

(新聞発表用)

1	販 売 名	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
2	一 般 名	ソマトロピン (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	日本ケミカルリサーチ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	<ul style="list-style-type: none">・ グロウジェクト注射用 1.33mg 1 バイアル中ソマトロピン (遺伝子組換え) として 1.33mg 含有・ グロウジェクト注射用 8mg 1 バイアル中ソマトロピン (遺伝子組換え) として 8mg 含有・ グロウジェクト BC 注射用 8mg 1 筒中ソマトロピン (遺伝子組換え) として 9mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	効能・効果① 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0.175 mgたん 白質を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。 効能・効果② 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0.35 mgたん 白質を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。 効能・効果③ <u>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)</u> <u>として0.021 mg 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</u> <u>間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に6~7 回に分けて皮下</u> <u>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)</u> <u>濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として1 mg を超えない</u> <u>こと。</u> (実線下線部は今回追加、点線下線部は今回削除)
6	効 能 ・ 効 果	①骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 ②骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 ③成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) (実線下線部は今回追加)
7	備 考	本剤は、ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え) 製剤であり、今回成人成長ホルモン分 泌不全症 (重症に限る) に関する効能・効果について申請したものである。

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品
処方せん医薬品[※]

グロウジェクト[®]注射用 1.33mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

承認番号	22100AMX00467000
薬価収載	2000年7月
販売開始	2000年7月
国際誕生	1987年3月
再審査結果	2004年3月
効能追加	200□年○月

貯法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

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。〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は国内で製剤化した凍結乾燥製剤であり、1バイアル中に下記成分を含有する。

成分		含量	
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）	1.33mg	
添加物	pH調節剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.2mg
		リン酸二水素ナトリウム	0.35mg
		水酸化ナトリウム	適量
	等張化剤	塩化ナトリウム	1.0mg
		賦形剤	D-マンニトール
添付溶解液	溶解剤	注射用水	1.0mL

2. 製剤の性状

本剤は用時溶解して用いる白色粉末の凍結乾燥製剤である。本剤に添付溶解液を加えて溶解したときの pH 及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	7.0～8.5
浸透圧比	約 0.9

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂性小人症	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 0.175 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない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 0.35 mg 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。
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 0.021 mg 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 0.084 mg 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-1（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1 mg を超えないこと。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 下垂性小人症
本剤の下垂性小人症（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：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 3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15 ng/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 3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15 ng/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) 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 3 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 15 ng/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 1.8 ng/mL 以下（GHRP-2 負荷試験では 9 ng/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	1.8 ng/mL 以下	3 ng/mL 以下
GHRP-2	9 ng/mL 以下	15 ng/mL 以下

【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。

【使用上の注意】

1. 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)による下垂体性小人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。]

2. 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。

3. 相互作用

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。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

○下垂体性小人症

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 48 例 (8.4%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 110 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)

○ターナー症候群における低身長

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 256 例中 28 例 (10.9%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 42 件報告された。その主なものは、耐糖能異常 6 例 (2.34%)、血尿 6 例 (2.34%)、血清 ALT (GPT) 上昇 4 例 (1.56%)、血清 AST (GOT) 上昇 4 例 (1.56%)、蛋白尿 4 例 (1.56%) 等であった。(再審査終了時)

○成人成長ホルモン分泌不全症

申請時までの臨床試験における安全性評価対象例 94 例中 52 例 (55.3%) に副作用(臨床検査値の異常を含む)が 231 件報告された。その主なものは、関節痛 10 例 (10.6%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (9.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (8.5%)、浮腫 8 例 (8.5%)、好酸球増多 6 例 (6.4%)、トリグリセライド上昇 5 例 (5.3%)、めまい 5 例 (5.3%) 等であった。

(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。

(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下垂体性小人症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

	0.2%以上	0.2%未満
過敏症*1		全身痒疹、 発疹(蕁麻疹、紅斑等)
内分泌	甲状腺機能低下症*2 耐糖能低下	
筋・骨格系		有痛性外脛骨、 exostosis、 大腿骨頭辺り症、 大腿骨頭壊死、 踵骨骨端炎、 側弯症等の脊柱変形の進行、 周期性四肢麻痺、 関節痛・下肢痛等の成長痛、 ミオグロビン上昇
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	CK (CPK) 上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、 蛋白尿	
肝・胆道系	血清 ALT (GPT) 上昇、 血清 AST (GOT) 上昇	
消化器		嘔気、腹痛
精神・神経系		頭痛
血液	白血球数上昇、好酸球増多	
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
全身症状		浮腫
その他		頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・ 悪心・嘔吐*3

*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。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

	5%以上	5%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、癩瘡、皮膚疼痛、紫斑、皮膚変色、母斑、発赤、掻痒、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、血中エストロジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性
筋・骨格系	関節痛	下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、下肢痛、坐骨神経痛、背部痛、こわばり感、筋肉痛
代謝	トリグリセリド上昇	総コレステロール上昇、CK (CPE) 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 (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 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
精神・神経系	めまい	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、頭痛
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
循環器		胸部圧迫感、血圧上昇
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、注射部位の痒痒感
全身症状	浮腫	倦怠感、発熱
その他		CRP 上昇、唾液腺混合腫瘍、囊胞、痛風悪化、耳鳴

5. 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。

6. 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。〕

7. 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。¹⁾²⁾

8. 適用上の注意

1) 調製方法

(1) アンプル使用の場合

- ① 添付の溶解液アンプルは、イーザ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 1 mL 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）。

(2) 添付溶解液の針付き注射器型容器使用の場合

- ① ブランジャーロック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。

- (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）。

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、硬結をみることもある。

4) 皮下注射時

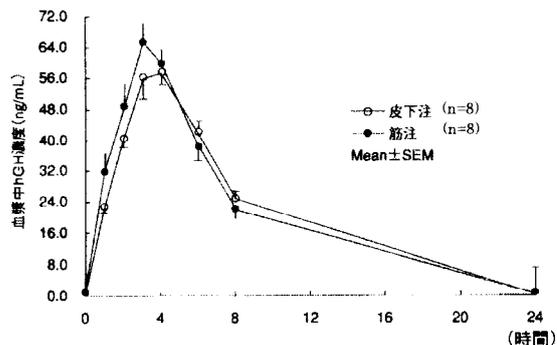
皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

9. 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。
- (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) 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。
- (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。
- (5) 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。³⁾

【薬物動態】

健康成人男子において筋肉内注射と皮下注射（各々 10 国際単位（3.5mg に相当）を 1 回投与）時の血中動態を交叉試験法により比較した。



両投与経路間の最高血中濃度及び血中濃度曲線下面積は同等であった。⁴⁾

投与方法	AUC (ng/mL·hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
皮下注射	526.6 ± 80.2	61.4 ± 14.0	3.6 ± 0.5	8.6 ± 0.9
筋肉内注射	524.8 ± 94.2	67.6 ± 13.1	3.3 ± 0.7	8.4 ± 1.4

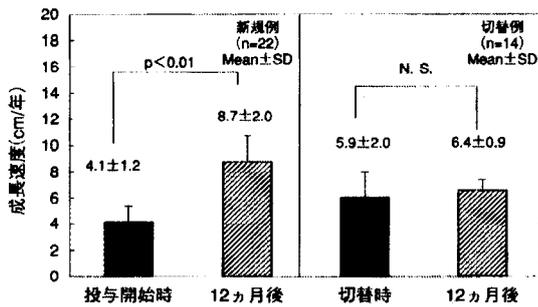
Mean ± SD

【臨床成績】

1. 臨床効果

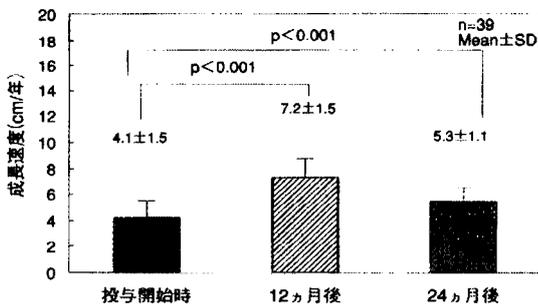
1) 下垂性小人症

下垂性小人症を対象とした臨床試験(0.5IU(0.175mgに相当)/kg/週、皮下投与)において12ヵ月間治療した36例について年間成長速度を下图に示した。⁹



2) ターナー症候群における低身長

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图に示した。⁶⁾



3) 成人成長ホルモン分泌不全症

成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003 mg/kg/日~0.012 mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

① 二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3 ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8 ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012 mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006 mg/kg/日まで漸増する群を設定した。⁷⁾

	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
0.006 mg 投与群	-3.03±2.51(31)*	-3.95 ~ -2.11
0.012 mg 投与群	-4.58±2.59(32)*	-5.51 ~ -3.64

	血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)		
	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	58.78±33.48(31)	-4.03±15.78(31)	-9.82 ~ 1.76
0.006mg 投与群	56.46±31.98(31)	94.88±77.49(31)*	66.45 ~ 123.30
0.012mg 投与群	64.66±43.93(32)	203.39±126.73(32)*	157.70 ~ 249.09

* p 値 群内比較: 投与開始時 vs 24 週後 (p<0.001)

② 長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治療薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。⁸⁾

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-4.01±3.21(29)**	-5.24 ~ -2.79
本剤/本剤	0.35±3.02(59)	-0.44 ~ 1.13

	血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)		
	長期投与試験 開始時	変化量(長期投与試験 開始時~48 週後)	
	Mean±SD(例数)	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	55.83±31.87(29)	149.74±97.46(29)**	112.67 ~ 186.81
本剤/本剤	218.98±142.60(58)	-37.63±121.88(59)	-69.39 ~ -5.86

** p 値 群内比較: 長期投与試験 開始時 vs 48 週後 (p<0.001)

2. 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:下垂性小人症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注 24IU:下垂性小人症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:下垂性小人症7例、ターナー症候群6例、24IU:下垂性小人症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。^{5),6),9)}

3. 抗宿主大腸菌たん白質 (ECP) 抗体

本剤投与後の66例の検体について測定した結果、抗ECP抗体の産生は認められなかった。⁵⁾

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への³⁵Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。¹⁰⁾

2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健康成人における試験で、血中 IGF-I を増加させることが認められている。¹¹⁾

3. 体組成及び脂質代謝改善作用¹²⁾

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清 LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見¹³⁾

一般名: ソマトロピン (遺伝子組換え)

somatropin (genetical recombination)

化学名: ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量: 約 22,125

性状: 白色の粉末で、においはない。

【包装】

1 バイアル (添付溶解液付)

【主要文献】

- Gustafsson, J.: Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- Randall, R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 渡瀬貴博 他: 基礎と臨床, 27(15 Nov), 5733, 1993
- 高野加寿恵 他: 基礎と臨床, 25 (12 Sep), 3717, 1991
- 田中敏章 他: 基礎と臨床, 26 (1 Jan), 443, 1992
- 田中敏章 他: 薬理と治療, 27(12), 1857, 1999
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対する GH 投与の有効性及び安全性の検討 (仮題: 投稿予定)
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対する GH 投与の安全性及び有効性の検討 (仮題: 投稿予定)
- 田中敏章 他: 新薬と臨床, 47 (8), 1251, 1998
- 野崎 修 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3672, 1991
- 河野誠一 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3683, 1991
- 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)
- 野村啓一 他: 基礎と臨床, 25(12 Sep), 3599, 1991

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ケミカルリサーチ株式会社 学術企画部
(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19
(電話) 0797-32-3635



製造販売元

日本ケミカルリサーチ株式会社

JCR PHARMACEUTICALS Co., Ltd. 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品
処方せん医薬品[※]

グロウジェクト[®]注射用 8mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

承認番号	22100AMX00466000
薬価収載	2000年7月
販売開始	2000年7月
国際誕生	1987年3月
再審査結果	2004年3月
効能追加	200□年○月

貯法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

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。〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は国内で製剤化した凍結乾燥製剤であり、1バイアル中に下記成分を含有する。

成分		含量	
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）	8mg	
添加物	pH調節剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.2mg
		リン酸二水素ナトリウム	0.35mg
		水酸化ナトリウム	適量
		塩酸	適量
	等張化剤	塩化ナトリウム	1.0mg
安定剤	アミノ酢酸	10.0mg	
	賦形剤	D-マンニトール	20.0mg
添付溶解液（0.96mL）	保存剤	ベンジルアルコール	8.64mg
	溶解剤	注射用水	適量

2. 製剤の性状

本剤は用時溶解して用いる白色粉末の凍結乾燥製剤である。本剤に添付溶解液を加えて溶解したときの pH 及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	7.0～8.5
浸透圧比	1.2～1.5

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない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。
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。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 下垂体性小人症

本剤の下垂体性小人症（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 $\geq 4\text{cm/年}$

(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、 1.0cm/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 $\geq 2\text{cm/年}$
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：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 3 ng/mL 以下（GHRP-2負荷試験では 15 ng/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 3 ng/mL 以下（GHRP-2負荷試験では 15 ng/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) 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 3 ng/mL 以下（GHRP-2負荷試験では 15 ng/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 1.8 ng/mL 以下（GHRP-2負荷試験では 9 ng/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	1.8 ng/mL 以下	3 ng/mL 以下
GHRP-2	9 ng/mL 以下	15 ng/mL 以下

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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。
- 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。

【使用上の注意】

- 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)による下垂体性小人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。〕

2. 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、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}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。

3. 相互作用

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。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

○下垂体性小人症

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 48 例 (8.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 110 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。(プロジェクト注 1.33mg 再審査終了時)

○ターナー症候群における低身長

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例 256 例中 28 例 (10.9%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 42 件報告された。その主なものは、耐糖能異常 6 例 (2.34%)、血尿 6 例 (2.34%)、血清 ALT (GPT) 上昇 4 例 (1.56%)、血清 AST (GOT) 上昇 4 例 (1.56%)、蛋白尿 4 例 (1.56%) 等であった。(再審査終了時)

○成人成長ホルモン分泌不全症

申請時までの臨床試験における安全性評価対象例 94 例中 52 例 (55.3%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 231 件報告された。その主なものは、関節痛 10 例 (10.6%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (9.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (8.5%)、浮腫 8 例 (8.5%)、好酸球増多 6 例 (6.4%)、トリグリセライド上昇 5 例 (5.3%)、めまい 5 例 (5.3%) 等であった。

(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。

(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下垂体性小人症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

	0.2%以上	0.2%未満
過敏症*1		全身痒痒、発疹(蕁麻疹、紅斑等)
内分泌	甲状腺機能低下症*2 耐糖能低下	
筋・骨格系		有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭沁り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺、関節痛・下肢痛等の成長痛、ミオグロビン上昇
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	CK (CPK) 上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆道系	血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 上昇	
消化器		嘔気、腹痛
精神・神経系		頭痛
血液	白血球数上昇、好酸球増多	
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
全身症状		浮腫
その他		頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐*3

*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。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

	5%以上	5%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、癬、皮膚疼痛、発疹、皮膚変色、母斑、発赤、掻痒、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、血中エストロジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性
筋・骨格系	関節痛	下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、下肢痛、坐骨神経痛、背部痛、こわばり感、筋肉痛
代謝	トリグリセリド上昇	総コレステロール上昇、CK (CPK) 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 (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 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
精神・神経系	めまい	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、頭痛
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
循環器		胸部圧迫感、血圧上昇
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、注射部位の掻痒感
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

5. 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。

6. 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。〕

7. 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。〔1〕〔2〕

8. 適用上の注意

1) 調製方法

- 1) ブ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）。

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。

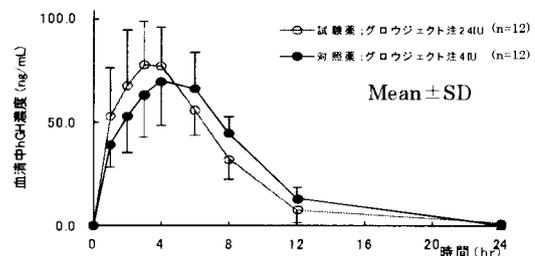
- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
 - 2) 神経走行部位を避けること。
 - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
 - 4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- 4) 皮下注射時
皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

9. 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。
- 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) 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。
- 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。
- 5) 外国で添付の溶解液（ベンジルアルコール含有）に対するアレルギー反応があらわれたとの報告がある。
- 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。〔3〕

【薬物動態】

健康成人男子にグロウジェクト注 24IU とグロウジェクト注 4IU を使い、皮下注射（各々 8 国際単位（2.8mg に相当）を 1 回投与）における生物学的同等性試験を実施した。その結果、本剤とグロウジェクト注 4IU は生物学的に同等であった。〔4〕



	AUC (ng/mL·hr)	C _{max} (ng/mL)	MRT (hr)	T _{max} (hr)
グロウジェクト注 24IU	608.7 ± 127.3	83.7 ± 20.9	3.7 ± 1.4	3.7 ± 1.3
グロウジェクト注 4IU	644.7 ± 114.8	72.7 ± 19.8	3.5 ± 0.7	4.9 ± 1.4

Mean ± SD

【臨床成績】

1. 臨床効果

1) 下垂体性小人症

グロウジェクト注 24IU の臨床試験（0.5IU（0.175mg に相当）/kg/週）において、6 か月間治療した 45 例（新規例 28 例、切替例 17 例）における年間成長速度を下表に示した。〔5〕

	成長速度 (cm/年)	
	新規例	切替例
投与開始時	4.7 ± 1.0	5.2 ± 1.4
切替時		7.0 ± 1.6 (p < 0.01)
投与 6 か月後	8.7 ± 2.7 (p < 0.001)	6.7 ± 1.4 (p < 0.01)

Mean ± SD

2)ターナー症候群における低身長

グロウジェクト注 4IU の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カ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。⁶⁾

		成長速度 (cm/年)
投与開始時		4.1±1.5
投与	12カ月後	7.2±1.5 (p<0.001)
	24カ月後	5.3±1.1 (p<0.001)

Mean±SD

3)成人成長ホルモン分泌不全症

成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003 mg/kg/日~0.012 mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

①二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3 ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8 ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012 mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006 mg/kg/日まで漸増する群を設定した。⁷⁾

	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
0.006 mg 投与群	-3.03±2.51(31)*	-3.95 ~ -2.11
0.012 mg 投与群	-4.58±2.59(32)*	-5.51 ~ -3.64

	血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)		
	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	58.78±33.48(31)	-4.03±15.78(31)	-9.82 ~ 1.76
0.006mg 投与群	56.46±31.98(31)	94.88±77.49(31)*	66.45 ~ 123.30
0.012mg 投与群	64.66±43.93(32)	203.39±126.73(32)*	157.70 ~ 249.09

* p 値 群内比較:投与開始時 vs 24 週後 (p<0.001)

②長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治験薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。⁸⁾

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-4.01±3.21(29)**	-5.24 ~ -2.79
本剤/本剤	0.35±3.02(59)	-0.44 ~ 1.13

	血清 IGF-I 濃度 (ng/mL)		
	長期投与試験 開始時	変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean±SD(例数)	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	55.83±31.87(29)	149.74±97.46(29)**	112.67 ~ 186.81
本剤/本剤	218.98±142.60(58)	-37.63±121.88(59)	-69.39 ~ -5.88

** p 値 群内比較:長期投与試験 開始時 vs 48 週後(p<0.001)

2. 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:下垂体性小人症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注24IU:下垂体性小人症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:下垂体性小人症7例、ターナー症候群6例、24IU:下垂体性小人症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効剤とほぼ同率であった。^{9),10)}

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への³⁵Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。¹⁰⁾

2. IGF-I 増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健康成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。¹¹⁾

3. 体組成及び脂質代謝改善作用¹²⁾

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】¹³⁾

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え)

somatotropin (genetical recombination)

化学名:ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式:191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量:約22,125

性状:白色の粉末で、おおいはない。

【包装】

1バイアル(添付溶解液付)

【主要文献】

- Gustafsson, J. : Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- Randall, R. V. : Acromegaly and Gigantism, Chapter 26 : Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 渡瀬貴博 他:基礎と臨床, 27(15 Nov), 5733, 1993
- ヒトでの皮下投与における生物学的同源性試験(社内資料)
- 田中敏章 他:新薬と臨床, 47(8), 1251, 1998
- 田中敏章 他:薬理と治療, 27(12), 1857, 1999
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対する GH 投与の有効性及び安全性の検討(仮題:投稿予定)
- 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対する GH 投与の安全性及び有効性の検討(仮題:投稿予定)
- 田中敏章 他:基礎と臨床, 26(1 Jan), 443, 1992
- 野崎 修 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3672, 1991
- 河野誠一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3683, 1991
- 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)
- 野村啓一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3599, 1991

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ケミカルリサーチ株式会社 学術企画部

(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

(電話) 0797-32-3635



製造販売元

日本ケミカルリサーチ株式会社

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

指定医薬品
処方せん医薬品[※]

グロウジエクト[®] BC 注射用 8mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

承認番号	22100AMX00465000
薬価収載	2000年7月
販売開始	2000年7月
国際誕生	1987年3月
再審査結果	2004年3月
効能追加	200□年○月

貯法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示
注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

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。〕

【組成・性状】

1. 組成

本剤は国内で製剤化した凍結乾燥製剤であり、1筒中（前部と後部をガasketで仕切られたダブルチェンバー方式カートリッジ）に下記成分を含有する。

成分		含量		
有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）	9mg	カートリッジ前部（粉末）	
添加物	pH調節剤	リン酸水素ナトリウム水和物		2.475mg
		リン酸二水素ナトリウム		0.394mg
		水酸化ナトリウム		適量
		塩酸		適量
		等張化剤		塩化ナトリウム
	安定剤	アミノ酢酸		11.25mg
	賦形剤	D-マンニトール	22.5mg	
添付溶解液（1.08mL）	保存剤	ベンジルアルコール	9.72mg	カートリッジ後部
	溶解剤	注射用水	適量	

専用注入器の使用により8mgまで使用できます。

2. 製剤の性状

本剤は用時溶解して用いる白色粉末の凍結乾燥製剤である。本剤に添付溶解液を加えて溶解したときのpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	7.0～8.5
浸透圧比	1.2～1.5

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない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。
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。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 下垂体性小人症
本剤の下垂体性小人症（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 $\cdot 2.0SD$ 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 $\cdot 1.5SD$ 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 $\geq 4cm/年$
(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 $\geq 1cm/年$
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：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 $3 ng/mL$ 以下（GHRP-2負荷試験では $15 ng/mL$ 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 $3 ng/mL$ 以下（GHRP-2負荷試験では $15 ng/mL$ 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) 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 $3 ng/mL$ 以下（GHRP-2負荷試験では $15 ng/mL$ 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 $1.8 ng/mL$ 以下（GHRP-2負荷試験では $9 ng/mL$ 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	$1.8 ng/mL$ 以下	$3 ng/mL$ 以下
GHRP-2	$9 ng/mL$ 以下	$15 ng/mL$ 以下

【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。

【使用上の注意】

1. 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)による下垂体性小人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。]

2. 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、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}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。

3. 相互作用

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。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

○下垂体性小人症

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 48 例 (8.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 110 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

承認時までの調査及び市販後の使用成績調査における総症例 256 例中 28 例 (10.9%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 42 件報告された。その主なものは、耐糖能異常 6 例 (2.34%)、血尿 6 例 (2.34%)、血清 ALT (GPT) 上昇 4 例 (1.56%)、血清 AST (GOT) 上昇 4 例 (1.56%)、蛋白尿 4 例 (1.56%) 等であった。(再審査終了時)

○成人成長ホルモン分泌不全症

申請時までの臨床試験における安全性評価対象例 94 例中 52 例 (55.3%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が 231 件報告された。その主なものは、関節痛 10 例 (10.6%)、血清 ALT (GPT) 上昇 9 例 (9.6%)、血清 AST (GOT) 上昇 8 例 (8.5%)、浮腫 8 例 (8.5%)、好酸球増多 6 例 (6.4%)、トリグリセライド上昇 5 例 (5.3%)、めまい 5 例 (5.3%) 等であった。

(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。

(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下垂体性小人症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

	0.2%以上	0.2%未満
過敏症*1		全身痒痒、発疹 (蕁麻疹、紅斑等)
内分泌	甲状腺機能低下症*2 耐糖能低下	
筋・骨格系		有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭沁り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺、関節痛・下肢痛等の成長痛、ミオグロビン上昇
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	CK (CPK) 上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆道系	血清 ALT (GPT) 上昇、血清 AST (GOT) 上昇	
消化器		嘔気、腹痛
精神・神経系		頭痛
血液	白血球数上昇、好酸球増多	
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
全身症状		浮腫
その他		頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐*3

*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。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

	5%以上	5%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、癬瘡、皮膚掻痒、赤斑、皮膚変色、母斑、発赤、痒痒、アトピー性皮膚炎
内分泌		遊離サイロキシシン減少、遊離サイロキシシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストロジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性
筋・骨格系	関節痛	下肢不快感、関節腫脹、頸部痛、下肢痛、坐骨神経痛、背部痛、こわばり感、筋肉痛
代謝	トリグリセリド上昇	総コレステロール上昇、CK (CPK) 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(GPT)上昇、血清AST(GOT)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
精神・神経系	めまい	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、頭痛
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
循環器		胸部圧迫感、血圧上昇
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、注射部位の痒痒感
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

5. 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。

6. 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。]

7. 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。[12]

8. 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のこと。

1) 調製方法

(1) 本剤を専用注入器に取り付け、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。

2) 溶解後の保存方法

溶解後は薬剤充填カートリッジを専用注入器に取り付けたまま 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）。

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り返し注射しないこと。

9. 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。

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) 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。

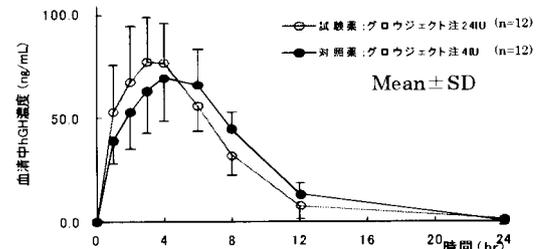
4) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

5) 外国で添付の溶解液（ベンジルアルコール含有）に対するアレルギー反応があらわれたとの報告がある。

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。[3]

【薬物動態】

健康成人男子にグロウジェクト注 24IU とグロウジェクト注 4IU を用い、皮下注射(各々8 国際単位(2.8mg に相当)を1 回投与)における生物学的同源性試験を実施した。その結果、本剤とグロウジェクト注 4IU は生物学的に同等であった。[4]



	AUC (ng/mL・hr)	C _{max} (ng/mL)	MRT (hr)	T _{max} (hr)
グロウジェクト注 24IU	608.7 ± 127.3	83.7 ± 20.9	3.7 ± 1.4	3.7 ± 1.3
グロウジェクト注 4IU	644.7 ± 114.8	72.7 ± 19.8	3.5 ± 0.7	4.9 ± 1.4

Mean ± SD

【臨床成績】

1. 臨床効果

1) 下垂体性小人症

グロウジェクト注 24IU の臨床試験(0.5IU(0.175mg に相当)/kg/週)において、6 カ月間治療した45 例(新規例28 例、切替例17 例)における年間成長速度を下表に示した。[5]

	成長速度 (cm/年)	
	新規例	切替例
投与開始時	4.7 ± 1.0	5.2 ± 1.4
切替時	7.0 ± 1.6	7.0 ± 1.6
投与 6 カ月後	8.7 ± 2.7	6.7 ± 1.4

Mean ± SD

2)ターナー症候群における低身長

グロウジェクト注4IUの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カ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。⁶⁾

		成長速度 (cm/年)
投与開始時		4.1±1.5
投与	12カ月後	7.2±1.5 (p<0.001)
	24カ月後	5.3±1.1 (p<0.001)

Mean±SD

3)成人成長ホルモン分泌不全症

成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003 mg/kg/日~0.012 mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

①二重盲検試験

成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3 ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8 ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012 mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006 mg/kg/日まで漸増する群を設定した。⁷⁾

	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
0.006 mg 投与群	-3.03±2.51(31)*	-3.95 ~ -2.11
0.012 mg 投与群	-4.58±2.59(32)*	-5.51 ~ -3.64

	血清IGF-I濃度 (ng/mL)		
	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	58.78±33.48(31)	-4.03±15.78(31)	-9.82 ~ 1.76
0.006mg 投与群	56.46±31.98(31)	94.88±77.49(31)*	66.45 ~ 123.30
0.012mg 投与群	64.66±43.93(32)	203.39±126.73(32)*	157.70 ~ 249.09

* p 値 群内比較:投与開始時 vs 24週後 (p<0.001)

②長期投与試験

二重盲検試験において12週間以上の治療薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。⁸⁾

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	-4.01±3.21(29)**	-5.24 ~ -2.79
本剤/本剤	0.35±3.02(59)	-0.44 ~ 1.13

	血清IGF-I濃度 (ng/mL)		
	長期投与試験 開始時	変化量(長期投与試験 開始時~48週後)	
	Mean±SD(例数)	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	55.83±31.87(29)	149.74±97.46(29)**	112.67 ~ 186.81
本剤/本剤	218.98±142.60(58)	-37.63±121.88(59)	-69.39 ~ -5.86

** p 値 群内比較:長期投与試験 開始時 vs 48週後(p<0.001)

2. 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:下垂体性小人症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注24IU:下垂体性小人症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:下垂体性小人症7例、ターナー症候群6例、24IU:下垂体性小人症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。^{5),6),9)}

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への³⁵Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。¹⁰⁾

2. IGF-I増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健康成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。¹¹⁾

3. 体組成及び脂質代謝改善作用¹²⁾

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】¹³⁾

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え)

somatropin (genetical recombination)

化学名:ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)

growth hormone human (genetical recombination)

構造式:191個のアミノ酸からなるペプチド

分子量:約22,125

性状:白色の粉末で、においはない。

【包装】

1カートリッジ

【主要文献】

- 1) Gustafsson, J.: Acta Paediatr. Scand. [Suppl.] 362, 50, 1989
- 2) Randall, R. V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
- 3) 渡瀬貴博 他:基礎と臨床, 27(15 Nov), 5733, 1993
- 4) ヒトでの皮下投与における生物学的同源性試験(社内資料)
- 5) 田中敏章 他:新薬と臨床, 47(8), 1251, 1998
- 6) 田中敏章 他:薬理と治療, 27(12), 1857, 1999
- 7) 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対するGH投与の有効性及び安全性の検討(仮題:投稿予定)
- 8) 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) に対するGH投与の安全性及び有効性の検討(仮題:投稿予定)
- 9) 田中敏章 他:基礎と臨床, 26(1 Jan), 443, 1992
- 10) 野崎 修 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3672, 1991
- 11) 河野誠一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3683, 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) 野村啓一 他:基礎と臨床, 25(12 Sep), 3599, 1991

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ケミカルリサーチ株式会社 学術企画部
(住所) 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19
(電話) 0797-32-3635



製造販売元

日本ケミカルリサーチ株式会社

JCR Pharmaceutical Co., Ltd.

〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19