

## 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

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

**グロウジェクト®皮下注6mg**

**グロウジェクト®皮下注12mg**

Growject® S.C. Injection 6mg

Growject® S.C. Injection 12mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

剤形	注射剤						
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）						
規格・含量	<table><thead><tr><th>製剤名</th><th>ソマトロピン（遺伝子組換え）の含量</th></tr></thead><tbody><tr><td>皮下注 6 mg</td><td>1カートリッジ中 6mg</td></tr><tr><td>皮下注12mg</td><td>1カートリッジ中 12mg</td></tr></tbody></table>	製剤名	ソマトロピン（遺伝子組換え）の含量	皮下注 6 mg	1カートリッジ中 6mg	皮下注12mg	1カートリッジ中 12mg
製剤名	ソマトロピン（遺伝子組換え）の含量						
皮下注 6 mg	1カートリッジ中 6mg						
皮下注12mg	1カートリッジ中 12mg						
一般名	和名：ソマトロピン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Somatropin（Genetical Recombination）（JAN）						
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2016年8月8日						
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2016年12月9日 販売開始年月日：2017年1月17日						
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	JCRファーマ株式会社 TEL：0800-100-8100						

■本IFは2024年1月改訂（第3版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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。



8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準記載年月日、販売開始年月日	62
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	63
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	63
11. 再審査期間	63
12. 投薬期間制限に関する情報	63
13. 各種コード	64
14. 保険給付上の注意	64
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	66
2. その他の参考文献	67
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	68
2. 海外における臨床支援情報	68
<b>XIII. 備考</b>	
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	69
2. その他の関連資料	69

# 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 (Israel) Ltd.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A4255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、細胞破碎、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チド（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ーン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し、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）イからハ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における骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者の効能追加について、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）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

液状製剤であるグロウジェクト皮下注6mg及びグロウジェクト皮下注12mgについて、2016年8月に承認を取得した。

グロウジェクト注射用1.33mgは2017年4月、グロウジェクト注射用8mgは2021年4月、グロウジェクトBC注射用8mgは2022年4月に承認整理を行った。

グロウジェクト皮下注6mg及びグロウジェクト皮下注12mgについて、SHOX異常症における低身長患者を対象とした第Ⅲ相試験により有効性及び安全性を検討した結果、2023年6月「骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長」の効能又は効果が追加承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

(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。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

### (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 $\geq$ 6.0cm、 $\Delta$ 成長速度 $\geq$ 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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

#### 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 $\geq$ 4cm/年、 $\Delta$ 成長速度 $\geq$ 1cm/年）を示した。

（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

#### 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、0.006mg/kg/日投与群、0.012mg/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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

#### 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ヵ月投与した（S202試験）。また、0.23mg/kg/週又は0.47mg/kg/週、24ヵ月投与（S301試験）の後に、それらの患者に継続投与（S302試験）を行った。本剤により暦年齢相当身長SDS（標準偏差スコア）の変化量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。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

#### 5) SHOX異常症における低身長

骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長患者に対し、0.35mg/kg/週群及び無治療群（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0.35mg/kg/週）の2群に24ヵ月投与した（X301試験）。本剤により、試験開始12ヵ月後の暦年齢相当身長SDSの変化量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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

### (3) 安全性情報（副作用及び臨床検査値の変動）

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

#### 1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査（グロウジェクト注射用1.33mg及びグロウジェクト注射用8mg）及び市販後の使用成績調査（グロウジェクト注射用1.33mg）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。（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（グロウジェクト注射用1.33mg）、市販後の使用成績調査（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（再審査終了時）及び特別調査（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。

3) 成人成長ホルモン分泌不全症

臨床試験（グロウジェクトBC注射用8mg）及び使用成績調査（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（グロウジェクトBC注射用8mg）及び特定使用成績調査（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) SHOX異常症における低身長

臨床試験における安全性評価対象19例中1例（5.3％）にインスリン抵抗性1件の副作用が報告された。

6) 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（グロウジェクト注射用1.33mg：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、グロウジェクト注射用8mg：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 グロウジェクト注射用1.33mg：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、グロウジェクト注射用8mg：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。（「V. 5. (7) その他」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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 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

グロウジェクト®皮下注6mg  
グロウジェクト®皮下注12mg

(2) 洋名

Growject® S.C. Injection 6mg  
Growject® S.C. Injection 12mg

(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、皮下注を記し、末尾に含量（mg）を付した。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）：ソマトロピン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）：Somatropin（Genetical Recombination）（JAN）、somatropin（INN）

(3) ステム：som-（成長ホルモン）

### 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

Phe-Pro-Thr-Ile-Pro-Leu-Ser-Arg-Leu-Phe-Asp-Asn-Ala-Met-Leu-<sup>10</sup>  
Arg-Ala-His-Arg-Leu-His-Gln-Leu-Ala-Phe-Asp-Thr-Tyr-Gln-Glu-<sup>20</sup> <sup>30</sup>  
Phe-Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-Glu-Gln-Lys-Tyr-Ser-Phe-Leu-<sup>40</sup>  
Gln-Asn-Pro-Gln-Thr-Ser-Leu-Cys-Phe-Ser-Glu-Ser-Ile-Pro-Thr-<sup>50</sup> <sup>60</sup>  
Pro-Ser-Asn-Arg-Glu-Glu-Thr-Gln-Gln-Lys-Ser-Asn-Leu-Glu-Leu-<sup>70</sup>  
Leu-Arg-Ile-Ser-Leu-Leu-Ile-Gln-Ser-Trp-Leu-Glu-Pro-Val-<sup>80</sup> <sup>90</sup>  
Gln-Phe-Leu-Arg-Ser-Val-Phe-Ala-Asn-Ser-Leu-Val-Tyr-Gly-Ala-<sup>100</sup>  
Ser-Asp-Ser-Asn-Val-Tyr-Asp-Leu-Leu-Lys-Asp-Leu-Glu-Glu-Gly-<sup>110</sup> <sup>120</sup>  
Ile-Gln-Thr-Leu-Met-Gly-Arg-Leu-Glu-Asp-Gly-Ser-Pro-Arg-Thr-<sup>130</sup>  
Gly-Gln-Ile-Phe-Lys-Gln-Thr-Tyr-Ser-Lys-Phe-Asp-Thr-Asn-Ser-<sup>140</sup> <sup>150</sup>  
His-Asn-Asp-Asp-Ala-Leu-Leu-Lys-Asn-Tyr-Gly-Leu-Leu-Tyr-Cys-<sup>160</sup>  
Phe-Arg-Lys-Asp-Met-Asp-Lys-Val-Glu-Thr-Phe-Leu-Arg-Ile-Val-<sup>170</sup> <sup>180</sup>  
Gln-Cys-Arg-Ser-Val-Glu-Gly-Ser-Cys-Gly-Phe-<sup>190</sup>

#### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$

分子量：約22,125

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ソマトロピンは、天然型成長ホルモンと同一のアミノ酸組成及び配列をもつ、191個のアミノ酸からなるポリペプチドである。

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

遺伝子組換えヒト成長ホルモン、r-hGH、JR-8810、JR-401、JR-401-Liq（治験番号）

### 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：本品に水を加え、1mL当たり本品2mgを含む液の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

原体における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期 保存試験	-20℃以下、暗所	36ヵ月	36ヵ月まで変化は認められず、 規格内であった。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 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）

(2) 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）

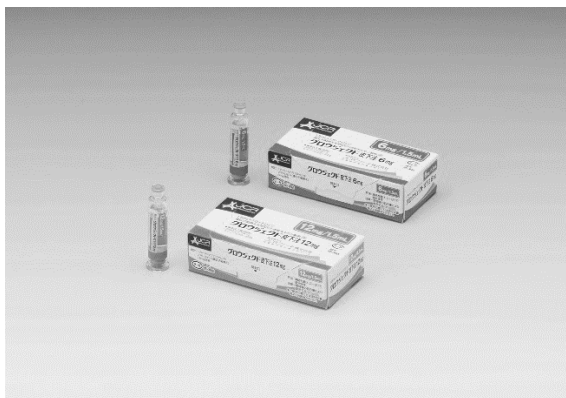
## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別  
注射剤

(2) 製剤の外観及び性状  
外観：



性状：無色透明の液

(3) 識別コード  
該当しない

(4) 製剤の物性  
pH：6.0～6.4  
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.1

(5) その他  
該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		グロウジェクト 皮下注6mg	グロウジェクト 皮下注12mg
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）	1カートリッジ （1.5mL）中 6mg	1カートリッジ （1.5mL）中 12mg
添加剤	緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム水和物	2.34mg
	pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量
		リン酸	適量
	等張化剤	D-マンニトール	60mg
	安定剤	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール※	3mg
	保存剤	フェノール	5mg

本剤は大腸菌を用いて製造される。

※抗酸化剤としてジブチルヒドロキシルエンを含有

### (2) 電解質等の濃度

該当しない

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

表示された mg たん白質の 95～115%を含有する。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

r-hGHの脱アミド体及び重合体

## 6. 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。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期 保存試験	2～8℃、暗所	18カ月	ガラス製カートリッジ	両製剤とも脱アミド体の増加が見られたものの、いずれの項目も18カ月まで規格内であった。	
加速試験	25℃、暗所	3カ月	ガラス製カートリッジ	脱アミド体含量の増加が認められ、グロウジエクト皮下注6mgは3カ月、グロウジエクト皮下注12mgは2カ月で規格を上回った。	
苛酷 試験	温度	30℃、暗所	8週間	ガラス製カートリッジ	脱アミド体含量の増加が認められ、両製剤とも8週間で規格を上回った。
		40℃、暗所	4週間	ガラス製カートリッジ	脱アミド体含量の増加が認められ、両製剤とも2週間で規格を上回った。
	光	白色光2000lx、 近紫外光5W/m <sup>2</sup> 、 25℃	白色光120万lx・h および近紫外光 200W・h/m <sup>2</sup> の 照射が終了する まで	ガラス製カートリッジ + カートン包装	両製剤とも保存期間中規格内であった。
				ガラス製カートリッジ	両製剤とも単量体含量と定量値の減少、脱アミド体含量の増加、不溶性異物の生成が認められた。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 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  
該当しない

(2) 包装

グロウジェクト皮下注6mg : 1カートリッジ

グロウジェクト皮下注12mg : 1カートリッジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

該当しない

## 11. 別途提供される資材類

専用注入器：グロウジェクターL（製造販売元：PHC株式会社）

グロウジェクターL使い方ガイドを含むスターターキット

専用注入器：グロウジェクターDuo（製造販売元：PHC株式会社）

専用注入器の使い方ガイドを含むスターターキット

## 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

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

骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症〉

5.1 本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き」を参照すること。

##### 〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

#### 5.2 適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の $-2.0SD$ 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。

#### 5.3 治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$
- ・治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が、 $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合。
- ・治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
2年目  $\geq 2\text{cm/年}$   
3年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$

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

##### 〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

5.4 本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

5.4.1 小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。

- ・2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- ・頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

5.4.2 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。

- ・成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- ・成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

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

**5.5 適用基準**

以下のいずれの基準も満たすこと。

**5.5.1 出生時**

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のうちどちらかが、在胎週数相当の-2SD未満であること。

なお、重症の新生児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。

**5.5.2 治療の開始条件**

- ・ 3歳以上の患者であること。
- ・ 身長が標準身長の-2.5SD未満であること。
- ・ 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。

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

**5.6 治療継続基準**

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- ・ 成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$
- ・ 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合。
- ・ 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。  
 2年目  $\geq 2.0\text{cm/年}$   
 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が $2\text{cm}$ 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。

**〈骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉**

**5.7 適用基準**

SHOX異常症と確定診断された者で、身長が標準身長の-2.0SD以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合

**5.8 治療継続基準**

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療を継続する。

- ・ 成長速度 $\geq 4\text{cm/年}$
- ・ 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm/年}$ 以上の場合
- ・ 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合  
 2年目  $\geq 2\text{cm/年}$   
 3年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$

上記治療継続基準のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

ターナー症候群は、SHOX遺伝子を含む領域が欠損する染色体異常により、低身長や中手骨短縮といった骨格異常が臨床症状として生じることが知られている<sup>1)</sup>。疾患の類似性から、海外ではSHOX異常症における低身長患者及びターナー症候群における低身長患者を対象に、0.35mg/kg/週の用量で成長ホルモン（GH）製剤を使用した臨床試験が実施され、その結果、最終身長の改善、その成長経緯及び改善の程度が2つの疾患で同様であったことが報告されている。なお、死亡又は投与中止に至る有害事象の発現はいずれの疾患においても認められなかった<sup>2) 3)</sup>。

上記のことから、SHOX異常症における低身長に対する本剤の用量は、本邦においても海外と同一の0.35mg/kg/週とすることで、安全性を担保しつつ成長促進効果を得ることが可能と考えた。

骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長に対するX301試験において、本剤を0.35mg/kg/週の用量で投与した結果、主要評価項目である試験開始12ヵ月後の身長SDSの変化量及び副次評価項目で本剤の成長促進効果が示された。また、本剤は国内において20年以上の投与実績があり、低身長の機序がSHOX異常症と類似しているターナー症候群を含め、十分に安全性が示されており、X301試験においても安全性に特筆すべき問題はなかった。以上から、SHOX異常症における低身長に対する用法及び用量を「通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。」と設定した。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

## 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

#### 〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

7.1 本剤の投与量は、血清IGF- I 濃度を参照して調整すること。血清IGF- I 濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF- I 濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。[8.3参照]

7.2 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF- I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF- I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。[8.3参照]

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

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

## 5. 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

試験区分	試験番号	デザイン 対象の選択	有効性	安全性
第II相	A201試験	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	○	○
第III相	A202試験	多施設共同 オープン試験 無対照	○	○

○：評価資料

#### 2) SGA性低身長症

試験区分	試験番号	デザイン 対象の選択	有効性	安全性
第II相	S202試験	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	○	○
第III相	S301試験 S302試験	多施設共同 非盲検 無作為割付 並行群間比較試験	○	○

○：評価資料

### 3) SHOX異常症における低身長（2023年6月効能追加）

試験区分	試験番号	デザイン 対象の選択	有効性	安全性
第III相	X301試験	多施設共同 非盲検 無作為割付 並行群間比較試験	○	○

○：評価資料

#### (2) 臨床薬理試験

忍容性試験

単回投与試験<sup>4)</sup>

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) 本剤は皮下注製剤であり、筋注は承認された用法及び用量外である。本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長：通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。

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

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症：通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。

骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長：通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。

#### (3) 用量反応探索試験

##### 1) 成長ホルモン分泌不全症低身長症

該当資料なし

##### 2) ターナー症候群における低身長症<sup>5) 6)</sup>

###### 第Ⅲ相試験

目的：グロウジェクト注4IUのターナー症候群の低身長治療に対する有効性及び安全性の検討

対象：骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長患者98例

試験方法：グロウジェクト注4IU0.5IU（0.175mgに相当）/kg（48例）または1.0IU（0.35mgに相当）/kg（50例）を、週に6～7回に分けて皮下注射した。投与期間は2年間とした。

評価項目：成長速度、成長速度SDS、身長SDSなど

解析計画：評価項目に関して、投与群別の解析を行った。△成長率については、成長ホルモン分泌不全の有無別のサブグループ解析を行った。

●臨床効果 (有効率)<sup>5)</sup>

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±SD

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

\*社内資料 (Δ成長速度: 対投与前成長速度)

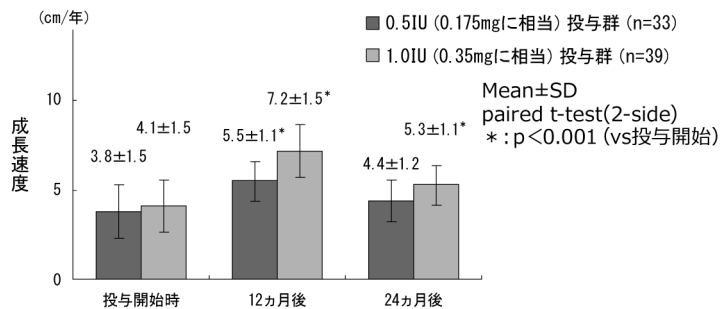
\*\*成長科学協会のターナー症候群治療継続基準を満たす成長速度を示した症例を有効と判定した。

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	Δ成長速度
1年以内	≥4cm/年	≥1cm/年
2年目	≥2cm/年	規定なし

●身長伸び (成長速度)<sup>6)</sup>

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。

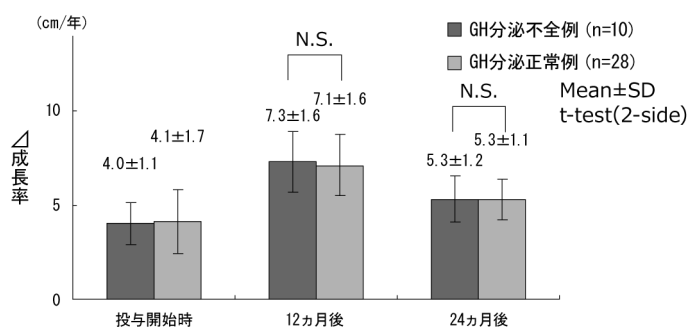
	投与開始時	24ヵ月後	
0.5IU投与群	-3.79±1.14	-3.47±1.06	Mean±SD
1.0IU投与群	-3.75±0.96	-2.86±1.04**	

\*: 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]

●GH分泌不全の有無による成長促進効果（サブグループ解析）<sup>6)</sup>

GH分泌不全の有無による成長速度の比較を行った。1.0IU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。



●安全性<sup>6)</sup>

安全性評価対象97例中17例（17.5%）に副作用が37件発現した。

投与群別の副作用発現率は、0.5IU投与群6/47例（12.8%）、1.0IU投与群11/50例（22.0%）であった。

臨床検査値における副作用の発現頻度は白血球数の上昇（2/97例、2.1%）、AST（GOT）及びALT（GPT）の上昇（各3/97例、3.1%）、ALPの上昇（1/97例、1.0%）、γ-GTPの上昇（1/97例、1.0%）、T<sub>3</sub>及びT<sub>4</sub>の異常（各1/97例、1.0%）、TSHの上昇（2/97例、2.1%）、IGF-I高値（1/97例、1.0%）、蛋白（1/97例、1.0%）、沈渣（1/97例、1.0%）、潜血（3/97例、3.1%）であった。「TSHの上昇」の2例のうち1例が「甲状腺機能低下」と診断され、「AST（GOT）及びALT（GPT）の上昇」の3例のうち2例が「肝障害」と診断され、「潜血」がみられた3例のうち2例が「尿潜血」と診断され、「蛋白」がみられた1例については「蛋白尿」と診断された。それ以外の臨床症状として、耐糖能異常（4/97例、4.1%）、倦怠感（1/97例、1.0%）がみられた。

死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

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

**第Ⅱ相 S202試験<sup>7)</sup>**

目的：骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者を対象とした、グロウジェクト0.24mg/kg/週及び0.48mg/kg/週の有効性の比較検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、無作為割付、無治療対照（試験開始後12ヵ月）、並行群間比較試験

対象：骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者37例

試験方法：試験開始後12ヵ月間は無治療で、その後0.24mg/kg/週又は0.48mg/kg/週で12ヵ月間本剤を投与するⅠ群（13例）、0.24mg/kg/週で24ヵ月間本剤を投与するⅡ群（12例）、0.48mg/kg/週で24ヵ月間本剤を投与するⅢ群（12例）の3群を設定した。本剤は体重kg当たりの投与量を1日1回就寝前（就寝直後も可）に連日皮下投与した。試験期間は24ヵ月間とした。

有効性主要評価項目：試験開始後12ヵ月間における暦年齢相当身長SDSの変化量

有効性副次評価項目：暦年齢相当身長SDS、暦年齢相当身長SDSの変化量（主要評価項目を含まない）、暦年齢相当成長速度SDSの変化量など

安全性評価項目：耐糖能、臨床検査項目、有害事象

解析方法：主要評価項目及び試験開始後12ヵ月間の副次評価項目について、Ⅰ群及びⅡ群間、Ⅰ群及びⅢ群間で、試験開始後24ヵ月間の副次評価項目はⅡ群及びⅢ群間で、t検定を用いて比較した。

●暦年齢相当身長SDSの変化量（主要・副次評価項目）

主要評価項目である試験開始後12ヵ月間の暦年齢相当身長SDSの変化量（Mean±SD）は、Ⅱ群及びⅢ群においてはそれぞれ0.615±0.332及び0.937±0.397であり、Ⅰ群（0.018±0.158）と比較して統計学的に有意な増加が認められた（p<0.001、t検定）。

副次評価項目である試験開始後24ヵ月間における暦年齢相当身長SDSの変化量は、Ⅱ群は1.032±0.401、Ⅲ群は1.439±0.447で、Ⅲ群はⅡ群と比較して統計学的に有意な増加を示した（p=0.041、t検定）。

群（用量）	暦年齢相当身長 SDS の変化量	
	主要評価項目：12ヵ月後（例数）	副次評価項目：24ヵ月後（例数）
Ⅰ群 （無治療）	0.018±0.158（13）	—
Ⅱ群 （0.24mg/kg/週）	0.615±0.332（10） p<0.001*	1.032±0.401（10） —
Ⅲ群 （0.48mg/kg/週）	0.937±0.397（11） p<0.001**	1.439±0.447（11） p=0.041***

\*：Ⅰ群 vs Ⅱ群の群間比較 [t検定]

\*\*：Ⅰ群 vs Ⅲ群の群間比較 [t検定]

\*\*\*：Ⅱ群 vs Ⅲ群の群間比較 [t検定]

Mean±SD



●暦年齢相当身長SDS及び暦年齢相当成長速度SDSの経時推移（副次評価項目）

暦年齢相当身長SDS及び暦年齢相当成長速度SDSの経時推移を以下に示した。

項目	群（用量）	試験開始時（例数）	12カ月後（例数）	24カ月後（例数）
暦年齢 相当身長 SDS	I 群 （無治療）	-2.873±0.663（13）	-2.855±0.701（13）	
	II 群 （0.24mg/kg/週）	-2.735±0.548（10）	-2.120±0.572（10）	-1.703±0.643（10）
	III 群 （0.48mg/kg/週）	-2.895±0.625（11）	-1.958±0.904（11）	-1.456±0.967（11）
暦年齢 相当 成長速度 SDS	I 群 （無治療）	-1.807±1.991（13）	-0.771±0.924（13）	
	II 群 （0.24mg/kg/週）	-1.244±1.393（10）	2.918±1.975（10）	2.004±1.368（10）
	III 群 （0.48mg/kg/週）	-1.382±0.690（11）	4.838±1.905（11）	2.861±1.719（11）

Mean±SD

●安全性

0～12カ月の副作用は、I 群0例、II 群12例中4例（33.3%）9件、III 群12例中3例（25.0%）9件であった。II 群で認められた副作用は、蕁麻疹1例3件、頭痛1例2件など、III 群で認められた副作用は、頭痛1例3件、尿中血陽性1例2件などであった。

0～24カ月の副作用は、II 群12例中6例（50.0%）12件、III 群12例中6例（50.0%）28件であった。10%以上の発現が認められた副作用は、III 群の四肢痛2例（16.7%）4件であった。

重篤な副作用は、II 群で認められたリンパ管腫1例であった。投与中止に至った有害事象はIII 群で認められたてんかん1例であった。死亡例は認められなかった。

5) SHOX異常症における低身長

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①成長ホルモン分泌不全性低身長症

ア) グロウジェクト注4IU<sup>8)</sup>

目的：グロウジェクト注4IUを12カ月投与時の成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する有効性及び安全性の検討

対象：成長ホルモン分泌不全性低身長症患者77例

試験方法：GH未治療例（新規例45例）及び他のGH治療例（切替例32例）をそれぞれ皮下投与（皮下注）と筋肉内投与（筋注）に分け4群とし、皮下注群にはグロウジェクト注4IU0.5IU（0.175mgに相当）/kgを週に6～7回に分けて皮下に注射し、筋注群には0.5IU/kgを週に2～4回に分けて筋肉内に注射した。投与期間は12カ月間とした。

評価項目：有効率（成長科学協会の治療継続基準以上の成長率）、成長パラメータの変化など

注）本剤は皮下注製剤であり、筋注は承認された用法及び用量外である。

イ) グロウジェクト注24IU<sup>9)</sup>

目的：グロウジェクト注24IUの成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する有効性及び安全性の検討

対象：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患者45例

試験方法：新規例（28例）及び切替例（17例）にグロウジェクト注24IU0.5IU/kgを週に6～7回に分けて皮下に注射した。投与期間は6カ月間とした。

主要評価項目：成長率

副次評価項目：身長SDSなど

解析計画：評価項目に関して、新規例と切替例別のサブグループ解析を行った。

●臨床効果（有効率）

ア) グロウジェクト注4IU<sup>8)</sup>

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

\*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。

注) 本剤は皮下注製剤であり、筋注は承認された用法及び用量外である。

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）

治療期間	判定基準	治療継続基準		備考
		成長速度*	Δ成長速度**	
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	規定なし	骨年齢 男子：17歳未満 女子：15歳未満 重篤な副作用のないこと
3年目		≥2.0cm/年		
4年目		≥1.8cm/年		
5年目		≥1.4cm/年		
6年目		≥1.2cm/年		
7年目以降		≥1.0cm/年		

\*成長速度 = 投与期間中の身長伸び ÷ 投与期間 (日) × 365, 単位 ; cm/年

\*\* Δ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24IU<sup>9)</sup>  
 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**	
		投与開始時	切替時	6ヵ月時*		
新規例	28	4.7±1.0	/	8.7±2.7	96.4% (27/28)	91.1% (41/45)
切替例	17	5.2±1.4		7.0±1.6	6.7±1.4	

\*本剤投与6ヵ月の身長伸びを年間成長速度に換算した。

\*\*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。

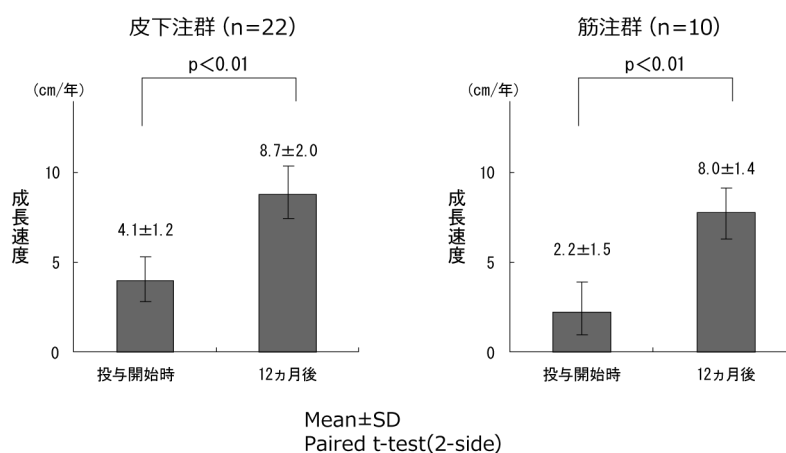
有効性評価基準

新規例	a. 投与期間中の成長速度 (cm/年) $\geq 6.0$ cm/年
	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) $\geq 2.0$ cm/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1年間の暦年齢相当成長速度SDS

●身長の伸び (成長速度)

ア) グロウジェクト注4IU<sup>8)</sup>

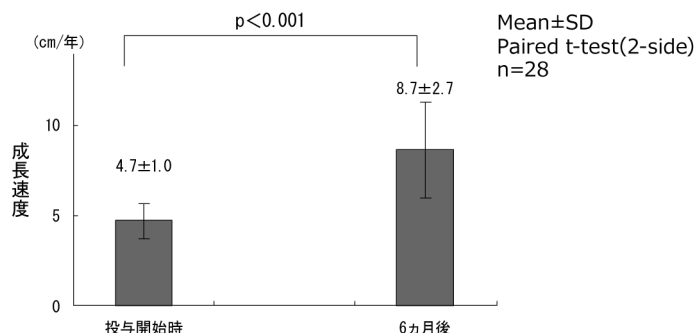
成長速度 (cm/年) は、いずれの投与群も有意な増加が認められた ( $p < 0.01$ , paired t-test (2-side)) 。



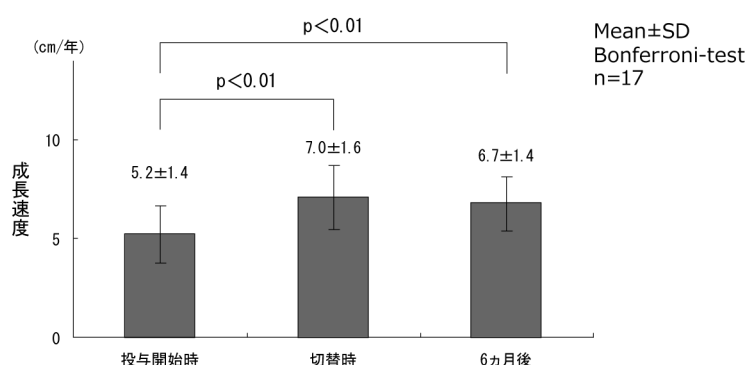
注) 本剤は皮下注製剤であり、筋注は承認された用法及び用量外である。

イ) グロウジェクト注24IU<sup>9)</sup>

主要評価項目である成長速度 (cm/年) は、投与開始時に比し有意な増加を示した (p<0.001、paired t-test (2-side) ) 。



他の成長ホルモン製剤からの切替例 (17例) においても、切替時と同様の成長速度を示した。



●安全性

ア) グロウジェクト注4IU<sup>8)</sup>

安全性評価対象70例中2例に副作用が発現した。新規例、切替例の各1例で甲状腺ホルモン分泌の低下を示した。投与中止に至った副作用は認められなかった。

イ) グロウジェクト注24IU<sup>9)</sup>

安全性評価対象45例中11例 (24.4%) に副作用が25件発現した。新規例、切替例の別では、新規例において28例中9例 (32.1%)、切替例において17例中2例 (11.8%) の副作用発現であった。

臨床検査値における副作用の発現頻度は白血球数の上昇 (5/45例、11.1%)、好中球の上昇 (1/45例、2.2%)、リンパ球の減少 (1/45例、2.2%)、異型リンパ球の出現 (2/45例、4.4%)、幼若白血球の出現 (1/45例、2.2%)、T<sub>3</sub>及びT<sub>4</sub>の上昇 (1/45例、2.2%)、総コレステロールの上昇 (2/45例、4.4%)、BUNの上昇 (1/45例、2.2%)、ALT (GPT) の上昇 (1/45例、2.2%)、尿潜血 (1/45例、2.2%)、尿沈渣 (2/45例、4.4%)、尿蛋白 (1/45例、2.2%)、Pの上昇 (1/45例、2.2%)、抗hGH抗体の出現 (3/45例、6.7%) であった。

自他覚症状の副作用として、アトピー性皮膚炎 (1/45例、2.2%) が認められた。

死亡例及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

注) 本剤は皮下注製剤であり、筋注は承認された用法及び用量外である。

②ターナー症候群における低身長

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

③成人成長ホルモン分泌不全症

**第Ⅱ相 A201試験<sup>10)</sup>**

目的：重症成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者を対象とした、グロウジェクトの有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為割付、並行群間比較試験

対象：AGHD患者94例

試験方法：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。用法及び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。投与期間は24週間とした。

主要評価項目：躯幹部体脂肪率の変化量

副次評価項目：躯幹部体脂肪率、除脂肪体重率及び量、全身体脂肪率及び量、総コレステロール、LDL-コレステロール、IGF-Iなど

解析計画：評価項目に関して、投与群別の解析を行った。

●躯幹部体脂肪率の変化量（主要評価項目）

24週投与において、0.006mg投与群及び0.012mg投与群の躯幹部体脂肪率は投与開始時に比べ有意に減少した（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。また、24週後の躯幹部体脂肪率の変化量はプラセボ投与群に比し有意に大きかった（ $p < 0.001$ 、t検定）。

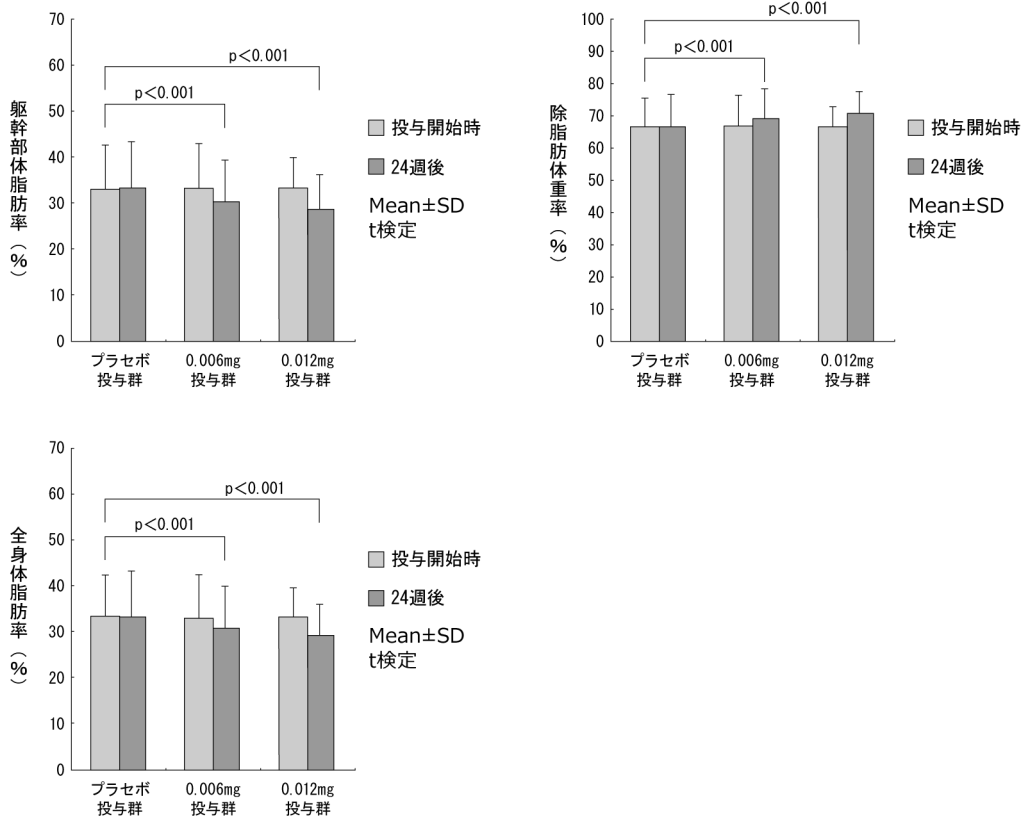
群	躯幹部体脂肪率（%）の変化量（投与開始時～24週後）	
	Mean±SD（例数）	95%信頼区間
プラセボ投与群	0.24±2.07（31）	-0.52～0.99
0.006mg投与群	-3.03±2.51（31）*、**	-3.95～-2.11
0.012mg投与群	-4.58±2.59（32）*、**	-5.51～-3.64

\*：p値 群内比較：投与開始時 vs 24週後（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）

\*\*：p値 群間比較：vs プラセボ投与群（ $p < 0.001$ 、t検定）

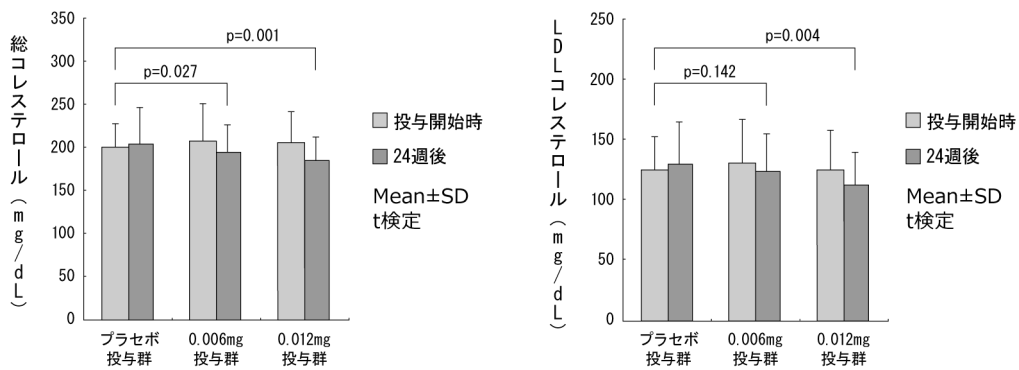
●体組成（特に内臓脂肪）（副次評価項目）

投与開始時と24週後のプラセボ投与群、0.006mg投与群及び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（ $p < 0.001$ 、t検定）。



●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。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（ $p = 0.027$ 及び $p = 0.001$ 、t検定）。また、0.012mg投与群において、LDL-コレステロールはプラセボ投与群と比較して有意に減少した（ $p = 0.004$ 、t検定）。



●IGF- I（副次評価項目）

0.006mg投与群及び0.012mg投与群における投与24週後の血清IGF- I SDSは、投与開始時と比較して有意に増加した（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。また、血清IGF-I SDSの変化量はプラセボ投与群に比し有意に大きかった（ $p < 0.001$ 、t検定）。

群	血清IGF- I SDS		
	開始時	変化量（投与開始時～24週後）	
	Mean±SD（例数）	Mean±SD（例数）	95%信頼区間
プラセボ投与群	-2.760±1.407（31）	-0.131±0.545（31）	-0.331～0.069
0.006mg投与群	-2.977±1.771（31）	1.971±1.270（31）*、**	1.505～2.437
0.012mg投与群	-3.096±1.972（32）	3.633±1.667（32）*、**	3.032～4.233

\*：p値 群内比較：投与開始時 vs 24週後（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）

\*\*：p値 群間比較：vs プラセボ投与群（ $p < 0.001$ 、t検定）

●安全性

安全性評価対象94例中、投与群別の副作用は0.012mg投与群32例中11例（34.4%）54件、0.006mg投与群31例中11例（35.5%）20件、プラセボ投与群31例中11例（35.5%）24件であった。5%以上の発現が認められた副作用は、0.012mg投与群では浮腫、好酸球数増加がいずれも3例（9.4%）、関節痛が2例（6.3%）、0.006mg投与群ではALT増加、AST増加、 $\gamma$ -GTP増加がいずれも2例（6.5%）であり、プラセボ投与群では注射部位出血が4例（12.9%）、AST増加が3例（9.7%）、注射部位疼痛、ALT増加がいずれも2例（6.5%）であった。死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

④SGA性低身長症

第Ⅲ相 S301試験<sup>7)</sup>

目的：骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者を対象としたグロウジェクト0.23mg群及び0.47mg群間の有効性及び安全性の比較検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、無作為割付、並行群間比較試験

対象：骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者88例

試験方法：0.23mg/kg/週で24ヵ月間本剤を投与する0.23mg群（43例）、0.47mg/kg/週で24ヵ月間本剤を投与する0.47mg群（45例）の2群を設定した。本剤は該当する体重kgあたりの投与量を1日1回皮下投与した。試験期間は24ヵ月間とした。

有効性主要評価項目：投与24ヵ月後の暦年齢相当身長SDSの変化量

有効性副次評価項目：暦年齢相当身長SDS、投与12ヵ月後の暦年齢相当身長SDSの変化量、暦年齢相当成長速度SDS、暦年齢相当成長速度SDSの変化量など

安全性評価項目：耐糖能、臨床検査項目、有害事象

解析計画：評価項目に関して、投与群別の解析を行った。

● 暦年齢相当身長SDSの変化量（主要・副次評価項目）

主要評価項目である投与24ヵ月後の暦年齢相当身長SDSの変化量（Mean±SD）は、0.47mg群においては1.497±0.440で、0.23mg群（0.840±0.418）と比較して有意に大きかった（ $p < 0.001$ 、t検定）。

副次評価項目である投与12ヵ月後における暦年齢相当身長SDSの変化量（Mean±SD）は、0.47mg群においては1.025±0.336で、0.23mg群（0.634±0.322）と比較して有意に大きかった（ $p < 0.001$ 、t検定）。

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） $p < 0.001^*$

\*：0.23mg群との群間比較 [t検定]

Mean±SD

● 暦年齢相当身長SDS及び暦年齢相当成長速度SDSの経時推移（副次評価項目）

12ヵ月後及び24ヵ月後の暦年齢相当身長SDS及び暦年齢相当成長速度SDSは、試験開始時と比較して、0.23mg群及び0.47mg群ともに統計学的に有意な増加を示した（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。

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

Mean±SD

● 安全性

安全性評価対象88例中43例（48.9%）に副作用が80件発現した。投与群別の副作用発現率は、0.23mg群20/43例（46.5%）、0.47mg群23/45例（51.1%）であった。5%以上の発現が認められた副作用は、0.23mg群ではブドウ糖負荷試験異常が5例（11.6%）、ALT（GPT）増加が4例（9.3%）、AST（GOT）増加が3例（7.0%）、0.47mg群ではブドウ糖負荷試験異常が6例（13.3%）、好酸球数増加が4例（8.9%）、四肢痛及び尿中血陽性がいずれも3例（6.7%）であった。

重篤な副作用は0.23mg群で2例2件（アデノイド肥大、扁桃肥大）、0.47mg群で2例3件（睡眠時無呼吸症候群・扁桃肥大、骨端症）に認められ、骨端症は投与中止に至った。死亡例は認められなかった。

⑤ SHOX異常症における低身長

第Ⅲ相 X301試験<sup>11)</sup>

目的：骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長患者を対象に、無治療を対照としてグロウジェクト皮下注12mgを12ヵ月間投与したときの成長促進効果及び安全性の比較検討並びに24ヵ月間投与したときの有効性及び安全性の検討

試験デザイン：多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験

対象：SHOX異常症における低身長患者19例

試験方法：本剤群（10例）では、1週間に体重kg当たりソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを7回に分けて1日1回、12ヵ月間皮下注射し、対照群（9例）では、12ヵ月間本剤を投与せずに観察した。その後、いずれの群も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7回に分けて1日1回、12ヵ月間皮下注射した。

有効性主要評価項目：試験開始12ヵ月後の暦年齢相当身長SDSのベースラインからの変化量

有効性副次評価項目：暦年齢相当身長SDS、成長速度など



安全性評価項目：耐糖能、臨床検査、有害事象

解析計画：評価項目に関して、投与群別に要約統計量と両側95%信頼区間を算出した。主要評価項目に関して2群の平均値の差（本剤群 - 対照群）とその両側95%信頼区間を算出し、t検定を用いて比較を行った。

●試験開始12ヵ月後の暦年齢相当身長SDSのベースラインからの変化量（主要評価項目）

主要評価項目である試験開始12ヵ月後の暦年齢相当身長SDSの変化量（Mean±SD）は、本剤群で0.923±0.213、対照群で0.127±0.105で、2群の平均値の差は0.796 [両側95%信頼区間：0.621~0.971] であり、本剤群は対照群と比較して有意に増加した（p<0.001、t検定）。

	本剤群 (10例)	対照群 (9例)	群間差 [95%信頼区間]	p値*
暦年齢相当身長SDSの ベースラインからの変化量	0.923±0.213 (10)	0.127±0.105 (8)	0.796 [0.621, 0.971]	<0.001

\*：t検定

Mean±SD（評価例数）

●暦年齢相当身長SDS及び成長速度（副次評価項目）

副次評価項目である暦年齢相当身長SDS及び成長速度は下表のとおり推移した。

評価項目		本剤/本剤群（10例）	対照/本剤群（9例）
暦年齢相当 身長SDS	ベースライン	-2.705±0.428（10）	-2.574±0.473（9）
	試験開始12ヵ月後	-1.782±0.419（10）	-2.514±0.437（8）
	試験開始24ヵ月後	-1.277±0.570（8）	-1.635±0.421（6）
成長速度（cm/年）	ベースライン	5.05±1.02（10）	4.71±0.73（9）
	試験開始12ヵ月後	9.83±1.14（10）	5.59±0.66（8）
	試験開始24ヵ月後	7.51±1.47（8）	9.79±0.95（6）

Mean±SD（評価例数）

●安全性

安全性評価対象19例中、本剤/本剤群でインスリン抵抗性1例（5.3%）の副作用が報告された。

死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

## 2) 安全性試験

### 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

該当資料なし

### ③成人成長ホルモン分泌不全症

#### 第Ⅲ相 A202試験<sup>12)</sup>

目的：重症成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者を対象とした、グロウジェクト48週間投与時の安全性及び有効性の検討

試験デザイン：多施設共同、無対照、オープン試験

対象：A201試験を完了したAGHDの患者94例

試験方法：A201試験における0.012mg投与群及び0.006mg投与群を本剤/本剤群、プラセボ投与群をプラセボ/本剤群とした。用法及び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。

評価項目：安全性（有害事象、臨床検査項目など）、有効性（躯幹部体脂肪率及び量、除脂肪体重率及び量、全身体脂肪率及び量、総コレステロール、LDL-コレステロール、IGF-Iなど）

解析計画：評価項目に関して、投与群別の解析を行った。

#### ●躯幹部体脂肪率の変化量

本剤/本剤群における躯幹部体脂肪率は、投与開始時（A201試験の投与開始時）に比べ24週後、48週後、72週後ともに有意に減少した（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。

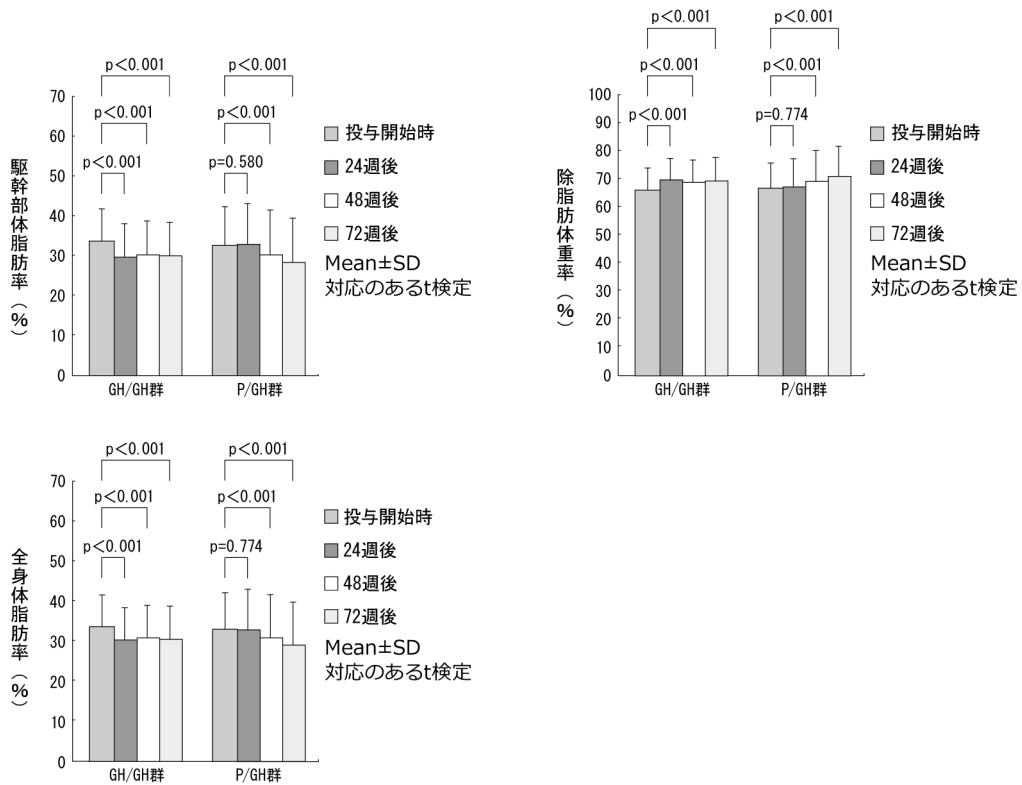
	躯幹部体脂肪率（%）の変化量		
	投与開始時 ～24週後	投与開始時 ～48週後	投与開始時 ～72週後
本剤/本剤群 (n=59)	-3.96±2.66* [-4.65～-3.27]	-3.46±3.44* [-4.35～-2.56]	-3.60±3.83* [-4.60～-2.60]
プラセボ/本剤群 (n=29)	0.21±2.06 [-0.57～1.00]	-2.82±3.57* [-4.18～-1.47]	-3.80±3.48* [-5.12～-2.48]

Mean±SD [95%信頼区間]

\*：p値 群内比較：投与開始時 vs 24週後・48週後・72週後（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）

●体組成（特に内臓脂肪）

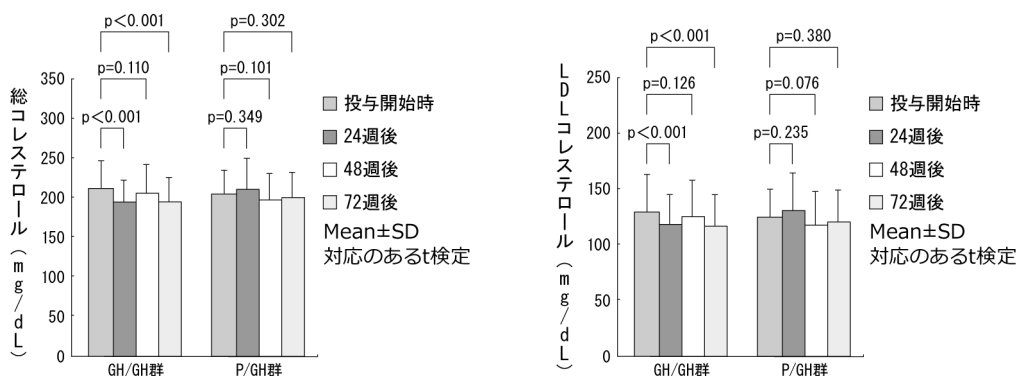
本剤/本剤群及びプラセボ/本剤群についての躯幹部体脂肪率（%）、除脂肪体重率（%）及び全身体脂肪率（%）を以下に示した。本剤の投与により躯幹部体脂肪率、除脂肪体重率及び全身体脂肪率は有意に改善した（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。



GH/GH群：本剤/本剤群、P/GH群：プラセボ/本剤群

●脂質関連マーカー

本剤/本剤群及びプラセボ/本剤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（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。



GH/GH群：本剤/本剤群、P/GH群：プラセボ/本剤群

● IGF- I

血清IGF- I SDスコアの推移を以下に示した。

群	血清IGF- I SDスコア			
	試験開始時	24週後	48週後	72週後
本剤/本剤群	-2.993±1.827 (59)	-0.102±2.174 <sup>*</sup> (58)	-0.513±1.634 <sup>*</sup> (59)	-0.193±1.162 <sup>*</sup> (53)
プラセボ/本剤群	-2.742±1.452 (29)	-2.849±1.602 (29)	-0.078±1.360 <sup>*</sup> (28)	0.252±1.239 <sup>*</sup> (29)

\* : p値 群内比較 : 試験開始時 vs 24週後・48週後・72週後 (p<0.001、paired t-test) Mean±SD (例数)

● 安全性

安全性評価対象94例中47例 (50.0%) に副作用が157件発現した。このうち本剤/本剤群で認められた副作用は63例中33例 (52.4%) 104件、プラセボ/本剤群では31例中14例 (45.2%) 53件であった。5%以上の発現が認められた副作用は、本剤/本剤群で関節痛が5例 (7.9%)、血中トリグリセリド増加が4例 (6.3%) であり、プラセボ/本剤群では関節痛4例 (12.9%)、ALT増加、AST増加がいずれも3例 (9.7%)、浮動性めまいが2例 (6.5%) であった。重篤な副作用は本剤/本剤群で1例1件 (再発下垂体腫瘍)、プラセボ/本剤群で2例2件 (新生物進行、横断性脊髄炎) に認められ、いずれも投与中止に至った。死亡例は認められなかった。

④SGA性低身長症

第Ⅲ相 S302試験<sup>7)</sup>

目的 : 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者を対象とした、グロウジェットの長期投与時の安全性の検討

試験デザイン : 多施設共同、非盲検、並行群間比較試験

対象 : 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者83例

試験方法 : S301試験で割り付けられた群の用量 (0.23mg/kg/週及び0.47mg/kg/週) の継続投与を行った。思春期発来前の0.23mg群の患者のうち基準<sup>注)</sup>を満たした場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により0.47mg/kg/週に増量可とした。(本試験開始時 : 0.23mg群22例、0.23mg増量群21例、0.47mg群40例)  
注) 増量の基準

- ・試験開始時 : S301試験における12~24ヵ月間の暦年齢相当身長SDSの変化量が0.25SD未満であった場合
- ・試験開始6ヵ月後、12ヵ月後 : 各時点における直前の12ヵ月間の暦年齢相当身長SDSの変化量が0.15SD未満であった場合
- ・試験開始18ヵ月後以降 : 各時点における直前の12ヵ月間の暦年齢相当身長SDSの変化量が0.1SD未満であった場合

なお、有害事象の発現等で、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、休薬、又は用量が0.47mg/kg/週の場合のみ0.23mg/kg/週へ減量できるものとする。

評価項目 : 有効性 (暦年齢相当身長SDS、暦年齢相当身長SDSの変化量など)、安全性 (有害事象、臨床検査項目、耐糖能)

解析計画 : 群ごとに各評価時期及び最終評価時における測定値の要約統計量を算出した。項目ごとに各群の平均値を算出し、t検定を用いて比較を行った。

● 暦年齢相当身長SDSの変化量

24ヵ月後及び30ヵ月後の暦年齢相当身長SDSの変化量は、投与開始時と比較して、いずれの群でも成長促進効果が示された (p<0.001、対応のあるt検定)。

群 (用量)	暦年齢相当身長 SDS の変化量			
	24ヵ月後 (例数)		30ヵ月後 (例数)	
0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	1.104±0.393 (22)	p<0.001**	1.197±0.448 (22)	p<0.001**
0.23mg増量群 (0.23→0.47mg/kg/週*)	0.625±0.304 (21)	p<0.001**	0.865±0.412 (21)	p<0.001**
0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	1.507±0.444 (40)	p<0.001**	1.606±0.477 (40)	p<0.001**
全体	1.177±0.537 (83)	p<0.001**	1.310±0.546 (83)	p<0.001**

\* : S301試験で0.23mg/kg/週を投与し、24ヵ月後 (S302試験開始時) に0.47mg/kg/週に増量 Mean±SD

\*\* : 投与開始時 vs 24, 30ヵ月後の群内比較 [対応のあるt検定]

● 暦年齢相当身長SDSの経時推移

30ヵ月後の暦年齢相当身長SDSの平均値は、投与開始時と比較して、いずれの群においても増加した。

群 (用量)	暦年齢相当身長 SDS		
	投与開始時 (例数)	24ヵ月後 (例数)	30ヵ月後 (例数)
0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	-3.246±0.725 (22)	-2.142±0.757 (22)	-2.049±0.733 (22)
0.23mg増量群 (0.23→0.47mg/kg/週*)	-3.102±0.620 (21)	-2.477±0.774 (21)	-2.237±0.822 (21)
0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	-3.250±0.741 (40)	-1.742±0.893 (40)	-1.643±0.891 (40)
全体	-3.211±0.703 (83)	-2.034±0.876 (83)	-1.901±0.864 (83)

\* : S301試験で0.23mg/kg/週を投与し、24ヵ月後 (S302試験開始時) に0.47mg/kg/週に増量 Mean±SD

● 安全性

投与開始24~30ヵ月後において、安全性評価対象83例中8例 (9.6%) に副作用が10件発現した。投与群別の副作用発現率は、0.23mg群で0例、0.23mg増量群で21例中3例 (14.3%) 5件、0.47mg群で40例中5例 (12.5%) 5件であった。5%以上の発現が認められた副作用は、0.23mg増量群ではALT増加、AST増加がいずれも2例 (9.5%)、0.47mg群では扁桃肥大が2例 (5.0%) であった。

投与開始24~36ヵ月後において、安全性評価対象83例中13例 (15.7%) に副作用が16件発現した。2%以上の発現が認められた副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ブドウ糖負荷試験異常がいずれも3例 (3.6%)、扁桃肥大、ALT増加、AST増加がいずれも2例 (2.4%) であった。

死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。

耐糖能低下に関連する有害事象として、0.23mg群においてブドウ糖負荷試験異常が3例に認められた。

⑤ SHOX異常症における低身長

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

#### ①成長ホルモン分泌不全性低身長症

##### ●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）<sup>注</sup>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.50「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。

##### ・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（1～5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年目は100%（95/95例）、投与5年目は97.9%（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。

#### ②ターナー症候群

##### ●使用成績調査

1999年12月から2000年10月までの約11カ月にわたり、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カ月であり、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）<sup>注</sup>であった。なお、本剤を6カ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カ月間投与した臨床試験の結果。

##### ●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。

- ・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1cm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0.175mg/kg/週から投与量を増量した症例（0.175→0.35mg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。0.35mg投与群における最終身長は、147.4±4.5cm（Mean±SD）、0.175→0.35mg投与群における最終身長は、145.9±4.5cmであった。

### ③成人成長ホルモン分泌不全症

- 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。

- ・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.53「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。

- 製造販売後臨床試験

2009年7月から2010年3月までの約8カ月にわたり、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。

#### ④SGA性低身長症

##### ●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。

##### ・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.56「表 SGA性低身長症 副作用等の発現状況一覧表」参照）

#### ⑤SHOX異常症における低身長

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

該当資料なし

### (7) その他

抗ヒト成長ホルモン抗体<sup>6) 8) 9)</sup>

国内での臨床試験205例（グロウジェクト注射用1.33mg：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、グロウジェクト注射用8mg：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 グロウジェクト注射用1.33mg：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、グロウジェクト注射用8mg：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。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

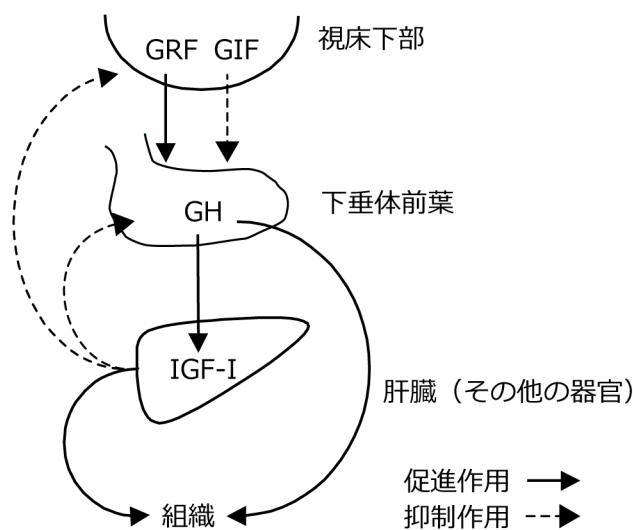
ヒト成長ホルモン製剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 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インスリン様成長因子-I（IGF-I）を産生する。このIGF-I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

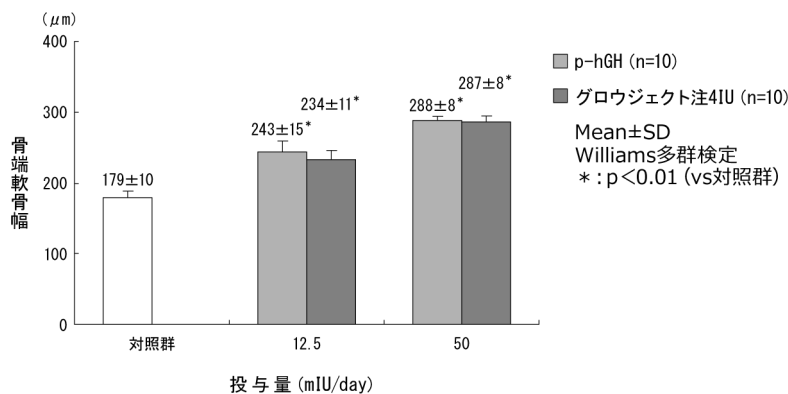
成長促進作用

##### 1) 軟骨増大作用<sup>13)</sup>

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。

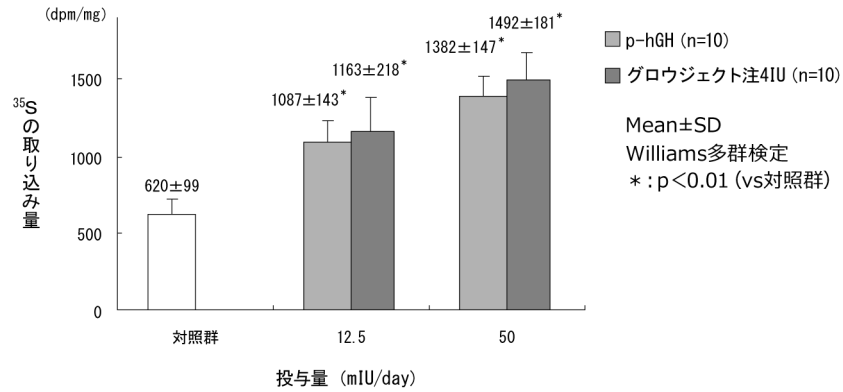


## 2) 軟骨基質合成促進作用<sup>13)</sup>

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<sup>35</sup>S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増加作用

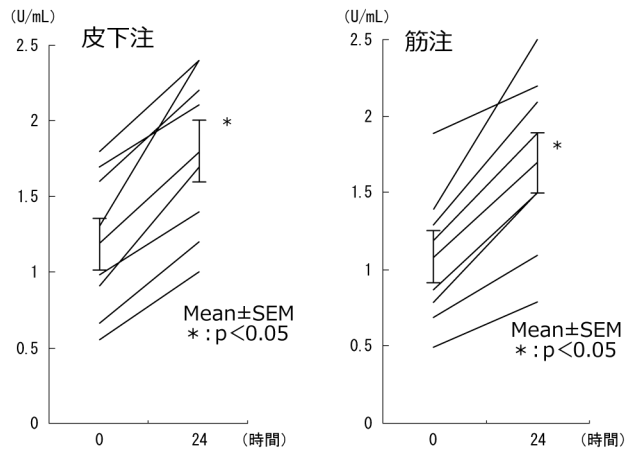
① 健常成人においてIGF-Iの有意義な上昇がみられた。<sup>4)</sup>

〈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。

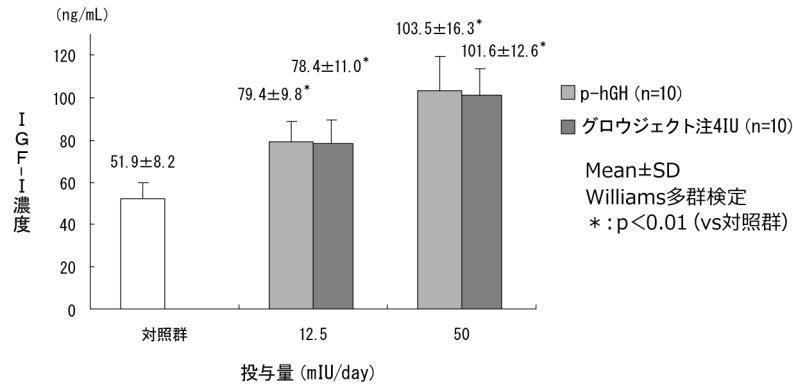
注) 本剤は皮下注製剤であり、筋注は承認された用法及び用量外である。



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。<sup>14)</sup>

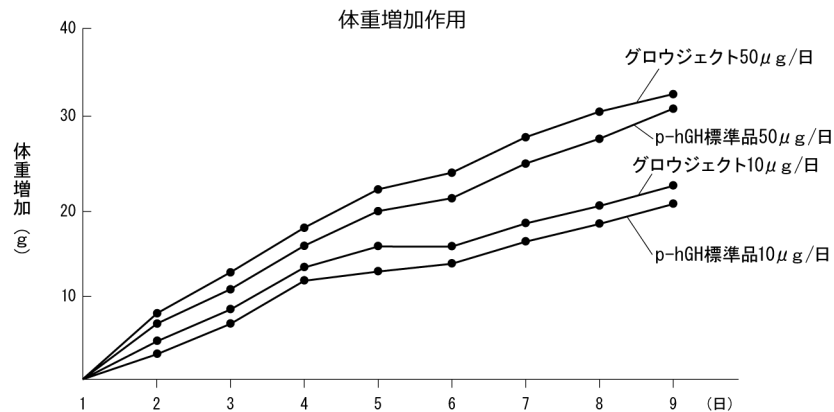
〈試験方法〉

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) 体重増加作用（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。

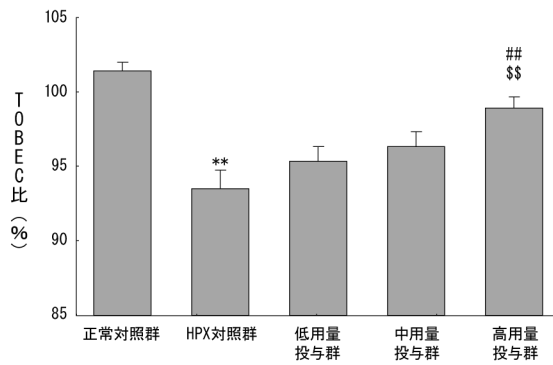


5) 成長ホルモンレセプターへの結合親和性<sup>15)</sup>

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<sup>16)</sup>

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。



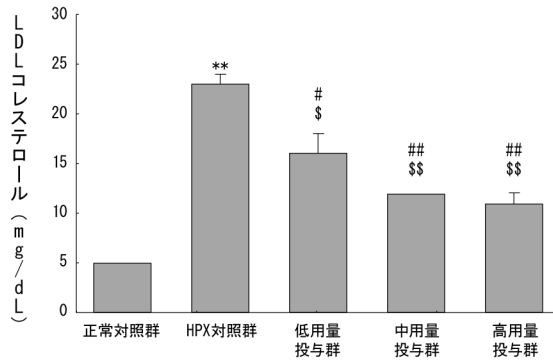
最終投与翌日のTOBEC比

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, 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

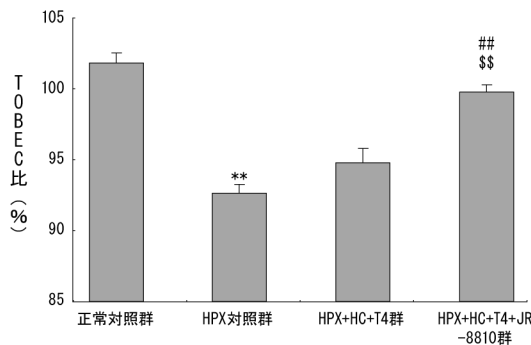
(vs HPX対照群, Dunnett test or Steel test)

\$ : 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±標準誤差を示す。

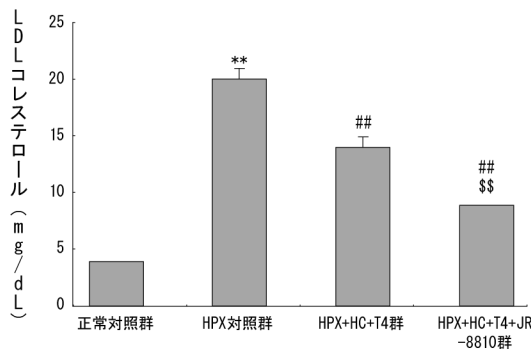
注) HPX対照群の1匹が投与8日目に過麻酔で死亡したため、

HPX対照群のみ7匹の平均値±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±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ため、

HPX対照群のみ7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<0.01 (vs HPX対照群, Tukey test)

\$\$ : p<0.01 (vs HPX+HC+T4群, Tukey test)

(3) 作用発現時間・持続時間  
該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

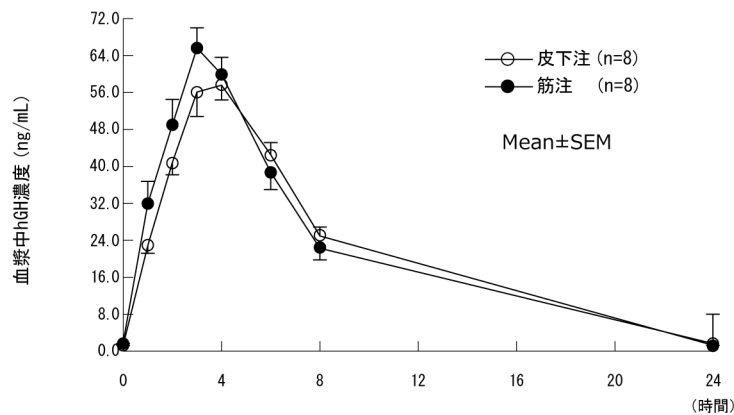
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与時の血中濃度<sup>4)</sup>

健康成人男子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 $61.4 \pm 14.0 \text{ ng/mL}$ （3.6時間後）、筋肉内注射では $67.6 \pm 13.1 \text{ ng/mL}$ （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。

注）本剤は皮下注製剤であり、筋注は承認された用法及び用量外である。

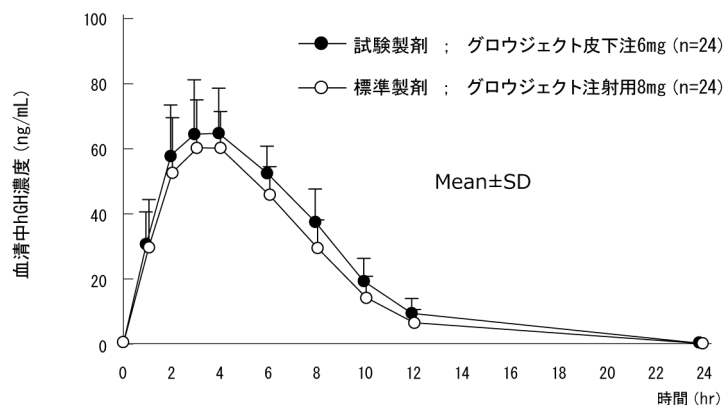


	皮下注射	筋肉内注射
Cmax (ng/mL)	$61.4 \pm 14.0$	$67.6 \pm 13.1$
Tmax (hr)	$3.6 \pm 0.5$	$3.3 \pm 0.7$
AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	$526.6 \pm 80.2$	$524.8 \pm 94.2$
T <sub>1/2</sub> (hr)	$8.6 \pm 0.9$	$8.4 \pm 1.4$

Mean±SD

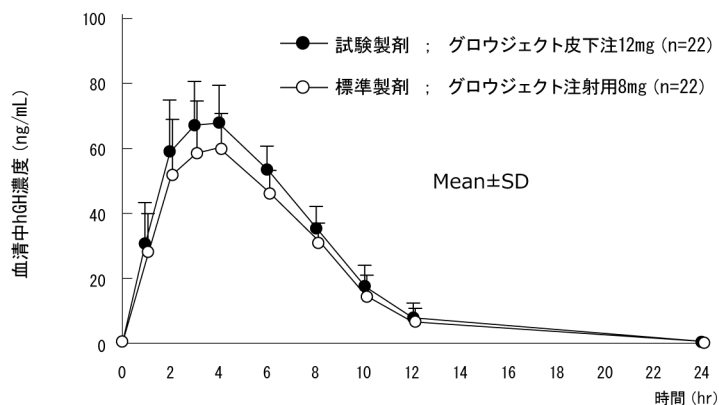
##### 2) 生物学的同等性試験

健康成人男性24例を対象に、グロウジェクト皮下注6mg及び皮下注12mgと標準製剤（グロウジェクト注射用8mg\*）を各0.07mg/kg単回皮下投与し、Cross-over法にて各々の血中濃度を比較検討した。その結果、グロウジェクト皮下注6mg及び皮下注12mgと標準製剤は生物学的に同等であった。<sup>17)</sup>



	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	MRT <sub>0-24h</sub> (hr)	Tmax (hr)
グロウジェクト 皮下注6mg	534.8±74.9	68.70±15.11	5.9±0.8	3.5±0.8
標準製剤	458.9±57.2	63.79±14.58	5.6±0.9	3.5±0.8

Mean±SD



	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	MRT <sub>0-24h</sub> (hr)	Tmax (hr)
グロウジェクト 皮下注12mg	520.8±42.9	69.95±11.45	5.7±0.8	3.7±1.2
標準製剤	453.9±34.4	62.50±14.33	5.7±0.9	3.4±0.8

Mean±SD

\* : グロウジェクト注射用8mgは、2022年3月末をもって販売終了。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

健常成人男子 8名における10IU (3.5mgに相当) 単回投与試験<sup>4)</sup>

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

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

(3) 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<sup>4)</sup>

皮下注射時 :  $K_2 = 0.199 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

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

注) 本剤は皮下注製剤であり、筋注は承認された用法及び用量外である。

(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

該当資料なし

### 5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性  
該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性  
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性  
該当資料なし

(4) 髄液への移行性  
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性  
該当資料なし

<参考>

<sup>125</sup>I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。<sup>18)</sup>

(6) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし



## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (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

該当しない

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

<参考>

<sup>125</sup>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<sup>125</sup>I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。<sup>18)</sup>

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

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）

2.1 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕〔9.1.1、9.1.2参照〕

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕

### 3. 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

##### 〈効能共通〉

8.1 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。特にターナー症候群においては、耐糖能の低下を合併することがあり、経過を注意深く観察すること。〔9.1.4、11.1.4参照〕

〈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 (small-for-gestational age) 性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

8.2 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。〔11.2参照〕

##### 〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

8.3 本剤の投与中は、血清IGF- I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。〔7.1、7.2参照〕

8.4 本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF- I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF- I濃度をモニタリングすること。

8.5 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

8.6 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

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

8.7 治療前及び治療中には、IGF- Iを3カ月～6カ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT<sub>4</sub>、骨年齢を6カ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

8.8 本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

#### 〈解説〉

8.2 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長患者を対象とした国内臨床試験において、甲状腺機能に関する特筆すべき問題はなかったが、発現機序等を考慮し、本疾患においても同様の注意喚起が必要と判断し、設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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

脳腫瘍の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。成長ホルモンは細胞増殖作用を有する。[2.1参照]

##### 9.1.2 脳腫瘍の既往のある患者

定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告がある。[2.1参照]

##### 9.1.3 心疾患のある患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

##### 9.1.4 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者

糖尿病患者では、投与開始前に血糖（血糖値、HbA1c等）及び糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）の病勢をコントロールしておくこと。投与開始後は定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、また、糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）を含め、患者の状態を注意深く観察すること。必要に応じて、糖尿病用薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病の症状の顕在化又は悪化が認められた場合は、本剤の投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。

耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者（肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等）では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。[8.1、10.2、11.1.4参照]

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.2参照]

### (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。

### (7) 小児等

設定されていない

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 等 [9.1.4参照]	本剤投与により、血糖値が上昇することがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、これらの薬剤の投与量の調整を行うこと。	成長ホルモンがインスリン感受性を低下させるため。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 けいれん（頻度不明）

###### 11.1.2 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

###### 11.1.3 ネフローゼ症候群（頻度不明）

ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがある。

###### 11.1.4 糖尿病（頻度不明）

耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがある。 [8.1、9.1.4参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

＜骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わない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 (small-for-gestational age) 性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長＞

	0.2%以上	0.2%未満
過 敏 症		全身痒疹、発疹（蕁麻疹、紅斑等）
内 分 泌	甲状腺機能低下症 <sup>注)</sup> 、 耐糖能低下、血中甲状腺刺激ホルモ ン増加	思春期早発症
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、 関節痛、四肢痛、側弯症等の脊柱変 形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭 迂り症、大腿骨骨頭壊死、 踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺、 ミオグロビン上昇、筋肉痛、関節炎
代 謝	遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド 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上昇	血清K上昇
泌 尿 器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆道系	血清ALT上昇、血清AST上昇、 γ-GTP上昇	
消 化 器	嘔吐	嘔気、腹痛
精神・神経系	頭痛	てんかんの悪化、 下肢しびれ
血 液	白血球数上昇、好酸球増多、異型リ ンパ球	血小板数減少
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、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

注) [8.2参照]

＜解説＞ 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長患者を対象とした国内臨床試験において、副作用の発現はインスリン抵抗性（耐糖能低下に該当）1例であったが、その他の事象も含めて他の適応症における当該医薬品の使用状況や発現機序等を考慮し、本疾患においても同様の事象が起こりうると判断し設定した。

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉		
	2%以上	2%未満
過 敏 症		湿疹、発疹、接触皮膚炎、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、癢痒、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・骨格系	関節痛、四肢痛、背部痛	下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、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、総コレステロール上昇	CK上昇、HDLコレステロール低下、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・胆道系	血清ALT上昇、血清AST上昇	γ-GTP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、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、てんかんの悪化
血 液	好酸球増多	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、好中球増多、骨髄球数増加
循 環 器	血圧上昇	胸部圧迫感、期外収縮、動悸
呼 吸 器		咳嗽
投与部位		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、注射部位の癢痒感、注射部位の萎縮
全身症状	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

## ◆副作用発現頻度一覧

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 <sup>注)</sup>	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	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害 <sup>※</sup>	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 <sup>※</sup>	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 <sup>※</sup>	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 <sup>※</sup>	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T <sub>3</sub> 値異常	3 (2.61)	0 (0.00)	3 (0.53)
TSH上昇	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
T <sub>3</sub> 値の増加	1 (0.87)	0 (0.00)	1 (0.18)
T <sub>4</sub> 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 <sup>※</sup>	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 <sup>※</sup>	11 (9.57)	3 (0.66)	14 (2.45)

好酸球増多	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)
好中球増多	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 状 況	使用成績調査 及び特別調査	合 計
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	副作用等の種類別発現症例 (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)
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。

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

[ 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 <sup>注)</sup>	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)
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)
頸部痛	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)
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)
嚢胞	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)
C S F 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) ]

	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	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) *	2 (1.6)	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)
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)
好酸球数増加	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。

#### SHOX異常症 副作用等の発現状況

SHOX異常症における低身長患者を対象に16施設で実施した臨床試験で、安全性評価対象19例中1例（5.3%）に副作用としてインスリン抵抗性が認められた。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。<sup>19) 20)</sup>

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 専用注入器の使用方法に従って用いること。

14.1.2 使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて2～8℃で遮光保存し、35日以内に使用すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

本剤は皮下投与のみに使用し、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。

#### 14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 1本のカートリッジを複数の患者と共有しないこと。

14.3.2 1本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

15.1.2 ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

15.1.3 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。

15.1.4 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。[17.3.1参照]

<解説>

#### 15.1.1

- ・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。<sup>21)</sup>
- ・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。<sup>22) ~26)</sup>
- ・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。<sup>27)</sup>

#### 15.1.2

- ・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<sup>25) 28) 29)</sup>、GH治療により脳腫瘍の再発率は上昇しない<sup>25) 29) 30) 31)</sup>とされている。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

SD系ラットの妊娠前、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。<sup>32)</sup>



## 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<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>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。<sup>33)</sup>

#### (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

急性毒性（LD<sub>50</sub>）<sup>34)</sup>

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
マウス	経口	♂ ♀	> 80mg/kg
	皮下	♂ ♀	> 40mg/kg
	筋肉内	♂ ♀	> 40mg/kg
ラット	経口	♂ ♀	> 80mg/kg
	皮下	♂ ♀	> 40mg/kg
	筋肉内	♂ ♀	> 40mg/kg
イヌ	皮下	♂ ♀	> 40mg/kg

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) 亜急性毒性<sup>35)</sup>

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) 遺伝毒性試験

変異原性試験<sup>36)</sup>

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、マウスを用いた骨髓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。

**(4) がん原性試験**

該当資料なし

**(5) 生殖発生毒性試験**

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験<sup>32)</sup>

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<sup>37) 38)</sup>

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<sup>39)</sup>

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、F<sub>0</sub>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。F<sub>1</sub>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、F<sub>2</sub>出生児の発育にも影響は認められなかった。

**(6) 局所刺激性試験<sup>40) 41)</sup>**

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。

**(7) その他の特殊毒性**

抗原性試験<sup>42)</sup>

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。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：グロウジェクト皮下注6mg

グロウジェクト皮下注12mg

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ソマトロピン（遺伝子組換え）

### 2. 有効期間

有効期間：18カ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ノルディトロピン、ヒューマトロップ、ジェノトロピン

同効薬：なし

### 7. 国際誕生年月日

1987年3月8日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製剤	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
グロウジェクト 皮下注6mg	2016年8月8日	22800AMX00463000	2016年12月9日	2017年1月17日
グロウジェクト 皮下注12mg	2016年8月8日	22800AMX00464000	2016年12月9日	2017年1月17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

効能又は効果追加 2023年6月26日

追加された効能又は効果 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長

<参考>

販売中止品において、以下のとおり効能又は効果が追加された。

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

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

<参考>

販売中止品において、以下のとおり再審査結果が公表されている。

- 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

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。

## 11. 再審査期間

該当しない

<参考>

販売中止品の再審査期間は以下のとおりであった。

- 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症

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）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
グロウジェクト 皮下注6mg	2412402A6024	2412402A6024	125313901	622531301
グロウジェクト 皮下注12mg	2412402A5036	2412402A5036	125314601	622531401

### 14. 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

本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き」を参照すること。

#### 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 $\geq 4\text{cm/年}$

(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、 $1.0\text{cm/年}$ 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  $\geq 2\text{cm/年}$

3年目以降 $\geq 1\text{cm/年}$

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

#### 3. 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。

(1) 小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。

①2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

②頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

(2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。

①成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

②成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激試験の種類	重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値
インスリン、アルギニン、グルカゴン	1.8ng/mL以下
GHRP-2	9ng/mL以下

#### 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-2SD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身長が標準身長の前-2.5SD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 $\geq$ 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  $\geq$ 2.0cm/年

3年目以降 $\geq$ 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。

#### 5. 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長

##### 1) SHOX異常症における低身長への適用基準

SHOX異常症と確定診断された者で、身長が標準身長の前-2.0SD以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の前-1.5SD以下である場合

##### 2) SHOX異常症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を継続する。

(1) 成長速度 $\geq$ 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  $\geq$ 2cm/年

3年目以降 $\geq$ 1cm/年

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) Binder, G. : Horm. Res. Paediatr., 75 (2) , 81, 2011 (PMID: 21325865)
- 2) Blum, WF., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 98 (8) , E1383, 2013 (PMID: 23720786)
- 3) Blum, WF., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 92 (1) , 219, 2007 (PMID: 17047016)
- 4) 高野加寿恵 他 : 基礎と臨床、 25 (12) , 3717, 1991
- 5) 田中敏章 他 : 基礎と臨床、 28 (3) , 813, 1994
- 6) 田中敏章 他 : 薬理と治療、 27 (12) , 1857, 1999
- 7) SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験 (社内資料)
- 8) 田中敏章 他 : 基礎と臨床、 26 (1) , 443, 1992
- 9) 田中敏章 他 : 新薬と臨床、 47 (8) , 1251, 1998
- 10) 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)
- 11) SHOX異常症における低身長に対するJR-401の臨床試験 (社内資料)
- 12) 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)
- 13) 野崎 修 他 : 基礎と臨床、 25 (12) , 3672, 1991
- 14) 河野誠一 他 : 基礎と臨床、 25 (12) , 3683, 1991
- 15) 松村泰江 他 : 基礎と臨床、 25 (12) , 3679, 1991
- 16) 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)
- 17) JR-401 (液状製剤) における生物学的同等性試験 (社内資料)
- 18) 幸 義和 他 : 基礎と臨床、 25 (12) , 3699, 1991
- 19) Gustafsson, J. : Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989 (PMID: 2485600)
- 20) Randall, RV. : Acromegaly and Gigantism, Chapter 26 : Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 21) 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
- 22) 西 美和 : 小児科診療、 61 (5) , 1038, 1998
- 23) Nishi, Y., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 84 (6) , 1961, 1999 (PMID: 10372694)
- 24) Allen, DB., et al. : J. Pediatr., 131, S32, 1997 (PMID: 9255225)
- 25) Blethen, SL., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 81, 1704, 1996 (PMID: 8626820)
- 26) Wilton, P. : Adverse Events Report No.9, KIGS Biannual Report 1997 (1) , 33, 1997
- 27) Rapaport, R., et al. : J. Pediatr. 126, 759, 1995 (PMID: 7752002)
- 28) 横谷 進 他 : 第32回 日本小児内分泌学会 (金沢) 51, 1998
- 29) Ogilvy-Stuart, AL., et al. : BMJ. 304, 1601, 1992 (PMID: 1628087)
- 30) 有阪 治 : 小児内科、 28 (3) , 375, 1996
- 31) DeVile, CJ., et al. : Arch. Dis. Child., 75, 108, 1996 (PMID: 8869189)
- 32) 渡瀬貴博 他 : 基礎と臨床、 27 (15) , 5733, 1993
- 33) 森野久弥 他 : 基礎と臨床、 25 (12) , 3687, 1991
- 34) Algate, D. R., et al. : 基礎と臨床、 25 (12) , 3623, 1991
- 35) Spencer-Briggs, DJ., et al. : 基礎と臨床、 25 (12) , 3633, 1991
- 36) Jones, E., et al. : 基礎と臨床、 25 (12) , 3659, 1991
- 37) 福西克弘 他 : 基礎と臨床、 27 (15) , 5749, 1993
- 38) 浜本昇一 他 : 基礎と臨床、 27 (15) , 5776, 1993
- 39) 渡部 勇 他 : 基礎と臨床、 27 (15) , 5789, 1993
- 40) Liggett, MP., et al. : 基礎と臨床、 25 (12) , 3667, 1991
- 41) JR-401 (液状製剤) における急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料 (社内資料)
- 42) Algate, DR., et al. : 基礎と臨床、 25 (12) , 3651, 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。(2024年1月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## 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) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



IF-GJ0-023A

2024年1月改訂

製造販売元

**JCRファーマ株式会社**

兵庫県芦屋市春日町3番19号