

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品カデュエット配合錠1番、同配合錠2番、同配合錠3番及び同配合錠4番の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ルミガン点眼液0.03%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品レメロン錠15mg及びリフレックス錠15mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品レミケード点滴静注用100の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品ラジレス錠150mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品ゴナールエフ皮下注用75、同皮下注ペン300、同皮下注ペン450及び同皮下注ペン900の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品セレコックス錠100mg及び同錠200mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医薬品ノルデイトロピンS注5mg、同注10mg、ノルデイトロピンフレックス注5mg、同注10mg及び同注15mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医薬品ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」及び同皮下注10mg「サンド」の製造販売承認について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題5 医薬品優先対面助言品目の指定について

4. その他

5 閉会

平成 21 年 5 月 29 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬
<審議品目>						
1 カデュエット配合錠1番 同 配合錠2番 同 配合錠3番 同 配合錠4番 (ファイザー(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認	アムロジピンベシル酸 塩/アトルバスタチン カルシウム水和物	高血圧症又は狭心症と高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症の併発を効能・効果とする新医療用配合剤	4年	原体:毒薬 製剤:劇薬 (予定)
2 ルミガン点眼液0.03% (千寿製薬(株))	製 販	承 認	ビマトプロスト	緑内障、高眼圧症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (予定)
3 レメロン錠15mg (シュリング・プラウ(株))	製 販	承 認	ミルタザピン	うつ病、うつ状態を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (予定)
リフレックス錠15mg (明治製菓(株))	製 販	承 認				
4 レミケード点滴静注用100 (田辺三菱製薬(株))	製 販	一 変	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)を効能・効果とする新効能・新用量医薬品併せて、承認条件の一部解除を行う。 【迅速審査】	4年	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
5 ラジレス錠150mg (ノバルティス ファーマ(株))	製 販	承 認	アリスキレンフマル酸 塩	高血圧症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	8年	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (予定)
6 ゴナールエフ皮下注用75 ゴナールエフ皮下注ペン300 同 皮下注ペン450 同 皮下注ペン900 (メルクセローノ(株))	製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変	ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え)	視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	5年 10ヶ月	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (済み)
<報告品目>						
7 セレコックス錠100mg 同 錠200mg (アステラス製薬(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	セレコキシブ	腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎の効能・効果を追加とする新効能医薬品	残 余 期 間 (平成 27年1月 25日ま で)	原体:劇薬 製剤:劇薬 (指定済み)
8 ノルディトロピンS注5mg 同 注10mg ノルディトロピン ノルディ フレックス注5mg 同 注10mg 同 注15mg (ノボノルディスクファーマ(株))	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変 一 変 一 変	ソマトロピン(遺伝子組換え)	骨端線閉鎖を伴わないSGA(small for gestational age)性低身長症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	残 余 期 間 (平成 24年10 月15日 まで)	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。 (済み)

販売名 (会社名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査 期間	毒・劇薬
9 ソマトロピンBS皮下注5mg 「サンド」 同 皮下注10mg 「サンド」 (サンド(株))	製販 製販	承認 承認	ソマトロピン(遺伝子 組換え)	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 ターナー症候群及び慢性腎 不全における低身長を効 能・効果とするバイオ後続 品	—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当し ない。 (済み)

平成17年 3月30日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の承認申請に際して医療用配合剤として認められる事由について

医薬品の製造又は輸入の承認申請に際して承認申請品目が医療用配合剤として認められるための事由については、平成11年4月8日付け医薬審第666号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」の記の4の（2）で示してきたところであるが、今般、本通知を下記のとおり改めることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

記

記の4の（2）を以下のとおり改める。

（2） 医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。

- ① 輸液等用時調製が困難なもの
- ② 副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの
- ③ 患者の利便性の向上に明らかに資するもの
- ④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの

(参考)

○平成11年4月8日医薬審第666号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」

4. 医療用配合剤の取扱い

(2) 医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。

- ① 輸液等用時調製が困難なもの
- ② 副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの
- ③ その他特に必要と認められるもの

○平成17年3月30日薬食審査発第0330001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の承認申請に際して医療用配合剤として認められる事由について」

4. 医療用配合剤の取扱い

(2) 医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。

- ① 輸液等用時調製が困難なもの
- ② 副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの
- ③ 患者の利便性の向上に明らかに資するもの
- ④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの

※下線は改正部分

医療用配合剤の販売名について

平成21年5月
医薬食品局安全対策課

1 医療用配合剤の販売名の命名法について

医療用配合剤の販売名の付け方については、配合剤であることに気づかず、誤って重複又は過量に投与されることを防止するために、平成20年9月22日付け薬食審査発第0922001号・薬食安発第0922001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知「医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて」により示しているところ。

2 通知における命名法の概要

- 1) 原則として、配合剤にあっては、含量の単位は記載しないこと。（通知3.（2））
- 2) 原則として、医療用配合剤とわかるように、錠剤であれば「配合錠」、顆粒剤であれば「配合顆粒」等とすること。（通知5.（1））
- 3) 配合剤であって、配合成分の種類異なる品目又は配合成分の配合量が異なる品目について同一の販売名を使用する場合には、適宜接尾字等を付し、それぞれが明確に判別でき、誤用のおそれのないものとすること。
例）「〇〇（販売名）」＋「剤型」＋「接尾字等」（通知4.（1））
- 4) 配合比又は配合量が異なる製品について、効能・効果も同一であれば、販売名又は販売名の主要部分が一致していても良い。その場合は、配合比率等の組み合わせを表す記号等で表記すること。（通知6.（2））

3 接尾字等の考え方

接尾字等は、同一ブランドで複数の規格が存在する配合剤を識別するための「甲」、「乙」、「丙」等の記号等による記載を求めており、接尾字等に意味を持たせることや配合比率の記載は求めてはいない。

例えば、「〇〇配合錠 A5/B12.5」、「〇〇配合錠 A10/B12.5」、「〇〇配合錠 A5/B25」、「〇〇配合錠 A10/B25」のように配合の組成を記載すると名称が長くなり、オーダーリングシステム上の不都合が生じる他、長い名称中のわずかな数字の違いのみであることから名称の識別性が悪くなり、取り間違いのリスクが高まる。接尾字等は最小限の識別性を与えるよう単純化するべきである。

4 カデュエット配合錠の販売名について

通知に従って、接尾字等に「1番」、「2番」、「3番」、「4番」を使用している販売名である。配合成分の名称や含有量については、容器・包装上での工夫や医師・薬剤師等への情報伝達の徹底等を製造販売業者（ファイザー株式会社）が行う。

薬食審査発第 0922001 号
薬食安発第 0922001 号
平成 20 年 9 月 22 日

日本製薬団体連合会会長
米国研究製薬工業協会在日技術委員会代表 殿
欧州製薬団体連合会技術小委員会委員長

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

医療用配合剤及びヘパリン製剤（注射剤）の販売名命名並びに
注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱いについて

医療事故の防止を図るため、医薬品の表示事項及び販売名の取扱いや使用される製品の仕様等を医療事故を引き起こしにくいものに改めていくことについては、平成 16 年 6 月 2 日付け薬食発第 0602009 号厚生労働省医薬食品局長通知により、関係企業における積極的な取組を要請しているところです。

今般、ヒヤリ・ハット事例収集事業等で報告された事例を基に、医療用配合剤において配合剤であることに気づかず、誤って重複または過量に投与されることを防ぐための対策、ヘパリン製剤（注射剤）の単位当たりの含量の間違えを防ぐための対策及び注射剤に添付されている溶解液の誤用を防ぐための対策について、「医薬品・医療機器等対策部会」の下に設置した「医薬品類似性ワーキンググループ」において具体的な対策の検討を行い、医薬品・医療機器等対策部会の意見等も踏まえて、「医療用配合剤の販売名命名の取扱い」（別添 1）、「ヘパリン製剤（注射剤）販売名命名の取扱い」（別添 2）、「注射剤に添付されている溶解液の表示の取扱い」（別添 3）を取りまとめました。

については、これら医薬品の医療事故を防止するための対策を行うことが重要であることから、貴会会員に対する周知方御配慮いただきますようお願いいたします。

医療用配合剤の販売名命名の取扱い

1. 目的

医療用配合剤について、配合剤であることに気づかず、誤って重複または過量に投与されるおそれを防ぐための対策として、販売名に「配合剤」である旨を明記するなど販売名を命名する際の事項等を規定する。

2. 適応範囲

医療用配合剤のうち、内用剤について適用する。なお、内用剤のうち、生薬製剤、漢方製剤、経口避妊剤は除く。

3. 一般原則

- (1) 保健衛生上の危害の発生するおそれのないものであり、かつ、医薬品としての品位を保つものであること。
- (2) 原則として、配合剤にあつては、含量の単位の記載はしないこと。

4. 販売名

- (1) 配合剤であつて、配合成分の種類異なる品目又は配合成分の配合量が異なる品目について同一の販売名を使用する場合には、適宜接尾字等を付し、それぞれが明確に判別でき、誤用のおそれのないものとすること。この場合、特に販売名の一部の記載が省略された場合に、他に該当する製剤が存在しないことに留意すること。

例) 「〇〇〇 (販売名)」 + 「剤型」 + 「接尾字等」

ただし、医療用医薬品については、今後はアルファベット 1 文字での判別は避け、アルファベットを使用する場合には原則として 2 文字以上とすることが好ましい。

- (2) 二つ以上の有効成分を含有する製剤で、特定の成分のみの製剤と誤解されるような販売名は不可とする。

例) 「エフェドリン散」

(配合成分 エフェドリン塩酸塩、ノスカピン塩酸塩水和物、キキョウ末)

配合剤であるのに特定の単一有効成分からなる単味剤と誤解される。また販売名

が特定の有効成分を強調することから適当でない。

5. 剤型

- (1) 原則として、医療用配合剤とわかるように、錠剤であれば「配合錠」、顆粒剤であれば「配合顆粒」等とすること。
- (2) 剤型にアルファベット等の記号を付す場合には、その意味が誤解なく、十分理解できるようなものとする。
- (3) 小児専用の場合には、小児用であることが明確となるようにすること。

6. 接尾字等の付け方

- (1) 配合成分が同一で効能・効果も同一であれば、配合比の異なった製剤の存在又は配合量の異なった製剤の存在が分かりやすい命名とし、誤投与の防止を図る。
- (2) 配合比又は配合量が異なる製品について、効能・効果も同一であれば、販売名又は販売名の主要部分が一致していても良い。その場合は、配合比率等の組み合わせを表す記号等で表記すること。
- (3) 配合成分が同一であっても、効能・効果が異なる場合は、明確に区別できる販売名とすること。

接尾字を付ける場合の例示)

次のような例が考えられる。

a 有効成分 (XとY) の一方の含量が同じ場合

[配合剤ア (有効成分Xが「A mg」 と有効成分Yが「B mg」の配合剤)
配合剤イ (有効成分Xが「A mg」 と有効成分Yが「C mg」の配合剤)]

・ アについて 「〇〇〇 (販売名)」 + 「剤型」 + 甲

・ イについて 「〇〇〇 (販売名)」 + 「剤型」 + 乙

* 甲及び乙は、数字のみを記載することは不可とする。

b 有効成分 (XとY) の含量がそれぞれ異なる場合であって、XとYのいずれかを主軸に他方の用量を変更して処方していくことが一般的であると考えられる場合

[配合剤ウ (有効成分Xが「A mg」 と有効成分Yが「B mg」の配合剤)
配合剤エ (有効成分Xが「C mg」 と有効成分Yが「D mg」の配合剤)]

・ ウについて 「△△△ (販売名)」 + 「剤型」

・ エについて 「××× (販売名)」 + 「剤型」

* 既承認医薬品と個々の有効成分の分量や配合割合、効能・効果等で同一性が認められない品目については、同一の販売名で区別することが難しいことから異なる販売名とすること。

c 有効成分 (XとY) の含量がそれぞれ異なる場合であって、XとYのいずれかを主軸に他方の用量を変更するのではなく、XとYのいずれも主軸に

して他方の用量を変更して処方していくことが一般的であると考えられる場合

- ・ 配合剤として、効能・効果も同一であれば、販売名又は販売名の主要部分が一致していても良く、その後ろに剤型を付記する。なお、その場合は、配合比率等の組み合わせを表す記号等で表記すること。

(報道発表用)

1	販 売 名	セレコックス錠 100mg セレコックス錠 200mg
2	一 般 名	セレコキシブ
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	セレコックス錠 100mg (1錠中にセレコキシブを100mg含有) セレコックス錠 200mg (1錠中にセレコキシブを200mg含有)
5	用 法 ・ 用 量	関節リウマチ 通常、成人にはセレコキシブとして1回100~200mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。 <u>変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎</u> 通常、成人にはセレコキシブとして1回100mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、 <u>変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、</u> <u>腱・腱鞘炎</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は、有効成分としてセレコキシブを含有する非ステロイド性消炎・鎮痛剤(COX-2選択的阻害剤)である。

劇薬、処方せん医薬品
 注意-医師等の処方せんにより使用すること
 劇薬、処方せん医薬品
 注意-医師等の処方せんにより使用すること

非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (COX-2 選択的阻害剤)

セレコックス錠 100mg
セレコックス錠 200mg

セレコキシブ錠

Celecox[®] Tablets 100mg・200mg

日本標準商品分類番号

8 7 1 1 4 9

	錠 100mg	錠 200mg
承認番号	21900AMZ00003	21900AMZ00004
薬価収載	2007年3月	2007年3月
販売開始	2007年6月	2007年6月
国際誕生	1998年12月	1998年12月

貯 法: 室温保存
 使用期限: ケース等に表示(製造後3年)

【警告】

外国において、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2 選択的阻害剤等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは使用期間とともに増大する可能性があるとして報告されている。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】







- 本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴のある患者
- アスピリン喘息(非ステロイド性消炎・鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者[重症喘息発作を誘発するおそれがある。]
- 消化性潰瘍のある患者[消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。] (「慎重投与」の項参照)
- 重篤な肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者[腎障害を悪化させるおそれがある。]
- 重篤な心機能不全のある患者[プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。]
- 冠動脈バイパス再建術の周術期患者[外国において、類薬で心筋梗塞及び脳卒中の発現が増加するとの報告がある。]
- 妊娠末期の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分 (1錠中)	添加物
セレコックス錠 100mg	セレコキシブ 100mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
セレコックス錠 200mg	セレコキシブ 200mg	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
セレコックス錠 100mg	素錠 (割線入)	白色				★ 214
			直径 8.0mm	厚さ 2.7mm	重量 0.18g	
			表	裏	側面	
セレコックス錠 200mg	素錠 (割線入)	白色				★ 215
			直径 13.0mm	厚さ 5.1mm	重量 0.36g	
			短径 6.5mm			

【効能・効果】

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎

【用法・用量】

関節リウマチ

通常、成人にはセレコキシブとして1回100～200mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎
 通常、成人にはセレコキシブとして1回100mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留め、長期にわたり漫然と投与しないこと。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 本剤の投与開始後2～4週間を経過しても治療効果に改善が認められない場合は、他の治療法の選択について考慮すること。
- 本剤の1年を超える長期投与時の安全性は確立されておらず、外国において、本剤の長期投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象の発現を増加させるとの報告がある。[国内では1年を超える臨床経験がない。]

【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)
 - 心血管系疾患又はその既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)
 - 心機能障害のある患者[水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある。]
 - 高血圧症のある患者[水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある。]
 - 消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍を再発させるおそれがある。]
 - 非ステロイド性消炎・鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者[ミソプロストールは非ステロイド性消炎・鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]
 - 気管支喘息のある患者[喘息発作を誘発するおそれがある。]
 - 肝障害又はその既往歴のある患者[これらの患者では血中濃度が高くなるとの報告があるので、用量を減らすなど慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照)]
 - 腎障害又はその既往歴のある患者[腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓性事象が発現するおそれがあるので、観察を十分にを行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること。(「副作用」の項参照)
- (2) 本剤には血小板に対する作用がないので、心血管系疾患予防の目的でアスピリンの代替薬として使用しないこと。抗血小板療法を行っている患者については、本剤投与に伴い、その治療を中止してはならない。
- (3) 国内で実施した臨床試験ではCOX-2に対して選択性の高い本剤と選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤による消化管の副作用発現率に差は認められなかった。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者への投与に際しては副作用の発現に十分な観察を行うこと。(「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照)
- (4) 本剤の投与により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Lyell症候群)等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が発現するおそれがあり、多くの場合、これらの事象は投与開始後1カ月以内に発現しているため、治療初期には特に注意すること。(「副作用」の項参照)
- (5) 定期的あるいは必要に応じて臨床検査(尿検査、血液検査、腎機能検査、肝機能検査、心電図検査及び便潜血検査等)を行い、異常が認められた場合には、休業や投与中止等の適切な処置を行うこと。
- (6) 消炎・鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることを留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (7) 他の消炎・鎮痛剤(心血管系疾患予防の目的で使用するアスピリンを除く)との併用は避けることが望ましい。
- (8) 本剤で報告されている薬理作用により、感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症の発現に十分に注意し慎重に投与すること。
- (9) 浮動性めまい、回転性めまい、傾眠等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9で代謝される。また、本剤はCYP2D6の基質ではないが、CYP2D6の阻害作用を有する。(「薬物動態」の項参照)

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
ACE阻害剤 マレイン酸エナラプリル塩酸イミダプリル塩酸テモカプリル等	非ステロイド性消炎・鎮痛剤(NSAID)はアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤の降圧効果を減弱させる可能性があるとの報告がある。	他のNSAIDでは、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によると考えられている。
アンジオテンシンII受容体拮抗剤 カンデサルタンシレキセチル バルサルタン ロサルタンカリウム等	本剤とACE阻害剤又はアンジオテンシンII受容体拮抗剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。(なお、リシノプリルを併用した臨床試験では、顕著な血圧変化は認められなかったとの報告がある)	
フロセミド チアジド系利尿剤 トリクロメチアジド ヒドロクロチアジド等	患者によっては他のNSAIDがフロセミド及びチアジド系利尿剤のナトリウム排泄作用を低下させることが示されている。 本剤と、フロセミド又はチアジド系利尿剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスピリン	本剤と低用量アスピリン(1日325mg以下)を併用した場合、本剤のみを服用したときに比べて消化性潰瘍等の発生率が高くなることが報告されている。	主にアスピリン併用によるNSAIDの消化管障害誘発によると考えられている。
リチウム	リチウムの血漿中濃度が上昇し(「薬物動態」の項参照)、リチウムの作用が増強するおそれがある。 リチウムを使用中の患者に本剤の投与を開始又は中止するときには十分に患者をモニターすること。	機序は明らかではないが、腎排泄を阻害するためと考えられている。
フルコナゾール	本剤の血漿中濃度が上昇し(「薬物動態」の項参照)、本剤の作用が増強するおそれがある。 フルコナゾールを使用中の患者には本剤の投与を低用量から開始すること。	CYP2C9による本剤の代謝を阻害すると考えられている。
フルバスタチン	本剤及びフルバスタチンの血漿中濃度が上昇し(「薬物動態」の項参照)、本剤及びフルバスタチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2C9による本剤の代謝を阻害するため、また本剤と同じCYP2C9で代謝されるためと考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	プロトロンビン時間が延長するおそれがある。 海外で特に高齢者においては致命的な出血が報告されている。(「薬物動態」の項参照) ワルファリンを使用中の患者に本剤の投与を開始あるいは用法を変更する際には十分に注意して観察すること。	CYP2C9を介する代謝の競合阻害によると考えられている。
パロキセチン	本剤の血漿中濃度が低下し、パロキセチンの血漿中濃度が上昇した。(「薬物動態」の項参照) 本剤の作用が減弱し、パロキセチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2D6の阻害作用によると考えられている。
デキストロメトर्फファン	デキストロメトर्फファンの血漿中濃度が上昇し(「薬物動態」の項参照)、デキストロメトर्फファンの作用が増強するおそれがある。	
制酸剤 アルミニウム製剤 マグネシウム製剤等	本剤の血漿中濃度が低下し(「薬物動態」の項参照)、本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかでない。

4. 副作用

○関節リウマチ及び変形性関節症

国内実施試験のうち、関節リウマチ及び変形性関節症患者の安全性評価症例1,734例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は426例(24.6%)であった(承認時:2007年1月)。

○腰痛症、肩関節周囲炎、頸腕症候群及び腱・腱鞘炎

腰痛症、肩関節周囲炎、頸腕症候群及び腱・腱鞘炎患者の安全性評価症例1,304例中、臨床検査値異常を含む副作用発現症例は451例(34.6%)であった(効能追加時:200〇年〇月)。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 (いずれも頻度不明²⁾): ショック、アナフィラキシー様症状、呼吸困難、血管浮腫、血管炎、気管支痙攣等の重篤な過敏症の発現が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 消化性潰瘍 (0.2%)、消化管出血 (0.1%未満)、消化管穿孔 (頻度不明²⁾): 消化性潰瘍、消化管出血、消化管穿孔の発現が報告されているので、吐血、下血 (メレナ) 等の症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 心筋梗塞、脳卒中 (いずれも頻度不明²⁾): 心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心不全、うっ血性心不全 (いずれも頻度不明²⁾): 心不全、うっ血性心不全の発現が報告されているので、このような症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全、肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明²⁾): 肝不全、肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 6) 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症 (いずれも頻度不明²⁾): 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症の発現が報告されているので、このような異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 急性腎不全、間質性腎炎 (いずれも頻度不明²⁾): 急性腎不全、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されているので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Lyell 症候群)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明²⁾): 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Lyell 症候群)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状の発現が報告されているので、観察を十分に行い、発疹、粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徴候が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ²⁾
全身			倦怠感、口渴、末梢性浮腫	悪寒、全身浮腫、疲労、ほてり、体重増加	インフルエンザ様疾患
精神神経系			傾眠、頭痛、浮動性めまい、味覚異常	酔酩感、体位性めまい、感覚鈍麻	不眠症、睡眠障害、錯乱状態、不安、幻覚、筋緊張亢進、無嗅覚
肝胆道系		AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加	γ-GTP 増加、A1-P 増加、尿ウロビリノーゲン陽性		
代謝・栄養		BUN 増加、CK 増加	食欲不振、LDH 増加、尿糖陽性	糖尿病	血中カリウム増加、血中ナトリウム増加

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ²⁾
消化器		腹痛、口内炎、下痢、悪心、便潜血陽性	鼓腸、消化不良、便秘、胃炎、口内乾燥、舌障害、嘔吐、口角びらん、腹部膨満、上腹部痛、胃不快感	胃腸障害、舌炎、口腔内痛、食道炎、口の感覚鈍麻、アフラ性口内炎、口腔粘膜水疱形成、心窩部不快感、胃腸炎	歯の脱落、口腔内潰瘍、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、肺炎、腸炎、過敏性腸症候群、痔出血、排便回数増加
泌尿器	β ₂ -マイクログロブリン増加	NAG 増加、尿潜血陽性	尿蛋白陽性	多尿、尿閉、頻尿、腎機能障害	腎結石症、良性前立腺肥大症、前立腺炎、PSA 増加、血中クレアチニン増加
循環器			高血圧、潮紅、動悸	高血圧増悪	不整脈、頻脈、洞性徐脈、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈硬化症、心室肥大、深部静脈血栓症、血腫
呼吸器				咽頭炎、鼻出血、鼻咽頭炎	気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、呼吸困難、発声障害
皮膚		発疹	そう痒症、顔面浮腫、紅斑性皮膚疹、湿疹、蕁麻疹、薬疹	点状出血、斑状丘疹状皮膚疹、皮膚乾燥、頭部皸癬疹、多汗、皮膚炎、紅斑	斑状出血、光線過敏性反応、脱毛症、水疱性皮膚炎
感覚器			耳鳴、回転性めまい	耳痛、霧視、眼そう痒症	硝子体浮遊物、結膜出血、聴力低下
その他				背部痛、筋硬直、関節痛、四肢痛、不正子宮出血、月経障害、ウイルス感染、細菌性腸炎、頸部痛	貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、真菌感染、細菌感染、ヘルシバクター感染、尿路感染、上気道感染、耳感染、帯状疱疹、丹毒、創傷感染、肉肉感染、迷路炎、アレルギー増悪、無菌性髄膜炎、筋痙攣、脂肪腫、ガングリオン、腔出血、乳房圧痛、卵巣嚢胞、閉経期症状、血中テストステロン減少、上顎炎、腱断裂、骨折、損傷

注) 外国の臨床試験成績及び外国の市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

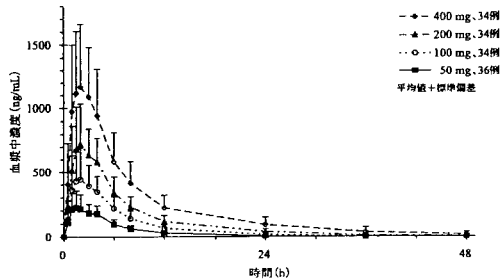
(1) 妊娠末期には投与しないこと。[妊娠末期のマウス¹⁾ 及びヒツジ²⁾ への投与において、胎児の動脈管収縮が報告されている。]

- (2) 妊婦(妊娠末期以外)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常(核内倍加細胞の増加)が、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。]
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている³⁾⁴⁾。]
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)
8. 適用上の注意
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
9. その他の注意
他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 健康成人における薬物動態^{5)~7)}

健康成人男女36例にセレコキシブ50~400mgを空腹下単回投与したときの血漿中濃度は投与約2時間後に最高血漿中濃度(Cmax)に達した後、約5~9時間の半減期(t_{1/2})で消失し、Cmax及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は高用量で用量比より低い比率で上昇した⁵⁾。



健康成人にセレコキシブを単回経口投与したときの血漿中濃度推移

健康成人にセレコキシブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (例数)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
50 mg (36例)	2 ± 1.3	287 ± 100.4	5 ± 2.4	1631 ± 540.2
100 mg (34例)	2 ± 1.4	553 ± 212.2	7 ± 3.2	3429 ± 1149.8
200 mg (34例)	2 ± 0.9	815 ± 303.0	8 ± 3.5	5832 ± 1674.5
400 mg (34例)	2 ± 0.9	1296 ± 457.7	9 ± 4.1	10789 ± 3793.4

平均値 ± 標準偏差

(注) 本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100~200mgを1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：100mgを1日2回である。

また、健康成人男性30例にセレコキシブ200mgを空腹下もしくは食後に単回投与したとき、食後投与時のCmaxは1.5倍に上昇したが、AUCは影響を受けなかった⁶⁾。健康成人男性35例にセレコキシブ100mgを1日2回、食後7日間反復投与したとき、定常状態(7日目)のCmaxは約607 ng/mL、AUC_{0-12h}は約2652 ng·h/mLであり、蓄積性は観察されなかった⁷⁾。

2. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者(外国人データ)⁸⁾

健康高齢男女(66~83歳)24例及び非高齢男女(19~48歳)24例にセレコキシブ200mgを1日2回、8日間反復投与したとき、定常状態における空腹下投与時の高齢男女のCmax及びAUC_{0-12h}(Cmax: 1808 ng/mL、AUC_{0-12h}: 11852 ng·h/mL)は非高齢男女(Cmax: 973 ng/mL、AUC_{0-12h}: 5871 ng·h/mL)と比較して高値を示した。また、高齢女性のCmax及びAUC_{0-12h}(Cmax: 2362 ng/mL、AUC_{0-12h}: 15466 ng·h/mL)は高齢男性(Cmax: 1254 ng/mL、AUC_{0-12h}: 8238 ng·h/mL)より高値を示した。

(2) 肝障害患者(外国人データ)⁹⁾

肝障害患者及び健康成人にセレコキシブ100mgを1日2回、食後5日間反復投与したとき、軽度肝障害患者(Child-Pugh Class A: 12例)のAUC_{0-12h}は健康成人(12例)に比べて約1.3倍に、中等度肝障害患者(Child-Pugh Class B: 11例)では健康成人(11例)に比べて約2.7倍に上昇した。

(3) 腎障害患者(外国人データ)¹⁰⁾

慢性腎障害患者(糸球体濾過率35~60 mL/分)22例にセレコキシブ200mgを1日2回、食後7日間反復投与したときのAUC_{0-72h}は健康成人における値と大差なかった。

3. 患者における薬物動態¹¹⁾

関節リウマチ患者及び変形性関節症患者609例にセレコキシブ25~300mgを1日2回、食後反復投与したときの血漿中濃度値1,160点を用いた母集団薬物動態解析の結果、定常状態における経ロクリアランス(CL/F)及びみかけの分布容積(Vd/F)の母集団平均(個体間変動)はそれぞれ21.2 L/h(約42%)及び335 L(約77%)と推定された。また、年齢及び体重はCL/Fの、血清アルブミン濃度はVd/Fの変動要因であると推察された。

(注) 本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100~200mgを1日2回、変形性関節症：100mgを1日2回である。

4. 蛋白結合¹²⁾

In vitro 及び *ex vivo* による検討の結果、本剤の血漿蛋白結合率は約97%であり、主としてアルブミンに、ついでα₁-酸性糖蛋白質に結合することが示された。

5. 代謝・排泄

(1) 代謝^{13)~18)}

*In vitro*¹³⁾ 及び *in vivo*¹⁴⁾ 試験の結果から、本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2C9 を介して代謝されることが明らかとなっている。

CYP2C9には遺伝多型が存在し、Ile³⁵⁹→Leu³⁵⁹のアミノ酸置換により薬剤によっては代謝速度が低下する可能性がある。日本人218例を対象としたCYP2C9の研究では、Ile³⁵⁹→Leu³⁵⁹のホモ接合体(CYP2C9*3/*3)は存在しなかったが、Leu³⁵⁹のヘテロ接合体(CYP2C9*1/*3)は218例中9例(4.1%)存在したとの報告がある¹⁵⁾。

CYP2C9の遺伝多型(CYP2C9*3)の影響として、セレコキシブを単回又は反復投与したとき、CYP2C9のヘテロ接合体(Ile³⁵⁹→Leu³⁵⁹、CYP2C9*1/*3)を有する健康成人15例のAUCは野生型(CYP2C9*1/*1)の健康成人137例に比べて約1.6倍と高値を示した¹⁶⁾。

健康成人にセレコキシブ100mgを単回投与したとき、CYP2C9*1/*1(4例)と比較し、CYP2C9*3/*3(3例)のAUCは約3倍高値を示し(外国人データ)¹⁷⁾、健康成人にセレコキシブ200mgを1日1回7日間反復投与したとき、CYP2C9*1/*1(7例)と比較し、CYP2C9*3/*3(3例)のCmaxは約4倍、AUCは約7倍高値を示すことが報告されている(外国人データ)¹⁸⁾。

(2) 排泄(外国人データ)¹⁹⁾

健康成人男性にセレコキシブを投与したときの未変化体の尿及び糞中排泄率は低く(～3%)、本剤のクリアランスは主として代謝クリアランスによると推察された。健康成人男性に¹⁴C-セレコキシブ 300 mg を空腹下单回投与したときの血漿、尿及び糞中にCOX-1及びCOX-2阻害活性を示さない代謝物が3種類同定され、血漿中には主として未変化体が存在していた。また、放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ用量の約27%及び約58%であった。

(注)本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100～200mgを1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：100mgを1日2回である。

6. 相互作用(外国人データ)

(1) リチウム²⁰⁾

健康成人24例に本剤200 mgとリチウム450 mgを1日2回、食後7日間併用したとき、定常状態におけるリチウムのC_{max}及びAUCは併用によりいずれも約1.2倍に上昇した。

(2) フルコナゾール¹⁴⁾

健康成人17例にフルコナゾール200 mgを1日1回、食後7日間投与した後に、本剤200 mgを空腹下单回併用投与したとき、本剤のC_{max}及びAUCは併用によりそれぞれ約1.7倍及び約2.3倍に上昇した。

(3) フルバスタチン²¹⁾

健康成人15例に本剤200 mgとフルバスタチン20 mgを1日2回、食後7日間併用したとき、本剤のC_{max}及びAUCは併用によりいずれも約1.3倍に上昇した。また、健康成人13例に本剤200 mgとフルバスタチン20 mgを1日2回、食後7日間併用したとき、フルバスタチンのC_{max}は併用により約1.2倍に上昇したが、AUCは影響を受けなかった。

(4) ワルファリン²²⁾²³⁾

健康成人12例にワルファリンを事前投与した後に、本剤200 mgを1日2回とワルファリン1～5 mgを1日1回、7日間併用したとき、本剤はワルファリンの血漿中濃度及びプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかった²²⁾。しかしながら、海外で特に高齢者において、本剤とワルファリンを併用している患者に、プロトロンビン時間の延長を伴う重篤で場合によっては致命的な出血が報告されている²³⁾。

(5) パロキセチン²⁴⁾²⁵⁾

健康成人18例にパロキセチン20 mgを1日1回、食後7日間投与した後に、本剤200 mgを空腹下单回併用投与したとき、本剤のC_{max}は併用により約0.7倍に低下したが、AUCは影響を受けなかった²⁴⁾。また、健康成人18例に本剤200 mgを1日2回、食後7日間投与した後に、パロキセチン20 mgを空腹下单回併用投与したとき、パロキセチンのC_{max}及びAUCは併用によりそれぞれ約1.5倍及び約1.8倍に上昇した²⁵⁾。

(6) デキストロメトルフアン²⁶⁾

健康成人14例に本剤200 mgとデキストロメトルフアン30 mgを1日2回、食後7日間併用したとき、デキストロメトルフアンのC_{max}及びAUCは併用によりそれぞれ約2.4倍及び約2.6倍に上昇した。

(7) 制酸剤²⁷⁾

健康成人24例に本剤200 mgと制酸剤(アルミニウム・マグネシウム含有製剤)を空腹下单回併用投与したとき、本剤のC_{max}は併用により約0.6倍に低下したが、AUCは影響を受けなかった。

ける有効性の主要な成績は以下のとおりであった。

疾患名	関節リウマチ				変形性関節症			
	後期第Ⅱ相試験 ²⁸⁾		第Ⅲ相試験 ²⁹⁾		後期第Ⅱ相試験 ³⁰⁾		第Ⅲ相試験 ³¹⁾	
薬剤 用法・用量	プラセボ	セレコキシブ 100 mg 1日2回	セレコキシブ 200 mg 1日2回	セレコキシブ 200 mg 1日2回	プラセボ	セレコキシブ 100 mg 1日2回	プラセボ	セレコキシブ 100 mg 1日2回
有効性解析 症例数 ^{d)}	74	72	79	318	90	84	151	295
患者の疼痛評価(VAS) 平均変化量(mm)	3.4 ± 17.39	-7.4 ± 20.09	-11.4 ± 19.01	-9.4 ± 21.15	-19.8 ± 21.23	-26.4 ± 24.77	-21.6 ^{e)}	-30.6 ^{e)}
患者の疾患活動性 全般評価(VAS) ^{h)} 平均変化量(mm)	2.5 ± 19.82	-7.5 ± 17.03	-9.3 ± 18.07	-9.3 ± 20.26	-20.1 ± 20.69	-25.1 ± 24.07	-20.0 ^{e)}	-27.3 ^{e)}
医師の疾患活動性 全般評価(VAS) ^{h)} 平均変化量(mm)	-2.3 ± 14.60	-8.8 ± 15.81	-11.9 ± 16.17	-9.6 ± 19.85	-18.5 ± 19.32	-24.9 ± 21.66	-22.2 ^{e)}	-30.2 ^{e)}
ACR(変法)による 改善率 ^{d)}	5/67 (7.5%)	12/72 (16.7%)	19/79 (24.1%)	68/318 (21.4%)				
最終全般改善度 判定による改善率 ^{d)}	17/73 (23.3%)	23/72 (31.9%)	25/79 (31.6%)	84/318 (26.4%)	45/90 (50.0%)	57/84 (67.9%)	74/151 (49.0%)	200/286 (69.9%)

疾患名	腰痛症	肩関節周囲炎	頸肩腕症候群	腱・腱鞘炎
	試験名	第Ⅲ相試験 ³²⁾	一般臨床試験 ^{33), 34), 35)}	
薬剤 用法・用量	セレコキシブ 100 mg 1日2回	セレコキシブ 100 mg 1日2回		
有効性解析症例数 ^{d)}	414	74	80	79
患者の疼痛評価(VAS) 平均変化量(mm)	-29.4 ^{f)}	-33.2 ± 20.57	-34.3 ± 21.28	-31.5 ± 19.80
患者の全般評価(VAS) 平均変化量(mm)	-25.0 ^{f)}	-32.4 ± 23.56	-36.0 ± 21.77	-28.1 ± 20.41
医師の全般評価(VAS) 平均変化量(mm)	-27.1 ^{f)}	-39.9 ± 22.72	-37.3 ± 17.38	-33.5 ± 19.75
患者の改善度評価 改善率 ^{d)}		36/74 (48.6%)	43/80 (53.8%)	41/79 (51.9%)
RDQ ^{g)} 平均変化量(スコア)	-3.6 ^{f)}			
最終全般改善度 判定による改善率 ^{d)}	261/401 (65.1%)	48/74 (64.9%)	56/80 (70.0%)	53/79 (67.1%)

a) PPS(Per Protocol Set)：治験実施計画書に適合した対象集団

b) 変形性関節症では、患者の全般評価

c) 変形性関節症では、医師の全般評価

d) ACR改善基準(変法)による改善率(以下の1)及び2)を満たす場合「改善」とする。1) 疼痛関節数及び腫脹関節数がいずれも20%以上改善、2) 患者の疼痛評価(Visual Analogue Scale: VAS)、患者の疾患活動性全般評価(VAS)、医師の疾患活動性全般評価(VAS)、患者の身体機能評価(mHAQ)の4項目のうち3項目以上において20%以上改善

e) 全般改善度判定の最終評価時における改善率又は最終全般改善度判定における改善率(「中等度改善」以上の割合)

f) 共分散分析による調整済み平均値であるため、標準偏差については記載せず

g) FAS(Full Analysis Set)：薬剤を1回以上服用し、投与後に有効性評価項目が評価されている対象集団

h) 患者の改善度評価が「良くなった」以上の割合

i) RDQ(Roland-Morris Disability Questionnaire)：生活行動の障害に関する24項目の質問

2. 消化管に対する影響³⁶⁾

国内で実施した関節リウマチ患者(投与期間：12週間)、変形性関節症患者(投与期間：4週間)を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果、消化管障害(症状)全体での副作用発現率はセレコキシブ100～200mg 1日2回投与で11.3%(86/759)、対照薬(COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で11.7%(90/769)であった。また、腰痛症患者(投与期間：4週間)を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果では、消化管障害(症状)全体での副作用発現率はセレコキシブ100～200mg 1日2回

【臨床成績】

1. 臨床効果^{28)～32)}

国内で関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎を対象に実施された臨床試験にお

投与で17.2%(144/835)、対照薬(COX-2 に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で19.3%(160/831)であった。(注)本剤の承認された用法・用量は腰痛症：100mg を1日2回である。

3. 心血管系に対する影響

(1) 国内臨床試験³⁷⁾

国内で実施した関節リウマチ患者(投与期間：12週間)、変形性関節症患者(投与期間：4週間)を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果、重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ100～200mg 1日2回投与で0%(0/759)、対照薬(COX-2 に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で0.3%(2/769)であった。また、関節リウマチ患者(投与期間：4週間)及び変形性関節症患者(投与期間：4週間)を対象とするプラセボ対照二重盲検比較試験3試験における重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ100～200mg 1日2回投与で0%(0/675)、プラセボで0.2%(1/412)であった。なお、2007年の承認時までに実施された最長1年までの投与期間で安全性を評価した国内全臨床試験12試験の被験者データにおける重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ25～400mg 1日2回投与で0.1%(2/2,398)であり、このうち、セレコキシブ100～200mg 1日2回投与では0.1%(2/1,992)であった。さらに、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群(いずれも投与期間：4週間)及び腱・腱鞘炎患者(投与期間：2週間)を対象とした試験8試験の被験者データの集計では、重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ100～200mg 1日2回投与で0%(0/1,304)、プラセボで0.2%(1/411)対照薬(COX-2 に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で0.1%(1/831)であった。

(注)本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100～200mg を1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：100mg を1日2回である。

(2) 長期予防投与試験(外国人データ)^{38)～40)}

外国において、セレコキシブの大腸ポリープ再発予防(本剤の効能・効果ではない)の検討を目的とする2試験が実施され、このうちAPC試験(散発性大腸腺腫再発予防効果試験)では、3年間の治療期間中にプラセボと比較し、セレコキシブ投与での複合評価項目(心血管事象による死亡、心筋梗塞又は脳卒中)の発現率に用量相関的な増加が認められた。複合評価項目のプラセボに対するセレコキシブの相対リスクは400mg 1日2回投与で3.4(95%CI: 1.4-8.5)、200mg 1日2回投与で2.8(95%CI: 1.1-7.2)であった。3年間の複合評価項目の累積発現率では、プラセボでは0.9%(6/679)、セレコキシブ400mg 1日2回投与で3.0%(20/671)、200mg 1日2回投与で2.5%(17/685)であった。一方、PreSAP試験(大腸腺腫性ポリープ再発予防効果試験)では、複合評価項目についてプラセボと比較した相対リスクは400mg 1日1回投与で1.2(95%CI: 0.6-2.4)で有意なリスクの増大は認められなかった。3年間の複合評価項目の累積発現率では、プラセボでは1.9%(12/268)、セレコキシブ400mg 1日1回投与で2.3%(21/933)であった。

(注)本剤の承認された用法・用量は関節リウマチ：100～200mg を1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：100mg を1日2回である。

【薬効薬理】

1. 作用機序

セレコキシブは、シクロオキシゲナーゼ(COX)に対する阻害活性を検討するヒト組換え酵素を用いた実験及びCOX-1、COX-2をそれぞれ発現したヒト由来細胞を用いた実験において、COX-2に対して選択的な阻害作用を示した⁴¹⁾⁴²⁾。セレコキシブは、炎症局所に誘導されるCOX-2を選択的に阻害し、COX-2由来のプロスタグランジン類の合成を抑制することにより、消炎・鎮痛作用を示すと考えられる。

2. 抗炎症及び鎮痛作用

セレコキシブは、慢性炎症モデルであるラットのアジュバント関節炎モデルにおいて、ロキソプロフェン及びインドメタシンと同程度の抗炎症及び鎮痛作用を示した⁴³⁾。

3. 消化管に対する作用

セレコキシブは、ラットに対して胃及び小腸粘膜障害作用を示さなかった。一方、インドメタシン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びナプロキセンは用量依存的に胃及び小腸粘膜障害を惹起した⁴²⁾。

4. 血小板凝集に対する作用

セレコキシブは、ヒト末梢血血小板においてアラキドン酸惹起血小板凝集を抑制しなかった。一方、ロキソプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナク及びイブプロフェンは濃度依存的に血小板凝集を抑制した⁴²⁾。

5. ニューキノロン系抗菌薬との併用

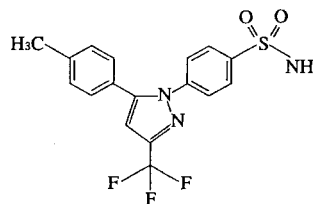
一部のニューキノロン系抗菌薬は、ある種の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を併用することで、まれに痙攣を誘発することが知られている⁴⁴⁾。セレコキシブとエノキサシン等のニューキノロン系抗菌薬をマウスに併用投与しても、痙攣は誘発されなかった⁴⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セレコキシブ(Celecoxib)

化学名：4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

構造式：



分子式：C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S

分子量：381.37

融点：161～164℃

性状：セレコキシブは白色の粉末である。アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【包装】

錠100mg：100錠(PTP)、140錠(PTP)、700錠(PTP)、500錠(バラ)
錠200mg：100錠(PTP)、140錠(PTP)、700錠(PTP)、500錠(バラ)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Sakai, M. et al.: Mol.Hum.Reprod. 7(6)595, 2001 [COX-00193]
- 2) Takahashi, Y. et al.: Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol. 278(6) R1496, 2000 [COX-00958]
- 3) Knoppert, D.C. et al.: Pharmacotherapy 23(1) 97, 2003 [COX-00497]
- 4) Hale.T.W. et al.: J.Hum.Lact. 20(4) 397, 2004 [COX-00957]
- 5) 藤田雅己ほか:Prog. Med. 26(suppl.3)2960, 2006 [COX-01063]
- 6) 松岡 治ほか:Prog. Med. 26(suppl.3)2970, 2006 [COX-01064]
- 7) 松岡 治ほか:Prog. Med. 26(suppl.3)2977, 2006 [COX-01065]
- 8) 社内報告書(DIR060232)
- 9) 社内報告書(DIR060230)
- 10) 社内報告書(DIR060234)
- 11) 社内報告書(DIR060245)
- 12) Paulson, S.K. et al.: Biopharm Drug Dispos. 20(6) 293, 1999 [COX-00961]

- 13) Tang, C. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 293 (2) 453, 2000 [COX-01028]
- 14) 社内報告書(DIR060239)
- 15) Nasu, K. et al. : Pharmacogenetics 7 (5) 405, 1997 [R-04395]
- 16) 社内報告書(DIR060227)
- 17) Kirchheiner, J. et al. : Pharmacogenetics 13 (8) 473, 2003 [COX-00542]
- 18) Lundblad, M.S. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 79 (3) 287, 2006 [COX-00809]
- 19) Paulson, S.K. et al. : Drug Metab. Dispos. 28 (3) 308, 2000 [COX-00960]
- 20) 社内報告書(DIR060241)
- 21) 社内報告書(DIR060240)
- 22) Karim, A. et al. : J.Clin.Pharmacol. 40 (6) 655, 2000 [COX-00105]
- 23) 社内報告書(DIR070015)
- 24) 社内報告書(DIR060237)
- 25) 社内報告書(DIR060238)
- 26) 社内報告書(DIR060236)
- 27) 社内報告書(DIR060243)
- 28) 安倍 達ほか:Prog. Med. 26(suppl.3)2788, 2006 [COX-01056]
- 29) 安倍 達ほか:Prog. Med. 26(suppl.3)2820, 2006 [COX-01057]
- 30) 青木虎吉ほか:Prog. Med. 26(suppl.3)2869, 2006 [COX-01059]
- 31) 菅原幸子 : Prog. Med. 26(suppl.3) 2911, 2006 [COX-01060]
- 32) 社内報告書(DIR ●●●●)

- 33) 社内報告書(DIR ●●●●)
- 34) 社内報告書(DIR ●●●●)
- 35) 社内報告書(DIR ●●●●)
- 36) 社内報告書(DIR070008)
- 37) 社内報告書(DIR070009)
- 38) Bertagnolli, M.M. et al. : N.Engl.J.Med. 355 (9) 873, 2006 [COX-00933]
- 39) Arber, N. et al. : N.Engl.J.Med. 355 (9) 885, 2006 [COX-00934]
- 40) Solomon, S.D. et al. : Circulation 114 (10) 1028, 2006 [COX-01017]
- 41) Penning, T.D. et al. : J. Med. Chem. 40 (9) 1347, 1997 [COX-00956]
- 42) Yoshino, T. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 55 (7) 394, 2005 [COX-00861]
- 43) Noguchi, M. et al.: Eur. J. Pharmacol. 513 (3) 229, 2005 [COX-00973]
- 44) 厚生省薬務局. 医薬品副作用情報 No.98, 2, 1989 [R-04343]
- 45) Yoshino, T. et al.: Eur. J. Pharmacol. 507 (1-3) 69, 2005 [COX-00664]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 営業本部 DIセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
☎0120-189-371

(新聞発表用)

1	販売名	ノルディトロピン S 注 5mg ノルディトロピン S 注 10mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 10mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 15mg
2	一般名	ソマトロピン (遺伝子組換え)
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・分量	<ul style="list-style-type: none"> ・ノルディトロピン S 注 5mg、ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg 1 カートリッジまたは 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 5mg 含有 ・ノルディトロピン S 注 10mg、ノルディトロピン ノルディフレックス注 10mg 1 カートリッジまたは 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 10mg 含有 ・ノルディトロピン ノルディフレックス注 15mg 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 15mg 含有
5	用法・用量	<p>(ノルディトロピン S 注 5mg, 10mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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

		<p><u>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0.23 mg を6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。</u></p> <p>(ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg, 10mg, 15mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 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。 ・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 <u>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0.23 mg 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。</u> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 ・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 <p>(下線部は今回追加)</p>

(案)

ノルデイトロピン®S注5mg
ノルデイトロピン®S注10mg

処方せん医薬品^(注)

製 剤	ノルデイトロピン S注5 mg	ノルデイトロピン S注10mg
承認番号	21200AMY00082000	21200AMY00083000
薬価収載	2000年7月	
販売開始	2000年7月	
効能追加	YYYY年MM月	
再審査結果	2004年3月	

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤

貯 法：2～8℃に遮光して保存すること

使用期限：2年（外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること）

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）】

- 糖尿病患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
- 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。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1カートリッジ（1.5 mL）中

		ノルデイトロピン S注5mg	ノルデイトロピン S注10mg
有効成分	ソマトロピン （遺伝子組換え）	5 mg	10 mg
添加物	D-マンニトール	60 mg	60 mg
	L-ヒスチジン	1.0 mg	1.0 mg
	フェノール	4.5 mg	4.5 mg
	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	4.5 mg	4.5 mg
	識別（カラーキャップの色）	黄色	青色
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。		
pH	6.0～6.3		
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	0.8～1.1		

【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身症	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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン

いSGA （small-for-gestational age）性低身長症	（遺伝子組換え）として0.23 mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。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、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
--	--

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 下垂性小人身症

本剤の下垂性小人身症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）への適用は、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、現在の身長が同年齢の〔標準値-2SD〕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。

(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 ≥ 4.0 cm/年2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 ≥ 1.0 cm/年の場合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 ≥ 2.0 cm/年
3年目以降 ≥ 1.0 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. 軟骨異栄養症における低身長

(1)軟骨異栄養症における低身長への適用基準

現在の身長が同性、同年齢の〔標準値-3SD〕以下である場合。

(2)軟骨異栄養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の継続をする。

1)成長速度 ≥ 4.0 cm/年2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 ≥ 1.0 cm/年の場合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 ≥ 2.0 cm/年
3年目以降 ≥ 1.0 cm/年

4. 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)小児期発症型：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて3ng/mL以

下 (GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下) であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清 (血漿) 成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下 (GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下) であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

(2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン (あるいは成長ホルモン単独) の分泌低下がある患者で、かつ1種類 (成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類) の成長ホルモン分泌刺激試験における血清 (血漿) 成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下 (GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下) であること。

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

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

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

5. 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パーセントイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長がいずれかが在胎週数相当の〔標準値-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には出生体重のみで判定すること。

2)治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること
- ・治療開始時点における身長が同性、同年齢の〔標準値-2.5SD〕未満
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0.5D未満

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 $\geq 4\text{cm}/\text{年}$

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 $1.0\text{cm}/\text{年}$ 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	$\geq 2.0\text{ cm}/\text{年}$
3年目以降	$\geq 1.0\text{ cm}/\text{年}$

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cmを下回るとき、あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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週間に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、一時的な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。

2. SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、 Δ 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成長ホルモン委員会、「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)。

【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、下垂体腺腫、松果体腫等) による下垂体性小人症又は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うこと。]
- (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、観察を十分に行うこと。]
- (3)大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者 [本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

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、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、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は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。「禁忌」「4(1)重大な副作用」の項参照
- (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行うこと。

◇SGA性低身長症

- (1)治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT₄、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (2)SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

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	機序
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作用を有するため。
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

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査 (再審査終了時点) において、1,265例中63例 (4.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査 (再審査終了時点) において、231例中41例 (17.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇軟骨異栄養症における低身長

承認時までの臨床試験 (59例) において、副作用 (臨床

検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。

主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

◇SGA性低身長症

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。

主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **〇脚の悪化(頻度不明)**: 〇脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、〇脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **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。
- 3) **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。
- 4) **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。
- 5) **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。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注1)	そう痒(症)、発疹(麻疹疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下 ^(注2) 、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症 ^(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐、	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙攣、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭二り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直 ^(注4)
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍磨等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 ^(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、A1-P上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1) 発現した場合には投与を中止すること。

(注2) 定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3) 甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。

(注4) 外国のみで報告

(注5) 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。

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。

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⁾。

8. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(2) 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。

(3) その他

- 1) ノルディトロピンS注5mg専用の医薬品ペン型注入器はノルディペン5であり、ノルディトロピンS注10mg専用の医薬品ペン型注入器はノルディペン10である。それぞれ専用の医薬品ペン型注入器、並びにJIS T 3226-2に適合するJISA形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。他の注射器を用いて使用してはならない。また、使用済みのカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。[専用の医薬品ペン型注入器の品質はペンニードルを使用して確認している。]
- 2) 本剤の使用にあたっては必ず専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン5・ノルディペン10)の使用説明書を読むこと。
- 3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
- 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 5) 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

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、抗がん剤や免疫抑制剤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) ラットを用いた妊娠前、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。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積 m^2 あたり2.5 mg (約0.08 mg/kg) を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである (外国試験)³⁾。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値,SD)	Tmax(hr) (中央値,SD)	AUC(ng·hr/mL) (幾何平均値,CV)
ノルディトロピン S注5mg	24	46.06; 14.45	4.12; 1.16	406.79; 22.55
ノルディトロピン S注10mg	25	45.18; 14.05	4.13; 1.52	392.18; 23.20

【臨床成績】

1. 下垂体性小人症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁴⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算した。

(ペン用ノルディトロピン注射用4I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した⁵⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算した。

(ノルディトロピン注射用4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した⁶⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

注) 試験期間12ヵ月未満の例で1年間の身長伸びに換算した。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4 I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁷⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

3. 軟骨異常症における低身長

(ノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁸⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)			
		未治療時	前治療時	治療初年度	
無	19	3.9±1.2	—	6.7±1.2	
有	2~5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1)比較対照試験

GH 分泌刺激試験により GH 頂値が 3ng/mL 未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始 (平均値 ±SD)	24 週後 (平均値 ±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	本剤 (n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

項目	投与群	試験開始 (平均値 ±SD)	24 週後 (平均値±SD)	変化率	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD スコア	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

2)長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

-用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清 IGF-I 濃度を参照して用量を調整

-固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化率	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD スコア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

5. SGA性低身長症

1)比較対照試験

SGA 性低身長小児を対象に 0.033 mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週に相当) 又は 0.067 mg/kg/日 (0.47 mg/kg/週に相当) を 208 週間皮下投与した。

1) 身長 SD スコアの変化量

項目	投与群	52 週後	104 週後	208 週後
Δ身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群 (n=15)	0.08±0.08 (n=15)	=	=

最小二乗平均±SE

2) 身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52 週後	104 週後	156 週後	208 週後
身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	-2.95±0.62 (n=33)	-2.43±0.67 (n=31)	-2.19±0.72 (n=31)	-1.99±0.79 (n=27)	-1.88±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	-2.90±0.67 (n=34)	-2.02±0.78 (n=34)	-1.41±0.69 (n=32)	-1.12±0.71 (n=29)	-0.91±0.72 (n=28)
成長速度 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	-1.70±0.99 (n=33)	2.47±1.93 (n=31)	1.11±1.24 (n=31)	0.69±1.09 (n=27)	0.28±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	-2.03±1.45 (n=34)	4.79±1.94 (n=34)	2.89±1.13 (n=32)	2.16±1.59 (n=29)	1.47±1.87 (n=28)

平均±SD

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す⁹⁾。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ソマトロピン (遺伝子組換え) [命名法: JAN]
somatotropin (genetical recombination) [命名法: JAN]
化学名: ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)
Growth Hormone Human (genetical recombination)
分子式: C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇
分子量: 22,125
構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド
性状: 本品は白色の粉末である。

【包装】

ノルディトロピンS注 5mg : 1カートリッジ
ノルディトロピンS注 10mg : 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.I, 1989, W.B.Saunders Company
- 3) 海外(英国)において実施された生物学的同等性試験
- 4) 新美仁男ほか : 小児科臨床, **52** : 923, 1999
- 5) 高野加寿恵ほか : 薬理と臨床, **1** : 71, 1991
- 6) 高野加寿恵ほか : 基礎と臨床, **21** : 6812, 1987
- 7) 高野加寿恵ほか : Progr. Med., **9** : 1236, 1989
- 8) 清野佳紀ほか : ホルモンと臨床, **43** : 1041, 1995
- 9) Jørgensen, K.D. : Acta Endocrinol., **114** : 124, 1987
- 10) 高野加寿恵ほか : ホルモンと臨床, **35** : 1265, 1987

【文献請求先及び問い合わせ先】

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ください。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
住所 : 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
電話番号 : 0120-180363 (フリーダイヤル)
受付 : 月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)
午前9時～午後6時

ノルディトロピン、Norditropin、ノルディベン、Nordi は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。ペンニードルは Novo Nordisk A/S の登録商標です。

(案)

	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
5mg	21600AMY00028000	2004年7月	2004年7月	YYYY年 MM月
10mg	21600AMY00029000			
15mg	21800AMY10049000	2006年7月	2006年7月	

ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注5mg
 ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注10mg
 ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注15mg

処方せん医薬品^注

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤

貯法：2～8℃に遮光して保存すること
 使用期限：2年（外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること）
 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〔「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1筒（1.5 mL）中

		ノルデイトロピンノルディフレックス注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン （遺伝子組換え）	5mg	10mg	15mg
添加物	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	Ｌ-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	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	4.5mg	4.5mg	4.5mg
識別（キャップ、カートリッジホルダー及び 注入ボタンの色）		黄色	青色	緑色
剤形・性状		注射剤 ^注 本剤は無色澄明の液である。		
pH		6.0～6.3		
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）		0.8～1.1		

注）本剤は成長ホルモンカートリッジが注入器にセットされた（プレフィルド）製剤である。

【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0.175mg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。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	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。
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。

<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）への適用は、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、現在の身長が同年齢の〔標準値-2SD〕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。
 (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 ≥4.0cm/年
 2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≥1.0cm/年の場合
 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 ≥2.0cm/年
 3年目以降 ≥1.0cm/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. 軟骨異栄養症における低身長
 (1)軟骨異栄養症における低身長への適用基準
 現在の身長が同性、同年齢の〔標準値-3SD〕以下である場合。
 (2)軟骨異栄養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の継続をする。
 1)成長速度 ≥4.0cm/年
 2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≥1.0cm/年の場合
 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 ≥2.0cm/年
 3年目以降 ≥1.0cm/年

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

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

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

(1)小児期発症型：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

(2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）の分泌低下がある患者で、かつ1種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。

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

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

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

5. 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パーセントイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長のいずれかが在胎週数相当の〔標準値-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には出生体重のみで判定すること。

2)治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること
- ・治療開始時点における身長が同性、同年齢の〔標準値-2.5SD〕未満
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満

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 2.0 cm/年

3年目以降 \geq 1.0 cm/年

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cmを下回るとき、

あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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 週間に 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、一時的な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。

2. SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、 Δ 身長 SD スコア、低身長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成長ホルモン委員会、「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）。

【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、下垂体腺腫、松果体腫等）による下垂体性小人症又は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うこと。〕
- (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、観察を十分に行うこと。〕
- (3)大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者〔本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。〕

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、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、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は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。（「禁忌」4(1)重大な副作用」の項参照）
- (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行うこと。

◇SGA性低身長症

- (1)治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT₄、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (2)SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

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	機序
------	------	----

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作用を有するため。
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

◇下垂性小人症

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇軟骨異常栄養症における低身長

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

◇SGA性低身長症

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。

主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **○脚の悪化(頻度不明)**: ○脚を合併した軟骨異常栄養症患者に本剤を投与したところ、○脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **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。
- 3) **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。
- 4) **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。
- 5) **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。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注1)	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下(注2)、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙	有病性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭汙り症、大腿骨	関節硬直(注4)

	縮、側弯症等の脊柱変形の進行	骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍磨等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、A1-P上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1) 発現した場合には投与を中止すること。

(注2) 定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3) 甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。

(注4) 外国のみで報告

(注5) 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。

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。

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) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(2) 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。

(3) その他

1) 本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。また、JIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。
[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]

2) 使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

5) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

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。

- 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。
- 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。
- 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。
- ラットを用いた妊娠前、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。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積 m^2 あたり2.5 mg (約0.08 mg/kg) を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである (外国試験)¹⁾。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値,SD)	Tmax(hr) (中央値,SD)	AUC(ng·hr/mL) (幾何平均値,CV)
ノルディトロピン S注5mg	24	46.06; 14.45	4.12; 1.16	406.79; 22.55
ノルディトロピン S注10mg	25	45.18; 14.05	4.13; 1.52	392.18; 23.20
ノルディトロピン S注15mg ⁽²⁾	27	42.39; 12.96	4.10; 1.23	396.90; 25.20

注) 日本国内では販売していない。

【臨床成績】

1. 下垂体性小人症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁴⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24IU投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した⁵⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ノルディトロピン注射用4IU.又はノルディトロピン注射用12IU.投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した⁶⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

注) 試験期間12ヵ月未満の例で1年間の身長伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4 IU.又はノルディトロピン注射用12IU.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁷⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

3. 軟骨異常症における低身長

(ノルディトロピン注射用12IU.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁸⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)			
		未治療時	前治療時	治療初年度	
無	19	3.9±1.2	—	6.7±1.2	
有	2~5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1) 比較対照試験

GH 分泌刺激試験により GH 頂値が 3ng/mL 未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24 週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	本剤 (n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24 週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD ス コア	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

2) 長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

-用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清 IGF-I 濃度を参照して用量を調整

-固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD ス コア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

5. SGA 性低身長症

SGA 性低身長小児を対象に 0.033 mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週に相当) 又は 0.067 mg/kg/日 (0.47 mg/kg/週に相当) を 208 週間皮下投与した。

1) 身長 SD スコアの変化量

項目	投与群	52 週後	104 週後	208 週後
		0.23 mg/kg/週	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)
Δ身長 SD スコア	0.47 mg/kg/週	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群	0.08±0.08 (n=15)	—	—

最小二乗平均±SE

2) 身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52 週後	104 週後	156 週後	208 週後
身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週	-2.95±0.62 (n=33)	-2.43±0.67 (n=31)	-2.19±0.72 (n=31)	-1.99±0.79 (n=27)	-1.88±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.90±0.67 (n=34)	-2.02±0.78 (n=34)	-1.41±0.69 (n=32)	-1.12±0.71 (n=29)	-0.91±0.72 (n=28)
成長速 度 SD スコア	0.23 mg/kg/週	-1.70±0.99 (n=33)	2.47±1.93 (n=31)	1.11±1.24 (n=31)	0.69±1.09 (n=27)	0.28±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.03±1.45 (n=34)	4.79±1.94 (n=34)	2.89±1.13 (n=32)	2.16±1.59 (n=29)	1.47±1.87 (n=28)

平均±SD

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す⁹⁾。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え） [命名法：JAN]

somatropin (genetical recombination) [命名法：JAN]

化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）

Growth Hormone Human (genetical recombination)

分子式：C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量：22,125

構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

性状：本品は白色の粉末である。

【包装】

ノルディトロピン ノルディフレックス注 5 mg：1筒

ノルディトロピン ノルディフレックス注 10 mg：1筒

ノルディトロピン ノルディフレックス注 15 mg：1筒

【主要文献】

- 1) Gustafsson J. : Acta Pediatr.Scand.[Suppl.], 362 : 50, 1989
- 2) Randall R.V. : Acromegaly and Gigantism, Chapter 26 : Endocrinology, Vol.I,1989, W.B.Saunders Company
- 3) 海外（英国）において実施された生物学的同等性試験
- 4) 新美仁男ほか：小児科臨床, 52 : 923, 1999
- 5) 高野加寿恵ほか：薬理と臨床, 1 : 71, 1991
- 6) 高野加寿恵ほか：基礎と臨床, 21 : 6812, 1987
- 7) 高野加寿恵ほか：Progr. Med., 9 : 1236, 1989
- 8) 清野佳紀ほか：ホルモンと臨床, 43 : 1041, 1995
- 9) Jørgensen,K.D. : Acta Endocrinol., 114 : 124, 1987
- 10) 高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35 : 1265, 1987

【文献請求先及び問い合わせ先】

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ください。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

住所：〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

電話番号：0120-180363（フリーダイヤル）

受付：月曜日から金曜日まで（祝祭日・会社休日を除く）

午前9時～午後6時

ノルディトロピン、Norditropin、ノルディフレックス、NordiFlex は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。ペンニードルは Novo Nordisk A/S の登録商標です。

(新聞発表用)

1	販 売 名	ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」 ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」
2	一 般 名	ソマトロピン（遺伝子組換え）
3	申 請 者 名	サンド株式会社
4	成分・分量	ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」： （1カートリッジ（1.5mL）中ソマトロピン（遺伝子組換え）5mgを含有） ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」： （1カートリッジ（1.5mL）中ソマトロピン（遺伝子組換え）10mgを含有）
5	用法・用量	①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。 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 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骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長 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0.175mg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。
6	効能・効果	①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 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骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長
7	備 考	取扱い区分：I-（1）新有効成分含有医薬品として申請したが、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性の確保について」（平成21年3月4日付薬食審査発第0304007号）に従い、バイオ後続品として審査された（先行バイオ医薬品：ジェノトロピン®）。 ・添付文書（案）を別紙として添付 本剤は溶液型のヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤である。

日本標準商品分類番号	872412	
	5mg	10mg
承認番号	-	-
薬価収載	-	-
販売開始	-	-

貯法：凍結を避け2～8℃に遮光保存
 使用期限：5mg 24ヵ月(包装に表示)
 10mg 18ヵ月(包装に表示)

処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」

ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」

Somatropin BS S.C. Injection 5mg・10mg [SANDOZ]

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤

 **SANDOZ**

【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（「4.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ソマトロピンBS皮下注 5mg「サンド」	ソマトロピンBS皮下注 10mg「サンド」
有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え)	
含量 (1カートリッジ中)	5mg	10mg
添加物	リン酸一水素ナトリウム 七水和物 1.33mg リン酸二水素ナトリウム 1.57mg 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 3.00mg ベンジルアルコール 13.50mg D-マンニトール 52.51mg リン酸 水酸化ナトリウム	リン酸一水素ナトリウム 七水和物 1.70mg リン酸二水素ナトリウム 1.35mg 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 3.00mg フェノール 4.50mg グリシン 27.75mg リン酸 水酸化ナトリウム
色・剤形 (又は性状)	無色澄明の液	
容量	1.5mL	
pH	6.0～6.4	
浸透圧比 (日局生理食塩液に対する比)	約1.1	

【効能又は効果、用法及び用量】

効能・効果	用法・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。
次の骨端線閉鎖を伴わない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ヵ月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。

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 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
本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
2. 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長
 - (1)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 \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。
 - (2)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。

＜用法及び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ヵ月間で年間成長率に換算して4cm/年未満であり、かつ治療前1年間の成長率との差が1cm/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ヵ月目及び1年目は年間成長率が4cm/年以上又は治療前1年間の成長率との差が1cm/年以上、2年目は年間成長率が2cm/年以上、3年目以降は年間成長率が1cm/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。
 - (1)慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長の-2SD以下の低身長をきたし、0.175mg/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-2SDまで到達する見込みがない場合。

(2) 1年以内に腎移植を予定しており、それまでに0.175mg/kg/週の投与を継続しても標準身長-2SDまで到達する見込みがない場合。

【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、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症の患者〔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。〕
- (3) 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. 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。
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 ₄ からT ₃ への転換が促進され、血清T ₄ の低下及び血清T ₃ の増加が生じる。

3. 副作用

本剤の海外臨床試験（成長ホルモン分泌不全性低身長症のべ337例）において99例（29.38%）に202件の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、好酸球増多28件（8.31%）、頭痛23件（6.82%）、HbA_{1c}増加21件（6.23%）、血腫17件（5.04%）、甲状腺機能低下12件（3.56%）、側弯症9件（2.67%）、四肢痛6件（1.78%）、注射部位出血5件（1.48%）、高血糖5件（1.48%）、トリグリセリド上昇5件（1.48%）、アルカリフォスファターゼ上昇5件（1.48%）等であった。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 痙攣：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：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：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：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。

種類	5%以上	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注1)				湿疹、発疹、蕁麻疹、全身痒疹、紅斑
内分泌		甲状腺機能低下 ^(注2)	TSH減少	耐糖能低下 ^(注3)
筋・骨格系		側弯症、四肢痛、疼痛	関節痛、腱炎、頸部痛	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 ^(注4) 、大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭泣り症、踵骨骨端炎、筋痛、ミオグロビン上昇、側弯症等の脊柱変形の進行、有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
代謝異常	HbA _{1c} 増加	高血糖、トリグリセリド上昇、アルカリフォスファターゼ上昇、コレステロール上昇	コレステロール低下	CK (CPK) 上昇、LDH 上昇、遊離脂肪酸上昇、血清P 上昇、総蛋白減少
泌尿器				慢性腎不全における血清クレアチニン、BUNの上昇 ^(注5) 、尿潜血・顕微鏡的尿尿、蛋白尿
肝臓			ビリルビン血症	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇
消化器			嘔吐、胃腸炎、上腹部痛、腹痛、食欲不振	嘔気、口腔嚢胞
精神神経系		頭痛	片頭痛、痙攣、昏睡	攻撃性
血液	好酸球増多		白血球減少、白血球増加、貧血、ヘモグロビン増加	異型リンパ球出現
循環器			心雑音、心室肥大	
投与部位		出血	炎症、疼痛、紅斑、注射部位反応、浮腫	発赤、皮下脂肪の消失、硬結、熱感
全身症状			発熱、疲労、顔面浮腫	浮腫、胸部不快感
その他	血腫	挫傷、気管支炎	近視、眼底検査異常、ウイルス性咽頭炎、後天性リポジストロフィー、そう痒、鼻咽頭炎、皮膚炎、抗体検査異常	脱毛、喘息、いぼ、アデノイド肥大、扁桃肥大、鼻膿瘍、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 ^(注6)

- 注1) 発見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_{1c}等の検査を実施することが望ましい。
- 注4) 進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。
- 注5) 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6) 発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。(「7.その他の注意(3)」の項参照)

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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) 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。]

5. 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。

6. 適用上の注意

(1) 調製方法

本剤を使用する場合は、専用の注入器の使用方法に従って用いること。

(2) 保存時

使用後は、専用の注入器に取りつけたまま速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて2~8℃で遮光保存し、28日以内に使用すること(凍結した場合は使用しないこと)。

(3) 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注射しないこと。

(4) その他

- 1) 感染症の原因となるおそれがあるので、1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。
- 2) 凍結あるいは高温下に置かれたカートリッジは使用しないこと。
- 3) 溶液が濁ったり、異物を含んでいる場合は使用しないこと。

7. その他の注意

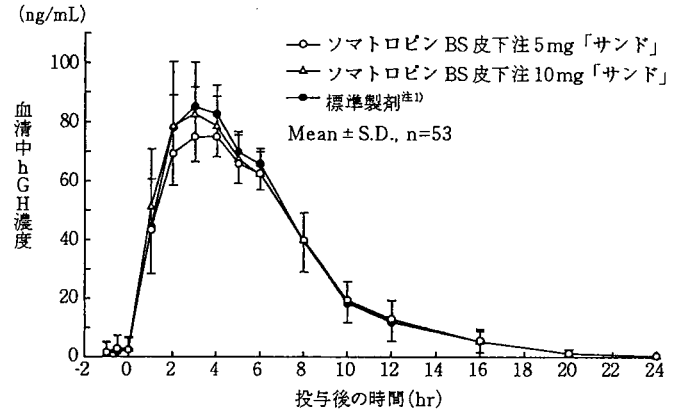
- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。¹¹⁻⁷⁾
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。^{5), 8) - 11)}
- (3) 慢性腎不全の患者においては、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。¹²⁾
- (5) ベンジルアルコールによると疑われる新生児(低出生体重児)等の中毒症状例が報告されている(ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」にはベンジルアルコールが添加されている。^{13), 14)}

(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。¹⁵⁾

【薬物動態】

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」及び標準製剤^{註1)}を、クロスオーバー法によりそれぞれソマトロピン(遺伝子組換え)として0.07mg/kg、健康成人男子に絶食単回下腹部皮下投与して血清中hGH(ヒト成長ホルモン)濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、80%~125%の範囲内であり、3製剤の同等性が確認された。¹⁶⁾

ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」、ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」及び標準製剤^{註1)}投与後の血清中濃度推移



	AUC ₀₋₂₄ (h·ng/L)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (h·ng/mL)	T _{max} ^{註2)} (hr)	T _{1/2} (hr)
ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」	614 ± 61	78 ± 16	616 ± 63	3.0 [2.0, 6.0]	2.2 ± 0.5
ソマトロピンBS皮下注10mg「サンド」	641 ± 54	85 ± 19	643 ± 54	3.0 [1.0, 6.0]	2.1 ± 0.4
標準製剤 ^{註1)}	642 ± 58	88 ± 18	644 ± 58	3.0 [2.0, 8.0]	2.2 ± 0.4

(平均値 ± 標準偏差, n=53)

注1) 標準製剤: ジェノトロピン[®]5.3mg

注2) 中央値 [範囲]

血清中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【臨床成績】

1. 臨床効果 (海外試験)

(1) 長期投与試験¹⁷⁾

ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない前思春期の成長ホルモン分泌不全性低身長症小児患者を対象に、ソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」を0.03mg/kg/日、5年間皮下投与した。得られた臨床的有効性パラメータ(身長、成長速度^{註)})は下表のとおりであった。

評価項目	投与開始時 (n=70)	3ヵ月時 (n=70)	1年時 (n=69)	3年時 (n=52)	5年時 (n=5)
身長 (cm)	118.72 ±12.52	121.48 ±12.45	128.00 ±12.09	142.76 ±12.06	147.38 ±10.06
成長速度 ^{註)} (cm/年)	3.86 ±1.25	11.01 ±4.02	9.39 ±2.23	6.75 ±1.59	7.58 ±1.90

注) 移動12ヵ月成長速度基準 (moving 12-months height velocity basis) による算出

(2) 第Ⅲ相2群間並行オープン比較試験¹⁸⁾

ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない前思春期の成長ホルモン分泌不全性低身長症小児患者を対象に、ソマトロピンBS注射用5.8mg「サンド」(国内未発売)又は対照製剤^{註1)}を0.03mg/kg/日、9ヵ月間皮下投与した。得られた臨床的有効性パラメー

タ(身長、成長速度^{注2)})は、下表のとおりであった。

評価項目	投与群	投与開始時	3ヵ月時	9ヵ月時
身長 (cm)	本剤	113.3±13.3 (n=44)	116.7±13.3 (n=42)	121.9±13.1 (n=42)
	対照製剤 ^{注1)}	109.3±15.7 (n=45)	112.5±15.5 (n=44)	117.0±14.7 (n=44)
成長速度 ^{注2)} (cm/年)	本剤	3.8±1.2 (n=44)	12.0±3.9 (n=42)	10.7±2.6 (n=42)
	対照製剤 ^{注1)}	3.9±0.8 (n=45)	12.0±4.1 (n=44)	10.7±2.9 (n=44)

平均値±標準偏差

注1)対照製剤：ジェノトロピン[®]

注2)移動12ヵ月成長速度基準(moving 12-months height velocity basis)による算出

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体 (海外試験)¹⁷⁾

ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない前思春期の成長ホルモン分泌不全性低身長症小児患者(70例)を対象とした試験において、5年間のソマトロピンBS皮下注5mg「サンド」投与期間中に抗ヒト成長ホルモン抗体が発現したのは2例であった。この抗体発現率(2/70、2.9%)は、他のヒト成長ホルモン製剤に報告される範囲内である。抗体検査で陽性となった患者の成長パラメータの増加は、陰性であった他の患者と同様であった。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

(1)下垂体摘出ラットに本剤(原薬及び製剤)、国際標準品対照製剤^{注)}を1日5又は10 μ gで10日間連続皮下投与した。各投与群は同様の体重変動を示し、本剤の生物活性は国際標準品及び対照製剤^{注)}と同等であると判断された。¹⁹⁾

(2)下垂体摘出ラットに本剤(原薬及び製剤)、国際標準品及び対照製剤^{注)}を1日0.02又は0.16 IUで10日間連続皮下投与して脛骨骨端軟骨骨径を測定した結果、投与量と脛骨骨端軟骨骨径測定との間で各投与群同様の相関を示し、生物活性は国際標準品及び対照製剤^{注)}と同等であると判断された。²⁰⁾

注)対照製剤：ジェノトロピン[®]

2. IGF-I増加作用

健康成人及び成長ホルモン分泌不全性低身長症小児患者において血中IGF-I濃度を増加させることが認められている。^{16),18)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

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)

分子式：C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量：約22125

【包装】

ソマトロピンBS皮下注 5mg「サンド」：1カートリッジ

ソマトロピンBS皮下注 10mg「サンド」：1カートリッジ

【主要文献】


- 1) 渡邊昌：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)
- 2) 西美和：小児科診療 61(5) 1038(1998)
- 3) Nishi Y. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 84(6) 1961(1999)
- 4) Allen DB. et al. : J. Pediatr. 131 S32(1997)
- 5) Blethen SL. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 81(6) 1704(1996)
- 6) Wilton P. : Adverse Events Report No.9 KIGS Biannual Report 1997(1) 33(1997)

- 7) Rapaport R. et al. : J. Pediatr. 126 759(1995)
- 8) 横谷進他：第32回日本小児内分泌学会(金沢) 51(1998)
- 9) Ogilvy-Stuart AL. et al. : BMJ. 304 1601(1992)
- 10) 有阪治他：小児内科 28(3) 375(1996)
- 11) Devile CJ. et al. : Archives of Disease in Child Food 75 108(1996)
- 12) 諏訪城三：小児の成長障害 永井書店 98 (1976)
- 13) Gershanik JJ. et al. : Clin. Res. 29 895A(1981)
- 14) Brown WJ. et al. : Lancet 1250(1982)
- 15) 渡瀬貴博他：基礎と臨床 27(15) 5733(1993)
- 16) 薬物動態及び薬力学試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 17) 臨床試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 18) 臨床試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 19) 非臨床試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)
- 20) 非臨床試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)

【お問い合わせ先】

サンド株式会社 お客様相談窓口

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。

 0120-123-456

受付：月曜日～金曜日の午前9時～午後8時

(土・日・祝日、会社休日を除く)

製造販売元(輸入)

サンド株式会社

山形県上山市新金谷827-7

URL: <http://www.sandoz.jp>

平成21年5月29日 医薬品第一部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	アミエイド TBL テープ 0.5mg	日東電工(株)	ツロブテロール	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解 気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺気腫	6年	平成10年9月30日
	アミエイド TBL テープ 1mg					
	アミエイド TBL テープ 2mg					
	ホクナリンテープ 0.5mg	アボット ジャパン(株)				
	ホクナリンテープ 1mg					
	ホクナリンテープ 2mg					
2	アセチルシステイン内用液 17.6% 「センジュ」	千寿製薬(株)	アセチルシステイン	アセトアミノフェン過量摂取時の解毒	6年	平成14年4月11日
3	ボトックス注用 100 単位	グラクソ・スミスクライン(株)	A型ボツリヌス毒素	眼瞼痙攣	10年	平成8年10月9日
4	ヒトCRH注「ミツビシ」	田辺三菱製薬(株)	コルチコレリン(ヒト)	視床下部・下垂体・副腎皮質系ホルモン分泌機能検査	10年	平成6年10月5日
5	オムニパーク 300	第一三共(株)	イオヘキソール	[脳槽・脊髄撮影] コンピューター断層撮影による脊髄造影、 頸部脊髄撮影 [尿路・血管撮影] 脳血管撮影、選択的血管撮影、四肢血管撮影、 デジタルX線撮影法による動脈性血管撮影、 デジタルX線撮影法による静脈性血管撮影、 コンピューター断層撮影における造影、 静脈性尿路撮影	4年	平成13年4月4日
	オムニパーク 300 注シリンジ 50mL					
	オムニパーク 300 注シリンジ 80mL					
	オムニパーク 300 注シリンジ 100mL					
	オムニパーク 300 注シリンジ 125mL					
	オムニパーク 300 注シリンジ 150mL					