

2024年9月改訂（第2版）  
 \*2022年4月改訂（第1版）  
 貯法：2～8℃で保存  
 有効期間：＜5mg, 10mg＞2年  
 ＜15mg＞21ヵ月

日本標準商品分類番号	872412
------------	--------

	承認番号	販売開始
5mg	22200AMX00390000	2010年10月
10mg	22200AMX00391000	
15mg	22200AMX00392000	

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

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

- \* 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]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

1筒（1.5mL）中

		ノルディトロピン フレックスプロ注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）	5mg	10mg	15mg
添加剤	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	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
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

		ノルディトロピン フレックスプロ注		
		5mg	10mg	15mg
剤形・性状	注射剤 <sup>注)</sup>	本剤は無色澄明の液である。		
pH		6.0～6.3		
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		0.8～1.1		
識別（キャップ、カートリッジホルダー及び注入ボタンの色）		黄色	青色	緑色

注) 本剤は、予めソマトロピン（遺伝子組換え）製剤を充てんしたカートリッジが専用の医薬品ペン型注射器に装着された注射剤である。

4. 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

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 パーセントイル未満であり、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 0.5D 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  $1.0\text{cm/年}$  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  $1.0\text{cm/年}$  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。

#### 6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
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。

効能又は効果	用法及び用量
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。

#### 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、 $\Delta$ 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、 $\Delta$ 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)。

#### 8. 重要な基本的注意

##### <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]
- 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]

##### \* <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]
- 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]
- 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。
- 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。

##### <SGA 性低身長症>

8.7 治療前及び治療中には、IGF-I を 3 ヶ月~6 ヶ月に 1 回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT4、骨年齢を 6 ヶ月~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。

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。

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]

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]

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]

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。

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。

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。

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]

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。

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。

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。
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。  血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。  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。

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。
* 糖尿病用薬 インスリン製剤 ピグアナイド系薬剤 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。
* 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ので、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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 0脚の悪化（頻度不明）

0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、0脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。

11.1.2 けいれん（頻度不明）

11.1.3 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

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。

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]

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 <sub>3</sub> 値の増加及び減少、T <sub>4</sub> 値の増加及び減少、甲状腺機能低下症 <sup>1)</sup>	
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、筋痙攣、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]

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<sup>1),2)</sup>。

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。

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、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

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球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球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。白血球、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。
- 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。
- 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。
- 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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積 m<sup>2</sup> あたり 2.5mg (約 0.08mg/kg) を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る (外国試験)<sup>3)</sup>。

	N	C <sub>max</sub> (ng/mL) (幾何平均値:SD)	T <sub>max</sub> (hr) (中央値:SD)	AUC (ng・hr/mL) (幾何平均値:CV)
ノルディトロピン S注5mg <sup>(注)</sup>	24	46.06;14.45	4.12;1.16	406.79;22.55
ノルディトロピン S注10mg <sup>(注)</sup>	25	45.18;14.05	4.13;1.52	392.18;23.20
ノルディトロピン S注15mg <sup>(注)</sup>	27	42.39;12.96	4.10;1.23	396.90;25.20

注) 日本国内では販売していない。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

17.1.1 国内第 III 相試験 (ノルディトロピン S 注 5mg 投与による臨床効果)

0.5 国際単位 (0.175mg に相当) /kg/週を週 6~7 回に分けて皮下投与した。

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	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

平均±SD

注) 試験期間 6 ヶ月の身長伸びを 1 年間の身長伸びに換算し求めた。

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<sup>4)</sup>。

17.1.2 国内第 III 相試験 (ペン用ノルディトロピン 24 I.U. 投与による臨床効果)

0.5 国際単位 (0.175mg に相当) /kg/週を週 5~7 回に分けて皮下投与した。

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	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

平均±SD

注) 試験期間 6 ヶ月の身長伸びを 1 年間の身長伸びに換算し求めた。

治療歴の無い被験者及び有する被験者 (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<sup>5)</sup>。

17.1.3 国内第 III 相試験 (ノルディトロピン注射用 4 I.U. 又はノルディトロピン注射用 12 I.U. 投与による臨床効果)

0.5 国際単位 (0.175mg に相当) /kg/週を週 2~4 回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した。

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	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

平均±SD

注) 試験期間 12 ヶ月未満の例では 1 年間の身長伸びに換算し求めた。

治療歴の無い被験者及び有する被験者 (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<sup>6)</sup>。

<ターナー症候群における低身長>

17.1.4 国内第 III 相試験 (ノルディトロピン注射用 4 I.U. 又はノルディトロピン注射用 12 I.U. 投与による臨床効果)

1.0 国際単位 (0.35mg に相当) /kg/週を週 6~7 回に分けて皮下投与した。

治療歴	対象人数	成長速度 (cm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

平均±SD

0.5 国際単位/kg/週を投与を受けた被験者を含む 91 例中 13 例に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた<sup>7)</sup>。

<軟骨栄養症における低身長>

17.1.5 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)

1.0 国際単位 (0.35mg に相当) /kg/週を週 6~7 回に分けて皮下投与した。

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有する被験者 (0.5 国際単位/kg/週を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<sup>8)</sup>。

<成人成長ホルモン分泌不全症>

17.1.6 国内第 III 相試験 (比較対照試験)

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を対象に 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

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<sup>9)</sup>。

### 17.1.7 国内第III相試験(長期投与試験)

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皮下投与した。

- ・用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整
- ・固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

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<sup>10)</sup>。

### <SGA性低身長症>

#### 17.1.8 国内第III相試験

SGA性低身長小児を対象に0.033mg/kg/日(0.23mg/kg/週に相当)又は0.067mg/kg/日(0.47mg/kg/週に相当)を208週間皮下投与した。

##### (1) 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

##### (2) 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	0.23mg/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)
	0.47mg/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	0.23mg/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)
	0.47mg/kg/週	-2.03±1.45 (n=34)	4.79±1.94 (n=34)	2.89±1.13 (n=32)	2.16±1.59 (n=29)	1.47±1.87 (n=28)

平均±SD

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。

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<sup>11)</sup>。

### <ヌーナン症候群における低身長>

#### 17.1.9 国内第III相試験

ヌーナン症候群における低身長小児を対象に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。

### (1) 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 model1、有意水準両側5%

### (2) 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

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。

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<sup>12)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

主に肝臓に働き、IGF-I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は脂肪、筋肉、骨組織の成長ホルモン受容体を介して標的細胞に直接作用し、脂肪組織を減少させ、筋肉や骨組織の成長を刺激する。

### 18.2 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す<sup>13)</sup>。

### 18.3 ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている<sup>14)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ソマトロピン(遺伝子組換え) (JAN)

Somatropin (Genetical Recombination) (JAN)

化学名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

分子式: C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>300</sub>S<sub>7</sub>

分子量: 22,125

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

性状: 本品は白色の粉末である。

## 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。

## 22. 包装

<5mg>

1.5mL [1本]

<10mg>

1.5mL [1本]

<15mg>

1.5mL [1本]

## 23. 主要文献

- 1) Gustafsson J. : Acta Paediatr Scand Suppl. 1989 ; 362 : 50-5
- 2) Randall R.V. : Endocrinology. 1989 ; I : 34-54
- 3) 社内資料：海外（英国）において実施された生物学的同等性試験（2006年3月10日承認）
- 4) 新美仁男ほか：小児科臨床. 1999 ; 52 : 923-34
- 5) 高野加寿恵ほか：薬理と臨床. 1991 ; 1 : 71-81
- 6) 高野加寿恵ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 : 6812-26
- 7) 高野加寿恵ほか：Progr Med. 1989 ; 9 : 1236-47
- 8) 清野佳紀ほか：ホルモンと臨床. 1995 ; 43 : 1041-50
- 9) 社内資料：第 III 相試験（GHLiquid-1518）（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 10) 社内資料：第 III 相試験（GHLiquid-1519）（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.3）
- 11) 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）
- 12) 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）
- 13) Jørgensen K. D. : Acta Endocrinol. 1987 ; 114 : 124-31
- 14) 高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床. 1987 ; 35 : 1265-72

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 0120-180363（フリーダイヤル）

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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](http://www.novonordisk.co.jp)

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

