

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤
ソマトロピン(遺伝子組換え)

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

Norditropin® FlexPro® Injection

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

本IFは2024年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
1. 開発の経緯	5	7. 相互作用	40
2. 製品の治療学的特性	5	8. 副作用	42
3. 製品の製剤学的特性	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
4. 適正使用に関して周知すべき特性	6	10. 過量投与	52
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6	11. 適用上の注意	52
6. RMP の概要	6	12. その他の注意	52
II. 名称に関する項目	7	IX. 非臨床試験に関する項目	54
1. 販売名	7	1. 薬理試験	54
2. 一般名	7	2. 毒性試験	54
3. 構造式又は示性式	7	X. 管理的事項に関する項目	56
4. 分子式及び分子量	7	1. 規制区分	56
5. 化学名(命名法)又は本質	7	2. 有効期間	56
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	7	3. 包装状態での貯法	56
III. 有効成分に関する項目	8	4. 取扱い上の注意	56
1. 物理化学的性質	8	5. 患者向け資材	56
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	6. 同一成分・同効薬	56
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	7. 国際誕生年月日	57
IV. 製剤に関する項目	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	57
1. 剤形	10	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	57
2. 製剤の組成	10	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	58
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	11. 再審査期間	58
4. 力価	11	12. 投薬期間制限に関する情報	58
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	13. 各種コード	58
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	14. 保険給付上の注意	58
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	XI. 文献	59
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	1. 引用文献一覧	59
9. 溶出性	11	2. その他の参考文献	59
10. 容器・包装	11	XII. 参考資料	60
11. 別途提供される資材類	12	1. 主な外国での発売状況	60
12. その他	12	2. 海外における臨床支援情報	64
V. 治療に関する項目	13	XIII. 備考	68
1. 効能又は効果	13	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	68
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. その他の関連資料	68
3. 用法及び用量	15		
4. 用法及び用量に関連する注意	16		
5. 臨床成績	17		
VI. 薬効薬理に関する項目	31		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31		
2. 薬理作用	31		
VII. 薬物動態に関する項目	33		
1. 血中濃度の推移	33		
2. 薬物速度論的パラメータ	34		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	34		
4. 吸収	34		
5. 分布	34		
6. 代謝	35		
7. 排泄	35		
8. トランスポーターに関する情報	35		
9. 透析等による除去率	35		
10. 特定の背景を有する患者	36		
11. その他	36		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	37		
1. 警告内容とその理由	37		
2. 禁忌内容とその理由	37		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37		
5. 重要な基本的注意とその理由	37		

略 語 集

略語	略語内容
ANCOVA	共分散分析
CAS	Chemical Abstracts Service
CYP	シトクロムP450
GH	成長ホルモン
hGH	ヒト成長ホルモン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IGF-I	インスリン様成長因子-I
I.U.	国際単位
JAN	日本における医薬品一般的名称
LLT	下層語
MedDRA	ICH国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic Resonance Imaging:磁気共鳴画像
NZW	ニュージーランドホワイト
PT	基本語
QOL	生活の質
RMP	医薬品リスク管理計画
SGA	Small-for-Gestational Age
SOC	器官別大分類
SPC	Summaries of Product Characteristics:欧州製品概要
TCA	トリクロロ酢酸
TSH	甲状腺刺激ホルモン
成長速度SDS	成長速度SDスコア

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ノルデイトロピン®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)を有効成分とする製剤であり、1988年4月にデンマークにおいて最初に承認された。

2020年11月時点において、ノルデイトロピン®製剤として、米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリアを含む世界約100か国で販売されている。

日本におけるノルデイトロピン®の開発の経緯を以下に経時的に記す。

1988年11月	バイアル製剤である「ノルデイトロピン®注射用4 I.U.」承認 効能・効果「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」承認
1991年 1月	「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示すターナー症候群における低身長」効能・効果追加
1992年 9月	ペン型注入器用の「ペン用ノルデイトロピン®24 I.U.」承認
1997年 4月	「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長」効能・効果追加
2000年 3月	リキッドタイプ成長ホルモン製剤「ノルデイトロピン®S注5mg」及び「ノルデイトロピン®S注10mg」承認
2000年11月	「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」について成長ホルモン分泌不全を示す場合という限定を外す効能・効果一部変更承認
2004年 2月	ペン型リキッドタイプのプレフィルド製品である「ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注5mg」及び「ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注10mg」承認
2006年 3月	「ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注15mg」承認
2009年 4月	「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」効能・効果追加
2009年 6月	「骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症」効能・効果追加
2010年 4月	「ノルデイトロピン®S注5mg」薬価基準収載品目から削除
2010年 6月	「ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg」「ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg」「ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg」承認
2012年 4月	「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」薬価基準収載品目から削除
2017年11月	「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」効能・効果追加
2020年 4月	「ノルデイトロピン®S注10mg」薬価基準収載品目から削除

また、再審査に関する経緯を以下に記す。

効能・効果	再審査申請年月	再審査結果通知日
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	2000年4月14日	2002年 9月25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	2001年4月 9日	2004年 3月23日
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	2007年7月11日	2009年 9月29日
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	2010年7月12日	2014年 3月24日
骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症	2013年1月11日	2014年12月18日
骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	2022年2月25日	2024年 6月26日

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (6)治療的使用」および「X. 管理的事項に関する項目 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照

2. 製品の治療学的特性

- 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に対し、成長促進効果を示す。
(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 <成長ホルモン分泌不全性低身長症>」の項参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長に対し、成長促進効果を示す。
(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 <ターナー症候群における低身長>」の項参照)
- 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長に対し、成長促進効果を示す。
(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 <軟骨異栄養症における低身長>」の項参照)

照)

- 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)に対する補充療法であり、躯幹部体脂肪量の減少が認められた。
(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 <成人成長ホルモン分泌不全症>」の項参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症に対し、成長促進効果を示す。
(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 <SGA性低身長症>」の項参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長に対し、成長促進効果を示す。
(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 <ヌーナン症候群における低身長>」の項参照)
- 重大な副作用として、O脚の悪化(頻度不明)、けいれん(頻度不明)、甲状腺機能亢進症(頻度不明)、ネフローゼ症候群(頻度不明)、糖尿病(頻度不明)が報告されている。
(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- リキッドタイプのヒト成長ホルモン製剤であり、溶解操作が不要である。
(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)
- 本剤を充てんしたカートリッジが専用の医薬品ペン型注入器に装着された注射剤(コンビネーション製品)である。
(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg

ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg

ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg

(2)洋名

Norditropin® FlexPro® Injection

(3)名称の由来

ノボ ノルディスクA/Sの開発したソマトロピンを意味する。

「フレックスプロ®」は、フレックスとプロGRESSの合成語

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)

(3)ステム

成長ホルモン誘導体:som-

3. 構造式又は示性式

191個のアミノ酸からなるペプチド



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)又は本質

化学名: 和名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)(JAN)

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: NN-220 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、定量法

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

定量法

HPLC法

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長:214nm)

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

カラム温度 : 室温

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

流量 : 毎分0.6mL

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

複数回使用の注射剤。予め薬液を充填したカートリッジと、ペン型注入器(容量調整機能付き、一般的名称:医薬品ペン型注入器、製造販売業者:ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)を組み合わせたコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

製剤	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 5mg	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 10mg	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 15mg
外観			
識別 (キャップ・カートリッジホルダー・注入ポタンの色)	黄色	青色	緑色
性状	無色透明の液である。		

(3) 識別コード

「(2)製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

pH: 6.0~6.3

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 0.8~1.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1筒(1.5mL)中

製剤	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 5mg	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 10mg	ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 15mg
有効成分: ソマトロピン (遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
等張化剤: D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
緩衝剤: L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
保存剤: フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
界面活性剤: ポリオキシエチレン (160)ポリオキシプロ ピレン(30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
pH調節剤: 塩酸	適量	適量	適量
pH調節剤: 水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

(2) 電解質の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

有効成分1mgは3.0 I.U.である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

脱アミド体、二量体、多量体

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

試験	製剤名・保存形態	保存条件	保存期間	結果
使用時 安定性 試験	模擬製品 (ノルデイトロピン®S 注製剤を 1.5mL カートリッジ製剤用ペン型注入器に 組み込んで実施した)	5±2°C 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°Cで横置き静置した対照試料と同等であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

<5mg>

1.5mL [1本]

<10mg>

1.5mL [1本]

<15mg>

1.5mL [1本]

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

カートリッジ	ガラス
ガラス	クロロブチルゴム
ゴム栓	ブROMOブチルゴム、イソプレングム
注入器	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン重合樹脂

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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ターナー症候群における低身長
- 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長
- 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)
- 骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症
- 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

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

<ターナー症候群における低身長>

5.2 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。

5.3 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。

- ・成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
- ・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
- ・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>

5.4 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。

5.5 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。

- ・成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
- ・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
- ・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>

5.6 本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

5.6.1 小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。

- ・2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

・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り、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

5.6.2 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。

- ・成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- ・成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

<SGA性低身長症>

5.7 適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

5.7.1 出生時

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

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

5.7.2 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

5.7.3 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。

5.8 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。

- ・成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$
- ・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
- ・治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
 - 2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$
 - 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

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

<ヌーナン症候群における低身長>

5.9 適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

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

5.9.2 治療の開始条件

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

5.10 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。

- ・成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$
 - ・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
 - ・治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
 - 2年目 $\geq 2.0\text{cm/年}$
 - 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$
- ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

(解説)

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き^{注1)}」を参照し、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断した後、本剤を投与すること。

注1) (社)日本内分泌学会:「間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き」内、「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」

http://www.j-endo.jp/modules/edu/index.php?content_id=5

<成人成長ホルモン分泌不全症>

最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き^{注2)}」にて重症成人成長ホルモン分泌不全症と診断した後、本剤を投与すること。

注2) (社)日本内分泌学会:「間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き」内、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」

http://www.j-endo.jp/modules/edu/index.php?content_id=5

<SGA性低身長症>

診断及び本剤による治療に際しては、(社)日本小児内分泌学会のホームページ(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)又は(社)日本新生児保育学会のホームページ(<http://jsnhd.or.jp/info/guideline.html>)で、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」の最新版を参照すること。

<ヌーナン症候群における低身長>

診断及び本剤による治療に際しては、(社)日本小児内分泌学会のホームページ(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)で、「ヌーナン症候群における低身長に対するGH治療の実施上の注意」の最新版を参照すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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

骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

GH製剤のそれぞれの効能又は効果の治療ガイドライン、既存のGH製剤の各効能又は効果に対する用法及び用量並びに「5. 臨床成績 (4)検証的試験」の項に示した試験結果に基づき設定した。

<成人成長ホルモン分泌不全症>

国内第Ⅲ相比較対照試験(GHLiquid-1518)においては、0.003 mg/kg/日を開始用量とし、4週間後に0.06 mg/kg/日に増量、8週以降を0.012 mg/kg/日とした。また、長期投与試験(GHLiquid-1519)の成績では、個々の患者の血清IGF-I値を指標に用量調整(最高用量1 mg/日)を行ったところ、体組成(体脂肪量、除脂肪体重等)の改善が認められた。その結果、本剤の用法・用量は、開始用量を1日体重kg当たり0.003 mg、最高用量を1日体重kg当たり0.012 mgとし、血清IGF-I値及び臨床所見に応じて用量を調整する投与方法が推奨されると考えられたが、他のGH製剤の用法・用量との整合を図り、開始用量は0.021mg/kg/週、0.084mg/kg/週(ただし、1日量として1mg)を上限として漸増し、1週間あたりの用量を6～7回に分けて投与することとした。

<SGA性低身長症>

国内第Ⅲ相試験(GHLiquid-1516試験)より0.033mg/kg/日及び0.067mg/kg/日で無治療群と比較して有意な身長増加促進効果がみられており、0.033mg/kg/日においても十分な効果が認められた症例があることから、開始時の用量は0.033mg/kg/日を1週あたりの用量に換算した0.23mg/kg/週とし、個々の患者の状態に合わせて効果が不十分な場合は0.47mg/kg/週へ増量することとした。臨床試験での用法・用量は1日1回投与であったが、SGA低身長症におけるGH治療のガイドライン¹⁾、他のGH製剤のSGA性低身長症の用法・用量及び本剤の既承認効能又は効果の用法・用量との整合を図り、1週間あたりの用量を6～7回に分けて投与することとした。

<ヌーナン症候群における低身長>

国内第Ⅲ相試験(GHLIQUID-4020試験)の0.033mg/kg/日群及び0.066mg/kg/日群においては本剤の有効性が認められ、特記すべき安全性上の問題は認められなかった。また、本試験では増量は行われなかったが、ベースラインから投与後104週までの身長SDSの変化量の平均は、0.033mg/kg/日群と比較して0.066mg/kg/日群で有意に大きかったことから、0.033mg/kg/日では十分な成長反応が認められなかった患者に対して、0.066mg/kg/日まで増量することで、より大きな身長SDSの増加が期待できる。したがって、ヌーナン症候群における低身長患者に対する本剤の開始用量は0.23mg/kg/週(0.033mg/kg/日)とし、効果不十分な場合は0.47mg/kg/週(0.066mg/kg/日)まで増量することとした。また、ヌーナン症候群における低身長に対しても、既承認効能又は効果と同様に1週間あたりの用量を6～7回に分けて投与することとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<成人成長ホルモン分泌不全症>

7.1 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。[8.3参照]

7.2 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。[8.3参照]

＜SGA性低身長症＞

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

＜ヌーナン症候群における低身長＞

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

(解説)

＜成人成長ホルモン分泌不全症＞

最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き^{注)}」に注意事項があるため参照すること。

注) (社)日本内分泌学会:「間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き」内、「成人成長ホルモン分泌不全症の治療の手引き」

http://www.j-endo.jp/modules/edu/index.php?content_id=5

＜SGA性低身長症＞

日本小児内分泌学会/日本未熟児新生児学会の「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」については、(社)日本小児内分泌学会ホームページ(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)又は(社)日本新生児成育学会のホームページ(<http://jsnhd.or.jp/info/guideline.html>)でその最新版を参照すること。

＜ヌーナン症候群における低身長＞

日本小児内分泌学会の「ヌーナン症候群における低身長に対するGH治療の実施上の注意」については、(社)日本小児内分泌学会ホームページ(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>)でその最新版を参照すること。

5. 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

臨床試験の種類	試験番号	対象 (症例数)	評価/ 参考	概要
国内後期第II相 用量設定試験	GHADULT/J/1/J	日本人成人成長ホル モン分泌不全患者 (66例)	◎	本剤の有効性、安全性及び至適用量の検 討を目的とした無作為化非盲検用量群間比 較試験
国内第III相試験	GHLiquid-1518	日本人成人成長ホル モン分泌不全患者 (116例*)	◎	本剤の有効性及び安全性の検討を目的とし た無作為化プラセボ対照二重盲検並行群 間比較試験
国内第III相試験	GHLiquid-1519	日本人GHLiquid- 1518試験を完了した 成人成長ホルモン分 泌不全患者 (108例*)	◎	本剤長期投与時の有効性及び安全性の検 討を目的とした無作為化非盲検並行群間比 較試験
国内第III相試験	GHADULT/J/2/J	日本人J/1/J試験より 投与を継続した成人 成長分泌不全患者 (44例)	○	本剤長期投与時の安全性の検討を目的とし た非盲検並行群間比較試験
国内第III相試験	GHLiquid-1650	日本人GHLiquid- 1519試験より投与を継 続した成長ホルモン 分泌不全患者 (83例*)	○	本剤長期投与時の安全性の検討を目的とし た非盲検並行群間比較試験

2)SGA性低身長症

臨床試験の種類	試験番号	対象 (症例数)	評価/ 参考	概要
国内臨床薬理試験	GHKIN-1253	健康成人男性 (日本人:42例*、外国人: 44例*)	◎	本剤単回投与時の安全性及び薬物動態の 検討を目的とした無作為化プラセボ対照二 重盲検並行群間比較試験
国内第Ⅲ相試験	GHLiquid-1516	日本人骨端線閉鎖を 伴わないSGA性低身 長症小児患者 (82例*)	◎	本剤2用量の有効性及び安全性の検討を 目的とした無作為化並行群間比較試験
国内第Ⅲ相試験	GHLiquid-1517	日本人GHLiquid-1516 試験を完了した骨端線 閉鎖を伴わないSGA性 低身長症小児患者 (82例*)	◎	本剤2用量の長期有効性及び安全性の検 討を目的とした無作為化二重盲検並行群 間比較試験
海外第Ⅲ相試験	GHRETARD/ 14-20-21/NL	外国人Catch-upしてい ないSGA性低身長小 児患者 (53例)	◎	本剤の至適用量の検討及び長期投与時の 有効性及び安全性、並びに最終身長に対 する効果の評価を目的とした無作為化二重 盲検並行群間比較試験

3)ヌーナン症候群における低身長

臨床試験の種類	試験番号	対象 (症例数)	評価/ 参考	概要
国内第Ⅲ相試験	GHLIQUID-4020	日本人骨端線閉鎖を伴 わないヌーナン症候群 の低身長小児患者 (51例)	◎	本剤の有効性及び安全性の検討を目的とし た無作為化二重盲検並行群間比較試験
海外第Ⅲ相試験	GHNOO-1658	S/GHD/004/NOO試験 に組み入れられ、又は 無作為割り付けはされ なかったが S/GHD/004/NOO試験 の治験実施計画書に従 ってノルデイトロピンの 投与を受け、かつ成人 身長到達時までノルデ イトロピンの投与を受け たヌーナン症候群低身 長小児患者 (24例)	○	レトロスペクティブなデータ収集及びフォロ ーアップ来院[先行するS/GHD/004/NOO 試験(プロスペクティブ、2年間投与、無作為 割り付け、並行群間比較試験)の期間を含 む]

◎:評価資料 ○:参考資料

*:安全性解析対象症例数

(2)臨床薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(3)用量反応試験

<ターナー症候群における低身長>

「(4)検証的試験 1)有効性検証試験 ④国内第Ⅲ相試験(ノルデイトロピン®注射用4 I.U.又はノルデイトロピン®注射用12 I.U.投
与による臨床効果)」の項参照

<SGA性低身長症>

「(4)検証的試験 1)有効性検証試験 ⑧国内第III相試験(GHLiquid-1516/GHLiquid-1517試験)」の項参照

<ヌーナン症候群における低身長>

「(4)検証的試験 1)有効性検証試験 ⑨国内第III相試験(GHLiquid-4020試験)」の項参照

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

①国内第III相試験(ノルデイトロピン®S注5mg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6~7回に分けて6ヵ月間皮下投与を行ったときの成長速度及び身長年齢/骨年齢は以下のとおりであった。

治療歴	成長速度(cm/年) ^{注1)}				身長年齢/骨年齢		
	対象人数	未治療時	前治療時	治療初年度	対象人数	投与開始時	投与終了時
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9	11	0.87±0.17	0.97±0.22
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9	26	0.84±0.13	0.86±0.13

注) 試験期間6ヵ月の成長速度を1年間の成長速度に換算し求めた。

平均±SD

治療歴の無い被験者(安全性解析対象症例15例)で4例6件、治療歴を有する被験者(安全性解析対象症例36例)で5例7件の副作用が認められた。

②国内第III相試験(ペン用ノルデイトロピン®24 I.U.投与による臨床効果³⁾)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて6ヵ月間皮下投与を行ったときの成長速度及びΔ骨年齢は以下のとおりであった。

治療歴	成長速度(cm/年) ^{注1)}				Δ骨年齢(歳)	
	対象人数	未治療時	前治療時	治療初年度	対象人数	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ヵ月の成長速度を1年間の成長速度に換算し求めた。

平均±SD

治療歴の無い被験者及び治療歴を有する被験者(安全性解析対象症例21例)いずれにおいても副作用は認められなかった。

③国内第III相試験(ノルデイトロピン®注射用4 I.U.又はノルデイトロピン®注射用12 I.U.投与による臨床効果⁴⁾)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて6ヵ月間以上皮下投与又は筋肉内投与[§]を行ったときの成長速度及びΔ骨年齢は以下のとおりであった。

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

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。

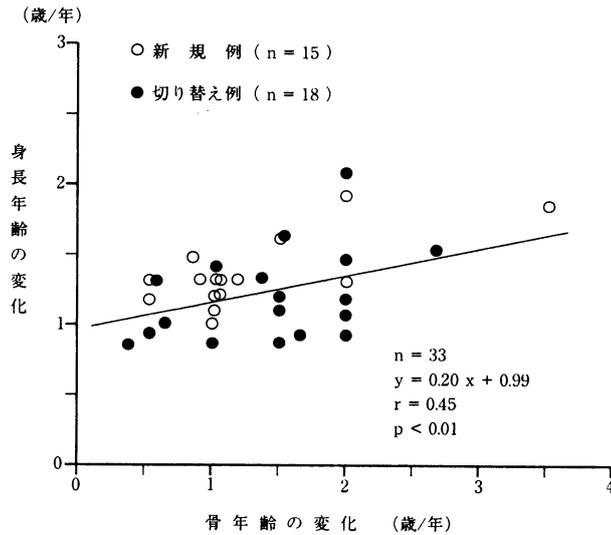
平均±SD

注2) Greulich & Pyle法 (GP法)

§ 本剤の承認されている投与経路は皮下投与である。

治療歴の無い被験者及び治療歴を有する被験者(安全性解析対象症例53例)でそれぞれ1例1件の副作用が認められた。

骨年齢の変化と身長年齢の変化に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

<ターナー症候群における低身長>

④国内第III相試験(ノルデイトロピン®注射用4 I.U.又はノルデイトロピン®注射用12 I.U.投与による臨床効果⁵⁾)

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1年間皮下投与行ったときの成長速度及びΔ骨年齢は以下のとおりであった。

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

§ 承認されている投与量は1.0 I.U./kg/週である。

平均±SD

本剤の投与を受けた全被験者91例13件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

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(%) ^{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.

§ 承認されている投与量は1.0 I.U./kg/週である。

平均±SD

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

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成長速度に差はみられなかった。

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

§ 承認されている投与量は1.0 I.U./kg/週である。

平均±SD

<軟骨異栄養症における低身長>

⑤国内第Ⅲ相試験(ノルディトロピン®注射用12 I.U.投与による臨床効果⁶⁾)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて1年間皮下投与行ったときの成長速度は以下のとおりであった。

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

平均±SD

治療歴の無い被験者及び治療歴を有する被験者(0.5国際単位/kg/週の投与を受けた被験者を含む60例)いずれにおいても副作用は認められなかった。

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.

<成人成長ホルモン分泌不全症>

⑥国内第Ⅲ相試験(比較対照試験)(GHLiquid-1518試験⁷⁾)

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に漸増法[投与0週~4週:

0.021mg/kg/週、投与4週~8週:0.042mg/kg/週、投与8週~24週:0.084mg/kg/週]にて本剤又はプラセボを1日1回就寝前に皮下投与した。

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

平均±SD

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

平均±SD

副作用発現頻度は67.8%(40/59例)であった。主な副作用(発現頻度が10%以上であった事象)は関節痛20.3%(12/59例)、末梢性浮腫18.6%(11/59例)、浮腫13.6%(8/59例)及び感覚鈍麻10.2%(6/59例)であった。

⑦国内第Ⅲ相試験(長期投与試験)(GHLiquid-1519試験⁸⁾)

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を対象に1日1回就寝前に皮下投与した。

用量調整群:投与0週~4週は0.021mg/kg/週 投与を開始し、4週から12週までは血清IGF-I濃度を参照して積極的に用量調節を行い、12週後から48週までは臨床症状及び血清IGF-I濃度を基に用量の維持又は調整を行った。

固定用量群:投与0週~4週は0.021mg/kg/週、投与4週~8週は0.042mg/kg/週、投与8週~24週は0.084mg/kg/週の用量を投

与した。

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

平均±SD

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

平均±SD

副作用発現頻度は、用量調整群で57.7%(41/71例)、固定用量群で59.5%(22/37例)であった。主な副作用(いずれかの治療群で10%以上)は、インスリン様増殖因子(IGF-I)増加で、用量調整群で12.7%(9/71例)、固定用量群で18.9%(7例/37例)であった。

<SGA性低身長症>

⑧国内第Ⅲ相試験(GHLiquid-1516/GHLiquid-1517試験⁹⁾)

SGA性低身長症(暦年齢相当身長SD値が-2SDスコア以下)の小児に本剤0.033mg/kg(0.23mg/kg/週に相当)又は0.067mg/kg(0.47mg/kg/週に相当)を1日1回就寝前に皮下投与した。対照として無治療群を設けた。投与期間は本剤群は208週(4年)、無治療群は52週(1年)とした。

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	0.23mg/kg/週	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47mg/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)

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

平均±SD

副作用発現頻度は、0.23mg/kg/週群で24.2%(8/33例)、0.47mg/kg/週群で41.2%(14/34例)であった。主な副作用(いずれかの治療群で8%以上)は、関節痛で0.23mg/kg/週群で3.0%(1/33例)、0.47mg/kg/週群で11.8%(4/34例)、四肢痛で0.23mg/kg/

週群で6.1% (2/33例)、0.47mg/kg/週群で8.8% (3/34例)であった。

<ヌーナン症候群における低身長>

⑨国内第Ⅲ相試験(GHLIQUID-4020試験¹⁰⁾)

ヌーナン症候群における低身長小児を対象に、本剤0.033mg/kg/日 (0.23mg/kg/週に相当)又は0.066mg/kg/日 (0.47mg/kg/週に相当)を104週間皮下投与した。

身長SDスコアの変化量

項目	投与群	104週後	群間差 (95%信頼区間) p値
Δ 身長 SD スコア	0.23mg/kg/週 (n=25)	0.84±0.09	0.63 (0.38, 0.88) p<0.0001
	0.47mg/kg/週 (n=26)	1.47±0.09	

最小二乗平均±SE
ANCOVA model、有意水準両側5%

身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

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

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

平均±SD

副作用発現頻度は、0.23mg/kg/週群で20.0% (5/25例)、0.47mg/kg/週群で19.2% (5/26例)であった。

2)安全性試験

①成人成長ホルモン分泌不全症

「1)有効性検証試験 ⑦国内第Ⅲ相試験(GHLiquid-1519試験)」の項参照

②SGA性低身長症

「1)有効性検証試験 ⑧国内第Ⅲ相試験(GHLiquid-1516/GHLiquid-1517試験)」及び「(6)治療的使用 1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 <SGA (small-for-gestational age) 性低身長症> ⑥製造販売後臨床試験」の項参照

③ヌーナン症候群における低身長

「(6)治療的使用 1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 <ヌーナン症候群における低身長> ⑧製造販売後臨床試験」の項参照

(5)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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈成長ホルモン分泌不全性低身長症〉

①使用成績調査

1988年11月から1998年9月まで、265施設から1146例の調査票が回収された。

・安全性

安全性解析対象集団1140例において、副作用発現症例率は3.16%(36例/1140例)であった。副作用の内訳は「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用 ◆副作用発現頻度一覧等 成長ホルモン分泌不全性低身長症」の項参照。重篤な副作用発現症例率は0.35%(4例/1140例)であり、その内訳は頭蓋咽頭腫(再発)が2件/2例、CPK上昇が1件/1例、痙攣発作が1件/1例であった。転帰はいずれも回復又は軽快であった。

・有効性

成長ホルモンの治療歴のない新規患者(新規例)及び前治療歴有の切替患者(切替例:前治療期間毎に記載)における「成長速度の推移」及び「骨年齢/身長年齢の比の推移」を示す。

成長速度の推移

		本剤投与開始時	1年後	2年後	3年後
新規例 (例数)		4.27±1.30 (698)	8.03±1.92 (683)	6.94±1.71 (222)	6.00±2.03 (112)
切替例	1年未満 (例数)	5.97±2.40 (65)	7.46±2.16 (65)	6.51±1.79 (10)	5.80±1.44 (4)
	1~3年未満 (例数)	6.47±1.78 (153)	6.24±1.97 (134)	6.09±1.65 (22)	6.02±0.02 (2)
	3年以上 (例数)	5.05±1.71 (137)	5.27±2.18 (127)	4.80±2.56 (30)	3.49±1.62 (4)

平均±SD : cm/年

骨年齢/身長年齢の比の推移

		本剤投与開始時	1年後	2年後	3年後
新規例 (例数)		1.02±0.22 (486)	1.02±0.19 (471)	1.00±0.18 (145)	1.01±0.18 (78)
切替例	1年未満 (例数)	1.05±0.22 (39)	1.03±0.19 (41)	1.14±0.18 (7)	1.05±0.06 (2)
	1~3年未満 (例数)	1.03±0.23 (88)	1.05±0.21 (86)	1.10±0.13 (10)	- (0)
	3年以上 (例数)	1.12±0.15 (82)	1.13±0.16 (76)	1.11±0.14 (13)	1.16±0.09 (3)

平均±SD

〈ターナー症候群における低身長〉

②使用成績調査

1991年1月から2000年9月まで、60施設から90例の調査票が回収された。

・安全性

安全性解析対象集団90例において、副作用発現症例率は13.33%(12例/90例)であった。副作用の内訳は「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用 ◆副作用発現頻度一覧等 ターナー症候群」の項参照。重篤な副作用はなかった。

・有効性

成長ホルモンの治療歴のない新規患者(新規例)及び前治療歴有の切替患者(切替例)における「成長速度の推移」及び「骨年齢/身長年齢の比の推移」を示す。

成長速度の推移

	本剤投与開始時	1年後	2年後	3年後
新規例 (例数)	3.74±1.16 (73)	5.97±1.64 (70)	4.93±1.93 (23)	3.37±1.13 (3)
切替例 (例数)	3.69±1.53 (14)	4.21±2.23 (10)	2.43±1.20 (2)	- (0)

平均±SD : cm/年

骨年齢/身長年齢の比の推移

	本剤投与開始時	1年後	2年後	3年後
新規例 (例数)	1.25±0.20 (53)	1.26±0.17 (41)	1.19±0.12 (9)	1.16±0.06 (2)
切替例 (例数)	1.24±0.10 (12)	1.24±0.11 (8)	1.10± 0 (1)	- (0)

平均±SD

<軟骨異栄養症における低身長>

③特定使用成績調査

1997年4月～2006年3月まで、167施設から395例の調査票が回収された。

・安全性

安全性解析対象集団386例における副作用発現症例率は27.2% (105例/386例)であった。副作用の内訳は「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8.副作用 ◆副作用発現頻度一覧等 軟骨異栄養症」の項参照。

重篤な副作用は14件であった。その内訳は水頭症、脊髄空洞症、アデノイド肥大、睡眠時無呼吸、扁桃肥大、腰痛、側弯症、O脚、O脚の悪化、脳室腹腔シャント機能不全、顔面神経麻痺、脳腫瘍、脊柱管狭窄の悪化、てんかんが各1件であった。転帰は顔面神経麻痺、脳腫瘍、脊柱管狭窄の悪化は未回復、てんかんは不明であったが、それ以外の事象は回復又は軽快であった。

・有効性

成長ホルモンの治療歴のない新規患者(新規例)及び前治療歴有の切替患者(切替例:前治療期間毎)における「成長速度の推移」及び「骨年齢/暦年齢の比の推移」を示す。

成長速度の推移

	開始前	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	7年後	8年後	
新規例 (例数)	4.51±1.72 (211)	6.52±1.69 (220)	5.29±1.45 (177)	4.75±1.32 (148)	4.52±1.37 (115)	4.09±1.42 (95)	3.95±1.27 (67)	4.02±1.42 (41)	3.74±1.54 (17)	
切替例	1年未満 (例数)	4.30± - (1)	6.85± - (1)	4.88± - (1)	4.14± - (1)	3.25± - (1)	2.05± - (1)	1.30± - (0)	- (0)	
	1～3年 未満 (例数)	4.34±1.36 (20)	4.96±1.21 (22)	4.71±1.57 (18)	4.20±1.41 (17)	4.04±1.19 (14)	3.53±1.54 (13)	2.74±2.12 (10)	3.42±1.67 (7)	2.25±2.28 (2)
	3～5年 未満 (例数)	4.44±1.17 (33)	4.63±0.97 (25)	4.74±1.47 (21)	4.20±1.77 (20)	3.53±1.36 (16)	3.28±1.60 (11)	3.00±1.77 (6)	4.72±0.79 (2)	3.71± - (1)
	5年以上 (例数)	3.88±1.26 (9)	3.40±0.97 (7)	2.59±1.77 (4)	2.93±0.13 (2)	2.45±1.25 (2)	2.87±1.78 (2)	1.52±1.09 (2)	- (0)	- (0)

平均±SD : cm/年

骨年齢／暦年齢の比の推移

		開始時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	7年後	8年後
新規例 (例数)		0.77±0.21 (171)	0.81±0.19 (112)	0.87±0.18 (82)	0.90±0.17 (71)	0.95±0.13 (50)	0.99±0.12 (40)	0.98±0.14 (27)	0.99±0.15 (14)	0.85±0.05 (4)
切替例	1年未満 (例数)	0.95± - (1)	0.96± - (1)	0.92± - (1)	0.89± - (1)	0.86± - (1)	0.87± - (1)	0.91± - (1)	- (0)	- (0)
	1～3年 未満 (例数)	0.90±0.20 (16)	0.89±0.14 (11)	0.98±0.13 (8)	0.94±0.13 (9)	1.00±0.13 (8)	1.08±0.07 (6)	1.03±0.07 (5)	1.20± - (1)	0.94±0.06 (2)
	3～5年 未満 (例数)	0.93±0.12 (19)	0.98±0.09 (12)	0.95±0.11 (12)	1.02±0.10 (9)	1.01±0.09 (9)	0.94±0.07 (5)	0.94±0.08 (5)	0.93±0.07 (2)	0.93± - (1)
	5年以上 (例数)	1.08±0.10 (3)	1.11±0.13 (5)	1.15±0.05 (2)	- (0)	- (0)	1.06± - (1)	1.05± - (1)	- (0)	- (0)

平均±SD

<成人成長ホルモン分泌不全症>

④特定使用成績調査¹¹⁾

2009年10月～2014年9月まで特定使用成績調査を実施し、68施設から358例の調査票が回収された。

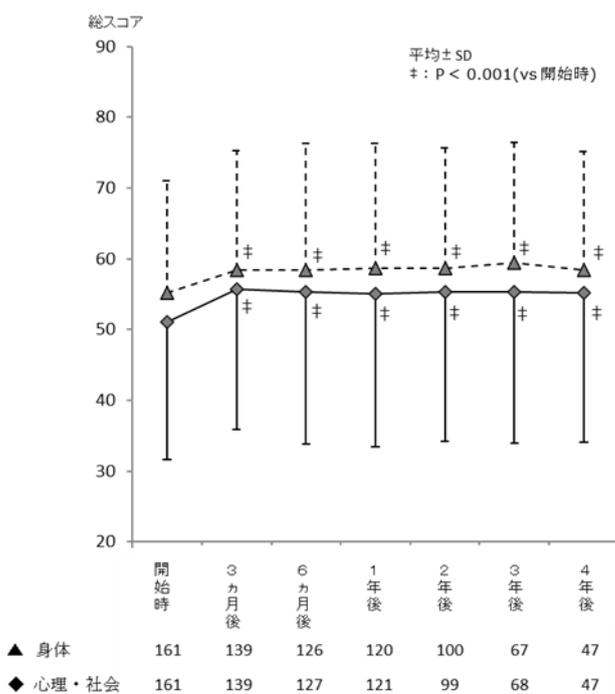
・安全性

安全性解析対象集団334例における副作用発現症例率は16.8%(56例/334例)であった。副作用の内訳は「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用 ◆副作用発現頻度一覧等 成人成長ホルモン分泌不全症」の項参照。

重篤な副作用発現症例率は3.6%(12例/334例)であり、その内訳は頭蓋咽頭腫、下垂体の良性腫瘍が2件/2例、髄膜腫、新生物、下垂体腫瘍、再発下垂体腫瘍、消化管粘膜下腫瘍、てんかん、一過性脳虚血発作、末梢動脈閉塞性疾患が1件/1例であった。転帰は下垂体の良性腫瘍(1件/1例)は回復したが後遺症あり、髄膜腫は未回復であったが、それ以外の事象は回復又は軽快であった。

・有効性

有効性の評価としては、成人下垂体機能低下症のQOL評価のために開発された「成人下垂体機能低下症QOL尺度 (Adult Hypopituitarism Questionnaire)」を使用した調査が行われた^{12), 13)}。



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

⑤特定使用成績調査¹⁴⁾

2009年11月～2018年11月まで特定使用成績調査を実施し、150施設から新規症例461例、継続症例46例の調査票が回収された。

・安全性

成長ホルモンの治療歴のない新規患者(新規症例)の安全性解析対象集団456例における副作用の発現は37例(8.1%)、GHLiquid-1517試験(「(2)臨床効果」及び「⑤骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症 製造販売後臨床試験」の項参照)からの継続患者(継続症例)の安全性解析対象集団46例における副作用は1例(2.2%)であった。副作用の内訳は「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8.副作用 ◆副作用発現頻度一覧等 SGA性低身長症」の項参照。

重篤な副作用発現症例率は新規症例で1.3%(6例/456例)及び継続症例で0.0%(0例/46例)であった。その内訳は、てんかん、アデノイド肥大がそれぞれ2件/2例、中耳炎、甲状腺炎、扁桃肥大がそれぞれ1件/1例であった。転帰はてんかん(1件/1例)が未回復であったが、それ以外の事象は回復又は軽快であった。

・有効性

新規症例及び継続症例における「身長SDSの変化量の推移」及び「成長速度及び成長速度SDSの推移」を示す。ベースラインは、新規症例では本調査開始時点、継続症例では製造販売後臨床試験(GHLiquid-1517)で採用したベースラインである。

身長SDSの変化量の推移

	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	7年後	8年後
新規症例 (例数)	0.757±0.367 (367)	1.190±0.547 (301)	1.477±0.625 (231)	1.632±0.686 (190)	1.787±0.724 (135)	1.945±0.782 (79)	1.986±0.821 (40)	2.447±1.344 (9)
継続症例 (例数)	0.787±0.327 (43)	1.223±0.520 (41)	1.502±0.608 (39)	1.568±0.724 (32)	1.436±0.817 (21)	1.085±0.521 (9)	1.001±0.501 (6)	1.049±0.579 (3)

平均±SD

成長速度及び成長速度SDSの推移

項目		開始時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	7年後	8年後
成長速度 [cm/year]	新規症例 (例数)	5.638±1.626 (290)	8.696±1.533 (367)	7.436±1.450 (301)	6.628±1.191 (230)	6.217±1.375 (186)	5.699±1.325 (134)	5.734±1.291 (78)	5.766±1.324 (38)	6.782±2.024 (9)
	継続症例 (例数)	5.254±0.892 (43)	9.200±1.683 (43)	7.598±1.226 (41)	6.772±1.020 (38)	5.838±1.014 (31)	5.603±1.329 (21)	5.103±1.019 (7)	5.636±1.244 (5)	4.778±1.377 (3)
成長速度 SDS	新規症例 (例数)	-1.752±2.082 (290)	2.985±1.969 (367)	1.645±1.831 (301)	1.013±1.605 (230)	0.750±1.712 (186)	0.299±2.082 (134)	0.651±1.997 (78)	0.557±1.597 (38)	0.575±1.753 (9)
	継続症例 (例数)	-1.808±1.394 (43)	4.049±2.176 (43)	2.354±1.546 (41)	1.564±1.445 (38)	0.583±1.434 (31)	0.105±1.815 (21)	-0.634±2.173 (7)	-0.137±1.893 (5)	0.586±2.072 (3)

平均±SD

⑥製造販売後臨床試験

本臨床試験(GHLiquid-1517) (「(2)臨床効果」の項参照)は製造販売承認日以降、最終来院までを「製造販売後臨床試験」と読み替えて実施し、2009年12月末までに全症例の最終来院を終了した。本臨床試験へ登録された症例における安全性及び有効性について記載する。

・安全性

承認申請時までの副作用を含め、本試験終了時までの副作用の発現割合は36.3%(29例/80例)であった。副作用の内訳は「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8.副作用 ◆副作用発現頻度一覧等 SGA性低身長」の項参照。

承認日以降の製造販売後臨床試験において重篤な副作用はなかった。

・有効性

主要評価項目である260週時点における「身長SDスコアの変化量」、及び「成長速度SDSの推移」を示す。

身長SDスコアの変化量

項目	投与群	260 週後
Δ身長 SD スコア	0.23mg/kg/週 (28 例)	1.21±0.11
	0.47mg/kg/週 (29 例)	2.03±0.11

最小二乗平均±SE

成長速度SDスコアの推移

投与群	ベースライン	52 週後	104 週後	156 週後	208 週後	260 週後	312 週後
0.23mg/kg/週 (例数)	-1.63±0.97 (31)	2.47±1.98 (29)	1.13±1.28 (29)	0.80±1.06 (25)	0.40±1.30 (25)	0.46±2.16 (23)	-0.29±2.15 (9)
0.47mg/kg/週 (例数)	-2.03±1.45 (34)	4.79±1.94 (34)	2.89±1.13 (32)	2.16±1.59 (29)	1.47±1.87 (28)	0.80±2.18 (27)	2.68±3.24 (12)

平均±SD

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

<ヌーナン症候群における低身長>

⑦特定使用成績調査

2017年11月～2021年11月まで特定使用成績調査を実施し、22施設から、ヌーナン症候群における低身長の患者で本調査開始後に初めてフルデイトロピンが投与された患者(新規症例)36例及びGHLIQUID-4020試験を完了した患者(継続症例)35例の調査票が回収された。

・安全性

安全性解析対象集団70症例(新規症例:35例、継続症例:35例)における副作用発現割合は新規症例において11.4%(4/35例)、継続症例において14.3%(5/35例)であった。副作用の内訳は「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8.副作用 ◆副作用発現頻度一覧等 ヌーナン症候群」の項参照。

新規症例における重篤な副作用はなかった。継続症例においては2件の重篤な副作用があり、不整脈(転帰:死亡)及び歯牙腫(転帰:回復)であった。このうち、不整脈の症例は、治験に参加する前から不整脈と肥大型心筋症を含む併発疾患があり、本剤以外の要因も考えられた。

・有効性

日本の小児の標準身長曲線及び日本のヌーナン症候群患者の標準身長曲線からそれぞれ算出した身長SDスコア以下、「身長SDスコア(日本人標準)」及び「身長SDスコア(日本人ヌーナン症候群標準)」と、成長速度(cm/年)、成長速度SDスコアの推移及びベースラインからの変化量を示す。ベースラインは、新規症例では本調査開始時点、継続症例では製造販売後臨床試験(GHLIQUID-4020)で採用したものである。

新規症例

項目		ベースライン	1年後	2年後
身長SD スコア (日本人標準)	スコア (例数)	-2.928±0.711 (33)	-2.419±0.858 (34)	-2.154±0.992 (30)
	ベースラインからの変化量 (例数)	- (-)	0.512±0.390 (33)	0.791±0.542 (29)
身長SD スコア (日本人ヌーナン症候 群標準)	スコア (例数)	-0.375±0.637 (33)	0.136±0.695 (34)	0.434±0.743 (30)
	ベースラインからの変化量 (例数)	- (-)	0.516±0.282 (33)	0.832±0.350 (29)
成長速度[cm/年]	スコア (例数)	4.69±1.24 (29)	7.88±1.67 (33)	6.54±1.68 (30)
	ベースラインからの変化量 (例数)	- (-)	3.45±1.48 (29)	1.78±1.70 (26)
成長速度 SD スコア	スコア (例数)	-1.576±2.378 (29)	3.597±4.571 (33)	1.851±1.994 (30)
	ベースラインからの変化量 (例数)	- (-)	5.606±3.434 (29)	3.735±2.471 (26)

平均±SD

継続症例

項目		ベースライン	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	6年後	6.5年後
身長SD スコア (日本人 標準)	スコア (例数)	-3.324±0.661 (35)	-2.497±0.709 (35)	-2.107±0.777 (35)	-1.926±0.813 (35)	-1.855±0.910 (35)	-1.963±0.990 (32)	-2.079±0.919 (32)	-2.051±0.906 (31)
	ベースライン からの変化量 (例数)	- (-)	0.827±0.376 (35)	1.217±0.535 (35)	1.398±0.615 (35)	1.469±0.745 (35)	1.375±0.766 (32)	1.325±0.776 (32)	1.328±0.753 (31)
身長SD スコア (日本人ヌー ナン症候群 標準)	スコア (例数)	-0.853±0.691 (35)	-0.077±0.746 (35)	0.316±0.809 (35)	0.539±0.809 (35)	0.668±0.858 (35)	0.630±0.867 (32)	0.503±0.822 (32)	0.514±0.821 (31)
	ベースライン からの変化量 (例数)	- (-)	0.775±0.375 (35)	1.168±0.549 (35)	1.391±0.624 (35)	1.520±0.724 (35)	1.503±0.692 (32)	1.443±0.664 (32)	1.429±0.654 (31)
成長速度 [cm/年]	スコア (例数)	4.89±1.01 (35)	8.89±1.60 (35)	7.17±1.36 (35)	6.41±1.18 (35)	5.96±1.12 (35)	4.75±1.28 (32)	5.07±1.22 (30)	-
	ベースライン からの変化量 (例数)	- (-)	4.00±1.82 (35)	2.29±1.62 (35)	1.52±1.39 (35)	1.07±1.22 (35)	-0.20±1.30 (32)	0.10±1.70 (30)	-
成長速度 SD スコア	スコア (例数)	-2.117±1.267 (35)	3.776±1.915 (35)	1.817±1.793 (35)	0.661±1.458 (35)	-0.012±1.704 (35)	-1.114±1.802 (32)	-0.315±1.844 (30)	-
	ベースライン からの変化量 (例数)	- (-)	5.893±2.350 (35)	3.934±2.075 (35)	2.778±1.697 (35)	2.105±2.119 (35)	0.947±1.758 (32)	1.717±2.290 (30)	-

平均±SD

⑧製造販売後臨床試験¹⁵⁾

本臨床試験(GHLIQUID-4020)¹⁰⁾(「(2)臨床効果」の項参照)は製造販売承認日以降、製造販売後臨床試験と読み替え、25施設51症例で試験を継続した。

・安全性

承認申請時の副作用を含め、本試験終了時までの副作用の発現割合は39.2%(20例/51例)であった。副作用の内訳は「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 8.副作用 ◆副作用発現頻度一覧等 ノーナン症候群」の項参照。

重篤な副作用発現症例率は2.0%(1例/51例)であり、多発性筋炎(1件/1例)が報告され、転帰は軽快であった。

・有効性

0.23mg/kg/週投与群及び0.47mg/kg/週投与群における「身長SDSの変化量」及び「身長SDS及び成長速度SDSの推移」を示す。104週時点までの結果については、「(2)臨床効果」の項参照。

身長SDスコアの変化量

項目	投与群	208週後	群間差 (95%信頼区間) p値
Δ身長SDS	0.23mg/kg/週 (25例)	0.85±0.13	0.99 (0.62, 1.36) p < 0.0001
	0.47mg/kg/週 (26例)	1.84±0.13	

最小二乗平均±SE
ANCOVA model、有意水準両側5%

身長SDスコア及び成長速度SDスコアの推移

項目	投与群	ベースライン	208週後
身長SDスコア (例数)	0.23mg/kg/週	-3.24±0.76 (25例)	-2.39±0.84 (25例)
	0.47mg/kg/週	-3.25±0.71 (26例)	-1.40±0.89 (23例)
成長速度SDスコア (例数)	0.23mg/kg/週	-1.99±1.17 (25例)	-0.73±1.52 (25例)
	0.47mg/kg/週	-1.70±1.33 (26例)	0.89±1.61 (23例)

平均±SD

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

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

(7)その他

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

	一般名
ヒト成長ホルモン製剤	ソマトロピン (遺伝子組換え)
長時間作用型ヒト成長ホルモン製剤	ソマプシタン (遺伝子組換え)、ソムアトロゴン (遺伝子組換え)

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

成長促進作用

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 身体成長促進作用¹⁶⁾

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)。

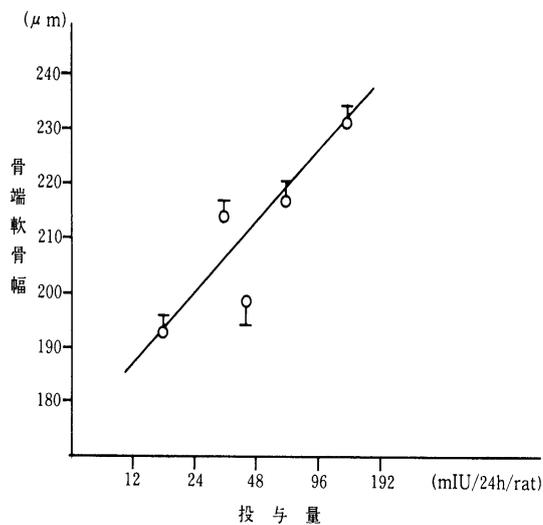


図1 下垂体摘出ラット脛骨骨端軟骨に対する作用

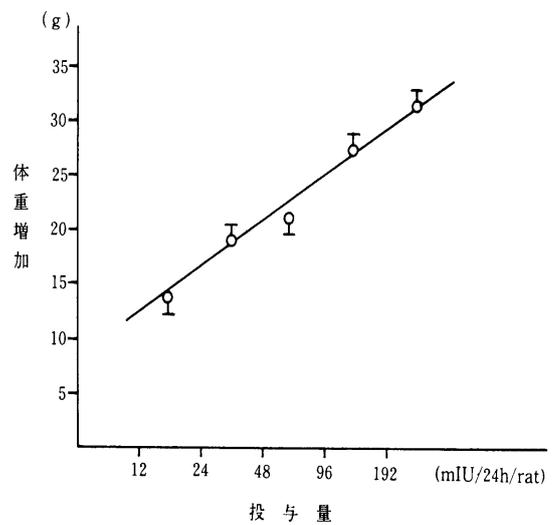


図2 下垂体摘出ラットの体重増加に対する作用

2) 血清ソマトメジンC濃度上昇作用¹⁷⁾

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

[§]本剤の承認されている投与経路は皮下投与である。

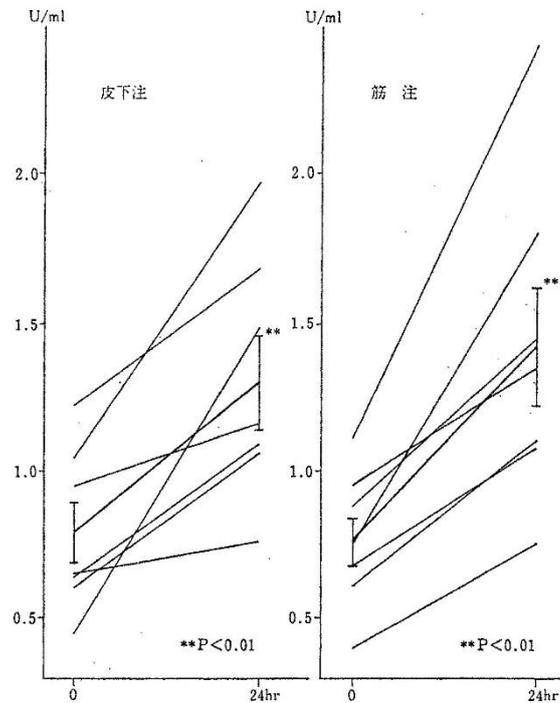


図3 ノルデイトロピン®投与後の血中ソマトメジンCの変動

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

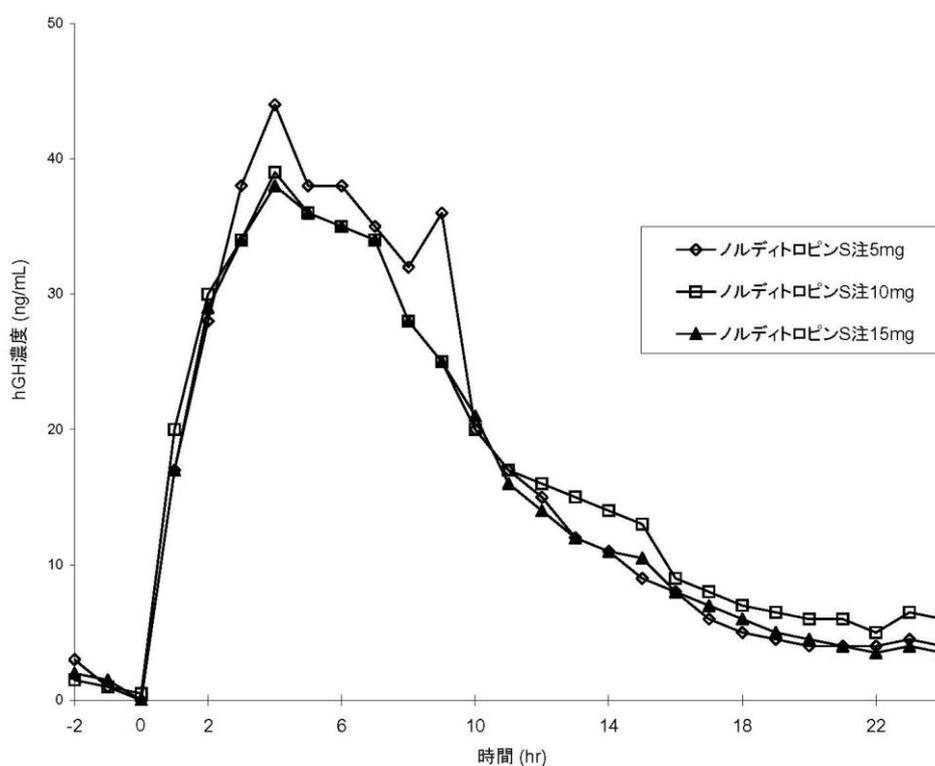
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<外国人データ>

健常成人にノルデイトロピン®S注5mg、10mg及び15mgを体表面積 m^2 あたり2.5mg(約0.08mg/kg)単回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¹⁸⁾。



	対象 人数	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (hr)		$AUC_{(0-24)}$ (ng·hr/mL)	
		幾何平均値	SD	中央値	SD	幾何平均値	CV(%)
ノルデイトロピン®S注5mg	24	46.06	14.45	4.12	1.16	406.79	22.55
ノルデイトロピン®S注10mg	25	45.18	14.05	4.13	1.52	392.18	23.20
ノルデイトロピン®S注15mg	27	42.39	12.96	4.10	1.23	396.90	25.20

ノルデイトロピン®S注5mg/10mg/15mgは日本国内では販売していない。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(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)その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

「1. 血中濃度の推移 (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

5. 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¹⁹⁾。

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

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

7. 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²⁰⁾。

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

(2)肝機能障害被験者における薬物動態

該当資料なし

(3)高齢者における薬物動態

該当資料なし

11. その他

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 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。][9.1.2、9.1.3参照]

(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。

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 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女性へは投与しないこと(「9.5 妊婦」の項参照)。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

<効能共通>

8.1 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。特にターナー症候群においては、耐糖能の低下を合併することがあり、経過を注意深く観察すること。[9.1.1、11.1.5 参照]

(解説)

令和4年4月4日付「厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課課長通知(薬生安発0404第1号)」に基づいた使用上の注意の改訂に準拠している。

ソマトロピン製剤(GH製剤)の薬理作用により、インスリン感受性の低下に伴う血糖値の上昇が想定されることから、糖尿病の病状を悪化させる可能性があるため、糖尿病患者に対しては血糖値等の定期的な測定を行うこととした。また、ターナー症候群は耐糖能の低下を招くことがあり、糖尿病を合併する頻度が他の対象疾患よりも高いため、経過を注意深く観察することとした²¹⁾。

8.2 甲状腺機能低下症があらわれ又は悪化し、本剤による治療効果が低下することがある。甲状腺機能を定期的に検査し、必要に応じて、適切な治療を行うこと。[11.2参照]

(解説)

GHの投与により、T4からT3への転換が促進され、血清T4の低下及び血清T3の増加が生じるとの報告がある²⁶⁾。中枢性甲状腺機能低下症が顕在化し、T4補充量の増加を来すことがある。

<成人成長ホルモン分泌不全症>

8.3 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。[7.1、7.2参照]

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症の治療は補充療法であるため、用量は血中GHが正常値範囲内に維持することが重要である。その指標として血清IGF-I濃度が基準値内になるよう用量調整を行う。

8.4 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。[10.2参照]

(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。

8.5 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²²⁾。

8.6 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症の患者では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、成人成長ホルモン分泌不全症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ため²³⁾、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

<SGA性低身長症>

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

(解説)

日本小児内分泌学会/日本末熟児新生児学会報告の国内ガイドライン²⁰⁾に基づき記載した。

8.8 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。

(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が必要であるため、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治療を行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者

糖尿病患者では、投与開始前に血糖(血糖値、HbA1c等)及び糖尿病合併症(糖尿病網膜症等)の病勢をコントロールしておくこと。投与開始後は定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、また、糖尿病合併症(糖尿病網膜症等)を含め、患者の状態を注意深く観察すること。必要に応じて、糖尿病用薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病の症状の顕在化又は悪化が認められた場合は、本剤の投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。

耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者(肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等)では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。[8.1、10.2、11.1.5参照]

(解説)

令和4年4月4日付「厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課課長通知(薬生安発0404第1号)」に基づいた使用上の注意の改訂に準拠している。

ソマトロピン製剤(GH製剤)の薬理作用により、インスリン感受性の低下に伴う血糖値の上昇が想定されることから、糖尿病の病状を悪化させる可能性があるため、糖尿病患者に対しては血糖値等の定期的な測定や糖尿病用薬との併用について注意を行うこととした。また、ソマトロピン製剤(GH製剤)は、細胞増殖作用によって糖尿病網膜症の病状を悪化させる可能性があるため注意を行うこととした²¹⁾。

9.1.2 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

脳腫瘍の進行や再発の観察を十分に行うこと。成長ホルモンは細胞増殖作用を有する。[2.1 参照]

(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患者の場合には、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。

9.1.3 脳腫瘍の既往のある患者

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。成人成長ホルモン分泌不全症の患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び海外臨床試験において、成長ホルモン投与後に脳腫瘍の再発が報告されている。[2.1 参照]

(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)による成長ホルモン分泌不全性低身長症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者に投与した場合、脳腫瘍の進行や再発率の上昇の可能性が考えられる。脳腫瘍の既往を有する患者に成長ホルモンの治療を開始する場合には、画像診断などにより脳腫瘍の再発の徴候がないことを確認してから行い、また投与開始後も定期的な画像診断などにより基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い、慎重に投与すること。脳腫瘍の治療後2年間、自然経過としても再発頻度の高い時期と考えられるため、成長ホルモン治療をみあわせることが望ましい²²⁾とされている。

9.1.4 心疾患のある患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

(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のある患者では、浮腫を助長する可能性がある。

9.1.5 大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者

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。本剤により症状の悪化を助長する可能性がある。

(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投与により症状の悪化を助長する可能性があり、またこれらの症状は重篤であるため大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者に本剤を投与する場合は、低身長改善の有益性が大孔狭窄悪化の危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。またMRI等による定期的観察を十分に行い、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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

(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腎疾患のある患者では、浮腫を助長する可能性がある。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.2 参照]

(解説)

本剤を妊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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

本剤を授乳婦に投与した経験はなく、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。

(7)小児等

設定されていない

(8)高齢者

9.8 高齢者

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。一般に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。

(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¹⁸⁾(「V. 治療に関する項目 4.用法及び用量に関連する注意 7.2」参照)。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 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
主にCYP3Aで代謝される薬剤 性ホルモン製剤 抗てんかん薬 シクロスポリン等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、これらの薬剤の用量に注意すること。	成長ホルモンがCYP3Aにより代謝される化合物のクリアランスを増加させる可能性があるため。

(解説)

GHはCYP3Aを誘導する²⁴⁾ため、CYP3Aにより代謝される化合物のクリアランスを増加させる可能性があることから設定した。

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作用を有するため。
	血清コルチゾール濃度が低下することがあるため、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。

(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²⁵⁾。また、GHが11β-HSD-1を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させ、血清コルチゾール濃度が低下することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口エストロゲン [8.4参照]	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。

(解説)

経口エストロゲンがIGF-I産生を抑制し、成長ホルモンの作用が抑制されることがあるため、成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者には本剤の増量を検討する必要がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビッグアニド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 等 [9.1.1参照]	本剤投与により、血糖値が上昇することがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、これらの薬剤の投与量の調整を行うこと。	成長ホルモンがインスリン感受性を低下させるため。

(解説)

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン [8.2参照]	本剤投与により甲状腺機能低下が顕在化又は悪化することがあるため、甲状腺ホルモンの用量に注意すること。	成長ホルモンの投与により、中枢性(二次性)甲状腺機能低下症があらわれることがあるため。

(解説)

成長ホルモンの投与によりT4からT3への転換が促進され、血清T4の低下及び血清T3の増加が生じるとの報告がある²⁶⁾。中枢性甲状腺機能低下症が顕在化し、T4補充量の増加を来すことがあることから、本注意を設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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場合に、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。

(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。

11.1.2 けいれん(頻度不明)

(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²⁷⁾。

11.1.3 甲状腺機能亢進症(頻度不明)

(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。

11.1.4 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。

(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。

11.1.5 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。[8.1、9.1.1参照]

(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。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過 敏 症			そう痒(症)、発疹(じん麻疹、紅斑等)	
内 分 泌		TSH上昇及び低下、耐糖能低下	T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 値の増加及び減少、甲状腺機能低下症 ^{注)}	
肝 臓		ALT上昇	AST上昇、 γ -GTP上昇	
消 化 器			嘔気、嘔吐、腹痛	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛	筋痛、四肢痛、背部痛	踵骨骨端炎、筋痙縮、筋骨格硬直	大腿骨骨頭壊死、有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭沁り症、周期性四肢麻痺、側弯症等の脊柱変形の進行、関節硬直
投 与 部 位			注射部位反応(熱感・疼痛・発赤・硬結)	皮下脂肪の消失
神 経 系		倦怠感、頭痛、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
そ の 他	浮腫	ALP上昇	LDH上昇、血清P上昇、蛋白尿、白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、好酸球増多	CK(CPK)上昇、ミオグロビン上昇

注)[8.2 参照]

◆副作用発現頻度一覧等

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

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

発現件数率は 発現件数/調査症例数(%)

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

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

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

<ターナー症候群>

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

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

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

注)1991年1月18日から2001年1月17日までの集計

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

<軟骨異栄養症>

	承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ¹⁾
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(%))	
SOC	LLT	承認時 までの 累計	製造販 売後調 査の累 計 ¹⁾
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(%))	
SOC	LLT	承認時 までの 累計	製造販 売後調 査の累 計 ¹⁾
筋骨格系 および 結合組織障害	背部痛		3(0.78)
	〇脚		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	微熱		1(0.26)
	注射部位疼痛		3(0.78)
臨床検査	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(%))	
SOC	LLT	承認時までの累計	製造販売後調査の累計 ^{注)}
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ減少		2(0.52)
	血中アルカリホスファターゼ増加		6(1.55)
	血中クロール増加		4(1.04)
	血中クロール減少		1(0.26)
	血糖減少		1(0.26)
	血糖値上昇		11(2.85)
	好塩基球数増加		3(0.78)
	好酸球数減少		6(1.55)
	好酸球数増加	2(3.39)	16(4.15)
	好中球数減少	1(1.69)	1(0.26)
	好中球数増加	1(1.69)	2(0.52)
	骨髄球数増加	1(1.69)	
	赤血球数減少		1(0.26)
	赤血球数増加		2(0.52)
	総コレステロール減少		1(0.26)
	総コレステロール増加		1(0.26)
	耐糖能低下		1(0.26)
	単球数減少		2(0.52)
	単球数増加	1(1.69)	5(1.30)
	尿潜血陽性		4(1.04)
	尿糖		2(0.52)
	白血球数減少		7(1.81)
	白血球数増加	1(1.69)	7(1.81)
	遊離T3増加		10(2.59)
	遊離T4減少		1(0.26)
	遊離T4増加		1(0.26)
傷害、中毒 および 処置合併症	垂脱臼股		1(0.26)
	脳室腹腔シャント機能不全		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。
副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)」の器官別大分類(SOC)および下層語(LLT)を用いて集計した。

<成人成長ホルモン分泌不全症>

	承認時までの累計	製造販売後調査の累計
調査症例数	180例	334例
副作用等の発現症例数	115例	56例
副作用等の発現件数	413件	69件
副作用の発現症例率	63.9%	16.8%

発現件数率は 発現件数/調査症例数(%)

副作用名 MedDRA/J(Ver.17.1)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	PT	承認時迄 の累計	製造販売後 調査の累計
感染症および寄生虫症	せつ	1 (0.6)	
	歯肉炎	1 (0.6)	
	鼻咽頭炎	3 (1.7)	
	腹膜炎	1 (0.6)	
	腎盂腎炎	1 (0.6)	
	副鼻腔炎	1 (0.6)	
	口腔ヘルペス	1 (0.6)	
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 (0.6)
	メラノサイト性母斑	1 (0.6)	
	髄膜腫		1 (0.3)
	新生物		1 (0.3)
	下垂体腫瘍		1 (0.3)
	皮膚乳頭腫	2 (1.1)	
	再発下垂体腫瘍		1 (0.3)
	下垂体の良性腫瘍		2 (0.6)
	乳腺腺腫	1 (0.6)	
	消化管粘膜下腫瘍		1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1 (0.6)	1 (0.3)
代謝および 栄養障害	糖尿病		3 (0.9)
	コントロール不良の 糖尿病		1 (0.3)
	耐糖能障害	3 (1.7)	8 (2.4)
	高コレステロール血 症	—	3 (0.9)
	高尿酸血症	—	1 (0.3)
	低ナトリウム血症	1 (0.6)	
	食欲減退	1 (0.6)	
	高脂血症		2 (0.6)
	2型糖尿病	1 (0.6)	3 (0.9)
	精神障害	不眠症	2 (1.1)
神経症			1 (0.3)
神経系障害	手根管症候群	3 (1.7)	
	浮動性めまい	1 (0.6)	
	味覚異常	1 (0.6)	
	てんかん		1 (0.3)
	頭痛	17 (9.4)	2 (0.6)
	筋緊張亢進	3 (1.7)	

副作用名 MedDRA/J(Ver.17.1)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	PT	承認時迄 の累計	製造販売後 調査の累計
神経系障害	感覚鈍麻	21 (11.7)	
	多発ニューロパチー	1 (0.6)	
	感覚障害	2 (1.1)	
	一過性脳虚血発作		1 (0.3)
眼障害	眼瞼浮腫	1 (0.6)	
	視力低下	1 (0.6)	
	結膜充血	1 (0.6)	
耳および迷 路障害	耳痛	1 (0.6)	
	耳鳴	1 (0.6)	
	片耳難聴	1 (0.6)	
	突発難聴	1 (0.6)	
心臓障害	徐脈	1 (0.6)	
	動悸	1 (0.6)	
	心室性期外収縮	1 (0.6)	
血管障害	高血圧	2 (1.1)	2 (0.6)
	起立性低血圧	1 (0.6)	
	末梢動脈閉塞性疾 患		1 (0.3)
呼吸器、胸郭 および縦隔 障害	喘息	4 (2.2)	
	息詰まり感	1 (0.6)	
	過換気	1 (0.6)	
	間質性肺疾患		1 (0.3)
胃腸障害	鼻漏	1 (0.6)	
	腹痛	1 (0.6)	
	上腹部痛	3 (1.7)	
	便秘	1 (0.6)	1 (0.3)
	下痢	1 (0.6)	
	消化不良	4 (2.2)	1 (0.3)
	白色便	1 (0.6)	
	胃食道逆流性疾患		1 (0.3)
	痔核	1 (0.6)	
	メレナ	1 (0.6)	
悪心	2 (1.1)		
嘔吐	1 (0.6)		
肝胆道系障 害	肝機能異常	3 (1.7)	

次のページに続く

副作用名 MedDRA/J(Ver.17.1)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	PT	承認時迄 の累計	製造販売後 調査の累計
皮膚および 皮下組織障 害	ざ瘡	4 (2.2)	
	脱毛症	1 (0.6)	
	接触性皮膚炎	1 (0.6)	
	湿疹	1 (0.6)	
	皮下出血	1 (0.6)	
	毛髪成長異常	1 (0.6)	
	白斑	1 (0.6)	
	そう痒症	2 (1.1)	
	乾癬	1 (0.6)	
	膿疱性乾癬	1 (0.6)	
	発疹	1 (0.6)	
	脂漏性皮膚炎	1 (0.6)	
	顔面腫脹	1 (0.6)	
	蕁麻疹	4 (2.2)	
色素沈着障害	2 (1.1)		
筋骨格系お よび結合組 織障害	関節痛	39 (21.7)	2 (0.6)
	関節炎	1 (0.6)	
	背部痛	25 (13.9)	
	関節腫脹	2 (1.1)	
	筋痙攣	3 (1.7)	
	筋骨格痛	3 (1.7)	
	筋肉痛	13 (7.2)	
	頸部痛	2 (1.1)	
	四肢痛	13 (7.2)	
	関節周囲炎	1 (0.6)	
	腱鞘炎	1 (0.6)	
	筋骨格系胸痛	1 (0.6)	
	筋骨格硬直	6 (3.3)	1 (0.3)
	筋骨格不快感	1 (0.6)	
狭窄性腱鞘炎	1 (0.6)		
腎および尿 路障害	蛋白尿	1 (0.6)	
生殖系およ び乳房障害	良性前立腺肥大症		1 (0.3)
	女性化乳房	1 (0.6)	
	乳房不快感	2 (1.1)	
性器出血	1 (0.6)		
先天性、家族 性および遺 伝性障害	ラケ嚢胞		1 (0.3)
一般・全身障 害および投 与部位の状 態	胸痛	2 (1.1)	
	顔面浮腫	5 (2.8)	2 (0.6)
	疲労	1 (0.6)	
	異常感	2 (1.1)	
	全身性浮腫	1 (0.6)	
	肥大	2 (1.1)	
	注射部位出血	1 (0.6)	
	注射部位疼痛	2 (1.1)	
	倦怠感	9 (5.0)	
	腫瘤	1 (0.6)	

副作用名 MedDRA/J(Ver.17.1)		発現件数(件) (発現件数率(%))	
SOC	PT	承認時迄 の累計	製造販売後 調査の累計
一般・全身障 害および投 与部位の状 態	浮腫	24 (13.3)	8 (2.4)
	末梢性浮腫	33 (18.3)	3 (0.9)
	疼痛	3 (1.7)	
	発熱	1 (0.6)	
	口渇	1 (0.6)	
	末梢腫脹	3 (1.7)	
	臨床検査	アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	5 (2.8)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増 加		2 (1.1)	
血中クロール減少		1 (0.6)	
血中ブドウ糖増加		2 (1.1)	
血中インスリン増加		2 (1.1)	
血圧上昇		2 (1.1)	
血中ナトリウム減少		1 (0.6)	
血中甲状腺刺激ホル モン減少		1 (0.6)	
血中甲状腺刺激ホル モン増加		1 (0.6)	
血中トリグリセリド増 加		2 (1.1)	
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加		2 (1.1)	
耐糖能低下		1 (0.6)	2 (0.6)
グリコヘモグロビン 増加		1 (0.6)	1 (0.3)
尿中血陽性		2 (1.1)	
脂質異常			1 (0.3)
肝機能検査異常			2 (0.6)
血小板数減少		1 (0.6)	
甲状腺機能検査異 常			1 (0.3)
超低比重リポ蛋白増 加		1 (0.6)	
体重増加			1 (0.3)
血中リン増加	6 (3.3)		
血小板数増加	1 (0.6)		
遊離サイロキシン減 少	1 (0.6)		
血中アルカリホスフ ァターゼ増加	8 (4.4)		
インスリン様成長因 子増加	27 (15.0)		
尿量減少	1 (0.6)		

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

<SGA性低身長症>

	承認時までの累計*
調査症例数	80例
副作用等の発現症例数	29例
副作用等の発現件数	53件
副作用の発現症例率	36.3%

	製造販売後調査の累計
調査症例数	502例
副作用等の発現症例数	38例
副作用等の発現件数	52件
副作用の発現症例率	7.60%

発現件数率は 発現件数/調査症例数(%)

発現件数率は 発現件数/調査症例数(%)

副作用名 MedDRA/J(Ver.12.1)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	承認時までの累計*
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	7 (8.8)
	関節痛	9 (11.3)
	骨発育異常	1 (1.3)
	足変形	1 (1.3)
代謝および栄養障害	成長痛	1 (1.3)
	高インスリン血症	3 (3.8)
	耐糖能障害	2 (2.5)
臨床検査	抗体検査陽性	2 (2.5)
	血中クレアチニン増加	1 (1.3)
	白血球数増加	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	1 (1.3)
	皮下出血	1 (1.3)
	そう痒症	1 (1.3)
	蕁麻疹	1 (1.3)
全身障害および投与局所様態	注射部位紅斑	2 (2.5)
	注射部位そう痒感	2 (2.5)
	顔面浮腫	1 (1.3)
	注射部位腫脹	1 (1.3)
神経系障害	頭痛	2 (2.5)
	感覚鈍麻	1 (1.3)
肝胆道系障害	肝機能異常	4 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	扁桃肥大	2 (2.5)
	アデノイド肥大	1 (1.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	陰嚢水腫	1 (1.3)
	多発性骨端骨異形成症	1 (1.3)
眼障害	近視	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	関節脱臼	1 (1.3)
腎および尿路障害	IgA腎症	1 (1.3)

副作用名 MedDRA/J(Ver.22.0)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	製造販売後調査の累計
感染症および寄生虫症	中耳炎	1 (0.20)
内分泌障害	思春期早発症	3 (0.60)
	甲状腺機能低下症	2 (0.40)
	甲状腺炎	1 (0.20)
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	3 (0.60)
	高脂血症	1 (0.20)
	耐糖能障害	1 (0.20)
神経系障害	てんかん	2 (0.40)
心臓障害	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.20)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アデノイド肥大	2 (0.40)
	扁桃肥大	1 (0.20)
胃腸障害	過敏性腸症候群	1 (0.20)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1 (0.20)
	発疹	1 (0.20)
腎および尿路障害	蛋白尿	2 (0.40)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位発疹	1 (0.20)
臨床検査	遊離サイロキシン減少	1 (0.20)
	インスリン様成長因子増加	5 (1.00)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.20)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.40)
	肝機能検査異常	7 (1.39)
	脂質異常	1 (0.20)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.20)
	尿中血陽性	8 (1.59)
	尿中蛋白陽性	2 (0.40)

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

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

※)製造販売後臨床試験(GHLIQUID-1517)における承認時~終了時までの累計も含め、本臨床試験における安全性解析対象集団を基に集計した。

<ヌーナン症候群>¹⁵⁾

	承認時までの累計 ^{※1}	製造販売後調査の累計
調査症例数	51例	70例
副作用等の発現症例数	20例	9例
副作用等の発現件数	27件	10件
副作用の発現症例率	39.2%	12.9%

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

発現件数率は 発現件数／調査症例数(%)

副作用名 MedDRA (Ver.24.1)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	承認時までの累計 ^{※1}
代謝および 栄養障害	高インスリン血症	2(3.9)
	耐糖能障害	1(2.0)
	インスリン抵抗性	1(2.0)
筋骨格系お よび結合組 織障害	多発性筋炎	1(2.0)
	シーバー病	1(2.0)
	関節痛	1(2.0)
	側弯症	1(2.0)
呼吸器、胸 郭および縦 隔障害	喘息	1(2.0)
	鼻茸	1(2.0)
	鼻漏	1(2.0)
	扁桃肥大	1(2.0)
皮膚および 皮下組織障 害	皮下出血	1(2.0)
	蕁麻疹	1(2.0)
	湿疹	1(2.0)
一般・全身 障害および 投与部位の 状態	投与部位内出血	1(2.0)
	末梢性浮腫	1(2.0)
	胸痛	1(2.0)
先天性、家 族性および 遺伝性障害	先天性母斑	1(2.0)
内分泌障害	自己免疫性甲状腺炎	1(2.0)
感染症およ び寄生虫症	皮膚感染	1(2.0)
神経系障害	頭痛	1(2.0)
心臓障害	不整脈 ^{※2}	1(2.0)
	左室肥大 ^{※2}	1(2.0)
腎および尿 路障害	蛋白尿	1(2.0)
生殖系及び 乳房障害	乳房腫大	1(2.0)
血管障害	表在静脈隆起	1(2.0)

副作用名 MedDRA (Ver.24.1)		発現件数(件) (発現件数率(%))
SOC	PT	製造販売後調査の 累計
精神障害	遺尿	1(1.4)
筋骨格系お よび結合組 織障害	側弯症	2(2.9)
呼吸器、胸 郭および縦 隔障害	アレルギー性鼻炎	1(1.4)
一般・全身 障害および 投与部位の 状態	注射部位疼痛	1(1.4)
先天性、家 族性および 遺伝性障害	歯牙腫	1(1.4)
心臓障害	不整脈	1(1.4)
	心室性期外収縮	1(1.4)
臨床検査	脳性ナトリウム利尿 ペプチド増加	1(1.4)
	インスリン様成長因 子増加	1(1.4)

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

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

※1) 製造販売後臨床試験(GHLLIQUID-4020)における承認時～終了時までの累計も含めて集計した。

※2) 特定使用成績調査の期間中にGHLLIQUID-4020試験から継続していた症例から報告されたが、発現日がGHLLIQUID-4020試験中であつたため、本事象は本試験中に発生した副作用として集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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^{28),29)}。

(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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

- (1) 本剤の使用にあたっては必ず添付の取扱説明書を読むこと。また本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。
- (2) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。
- (3) 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。
- (4) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
- (5) 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。

(解説)

(2)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。

14.1.2 投与部位

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。

(解説)

長期間連日皮下注射を行うインスリン製剤に準じて設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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^{30),31)}。

15.1.2 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)

現時点でGH投与により脳腫瘍の再発リスクが上昇するとするデータはないが、成人成長ホルモン不全症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(J/2/J試験)では頭蓋咽頭腫の再発が44例中1例、海外臨床試験では本剤が投与された281例中6例(2.1%:下垂体の良性腫瘍5例、下垂体腫瘍1例)にみられている。また、他のヒトGH製剤の成長ホルモン分泌不全症を対象とした国内臨床試験でも脳腫瘍の再発が報告されている³²⁾。

15.1.3 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³³⁾、³⁴⁾

15.1.4 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³⁵⁾。

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³⁶⁾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。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解説)

ラットによる、妊娠前及び妊娠初期投与試験の高投与量群(1.0 IU/kg/日以上)において、交尾率及び妊娠率の低下³⁷⁾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(「2. 禁忌内容とその理由 2.3」及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5)妊婦」の項参照)。

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」の項参照)

(2)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25 I.U./kgの用量でソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与したところ、一般行動への影響は認められなかったが、ヘキソバルビタール睡眠時間の短縮が認められた。一方、下垂体抽出型ヒト成長ホルモン製剤でも同様の作用が認められた。また、自発運動、体温及び協調運動への影響は認められなかった。ネコに12.5 I.U./kgまでソマトロピン(遺伝子組換え)を皮下投与したところ、自発脳波、脳波覚醒反応及び行動への影響は認められなかった。

2)呼吸・循環器系

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

3)自律神経系

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

4)泌尿・生殖器系

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

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

5)その他

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

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

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)100 I.U./kgを皮下投与し、14日間観察したとき、症状、血圧、脈拍、直腸温、血液・血液生化学・尿検査所見に異常は認められなかった。

(2)反復投与毒性試験

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

(3)遺伝毒性試験

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。

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)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。

§ 承認されている投与経路は皮下投与である。

(7)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)溶血性試験

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg、同注10mg及び同注15mg
処方箋医薬品^{注)}
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分 : ソマトロピン(遺伝子組換え)

2. 有効期間

	有効期間
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg、同注10mg	24ヵ月
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg	21ヵ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

<5mg及び10mg>

20.1 使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。
やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、以下の期間内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。
・25℃以下の場合、冷蔵庫外で保存した日から21日以内
・30℃以下の場合、冷蔵庫外で保存した日から14日以内

<15mg>

20.2 使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。
やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間 (35日)を超えない範囲で、25℃以下で保存した日から21日以内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

(解説)

使用開始後の安定性に基づいて設定した。

本剤は、使用開始後は冷蔵庫内での保管が原則となっているが、冷蔵庫に入れ忘れた場合や、長期間の外出や災害等で冷蔵庫での継続保存が困難な場合などの、“やむを得ない場合”の対応として、海外で認められている保管方法を追記した。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド :有り

くすりのしおり :有り

その他の患者向け資料

・ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg/10mg/15mgを注射される方へ
「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:

- ・ジェトロピン®ゴークイック注用5.3mg、同ゴークイック注用12mg、同TC注用5.3mg、同TC注用12mg (ファイザー)
- ・ヒューマトロップ注射用6mg、同注射用12mg (日本イーライリリー)
- ・グロウジェクト®皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg、同注射用 8mg、同BC注射用 8mg (JCRファーマ)
- ・ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル (サンド)

同効薬:	
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ジェトロピン®ゴークイック注射用5.3mg、同ゴークイック注射用12mg、同TC注射用5.3mg、同TC注射用12mg ・ヒューマトロブ注射用6mg、同注射用12mg ・グロウジェクト®皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg、同注射用 8mg、同BC注射用8mg ・ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	<ul style="list-style-type: none"> ・ジェトロピン®ゴークイック注射用5.3mg、同ゴークイック注射用12mg、同TC注射用5.3mg、同TC注射用12mg ・ヒューマトロブ注射用6mg、同注射用12mg ・グロウジェクト®皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg、同注射用 8mg、同BC注射用8mg ・ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒューマトロブ注射用6mg、同注射用12mg
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	<ul style="list-style-type: none"> ・ジェトロピン®ゴークイック注射用5.3mg、同ゴークイック注射用12mg、同TC注射用5.3mg、同TC注射用12mg ・ヒューマトロブ注射用6mg、同注射用12mg ・グロウジェクト®皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg、同注射用 8mg、同BC注射用 8mg ・ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル
骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症	<ul style="list-style-type: none"> ・ジェトロピン®ゴークイック注射用5.3mg、同ゴークイック注射用12mg、同TC注射用5.3mg、同TC注射用12mg ・グロウジェクト®皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg、同注射用 8mg、同BC注射用 8mg ・ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」シュアパル、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」シュアパル
骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	該当しない

7. 国際誕生年月日

1988年4月28日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	発売開始年月日
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 5mg	2010年6月24日	22200AMX00390000	2010年9月24日	2010年10月29日
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 10mg		22200AMX00391000		
ノルデイトロピン® フレックスプロ®注 15mg		22200AMX00392000		

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

製造販売承認日	変更履歴
1991年 1月18日	「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示すターナー症候群における低身長」効能又は効果追加
1997年 4月22日	「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長」効能又は効果追加
2000年11月16日	「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」 (「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」に対する効能又は効果の一部変更承認)
2009年 4月22日	「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」効能又は効果追加
2009年 6月17日	「骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症」効能又は効果追加

2017年11月30日	「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」効能又は効果追加
-------------	------------------------------------

注)「ヌーナン症候群における低身長」以外は現在販売していない先行剤形品での承認である。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

効能・効果	再審査期間	再審査結果通知日	再審査結果
骨端線閉鎖を伴わない 成長ホルモン分泌不全性 低身長症	10年 (1988年11月30日～ 1998年9月19日)	2002年9月25日	薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない
骨端線閉鎖を伴わない ターナー症候群における 低身長	10年 (1991年1月18日～ 2001年1月17日)	2004年3月23日	薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない
骨端線閉鎖を伴わない 軟骨異栄養症における 低身長	10年 (1997年4月22日～ 2007年4月21日)	2009年9月29日	薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない
成人成長ホルモン分泌不全 症(重症に限る)	残余期間 (2009年4月22日～ 2010年4月19日)	2014年3月24日	薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない
骨端線閉鎖を伴わない SGA性低身長症	残余期間 (2009年6月17日～ 2012年10月15日)	2014年12月18日	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない
骨端線閉鎖を伴わないヌー ナン症候群における低身長	4年 (2017年11月30日～ 2021年11月29日)	2024年6月26日	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第(昭和35年法律第145号)14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

注)「SGA性低身長症」以外は現在販売していない先行剤形品の再審査である。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない

13. 各種コード

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

14. 保険給付上の注意

平成22年9月24日付保医発0924第1号厚生労働省保険局医療課長通知の留意事項：

ノルデイトロピン フレックスプロ注5mg、同注10mg、同注15mg

①本製剤は、ヒト成長ホルモン製剤であり、本製剤を投与した場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

②本製剤は、注射液が予め注入器に充填された注入器一体型の製剤であるので、在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

X I . 文献

1. 引用文献一覧

- 1 田中敏章ほか: 日本小児科学会雑誌, 2007;111(4):641-6.
- 2 新美 仁男ほか: 小児科臨床, 1999;52(5):923-34.
- 3 高野 加寿恵ほか: 薬理と臨床, 1991;1(2):71-81.
- 4 高野 加寿恵ほか: 基礎と臨床, 1987;21(17):6812-26.
- 5 高野 加寿恵ほか: Progr Med, 1989;9(3):1236-47.
- 6 清野 佳紀ほか: ホルモンと臨床, 1995;43:1041-50.
- 7 社内資料:第Ⅲ相試験(GHLiquid-1518)(2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2)
- 8 社内資料:第Ⅲ相試験(GHLiquid-1519)(2009年4月22日承認、CTD2.7.6.3)
- 9 社内資料:第Ⅲ相試験(GHLiquid-1516、GHLiquid-1517 中間解析)(2009年6月17日承認、CTD2.7.6.9)
- 10 社内資料:第Ⅲ相試験(GHLIQUID-4020 中間解析)(2017年11月30日承認、CTD2.7.6.1)
- 11 社内資料:GH-3811 製造販売後調査(ノルデイトロピン 特定使用成績調査結果報告書)
- 12 Ishii H., et al.: Growth Hormone & IGF Research 2017; 36: 36-43. (PMID: 28923784)
- 13 Ishii H., et al.: Growth Horm IGF Res. 2018;40:74-75 (PMID: 29459140)
- 14 社内資料:GH-3812 製造販売後調査(非介入研究報告書)
- 15 Horikawa R., et al.: Ender J, 2020;67(8):803-18. (PMID: 32269181)
- 16 Jørgensen, K.D.: Acta Endocrinol, 1987;114(1):124-31. (PMID: 3811769)
- 17 高野 加寿恵ほか: ホルモンと臨床, 1987;35:1265-72.
- 18 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)
- 19 動物における薬物動態、分布(4 I.U.) (社内資料)
- 20 動物における薬物動態、排泄(4 I.U.) (社内資料)
- 21 厚生労働省:医薬品・医療機器等安全性情報, 令和4年; No.392: 3-5.
- 22 福田いずみ:内分泌・糖尿病科, 2002;15(Suppl. 1):302-8.
- 23 J Clin Endocrinol Metab, 1998;83(2):379-81. (Invited report of a workshop) (PMID: 9467545)
- 24 Cheung NW. et al.:J Clin Endocrinol Metab., 1996;81(5):1999-2001. (PMID : 8626872)
- 25 Felig, P., et al.:Endocrinology and metabolism 2nd ed. McGraw-Hill Book Company:557, 1987
- 26 Jørgensen JO et al.:J Clin Endocrinol Metab, 1989;69(6):1127-32. (PMID : 2685007)
- 27 西 美和 :小児科診療, 1998;61(5):1038-44.
- 28 Gustafsson J.: Acta Paediatr Scand Suppl,1989;362:50-5. (PMID: 2485600)
- 29 Randall R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol. I , 1989, W.B. Saunders Company
- 30 J Clin Endocrinol Metab, 2001;86(5):1868-70. (Consensus) (PMID: 11344173)
- 31 Nishi Y., et al. : J Clin Endocrinol Metab, 1999;84(6):1961-5. (PMID: 10372694)
- 32 社内資料:脳腫瘍再発に関する有害事象(2009年4月22日承認、CTD2.7.4.2.1.4.2)
- 33 Sklar, C.A., et al.:J Clin Endocrinol Metab, 2002;87(7):3136-41. (PMID: 12107213)
- 34 Ergun-Longmire, B., et al.:J Clin Endocrinol Metab, 2006;91(9):3494-8. (PMID: 16822820)
- 35 Frasier S.D. : Endocr Rev, 1983;4(2):155-70. (PMID: 6345147)
- 36 Pirazzoli P. et al. : Acta Paediatr, 1995;84(11):1233-6. (PMID: 8580617)
- 37 Jørgensen K.D. et al. : Pharmacol Toxicol, 1991;68(1):14-20. (PMID: 2008407)

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

2024年7月時点において、米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアを含む世界約75カ国で販売されている。

(1)米国の添付文書(2020年3月)

会社名	Novo Nordisk Inc.	発売年	2000
販売名	NORDITROPIN [®]	剤形 規格	NORDITROPIN [®] injection is a clear and colorless solution available as follows: 5 mg in 1.5 mL (orange): NORDITROPIN [®] FlexPro [®] single-patient-use pen 10 mg in 1.5 mL (blue): NORDITROPIN [®] FlexPro [®] single-patient-use pen 15 mg in 1.5 mL (green): NORDITROPIN [®] FlexPro [®] single-patient-use pen 30 mg in 3 mL (purple): NORDITROPIN [®] FlexPro [®] single-patient-use pen
効能・効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Pediatric Patients</p> <p>NORDITROPIN[®] is indicated for the treatment of pediatric patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ●growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone (GH), ●short stature associated with Noonan syndrome, ●short stature associated with Turner syndrome, ●short stature born small for gestational age (SGA) with no catch-up growth by age 2 years to 4 years of age, ●Idiopathic Short Stature (ISS), height standard deviation score (SDS) <-2.25, and associated with growth rates unlikely to permit attainment of adult height in the normal range, ●growth failure due to Prader-Willi syndrome (PWS). <p>1.2 Adult Patients</p> <p>NORDITROPIN[®] is indicated for the replacement of endogenous GH in adults with growth hormone deficiency (GHD)</p>		
用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Administration and Use Instructions</p> <ul style="list-style-type: none"> ●Therapy with NORDITROPIN[®] should be supervised by a physician who is experienced in the diagnosis and management of pediatric patients with the conditions for which NORDITROPIN[®] is indicated [<i>see Indications and Usage(1)</i>]. ●Fundoscopic examination should be performed routinely before initiating treatment with NORDITROPIN[®] to exclude preexisting papilledema, and periodically thereafter [<i>see Warnings and Precautions (5.5)</i>]. ●Administer NORDITROPIN[®] by subcutaneous injection to the back of the upper arm, abdomen, buttocks, or thigh with regular rotation of injection sites to avoid lipatrophy. ●Inspect visually for particulate matter and discoloration. NORDITROPIN[®] should be clear and colorless. If the solution is cloudy or contains particulate matter do not use. ●Instructions for delivering the dosage are provided in the PATIENT INFORMATION and INSTRUCTIONS FOR USE leaflets enclosed with the NORDITROPIN[®] FlexPro[®] prefilled pen. <p>2.2 Pediatric Dosage</p> <ul style="list-style-type: none"> ●Individualize dosage for each patient based on the growth response. ●Divide the calculated weekly NORDITROPIN[®] dosage into equal doses given either 6, or 7 days per week. ●The recommended weekly dose in milligrams (mg) per kilogram (kg) of body weight for pediatric patients is: ●Pediatric GH Deficiency: 0.17 mg/kg/week to 0.24 mg/kg/week (0.024 to 0.034 mg/kg/day) ●Noonan Syndrome: Up to 0.46 mg/kg/week (up to 0.066 mg/kg/day) ●Turner Syndrome: Up to 0.47 mg/kg/week (up to 0.067 mg/kg/day) ●Small for Gestational Age (SGA): Up to 0.47 mg/kg/week (up to 0.067 mg/kg/day) <p>In very short pediatric patients, HSDS less than -3, and older pubertal pediatric patients consider initiating</p>		

treatment with a larger dose of NORDITROPIN[®] (up to 0.067 mg/kg/day). Consider a gradual reduction in dosage if substantial catch-up growth is observed during the first few years of therapy. In pediatric patients less than 4 years of age with less severe short stature, baseline HSDS values between -2 and -3, consider initiating treatment at 0.033 mg/kg/day and titrate the dose as needed.

● **Idiopathic Short Stature:** Up to 0.47 mg/kg/week (up to 0.067 mg/kg/day)

● **Prader-Willi Syndrome:** Up to 0.24 mg/kg/week (up to 0.034 mg/kg/day)

● Assess compliance and evaluate other causes of poor growth such as hypothyroidism, under-nutrition, advanced bone age and antibodies to recombinant human growth hormone if patients experience failure to increase height velocity, particularly during the first year of treatment.

● Discontinue NORDITROPIN[®] for stimulation of linear growth once epiphyseal fusion has occurred [*see Contraindications (4)*].

2.3 Adult Dosage

● Patients who were treated with somatropin for GH deficiency in childhood and whose epiphyses are closed should be reevaluated before continuation of somatropin for GH deficient adults.

● Consider using a lower starting dose and smaller dose increment increases for geriatric patients as they may be at increased risk for adverse reactions with NORDITROPIN[®] than younger individuals [*see Use in Specific Populations (8.5)*].

● Estrogen-replete women and patients receiving oral estrogen may require higher doses [*see Drug Interactions (7)*].

● Administer the prescribed dose daily.

● Either of two NORDITROPIN[®] dosing regimens may be used:

• Non-weight based

• Initiate NORDITROPIN[®] with a dose of approximately 0.2 mg/day (range, 0.15 mg/day to 0.3 mg/day) and increase the dose every 1–2 months by increments of approximately 0.1 mg/day to 0.2 mg/day, according to individual patient requirements based on the clinical response and serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentrations.

• Decrease the dose as necessary on the basis of adverse reactions and/or serum IGF-1 concentrations above the age- and gender-specific normal range.

• Maintenance dosages will vary considerably from person to person, and between male and female patients.

• Weight-based

• Initiate NORDITROPIN[®] at 0.004 mg/kg daily and increase the dose according to individual patient requirements to a maximum of 0.016 mg/kg daily.

• Use the patient's clinical response, adverse reactions, and determination of age- and gender-adjusted serum IGF-1 concentrations as guidance in dose titration.

• Not recommended for obese patients as they are more likely to experience adverse reactions with this regimen

(2) 欧州の添付文書 (SPC) (2023 年 9 月)

国名	EU		
会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	1999
販売名	Norditropin FlexPro	剤形規格	Norditropin FlexPro: 5 mg/1.5 ml One ml of solution contains 3.3 mg somatropin Norditropin FlexPro: 10 mg/1.5 ml One ml of solution contains 6.7 mg somatropin Norditropin FlexPro: 15 mg/1.5 ml One ml of solution contains 10 mg somatropin
効能・効果	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Children:</u></p> <p>Growth failure due to growth hormone deficiency (GHD)</p> <p>Growth failure in girls due to gonadal dysgenesis (Turner syndrome)</p> <p>Growth retardation in prepubertal children due to chronic renal disease</p> <p>Growth disturbance (current height SDS < -2.5 and parental adjusted height SDS < -1) in short children born small for gestational age (SGA), with a birth weight and/or length below -2 SD, who failed to show catch-up growth (HV SDS < 0 during the last year) by 4 years of age or later.</p> <p>Growth failure due to Noonan syndrome.</p> <p><u>Adults:</u></p> <p><u>Childhood onset growth hormone deficiency:</u></p> <p>Patients with childhood onset GHD should be re-evaluated for growth hormone secretory capacity after growth completion. Testing is not required for those with more than three pituitary hormone deficits, with severe GHD due to a defined genetic cause, due to structural hypothalamic pituitary abnormalities, due to central nervous system tumours or due to high-dose cranial irradiation, or with GHD secondary to a pituitary/hypothalamic disease or insult, if measurements of serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is < -2 SDS after at least four weeks off growth hormone treatment.</p> <p>In all other patients an IGF-1 measurement and one growth hormone stimulation test is required.</p> <p><u>Adult onset growth hormone deficiency:</u></p> <p>Pronounced GHD in known hypothalamic-pituitary disease, cranial irradiation and traumatic brain injury. GHD should be associated with one other deficient axis, other than prolactin. GHD should be demonstrated by one provocative test after institution of adequate replacement therapy for any other deficient axis.</p> <p>In adults, the insulin tolerance test is the provocative test of choice. When the insulin tolerance test is contraindicated, alternative provocative tests must be used. The combined arginine-growth hormone releasing hormone is recommended. An arginine or glucagon test may also be considered; however, these tests have less established diagnostic value than the insulin tolerance test.</p>		
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Norditropin should only be prescribed by doctors with special knowledge of the therapeutic indication of use.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The dosage is individual and must always be adjusted in accordance with the individual's clinical and biochemical response to therapy.</p> <p><u>Generally recommended dosages:</u></p> <p><u>Paediatric population:</u></p> <p><u>Growth hormone insufficiency</u></p> <p>0.025-0.035 mg/kg/day or 0.7-1.0 mg/m²/day</p>		

When GHD persists after growth completion, growth hormone treatment should be continued to achieve full somatic adult development including lean body mass and bone mineral accrual (for guidance on dosing, see Replacement therapy in adults).

Turner syndrome

0.045–0.067 mg/kg/day or 1.3–2.0 mg/m²/day

Chronic renal disease

0.050 mg/kg/day or 1.4 mg/m²/day (see section 4.4)

Small for Gestational Age

0.035 mg/kg/day or 1.0 mg/m²/day

A dose of 0.035 mg/kg/day is usually recommended until final height is reached (see section 5.1). Treatment should be discontinued after the first year of treatment, if the height velocity SDS is below +1. Treatment should be discontinued if height velocity is < 2 cm/year and, if confirmation is required, bone age is > 14 years (girls) or > 16 years (boys), corresponding to closure of the epiphyseal growth plates.

Noonan syndrome:

0.066 mg/kg/day is the recommended dose, however in some cases 0.033 mg/kg/day may be sufficient (see section 5.1).

Treatment should be discontinued at the time of epiphyseal closure (see section 4.4).

Adult population:

Replacement therapy in adults

The dosage must be adjusted to the need of the individual patient.

In patients with childhood onset GHD, the recommended dose to restart is 0.2–0.5 mg/day with subsequent dose adjustment on the basis of IGF-1 concentration determination.

In patients with adult onset GHD, it is recommended to start treatment with a low dose: 0.1–0.3 mg/day.

It is recommended to increase the dosage gradually at monthly intervals based on the clinical response and the patient's experience of adverse events. Serum IGF-1 can be used as guidance for the dose titration.

Women may require higher doses than men, with men showing an increasing IGF-1 sensitivity over time.

This means that there is a risk that women, especially those on oral oestrogen replacement are under-treated while men are over-treated.

Dose requirements decline with age. Maintenance dosages vary considerably from person to person, but seldom exceeds 1.0 mg/day.

Method of administration

Generally, daily subcutaneous administration in the evening is recommended. The injection site should be varied to prevent lipotrophy.

本邦における効能・効果、用法・用量

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

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

米国の添付文書 (2020年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Limited available data with somatotropin use in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, there was no evidence of fetal or neonatal harm when pregnant rats were administered subcutaneous NORDITROPIN® during organogenesis or during lactation at doses approximately 10-times higher than the maximal clinical dose of 0.016 mg/kg, based on body surface area (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Animal Data</p> <p>In an embryo-fetal development study, NORDITROPIN® was administered via subcutaneous injection to pregnant rats from gestation Day 6 to 17, corresponding with the period of organogenesis. NORDITROPIN® did not adversely affect fetal viability or developmental outcomes at maternal doses that were approximately 10-times the clinical dose of 0.016 mg/kg, based on body surface area.</p> <p>In a pre- and post-natal development study in pregnant rats, NORDITROPIN® was administered from gestation Day 17 through lactation Day 21 (weaning). No adverse developmental effects were observed in the offspring at doses up to 1.1 mg/kg (approximately 10 times the clinical dose of 0.016 mg/kg, based on body surface area).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of somatotropin in human milk. Limited published data indicate that exogenous somatotropin does not increase normal breastmilk concentrations of growth hormone. No adverse effects on the breastfed infant have been reported with somatotropin. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NORDITROPIN® and any potential adverse effects on the breastfed infant from NORDITROPIN® or from the underlying maternal condition.</p>
欧州の添付文書 (SPC)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p>

(2023年9月)	<p>Animal studies are insufficient with regard to effects on pregnancy, embryo-foetal development, parturition or postnatal development. No clinical data on exposed pregnancies are available. Therefore, somatropin containing products are not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p><u>Breast-feeding</u> There have been no clinical studies conducted with somatropin containing products in breast-feeding women. It is not known whether somatropin is excreted in human milk. Therefore caution should be exercised when somatropin containing products are administered to breast-feeding women.</p> <p><u>Fertility</u> Fertility studies with Norditropin have not been performed.</p>
オーストラリアの添付文書 (2023年9月)	<p>4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation</p> <p>Effects on fertility In a fertility study, female rats were treated s.c. with Norditropin for 2 weeks prior to mating and for the first 7 days of pregnancy. Pregnancy rate was reduced at doses ≥ 1 IU/kg/day (equivalent to 2 mg/m²/day, approximately 1.4 times the maximum clinical dose on a body surface area basis) and resorption rate was increased at 3.3 IU/kg/day. However, litter size was increased due to an increased number of released ova. In studies with other recombinant human growth hormone preparations, increased incidences of irregular oestrous cycles and delayed mating time were observed in rats treated with somatropin at s.c. doses of 0.1 IU/kg/day (equivalent to 0.2 mg/m²/day, about 15% of the maximum clinical dose on a body surface area basis) or greater.</p> <p>Use in Pregnancy Pregnancy Category B1 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. Another form of recombinant human growth hormone was not teratogenic in rats or rabbits at respective doses of up to 15 and 28 times the maximum recommended clinical dose based on body surface area. In rats, recombinant human growth hormone administered from late gestation to weaning, at 15 times the clinical dose based on body surface area, was associated with increased body weight of pups at birth and postnatally. Because animal reproductive studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.</p> <p>Use in Lactation There have been no studies conducted with Norditropin in nursing mothers and it is not known whether Norditropin is excreted in breast milk. It is unlikely that the intact growth hormone would be excreted in the milk; however, following subcutaneous administration of radiolabelled recombinant human growth hormone to lactating rats, radioactivity was transferred to milk reaching four times the concentration found in maternal plasma. Absorption of any intact protein in the gastrointestinal tract of the infant is extremely unlikely.</p>

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。

<p>【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。</p>
--

(2)小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2020年3月)	<p>8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of NORDITROPIN® in pediatric patients have been established in growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone, short stature associated with Noonan syndrome, short stature associated with Turner syndrome, short stature in children born small for gestational age (SGA) with no catch-up growth by age 2 years to 4 years of age, idiopathic short stature (ISS), and growth failure due to Prader-Willi syndrome (PWS).</p> <p><i>Growth Failure due to Inadequate Secretion of Endogenous Growth Hormone</i> Safety and effectiveness of NORDITROPIN® have been established in pediatric patients with growth failure due to growth hormone deficiency in a multi-center, prospective,</p>
-------------------	--

	<p>randomized, open-label, dose-response study in 111 pediatric patients conducted for a two-year period [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p><i>Short Stature Associated with Noonan Syndrome</i> Safety and effectiveness of NORDITROPIN® have been established in pediatric patients with Noonan syndrome in a prospective, open-label, randomized, parallel group study in 21 pediatric patients conducted for 2 years [see <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p><i>Short Stature Associated with Turner Syndrome</i> Safety and effectiveness of NORDITROPIN® have been established in pediatric patients with short stature associated with Turner syndrome in two randomized, parallel group, open-label, multicenter studies in 87 pediatric patients [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>].</p> <p><i>Short Stature in Children Born Small for Gestational Age (SGA) with No Catch-up Growth by Age 2 Years to 4 Years of Age</i> Safety and effectiveness of NORDITROPIN® have been established in pediatric patients with short stature born SGA with no catch-up growth in a multi-center, randomized, double-blind, two-arm study to final height in 53 pediatric patients and in a randomized study of 84 prepubertal, non-GHD, Japanese pediatric patients [see <i>Clinical Studies (14.4)</i>].</p> <p><i>Idiopathic Short Stature (ISS)</i> Safety and effectiveness of NORDITROPIN® have been established in pediatric patients with ISS based on data from a randomized, open-label clinical study with another somatotropin product in 105 pediatric patients [see <i>Clinical Studies (14.5)</i>].</p> <p><i>Growth Failure Due to Prader-Willi Syndrome (PWS)</i> Safety and effectiveness of NORDITROPIN® have been established in pediatric patients with growth failure due to Prader-Willi Syndrome based on data from two randomized, open label, controlled clinical trials with another somatotropin product in pediatric patients. There have been reports of sudden death after initiating therapy with somatotropin in pediatric patients with Prader-Willi syndrome who had one or more of the following risk factors: severe obesity, history of upper airway obstruction or sleep apnea, or unidentified respiratory infection. Male patients with one or more of these factors may be at greater risk than females. Patients with Prader-Willi syndrome should be evaluated for signs of upper airway obstruction and sleep apnea before initiation of treatment with somatotropin. [see <i>Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.2), Clinical Studies (14.6)</i>].</p> <p>12.3 Pharmacokinetics Pediatric patients – The pharmacokinetics of somatotropin in pediatric patients are similar to those of adults.</p>
<p>欧州の添付文書 (SPC) (2023年9月)</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Children</u> <u>Treatment of growth hormone deficiency in patients with Prader-Willi syndrome</u> There have been reports of sudden death after initiating somatotropin therapy in patients with Prader-Willi syndrome, who had one or more of the following risk factors: severe obesity, history of upper airway obstruction or sleep apnoea, or unidentified respiratory infection.</p> <p><u>Small for Gestational Age</u> In short children born SGA other medical reasons or treatments that could explain growth disturbance should be ruled out before starting treatment. Experience in initiating treatment in SGA patients near onset of puberty is limited. It is therefore not recommended to initiate treatment near onset of puberty. Experience with patients with Silver-Russell syndrome is limited.</p> <p><u>Turner syndrome</u> Monitoring of growth of hands and feet in Turner syndrome patients treated with somatotropin is recommended, and a dose reduction to the lower part of the dose range should be considered if increased growth is observed. Girls with Turner syndrome generally have an increased risk of otitis media, which is why otological evaluation is recommended on at least an annual basis.</p>

Chronic renal disease

The dosage in children with chronic renal disease is individual and must be adjusted according to the individual response to therapy (see section 4.2). The growth disturbance should be clearly established before somatropin treatment by following growth on optimal treatment for renal disease over one year. Conservative management of uraemia with customary medicinal product and if needed dialysis should be maintained during somatropin therapy.

Patients with chronic renal disease normally experience a decline in renal function as part of the natural course of their illness. However, as a precautionary measure during somatropin treatment, renal function should be monitored for an excessive decline or increase in the glomerular filtration rate (which could imply hyperfiltration).

Scoliosis

Scoliosis is known to be more frequent in some of the patient groups treated with somatropin for example Turner syndrome and Noonan syndrome. In addition, rapid growth in any child can cause progression of scoliosis. Somatropin has not been shown to increase the incidence or severity of scoliosis. Signs of scoliosis should be monitored during treatment.

Blood glucose and insulin

In Turner syndrome and SGA children it is recommended to measure fasting insulin and blood glucose before start of treatment and annually thereafter. In patients with increased risk of diabetes mellitus (e.g. familial history of diabetes, obesity, severe insulin resistance, acanthosis nigricans), oral glucose tolerance testing (OGTT) should be performed. If overt diabetes occurs, somatropin should not be administered.

Somatropin has been found to influence carbohydrate metabolism, therefore, patients should be observed for evidence of glucose intolerance.

IGF-1

In Turner syndrome and SGA children it is recommended to measure the IGF-1 level before start of treatment and twice a year thereafter. If on repeated measurements IGF-1 levels exceed +2 SD compared to references for age and pubertal status, the dose should be reduced to achieve an IGF-1 level within the normal range.

Some of the height gain obtained with treating short children born SGA with somatropin may be lost if treatment is stopped before final height is reached.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者用注意文書

<ノルデイトロピン® フレックスプロ®注5mg>

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/norditropin.html>

[製品基本情報:取扱説明書/患者用注意文書 5mg](取扱説明書を含む)

<ノルデイトロピン® フレックスプロ®注10mg>

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/norditropin.html>

[製品基本情報:取扱説明書/患者用注意文書 10mg](取扱説明書を含む)

<ノルデイトロピン® フレックスプロ®注15mg>

<https://pro.novonordisk.co.jp/products/norditropin.html>

[製品基本情報:取扱説明書/患者用注意文書 15mg](取扱説明書を含む)

MOS000357

製造販売元
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp



ノルデイトロピン®、Norditropin®、ノルディアレックス®、フレックスプロ®、FlexPro®及びノルディペン®はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。
フレックスペン®、ペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。