2022年7月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号　872499

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヒト　ソマトメジンC製剤

注射用メカセルミン（遺伝子組換え）

ソマゾン®注射用10mg

Somazon® 10mg for Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、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	1 バイアル中メカセルミン（遺伝子組換え）10mg
一般名	和名：メカセルミン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Mecasermin（Genetical Recombination）（JAN）
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	製造販売承認年月日 ：1994 年 10 月 5 日 薬価基準収載年月日 ：1994 年 12 月 2 日 販売開始年月日 ：1995 年 2 月 2 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：株式会社オーファンパシフィック
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社オーファンパシフィック DIセンター 〒105-0023 東京都港区芝浦1-1-1 TEL 0120-889-009　FAX 03-6683-7851 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.orphanpacific.com/medical/

本ＩＦは2022年6月改訂の添付文書（第1版）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。

ＩＦ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（http://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 1
　３．製品の製剤学的特性 1
　４．適正使用に関して周知すべき特性 2
　５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
　６．ＲＭＰの概要 2

Ⅱ．名称に関する項目 3
　１．販売名 3
　２．一般名 3
　３．構造式又は示性式 3
　４．分子式及び分子量 3
　５．化学名（命名法）又は本質 3
　６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5
　１．物理化学的性質 5
　２．有効成分の各種条件下における安定性 5
　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 7
　３．添付溶解液の組成及び容量 7
　４．力価 7
　５．混入する可能性のある夾雑物 8
　６．製剤の各種条件下における安定性 8
　７．調製法及び溶解後の安定性 8
　８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
　９．溶出性 9
　10．容器・包装 9
　11．別途提供される資材類 9
　12．その他 9

Ⅴ．治療に関する項目 10
　１．効能又は効果 10
　２．効能又は効果に関連する注意 10
　３．用法及び用量 10
　４．用法及び用量に関連する注意 11
　５．臨床成績 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 14
　１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
　２．薬理作用 14

Ⅶ．薬物動態に関する項目 26
　１．血中濃度の推移 26
　２．薬物速度論的パラメータ 30
　３．母集団（ポピュレーション）解析 30
　４．吸収 31
　５．分布 31
　６．代謝 33
　７．排泄 33
　８．トランスポーターに関する情報 34
　９．透析等による除去率 34
　10．特定の背景を有する患者 34
　11．その他 34

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 35
　１．警告内容とその理由 35
　２．禁忌内容とその理由 35
　３．効能又は効果に関連する注意とその理由 35
　４．用法及び用量に関連する注意とその理由 35
　５．重要な基本的注意とその理由 35
　６．特定の背景を有する患者に関する注意 36
　７．相互作用 37
　８．副作用 38
　９．臨床検査結果に及ぼす影響 42
　10．過量投与 42
　11．適用上の注意 42
　12．その他の注意 42

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 43
　１．薬理試験 43
　２．毒性試験 44

Ⅹ．管理的事項に関する項目 46
　１．規制区分 46
　２．有効期間 46
　３．包装状態での貯法 46
　４．取扱い上の注意 46
　５．患者向け資材 46
　６．同一成分・同効薬 46
　７．国際誕生年月日 46
　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 46
　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 47
　10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 47
　11．再審査期間 47
　12．投薬期間制限に関する情報 47
　13．各種コード 47
　14．保険給付上の注意 47

ⅩⅠ．文献 48
　１．引用文献 48
　２．その他の参考文献 49

ⅩⅡ．参考資料 50
　１．主な外国での発売状況 50
　２．海外における臨床支援情報 51

ⅩⅢ．備考 53
　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 53
　２．その他の関連資料 53

略語表

略語	略語英語	略語日本語
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0～24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the concentration-time curve from time 0 to ∞	0～無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CHL	chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター肺由来
C_{max}	maximum plasma drug concentration	最高血漿中薬物濃度
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
2-DOG	2-Deoxy-D-glucose	2-デオキシグルコース
ECP	E. coli protein	大腸菌由来蛋白質
ED_{50}	50％ effective dose	50％有効量
ELISA	enzyme-linked immunoassay	酵素結合免疫吸着検定法,
FCS	fetal calf serum	ウシ胎仔血清
GH	growth hormone	成長ホルモン
IGF- I	Insulin-like growth factor I	インスリン様成長因子 I
MedDRA PT	Medical Dictionary for Regulatory Activities Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
sc	subcutaneous	皮下
S.D.	standard deviation	標準偏差
S.E.	standard error	標準誤差
Sm-C	somatomedin-C	ソマトメジン-C
$t_{1/2}$	half-life time	消失半減期
TCA	trichloroacetic acid	トリクロロ酢酸
t_{max}	time to reach the maximum drug	最高薬物濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ソマトメジン C は成長ホルモンの働きを仲介する生体内物質として知られているが、生体から抽出を行おうとすると、わずか数 mg を得るのに血清数トンが必用と言われるほど入手が困難であったことから、人工的にこれを生産することが望まれていた。

藤沢薬品（現 アステラス製薬）では、ヒト ソマトメジン C を医薬品として開発するために必要な量を生産するために、遺伝子組換え法によるソマトメジン C の製造を企画し 1982 年より本格的な検討を開始した。その結果、遺伝子組換え法の基本的技術をソマトメジン C の大量生産に適するように改良することにより、月産数 100g の高純度ヒト ソマトメジン C の生産が可能となった。

ソマトメジン C は身長・体重増加等の成長促進作用が知られている。また 1983 年に Klapper らによりインスリン様成長因子Ⅰ（Insulin-like growth factor Ⅰ：IGF-Ⅰ）と同一物質であることが証明されており、糖代謝促進や血糖低下等のインスリン様代謝作用が明らかにされている。動物やヒトの細胞を用いた *in vitro* 実験や各種動物モデルによる *in vivo* 実験においても、ソマゾンのインスリン様作用や成長促進作用について満足すべき結果が得られている。そこで、インスリン受容体異常症については 1989 年から臨床試験が行われたが、高血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛といった症状の改善が認められた。また成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群についても 1991 年から臨床試験が行われ、成長障害の改善が認められており、1993 年に希少疾病用医薬品に指定され、1994 年 10 月両疾患を適応として承認を得た。2004 年 10 月 4 日再審査終了し、2009 年 3 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果が公表された。

2015 年 4 月株式会社オーファンパシフィックはソマゾン注射用 10mg の製造販売を承継した。

2019 年 3 月 20 日付け薬生薬審発 0320 第 1 号、薬生安発 0320 第 1 号通知『医薬品の効能、効果等における「ラロン症候群」の呼称の取扱いについて』に基づき、疾患名の呼称変更を実施した。

２．製品の治療学的特性

1. インスリン受容体異常症（インスリン受容体異常症 A 型及び B 型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症、ラブソン･メンデンホール症候群）において、血糖低下作用、血中インスリン低下作用を示し、黒色表皮腫、多毛の改善が認められる。
   （「V.5.（7）その他」の項参照）
2. 成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群に対し、身長・体重の増加作用を示す。
   （「V.5.（7）その他」の項参照）
3. 動物に連続投与した場合、血糖値に影響を与えない用量で身体成長促進効果を有し、遺伝性 ob/ob マウスにおいて成長ホルモンは耐糖能を低下させるがソマゾンは耐糖能改善作用を示す。
   （「VI.2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
4. 承認時までの臨床試験及び市販後調査において、インスリン受容体異常症での副作用（臨床検査値異常を含む）は、単回投与時 35 例中 8 例（22.9%）に認められ、治療投与時 34 例中 19 例（55.9%）に認められた。
   成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群での副作用（臨床検査値異常を含む）は、単回投与時 23 例中 8 例（34.8%）に認められ、治療投与時 23 例中 16 例（69.6%）に認められた。
   （「VIII.8.副作用」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

該当資料なし

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
ＲＭＰ	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「診療報酬の算定方法を定める件」（平成 22 年厚生労働省告示第 69 号）及び「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（平成 22 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号） （「X.14.保険給付上の注意」の項参照）

本剤は「インスリン受容体異常症（インスリン受容体異常症 A 型及び B 型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症並びにラブソン・メンデンホール症候群）」及び「成長ホルモン抵抗性小人症（成長ホルモン単独欠損症タイプ 1A 及びラロン型小人症）」を予定効能・効果[注)] として平成 5 年 11 月 15 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（5 薬 B）第 32 号及び（5 薬 B）第 33 号）を受けている。

注）本剤の承認されている効能又は効果は以下の通りである。

○下記疾患における高血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善

インスリン受容体異常症 A 型、インスリン受容体異常症 B 型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群

○下記疾患における成長障害の改善

成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群

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

ソマゾン®注射用 10mg

(2) 洋名

Somazon® 10mg for Injection

(3) 名称の由来

特になし

２．一般名

(1) 和名（命名法）

メカセルミン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

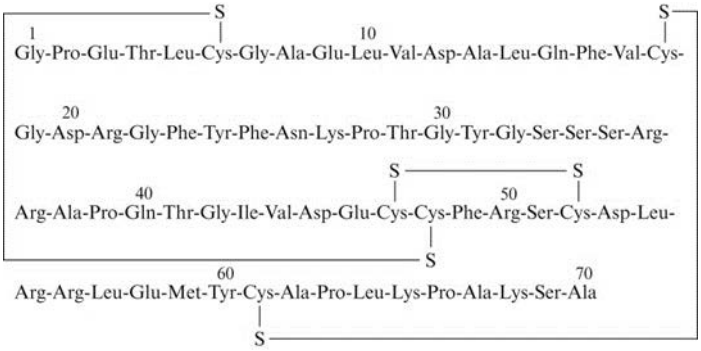
Mecasermin（Genetical Recombination）（JAN）

mecasermin（INN）

(3) ステム

-Sermin：インスリン様成長因子

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{331}H_{512}N_{94}O_{101}S_7$

分子量：7648.63

５．化学名（命名法）又は本質

該当資料なし

６．慣用名、別名、略号、記号番号

慣 用 名：インスリン様成長因子-Ⅰ、ヒト ソマトメジン C

略　　号：IGF-Ⅰ、Sm-C（又は SM-C）

開発番号：FK780

CAS 登録番号：*68562-41-4* (mecasermin)

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液で、においはない。また、凍結乾燥することにより白色の塊となる。

(2) 溶解性

溶媒名	ソマゾン原液の凍結乾燥品1gを 溶解するのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解性の表現
水 エタノール エーテル	1以上2未満 10,000以上 10,000以上	溶けやすい ほとんど溶けない ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

8.4×10^{-4}　(1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

等電点 (pI)：8.8

pH：4.5～5.5

２．有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		冷凍庫(-20℃)	24箇月	白色ポリエチレン瓶 (密栓)	いずれの項目も変化を認めず規格内であった。
加速試験		冷蔵庫(約5℃)	6箇月		いずれの項目も変化を認めず規格内であった。
苛酷試験	熱	30℃	3箇月		含量の低下及び類縁物質量の増加を認めた。その他の項目は変化を認めず規格内であった。
	光	室内散光 (1,000lx) (約5℃)	50日	無色ガラスアンプル (密封)	含量の低下及び類縁物質量の増加を認めた。その他の項目は変化を認めず規格内であった。

測定項目：性状、pH、類縁物質、生物学的活性、含量

分解物

熱による主分解物：類縁物質Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ及びⅦ

光による主分解物：類縁物質Ⅱ、Ⅲ、Ⅷ及びX

類縁物質Ⅰ：Gln^{40} の脱アミド体

類縁物質Ⅱ：Gln^{15} の脱アミド体

類縁物質Ⅲ：Gln^{40} の脱アミド、SerN→O 転位体

類縁物質Ⅳ：Asp^{45} のアスパルチミド体
類縁物質Ⅶ：$Gly^{1}Pro^{2}$ 欠落体
類縁物質Ⅷ：Met^{59} のスルホキシド体
類縁物質Ｘ：重合体

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：免疫化学的呈色反応（暗紫色）

定量法：液体クロマトグラフィーにより定量する。

（1）イオン交換クロマトグラフィー（測定波長：220nm）

（2）逆相クロマトグラフィー（測定波長：220nm）

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる凍結乾燥注射用製剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	白色の塊（凍結乾燥製剤）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

本剤 1 バイアルに添付の溶解液 1mL を加えて溶かしたときの pH 及び浸透圧比は下記の通りである。

濃度	溶解液	pH	浸透圧比※
10mg/mL	生理食塩液	1.8～3.8	約1

※ 生理食塩液に対する比

(5) その他

容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ソマゾン注射用 10mg
有効成分	1 バイアル中メカセルミン（遺伝子組換え）10 mg
添付溶解液	日本薬局方生理食塩液 2 mL

(2) 電解質等の濃度

製剤：含有しない、溶解液：Na^{+}：0.308mEq、Cl^{-}：0.308mEq

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

1 管中、日本薬局方生理食塩液 2mL を含有する。

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

熱による主分解物：類縁物質Ⅰ及びX

光による主分解物：類縁物質Ⅱ、Ⅲ、Ⅷ、X及びXⅠ

類縁物質Ⅰ　：Gln^{40} の脱アミド体

類縁物質Ⅱ　：Gln^{15} の脱アミド体

類縁物質Ⅲ　：Gln^{40} の脱アミド、SerN→O 転位体

類縁物質Ⅷ　：Met^{59} のスルホキシド体

類縁物質X　：重合体

類縁物質XⅠ：分子内結合体

６．製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃±3℃	24箇月	無色ガラスバイアル	水分含量は経時的に増加を認めたが規格内であった。
苛酷試験	熱（40℃）	3箇月		類縁物質量の増加及び水分の増加を認めた。
	温度変化 -20℃ 1週間＋ 30℃ 1週間	3サイクル		いずれの項目も変化が認められず規格内であった。
	室内散光 （1,000lx、冷蔵庫）	50日		含量の低下及び類縁物質量の増加を認め規格外であった。

試験項目：性状、pH、類縁物質、水分、生物学的活性*、含量　　*長期保存試験でのみ実施

７．調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項 14.1 薬剤調製時の注意　参照

(2) 溶解後の安定性

溶解後の安定性試験結果

測定項目		保存期間〔保存条件：室内散光下（約 25℃、500 ルクス※)〕			
		試験開始時	4 時間	8 時間	24 時間
外観		無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液	無色透明の液
浸透圧比		1.07	－	－	1.07
pH		2.79	2.82	2.82	2.85
類縁物質（%）	イオン交換法	1.45	0.82	0.75	0.96
	逆相法	2.34	2.45	2.25	2.01
	ゲル濾過法	0.69	0.64	0.66	0.62
含量（mg/mL）		9.79	9.79	9.92	9.93
残存率（%）		100.0	99.9	101.3	101.4

※生理食塩液で溶解し、10mg/mL の濃度に調製した。

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

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

該当資料なし

(2) 包装

1 バイアル、日本薬局方生理食塩液 2mL 添付

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

製剤〔バイアル包装〕

バイアル：ガラス、ゴム栓：合成ゴム、キャップ：ポリプロピレン＋アルミニウム

添付溶液〔アンプル〕

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

○下記疾患における高血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善
インスリン受容体異常症 A 型、インスリン受容体異常症 B 型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群

○下記疾患における成長障害の改善
成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群

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

〈効能共通〉

5.1 本剤の適用にあたっては、以下の点を踏まえ、患者における本剤の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

・関連性は明らかではないが、国内外において、メカセルミンによる治療中又は治療終了後に良性腫瘍及び悪性腫瘍が発生したとの報告がある[1)]。

・SD 系ラットに本剤を 53 週間投与した動物実験において腺癌を含む乳腺腫瘍が発生したとの報告がある。

〈インスリン受容体異常症〉

5.2 急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。

（解説）

5.1 国内外における文献報告、及び海外で販売されている同一成分薬の添付文書の記載並びにラットでの長期毒性試験[2)]の結果を踏まえて設定した。

5.2 糖尿病治療の基本は食事療法、運動療法であるため、インスリン製剤に準じて記載した。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

効能・効果	用法・用量
下記疾患における高血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善 インスリン受容体異常症 A 型、インスリン受容体異常症 B 型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群	通常、1 回 0.1～0.4mg/kg を 1 日 1～2 回食前皮下に注射する。1 日 1 回投与のときは朝食前に、1 日 2 回投与のときは朝食前と夕食前に投与する。
下記疾患における成長障害の改善 成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群	通常、1 回 0.05～0.2mg/kg を 1 日 1～2 回食前皮下に注射する。1 日 1 回投与のときは朝食前に、1 日 2 回投与のときは朝食前と夕食前に投与する。

投与量は原則として低用量より開始し、症状及び検査所見に応じて投与量、投与回数を上記の範囲内で適宜増減する。
注射に際しては、本剤 1 バイアルに添付の日本薬局方生理食塩液 1mL を加えて溶解する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈インスリン受容体異常症〉

本剤 0.1～0.4mg/kg の単回投与により、投与 1 時間後より血糖値及び血中インスリン値の低下がみられ、3 時間後までさらに漸減傾向がみられた。各用量毎の投与前値にばらつきがあり、例数も少なく用量と効果の相関については明らかではないが、血糖値については投与前値が 115mg/dL と低かった 0.3mg/kg を除き、用量が増加するに伴い血糖値も低下した。

〈成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群〉

成長ホルモン単独欠損症 TypeIA 2 例及びラロン症候群 1 例に対して 0.05mg/kg から 0.2mg/kg もしくは 0.15mg/kg まで順次増量していく単回投与試験で治療用量が検討された。その結果、成長ホルモン単独欠損症 Type1A の 0.2mg/kg 投与時に気分不良が認められたが、問題となる血糖低下は認められず、Sm-C 濃度も同年齢の標準値内に入っていたこと、また、成長ホルモン単独欠損症 Type1A の 1 例で用量に依存した窒素バランスの改善がみられたことから用法・用量を設定した。0.2mg/kg 単回投与で気分不良がみられた症例も 0.15mg/kg に減量して治療された結果、特に副作用はみられなかった。

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

本剤の血糖低下作用はほぼ用量依存的であるが、血漿蛋白結合に非線形性（血漿蛋白結合率が血中ソマトメジンC濃度に依存して変化する）が認められるため、本剤の適用にあたっては、以下の基準を目安に投与量、投与回数の適宜増減を行う。［16.3 参照］

〈インスリン受容体異常症〉

7.1 治療開始に先立ち、症例ごとに本剤の低用量（0.1mg/kg）から順次適当量を朝食前に単回皮下投与し、投与後の血糖値、血中インスリン値、血中ソマトメジン C 濃度等の検査値の推移及び随伴症状の観察に基づき、治療用量、1 日投与回数を設定する。治療投与への移行後は、それらの項目及び臨床症状（成長促進作用から考えられる臨床所見を含む）の定期的観察を行い、投与量、投与回数を適宜増減する。

〈成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群〉

7.2 治療開始に先立ち、症例ごとに本剤の低用量（0.05mg/kg）から順次適当量を朝食前に単回皮下投与し、投与 2～4 時間後の血中ソマトメジン C 濃度が同年代の生理的レベルの上限を著しく越えず、また随伴症状を認めない投与量を治療用量とする。1 日投与回数は、単回投与後の血中ソマトメジン C 濃度の持続時間から設定する。治療投与への移行後は、血中ソマトメジンC濃度及び血糖値を含む各種臨床所見の定期的観察を行い、投与量、投与回数を適宜増減する。

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

該当しない

(7) その他

1) インスリン受容体異常症患者における成績

インスリン受容体異常症 12 例を対象にした国内臨床試験において、血糖値、糖化蛋白及び血中インスリン値等の改善がみられ、臨床的にも、黒色表皮腫、多毛及び皮膚弾性欠如等の他覚所見の改善が認められた [3-5]。また、イギリスにおけるラブソン・メンデンホール症候群 1 例に対するソマゾン投与においても、血糖値、血中インスリン値の低下及びケトン体産生の抑制が認められている [6,7]。

インスリン受容体異常症における単回投与試験のまとめ

疾患名	例数（延べ投与回数)	投与量 mg/kg	血糖低下（%）平均±S.D.（最小～最大）	血中インスリン低下率（%）平均±S.D.（最小～最大）
インスリン受容体異常症A型	7(16)	0.1～0.5	33.2±14.1（12.6～55.0）	57.6±14.2（35.7～81.8）
インスリン受容体異常症B型	1(2)	0.05～0.1	—（64.7～69.8）	—※（62.5～63.6）
脂肪萎縮性糖尿病	2(6)	0.1～0.4	38.0±10.4（23.2～48.3）	58.8±16.2（34.3～78.5）
妖精症	1(2)	0.1～0.2	—（31.0～34.1）	—（89.1～90.7）
ラブソン・メンデンホール症候群	1(1)	0.1	—（35.1）	—（55.3）
計	12(27)	0.05～0.5	36.8±14.8（12.6～69.8）	60.8±16.2（31.3～90.7）

※C-ペプチド測定　（社内集計）

注）本剤のインスリン受容体異常症患者における承認された用法及び用量は「通常、1 回 0.1～0.4mg/kg を 1 日 1～2 回食前皮下に注射する。1 日 1 回投与のときは朝食前に、1 日 2 回投与のときは朝食前と夕食前に投与する。」である。

インスリン受容体異常症における連続投与試験成績のまとめ

疾患名	例数	1日投与量 (mg/kg) ×投与期間(日)	全般 改善度※	症状・所見の改善			
				血糖値	血中 インスリン値	黒色 表皮腫	多毛
インスリン受容体 異常症A型	4	0.2～0.5 ×44～472	4/4	4/4	2/3	3/4	1/3
インスリン受容体 異常症B型	連続投与未実施						
脂肪萎縮性糖尿病	2	0.4～0.8 ×45～158	2/2	2/2	測定 なし	1/2	0/1
妖精症	2	0.2～0.8 ×493～625	2/2	―※※	2/2	2/2	2/2
ラブソン・メンデン ホール症候群	1	0.48×4 (持続点滴静注)	1/1	1/1	1/1	観察 なし	症状 なし
計	9	0.2～0.8 ×4～625	9/9	7/7	5/6	6/8	3/6

※中等度改善以上/効果判定例　　（社内集計）

※※投与前より正常及び頻回授乳のため効果判定削除各 1 例

注）本剤のインスリン受容体異常症患者における承認された用法及び用量は「通常、1 回 0.1～0.4mg/kg を 1 日 1～2 回食前皮下に注射する。1 日 1 回投与のときは朝食前に、1 日 2 回投与のときは朝食前と夕食前に投与する。」である。

2) 成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群における成績

成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群 3 例を対象にした国内臨床試験において、成長ホルモン単独欠損症 Type 1A の 1 例では、成長ホルモンによる治療時の成長率が 6.4cm/年であったのが、ソマゾン治療後 8.2cm/年となり、ラロン症候群の 1 例では治療前の成長率 3.2cm/年が治療後 5.4cm/年といずれも改善が認められた [8]。また、イスラエルにおけるラロン症候群 5 例に対するソマゾン投与においても、治療前 2.8～5.8cm/年であった成長率が治療後 8.8～13.6cm/年となり、治療前に比べて 1.5～4.9 倍（平均 3.0 倍）の改善が認められている [9]。

3) 抗体産生

国内臨床試験の結果、14 例中 8 例において抗メカセルミン抗体（抗体価：×1～×10）がみられた。一方、大腸菌由来蛋白質（ECP）に対する抗体は検出されなかった [3,5,8]。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

生合成ヒトインスリン、半合成ヒトインスリン、ソマトロピン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

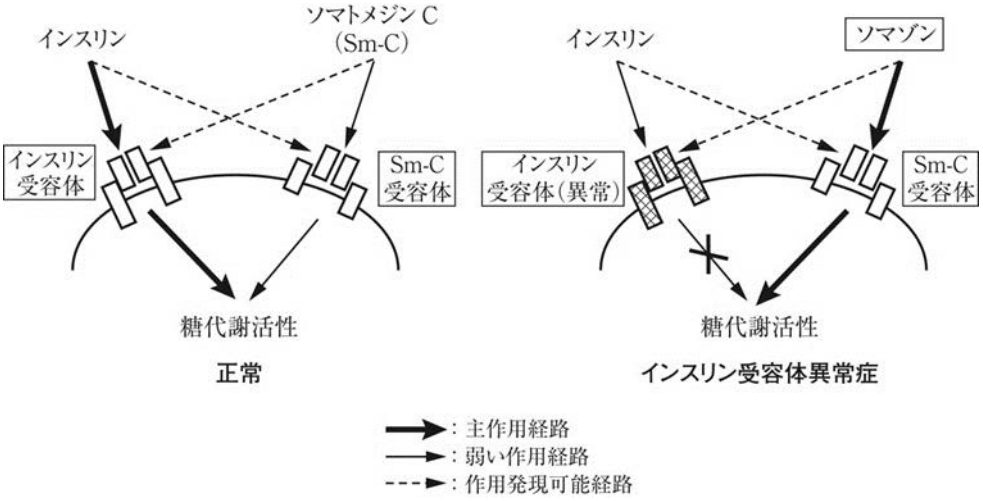
(1) 作用部位・作用機序

作用機序

本剤はインスリン様作用と成長促進作用を有する生体内蛋白である IGF-Ⅰ（ソマトメジン C）と同一蛋白である。生体内において以下に示すような薬理作用を示す。

1) インスリン様作用

本剤は Sm-C（IGF-Ⅰ）受容体を介する血糖調節作用を有するとされ[10]、受容体以後のシグナル伝達はインスリンの受容体以後と共通の蛋白を介して行われることが報告されている[11]。正常状態における血糖の調節は主としてインスリンによりインスリン受容体を介して行われ、IGF-Ⅰの関与は極めて小さいと考えられるが、インスリン受容体異常症においては、インスリンは血糖調節作用を発揮できないため、IGF-Ⅰを介する作用が主要な経路となる。

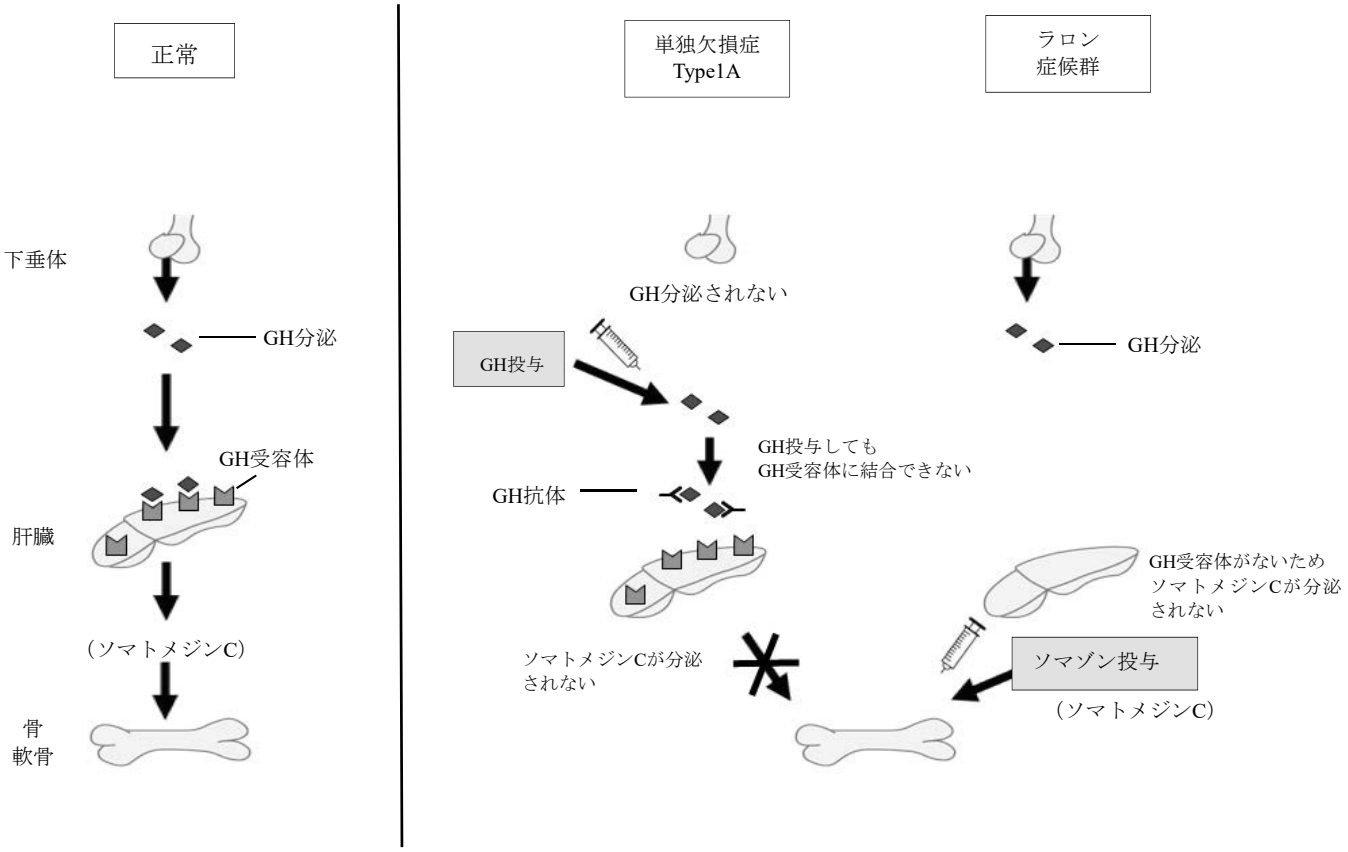


ソマゾンの作用機序

2) 成長促進作用

下垂体から分泌される成長ホルモン（GH）は主として肝臓の GH 受容体を介して Sm-C（IGF-Ⅰ）を産生し、この IGF-Ⅰが標的臓器（骨及び軟骨）に働き成長促進作用を示すとされている [12)]。

成長ホルモン単独欠損症 Type 1A では成長ホルモン投与により抗 GH 抗体が出現するため、またラロン症候群では GH 受容体の欠損のため、それぞれ GH 受容体との結合が障害され IGF-Ⅰが産生されなくなっているので、本剤の投与により IGF-Ⅰを補充することで成長が促進される。



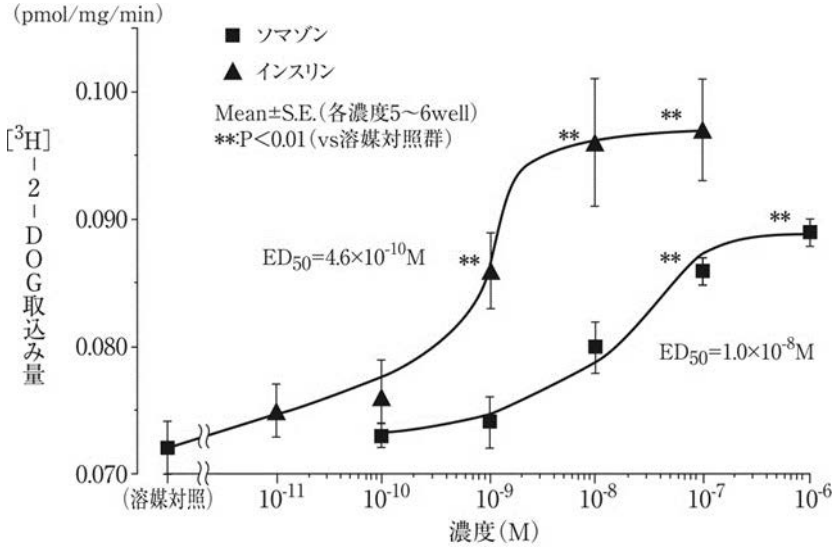
GH：成長ホルモン

ソマゾンの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

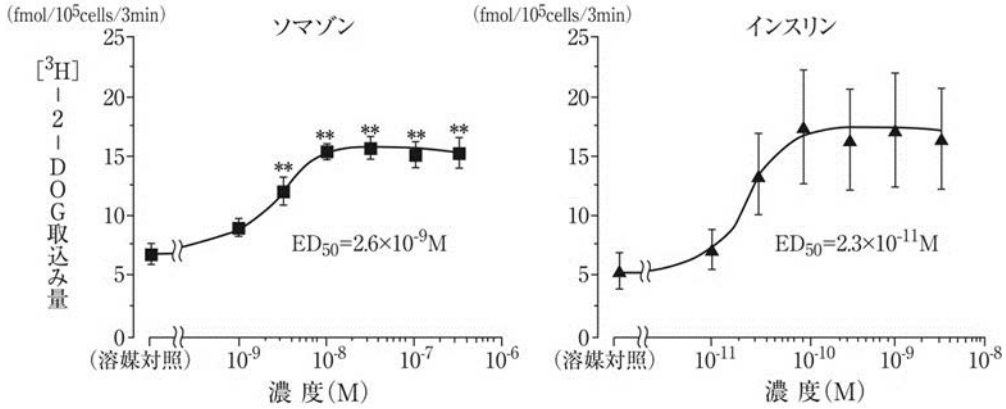
1) グルコース輸送促進作用（*in vitro*）

①正常ラットの初代培養肝細胞において、本剤は 1×10^{-7}M 以上の濃度で[^{3}H]-2-デオキシグルコース（2-DOG）の取込みを有意に増加させた。ED_{50} 値で比較すると、本剤の活性はインスリンの約 1/20 であった [13]。



正常ラット初代培養肝細胞における[^{3}H]-2-DOG 取込みに対する作用

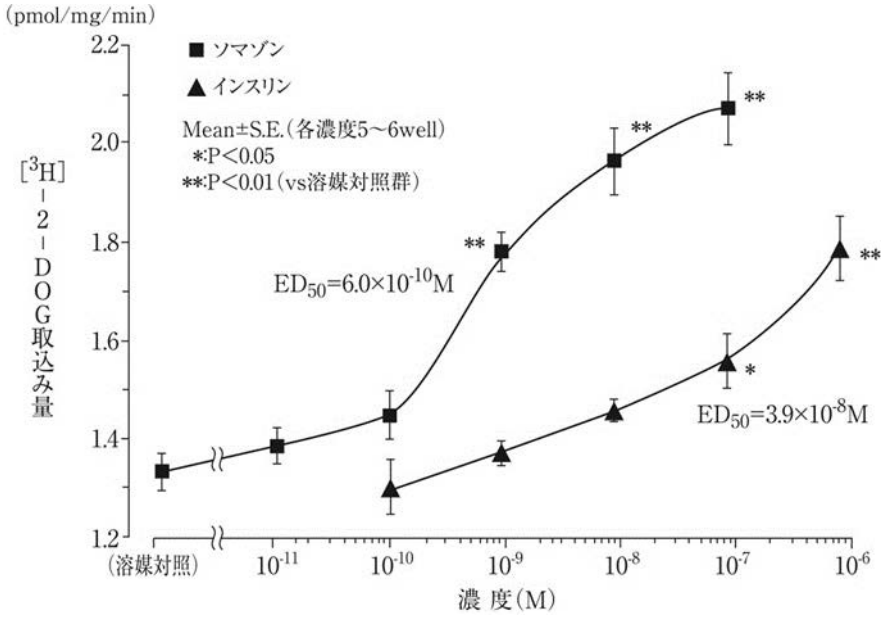
②正常ラットの単離脂肪細胞において、本剤は[^{3}H]-2-デオキシグルコース（2-DOG）の輸送促進作用ならびに脂肪酸遊離抑制作用を示し、その活性はインスリンの約 1/100 であった [14]。



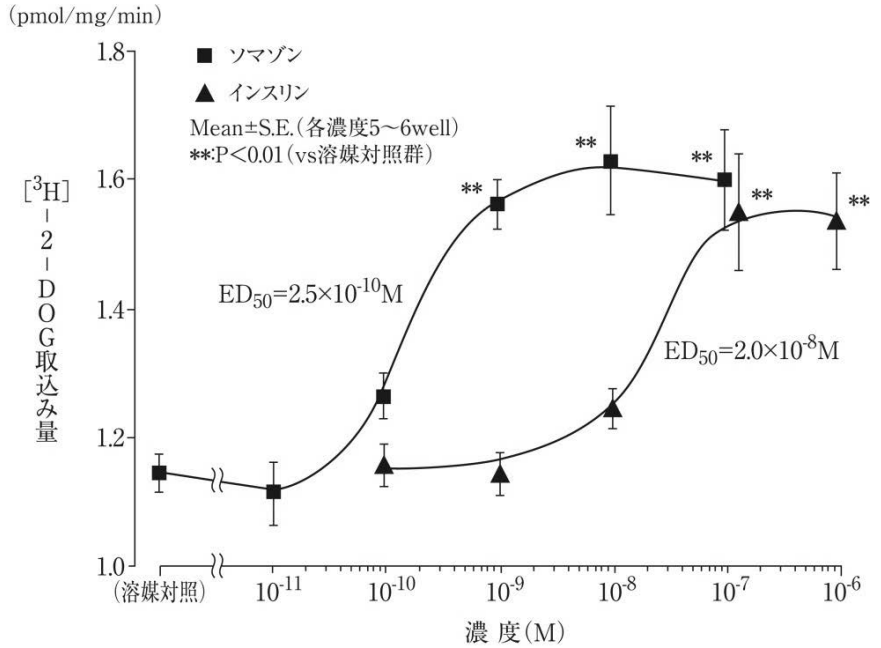
Mean±S.E.（各濃度 2 バイアルで 6 実験実施）、**：P＜0.01（vs 溶媒対照群）

正常ラット単離脂肪細胞における[^{3}H]-2-DOG 輸送促進作用

③ラット筋肉由来 L6 細胞及び正常ラット培養筋肉細胞において、本剤は 1×10^{-9}M 以上の濃度で[^{3}H]-2-デオキシグルコース（2-DOG）の取込みを有意に増加させ、ED_{50} で比較すると本剤の活性はそれぞれインスリンの約 65 倍、約 80 倍であった [15]。

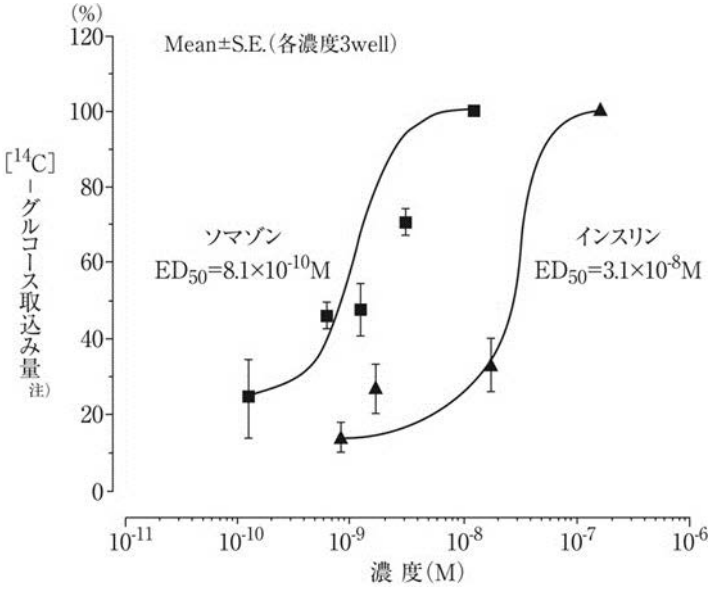


L6 細胞における[^{3}H]-2-DOG 取込みに対する作用



正常ラット培養筋肉細胞における[^{3}H]-2-DOG 取込みに対する作用

④インスリン受容体異常症患者 1 例の培養皮膚線維芽細胞ではインスリン結合能は健康人の 41%に減少していたが、IGF-Ⅰの結合能は健康人と同程度であった。この患者細胞の[^{14}C]-グルコース取込みに対する本剤の促進作用は、ED_{50} で比較するとインスリンの 38 倍（モル比）であった [16]。



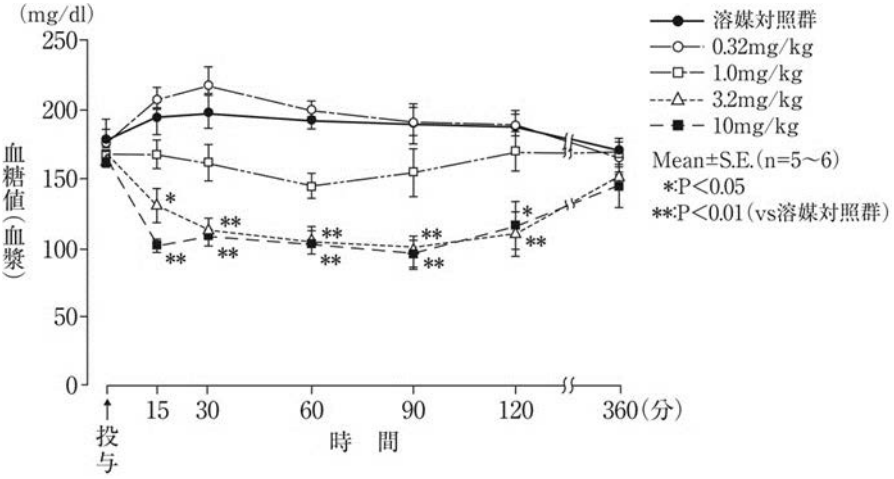
インスリン受容体異常症患者の皮膚線維芽細胞での[^{14}C]-グルコース取込み

注）縦軸は最大反応に対するパーセント

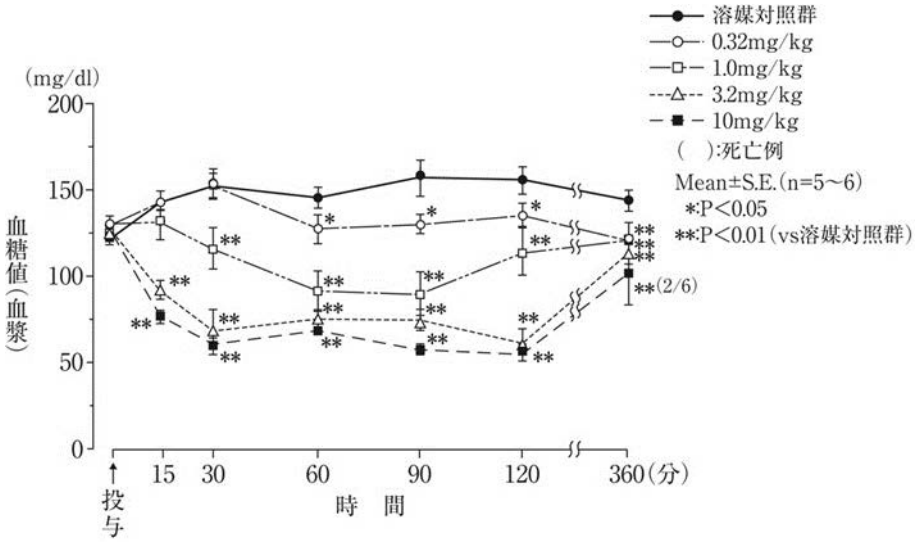
2) 血糖低下作用

①正常ラットに非絶食下で本剤 3.2 及び 10mg/kg を投与すると、投与 15～30 分後に投与前値に対し約 40%に及ぶ血糖低下作用がみられた。この作用は 120 分以上持続したが、360 分後には対照群のレベルに回復した。本試験における本剤の活性はインスリンの約 1/30 と考えられた。

絶食条件下では作用はより強く発現し、本剤 0.32mg/kg 以上で用量依存的な作用を示し、3.2mg/kg 以上では投与前値に対し 40%以上の血糖低下が 120 分以上にわたり持続し、360 分後においても作用は認められた。本試験におけるソマゾンの活性はインスリンの約 1/100 であった [17]。



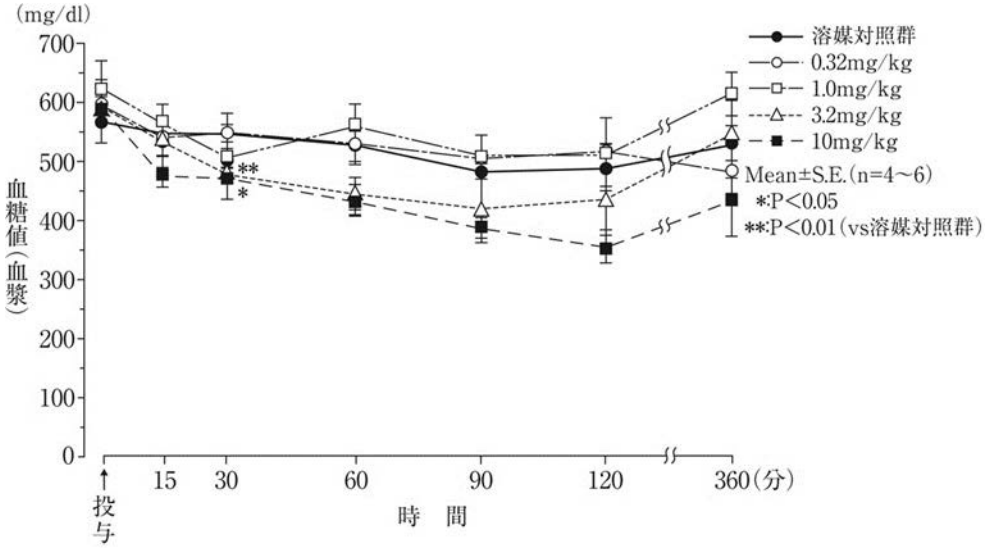
正常ラットにおける血糖降下作用（皮下投与、非絶食）



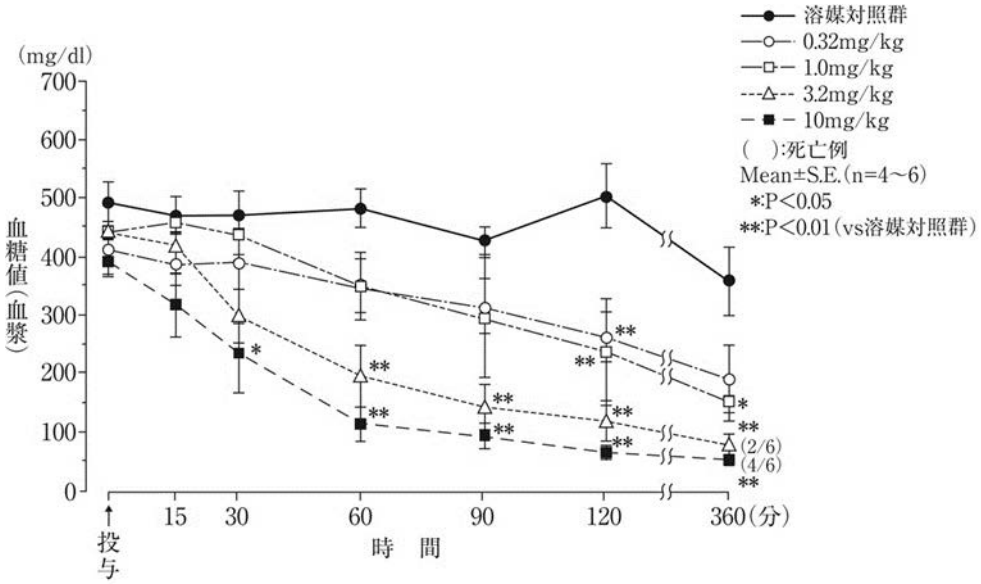
正常ラットにおける血糖降下作用（皮下投与、絶食）

②STZ 糖尿病ラットに非絶食下で本剤 3.2 及び 10mg/kg を投与すると、投与 30 分後血糖は有意に低下したが、その後 120 分まで血糖は低下傾向にあるものの有意なものではなかった。本試験における本剤の活性はインスリンの約 1/30 と考えられた。

絶食条件下では本剤 0.32mg/kg 以上で用量依存的な作用を示したが、作用の発現は非絶食時に比べて遅く、投与 360 分後まで徐々に低下した。本試験においてソマゾンの活性はインスリンの約 1/100 と考えられた [17)]。

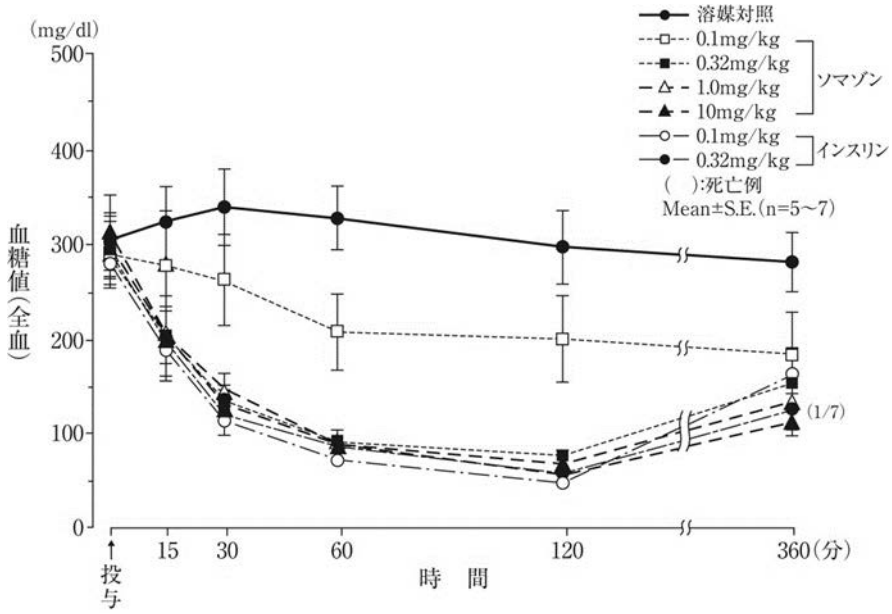


STZ 糖尿病ラットにおける血糖降下作用（皮下投与、非絶食）



STZ 糖尿病ラットにおける血糖降下作用（皮下投与、絶食）

③インスリン依存性糖尿病の自然発症モデルである BB/W ラットにおいて、本剤の皮下投与は顕著な血糖低下作用を示し、その活性はインスリンの約 1/10 であった [18]。

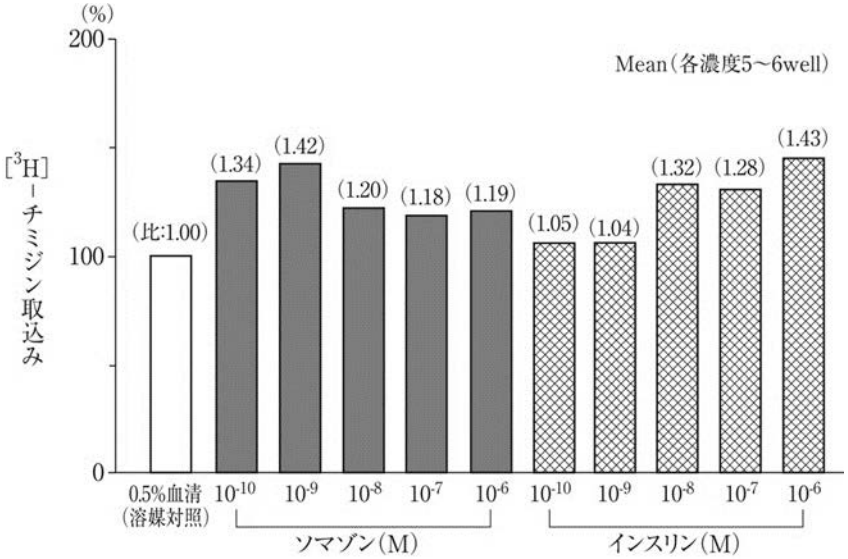


BB/W ラットにおける血糖降下作用

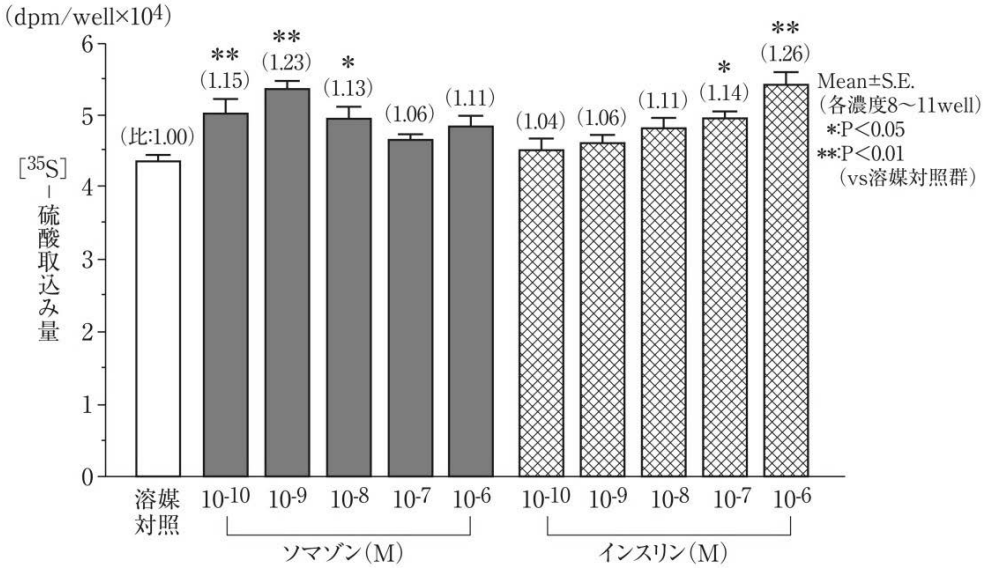
ソマゾン 0.1mg/kg を除く全薬物投与群の 15～360 分の全測定時点及びソマゾン 0.1mg/kg 群の 30～120 分時点で有意（p＜0.05 又は p＜0.01、溶媒対照との比較）。

3) 成長促進作用

①クローン化ヒト軟骨細胞（HCS-2/8）において、[^{3}H]-チミジンの取込みを指標として DNA 合成能を検討したところ、本剤は 1×10^{-10}～1×10^{-8}M の濃度範囲で[^{3}H]-チミジンの取込みを 20～42％増加させたが、有意ではなかった。一方[^{35}S]-硫酸の取込みを指標としたプロテオグリカン合成能の検討では、同濃度範囲で 13～23％の有意な取込み増加作用を示した（*in vitro*）[19]。

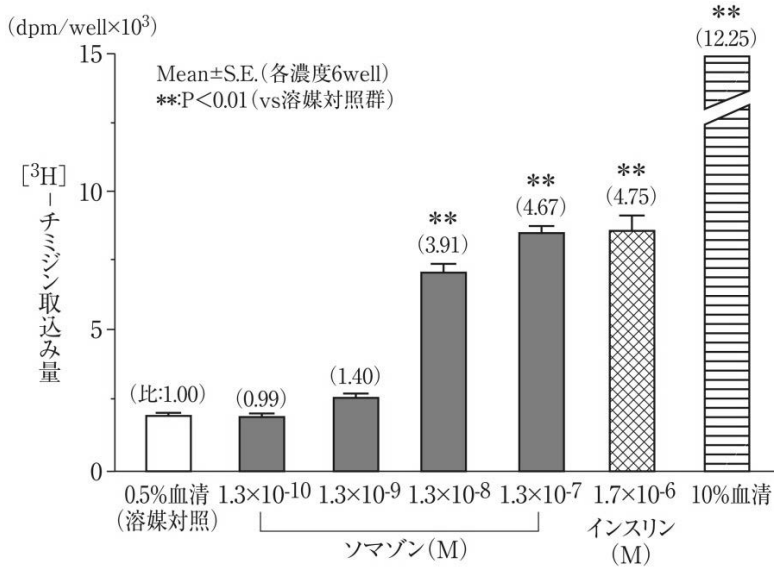


クローン化ヒト軟骨細胞における DNA 合成に対する作用

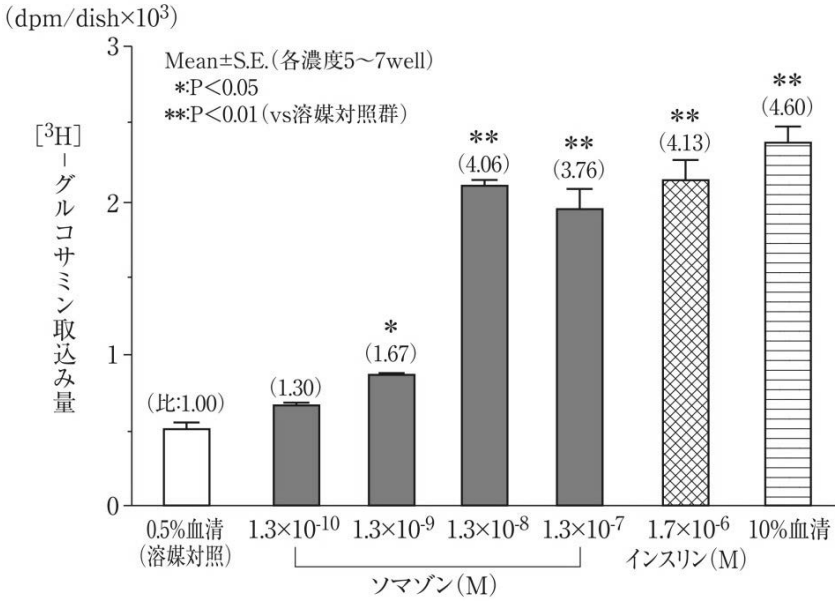


クローン化ヒト軟骨細胞におけるプロテオグリカン合成に対する作用

②培養ウサギ肋軟骨細胞において、[^{3}H]-チミジンの取込みを指標とした DNA 合成能は、1.3×10^{-8}M の濃度で対照群の 3.9 倍以上の有意な取込み増加を示した。また、[^{3}H]-グルコサミンの取込みを指標としたプロテオグリカン合成能の検討では、1.3×10^{-9}M の濃度で取込み量が約 1.7 倍と有意な増加作用を示し、1.3×10^{-8}M 以上では約 4 倍の増加作用がみられた（*in vitro*） [20]。

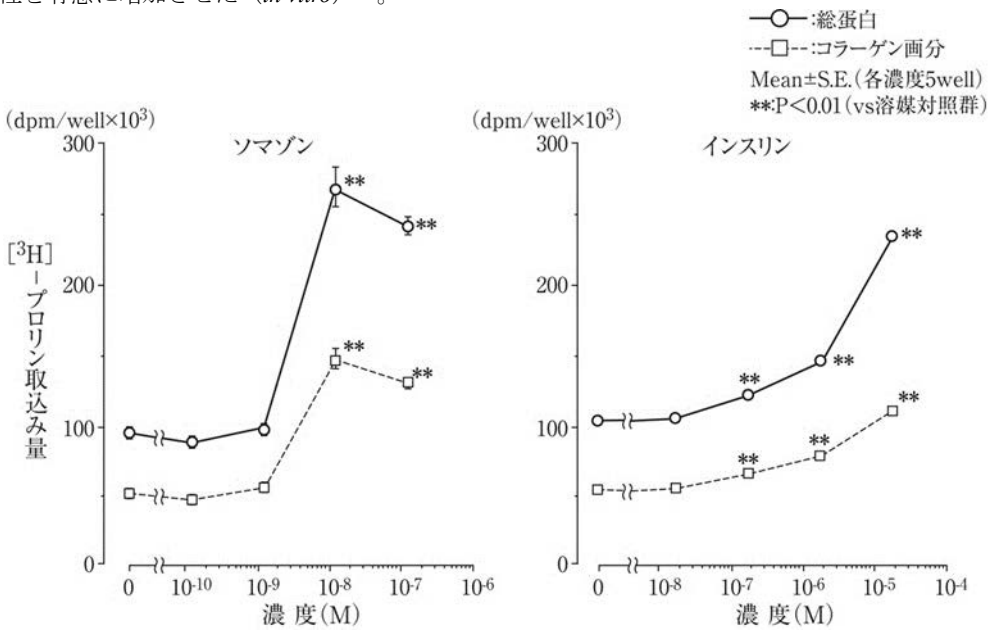


培養ウサギ肋軟骨細胞の DNA 合成に対する作用（0.5%FCS 添加）

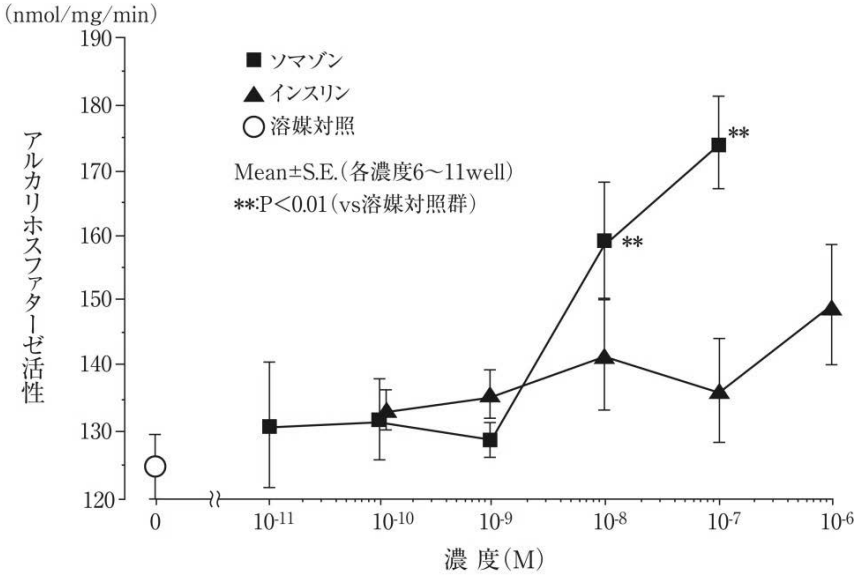


培養ウサギ肋軟骨細胞のプロテオグリカン合成に対する作用

③マウス骨芽細胞様株化細胞（MT3T3E1）において、[^{3}H]-プロリンの取込みを指標としてコラーゲン合成に対する作用を検討したところ、本剤は 1.3×10^{-8}M より取込みを有意に増加させた、また、1×10^{-8}M よりアルカリホスファターゼの活性を有意に増加させた（*in vitro*）[21]。

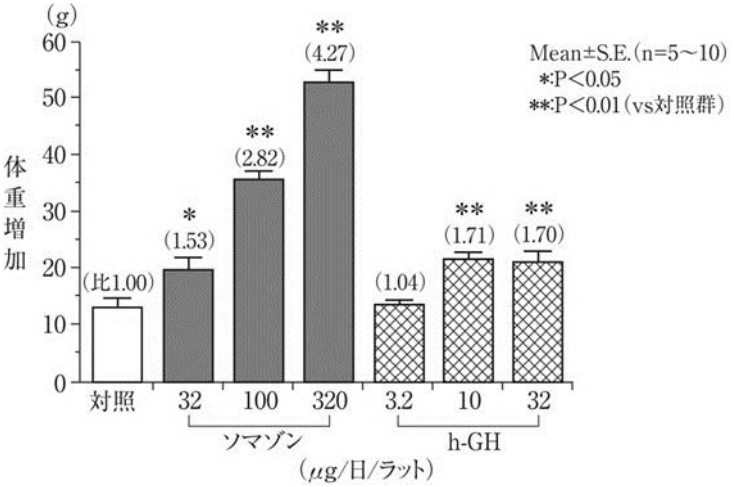


マウス骨芽細胞様株化細胞におけるコラーゲン合成能に対する作用

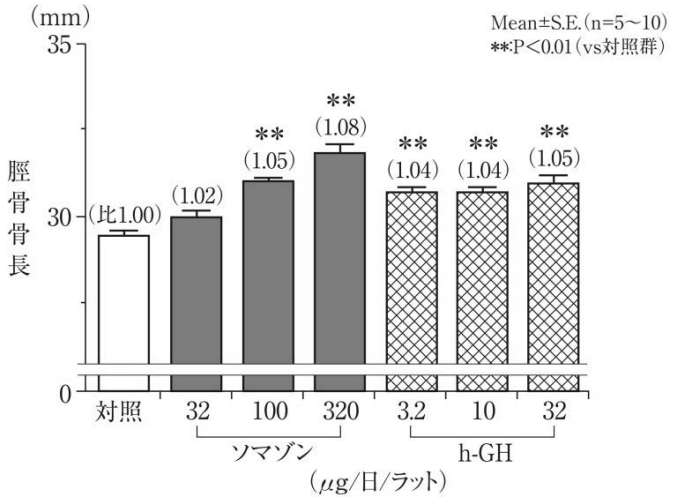


マウス骨芽細胞様株化細胞におけるアルカリホスファターゼ活性に対する作用

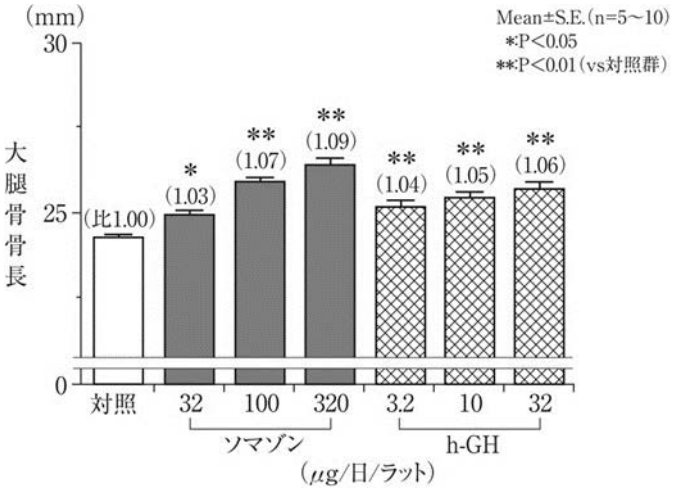
④下垂体摘除ラットにおいて本剤 32、100 及び 320μg/日を 28 日間持続皮下投与すると用量依存的に体重を増加させ、最高用量では対照群の 4.3 倍となった。また、摘出した後肢のレントゲン写真を用いて脛骨及び大腿骨の骨長を測定したところ、320μg/日投与群で対照群に比して脛骨 8%、大腿骨で 9%の有意な増加がみられた [22]。



下垂体摘除ラットにおける体重増加作用（投与 28 日目）



下垂体摘除ラットの脛骨骨長に対する作用

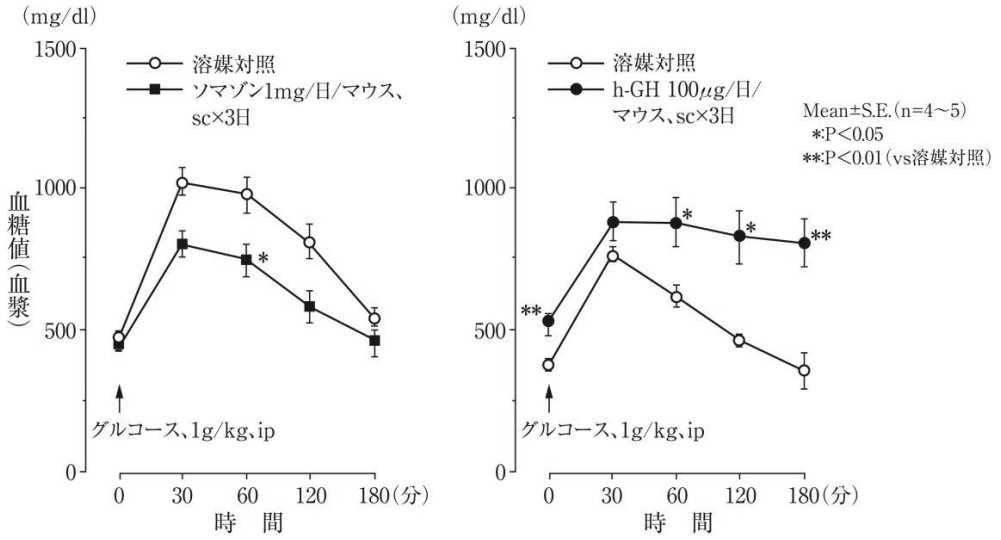


下垂体摘除ラットの大腿骨骨長に対する作用

4)耐糖能に及ぼす影響

成長ホルモン（GH）は耐糖能を低下させることが臨床上問題にされているが、この作用は遺伝性肥満 ob/ob マウスで再現されることが報告されている。

本剤と h-GH を 1 日 1 回 3 日間反復皮下投与し、最終投与の 24 時間後に糖負荷による耐糖能試験を行ったところ、h-GH 100μg/日投与群では絶食時血糖レベルの上昇と糖負荷後の血糖の回復の遅延がみられ、明らかに耐糖能が低下していたのに対し、本剤 1mg/kg 投与群では絶食時血糖レベルに変化はなく糖負荷後 60 分の血糖値は溶媒投与時に比べて低値を示し、耐糖能はむしろ改善傾向を示した[23]。



遺伝性肥満 ob/ob マウスの耐糖能に対する作用

(3)作用発現時間・持続時間

1)インスリン受容体異常症

本剤 0.1～0.4mg/kg の単回投与により、投与 1 時間後より血糖値及び血中インスリン値の低下がみられ、3 時間後までさらに漸減傾向がみられた。

2)成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type 1A、ラロン症候群

本剤 0.05～0.2mg/kg の単回投与後、3 時間の時点で Sm-C 濃度は同年齢の基準値に達した。

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

○インスリン受容体異常症（インスリン受容体異常症 A 型及び B 型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群）

血糖値のコントロールが可能となる薬理学的レベル

○成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type 1A、ラロン症候群

同年代の生理的レベル

＜参考＞血中ソマトメジン C 濃度の正常値（ng/mL 注)） 24)

年齢	女			男		
	n	平均	正常範囲※	n	平均	正常範囲※
0	12	36.1±20.1	13.8～94.2	9	37.9±23.9	13.2～108.8
1～2	24	56.0±38.1	18.4～170.9	16	48.2±37.0	14.3～162.3
3～4	17	65.5±29.8	28.9～148.2	12	53.6±18.7	27.9～102.7
5～6	12	56.5±39.9	18.0～177.5	13	68.3±36.2	27.2～171.8
7～8	17	105.8±44.4	49.3～226.7	17	67.1±52.6	19.6～230.0
9～10	22	119.2±72.3	42.8～332.0	21	102.7±23.4	66.1～159.6
11～12	17	159.0±100.0	55.5～455.4	22	126.9±57.6	56.2～286.7
13～14	9	166.5±56.9	87.8～315.5	8	174.1±35.6	117.0～259.2
15～16	5	160.0±56.3	83.0～308.2	5	156.6±128.2	44.0～556.7
≧17	35	134.0±35.9	80.2～223.8	32	117.5±26.5	75.9～181.9
合計	170			155		

※Log 変換後の Mean±2SD

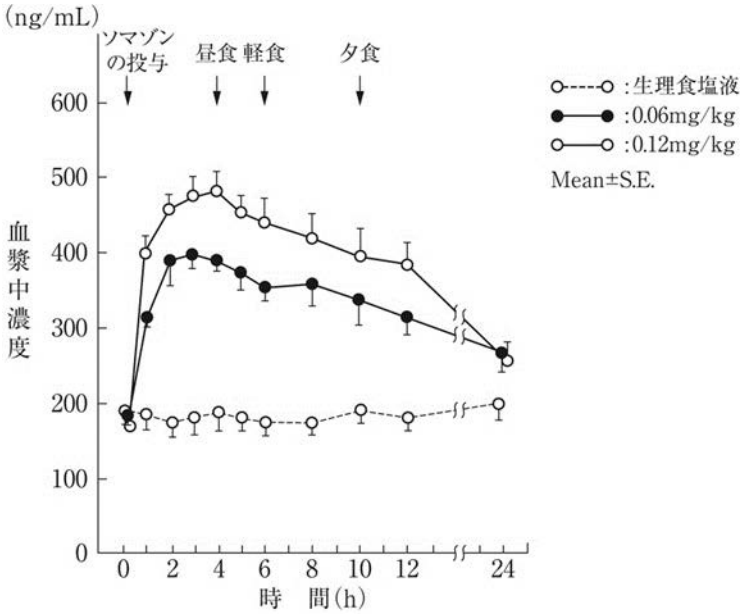
注）弊社の標準品を用いて ELISA 法により測定されたもの。標準品が異なる場合、測定値が高くなることがある。

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1)健康成人

①単回投与

健康成人の内因性ソマトメジン C（IGF-Ⅰ）濃度はほぼ一定で、173～197ng/mL の変動を示したが、健康成人 5 例に 0.06mg/kg 及び 0.12mg/kg を空腹時に単回皮下投与したとき、投与後 3～4 時間目に最高血漿中濃度（それぞれ約 400 及び 480ng/mL）に達した [25]。



ソマゾンを健康成人に単回皮下投与したときの血漿中 IGF-Ⅰ濃度

ソマゾンを健康成人に皮下投与時の薬物動態パラメータ

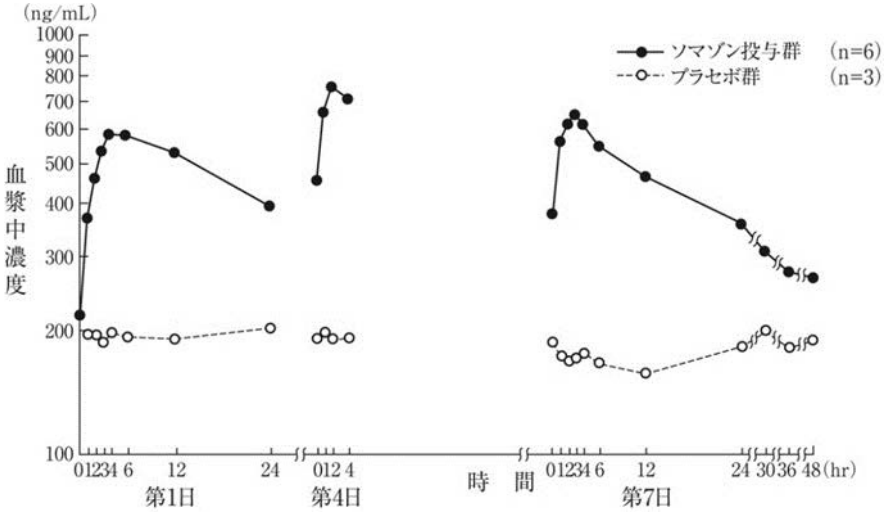
投与量(mg/kg)	C_{max}(ng/mL)	t_{max}(h)	$AUC_{0\text{-}24h}$(ng・h/mL)	$t_{1/2}$(h)
0.06	231±20 (415±57)	2.8±0.8	3240±473	16.8±8.4 (40.3±15.7)
0.12	328±49 (497±59)	3.6±0.5	4759±1053	11.3±4.1 (24.0±6.2)

（Mean±S.D.、n=5）

薬物動態パラメータ：各投与時間の測定値から投与前値を差し引いた変化量（　）：各投与時間の測定値から算出した値。

②連続投与

健康成人 6 例に 0.1mg/kg を朝食後 30 分に 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した場合、投与 2 日目に定常状態に達し、最終投与後 24 時間でほぼ投与前値に達した [26]。



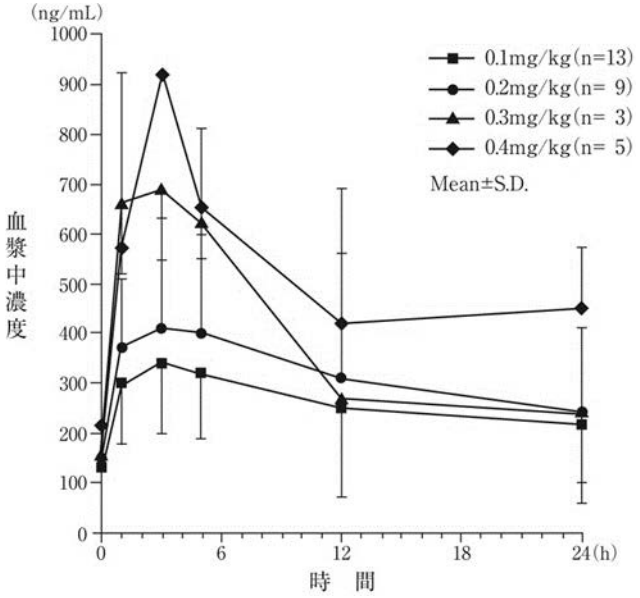
ソマゾンを健康成人に反復皮下投与時の平均血漿中 IGF-Ⅰ濃度

注）本剤の承認された用法及び用量は、インスリン受容体異常症の場合「通常、1 回 0.1～0.4mg/kg を 1 日 1～2 回食前皮下に注射する。1 日 1 回投与のときは朝食前に、1 日 2 回投与のときは朝食前と夕食前に投与する。」成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type 1A、ラロン症候群の場合「通常、1 回 0.05～0.2mg/kg を 1 日 1～2 回食前皮下に注射する。1 日 1 回投与のときは朝食前に、1 日 2 回投与のときは朝食前と夕食前に投与する。」である。

2) インスリン受容体異常症患者 [27]

①単回投与

インスリン受容体異常症患者 13 例に 0.1～0.4mg/kg を単回皮下投与した場合、投与 3 時間後にそれぞれ 346±131ng/mL（投与前値：147±106ng/mL）、409±230ng/mL（同：168±99ng/mL）、923±830ng/mL（同：218±159ng/mL）と用量に応じた最高血漿中濃度が得られた。その後濃度は徐々に減少したが、24 時間値は 0.2 及び 0.4mg/kg 投与で前値より高かった。



ソマゾンをインスリン受容体異常症患者に単回皮下投与時の血漿中 IGF-Ⅰ濃度

②連続投与

インスリン受容体異常症患者 5 例に 0.1～0.25mg/kg を 1 日 2 回反復皮下投与した場合、投与後 7 日目までに定常状態に達した。

ソマゾンをインスリン受容体異常症患者に 0.1～0.25mg/kg を
1 日 2 回反復皮下投与時の血漿中ソマトメジン C（IGF-Ⅰ）濃度（ng/mL）

1日投与量（mg/kg×回）	投与前、投与後 1、3、5時間後の血漿中濃度											
	第1日目				第7又は8日目				第13又は14日目			
	0h	1h	3h	5h	0h	1h	3h	5h	0h	1h	3h	5h
0.1 ×2	137	354	267	275	314	500	498	374	317	525	556	460
	17	63	147	32	70	154	244	188	73	290	258	173
0.16×2	49	264	301	272	176	500	458	310	183	533	543	365
0.2 ×2	93	245	264	246	182	359	303	277	405	515	547	624
0.25×2	293	665	701	648	592	839	799	832	486	759	663	724

3) 成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type 1A、ラロン症候群患者 [28)]

①単回投与

成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type 1A の患者 2 例では投与前値が 5～18ng/mL と極めて低かったが、本剤 0.05～0.2mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 3 時間目に 83～699ng/mL のピーク値を示した。その後血漿中濃度はゆるやかに減少し投与 24 時間後の濃度は前値と差がなかった。

ラロン症候群の患者 1 例も投与前値は 4ng/mL 以下と低く、本剤 0.05～0.15mg/kg の単回皮下投与に対し投与後 3 時間値は 72～205ng/mL であった。

ソマゾン単回皮下投与時の血漿中ソマトメジン C（IGF-Ⅰ）濃度（ng/mL）

性	年齢	診断名	投与量 mg/kg	投与後時間				
				直前	3h	6h	12h	24h
男	15	成長ホルモン単独欠損症 Type 1A	0.05	8	106	63	20	7
			0.08	5	166	100	32	9
			0.12	12	699	124	52	16
			0.15	18	183	136	76	—
			0.2	—	285	216	77	18
女	7	成長ホルモン単独欠損症 Type 1A	0.05	6	83	47	14	6
			0.1	6	85	43	13	4
			0.2	6	195	108	25	6
女	9	ラロン症候群	0.05	≦4	72			
			0.075	≦4	122			
			0.1	≦4	151			
			0.125	≦4	205			
			0.15	≦4	195			

②連続投与

成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type 1A 及びラロン症候群患者各 1 例に 0.15mg/kg を 1 日 1～2 回反復投与したときの血漿中濃度はそれぞれの患者でほぼ一定であり、以下の通り速やかに定常状態に達した。

ソマゾン反復皮下投与時の血漿中ソマトメジン C（IGF-Ⅰ）濃度（ng/mL）

患者 No	1日投与量 mg/kg	反復投与時の投与後 3 時間の血漿中濃度（ ）内は投与日数								
1	0.15×2	221 (8)	183 (16)	195 (22)	200 (29)	312 (58)	315 (85)	344 (111)	259 (136)	271 (171)
2	0.15×1	211 (1)	182 (19)	284 (36)	224 (61)	49 (97)	194 (132)			

患者 1：成長ホルモン単独欠損症 Type 1A
患者 2：ラロン症候群

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 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

＜参考＞健康成人における t_{max}[25)]

0.06mg/kg 単回投与時：2.8±0.8(h)

0.12mg/kg 単回投与時：3.6±0.5(h)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

＜参考＞健康成人における $t_{1/2}$[25)]

0.06mg/kg 単回投与時：16.8±8.4(h)

0.12mg/kg 単回投与時：11.3±4.1(h)

(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

＜参考＞（ラット）[29)]

ラットに 0.32、1 及び 3.2mg/kg を皮下投与すると、0.4～1 時間後に最高血漿中濃度に達し、半減期は 3.4～4.6 時間と投与量による違いは認められなかった。

ソマゾンをラットに皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.32	381	1.29	3,600	4.57
1	868	0.89	6,474	4.16
3.2	1,550	0.35	9,242	3.42

（平均：n=3～4）

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

＜参考＞（ラット）[30)]

妊娠 12 日目及び 18 日目ラットに 1mg/kg 皮下投与したとき、胎盤通過性は投与後 6 時間まで母体血漿中濃度の 18%以下と低い値を示した。妊娠 12 日目のオートラジオグラムでは、胎児の放射能は痕跡程度であり、18 日目においても胎児の甲状腺、胃内容物以外には、わずかしか放射能が認められなかった。投与後 24 時間では胎児甲状腺以外の放射能は減少した。

甲状腺、胃内容物については母体における ^{125}I あるいは低分子化した ^{125}I 体の移行と考えられることから、ソマゾンの胎盤通過性は低いものと推察された。

胎児に移行した放射能の消失は母体血漿とほぼ同時に推移し、投与後 24 時間ではわずかしか検出されず、胎児に移行したソマゾン及び代謝物の残留性は低いと考えられた。

(3) 乳汁への移行性

＜参考＞（ラット）[30)]

分娩後 7 日目の哺育中ラットに ^{125}I-ソマゾンを 1mg/kg 皮下投与したときの乳汁中総放射能濃度は投与後 1 時間まで血漿中放射能濃度より低く TCA 不溶性画分中放射能濃度の占める割合も 40%以下と低かった。投与後 3 時間以後は血漿中濃度を大きく上回り、投与後 6 時間に最高濃度 16.26μg eq./mL を示した後血漿とほぼ同様に消失、投与後 24 時間では最高濃度の 8%に減少した。TCA 不溶性画分中放射能濃度の占める割合が低いこと、ヨードは能動的に乳汁に移行することが知られていることなどから、^{125}I-ソマゾン由来の放射能は乳汁に移行するものの、ソマゾン自体の移行性は低いと考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

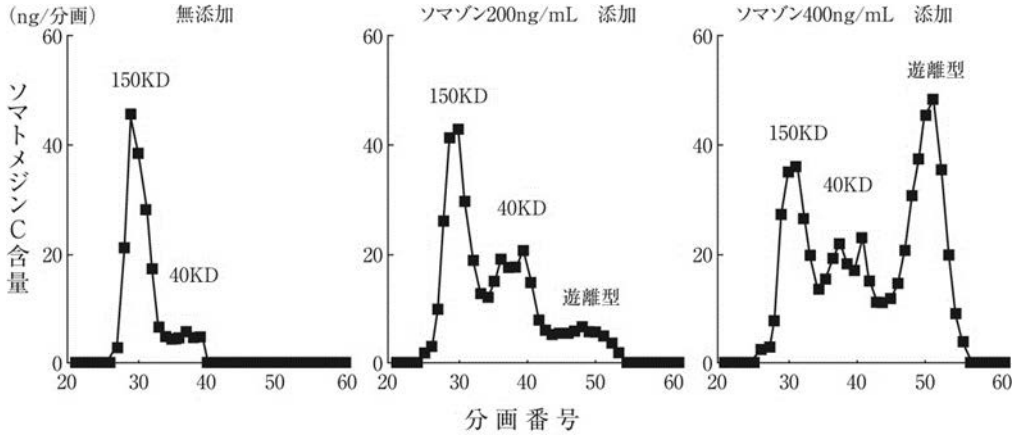
(5) その他の組織への移行性

＜参考＞（ラット）[30)]

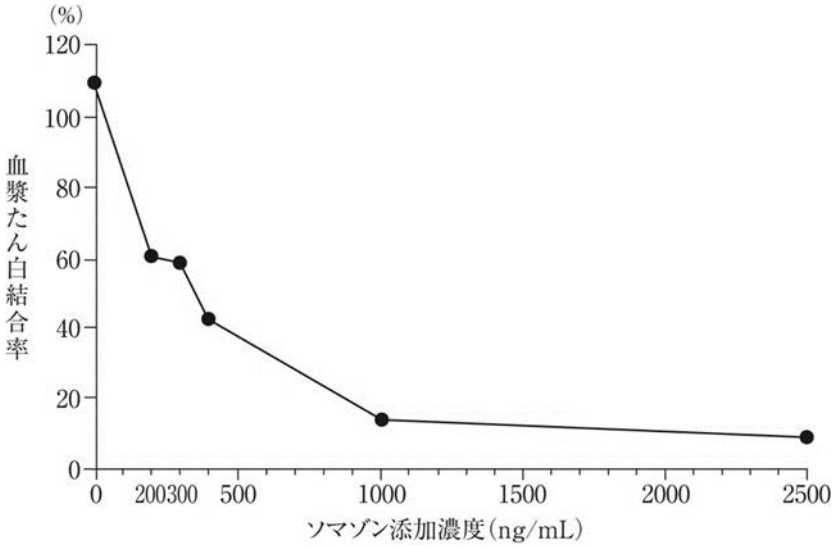
ラットに ^{125}I-ソマゾンを 1mg/kg 皮下投与したときの組織内放射能濃度は甲状腺を除きいずれの組織も投与 1 時間又は 3 時間に最高濃度を示した。投与後 1 時間では腎臓が血漿中濃度の 7.8 倍と高く、ついで胃が同程度の濃度であり、膀胱、血液、皮膚、肺、膵臓は 44～81%であった。投与後 3 時間以後は大部分の組織で血漿とほぼ同様の推移で消失し 24 時間では甲状腺を除き最高濃度の 24%以下に減少した。投与後 3 時間以後の甲状腺の大部分の放射能は ^{125}I-チログロブリンであったので、甲状腺の放射能は遊離 ^{125}I が取り込まれたものと考えられた。また、7 日間反復投与した場合の分布も同様であり、組織内蓄積性は認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にソマゾン 0～400ng/mL を添加した定性的な試験では、内因性ソマトメジン C（IGF-Ⅰ）は血漿中で分子量約 150KD 及び 40KD の蛋白と結合しており、本剤無添加時には遊離型は存在せず、蛋白結合率はほぼ 100%であった。本剤を添加すると、40KD 分画の結合量はやや増加したが、150KD 分画の結合量はほとんど変化せず、結合の飽和が示唆された。一方、遊離型ソマトメジン C（IGF-Ⅰ）の割合は添加量の増加とともに増加し、血漿蛋白結合率は本剤 1,000 及び 2,500ng/mL 添加時にはそれぞれ 13.3%、8.2%に低下した（*in vitro*）[31,32]。



ソマゾンのヒト血漿蛋白質への結合



ソマゾンのヒト血漿蛋白結合率（平均、n=2）

＜参考＞（ラット、*in vitro*）[29]

ラット血漿にソマゾン（50～1000ng/mL）を添加すると、ソマゾンは血漿中で分子量約 150KD 及び 50KD の異なる 2 種の特異的蛋白結合と複合体を形成し、遊離型として存在する割合は濃度の上昇に伴い増加した。

また、ラットにソマゾンを静脈内投与すると、血漿中の遊離型ソマゾンは 0.4 時間の半減期で速やかに消失し、総ソマゾン濃度に占める遊離型の割合は経時的に減少した。一方、皮下投与では投与後初期（5 分、15 分）における遊離型ソマゾンの割合は静脈内投与に比べて低く、皮下投与の場合ソマゾンは全身循環する前に血漿中の蛋白と複合体を形成し、これが徐放化の役割を果たしていると考えられた。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜参考＞（ラット）[33,34]

ラットに皮下投与後 1 時間で血漿中にソマゾンに相当するピークが認められ、その他に遊離 ^{125}I、ソマゾンより低分子及びアルブミン程度の分子量の溶出する位置にピークが認められた。腎臓中には投与後 15 分で遊離 ^{125}I 以外数種の分子量の異なるピークが認められた。

ラット摘出腎単回灌流実験では、20μg/kidney の投与量で糸球体濾過された 87.9%が尿細管から再吸収され、血管側からも再吸収量の 70%相当量が取り込まれた。また、腎臓における代謝はライソゾーム画分での代謝が他の画分より速かった。従って、ソマゾンは腎臓で糸球体濾過された後そのほとんどが尿細管から再吸収され、また血管側からもかなり細胞内に取り込まれてライソゾーム画分で主に代謝されると考えられた（*in vitro*）。

○皮下組織での代謝 [35]

麻酔下のラットの背部皮下に ^{125}I-ソマゾン 1mg/kg を投与し、投与部位の皮膚及び皮下組織内の ^{125}I-ソマゾンと代謝物を定量したところ、^{125}I-ソマゾンは一次速度で消失し、40 分後には投与量の 24%まで低下した。このときの見かけの消失速度定数（k_{vivo}）は 0.029min^{-1}、半減期は 24 分であった。一方、麻酔死直後のラットの背部皮下に ^{125}I-ソマゾン 1mg/kg を投与した後、直ちに投与部位の皮膚及び皮下組織を摘出して 37℃でインキュベートし、組織内の ^{125}I-ソマゾンと代謝物の存在比率を定量したところ、*in vivo* と同様の代謝物（分解物）が認められ、^{125}I-ソマゾンの見かけの消失速度定数（k_{vitro}）は 0.012min^{-1}、半減期は 56 分であった。k_{vivo} 及び k_{vitro} から ^{125}I-ソマゾンの投与部位からの消失に対する代謝（分解）及び吸収の寄与を推定したところ、41%が代謝（分解）され、59%が吸収により消失したと考えられた。

(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

＜参考＞（ラット）[33]

^{125}I-ソマゾン 1mg/kg を雄及び雌ラットに皮下投与し、尿及び糞中への排泄率を求めたところ、投与後 168 時間後までにそれぞれ尿中に 78.2%、86.6%が、糞中に 6.9%、5.3%が排泄された。

ソマゾン 1mg/kg をラットに皮下投与時の尿及び糞中放射能排泄率

投与後時間(hr)	投与後168時間までの放射能排泄率（対投与量% 平均±S.E.）			
	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
0-4	10.8±2.5		14.8±1.9	
0-8	18.2±1.5		22.8±0.8	
0-24	55.5±2.4	1.2±0.2	73.0±3.3	1.8±0.3
0-48	67.1±2.5	2.8±0.2	80.8±1.3	3.0±0.5
0-168	78.2±2.0	6.9±0.8	86.6±0.9	5.3±0.6
甲状腺(168 時間後)	6.3±0.8		7.9±1.6	
屍体 (168 時間後)	4.6±0.2		2.2±0.3	

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

血液透析（外国人データ）

血液透析患者 6 例（男 5 例、女 1 例、25～56 才、平均 41.5 才）、歩行持続腹膜透析患者 6 例（男 5 例、女 1 例、24～57 才、平均 43.5 才）、健常成人 6 例（男 5 例、女 1 例、23～67 才、平均 35.8 才）において、本剤 2 用量（50 又は 100μg/kg）の皮下投与を実施した。

50μg/kg 投与では各群間の血清 IGF-Ⅰ値及び薬物動態パラメータに差は無かった。しかし、100μg/kg 投与では、IGF-Ⅰ血清ピーク濃度は健常成人より、血液透析及び歩行腹膜透析患者群において、著しく高かった。しかしながら投与 12～14 時間後には、血清 IGF-Ⅰ値は 3 グループに差異は無かった。更に、半減期及び分布容積は血液透析及び歩行腹膜透析患者において、著しく減少した [36]。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

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）
悪性腫瘍のある患者［本剤が細胞増殖作用を有するため。］

（解説）

ラットを用いた長期毒性試験において、乳腺腫瘍が発生したとの報告[2)]があり、成長ホルモン剤と同様、本剤の細胞増殖作用が考えられるため、成長ホルモン製剤に準じて記載した。

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」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．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。

8.2 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させ、患者自らも対処できるように十分指導すること。

8.3 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等、危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.4 連続投与した場合、本剤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、投与を中止すること。

8.5 糖尿病性網膜症の発症・悪化があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.2 参照］

（解説）

8.1 本剤による過敏症の発生の可能性があるため、他の遺伝子組換え型の医薬品（インターフェロン-α-2a 製剤）に準じて記載した。

8.2 本剤のもつ血糖降下作用により低血糖症状の発現が考えられるため、インスリン製剤に準じて記載した。

8.3 本剤の薬理作用により低血糖を起こす可能性が考えられるため、インスリン製剤に準じて記載した。

8.4 臨床試験において抗体産生が報告されており、抗体の産生により効果が減弱する可能性が考えられるため、漫然と投与継続されることのないよう記載した。

8.5 臨床試験において糖尿病性網膜症が 1 例報告されており、本剤投与による血糖の変動、若しくは本剤の増殖因子としての作用が糖尿病性網膜症の発症・悪化に影響した可能性を完全に否定できないため記載した。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

・下垂体機能不全又は副腎機能不全
・下痢、嘔吐等の胃腸障害
・飢餓状態、不規則な食事摂取
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者
・高齢者

（解説）

本剤の薬理作用により低血糖を起こす可能性が考えられるため、インスリン製剤に準じて記載した。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

低血糖があらわれるおそれがある。

（解説）

本剤の薬理作用により低血糖を起こす可能性が考えられるため、インスリン製剤に準じて記載した。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

低血糖があらわれるおそれがある。

（解説）

本剤の薬理作用により低血糖を起こす可能性が考えられるため、インスリン製剤に準じて記載した。

(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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（解説）

「IX.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

（解説）

「VII.5.（3）乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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 ヒドロコルチゾン プレドニゾロン 等	本剤の成長促進作用が抑制されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	機序はあきらかではないが、糖質コルチコイドの投与は小児の発育を抑制する。したがって、本剤の成長促進作用についても糖質コルチコイド投与により抑制される可能性が考えられる。

（解説）

糖質コルチコイド（ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン等のステロイド製剤）では、小児に投与した場合発育抑制があらわれるおそれがあることが知られており、各成長ホルモン製剤の使用上の注意に記載されている。

実際に併用されたデータはないが、成長ホルモン製剤において相互作用として記載されていることから、本剤でも起こりうると考えて記載した。

８．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻度不明
低血糖[注1)]	低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、心悸亢進、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、眠気、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）
過敏症	嘔気、蒼白、蕁麻疹
臓器腫大	下垂体腫大、扁桃腫大、顎下腺腫大、脾臓腫大、腎腫大、卵巣腫大等
循環器	肥大型心筋症の増悪
生殖器	多嚢胞性卵巣
適用部位障害	注射部位の発赤、腫脹、疼痛、硬結、熱感
その他	糖尿病性網膜症の発症・悪化[注2)]、浮腫、めまい、気分不良、トリグリセリド上昇、リンパ球数減少

注 1）徐々に進行する低血糖では精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。
注 2）［8.5 参照］

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用一覧＜インスリン受容体異常症＞

	単回投与 （承認時＋使用成績調査）	治療投与 （承認時＋使用成績調査）
調査症例数(症例)	35	34
副作用発現症例数(症例)	8	19
副作用発現件数(件)	16	78
副作用発現症例率(%)	22.9	55.9

	単回投与 (承認時＋使用成績調査)	治療投与 (承認時＋使用成績調査)
副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の種類別発現症例(件数)	
感染症および寄生虫症	0	1
唾液腺炎	0	1
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)	0	1
肝腺腫	0	1
血液およびリンパ系障害	0	4
再生不良性貧血	0	1
好酸球増加症	0	1
白血球減少症	0	1
赤血球増加症	0	1
免疫系障害	1	1
後天性低γグロブリン血症	0	1
アナフィラキシー様反応	1	0
代謝および栄養障害	0	2
低血糖症	0	2
神経系障害	1	2
浮動性めまい	0	1
感覚減退	0	1
意識消失	0	1
振戦	0	1
頭痛	1	0
眼障害	0	3
糖尿病性網膜症	0	1
眼瞼浮腫	0	1
網膜症	0	1
心臓障害	2	1
肥大型心筋症	0	1
動悸	2	0
血管障害	2	0
潮紅	1	0
蒼白	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1
アレルギー性鼻炎	0	1
あくび	1	0
胃腸障害	1	3
腹痛	0	1
切迫排便	0	1
悪心	1	1
顎下腺腫大	0	1

	単回投与 (承認時＋使用成績調査)	治療投与 (承認時＋使用成績調査)
副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の種類別発現症例(件数)	
肝胆道系障害	0	2
肝機能異常	0	1
肝障害	0	1
皮膚および皮下組織障害	3	3
冷汗	1	1
多汗症	0	1
そう痒症	0	1
発疹	0	1
蕁麻疹	1	1
全身性蕁麻疹	0	1
多汗	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1
関節腫脹	0	1
腎および尿路障害	0	3
血尿	0	1
腎腫大	0	2
生殖系および乳房障害	0	2
卵巣嚢胞	0	1
卵巣腫大	0	1
多嚢胞性卵巣	0	1
全身障害および投与局所様態	2	11
異常感	0	2
倦怠感	0	1
注射部位皮膚炎	0	1
注射部位紅斑	2	2
注射部位硬結	1	0
注射部位腫瘤	0	1
注射部位疼痛	0	3
注射部位熱感	1	1
注射部位腫脹	0	1
末梢性浮腫	0	5

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語

再審査期間：1994 年 10 月 5 日から 2004 年 10 月 4 日

副作用一覧＜インスリン受容体異常症＞（つづき）

	単回投与 (承認時＋使用成績調査)	治療投与 (承認時＋使用成績調査)
副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の種類別発現症例(件数)	
臨床検査	1	10
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2
血中ブドウ糖減少	0	1
血中プロラクチン増加	0	1
血中テストステロン増加	0	1
血中トリグリセリド増加	0	1
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	1
好酸球数増加	0	3
尿中ブドウ糖陽性	1	0
リンパ球数増加	0	1

	単回投与 (承認時＋使用成績調査)	治療投与 (承認時＋使用成績調査)
副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の種類別発現症例(件数)	
単球数増加	0	1
好中球数増加	0	1
脳核磁気共鳴画像異常	0	1
血小板数減少	0	1
総蛋白減少	0	1
白血球数増加	0	1
血小板数増加	0	1
尿中蛋白陽性	0	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語
再審査期間：1994 年 10 月 5 日から 2004 年 10 月 4 日

副作用一覧＜成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症Type1A、ラロン症候群＞

	単回投与 （承認時＋使用成績調査）	治療投与 （承認時＋使用成績調査）
調査症例数(症例)	23	23
副作用発現症例数(症例)	8	16
副作用発現件数(件)	13	44
副作用発現症例率(%)	34.8	69.6

	単回投与 (承認時+使用成績調査)	治療投与 (承認時+使用成績調査)
副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の種類別発現症例 (件数)	
感染症および寄生虫症	0	1
肺炎	0	1
血液およびリンパ系障害	1	1
貧血	1	1
内分泌障害	0	1
下垂体肥大	0	1
代謝および栄養障害	3	2
低血糖症	3	1
食欲亢進	0	1
神経系障害	0	3
浮動性めまい	0	1
体位性めまい	0	1
感覚減退	0	1
振戦	0	1
心臓障害	1	0
頻脈	1	0
血管障害	0	1
蒼白	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2
アデノイド肥大	0	1
喘息	0	1
咳嗽	1	0
喘鳴	1	0
扁桃肥大	0	1
胃腸障害	0	2
便秘	0	1
麻痺性イレウス	0	1
悪心	0	1

	単回投与 (承認時+使用成績調査)	治療投与 (承認時+使用成績調査)
副作用等の種類(MedDRA PT)※	副作用等の種類別発現症例 (件数)	
皮膚および皮下組織障害	1	0
発疹	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1
側弯症	0	1
全身障害および投与局所様態	2	5
異常感	1	1
注射部位疼痛	1	4
注射部位腫脹	0	1
臨床検査	2	12
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1
好塩基球数増加	0	1
血中コレステロール増加	0	2
血中ブドウ糖減少	1	0
血中成長ホルモン増加	1	0
血中インスリン減少	0	1
血中トリグリセリド増加	1	3
好酸球数増加	0	2
尿中ブドウ糖陽性	0	1
グリコヘモグロビン増加	0	1
リンパ球数減少	0	3
単球数増加	0	1
好中球数増加	0	1
白血球数増加	0	2
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語

再審査期間：1994 年 10 月 5 日から 2004 年 10 月 4 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

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

用時、添付の日本薬局方生理食塩液 1mL を加えた後、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）。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下注射にあたっては、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返し注射しないこと。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒト血液を用いて一般症状及び行動、中枢神経系、体性神経系、自律神経及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、血液系及びその他に及ぼす影響を検討した[37,38]。

In vivo 試験の最高用量は皮下投与のマウス及びラットでは 10mg/kg、イヌでは 3.2mg/kg、ウサギでは 1mg/kg とし、静脈内投与のマウスでは 10mg/kg、ラット及びウサギでは 3.2mg/kg、イヌでは 1mg/kg とした。*In vitro* 試験の摘出臓器試験では 1×10^{-4}g/mL、溶血試験では 20mg/mL を最高濃度とした。

1) 一般症状及び行動

ラットの 10mg/kg の皮下投与で腹臥姿勢、自発運動量減少、つま先立ち及びふらつき歩行を示した。

2) 中枢神経系

3.2mg/kg 以上の皮下投与で用量依存的にマウス麻酔作用の延長傾向、ペンテトラゾール誘発痙攣の協力作用及びラット体温の低下作用を示した。ウサギの脳波試験で、持続する顕著な低血糖を示す 1mg/kg 皮下投与群の 3 例中 1 例が痙攣を発現して死亡した。本死亡例では、400～500msec 波の徐波中への混在と平坦化及び数秒間隔の散発的な鋭波が自発脳波に発現した。

3) 自律神経系及び平滑筋

1×10^{-4}g/mL で発情期ラットの摘出子宮自動運動の筋緊張に亢進がみられたが、妊娠ラットの摘出子宮では作用は認められなかった。

4) 呼吸・循環器系

1mg/kg 以上の皮下投与で、麻酔イヌにおいて呼吸数増加及び降圧を示し、3.2mg/kg 以上の皮下投与でラットの心拍数を減少させたが、静脈内投与ではいずれの作用も示さなかった。また 1×10^{-5}g/mL 以上でモルモット摘出心房の収縮力を軽度一過性に抑制した。

5) 消化器系

3.2mg/kg の静脈内投与及び 10mg/kg の皮下投与でラット胃腸管内輸送能を亢進したが、麻酔ウサギ生体位胃腸管運動には明らかな作用は認められなかった。

6) 水及び電解質代謝

1mg/kg 以上の静脈内投与でラットにおいて尿中 K^+及び尿酸排泄量を増加し、10mg/kg 以上の皮下投与で尿量及び尿中 Cl^-排泄量を増加したが、麻酔イヌの腎血流量及び糸球体濾過速度には明らかな作用を示さなかった。

7) 血液系（溶血ヒト）

10mg/mL 以上の濃度でウサギ及びヒト血液で溶血作用を示したが、ヒトインスリン注射液の溶血作用より弱いものであった。また、マウス出血時間試験において、10mg/kg の皮下投与で biting や jumping 等の興奮性の中枢作用を示し、10 例中 1 例が死亡した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [2)]

動物種	投与経路	致死量
ラットSD系	静脈内	＞100mg/kg
	皮下	＞100mg/kg
幼若ラットSD系	皮下	32mg/kg
サル カニクイザル	静脈内	3.2mg/kg
	皮下	3.2mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

1）6 週齢及び 21 日齢（幼若）の SD 系ラットに 1、3.2 及び 10mg/kg を 4 あるいは 13 週間皮下投与したが、特記すべき毒性所見はなかった。サルに 0.032、0.1 及び 0.32mg/kg を 4 あるいは 13 週間皮下投与した場合も、皮下投与部位に軽度の炎症がみられた以外、特記すべき毒性所見は認められなかった [2)]。

動物種	投与経路	投与期間	無影響量
ラットSD系	皮下	4 週間	＞10mg/kg
	皮下	13 週間	＞10mg/kg
幼若ラットSD系	皮下	4 週間	3.2mg/kg
サル カニクイザル	皮下	4 週間	0.032mg/kg
	皮下	13 週間	0.032mg/kg

2）SD 系ラットに 1、3.2 及び 10mg/kg を 26 あるいは 53 週間皮下投与した試験 [39)]において、それぞれ 3.2mg/kg 以上及び 1mg/kg 以上の群で死亡例がみられた。特徴的な毒性所見は乳腺（雌雄）、卵巣及び子宮の病理組織学的変化であり、53 週間投与試験ではさらに乳腺腫瘍をもつ動物数の増加及び副腎の病理組織学的変化がみられた。0.1 及び 0.3mg/kg を 53 週間皮下投与した追加試験の 0.1mg/kg 群には毒性所見は認められなかった。

一方、サルに 0.032、0.1 及び 0.32mg/kg を 53 週間皮下投与した試験 [40)]では、高用量群の投与部位に軽度の炎症がみられた以外、特記すべき毒性所見は認められなかった。

動物種	投与経路	投与期間	無影響量
ラットSD 系	皮下	26週間	＜1mg/kg
	皮下	53週間	＜1mg/kg
サル カニクイザル	皮下	53週間	0.1mg/kg

(3) 遺伝毒性試験

サルモネラ菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウス小核試験のいずれにおいても遺伝毒性は認められなかった [41)]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

SD 系ラットに 1、3.2 及び 10mg/kg を皮下投与した妊娠前及び妊娠初期、胎児の器官形成期、周産期及び授乳期試験において生殖及び哺育能に特記すべき影響を与えず、催奇形性も認められなかった。また、ウサギに 0.5、1 及び 2mg/kg を皮下投与した器官形成期試験では、2mg/kg 投与では母体の死亡、流産及び死胎児率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった [42)]。

(6) 局所刺激性試験

0.3、0.6 及び 1.2%溶液 0.5mL をウサギ筋肉内に投与したとき、0.3 及び 0.6%溶液は軽度（グレードⅡ）、1.2%溶液は中等度（グレードⅢ）の刺激性を示した [43)]。

(7) その他の特殊毒性

抗原性 [43)]

ウサギを用いてソマゾン中の大腸菌由来蛋白質（ECP）の免疫毒性を調べたが陰性であった。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：ソマゾン注射用 10mg

劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メカルセミン（遺伝子組換え）

毒薬

２．有効期間

有効期間：2 年

３．包装状態での貯法

冷蔵庫保存（5℃以下）

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

（解説）

「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

７．国際誕生年月日

1994 年 10 月 5 日（日本）

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

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
ソマゾン注射用 10mg	1994 年 10 月 5 日	20600AMZ01434000	1994 年 12 月 2 日	1995 年 2 月 2 日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2015 年 4 月 1 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009 年 3 月 30 日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由） イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1994 年 10 月 5 日～2004 年 10 月 4 日（10 年、終了）（希少疾病用医薬品）

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掲示事項等（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（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ソマゾン注射用 10mg	2499408D1028	2499408D1028	1055559030101	640406232

14. 保険給付上の注意

本剤は在宅自己注射指導管理料の対象薬剤である。

保険適用上の取扱い

「診療報酬の算定方法を定める件」（平成 22 年厚生労働省告示第 69 号）及び「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について」（平成 22 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号）により、患者あるいは保健師による在宅自己注射ができ、自己注射の際に実施した指導管理について「在宅自己注射指導管理料」が算定できる。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1）Jo W, et al.：Clin. Pediatr. Endocrinol．2013；22(2)：33-38.（PMID: 23990696）

2）中岡 農,他：基礎と臨床. 1992；26(6)：2067-2080.［SOM-00191］

3）Kuzuya H, et al.：Diabetes. 1993；42(5)：696-705.（PMID: 8482426）［SOM-00177］

4）梶本佳孝,他：社内報告書（インスリン受容体異常症 B 型患者・臨床試験）(DIR940046)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ト 2.1.1）

5）岡村　緑,他：社内報告書（インスリン抵抗性糖尿病 A 型患者・臨床試験）(DIR940047)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ト 2.1.1）

6）Quin J. D, et al.：N. Engl. J. Med. 1990；323(20)：1425-1426.（PMID: 2233914）［SOM-00006］

7）Quin J. D, et al.：Diabet. Med. 1994；11(6)：590-592.（PMID: 7955979）［SOM-00353］

8）松尾宜武,他：薬理と治療. 1992；20(5)：2027-2035.［SOM-00007］

9）Laron Z, et al.：Lancet. 1992；339：1258-1261.（PMID: 1349669）［SOM-00133］

10）Steele-Parkins G, et al.：J. Biol. Chem. 1988；263(23)：11486-11492.（PMID: 2969892）［SOM-00375］

11）Kadowaki T, et al.：J. Biol. Chem.1987；262(15)：7342-7350.（PMID: 2438277）［SOM-00374］

12）Salmon Jr. W. D., et al.：J. Lab. Clin. Med. 1957；49(6)：825-836.（PMID: 13429201）［SOM-00373］

13）浅田　孝,他：社内報告書（正常ラット初代培養肝細胞・薬理作用）(DIR940048)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.1.1）

14）浅田　孝,他：社内報告書（正常ラット単離脂肪細胞・薬理作用）(DIR940049)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.1.1）

15）浅田　孝,他：社内報告書（ラット筋肉系細胞・薬理作用）(DIR940050)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.1.1）

16）今村武史,他：社内報告書（インスリン受容体異常症患者の培養繊維芽細胞・薬理作用）(DIR940053)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.1.1）

17）浅田　孝,他：社内報告書（正常及び STZ 糖尿病ラット・薬理作用）(DIR940051)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.1.2）

18）米田嘉重郎,他：社内報告書（BB/W ラット・薬理作用）(DIR940052)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.1.2）

19）浅田　孝,他：社内報告書（クローン化ヒト軟骨細胞・薬理作用）(DIR940054)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.2.1）

20）浅田　孝,他：社内報告書（培養ウサギ肋軟骨細胞・薬理作用）(DIR940055)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.2.1）

21）高倉昭治,他：社内報告書（マウス骨芽細胞様株化細胞・薬理作用）(DIR940056)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.2.1）

22）浅田　孝,他：社内報告書（下垂体摘除ラット・薬理作用）(DIR940057)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.2.2）

23）関　二郎,他：社内報告書（遺伝性肥満 ob/ob マウス・薬理作用）(DIR940058)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 1.2.2）

24）宮地幸隆,他：ホルモンと臨床. 1997；45(9)：901-913［SOM-00686］

25）高野加寿恵,他：薬理と治療. 1990；18(3)：1211-1222.［SOM-0004］

26）高野加寿恵,他：薬理と治療. 1990；18(5)：2039-2053.［SOM-00005］

27）野田耕世,他：社内報告書（インスリン受容体異常症患者・薬物動態）(DIR940042)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要へ 3.2.1）

28）野田耕世,他：社内報告書（成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群、等における薬物動態）(DIR940043)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要へ 3.2.2）

29）木村聰城郎,他：社内報告書（IGF-Ⅰの体内動態の研究「遺伝子組み換え型ヒト IGF-Ⅰのラットにおける体内動態」）(DIR940060)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要へ 2）
30）高市松夫,他：社内報告書（ラットにおける分布,代謝,排泄）(DIR940067)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要へ 2）
31）寺村善則,他：社内報告書（ヒト血漿・蛋白結合率 1993）(DIR940044)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要へ 2.2.3）
32）寺村善則,他：社内報告書（ヒト血漿・蛋白結合 1992）(DIR940045)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要へ 2.6）
33）田中由夫,他：薬物動態.1993；8(2)：165-178.［SOM-00192］
34）木村聰城郎,他：社内報告書（rhIGF-Ⅰのラットにおける体内動態、腎臓における代謝・排泄）(DIR940066)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要へ 2）
35）石橋光治,他：社内報告書（ソマゾンのラットの皮下及び筋肉組織における安定性）(DIR940059)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要へ 2）
36）Fouque D, et al.：Kidney Int. 1995；47(3)：869-875.（PMID: 7752586）［SOM-00424］
37）堀合東雄,他：社内報告書（一般薬理作用：静脈内投与及び in vitro 試験での検討）(DIR940064)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 2）
38）堀合東雄,他：社内報告書（一般薬理作用：皮下投与及び in vitro 試験での検討）(DIR940065)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ホ 2）
39）中岡　農,他：社内報告書（ラットでの 53 週間皮下投与による反復投与毒性試験）(DIR940039)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ニ 3.2）
40）永田良一,他：社内報告書（カニクイザルにおける 53 週間反復皮下投与毒性試験）(DIR940040)（1994 年 10 月 5 日承認、申請資料概要ニ 3.3）
41）Hirai, O. et al.：変異原性試験. 1992；1(3)：152-160［SOM-00372］
42）三枝 雅,他：基礎と臨床. 1992；26(6)：2081-2091.［SOM-00181］
43）三田村 孝,他：基礎と臨床. 1992；26(6)：2093-2099.［SOM-00187］

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

ソマゾンは 2022 年 5 月現在、外国では発売されていない。メカセルミンを含有する薬剤は外国で発売されている。ソマゾンの本邦における効能又は効果、及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国で発売されているメカセルミンを含有する薬剤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。

【効能又は効果】

○下記疾患における高血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善

インスリン受容体異常症 A 型、インスリン受容体異常症 B 型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群

○下記疾患における成長障害の改善

成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type 1A、ラロン症候群

【用法及び用量】

効能・効果	用法・用量
下記疾患における高血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善 インスリン受容体異常症 A 型、インスリン受容体異常症 B 型、脂肪萎縮性糖尿病、妖精症、ラブソン・メンデンホール症候群	通常、1 回 0.1～0.4mg/kg を 1 日 1～2 回食前皮下に注射する。1 日 1 回投与のときは朝食前に、1 日 2 回投与のときは朝食前と夕食前に投与する。
下記疾患における成長障害の改善 成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン症候群	通常、1 回 0.05～0.2mg/kg を 1 日 1～2 回食前皮下に注射する。1 日 1 回投与のときは朝食前に、1 日 2 回投与のときは朝食前と夕食前に投与する

投与量は原則として低用量より開始し、症状及び検査所見に応じて投与量、投与回数を上記の範囲内で適宜増減する。注射に際しては、本剤 1 バイアルに添付の日本薬局方生理食塩液 1mL を加えて溶解する。

外国における承認状況（2022 年 5 月現在）

国名	米国
会社名	Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.
販売名	INCRELEX®
剤形・規格	40mg/4mL INCRELEX® is a sterile solution supplied in a multiple dose glass vial at a concentration of 10 mg per mL (40 mg per vial).
承認年月	2005年8月
効能・効果	**INDICATIONS AND USAGE** INCRELEX (mecasermin) injection is indicated for the treatment of growth failure in pediatric patients 2 years of age and older with severe primary IGF-1 deficiency or with growth hormone (GH) gene deletion who have developed neutralizing antibodies to GH. Limitations of use: INCRELEX is not a substitute to GH for approved GH indications.
用法・用量	**DOSAGE AND ADMINISTRATION** ・INCRELEX should be administered subcutaneously. ・Injection sites should be rotated to avoid lipohypertrophy. ・Recommended starting dose: 0.04 to 0.08 mg/kg (40 to 80 micrograms/kg) twice daily.If well-tolerated for at least one week, the dose may be increased by 0.04 mg/kg per dose, to the maximum dose of 0.12 mg/kg given twice daily.

国名	イギリス
会社名	Ipsen Ltd.
販売名	INCRELEX 10mg/ml solution for injection
剤形・規格	Solution for injection(injection). Each ml contains 10mg of mecasermin*. Each vial of 4 ml contains 40mg of mecasermin*. *Mecasermin is a recombinant DNA-derived human insulin-like growth factor-1(IGF1) produced in *Escherichia coli*.
承認年月	2007年8月
効能・効果	For the long-term treatment of growth failure in children and adolescents from 2 to 18 years with confirmed severe primary insulin-like growth factor-1 deficiency (Primary IGFD). Severe Primary IGFD is defined by: ・height standard deviation score ≤ -3.0 and ・basal IGF-1 levels below the 2.5th percentile for age and gender and ・GH sufficiency. ・Exclusion of secondary forms of IGF-1 deficiency, such as malnutrition, hypopituitarism, hypothyroidism, or chronic treatment with pharmacologic doses of anti-inflammatory steroids. Severe Primary IGFD includes patients with mutations in the GH receptor (GHR), post-GHR signaling pathway, and IGF-1 gene defects ; they are not GH deficient, and therefore, they cannot be expected to respond adequately to exogenous GH treatment. In some cases, when deemed necessary, the physician may decide to assist in the diagnosis by performing an IGF-I generation test.
用法・用量	Treatment with mecasermin should be directed by physicians who are experienced in the diagnosis and management of patients with growth disorders. <u>Posology</u> The dose should be individualised for each patient. The recommended starting dose of mecasermin is 0.04mg/kg of body weight twice daily by subcutaneous injection. If no significant adverse reactions occur for at least one week, the dose may be raised in increments of 0.04mg/kg to the maximum dose of 0.12mg/kg given twice daily. Doses greater than 0.12mg/kg twice daily should not be exceeded as this may increase the risk of neoplasia. If the recommended dose is not tolerated by the patient, treatment with a lower dose can be considered. Treatment success should be evaluated based on height velocities. The lowest dose that was associated with substantial growth increases on an individual basis was 0.04mg/kg twice daily (BID).

２．海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

ソマゾンの本邦における「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」の項は以下のとおりであり、米国で発売されているメカセルミンを含有する薬剤の米国の添付文書とは異なる。

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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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。

米国添付文書の記載内容（2019年12月）

Pregnancy Risk Summary There are no available data on INCRELEX use in pregnant women. Exposure to INCRELEX during pregnancy is unlikely because the drug is not indicated for use after epiphyseal closure. In animal reproduction studies, there were no observed embryo-fetal development abnormalities with intravenous administration of INCRELEX to pregnant rats and rabbits during fetal organogenesis given at exposures up to 11 and 3 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 0.24 mg/kg/day based on body surface area (BSA), respectively *(see Data)*. The estimated background risk of birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Data *Animal Data* Studies to assess embryo-fetal toxicity evaluated the effects of INCRELEX during organogenesis in Sprague Dawley rats given 1, 4, and 16 mg/kg/day and in New Zealand White rabbits given 0.125, 0.5, and 2 mg/kg/day, administered intravenously. There were no observed embryo-fetal developmental abnormalities in rats given up to 16 mg/kg/day (11 times the MRHD based on BSA comparison). In the rabbit study, the NOAEL for fetal toxicity was 0.5 mg/kg/day (approximately equivalent to the MRHD based on BSA) due to an increase in fetal death at 2 mg/kg. INCRELEX displayed no teratogenicity or maternal toxicity in rabbits given up to 2 mg/kg (3 times the MRHD based on BSA).
Lactation Risk Summary There is no information available on the presence of mecasermin in human or animal milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for INCRELEX and any potential adverse effects on the breast-fed child from INCRELEX or from the underlying maternal condition.

(2) 小児等に関する記載

ソマゾンの本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意　9.7 小児等」の項は以下のとおりであり、外国で発売されているメカセルミンを含有する薬剤の米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2019年12月）	**Pediatric Use** *Toxicity (Gasping Syndrome) with Benzyl Alcohol* Serious adverse reactions including fatal reactions and the "gasping syndrome" occurred in premature neonates and infants in the intensive care unit who received drugs containing benzyl alcohol as a preservative. In these cases, benzyl alcohol dosages of 99 mg/kg/day to 234 mg/kg/day produced high levels of benzyl alcohol and its metabolites in the blood and urine (blood levels of benzyl alcohol were 0.61 mmol/L to 1.378 mmol/L). INCRELEX contains 9 mg/mL benzyl alcohol as a preservative. Additional adverse reactions included gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Preterm, low-birth weight infants may be more likely to develop these reactions because they may be less able to metabolize benzyl alcohol. Use of INCRELEX in infants is not recommended. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years of age have not been established.
英国のSPC （2021年12月）	Paediatric population The safety and efficacy of mecasermin in children below age of 2 have not been established. No data are available. Therefore this medicinal product is not recommended in children below age of 2.

ＸⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

該当資料なし