

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

下垂体成長ホルモン分泌機能検査薬

注射用GRF住友50

注射用GRF住友100

GRF Sumitomo

注射用 ソマトレリン酢酸塩

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	注射用 GRF 住友 50 : 1バイアル中ソマトレリン酢酸塩 50 μ g 注射用 GRF 住友 100 : 1バイアル中ソマトレリン酢酸塩 100 μ g
一般名	和名：ソマトレリン酢酸塩（酢酸ソマトレリン） 洋名：Somatorelin Acetate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1989年1月17日 薬価基準収載年月日：1989年4月14日 発売年月日：1989年4月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大日本住友製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療情報サイト】 https://ds-pharma.jp/

本IFは2016年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 血中濃度の推移・測定法	10
2. 薬物速度論的パラメータ	10

3. 吸収	11
4. 分布	11
5. 代謝	11
6. 排泄	12
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	12
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
1. 警告内容とその理由	13
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7. 相互作用	13
8. 副作用	13
9. 高齢者への投与	15
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
11. 小児等への投与	15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
13. 過量投与	15
14. 適用上の注意	15
15. その他の注意	15
16. その他	15
IX. 非臨床試験に関する項目	16
1. 薬理試験	16
2. 毒性試験	16
X. 管理的事項に関する項目	18
1. 規制区分	18
2. 有効期間又は使用期限	18
3. 貯法・保存条件	18
4. 薬剤取扱い上の注意点	18
5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	18
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
11. 薬価基準収載年月日	19
12. 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	19
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	19
14. 再審査期間	19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19
XI. 文献	20
1. 引用文献	20

2. その他の参考文献	20
XII. 参考資料	21
1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21
XIII. 備考	23
その他の関連資料	23

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1982年アメリカのSalk研究所のGuilleminらが、末端肥大症患者の腭腫瘍細胞抽出液から初めてGRFを分離し、分子構造の解明に成功した。

当社は、Salk研究所と技術提携し、固相法による合成法を確立した。国内で1985年から臨床試験を開始して、下垂体成長ホルモン分泌機能検査薬としての有効性と安全性を確認した後、製造承認を申請し、1989年に承認を得て発売に至った。

1995年4月に再審査申請を行った結果、1998年3月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2016年3月に、ヒト由来成分使用による感染症リスク排除を目的として、人血清アルブミンを添加しない脱アルブミン処方への変更ならびに製造方法の一部変更が承認された。この処方変更に伴い、本品は「生物由来製品」非該当となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)下垂体前葉の成長ホルモン分泌細胞に直接作用して成長ホルモンの分泌を促進する。
（「VI-2. 薬理作用」の項参照）
- (2)視床下部を介する成長ホルモン分泌機能検査と併用することによって、視床下部－下垂体系の障害部位を鑑別することができる。（「V-3-(5) 検証的試験」の項参照）
- (3)視床下部を介さないため、投与後15分から60分までに血中成長ホルモン値が最高濃度に達する。
（「V-1 効能又は効果」及び「V-3-(5) 検証的試験」の項参照）
- (4)重大な副作用として、下垂体卒中が報告されている。
（「VIII-8-(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

注射用 GRF 住友 50、注射用 GRF 住友 100

(2) 洋名

GRF Sumitomo

(3) 名称の由来

Growth Hormone Releasing Factor の略号

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ソマトレリン酢酸塩 (酢酸ソマトレリン) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Somatorelin Acetate (JAN)

(3) ステム

成長ホルモン誘導體 : som-

脳下垂体ホルモン放出刺激ペプチド : -relin

3. 構造式又は示性式

¹Tyr-Ala-Asp-Ala-⁵Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-¹⁰
-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-¹⁵
-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-²⁰
-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-²⁵
-Arg-Ala-Arg-Leu-NH₂・6CH₃COOH³⁰
³⁵
⁴⁰

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁₅H₃₅₈N₇₂O₆₆S・6C₂H₄O₂

分子量 : 5399.96

5. 化学名 (命名法)

成長ホルモン分泌因子 (ヒト)-(1-44)-ペプチドアミド六酢酸塩 (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : GRF、GRH、GHRH

治験番号 : SM-8144

7. CAS登録番号

114687-36-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末又は薄片で、酢酸臭がある。

(2) 溶解性

酢酸（100）に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を示す。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：160～170℃から収縮し始め、180～190℃で褐色に着色し、215～225℃から赤褐色となり発泡し、融点又は分解点の測定は困難である。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル（水溶液中）：

pH	吸収の極大
2.0	275nm（ ϵ max=2,800）、280nm（吸収の肩）
5.0	275nm（ ϵ max=2,800）、280nm（吸収の肩）
7.0	275nm（ ϵ max=2,800）、280nm（吸収の肩）
9.0	276nm（ ϵ max=2,800）、281nm（吸収の肩）
12.0	294nm（ ϵ max=4,700）

等電点：10.6 以上

比旋光度（20℃、D 線）：-62～-72°（脱水物に換算したものの 10mg、水、2mL、100 mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

密封容器*中遮光保存での原薬の安定性は次のとおりである。

保存条件	保存期間	試験項目	試験結果
5℃	15 ヶ月	含量 性状 確認試験 純度試験 水分等	変化なし
室温	3 ヶ月		変化なし
40℃	3 ヶ月		類縁物質の増加
40℃、 75% RH	3 ヶ月		類縁物質の増加

* 無色のガラス製バイアルにゴム栓をし、アルミキャップで巻き締めをしたもの。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 水酸化ナトリウム試液及び硫酸銅試液による呈色反応

- (2)日局 紫外可視吸光度測定法
- (3)日局 薄層クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

- 日局 滴定終点検出法（電位差滴定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：用時溶解して用いる粉末の注射剤

販売名	注射用 GRF 住友 50	注射用 GRF 住友 100
剤形	バイアル	
性状	白色の塊状粉末の静注用製剤	

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

本品 1 バイアルを添付溶解液（日局注射用水） 1mL に溶解した時、無色澄明の液となり、溶解後の pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

	pH	浸透圧比*
注射用 GRF 住友 50	3.2～4.2	約 0.2
注射用 GRF 住友 100	3.2～4.2	約 0.3

* 生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

注射用 GRF 住友 50 : 1 バイアル中ソマトレリン酢酸塩 50µg

注射用 GRF 住友 100 : 1 バイアル中ソマトレリン酢酸塩 100µg

(2) 添加物

販売名	添加物（1 バイアル中）	
注射用 GRF 住友 50	ポリソルベート 80	0.0125mg
	精製白糖	2.5mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	3.7mg
	クエン酸水和物	2.5mg
	pH 調節剤	適量
注射用 GRF 住友 100	ポリソルベート 80	0.025mg
	精製白糖	5mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	7.4mg
	クエン酸水和物	5mg
	pH 調節剤	適量

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

1 アンプル中 日局注射用水 1mL

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

用時、添付の注射用水 1mL を加えて溶解する。（溶解後はできるだけ速やかに使用すること。）

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験*1		5°C/湿度成り行き 遮光	無色ガラス製 バイアル	18 ヶ月	変化なし
加速試験*2		25°C/60 %RH 遮光		6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度・湿度*3	40°C/75%RH 遮光		2 週間	変化なし
	光*4	5°C/1000 lx (D65 ランプ)		120 万 lx・hr	GRF50：類縁物質の増加 GRF100：変化なし

試験項目：*1 含量、性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌

*2 含量、性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、水分、不溶性異物、不溶性微粒子

*3 含量、性状、pH、純度試験（類縁物質）、水分

*4 含量、性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子

6. 溶解後の安定性

調製内容	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
添付溶解液（注射用水） 1mL で溶解	2～8°C/遮光	無色ガラス製バイアル	24 時間	変化なし
	室温/遮光		24 時間	変化なし

試験項目：含量、性状、pH、純度試験（類縁物質）

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局 紫外可視吸光度測定法及び液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質（メチオニンスルホキシド体、アスパラギン-セリン縮合体、アスパラギン残基修飾体）

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

■効能・効果

下垂体成長ホルモン分泌機能検査

〔判定基準〕

血中成長ホルモン値は測定法等により異なるので、正常反応は個々の施設において設定されるべきであるが、通常、正常人では投与後 15 分から 60 分までに血中成長ホルモン値が最高濃度に達し、ラジオイムノアッセイによる下記基準値を上回る。

基準値：投与後の成長ホルモン最高血中濃度 20ng/mL

採血は、投与開始前、投与後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分に行い、その血漿中の成長ホルモンの濃度を測定する。

2. 用法及び用量

■用法・用量

本品を注射用水 1mL に溶解し、ソマトレリン酢酸塩として、通常 5 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 1 μ g を、18 歳以上では 100 μ g を早朝空腹時、静脈内に徐々に注射する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

単回投与試験

健常男子志願者 10 名（年齢 17～25 歳）を対象として、本剤 2 μ g/kg 及び 4 μ g/kg を静脈内 1 回投与した結果、全例に一過性の顔面の紅潮（ホットフラッシング）が発現した以外には、体温、脈拍数、血圧、臨床検査値で特に異常は認められず、すべての例で血中成長ホルモン値の増加反応が認められた。

(4) 探索的試験

健常人に対する臨床効果¹⁻⁶⁾

5 施設における健常人合計 82 例（年齢 9～84 歳、肥満度 -30.4～+61.5%）を対象として、本剤投与後の血中成長ホルモン濃度を測定した結果、早朝空腹時に本剤 100 μ g を静脈内投与したとき、血中成長ホルモンの反応は良好な再現性を示し、かつ性差のないことが確認された。また年齢 30 歳以上及び肥満度 +20% 以上の人では反応性の低いことが確認された。なお、年齢 30 歳未満でかつ肥満度 +20% 未満の健常人 44 例において、本剤投与後の成長ホルモンの最高血中濃度（Cmax）は 32.2 \pm 3.0ng/mL、最高血中濃度到達時間（Tmax）は 34.1 \pm 3.4 分であった。

- 1)高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35: 1, 1987
- 2)伊原 利和ほか：ホルモンと臨床, 35: 9, 1987
- 3)吉田 尚義ほか：ホルモンと臨床, 35: 15, 1987
- 4)加藤 謙：ホルモンと臨床, 35: 23, 1987
- 5)土屋 寛泰ほか：ホルモンと臨床, 35: 29, 1987
- 6)高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35: 41, 1987

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

低身長を主訴とする患者に対する臨床効果⁷⁾

28施設における合計322例（年齢5～24歳、肥満度+20%未満）の成長ホルモン分泌不全及び低身長を主訴とする患者を対象とした一般臨床試験（投与量：18歳未満1μg/kg、18歳以上100μg、投与方法：早朝空腹時に1回静脈内注射）において、本剤投与後の成長ホルモンの最高血中濃度（Cmax）及び最高血中濃度到達時間（Tmax）に関し、以下の成績が得られた。

対象者	症例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (分)
正常低身長者 ^{*1}	141	39.5±2.2	45.6±2.5
特発性成長ホルモン分泌不全性低身長症（軽症型） ^{*2}	30	27.2±3.7	41.5±5.9
特発性成長ホルモン分泌不全性低身長症（重症型） ^{*3}	73	7.2±0.9	53.6±3.3
二次性成長ホルモン分泌不全性低身長症	29	5.2±0.8	54.3±4.0
原発性甲状腺機能低下症	3	9.7±4.4	40.0±10.0
ターナー症候群	21	25.1±2.8	50.7±6.9
その他の疾患	25	32.3±4.8	46.8±7.2

(平均値±標準誤差)

*1：身長が同性同年齢の平均身長以下で、原則として、従来の成長ホルモン(GH)分泌刺激試験（インスリン負荷試験、アルギニン負荷試験、L-DOPA負荷試験等）のいずれかによるGHのCmaxが10ng/mL、又はプロプラノロールを併用するGH分泌刺激試験によるGHのCmaxが15ng/mLを超える症例。

*2：上記従来のGH分泌刺激試験によるGHのCmaxが5<Cmax≤10ng/mLであるか、プロプラノロールを併用するGH分泌刺激試験によるCmaxが10<Cmax≤15ng/mLを示す症例。

*3：上記従来のGH分泌刺激試験によるGHのCmaxが5ng/mL以下であるか、プロプラノロールを併用するGH分泌刺激試験によるCmaxが10ng/mL以下を示す症例。

7)高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35: 53, 1987

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査929例（成長ホルモン分泌不全性低身長症394例、下垂体機能低下症57例、ターナー症候群40例、原発性甲状腺機能低下症7例、正常低身長者266例、その他176例）において、本剤投与後の診断名別の成長ホルモン最高血中濃度（Cmax）の平均値及びCmaxに達するまでの時間（Tmax）に関し、以下の成績が得られた。

診断名	症例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (分)
正常低身長者	266	43.5±1.9	42.0±1.5
特発性成長ホルモン分泌不全性低身長症（軽症型）	327	30.4±1.4	41.5±1.5
特発性成長ホルモン分泌不全性低身長症（重症型）	43	15.2±2.1	46.7±3.5
続発性成長ホルモン分泌不全性低身長症	24	12.4±2.4	40.0±6.4
原発性甲状腺機能低下症	7	24.4±6.6	34.3±5.0
下垂体機能低下症	57	11.9±2.1	38.9±2.4
ターナー症候群	40	25.7±2.8	39.4±3.4
その他	176	62.0±10.7	43.8±1.8

(平均値±標準誤差)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

GRF(1-40)OH、GRF(1-29)NH₂

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

視床下部の GRF 産生ニューロンから GRF が分泌され、下垂体門脈に放出された後、下垂体前葉の GH 産生細胞に存在する GRF レセプターを介して、サイクリック AMP (cAMP) をメッセンジャーとする GH 分泌機構が働くと考えられている。GH 分泌促進作用の活性部位は、GRF (3-21) の部位に存在するとされている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

成長ホルモン分泌促進作用

ラット下垂体前葉細胞の単層培養系を用いた *in vitro* 試験において、本剤は 10^{-12} ~ 10^{-8} M で濃度依存性の成長ホルモン分泌促進作用を示す。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V-1. 効能又は効果」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

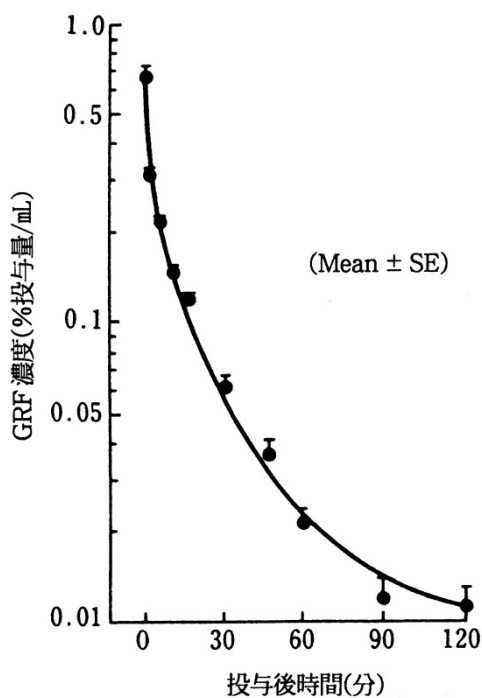
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人男子7例において、早朝安静空腹時に静脈内投与（100 μ g、1回投与）して薬動学的検討を行った結果は次のとおりであった⁸⁾。



血中 GRF 濃度の推移

投与量 (μ g/kg)	$t_{1/2\alpha}$ (分)	$t_{1/2\beta}$ (分)	MCR* (L/m ² /日)	分布容積 (L)
1.65 \pm 0.07	0.77 \pm 0.32	18.55 \pm 1.66	319 \pm 37	9.9 \pm 1.4

*metabolic clearance rate、投与量 \div AUC

Mean \pm S.E.

(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

2-コンパートメントモデルにより算出

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) クリアランス

「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) 分布容積

「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ヒトにおける代謝物は GRF(3-44)NH₂ が確認されている。
このものの生物活性はほとんど認められない⁹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

（解説）

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認までの臨床試験(632例)において243例(38.4%)及び再審査期間中(承認～1995年1月)の使用成績調査(943例)において66例(7.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、調査症例1575例中、頭頸部を中心とする一過性の熱感(ホットフラッシング)等(257例：16.3%)、白血球増多(26例：1.7%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

下垂体卒中(頻度不明)

下垂体腺腫患者に投与した場合、視力・視野障害、頭痛、嘔吐等を伴う下垂体卒中があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には外科的治療等適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

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

	2%以上	0.1%～2%未満	0.1%未満
循環器	一過性の頭頸部を中心とした熱感(ホットフラッシング)等*	動悸	
消化器		嘔気	胸やけ様異和感、腹痛
精神神経		眠気	
呼吸器			鼻閉感、鼻腔内異和感
血液		一過性の白血球増多	
その他		注射部位血管痛	頬部異常感、冷感 手のしびれ

※発現頻度 16.3%

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時までの調査	使用成績調査の累計	合 計
調査施設数	28	86	110
調査症例数	632	943	1575
副作用発現症例数	243	66	309
副作用発現件数	243	68	311
副作用発現症例率 (%)	38.45%	7.00%	19.62%

副作用の種類	副作用発現症例数及び件数 (%)		
中枢・末梢神経系障害	3例 (0.47)	—	3例 (0.19)
冷感	1 (0.16)	—	1 (0.06)
しびれ	1 (0.16)	—	1 (0.06)
頬部異常感	1 (0.16)	—	1 (0.06)
精神障害	1例 (0.16)	1例 (0.11)	2例 (0.13)
眠気	1 (0.16)	1 (0.11)	2 (0.13)
消化管障害	4例 (0.63)	1例 (0.11)	5例 (0.32)
嘔気	2 (0.32)	—	2 (0.13)
悪心	—	1 (0.11)	1 (0.06)
胸やけ	1 (0.16)	—	1 (0.06)
腹痛	1 (0.16)	—	1 (0.06)
心・血管障害	4例 (0.63)	—	4例 (0.25)
動悸	4 (0.63)	—	4 (0.25)
呼吸器系障害	2例 (0.32)	1例 (0.11)	3例 (0.19)
鼻閉	1 (0.16)	—	1 (0.06)
鼻腔内異物感*	1 (0.16)	—	1 (0.06)
鼻出血*	—	1 (0.11)	1 (0.06)
白血球・網内系障害	26例 (4.11)	—	26例 (1.65)
白血球増多	26 (4.11)	—	26 (1.65)
一般的全身障害	193例 (30.54)	65例 (6.89)	258例 (16.38)
気分不良*	—	1 (0.11)	1 (0.06)
熱感 (ホットフラッシング)	193 (30.54)	64 (6.79)	257 (16.32)
適用部位障害	10例 (1.58)	—	10例 (0.63)
注射部位疼痛*	10 (1.58)	—	10 (0.63)

* 「使用上の注意」に記載のない副作用

※次の副作用は「使用上の注意」に()内の用語で反映している

鼻腔内異物感 (鼻腔内異和感)、注射部位疼痛 (注射部位血管痛)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児及び5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) 調製方法

溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

(2) 投与時

1) 摂食により血中成長ホルモンの値が変動することがあるので、早朝空腹時に投与すること。

2) ストレス、運動等により血中成長ホルモンの値が上昇することがあるので、ベッドにて安静を保ってから投与すること。

3) 年齢30歳以上及び肥満度が+20%を超える人では血中成長ホルモンの反応性が低い。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットでの静脈内投与、皮下投与及び経口投与により、またイヌでの静脈内投与により急性毒性を検討した。

その結果、静脈内投与では予定される臨床用量の 1,000 倍、皮下投与では 10,000 倍、また、経口投与では 100,000 倍を投与したが、いずれの動物においても各投与経路とも死亡例はなかった。

(LD₅₀, mg/kg)

動物 投与経路	ICR 系マウス (♂、♀)	SD 系ラット (♂、♀)	ビーグル犬 (♂、♀)
静脈内	>2	>2	>2
皮下	>20	>20	—
経口	>200	>200	—

(2) 反復投与毒性試験

動物	投与期間	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果
SD系ラット (♂、♀)	4週間	静脈内	60 200 600	一般症状、尿検査、血液学的及び血清生化学的検査、病理組織学的検査等において、いずれも変化を認めなかった。
ビーグル犬 (♂、♀)	4週間	静脈内	60 200 600	200又は600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で血清蛋白及び脂質の増加、下垂体及び副腎重量の増加、下垂体好酸性細胞の増生及び副腎皮質細胞の暗細胞化を認めたが、4週間の休薬による回復試験では、上記変化は認められず、いずれも可逆性の変化であった。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

(1) 抗原性試験

モルモットを用いたソマトレリン酢酸塩及び本剤の抗原性試験において、ソマトレリン酢酸塩には抗原性は認められず、製剤についてのみ皮内反応、全身性アナフィラキシー反応、PCA 反応及びゲル内沈降反応はいずれも陽性であり、これらはいずれも製剤中に含まれる人血清アルブミンの異種蛋白としての反応と考えられた。

(2) 変異原性試験

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰変異試験及びチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験のいずれにおいても、変異原性は認められなかった。

(3) 局所刺激性試験

ウサギの筋肉内投与による局所刺激性試験において、局所障害性の程度は生理食塩液よりも強く、0.75%酢酸よりも弱いものであった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：注射用 GRF 住友 50、注射用 GRF 住友 100 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：ソマトレリン酢酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：18 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光して2～8℃で保存する。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

「IV-3. 注射剤の調製法」及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

くすりのしおり：有

(3) 調剤時の留意点について

含量の異なる製剤がある。

「IV-1-(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

注射用 GRF 住友 50：1 バイアル（日局注射用水 1 mL 添付）

注射用 GRF 住友 100：1 バイアル（日局注射用水 1 mL 添付）

7. 容器の材質

注射用 GRF 住友 50/100

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：塩素化ブチルゴム

添付溶解液（日局注射用水）

アンプル：無色ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：プラルモレリン塩酸塩（成長ホルモン分泌不全症診断薬）

9. 国際誕生年月日

1989年1月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日

注射用 GRF 住友 50：1989年1月17日

注射用 GRF 住友 100：1989年1月17日

承認番号

注射用 GRF 住友 50：20100AMZ00012000

注射用 GRF 住友 100 : 20100AMZ00013000

11. 薬価基準収載年月日

注射用 GRF 住友 50 : 1989 年 4 月 14 日

注射用 GRF 住友 100 : 1989 年 4 月 14 日

12. 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日 : 1998 年 3 月 12 日

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

6 年 1989 年 1 月 17 日～1995 年 1 月 16 日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない（本剤は通常、1 回投与である）

16. 各種コード

販売名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
注射用 GRF 住友 50	111958902	7223405D1028	647280025
注射用 GRF 住友 100	111959602	7223405D2024	647280026

17. 保険給付上の注意

特になし

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35: 1, 1987
- 2)伊原 利和ほか：ホルモンと臨床, 35: 9, 1987
- 3)吉田 尚義ほか：ホルモンと臨床, 35: 15, 1987
- 4)加藤 譲 : ホルモンと臨床, 35: 23, 1987
- 5)土屋 寛泰ほか：ホルモンと臨床, 35: 29, 1987
- 6)高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35: 41, 1987
- 7)高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35: 53, 1987
- 8)増田 明継ほか：ホルモンと臨床, 35: 37, 1987
- 9)Frohman, L. A., et al. : J. Clin. Invest., 78: 906, 1986

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での効能・効果及び用法・用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	英国 SPC (2012 年 10 月)
会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd
販売名	GHRH Ferring
剤形・規格	Lyophilised powder for injection
効能・効果	4.1 Therapeutic indications This medicinal product is for diagnostic use only. GHRH is applied to determine the somatotrophic function of the anterior pituitary gland in cases of suspected growth hormone deficiency. The test distinguishes between pituitary and hypothalamic disorders but is not suitable as a screening test for growth hormone deficiencies. The diluent is supplied for the reconstitution of an injectable preparation.
用法・用量	4.2 Posology and method of administration The recommended dosage for adult patients of standard weight is the content of one ampoule of GHRH Ferring (50 micrograms somatostatin) dissolved in 1ml of the supplied solvent. The solution is administered intravenously as a bolus injection. In cases of highly overweight adult patients and in children, a dosage of 1 microgram per kg body weight is indicated. GHRH Test: After withdrawal of approximately 2ml of venous blood from the fasted patient, the increase of basal growth hormone levels in plasma or serum after a single intravenous injection of the product is measured. For this procedure, the content of one ampoule is dissolved in 1ml of solvent (0.9% NaCl), or a volume corresponding to 1 microgram per kg body weight if appropriate, is administered intravenously to the fasted patient as a bolus injection (within 30 seconds). To evaluate the growth hormone increment in plasma or serum, a second blood sample is taken 30 minutes after the injection. Peak growth hormone values may occasionally occur sooner or later. Therefore, additional blood samples may be taken 15, 45, 60 and 90 minutes after GHRH injection for better assessment of growth hormone release.

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

■効能・効果

下垂体成長ホルモン分泌機能検査

〔判定基準〕

血中成長ホルモン値は測定法等により異なるので、正常反応は個々の施設において設定されるべきであるが、通常、正常人では投与後 15 分から 60 分までに血中成長ホルモン値が最高濃度に達し、ラジオイムノアッセイによる下記基準値を上回る。

基準値：投与後の成長ホルモン最高血中濃度 20ng/mL

採血は、投与開始前、投与後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分に行い、その血漿中の成長ホルモンの濃度を測定する。

■用法・用量

本品を注射用水 1mL に溶解し、ソマトレリン酢酸塩として、通常 5 歳以上 18 歳未満では体重 1kg 当たり 1 μ g を、18 歳以上では 100 μ g を早朝空腹時、静脈内に徐々に注射する。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

該当資料なし

(2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
英国 SPC (2012 年 10 月) (抜粋)	4.2 Posology and method of administration In cases of highly overweight adult patients and in children, a dosage of 1 microgram per kg body weight is indicated.

本邦における使用上の注意「乳幼児への投与」の項の記載は以下のとおりである。

■使用上の注意

3. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児及び5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間/月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
【医療情報サイト】<https://ds-pharma.jp/>