

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

<p>遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤 注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）</p> <p>ジェントロピン[®] TC 注用 5.3mg ジェントロピン[®] TC 注用 12mg ジェントロピン[®] ゴークイック 注用 5.3mg ジェントロピン[®] ゴークイック 注用 12mg</p> <p>Genotropin[®] TC Inj. 5.3mg Genotropin[®] TC Inj. 12mg Genotropin[®] GoQuick Inj. 5.3mg Genotropin[®] GoQuick Inj. 12mg</p>

剤形	凍結乾燥注射剤			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	ジェントロピンTC注用5.3mg : 1製剤中ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33mg ジェントロピンTC注用12mg : 1製剤中ソマトロピン（遺伝子組換え）12.0mg ジェントロピンゴークイック注用5.3mg : 1製剤中ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33mg ジェントロピンゴークイック注用12mg : 1製剤中ソマトロピン（遺伝子組換え）12.0mg			
一般名	和名：ソマトロピン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Somatropin (genetical recombination)（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
	ジェントロピンTC注用5.3mg	2009年 2月 9日 (販売名変更による)	2009年 9月 25日 (販売名変更による)	1992年9月
	ジェントロピンTC注用12mg	2009年 2月 9日 (販売名変更による)	2009年 9月 25日 (販売名変更による)	2003年7月
	ジェントロピンゴークイック注用5.3mg	2010年 6月 24日	2010年 9月 24日	2010年10月 7日
ジェントロピンゴークイック注用12mg	2010年 6月 24日	2010年 9月 24日	2010年10月 7日	
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp			

本 IF は 2023 年 12 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 —日本病院薬剤師会—

(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、「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	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	17
4. 用法及び用量に関連する注意	19
5. 臨床成績	20
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28
VII. 薬物動態に関する項目	30
1. 血中濃度の推移	30
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	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
7. 相互作用	43
8. 副作用	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
10. 過量投与	61
11. 適用上の注意	62
12. その他の注意	64
IX. 非臨床試験に関する項目	66
1. 薬理試験	66
2. 毒性試験	66
X. 管理的事項に関する項目	68
1. 規制区分	68
2. 有効期間	68
3. 包装状態での貯法	68
4. 取扱い上の注意	68
5. 患者向け資材	68
6. 同一成分・同効薬	68
7. 国際誕生年月日	68
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	69
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	69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	70
11. 再審査期間	70
12. 投薬期間制限に関する情報	71
13. 各種コード	71
14. 保険給付上の注意	71
XI. 文献	72
1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	73
XII. 参考資料	74
1. 主な外国での発売状況	74
2. 海外における臨床支援情報	81
XIII. 備考	83
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	83
2. その他の関連資料	84

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

その後の経緯は以下のとおりである。

1990年	ジェノトロピン12IU ^{※※} 追加承認
1991年	ジェノトロピンカビクイック 2IU、3IU、4IU（ジェノトロピンカビクイック 0.7mg・1.0mg・1.3mg ^{※※※} ）追加承認 「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示すターナー症候群」効能追加承認
1992年	ジェノトロピン16IU（現ジェノトロピンTC注用5.3mg）追加承認
1997年	「骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長」効能追加承認
2000年3月	成長ホルモン製剤の含量表示について世界保健機関（WHO）の勧告に基づき成分表示単位：mg表示承認（ジェノトロピン5.3mg（現ジェノトロピンTC注用5.3mg）、ジェノトロピン1.3mg、ジェノトロピンカビクイック0.7mg、1.0mg、1.3mg）
2000年7月	mg表示製品上市
2001年2月	「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」効能追加承認
2002年1月	「骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリ症候群における低身長」効能追加承認
2002年3月	ジェノトロピンミニクイック皮下注用0.6mg、1.0mg、1.4mg ^{※※※※} 追加承認
2003年2月	ジェノトロピン注射用12mg（現ジェノトロピンTC注用12mg）追加承認
2006年7月	「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」効能追加承認
2008年10月	「骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症」効能追加承認
2010年6月	ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg、12mg 追加承認
2023年12月	「プラダー・ウィリ症候群における体組成異常」効能追加承認

※：ジェノトロピン1.3mgは2004年3月末日承認整理

※※：ジェノトロピン12IUは1998年3月末日承認整理

※※※：ジェノトロピンカビクイック0.7mg・1.0mg・1.3mgは2005年3月末日承認整理

※※※※：ジェノトロピンミニクイック皮下注用0.6mg、1.0mg、1.4mgは2013年3月末日承認整理

2. 製品の治療学的特性

- (1) 遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤である。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症に対して、連日皮下投与でも、筋肉内投与でも、成長促進効果が認められている。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (3) 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群に対する成長促進効果は、成長ホルモン分泌不全の有無に関係なく 1.0IU/kg/週投与群で高い有効性が認められている。(1.0IU/kg/週は 0.35mg/kg/週に相当)
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (4) 骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全保存期・透析期の患児において成長促進効果が認められている。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (5) 骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症に対して成長促進効果が認められている。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (6) プラダー・ウィリ症候群における体組成異常の改善効果が認められている。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (7) プラダー・ウィリ症候群における骨端線閉鎖を伴わない低身長に対して成長促進効果が認められている。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (8) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）に対して、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において有用であることが認められている。
(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (9) 重大な副作用
重大な副作用として、痙攣、甲状腺機能亢進症、ネフローゼ症候群、糖尿病が報告されている。主なその他の副作用として、下記が報告されている。
〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）、骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症、プラダー・ウィリ症候群における体組成異常（小児）及び骨端線閉鎖を伴わない低身長〉
全身そう痒、耐糖能低下、関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行、トリグリセライド上昇、遊離脂肪酸上昇、慢性腎不全における血清クレアチニンの上昇、慢性腎不全における BUN の上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、AST の上昇、ALT の上昇、腹痛、頭痛、異型リンパ球出現、貧血、白血球数上昇、出血、硬結（いずれも 0.5% 以上）など
〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）、プラダー・ウィリ症候群における体組成異常（成人）〉
耐糖能低下、筋脱力、関節痛、四肢のこわばり、ALP の上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、AST の上昇、ALT の上昇、感情不安定、無気力・集中力低下、うつ状態、頭痛、不安、浮腫（いずれも 5% 以上）など
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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
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	無

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤はプラダー・ウィリー症候群における体組成異常の改善を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定〔指定番号：(12薬)第141号、平成12年6月16日付け医薬発第633号〕されている。

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

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg
ジェノトロピン TC 注用 12mg
ジェノトロピン ゴークイック注用 5.3mg
ジェノトロピン ゴークイック注用 12mg

(2) 洋名

Genotropin TC Inj. 5.3mg
Genotropin TC Inj. 12mg
Genotropin GoQuick Inj. 5.3mg
Genotropin GoQuick Inj. 12mg

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ソマトロピン (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

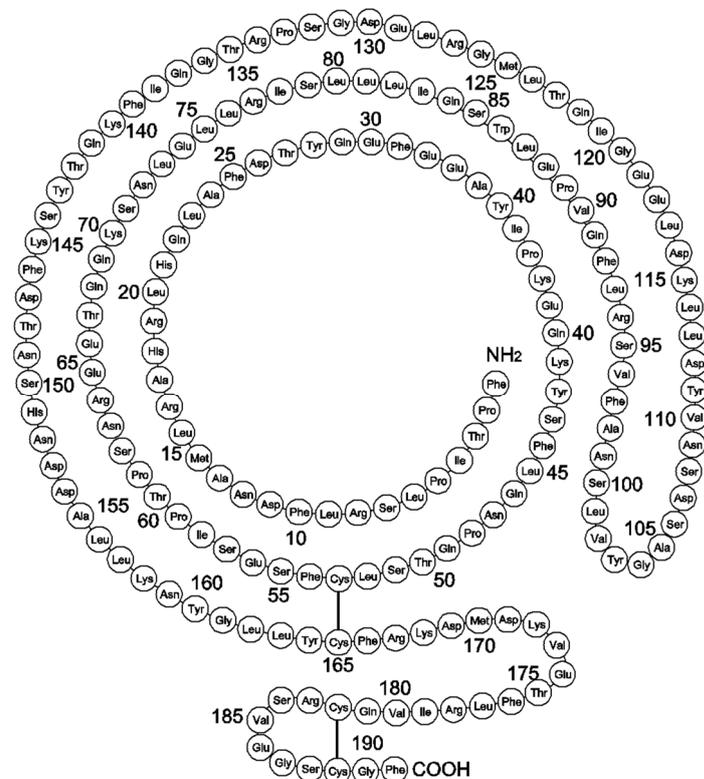
Somatropin (genetical recombination) (JAN)
somatropin (INN)

(3) ステム (stem)

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



ジェノトロピンのアミノ酸配列

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：約 22,125

5. 化学名（命名法）又は本質

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）（JAN）

growth hormone human (genetical recombination)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：SM-9500

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明又はわずかに混濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

-20℃で24ヵ月間保存したところ、全ての試験結果は規格内であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：等電点電気泳動法、逆相高速液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

カートリッジ型注射剤

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

本剤は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤を医薬品ペン型注入器にセットしたキット製品（コンビネーション製品）

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は白色の塊状をした粉末（カートリッジ前部）及び無色透明の液（カートリッジ後部）からなり、液はフェノールようなにおいがある。カートリッジ前後部を混和し溶かした注射液は、無色透明又はわずかに混濁し、その pH 及び浸透圧比は次のとおりである。

販売名	ジェノトロピン TC 注用 5.3mg	ジェノトロピン TC 注用 12mg
外観		
pH	6.4～7.2	
浸透圧比	約 1（生理食塩液対比）	

販売名	ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg	ジェノトロピンゴークイック注用 12mg
外観		
pH	6.4～7.2	
浸透圧比	約 1（生理食塩液対比）	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(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

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

本剤は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、下記の成分を含有する。本剤は、大腸菌を用いて製造される。

	販売名	ジェノトロピン TC 注用 5.3mg	ジェノトロピン TC 注用 12mg
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	1 製剤中 ソマトロピン（遺伝子組換え） 5.33mg	1 製剤中 ソマトロピン（遺伝子組換え） 12.0mg
	添加剤	D-マンニトール 1.6mg グリシン 2.0mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	D-マンニトール 12.2mg グリシン 2.0mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部 (溶解液)	(容量) 添加剤	(1mL) <i>m</i> -クレゾール ^{a)} 3.0mg D-マンニトール 39mg	(1mL) <i>m</i> -クレゾール ^{a)} 3.0mg D-マンニトール 27.8mg

a) 「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照

ジェノトロピンゴーキック注用 5.3mg・12mg

本剤は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤を医薬品ペン型注入器にセットしたキット製品であり、カートリッジ型注射剤には下記の成分を含有する。本剤は、大腸菌を用いて製造される。

	販売名	ジェノトロピン ゴーキック注用 5.3mg	ジェノトロピン ゴーキック注用 12mg
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	1 製剤中 ソマトロピン（遺伝子組換え） 5.33mg	1 製剤中 ソマトロピン（遺伝子組換え） 12.0mg
	添加剤	D-マンニトール 1.6mg グリシン 2.0mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム	D-マンニトール 12.2mg グリシン 2.0mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部 (溶解液)	(容量) 添加剤	(1mL) <i>m</i> -クレゾール ^{a)} 3.0mg D-マンニトール 39mg	(1mL) <i>m</i> -クレゾール ^{a)} 3.0mg D-マンニトール 27.8mg

a) 「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

本剤の生物学的及び免疫学的活性は 1mg 当たり 3.0 国際単位である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

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

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg

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

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ

ジェノトロピン TC 注用 12mg

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

コネクターで 2 つに仕切られた無色のガラス製カートリッジ

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

(1) ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

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

1) 専用の注入器を用いる場合

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

②溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

2) 専用の溶解器を用いる場合

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

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

(2) ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

本剤を使用する際には、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

溶解後の安定性

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg

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

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

ジェノトロピン TC 注用 12mg

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

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

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

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

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

〈ジェノトロピン TC 注用 5.3mg〉

1 カートリッジ

〈ジェノトロピン TC 注用 12mg〉

1 カートリッジ

〈ジェノトロピンゴーキック注用 5.3mg〉

1 キット

〈ジェノトロピンゴーキック注用 12mg〉

1 キット

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

無色透明のガラス

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

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次の疾患における低身長
 - ・ターナー症候群
 - ・慢性腎不全
- 骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症
- プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長
- 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

<解説>

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常〉

プラダー・ウィリ症候群は、染色体 15q11-q13 領域の父性発現遺伝子が作用しなくなることで発症する希少なインプリンティング疾患であり、肥満、糖尿病、低身長、性腺機能不全などの内分泌学的異常、並びに発達遅滞、筋緊張低下、特異な性格障害・行動異常などの神経学的異常を呈する。プラダー・ウィリ症候群では体組成の異常を肥満が顕在化する前の乳児期から認め、幼児期以降は過食ともなう肥満が問題となり、適切な管理がなされない場合には肥満合併症が予後に大きな影響を及ぼすと考えられる。プラダー・ウィリ症候群はその病因が遺伝的疾患であるため、根本的治療はない。プラダー・ウィリ症候群の体組成異常に対する現行の標準治療は、食事療法、運動療法及び成長ホルモン (GH) 補充療法である。プラダー・ウィリ症候群に対する GH 補充療法では小児期から成人期にわたるシームレスな治療が生涯を通じた良好な体組成の維持に重要であり、将来の合併症の予防や生命予後の改善に資すると考えられる。食事療法及び運動療法のみで体組成を維持・管理することは容易ではないが、本邦において GH 補充療法は、「プラダー・ウィリ症候群における骨端線閉鎖を伴わない低身長」に限定して承認されており、低身長を呈さないプラダー・ウィリ症候群患児や成人プラダー・ウィリ症候群患者の体組成異常に対して使用可能な薬物療法は 2023 年 4 月時点においてなかった。上記の状況を踏まえ、本剤は、2019 年 8 月 26 日に開催された第 39 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、患者会から開発要望が提出された効能・効果「プラダー・ウィリー症候群における体組成改善（成人および小児）」に対して医療上の必要性が高いと評価され、2019 年 9 月 19 日付で厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課から開発要請を受けた。日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (A6281323 試験) において、本剤のプラダー・ウィリ症候群の体組成改善における有効性、安全性及び忍容性が確認できたため、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請における効能又は効果を「プラダー・ウィリ症候群における体組成異常」とした。

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

〈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〉

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と治療の手引き」を参照すること。

〈骨端線閉鎖を伴わない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、身長が標準身長の $-2SD$ 以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の $-1.5SD$ 以下である場合。

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

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

〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

5.4 糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

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

5.5 適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

5.5.1 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、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の $-2SD$ 未満であること。

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

5.5.2 治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること。
- ・現在の身長が標準身長の $-2.5SD$ 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。

5.5.3 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。

5.6 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 年目以降で、治療中 1 年間の成長速度が下記の場合。

2 年目 $\geq 2\text{cm/年}$

3 年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$

ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて 2cm 未満になった場合は中止する。上記治療継続基準のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したときは投与を中止すること。

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長〉

5.7 適用基準

遺伝学的検査によりプラダー・ウィリ症候群と確定診断された者

- 5.8 プラダー・ウィリ症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

- 5.9 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。

- 5.9.1 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、治療歴又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。

- 5.9.2 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、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

〈解説〉

- 5.1 最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 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、本剤を投与する必要がある。

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

(財) 成長科学協会の適応基準¹⁾を参考に設定した。

5.4 慢性腎不全は確定診断した後、本剤を投与する必要があるため設定した。

5.5 国内ガイドライン²⁾のSGA性低身長症に対するGH治療対象基準に基づき適用基準を設定した。

5.5.1 出生時の適用基準

出生時の適用基準として、WHOによる国際疾病分類(ICD-10)のSGA基準(出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満)の他、海外臨床試験で用いた基準(出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の-2SD未満)を満たすものとして設定している。

また、重症の新生児では出生時に身長が測定できない場合が少なくないことから、国内ガイドラインでは出生体重のみでも判定可能とされている。これに基づき「なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること」を設定した。

5.5.2 治療の開始条件

治療の開始条件として、以下のとおり設定した。

①SGA児の身長のcatch-up率が暦年齢3歳以後増加することはないという国内におけるデータ³⁾に基づき、治療開始年齢を「3歳以上の患者であること」と設定した。

②治療開始時の暦年齢相当身長SDSは、改善したとしても標準身長の範囲内の成人身長に達しないレベルを想定し、「現在の身長が標準身長の-2.5SD未満」と設定した。

③暦年齢相当身長SDSが-2.5SDS未満の患児の年間成長速度SDSが0以上であれば、身長が正常範囲にcatch-upする可能性があるが、0未満の場合catch-upする可能性がほとんどなく、治療対象として適しているため、「治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満」と設定した。

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

SGA性低身長症以外の患者及び成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者(たとえば腎不全患者に対するステロイド治療や抗癌治療)に対するGH治療を避けるため、「出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと」を設定した。

なお、国内で実施した臨床試験ではGH分泌負荷試験を実施し、GH頂値>10ng/mLの患者を対象としている。また、低身長を呈する内分泌疾患、ターナー症候群等の染色体異常及び奇形症候群(但し、ラッセル・シルバー症候群は除く)、軟骨異栄養症等の骨系統疾患及び重篤な心疾患、腎疾患或いは肝疾患を有する患児は除外している。さらに、過去に放射線治療或いは化学療法を受けたことのある患児も除外している⁴⁾。

5.6 また、本剤の治療継続を判断するための基準を設定した。

本基準は成長科学協会による既承認の適応症(骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長)のヒト成長ホルモン治療適応基準にあわせて設定した。

さらに、思春期の最大成長率を過ぎて年間成長率が2cm/年になった頃、これ以降は治療を継続してもわずかしか成長の上乗せ効果が望めないと考えられることより、「年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて2cm未満になった場合は中止する³⁾」を設定した。

- 5.9 本適応症に該当する患者は Growth Hormone Research Society による「AGHD*の診断と治療に関するコンセンサスガイドライン⁵⁾」のなかで、高度のGH**分泌不全を呈する患者としており、インスリン負荷試験後の GH 頂値は 3ng/mL 未満とされている。そのため、これを満たす基準が必要であると考えた。
- 5.9.1 また、患者は発症時期により、小児期発症の AGHD と成人期発症の AGHD に大きく分かれる。特に、小児期発症の場合、小児期においては、成長障害に対する成長促進効果を目的として GH の治療が行われている。当効能・効果では、成長促進効果ではなく、GH の欠乏状態が招く体組成の異常に対する改善効果を目的としている。そのため、成長促進効果を目的とした治療とは明確に区別される必要があるため、各発症時期別の診断基準を効能又は効果に関連する注意とした。
- 5.9.2 成人における GH 分泌不全症のうち、GH 治療の対象とすべきは高度な GH 分泌不全症であることから、その基準を設定する必要性があった。GH の分泌は脈動的であるため、随時採血による GH 濃度では AGHD は診断できない。そこで、「AGHD の診断と治療の手引き⁶⁾」を準用し、AGHD の治療対象基準として、GH 分泌刺激試験を行うこととした。また、負荷後の GH 頂値については「AGHD の診断と治療の手引き⁶⁾」の規定に従うことにした。

*AGHD：成人成長ホルモン分泌不全症

**GH：成長ホルモン

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量	
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 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 ターナー症候群	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。
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。
プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長	通常、小児には、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.245mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。通常、成人には、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 0.042mg 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 まで増量する。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 1.6mg を超えないこと。
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 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。

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

_____ はジェノトロピン TC 注用のみ

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常〉

国内第Ⅲ相試験 (A6281323 試験) では、成人コホート (治験開始時に GH 無治療の成人患者)、GH 未治療小児コホート (治験開始時に GH 未治療の小児患者)、GH 既治療小児コホート (治験開始時まで低身長を改善を目的に GH による治療を受けており、間もなく低身長に対する治療を完了すると判断された若年患者) の 3 つのコホートで、それぞれ異なる用法及び用量を評価した。いずれのコホートでも安全性及び忍容性は良好であり、報告された有害事象の種類やその頻度、重症度は、ソマトロピンの既知の安全性プロファイルと整合していた。

- ・成人コホート：本剤を開始用量 0.042mg/kg/週並びに維持用量 0.084mg/kg/週 (臨床症状や検査所見に応じて最大 1.6mg/日まで増量) として 6~7 回に分けて皮下に注射 (連日皮下投与) した。本剤投与によるベースラインから 12 ヶ月後までの二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) で測定した除脂肪体重率 (%) の変化量 (LS 平均) は +3.09% であり、事前に規定した有効性の判定基準 (点推定値が 0 を超える) を達成した。本剤による治療が成人プラダー・ウィリ症候群患者の体組成の改善に有効であると確認された。
- ・GH 未治療小児コホート：本剤 0.245mg/kg/週を連日皮下投与した。本剤投与によるベースラインから 12 ヶ月後までの DXA で測定した除脂肪体重率 (%) の変化量 (平均) は +4.59% (n=6) であった。無治療の小児プラダー・ウィリ症候群患者では体組成関連パラメータが経時的に悪化することが知られていることから、ベースラインからの除脂肪体重率 (%) の増加は本剤による治療の体組成改善効果を示す変化であると考えられた。
- ・GH 既治療小児コホート：本剤 0.084mg/kg/週 (臨床症状や検査所見に応じて最大 1.6mg/日まで増量) を連日皮下投与した。本剤投与によるベースラインから 12 ヶ月後までの DXA で測定した除脂肪体重率 (%) の変化量 (平均) は -1.34% (n=6) であった。本コホートでは本剤の用量を治験開始前の用量からおおよそ 1/3 に減量して投与したが、直接比較は困難なものの観察された体組成の変化は、プラダー・ウィリ症候群患者を対象とした他の臨床試験において報告されている GH 治療中止後の体組成の悪化の程度と比べると小さく、成長を目的とした治療を完了した小児プラダー・ウィリ症候群患者に対して本剤を継続投与することにより体組成が維持されたと考えられた。

(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

以上より、日本人成人プラダー・ウィリ症候群に対する用法及び用量は「通常、成人には、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 0.042mg 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 まで増量する。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 1.6mg を超えないこと。」とした。

また、低身長を呈さない日本人プラダー・ウィリ症候群小児患者に対し、低身長の治療で承認されているものと同様の用法及び用量で体組成改善効果を示す変化がみられ、本剤を投与する場合の安全性上の懸念も認められなかった。さらに、既治療小児コホートにおいても本剤の投与を継続することにより体組成が維持されたと考えられ、安全性及び忍容性は良好であり、小児期から成人期への移行期に、用量を減量して継続投与する場合の懸念は認められなかった。従って、小児における用法及び用量を「通常、小児には、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.245mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。」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

〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

7.1 血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長伸びが投与開始 6 カ月間で年間成長率に換算して 4cm/年未満であり、かつ治療前 1 年間の成長率との差が 1cm/年未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、6 カ月目及び 1 年目は年間成長率が 4cm/年以上又は治療前 1 年間の成長率との差が 1cm/年以上、2 年目は年間成長率が 2cm/年以上、3 年目以降は年間成長率が 1cm/年以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。

・慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長 $-2SD$ 以下の低身長をきたし、0.175mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男 17 歳、女 15 歳に達するまでに標準身長 $-2SD$ まで到達する見込みがない場合

・1 年以内に腎移植を予定しており、それまでに 0.175mg/kg/週の投与を継続しても標準身長 $-2SD$ まで到達する見込みがない場合

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長〉

7.2 小児では、1 年ごとに成長速度を判定し、成長速度 $\geq 1\text{cm/年}$ を満たさないとき、又は骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したときは、1 週間に体重 kg 当たり 0.084mg に減量する等により、成人用量へ移行すること。

7.3 成人における本剤の投与量は、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 4 週間後及び 12 週間後に 1 回、それ以降は 12 週から 26 週に 1 回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。[8.7 参照]

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

7.4 本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週に 1 回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。[8.10 参照]

7.5 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。[8.10 参照]

<解説>

〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

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

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長〉

7.2 成人用量への移行基準として記載した。GH 製剤投与における小児用量での治療を終了する基準は、欧州添付文書を参考に設定した。

7.3 成人に対する注意喚起として、成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）と同様の注意喚起を追記した。検査頻度は国内臨床試験の治験実施計画書の規定を参考に設定した。

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

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

IGF- I は GH 依存性の成長因子であり、血清 IGF- I 濃度は GH の生理作用の生化学マーカーとして信頼できるパラメータである。

7.4 投与開始初期には本剤の投与量を血清 IGF- I 濃度に基づき調整していく必要性から 4 週間隔で測定し、その後血清 IGF- I 濃度が年齢別、性別基準値内に収まり安定した場合は、その測定間隔を広げて 12 週から 24 週の間隔で測定することで、過量投与になるのを防ぎ個々の患者の投与量を調整することが可能である。

7.5 血清中 IGF- I に関しては、GH の生理的分泌に性差及び年齢差があり、一般的に男性より女性の方が血清 IGF- I の平均値及び基準値の上限が高く、加齢とともにそれらの値は低下する。そのため、これらの影響を考慮する必要がある。

国内臨床試験で用いた、日本人健常成人における IGF- I 基準値⁴⁾ を巻末に示す。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症〉

〈骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長：ターナー症候群、慢性腎不全、プラダー・ウィリ症候群〉

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

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

該当資料なし

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常〉（評価資料）

治験番号 [実施国]	試験の 目的	試験 デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数 (投与 例数)	対象患者	投与期間
A6281323 (日本)	有効性 安全性	第Ⅲ相、 多施設共同、 非盲検、 多コホート	ソマトロピンを、以下に示す 1 週間当たりの用量を 6~7 回に分けて皮下注射	6 (6)	プラダー・ ウィリ症候 群患者	治療期：12 ヵ月 継続投与 期：36 ヵ月 又は本効 能・効果に 対する規制 当局の承認 のいずれか 早い方まで
			GH 未治療小児コホート： 0.245mg/kg/週			
			GH 既治療小児コホート： 0.084mg/kg/週。用量は治験参加者の症 状及び血清 IGF-1 濃度に応じて調整す ることができるが、1.6mg/日を超えない こと。			
		成人コホート： 0.042mg/kg/週で開始し、1 ヵ月の規定来 院時から 0.084mg/kg/週まで漸増する。用 量は治験参加者の症状及び血清 IGF-1 濃 度に応じて調整することができるが、 1.6mg/日を超えないこと。	7 (7)	20 (20)		

GH = 成長ホルモン； IGF-1 = インスリン様成長因子-I
継続中（データカットオフ日：2022年12月6日）

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 4)」の項参照

(3) 用量反応探索試験

〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉⁷⁾

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

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

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

半年毎の成長速度 (cm/年)

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

平均±SD

** : p<0.01、*** : p<0.001 vs 試験開始時

a : p<0.001 vs 0~6 ヵ月 (対応のある t 検定)

0.5IU/kg/週は 0.175mg/kg/週に相当する

1.0IU/kg/週は 0.35mg/kg/週に相当する

成長速度 (cm/年) と身長 (SD) との相関

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

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

0.5IU/kg/週は 0.175mg/kg/週に相当する

1.0IU/kg/週は 0.35mg/kg/週に相当する

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈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〉

国内臨床試験 (筋肉内注射)

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に 0.175mg/kg/週を 2~3 回に分割して筋肉内注射したとき、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない 16 例における 1 年後の身長の伸びは、無治療時の平均 3.5±1.5cm/年に対して平均 7.7±1.8cm/年であり、下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のある 9 例における 1 年後の身長の伸びは、無治療時の平均 3.3±1.2cm/年に対して平均 5.8cm±1.0cm/年であった⁸⁾。副作用は 25 例中悪心の 1 例のみであった。抗ヒト成長ホルモン抗体の発現は、前治療歴のない 16 例のうち 2 例に認められ、前治療歴のある 9 例では抗体の発現は認められなかった。

国内臨床試験 (連日皮下注射)

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に 0.175mg/kg/週を 6~7 回に分割して連日皮下注射したとき、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない 20 例における 1 年後の身長の伸びは、無治療時の平均 3.0±1.0cm/年に対して平均 11.0±3.0cm/年であり、遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤 (r-hGH) による筋肉内注射の前治療歴がある 18 例における 1 年後の身長の伸びは、無治療時の平均 3.1±1.4cm/年に対して平均 7.8±1.5cm/年であった。ソマトレム (m-hGH)^{注)} による筋肉内注射の前治療歴がある 9 例における 1 年後の身長の伸びは、無治療時の平均 3.8±0.8cm/年に対して平均 9.3±3.2cm/年であった⁹⁾。特記すべき副作用は認められなかった。ヒト成長ホルモン抗体の発現は、投与前に抗体が検出されていない 40 例のうち前治療歴のない 2 例に新たに認められた。投与前抗体陽性例 7 例 (r-hGH 前治療歴例 1 例、m-hGH 前治療歴例 6 例) では、m-hGH 前治療歴例 5 例で試験の経過とともに抗体価が低下し、うち 2 例で陰性化した。

注) ソマトレムは現在国内で市販されていない。

〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

国内臨床試験

ターナー症候群の患者に 0.35mg/kg/週を 6~7 回に分割して連日皮下注射したとき、47 例における 1 年後の身長の伸びは、無治療時の平均 3.5±0.9cm/年に対して平均 6.3±1.4cm/年であった⁷⁾。0.35mg/kg/週を投与された患者において自覚的な副作用はなく、特記すべき臨床検査値の変動も認められなかった。

国内臨床試験（成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群）

成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群の患者に0.175mg/kg/週を6～7回に分割して連日皮下注射したとき、24例における1年後の身長伸びは、無治療時の平均4.4±1.0cm/年に対して平均6.4±1.3cm/年であった¹⁰⁾。

投与中の副作用は心雑音1例、水疱1例、湿疹1例であった。臨床検査値の異常変動は因果関係がありとされたものはなく、因果関係が不明とされた異常変動は14例であった。主な異常変動はNEFA上昇3例、尿沈渣に赤血球出現2例、トリグリセライド上昇2例であった。

〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

国内第Ⅱ相試験

慢性腎不全保存期の患者36例に0.175mg/kg/週、慢性腎不全透析期の患者のうち27例に0.175mg/kg/週、31例に0.35mg/kg/週を6～7回に分割して連日皮下注射したとき、保存期群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均4.2±2.6cm/年に対して平均6.2±2.0cm/年であった。透析期0.175mg/kg/週投与群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均2.7±1.8cm/年に対して平均5.2±2.6cm/年であり、透析期0.35mg/kg/週投与群における1年後の身長伸びは、無治療時の平均3.0±1.5cm/年に対して平均6.3±2.2cm/年であった¹¹⁾。主な副作用は保存期群でALP上昇3例、耐糖能異常2例、BUN及び血清クレアチニン上昇2例であった。透析群では注射部位の硬結及びかゆみもしくは痛み3例、ヘモグロビンA₁及びヘモグロビンA_{1c}の上昇2例であった。

〈骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

国内第Ⅲ相試験

投与1年間の成績^{12)、13)}

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者34例に0.033mg/kg/日、33例に0.067mg/kg/日を1日1回皮下投与したとき、臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12ヵ月後	変化量	群間の比較 ^{b)}	
						12ヵ月後	変化量
暦年齢相当成長速度 SDS ^{a)}	0.033 mg/kg/日	34	-1.86±1.15	2.58±1.85	4.44±1.99	p<0.0001	p=0.0028
	0.067 mg/kg/日	33	-1.43±1.58	4.70±2.06	6.12±2.23		

平均±SD

a) 標準偏差スコア

b) Wilcoxon 順位和検定

副作用は67例中15例(22.4%)に認められ、主なものは注射部位出血3例(4.5%)、頭痛2例(3.0%)及び伝染性軟いぼ2例(3.0%)であった。

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長〉

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（スウェーデン/デンマーク）（プラダー・ウィリ症候群における骨端線閉鎖を伴わない低身長）¹⁴⁾

思春期前のプラダー・ウィリ症候群患者15例に治療群として0.033mg/kg/日を皮下注射し、12例に無治療群として1年間は食事療法のみで観察を行い、2年目は0.066mg/kg/日を皮下注射したとき、臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

		投与開始時	投与1年後
成長速度 (cm/年)	治療群 (n=15)	5.06±2.00	11.65±2.27
	無治療群 (n=12)	6.35±1.91	4.96±1.24

n : 症例数、値は平均値±SD を記載

試験期間中に5例に副作用が認められ、浮腫2例、攻撃性1例、毛髪脱落1例、関節痛1例、体重増加1例及び下肢不安定1例であった。

国内第Ⅲ相試験（プラダー・ウィリ症候群における体組成異常）¹⁵⁾

プラダー・ウィリ症候群の患者（成人20例、GH未治療小児6例、GH既治療小児7例）を対象に非盲検非対照試験を実施した。用法・用量は、成人には投与開始は0.042mg/kg/週、投与4週からは0.084mg/kg/週、GH既治療小児には0.084mg/kg/週とされ、成人及びGH既治療小児ともにその後は症状及び血清IGF-I濃度を参考に用量調整を行うが、1日量として1.6mgを超えないこととされた。GH未治療小児には0.245mg/kg/週とされた。いずれも6～7回に分割して連日皮下注射された。成人における除脂肪体重率（%、測定：DXA法）の試験開始時から12ヵ月後までの変化量（最小二乗平均の点推定値 [95%信頼区間]）は3.09 [1.85, 4.33] であり、事前に規定された最小二乗平均の点推定値が0を上回るという有効性の判定基準を満たした（評価時点、ベースライン値、評価時点とベースライン値の交互作用を用いた反復測定混合効果モデルにより算出）。また、各コホートにおける除脂肪体重率（%）の変化量は次のとおりであった。

評価項目		試験開始時	投与開始後 12ヵ月	投与開始後 12ヵ月の変化量
除脂肪 体重率 ^{a)} (%)	成人コホート (n=20)	60.57±5.139 (n=20)	63.57±4.704 (n=19)	3.08±2.917 (n=19)
	GH未治療小児コホート (n=6)	57.36±8.202 (n=6)	61.95±7.556 (n=6)	4.59±4.490 (n=6)
	GH既治療小児コホート (n=7)	70.76±8.554 (n=7)	68.03±6.705 (n=6)	-1.34±3.238 (n=6)

n : 症例数、平均±SD

a) 除脂肪体重測定：DXA法

副作用は、成人の9例（45.0%）、GH未治療小児の3例（50.0%）に認められた。GH既治療小児で副作用は認められなかった。主な副作用は、グリコヘモグロビン増加 [成人3例（15.0%）、GH未治療小児1例（16.7%）]、インスリン様成長因子増加 [成人2例（10.0%）、GH未治療小児1例（16.7%）] であった。

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉^{16)、17)、18)}

国内第Ⅲ相試験（二重盲検群間比較試験）

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が3ng/mL未満の患者（成人期発症35例、小児期発症38例）を対象にプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。実薬群37例（成人期発症18例、小児期発症19例）及びプラセボ群36例（成人期発症17例、小児期発症19例）に投与開始から投与4週間後までは0.021mg/kg/週、投与4週から投与8週間後までは0.042mg/kg/週、投与8週から投与24週間後までは0.084mg/kg/週を1日1回皮下注射

したとき、臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24 週後	変化率 (%) (p 値 ^{a)})	群間差 (%) (p 値 ^{b)})
除脂肪 体重 ^{c)} (kg)	実薬群 (n=37)	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25 [2.97, 6.47] (p<0.0001)	3.69 [1.43, 5.95] (p=0.0003)
	プラセボ群 (n=36)	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38 [-0.45, 2.51] (p=0.1338)	

平均±SD [両側 95%信頼区間]

a) 群内比較: Wilcoxon 符号付き順位検定

b) 群間比較: Wilcoxon 順位和検定

c) 除脂肪体重測定: DXA 法

項目	投与群	試験開始時	24 週後	変化量 (p 値 ^{a)})	群間差 (p 値 ^{b)})
血清 IGF- I 濃度 (ng/mL)	実薬群 (n=37)	77.12±60.19	238.97±143.60	161.85±113.30 [124.08, 199.63] (p<0.0001)	157.62 [119.27, 195.97] (p<0.0001)
	プラセボ群 (n=36)	83.33±50.51	87.56±54.66	4.23±22.16 [-3.27, 11.73] (p=0.2672)	

平均±SD [両側 95%信頼区間]

a) 群内比較: Wilcoxon 符号付き順位検定

b) 群間比較: Wilcoxon 順位和検定

実薬群における副作用は 37 例中 22 例 (59.5%) に認められた。その主なものは、浮腫 8 例 (21.6%)、関節痛 4 例 (10.8%)、筋脱力 4 例 (10.8%) であった。

2) 安全性試験

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

国内第Ⅲ相試験投与 4 年間の成績¹⁹⁾

比較試験を完了した骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症患者を対象に長期試験を実施した。増量群 (先行比較試験で 0.033mg/kg/日 を投与された群) 29 例及び維持群 (先行比較試験で 0.067mg/kg/日 を投与された群) 32 例に 0.067mg/kg/日 を 1 日 1 回皮下投与したとき、48 ヶ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

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

n: 症例数、平均±SD

a) SDS: 標準偏差スコア

なお、投与 48 ヶ月後もしくは中止時の身長 SDS が標準身長 (-2SD から 2SD) の下限 -2SD を

超えた症例は 61 例中 47 例（増量群：21 例、維持群：26 例）であった。副作用は 61 例中 16 例（26.2%）に認められ、主なものは関節痛 2 例（3.3%）、頭痛 2 例（3.3%）、アデノイド肥大 2 例（3.3%）、白血球増多（症）2 例（3.3%）、疼痛 2 例（3.3%）、注射部位反応 2 例（3.3%）であった。

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）^{17)、18)}

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。二重盲検比較試験から本剤が継続投与された本剤/本剤投与群 35 例（成人期発症 17 例、小児期発症 18 例）及び本試験から本剤投与を開始したプラセボ/本剤投与群 36 例（成人期発症 17 例、小児期発症 19 例）に投与開始から投与 8 週間後までは 0.021mg/kg/週、投与 8 週以降は血清 IGF-I 濃度を参考に用量調整を行い 1 日 1 回皮下注射したとき、臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	長期投与試験開始時	48 週後	変化率 (%)
除脂肪体重 ^{a)} (kg)	本剤/本剤	43.85±10.26	44.38±10.41	1.25±4.23 [-0.20, 2.71]
	プラセボ/本剤	40.41±11.01	42.14±11.02	4.66±5.94 [2.65, 6.67]

平均±SD [両側 95%信頼区間]

a) 除脂肪体重測定：DXA 法

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

平均±SD [両側 95%信頼区間]

副作用は 71 例中 44 例(62.0%)に認められ、そのうち本剤/本剤投与群が 35 例中 29 例(82.9%)及びプラセボ/本剤投与群が 36 例中 15 例(41.7%)であった。主な副作用は、ALP 上昇 9 例(12.7%)、浮腫 9 例(12.7%)、感情不安定 8 例(11.3%)、関節痛 7 例(9.9%)、筋脱力 7 例(9.9%)、思考異常 7 例(9.9%)、血尿 7 例(9.9%)であった。

(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

「Ⅷ-8. (2) その他の副作用」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群及び慢性腎不全^{7)、8)、9)、10)、11)}

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

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

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

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

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト成長ホルモン製剤

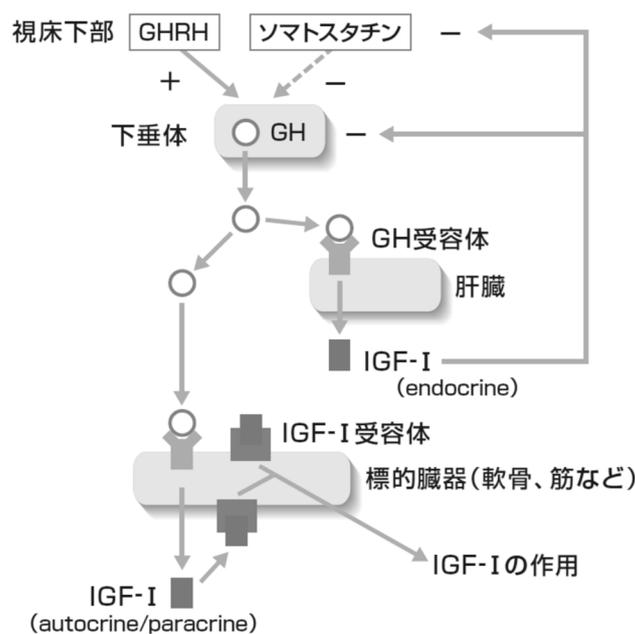
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

〔作用機序〕^{20)、21)、22)}

成長ホルモン（GH）であるソマトロピンは、下垂体前葉で産生され、貯蔵されているが、視床下部から分泌される成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）の刺激により血中に放出され、肝臓に存在するGHレセプターを介してソマトメジン（IGF-1）を産出する。このソマトメジンが軟骨細胞に作用して骨格の成長をもたらす。視床下部からは、成長ホルモン放出抑制因子ソマトスタチン（GIF）も分泌され、GHの分泌量を調節している²⁰⁾。また、ソマトロピンは脂肪分解の促進やトリグリセリドの体脂肪への蓄積抑制などを介して体組成を改善する。



・ IGF-1 増加作用^{21)、22)}

下垂体摘出ラット及び健全成人において、血中 IGF-1 濃度を増加させることが認められている。また、5/6 腎部分摘出ラットにおいて、血中 IGF-1 濃度を有意に増加させ、IGF-1 活性も高値を示すことが認められている。

・ 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている²¹⁾。また、5/6 腎部分摘出ラットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている²²⁾。

・体組成改善作用²³⁾

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤は動物実験において次の作用を示すことが確かめられている^{21)、22)、23)}。

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

*p-hGH=下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤 (クレスコルモン)

(3IUは1mgに相当)

(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) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 健常成人男子（8例）に単回筋肉内又は皮下投与〔各々8IU（2.8mgに相当）〕した時の血中hGHの薬物動態をクロスオーバー法により比較した。本剤を筋肉内又は皮下投与した後の最高血中濃度（ C_{max} ）は、それぞれ $45.1 \pm 13.2 \text{ ng/mL}$ 及び $40.8 \pm 11.1 \text{ ng/mL}$ 、血清中濃度一時間曲線下面積（AUC）は、それぞれ $372.7 \pm 118.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び $337.2 \pm 74.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、両投与経路で薬物動態に差は認められないものと考えられた²⁴⁾。

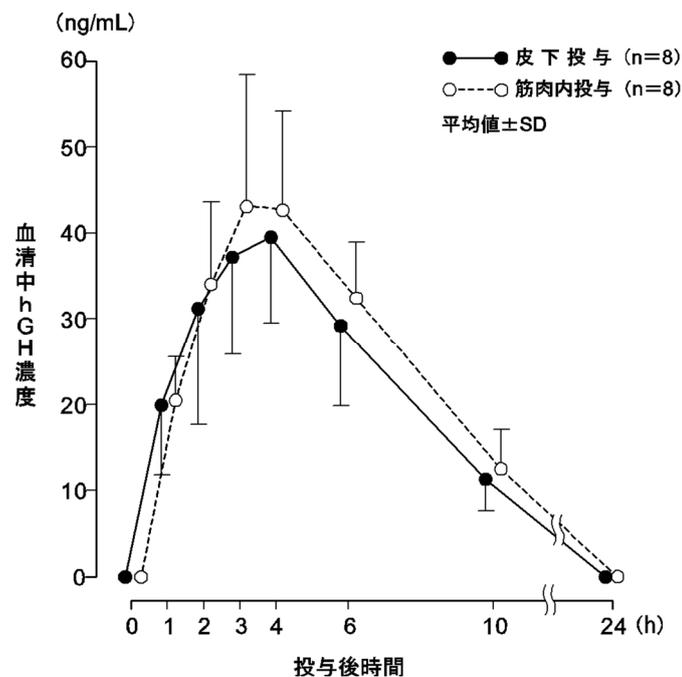
血清中 hGH 濃度

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

平均値±SD (n=8)

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

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



血清中 hGH 濃度の推移

2) 健常成人男子 (9 例) に皮下注射 [16IU (5.6mg に相当) 単回投与] した場合の最高血中濃度は、123.7±70.6ng/mL (4.1 時間後) であった。

血中 hGH 濃度は両製剤ともほぼ同様な推移を示し、薬物速度論的パラメータは両製剤間で有意差はなく、両製剤は同程度のバイオアベイラビリティを有すると考えられた²⁵⁾。

血清中 hGH 濃度

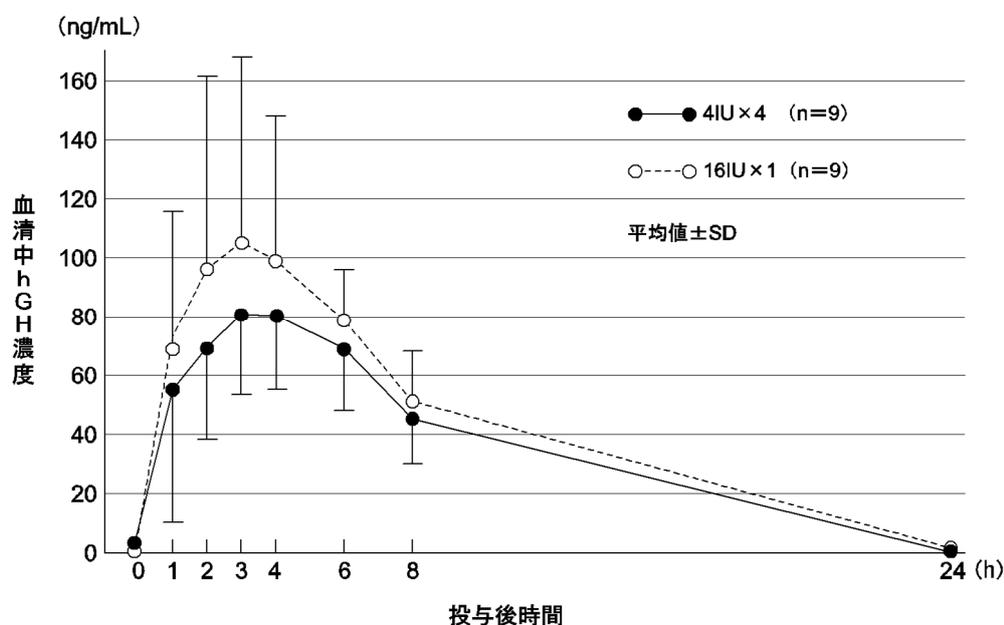
パラメータ	投与方法	4IU×4	16IU×1	検定*4
C _{max} *1 (ng/mL)		93.7±34.6	123.7±70.6	N.S.*5
T _{max} *2 (h)		4.0±1.73	4.1±1.54	N.S.
AUC*3 (ng·h/mL)		881.5±194.8	1036.2±305.1	N.S.

平均値±SD (n=9)

*1 各個人の最高血中濃度より算出

*2 各個人の C_{max} 到達時間より算出

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



血清中 hGH 濃度の推移

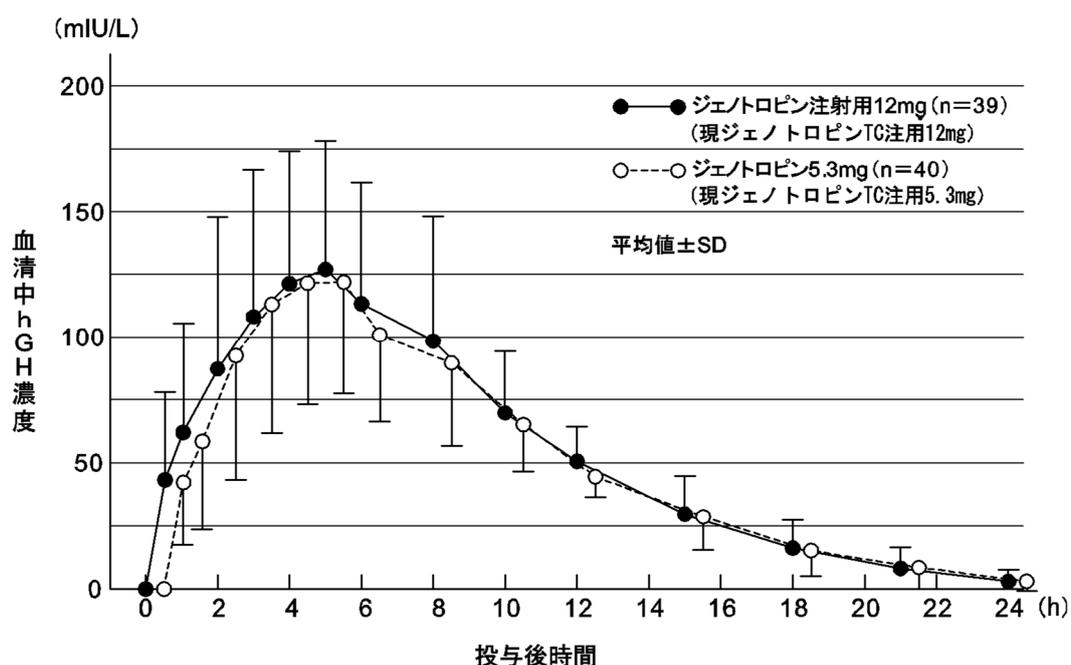
(0.5IU は 0.175mg に相当)

3) アジア人健常成人男子 (20 例) にジェノトロピン注射用 12mg (現ジェノトロピン TC 注用 12mg) を単回皮下注射 (ソマトロピンとして 5.3mg) したところ、投与後の成長ホルモン血清中濃度の C_{max} は 153±58mIU/L、AUC_{0-∞} は 1420±300mIU·hr/L、t_{max} は 4.85±2.11hr、t_{1/2} は 3.64±2.41hr (平均値±標準偏差) であり、またジェノトロピン 5.3mg (現ジェノトロピン TC 注用 5.3mg) の単回皮下注射 (ソマトロピンとして 5.3mg) 後も各パラメーターは同様の値を示し、両製剤は生物学的に同等であることが確認された (外国人データ)²⁶⁾。

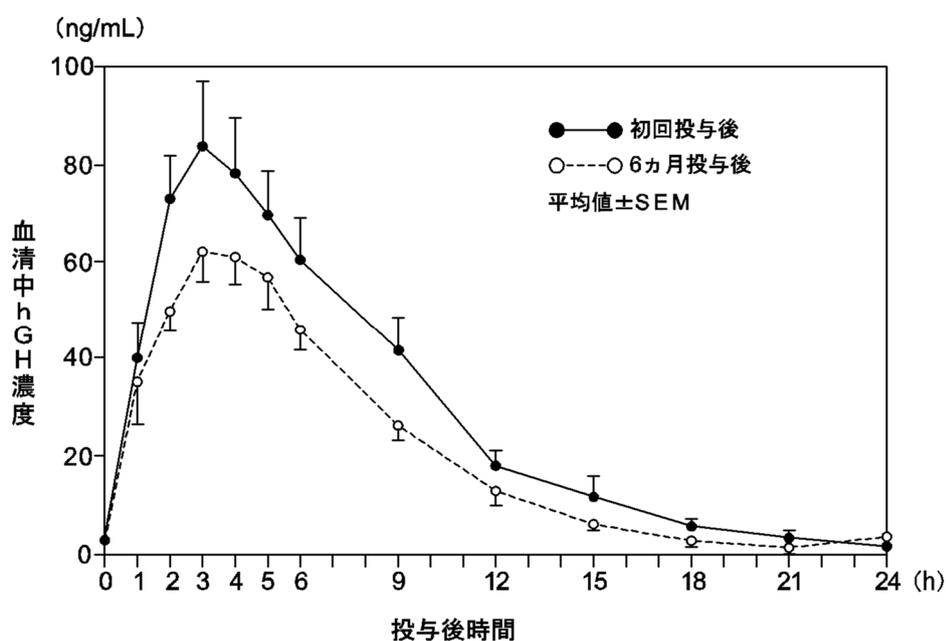
血清中 hGH 濃度

薬物動態パラメータ	ジェノトロピン注射用 12mg (現ジェノトロピン TC 注用 12mg) (n=39)	ジェノトロピン 5.3mg (現ジェノトロピン TC 注用 5.3mg) (n=40)
AUC _{0-∞} (mIU・h/L)	1420±300	1350±270
C _{max} (mIU/L)	153±58	148±50
T _{max} (h)	4.85±2.11	4.77±2.50
t _{1/2} (h)	3.64±2.41	3.60±1.71

平均値±SD



- 4) 慢性腎不全の小児 (11 例) にジェノトロピン 4IU/m² (体表面積) /日を皮下注射し、血中 hGH 濃度の推移を検討したところ、投与 24 時間後には投与前と同程度の濃度を示した (外国人データ)²⁷⁾。
- 5) 慢性腎不全の小児 14 例に皮下注射 (4IU/m² (体表面積) /日を 6 ヶ月間反復投与) し、初回投与時と投与 6 ヶ月後の血中 hGH 濃度の推移を検討した。投与 6 ヶ月後においても血清中 hGH 濃度は投与後 21 時間迄に投与前のレベルに戻っており、6 ヶ月間反復皮下注射後も蓄積性は認められなかった (外国人データ)²⁸⁾。



血清中 hGH 濃度の推移

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

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

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

平均±SD

*試験開始時からの変化量を両側 Wilcoxon 順位和検定により検定した

また、48 ヶ月目の増量群の IGF- I の値は維持群とほぼ同様であり、増量後の IGF- I の濃度推移は両投与群で類似していた。IGF- I SDS (標準偏差スコア) は、増量群の 24 及び 36 ヶ月目において、12 ヶ月目の値と比較して高値を示し、48 ヶ月目においてやや減少した。維持群においては、36 ヶ月目まではほぼ一定の値で推移し、48 ヶ月目においてやや減少した。IGFBP-3 (インスリン様成長因子結合蛋白 3) の動態は IGF- I と同様の傾向を示した¹⁹⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 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

皮下注射と筋肉内注射（各々8国際単位（2.8mgに相当）1回投与）時の血中動態を1.33mg製剤を用いて交叉試験法により比較した試験では、両投与経路間のバイオアベイラビリティは同等であることが確認されている²⁴⁾。

5. 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

(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

本薬は、小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素（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

7. 排泄

該当資料なし

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

慢性腎不全の小児に皮下注射し血中濃度の推移を検討したところ、投与 24 時間後には投与前と同程度の濃度を示した²⁷⁾。

(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

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

設定されていない

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）

〈効能共通〉

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。] [9.1.3、9.1.4 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]

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長〉

2.3 高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある小児患者 [8.5 参照]

<解説>

2.1 GH は細胞を増殖させる働きがある。そのため、悪性腫瘍のある患者へ投与すると、腫瘍細胞を増殖させる危険性があるため設定した。

2.2 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とした。

詳細は「VIII-6. (5) 妊婦」、「VIII-6. (6) 授乳婦」の項を参照のこと。

2.3 国内外にて該当患者における本剤投与中の死亡例が 6 例報告されており、そのうち 2 例が本剤との因果関係が否定できない小児症例であったことから設定した。ただし、成人患者への本剤の投与がアデノイド肥大や扁桃肥大を介して閉塞性無呼吸症候群等を悪化させるリスクは小児と比較して小さいと考えることから当該禁忌の適用は小児のみとした。

なお、禁忌となる小児への該当性は、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」7.2 項の成人用量への移行基準（小児では、1 年ごとに成長速度を判定し、成長速度 \geq 1cm/年を満たさないとき、又は骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達したときは、成人用量へ移行）に従い、以下の基準で判断することが適当と考えられる。

禁忌に該当する小児の基準

・ 1 年ごとに成長速度を判定し、成長速度 \geq 1cm/年を満たす

又は

・ 骨年齢が男 17 歳、女 15 歳以上に達していない

（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法又は用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。特にプラダー・ウィリ症候群及び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、11.1.4参照〕

8.2 甲状腺機能低下症があらわれることがあるため、甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。〔11.2参照〕

〈骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

8.3 治療前及び治療中にIGF-Iを3月から6月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、 fT_4 、骨年齢を6月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

8.4 本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

〈プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長〉

8.5 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつプラダー・ウィリ症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。

従って、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある小児患者には投与しないこと。〔2.3参照〕

また、成人も含め以下の点に注意すること。

- ・投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
- ・睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。
- ・患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。
- ・呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。

8.6 小児では、脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的に行い観察を十分に行うこと。

8.7 成人では、血清IGF-I値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。〔7.3参照〕

8.8 成人では、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〕

8.9 本疾患の治療に精通した医師（内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。なお、成人患者における長期投与の経験は限られている。

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

8.10 血清IGF-I値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。〔7.4、7.5参照〕

8.11 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〕

- 8.12 浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 8.13 内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。

<解説>

- 8.1 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）により、糖尿病患者に関する使用上の注意を改訂した。一般社団法人日本内分泌学会及び一般社団法人日本小児内分泌学会から、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に、ソマトロピン（遺伝子組換え）の使用上の注意において、糖尿病の患者を「禁忌」から「慎重投与」に変更するよう求める要望書が提出され、令和3年度第31回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、糖尿病患者を禁忌の項から削除する等の使用上の注意の改訂を行うことで差し支えないと判断された。
- 令和3年度第31回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料 (https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_24579.html)
- プラダー・ウィリ症候群及びターナー症候群では、基礎疾患として糖尿病を有している可能性があるため、本剤の投与に際し、患者に糖尿病のないことを確認する必要がある。また、投与中も血糖値、HbA1cなどの検査を定期的に行い、糖代謝の観察を十分行うことを設定した。
- 8.3 国内ガイドライン²⁾に基づき、検査項目及び測定間隔を設定した。なお、一般的検査項目は記載していない。
- 8.4 SGA性低身長症の治療に際しては、本剤の投与対象となる患者の選択や、治療効果及び有害事象の確認等の必要があるため設定した。
- 8.5 「高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のあるプラダー・ウィリ症候群の小児患者」への投与は「禁忌」としたが、報告された死亡例の特徴及び死亡状況からいくつかのリスク因子が考えられるため、「禁忌」に記載するに至った根拠及びリスク因子を記載した。また、小児は禁忌であること、成人でも注意が必要である旨を明確にするため設定した。
- 8.6 プラダー・ウィリ症候群では側弯症を合併している場合が多く、本剤を投与することによって側弯症が過度に進行する可能性がある。そのため、本剤の投与に際し、患者の脊柱変形（側弯）の程度を確認し、投与中の過度な進行を避けるため、理学的検査、X線検査等を定期的に行い、脊柱変形（側弯）の観察を十分行うことを設定した。また、小児に対する注意喚起であることを明確にするため設定した。
- 8.7 成人に対する注意喚起として、成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）と同様の注意を喚起するために設定した。
- 8.8 成人に対する注意喚起として、成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）と同様の注意を喚起するために設定した。
- 8.9 体組成異常に対する治療において、小児内分泌専門医、内分泌専門医あるいはその指導のもとで治療を行う必要があると考え、SGA性低身長症に対する注意喚起を参考に設定した。
- 8.10 GH補充に対する反応性は個体差が大きく、特に比較的高い年齢の患者ではその感受性が高いことから低用量から開始する必要がある。さらに、AGHD患者では細胞外液が減少しているため補充療法とともに体液貯留がおり、浮腫、関節痛等が一過性かつ用量依存的に起こる可能性があるため、安全性を確保する目的で設定した。「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

- 8.11 AGHD 患者では GH 以外にも甲状腺ホルモンなどの他の下垂体ホルモン欠損を合併した 경우가多く、これらの患者では、複数のホルモン補充療法が行われている。甲状腺ホルモン、インスリン、女性ホルモンや男性ホルモンは IGF-I 濃度に影響を及ぼすことが知られていることから、本剤と共にそれらの補充療法が行われる場合、血清中 IGF-I 濃度を慎重にモニタリングすることが重要と考えられることから、設定した。詳細な情報については、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項を参照のこと。
- 8.12 AGHD 患者では細胞外液が減少しており、GH を補充すると、その電解質貯留作用により細胞外液を貯留する方向に作用することから、国内臨床試験において体液貯留に関連する浮腫、関節痛等の副作用が認められた。またそれらは初期用量として高用量を設定した時に多く発現していることから、副作用を考慮しながら用量調節することによりこれらの副作用の発現をある程度抑制できると考え設定した。
- 8.13 AGHD の患者では GH を含め複数の下垂体ホルモンの分泌低下を有することが多く、AGHD の診断あるいは治療開始にあたっては、GH 分泌刺激試験を実施する必要があることから⁵⁾、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うべきであると考え設定した。

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、11.1.4 参照]

9.1.2 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。

9.1.3 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者

脳腫瘍の進行や再発の観察を十分に行うこと。成長ホルモンが細胞増殖作用を有する。[2.1、9.1.4 参照]

9.1.4 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患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告がある。[2.1、9.1.3 参照]

<解説>

- 9.1.1 「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照
- 9.1.2 GHは近位尿細管でのリン酸塩の再吸収を促進するとともに、Na、K、Cl及び細胞外液を増加させる。この作用により、一過性の浮腫があらわれることがあるので、心疾患の患者に投与の際には観察を十分に行い慎重に投与することとした。
- 9.1.3 GHは細胞増殖作用を有する。このため脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）後の続発性成長ホルモン分泌不全性低身長症の患者においては、本剤投与により脳腫瘍の再発率上昇の可能性が考えられる。AGHDの成因の多くは、頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫などの良性の腫瘍である。脳腫瘍は完全に除去することが難しく、腫瘍が再び増大するリスクをAGHD患者はもっているため、慎重な観察を継続することは大切であることから、成長ホルモン分泌不全性低身長症と同様、AGHD患者においても慎重投与することとした。
- 9.1.4 1989年12月から2004年末日までに市販後部門で集積され、厚生労働省に報告された脳腫瘍に関する国内症例43例の内、脳腫瘍を再発、又は腫瘍の病歴ありで脳腫瘍の発現した症例は35例（成人9例、小児26例）、腫瘍の病歴なしに新たに脳腫瘍を発現したと思われる症例は8例（成人2例、小児6例）であった。国内の治験が開始された1999年9月から2004年3月末日までに、厚生労働省に報告した脳腫瘍に関する海外症例37例の内、脳腫瘍を再発、又は腫瘍の病歴ありで脳腫瘍の発現した症例は33例（成人21例、小児12例）、腫瘍の病歴なしに新たに脳腫瘍を発現したと思われる症例は4例（成人3例、小児1例）であった。GHが細胞増殖作用を有することや腫瘍再発の報告もあることから、投与中に画像診断等を実施することは重要であるため設定した。悪性腫瘍が疑われる場合には投与を中止すること。なお、既に悪性腫瘍のある患者に対しては「禁忌」としている。また、脳腫瘍の既往のある場合は、特に慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 慢性腎不全の患者

血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。腎機能が悪化することがある。

9.2.2 腎疾患のある患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

<解説>

- 9.2.1 慢性腎不全の患者については腎機能検査を定期的実施し、腎不全の進行を十分観察する必要があることから設定した。
- 9.2.2 GHは近位尿細管でのリン酸塩の再吸収を促進するとともに、Na、K、Cl及び細胞外液を増加させる。この作用により、一過性の浮腫があらわれることがあるので、腎疾患の患者に投与の際には観察を十分に行い慎重に投与することとした。

(3) 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>

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

(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。母乳中への移行については不明である。

<解説>

乳汁中への移行については不明である。

(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>

国内では、高齢者（65歳以上）を対象に含む臨床試験を実施していないが、外国での臨床試験において年齢で層別した場合の有害事象の発現率及びコンセンサスガイドライン⁵⁾の記述の「高齢者では注意深い観察が必要である」、また、本剤による治療においては、単に生理機能の低下だけでなく、GH分泌量自体が加齢により減少し、感受性が上昇することも指摘されていることから本剤による補充療法は、効果と副作用を考慮して投与量の減量や投与中止が必要であるため設定した。

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

10.2 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
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効果を有するため。 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。
経口エストロゲン [8. 8、8. 11 参照]	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人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 ビグアナイド系薬剤 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	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T_4 から T_3 への転換が促進され、血清 T_4 の低下及び血清 T_3 の増加が生じる。

<解説>²⁹⁾、³⁰⁾

糖質コルチコイド：糖質コルチコイドはGHの成長因子の作用や、軟骨細胞等の増殖を抑制することにより、成長発育を抑制することが知られている²⁹⁾。

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ため設定した。

経口エストロゲン：経口エストロゲンがIGF-I産生を抑制し、GHの作用が抑制されることがあるので、成人では本剤の増量を検討する必要があるため設定した。

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

甲状腺ホルモン：外国において、ソマトロピン製剤と甲状腺ホルモンとの併用により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こす可能性があるとの報告があったため記載した³⁰⁾。

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 痙攣（頻度不明）

11.1.2 甲状腺機能亢進症（0.3%）

11.1.3 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。

11.1.4 糖尿病（0.5%）

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>

11.1.1 ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

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

[症例の概要]

患者		1日投与量 投与期間	副作用																																																																																					
性・年齢	使用理由（合併症）		経過及び処置																																																																																					
男 10代	成長ホルモン分泌 不全性低身長症 (喘息)	2IU* (1日間)	全身痙攣 <u>投与開始日</u> ソマトロピン製剤を看護婦の指導の下に、右肩に皮下注射した。 その後、母親に説明中、患者は横に立っていたが、注射約5分後 チアノーゼを伴う全身痙攣が出現した。 失禁あり、顔色不良、嘔吐なし、眼球不明。 血圧 80/44mm/Hg、呼吸促迫などはなかった。 臨床症状（痙攣）の control のため、酸素、抗痙攣剤を用意した が、自然回復した。 その後ソマトロピン製剤の投与は中止している。その後の神経学 的検査（CT、安静時の脳波を含む）は正常であったが、過呼吸状 態での脳波に棘波、除波連合が認められた。																																																																																					
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査値項目</th> <th>投与 68 日前</th> <th>中止 2 日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>赤血球 (×10⁴/mm³)</td><td>494</td><td></td></tr> <tr><td>ヘモグロビン (g/dL)</td><td>13.4</td><td></td></tr> <tr><td>ヘマトクリット (%)</td><td>40.6</td><td></td></tr> <tr><td>白血球数 (/mm³)</td><td>8,600</td><td></td></tr> <tr><td>Seg. (%)</td><td>22</td><td></td></tr> <tr><td>Lym. (%)</td><td>57</td><td></td></tr> <tr><td>Mon. (%)</td><td>6</td><td></td></tr> <tr><td>Eos. (%)</td><td>15</td><td></td></tr> <tr><td>AST (GOT)</td><td>25</td><td></td></tr> <tr><td>ALT (GPT)</td><td>12</td><td></td></tr> <tr><td>Al-P (KAU)</td><td>16.9</td><td></td></tr> <tr><td>LDH (IU/L)</td><td>168</td><td></td></tr> <tr><td>BUN (mg/dL)</td><td>17</td><td></td></tr> <tr><td>クレアチニン (mg/dL)</td><td>0.5</td><td></td></tr> <tr><td>Ca (mEq/L)</td><td>9.4</td><td></td></tr> <tr><td>IP (mg/dL)</td><td>4.8</td><td></td></tr> <tr><td>尿蛋白</td><td>TR</td><td></td></tr> <tr><td>尿糖</td><td>—</td><td></td></tr> <tr><td>ウロビリノーゲン</td><td>0.1</td><td></td></tr> <tr><td>尿潜血</td><td>+</td><td></td></tr> <tr><td>IgE (IU/mL)</td><td></td><td>2,990</td></tr> <tr><td>RAST H_I</td><td></td><td>3.1</td></tr> <tr><td>D_I</td><td></td><td>>4.0</td></tr> <tr><td>F_I</td><td></td><td>1.8</td></tr> <tr><td>F_{II}</td><td></td><td>2.9</td></tr> <tr><td>E_I</td><td></td><td>3.9</td></tr> <tr><td>ANA</td><td></td><td><×10</td></tr> </tbody> </table>		臨床検査値項目	投与 68 日前	中止 2 日後	赤血球 (×10 ⁴ /mm ³)	494		ヘモグロビン (g/dL)	13.4		ヘマトクリット (%)	40.6		白血球数 (/mm ³)	8,600		Seg. (%)	22		Lym. (%)	57		Mon. (%)	6		Eos. (%)	15		AST (GOT)	25		ALT (GPT)	12		Al-P (KAU)	16.9		LDH (IU/L)	168		BUN (mg/dL)	17		クレアチニン (mg/dL)	0.5		Ca (mEq/L)	9.4		IP (mg/dL)	4.8		尿蛋白	TR		尿糖	—		ウロビリノーゲン	0.1		尿潜血	+		IgE (IU/mL)		2,990	RAST H _I		3.1	D _I		>4.0	F _I		1.8	F _{II}		2.9	E _I		3.9	ANA		<×10
臨床検査値項目	投与 68 日前	中止 2 日後																																																																																						
赤血球 (×10 ⁴ /mm ³)	494																																																																																							
ヘモグロビン (g/dL)	13.4																																																																																							
ヘマトクリット (%)	40.6																																																																																							
白血球数 (/mm ³)	8,600																																																																																							
Seg. (%)	22																																																																																							
Lym. (%)	57																																																																																							
Mon. (%)	6																																																																																							
Eos. (%)	15																																																																																							
AST (GOT)	25																																																																																							
ALT (GPT)	12																																																																																							
Al-P (KAU)	16.9																																																																																							
LDH (IU/L)	168																																																																																							
BUN (mg/dL)	17																																																																																							
クレアチニン (mg/dL)	0.5																																																																																							
Ca (mEq/L)	9.4																																																																																							
IP (mg/dL)	4.8																																																																																							
尿蛋白	TR																																																																																							
尿糖	—																																																																																							
ウロビリノーゲン	0.1																																																																																							
尿潜血	+																																																																																							
IgE (IU/mL)		2,990																																																																																						
RAST H _I		3.1																																																																																						
D _I		>4.0																																																																																						
F _I		1.8																																																																																						
F _{II}		2.9																																																																																						
E _I		3.9																																																																																						
ANA		<×10																																																																																						
併用薬：なし																																																																																								

*3IU（国際単位）は1mgに相当

11.1.2 ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

国内においてソマトロピン製剤との因果関係が否定できない甲状腺機能亢進症が集積されたことから、注意を喚起するために記載した。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

[症例の概要]

患者		1日投与量 投与期間	副作用																						
性・年齢	使用理由（合併症）		経過及び処置																						
男 10代	成長ホルモン分泌 不全性低身長症	1IU*/日 (657日間) ↓ 1.5IU/日 (252日間) ↓ 2IU/日 (197日間)	Basedow病 投与開始日 投与990日目 <u>投与1,106日目</u> 中止44日後 中止46日後 中止85日後 中止210日後	-2.00SDの低身長があり、検査の結果GH 分泌不全と診断。甲状腺機能は正常。ソ マトロピン製剤投与開始。 体重が増えなくなった。 検査で TSH<0.1μIU/mL、T4 17.5μ g/dL、T3 317.2ng/dLと甲状腺機能亢進 を示した。 抗甲状腺マイクロゾーム抗体が25,600 倍と高く、TSAb（TSH刺激性レセプター 抗体検査）も159%と高値を示したため、 Basedow病と診断された。 ソマトロピン製剤投与中止。 プロピルチオウラシル内服開始。 入院治療。 退院。 軽快。																					
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査値項目</th> <th>投与304日前</th> <th>投与504日目</th> <th>投与1,106日目</th> <th>投与中止210日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T₃ (ng/dL)</td> <td>100.8</td> <td>119.0</td> <td>317.2</td> <td>161.3</td> </tr> <tr> <td>T₄ (μg/dL)</td> <td>7.2</td> <td>9.1</td> <td>17.5</td> <td>9.8</td> </tr> <tr> <td>TSH (μIU/mL)</td> <td>3.0</td> <td>1.7</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table>				臨床検査値項目	投与304日前	投与504日目	投与1,106日目	投与中止210日後	T ₃ (ng/dL)	100.8	119.0	317.2	161.3	T ₄ (μg/dL)	7.2	9.1	17.5	9.8	TSH (μIU/mL)	3.0	1.7	0.1	0.1
臨床検査値項目	投与304日前	投与504日目	投与1,106日目	投与中止210日後																					
T ₃ (ng/dL)	100.8	119.0	317.2	161.3																					
T ₄ (μg/dL)	7.2	9.1	17.5	9.8																					
TSH (μIU/mL)	3.0	1.7	0.1	0.1																					
併用薬：なし																									

*3IU（国際単位）は1mgに相当

11.1.4 ソマトロピン製剤共通の注意事項である。

GHは抗インスリン様作用を有するため、耐糖能の低下を招くおそれがある。特に糖尿病の危険因子がある患者に投与する場合は、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖などを測定するなど十分に経過観察を行うこと。本剤投与中の患者に糖尿病が示唆される症状(口渇、多飲、多尿、頻尿等)を認めた場合には、速やかに検査を実施すること。糖尿病と診断された場合は、本剤の投与を中止して速やかに糖尿病に対する治療を行うこと。

[症例の概要]

患者		1日投与量 投与期間	副作用								
性・年齢	使用理由(合併症)		経過及び処置								
女 10代	成長ホルモン分泌不全性低身長症 (肥満症を伴うターナー症候群)	3IU*/日 (688日間) ↓ 4IU/日 (315日間)	糖尿病 投与977日目	定期健診時の検査で尿糖(3+)、血糖299mg/dL、HbA1c=8.0%と上昇。							
			投与995日目	多飲、多尿の症状出現。							
			投与1,003日目	ソマトロピン製剤投与中止。							
			中止1日後	外来検査にて尿糖(3+)6,690mg/dL、血糖732mg/dLと高値のため糖尿病と診断され入院。入院後、1日1,600kcalに制限し、入院4日後にグリベンクラミド内服開始(2錠/日)。							
			中止14日後	尿糖消失し、早朝空腹時血糖も128mg/dLまで低下し、糖尿病は改善。							
			中止16日後	早朝空腹時血糖も93mg/dLとなり、治癒と判断(回復)。							
			中止23日後	糖尿病治癒退院(ただし、グリベンクラミド3錠/日内服中)。							
			中止32日後	以後、尿糖(-)でむしろ低血糖(50mg/dL前後)となるため、グリベンクラミド内服中止。							
			中止101日後	尿糖(-)、HbA1c=5.8%と正常。							
				臨床検査値項目	施設正常値	投与開始日	投与977日目	中止1日後	中止15日後	中止43日後	中止101日後
				血糖値(mg/dL)	60~100	91	299	732	111	119	156
				HbA1c(%)	4.3~5.8	4.7	8.0	11.0	11.0	7.7	5.8
併用薬: なし											

*3IU(国際単位)は1mgに相当

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全）、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症、プラダー・ウィリ症候群における体組成異常（小児）及び骨端線閉鎖を伴わない低身長〉

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
過敏症	全身そう痒	湿疹	蕁麻疹、発疹、紅斑
内分泌	耐糖能低下	甲状腺機能低下症 ^{a)}	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行	筋痛、大腿骨骨頭迂り症、踵骨骨端炎	側弯症等の脊柱変形の進行、大腿骨骨頭壊死、ミオグロビン上昇、有痛性外脛骨、外骨腫、周期性四肢麻痺
代謝異常	トリグリセライド上昇、遊離脂肪酸上昇	LDH 上昇、血清 P 上昇、総蛋白減少	CK 上昇
泌尿器	慢性腎不全における血清クレアチニンの上昇、慢性腎不全における BUN の上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝臓	AST の上昇、ALT の上昇		
消化器	腹痛	嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性、感覚鈍麻	
血液	異型リンパ球出現、貧血、白血球数上昇	好酸球増多	
投与部位	出血、硬結	疼痛、発赤	皮下脂肪の消失、熱感
全身症状		浮腫、顔面浮腫、発熱、胸部不快感	
その他		アデノイド肥大、いぼ、脱毛、扁桃肥大、喘息・気管支炎、鼻膿瘍、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心及び嘔吐 ^{b)} 、いびき	

a) [8.2 参照]

b) [15.1.6 参照]

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）、プラダー・ウィリ症候群における体組成異常（成人）〉

	5%以上	5%未満	頻度不明
過敏症		湿疹、発疹	
内分泌	耐糖能低下	甲状腺機能低下症 ^{a)} 、月経困難	
筋・骨格系	筋脱力、関節痛、四肢のこわばり	筋痛、腱鞘炎、関節炎、腱炎、腱障害、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸骨痛	
代謝異常	ALPの上昇	トリグリセライド上昇、血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、LDL-コレステロール上昇、血清カルシウム上昇	
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿	
肝・胆道系	ASTの上昇、ALTの上昇	γ-GTP上昇、胆のうポリープ	
消化器		腹痛、嘔気、嘔吐、消化不良、便秘	
精神神経系	感情不安定、無気力・集中力低下、うつ状態、頭痛、不安	知覚減退、疎外感、不眠、食欲亢進、傾眠、めまい	異常感覚
血液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循環器		血圧上昇、不整脈	
投与部位		出血、熱感	
全身症状	浮腫	背部痛、倦怠感、熱感、疲労、顔面浮腫	
その他		難聴、副鼻腔炎、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、顔面痛	

a) [8.2 参照]

〈解説〉

頻度の集計にあたっては各適応の承認時におけるデータに、プラダー・ウィリ症候群における体組成の改善を対象とした国内第Ⅲ相試験（A6281323 試験）のデータを加えて集計した。プラダー・ウィリ症候群における体組成の改善は小児及び成人を対象としているため、A6281323 試験のGH未治療小児コホート及びGH既治療小児コホートのデータを小児既適応の副作用頻度表に、A6281323 試験の成人コホートのデータを成人既適応の副作用頻度表に統合した。なお、「慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行」、「慢性腎不全における血清クレアチニンの上昇」、「慢性腎不全におけるBUNの上昇」の3事象については現行と同様に慢性腎不全の適応のみにおける頻度として集計した。詳細な情報については、「◆副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照すること。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

○成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

○ターナー症候群における低身長

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

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

○慢性腎不全における低身長

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

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

○プラダー・ウィリ症候群における低身長

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

ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査 (239 例) において臨床検査値異常を含む副作用は 69 例 (28.87%) に認められ、その主なものは、側弯症等の脊柱変形の進行 50 件 (20.92%)、甲状腺機能低下症 4 件 (1.67%) 等であった。(再審査終了時)

<解説>

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

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

○成長ホルモン分泌不全性低身長症及びターナー症候群における低身長

	成長ホルモン分泌不全性低身長症	ターナー症候群	副作用等の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
調査症例数	5881	440	肝臓・胆管系障害	28 例 (0.48)	4 例 (0.91)
副作用発現症例数	236	28	血清AST (GOT) 上昇	21 (0.36)	3 (0.68)
副作用発現件数	366	61	血清ALT (GPT) 上昇	22 (0.37)	3 (0.68)
副作用発現率 (%)	4.01	6.36	チモール混濁反応異常	1 (0.02)	
			ビリルビン血症	2 (0.03)	
			LAP 上昇	4 (0.07)	
			γ-GTP 上昇	2 (0.03)	1 (0.23)
			代謝・栄養障害	74 例 (1.26)	12 例 (2.73)
副作用等の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		ALP 上昇	16 (0.27)	
皮膚・皮膚付属器障害	13 例 (0.22)	1 例 (0.23)	LDH 上昇	6 (0.10)	1 (0.23)
脱毛	1 (0.02)		口渴	1 (0.02)	
湿疹様皮膚炎	1 (0.02)		高リン酸塩血症	5 (0.09)	
蕁麻疹	4 (0.07)		CK (CPK) 上昇	21 (0.36)	1 (0.23)
水疱性皮膚疹	1 (0.02)		高血糖	2 (0.03)	
皮膚そう痒症	1 (0.02)		空腹時血糖値上昇	5 (0.09)	
円形脱毛症	2 (0.03)		血清コレステロール上昇	4 (0.07)	4 (0.91)
発疹	1 (0.02)		高ナトリウム血症	1 (0.02)	
アトピー性皮膚炎	2 (0.03)		高尿酸血症	1 (0.02)	1 (0.23)
皮膚線条	1 (0.02)		耐糖能異常	5 (0.09)	1 (0.23)
湿疹		1 (0.23)	尿糖	6 (0.10)	1 (0.23)
筋・骨格系障害	22 例 (0.37)	2 例 (0.45)	糖尿病	3 (0.05)	
関節痛	10 (0.17)		糖尿病悪化	1 (0.02)	
骨疾患	1 (0.02)		BUN 上昇	1 (0.02)	
骨端早期閉鎖	1 (0.02)		肥満 (症)	1 (0.02)	
アルドラーゼ上昇	3 (0.05)		グリコヘモグロビン上昇	22 (0.37)	
骨痛	1 (0.02)		血中ミオグロビン上昇	2 (0.03)	
骨発育異常	1 (0.02)		高クロール血症	1 (0.02)	
大腿骨頭壊死	3 (0.05)		高トリグリセライド血症	3 (0.05)	5 (1.14)
踵骨骨端炎		1 (0.23)	血清遊離脂肪酸上昇		3 (0.68)
側弯症	3 (0.05)	1 (0.23)	脂肪酸欠乏 (症)		1 (0.23)
膠原病	3 例 (0.05)		血清アルブミン低下		1 (0.23)
リウマチ様関節炎	1 (0.02)		カルシウム上昇		1 (0.23)
抗核因子試験陽性	2 (0.03)		内分泌障害	27 例 (0.46)	1 例 (0.23)
中枢・末梢神経系障害	16 例 (0.27)		甲状腺機能亢進症	2 (0.03)	
痙攣	2 (0.03)		甲状腺機能低下 (症)	12 (0.20)	
てんかん	5 (0.09)		男性乳房腫大	3 (0.05)	
痙攣悪化	1 (0.02)		副腎皮質機能低下	1 (0.02)	
多発性神経炎	1 (0.02)		TSH 上昇	5 (0.09)	1 (0.23)
頭痛	5 (0.09)		性的早熟	1 (0.02)	
顔面神経麻痺	1 (0.02)		T ₃ 値の増加	5 (0.09)	
ふらつき (感)	1 (0.02)		T ₄ 値の増加	2 (0.03)	
視覚障害	1 例 (0.02)		心・血管障害 (一般)	1 例 (0.02)	1 例 (0.23)
視力低下	1 (0.02)		心雑音		1 (0.23)
精神障害	3 例 (0.05)		アレルギー性紫斑病	1 (0.02)	
激越	1 (0.02)		赤血球障害	4 例 (0.07)	2 例 (0.45)
幻聴	1 (0.02)		鉄欠乏性貧血	1 (0.02)	
ヒステリー	1 (0.02)		赤血球減少	3 (0.05)	
集中力欠如	1 (0.02)		赤血球増加 (症)		2 (0.45)
消化管障害	8 例 (0.14)		ヘマトクリット値減少	2 (0.03)	
嘔気	2 (0.03)		ヘモグロビン減少	2 (0.03)	
悪心	1 (0.02)				
嘔吐	2 (0.03)				
十二指腸潰瘍	1 (0.02)				
腹痛	3 (0.05)				

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

○成長ホルモン分泌不全性低身長症及びターナー症候群における低身長（続き）

副作用等の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）		副作用等の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）	
白血球・網内系障害	15 例 (0.26)	6 例 (1.36)	一般的全身障害	11 例 (0.19)	1 例 (0.23)
好酸球増多（症）	10 (0.17)		ESR 亢進	1 (0.02)	
白血球減少（症）	2 (0.03)		腰痛	1 (0.02)	1 (0.23)
白血球増多（症）	3 (0.05)	1 (0.23)	発熱	1 (0.02)	
好中球増多（症）		1 (0.23)	微熱	1 (0.02)	
リンパ球減少		1 (0.23)	倦怠（感）	1 (0.02)	
リンパ球増多（症）		1 (0.23)	末梢性浮腫	1 (0.02)	
異型リンパ球	4 (0.91)		手背腫脹	1 (0.02)	
白血球分画異常		1 (0.23)	下腿浮腫	1 (0.02)	
白血球様反応	1 (0.02)		CRP 陽性	1 (0.02)	
血小板・出血凝血障害	3 例 (0.05)	1 例 (0.23)	下肢痛	4 (0.07)	
血小板減少（症）	3 (0.05)		適用部位障害	8 例 (0.14)	1 例 (0.23)
血小板増多（症）		1 (0.23)	注射部腫脹	1 (0.02)	
泌尿器系障害	25 例 (0.43)	7 例 (1.59)	注射部疼痛	3 (0.05)	
顕微鏡的血尿	16 (0.27)	7 (1.59)	注射部硬結	1 (0.02)	
腎機能悪化	1 (0.02)		注射部そう痒感	1 (0.02)	
蛋白尿	12 (0.20)	1 (0.23)	注射部発赤	1 (0.02)	1 (0.23)
尿蛋白陽性		3 (0.68)	注射部位の皮下脂肪消失	2 (0.03)	
尿円柱		1 (0.23)	抵抗機構障害	3 例 (0.05)	
尿中 WBC 増加		2 (0.45)	血清補体価低下	1 (0.02)	
ネフローゼ	1 (0.02)		薬剤抗体発現	2 (0.03)	
女性生殖（器）障害	4 例 (0.07)		二次用語	12 例 (0.20)	1 例 (0.23)
女性乳房痛	1 (0.02)		腫瘍再発	13 (0.22)	
乳腺腫脹	2 (0.03)		水痘		1 (0.23)
帯下増加	1 (0.02)				
新生児・乳児障害	1 例 (0.02)				
水頭（症）	1 (0.02)				
新生物（腫瘍）	5 例 (0.09)				
骨髄性白血病	1 (0.02)				
神経線維腫症悪化	1 (0.02)				
睾丸悪性腫瘍	1 (0.02)				
下垂体良性腫瘍	1 (0.02)				
骨良性腫瘍	1 (0.02)				

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

○慢性腎不全における低身長

	慢性腎不全における低身長 ^{注)}		
	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
調査症例数	118	122	240
副作用等の発現症例数	21	11	32
副作用等の発現件数	48	12	60
副作用等の発現症例率 (%)	17.80	9.02	13.33

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数又は件数 率 (%)		
	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
血液およびリンパ系障害	1例 (0.85)		1例 (0.42)
貧血	1 (0.85)		1 (0.42)
内分泌障害	1例 (0.85)		1例 (0.42)
思春期早発症	1 (0.85)		1 (0.42)
代謝および栄養障害	1例 (0.85)	4例 (3.28)	5例 (2.08)
高リン酸塩血症		2 (1.64)	2 (0.83)
耐糖能障害	1 (0.85)		1 (0.42)
低カルシウム血症		1 (0.82)	1 (0.42)
糖尿病		1 (0.82)	1 (0.42)
神経系障害		1例 (0.82)	1例 (0.42)
頭痛		1 (0.82)	1 (0.42)
胃腸障害	2例 (1.69)		2例 (0.83)
悪心	1 (0.85)		1 (0.42)
腹水	1 (0.85)		1 (0.42)
腹痛	1 (0.85)		1 (0.42)
肝胆道系障害		1例 (0.82)	1例 (0.42)
肝機能異常		1 (0.82)	1 (0.42)
筋骨格系および結合組織障害	3例 (2.54)	1例 (0.82)	4例 (1.67)
くる病	1 (0.85)		1 (0.42)
筋骨格痛		1 (0.82)	1 (0.42)
骨端離開	1 (0.85)		1 (0.42)
四肢痛	1 (0.85)		1 (0.42)
腎および尿路障害		3例 (2.46)	3例 (1.25)
ネフローゼ症候群		1 (0.82)	1 (0.42)
腎機能障害		2 (1.64)	2 (0.83)

注) 使用成績調査にかえて長期使用例に関する調査を特定使用成績調査として実施している。

副作用等の種類	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
全身障害および投与局所様態	4例 (3.39)		4例 (1.67)
顔面浮腫	1 (0.85)		1 (0.42)
注射部位そう痒感	2 (1.69)		2 (0.83)
注射部位硬結	2 (1.69)		2 (0.83)
注射部位疼痛	1 (0.85)		1 (0.42)
臨床検査	16例 (13.56)	2例 (1.64)	18例 (7.50)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.69)		2 (0.83)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.85)		1 (0.42)
インスリン様増殖因子	1 (0.85)		1 (0.42)
インスリン様増殖因子増加	2 (1.69)		2 (0.83)
エストラジオール増加	2 (1.69)		2 (0.83)
グリコヘモグロビン増加	3 (2.54)		3 (1.25)
ブドウ糖負荷試験異常	2 (1.69)		2 (0.83)
ヘマトクリット減少	1 (0.85)		1 (0.42)
ヘモグロビン減少	1 (0.85)		1 (0.42)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (6.78)		8 (3.33)
血中カルシウム増加	1 (0.85)		1 (0.42)
血中クレアチニン増加	2 (1.69)		2 (0.83)
血中リン増加	1 (0.85)		1 (0.42)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.85)		1 (0.42)
血中尿素増加	2 (1.69)		2 (0.83)
好酸球数増加		1 (0.82)	1 (0.42)
赤血球数減少	1 (0.85)		1 (0.42)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.85)		1 (0.42)
薬物特異性抗体陽性	1 (0.85)		1 (0.42)
遊離サイロキシン減少		1 (0.82)	1 (0.42)

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

○プラダー・ウィリ症候群における低身長

	プラダー・ウィリ症候群 ^{注)}		
	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
調査症例数	45	239	284
副作用等の発現症例数	10	69	79
副作用等の発現件数	14	86	100
副作用等の発現症例率 (%)	22.22	28.87	27.82

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 又は件数 率 (%)	
	感染症および寄生虫	2 (0.84)
* 頸部膿瘍	1 (0.42)	1 (0.35)
* 水痘	1 (0.42)	1 (0.35)
* 扁桃炎	1 (0.42)	1 (0.35)
内分泌障害	6 (2.51)	6 (2.11)
甲状腺機能低下症	4 (1.67)	4 (1.41)
* 甲状腺機能低下症	1 (0.42)	1 (0.35)
* 思春期早発症	1 (0.42)	1 (0.35)
代謝および栄養障害	5 (2.09)	5 (1.76)
2型糖尿病	1 (0.42)	1 (0.35)
* 高コレステロール血症	1 (0.42)	1 (0.35)
耐糖能障害	1 (0.42)	1 (0.35)
糖尿病	2 (0.84)	2 (0.70)
精神障害	1 (2.22)	1 (0.42)
* パニック障害		1 (0.42)
攻撃性	2 (4.44)	2 (0.70)
神経系障害	3 (6.67)	2 (0.84)
てんかん		1 (0.42)
* 意識消失		1 (0.42)
* 下肢静止不能症候群	1 (2.22)	1 (0.35)
頭蓋内圧上昇	1 (2.22)	1 (0.35)
頭痛	2 (4.44)	2 (0.70)
心臓障害		1 (0.42)
* 僧帽弁閉鎖不全症		1 (0.42)

副作用等の種類	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
血管障害		1 (0.42)	1 (0.35)
* 川崎病		1 (0.42)	1 (0.35)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4 (1.67)	4 (1.41)
アデノイド肥大		2 (0.84)	2 (0.70)
睡眠時無呼吸症候群		2 (0.84)	2 (0.70)
扁桃肥大		1 (0.42)	1 (0.35)
胃腸障害		1 (0.42)	1 (0.35)
* 単径ヘルニア		1 (0.42)	1 (0.35)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.22)		1 (0.35)
脱毛症	1 (2.22)		1 (0.35)
筋骨格系および結合組織障害	4 (8.89)	50 (20.92)	54 (19.01)
関節痛	1 (2.22)		1 (0.35)
筋肉痛	1 (2.22)		1 (0.35)
側弯症		50 (20.92)	50 (17.61)
* 背部痛	2 (4.44)		2 (0.70)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.44)	1 (0.42)	3 (1.06)
発熱		1 (0.42)	1 (0.35)
浮腫	2 (4.44)		2 (0.70)
臨床検査	1 (2.22)	9 (3.77)	10 (3.52)
グリコヘモグロビン増加		2 (0.84)	2 (0.70)
リンパ球形態異常		1 (0.42)	1 (0.35)
* 芽球細胞		1 (0.42)	1 (0.35)
* 血中アルカリホスファターゼ増加		1 (0.42)	1 (0.35)
血中ブドウ糖増加		2 (0.84)	2 (0.70)
* 体重増加	1 (2.22)		1 (0.35)
耐糖能低下		2 (0.84)	2 (0.70)
* 単球百分率増加		1 (0.42)	1 (0.35)

* : 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2010年9月改訂の添付文書に基づく）

MedDRA/J14.1のPTで集計した。

注) 長期使用に関する調査を特定使用成績調査として実施している。

○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

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

ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（226例）において臨床検査値異常を含む副作用は29例（12.83％）に認められ、その主なものは、関節痛4例（1.77％）、浮腫3例（1.33％）等であった。（再審査終了時）

<解説>

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）：臨床試験の結果と使用成績調査の結果をまとめた。項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を以下に示す。

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

	成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)		
	承認時迄の 状況	使用成績 調査	合計
調査症例数	73	226	299
副作用等の発現症例数	46	29	75
副作用等の発現件数	199	39	238
副作用等の発現症例率(%)	63.01	12.83	25.08

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 又は件数 率(%)		
感染症および寄生虫症	5 (6.85)	2 (0.88)	7 (2.34)
歯周炎	1 (1.37)		1 (0.33)
真菌性皮膚炎	1 (1.37)	1 (0.44)	2 (0.67)
単純疱疹	1 (1.37)		1 (0.33)
*肺炎		1 (0.44)	1 (0.33)
副鼻腔炎	2 (2.74)		2 (0.67)
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）	2 (2.74)	6 (2.65)	8 (2.68)
腫瘍再発	2 (2.74)	5 (2.21)	7 (2.34)
*頭蓋内腫瘍出血		1 (0.44)	1 (0.33)
血液およびリンパ系障害	5 (6.85)		5 (1.67)
白血球異常	1 (1.37)		1 (0.33)
白血球数上昇	2 (2.74)		2 (0.67)
貧血	2 (2.74)		2 (0.67)
内分泌障害	4 (5.48)	1 (0.44)	5 (1.67)
甲状腺機能低下症	4 (5.48)	1 (0.44)	5 (1.67)

副作用等の種類	承認時迄の 状況	使用成績 調査	合計
代謝および栄養障害	7 (9.59)	4 (1.77)	11 (3.68)
LDL-コレステロール上昇	1 (1.37)	2 (0.88)	3 (1.00)
トリグリセライド上昇	1 (1.37)	1 (0.44)	2 (0.67)
リン脂質上昇	1 (1.37)		1 (0.33)
血清カルシウム上昇	1 (1.37)		1 (0.33)
血清クロール低下	1 (1.37)		1 (0.33)
血清ナトリウム低下	1 (1.37)		1 (0.33)
食欲亢進	1 (1.37)		1 (0.33)
耐糖能低下	2 (2.74)	2 (0.88)	4 (1.34)
精神障害	14 (19.18)		14 (4.68)
うつ状態	6 (8.22)		6 (2.01)
感情不安定	9 (12.33)		9 (3.01)
疎外感	4 (5.48)		4 (1.34)
不安	5 (6.85)		5 (1.67)
不眠	2 (2.74)		2 (0.67)
無気力・集中力低下	8 (10.96)		8 (2.68)
神経系障害	11 (15.07)	4 (1.77)	15 (5.02)
めまい	1 (1.37)		1 (0.33)
傾眠	1 (1.37)	1 (0.44)	2 (0.67)
肩関節の違和感	1 (1.37)		1 (0.33)
四肢のこわばり	6 (8.22)		6 (2.01)
知覚減退	4 (5.48)		4 (1.34)
頭痛	5 (6.85)	2 (0.88)	7 (2.34)
*脳出血		1 (0.44)	1 (0.33)

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）（続き）

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
眼障害	2 (2.74)		2 (0.67)
眼の乾燥	1 (1.37)		1 (0.33)
眼痛	1 (1.37)		1 (0.33)
白内障	1 (1.37)		1 (0.33)
飛蚊症	1 (1.37)		1 (0.33)
耳および迷路障害	2 (2.74)		2 (0.67)
難聴	2 (2.74)		2 (0.67)
心臓障害	1 (1.37)		1 (0.33)
不整脈	1 (1.37)		1 (0.33)
血管障害	2 (2.74)		2 (0.67)
血圧上昇	2 (2.74)		2 (0.67)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.37)	1 (0.44)	2 (0.67)
*口腔咽頭不快感		1 (0.44)	1 (0.33)
喀血	1 (1.37)		1 (0.33)
喘息	1 (1.37)		1 (0.33)
胃腸障害	7 (9.59)		7 (2.34)
消化不良	1 (1.37)		1 (0.33)
不正咬合	1 (1.37)		1 (0.33)
腹痛	3 (4.11)		3 (1.00)
便秘	1 (1.37)		1 (0.33)
嘔気	2 (2.74)		2 (0.67)
嘔吐	1 (1.37)		1 (0.33)
肝胆道系障害	1 (1.37)	2 (0.88)	3 (1.00)
肝機能異常		1 (0.44)	1 (0.33)
胆のうポリープ	1 (1.37)		1 (0.33)
*胆嚢炎		1 (0.44)	1 (0.33)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.22)	2 (0.88)	8 (2.68)
*ざ瘡		1 (0.44)	1 (0.33)
ガングリオン	1 (1.37)		1 (0.33)
湿疹	2 (2.74)		2 (0.67)
多汗症	1 (1.37)		1 (0.33)
脱毛	1 (1.37)	1 (0.44)	2 (0.67)
発疹	1 (1.37)		1 (0.33)
筋骨格系および結合組織障害	18 (24.66)	6 (2.65)	24 (8.03)
関節炎	2 (2.74)		2 (0.67)
関節痛	7 (9.59)	4 (1.77)	11 (3.68)
筋脱力	9 (12.33)		9 (3.01)
筋痛	4 (5.48)	1 (0.44)	5 (1.67)
四肢痛		1 (0.44)	1 (0.33)
背部痛	3 (4.11)	1 (0.44)	4 (1.34)
腱炎	1 (1.37)		1 (0.33)
腱障害	1 (1.37)		1 (0.33)
腱鞘炎	2 (2.74)		2 (0.67)

副作用等の種類	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
腎および尿路障害	9 (12.33)		9 (3.01)
蛋白尿	2 (2.74)		2 (0.67)
尿潜血・顕微鏡的血尿	7 (9.59)		7 (2.34)
生殖系および乳房障害	1 (1.37)		1 (0.33)
月経困難	1 (1.37)		1 (0.33)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (27.40)	6 (2.65)	26 (8.70)
*異常感		1 (0.44)	1 (0.33)
顔面浮腫	1 (1.37)		1 (0.33)
倦怠感	2 (2.74)		2 (0.67)
注射部位の出血	4 (5.48)	2 (0.88)	6 (2.01)
注射部位の熱感	1 (1.37)		1 (0.33)
熱感	1 (1.37)		1 (0.33)
疲労	1 (1.37)		1 (0.33)
浮腫	12 (16.44)	3 (1.33)	15 (5.02)
踵骨棘、顔面痛、胸痛、四肢痛	4 (5.48)		4 (1.34)
臨床検査	18 (24.66)	2 (0.88)	20 (6.69)
ALPの上昇	9 (12.33)		9 (3.01)
ALT (GPT) の上昇	6 (8.22)		6 (2.01)
AST (GOT) の上昇	6 (8.22)		6 (2.01)
インスリン様成長因子増加		1 (0.44)	1 (0.33)
γ-GTP 上昇	4 (5.48)		4 (1.34)
*眼圧上昇		1 (0.44)	1 (0.33)
血清無機リン上昇	1 (1.37)		1 (0.33)
好酸球上昇	1 (1.37)		1 (0.33)
甲状腺機能亢進症	2 (2.74)		2 (0.67)
体重増加	1 (1.37)		1 (0.33)

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症 MedDRA/J15.0 の PT で集計した。

○SGA 性低身長症

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

ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査 (890 例) において臨床検査値異常を含む副作用は 44 例 (4.94%) に認められ、その主なものは、耐糖能低下 4 件 (0.45%)、尿潜血・顕微鏡的血尿 3 件 (0.34%)、CK (CPK) 上昇 3 件 (0.34%)、甲状腺機能低下症 3 件 (0.34%)、アデノイド肥大 3 件 (0.34%) 等であった。(再審査終了時)

<解説>

骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症：国内で実施された臨床試験結果 (4 年間投与) と特定使用成績調査の結果をまとめた。項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を以下に示す。

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

○SGA 性低身長症

	SGA 性低身長症 ^(注)		
	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
調査症例数	67	890	957
副作用等の発現症例数	23	44	67
副作用等の発現件数	45	53	98
副作用等の発現症例率 (%)	34.33	4.94	7.00

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数又は件数 率 (%)		
	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
感染症および寄生虫症	3 (4.48)		3 (0.31)
胃腸炎	1 (1.49)		1 (0.10)
伝染性軟属腫	2 (2.99)		2 (0.21)
鼻膿瘍	1 (1.49)		1 (0.10)
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)	1 (1.49)		1 (0.10)
皮膚乳頭腫	1 (1.49)		1 (0.10)
血液およびリンパ系障害	1 (1.49)		1 (0.10)
貧血	1 (1.49)		1 (0.10)
内分泌障害		3 (0.34)	3 (0.31)
甲状腺機能低下症		2 (0.22)	2 (0.21)
* 思春期早発症		1 (0.11)	1 (0.10)
代謝および栄養障害		7 (0.79)	7 (0.73)
* 高アマラーゼ血症		1 (0.11)	1 (0.10)
* 高アルカリホスファターゼ血症		1 (0.11)	1 (0.10)
* 高インスリン血症		1 (0.11)	1 (0.10)
高血糖		2 (0.22)	2 (0.21)
* 多飲症		1 (0.11)	1 (0.10)
耐糖能障害		1 (0.11)	1 (0.10)

副作用等の種類	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
神経系障害	4 (5.97)	3 (0.34)	7 (0.73)
頭痛	4 (5.97)	2 (0.22)	6 (0.63)
* 熱性痙攣		1 (0.11)	1 (0.10)
血管障害		2 (0.22)	2 (0.21)
* 高血圧		1 (0.11)	1 (0.10)
* 蒼白		1 (0.11)	1 (0.10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.99)	4 (0.45)	6 (0.63)
アデノイド肥大		2 (0.22)	2 (0.21)
* アデノイド肥大	2 (2.99)	1 (0.11)	3 (0.31)
* 睡眠時無呼吸症候群		2 (0.22)	2 (0.21)
喘息	1 (1.49)		1 (0.10)
* 扁桃肥大	1 (1.49)		1 (0.10)
胃腸障害	2 (2.99)	2 (0.22)	4 (0.42)
口腔嚢胞	1 (1.49)		1 (0.10)
* 口唇色素沈着		1 (0.11)	1 (0.10)
* 不正咬合		1 (0.11)	1 (0.10)
腹痛	2 (2.99)		2 (0.21)
肝胆道系障害		3 (0.34)	3 (0.31)
肝機能異常		2 (0.22)	2 (0.21)
* 肝機能異常		1 (0.11)	1 (0.10)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.99)	2 (0.22)	4 (0.42)
湿疹	1 (1.49)		1 (0.10)
* 水疱		1 (0.11)	1 (0.10)
全身性そう痒症	1 (1.49)		1 (0.10)
発疹		2 (0.22)	2 (0.21)

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

○SGA 性低身長症（続き）

副作用等の種類	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計	副作用等の種類	承認時迄の状況	特定使用成績調査の累計	合計
筋骨格系および結合組織障害	5 (7.46)	4 (0.45)	9 (0.94)	臨床検査	6 (8.96)	11 (1.24)	17 (1.78)
*滑膜障害		1 (0.11)	1 (0.10)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.49)		1 (0.10)
関節痛	2 (2.99)	1 (0.11)	3 (0.31)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.49)		1 (0.10)
骨痛	1 (1.49)		1 (0.10)	*インスリン様成長因子増加		4 (0.45)	4 (0.42)
成長痛	2 (2.99)		2 (0.21)	リンパ球形態異常	1 (1.49)		1 (0.10)
*側弯症		2 (0.22)	2 (0.21)	*血中アルカリホスファターゼ増加		1 (0.11)	1 (0.10)
腎および尿路障害		3 (0.34)	3 (0.31)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		3 (0.34)	3 (0.31)
血尿		2 (0.22)	2 (0.21)	血中ブドウ糖増加		1 (0.11)	1 (0.10)
蛋白尿		1 (0.11)	1 (0.10)	血中甲状腺刺激ホルモン増加		1 (0.11)	1 (0.10)
*膜性糸球体腎炎		1 (0.11)	1 (0.10)	*血中成長ホルモン増加	1 (1.49)		1 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.94)	5 (0.56)	13 (1.36)	好酸球数増加	1 (1.49)		1 (0.10)
胸部不快感	1 (1.49)		1 (0.10)	総蛋白減少	1 (1.49)		1 (0.10)
*口渇		1 (0.11)	1 (0.10)	尿中血陽性	1 (1.49)	1 (0.11)	2 (0.21)
注射部位血腫	2 (2.99)		2 (0.21)	白血球数増加	2 (2.99)		2 (0.21)
注射部位硬結	2 (2.99)		2 (0.21)	*薬物特異性抗体陽性	1 (1.49)		1 (0.10)
注射部位腫瘍	1 (1.49)		1 (0.10)	遊離サイロキシン減少		1 (0.11)	1 (0.10)
注射部位出血	1 (1.49)	2 (0.22)	3 (0.31)				
注射部位疼痛	1 (1.49)	1 (0.11)	2 (0.21)				
適用部位血腫	2 (2.99)		2 (0.21)				
発熱	1 (1.49)	1 (0.11)	2 (0.21)				

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2010年9月改訂の添付文書に基づく）

MedDRA/J15.0のPTで集計した。

注）長期使用例に関する調査を特定使用成績調査として実施している。

副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）〔国内第Ⅲ相試験（A6281323 試験）〕

○プラダー・ウィリ症候群における体組成異常

	GH 未治療小児 コホート	GH 既治療小児 コホート	成人 コホート
調査症例数	6	7	20
副作用発現症例数	3	0	9
副作用発現症例率（%）	50.0	0	45.0

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 率（%）		
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.0)
注射部位反応	0	0	1 (5.0)
臨床検査	2 (33.3)	0	6 (30.0)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (5.0)
身長増加	1 (16.7)	0	0
グリコヘモグロビン増加	1 (16.7)	0	3 (15.0)
インスリン様成長因子増加	1 (16.7)	0	2 (10.0)
代謝および栄養障害	0	0	3 (15.0)
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (5.0)
耐糖能障害	0	0	1 (5.0)
2型糖尿病	0	0	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (5.0)
関節痛	0	0	1 (5.0)
神経系障害	1 (16.7)	0	0
感覚鈍麻	1 (16.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0	0
いびき	1 (16.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0
皮下出血	1 (16.7)	0	0

MedDRA/v25.1に基づく

データカットオフ日：2022年12月6日

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。

<解説>^{31)、32)}

GHの糖代謝に対する短期的な作用に血糖降下作用が、長期的な作用に耐糖能の低下作用があり、過量投与によりこれらの作用が助長される可能性がある³¹⁾。

また、長期的な過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある³²⁾。

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

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

11. 適用上の注意

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.1 専用の注入器を用いる場合

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

(2) 溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

14.1.2 専用の溶解器を用いる場合

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射時

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

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

14.2.2 皮下注射時

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

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 保存時

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

14.3.2 その他

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

<解説>

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

14.3.1 溶解後の安定性に基づいて設定した。

「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

14.3.2 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. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤を使用する際には、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内注射時

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

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

14.2.2 皮下注射時

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

14.2.3 その他

本剤は JIS T 3226-2 に適合する A 形（型）専用注射針を使用すること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 保存時

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

14.3.2 その他

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

<解説>

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

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

「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

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

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

〈効能共通〉

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。

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。

15.1.5 外国において、溶解液（*m*-クレゾール含有）に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。 [3.1 参照]

〈骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長〉

15.1.6 成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。 [11.2 参照]

<解説>

15.1.1 hGH と白血病の関連については、全世界で継続的に検討が行われているが、総論説³³⁾、³⁴⁾によると、危険因子のない例ではGH治療により白血病発症の危険性はないが、危険因子のある例ではGH治療により白血病の発現率が高まるかどうかの結論は出ていないとされている。なお、海外の市販後の小児における大規模データの最新のまとめ³⁵⁾では、GH治療と白血病の発症及び再発との因果関係は否定的であるとされている。

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

15.1.2 「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照

15.1.3 小児がんの既往歴のある患者に、ヒト成長ホルモンを投与した場合の二次性腫瘍の発現リスクに関する情報を「その他の注意」の項に追記し注意喚起を行うこととした³⁶⁾、³⁷⁾。

15.1.4 成長ホルモン分泌不全性低身長症 47 例（hGH 製剤による前治療歴のない症例：20 例、hGH 製剤による前治療歴のある症例：27 例）を対象とした臨床試験と、成長ホルモン分泌不全性低身長症 25 例（hGH 製剤による前治療歴のない症例：16 例、hGH 製剤による前治療歴のある症例：9 例）を対象とした臨床試験を併合解析した結果、hGH 製剤による前治療歴のない症例では、36 例中 4 例のみに抗 hGH 抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例 36 例（本剤投与前に抗体価の陽性であった 7 例を含む）では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の 5 例は、試験の経過とともに抗体価が低下した⁸⁾、⁹⁾。

- 15.1.5 外国において、本剤の溶解液の添加物である *m*-クレゾールに関連した筋炎が現れたとの報告があるため記載した。注射部位で筋肉痛又は疼痛が生じた場合は筋炎が疑われ、筋炎であることが確認された場合は、*m*-クレゾールを含有しない製剤を投与すること³⁸⁾。
- 15.1.6 慢性腎不全の患者における GH 投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度は、GH 分泌不全症の発現頻度よりも高いとの報告があったため設定した³⁵⁾。

(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

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

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³⁹⁾

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

(3) その他の薬理試験³⁹⁾

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

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁰⁾

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

(LD50、国際単位 (IU) /kg)

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

(2) 反復投与毒性試験⁴¹⁾

1) ラット3ヵ月皮下投与試験及びサル3ヵ月皮下投与試験

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

2) サルにおける 12 ヶ月間反復皮下投与毒性試験

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

(3) 遺伝毒性試験⁴²⁾

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰変異試験及びマウスリンパ種細胞を用いた遺伝子突然変異性試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄細胞染色体異常試験のいずれにおいても、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験^{43)、44)}

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

2) 器官形成期投与試験⁴⁵⁾

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

3) 周産期・授乳期投与試験⁴⁶⁾

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

(6) 局所刺激性試験^{47)、48)}

○ジェノトロピン及びジェノトロピンカビクイック 2IU・3IU・4IU

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

○ジェノトロピン 16IU

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

(3IU は 1mg に相当)

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験⁴⁹⁾

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

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 箇月：ジェノトロピン TC 注用 5.3mg・12mg、
ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

凍結を避け 2～8℃に遮光保存すること。

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：該当資料なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ノルディトロピン、ヒューマトロプ、グロウジェクト

同 効 薬：ヒト成長ホルモン

7. 国際誕生年月日

1987 年 3 月 8 日

8. 製造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

ジェノトロピン TC 注用 5.3mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ジェノトロピン 16IU	1992年3月10日	20400AMY00090	1992年5月	1992年9月
旧販売名 ジェノトロピン 5.3mg	2000年3月15日	21200AMY00088	2000年7月	2000年7月
販売名変更 ジェノトロピン TC 注用 5.3mg	2009年2月9日	22100AMX00426	2009年9月25日	2009年10月8日

ジェノトロピン TC 注用 12mg

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ジェノトロピン注射用 12mg	2003年2月24日	21200AMY00009	2003年7月	2003年7月
販売名変更 ジェノトロピン TC 注用 12mg	2009年2月9日	22100AMX00425	2009年9月25日	2009年10月21日

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg・12mg

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
ジェノトロピン ゴークイック注用 5.3mg	2010年6月24日	22200AMX00389	2010年9月24日	2010年10月7日
ジェノトロピン ゴークイック注用 12mg	2010年6月24日	22200AMX00388	2010年9月24日	2010年10月7日

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

- 1991年1月18日 成長ホルモン分泌不全を示す骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
- 1997年7月2日 骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長
- 2001年2月27日 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
- 2002年1月17日 骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリ症候群における低身長
- 2006年7月26日 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
- 2008年10月16日 骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症
- 2023年12月22日 プラダー・ウィリ症候群における体組成異常

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症（現成長ホルモン分泌不全性低身長症）

平成14年9月25日に、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

平成16年3月23日に、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長

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

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

薬事法第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、厚生労働省発薬食0324第1号（平成26年3月24日付）により、再審査結果が通知された。再審査結果に伴う、本剤の「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」に対する「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はない。

骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリ症候群における低身長

「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（昭和35年法律第145号）」第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、厚生労働省発薬食1218第2号（平成26年12月18日付）により再審査結果が通知された。再審査結果に伴う、本剤の「骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリ症候群における低身長」に対する「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はない。

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

「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（昭和35年法律第145号）」第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、厚生労働省発薬食1218第2号（平成26年12月18日付）により再審査結果が通知された。再審査結果に伴う、本剤の「骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症」に対する「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はない。

11. 再審査期間

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症（現成長ホルモン分泌不全性低身長症）：

1988年9月20日～1998年9月19日（終了）

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長：

1991年1月18日～2001年1月17日（終了）

骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長：

1997年7月2日～2007年7月1日（終了）

骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリ症候群における低身長：

2002年1月17日～2012年1月16日（終了）

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）：

2006年7月26日～2010年4月19日（終了）

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

2008年10月16日～2012年10月15日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジェノトロピンTC 注用5.3mg	2412402D9038	2412402D9038	112829102	621282901
ジェノトロピンTC 注用12mg	2412402L4057	2412402L4057	115611901	621561101
ジェノトロピン ゴークイック注用 5.3mg	2412402P4024	2412402P4024	119980201	621998001
ジェノトロピン ゴークイック注用 12mg	2412402P5020	2412402P5020	119981901	621998101

14. 保険給付上の注意

ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg、同注用 12mg

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に以下の留意事項が示されている。

2 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(4) ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg、同注用 12mg

- ①本製剤は、ヒト成長ホルモン製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成 20 年厚生労働省告示第 59 号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）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、注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 成長科学協会：Turner 症候群のヒト成長ホルモン治療適応基準 成長科学協会ホームページ、2006/6/12
- 2) 日本小児内分泌学会：日本未熟児新生児学会 SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン 日本小児科学会雑誌. 2007 ; 111 (4) : 641
- 3) Itabashi K, et al. : Early Human Development. 2007 ; 83 (5) : 327-333 (PMID : 16930872)
- 4) 島津 章ほか：“5. 日本人成人の血中インスリン様成長因子-1 濃度の基準範囲設定に関する研究” 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書. 2007 ; 39
- 5) J Clin Endocrinol Metab. 1998 ; 83 (2) : 379-381 (PMID : 9467545)
- 6) 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班：間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成 24 年度 総括・分担研究報告書. 2013 ; 185
- 7) Takano K, et al. : Endocrinol Jpn. 1989 ; 36 (4) : 569-578 (PMID : 2684622)
- 8) 高野 加寿恵ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 (9) : 3709-3723
- 9) 高野 加寿恵ほか：薬理と治療. 1988 ; 16 (1) : 63-73
- 10) 高野 加寿恵ほか：Prog Med. 1999 ; 19 (7) : 1763-1768
- 11) 伊藤 克己ほか：日本腎臓学会誌. 1995 ; 37 (3) : 186-193
- 12) Tanaka T, et al. : J Pediatr Endocrinol Metab. 2008 ; 21 (5) : 423-431 (PMID : 18655523)
- 13) 社内資料：SGA 性低身長症に対する有効性及び安全性（第Ⅲ相試験）（2008 年 10 月 16 日承認、CTD2. 7. 6） [L20080821137]
- 14) 社内資料：骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリー症候群（PWS）における臨床効果（2002 年 1 月 17 日承認、申請資料概要ト 1 (3)） [L20040728061]
- 15) 社内資料：プラダー・ウィリー症候群の体組成改善における有効性及び安全性（第Ⅲ相試験）（2023 年 12 月 22 日承認、CTD2. 7. 6）
- 16) Chihara K, et al. : Growth Horm IGF Res. 2006 ; 16 (2) : 132-142 (PMID : 16702006)
- 17) 社内資料：成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者に対する長期投与試験 [L20060607051]
- 18) Chihara, K. et al. : Growth Horm IGF Res. 2008 ; 18 (4) : 307-317 (PMID : 18282776)
- 19) 社内資料：SGA 性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験の延長試験）（2008 年 10 月 16 日承認、CTD2. 7. 6） [L20080821138]
- 20) 肥塚 直美：臨床医. 2002 ; 28 (増) : 1070
- 21) 社内資料：ジェノトロピン（r-hGH、SM-9500）の成長促進作用 [L20040728063]
- 22) 森 育枝ほか：薬理と治療. 1998 ; 26 (11) : 1849-1856
- 23) 田原 誠ほか：応用薬理. 2006 ; 70 (3-4) : 53-60
- 24) Takano K, et al. : Endocrinol Jpn. 1988 ; 35 (3) : 477-484 (PMID : 3197659)
- 25) 社内資料：ジェノトロピン 16IU 製剤の健常成人男子における生物学的同等性試験 [L20040806008]

- 26) 社内資料：PNU-180307 12mg（ジェノトロピン注射用 12mg（現ジェノトロピン TC 注用 12mg））通常用量での血中濃度及び 5.3mg 製剤との生物学的同等性 [L20040520005]
- 27) 社内資料：慢性腎不全小児における本剤投与後の血中濃度の推移（単回投与） [L20040728062]
- 28) Tonshoff, B. et al. : *Pediatr Nephrol.* 1991 ; 5 (4) : 454-460 (PMID : 1911122)
- 29) Felig P, et al. : *Endocrinology and metabolism* 2nd ed. McGraw-Hill Book Company. 1987 ; 557
- 30) Jørgensen J. O, et al. : *J clin Endocrinol Metab.* 1989 ; 69 (6) : 127
- 31) Gustafsson J. : *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989 ; 362 : 50-55 (PMID : 2485600)
- 32) Randall, R. V. : "Chapter 26 Acromegaly and Gigantism" *Endocrinology* 1 Degroot, L. J. ed. 2nd. ed. W. B. Saunders Company. 1989 ; 330
- 33) 西 美和 : *内分泌・糖尿病科.* 2002 ; 15 (Suppl.1) : 291
- 34) Wyatt D. : *Eur J Endocrinol.* 2004 ; 151 (Suppl.1) : S55-59 (PMID : 15339245)
- 35) Koller, E. A. et al. : *Pediatr Nephrol.* 1997 ; 11 (4) : 451-454 (PMID : 9260244)
- 36) Sklar, CA., et al. : *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87 (7) : 3136-3141 (PMID:12107213)
- 37) Ergun-Longmire, B., et al. : *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ; 91 (9) : 3494-3498 (PMID:16822820)
- 38) Yordam N, et al. : *J Pediatr.* 1994 ; 125 (4) : 671 (PMID : 7931896)
- 39) 三野 照正ほか : *医学と薬学.* 1998 ; 40 (1) : 73-92
- 40) 甲田 彰ほか : *基礎と臨床.* 1987 ; 21 (17) : 6351-6354
- 41) 社内資料：ジェノトロピン（r-hGH、SM-9500）の亜急性毒性 [L20040728148]
- 42) 小木曾 重文ほか : *基礎と臨床.* 1987 ; 21 (17) : 6361
- 43) 上島 みゆきほか : *薬理と臨床.* 1998 ; 8 (4) : 397-412
- 44) 柴野 隆司ほか : *薬理と臨床.* 1998 ; 8 (4) : 413-419
- 45) 上島 みゆきほか : *薬理と臨床.* 1998 ; 8 (4) : 421-436
- 46) 上島 みゆきほか : *薬理と臨床.* 1998 ; 8 (4) : 437-453
- 47) 中西 とし子ほか : *基礎と臨床.* 1987 ; 21 (17) : 6355-6360
- 48) 社内資料：ジェノトロピン 16IU の筋肉刺激性試験 [L20040728064]
- 49) 社内資料：ジェノトロピン（r-hGH、SM-9500）の抗原性試験 [L20040728149]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は世界 113 カ国で承認されている。すべての EU 及び EEA 加盟国並びにニュージーランドの 30 カ国以上において、小児プラダー・ウィリ症候群患者における体組成異常の改善を効能・効果とした本剤の承認を得ているが、成人プラダー・ウィリ症候群患者における体組成異常の改善の効能又は効果の承認を有する国はニュージーランドのみである（2023 年 8 月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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次の疾患における低身長
 - ・ターナー症候群
 - ・慢性腎不全
- 骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症
- プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長
- 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

6. 用法及び用量

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 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。
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。
プラダー・ウィリ症候群における体組成異常及び骨端線閉鎖を伴わない低身長	通常、小児には、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.245mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。 通常、成人には、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 0.042mg 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 まで増量する。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-1) 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 1.6mg を超えないこと。

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 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。
----------------------	---

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

はジェノトロピン TC 注用のみ

代表的な添付文書（米国）の概要（2019年4月改訂版）

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	GENOTROPIN、GENOTROPIN MINIQUICK
剤形及び含量	GENOTROPIN lyophilized powder in a two-chamber color-coded cartridge: <ul style="list-style-type: none"> ・ 5 mg two-chamber cartridge (green tip, with preservative) : 5mg/mL ・ 12 mg two-chamber cartridge (purple tip, with preservative) : 12mg/mL GENOTROPIN MINIQUICK Growth Hormone Delivery Device containing a two-chamber cartridge (without preservative): 0.2 mg, 0.4 mg, 0.6 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 1.8 mg, and 2.0 mg
効能又は効果	GENOTROPIN is a recombinant human growth hormone indicated for: <ul style="list-style-type: none"> ・Pediatric: Treatment of children with growth failure due to growth hormone deficiency (GHD), Prader-Willi syndrome, Small for Gestational Age, Turner syndrome, and Idiopathic Short Stature ・Adult: Treatment of adults with either adult onset or childhood onset GHD
用法及び用量	GENOTROPIN should be administered subcutaneously <ul style="list-style-type: none"> ・Pediatric GHD: 0.16 to 0.24 mg/kg/week ・Prader-Willi Syndrome: 0.24 mg/kg/week ・Small for Gestational Age: Up to 0.48 mg/kg/week ・Turner Syndrome: 0.33 mg/kg/week ・Idiopathic Short Stature: up to 0.47 mg/kg/week ・Adult GHD: Either a non-weight based or a weight based dosing regimen may be followed, with doses adjusted based on treatment response and IGF-I concentrations ・Non-weight based dosing: A starting dose of approximately 0.2mg/day (range, 0.15-0.30 mg/day) may be used without consideration of body weight, and increased gradually every 1-2 months by increments of approximately 0.1-0.2 mg/day. ・Weight based dosing: The recommended initial dose is not more than 0.04 mg/kg/week; the dose may be increased as tolerated to not more than 0.08

	<p>mg/kg/week at 4-8 week intervals.</p> <ul style="list-style-type: none"> · GENOTROPIN cartridges are color-coded to correspond to a specific GENOTROPIN PEN delivery device · Injection sites should always be rotated to avoid lipoatrophy
--	--

代表的な添付文書（英国）の概要（2022年6月改訂版）

国名	英国
会社名	Pfizer Limited
販売名	GENOTROPIN、GENOTROPIN MINIQUICK
剤形及び含量	<p>GENOTROPIN lyophilized powder in a two-chamber color-coded cartridge:</p> <ul style="list-style-type: none"> · GENOTROPIN 5.3 mg: One cartridge contains 5.3mg somatotropin. After reconstitution the concentration of somatotropin is 5.3 mg/ml. · GENOTROPIN 12 mg: One cartridge contains 12mg somatotropin. After reconstitution the concentration of somatotropin is 12 mg/ml. <p>GENOTROPIN MINIQUICK Growth Hormone Delivery Device containing a two-chamber cartridge (without preservative):</p> <ul style="list-style-type: none"> 0.2 mg: One cartridge contains 0.2 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 0.8 mg/ml. 0.4 mg: One cartridge contains 0.4 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 1.6 mg/ml 0.6 mg: One cartridge contains 0.6 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 2.4 mg/ml. 0.8 mg: One cartridge contains 0.8 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 3.2 mg/ml. 1.0 mg: One cartridge contains 1.0 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 4 mg/ml. 1.2 mg: One cartridge contains 1.2 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 4.8 mg/ml. 1.4 mg: One cartridge contains 1.4 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 5.6 mg/ml. 1.6 mg: One cartridge contains 1.6 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 6.4 mg/ml. 1.8 mg: One cartridge contains 1.8 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 7.2 mg/ml. 2.0 mg: One cartridge contains 2.0 mg per 0.25 ml of somatotropin after reconstitution corresponding to a concentration of 8 mg/ml.
効能又は効果	<p>Children</p> <p>Growth disturbance due to insufficient secretion of growth hormone (growth hormone deficiency, GHD) and growth disturbance associated with Turner syndrome or chronic renal insufficiency.</p> <p>Growth disturbance [current height standard deviation score (SDS) < - 2.5 and parental adjusted height SDS < - 1] in short children born small</p>

	<p>for gestational age (SGA), with a birth weight and/or length below - 2 SD, who failed to show catch-up growth [height velocity (HV) SDS < 0 during the last year] by 4 years of age or later.</p> <p>Prader-Willi syndrome (PWS), for improvement of growth and body composition. The diagnosis of PWS should be confirmed by appropriate genetic testing.</p> <p>Adults Replacement therapy in adults with pronounced growth hormone deficiency. Adult Onset: Patients who have severe growth hormone deficiency associated with multiple hormone deficiencies as a result of known hypothalamic or pituitary pathology, and who have at least one known deficiency of a pituitary hormone not being prolactin. These patients should undergo an appropriate dynamic test in order to diagnose or exclude a growth hormone deficiency.</p> <p>Childhood Onset: Patients who were growth hormone deficient during childhood as a result of congenital, genetic, acquired, or idiopathic causes. Patients with childhood onset GHD should be re-evaluated for growth hormone secretory capacity after completion of longitudinal growth. In patients with a high likelihood for persistent GHD, i.e. a congenital cause or GHD secondary to a pituitary/hypothalamic disease or insult, an insulin-like growth factor-I (IGF-I) SDS < - 2 off growth hormone treatment for at least 4 weeks should be considered sufficient evidence of profound GHD.</p> <p>All other patients will require IGF-I assay and one growth hormone stimulation test.</p>
用法及び用量	<p>The dosage and administration schedule should be individualized.</p> <p>The injection should be given subcutaneously and the site varied to prevent lipoatrophy.</p> <p>Growth disturbance due to insufficient secretion of growth hormone in children: Generally a dose of 0.025 - 0.035 mg/kg body weight per day or 0.7 - 1.0 mg/m² body surface area per day is recommended. Even higher doses have been used.</p> <p>Where childhood onset GHD persists into adolescence, treatment should be continued to achieve full somatic development (e.g. body composition, bone mass). For monitoring, the attainment of a normal peak bone mass defined as a T score > - 1 (i.e. standardized to average adult peak bone mass measured by dual energy X-ray absorptiometry taking into account</p>

sex and ethnicity) is one of the therapeutic objectives during the transition period. For guidance on dosing see adult section below.

Prader-Willi syndrome, for improvement of growth and body composition in children: Generally a dose of 0.035 mg/kg body weight per day or 1.0 mg/m² body surface area per day is recommended. Daily doses of 2.7 mg should not be exceeded. Treatment should not be used in children with a growth velocity of less than 1 cm per year and near closure of epiphyses.

Growth disturbance due to Turner syndrome: A dose of 0.045 - 0.050 mg/kg body weight per day or 1.4 mg/m² body surface area per day is recommended.

Growth disturbance in chronic renal insufficiency: A dose of 0.045 - 0.050 mg/kg body weight per day (1.4 mg/m² body surface area per day) is recommended. Higher doses can be needed if growth velocity is too low. A dose correction can be needed after six months of treatment.

Growth disturbance in short children born small for gestational age: A dose of 0.035 mg/kg body weight per day (1 mg/m² body surface area per 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.

Dosage recommendations in Pediatric Patients		
Indication	mg/kg body weight	mg/m ² body surface area
	Dose per day	dose per day
Growth hormone deficiency in children	0.025-0.035	0.7-1.0
Prader-Willi syndrome in children	0.035	1.0
Turner syndrome	0.045-0.050	1.4
Chronic renal insufficiency	0.045-0.050	1.4
Children born small for gestational age	0.035	1.0

Growth hormone deficient adult patients: In patients who continue growth hormone therapy after childhood GHD, the recommended dose to restart is 0.2 - 0.5 mg per day. The dose should be gradually increased or decreased according to individual patient requirements as determined by the IGF-I concentration.

In patients with adult-onset GHD, therapy should start with a low dose, 0.15 - 0.3 mg per day. The dose should be gradually increased according to individual patient requirements as determined by the IGF-I

	<p>concentration.</p> <p>In both cases treatment goal should be IGF-I concentrations within 2 SDS from the age corrected mean. Patients with normal IGF-I concentrations at the start of the treatment should be administered growth hormone up to an IGF-I level into upper range of normal, not exceeding the 2 SDS. Clinical response and side effects may also be used as guidance for dose titration. It is recognised that there are patients with GHD who do not normalize IGF-I levels despite a good clinical response, and thus do not require dose escalation. The maintenance dose seldom exceeds 1.0 mg per day. Women may require higher doses than men, with men showing an increasing IGF-I 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. The accuracy of the growth hormone dose should therefore be controlled every 6 months. As normal physiological growth hormone production decreases with age, dose requirements are reduced. In patients above 60 years, therapy should start with a dose of 0.1 - 0.2 mg per day and should be slowly increased according to individual patient requirements. The minimum effective dose should be used. The maintenance dose in these patients seldom exceeds 0.5 mg per day.</p>
--	--

代表的な添付文書（ニュージーランド）の概要（2021年8月改訂版）

国名	NEW ZEALAND
会社名	Pfizer New Zealand Limited
販売名	GENOTROPIN、GENOTROPIN GoQuick
剤形及び含量	<p>GENOTROPIN / GENOTROPIN GoQuick 5 mg powder for injection with solvent. One cartridge contains 5 mg somatropin. After reconstitution the concentration of somatropin is 5 mg/mL.</p> <p>GENOTROPIN / GENOTROPIN GoQuick 5.3 mg powder for injection with solvent. One cartridge contains 5.3 mg somatropin. After reconstitution the concentration of somatropin is 5.3 mg/mL.</p> <p>GENOTROPIN / GENOTROPIN GoQuick 12 mg powder for injection with solvent. One cartridge contains 12 mg somatropin. After reconstitution the concentration of somatropin is 12 mg/mL.</p>
効能又は効果	<p>Children</p> <p>Growth disturbance due to insufficient secretion of growth hormone (GH) and growth disturbance associated with Turner syndrome or chronic renal insufficiency. Prader-Willi syndrome, for improvement of growth and body composition.</p> <p>Adults</p> <p>Replacement therapy in adults with pronounced growth hormone deficiency as diagnosed in two different dynamic tests for GH deficiency. Patients</p>

	<p>must also fulfil the following criteria.</p> <p>Childhood onset: Patients who were diagnosed as growth hormone deficient during childhood must be retested and their growth hormone deficiency confirmed before replacement therapy with GENOTROPIN is started.</p> <p>Adult onset: Patients must have growth hormone deficiency as a result of hypothalamic or pituitary disease and at least one other hormone deficiency diagnosed (except for prolactin) and adequate replacement therapy instituted, before replacement therapy with GH may begin.</p> <p>Prader-Willi syndrome, for improvement of body composition.</p>									
用法及び用量	<p>The dosage and administration schedule should be individualised.</p> <p>The maximum recommended daily dose should not be exceeded.</p> <p>The injection should be given subcutaneously and the site varied to prevent lipoatrophy.</p> <p>Growth disturbance due to insufficient secretion of growth hormone in children: Generally a dose of 0.025 - 0.035 mg/kg body weight per day or 0.7 - 1.0 mg/m² body surface area per day is recommended. Even higher doses have been used.</p> <p>Prader-Willi syndrome, for improvement of growth and body composition in children: Generally a dose of 0.035 mg/kg body weight per day or 1.0 mg/m² body surface area per day is recommended.</p> <p>Growth disturbance due to Turner syndrome: A dose of 0.045 - 0.05 mg/kg body weight per day or 1.4 mg/m² body surface area per day is recommended.</p> <p>Growth disturbance in chronic renal insufficiency: A dose of 1.4 mg/m² body surface area per day (approximately 0.045 - 0.05 mg/kg body weight per day) is recommended. Higher doses can be needed if growth velocity is too low. A dose correction can be needed after six months of treatment.</p>									
	<p>Dosage recommendations in children:</p> <table border="1" data-bbox="435 1839 1407 2000"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 1839 847 1921"></th> <th data-bbox="847 1839 1134 1921">mg/kg body weight</th> <th data-bbox="1134 1839 1407 1921">mg/m² body surface area</th> </tr> <tr> <th data-bbox="435 1921 847 1962"></th> <th data-bbox="847 1921 1134 1962">dose per day</th> <th data-bbox="1134 1921 1407 1962">dose per day</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 1962 847 2000">Growth hormone deficiency</td> <td data-bbox="847 1962 1134 2000">0.025 - 0.035</td> <td data-bbox="1134 1962 1407 2000">0.7 - 1.0</td> </tr> </tbody> </table>		mg/kg body weight	mg/m ² body surface area		dose per day	dose per day	Growth hormone deficiency	0.025 - 0.035	0.7 - 1.0
	mg/kg body weight	mg/m ² body surface area								
	dose per day	dose per day								
Growth hormone deficiency	0.025 - 0.035	0.7 - 1.0								

	Prader-Willi syndrome	0.035	1.0
	Turner syndrome	0.045 - 0.05	1.4
	Chronic renal insufficiency	0.045 - 0.05	1.4
<p>Adult patients with growth hormone deficiency or Prader-Willi syndrome: The recommended starting dose is 0.15 to 0.30 mg per day. The final dose should be individually titrated as needed with respect to age and gender. The daily maintenance dose seldom exceeds 1.3 mg per day. Women may require higher doses than men. This means that there is a risk that women, especially those on oral oestrogen replacement may be undertreated. As normal physiological growth hormone production decreases with age, dose requirements may be reduced. Clinical response, side effects, and determination of insulinlike growth factor-I (IGF-I) in serum may be used as guidance for dose titration.</p>			

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦に関する海外情報>

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

<効能共通>

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。母乳中への移行については不明である。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年4月)	<p>8.1 Pregnancy Pregnancy Category B. Reproduction studies carried out with GENOTROPIN at doses of 0.3, 1, and 3.3 mg/kg/day administered SC in the rat and 0.08, 0.3, and 1.3 mg/kg/day administered intramuscularly in the rabbit (highest doses approximately 24 times and 19 times the recommended human therapeutic levels, respectively, based on body surface area) resulted in decreased maternal body weight gains but were not teratogenic. In rats receiving SC doses during gametogenesis and up to 7 days of</p>

	<p>pregnancy, 3.3 mg/kg/day (approximately 24 times human dose) produced anestrus or extended estrus cycles in females and fewer and less motile sperm in males. When given to pregnant female rats (days 1 to 7 of gestation) at 3.3 mg/kg/day a very slight increase in fetal deaths was observed. At 1 mg/kg/day (approximately seven times human dose) rats showed slightly extended estrus cycles, whereas at 0.3 mg/kg/day no effects were noted.</p> <p>In perinatal and postnatal studies in rats, GENOTROPIN doses of 0.3, 1, and 3.3 mg/kg/day produced growth-promoting effects in the dams but not in the fetuses. Young rats at the highest dose showed increased weight gain during suckling but the effect was not apparent by 10 weeks of age. No adverse effects were observed on gestation, morphogenesis, parturition, lactation, postnatal development, or reproductive capacity of the offsprings due to GENOTROPIN. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.</p> <p>8.3 Nursing Mothers</p> <p>There have been no studies conducted with GENOTROPIN in nursing mothers. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when GENOTROPIN is administered to a nursing woman.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2023年11月現在)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠：「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する Q&A について（その3）」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

<参考>日本人血中 IGF-I 濃度基準範囲（「第一」キット）⁸⁾

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

<参考>日本人血中 IGF-I 濃度基準範囲（「第一」キット）⁸⁾（つづき）

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

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

