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2008に準拠して作成

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品

グロウジェクト 注射用 1.33mg グロウジェクト 注射用 8mg グロウジェクト BC 注射用 8mg

剤形	注射剤 (用時溶解剤)			
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	製剤名ソマトロピン (遺伝子組換え) の含量注射用1.33mg1バイアル中 1.33mg注射用8mg1バイアル中 8mgBC注射用8mg1筒中 9mg (8mgまで使用可能)			
一般名	和名:ソマトロピン(遺伝子組換え) 洋名:Somatropin(Genetical Recombination)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日:2009年2月27日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2009年9月25日(販売名変更による) 発売年月日:2000年7月7日			
開発・製造・ 販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:JCRファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	グロウジェクトお客様相談窓口 0120-999-393 (フリーコール) 受付時間 9:00~17:00 (土、日、祝祭日、会社休日を除く)			

■本IFは2015年2月改訂(グロウジェクト注射用1.33mg)及び2016年2月改訂(グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)の添付文書の記載に基づき改訂した。 最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ http://www.pmda.go.jp/にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

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

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内服剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・ 判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

「IFの発行

- ①「IF記載要領2008 は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、 記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

4. 利用に関しての留意点

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

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2008年9月)

— 目 次 —

I. 概要に関する項目1	Ⅷ. 薬物動態に関する項目	29
1. 開発の経緯1	1. 血中濃度の推移・測定法	29
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2	2. 薬物速度論的パラメータ	30
	3. 吸収	30
Ⅱ. 名称に関する項目4	4. 分布	30
1. 販売名 4	5. 代謝	30
2. 一般名	6. 排泄	
3. 構造式又は示性式 4	7. 透析等による除去率	
4. 分子式及び分子量		
5. 化学名(命名法)	Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等)に関する項	目 32
6. 慣用名、別名、略名、記号番号5	1. 警告内容とその理由	
7. CAS登録番号5	2. 禁忌内容とその理由	
7. ONO 亞姆爾·G	3. 効能・効果に関連する使用上の注	
Ⅲ. 有効成分に関する項目6	その理由	
1. 物理化学的性質	4. 用法・用量に関連する使用上の注	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	その理由	
2. 有効成がの音性条件下においる女を住	5. 慎重投与内容とその理由	
	6. 重要な基本的注意とその理由及び	
	の. 重要な基本的注息とその項目及U 処置方法	
4. 有効成分の定量法6		
また 生川文川 一田 十 フェ五ロ フ	7. 相互作用	
N. 製剤に関する項目	8. 副作用	_
1. 剤形 7	9. 高齢者への投与	
2. 製剤の組成 7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
3. 注射剤の調製法	11. 小児等への投与	_
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
5. 製剤の各種条件下における安定性 9	13. 過量投与	_
6. 溶解後の安定性9	14. 適用上の注意	
7. 他剤との配合変化10	15. その他の注意	
8. 生物学的試験法10	16. その他	50
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 10		
10. 製剤中の有効成分の定量法10	Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	51
11. 力価 10	1. 薬理試験	_
12. 混入する可能性のある夾雑物 10	2. 毒性試験	51
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報		
10	X. 管理的事項に関する項目	53
14. その他 10	1. 規制区分	
	2. 有効期間又は使用期限	53
V. 治療に関する項目 11	3. 貯法・保存条件	53
1. 効能又は効果 11	4. 薬剤取り扱い上の注意点	53
2. 用法及び用量12	5. 承認条件等	53
3. 臨床成績 14	6. 包装	53
	7. 容器の材質	53
M. 薬効薬理に関する項目	8. 同一成分・同効薬	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合	9. 国際誕生年月日	53
物群25	10. 製造販売承認年月日及び承認番・	
2. 薬理作用25		

11. 薬価基準収載年月日53	XI . 文献	57
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加	1. 引用文献	57
等の年月日及びその内容53	2. その他の参考文献	57
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日		
及びその内容 54	XII. 参考資料	58
14. 再審査期間54	1. 主な外国での発売状況	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 54	2. 海外における臨床支援情報	58
16. 各種コード 54		
17. 保険給付上の注意55	XⅢ. 備考	58
	その他の関連資料	58

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グロウジェクトは、イスラエル国Bio Technology General社が、遺伝子組換え技術により製造したソマトロピン(遺伝子組換え)を注射用製剤としたものである。

グロウジェクトは、大腸菌K12株由来の大腸菌A4225株にヒト成長ホルモン遺伝子を発現させたA4600株により、N末端にメチオニンが付加したヒト成長ホルモン(met-hGH)として菌体内に産生させ、細胞破砕、抽出した後、N末端のメチオニンをアミノペプチダーゼで切断し、天然型成長ホルモンと同一のアミノ酸組成及び配列のポリペプタイド(191個のアミノ酸よりなる)とし、陰イオン交換クロマトグラフィー等により精製した後、製剤化したものである。

日本ケミカルリサーチ株式会社(現: JCRファーマ株式会社)は、本邦においてグロウジェクト注4IUを開発し、1993年4月に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の承認を取得した。また、1999年12月には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効能が、2009年7月には成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の効能が、2012年8月には骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症の効能が追加承認となった。

成長ホルモン療法は、患者の体重の増加に合わせた投与量の調整が必要であり、患者にとって体重増加に伴う投与液量の増加は、毎日自己注射を行う上で大きな負担となることから、可能な限り投与液量を減少させた高単位かつ高濃度の成長ホルモン製剤の開発が望まれていた。

日本ケミカルリサーチ株式会社(現: JCRファーマ株式会社)では、グロウジェクト注4IUに加え同一のソマトロピン(遺伝子組換え)をより高濃度に調製した高単位製剤グロウジェクト注24IU及び溶解から投与までの一連の操作を簡便にした高濃度バイチェンバー方式カートリッジ製剤グロウジェクトBC24を開発し、1999年10月承認を取得した。

その後、WHO(世界保健機構)の勧告に基づき、ヒト成長ホルモン製剤の世界統一規格(基準)をmgに変更することになり、グロウジェクト注4IU、注24IU及びBC24製剤は、それぞれグロウジェクト注1.33mg、注8mg及びBC8mgと改め、2000年3月承認を取得した。

グロウジェクト注1.33mg(再審査申請時の販売名:グロウジェクト注4IU) について、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者456例を対象に使用成績調査 を実施し、1998年12月に再審査申請を行った結果、2002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を得た。

また、グロウジェクト注1.33mg、グロウジェクト注8mg及びグロウジェクトBC8mgについて、ターナー症候群患者159例を対象に使用成績調査を実施し、2001年4月に再審査申請を行った結果、2004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を得た。

これら3製剤については、2008年10月9日に販売名変更の代替新規申請を行い、2009年2月27日付けで承認を受け、それぞれ「グロウジェクト注射用1.33mg」「グロウジェクト注射用8mg」及び「グロウジェクトBC注射用8mg」に変更された。

また、グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mgについて、成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)患者を対象とした使用成績調査を実施中であるが、2010年7月に再審査申請を行った結果、2014年3月24日に薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからいまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

さらに、グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mgについて、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者を対象とした特定使用成績調査を実施中であるが、2013年1月に再審査申請を行った結果、2014年12月18日に医薬品、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(承認拒否事由)イからいまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

(1) グロウジェクトは遺伝子組換えによる天然型ヒト成長ホルモンである。

(2)有効性情報

1)成長ホルモン分泌不全性低身長症

(グロウジェクト注4IUにおける成績)

成長ホルモン分泌不全性低身長症の患者に対し、1年間の週0.5IU(0.175mg に相当)/kg投与で、96.1%が成長科学協会のヒト成長ホルモン治療継続基準を満たす成長速度(成長速度≥6.0cm、△成長速度≥2cm/年)を示した。(グロウジェクト注24IUにおける成績)

成長ホルモン分泌不全性低身長症の患者に対し、6ヵ月間の週 0.5IU(0.175mg に相当)/kg投与で91.1%が有効であった。

2) ターナー症候群における低身長

(グロウジェクト注4IUにおける成績)

ターナー症候群における低身長患者に対し、1年間の週1.0IU(0.35mg に相当)/kg投与で100%が成長科学協会のターナー症候群治療継続基準を満たす成長速度(成長速度≥4cm/年、△成長速度≥1cm/年)を示した。

3)成人成長ホルモン分泌不全症

(グロウジェクトBC8mgにおける成績)

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者に対し、0.012mg/kg/日投与群、0.006mg/kg/日投与群、プラセボ投与群の3群に24週投与し(A201試験)、それらの患者に8週0.003mg投与した後0.012mg/kg/日を上限として適宜増減した投与(A202試験)を行なった。本剤により体組成(特に内臓脂肪)の改善及び脂質関連マーカーの改善がみられた。

4) SGA性低身長症

(グロウジェクトBC注射用8mgにおける成績)

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症の患者に対し、0.24mg/kg/週、0.48mg/kg/週及び無治療群(試験開始後12ヵ月間を無治療とし、試験開始後13ヵ月目以降における投与量は0.24mg/kg/週及び0.48mg/kg/週)の3群に24ヵ月投与し(S202試験)、それらの患者に0.23mg/kg/週又は0.47mg/kg/週、24ヵ月投与(S301試験)及び継続投与(S302試験)を行った。本剤により△暦年齢相当身長SDSは統計学的に有意な増加が認められ、成長促進効果が示された。

(3)安全性情報(副作用及び臨床検査値の変動)

1)成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例571例中49 例(8.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が111件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇9例(1.58%)、血清 AST(GOT)上昇8 例(1.40%)、好酸球増多7例(1.23%)等であった。(グロウジェクト注1.33 mg再審査終了時)

2) ターナー症候群における低身長

承認時までの調査、市販後の使用成績調査(再審査終了時)及び特別調査における総症例475例中114例(24.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が226件報告された。その主なものは、尿中血陽性43例(9.05%)、尿中蛋白陽性15例(3.16%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加12例(2.53%)、血清AST(GOT)上昇11例(2.32%)、肝機能異常11例(2.32%)等であった。

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性 (つづき)

3)成人成長ホルモン分泌不全症

臨床試験及び使用成績調査(中間集計)における安全性評価対象例205例中77例(37.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が361件報告された。その主なものは、関節痛14例(6.8%)、血清ALT(GPT)上昇13例(6.3%)、血清AST(GOT)上昇11例(5.4%)、浮腫11例(5.4%)、四肢痛7例(3.4%)、血圧上昇7例(3.4%)、めまい7例(3.4%)等であった。(再審査終了時)

4)SGA性低身長症

臨床試験及び特定使用成績調査(中間集計)における安全性評価対象例 139例中75例(54.0%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が173件報告された。その主なものは、ブドウ糖負荷試験異常26例(18.7%)、四肢痛8例(5.8%)、血清ALT(GPT)上昇8例(5.8%)、CK(CPK)上昇8例(5.8%)、血清AST(GOT)上昇7例(5.0%)、頭痛7例(5.0%)、好酸球増多7例(5.0%)、扁桃肥大7例(5.0%)等であった。(再審査終了時)

5) 重大な副作用:けいれん、甲状腺機能亢進症、ネフローゼ症候群、糖尿病があらわれることがある。

(4)抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注4IU:成長ホルモン分泌不全性低身長症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注24IU:成長ホルモン分泌不全性低身長症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳 4IU:成長ホルモン分泌不全性低身長症7例、ターナー症候群6例、24IU:成長ホルモン分泌不全性低身長症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
- (2) 洋名

和名	洋名
グロウジェクト注射用1.33mg	Growject for injection 1.33mg
グロウジェクト注射用8mg	Growject for injection 8mg
グロウジェクトBC注射用8mg	Growject BC for injection 8mg

(3) 名称の由来

成長ホルモン(Growth Hormone)を注射用製剤(Injection)としたため、グロウジェクトと命名し、バイアル製剤では注射用を、バイチェンバーカートリッジ製剤ではBC注射用を記し、末尾に含量(mg)を付した。

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)
- (2) 洋名(命名法)

(3) ステム

ソマトロピン(遺伝子組換え)(JAN)

Somatropin (Genetical Recombination) (JAN), somatropin (INN)

成長ホルモン: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

r-hGH の全アミノ酸配列

 $\begin{array}{c} 10 \\ \text{Phe-Pro-Thr-Ile-Pro-Leu-Ser-Arg-Leu-Phe-Asp-Asn-Ala-Met-Leu-} \end{array}$

20 30 Arg-Ala-His-Arg-Leu-His-Gln-Leu-Ala-Phe-Asp-Thr-Tyr-Gln-Glu-

 $\begin{array}{c} 40 \\ \text{Phe-Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-Glu-Gln-Lys-Tyr-Ser-Phe-Leu-} \end{array}$

50 Gln-Asn-Pro-Gln-Thr-Ser-Leu-Cys-Phe-Ser-Glu-Ser-Ile-Pro-Thr-

70 Pro-Ser-Asn-Arg-Glu-Glu-Thr-Gln-Gln-Lys-Ser-Asn-Leu-Glu-Leu-

80 90 Leu-Arg-Ile-Ser-Leu-Leu-Leu-Ile-Gln-Ser-Trp-Leu-Glu-Pro-Val-

Gln-Phe-Leu-Arg-Ser-Val-Phe-Ala-Asn-Ser-Leu-Val-Tyr-Gly-Ala-

110 120 Ser-Asp-Ser-Asn-Val-Tyr-Asp-Leu-Leu-Lys-Asp-Leu-Glu-Gly-

130 Ile-Gl<-Thr-Leu-Met-Gly-Arg-Leu-Glu-Asp-Gly-Ser-Pro-Arg-Thr-

160 His-Asn-Asp-Asp-Ala-Leu-Leu-Lys-Asn-Tyr-Gly-Leu-Leu-Tyr-Cys-

170 180 Phe-Arg-Lys-Asp-Met-Asp-Lys-Val-Glu-Thr-Phe-Leu-Arg-Ile-Val-

Gln-Cys-Arg-Ser-Val-Glu-Gly-Ser-Cys-Gly-Phe

4. 分子式及び分子量

分子式: C990H1528N262O300S7

5. 化学名(命名法)

ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)

Growth hormone human (genetical recombination)

6. 慣用名、別名、略名、 記号番号 遺伝子組換えヒト成長ホルモン、r-hGH、JR-8810、JR-401 (治験番号)

7. CAS登録番号

CAS-12629-01-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観·性状

白色の粉末で、臭いはない。

(2) 溶解性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外線吸収スペクトル:波長275nm付近に吸収の極大を示す。

pH:本品2mgに水1mLを加えて溶かした液のpHは8.0~10.0である。

pI:約 4.8(等電点電気泳動法)

2. 有効成分の各種条件 下における安定性

(1)原体における安定性

試	験	保存条件	保存期間	結 果
長保存	期試験	2~8℃、暗所	15ヵ月	12ヵ月まで安定であった。 15ヵ月時点で脱アミド体含量の 増加が認められた。
		-20℃以下、暗所	27ヵ月	27ヵ月まで安定であった。
加速	試験	23℃、暗所	6ヵ月	1ヵ月まで安定であった。 3ヵ月時点より単量体含量の減 少、脱アミド体含量の増加が認 められた。
- 計 酷	温度	40℃、暗所 50℃、暗所	6ヵ月	1ヵ月時点より単量体含量の減 少、脱アミド体含量の増加が認
試験	光	5000ルクス、約20℃	4ヵ月	夕、

(2)原体溶解液1.6mg/mL(pH7.5)における安定性

苛		40℃、暗所		7日目の時点より脱アミド体含
^刊 温度		50℃、暗所		量の増加、ペプチドマップ不適
試		30 C 、 中日 <i>[7</i>]	28日	が認められた。
験				7日目の時点より脱アミド体含
13/1		30007V / X x x x x 20 C		量の増加が認められた。

3. 有効成分の確認 試験法

- (1)紫外線吸収スペクトル
- (2)ポリアクリルアミドゲル電気泳動
- (3)免疫化学的試験(オクタロニー法)
- 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法(サイズ排除高速液体クロマトグラフ法)

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格 及び性状

製剤名	区別	規 格	性	状
注射用1.33mg		1バイアル中 ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.33mg含有		
注射用8mg	用時溶解型 注射剤	1バイアル中 ソマトロピン (遺伝子組換え) 8mg含有	白色無身 凍結乾燥	
BC注射用8mg		1筒 (カートリッジ) 中 ソマトロピン (遺伝子組換え) 9mg含有		

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、 安定なpH域等

製剤名	溶解液	単位/用量	pН	浸透圧比*
注射用1.33m	日局注射用水	1.33mg/1mL		約0.9
注射用8mg	- 0.9w/v%ベンジルアルコール水	8mg/0.96mL	7.0~8.5	1.2~1.5
BC注射用8m	g 0.9w/ \ 70 \ \ 7 \ 7 \ 7 \ 7 \ 7 \ 7 \ 7 \ 7	9mg/1.08mL		1.2 1.0

*日局生理食塩液に対する比

(3) 注射剤の容器中の 特殊な気体の有無 及び種類 窒素ガス充填

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分) の含量
- (2) 添加物
- (3) 電解質の濃度
- (4) 添付溶解液の組成 及び容量

	製	剤 名	注射用1.33mg	注射用8mg	BC注射用8mg*1
	容	器	バイアル	バイアル	筒 (カートリッジ)
	有効成分:ソ	マトロピン(遺伝子組換え)	1.33mg	8mg	9mg*2
#-II	pH調整剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.2mg	2.2mg	2.475mg
製		リン酸二水素ナトリウム	0.35mg	0.35mg	0.394mg
剤		水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
成		塩酸	適量	適量	適量
分	等張化剤	塩化ナトリウム	1.0mg	1.0mg	1.125mg
/3	安定剤	アミノ酢酸	_	10.0mg	11.25mg
	賦形剤	D-マンニトール	40.0mg	20.0mg	22.5mg
溶	保存剤	ベンジルアルコール		8.64mg	9.72mg
溶解液	溶解剤	注射用水	1.0mL	適量 (添付溶解 液として0.96mL)	適量 (添付溶解 液として1.08mL)

^{*1:}BC注射用8mgは、専用注入器を用いて投与します。

(5) その他

該当しない

^{*2:}カートリッジに充填されているため、構造上生じるデッドスペースなどによる 損失量を考慮し、1mg過量充填されています。

3. 注射剤の調製法

〈グロウジェクト注射用1.33mg〉

- (1)添付の溶解液アンプルは、イージーカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- (2) 用時、添付の注射用水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(激しく振とうしないこと)。
- (3)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

〈グロウジェクト注射用8mg〉

- (1)プランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付ける。
- (2)針付き注射器型容器のニードルシールド(針カバー)をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。
- (3)添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。
- (4)添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。
- (5)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。

〈グロウジェクトBC注射用8mg〉

本剤の使用に際しては、必ず専用注入器の使用説明書を参照して溶解するか、又は専用の溶解器を用いて溶解すること。

- (1)専用注入器を用いる場合
 - ①本剤に注入器及び針を取り付け、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること (激しく振とうしないこと)。
 - ②完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しない こと。
 - ③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本剤に針を取り付け、溶解器にセットし、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること (激しく振とうしないこと)。
 - ②完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しない こと。
 - ③溶解後、溶解器を取り外して注入器に取り付けること。
 - ④取り付け後、注入器の使用方法に従って注射すること。

4. 懸濁剤、乳剤の 分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下 における安定性

本剤の密封容器保存での安定性は次のとおりである。 〈グロウジェクト注射用1.33mg〉

試	験	保存条件	保存期間	結 果
長 保存	期 試験	2~8℃、暗所	27ヵ月	27ヵ月まで安定であった。
加速試験		23℃、暗所	3ヵ月	1ヵ月まで安定であった。 2ヵ月時点より脱アミド体含量 の増加が認められた。
苛酷	温度	40℃、暗所 50℃、暗所	6ヵ月	1ヵ月時点より単量体含量の減 少、脱アミド体含量の増加が認
試験	光	5000ルクス、約20℃	4ヵ月	少、

〈グロウジェクト注射用8mg〉

試	験	保存条件	保存期間	結 果	
長 保存	期 試験	2~8℃、暗所	39ヵ月	39ヵ月まで安定であった。	
加速	試験	23℃、暗所	6ヵ月	6ヵ月まで安定であった。	
苛	温	40℃、暗所			
酷	度	50℃、暗所	6ヵ月	3ヵ月時点より脱アミド体含量	
試	汉	りし、 旧が	0 %)]	の増加が認められた。	
験	光	5000ルクス、約20℃		6ヵ月まで安定であった。	

〈グロウジェクトBC注射用8mg〉

-A= 4-E	試験方法		√ ±: ⊞	
試験	保存条件	保存期間	者 果 	
長 期 保存試験	2~8℃、暗所	39ヵ月	39ヵ月まで安定であった。	
相対比較試験			両製剤の安定性は同等で あった。	

6. 溶解後の安定性

本剤を添付溶解液で溶解し、密封容器で保存した時の安定性は次のとおりである。

〈グロウジェクト注射用1.33mg〉

保存場所	保存期間	結 果
2~8℃、暗所	14日	14日目まで安定であった。
23℃、暗所	14日	4日目まで安定であった。 7日目の時点より脱アミド体含量の増加が認め られた。
30℃、暗所	7 日	1日目まで安定であった。 2日目の時点より脱アミド体含量の増加が認め られた。
40℃、暗所	7 日	1日目の時点より脱アミド体含量の増加が認められた。

6. 溶解後の安定性 (つづき)

〈グロウジェクト注射用8mg〉

任	呆存場所	保存期間	結 果
2~	8℃、暗所	49日	42日目までは安定であった。

〈グロウジェクトBC注射用8mg〉

保存場所	保存期間	結 果
2~8℃、暗所	49日	42日目までは安定であった。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) 該当資料なし

- 8. 生物学的試験法
- 該当しない
- 9. 製剤中の有効成分 の確認試験法
- (1)紫外部吸収スペクトル(2)ポリアクリルアミドゲル電気泳動
- 10. 製剤中の有効成分 の定量法

液体クロマトグラフ法(サイズ排除高速液体クロマトグラフ法)

11. 力価

製剤名	力 価
注射用1.33mg	表示された mg たん白質の 95~110%を含有する。
注射用8mg	 表示された mg たん白質の 95~113%を含有する。
BC注射用8mg	次小された ling たん口貝の 95°113%と百有する。

|r-hGHの脱アミド体及び重合体

13. 治療上注意が必要な 容器に関する情報

注射用8mgの針付き注射器型容器の針カバーについて

「この製品は天然ゴムを使用しています。天然ゴムは、かゆみ、発赤、蕁麻疹、むくみ、発熱、呼吸困難、喘息様症状、血圧低下、ショックなどのアレルギー性症状をまれに起こすことがあります。

このような症状を起こした場合には、直ちに使用を中止し、医師に相談してください。」

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1)効能·効果

(2)効能・効果に関連 する使用上の注意

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

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症の適用は、厚生省特定疾患間脳下 垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引き の診断の基準確実例とすること。

- 2. ターナー症候群における低身長
 - 1) ターナー症候群における低身長への適用基準 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-2.0SD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。 2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準 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。
 - (1) 成長速度≥4cm/年
 - (2) 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。
 - (3) 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 ≥ 2cm/年 3 年目以降 ≥ 1cm/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。

3. 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)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(小児期発症型)、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

1) 小児期発症型: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すべて3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では 15ng/mL以下)であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、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3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

(2)効能・効果に関連 する使用上の注意 (つづき)

2)成人期発症型:成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン(あるいは成長ホルモン単独)の分泌低下がある患者で、かつ1種類(成長ホルモンの単独欠損の患者では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3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では9ng/mL以下)であること。

[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]

世長キルエン八辺刺激帰所	ヒト成長ホルモン標準品		
成長ホルモン分泌刺激物質	遺伝子組換え	下垂体抽出	
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下	3ng/mL以下	
GHRP-2	9ng/mL以下	15ng/mL以下	

4. SGA性低身長症

1)SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

(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-2 SD未満であること。

なお、重症の新生児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、出生体重のみで判定すること。

- (2)治療の開始条件
 - ①3歳以上の患者であること。
 - ②身長が標準身長の-2.5 SD未満であること。
 - ③治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満であること。
- (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。
- 2)SGA性低身長症の治療継続基準

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。

- (1)成長速度 ≥ 4cm/年
- (2)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。
- (3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。

2年目 ≥ 2.0cm/年

3年目以降 ≥ 1.0cm/年

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2 cm未満になった場合は、 投与を中止すること。

上記治療継続基準(1)~(3)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。

2. 用法及び用量

(1)用法・用量

1. 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 $2\sim4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは<math>6\sim7回に分けて皮下に注射する。$

(1)用法・用量(つづき)

2. ターナー症候群における低身長

通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを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。

3. 成人成長ホルモン分泌不全症

通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。

4. SGA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。

(2)用法・用量に関連 する使用上の注意

1. ターナー症候群における低身長

ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖 負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。

2. 成人成長ホルモン分泌不全症

- 1)本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週に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。
- 2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

3. SGA性低身長症

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

3. 臨床成績

(1)臨床データ パッケージ

1) 成人成長ホルモン分泌不全症

20 V/X V X V X V X X X X X X X X X X X X X					
試験区分	デザイン 対象の選択	有効性	安全性		
第Ⅱ相	多施設共同 無作為割付 二重盲検並行群間比較試験 プラセボ対照	0	0		
第Ⅲ相	多施設共同 オープン試験 無対照	0	0		

○:評価資料

2) SGA性低身長症

試験区分	デザイン 対象の選択	有効性	安全性
第Ⅱ相	多施設共同 非盲検 無作為割付 無治療対象 並行群間比較試験	0	0
第Ⅲ相	多施設共同 非盲検 無作為割付 並行群間比較試験	0	0

○:評価資料

(2)臨床効果

- 1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症
 - ①臨床効果 (有効率)

ア) グロウジェクト注4IU¹⁾

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者(評価対象51例)に本剤0.5IU (0.175mgに相当)/kg/週を12ヵ月間投与した臨床試験において、96.1 %(49/51例)が成長科学協会の治療継続基準を満たす成長速度を示した。

年間成長速度

(cm/年、Mean ± SD)

		例数	成長速度	⊿成長速度	有3	効率*	
新規例	皮下注	22	8.65 ± 1.99	4.54 ± 2.20	90.9% (20/22)	93.8%	
例	筋 注	10	7.96 ± 1.35	5.81 ± 1.09	100% (10/10)	(30/32)	96.1%
切	皮下注	14	6.36 ± 0.85	0.47 ± 2.50	100% (14/14)	100%	(49/51)
切替例	筋 注	5	5.85 ± 0.97	0.63 ± 1.93	100% (5/5)	(19/19)	

^{*}成長科学協会の治療継続基準を満たす成長速度を示した症例を有効と判定した。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の治療継続基準(成長科学協会)

// // // // // // // // // // // // //	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	- I - WI - I - I - I - I - I - I - I - I	T (// TP 4 1 4 1000 P 1/	
判定基準		上 準		
治療期間	成長速度*	⊿成長速度**	備考	
1年以内	≥6.0cm/年	≥2.0cm/年	いずれかを満たすこと	
2年目	≥2.0cm/年			
3年目	≥2.0cm/年		骨年齢	
4年目	≥1.8cm/年	規定なし	男子:17歳未満	
5年目	≥1.4cm/年	別	女子:15歳未満	
6年目	≥1.2cm/年		重篤な副作用のないこと	
7年目以降	≥1.0cm/年			

^{*}成長速度=投与期間中の身長の伸び÷投与期間(日)×365,単位;cm/年** △成長速度=投与期間中の成長速度-投与前の成長速度,単位;cm/年

イ) グロウジェクト注24IU²⁾

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者(評価対象45例)に本剤0.5IU (0.175mgに相当)/kg/週を6ヵ月間皮下投与した臨床試験において、91.1%(41/45例)が有効であった。

年間成長速度

	例数	成長速度(cm/年、Mean±SD)			有効率**		
	沙贝安人	投与開始時	切替時	6ヵ月時*	有効学		
新規例	28	4.7 ± 1.0		8.7 ± 2.7	96.4% (27/28)	91.1%	
切替例	17	5.2 ± 1.4	7.0 ± 1.6	6.7 ± 1.4	82.4 % (14/17)	(41/45)	

^{*}本剤投与6ヵ月の身長の伸びを年間成長速度に換算した。

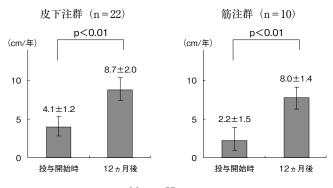
有効性評価基準

14 / / 4	 •
	a. 投与期間中の成長速度(cm/年)≥6.0cm/年
新規例	b. 投与期間中の成長速度と投与前 1 年間の成長速度
	の差(cm/年)≧2.0cm/年
切替例	c. 投与期間中の暦年齢相当成長速度SDS>未治療時
97 6 71	1年間の暦年齢相当成長速度SDS

②身長の伸び (成長速度)

ア) グロウジェクト注4IU¹⁾

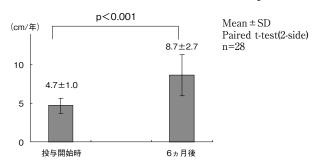
成長ホルモン分泌不全性低身長症患者(新規例32例:皮下注22例、筋注10例)に本剤0.5IU (0.175mgに相当)/kg/週を12ヵ月間投与したときの成長速度(cm/年)を比較したところ、いずれの投与群も有意な成長速度の増加が認められた。



Mean ± SD Paired t-test(2-side)

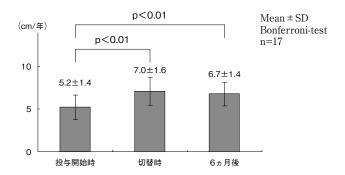
イ) グロウジェクト注24IU²⁾

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者(新規例:28例)に、本剤0.5IU (0.175mgに相当)/kg/週を6ヵ月間皮下投与したときの成長速度(cm/年)は、投与開始時に比し有意な増加を示した(p<0.001)。



^{**}下表の有効性評価基準a, b, cのいずれか1つを満たすものを有効と判定した。

他の成長ホルモン製剤からの切替例(17例)においても、切替時と比較して同等の成長速度を示した。



2) ターナー症候群における低身長

①臨床効果 (有効率)3)

ターナー症候群患者 (98例) にグロウジェクト注4IUを0.5IU (0.175mgに相当) あるいは1.0IU (0.35mgに相当) /kg/週を24ヵ月間投与した臨床試験において、12ヵ月後97.5% (78/80)、24ヵ月後100% (72/72) が成長科学協会の治療継続基準を満たす成長速度を示した。

年間成長速度

 $Mean \pm SD$

		例数	成長速度(cm/年)	⊿成長速度*	有効率**
0.5IU	12ヵ月	33	5.5 ± 1.1	1.7 ± 1.5	94.4% (34/36)
投与群	24ヵ月	33	4.4 ± 1.2	0.6 ± 1.6	100% (33/33)
1.0IU	12ヵ月	20	7.2 ± 1.5	3.1 ± 2.0	100% (44/44)
投与群	24ヵ月	39	5.3 ± 1.1	1.2 ± 1.9	100% (39/39)

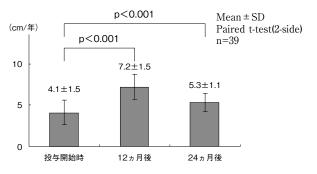
^{*}社内資料 (△成長速度:対投与前成長速度)

ターナー症候群の治療継続基準 (成長科学協会)

判定基準治療期間	成長速度	⊿成長速度
1年以内	≥4cm/年	≥1cm/年
2年目	≥2cm/年	規定なし

②身長の伸び (成長速度)4)

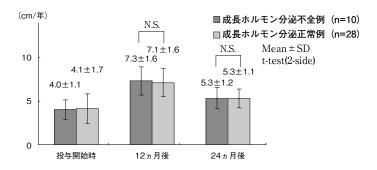
ターナー症候群を対象とした臨床試験(1.0IU(0.35mgに相当)/kg/週)において24ヵ月間治療した39例について年間成長速度を下図に示した。



^{**}成長科学協会のターナー症候群治療継続基準を満たす成長速度を示した症例を有効 と判定した。

③成長ホルモン分泌不全の有無による成長促進効果4)

成長ホルモン分泌不全の有無による成長速度の比較を行った。1.0IU (0.35mgに相当)投与群において、投与12ヵ月後、24ヵ月後とも成長ホルモン分泌の有無による差は認められなかった。



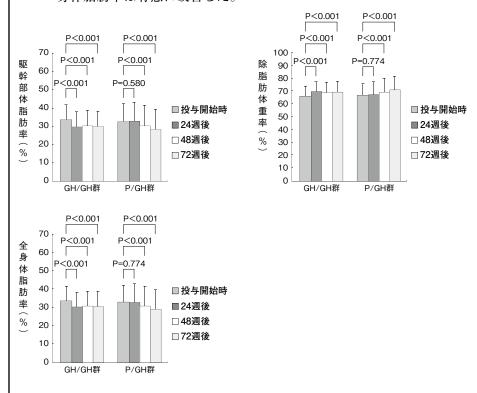
3) 成人成長ホルモン分泌不全症

①A202試験⁵⁾

対象はP.20に記載のA201試験に参加したAGHDの患者であり、用法・用量は一旦初期用量である0.003mg/kg/日に減量し、8週間維持した後、患者の血清IGF-I濃度が同性・同年齢の基準範囲(-1.96SD~+1.96SD)に収まるように適宜増減することとした。A202試験の投与期間は48週間とした。

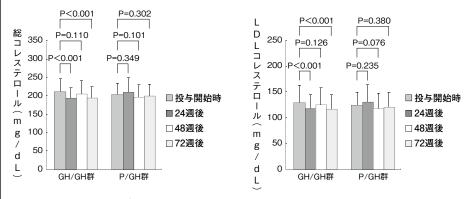
ア. 体組成(特に内臓脂肪)

投与開始時、24週後、48週後及び72週後の成長ホルモンを24週まで投与した後さらに成長ホルモンを投与した群(GH/GH群)及び24週までプラセボを投与した後成長ホルモンを投与した群(P/GH群)についての躯幹部体脂肪率(%)、除脂肪体重率(%)及び全身体脂肪率(%)を以下に示した。本剤の投与により躯幹部体脂肪率、除脂肪体重率及び全身体脂肪率は有意に改善した。



イ. 脂質関連マーカー

GH/GH群及びP/GH群についての総コレステロール(mg/dL)及びLDL-コレステロール(mg/dL)を以下に示した。本剤の投与24週後及び72週後に、総コレステロール及びLDL-コレステロールは有意に減少した。



4) SGA性低身長症⁶⁾

SGA性低身長症を対象とした臨床試験(第Ⅲ相)における主な成績を下表に示した。SGA性低身長症患者に各表中に示す投与量を1日1回皮下投与した。

①身長SDSの変化量

群(用量)	12ヵ月後(例数)	24ヵ月後(例数)	
0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	0.634 ± 0.322 (42) —	0.840 ± 0.418 (43) —	
0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	1.025 ± 0.336 (45) p<0.001*	1.497 ± 0.440 (45) p<0.001*	

^{*: 0.23}mg群との群間比較[t検定]

 $Mean \pm SD$

②身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

項目	群(用量)	試験開始時(例数)	12ヵ月後(例数)	24ヵ月後(例数)
身長	0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	-3.176 ± 0.672 (43)	-2.512 ± 0.751 (42)	-2.336 ± 0.820 (43)
SDS	0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	-3.211 ± 0.710 (45)	-2.186 ± 0.814 (45)	-1.714 ± 0.861 (45)
成長速度	0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	$-1.986 \pm 1.400(43)$	2.636 ± 1.854 (42)	0.640 ± 1.285 (42)
SDS	0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	$-1.539 \pm 1.194(45)$	$4.822 \pm 1.866 (45)$	$2.648 \pm 1.453(43)$

 $Mean \pm SD$

(3)臨床薬理試験

忍容性試験

単回投与試験7)

健常成人男子8名(平均体重65.6kg)に皮下及び筋肉内に2週間間隔の Cross-over法により1人当たりグロウジェクト注4IUを10IU (3.5mgに相当) を単回投与し、その安全性と血中動態を検討した結果を以下に示した。

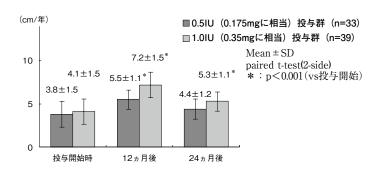
- ①本剤投与による体温、脈拍及び血圧の変化は認められなかった。
- ②本剤投与による自覚的、他覚的副作用は認められなかった。
- ③本剤投与後の血中hGH濃度の推移は、皮下注及び筋注のいずれの場合も 同等であると判断された。
- ④抗hGH抗体を本剤投与10~14日後に測定したが抗体産生は認められなか った。
- ⑤その他の臨床検査値には特記すべき変動は認められなかった。
 - 注)本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症に対し承認されている用法・用量 は0.175mg/kg/週(週2~4回筋注又は週6~7回皮下注)であり、ターナー症候群に対 し承認されている用法・用量は0.35mg/kg/週(週2~4回筋注又は週6~7回 皮下注)である。

(4)探索的試験

用量反応探索試験

- 1)成長ホルモン分泌不全性低身長症 該当資料なし
- 2) ターナー症候群における低身長4)

ターナー症候群と診断された二次性徴発現のない症例において、グロウジ ェクト注4IUを0.5IU(0.175mgに相当)/kg/週投与群(33例)と1.0IU(0.35mg に相当)/kg/週投与群(39例)の2群に分け、24ヵ月間の成長促進効果を調 査した結果、投与12ヵ月後では両群とも投与開始時に比べ有意な増加(p< 0.001、paired t-test(2-side))が認められた。投与24ヵ月後の成長速度は両 群とも12ヵ月後に比べ低下する傾向がみられたが、1.0IU投与群では24ヵ 月後においても有意な増加(p<0.001、paired t-test(2-side))が認められた。



また、投与24ヵ月後の身長SDS*は、1.0IU投与群の方が0.5IU投与群に比 して有意な改善が認められた。

	投与開始時	24ヵ月後	
0.5IU投与群	-3.79 ± 1.14	-3.47 ± 1.06	
1.0IU投与群	-3.75 ± 0.96	$-2.86 \pm 1.04**$	Mean ±

SD

^{*}身長SDS={(患者の身長) - (暦年齢の標準身長)} / [標準身長の標準偏差値] **p<0.001; paired t-test(2-side) [対投与開始時]

(4)探索的試験 (つづき)

- 3)成人成長ホルモン分泌不全症 該当資料なし
- 4)SGA性低身長症 該当資料なし

(5)検証的試験

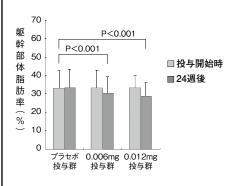
- 1)無作為化並行用量反応試験
 - ①成長ホルモン分泌不全性低身長症 該当資料なし
 - ②ターナー症候群における低身長 該当資料なし
 - ③成人成長ホルモン分泌不全症

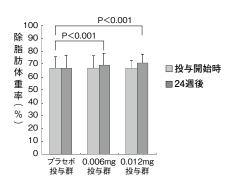
A201試験⁸⁾

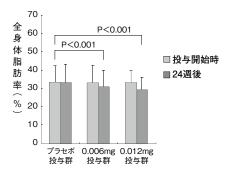
対象は18歳以上64歳未満のAGHD患者で、GH分泌刺激試験におけるGH頂値が3ng/mL未満(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8ng/mL未満)の者とした。投与群として0.012mg投与群、0.006mg 投与群、プラセボ投与群の3群を設定した。用法・用量はコンセンサスガイドラインを参考に、0.003mg/kg/日の低用量から開始し、4週後と12週後に強制的に倍量に増量し、それ以後24週後まで維持することとした。0.006mg投与群についても同様に強制的に増量するが、12週以降は前述の1/2量のみ注入される注射器を用いることにより、体内に投与される量としては0.006mg/kg/日となるようにした。

ア. 体組成(特に内臓脂肪)

投与開始時と24週後のプラセボ投与群、0.006mg投与群および0.012mg投与群についての躯幹部体脂肪率(%)、除脂肪体重率(%)及び全身体脂肪率(%)を以下に示した。本剤の投与により躯幹部体脂肪率、除脂肪体重率及び全身体脂肪率は有意に改善した。



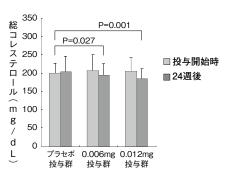


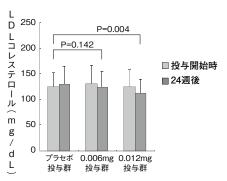


(5)検証的試験 (つづき)

イ. 脂質関連マーカー

投与開始時と24週後のプラセボ投与群、0.006mg投与群および0.012mg 投与群についての総コレステロール(mg/dL)及びLDL-コレステロール(mg/dL)を以下に示した。本剤の投与(0.006mg投与群及び0.012mg投与群)において総コレステロールは有意に減少した。また、本剤の投与(0.012mg投与群)においてLDL-コレステロールは有意に減少した。





- ④SGA性低身長症 該当資料なし
- 2)比較試験 該当資料なし
- 3)安全性試験 該当資料なし
- 4) 患者・病態別試験 該当資料なし

(6)治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験
 - ①成長ホルモン分泌不全性低身長症
 - ア. 使用成績調査

1993年8月から1998年9月までの5年間にわたり、グロウジェクト注 1.33mg(4IU)の市販後調査を行い、61施設から456例が収集された。

・安全性

安全性については456例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む 副作用発現症例率は3.7% (17/456例)であり、承認時までの調査の副 作用発現症例率27.8% (32/115例)注より低かった。主な副作用は血 清AST(GOT)・ALT(GPT)上昇、尿蛋白陽性等であった。一方、 承認時までの調査における主な副作用は、血清遊離脂肪酸上昇、 ALP上昇、血清無機リン上昇等であった。

(P.38 「表 成長ホルモン分泌不全性低身長症 副作用等の発現状況 一覧表 | 参照)

注)グロウジェクト注4IU及び24IUの臨床試験の結果をまとめた。

(6)治療的使用 (つづき)

・有効性

有効性については428例が解析対象とされた。投与年数 $(1\sim5$ 年)ごとに成長科学協会のヒト成長ホルモン治療継続判定基準を参照のうえ、担当医により「有効」とされた例を有効例として求めた有効率は、投与 1 年目が98.7% (391/396例)であり、承認時までの調査の有効率は96.1% (49/51例)であった。また、投与 2 年目の有効率は98.7% (299/303例)、投与 3 年目は100% (196/196例)、投与 4 年日は100% (95/95例)、投与 5 年日は100% (47/48例)であった。なお、承認時における有効性の評価は1 年投与のみのデータでしか行われていない。

イ. 特定使用成績調査 該当資料なし

ウ. 製造販売後臨床試験 該当資料なし

②ターナー症候群

ア. 使用成績調査

1999年12月から2000年10月までの約11ヵ月にわたり、グロウジェクト注1.33mg(4IU)、グロウジェクト注8mg及びグロウジェクトBC8mgの市販後調査を行い、51施設から159例が収集された。

・安全性

安全性については159例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む 副作用発現症例率は6.9%(11/159例)であり、承認時までの調査の 副作用発現症例率17.5%(17/97例)より低かった。主な副作用は血尿 (3例)、蛋白尿(3例)、耐糖能異常(2例)等であった。一方、承認時ま での調査における主な副作用は、耐糖能異常等であった。

・有効性

有効性については154例を解析対象とした。調査期間は約11ヵ月であり、成長ホルモンの効果を評価するにあたり非常に短期間であったため、年間の成長率を求めることができず、本剤投与期間中の伸びを1年間の伸びに換算し年間成長率を求め評価した。成長科学協会のヒト成長ホルモン治療継続判定基準を参照のうえ求めた有効率は90.2%(139/154例)であり、承認時までの調査の有効率は97.5%(78/80例)注であった。なお、本剤を6ヵ月以上投与した場合の有効率は92.7%(102/110例)であった。

注)グロウジェクト注4IUを12ヵ月間投与した臨床試験の結果。

イ. 特定使用成績調査

2000年12月から2011年3月までの約10年間にわたり、グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mgの特別調査を行い、100施設から314例が収集された。

・安全性

安全性については314例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む 副作用発現症例率は29.3%(92/314例)であった。主な副作用は尿中 血陽性(37例)、尿中蛋白陽性(14例)、血尿(10例)、血中甲状腺刺激 ホルモン増加(10例)等であった。

(6)治療的使用 (つづき)

・有効性

有効性については290例を解析対象とした。治療開始時から投与量が0.35mg/kg/週であった症例(0.35mg投与群)は185例であり、最終身長(二次性徴発来日以降で成長速度が $1 \mathrm{cm}$ 未満/年になったと主治医により判断された時点の身長)を得た症例は47例であった。また、本剤承認前の承認用量であった $0.175 \mathrm{mg/kg/}$ 週から投与量を増量した症例($0.175 \rightarrow 0.35 \mathrm{mg}$ 投与群)は105例であり、最終身長を得た症例は61例であった。 $0.35 \mathrm{mg}$ 投与群における最終身長は、 $147.4 \pm 4.5 \mathrm{cm}$ (平均 \pm 標準偏差)、 $0.175 \rightarrow 0.35 \mathrm{mg}$ 投与群における最終身長は、 $145.9 \pm 4.5 \mathrm{cm}$ であった。

ウ. 製造販売後臨床試験 該当資料なし

③成人成長ホルモン分泌不全症

ア. 使用成績調査

2009年10月から、グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mgの使用成績調査を行い、65施設から179例が収集された。(2013年10月までの中間集計)

・安全性

安全性については145例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む 副作用発現症例率は12.4%(18/145例)であり、臨床試験の副作用発 現症例率67.0%(63/94例)より低かった。主な副作用は高コレステロ ール血症、高脂血症、てんかん、高血圧等であった。一方、臨床試 験における主な副作用は、関節痛、浮腫等であった。

(P.41「表 成人成長ホルモン分泌不全症 副作用等の発現状況一 覧表」参照)

・有効性

有効性については130例を解析対象とした。主治医により観察期間中のデータを本剤投与開始時のデータと比較して総合的に評価されたもののうち、症例ごとに最終の臨床効果を集計した。「有効」と評価された症例は130例中117例(90.0%)と高率であった。

イ. 特定使用成績調査

該当資料なし

ウ. 製造販売後臨床試験

2009年7月から2010年3月までの約8ヵ月にわたり、グロウジェクトBC 注射用8mgの製造販売後臨床試験を行い、31施設から63例が収集された。

・安全性

安全性については63例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む副 作用発現症例率は7.9%(5/63例)であった。

(6)治療的使用 (つづき)

- ④SGA性低身長症 ア. 使用成績調査 該当資料なし
 - イ. 特定使用成績調査

2012年10月から、グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mgの特定使用成績調査を行い、21施設から33例が収集された。(2014年3月までの中間集計)

安全性

安全性については33例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む副作用発現症例率は6.1%(2/33例)であり、臨床試験の副作用発現症例率59.7%(74/124例)より低かった。副作用は、てんかん及び尿中血陽性であった。一方、臨床試験における主な副作用は、ブドウ糖負荷試験異常、頭痛、好酸球数増加等であった。

(P.44「表 SGA性低身長症 副作用等の発現状況一覧表」参照)

- ウ. 製造販売後臨床試験 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試験の概要 該当資料なし

M. 薬効薬理に関する項目

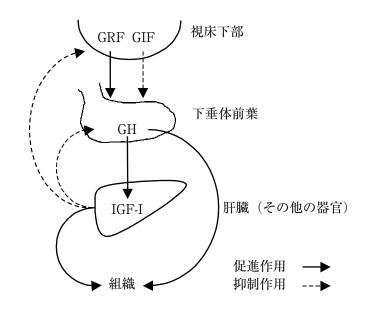
1. 薬理学的に関連ある 化合物又は化合物群

| ソマトレム (遺伝子組換え)

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

成長ホルモン(GH)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因子(GRF)の刺激により放出され、肝臓に存在するGHレセプターと結合してソマトメジンC(IGF-I)を産生する。このソマトメジンC及びGH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、GHの分泌量を抑制するソマトスタチン(GIF)も分泌され、GHの分泌量が調節されている。(下図参照)



(2)薬効を裏付ける 試験成績

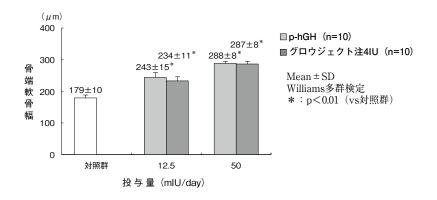
成長促進作用

1) 軟骨増大作用9)

下垂体摘出ラットにおける頸骨骨端軟骨においてp-hGH(下垂体由来ヒト成長ホルモン)と同等の軟骨増大作用を示した。

〈試験方法〉

下垂体摘出ラット(6週齢)を1群10匹とし、グロウジェクト注4IU及びp-hGHの各12.5、50mIU/dayを皮下に1日1回4日間投与した。また、対照群には生理食塩液を用いた。



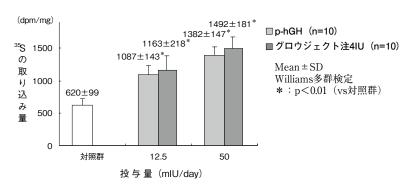
(2)薬効を裏付ける 試験成績(つづき)

2) 軟骨基質合成促進作用9)

下垂体摘出ラットの頸骨骨端軟骨においてp-hGHと同程度に軟骨への35S取り込みを増大させた。

〈試験方法〉

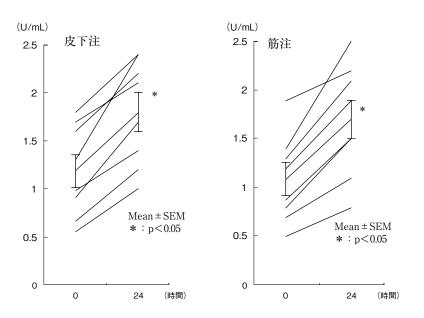
下垂体摘出ラット(6週齢)を1群10匹とし、グロウジェクト注4IU及びp-hGHの各12.5、50mIU/dayをラットの皮下に1日1回4日間投与した。また、対照群には生理食塩液を用いた。



3) IGF-I增加作用

①健常成人においてIGF-Iの有意義な上昇がみられた。⁷⁾ 〈試験方法〉

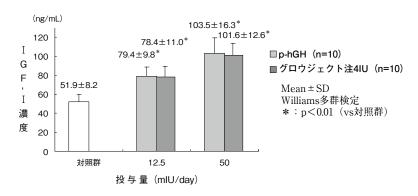
健常成人男子8名にグロウジェクト注4IUを皮下及び筋肉内に2週間間隔のCross-over法により1人当たり10IU(3.5mgに相当)単回投与し、投与前及び24時間後のIGF-I値を測定した。



(2)薬効を裏付ける 試験成績(つづき)

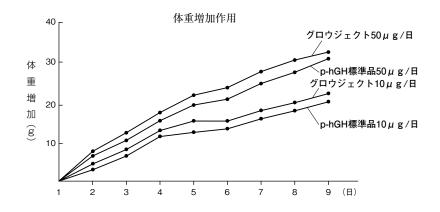
②下垂体摘出ラットにおいてp-hGHと同程度のIGF-I増加作用を示した。¹⁰⁾ 〈試験方法〉

下垂体摘出ラット(6週齢)を1群10匹とし、グロウジェクト注4IU及びp-hGHの各12.5、50mIU/dayをラットの皮下に1日1回4日間投与した。また、対照群には生理食塩液を用いた。



4) 体重增加作用(骨成長促進作用+蛋白同化作用)

下垂体摘出ラットにおいて、p-hGH国際標準品(2.59IU/mg)の1.15倍の体 重増加作用(2.97IU/mg)を示した。

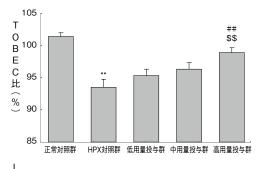


5)成長ホルモンレセプターへの結合親和性¹¹⁾ 妊娠ウサギ肝臓レセプターに対してp-hGHと同等の結合親和性を示した。

6)体組成及び脂質代謝改善作用12)

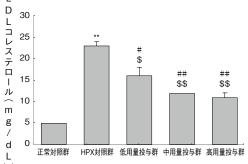
①下垂体摘出成熟ラットにおける体組成変化及び脂質代謝異常に対する改善作用 HPX成熟ラットに対して本剤の原薬であるソマトロピン原体-JCR(以下JR-8810)を単独投与した場合の効果を検討した。HPX成熟ラットでは、正常ラットと比較して除脂肪体重の指標であるTOBEC(Total Body Electrical Conductivity) 比の減少、血清LDL-コレステロールの上昇及びHDL-コレステロールの低下が認められ、AGHDモデルとして適切であることを確認した。このHPX成熟ラットに対し、JR-8810を18週齢時より14日間、0.05、0.15及び0.5mg/kg/日の用量で反復皮下投与し、投与最終日の翌日にTOBEC比の測定及び脂質代謝に関わる項目を中心とした血液生化学的検査を行った。その結果、HPX成熟ラットで認められたTOBEC比の減少及び血清LDL-コレステロールの上昇がJR-8810投与により用量依存的に改善された。以上より、HPX成熟ラットの体組成変化及び脂質代謝異常に対するJR-8810の改善効果が示され、AGHD患者に対しGH補充療法が有効であることが示唆された。

(2)薬効を裏付ける 試験成績(つづき)



最終投与翌日のTOBEC比

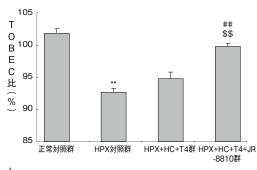
データはラット8匹の平均値士標準誤差を示す。
***:p<0.01 (vs 正常対照群、Student t test)
##:p<0.01 (vs HPX対照群、Dunnett test)
\$\$:p<0.01 (vs HPX対照群、Williams test)



最終投与翌日の血清LDL-コレステロール濃度 データはラット8匹の平均値±標準誤差を示す。 ***:p<0.01 (vs 正常対照群、Welch t test) #:p<0.05、##:p<0.01 (vs HPX対照群、Dunnett test or Steel test)

\$:p<0.05、\$\$:p<0.01 (vs HPX対照群、Williams test or Shirley-Williams test)

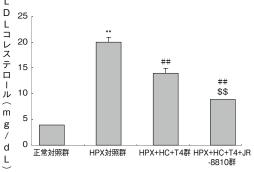
②下垂体摘出成熟ラットにおける体組成変化及び脂質代謝異常に対する改善作用(副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン及びJR-8810併用投与) 副腎皮質ホルモン及び甲状腺ホルモンを補充したうえでJR-8810を0.5mg/kg/日の用量で14日間反復皮下投与し、HPX成熟ラットでみられる体組成変化及び血中脂質パラメータの変化に対する改善効果を検討した。その結果、TOBEC比及び血清LDL-コレステロールの変化が正常ラットのレベルまで改善された。以上より、副腎皮質ホルモン及び甲状腺ホルモン補充を行っているAGHD患者に対しGH補充療法が有効であることが示唆された。



最終投与翌日のTOBEC比

データはラット8匹または7匹=)の平均値士標準誤差を示す。 注)HPX対照群の1匹が投与8日目に過麻酔により 死亡した為、HPX対照群のみ7匹の平均値 士標準誤差を示す。

**:p<0.01(vs 正常対照群、Student t test) ##:p<0.01 (vs HPX対照群、Tukey test) \$\$:p<0.01 (vs HPX+HC+T₄群、Tukey test)



最終投与翌日の血清LDL-コレステロール濃度

データはラット8匹または7匹±)の平均値土標準誤差を示す。 注)HPX対照群の1匹が投与8日目に過麻酔で死亡した為、 HPX対照群のみ7匹の平均値土標準誤差を示す。

**:p<0.01 (vs 正常対照群、Welch t test) ##:p<0.01 (vs HPX対照群、Tukey test) \$\$:p<0.01 (vs HPX+HC+T.群、Tukey test)

(3)作用発現時間· 接続時間

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・ 測定法
 - (1)治療上有効な血中 濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達 時間(Tmax)

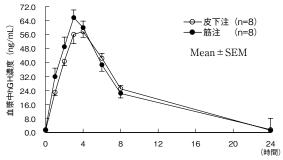
皮下注射時 3.6時間 筋肉内注射時 3.3時間

(下記(3)臨床試験で確認された血中濃度参照)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の血中濃度7)

健常成人男子8名においてグロウジェクト注4IUを皮下注射あるいは筋肉内注射(各々10IU(3.5mgに相当)を単回投与)した時の血中動態を交叉試験法(Cross-over法)により比較した。血中濃度はラジオイムノアッセイにより測定した。本剤投与後の最高血中濃度は、皮下注射では61.4±14.0ng/mL(3.6時間後)、筋肉内注射では67.6±13.1ng/mL(3.3時間後)であり、24時間後には両投与経路とも投与前値となり、両投与経路間の最高血中濃度(Cmax)及び血中濃度曲線下面積(AUC)は同等であった。

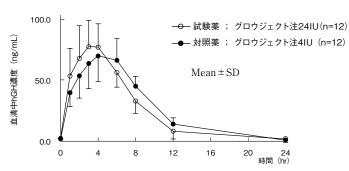


	皮下注射	筋肉内注射
Cmax (ng/mL)	61.4 ± 14.0	67.6 ± 13.1
Tmax (hr)	3.6 ± 0.5	3.3 ± 0.7
AUC (ng/mL·hr)	526.6 ± 80.2	524.8 ± 94.2
$T_{1/2}$ (hr)	8.6 ± 0.9	8.4 ± 1.4

Mean ± SD

2)生物学的同等性試験13)

健常成人男子12名を対象に、グロウジェクト注4IUあるいはグロウジェクト注24IUを各々8IU(2.8mgに相当)を単回皮下投与し、Cross-over法にて血中動態を比較検討した。その結果、両製剤は生物学的に同等であった。



	注24IU	注4IU
Cmax (ng/mL)	83.7 ± 20.9	72.7 ± 19.8
Tmax (hr)	3.7 ± 1.3	4.9 ± 1.4
AUC (ng/mL·hr)	608.7 ± 127.3	644.7 ± 114.8
MRT (hr)	3.7 ± 1.4	3.5 ± 0.7

 $Mean \pm SD$

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

『畑.安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用』の項目を参照のこと

(6)母集団(ポピュレーシ ョン)解析により判明 した薬物体内動態 変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的 パラメータ

(1)コンパーメントモデル

該当資料なし

(2)吸収速度定数

健常成人男子8名における10IU(3.5mgに相当)単回投与試験⁷⁾

皮下注射時 : $K_1 = 0.693 \text{ (hr}^{-1})$ 筋肉内注射時: $K_1 = 0.666 \text{ (hr}^{-1)}$

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

健常成人男子8名における10IU(3.5mgに相当)単回投与試験⁷⁾

皮下注射時 : $K_2 = 0.199 \text{ (hr}^{-1)}$ 筋肉内注射時: $K_2 = 0.184$ (hr⁻¹)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁中への移行性

該当資料なし

(4)随液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への 移行性

〈参考〉

¹²⁵I標識r-hGHをSD系ラットに皮下投与した時の全身オートラジオグラフィー の結果から、皮下投与後2時間目では放射能分布はほぼ全身にみられたが、 甲状腺、腎臓、肝臓などの主要器官や消化管内容物、皮膚などに高い放射能 がみられた。24時間目以降では甲状腺、皮膚、腎臓及び消化管内容物に放射 能が認められる程度であった。14)

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝 経路

該当資料なし

(2)代謝に関する酵素 (CYP450等) の 分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の 有無及びその割合 該当資料なし

(4)代謝物の活性の 有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度 論的パラメータ

該当資料なし

〈参考〉

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

- (2)排泄率
- (3)排泄速度

 125 I標識したr-hGHをSD系ラットに皮下投与したところ、72時間以内に投与 放射能の90%以上が尿中に排泄され、尿中排泄が主であった。 この尿中に排泄された総放射能の約84%が酸可溶性のため、尿中には主とし て遊離の¹²⁵Iあるいは低分子の代謝物が排泄されることが推察された。¹⁴⁾

7. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

(3)直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 1. 警告内容とその理由
- |該当しない
- 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1. 糖尿病の患者 [成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
- 2. 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。]
- 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。]
- 3. 効能・効果に関連 する使用上の注意 とその理由
- 「V. 治療に関する項目」を参照すること。
- 4. 用法・用量に関連 する使用上の注意 とその理由
- 「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容と その理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1)脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)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の患者[成長 ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観 察を十分に行い慎重に投与すること。]
- 2) 心疾患、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ので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、 観察を十分に行い慎重に投与すること。]

6. 重要な基本的注意 とその理由及び 処置方法

重要な基本的注意

- ○成人成長ホルモン分泌不全症
 - 1)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中に脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は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。
 - 2)本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、 定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量 に関連する使用上の注意 | の項を参照すること。
 - 3)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ため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、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。
 - 4)本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察 を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与 中止を考慮すること。
 - 5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。
- ○SGA性低身長症
 - 1)治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月~6ヵ月に1回、HbAlc、空腹時 又は随時血糖、TSH、fT4、骨年齢を6ヵ月~1年に1回測定すること。 異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
 - 2)SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

7. 相互作用

- (1)併用禁忌とその 理由
- (2)併用注意とその 理由

該当しない

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	糖質コルチコイドが成長
	促進作用が抑制され	抑制効果を有するため。
	ることがある。	
インスリン	インスリンの血糖降	成長ホルモンが抗インス
	下作用が減弱するこ	リン様作用を有するため。
	とがある	

8. 副作用

(1)副作用の概要

○成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例571例中49例(8.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が111件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇9例(1.58%)、血清AST(GOT)上昇8例(1.40%)、好酸球増多7例(1.23%)等であった。(グロウジェクト注1.33mg再審査終了時)

○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査、市販後の使用成績調査(再審査終了時)及び特別調査における総症例475例中114例(24.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が226件報告された。その主なものは、尿中血陽性43例(9.05%)、尿中蛋白陽性15例(3.16%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加12例(2.53%)、血清AST(GOT)上昇11例(2.32%)、肝機能異常11例(2.32%)等であった。

○成人成長ホルモン分泌不全症

臨床試験及び使用成績調査(中間集計)における安全性評価対象例205例中77例(37.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が361件報告された。その主なものは、関節痛14例(6.8%)、血清ALT(GPT)上昇13例(6.3%)、血清AST(GOT)上昇11例(5.4%)、浮腫11例(5.4%)、四肢痛7例(3.4%)、血圧上昇7例(3.4%)、めまい7例(3.4%)等であった。(再審査終了時)

○SGA性低身長症

臨床試験及び特定使用成績調査(中間集計)における安全性評価対象例 139例中75例(54.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が173件報告された。その主なものは、ブドウ糖負荷試験異常26例(18.7%)、四肢痛8例(5.8%)、血清ALT(GPT)上昇8例(5.8%)、CK(CPK)上昇8例(5.8%)、血清AST(GOT)上昇7例(5.0%)、頭痛7例(5.0%)、好酸球増多7例(5.0%)、扁桃肥大7例(5.0%)等であった。(再審査終了時)

(2)重大な副作用と 初期症状

(1)重大な副作用

- 1)けいれん(頻度不明):けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 甲状腺機能亢進症(頻度不明): 甲状腺機能亢進症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。
- 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。
- 4)糖尿病(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、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。

(3)その他の副作用

(2)その他の副作用

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

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

	0.2%以上	0.2%未満
│ │過 敏 症* ¹	0.2 /0 85.1.	全身瘙痒、発疹(蕁麻疹、紅斑等)
内 分 泌	 甲状腺機能低下症★²、	思春期早発症
ואלו נל ניז	耐糖能低下、血中甲状腺刺激	心作为于无脏
	ホルモン増加	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、	有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨
	関節痛、四肢痛、側弯症等の脊	骨頭辷り症、大腿骨骨頭壊死、
	柱変形の進行	
	性変形が延行	ミオグロビン上昇、筋肉痛、関節炎
	安部形比談 1月 111万1114二人	
代 謝		血清K上昇
	ド上昇、血清P上昇、血清LDH	
	上昇、総コレステロール上昇、	
`>, = ==	ALP上昇、CK (CPK) 上昇	
泌 尿 器		
肝・胆道系	血清ALT(GPT)上昇、血清AST	
201/ // 88	(GOT)上昇、γ-GTP上昇	HE has the
消 化 器	嘔吐	嘔気、腹痛
精神・神経系		てんかんの悪化、下肢しびれ
血液	白血球数上昇、好酸球增多、	血小板数減少
	異型リンパ球	
投 与 部 位		注射部位の熱感、注射部位の疼痛、
		注射部位の硬結、注射部位の発赤、
		皮下脂肪の消失、注射部位の内出
		血、注射部位の発疹
全 身 症 状	発熱	浮腫
その他	扁桃肥大、アデノイド肥大	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視
		覚異常・頭痛・悪心・嘔吐★³、複視、
		霧視、眼部腫脹、胸痛、リンパ管
		腫、肥厚性鼻炎、睡眠時無呼吸症
		候群、胸腺腫大、爪変形

*1:発現した場合には投与を中止すること。

*2: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。

*3:発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

(3)その他の副作用 (つづき)

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

1/9	~ / \ /9	~ ~ · · · ·	2%以上	2%未満
過	#	+	4/0以上	
迴	敏	症		湿疹、発疹、接触皮膚炎、
		r la		アレルギー性鼻炎
皮		膚		凍瘡、痤瘡、皮膚疼痛、紫斑、皮膚変色、
				母斑、発赤、瘙痒、アトピー性皮膚炎
内	分	泌		遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン
				増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状
				腺刺激ホルモン低下、血中エストラジオー
				ル上昇、抗甲状腺抗体陽性、甲状腺腫
筋	・骨を	格系	関節痛、四肢痛、背部痛	下肢不快感、関節腫脹、頚部痛、
				坐骨神経痛、こわばり感、筋肉痛、
				外骨腫、骨腫脹、関節炎
代		謝	トリグリセライド上昇、	CK (CPK) 上昇、HDLコレステロ
			総コレステロール上昇	ール低下、LDLコレステロール上
				昇、ALP上昇
泌	尿	器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
生	殖	器		性器出血
肝	・胆治	道 系	血清ALT(GPT)上昇、	γ-GTP上昇
			血清AST(GOT)上昇	
消	化	器		口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、
				下痢、血便、結腸ポリープ
精	神・神	経系	めまい、頭痛	睡眠障害、傾眠、横断脊髓炎、四肢
				しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、
				てんかんの悪化
血		液	好酸球增多	リンパ球増多、好中球減少、白血球
				数上昇、後骨髄球数増加、異型リン
				パ球、リンパ球減少、好塩基球増多、
				好中球增多、骨髓球数增加
循	環	器	血圧上昇	胸部圧迫感、期外収縮、動悸
呼	吸	器		咳嗽
投	与 音	B 位		注射部位の出血、注射部位の硬結、注
				射部位の疼痛、注射部位の不快感、注
				射部位の発赤、注射部位の瘙痒感、
				注射部位の萎縮
全	身症	E 状	浮腫	倦怠感、発熱
そ	の	他		CRP上昇、唾液腺混合腫瘍、嚢胞、
		-		痛風悪化、耳鳴、高尿酸血症、胆嚢
				ポリープ、緑内障
				· / / / / / / / / / / / / / / / / / / /

(4)項目別副作用発現 頻度及び臨床検査 值異常一覧

成長ホルモン分泌不全性低身長症 副作用等の発現状況一覧表 [グロウジェクト注4IU 再審査終了時 (H5.8.1~H10.9.19)]

	承認時迄の 状 況 ^{注)}	使用成績調 査	合 計
調査施設数	56	61	95
調査症例数	115	456	571
副作用等の発現症例数	32	17	49
副作用等の発現件数	80	31	111
副作用等の発現症例率	27.83%	3.73%	8.58%
副作用等の種類		類別発現症例	
皮膚・皮膚付属器障害**	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
アトピー性皮膚炎	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
肝臓・胆管系障害*	4 (3.48)	5 (1.10)	9 (1.58)
血清AST(GOT)上昇	3 (2.61)	5 (1.10)	8 (1.40)
血清ALT(GPT)上昇	4 (3.48)	5 (1.10)	9 (1.58)
代謝・栄養障害**	18 (15.65)	7 (1.54)	25 (4.38)
ALP上昇	9 (7.83)	0 (0.00)	9 (1.58)
LDH上昇	6 (5.22)	0 (0.00)	6 (1.05)
血清無機リン上昇	8 (6.96)	2 (0.44)	10 (1.75)
血清コレステロール上昇	3 (2.61)	1 (0.22)	4 (0.70)
血清総蛋白減少	1 (0.87)	1 (0.22)	2 (0.35)
尿糖陽性	0 (0.00)	1 (0.22)	1 (0.18)
BUN上昇	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
血清遊離脂肪酸上昇	9 (7.83)	1 (0.22)	10 (1.75)
血清遊離脂肪酸低下	0 (0.00)	1 (0.22)	1 (0.18)
血清アルブミン低下	0 (0.00)	1 (0.22)	1 (0.18)
グリコヘモグロビン上昇	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
トリグリセライド上昇	4 (3.48)	1 (0.22)	5 (0.88)
内分泌障害**	5 (4.35)	2 (0.44)	7 (1.23)
甲状腺機能低下	0 (0.00)	1 (0.22)	1 (0.18)
血清T3值異常	3 (2.61)	0 (0.00)	3 (0.53)
TSH上昇	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
T3値の増加	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
T4値の増加	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
TSH低下	0 (0.00)	1 (0.22)	1 (0.18)
赤血球障害*	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
赤血球増加症	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
ヘモグロビン血症	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
ヘマトクリット値増加	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
白血球・網内系障害**	11 (9.57)	3 (0.66)	14 (2.45)
好酸球增多	5 (4.35)	2 (0.44)	7 (1.23)
単球増多	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
白血球増多	5 (4.35)	1 (0.22)	6 (1.05)
好中球增多	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
リンパ球減少	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
異型リンパ球	2 (1.74)	0 (0.00)	2 (0.35)
白血球異常	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
泌尿器系障害*	5 (4.35)	4 (0.88)	9 (1.58)
血尿	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
尿蛋白陽性	1 (0.87)	3 (0.66)	4 (0.70)
尿異常	3 (2.61)	1 (0.22)	4 (0.70)
一般的全身障害**	0 (0.00)	2 (0.44)	2 (0.35)
ガンマグロブリン異常	0 (0.00)	1 (0.22)	1 (0.18)
α1グロブリン異常	0 (0.00)	1 (0.22)	1 (0.18)
下肢痛	0 (0.00)	1 (0.22)	1 (0.18)

日本医薬品副作用用語にて集計。 ※器官別大分類は例数で集計。 注)グロウジェクト注4IU及び24IUの臨床試験の結果をまとめた。

ターナー症候群 副作用等の発現状況一覧表 [グロウジェクト注射用1.33mg、注射用8mg及びBC注射用8mg承認時、 使用成績調査及び特別調査終了時(H11.12.9~H23.3.31)]

	承認時迄の	使用成績調査	合 計
	状 況	及び特別調査	
調査施設数	52	122	154
調査症例数	97	378	475
副作用等の発現症例数	17	97	114
副作用等の発現件数	29	197	226
副作用等の発現症例率	17.53%	25.66%	24.00%
副作用等の種類	副作用等の種	種別発現症例	(件数)率(%)
内分泌障害**	1 (1.03)	5 (1.32)	6 (1.26)
先端巨大症	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
甲状腺機能亢進症	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
甲状腺機能低下症	1 (1.03)	1 (0.26)	2 (0.42)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.42)
代謝および栄養障害*	3 (3.09)	12 (3.17)	15 (3.16)
糖尿病	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
耐糖能障害	3 (3.09)	6 (1.59)	9 (1.89)
高コレステロール血症	0 (0.00)	4 (1.06)	4 (0.84)
高尿酸血症	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
神経系障害*	0 (0.00)	7 (1.85)	7 (1.47)
頭痛	0 (0.00)	6 (1.59)	6 (1.26)
第7脳神経麻痺	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
眼障害**	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
眼瞼浮腫	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
心臓障害*	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
頻脈	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
呼吸器、胸郭および縦隔障害*	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.42)
扁桃肥大	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
副鼻腔嚢胞	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
胃腸障害**	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.42)
悪心	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.42)
嘔吐	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.42)
肝胆道系障害*	2 (2.06)	9 (2.38)	11 (2.32)
肝機能異常	2 (2.06)	10 (2.65)	12 (2.53)
皮膚および皮下組織障害**	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
脱毛症	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
筋骨格系および結合組織障害**	0 (0.00)	7 (1.85)	7 (1.47)
骨端症	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
側弯症	0 (0.00)	5 (1.32)	5 (1.05)
胸郭変形	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
腎および尿路障害*	0 (0.00)	13 (3.44)	13 (2.74)
血尿	0 (0.00)	13 (3.44)	13 (2.74)
ネフローゼ症候群	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
蛋白尿	0 (0.00)	4 (1.06)	4 (0.84)

(4)項目別副作用発現 頻度及び臨床検査 値異常一覧 (つづき)

ターナー症候群 副作用等の発現状況一覧表 (つづき) [グロウジェクト注射用1.33mg、注射用8mg及びBC注射用8mg承認時、 使用成績調査及び特別調査終了時 (H11.12.9~H23.3.31)]

	承認時迄の	使用成績調査	合 計
	状 況	及び特別調査	н н
一般・全身障害および投与部位の状態*	1 (1.03)	1 (0.26)	2 (0.42)
倦怠感	1 (1.03)	0 (0.00)	1 (0.21)
発熱	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
臨床検査**	13 (13.40)	63 (16.67)	76 (16.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.09)	10 (2.65)	13 (2.74)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.09)	10 (2.65)	13 (2.74)
血中コレステロール減少	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
血中コレステロール増加	0 (0.00)	3 (0.79)	3 (0.63)
血中卵胞刺激ホルモン増加	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
血中ブドウ糖増加	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (2.06)	12 (3.17)	14 (2.95)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.03)	1 (0.26)	2 (0.42)
耐糖能低下	1 (1.03)	1 (0.26)	2 (0.42)
ブドウ糖負荷試験異常	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.42)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.42)
尿中血陽性	3 (3.09)	54 (14.29)	57 (12.00)
尿中赤血球陽性	1 (1.03)	0 (0.00)	1 (0.21)
サイロキシン減少	1 (1.03)	0 (0.00)	1 (0.21)
サイロキシン増加	0 (0.00)	2 (0.53)	2 (0.42)
トリヨードチロニン減少	1 (1.03)	0 (0.00)	1 (0.21)
トリヨードチロニン増加	1 (1.03)	1 (0.26)	2 (0.42)
白血球数増加	2 (2.06)	0 (0.00)	2 (0.42)
尿中蛋白陽性	1 (1.03)	21 (5.56)	22 (4.63)
遊離トリヨードチロニン増加	0 (0.00)	3 (0.79)	3 (0.63)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.03)	0 (0.00)	1 (0.21)
インスリン様成長因子増加	1 (1.03)	0 (0.00)	1 (0.21)
傷害、中毒および処置合併症**	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)
関節脱臼	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (0.21)

MedDRA/J(ver.17.0)にて集計。 ※器官別大分類は例数で集計。

(4)項目別副作用発現 成人成長ホルモン分泌不全症 副作用等の発現状況一覧表 頻度及び臨床検査 [グロウジェクト注射用1.33mg、注射用8mg及びBC注射用8mg再審査終了時(H21.7.7~H25.10.11)]

	臨床試験注	使用成績調 査	合 計
調査施設数	31	59	73
調査症例数	94	145	205
副作用等の発現症例数	63	18	77
副作用等の発現件数	333	28	361
副作用等の発現症例率	67.02%	12.41%	37.56%
副作用等の種類	副作用等の種	類別発現症例	(件数) 率 (%)
感染症および寄生虫症**	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
胃腸炎	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
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)**	5 (5.32)	1 (0.69)	6 (2.93)
悪性線維性組織球腫	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
メラノサイト性母斑	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
肺転移	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
再発下垂体腫瘍	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
新生物進行	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
脊髄新生物	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
多形性腺腫	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
内分泌障害*	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
バセドウ病	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
甲状腺腫	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
代謝および栄養障害*	3 (3.19)	6 (4.14)	9 (4.39)
糖尿病	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
耐糖能障害	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
痛風	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
高コレステロール血症	0 (0.00)	2 (1.38)	2 (0.98)
高血糖	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
高尿酸血症	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
食欲減退	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
高脂血症	0 (0.00)	2 (1.38)	2 (0.98)
高HDLコレステロール血症	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
精神障害*	1 (1.06)	1 (0.69)	2 (0.98)
うつ病	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
不眠症	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
パニック障害	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
神経系障害*	15 (15.96)	3 (2.07)	18 (8.78)
意識変容状態	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
脳梗塞	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
概日リズム睡眠障害	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
浮動性めまい	4 (4.26)	1 (0.69)	5 (2.44)
体位性めまい	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
てんかん	0 (0.00)	2 (1.38)	2 (0.98)
頭痛	9 (9.57)	0 (0.00)	9 (4.39)
感覚鈍麻	4 (4.26)	0 (0.00)	4 (1.95)
片頭痛	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
横断性脊髄炎	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
坐骨神経痛	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
傾眠	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
眼障害*	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
開放隅角緑内障	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
耳および迷路障害*	4 (4.26)	0 (0.00)	4 (1.95)
耳鳴	13 (13.83)	0 (0.00)	13 (6.34)
回転性めまい	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
突発難聴	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)

成人成長ホルモン分泌不全症 副作用等の発現状況一覧表(つづき) [グロウジェクト注射用1.33mg、注射用8mg及びBC注射用8mg再審査終了時(H21.7.7~H25.10.11)]

	臨床試験注	使用成績調 査	合 計
心臓障害*	2 (2.13)	1 (0.69)	3 (1.46)
狭心症	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
期外収縮	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
動悸	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
血管障害*	1 (1.06)	2 (1.38)	3 (1.46)
高血圧	1 (1.06)	2 (1.38)	3 (1.46)
呼吸器、胸郭および縦隔障害*	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
咳嗽	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
アレルギー性鼻炎	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
胃腸障害**	4 (4.26)	0 (0.00)	4 (1.95)
上腹部痛	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
下痢	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
血便排泄	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
口内炎	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
大腸ポリープ	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
肝胆道系障害*	1 (1.06)	1 (0.69)	2 (0.98)
肝機能異常	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
胆嚢ポリープ	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
皮膚および皮下組織障害**	10 (10.64)	0 (0.00)	10 (4.88)
ざ瘡	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
アトピー性皮膚炎	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
接触性皮膚炎	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
おむつ皮膚炎	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
湿疹	7 (7.45)	0 (0.00)	7 (3.41)
紅斑	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
皮膚疼痛	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
痒疹	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
そう痒症	7 (7.45)	0 (0.00)	7 (3.41)
紫斑	5 (5.32)	0 (0.00)	5 (2.44)
発疹	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
皮膚変色	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
全身性そう痒症	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
筋骨格系および結合組織障害*	22 (23.40)	5 (3.45)	26 (12.68)
関節痛	15 (15.96)	1 (0.69)	16 (7.80)
関節炎	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
背部痛	7 (7.45)	1 (0.69)	8 (3.90)
外骨腫	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
関節腫脹	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
筋固縮	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
筋骨格痛	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
筋肉痛	11 (11.70)	1 (0.69)	12 (5.85)
頚部痛	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
四肢痛	6 (6.38)	1 (0.69)	7 (3.41)
筋骨格硬直	7 (7.45)	0 (0.00)	7 (3.41)
骨腫脹	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
生殖系および乳房障害*	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
性器出血	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)

頻度及び臨床検査 值異常一覧 (つづき)

(4)項目別副作用発現 | 成人成長ホルモン分泌不全症 副作用等の発現状況一覧表(つづき) [グロウジェクト注射用1.33mg、注射用8mg及びBC注射用8mg再審査終了時(H21.7.7~H25.10.11)]

	臨床試験注	使用成績調 査	合 計
一般・全身障害および投与部位の状態**	25 (26.60)	2 (1.38)	27 (13.17)
胸部不快感	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
囊胞	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
異常感	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
全身性浮腫	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
注射部位萎縮	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
注射部位紅斑	11 (11.70)	0 (0.00)	11 (5.37)
注射部位出血	6 (6.38)	0 (0.00)	6 (2.93)
注射部位硬結	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
注射部位疼痛	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
注射部位そう痒感	11 (11.70)	0 (0.00)	11 (5.37)
局所腫脹	0 (0.00)	1 (0.69)	1 (0.49)
倦怠感	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
浮腫	12 (12.77)	1 (0.69)	13 (6.34)
末梢性浮腫	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
発熱	6 (6.38)	0 (0.00)	6 (2.93)
注射部位不快感	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
臨床検査*	39 (41.49)	2 (1.38)	40 (19.51)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (12.77)	1 (0.69)	13 (6.34)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (11.70)	0 (0.00)	11 (5.37)
好塩基球数増加	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
血中コレステロール増加	4 (4.26)	0 (0.00)	4 (1.95)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
血中ブドウ糖増加	2 (2.13)	1 (0.69)	3 (1.46)
血圧上昇	4 (4.26)	0 (0.00)	4 (1.95)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
血中トリグリセリド増加	6 (6.38)	0 (0.00)	6 (2.93)
C - 反応性蛋白増加	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
CSF蛋白増加	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
好酸球数増加	7 (7.45)	0 (0.00)	7 (3.41)
γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4.26)	0 (0.00)	4 (1.95)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
尿中血陽性	8 (8.51)	0 (0.00)	8 (3.90)
高比重リポ蛋白減少	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
低比重リポ蛋白増加	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
リンパ球数減少	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
リンパ球数増加	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
好中球数減少	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
好中球数増加	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
エストラジオール増加	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
尿中赤血球陽性	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
白血球数増加	6 (6.38)	0 (0.00)	6 (2.93)
尿中白血球陽性	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
後骨髄球数増加	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
骨髄球数増加	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
尿中蛋白陽性	6 (6.38)	0 (0.00)	6 (2.93)
遊離トリヨードチロニン増加	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
遊離サイロキシン減少	3 (3.19)	0 (0.00)	3 (1.46)
遊離サイロキシン増加	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
細菌検査陽性	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
抗甲状腺抗体陽性	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
リンパ球形態異常	2 (2.13)	0 (0.00)	2 (0.98)
傷害、中毒および処置合併症*	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)
凍瘡	1 (1.06)	0 (0.00)	1 (0.49)

MedDRA/J(ver.16.1)にて集計。 ※器官別大分類は例数で集計。 注)製造販売後臨床試験にて発現した副作用を含む。

| SGA性低身長症 副作用等の発現状況一覧表

[グロウジェクト注射用1.33mg, 注射用8mg及びBC注射用8mg再審査終了時(H24.8.24~H26.3.31)]

[/ - / V = / E 4]/[11.50mg E 4]/[10mg/20	DCH-41/110111211		.0.21 1120.0.01/
	臨床試験	特定使用成績 調 査	合 計
調査施設数	28	21	39
調査症例数	124	33	139
副作用等の発現症例数	74	2	75
副作用等の発現件数	171	2	173
副作用等の発現症例率	59.7%	6.1%	54.0%
副作用等の種類	副作用等の種	重類別発現症例	(件数)率(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
(嚢胞およびポリープを含む)*	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.4)
リンパ管腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
メラノサイト性母斑	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害*	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
胸腺腫大	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
内分泌障害**	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
思春期早発症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害*	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
耐糖能障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害*	9 (7.3)	1 (3.0)	10 (7.2)
てんかん	1 (0.8)	1 (3.0)	2 (1.4)
頭痛	15 (12.1)	0 (0.0)	15 (10.8)
感覚鈍麻	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
眼障害*	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
複視	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
眼部腫脹	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
霧視	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
耳および迷路障害*	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
聴力低下	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害*	9 (7.3)	0 (0.0)	9 (6.5)
アデノイド肥大	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.2)
睡眠時無呼吸症候群	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
扁桃肥大	7 (5.6)	0 (0.0)	7 (5.0)
肥厚性鼻炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
胃腸障害*	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
嘔吐	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.2)
皮膚および皮下組織障害*	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
爪の障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
蕁麻疹	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害**	17 (13.7)	0 (0.0)	17 (12.2)
関節痛	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (2.9)
関節炎	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
成長痛	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
筋肉痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
骨端症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
四肢痛	11 (8.9)	0 (0.0)	11 (7.9)
足変形	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害**	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
蛋白尿	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)

| SGA性低身長症 副作用等の発現状況一覧表(つづき)

[グロウジェクト注射用1.33mg, 注射用8mg及びBC注射用8mg再審査終了時(H24.8.24~H26.3.31)]

Ex Tyt = 7 T Ext// 11 100 mg t Ext// 11 to mg/x o	2011/1/1/01118/1/	ш эти (1 . 1 /222 .	1120101017
	臨床試験	特定使用成績 調 査	合 計
一般・全身障害および投与部位の状態※	8 (6.5)	0 (0.0)	8 (5.8)
胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
注射部位内出血	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (2.2)
注射部位発疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
発熱	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (2.9)
注射部位湿疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査*	56 (45.2)	1 (3.0)	57 (41.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (8.1)	0 (0.0)	10 (7.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.5)	0 (0.0)	8 (5.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (6.5)	0 (0.0)	8 (5.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中カリウム増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
好酸球数增加	12 (9.7)	0 (0.0)	12 (8.6)
γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
耐糖能低下	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
ブドウ糖負荷試験異常	28 (22.6)	0 (0.0)	28 (20.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
グリコヘモグロビン増加	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
尿中血陽性	7 (5.6)	1 (3.0)	8 (5.8)
血小板数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.4)
抗体検査陽性	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
リンパ球形態異常	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA/J(ver.17.0)にて集計。 ※器官別大分類は例数で集計。

- (5)基礎疾患、合併症、 重症度及び手術の 有無等背景別の副 作用発現頻度
- □ ○成長ホルモン分泌不全性低身長症 該当資料なし
- ○ターナー症候群 該当資料なし
- ○成人成長ホルモン分泌不全症 該当資料なし
- ○SGA性低身長症 該当資料なし
- (6) 薬物アレルギーに 対する注意及び 試験法

過敏症(全身瘙痒、発疹(蕁麻疹、紅斑等))が現れることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では、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。そのため、高齢者に使用する場合は、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦 等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、 授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

11. 小児等への投与

〈グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mgのみ〉

小児等への投与

低出生体重児、新生児に使用する場合には十分注意すること。 [外国において、ベンジルアルコールの静脈内大量投与(99~234mg/kg)により、中毒症状(あえぎ呼吸、アシドーシス、痙攣等)が低出生体重児に発現したとの報告がある。本剤は添加剤としてベンジルアルコールを含有している。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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。¹⁵⁾¹⁶⁾

14. 適用上の注意

┃ 〈グロウジェクト注射用1.33mg〉

適用上の注意

- 1)調製方法
- (1)添付の溶解液アンプルは、イージーカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- (2) 用時、添付の注射用水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(激しく振とうしないこと)。
- (3)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。
- 2)溶解後の保存方法

溶解後は2~8℃で遮光保存し、14日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*1)。

3)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。

- (1)同一部位への反復注射は行わないこと。
- (2)神経走行部位を避けること。
- (3)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、部位をかえて注射すること。
- (4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- 4)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返し注射しない こと*²。

〈グロウジェクト注射用8mg〉

適用上の注意

- 1)調製方法
 - (1)プランジャーロッドを添付溶解液の針付き注射器型容器にねじ込み取り付ける。
- (2)針付き注射器型容器のニードルシールド(針カバー)をはずし、バイアルに溶解液をゆっくり加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること(激しく振とうしないこと)。
- (3)添付溶解液は、残さず全量をバイアルに注入すること。
- (4)添付溶解液の針付き注射器型容器の針先には十分注意し、注射には使用しないこと。
- (5)完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。
- 2)溶解後の保存方法

溶解後は2~8℃で遮光保存し、42日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*1)。

3)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。

- (1)同一部位への反復注射は行わないこと。
- (2)神経走行部位を避けること。
- (3)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、部位をかえて注射すること。
- (4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- 4)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返し注射しない こと*2。

〈グロウジェクトBC注射用8mg〉

適用上の注意

本剤の使用に際しては、必ず専用注入器の使用説明書を参照して溶解するか、又は専用の溶解器を用いて溶解すること。

1)調製方法

- (1)専用注入器を用いる場合
 - ①本剤に注入器及び針を取り付け、ソマトロピンの粉末と溶解液 を混合し、静かに円を描くように溶解すること (激しく振とう しないこと)。
 - ②完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。
 - ③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本剤に針を取り付け、溶解器にセットし、ソマトロピンの粉末と溶解液を混合し、静かに円を描くように溶解すること(激しく振とうしないこと)。
 - ②完全に溶けなかった場合、又は浮遊物が見られた場合は使用しないこと。
 - ③溶解後、溶解器を取り外して注入器に取り付けること。
 - ④取り付け後、注入器の使用方法に従って注射すること。
- 2)溶解後の保存方法

溶解後は注入器の使用説明書に従い、薬剤充填カートリッジを2~8 ℃で遮光保存し、42日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*1)。

- 3) その他
 - (1)1本の薬剤充填カートリッジを複数の患者と共有しないこと。
 - (2)1本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。
- 4) 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。

- (1)同一部位への反復注射は行わないこと。
- (2)神経走行部位を避けること。
- (3)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、部位をかえて注射すること。
- (4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- 5)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返し注射しない こと*²。

^{*1:}変性するおそれがある。

^{*2:}成長ホルモンは脂肪分解作用を有するため、注射部位の皮下脂肪の消失を生じるおそれがある。

15. その他の注意

その他の注意

- 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。
- 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。
- 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。¹⁷⁾¹⁸⁾
- 4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に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。
- 5)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。
- 6)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。¹⁹⁾

(解説)

【白血病発症について】

- ●成長ホルモン(GH)治療との関連性については、放射線照射や化学療法 などの危険因子により細胞がinitiationを受けていた場合、GHプロモー ター作用により白血病が発症する可能性もあると考えられている。²⁰⁾
- ●白血病発症の危険因子を有さない患者では一般小児の発症頻度と差がないとされている。^{21)~25)}
- ●GH分泌不全状態が白血病発症の危険因子であるとする見解もある。²⁶⁾

【脳腫瘍再発について】

● GH治療による脳腫瘍の再発の頻度は、GH治療を受けていない小児より 低く²⁴⁾²⁷⁾²⁸⁾、GH治療により脳腫瘍の再発率は上昇しない²⁴⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾とされ ている。

16. その他

該当しない

区. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

(「W.薬効薬理に関する項目 | 参照)

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

マウス、ラット又はネコを用いたin vivo試験において中枢系、消化器系、呼吸・循環器系、自律神経系、末梢神経系等に対する作用を検討した結果、最大投与量5mg/kg群でのみ軽度の自発運動の減少、胃液量及び総酸度の抑制、並びに尿中 Na^+ 、 K^+ 排泄の減少が認められた。また、この試験では被験薬、対照薬(下垂体由来ヒト成長ホルモン)ともインスリン様作用及び抗インスリン様作用は認められなかった。 $^{31)}$

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 (LD₅₀)³²⁾

マウス、ラット、イヌにおける各投与経路において40mg/kg、80mg/kgを投与した結果、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。

動物	経 路	性 別	結 果
	経 口	₹ 4	>80mg/kg
マウス	皮下	₹ 4	>40mg/kg
	筋肉内	₹ 4	>40mg/kg
	経 口	₹ 4	>80mg/kg
ラット	皮下	₹ 4	>40mg/kg
	筋肉内	₹ 4	>40mg/kg
イヌ	皮下	₹ 4	>40mg/kg

(2)反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性33)

- ①SD系ラットに0.05mg、0.5mg又は5mg/kg/日を13週間連続皮下投与したとき、高用量群で成長ホルモンの薬理作用に基づくと思われる体重増加、摂餌量増加、臓器重量増加及び乳腺の肥大が認められたが、中・低用量群では顕著な作用は認められなかった。
- ②カニクイザルに0.05mg、0.5mg又は5mg/kg/日を13週間連続皮下投与したとき、高・中用量群で成長ホルモンの薬理作用に基づくと思われる体重増加及び乳汁分泌が認められた。また、高用量群で総蛋白、アルブミン、コレステロール、トリグリセライド及びリン脂質が低下したが、回復試験で対照群と有意差は認められなかった。低用量群では、これらの作用は認められなかった。

2)慢性毒性

該当資料なし

(ヒト成長ホルモンである本剤は、実験動物に対しては異種蛋白であるため長期投与により免疫反応が生じる可能性が高く、慢性毒性試験は困難である。)

(3)生殖発生毒性試験 | 1)妊娠前・妊娠初期投与試験¹⁹⁾

SD系ラットに1.25、4又は12.5IU/kg/日を連続皮下投与した試験で、12.5IU/ kg/日群で交尾率及び妊娠率の低下、雄動物の受精能の低下が認められた が、胎児の生死、発育及び外表形態への影響は認められなかった。

2)器官形成期投与試験34/35/

SD系ラットに1.25、4又は12.5IU/kg/日を連続皮下投与した試験で催奇形 作用、胎児死亡率への影響は認められず、また出生児の生後発育、行動機 能、生殖能力への影響は認められなかった。

ウサギに0.25、0.56又は1.25IU/kg/日を連日皮下投与した試験で1.25IU/kg/ 日群で摂餌量の低下が認められた例で1例の流産がみられた。しかし、 胎児の生存、成長及び形態について悪影響は認められなかった。

3) 周産期·授乳期投与試験³⁶⁾

SD系ラットに1.25、4又は12.5IU/kg/日を連続皮下投与した試験で、F₀母 動物では哺育期に4IU/kg以上の投与群で体重増加と12.5IU/kg投与群で摂 餌量の増加が、また分娩時の死亡が4及び12.5IU/kg投与群で各1例認め られた。Fi出生児では生存性、生後発育、行動機能及び生殖能力に異常は なく、F₂出生児の発育にも影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1)抗原性試験³⁷⁾

モルモットによる全身性アナフィラキシー反応、マウスによるPCAテスト、 受身赤血球凝集反応において陽性を示したが、本剤の免疫原性はヒト血清 アルブミンと同程度かそれ以下であった。

2)変異原性試験38)

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、CHO細胞を用いた 染色体異常試験、マウスを用いた骨髄細胞小核試験のいずれにおいても、 変異原性は認められなかった。

3)局所刺激性試験39)

ウサギの筋肉内投与による局所刺激性試験において、局所障害性の程度は 生理食塩水と同程度であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

グロウジェクト注射用1.33mg:処方箋医薬品^{注)} グロウジェクト注射用8mg:処方箋医薬品^{注)} グロウジェクトBC注射用8mg: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

2. 有効期間又は使用 期限 使用期限:外箱及び直接容器に記載 グロウジェクト注射用1.33mg:2年 グロウジェクト注射用8mg:3年 グロウジェクトBC注射用8mg:3年

3. 貯法・保存条件

冷暗所 (2~8℃) に保存する。

4. 薬剤取り扱い上の 注意点

(1)薬局での取り扱い について

(2)薬剤交付時の注意 (患者等に留意す べき必須事項等)

該当しない

『WI. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 14.適用上の注意』の項を 参照のこと

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

グロウジェクト注射用1.33mg:1バイアル(添付溶解液付) グロウジェクト注射用8mg :1バイアル(添付溶解液付) グロウジェクトBC注射用8mg:1筒(カートリッジ)

7. 容器の材質

該当しない

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ノルディトロピン、ヒューマトロープ、サイゼン、ジェノトロピン、ソマトロピンBS皮下注「サンド」

同 効 薬:なし

9. 国際誕生年月日

1987年3月8日

 製造販売承認年月日 及び承認番号

	販売名	製造販売承認年月日	承認番号
	グロウジェクト注射用1.33mg	2009年2月27日(販売名変更による)	22100AMX00467000
ſ	グロウジェクト注射用8mg	2009年2月27日(販売名変更による)	22100AMX00466000
	グロウジェクトBC注射用8mg	2009年2月27日(販売名変更による)	22100AMX00465000

[注]: 旧販売名: グロウジェクト注1.33mg 承認年月日: 2000年3月15日 旧販売名: グロウジェクト注8mg 承認年月日: 2000年3月15日 旧販売名: グロウジェクトBC8mg 承認年月日: 2000年3月15日

11. 薬価基準収載年月日

グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg、 グロウジェクトBC注射用8mg (新販売名): 2009年9月25日 〔注〕: グロウジェクト注1.33mg、グロウジェクト注8mg、 グロウジェクトBC8mg (旧販売名): 2000年7月7日

12. 効能・効果追加、 用法・用量変更追加 等の年月日及びその 内容

1999年12月9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

2009年7月7日 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る) 2012年8月24日 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

13. 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成長ホルモン分泌不全性低身長症 再審査結果公表年月日:2002年9月25日 薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。
- ●骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 再審査結果公表年月日:2004年3月23日 薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。
- ●成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る) 再審査結果公表年月日:2014年3月24日 薬事法第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 との結果を得た。
- 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症 再審査結果公表年月日:2014年12月18日 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条 第2項第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との結果を得た。

14. 再審査期間

- ●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 1993年4月2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 1999年12月9日~2001年1月17日(終了)
- ・成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る) 2009年7月7日~2010年4月19日(終了)
- ●骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症 2012年8月24日~2012年10月15日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品 に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
グロウジェクト注射用1.33mg	112824603	2412402D8074	621282401
グロウジェクト注射用8mg	112835203	2412402L3050	621283501
グロウジェクトBC注射用8mg	112834502	2412402L2038	621283401
〔注〕:旧販売名			
グロウジェクト注1.33mg	112824603	2412402D8023	640444014
グロウジェクト注8mg	112835203	2412402L3026	640444015
グロウジェクトBC8mg	112834502	2412402L2020	640444016

17. 保険給付上の注意

適用対象となる患者は、原則として次の要件を満たすものであること。

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症の適用は、厚生労働省特定疾患 間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の 手引きの診断の基準確実例とすること。

- 2. ターナー症候群における低身長
 - 1) ターナー症候群における低身長への適用基準 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-2.0SD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。
 - 2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準 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。
 - (1) 成長速度 ≥4cm/年
 - (2)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。
 - (3) 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 ≥2cm/年 3年目以降 ≥1cm/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。

3. 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1) 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(小児期発症型)、もしくは(2) 成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

1) 小児期発症型: 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すべて3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、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3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

17. 保険給付上の注意 (つづき)

2) 成人期発症型:成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン(あるいは成長ホルモン単独)の分泌低下がある患者で、かつ1種類(成長ホルモンの単独欠損の患者では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3ng/mL以下(GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下)であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清 (血漿) 成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下 (GHRP-2負荷試験では9ng/mL以下)であること。

[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物質	ヒト成長ホルモン標準品		
	遺伝子組換え	下垂体抽出	
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下	3ng/mL以下	
GHRP-2	9ng/mL以下	15ng/mL以下	

- 4. 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症
 - 1) SGA性低身長症への適用基準 以下のいずれの基準も満たすこと。
 - (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-2 SD未満であること。なお、重症の新生児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、出生体重のみで判定すること。

- (2)治療の開始条件
 - ①3歳以上の患者であること。
 - ②身長が標準身長の-2.5 SD未満であること。
 - ③治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0 SD未満であること。
- (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。
- 2) SGA性低身長症の治療継続基準

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。

- (1) 成長速度 ≥4 cm/年
- (2)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。
- (3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。 2年目 ≥ 2.0cm/年

3年目以降 ≥ 1.0cm/年

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cm未満になった場合は、投与を中止すること。

上記治療継続基準(1)~(3)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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 田中敏章 他: 基礎と臨床、26(1),443,1992
- 2) 田中敏章 他: 新薬と臨床、47(8),1251,1998
- 3) 田中敏章 他: 基礎と臨床、28,813,1994
- 4) 田中敏章 他:薬理と治療、27(12),1857,1999
- 5) 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401の長期投与試験 (社内資料)
- 6) SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験(社内資料)
- 7) 高野加寿恵 他: 基礎と臨床、25(12),3717,1991
- 8) 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401のプラセボ対照 二重盲検群間比較試験(社内資料)
- 9) 野崎 修 他: 基礎と臨床、25(12),3672,1991
- 10) 河野誠一 他: 基礎と臨床、25(12),3683,1991
- 11) 松村泰江 他: 基礎と臨床、25(12),3679,1991
- 12) 下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対するJR-401の効果 (社内資料)
- 13) ヒトでの皮下投与における生物学的同等性試験(社内資料)
- 14) 幸 義和 他:基礎と臨床、25(12),3699,1991
- 15) Gustafsson, J.: Acta Pediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- 16) Randall, R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 17) Sklar CA., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 87 (7), 3136, 2002
- 18) Ergun-Longmire B., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 91 (9), 3494, 2006
- 19) 渡瀬貴博 他: 基礎と臨床、27(15),5733,1993
- 20) 渡辺 昌 : ヒト成長ホルモン、監修 岡田義昭、メディカルレビュー社、 325. 1994
- 21) 西 美和: 小児科診療、61(5), 1038, 1998
- 22) Nishi Y. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 84 (6), 1961, 1999
- 23) Allen DB. et al. : J. Pediatr., 131, S32, 1997
- 24) Blethen SL. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 81, 1704, 1996
- 25) Wilton P.: Adverse EventsReport No.9, KIGS Biannual Report 1997 (1) . 33, 1997
- 26) Rapaport R. et al. : J. Pediatr. 126, 759, 1995
- 27) 横谷 進 他: 第32回 日本小児内分泌学会(金沢) 51, 1998
- 28) Ogilvy-Stuart AL. et al. : BMJ. 304, 1601, 1992
- 29) 有阪 治: 小児内科、28(3),375,1996
- 30) DeVile CJ. et al. : Archives of Disease in Childfood, 75, 108, 1996
- 31) 森野久弥 他: 基礎と臨床、25(12),3687,1991
- 32) Algate, D. R. et al. : 基礎と臨床、 25 (12), 3623, 1991
- 33) Spencer-Briggs, D. J. et al. : 基礎と臨床、 25 (12) , 3633, 1991
- 34) 福西克弘 他:基礎と臨床、27(15),5749,1993
- 35) 浜本昇一 他 : 基礎と臨床、27(15),5776,1993
- 36) 渡部 勇 他:基礎と臨床、27(15),5789,1993
- 37) Algate, D. R. et al. : 基礎と臨床、 25 (12), 3651, 1991
- 38) Eryl Jones et al. : 基礎と臨床、 25(12), 3659, 1991
- 39) Michael P. Liggett et al. : 基礎と臨床、 25 (12), 3667, 1991

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 | 本剤は海外において承認及び市販はされていないが、本剤の原体輸入先であ るBTG社の製造するソマトロピン(遺伝子組換え)を用いた製剤は、世界44ヵ 国で承認されている。(2012年3月調査)

2. 海外における 臨床支援情報 該当しない

XⅢ. 備考 その他の関連資料

該当しない

JCRファーマ 株式会社 兵庫県芦屋市春日町3・19