

(新聞発表用)

[製剤：輸入]

1	販売名	ジェノトロピン 5.3mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.8mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.2mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.6mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.8mg ジェノトロピンミニクイック皮下注用 2.0mg ジェノトロピン注射用 12mg
2	一般名	ソマトロピン (遺伝子組換え)
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・分量	ジェノトロピン 5.3mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 5.33mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.4mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 0.40mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.6mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 0.60mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 0.8mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 0.80mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.0mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.00mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.2mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.20mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.4mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.40mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.6mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.60mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 1.8mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 1.80mg 含有) ジェノトロピンミニクイック皮下注用 2.0mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 2.00mg 含有) ジェノトロピン注射用 12mg (1カートリッジ中ソマトロピン (遺伝子組換え) 12.0mg 含有)
5	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次の疾患における低身長 ターナー症候群 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35mg を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。 慢性腎不全 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175mg を 6~7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35mg まで増量することができる。 プラダーウィリー症候群 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.245mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。 <u>成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)</u> <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) 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-I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1 mg を超えないこと。</u> (下線部は今回追加)

6	効能・効果	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次の疾患における低身長 ターナー症候群 慢性腎不全 プラダーウィリー症候群 <u>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</u> （下線部は今回追加）
7	備考	本剤は遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤である。 別紙：添付文書（案）

ジェノトロピン<sup>®</sup>5.3mg

添付文書(案)

ファイザー株式会社

# 添付文書(案)

年 月改訂(下線部: 効能追加による改訂)

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<sup>※</sup>

## ジェノトロピン®5.3mg

Genotropin®5.3mg

注射用ソマトロピン (遺伝子組換え)

日本標準商品分類番号
872412

承認番号	21200MY00088
薬価収載	2000年7月
販売開始	2000年7月
効能追加	2002年1月
再審査結果	2002年9月

貯法: 凍結を避け2~8℃に遮光保存すること  
使用期限: 24カ月(最終年月をラベル・外箱等に記載)

注: 注意一因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]
4. ブラダールウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

ジェノトロピン 5.3mg は前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤であり、下記の成分を含有する。

1 製剤中:

成分	販売名	
	ジェノトロピン5.3mg	
カートリッジ前部 (粉末)	有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え) 5.33 mg
		D-マンニトール 1.6 mg
		グリシン 2.0 mg
		リン酸水素ナトリウム リン酸水素ナトリウム
カートリッジ後部 (溶液剤)	(容器) 添加物	(1 mL) m-クレゾール 3.0 mg
		D-マンニトール 39 mg

#### 2. 性状

本剤は白色の塊状をした粉末(カートリッジ前部)及び無色澄明の液(カートリッジ後部)からなり、液はフェノールのようにおおいがある。

カートリッジ前後部を混和し溶かした注射液は、無色澄明又はわずかに混濁し、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.1~7.2
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)

### 【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0.175 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次の疾患における低身長 ターナー症候群	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35 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。
慢性腎不全	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175 mgを6~7回に分けて皮下に注射するが、投与開始6カ月後以降増量基準に適合した場合は0.35 mgまで増量することができる。

ブラダールウィリー症候群	通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.245 mg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0.021 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-1)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1 mgを超えないこと。

なお、専用のソマトロピン注入器を用いて溶解・注射するか、又は専用の溶解器を用いて溶解、注射する。[「適用上の注意」(1)の項参照]

### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	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。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 ターナー症候群	(1)適用基準 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。 (2)治療継続基準 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1)成長速度≥4 cm/年 2)治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0 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≥2 cm/年 3年目以降≥1 cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないうち、又は青年年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
慢性腎不全	慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。
ブラダールウィリー症候群	(1)適応基準 染色体検査によりブラダールウィリー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年

年齢の標準身長の一2SD 以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の一1.5SD 以下である場合。

(2) 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  $\geq 4$  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  $1.0$  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  $\geq 2$  cm/年
  - 3年目以降  $\geq 1$  cm/年
 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女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)

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、L-DOPA	$1.8$ ng/mL	$3$ ng/mL
	以下	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. 慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始6カ月間で年間成長率に換算して  $4$  cm/年未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が  $1$  cm/年未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、6カ月目及び1年目は年間成長率が  $4$  cm/年以上又は治療前1年間の成長率との差が  $1$  cm/年以上、2年目は年間成長率が  $2$  cm/年以上、3年目以降は年間成長率が  $1$  cm/年以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。

- 慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長の一2SD 以下の低身長をきたし、 $0.175$  mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の一2SD まで到達する見込みがない場合
- 1年以内に腎移植を予定しており、それまでに  $0.175$  mg/kg/週の投与を継続しても標準身長の一2SD まで到達する見込みがない場合

2. 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者に投与する場合には、次の点に留意すること。

- 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。
- 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)**

- 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(重症に限る)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。]
- 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。]
- 慢性腎不全の患者[腎機能が悪化することがあるので、血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。]

**2. 重要な基本的注意**

- 高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつブラダーウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。従って、ブラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。

また、ブラダーウィリー症候群における低身長 of の患者に投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) 投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。
  - 2) 睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。
  - 3) 患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。
  - 4) 呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。
- (2) ブラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。
- (3) ブラダーウィリー症候群における低身長 of の患者に投与する場合、基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。
- 1) 投与に際しては、血糖値、HbA<sub>1c</sub>等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。
  - 2) 脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。
- (4) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告があるため、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。
- (5) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清IGF-I値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。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。
- (6) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA<sub>1c</sub>の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA<sub>1c</sub>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。
- (7) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では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) 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合、内分泌専門医或いは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。

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可能性がある。	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。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T <sub>4</sub> からT <sub>3</sub> への転換が促進され、血清T <sub>4</sub> の低下及び血清T <sub>3</sub> の増加が生じる。

4. 副作用

○下垂体性小人症

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

○ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験 (198例) において18例 (9.09%) に臨

床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現 4 件 (2.02%)、顕微鏡的血尿 4 件 (2.02%)、トリグリセライド上昇 3 件 (1.52%)、遊離脂肪酸上昇 3 件 (1.52%)、尿蛋白陽性 3 件 (1.52%) 等であった。ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査 (242例) において臨床検査値異常を含む副作用は10例 (4.13%) に認められ、顕微鏡的血尿 3 件 (1.24%)、AST (GOT) 上昇 2 件 (0.83%)、ALT (GPT) 上昇 2 件 (0.83%)、トリグリセライド上昇 2 件 (0.83%) 等であった。(再審査終了時)

○慢性腎不全における低身長

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

○ブラダーウィリー症候群における低身長

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

○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

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

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣 (頻度不明) <sup>注)</sup> : 痙攣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) <sup>注)</sup> : 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) <sup>注)</sup> : 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) <sup>注)</sup> : 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。

注) ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

(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次の疾患における低身長(ターナー症候群、慢性腎不全、ブラダーウィリー症候群)

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹(麻疹疹、紅斑等)、全身痒痒、注射部位発赤	
内分泌	甲状腺機能低下症 <sup>注)</sup> 、耐糖能低下 <sup>注)</sup>		
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇		
腎臓 <sup>注)</sup>	慢性腎不全における血清クレアチニン、BUN の上昇		
消化器		嘔気、腹痛	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行 <sup>注)</sup>	大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭こり症、側弯症等の脊柱変形の進行、踵骨骨端炎、筋痛	有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
投与部位		注射部位の疼痛・硬結、皮下脂肪の消失	注射部位の熱感

<b>その他</b>	尿潜血・顕微鏡的血尿、 蛋白尿、CK(CFR)上昇、 LH上昇、頭痛、トリグ リセライド上昇	浮腫、白血球数上昇、ミ オグロビン上昇、遊離脂 肪酸上昇、血清P上昇、 異型リンパ球出現、攻撃 性、脱毛	頭蓋内圧亢進に伴う乳 頭浮腫・視覚異常・頭 痛・悪心及び嘔吐 <sup>1)</sup>
------------	---	--	--

注1：発現した場合は投与を中止すること。  
 注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当な治療を行うことが望ましい。  
 注3：定期的に尿糖、HbA<sub>1c</sub>等の検査を実施することが望ましい。  
 注4：異常な上昇があらわれた場合には投与を中止すること。  
 注5：進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。  
 注6：発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。[「その他の注意」(3)の項参照]

**成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）**

	5%以上	5%未満	頻度不明
<b>過敏症<sup>1)</sup></b>		湿疹、発疹	
<b>内分泌</b>	甲状腺機能低下症 <sup>2)</sup>	血糖能低下 <sup>3)</sup> 、月経困難	
<b>筋・骨格系</b>	関節痛、筋脱力、 筋痛、四肢のこわ ばり	腱炎、腱鞘炎、腱鞘炎、関節炎、 肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、 胸痛	
<b>代謝異常</b>	ALPの上昇	血清ナトリウム低下、血清コレ ステロール低下、リン脂質上昇、血清無機 リン上昇、LH-コレステロール上 昇、血清カルシウム上昇、トリグ リセライド上昇	
<b>泌尿器</b>	尿潜血・顕微鏡的 血尿	蛋白尿、顔面浮腫	
<b>肝・胆道系</b>	AST(GPT)の上 昇、ALT(GPT)の上 昇、γ-GTP上昇	胆のうホリープ	
<b>消化器</b>		嘔気、嘔吐、腹痛、消化不良、便秘	
<b>精神神経系</b>	頭痛、不安、うつ 状態、感情不安 定、無気力・集中 力低下、知覚減 退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚 <sup>4)</sup>
<b>血液</b>		貧血、白血球数上昇、白血球異常、 好酸球上昇	
<b>循環器</b>		血圧上昇、不整脈	
<b>投与部位</b>	注射部位の出血	注射部位の熱感	
<b>全身症状</b>	浮腫	背部痛、熱感、疲労、倦怠感	
<b>その他</b>		離脱、喀血、喘息、単純疱疹、脱 毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガング リオン、白内障、眼痛、飛蚊症、 眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体 重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

\*海外のみで報告  
 注1：発現した場合は投与を中止すること。  
 注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当な治療を行うことが望ましい。  
 注3：定期的に尿糖、HbA<sub>1c</sub>等の検査を実施することが望ましい。

**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**

**(1) 妊婦**

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

**(2) 授乳婦**

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末端肥大症の症状が認められることがある。

**8. 適用上の注意**

**(1) 調製方法**

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

**1) 専用の注入器を用いる場合**

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

②溶解後、注入器の使用方法に従って注射すること。

**2) 専用の溶解器を用いる場合**

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

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

**(2) 保存時**

溶解後は専用の注入器又は溶解器に取りつけたまま、凍結を避け10℃以下に遮光保存し、3週間以内に使用すること。（溶解後凍結した場合は使用しないこと。）

**(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、部位を変えて注射すること。
- 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、同一部位に短期間に繰り返して注射しないこと。

**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) 慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。
- (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) 外国において、溶解液（m-クレゾール含有）に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。
- (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。
- (7) 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。

**【薬物動態】**

**血中濃度<sup>1), 2)</sup>**

1. 健康成人男子（9例）に皮下注射（16国際単位（5.6mgに相当）1回投与）した場合の最高血中濃度は、123.7±70.6 ng/mL（4.1時間後）であった。  
 なお、皮下注射と筋肉内注射（各々8国際単位（2.8mgに相当）1回投与）時の血中動態を1.33mg製剤を用いて交叉試験法により比較した試験では、両投与経路間のバイオアベイラビリティは同等であることが確認されている。