢の成長速度の標準偏差 (SD)

※² 暦年齢相当身長 SDS: (身長- 同性・同年齢の標準身長) ÷ 同性・同年齢の身長の標準偏差 (SD)

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

** SDS: 標準偏差スコア (成長速度と身長は年齢と性別によって異なるので、国内での性別・年齢 (歳・月) 別標準値からの隔たりを示す標準偏差スコア (SDS) を用いた

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

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

VII-1 (3) -4) 参照

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

◇ターナー症候群¹⁰⁾

ターナー症候群と確定診断された骨端線閉鎖を伴わない低身長患児 99 例にジェノトロピン 0.5IU/kg/週を週 2～4 回または 1.0IU/kg/週を週 3～6 回に分けて筋肉内に投与、あるいは 0.5IU/kg/週または 1.0IU/kg/週を週 6～7 回に分けて皮下投与した。

最長 2 年間の投与期間において、成長速度は 0.5IU/kg/週投与群では 3.7 ± 1.0 cm/年が 1 年後には 5.2 ± 1.3 cm/年に ($p < 0.001$)、2 年後には 4.1 ± 1.1 cm/年に ($p < 0.05$) 有意に増加した。また、1.0IU/kg/週投与群では 3.5 ± 0.9 cm/年が 1 年後には 6.3 ± 1.4 cm/年に ($p < 0.001$)、2 年後には 4.6 ± 1.1 cm/年に ($p < 0.001$) 有意に増加した。

1.0IU/kg/週投与群の成長速度は 0.5IU/kg/週群の成長速度に比べて投与 1 年後及び 2 年後ともに有意に増加した (1 年度 $p < 0.001$ 、2 年後 $p < 0.05$)。

半年毎の成長速度 (cm/年)

投与群	試験開始時 (n)	6～12 ヶ月 (n)	18～24 ヶ月 (n)
0.5IU/kg/週	3.7 ± 1.0 (47)	$5.1 \pm 1.6^{***}$ (47)	4.2 ± 1.8^a (37)
1.0IU/kg/週	3.5 ± 0.9 (47)	$6.4 \pm 1.7^{***}$ (47)	$4.9 \pm 1.5^{***a}$ (35)

** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ vs 試験開始時

平均±SD

a : $p < 0.001$ vs 0～6 ヶ月 (対応のある t 検定)

0.5IU/kg/週は 0.175mg/kg/週に相当する

1.0IU/kg/週は 0.35mg/kg/週に相当する

成長速度 (cm/年) と身長 (SD) との相関

	0.5IU/kg/週		1.0IU/kg/週	
	1 年目	2 年目	1 年目	2 年目
身長 (SD)	0.47^{***}	0.43^{**}	0.37^*	0.28
(n)	(47)	(38)	(35)	(35)

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ 、(対応のある t 検定)

平均±SD

0.5IU/kg/週は 0.175mg/kg/週に相当する

1.0IU/kg/週は 0.35mg/kg/週に相当する

◇成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)¹⁴⁾

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH 分泌刺激試験にて GH 頂値が 3ng/mL 未満の患者 (成人期発症 35 例、小児期発症 38 例) を対象に二重盲検比較試験を実施した。ジェノトロピンの投与量は、投与開始から 4 週目までは 0.003mg/kg/日、4 週目から 8 週目までは 0.006mg/kg/日、8 週目から 24 週目までは 0.012mg/kg/日とした。24 週の投与により、除脂肪体重は投与開始時に比べて有意に増加し ($p < 0.05$)、体脂肪量は有意に減少した ($p < 0.02$)。また、血清 IGF-I 濃度は有意に増加した ($p < 0.0001$) (Wilcoxon 符号付き順位検定)。

「V-3 (1) ◇成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) ①二重盲検比較試験」参照

◇骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症^{6)、17)}

国内ガイドラインの GH 治療対象基準に合致した SGA 性低身長患児 48 例に、ジェノトロピンの 2 用量 (0.033mg/kg/日投与群 23 例、0.067mg/kg/日投与群 25 例) のいずれかに無作為に割付た。投与開始 1 年目において、成長速度 SDS は 0.033mg/kg/日投与群で -1.9 ± 1.1 から 2.6 ± 1.8 に増加し、0.067mg/kg/日投与群では -1.4 ± 1.6 から 4.7 ± 2.1 に増加し、2 用量間で有意差が認められた (平均±標準偏差、 $p < 0.0001$ 、Wilcoxon 順位検定)。

また、血清 IGF-I 濃度の増加も 2 群間に有意差が認められた ($p < 0.005$)。

さらに、1 年間の治療の後、2 年目からは 0.033mg/kg/日の治療を受けていた患者の投与量を 0.067mg/kg/日に増量した結果、4 年間の試験期間を通じて、平均身長 SDS は、0.033/0.067mg/kg/日群で $-3.14SD$ から $-1.48SD$ に、0.067/0.067mg/kg/日群で $-3.09SD$ から $-1.49SD$ に改善した。

「V-3 (1) ◇骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症」参照

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

◇ターナー症候群：「V-3 (3) 探索的試験：用量反応探索試験◇ターナー症候群」参照

◇骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症：「V-3 (3) 探索的試験：用量反応探索試験◇骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症」参照

2) 比較試験

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症⁸⁾

成長ホルモン未治療例 (新規例) 16 例と他の成長ホルモン製剤により治療中の切り替え例 9 例の成長ホルモン分泌不全性低身長症患児を対象としてジェノトロピンを 0.5IU/kg/週、2～3 回筋注/週、1 年間投与した結果、1 年間の身長の伸びは新規例 $7.7 \pm 1.8cm$ 、切り替え例 $5.8 \pm 1.0cm$ である、統計学的な有意差は認められなかった。

0.5IU/kg/週は 0.175mg/kg/週に相当する

◇ターナー症候群：「V-3 (3) 探索的試験：用量反応探索試験◇ターナー症候群」参照

◇ブラダーウィリー症候群¹³⁾

ブラダーウィリー症候群と診断された患者のうち 15 例にジェノトロピン 0.1IU/kg/日 (0.033mg/kg/日に相当) を投与し、12 例をコントロール群 (食事療法群) とした。投与 1 年後のジェノトロピン投与群は、コントロール群に比べ成長速度が有意に増加した。「V-3 (1) ◇ブラダーウィリー症候群」参照

◇成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)^{14)、15)、16)}

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH 分泌刺激試験にて GH 頂値が 3ng/mL 未満の患者を対象にジェノトロピンの群 37 例、プラセボ群 36 例で二重盲検比較試験を実施した。ジェノトロピンの投与量は、投与開始から 4 週目までは 0.003mg/kg/日、4 週目から 8 週目までは 0.006mg/kg/日、8 週目から 24 週目までは 0.012mg/kg/日とした。24 週の投与により、除脂肪体重の変化率の差、体脂肪量の変化率の差はともに、ジェノトロピン群はプラセボ群に比べて有意に大きく ($p=0.0003$ 、 $p=0.0004$)、血清 IGF-I 濃度の変化量も有意な差が認められた ($p < 0.0001$) (Wilcoxon 順位和検定)。

「V-3 (1) ◇成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)」参照

◇骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症：「V-3 (1) ◇骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症」参照

3) 安全性試験

- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）：「V-3 (1) ◇成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）②長期投与試験」参照
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症：「V-3 (1) ◇骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症②投与 4 年間の成績」参照

4) 患者・病態別試験

実施していない

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

VIII-8 (1)、(2) 参照

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

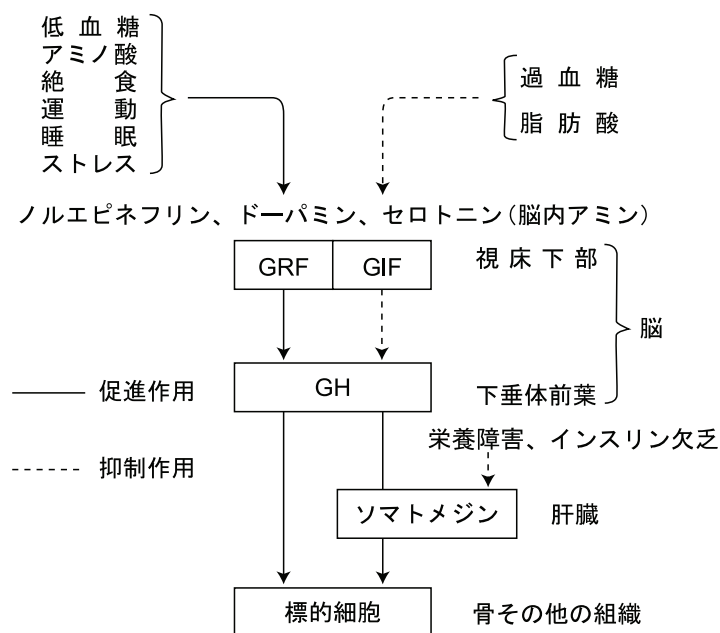
ヒト成長ホルモン製剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〔身体成長促進作用〕^{18)、19)、20)}

成長ホルモン（GH）は、下垂体前葉で産生され、貯蔵されているが、視床下部から分泌される成長ホルモン放出因子（GRF）の刺激により血中に放出され、肝臓に存在する GH レセプターを介してソマトメジンを産出する。このソマトメジンが軟骨細胞に作用して骨格の成長をもたらす。視床下部からは、成長ホルモン放出抑制因子ソマトスタチン（GIF）も分泌され、GH の分泌量を調節している¹⁸⁾。



下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている¹⁹⁾。また、5/6 腎部分摘出ラットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている²⁰⁾。

〔IGF- I 増加作用〕^{19)、20)}

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

〔体組成改善作用〕²¹⁾

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤は動物実験において次の作用を示すことが確かめられている^{19)、20)、21)}。

試験項目	動物	投与量	試験結果
体重増加作用	下垂体摘出ラット 1 群 7～8 匹	10～100mIU/匹 10 日間皮下投与	本剤は p-hGH* と同等の体重増加を示した。
軟骨基質合成促進作用	同上	同上	本剤は p-hGH* と同程度に用量依存的に軟骨への硫酸基の取り込みを増加させた。
骨成長促進作用	同上	同上	本剤は p-hGH* と同程度に用量依存的な骨幹端部の成長が認められた。
臓器重量増加作用	同上	同上	本剤は p-hGH* と同程度に用量依存的な肝臓および腎臓重量の増加を示した。
ソマトメジン増加作用	同上	同上	本剤は p-hGH* と同程度に用量依存的に血中ソマトメジン濃度を増加させた。
体重・体長増加作用	5/6 腎部分摘出ラット 1 群 10 匹	1～4IU/kg/日 10 日間皮下投与	本剤は用量依存的に体重・体長を増加させた。
IGF- I 増加作用	同上	同上	本剤は血中 IGF- I 濃度を増加させた。
体脂肪率の低下及び除脂肪体重の増加作用	下垂体摘出成熟ラット 1 群 11 匹	0.05、0.15 又は 0.5mg/kg/日 1 日 2 回 7 日間皮下投与	本剤は除脂肪体重増加、体脂肪率低下、血中総コレステロール及び LDL 脂質濃度低下、並びに血中 IGF- I 濃度上昇等の作用が認められた。
	同上	0.5mg/kg/日 1 日 2 回 7 日間皮下投与 コハク酸ヒドロコルチゾン (C : 0.4mg/kg/日) 及び L-チロキシン (T4 : 0.001mg/kg/日) との併用	C+T4+本剤の併用試験で、上記パラメータの改善が認められた。

*p-hGH＝下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤（クレスコルモン）

(3IU は 1mg に相当)

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) 通常用量での血中濃度

- 1) 健常成人男子（8例）に単回筋肉内または皮下投与〔各々8IU（2.8mgに相当）〕した時の血中hGHの薬物動態をクロスオーバー法により比較した。本剤を筋肉内または皮下投与した後の最高血中濃度（ C_{max} ）は、それぞれ $45.1 \pm 13.2 \text{ ng/mL}$ および $40.8 \pm 11.1 \text{ ng/mL}$ 、血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、それぞれ $372.7 \pm 118.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ および $337.2 \pm 74.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、両投与経路で薬物動態に差は認められないものと考えられた²²⁾。

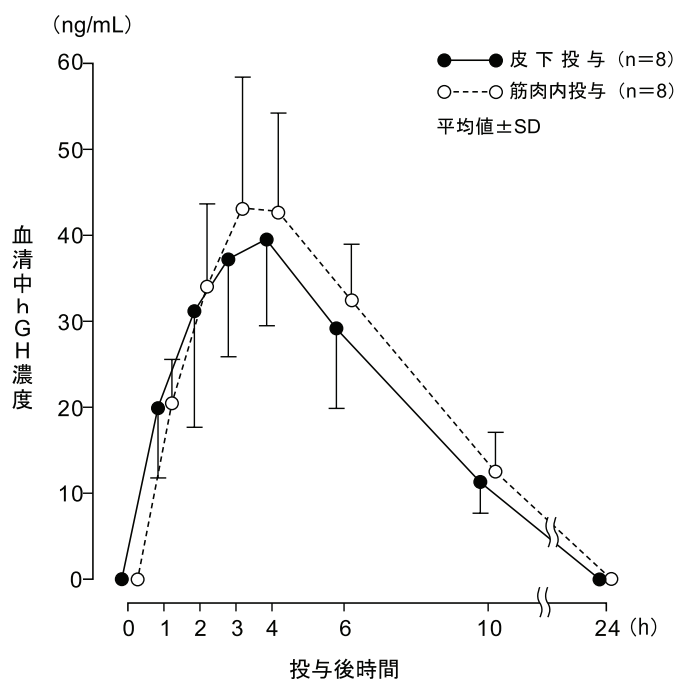
血清中 hGH 濃度

投与方法	皮下注	筋注	検定 ^{*4}
パラメータ			
C_{max}^{*1} (ng/mL)	40.8 ± 11.1	45.1 ± 13.2	N.S. ^{*5}
T_{max}^{*2} (h)	3.6 ± 0.7	3.3 ± 0.7	N.S.
AUC^{*3} (ng · h/mL)	337.2 ± 74.1	372.7 ± 81.1	N.S.

*1 各個人の C_{max} より算出、*2 各個人の C_{max} 到達時間より算出

平均値±SD (n=8)

*3 台形法により算出、*4 t-検定、*5 N.S. : not significant



- 2) 健常成人男子 (9 例) に皮下注射 [16IU (5.6mg に相当) 単回投与] した場合の最高血中濃度は、 $123.7 \pm 70.6 \text{ ng/mL}$ (4.1 時間後) であった。
血中 hGH 濃度は両製剤ともほぼ同様な推移を示し、薬物速度論的パラメータは両製剤間で有意差はなく、両製剤は同程度のバイオアベイラビリティを有すると考えられた²³⁾。

血清中 hGH 濃度

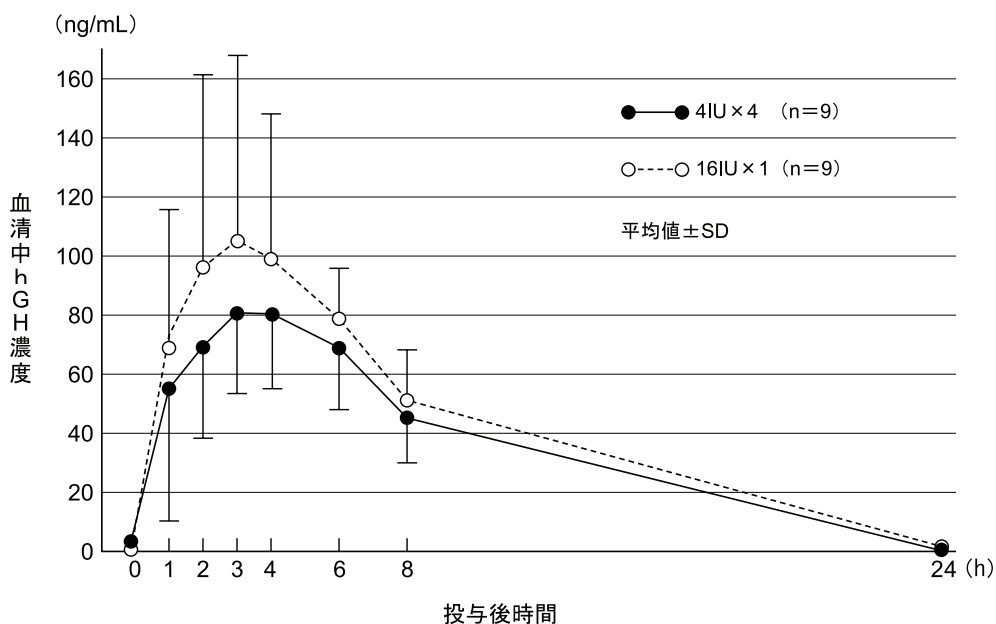
投与方法	4IU×4	16IU×1	検定 ^{*4}
パラメータ			
$C_{\max}^{*1}$ (ng/mL)	93.7 ± 34.6	123.7 ± 70.6	N. S. ^{*5}
$T_{\max}^{*2}$ (h)	4.0 ± 1.73	4.1 ± 1.54	N. S.
AUC^{*3} (ng・h/mL)	881.5 ± 194.8	1036.2 ± 305.1	N. S.

*1 各個人の最高血中濃度より算出

平均値±SD (n=9)

*2 各個人の $C_{\max}$ 到達時間より算出

*3 台形法により算出、*4 t-検定、*5 N. S. : not significant



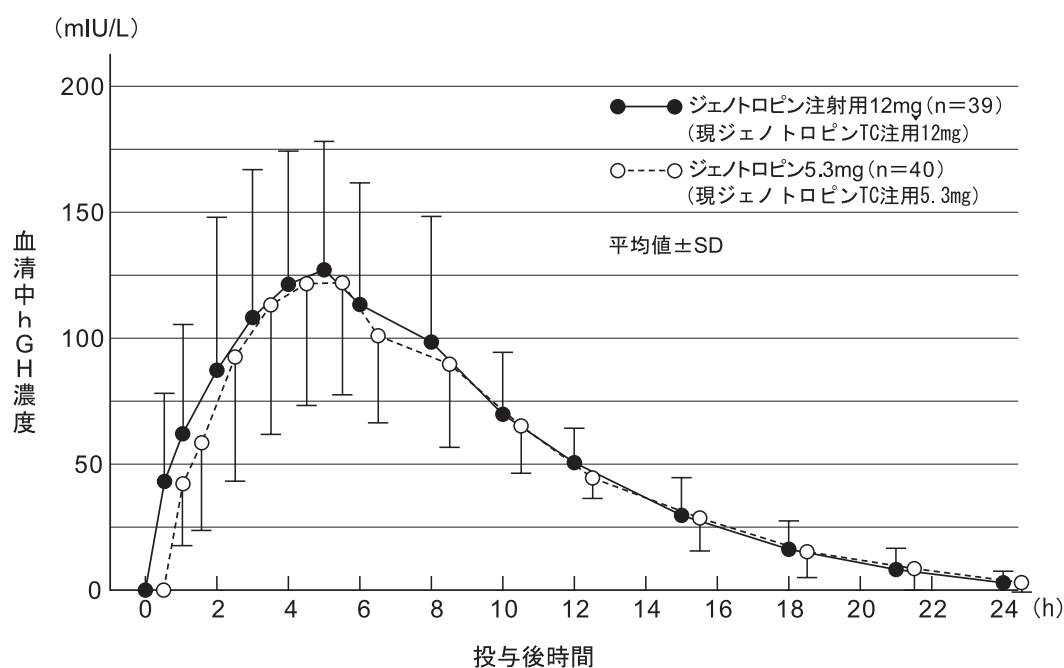
血清中 hGH 濃度の推移

(0.5IU は 0.175mg に相当)

- 3) アジア人健康成人男子 (20 例) にジェノトロピン注射用 12mg (現ジェノトロピン TC 注用 12mg) を単回皮下注射 (ソマトロピンとして 5.3mg) したところ、投与後の成長ホルモン血清中濃度の C_{max} は $153 \pm 58 \text{ mIU/L}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $1420 \pm 300 \text{ mIU} \cdot \text{h/L}$ 、 T_{max} は $4.85 \pm 2.11 \text{ h}$ 、 $t_{1/2}$ は $3.64 \pm 2.41 \text{ h}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差) であり、またジェノトロピン 5.3mg (現ジェノトロピン TC 注用 5.3mg) の単回皮下注射 (ソマトロピンとして 5.3mg) 後も各パラメータは同様の値を示し、両製剤は生物学的に同等であることが確認された (外国人データ) ²⁴⁾。

薬物動態パラメータ	血清中 hGH 濃度	
	ジェノトロピン注射用 12mg (現ジェノトロピンTC注用12mg) (n=39)	ジェノトロピン 5.3mg (現ジェノトロピンTC注用5.3mg) (n=40)
$AUC_{0-\infty}$ (mIU $\cdot$ h/L)	1420 $\pm$ 300	1350 $\pm$ 270
C_{max} (mIU/L)	153 $\pm$ 58	148 $\pm$ 50
T_{max} (h)	4.85 $\pm$ 2.11	4.77 $\pm$ 2.50
$t_{1/2}$ (h)	3.64 $\pm$ 2.41	3.60 $\pm$ 1.71

平均値 $\pm$ SD

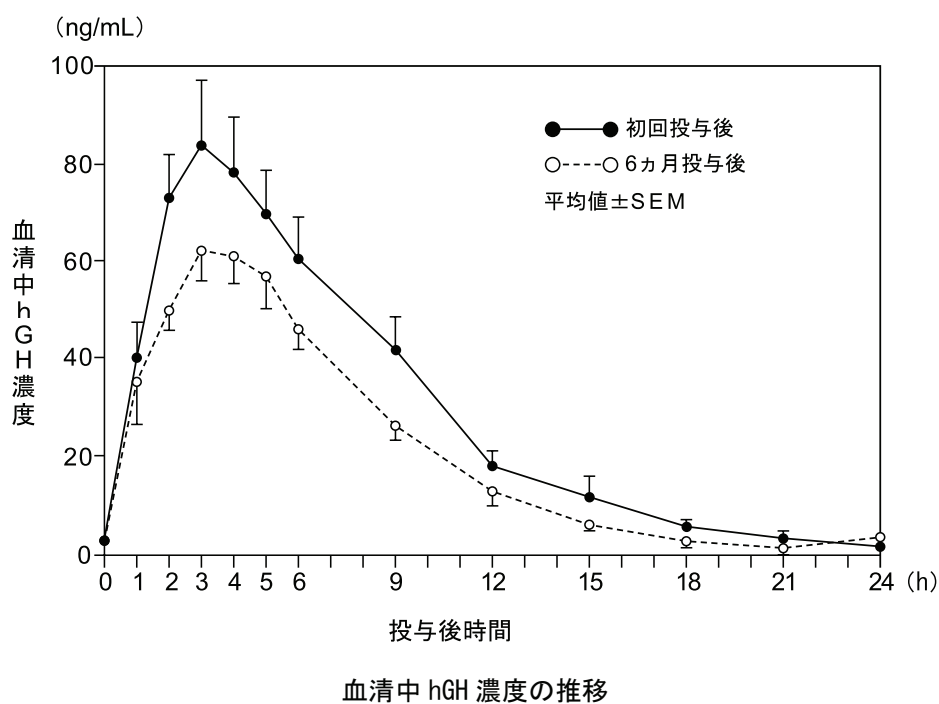


血清中 hGH 濃度の推移

- 4) 健康成人男子にジェノトロピンミニクイック皮下注用 9 製剤 (0.4mg*、0.6mg、0.8mg*、1.0mg、1.2mg*、1.4mg、1.6mg*、1.8mg*、2.0mg*) の各 0.12IU/kg (0.04mg/kg に相当) を皮下注射した結果、各製剤の血清中成長ホルモン濃度の C_{max} の平均値は $34.5 \sim 56.0 \mu \text{ IU/mL}$ ($11.5 \sim 18.7 \text{ ng/mL}$ に相当) であり、 T_{max} の平均値は 3.9 $\sim$ 5.9 時間であった。 AUC_{0-24} の平均値は $289 \sim 500 \mu \text{ IU} \cdot \text{h/mL}$ ($96.3 \sim 167 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ に相当) であり、終末相の半減期は 2.25 $\sim$ 2.55 時間であった。各製剤の投与後 24 時間の血清中成長ホルモン濃度の平均値は $0.429 \sim 0.762 \mu \text{ IU/mL}$ ($0.143 \sim 0.254 \text{ ng/mL}$ に相当) と低値を示した ²⁵⁾。

* : 0.4mg、0.8mg、1.2mg、1.6mg、1.8mg、2.0mg は未発売

- 5) 慢性腎不全の小児 (11 例) にジェノトロピン $4\text{IU}/\text{m}^2$ (体表面積) /日を皮下投与し、血中 hGH 濃度の推移を検討したところ、投与 24 時間後には投与前と同程度の濃度を示した (外国人データ)²⁶⁾。
- 6) 慢性腎不全の小児 14 例に皮下注射 ($4\text{IU}/\text{m}^2$ (体表面積) /日を 6 ヶ月間反復投与) し、初回投与時と投与 6 ヶ月後の血中 hGH 濃度の推移を検討した。投与 6 ヶ月後においても血清中 hGH 濃度は投与後 21 時間迄に投与前のレベルに戻っており、6 ヶ月間反復投与後においても蓄積性は認められなかった (外国人データ)²⁷⁾。



- 7) 日本人 SGA 性低身長患児にジェノトロピンを 0.033 及び 0.067mg/kg/日にて 12 ヶ月間反復皮下投与した後の血清中 IGF-I (インスリン様成長因子 I) 濃度は、0.033mg/kg/日投与群と比較して 0.067mg/kg/日投与群で高値を示したが、いずれの投与群においても 12 ヶ月後の IGF-I の値は投与開始時に比べて有意に増加した⁶⁾。

SGA 性低身長症患者に対する血清中 IGF-I (インスリン様成長因子 I) 濃度

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12 ヶ月後	群間の比較*
血清中 IGF-I 濃度	0.033mg/kg/日	34	127.9±53.6	257.3±106.7	p=0.0025
	0.067mg/kg/日	31	119.3±49.7	326.1±118.9	

* 試験開始時からの変化量を両側 Wilcoxon 順位和検定により検定した

平均±SD

また、48 ヶ月目の増量群の IGF-I の値は維持群とほぼ同様であり、増量後の IGF-I の濃度推移は両投与群で類似していた。IGF-I SDS (標準偏差スコア) は、増量群の 24 及び 36 ヶ月目において、12 ヶ月目の値と比較して高値を示し、48 ヶ月目においてやや減少した。維持群においては、36 ヶ月までほぼ一定の値で推移し、48 ヶ月目においてやや減少した。IGFBP-3 (インスリン様成長因子結合蛋白 3) の動態は IGF-I と同様の傾向を示した¹⁷⁾。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

VII-1 (2)、(3) 参照

(3) 消失速度定数

VII-1 (2)、(3) 参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

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

本薬は、小さなペプチドおよびアミノ酸に分解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

(1) 排泄部位

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

2. 禁忌内容とその理由

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
- (2) 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (4) プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕

<解説>

- (1) GHは連続投与することによって糖尿病誘発作用を示す。動物実験において耐糖性の減少が示された。糖尿病誘発作用は臨床で問題となる可能性がある。
また、GHは筋肉などの組織におけるグルコースの取り込みを減少させ、肝臓からのグルコース放出を増加させる抗インスリン作用を示す。そのため、糖尿病患者における投与は病状を悪化させる可能性があるため設定した。
- (2) GHは細胞を増殖させる働きがある。そのため、悪性腫瘍のある患者へ投与すると、腫瘍細胞を増殖させる危険性があるため設定した。
- (3) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とした。
詳細は「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照のこと。
- (4) 国内外にて該当患者における本剤投与中の死亡例が6例報告されており、そのうち2例が本剤との因果関係が否定できない症例であったことから設定した。

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

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

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。〕
- (2) 心疾患、腎疾患のある患者〔ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。〕
- (3) 慢性腎不全の患者〔腎機能が悪化することがあるので、血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。〕

<解説>

- (1) GH は細胞増殖作用を有する。このため脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）後の続発性成長ホルモン分泌不全性低身長症の患者においては、本剤投与により脳腫瘍の再発率上昇の可能性が考えられる。AGHD の成因の多くは、頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫などの良性の腫瘍である。脳腫瘍は完全に除去することが難しく、腫瘍が再び増大するリスクを AGHD 患者はもっているため、慎重な観察を継続することは大切であることから、成長ホルモン分泌不全性低身長症と同様、AGHD 患者においても慎重投与することとした。
- (2) GH は近位尿細管でのリン酸塩の再吸収を促進するとともに、Na、K、Cl 及び細胞外液を増加させる。この作用により、一過性の浮腫があらわれることがあるので、心疾患、腎疾患の患者に投与の際には観察を十分に行い慎重に投与することとした。
- (3) 慢性腎不全の患者については腎機能検査を定期的の実施し、腎不全の進行を十分観察する必要があることから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつプラダーウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。
- 従って、プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。
- また、プラダーウィリー症候群における低身長に投与する場合、以下の点に注意すること。
- 1) 投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
 - 2) 睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。
 - 4) 呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。

<解説>

「高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のあるプラダーウィリー症候群の患者」への投与は「禁忌」としたが、報告された死亡例の特徴及び死亡状況からいくつかのリスク因子が考えられるため、「禁忌」に記載するに至った根拠及びリスク因子を記載した。

- (2) プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。
- (3) プラダーウィリー症候群における低身長に投与する場合、基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。
- 1) 投与に際しては、血糖値、HbA_{1c}等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。
 - 2) 脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。

<解説>

プラダーウィリー症候群では、基礎疾患として糖尿病を有している可能性があるため、本剤の投与に際し、患者に糖尿病のないことを確認する必要がある。また、投与中も血糖値、HbA_{1c}などの検査を定期的に実施し、糖代謝の観察を十分行うことを設定した。

プラダーウィリー症候群では側弯症を合併している場合が多く、本剤を投与することによって側弯症が過度に進行する可能性がある。そのため、本剤の投与に際し、患者の脊柱変形（側弯）の程度を確認し、投与中の過度な進行を避けるため、理学的検査、X線検査等を定期的に実施し、脊柱変形（側弯）の観察を十分行うことを設定した。

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

<解説>

1989年12月から2004年末日までに市販後部門で集積され、厚生労働省に報告された脳腫瘍に関する国内症例43例の内、脳腫瘍を再発、又は腫瘍の病歴ありで脳腫瘍の発現した症例は35例（成人9例、小児26例）、腫瘍の病歴なしに新たに脳腫瘍を発現したと思われる症例は8例（成人2例、小児6例）であった。国内の治験が開始された1999年9月から2004年3月末日までに、厚生労働省に報告した脳腫瘍に関する海外症例37例の内、脳腫瘍を再発、又は腫瘍の病歴ありで脳腫瘍の発現した症例は33例（成人21例、小児12例）、腫瘍の病歴なしに新たに脳腫瘍を発現したと思われる症例は4例（成人3例、小児1例）であった。GHが細胞増殖作用を有することや腫瘍再発の報告もあることから、投与中に画像診断等を実施することは重要であるため設定した。悪性腫瘍が疑われる場合には投与を中止すること。なお、既に悪性腫瘍のある患者に対しては「禁忌」としている。また、脳腫瘍の既往のある場合は、特に慎重に投与すること。

「Ⅷ-5 慎重投与内容とその理由」参照。

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

<解説>

GH 補充に対する反応性は個体差が大きく、特に比較的高い年齢の患者ではその感受性が高いことから低用量から開始する必要がある。さらに、AGHD 患者では細胞外液が減少しているため補充療法とともに体液貯留がおこり、浮腫、関節痛等が一過性かつ用量依存的に起こる可能性があるため、安全性を確保する目的で設定した。

「V-2 [用法・用量に関連する使用上の注意]」参照。

- (6) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA_{1c} の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c} あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

<解説>

GH は抗インスリン様作用を有するため、耐糖能の低下を招くおそれがあり、定期的に血糖値、HbA_{1c}、尿糖等のモニタリングを行う必要があることから設定した。

- (7) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

<解説>

AGHD 患者では細胞外液が減少しており、GH を補充すると、その電解質貯留作用により細胞外液を貯留する方向に作用することから、国内臨床試験において体液貯留に関連する浮腫、関節痛等の副作用が認められた。またそれらは初期用量として高用量を設定した時に多く発現していることから、副作用を考慮しながら用量調節することによりこれらの副作用の発現をある程度抑制できると考え設定した。

- (8) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。

<解説>

AGHD の患者では GH を含め複数の下垂体ホルモンの分泌低下を有することが多く、AGHD の診断あるいは治療開始にあたっては、GH 分泌刺激試験を実施する必要があることから²⁾、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うべきであると考え設定した。

- (9) SGA 性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中に IGF-Ⅰ を 3 ヶ月から 6 ヶ月に 1 回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT₄、骨年齢を 6 ヶ月から 1 年に 1 回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

<解説>

国内ガイドライン⁴⁾に基づき、検査項目及び測定間隔を設定した。なお、一般的検査項目は記載していない。

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

<解説>

SGA 性低身長症の治療に際しては、本剤の投与対象となる患者の選択や、治療効果及び有害事象の確認等の必要があるため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当事項なし

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T ₄ から T ₃ への転換が促進され、血清 T ₄ の低下及び血清 T ₃ の増加が生じる。

<解説>²⁸⁾、²⁹⁾

糖質コルチコイド：糖質コルチコイドは GH の成長因子の作用や、軟骨細胞等の増殖を抑制することにより、成長発育を抑制することが知られている²⁸⁾。

インスリン：GH の抗インスリン様作用のためインスリンの血糖降下作用が減弱し、糖尿病の患者では血糖値のコントロールが困難になるおそれがあるため設定した。

甲状腺ホルモン：外国において、ソマトロピン製剤と甲状腺ホルモンとの併用により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こす可能性があるとの報告があったため記載した²⁹⁾。

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

調査症例数 5,881 例中、副作用発現症例は 236 例（4.01％）であった。その主なものは、耐糖能低下 41 件（0.70％）、ALT（GPT）上昇 22 件（0.37％）、AST（GOT）上昇 21 件（0.36％）、CK（CPK）上昇 21 件（0.36％）、顕微鏡的血尿 16 件（0.27％）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験（198 例）において 18 例（9.09％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現 4 件（2.02％）、顕微鏡的血尿 4 件（2.02％）、トリグリセライド上昇 3 件（1.52％）、遊離脂肪酸上昇 3 件（1.52％）、尿蛋白陽性 3 件（1.52％）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（242 例）において臨床検査値異常を含む副作用は 10 例（4.13％）に認められ、顕微鏡的血尿 3 件（1.24％）、AST（GOT）上昇 2 件（0.83％）、ALT（GPT）上昇 2 件（0.83％）、トリグリセライド上昇 2 件（0.83％）等であった。（再審査終了時）

○慢性腎不全における低身長

承認時までの臨床試験（118 例）において 21 例（17.8％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、血清クレアチニン上昇 2 例（1.7％）、BUN 上昇 2 例（1.7％）等の腎機能障害、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行（くる病性変化の促進）1 例（0.8％）、耐糖能異常 3 例（2.5％）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（122 例）において臨床検査値異常を含む副作用は 11 例（9.02％）に認められ、その主なものは、血清 P 上昇 2 件（1.64％）、慢性腎不全における血清クレアチニン、BUN の上昇 2 件（1.64％）等であった。（再審査終了時）

○プラダーウィリー症候群における低身長

承認時までの海外で行われた臨床試験 45 例中、副作用発現症例は 10 例（22.2％）であった。各発現件数は、頭痛、浮腫、攻撃性各 2 件（4.4％）、脱毛、関節痛、筋痛、頭蓋内圧亢進各 1 件（2.2％）等であった。

<解説>

各適応症毎に臨床試験等の結果をまとめた。項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を以下に示す。

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	成長ホルモン分泌不全性低身長症	ターナー症候群	慢性腎不全	ブラダーウィリー症候群
調査症例数	5881	440	240	45
副作用発現症例数	236	28	32	10
副作用発現件数	366	61	60	14
副作用発現率	4.01%	6.36%	13.33%	22.22%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）			
皮膚・皮膚付属器障害	13 例(0.22)	1 例(0.23)		1 例(2.22)
脱毛	1 (0.02)			1 (2.22)
湿疹様皮膚炎	1 (0.02)			
蕁麻疹	4 (0.07)			
水疱性皮疹	1 (0.02)			
皮膚そう痒症	1 (0.02)			
円形脱毛症	2 (0.03)			
発疹	1 (0.02)			
アトピー性皮膚炎	2 (0.03)			
皮膚線条	1 (0.02)			
湿疹		1 (0.23)		
筋・骨格系障害	22 例(0.37)	2 例(0.45)	4 例(1.67)	4 例(8.89)
筋痛				1 (2.22)
背（部）痛				2 (4.44)
関節痛	10 (0.17)			1 (2.22)
骨疾患	1 (0.02)			
骨端早期閉鎖	1 (0.02)			
アルドラーゼ上昇	3 (0.05)			
骨痛	1 (0.02)			
骨発育異常	1 (0.02)			
大腿骨頭壊死	3 (0.05)			
踵骨骨端炎		1 (0.23)		
側弯症	3 (0.05)	1 (0.23)		
くる病			1 (0.42)	
筋骨格痛			1 (0.42)	
骨端離開			1 (0.42)	
四肢痛			1 (0.42)	
膠原病	3 例(0.05)			
リウマチ様関節炎	1 (0.02)			
抗核因子試験陽性	2 (0.03)			
中枢・末梢神経系障害	16 例(0.27)		1 例(0.42)	3 例(6.67)
痙攣	2 (0.03)			
てんかん	5 (0.09)			
痙攣悪化	1 (0.02)			
多発性神経炎	1 (0.02)			
頭蓋内圧上昇				1 (2.22)
頭痛	5 (0.09)		1 (0.42)	2 (4.44)
顔面神経麻痺	1 (0.02)			
ふらつき（感）	1 (0.02)			
下肢静止不能症候群				1 (2.22)

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）			
視覚障害	1 例(0.02)			
視力低下	1 (0.02)			
精神障害	3 例(0.05)			1 例(2.22)
激越	1 (0.02)			
幻聴	1 (0.02)			
ヒステリー	1 (0.02)			
攻撃性				2 (4.44)
集中力欠如	1 (0.02)			
消化管障害	8 例(0.14)		1 例(0.42)	
嘔気	2 (0.03)			
悪心	1 (0.02)		1 (0.42)	
嘔吐	2 (0.03)			
十二指腸潰瘍	1 (0.02)			
腹痛	3 (0.05)		1 (0.42)	
肝臓・胆管系障害	28 例(0.48)	4 例(0.91)	3 例(1.25)	
血清 AST（GOT）上昇	21 (0.36)	3 (0.68)	2 (0.83)	
血清 ALT（GPT）上昇	22 (0.37)	3 (0.68)	1 (0.42)	
チモール混濁反応異常	1 (0.02)			
ビリルビン血症	2 (0.03)			
LAP 上昇	4 (0.07)			
γ-GTP 上昇	2 (0.03)	1 (0.23)		
肝機能異常			1 (0.42)	
代謝・栄養障害	74 例(1.26)	12 例(2.73)	16 例(6.7)	1 例(2.22)
ALP 上昇	16 (0.27)		8 (3.33)	
LDH 上昇	6 (0.10)	1 (0.23)	1 (0.42)	
口渇	1 (0.02)			
高リン酸塩血症	5 (0.09)		2 (0.83)	
CK（CPK）上昇	21 (0.36)	1 (0.23)		
高血糖	2 (0.03)			
空腹時血糖値上昇	5 (0.09)			
血清コレステロール上昇	4 (0.07)	4 (0.91)		
高ナトリウム血症	1 (0.02)			
高尿酸血症	1 (0.02)	1 (0.23)		
体重増加				1 (2.22)
耐糖能異常	5 (0.09)	1 (0.23)		
耐糖能障害			1 (0.42)	
尿糖	6 (0.10)	1 (0.23)	1 (0.42)	
糖尿病	3 (0.05)		1 (0.42)	
糖尿病悪化	1 (0.02)			
BUN 上昇	1 (0.02)			
肥満（症）	1 (0.02)			
グリコヘモグロビン上昇	22 (0.37)		3 (1.25)	
血中ミオグロビン上昇	2 (0.03)			
高クロール血症	1 (0.02)			
高トリグリセライド血症	3 (0.05)	5 (1.14)		
血清遊離脂肪酸上昇		3 (0.68)		
脂肪酸欠乏（症）		1 (0.23)		
血清アルブミン低下		1 (0.23)		
カルシウム上昇		1 (0.23)	1 (0.42)	
低カルシウム血症			1 (0.42)	

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）			
内分泌障害	27 例 (0.46)	1 例 (0.23)	2 例 (0.83)	
甲状腺機能亢進症	2 (0.03)			
甲状腺機能低下（症）	12 (0.20)			
男性乳房腫大	3 (0.05)			
副腎皮質機能低下	1 (0.02)			
TSH 上昇	5 (0.09)	1 (0.23)		
性的早熟	1 (0.02)			
T ₃ 値の増加	5 (0.09)			
T ₄ 値の増加	2 (0.03)			
エストラジオール上昇			2 (0.83)	
思春期早発症			1 (0.42)	
心・血管障害（一般）	1 例 (0.02)	1 例 (0.23)		
心雑音		1 (0.23)		
アレルギー性紫斑病	1 (0.02)			
赤血球障害	4 例 (0.07)	2 例 (0.45)	1 例 (0.42)	
鉄欠乏性貧血	1 (0.02)			
赤血球減少	3 (0.05)		1 (0.42)	
赤血球増加（症）		2 (0.45)		
ヘマトクリット値減少	2 (0.03)		1 (0.42)	
ヘモグロビン減少	2 (0.03)		1 (0.42)	
貧血			1 (0.42)	
白血球・網内系障害	15 例 (0.26)	6 例 (1.36)	1 例 (0.42)	
好酸球増多（症）	10 (0.17)		1 (0.42)	
白血球減少（症）	2 (0.03)			
白血球増多（症）	3 (0.05)	1 (0.23)		
好中球増多（症）		1 (0.23)		
リンパ球減少		1 (0.23)		
リンパ球増多（症）		1 (0.23)		
異型リンパ球		4 (0.91)		
白血球分画異常		1 (0.23)		
白血球様反応	1 (0.02)			
血小板・出血凝血障害	3 例 (0.05)	1 例 (0.23)		
血小板減少（症）	3 (0.05)			
血小板増多（症）		1 (0.23)		
泌尿器系障害	25 例 (0.43)	7 例 (1.59)	3 例 (1.25)	
顕微鏡的血尿	16 (0.27)	7 (1.59)		
腎機能悪化	1 (0.02)			
蛋白尿	12 (0.20)	1 (0.23)		
尿蛋白陽性		3 (0.68)		
尿円柱		1 (0.23)		
尿中 WBC 増加		2 (0.45)		
ネフローゼ	1 (0.02)		1 (0.42)	
血清クレアチニン上昇				
腎機能障害			2 (0.83)	
女性生殖（器）障害	4 例 (0.07)			
女性乳房痛	1 (0.02)			
乳腺腫脹	2 (0.03)			
帯下増加	1 (0.02)			
新生児・乳児障害	1 例 (0.02)			
水頭（症）	1 (0.02)			

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）			
新生物（腫瘍）	5 例 (0.09)			
骨髓性白血病	1 (0.02)			
神経線維腫症悪化	1 (0.02)			
睾丸悪性腫瘍	1 (0.02)			
下垂体良性腫瘍	1 (0.02)			
骨良性腫瘍	1 (0.02)			
一般的全身障害	11 例 (0.19)	1 例 (0.23)	2 例 (0.83)	2 例 (4.44)
ESR 亢進	1 (0.02)			
腰痛	1 (0.02)	1 (0.23)		
発熱	1 (0.02)			
微熱	1 (0.02)			
倦怠（感）	1 (0.02)			
末梢性浮腫	1 (0.02)			
手背腫脹	1 (0.02)			
下腿浮腫	1 (0.02)			
顔面浮腫			1 (0.42)	
CRP 陽性	1 (0.02)			
下肢痛	4 (0.07)			
浮腫				2 (4.44)
腹水			1 (0.42)	
適用部位障害	8 例 (0.14)	1 例 (0.23)	3 例 (1.25)	
注射部腫脹	1 (0.02)			
注射部疼痛	3 (0.05)		1 (0.42)	
注射部硬結	1 (0.02)		2 (0.83)	
注射部そう痒感	1 (0.02)		2 (0.83)	
注射部発赤	1 (0.02)	1 (0.23)		
注射部位の皮下脂肪消失	2 (0.03)			
抵抗機構障害	3 例 (0.05)			
血清補体価低下	1 (0.02)			
薬剤抗体発現	2 (0.03)			
二次用語	12 例 (0.20)	1 例 (0.23)		
腫瘍再発	13 (0.22)			
水痘		1 (0.23)		
その他の臨床検査値異常			6 例 (2.5)	
インスリン様増殖因子			1 (0.42)	
インスリン様			2 (0.83)	
増殖因子増加				
ブドウ糖負荷試験異常			2 (0.83)	
血中クレアチニン増加			2 (0.83)	
血中リン増加			2 (0.83)	
血中尿素増加			1 (0.42)	
薬物特異性抗体陽性			1 (0.42)	
遊離サイロキシン減少			1 (0.42)	

○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

承認時までの臨床試験（73 例）において 46 例（63.0％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、浮腫 12 例（16.4％）、筋脱力 9 例（12.3％）、感情不安定 9 例（12.3％）、ALP の上昇 9 例（12.3％）、無気力・集中力低下 8 例（11.0％）、関節痛 7 例（9.6％）、尿潜血・顕微鏡的血尿 7 例（9.6％）等であった。

<解説>

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）：承認時までの臨床試験結果をまとめた。

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

成人成長ホルモン分泌不全症		副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）
調査症例数	73	肝臓・胆管系障害	10 (13.7)
副作用発現症例数	46	AST (GOT) 上昇	6 (8.2)
副作用発現件数	284	ALT (GPT) 上昇	6 (8.2)
副作用発現率	63.0%	γ-GTP 上昇	4 (5.5)
		胆嚢疾患	1 (1.4)
		代謝・栄養障害	15 (20.5)
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）	アルカリフォスファターゼ上昇	9 (12.3)
皮膚・皮膚付属器障害	7 (9.6)	高リン酸塩血症	1 (1.4)
脱毛（症）	1 (1.4)	体重増加	1 (1.4)
発疹	1 (1.4)	糖尿病悪化	1 (1.4)
湿疹	2 (2.7)	高トリグリセライド血症	1 (1.4)
真菌性皮膚炎	1 (1.4)	糖尿	1 (1.4)
皮膚疾患	1 (1.4)	高カルシウム血症	1 (1.4)
多汗	1 (1.4)	低ナトリウム血症	1 (1.4)
筋・骨格系障害	17 (23.3)	低クロール血症	1 (1.4)
筋（肉）痛	4 (5.5)	高脂血症	1 (1.4)
関節痛	7 (9.6)	眼球乾燥	1 (1.4)
関節炎	1 (1.4)	低比重リポ蛋白上昇	1 (1.4)
関節症	1 (1.4)	内分泌障害	6 (8.2)
腱炎	1 (1.4)	T ₃ 値の増加	2 (2.7)
腱障害	1 (1.4)	T ₄ 値の減少	4 (5.5)
筋脱力	9 (12.3)	心・血管障害（一般）	2 (2.7)
腱鞘炎	2 (2.7)	高血圧	2 (2.7)
中枢・末梢神経系障害	11 (15.1)	心拍数・心リズム障害	1 (1.4)
頭痛	5 (6.8)	不整脈	1 (1.4)
めまい	1 (1.4)	呼吸器系障害	3 (4.1)
緊張亢進	6 (8.2)	喀血	1 (1.4)
知覚減退	4 (5.5)	副鼻腔炎	2 (2.7)
異常感覚（肩関節の違和感）	1 (1.4)	喘息	1 (1.4)
視覚障害	2 (2.7)	赤血球障害	2 (2.7)
白内障	1 (1.4)	貧血	2 (2.7)
眼痛	1 (1.4)	白血球・網内系障害	4 (5.5)
飛蚊症	1 (1.4)	好酸球増多（症）	1 (1.4)
聴覚・前庭障害	2 (2.7)	白血球増多（症）	2 (2.7)
難聴	1 (1.4)	白血球異常	1 (1.4)
神経性難聴	1 (1.4)	泌尿器系障害	10 (13.7)
精神障害	14 (19.2)	血尿	7 (9.6)
不安	5 (6.8)	蛋白尿	2 (2.7)
食欲亢進	1 (1.4)	顔面浮腫	1 (1.4)
離人症	4 (5.5)	女性生殖（器）障害	1 (1.4)
精神病的うつ病	6 (8.2)	月経困難	1 (1.4)
感情不安定	9 (12.3)	一般的全身障害	18 (24.7)
不眠（症）	2 (2.7)	倦怠（感）	2 (2.7)
傾眠	1 (1.4)	浮腫	12 (16.4)
思考異常	8 (11.0)	背（部）痛	3 (4.1)
消化管障害	8 (11.0)	疲労	1 (1.4)
嘔気	2 (2.7)	疼痛	4 (5.5)
嘔吐	1 (1.4)	温度感覚変化	1 (1.4)
腹痛	3 (4.1)	適用部位障害	5 (6.8)
便秘	1 (1.4)	注射部反応	1 (1.4)
消化不良	1 (1.4)	注射部出血	4 (5.5)
歯牙障害	1 (1.4)	抵抗機構障害	1 (1.4)
歯周破壊	1 (1.4)	単純疱疹	1 (1.4)
		二次用語	2 (2.7)
		頭蓋咽頭腫	1 (1.4)
		続発性癌	1 (1.4)

○SGA 性低身長症

国内で行われた承認時までの臨床試験 67 例中、副作用発現症例は 23 例（34.3%）であった。その主なものは、関節痛・下肢痛等の成長痛 5 例（7.5%）、頭痛 4 例（6.0%）、投与部位の出血 4 例（6.0%）等であった。

<解説>

骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症：国内で実施された臨床試験結果（4 年間投与）をまとめた。

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	SGA 性低身長症
調査症例数	67
副作用発現症例数	23
副作用発現率	34.3%
副作用発現件数	58

副作用名	例数	発現率（%）
湿疹	1	（1.5）
全身瘙痒	1	（1.5）
関節痛・下肢痛等の成長痛	5	（7.5）
頭痛	4	（6.0）
腹痛	2	（3.0）
胃腸炎	1	（1.5）
口腔嚢胞	1	（1.5）
AST（GOT）の上昇	1	（1.5）
ALT（GPT）の上昇	1	（1.5）
総蛋白減少	1	（1.5）
貧血	1	（1.5）
好酸球増多	1	（1.5）
白血球数上昇	2	（3.0）
異型リンパ球出現	1	（1.5）
尿潜血・顕微鏡的血尿	1	（1.5）
胸部不快感	1	（1.5）
発熱	1	（1.5）
（投与部位の）疼痛	1	（1.5）
（投与部位の）硬結	1	（1.5）
（投与部位の）出血	4	（6.0）
いぼ	2	（3.0）
喘息・気管支炎	1	（1.5）
アデノイド肥大	2	（3.0）
扁桃肥大	1	（1.5）
鼻膿瘍	1	（1.5）

1) 重大な副作用と初期症状

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

注）ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

国内においてソマトロピン製剤との因果関係が否定できない痙攣が集積されたことから、注意を喚起するために記載した。異常が認められた場合には投与を中止、抗痙攣剤の投与など、適切な処置を行うこと。

〔症例の概要〕

患者		1 日投与 量 投与期 間	副作用																																																																																				
性・年 齢	使用理由（合併症）		経過及び処置																																																																																				
男 10 代	成長ホルモン分泌不全 性低身長症 (喘息)	2IU* (1 日 間)	全身痙攣 <u>投与開始日</u> ソマトロピン製剤を看護婦の指導の下に、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痙攣が出現した。 失禁あり、顔色不良、嘔吐なし、眼球不明。 血圧 80/44mm/Hg、呼吸促進などはなかった。 臨床症状（痙攣）の control のため、酸素、抗痙攣剤を用意したが、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、除波連合が認められた。																																																																																				
			<table><tr><th>臨床検査値項目</th><th>投与 68 日前</th><th>中止 2 日後</th></tr><tr><td>赤血球（×10⁴/mm³）</td><td>494</td><td></td></tr><tr><td>ヘモグロビン（g/dL）</td><td>13.4</td><td></td></tr><tr><td>ヘマトクリット（%）</td><td>40.6</td><td></td></tr><tr><td>白血球数（/mm³）</td><td>8,600</td><td></td></tr><tr><td>Seg.（%）</td><td>22</td><td></td></tr><tr><td>Lym.（%）</td><td>57</td><td></td></tr><tr><td>Mon.（%）</td><td>6</td><td></td></tr><tr><td>Eos.（%）</td><td>15</td><td></td></tr><tr><td>AST（GOT）</td><td>25</td><td></td></tr><tr><td>ALT（GPT）</td><td>12</td><td></td></tr><tr><td>Al-P（KAU）</td><td>16.9</td><td></td></tr><tr><td>LDH（IU/L）</td><td>168</td><td></td></tr><tr><td>BUN（mg/dL）</td><td>17</td><td></td></tr><tr><td>クレアチニン（mg/dL）</td><td>0.5</td><td></td></tr><tr><td>Ca（mEq/L）</td><td>9.4</td><td></td></tr><tr><td>IP（mg/dL）</td><td>4.8</td><td></td></tr><tr><td>尿蛋白</td><td>TR</td><td></td></tr><tr><td>尿糖</td><td>—</td><td></td></tr><tr><td>ウロビリノーゲン</td><td>0.1</td><td></td></tr><tr><td>尿潜血</td><td>+</td><td></td></tr><tr><td>IgE（IU/mL）</td><td></td><td>2,990</td></tr><tr><td>RAST H_I</td><td></td><td>3.1</td></tr><tr><td>D_I</td><td></td><td>>4.0</td></tr><tr><td>F_I</td><td></td><td>1.8</td></tr><tr><td>F_{II}</td><td></td><td>2.9</td></tr><tr><td>E_I</td><td></td><td>3.9</td></tr><tr><td>ANA</td><td></td><td><×10</td></tr></table>	臨床検査値項目	投与 68 日前	中止 2 日後	赤血球（×10 ⁴ /mm ³ ）	494		ヘモグロビン（g/dL）	13.4		ヘマトクリット（%）	40.6		白血球数（/mm ³ ）	8,600		Seg.（%）	22		Lym.（%）	57		Mon.（%）	6		Eos.（%）	15		AST（GOT）	25		ALT（GPT）	12		Al-P（KAU）	16.9		LDH（IU/L）	168		BUN（mg/dL）	17		クレアチニン（mg/dL）	0.5		Ca（mEq/L）	9.4		IP（mg/dL）	4.8		尿蛋白	TR		尿糖	—		ウロビリノーゲン	0.1		尿潜血	+		IgE（IU/mL）		2,990	RAST H _I		3.1	D _I		>4.0	F _I		1.8	F _{II}		2.9	E _I		3.9	ANA		<×10
臨床検査値項目	投与 68 日前	中止 2 日後																																																																																					
赤血球（×10 ⁴ /mm ³ ）	494																																																																																						
ヘモグロビン（g/dL）	13.4																																																																																						
ヘマトクリット（%）	40.6																																																																																						
白血球数（/mm ³ ）	8,600																																																																																						
Seg.（%）	22																																																																																						
Lym.（%）	57																																																																																						
Mon.（%）	6																																																																																						
Eos.（%）	15																																																																																						
AST（GOT）	25																																																																																						
ALT（GPT）	12																																																																																						
Al-P（KAU）	16.9																																																																																						
LDH（IU/L）	168																																																																																						
BUN（mg/dL）	17																																																																																						
クレアチニン（mg/dL）	0.5																																																																																						
Ca（mEq/L）	9.4																																																																																						
IP（mg/dL）	4.8																																																																																						
尿蛋白	TR																																																																																						
尿糖	—																																																																																						
ウロビリノーゲン	0.1																																																																																						
尿潜血	+																																																																																						
IgE（IU/mL）		2,990																																																																																					
RAST H _I		3.1																																																																																					
D _I		>4.0																																																																																					
F _I		1.8																																																																																					
F _{II}		2.9																																																																																					
E _I		3.9																																																																																					
ANA		<×10																																																																																					
併用薬：なし																																																																																							

*3IU（国際単位）は 1mg に相当

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

注）ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

国内においてソマトロピン製剤との因果関係が否定できない甲状腺機能亢進症が集積されたことから、注意を喚起するために記載した。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。

[症例の概要]

患者		1 日投与量 投与期間	副作用																						
性・年齢	使用理由（合併症）		経過及び処置																						
男 10 代	成長ホルモン分泌 不全性低身長症	1IU*/日 (657 日間) ↓ 1.5IU/日 (252 日間) ↓ 2IU/日 (197 日間)	Basedow 病 投与開始日 投与 990 日目 <u>投与 1,106 日目</u> 中止 44 日後 中止 46 日後 中止 85 日後 中止 210 日後	-2.00SD 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。 体重が増えなくなった。 検査で TSH<0.1 μ IU/mL、T4 17.5 μ g/dL、T3 317.2ng/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、 Basedow 病と診断された。 ソマトロピン製剤投与中止。 プロピルチオウラシル内服開始。 入院治療。 退院。 軽快。																					
		<table><tr><th>臨床検査値項目</th><th>投与 304 日前</th><th>投与 504 日目</th><th>投与 1,106 日目</th><th>投与 210 日後</th></tr><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 (μ g/dL)</td><td>7.2</td><td>9.1</td><td>17.5</td><td>9.8</td></tr><tr><td>TSH (μ IU/mL)</td><td>3.0</td><td>1.7</td><td>0.1</td><td>0.1</td></tr></table>				臨床検査値項目	投与 304 日前	投与 504 日目	投与 1,106 日目	投与 210 日後	T ₃ (ng/dL)	100.8	119.0	317.2	161.3	T ₄ (μ g/dL)	7.2	9.1	17.5	9.8	TSH (μ IU/mL)	3.0	1.7	0.1	0.1
臨床検査値項目	投与 304 日前	投与 504 日目	投与 1,106 日目	投与 210 日後																					
T ₃ (ng/dL)	100.8	119.0	317.2	161.3																					
T ₄ (μ g/dL)	7.2	9.1	17.5	9.8																					
TSH (μ IU/mL)	3.0	1.7	0.1	0.1																					
併用薬：なし																									

*3IU（国際単位）は1mgに相当

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

注）ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

国内においてソマトロピン製剤との因果関係が否定できないネフローゼ症候群が集積されたことから、注意を喚起するために記載した。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。

【症例の概要】

患者		1 日投与量	副作用	
性・年齢	使用理由（合併症）	投与期間	経過及び処置	
男 10 代	成長ホルモン分泌不全性低身長症 （両大血管右室起始症）	10IU*/週 (433 日間) ↓ 12IU/週 (522 日間) ↓ 14IU/週 (658 日間) ↓ 16IU/週 (364 日間) ↓ 5. 8mg/週 (継続)	特発性ネフローゼ症候群 投与 6. 5 年前 投与 60 日前 投与開始日 <u>投与 1, 173 日目</u> 投与 1, 254 日目 投与 1, 260 日目 <u>投与 1, 747 日目</u> 投与 1, 781 日目 投与 1, 950 日目 <u>投与 2, 030 日目</u> 投与 2, 070 日目	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。 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。 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。 寛解し、ステロイド療法中止。 退院。 ネフローゼ再発。 ステロイド療法開始。 寛解し、ステロイド療法中止。 ネフローゼ再発。4 日後からステロイド療法開始。 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。

臨床検査値項目	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：ジゴキシン、フロセミド、スピロラクトン、アスピリン、ワルファリンカリウム

*3IU（国際単位）は1mgに相当

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

注）ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

<解説>

ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

GHは抗インスリン様作用を有するため、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場合は、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖などを測定するなど十分に経過観察を行うこと。本剤投与中の患者に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。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。

【症例の概要】

患者		1 日投与量	副作用																									
性・年齢	使用理由（合併症）	投与期間	経過及び処置																									
女 10 代	成長ホルモン分泌不 全性低身長症 （肥満症を伴うター ナー症候群）	3IU*/日 （688 日間） ↓ 4IU/日 （315 日間）	糖尿病 <u>投与 977 日目</u> 投与 995 日目 投与 1, 003 日目 中止 1 日後 中止 14 日後 中止 16 日後 中止 23 日後 中止 32 日後 中止 101 日後	定期健診時の検査で尿糖（3+）、血糖 299mg/dL、 HbA _{1c} =8. 0%と上昇。 多飲、多尿の症状出現。 ソマトロピン製剤投与中止。 外来検査にて尿糖（3+）6, 690mg/dL、血糖 732mg/dL と高値のため糖尿病と診断され入院。 入院後、1 日 1, 600kcal 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）。 尿糖消失し、早朝空腹時血糖も 128mg/dL まで 低下し、糖尿病は改善。 早朝空腹時血糖も 93mg/dL となり、治癒と判断 （回復）。 糖尿病治癒退院（ただし、グリベンクラミド 3 錠/日内服中）。 以後、尿糖（－）でむしろ低血糖（50mg/dL 前 後）となるため、グリベンクラミド内服中止。 尿糖（－）、HbA _{1c} =5. 8%と正常。																								
	<table><tr><th>臨床検査値項目</th><th>施設正常値</th><th>投与 開始日</th><th>投与 977 日目</th><th>中止 1 日後</th><th>中止 15 日後</th><th>中止 43 日後</th><th>中止 101 日後</th></tr><tr><td>血糖値（mg/dL）</td><td>60～100</td><td>91</td><td>299</td><td>732</td><td>111</td><td>119</td><td>156</td></tr><tr><td>HbA_{1c}（%）</td><td>4. 3～5. 8</td><td>4. 7</td><td>8. 0</td><td>11. 0</td><td>11. 0</td><td>7. 7</td><td>5. 8</td></tr></table>				臨床検査値項目	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	HbA _{1c} （%）	4. 3～5. 8	4. 7	8. 0	11. 0	11. 0	7. 7	5. 8
臨床検査値項目	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																					
HbA _{1c} （%）	4. 3～5. 8	4. 7	8. 0	11. 0	11. 0	7. 7	5. 8																					
併用薬：なし																												

*3IU（国際単位）は 1mg に相当

2) その他の副作用

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

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

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}		湿疹、発疹、蕁麻疹、全身そう痒	紅斑
内 分 泌	甲状腺機能低下症 ^{注2)} 、 耐糖能低下 ^{注3)}		
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 ^{注4)}	大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭沁り症、踵骨骨端炎、筋痛、ミオグロビン上昇、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
代 謝 異 常	CK (CPK) 上昇、LDH 上昇、トリグリセライド上昇、血清P 上昇	遊離脂肪酸上昇、総蛋白減少	
泌 尿 器	慢性腎不全における血清クレアチニン、BUN の上昇 ^{注5)} 、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇		
消 化 器		嘔気、腹痛、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血 液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投 与 部 位		出血、発赤、皮下脂肪の消失、硬結、疼痛	熱感
全 身 症 状		浮腫、胸部不快感、発熱	
そ の 他		脱毛、喘息・気管支炎、いぼ、アデノイド肥大、扁桃肥大、鼻膿瘍	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心及び嘔吐 ^{注6)}

注1：発現した場合は投与を中止すること。

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

注3：定期的に尿糖、HbA_{1c}等の検査を実施することが望ましい。

注4：進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。

注5：異常な上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

注6：発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。

〔「Ⅷ-15 その他の注意」(4)の項参照〕

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}		湿疹、発疹	
内 分 泌	甲状腺機能低下症 ^{注2)}	耐糖能低下 ^{注3)} 、月経困難	
筋・骨格系	関節痛、筋脱力、筋痛、四肢のこわばり	腱炎、腱障害、腱鞘炎、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸骨痛	
代 謝 異 常	ALP の上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、LDL-コレステロール上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
泌 尿 器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿、顔面浮腫	
肝・胆道系	AST (GOT) の上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP の上昇	胆のうポリープ	
消 化 器		嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、便秘	
精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中力低下、知覚減退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚*
血 液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循 環 器		血圧上昇、不整脈	
投 与 部 位	出血	熱感	
全 身 症 状	浮腫	背部痛、熱感、疲労、倦怠感	
そ の 他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

*海外のみで報告

注1：発現した場合は投与を中止すること。

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

注3：定期的に尿糖、HbA_{1c}等の検査を実施することが望ましい。

＜解説＞

詳細な情報については、「副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「Ⅷ-8 (1) 副作用の概要」参照

(3) 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

(4) 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>

国内では、高齢者（65 歳以上）を対象に含む臨床試験を実施していないが、外国での臨床試験において年齢で層別した場合の有害事象の発現率及びコンセンサスガイドライン³⁾の記述の「高齢者では注意深い観察が必要である」、また、本剤による治療においては、単に生理機能の低下だけでなく、GH 分泌量自体が加齢により減少し、感受性が上昇することも指摘されていることから本剤による補充療法は、効果と副作用を考慮して投与量の減量や投与中止が必要であるため設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

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

(2) 授乳婦

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

<解説>

ラットにおける生殖発生毒性試験では、胚・仔致死作用、催奇形作用、胎内発育への影響及び生後の機能分化、発育への影響は認められなかった。しかしながら、動物実験の結果が必ずしもヒトでの参考にはならないこと、ヒトにおいては疫学的な検討等の十分なデータがなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とした。

なお、乳汁中への移行については不明である。

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。

＜解説＞^{30)、31)}

GH 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³⁰⁾。

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がある³¹⁾。

なお、本剤の市販後調査（国内）において過量投与で発現した副作用は報告されていない。

疾患名「末端肥大症」について、現在の医学会及び医療現場において優先して使用されている「先端巨大症」に変更する記載整備を行った。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

(1) 調製方法

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

1) 専用の注入器を用いる場合

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

②溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

2) 専用の溶解器を用いる場合

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

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

(2) 保存時

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

(3) 筋肉内注射時

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

1) 同一部位への反復注射は行わないこと。

2) 神経走行部位を避けること。

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

4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

(4) 皮下注射時

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

(5) その他

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

<解説>

(2) 溶解後の安定性に基づいて設定した。

「IV-5 溶解後の安定性」参照

(4) 長期間連日皮下注射にて適用されるインスリン製剤に準じて設定した。

(5) 本剤は、個人専用の医薬品ペン型注入器を使用して複数回投与が可能な製剤であることから、使用時に血流がカートリッジ内に逆流した場合、感染症の原因となる可能性があるため、複数の患者に使用しないよう注意喚起を行うこととした。

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg

(1) 調製方法

- 1) 注入器先端部のゴム栓をエタノール綿等で清拭すること。
- 2) ゴム栓に注射針をしっかりとねじ込むこと。
- 3) 注射針を上方に向けて注入器本体を持ち、内筒を時計回りに完全にねじ込むことにより薬剤及び溶解液を混合する。注入器を数回軽く傾け、薬剤が完全に溶解していることを確認すること。（激しく振盪しないこと。）

(2) 投与時

- 1) 本剤は1人の患者に1回のみ使用すること。
- 2) 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3) 調製後の使用

溶解後はできるだけ速やかに使用すること。保存する場合には、凍結を避け、2～8℃で遮光保存し、24時間以内に使用すること。（溶解後凍結した場合は使用しないこと。）

(4) 保存時

患者が家庭で保管する場合においても冷蔵庫内で遮光保存することが望ましいが、室温（25℃以下）で遮光保存することもできる。この場合には、3ヵ月以内に使用し、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

<解説>

- (2) 1) 本剤は一回ごとの使い切りの製剤であることを明記した。
 - 2) 長期間連日皮下注射にて適用されるインスリン製剤に準じて設定した。
 - (3)、(4) 溶解後の安定性に基づいて設定した。
- 「IV-5 溶解後の安定性」参照

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

(1) 調製方法

本剤を使用する際には、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

(2) 保存時

溶解後は、凍結を避け 2～8℃で遮光保存し、4 週間以内に使用すること。（溶解後凍結した場合は使用しないこと。）

(3) 筋肉内注射時

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

- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

(4) 皮下注射時

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

(5) その他

- 1) 本剤は JIS T 3226-2 に適合する A 形（型）専用注射針を使用すること。
- 2) 感染症の原因となるおそれがあるので、1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

<解説>

- (2) ジェノトロピン TC 注用 5.3mg/12mg の溶解後の安定性に基づいて設定した。

「IV-5 溶解後の安定性」参照

- (4) 長期間連日皮下注射にて適用されるインスリン製剤に準じて設定した。

- (5) 2)

本剤は、薬剤が充填された使い捨てのペン型注入器で複数回投与が可能な製剤であることから、使用時に血流がカートリッジ内に逆流した場合、感染症の原因となる可能性があるため、複数の患者に使用しないよう注意喚起を行うこととした。

15. その他の注意

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

- (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>^{32)、33)}

hGH と白血病の関連については、全世界で継続的に検討が行われているが、最近の総論説³²⁾によると、危険因子のない例では GH 治療により白血病発症の危険性はないが、危険因子のある例では GH 治療により白血病の発現率が高まるかどうかの結論は出ていないとされている。なお、海外の市販後の小児における大規模データの最新のまとめ³³⁾では、GH 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。

しかしながら、本剤による治療を行う場合には、投与前に白血病発症の危険因子の有無を検討するとともに、投与中には定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

- (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。

<解説>

「Ⅷ-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(4) 参照

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

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

<解説>³⁴⁾

慢性腎不全の患者における GH 投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度は、GH 分泌不全症の発現頻度よりも高いとの報告があったため設定した。

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

＜解説＞

AGHD 患者では GH 以外にも甲状腺ホルモンなどの他の下垂体ホルモン欠損を合併した場合が多く、これらの患者では、複数のホルモン補充療法が行われている。甲状腺ホルモン、インスリン、女性ホルモンや男性ホルモンは IGF-I 濃度に影響を及ぼすことが知られていることから、本剤と共にそれらの補充療法が行われる場合、血清中 IGF-I 濃度を慎重にモニタリングすることが重要と考えられることから、設定した。

詳細な情報については、「VIII-7 相互作用」の項を参照のこと。

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

＜解説＞^{8)、9)}

成長ホルモン分泌不全性低身長症 47 例（hGH 製剤による前治療歴のない症例：20 例、hGH 製剤による前治療歴のある症例：27 例）を対象とした臨床試験と、成長ホルモン分泌不全性低身長症 25 例（hGH 製剤による前治療歴のない症例：16 例、hGH 製剤による前治療歴のある症例：9 例）を対象とした臨床試験を併合解析した結果、hGH 製剤による前治療歴のない症例では、36 例中 4 例のみに抗 hGH 抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例 36 例（本剤投与前に抗体価の陽性であった 7 例を含む）では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の 5 例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

(7) 外国において、溶解液（*m*-クレゾール含有）に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。

＜解説＞³⁵⁾

外国において、本剤の溶解液の添加物である *m*-クレゾールに関連した筋炎が現れたとの報告があるため記載した。注射部位で筋肉痛または疼痛が生じた場合は筋炎が疑われ、筋炎であることが確認された場合は、*m*-クレゾールを含有しない製剤を投与すること。

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

(8) 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。

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg

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

<解説>

ラットによる妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギによる胎仔の器官形成期投与試験、ラットによる周産期及び授乳期投与試験でジェノトロピンの催奇形性をうかがわせる所見は認められなかった。しかし、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験でジェノトロピン 3.5mg/kg/日（臨床用量の140倍）投与群で、交尾率及び妊娠率の低下がみられたので、記載した。

16. その他

該当事項なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理³⁶⁾

成長促進作用以外のホルモン作用として、インスリン様作用、耐糖能低下作用、脂肪分解作用、不応性及びプロラクチンレセプター誘導作用を示す。これらの作用は、下垂体抽出ヒト成長ホルモンと同程度である。

中枢神経系、呼吸・循環系、自律神経系、平滑筋、消化器系、神経・筋伝達、腎機能、血液凝固、脂質代謝等に対する著明な薬理作用は認められない。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

マウス、ラット及びアカゲザルに対する各投与経路での投与可能な最大投与量において、いずれの場合も症状の発現及び死亡例は認められなかった。

(LD50、国際単位 (IU) /kg)

動物 投与経路	ICR 系マウス	SD 系ラット	アカゲザル
	♂ ♀	♂ ♀	♂
筋肉内	>40	>40	>16
皮下	>80	>80	—
経口	>160	>160	—

(2) 反復投与毒性試験³⁸⁾

1) ラット3ヵ月皮下投与試験及びサル3ヵ月皮下投与試験

投与期間	動物	投与経路	投与量 (IU/kg/日)	試験結果
3ヵ月	3SD 系ラット (♂、♀)	皮下	1 3 10	1IU/kg/日以上で肝臓及び副腎細胞の軽度空胞化が認められたが、いずれも機能的異常を伴わず5週間の休薬により回復した。
3ヵ月	カニクイザル (♂、♀)	皮下	0.33 1.67 8.33	0.33IU/kg/日以上で血中コレステロール量の減少が認められたが、8週間の休薬により高用量群を除き回復した。 8.33IU/kg/日で雄の乳腺導管増生が認められたが、8週間の休薬により回復した。

2) サルにおける12ヵ月間反復皮下投与毒性試験

性的に成熟したカニクイザル(雌雄)にジェノトロピンをそれぞれ1日1回0.13、0.65、3.23mg/kg/日の投与量で52週間反復皮下投与した結果、3.23mg/kg/日にて乳腺腺房の過形成及び月経周期の延長あるいは消失の頻度上昇が認められたため、無毒性量は0.65mg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験^{39)、40)}

SD系ラットに1、3又は10IU/kg/日を連続皮下投与した試験で、10IU/kg群で雌雄の交尾率、妊娠率の低下が認められたが、着床、胚・仔致死作用、催奇形作用及び胎内発育への影響は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験⁴¹⁾

SD系ラットに1、3又は10IU/kg/日を連続皮下投与した試験で、胚・仔致死作用、催奇形作用、胎内発育への影響は認められず、また出生仔の機能、分化、発育への影響も認められなかった。

3) 周産期・授乳期投与試験⁴²⁾

SD系ラットに1、3又は10IU/kg/日を連続皮下投与した試験で、仔では10IU/kg群で授乳期に一過性の体重増加の促進が認められたが、生後の機能、分化への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁴³⁾

サルにおける3ヵ月連続皮下投与試験で、サル血清中にヒト成長ホルモンに対する抗体の生成は認められなかった。

またモルモットにおける抗原性試験で、皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、PCA反応及びゲル内沈降反応はいずれも陽性であり、これらはいずれも異種蛋白に対する反応と考えられた。

2) 変異原性試験⁴⁴⁾

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰変異試験及びマウスリンパ種細胞を用いた遺伝子突然変異性試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄細胞染色体異常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) 局所刺激性試験^{45)、46)}

○ジェノトロピン及びジェノトロピンカビクイック 2IU・3IU・4IU

ウサギの筋肉内投与による局所刺激性試験で、局所障害性の程度は生理食塩水と同程度であることが確認された。

○ジェノトロピン 16IU

ウサギの筋肉内投与による局所刺激性試験で、局所障害性の程度は生理食塩水よりもやや強いが、0.75%酢酸よりも著しく軽微であった。

(3IUは1mgに相当)

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限

36 カ月：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg、

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg・1.0mg・1.4mg

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

2. 貯法・保存条件

凍結を避け 2～8℃に遮光保存すること

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

該当事項なし

5. 包装

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg：1 カートリッジ

ジェノトロピン TC 注用 12mg：1 カートリッジ

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg：1 キット

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg：1 キット

ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg：1 キット

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg：1 キット

ジェノトロピンゴークイック注用 12mg：1 キット

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ノルディトロピン、ヒューマトロップ、サイゼン、グロウジェクト、セロスティム

同 効 薬：ヒト成長ホルモン

7. 国際誕生年月日

1987 年 3 月 8 日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

品名	製造販売承認年月日	承認番号
ジェノトロピン TC 注用 5.3mg (ジェノトロピン 5.3mg : 2010 年 6 月 30 日 経過措置期間終了)	2009 年 2 月 9 日 (2000 年 3 月 15 日)	22100AMX00426 (21200AMY00088)
ジェノトロピン TC 注用 12mg (ジェノトロピン注射用 12mg : 2010 年 6 月 30 日 経過措置期間終了)	2009 年 2 月 9 日 (2003 年 2 月 24 日)	22100AMX00425 (21200AMY00009)
ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg	2002 年 3 月 4 日	21400AMY00070
ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg	2002 年 3 月 4 日	21400AMY00072
ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg	2002 年 3 月 4 日	21400AMY00074
ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg	2010 年 6 月 24 日	22200AMX00389
ジェノトロピンゴークイック注用 12mg	2010 年 6 月 24 日	22200AMX00388

() 内は旧販売名

9. 薬価基準収載年月日

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg : 2009 年 9 月 25 日
 ジェノトロピン TC 注用 12mg : 2009 年 9 月 25 日
 ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg : 2004 年 7 月 9 日
 ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg : 2004 年 7 月 9 日
 ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg : 2004 年 7 月 9 日
 ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg : 2010 年 9 月 24 日
 ジェノトロピンゴークイック注用 12mg : 2010 年 9 月 24 日

10. 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

1991 年 1 月 18 日 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
 1997 年 7 月 2 日 骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長
 2001 年 2 月 27 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
 2002 年 1 月 17 日 骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長
 2006 年 7 月 26 日 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
 2008 年 10 月 16 日 骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症

11. 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下垂体性小人症（現成長ホルモン分泌不全性低身長症）

平成 14 年 9 月 25 日に、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

平成 16 年 3 月 23 日に、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慢性腎不全における低身長

薬事法第 14 条の 4 第 3 項の規定による再審査が終了し、厚生労働省医薬食品局長通知薬食発 1221 第 2 号（平成 21 年 12 月 21 日付）により、再審査結果が通知された。再審査結果に伴う、本剤の「骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長」に対する「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はない。

12. 再審査期間

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症（現成長ホルモン分泌不全性低身長症）：

1988 年 9 月 20 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 1 月 18 日～2001 年 1 月 17 日（終了）

骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長：

1997 年 7 月 2 日～2007 年 7 月 1 日（終了）

骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群における低身長：

2002 年 1 月 17 日～2012 年 1 月 16 日

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）：

2006 年 7 月 26 日～2010 年 4 月 19 日（終了）

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

2008 年 10 月 16 日～2012 年 10 月 15 日

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg	: 2412402D9038
ジェノトロピン TC 注用 12mg	: 2412402L4057
ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg	: 2412402G9026
ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg	: 2412402P1025
ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg	: 2412402P2021
ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg	: 2412402P4024
ジェノトロピンゴークイック注用 12mg	: 2412402P5020

15. 保険給付上の注意

V-1、V-2 参照

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 大磯 ユタカほか：“成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き（平成 20 年度改訂）”
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
平成 20 年度総括・分担研究報告書：126, 2009 [L20090324004]
- 2) 成長科学協会：Turner 症候群のヒト成長ホルモン治療適応基準 成長科学協会ホームページ、
2006/6/12 [L20060621069]
- 3) J Clin Endocrinol Metab 83 (2) : 379, 1998 [L49990039090]
- 4) 日本小児内分泌学会、日本未熟児新生児学会 SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン
日本小児科学会雑誌 111 (4) : 641, 2007 [L20070507016]
- 5) Itabashi, K. et al. : Early Human Development 83 (5) : 327, 2007 [L20080827026]
- 6) Tanaka, T. et al. : J Pediatr Endocrinol Metab 21 (5) : 423, 2008 [L20080714124]
- 7) 島津 章ほか：“5. 日本人成人の血中インスリン様成長因子-1 濃度の基準範囲設定に関する研
究” 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
平成 18 年度総括・分担研究報告書：39, 2007 [L20070308003]
- 8) 高野 加寿恵ほか：薬理と治療 15 (9) : 3709, 1987 [L20030527242]
- 9) 高野 加寿恵ほか：薬理と治療 16 (1) : 63, 1988 [L20030527281]
- 10) Takano, K. et al. : Endocrinol Jpn 36 (4) : 569, 1989 [L20030528010]
- 11) 伊藤 克己ほか：日本腎臓学会誌 37 (3) : 186, 1995 [L20030528002]
- 12) 高野 加寿恵ほか：Prog Med 19 (7) : 1763, 1999 [L20030626008]
- 13) 社内資料：骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群 (PWS) におけるジェノトロピンの臨
床効果 [L20040728061]
- 14) Chihara, K. et al. : Growth Horm IGF Res 16 (2) : 132, 2006 [L20060526017]
- 15) 社内資料：成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) 患者に対するジェノトロピンの長期投与試験
[L20060607051]
- 16) Chihara, K. et al. : Growth Horm IGF Res 18 (4) : 307, 2008 [L20080304001]
- 17) 社内資料：SGA 性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験の延長試験）
[L20080821138]
- 18) 肥塚 直美：臨床医 28 (増) : 1070, 2002 [L49990143575]
- 19) 社内資料：ジェノトロピン (r-hGH、SM-9500) の成長促進作用 [L20040728063]
- 20) 森 育枝ほか：薬理と治療 26 (11) : 1849, 1998 [L49990048579]
- 21) 田原 誠ほか：応用薬理 70 (3-4) : 53, 2006 [L20060629020]
- 22) Takano, K. et al. : Endocrinol Jpn 35 (3) : 477, 1988 [L20030528072]
- 23) 社内資料：ジェノトロピン 16IU 製剤の健常成人男子における生物学的同源性試験
[L20040806008]
- 24) 社内資料：PNU-180307 12mg (ジェノトロピン注射用 12mg (現ジェノトロピン TC 注用 12mg))
通常用量での血中濃度及び 5.3mg 製剤との生物学的同源性 [L20040520005]
- 25) 社内資料：ジェノトロピンミニクイック (PNU-180307MQ) の薬物動態試験 (単回皮下投与)
[L20040728065]
- 26) 社内資料：慢性腎不全小児におけるジェノトロピン投与後の血中濃度の推移—単回投与—
(海外データ) [L20040728062]
- 27) Tonshoff, B. et al. : Pediatr Nephrol 5 (4) : 454, 1991 [L20030528081]

- 28) Felig, P. et al. : Endocrinology and metabolism 2nd ed. McGraw-Hill Book Company : 557, 1987 [L20030701021]
- 29) Jorgensen, J. O. et al. : J clin Endocrinol Metab 69 (6) : 127, 1989 [L49990117684]
- 30) Gustafsson, J. : Acta Paediatr Scand Suppl 362 : 50, 1989 [L20030529099]
- 31) Randall, R. V. : "Chapter 26 Acromegaly and Gigantism" Endocrinology 1 Degroot, L. J. ed. 2nd. ed. W. B. Saunders Company : 330, 1989 [L49990015026]
- 32) 西 美和 : 内分泌・糖尿病科 15 (Suppl.1) : 291, 2002 [L49990138305]
- 33) Wyatt, D. : Eur J Endocrinol 151 (Suppl.1) : S55, 2004 [L20041104153]
- 34) Koller, E. A. et al. : Pediatr Nephrol 11 (4) : 451, 1997 [L49990070620]
- 35) Yordam, N. et al. : J Pediatr 125 (4) : 671, 1994 [L49990117681]
- 36) 三野 照正ほか : 医学と薬学 40 (1) : 73, 1998 [L49990052075]
- 37) 甲田 彰ほか : 基礎と臨床 21 (17) : 6351, 1987 [L20030528009]
- 38) 社内資料 : ジェノトロピン (r-hGH, SM-9500) の亜急性毒性 [L20040728148]
- 39) 上島 みゆきほか : 薬理と臨床 8 (4) : 397, 1998 [L49990052574]
- 40) 柴野 隆司ほか : 薬理と臨床 8 (4) : 413, 1998 [L49990052575]
- 41) 上島 みゆきほか : 薬理と臨床 8 (4) : 421, 1998 [L49990052576]
- 42) 上島 みゆきほか : 薬理と臨床 8 (4) : 437, 1998 [L49990052577]
- 43) 社内資料 : ジェノトロピン (r-hGH, SM-9500) の抗原性試験 [L20040728149]
- 44) 小木曾 重文ほか : 基礎と臨床 21 (17) : 6361, 1987 [L20030528012]
- 45) 中西 とし子ほか : 基礎と臨床 21 (17) : 6355, 1987 [L20030528013]
- 46) 社内資料 : ジェノトロピン 16IU の筋肉刺激性試験 [L20040728064]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

主な外国での発売状況（商品名）は以下のとおりである。

国名	販売名	承認年月日	適応症
スウェーデン	Genotropin	1987 年 3 月 27 日	GHD
		1990 年 5 月 4 日	TS
		1994 年 2 月 3 日	CRI
		1994 年 12 月 21 日	GHD in adult
		2000 年 10 月 6 日	PWS
		2003 年 8 月 8 日	SGA
ドイツ	Genotropin	1988 年 6 月 9 日	GHD
		1991 年 7 月 30 日	TS
		1991 年 7 月 30 日	CRI
		1994 年 11 月 15 日	GHD in adult
		2000 年 7 月 6 日	PWS
		2003 年 9 月 3 日	SGA
アメリカ	Genotropin	1995 年 8 月 24 日	GHD
		2006 年 4 月 27 日	TS
		1997 年 10 月 31 日	GHD in adult
		2000 年 6 月 20 日	PWS
		2001 年 7 月 26 日	SGA
フランス	Genotonorm	1988 年 8 月 16 日	GHD
		1990 年 9 月 26 日	TS
		1995 年 3 月 15 日	GHD in adult
		1995 年 3 月 15 日	CRI
		2000 年 7 月 6 日	PWS
		2003 年 12 月 12 日	SGA
イギリス	Genotropin	1988 年 11 月 11 日	GHD
		1990 年 4 月 25 日	TS
		1995 年 5 月 31 日	CRI
		1996 年 3 月 6 日	GHD in adult
		2000 年 8 月 15 日	PWS
		2003 年 9 月 30 日	SGA

上記を含む世界約 90 ヶ国及び地域で承認されている（2007 年 12 月現在）。

GHD：成長ホルモン分泌不全性低身長症

TS：ターナー症候群

CRI：慢性腎不全

GHD in adult：成人成長ホルモン分泌不全症

PWS：プラダーウィリー症候群

SGA：SGA（small-for-gestational age）性低身長症

XIII. 備考

その他の関連資料

＜参考＞日本人血中 IGF- I 濃度基準範囲（「第一」キット）⁷⁾

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203

<参考>日本人血中 IGF-I 濃度基準範囲（「第一」キット）⁷⁾（つづき）

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

