

総合製品情報概要



遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

薬価基準収載

処方箋医薬品注) 注) 注意一 医師等の処方箋により使用すること

グロウジェクト[®] 皮下注 6mg
皮下注 12mg

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

効能追加

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。][9.1.1、9.1.2参照]
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

CONTENTS

開発の経緯	3
特性	
グロウジェクトの特性	4
製品情報	6
臨床成績	
1. 有効性に関する臨床成績	
(1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症	16
(2) ターナー症候群	20
(3) 成人成長ホルモン分泌不全症	22
(4) SGA (small-for-gestational age) 性低身長症	32
(5) SHOX異常症	38
2. 副作用	47
薬物動態	
血中動態	52
薬効薬理	
臨床薬理試験	56
非臨床試験	57
成長ホルモンの作用機序	59
安全性薬理試験および毒性試験	
安全性薬理試験	60
毒性試験	60
有効成分に関する理化学的知見	62
製剤学的事項	
安定性	63
取扱い上の注意	64
包装	64
関連情報	65
主要文献	66
製造販売業者の氏名または名称および住所(文献請求先および問い合わせ先を含む)	67



開発の経緯

■ 開発の経緯

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

日本ケミカルリサーチ株式会社(現:JCRファーマ株式会社)は、本邦においてグロウジェクト注4IUを開発し、1993年4月に骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症(成長ホルモン分泌不全性低身長症)の承認を取得した。その後、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長(1999年12月)、成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)(2009年7月)、骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症(2012年8月)、骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長(2023年6月)の効能が追加承認となった。

また、患者の体重の増加に合わせた投与量の調整と、毎日の自己注射の負担軽減を目的とし、グロウジェクト注4IUより高濃度に調製した高単位製剤グロウジェクト注24IU及び溶解から投与までの一連の操作を簡便にした高濃度バイチェンバー方式カートリッジ製剤グロウジェクトBC24を開発し、1999年10月にこれらの承認を取得した。

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

これら3製剤は、それぞれ「グロウジェクト注射用1.33mg」「グロウジェクト注射用8mg」及び「グロウジェクトBC注射用8mg」として販売名変更の代替新規申請を行い、2009年2月に承認を取得した。

JCRファーマ株式会社ではさらなる患者の利便性向上を目的とし、既存製剤では必要であった溶解操作が不要となる液状製剤の開発を計画した。

液状製剤(グロウジェクト皮下注6mg及び12mg)と既存製剤(グロウジェクト注射用8mg)間で「生物学的同等性試験」を実施した結果、液状製剤は既存製剤と生物学的に同等であることが示され、2016年8月に承認を取得した。

その後、さらなる患者の使用満足度向上を目指し、品質に影響を与えない範囲で緩衝能を低下させた液状製剤の新処方製剤を開発し、2020年3月に一部変更承認を取得した。

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

なお、骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長については、それぞれ2002年9月25日、2004年3月23日に薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)については、2014年3月24日に薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

さらに、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症については、2014年12月18日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

特性

■ グロウジェクトの特性

1. 遺伝子組換えによる天然型ヒト成長ホルモンです。

2. 有効性情報

- 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において、成長促進効果が認められています。(16~19頁参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長において、成長促進効果が認められています。(20~21頁参照)
- 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)において、体組成(躯幹部体脂肪率)及び脂質関連マーカー異常を改善することが認められています。(22~31頁参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症において、成長促進効果が認められています。(32~37頁参照)
- 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長において、成長促進効果が認められています。(38~46頁参照)

3. 安全性情報(副作用及び臨床検査値の異常)(47~51頁参照)

○成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査(グロウジェクト注射用1.33mg及びグロウジェクト注射用8mg)及び市販後の使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg)における総症例571例中49例(8.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が111件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇9例(1.58%)、血清AST(GOT)上昇8例(1.40%)、好酸球增多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(グロウジェクト注射用1.33mg)、市販後の使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg(再審査終了時))及び特別調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における総症例475例中114例(24.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が226件報告された。その主なものは、尿中血陽性43例(9.05%)、尿中蛋白陽性15例(3.16%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加12例(2.53%)、血清AST(GOT)上昇11例(2.32%)、肝機能異常11例(2.32%)等であった。

○成人成長ホルモン分泌不全症

臨床試験(グロウジェクトBC注射用8mg)及び使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における安全性評価対象例205例中77例(37.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が361件報告された。その主なものは、関節痛14例(6.8%)、血清ALT(GPT)上昇13例(6.3%)、血清AST(GOT)上昇11例(5.4%)、浮腫11例(5.4%)、四肢痛7例(3.4%)、血圧上昇7例(3.4%)、めまい7例(3.4%)等であった。(再審査終了時)



○SGA性低身長症

臨床試験(グロウジェクトBC注射用8mg)及び特定使用成績調査(グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg)における安全性評価対象例139例中75例(54.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が173件報告された。その主なものは、ブドウ糖負荷試験異常26例(18.7%)、四肢痛8例(5.8%)、血清ALT(GPT)上昇8例(5.8%)、CK(CPK)上昇8例(5.8%)、血清AST(GOT)上昇7例(5.0%)、頭痛7例(5.0%)、好酸球增多7例(5.0%)、扁桃肥大7例(5.0%)等であった。(再審査終了時)

○SHOX異常症における低身長

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

○重大な副作用

けいれん、甲状腺機能亢進症、ネフローゼ症候群、糖尿病があらわれることがある。

電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

製品情報

*2023年6月改訂(第2版、効能変更)

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
[9.1.1、9.1.2参照]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	グロウジェクト 皮下注6 mg	グロウジェクト 皮下注12 mg
性状	無色透明の液	
pH	6.0～6.4	
浸透圧比	0.9～1.1(生理食塩液に対する比)	

4. 効能又は効果

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



5. 効能又は効果に関する注意

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症〉

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

〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

5.2 適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2.0 SD
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-1.5 SD以下である場合。

5.3 治療継続基準

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

- ・成長速度 ≥ 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 ≥ 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とき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を
中止すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)〉

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

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

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

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

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

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

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

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

5.5 適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

5.5.1 出生時

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

なお、重症の新生児出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重のみで判定すること。

5.5.2 治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること。
- ・身長が標準身長の-2.5 SD未満であること。
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0 SD未満であること。

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

5.6 治療継続基準

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

- ・成長速度 ≥ 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、增量後の治療中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、二次性徵発来後、年間成長速度が2 cm未満になった場合は、投与を中止すること。

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

*〈骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

*5.7 適用基準

SHOX異常症と確定診断された者で、身長が標準身長の-2.0 SD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-1.5 SD以下である場合

*5.8 治療継続基準

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

- ・成長速度 ≥ 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 ≥ 2 cm/年

3年目以降 ≥ 1 cm/年

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



6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175 mg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0.35 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-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。
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0.23 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0.47 mgまで增量し、6~7回に分けて皮下に注射する。
* 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関する注意

〈成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)〉

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

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

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

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

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

*〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

8.2 甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。[11.2参照]

〈成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)〉

8.3 本剤の投与中は、血清IGF-1濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。[7.1、7.2参照]

8.4 本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-1濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-1濃度をモニタリングすること。

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

8.6 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

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

8.7 治療前及び治療中には、IGF-1を3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA1c、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。

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



9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者

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

9.1.2 脳腫瘍の既往のある患者

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

9.1.3 心疾患のある患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

9.1.4 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者

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

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

9.2 腎機能障害患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.2参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 けいれん(頻度不明)

11.1.2 甲状腺機能亢進症(頻度不明)

11.1.3 ネフローゼ症候群(頻度不明)

ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがある。

11.1.4 糖尿病(頻度不明)

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

11.2 その他の副作用

*〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

	0.2%以上	0.2%未満
過 敏 症		全身瘙痒、発疹(蕁麻疹、紅斑等)
内 分 泌	甲状腺機能低下症 ^{注)} 、耐糖能低下、血中甲状腺刺激ホルモン増加	思春期早発症
筋・骨 格 系	関節痛・下肢痛等の成長痛、関節痛、四肢痛、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭辺り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺、ミオグロビン上昇、筋肉痛、関節炎
代 謝	遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇、血清LDH上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、CK上昇	血清K上昇
泌 尿 器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆 道 系	血清ALT上昇、血清AST上昇、γ-GTP上昇	
消 化 器	嘔吐	嘔気、腹痛
精神・神経系	頭痛	てんかんの悪化、下肢しびれ
血 液	白血球数上昇、好酸球增多、異型リンパ球	血小板数減少
投 与 部 位		注射部位の熱感、注射部位の疼痛、注射部位の硬結、注射部位の発赤、皮下脂肪の消失、注射部位の内出血、注射部位の発疹
全 身 症 状	発熱	浮腫
そ の 他	扁桃肥大、アデノイド肥大	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・恶心・嘔吐、複視、霧視、眼部腫脹、胸痛、リンパ管腫、肥厚性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、胸腺腫大、爪変形

注)[8.2参照]



〈成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)〉

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

13. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある^{1),2)}。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 専用注入器の使用方法に従って用いること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は皮下投与のみに使用し、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰返し注射しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 1本のカートリッジを複数の患者と共有しないこと。

14.3.2 1本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

SD系ラットの妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている³⁾。



「禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、6~14頁をご参照ください。

承認外および承認整理後の製剤の成績が含まれておりますが、承認時評価資料ですのでご紹介します。

臨床成績

1. 有効性に関する臨床成績

(1) 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成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する効果 (国内第Ⅲ相試験)⁴⁾

4) 田中 敏章 他:新薬と臨牀 47(8), 1251-1263, 1998(承認時評価資料) 本研究はJCRファーマ株式会社の支援により行われた

試験方法

第Ⅲ相臨床試験

目的: グロウジェクト注24IUの成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する有効性および安全性の検討
対象: 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症患者* 45例

新規例 28例 切替例 17例(他の成長ホルモン治療からの切替え)

方法: グロウジェクト注24IU0.5国際単位(0.175mgに相当)/kgを週に6~7回に分けて皮下注射

投与期間: 6ヵ月

評価項目: 【主要評価項目】成長率

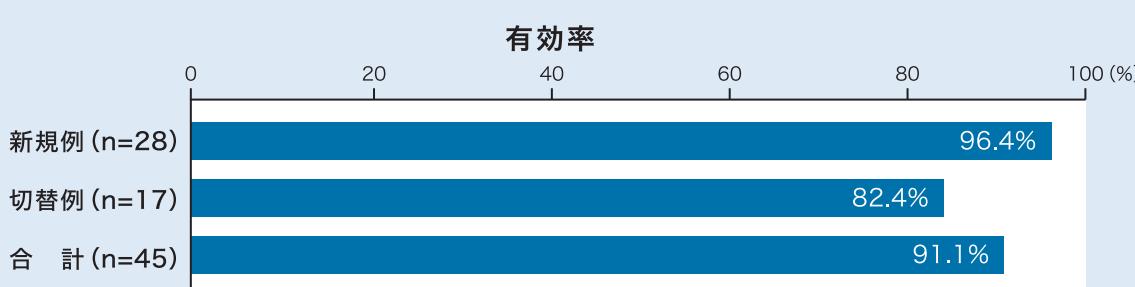
【副次評価項目】身長SDS、骨年齢、△身長年齢/△骨年齢、IGF-I

解析計画: 評価項目に関して、新規例と切替例別のサブグループ解析を行う。

*対象は、試験実施当時の「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」に基づいた診断基準を満たしている。

■ 年間成長率でみた有効性

下記の有効性評価基準を満たした症例の割合は、新規例96.4%(27/28)、切替例82.4%(14/17)、合計で91.1%(41/45)であった。



〈有効性評価基準〉 下表a.b.cのいずれか1つを満たすものを有効として判定した。

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

*本剤投与6ヵ月間の身長の伸びを年間成長速度に換算した。

【5. 効能又は効果に関する注意】(一部抜粋)

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

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症の患者

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

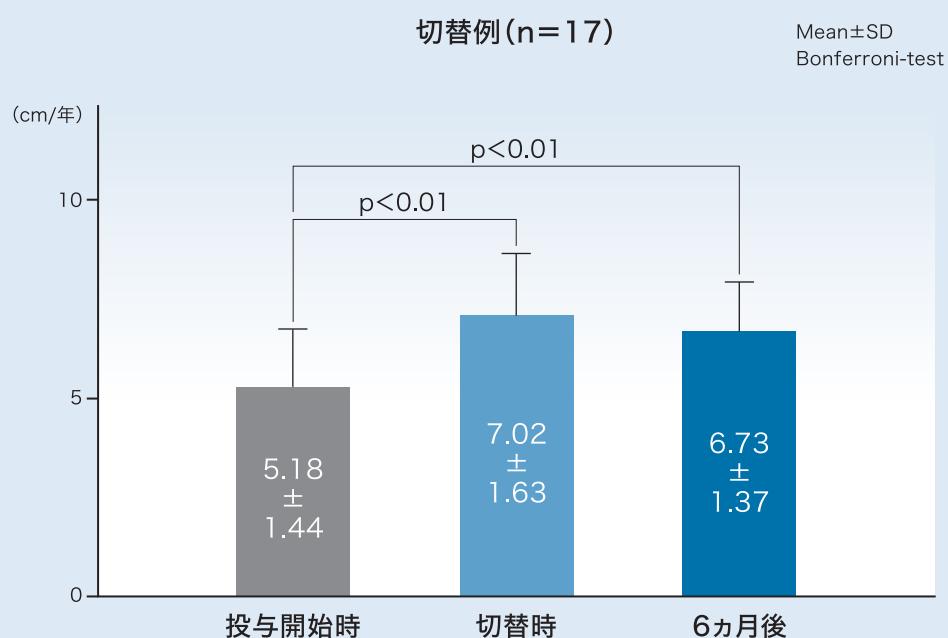
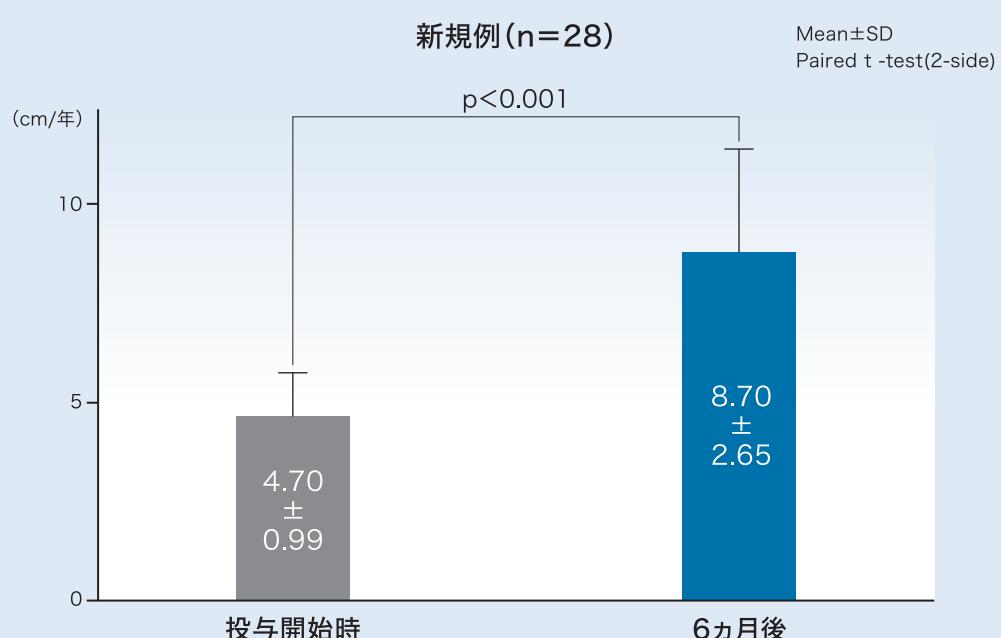


■投与後の成長率(成長速度)の変化【主要評価項目】

グロウジェクト皮下投与を行った新規例において、成長率(成長速度)が投与開始時 $4.70 \pm 0.99 \text{ cm/年}$ から6ヵ月後 $8.70 \pm 2.65 \text{ cm/年}$ に有意に増加した($p < 0.001$: Paired t-test(2-side))。

他の成長ホルモン剤からの切替例においても、切替時と同様の年間成長速度を示した。

投与後の成長率(成長速度)の変化
【主要評価項目】



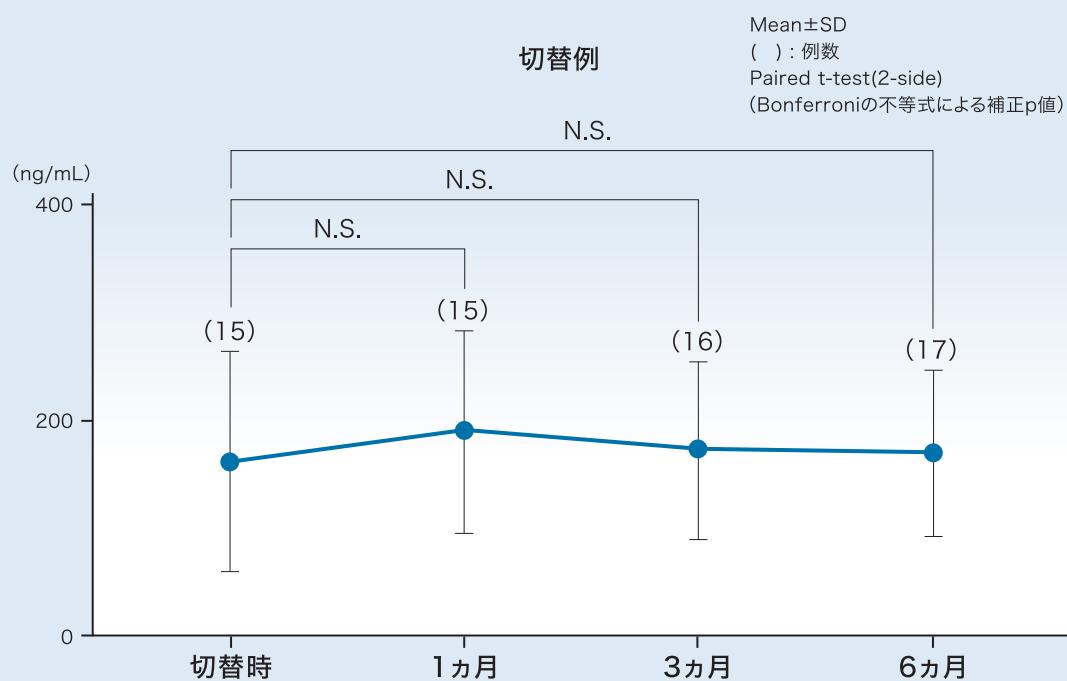
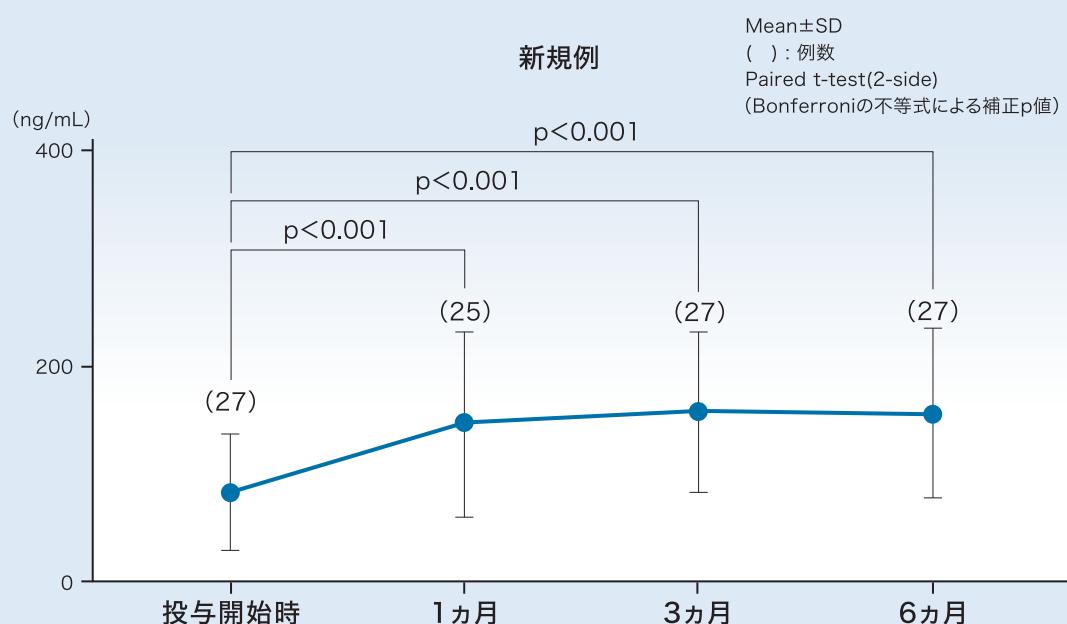
臨床成績

■IGF-Iの推移【副次評価項目】

新規例においては投与全期間を通じて血中IGF-I値が投与開始時に比べて有意に高値を示した($p<0.001$: Paired t-test(2-side))。

切替例においても投与全期間を通じて切替時と同等の値で推移した。

投与前後の血中IGF-Iの変化
【副次評価項目】





■骨成熟に対する影響(△身長年齢/△骨年齢)【副次評価項目】

治療期間中の身長年齢と骨年齢の進みの程度(△値)を対比したところ、△身長年齢/△骨年齢の平均は新規例および切替例ともに1.00以上であり、本剤の成長促進効果は骨成熟効果より大きいと考えられた。

△身長年齢/△骨年齢 【副次評価項目】

新規例 (n=25)	2.03±1.37
切替例 (n=16)	1.61±1.43

※骨年齢の評価が行われなかった症例および骨年齢が0であった症例を除く。

Mean±SD

安全性

安全性評価対象45症例中11症例(24.4%)に副作用が25件発現した。

新規例、切替例の別では、新規例において28症例中9症例(32.1%)、切替例において17症例中2症例(11.8%)の副作用発現であった。

臨床検査値における副作用の発現頻度は白血球数の上昇(5/45例、11.1%)、好中球の上昇(1/45例、2.2%)、リンパ球の減少(1/45例、2.2%)、異型リンパ球の出現(2/45例、4.4%)、幼若白血球の出現(1/45例、2.2%)、T₃およびT₄の上昇(1/45例、2.2%)、総コレステロールの上昇(2/45例、4.4%)、BUNの上昇(1/45例、2.2%)、ALT(GPT)の上昇(1/45例、2.2%)、尿潜血(1/45例、2.2%)、尿沈渣(2/45例、4.4%)、尿蛋白(1/45例、2.2%)、Pの上昇(1/45例、2.2%)、抗hGH抗体の出現(3/45例、6.7%)であった。

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

本試験において、死亡例や投与中止に至った副作用は認められなかった。

臨床成績

(2) ターナー症候群

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長に対する効果(第III相試験)^{5),6)}

5)田中 敏章 他:薬理と治療 27(12), 1857-1870, 1999 本研究はJCRファーマ株式会社の支援により行われた

6)田中 敏章 他:基礎と臨床 28(3), 813-824, 1994(承認時評価資料) 本研究はJCRファーマ株式会社の支援により行われた

試験方法

第III相臨床試験*

目的: グロウジェクト注4IUのターナー症候群の低身長治療に対する有効性および安全性の検討
対象: 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長患者98例(グロウジェクト0.5国際単位投与群:48例、1.0国際単位投与群:50例)
方法: グロウジェクト注4IU0.5国際単位(0.175mgに相当)または1.0国際単位(0.35mgに相当)/kgを週に6~7回に分けて皮下注射

投与期間: 2年間

評価項目: 成長速度、成長速度SDS、身長SDSなど

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

*本試験では投与量の検討を目的としているため、承認範囲外の用量群(0.5国際単位)についても記載した。

安全性⁵⁾

安全性評価対象97例中17例(17.5%)に副作用が37件発現した。

投与群別の副作用発現率は、0.5国際単位(0.175mgに相当)投与群6/47例(12.8%)、1.0国際単位(0.35mgに相当)投与群11/50例(22.0%)であった。

臨床検査値における副作用の発現頻度は白血球数の上昇(2/97例、2.1%)、AST(GOT)およびALT(GPT)の上昇(各3/97例、3.1%)、ALPの上昇(1/97例、1.0%)、γ-GTPの上昇(1/97例、1.0%)、T₃およびT₄の異常(各1/97例、1.0%)、TSHの上昇(2/97例、2.1%)、IGF-I高値(1/97例、1.0%)、蛋白(1/97例、1.0%)、沈渣(1/97例、1.0%)、潜血(3/97例、3.1%)であった。「TSHの上昇」の2例のうち1例が「甲状腺機能低下」と診断され、「AST(GOT)およびALT(GPT)の上昇」の3例のうち2例が「肝障害」と診断され、「潜血」がみられた3例のうち2例が「尿潜血」と診断され、「蛋白」がみられた1例については「蛋白尿」と診断された。それ以外の臨床症状として、耐糖能異常(4/97例、4.1%)、倦怠感(1/97例、1.0%)がみられた。
死亡例を含む重篤な副作用および投与中止に至った副作用は認められなかった。

【5. 効能又は効果に関する注意】(一部抜粋)

5.2 適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の-2.0 SD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-1.5 SD以下である場合。

5.3 治療継続基準

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

・成長速度≥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　≥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。

【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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6~7回に分けて皮下に注射する。

【8. 重要な基本的注意】(一部抜粋)

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

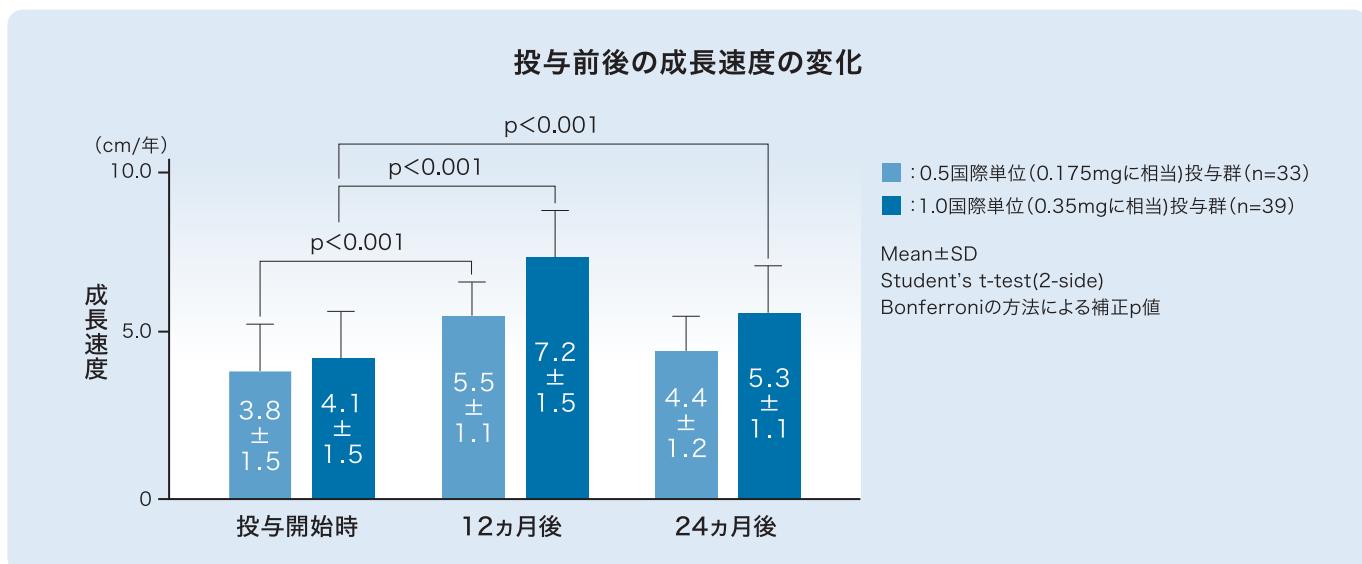


■年間成長速度でみた有効性⁶⁾

成長科学協会のターナー症候群治療継続基準を満たした症例の割合は、0.5国際単位投与群の1年目が94.4% (34/36)、2年目が100% (33/33)、1.0国際単位投与群の1年目が100% (44/44)、2年目が100% (39/39)であった。

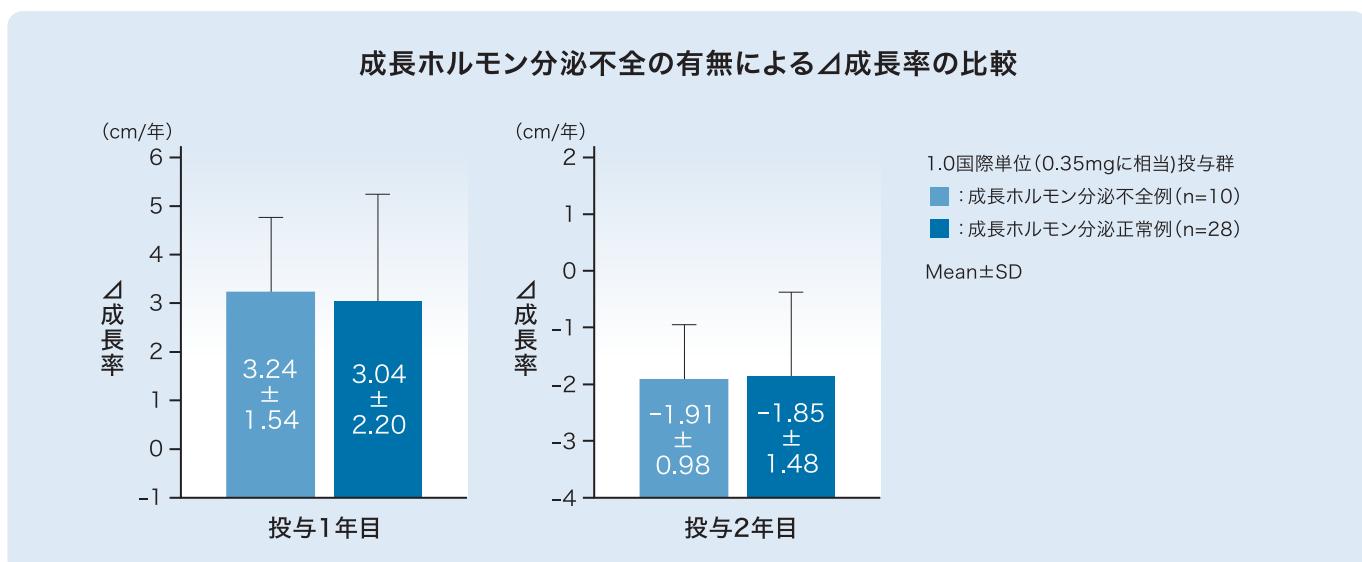
■成長促進効果⁶⁾

投与12ヵ月後は、0.5国際単位投与群、1.0国際単位投与群とも投与前に比べ有意な増加 ($p<0.001$) が認められた。投与24ヵ月後の成長速度は両群とも12ヵ月後に比べ低下する傾向がみられたが、1.0国際単位投与群では24ヵ月後においても有意な増加 ($p<0.001$) が認められた。また、両群間の成長速度の比較を行ったところ、投与12ヵ月後において1.0国際単位投与群 (3.13 ± 2.01 cm/年) が0.5国際単位投与群 (1.69 ± 1.52 cm/年) に比べ有意に大きいことが示された ($p<0.005$: Student's t-test(2-side), Bonferroniの方法による補正值)。



■成長ホルモン分泌不全の有無による成長促進効果の検討⁶⁾

1.0国際単位投与群において、症例を成長ホルモン分泌不全例と分泌正常例に分け成長率変化量を検討したところ、成長ホルモン分泌不全の有無による差は認められなかった。



(3) 成人成長ホルモン分泌不全症

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)に対する効果(国内第II相試験)^{7),8)}

7) 社内資料:成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401のプラセボ対照二重盲検群間比較試験(承認時評価資料)

8) 社内資料:成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401の長期投与試験(承認時評価資料)

試験方法

第II相試験(プラセボ対照二重盲検試験)⁷⁾

目的: 重症成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした、グロウジェクトの有効性および安全性の検討
 対象*: 重症成人成長ホルモン分泌不全症患者94例(グロウジェクト0.012mg投与群32例、0.006mg投与群31例、
 プラセボ投与群31例)
 方法: 0.012mg投与群は、投与開始時から4週まで0.003mg/kg/日、4~12週は0.006mg/kg/日、12~24週は
 0.012mg/kg/日を、0.006mg投与群は、投与開始時から4週まで0.003mg/kg/日、4~24週は
 0.006mg/kg/日を、プラセボ投与群は0.012mg/kg/日と同液量のプラセボをそれぞれ皮下投与した。

投与期間: 24週間

評価項目: 【主要評価項目】軀幹部体脂肪率の変化量

【副次評価項目】軀幹部体脂肪量、総コレステロール、LDL-コレステロール、IGF-Iなど

解析計画: 評価項目に関して、投与群別の解析を行う。

第III相試験(長期投与試験:非盲検非対照試験)⁸⁾

目的: 重症成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした、グロウジェクト48週間投与時の安全性および有効性の
 検討
 対象*: プラセボ対照二重盲検試験を完了した被験者
 方法: プラセボ対照二重盲検試験における0.012mg投与群および0.006mg投与群をGH/GH群、プラセボ投与群
 をP/GH群とした。投与開始時から8週までは0.003mg/kg/日、8週以降は0.012mg/kg/日を上限として、
 前回来院時採血のIGF-I値を参考に、IGF-I値が同性・同年齢の基準範囲に収まるように適宜増減した。1回の
 増量は原則として2倍量までとした。安全性の問題から、最大投与量は体重に関わらず1.0mg/日とした。

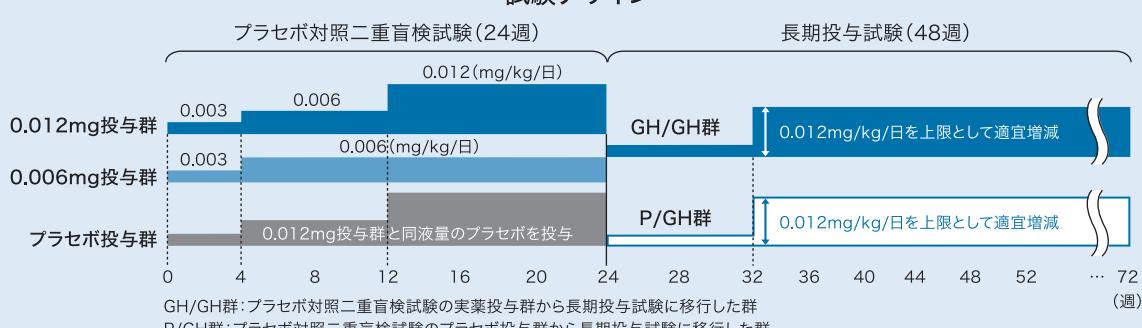
投与期間: 48週間

評価項目: 安全性-有害事象、臨床検査項目など

有効性-軀幹部体脂肪率および量、総コレステロール、LDL-コレステロール、IGF-Iなど

解析計画: 評価項目に関して、投与群別の解析を行う。

試験デザイン



患者背景

[例数(%)]

項目	分類	プラセボ対照二重盲検試験				長期投与試験	
		(n=31) プラセボ投与群	(n=31) 0.006mg投与群	(n=32) 0.012mg投与群	(n=94) 全体会員	(n=31) P/GH群	(n=63) GH/GH群
性別	男女	17(54.8) 14(45.2)	15(48.4) 16(51.6)	14(43.8) 18(56.3)	46(48.9) 48(51.1)	17(54.8) 14(45.2)	29(46.0) 34(54.0)
年齢(歳)	平均値 標準偏差	34.2 13.7	34.2 11.4	32.1 11.2	33.5 12.0	34.2 13.7	33.1 11.2
GHD発症原因	特発性 腫瘍 それ以外	10(32.3) 21(67.7) 0(0.0)	11(35.5) 18(58.1) 2(6.5)	13(40.6) 16(50.0) 3(9.4)	34(36.2) 55(58.5) 5(5.3)	10(32.3) 21(67.7) 0(0.0)	24(38.1) 34(54.0) 5(7.9)

※対象は、試験実施当時の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」に基づいた診断基準を満たしている。



安全性

プラセボ対照二重盲検試験⁷⁾

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

長期投与試験⁸⁾

安全性評価対象94例中47例(50.0%)に副作用が157件発現した。このうちGH/GH群で認められた副作用は63例中33例(52.4%)104件、P/GH群では31例中14例(45.2%)53件であった。長期投与試験の期間中に5%以上の発現が認められた副作用は、GH/GH群で関節痛が5例(7.9%)、血中トリグリセリド増加が4例(6.3%)であり、P/GH群では関節痛が4例(12.9%)、ALT増加、AST増加が3例(9.7%)、浮動性めまいが2例(6.5%)であった。

重篤な副作用はGH/GH群で1例1件(再発下垂体腫瘍)、P/GH群で2例2件(新生物進行、横断性脊髄炎)に認められ、いずれも投与中止に至った。死亡例は認められなかった。

【5. 効能又は効果に関する注意】(一部抜粋)

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

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

・2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

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

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

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

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

【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロビン(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-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1mgを超えないこと。

【8. 重要な基本的注意】(一部抜粋)

8.1 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。[9.1.4、11.1.4参照]

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等)による成人成長ホルモン分泌不全症の患者

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

9.1.2 脳腫瘍の既往のある患者

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

9.1.4 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者

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

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

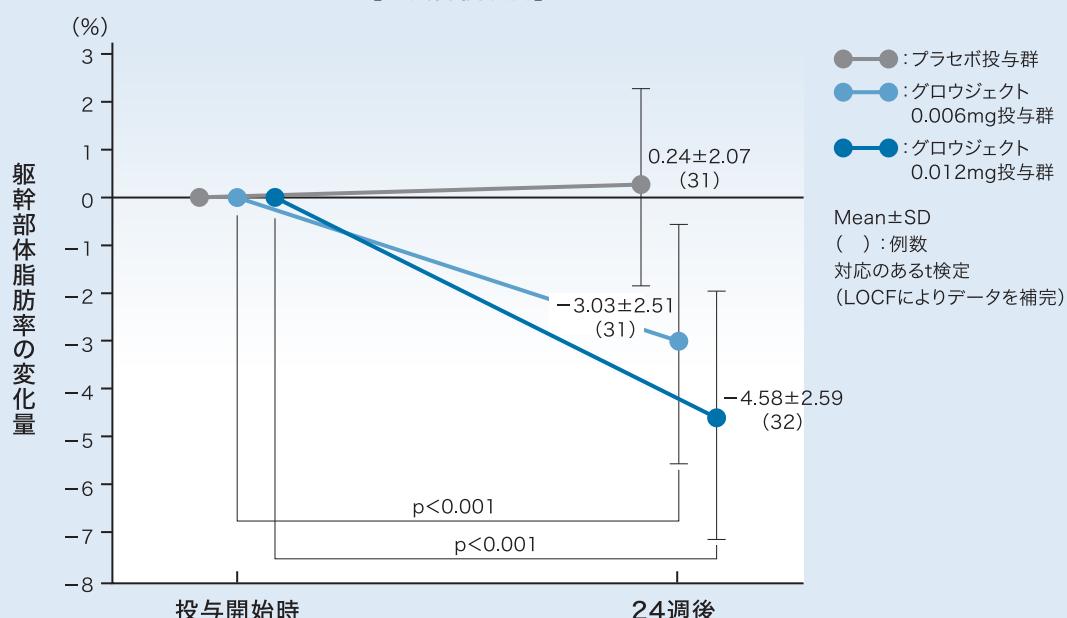
臨床成績

■ 軀幹部体脂肪率に対する効果

プラセボ対照二重盲検試験⁷⁾

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

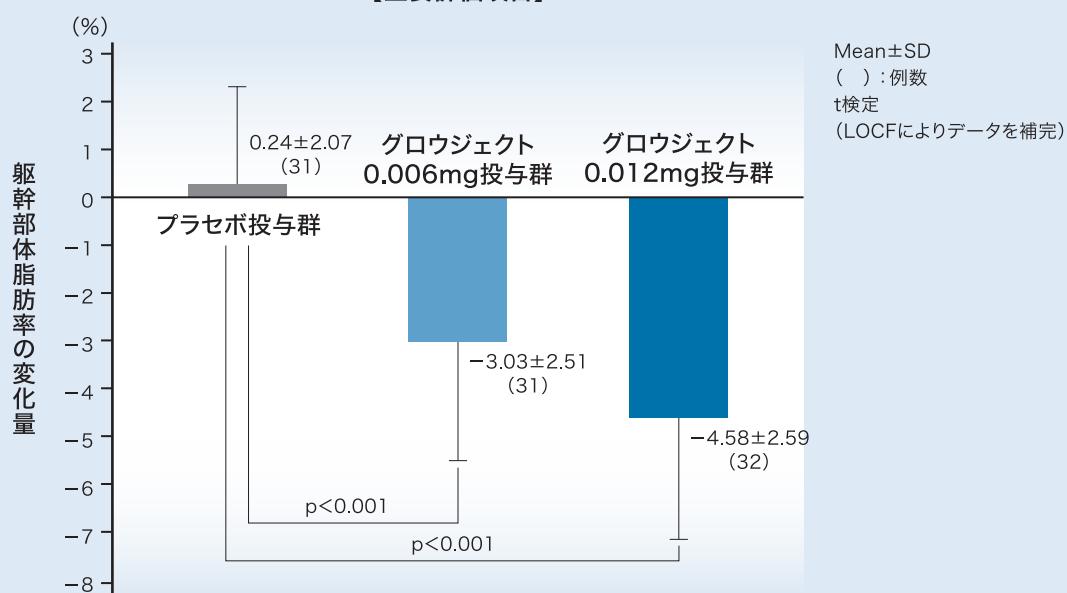
軀幹部体脂肪率の変化量(投与開始時との比較)
【主要評価項目】



軀幹部体脂肪率の変化量(プラセボ群との比較)

－投与24週後－

【主要評価項目】

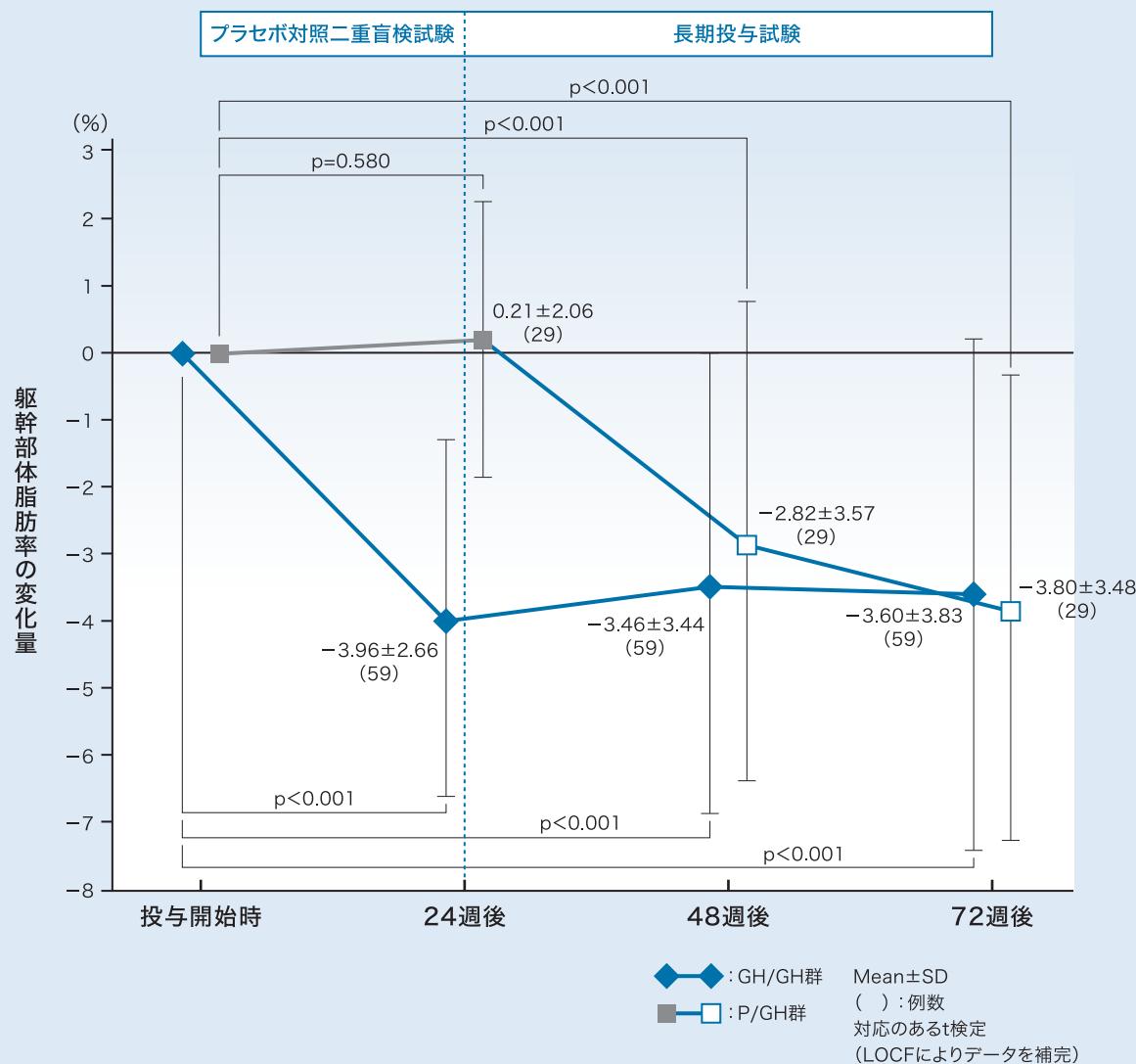


LOCF : last observation carried forward

長期投与試験⁸⁾

GH/GH群における躯幹部体脂肪率は投与開始時(プラセボ対照二重盲検試験の投与開始時)に比べ24週後、48週後、72週後ともに有意に減少した($p<0.001$:対応のあるt検定)。

軀幹部体脂肪率の変化量の推移



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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。

臨床成績

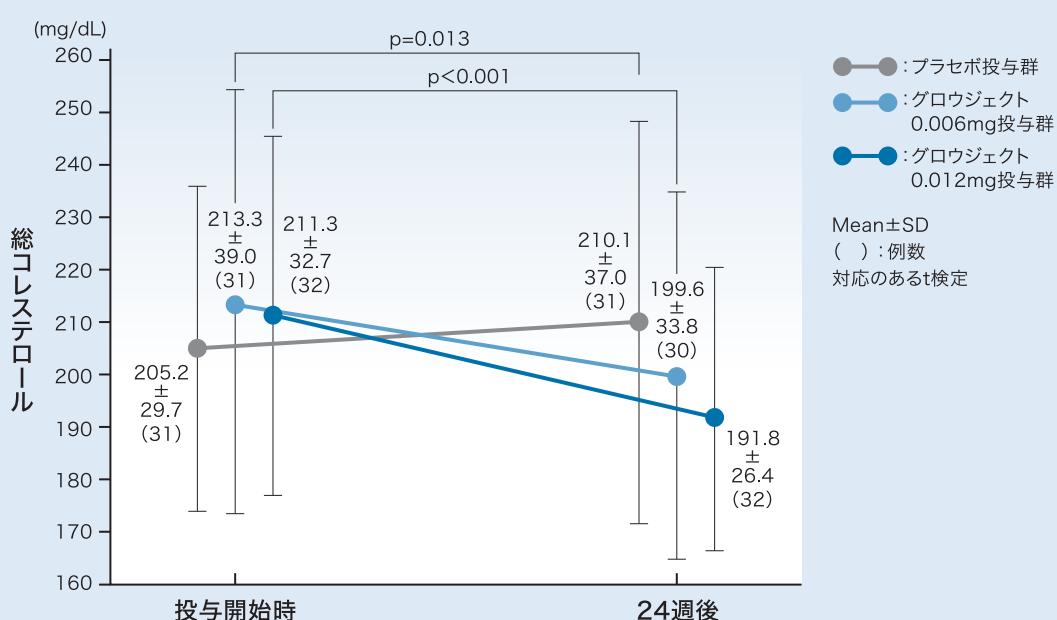
■ 総コレステロールに対する影響

プラセボ対照二重盲検試験⁷⁾

24週投与において、0.006mg投与群および0.012mg投与群の総コレステロールは投与開始時に比べ有意に減少した(0.006mg投与群; $p=0.013$ 、0.012mg投与群; $p<0.001$: 対応のあるt検定)。また、総コレステロールの変化量はプラセボ群に比し有意に大きかった(0.006mg投与群; $p=0.027$: t検定、 $p=0.044$: Wilcoxon順位和検定、0.012mg投与群; $p=0.001$: t検定、 $p=0.002$: Wilcoxon順位和検定)。

総コレステロールの変化(投与開始時との比較)

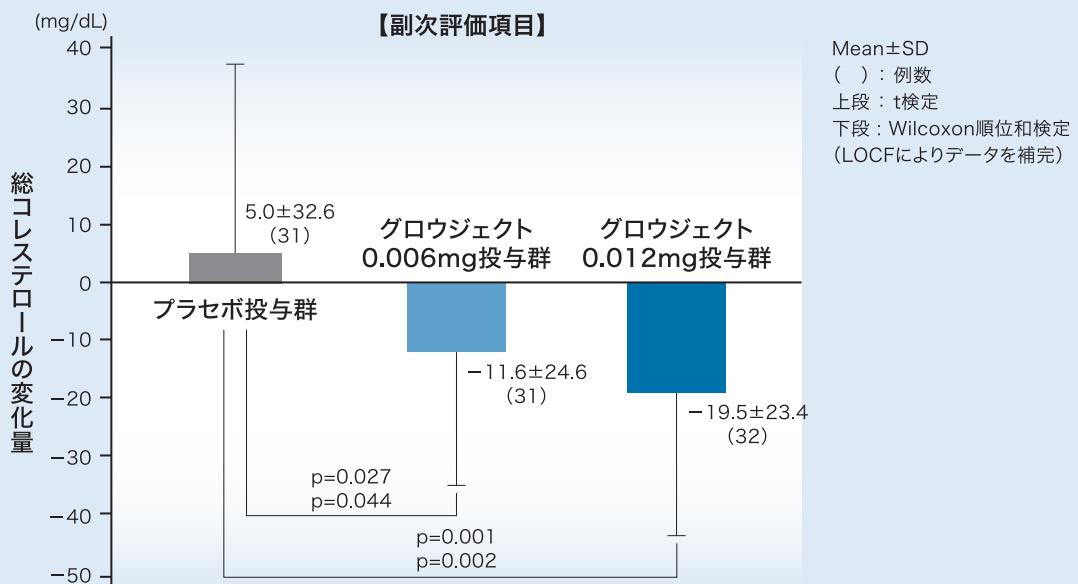
【副次評価項目】



総コレステロールの変化量(プラセボ群との比較)

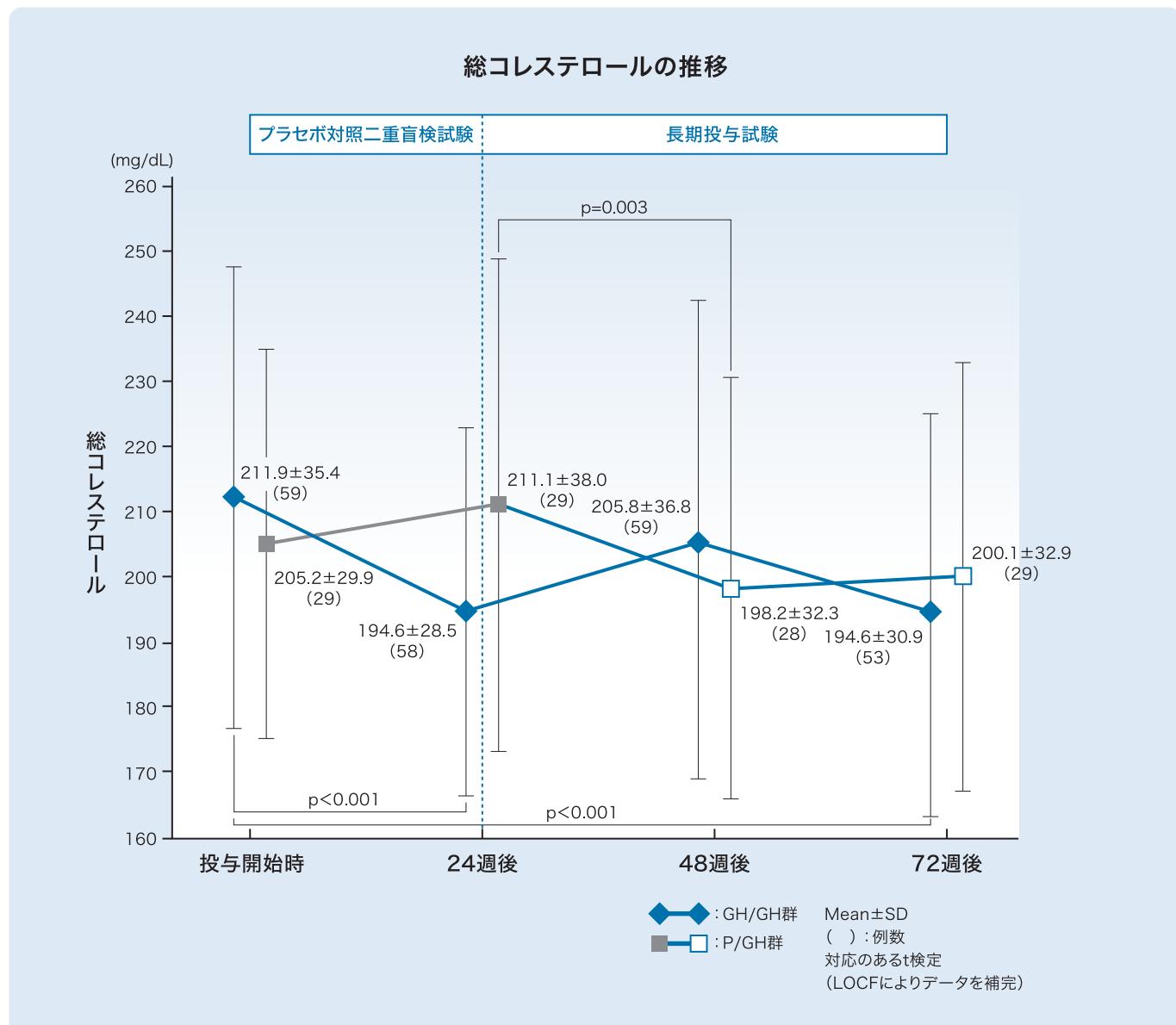
—投与24週後—

【副次評価項目】



長期投与試験⁸⁾

GH/GH群における総コレステロールは投与開始時(プラセボ対照二重盲検試験の投与開始時)に比べ24週後、72週後の値は有意に減少していた($p<0.001$:対応のあるt検定)。



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

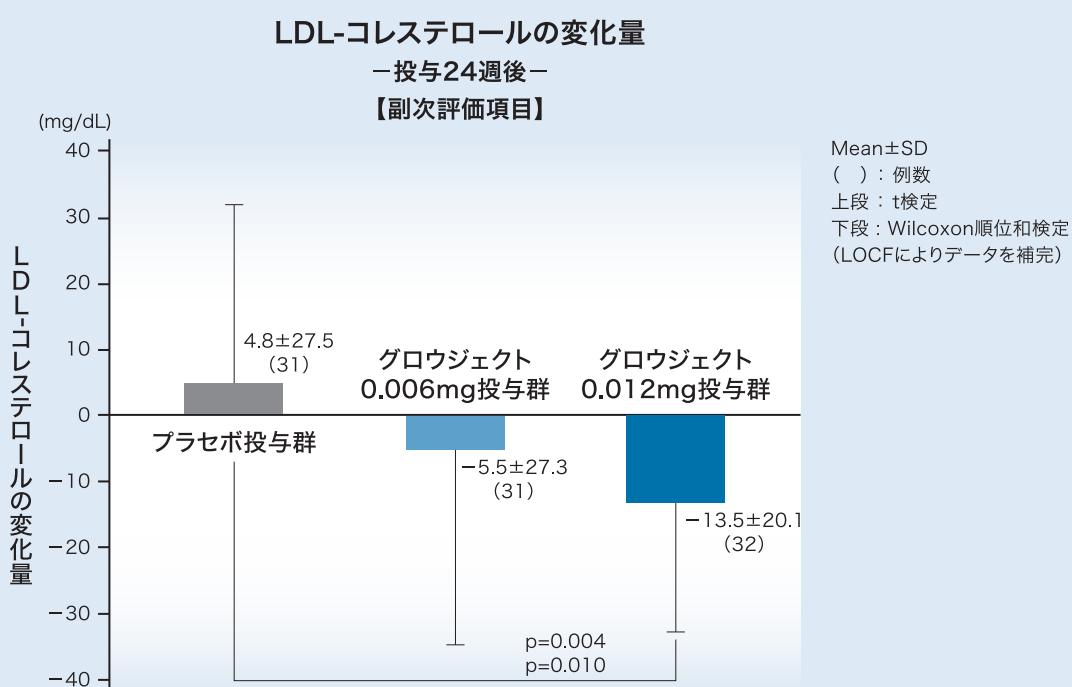
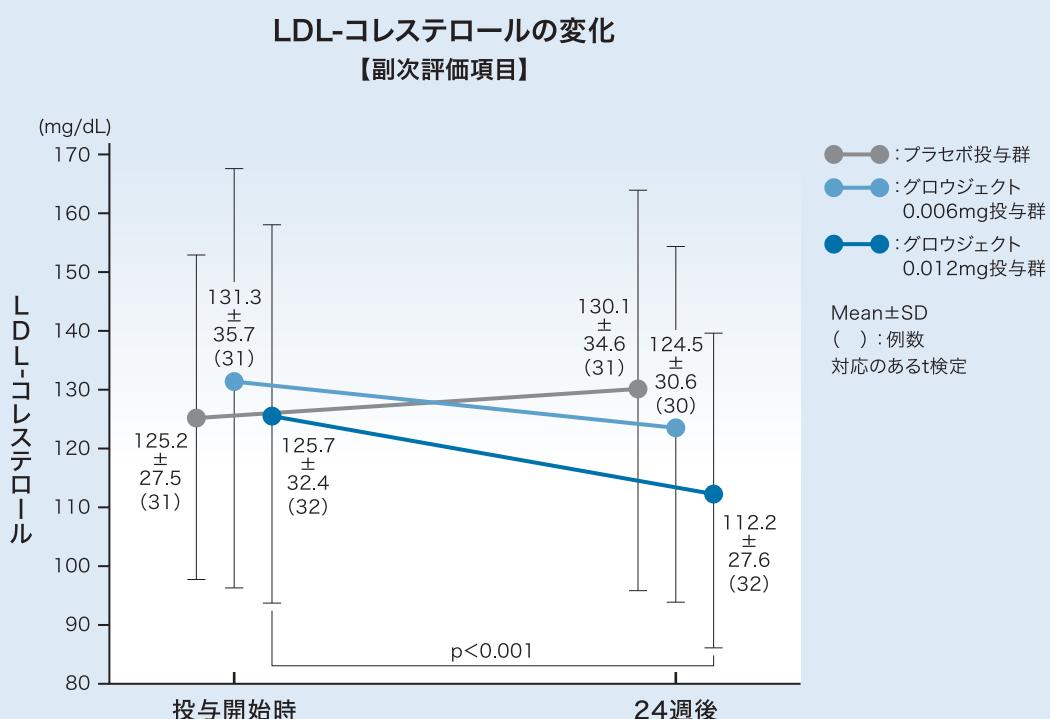
通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-1 (IGF-1) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1 mgを超えないこと。

臨床成績

■LDL-コレステロールに対する影響

プラセボ対照二重盲検試験⁷⁾

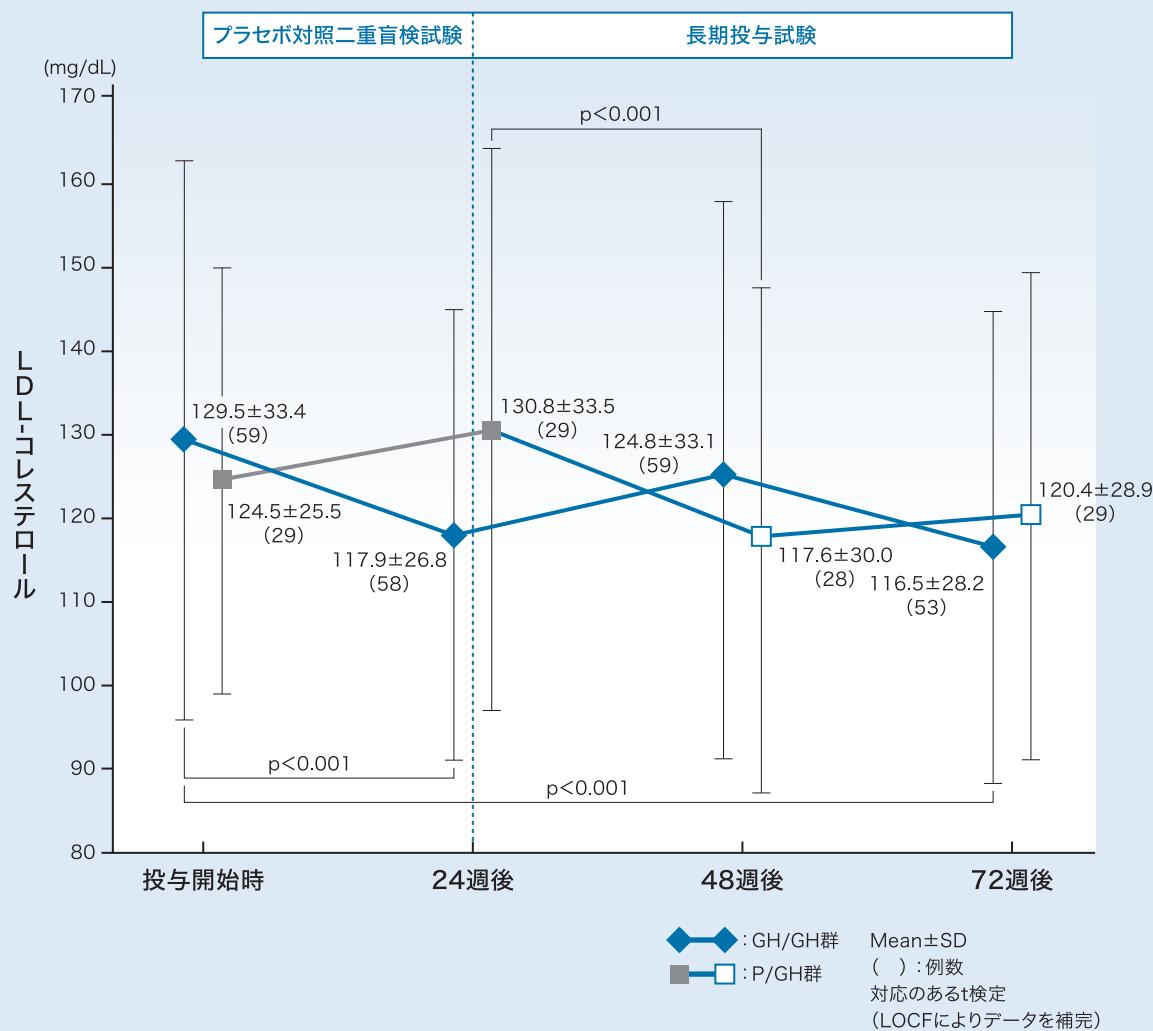
24週投与において、0.012mg投与群のLDL-コレステロールは投与開始時に比べ24週後で有意に減少した($p<0.001$:対応のあるt検定)。また、0.012mg投与群のLDL-コレステロールの変化量はプラセボ群に比し有意に大きかった($p=0.004$:t検定、 $p=0.010$:Wilcoxon順位和検定)。



長期投与試験⁸⁾

GH/GH群におけるLDL-コレステロールは投与開始時に比べ24週後、72週後の値は有意に減少していた($p<0.001$: 対応のあるt検定)。

LDL-コレステロールの推移



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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。

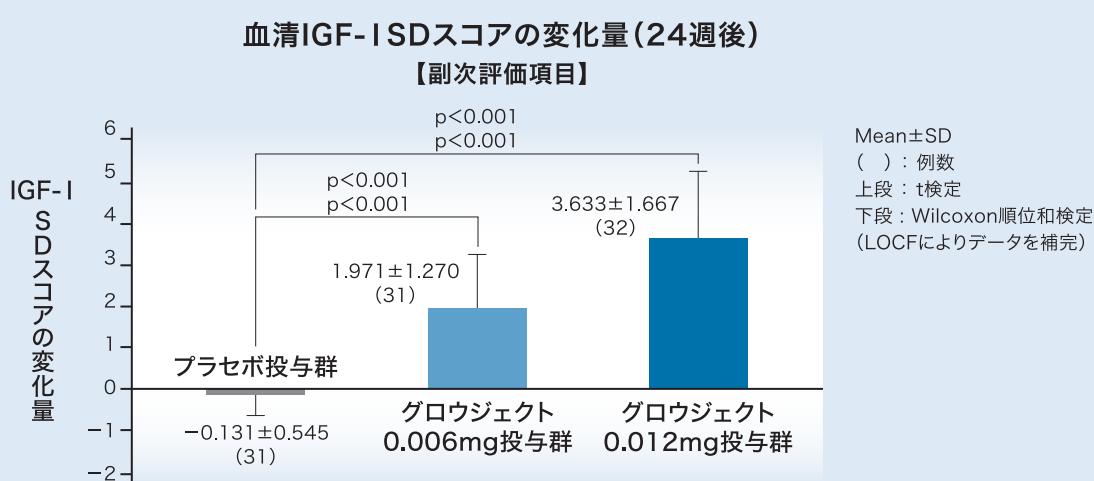
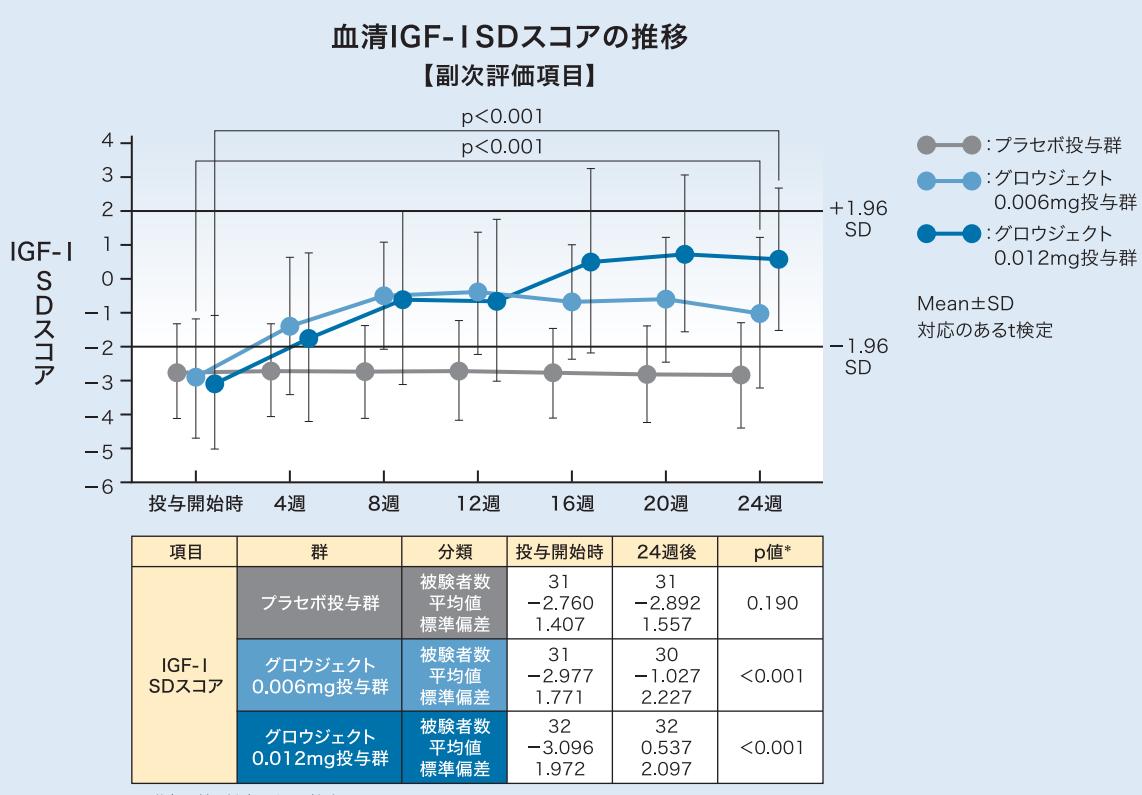
臨床成績

■ 血清IGF-I濃度の推移

プラセボ対照二重盲検試験⁷⁾

グロウジェクト0.006mg投与群および0.012mg投与群において、投与24週後のIGF-1SDスコア^{*}の平均値は健康成人の平均値付近に維持した。また、4週後、12週後の投与量増量に伴ってIGF-1SDスコアは上昇し、増量後約4週間で安定した。

^{*}IGF-1SDスコアの算出にあたっては、1996年に島津らが報告した年齢別性別IGF-I基準値⁹⁾を使用



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

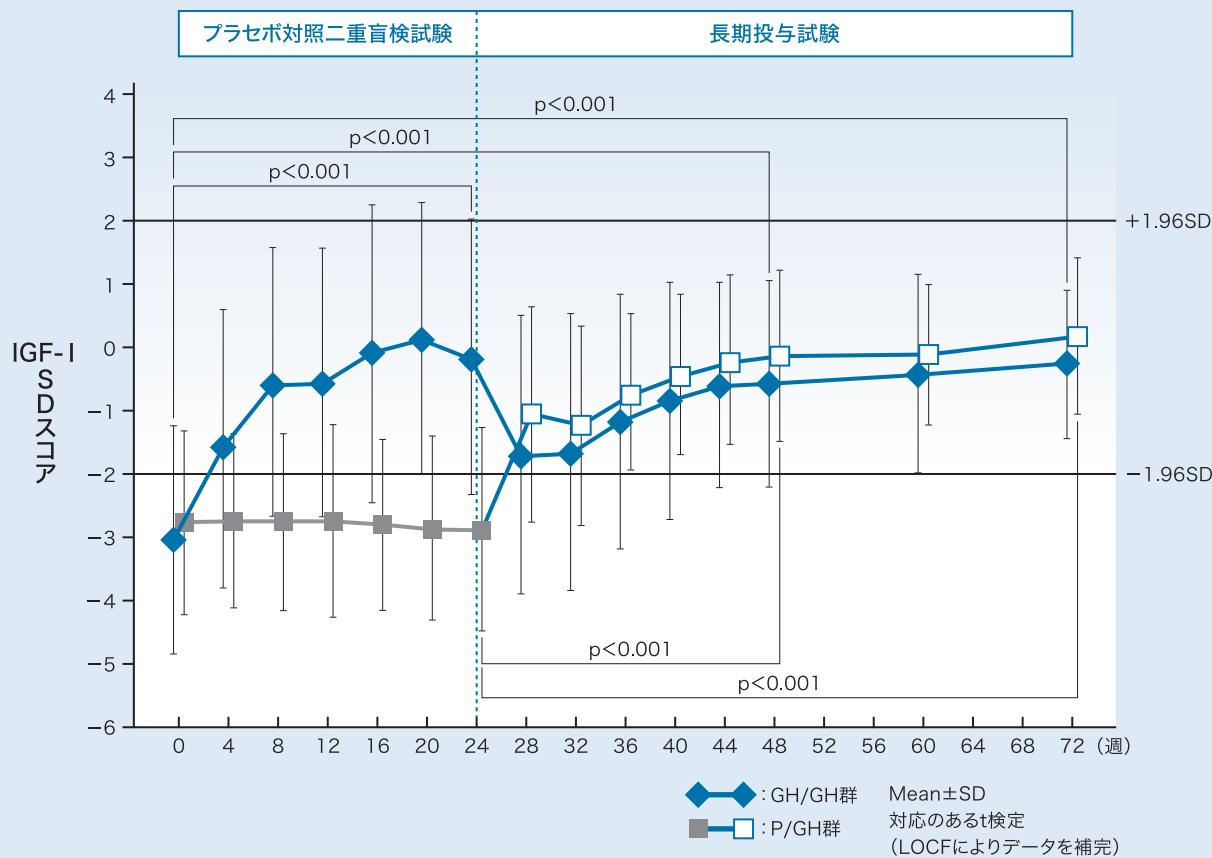
通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-1(IGF-1)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1 mgを超えないこと。



長期投与試験⁸⁾

GH/GH群のIGF-1SDスコアの推移は投与開始時に基準範囲の下限(-1.96SD)を大きく下回ったのに対し、4週後以降はいずれも基準範囲に収まっていた。

血清IGF-1 SDスコアの推移



項目	群	分類	投与開始時	24週後	48週後	72週後	p値**	
							48週後	72週後
IGF-1 SDスコア	GH/GH群	被験者数 平均値 標準偏差 p値*	59 -2.993 1.827 <0.001	58 -0.102 2.174 <0.001	59 -0.513 1.634 <0.001	53 -0.193 1.162 <0.001	0.210	0.365
	P/GH群	被験者数 平均値 標準偏差 p値*	29 -2.742 1.452 -	29 -2.849 1.602 0.307	28 -0.078 1.360 <0.001	29 0.252 1.239 <0.001	<0.001	<0.001

*p値 群内比較：投与開始時 vs 24週後・48週後・72週後 [対応のあるt検定] (LOCFによりデータを補完)

**p値 群内比較：24週後 vs 48週後・72週後 [対応のあるt検定] (LOCFによりデータを補完)

【7. 用法及び用量に関する注意】(一部抜粋)

7.1 本剤の投与量は、血清IGF-1濃度を参考して調整すること。血清IGF-1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-1濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。[8.3参照]

7.2 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-1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-1濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。[8.3参照]

【8. 重要な基本的注意】(一部抜粋)

8.3 本剤の投与中は、血清IGF-1濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。[7.1, 7.2参照]

臨床成績

(4) SGA(small-for-gestational age)性低身長症

骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症に対する効果(国内第Ⅲ相試験)¹⁰⁾

10) 社内資料: SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験(承認時評価資料)

試験方法

第Ⅲ相試験(非盲検並行群間比較試験)

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

対象: 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症患者88例(グロウジェクト0.23mg投与群43例、グロウジェクト0.47mg投与群45例)

方法: 0.23mg/kg/週(グロウジェクト0.23mg投与群)または0.47mg/kg/週(グロウジェクト0.47mg投与群)を1日1回皮下注射した。

各群への患者の割付けは無作為に行った。

投与期間: 24ヵ月間

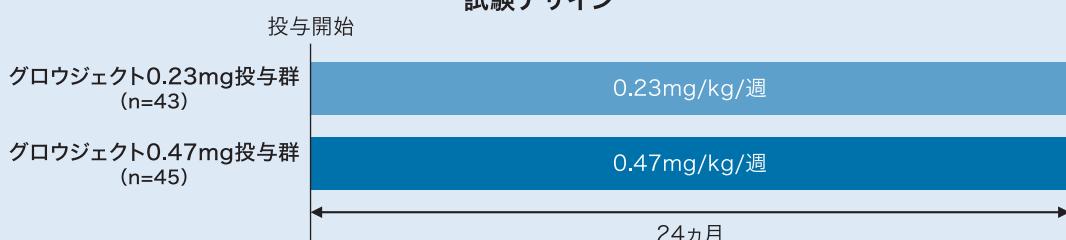
評価項目: 有効性-【主要評価項目】投与24ヵ月後の暦年齢相当身長SDスコアの変化量

【副次評価項目】暦年齢相当身長SDスコア、投与12ヵ月後の暦年齢相当身長SDスコアの変化量、暦年齢相当成長速度SDスコア、暦年齢相当成長速度SDスコアの変化量、△骨年齢/△暦年齢など

安全性-耐糖能、臨床検査項目、有害事象

解析計画: 評価項目に関して、投与群別の解析を行う。

試験デザイン



患者背景

項目		グロウジェクト 0.23mg投与群 (n=43)	グロウジェクト 0.47mg投与群 (n=45)	合計 (n=88)
出生時	在胎週数(週)	34.6±4.7	33.9±5.0	34.2±4.8
	身長(cm)	38.14±6.61	36.60±6.49	37.35±6.56
	体重(kg)	1.46±0.73	1.36±0.73	1.41±0.72
投与開始時	年齢(歳)	5.28±1.27	5.14±1.12	5.21±1.19
	身長(cm)	94.30±7.10	93.48±7.01	93.88±7.02
	暦年齢相当身長SDスコア	-3.176±0.672	-3.211±0.710	-3.194±0.688
	成長速度(cm/年)	5.13±0.96	5.50±0.90	5.32±0.94
	暦年齢相当成長速度SDスコア	-1.986±1.400	-1.539±1.194	-1.758±1.310
	骨年齢(歳)	4.03±1.34	4.00±1.21	4.01±1.27

Mean±SD



5. 効能又は効果に関連する注意】(一部抜粋)

5.5 適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

5.5.1 出生時

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

なお、重症の新生児出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重のみで判定すること。

5.5.2 治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること。
- ・身長が標準身長の-2.5 SD未満であること。
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0 SD未満であること。

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

5.6 治療継続基準

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

・成長速度 $\geq 4 \text{ cm/year}$

・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/year 以上の場合。

・治療2年目以降、增量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。

2年目 $\geq 2.0 \text{ cm/year}$

3年目以降 $\geq 1.0 \text{ cm/year}$

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

上記治療継続基準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。

【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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 0.47 mg まで增量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

【7. 用法及び用量に関連する注意】(一部抜粋)

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

【8. 重要な基本的注意】(一部抜粋)

8.7 治療前及び治療中には、IGF-1を3ヵ月~6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は隨時血糖、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。

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

臨床成績

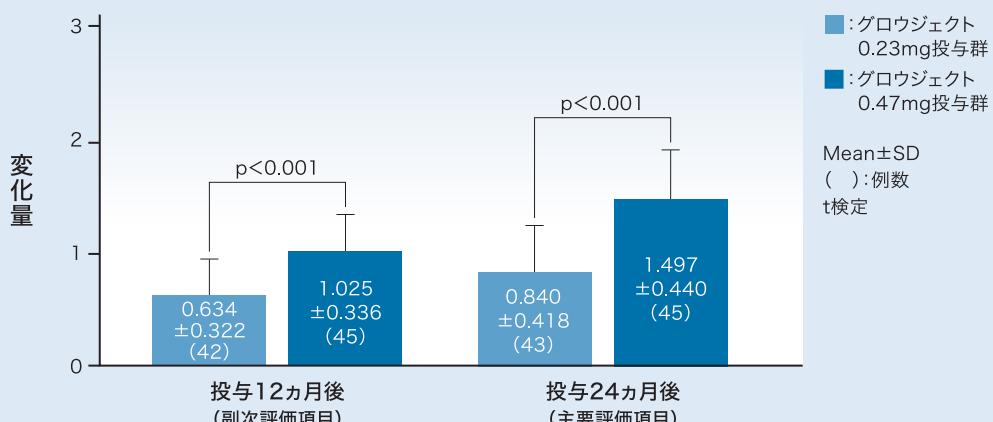
■身長SDスコアに対する効果

暦年齢相当身長SDスコアの変化量

主要評価項目である投与24ヵ月後の暦年齢相当身長SDスコアの変化量は、0.23mg投与群が 0.840 ± 0.418 、0.47mg投与群が 1.497 ± 0.440 であった。投与12ヵ月後および24ヵ月後のいずれにおいても0.23mg投与群に比べて0.47mg投与群で有意に暦年齢相当身長SDスコアの変化量は大きかった($p < 0.001$:t検定)。

暦年齢相当身長SDスコアの変化量

【 主要評価項目:投与24ヵ月後の暦年齢相当身長SDスコアの変化量 】
【 副次評価項目:投与12ヵ月後の暦年齢相当身長SDスコアの変化量 】



暦年齢相当身長SDスコアの推移

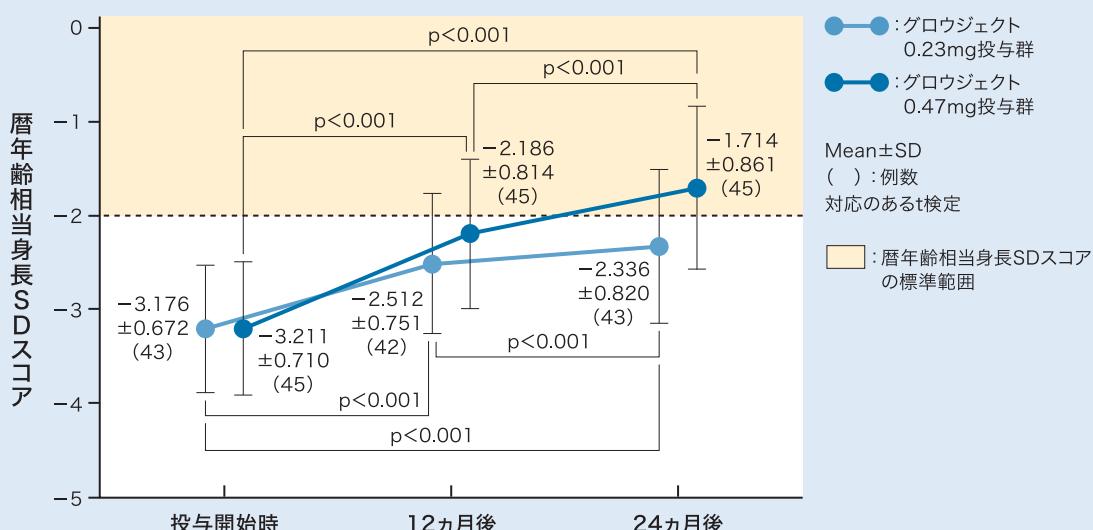
暦年齢相当身長SDスコアは、0.23mg投与群および0.47mg投与群とともに投与開始時に比べて投与12ヵ月後および24ヵ月後において有意に増加した($p < 0.001$:対応のあるt検定)。

また、投与24ヵ月後の暦年齢相当身長SDスコアは、0.23mg投与群および0.47mg投与群ともに投与12ヵ月後に比べて有意に増加した($p < 0.001$:対応のあるt検定)。

0.47mg投与群では、投与24ヵ月後で暦年齢相当身長SDスコアの平均値が標準範囲内(±2SD内)になった。

暦年齢相当身長SDスコアの推移

【副次評価項目】





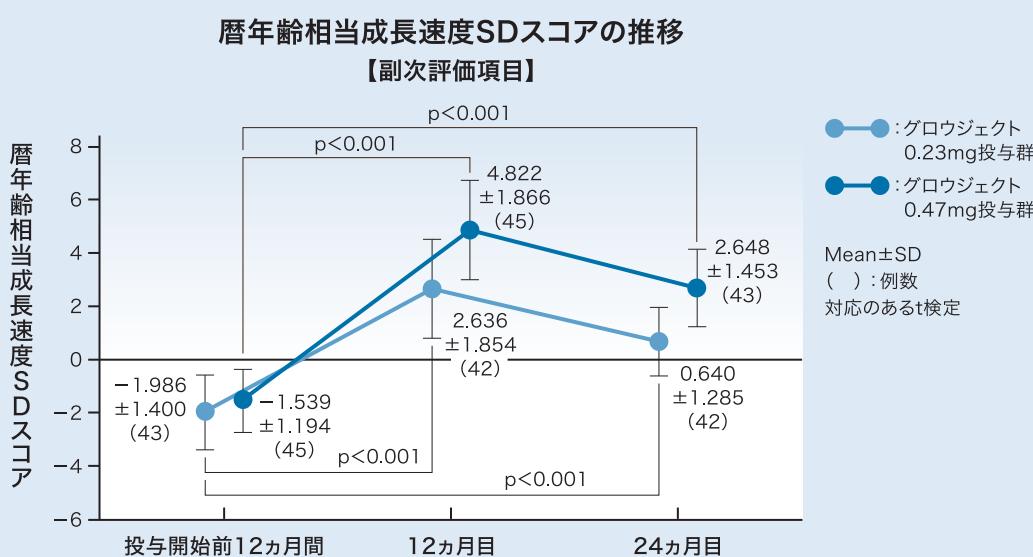
■成長速度SDスコアに対する効果

暦年齢相当成長速度SDスコア*の推移

*暦年齢相当成長速度SDスコアの算出期間(各1年間)

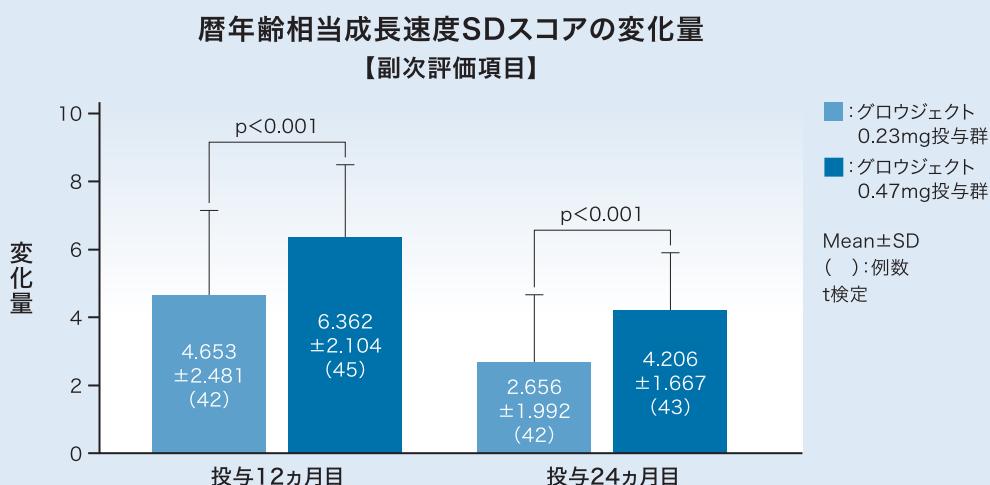
[投与開始前12ヵ月間]投与開始12ヵ月前～投与開始時、[投与12ヵ月目]投与開始時～投与12ヵ月後、[投与24ヵ月目]投与開始12ヵ月後～投与24ヵ月後

暦年齢相当成長速度SDスコアは、0.23mg投与群および0.47mg投与群ともに投与開始前12ヵ月間の平均値が負のスコアであったが、投与12ヵ月目および24ヵ月目に正のスコアになり、有意に上昇した($p<0.001$:対応のあるt検定)。



暦年齢相当成長速度SDスコアの変化量

投与開始前12ヵ月間からの暦年齢相当成長速度SDスコアの変化量は、投与12ヵ月目および24ヵ月目のいずれにおいても0を超えており、0.23mg投与群に比べて0.47mg投与群の変化量のほうが有意に大きかった($p<0.001$:t検定)。



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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0.47 mgまで增量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

臨床成績

■骨成熟に対する影響(△骨年齢/△暦年齢)

投与開始時からの骨年齢の進み具合(△値)を暦年齢と対比してみたところ、投与12ヵ月後および投与24ヵ月後のいずれにおいても過剰な骨年齢の進行は認められなかった。なお、0.23mg投与群と0.47mg投与群の間で△骨年齢/△暦年齢に有意差は認められなかった。

△骨年齢/△暦年齢
【副次評価項目】

投与12ヵ月後	グロウジェクト0.23mg投与群(n=43)	1.336±0.781	p=0.421
	グロウジェクト0.47mg投与群(n=44)	1.204±0.745	
投与24ヵ月後	グロウジェクト0.23mg投与群(n=42)	1.309±0.489	p=0.647
	グロウジェクト0.47mg投与群(n=42)	1.356±0.445	

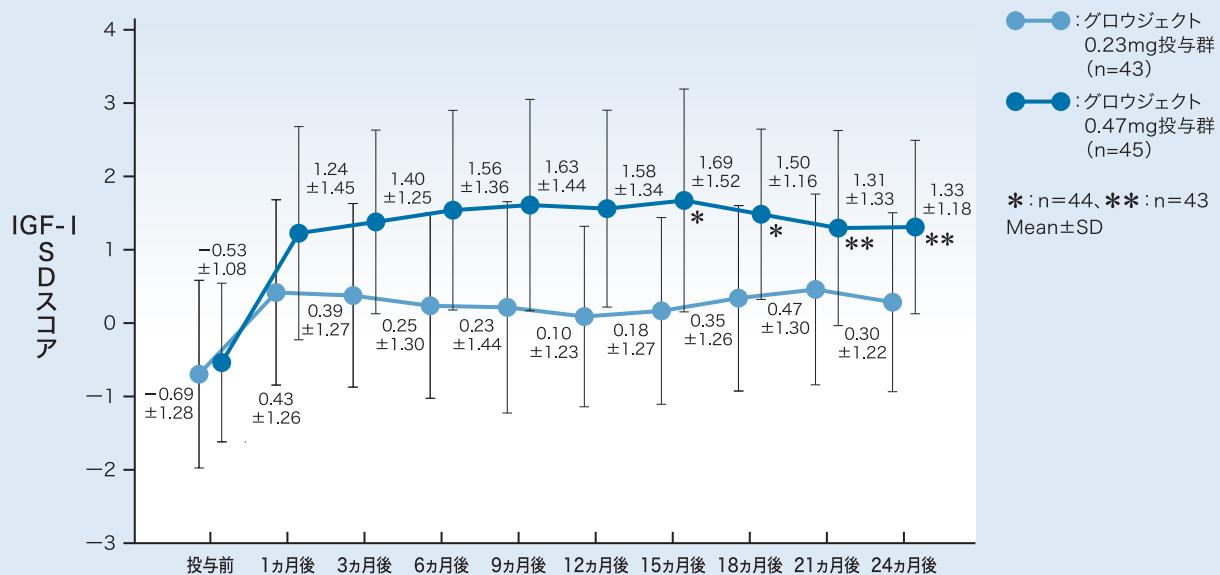
Mean±SD
t検定

■血清IGF-I濃度の推移

IGF-I SDスコアは、投与開始時に平均値が0を下回っていたのに対し、投与1ヵ月後には0を超えて上昇し、その後はほぼ近似したスコアで投与24ヵ月後まで推移した。

0.47mg投与群のIGF-I SDスコアの平均値は、0.23mg投与群と比べて常に高値を維持していた。

IGF-I SDスコアの推移



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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0.47 mgまで增量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

【8. 重要な基本的注意】(一部抜粋)

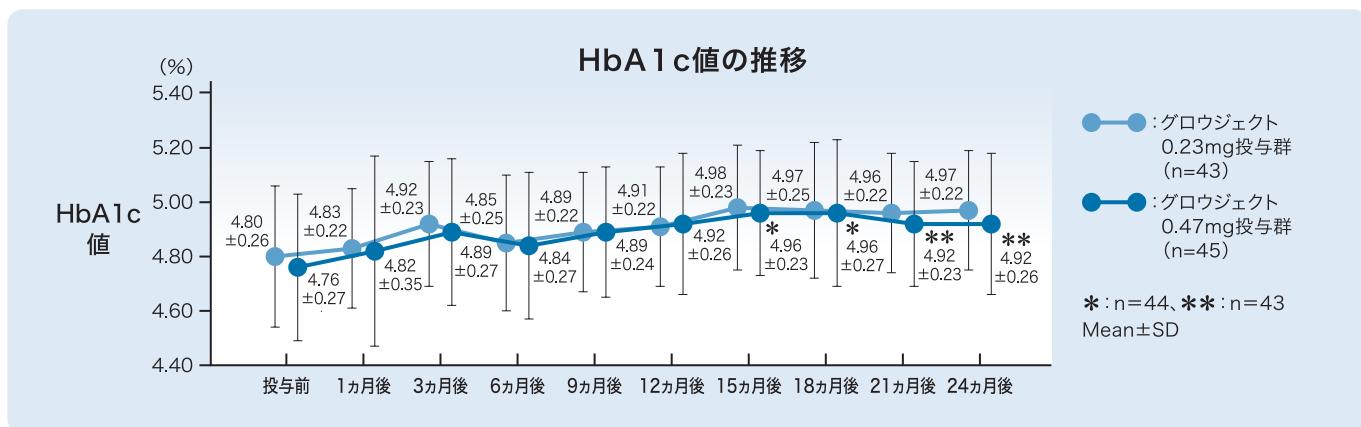
8.7 治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月~6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は隨時血糖、TSH、fT₄、骨年齢を6ヵ月~1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。



■耐糖能に対する影響

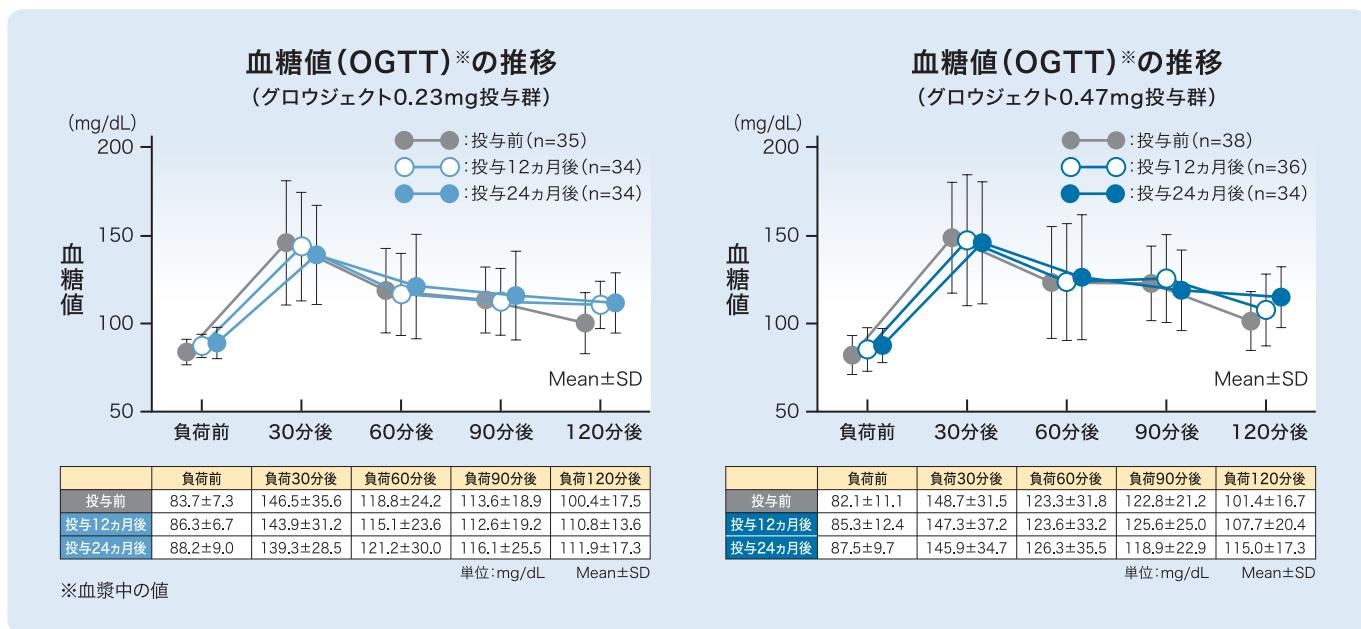
HbA1c値* ※HbA1c値はすべてJDS値

0.23mg投与群および0.47mg投与群のいずれにおいても、投与開始後のHbA1c値に大きな変動は認められなかった。



経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)における血糖値

投与前および投与12ヵ月後、24ヵ月後に行った経口ブドウ糖負荷試験において、0.23mg投与群、0.47mg投与群ともに血糖値に大きな変動は認められなかった。



*※血漿中の値

安全性

第III相試験中、安全性評価対象88例中43例(48.9%)に副作用が80件発現した。

投与群別の副作用発現率は、0.23mg投与群20/43例(46.5%)、0.47mg投与群23/45例(51.1%)であった。

5%以上の発現が認められた副作用は、0.23mg投与群ではブドウ糖負荷試験異常が5例(11.6%)、ALT(GPT)増加が4例(9.3%)、AST(GOT)増加が3例(7.0%)、0.47mg投与群ではブドウ糖負荷試験異常が6例(13.3%)、好酸球数増加が4例(8.9%)、四肢痛および尿中血陽性がいずれも3例(6.7%)であった。

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

(5) SHOX異常症

骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長に対する効果(国内第Ⅲ相試験)¹¹⁾

11)社内資料:SHOX異常症における低身長に対するJR-401の臨床試験(承認時評価資料)

試験方法

第Ⅲ相試験(多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験)

目的: 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長患者を対象に、無治療を対照としてグロウジェクトを12ヵ月間投与したときの有効性および安全性の比較検討、ならびにグロウジェクトを24ヵ月間投与したときの有効性および安全性の検討

対象: 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長患者^{*}19例(グロウジェクトを24ヵ月間投与したGH/GH群:10例、12ヵ月間無治療後グロウジェクトを12ヵ月間投与したNT/GH群:9例)
※遺伝子解析によりSHOX異常症と診断された、過去24ヵ月間に成長ホルモン(GH)治療歴のない、ベースラインの暦年齢相当身長標準偏差スコア(SDスコア)が-2.0以下の思春期前の児(男児:3歳以上10歳6ヵ月未満、女児:3歳以上9歳未満)とした。

方法: GH/GH群は、グロウジェクト0.35mg/kg/週を7回に分けて24ヵ月間皮下投与、NT/GH群は、試験開始後12ヵ月間の無治療期間ののち、グロウジェクト0.35mg/kg/週を7回に分けて12ヵ月間皮下投与した。

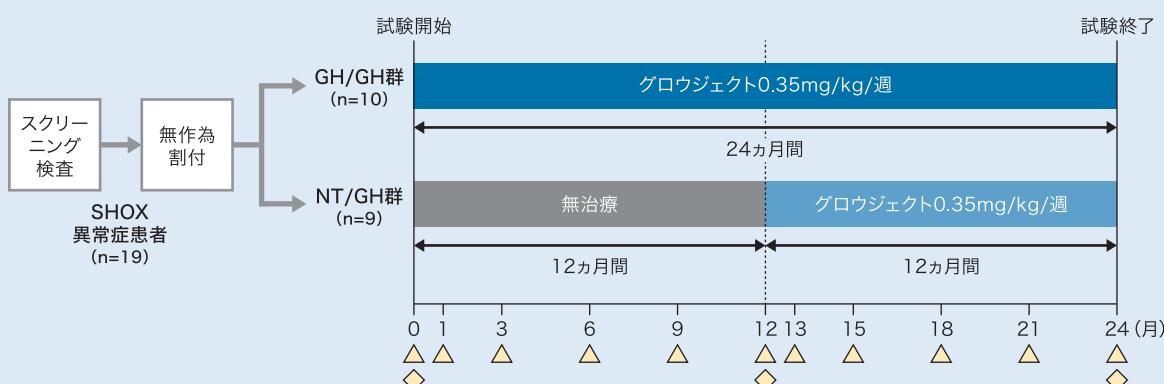
試験期間: 24ヵ月間

評価項目: 有効性-[主要評価項目](検証項目)試験開始12ヵ月後の暦年齢相当身長SDスコアの変化量

[副次評価項目]全測定時期の暦年齢相当身長SDスコアの変化量、暦年齢相当成長速度SDスコア、暦年齢相当成長速度SDスコアの変化量、骨年齢の変化量、骨年齢相当身長SDスコアの変化量、△骨年齢/△暦年齢、血清IGF-1SDスコアの変化量 など

安全性-耐糖能、臨床検査(血液学的検査、尿検査、血液生化学的検査、内分泌学的検査)、有害事象解析計画: 評価項目に関して、群別の解析を行う。治療開始12ヵ月後の暦年齢相当身長SDスコアの変化量は、2群の平均値の差とその両側95%信頼区間を算出し、両群の母平均値が等しいという帰無仮説についてt検定を用いて比較する。その他の評価項目の変化量は、2群の平均値の群間差と両側95%信頼区間を算出する。また、暦年齢相当身長SDスコアの変化量については、各観察時期別(試験開始～12ヵ月、12～24ヵ月、試験開始～24ヵ月)の解析も行う。

試験デザイン



GH/GH群: グロウジェクトを24ヵ月間投与

NT/GH群: 12ヵ月間無治療後、グロウジェクトを12ヵ月間投与

△: 有効性評価項目(身長・体重)の観察時期

◇: 有効性評価項目(骨年齢)の観察時期



患者背景

	GH/GH群 (n=10)	NT/GH群 (n=9)
スクリーニング検査時の身長(cm)	103.355±9.657	105.778±11.025
スクリーニング検査時の暦年齢相当身長SDスコア	-2.680±0.387	-2.607±0.469
年齢(歳)	6.2±1.7	6.6±1.9
身長(cm)	103.580±9.442	106.406±11.388
体重(kg)	18.69±4.49	18.43±4.11
BMI(kg/m ²)	17.19±1.82	16.17±2.03
暦年齢相当身長SDスコア	-2.705±0.428	-2.574±0.473
スクリーニング検査前12ヵ月間の成長速度(cm/年)	5.187±0.925	4.484±0.728
スクリーニング検査前12ヵ月間の成長速度SDスコア	-1.250±0.984	-2.093±1.394
骨年齢	5.98±2.00	6.30±2.11

	GH/GH群 (n=10)	NT/GH群 (n=9)
妊娠週数(週)	38.0±0.9	37.2±2.4
出生身長(cm)	46.69±1.62	44.16±6.12
出生体重(g)	2750.8±245.9	2471.3±853.7
父親の身長(cm)	168.20±3.74	166.38±6.00
母親の身長(cm)	146.11±5.96	153.28±7.08
性別	男	3例(30.0%)
	女	7例(70.0%)
合併症	あり	6例(60.0%)
	なし	4例(40.0%)
既往歴	あり	3例(30.0%)
	なし	7例(70.0%)
		5例(55.6%)

Mean±SD

【5. 効能又は効果に関する注意】(一部抜粋)

5.7 適用基準

本剤の適用は、SHOX異常症と確定診断された患者で、身長が標準身長の-2.0 SD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-1.5 SD以下である場合。

5.8 治療継続基準

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

- ・成長速度≥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 ≥2 cm/年

3年目以降≥1 cm/年

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

【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

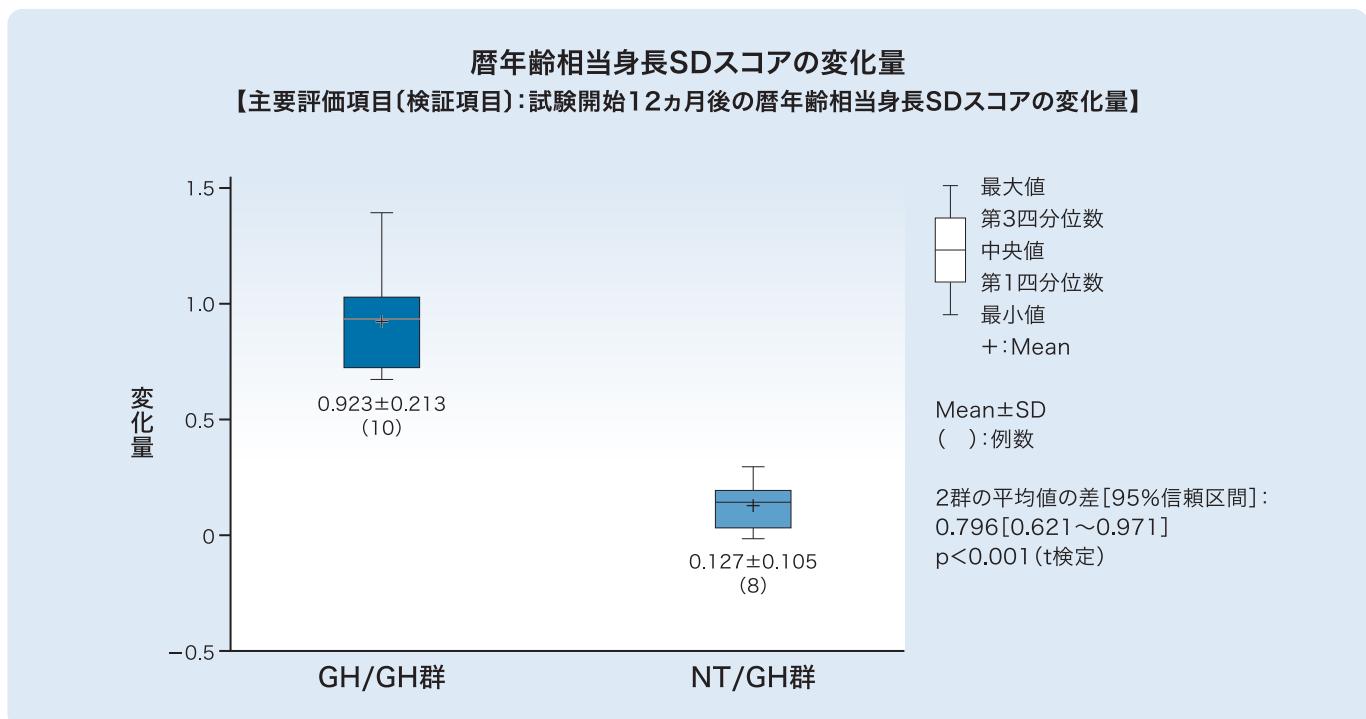
通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

臨床成績

■身長SDスコアに対する効果

暦年齢相当身長SDスコアの変化量

主要評価項目である試験開始12カ月後の暦年齢相当身長SDスコアの変化量(mean±SD)は、GH/GH群が 0.923 ± 0.213 、NT/GH群が 0.127 ± 0.105 であった。2群の平均値の差[95%信頼区間]は $0.796[0.621\sim0.971]$ であり、GH/GH群はNT/GH群と比較して有意差が認められた(検証的な解析結果、 $p<0.001$:t検定)。



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

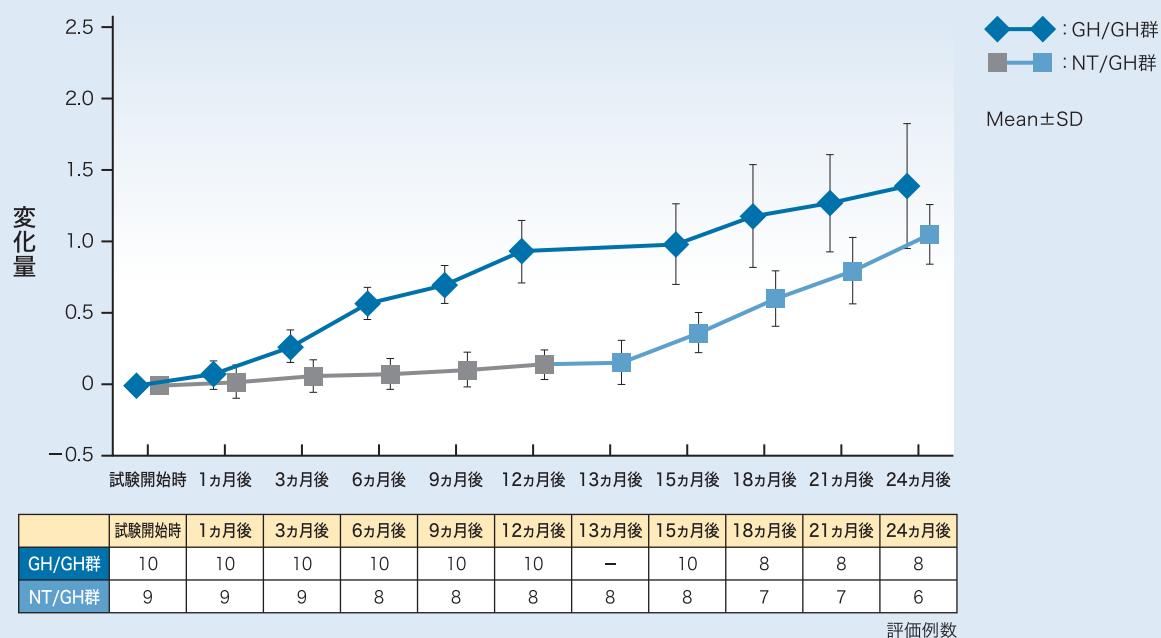
通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。

暦年齢相当身長SDスコアの変化量の推移

GH/GH群では、試験開始1ヵ月後から24ヵ月後まで暦年齢相当身長SDスコアの変化量が増加し続けた。NT/GH群では、治療開始後(試験開始12ヵ月後以降)から暦年齢相当身長SDスコアの変化量が増加した。

暦年齢相当身長SDスコアの変化量の推移

【副次評価項目:全測定時期の暦年齢相当身長SDスコアの変化量】

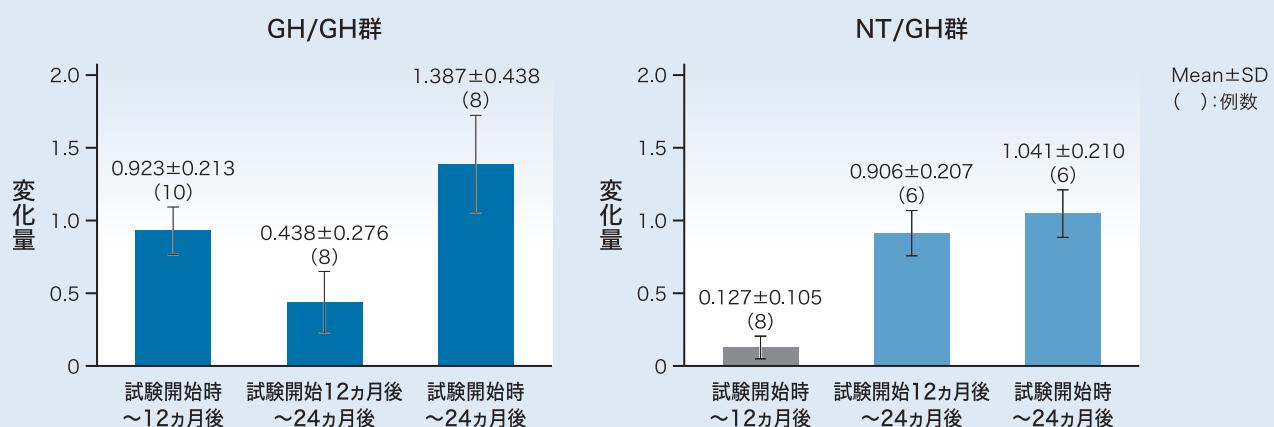


暦年齢相当身長SDスコアの変化量(観察時期別)

観察時期別の暦年齢相当身長SDスコアの変化量(mean±SD)は、GH/GH群が治療1年目(試験開始時～12ヵ月後)で 0.923 ± 0.213 、治療2年目(試験開始12ヵ月後～24ヵ月後)で 0.438 ± 0.276 、試験開始後24ヵ月間で 1.387 ± 0.438 、NT/GH群が無治療期間で 0.127 ± 0.105 、治療1年目(試験開始12ヵ月後～24ヵ月後)で 0.906 ± 0.207 、試験開始後24ヵ月間で 1.041 ± 0.210 であった。

暦年齢相当身長SDスコアの変化量

【副次評価項目:暦年齢相当身長SDスコアの変化量(観察時期別)】



臨床成績

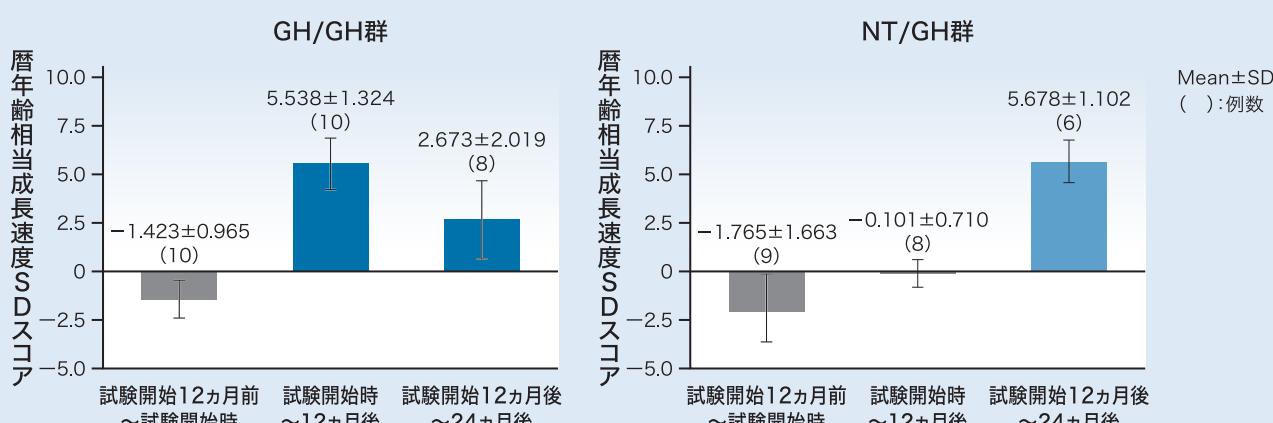
■成長速度SDスコアに対する効果

暦年齢相当成長速度SDスコアの推移

暦年齢相当成長速度SDスコア(mean±SD)は、GH/GH群が試験開始前12ヵ月間で -1.423 ± 0.965 、治療1年目(試験開始時～12ヵ月後)で 5.538 ± 1.324 、治療2年目(試験開始12ヵ月後～24ヵ月後)で 2.673 ± 2.019 、NT/GH群が試験開始前12ヵ月間で -1.765 ± 1.663 、無治療期間(試験開始時～12ヵ月後)で -0.101 ± 0.710 、治療1年目(試験開始12ヵ月後～24ヵ月後)で 5.678 ± 1.102 であった。

暦年齢相当成長速度SDスコアの推移

【副次評価項目】

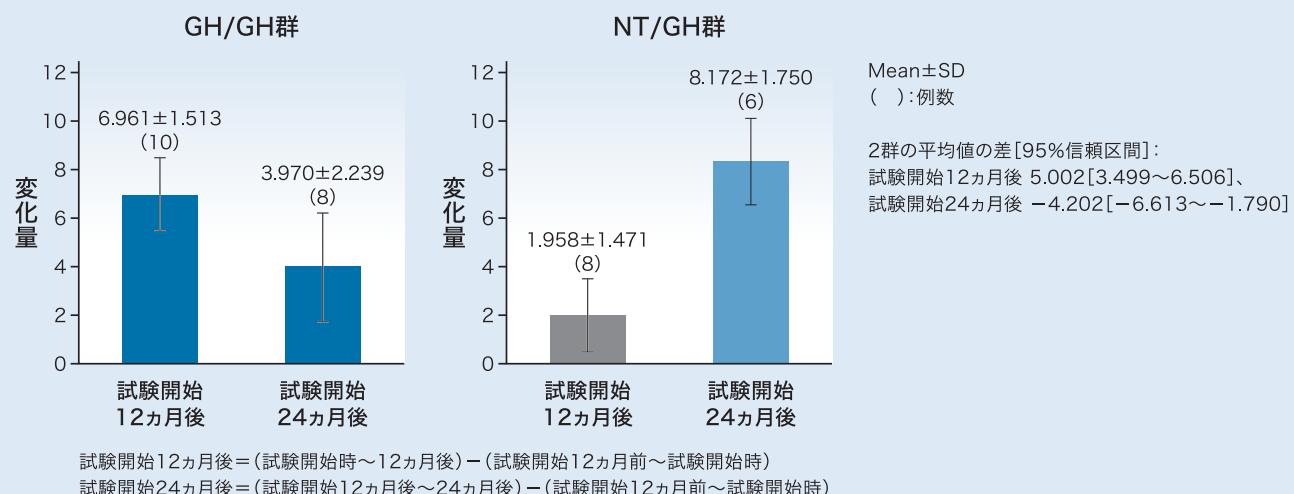


暦年齢相当成長速度SDスコアの変化量

暦年齢相当成長速度SDスコアの変化量(mean±SD)は、試験開始12ヵ月後ではGH/GH群が 6.961 ± 1.513 、NT/GH群が 1.958 ± 1.471 、試験開始24ヵ月後ではGH/GH群が 3.970 ± 2.239 、NT/GH群が 8.172 ± 1.750 であった。2群の平均値の差[95%信頼区間]は、試験開始12ヵ月後では 5.002 [$3.499\sim6.506$]、試験開始24ヵ月後では -4.202 [$-6.613\sim-1.790$]であり、いずれの評価時点においても有意差が認められた。

暦年齢相当成長速度SDスコアの変化量の推移

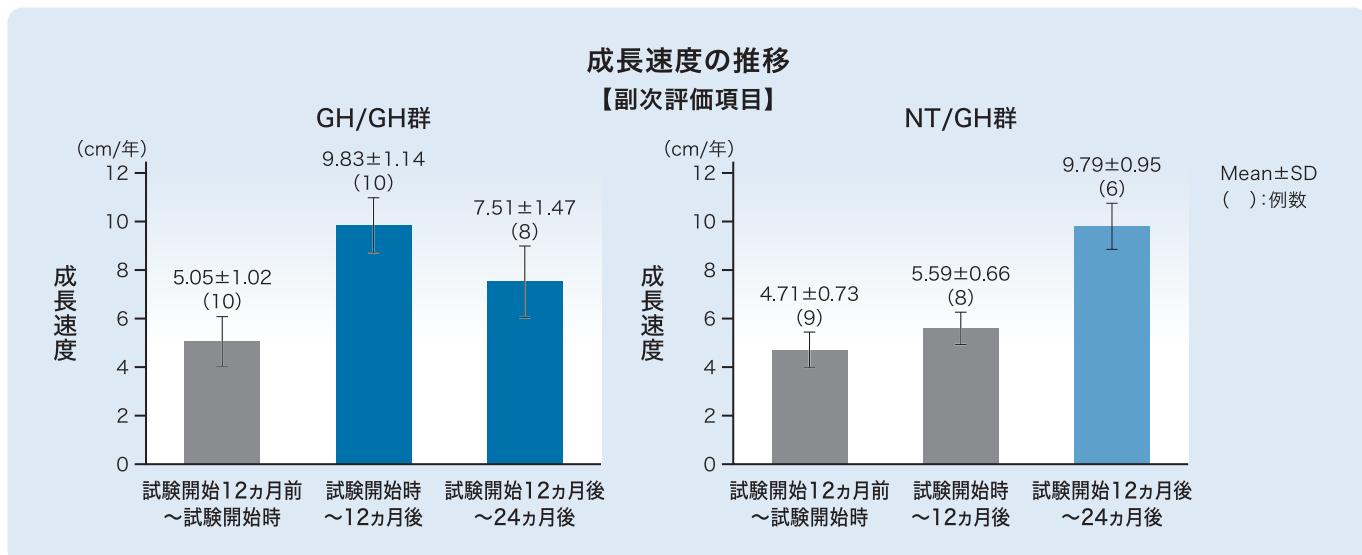
【副次評価項目】





成長速度の推移

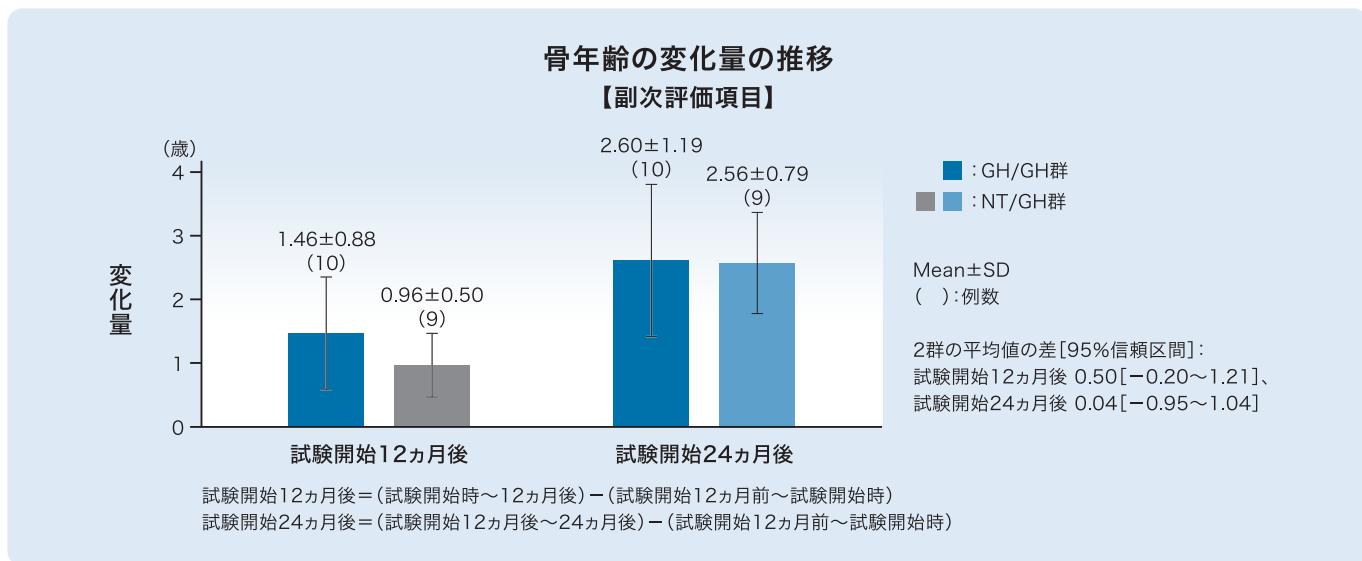
成長速度(mean±SD)は、GH/GH群が試験開始前12ヵ月間で $5.05\pm1.02\text{cm}/\text{年}$ 、治療1年目(試験開始時～12ヵ月後)で $9.83\pm1.14\text{cm}/\text{年}$ 、治療2年目(試験開始12ヵ月後～24ヵ月後)で $7.51\pm1.47\text{cm}/\text{年}$ 、NT/GH群が試験開始前12ヵ月間で $4.71\pm0.73\text{cm}/\text{年}$ 、無治療期間(試験開始時～12ヵ月後)で $5.59\pm0.66\text{cm}/\text{年}$ 、治療1年目(試験開始12ヵ月後～24ヵ月後)で $9.79\pm0.95\text{cm}/\text{年}$ であった。



■骨年齢に対する影響

骨年齢の変化量の推移

骨年齢の変化量(mean±SD)は、試験開始12ヵ月後ではGH/GH群が $1.46\pm0.88\text{歳}$ 、NT/GH群が $0.96\pm0.50\text{歳}$ 、試験開始24ヵ月後ではGH/GH群が $2.60\pm1.19\text{歳}$ 、NT/GH群が $2.56\pm0.79\text{歳}$ であった。2群の平均値の差[95%信頼区間]は、試験開始12ヵ月後では $0.50\text{歳}[-0.20\sim1.21]$ 、試験開始24ヵ月後では $0.04\text{歳}[-0.95\sim1.04]$ であり、いずれの評価時点においてもGH/GH群とNT/GH群との間に有意差は認められなかった。



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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6～7回に分けて皮下に注射する。

臨床成績

△骨年齢/△暦年齢

試験開始時からの骨年齢の進み具合(△値)を暦年齢と対比してみたところ、△骨年齢/△暦年齢の2群の平均値の差[95%信頼区間]は、試験開始12ヵ月後では0.526[-0.227~1.278]、試験開始24ヵ月後では0.017[-0.497~0.532]であり、いずれの評価時点においてもGH/GH群とNT/GH群との間に有意差は認められなかった。

△骨年齢/△暦年齢
【副次評価項目】

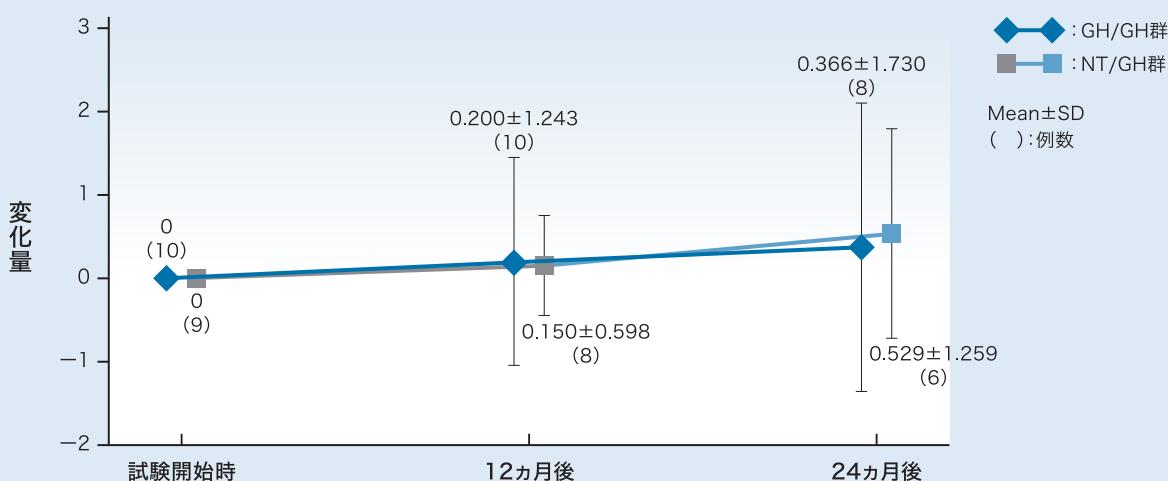
評価時期	GH/GH群(n=10)	NT/GH群(n=9)	差
試験開始12ヵ月後	1.506±0.947 [0.829~2.184]	0.981±0.519 [0.582~1.380]	0.526±0.776 [-0.227~1.278]
試験開始24ヵ月後	1.311±0.624 [0.865~1.757]	1.294±0.402 [0.985~1.603]	0.017±0.0531 [-0.497~0.532]

Mean±SD [95%信頼区間]

骨年齢相当身長SDスコアの変化量の推移

骨年齢相当身長SDスコアの変化量(mean±SD)は、試験開始12ヵ月後ではGH/GH群が0.200±1.243、NT/GH群が0.150±0.598、試験開始24ヵ月後ではGH/GH群が0.366±1.730、NT/GH群が0.529±1.259であった。2群の平均値の差[95%信頼区間]は、試験開始12ヵ月後では0.050[-0.969~1.068]、試験開始24ヵ月後では-0.163[-1.989~1.662]であり、いずれの評価時点においてもGH/GH群とNT/GH群との間に有意差は認められなかった。

骨年齢相当身長SDスコアの変化量の推移
【副次評価項目】



【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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6~7回に分けて皮下に注射する。

【8. 重要な基本的注意】(一部抜粋)

8.1 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。[9.1.4、11.1.4参照]

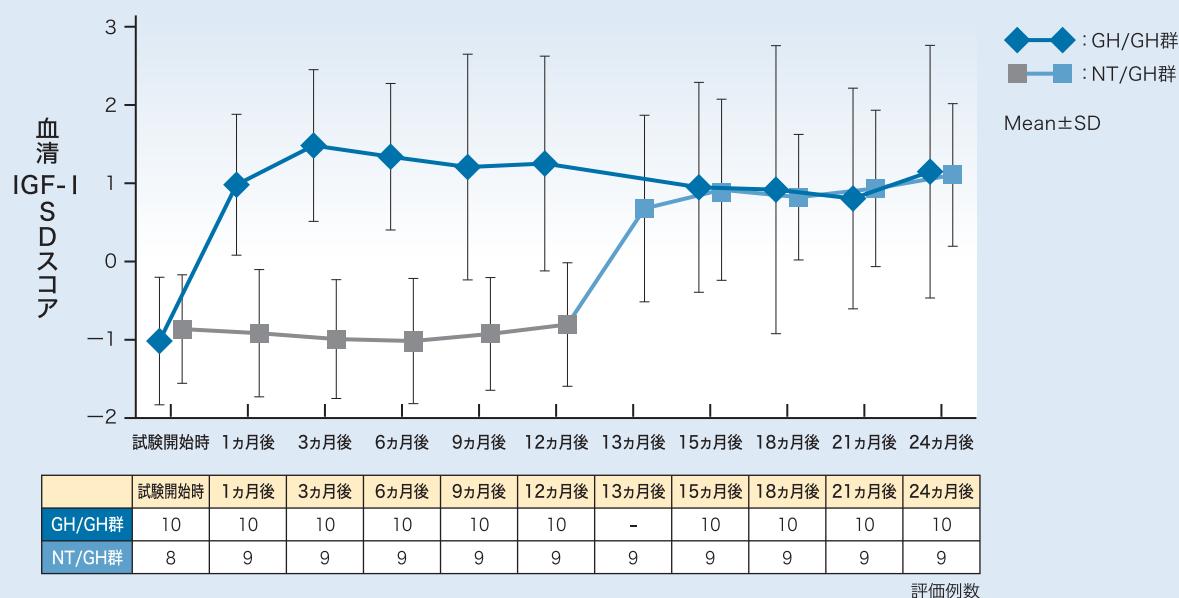
■ 血清IGF-I SDスコアに対する影響

血清IGF-I SDスコアの推移

血清IGF-I SDスコア(mean±SD)は、GH/GH群では試験開始時 -1.016 ± 0.815 、試験開始12ヵ月後 1.252 ± 1.372 、試験開始24ヵ月後 1.148 ± 1.614 、NT/GH群では試験開始時 -0.863 ± 0.693 、試験開始12ヵ月後 -0.805 ± 0.789 、試験開始24ヵ月後 1.106 ± 0.911 へと推移した。いずれの群も、血清IGF-I SDスコアの平均値はグロウジェクト投与開始1ヵ月後に上昇し、試験期間をとおして ±2.0 SDの範囲内であった。

血清IGF-I SDスコアの推移

【副次評価項目】



■ 耐糖能に対する影響

経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)による血糖値

スクリーニング検査時にOGTTの結果が「正常型」であった患者のうち、試験開始12ヵ月後または試験開始24ヵ月後に「境界型」へと移行したのは、GH/GH群、NT/GH群でそれぞれ3例であった。グロウジェクト投与開始後にOGTTの結果が「糖尿病型」へと移行した患者はみられなかった。

OGTTのシフトテーブル

	スクリーニング 検査時		試験開始12ヵ月後			試験開始24ヵ月後		
			正常型	境界型	糖尿病型	正常型	境界型	糖尿病型
GH/GH群 (n=10)	正常型	9	7	2	0	7	2	0
	境界型	1	1	0	0	1	0	0
	糖尿病型	0	0	0	0	0	0	0
NT/GH群 (n=9)*	正常型	6	3	3	0	3	3	0
	境界型	1	1	0	0	0	1	0
	糖尿病型	0	0	0	0	0	0	0

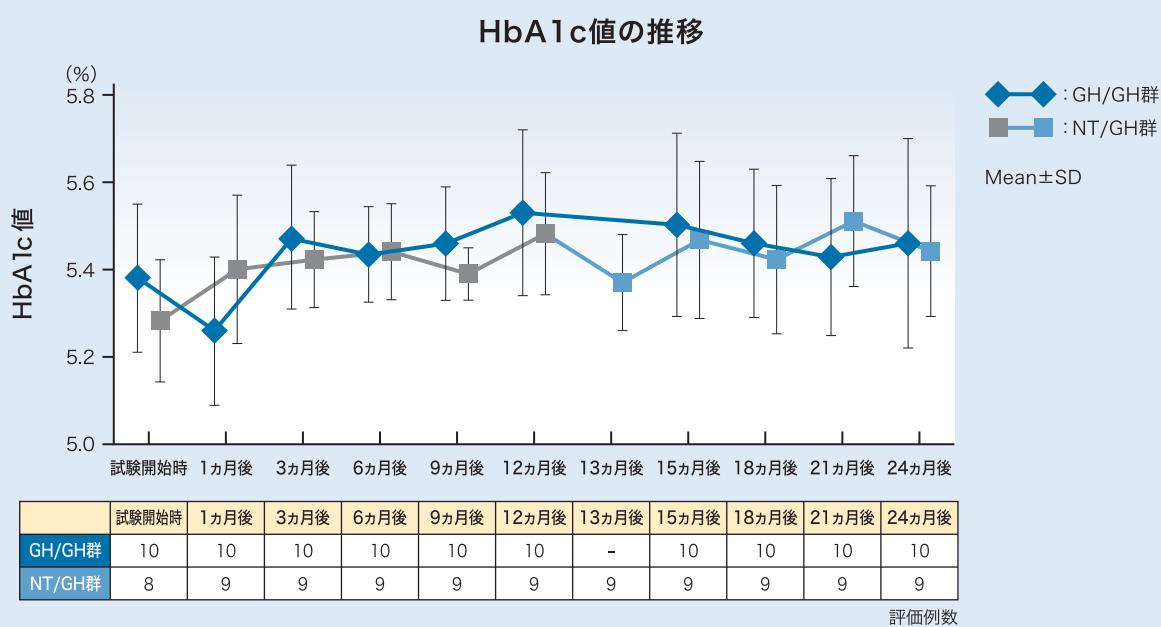
*: NT/GH群のうち2例はスクリーニング検査時のOGTT未判定

例数

臨床成績

HbA1c値の推移

耐糖能の指標となるHbA1c値は下図のように推移し、異常変動はみられなかった。



安全性

安全性評価対象例19例中1例(5.3%)に副作用が1件発現した。

投与群別の副作用発現割合は、GH/GH群が1/10例(10.0%)、NT/GH群が0/9例であった。GH/GH群に発現した副作用1例はインスリン抵抗性で、重症度は軽度、重要な有害事象として予め規定していた「耐糖能低下」に該当した。試験開始24ヵ月後に発現し、試験終了時の転帰が未回復であったため、本試験の継続試験にて経過観察中である。

本試験において、重篤な副作用、死亡、投与中止に至った副作用、臨床検査項目に関連する副作用は認められなかった。

【6. 用法及び用量】(一部抜粋)

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6~7回に分けて皮下に注射する。

【8. 重要な基本的注意】(一部抜粋)

8.1 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。[9.1.4、11.1.4参照]



2. 副作用

副作用及び臨床検査値の異常

■成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査^{*1}及び市販後の使用成績調査^{*2}における総症例571例中49例(8.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が111件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例(1.75%)、血清遊離脂肪酸上昇10例(1.75%)、血清ALT(GPT)上昇9例(1.58%)、血清AST(GOT)上昇8例(1.40%)、好酸球增多7例(1.23%)等であった。(再審査終了時)

成長ホルモン分泌不全性低身長症副作用発現状況一覧表
グロウジェクト注射用1.33mg再審査終了時(H5.8.1～H10.9.19の集計)

	承認時 ^(注)	使用成績調査	合計
調査施設数	56	61	95
調査症例数	115	456	571
副作用等の発現症例数	32	17	49
副作用等の発現件数	80	31	111
副作用等の発現症例率	27.83%	3.73%	8.58%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害*	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
アトピー性皮膚炎	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
肝臓・胆管系障害*	4(3.48)	5(1.10)	9(1.58)
血清AST(GOT)上昇	3(2.61)	5(1.10)	8(1.40)
血清ALT(GPT)上昇	4(3.48)	5(1.10)	9(1.58)
代謝・栄養障害*	18(15.65)	7(1.54)	25(4.38)
ALP上昇	9(7.83)	0(0.00)	9(1.58)
LDH上昇	6(5.22)	0(0.00)	6(1.05)
血清無機リン上昇	8(6.96)	2(0.44)	10(1.75)
血清コレステロール上昇	3(2.61)	1(0.22)	4(0.70)
血清総蛋白減少	1(0.87)	1(0.22)	2(0.35)
尿糖陽性	0(0.00)	1(0.22)	1(0.18)
BUN上昇	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
血清遊離脂肪酸上昇	9(7.83)	1(0.22)	10(1.75)
血清遊離脂肪酸低下	0(0.00)	1(0.22)	1(0.18)
血清アルブミン低下	0(0.00)	1(0.22)	1(0.18)
グリコヘモグロビン上昇	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
トリグリセライド上昇	4(3.48)	1(0.22)	5(0.88)
内分泌障害*	5(4.35)	2(0.44)	7(1.23)
甲状腺機能低下	0(0.00)	1(0.22)	1(0.18)
血清T ₃ 値異常	3(2.61)	0(0.00)	3(0.53)
TSH上昇	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
T ₃ 値の増加	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
T ₄ 値の増加	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
TSH低下	0(0.00)	1(0.22)	1(0.18)

	承認時 ^(注)	使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
赤血球障害*	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
赤血球増加症	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
ヘモグロビン血症	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
ヘマトクリット値増加	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
白血球・網内系障害*	11(9.57)	3(0.66)	14(2.45)
好酸球增多	5(4.35)	2(0.44)	7(1.23)
単球增多	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
白血球增多	5(4.35)	1(0.22)	6(1.05)
好中球增多	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
リンパ球減少	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
異型リンパ球	2(1.74)	0(0.00)	2(0.35)
白血球異常	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
泌尿器系障害*	5(4.35)	4(0.88)	9(1.58)
血尿	1(0.87)	0(0.00)	1(0.18)
尿蛋白陽性	1(0.87)	3(0.66)	4(0.70)
尿異常	3(2.61)	1(0.22)	4(0.70)
一般的全身障害*	0(0.00)	2(0.44)	2(0.35)
ガンマグロブリン異常	0(0.00)	1(0.22)	1(0.18)
α ₁ グロブリン異常	0(0.00)	1(0.22)	1(0.18)
下肢痛	0(0.00)	1(0.22)	1(0.18)

日本医薬品副作用用語にて集計。

*※器官別大分類は例数で集計。

注)グロウジェクト注射用1.33mg及びグロウジェクト注射用8mgの臨床試験の結果をまとめた。

※1:グロウジェクト注射用1.33mg及びグロウジェクト注射用8mg

※2:グロウジェクト注射用1.33mg

臨床成績

■ ターナー症候群における低身長

承認時までの調査※1、市販後の使用成績調査※2(再審査終了時)及び特別調査※2における総症例475例中114例(24.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が226件報告された。その主なものは、尿中血陽性43例(9.05%)、尿中蛋白陽性15例(3.16%)、血中甲状腺刺激ホルモン增加12例(2.53%)、血清AST(GOT)上昇11例(2.32%)、肝機能異常11例(2.32%)等であった。

ターナー症候群副作用発現状況一覧表

グロウジェクト注射用1.33mg、注射用8mg及びBC注射用8mg
承認時、使用成績調査及び特別調査終了時(H11.12.9～H23.3.31の集計)

	承認時	使用成績調査 及び特別調査	合計		承認時	使用成績調査 及び特別調査	合計
調査施設数	52	122	154	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
調査症例数	97	378	475	腎および尿路障害*	0(0.00)	13(3.44)	13(2.74)
副作用等の発現症例数	17	97	114	血尿	0(0.00)	13(3.44)	13(2.74)
副作用等の発現件数	29	197	226	ネフローゼ症候群	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
副作用等の発現症例率	17.53%	25.66%	24.00%	蛋白尿	0(0.00)	4(1.06)	4(0.84)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			一般・全身障害および投与部位の状態*	1(1.03)	1(0.26)	2(0.42)
内分泌障害*	1(1.03)	5(1.32)	6(1.26)	倦怠感	1(1.03)	0(0.00)	1(0.21)
先端巨大症	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	発熱	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
甲状腺機能亢進症	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	臨床検査*	13(13.40)	63(16.67)	76(16.00)
甲状腺機能低下症	1(1.03)	1(0.26)	2(0.42)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(3.09)	10(2.65)	13(2.74)
自己免疫性甲状腺炎	0(0.00)	2(0.53)	2(0.42)	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ増加	3(3.09)	10(2.65)	13(2.74)
代謝および栄養障害*	3(3.09)	12(3.17)	15(3.16)	血中コレステロール減少	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
糖尿病	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	血中コレステロール増加	0(0.00)	3(0.79)	3(0.63)
耐糖能障害	3(3.09)	6(1.59)	9(1.89)	血中卵胞刺激ホルモン増加	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
高コレステロール血症	0(0.00)	4(1.06)	4(0.84)	血中ブドウ糖増加	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
高尿酸血症	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
神経系障害*	0(0.00)	7(1.85)	7(1.47)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2(2.06)	12(3.17)	14(2.95)
頭痛	0(0.00)	6(1.59)	6(1.26)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.03)	1(0.26)	2(0.42)
第7脳神經麻痺	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	耐糖能低下	1(1.03)	1(0.26)	2(0.42)
眼障害*	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	ブドウ糖負荷試験異常	0(0.00)	2(0.53)	2(0.42)
眼瞼浮腫	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	尿中ブドウ糖陽性	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
心臓障害*	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	グリコヘモグロビン増加	0(0.00)	2(0.53)	2(0.42)
頻脈	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	尿中血陽性	3(3.09)	54(14.29)	57(12.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害*	0(0.00)	2(0.53)	2(0.42)	尿中赤血球陽性	1(1.03)	0(0.00)	1(0.21)
扁桃肥大	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	サイロキシン減少	1(1.03)	0(0.00)	1(0.21)
副鼻腔囊胞	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	サイロキシン増加	0(0.00)	2(0.53)	2(0.42)
胃腸障害*	0(0.00)	2(0.53)	2(0.42)	トリヨードチロニン減少	1(1.03)	0(0.00)	1(0.21)
悪心	0(0.00)	2(0.53)	2(0.42)	トリヨードチロニン増加	1(1.03)	1(0.26)	2(0.42)
嘔吐	0(0.00)	2(0.53)	2(0.42)	白血球数増加	2(2.06)	0(0.00)	2(0.42)
肝胆道系障害*	2(2.06)	9(2.38)	11(2.32)	尿中蛋白陽性	1(1.03)	21(5.56)	22(4.63)
肝機能異常	2(2.06)	10(2.65)	12(2.53)	遊離トリヨードチロニン増加	0(0.00)	3(0.79)	3(0.63)
皮膚および皮下組織障害*	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.03)	0(0.00)	1(0.21)
脱毛症	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	インスリン様成長因子増加	1(1.03)	0(0.00)	1(0.21)
筋骨格系および結合組織障害*	0(0.00)	7(1.85)	7(1.47)	傷害、中毒および処置合併症*	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
骨端症	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)	関節脱臼	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)
側弯症	0(0.00)	5(1.32)	5(1.05)				
胸郭変形	0(0.00)	1(0.26)	1(0.21)				

MedDRA/J(ver.17.0)にて集計。

*器官別大分類は例数で集計。



■成人成長ホルモン分泌不全症

臨床試験※3及び使用成績調査※2における安全性評価対象例205例中77例(37.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が361件報告された。その主なものは、関節痛14例(6.8%)、血清ALT(GPT)上昇13例(6.3%)、血清AST(GOT)上昇11例(5.4%)、浮腫11例(5.4%)、四肢痛7例(3.4%)、血圧上昇7例(3.4%)、めまい7例(3.4%)等であった。(再審査終了時)

成人成長ホルモン分泌不全症副作用発現状況一覧表

グロウジェクト注射用1.33mg、注射用8mg及びBC注射用8mg再審査終了時(H21.7.7～H25.10.11の集計)

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

	臨床試験 ^(注)	使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
回転性めまい	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
突発難聴	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
心臓障害*	2(2.13)	1(0.69)	3(1.46)
狭心症	0(0.00)	1(0.69)	1(0.49)
期外収縮	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
動悸	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
血管障害*	1(1.06)	2(1.38)	3(1.46)
高血圧	1(1.06)	2(1.38)	3(1.46)
呼吸器、胸郭および縦隔障害*	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
咳嗽	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
アレルギー性鼻炎	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
胃腸障害*	4(4.26)	0(0.00)	4(1.95)
上腹部痛	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
下痢	3(3.19)	0(0.00)	3(1.46)
便便排泄	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
口内炎	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
大腸ポリープ	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
肝胆道系障害*	1(1.06)	1(0.69)	2(0.98)
肝機能異常	0(0.00)	1(0.69)	1(0.49)
胆嚢ポリープ	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
皮膚および皮下組織障害*	10(10.64)	0(0.00)	10(4.88)
さ瘡	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
アトピー性皮膚炎	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
接触性皮膚炎	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
おむつ皮膚炎	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
湿疹	7(7.45)	0(0.00)	7(3.41)
紅斑	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
皮膚疼痛	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
痒疹	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
そう痒症	7(7.45)	0(0.00)	7(3.41)
紫斑	5(5.32)	0(0.00)	5(2.44)
発疹	3(3.19)	0(0.00)	3(1.46)
皮膚変色	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
全身性そう痒症	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
筋骨格系および結合組織障害*	22(23.40)	5(3.45)	26(12.68)
関節痛	15(15.96)	1(0.69)	16(7.80)
関節炎	0(0.00)	1(0.69)	1(0.49)
背部痛	7(7.45)	1(0.69)	8(3.90)
外骨腫	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
関節腫脹	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
筋固縮	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
筋骨格痛	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
筋肉痛	11(11.70)	1(0.69)	12(5.85)
頸部痛	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
四肢痛	6(6.38)	1(0.69)	7(3.41)
筋骨格硬直	7(7.45)	0(0.00)	7(3.41)
骨腫脹	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)

MedDRA/J(ver.16.1)にて集計。

*器官別大分類は例数で集計。

注)製造販売後臨床試験にて発現した副作用を含む。

※1:グロウジェクト注射用1.33mg

※2:グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg

※3:グロウジェクトBC注射用8mg

臨床成績

成人成長ホルモン分泌不全症副作用発現状況一覧表(つづき)

	臨床試験 ^{注)}	使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
生殖系および乳房障害*	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
性器出血	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
一般・全身障害および投与部位の状態*	25(26.60)	2(1.38)	27(13.17)
胸部不快感	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
囊胞	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
異常感	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
全身性浮腫	3(3.19)	0(0.00)	3(1.46)
注射部位萎縮	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
注射部位紅斑	11(11.70)	0(0.00)	11(5.37)
注射部位出血	6(6.38)	0(0.00)	6(2.93)
注射部位硬結	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
注射部位疼痛	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
注射部位うそ痒感	11(11.70)	0(0.00)	11(5.37)
局所腫脹	0(0.00)	1(0.69)	1(0.49)
倦怠感	3(3.19)	0(0.00)	3(1.46)
浮腫	12(12.77)	1(0.69)	13(6.34)
末梢性浮腫	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
発熱	6(6.38)	0(0.00)	6(2.93)
注射部位不快感	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
臨床検査*	39(41.49)	2(1.38)	40(19.51)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12(12.77)	1(0.69)	13(6.34)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(11.70)	0(0.00)	11(5.37)
好塩基球数増加	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
血中コレステロール增加	4(4.26)	0(0.00)	4(1.95)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
血中ブドウ糖増加	2(2.13)	1(0.69)	3(1.46)
血圧上昇	4(4.26)	0(0.00)	4(1.95)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
血中トリグリセリド増加	6(6.38)	0(0.00)	6(2.93)
C-反応性蛋白増加	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)

	臨床試験 ^{注)}	使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
CSF蛋白増加	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
好酸球数増加	7(7.45)	0(0.00)	7(3.41)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(4.26)	0(0.00)	4(1.95)
尿中ブドウ糖陽性	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
尿中血陽性	8(8.51)	0(0.00)	8(3.90)
高比重リボ蛋白減少	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
低比重リボ蛋白増加	3(3.19)	0(0.00)	3(1.46)
リンパ球数減少	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
リンパ球数増加	3(3.19)	0(0.00)	3(1.46)
好中球数減少	3(3.19)	0(0.00)	3(1.46)
好中球数増加	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
エストラジオール増加	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
尿中赤血球陽性	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
白血球数増加	6(6.38)	0(0.00)	6(2.93)
尿中白血球陽性	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
後骨髄球数増加	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
骨髓球数増加	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
尿中蛋白陽性	6(6.38)	0(0.00)	6(2.93)
遊離トリヨードチロニン増加	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
遊離サイロキシン減少	3(3.19)	0(0.00)	3(1.46)
遊離サイロキシン増加	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
細菌検査陽性	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
抗甲状腺抗体陽性	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
リンパ球形態異常	2(2.13)	0(0.00)	2(0.98)
傷害・中毒および処置合併症*	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)
凍瘡	1(1.06)	0(0.00)	1(0.49)

MedDRA/J(ver.16.1)にて集計。

*器官別大分類は例数で集計。

注)製造販売後臨床試験にて発現した副作用を含む。

SGA性低身長症

臨床試験^{※1}及び特定使用成績調査^{※2}における安全性評価対象例139例中75例(54.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が173件報告された。その主なものは、ブドウ糖負荷試験異常26例(18.7%)、四肢痛8例(5.8%)、血清ALT(GPT)上昇8例(5.8%)、CK(CPK)上昇8例(5.8%)、血清AST(GOT)上昇7例(5.0%)、頭痛7例(5.0%)、好酸球增多7例(5.0%)、扁桃肥大7例(5.0%)等であった。(再審査終了時)

SGA性低身長症副作用発現状況一覧表

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

	臨床試験	特定使用成績調査	合計
調査施設数	28	21	39
調査症例数	124	33	139
副作用等の発現症例数	74	2	75
副作用等の発現件数	171	2	173
副作用等の発現症例率	59.7%	6.1%	54.0%
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
良性・悪性および詳細不明の新生物(囊胞およびポリープを含む)*	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
リンパ管腫	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
メラノサイト性母斑	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
血液およびリンパ系障害*	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
胸腺腫大	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
内分泌障害*	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
思春期早発症	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)

	臨床試験	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
代謝および栄養障害*	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
耐糖能障害	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
神経系障害*	9(7.3)	1(3.0)	10(7.2)
てんかん	1(0.8)	1(3.0)	2(1.4)
頭痛	15(12.1)	0(0.0)	15(10.8)
感覚純麻	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
眼障害*	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
複視	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
眼部腫脹	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
霧視	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)

MedDRA/J(ver.17.0)にて集計。

*器官別大分類は例数で集計。



SGA性低身長症副作用発現状況一覧表(つづき)

	臨床試験	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
耳および迷路障害*	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
聴力低下	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害*	9(7.3)	0(0.0)	9(6.5)
アデノイド肥大	3(2.4)	0(0.0)	3(2.2)
睡眠時無呼吸症候群	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
扁桃肥大	7(5.6)	0(0.0)	7(5.0)
肥厚性鼻炎	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
胃腸障害*	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
嘔吐	3(2.4)	0(0.0)	3(2.2)
皮膚および皮下組織障害*	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
爪の障害	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
尋麻疹	3(2.4)	0(0.0)	3(2.2)
筋骨格系および結合組織障害*	17(13.7)	0(0.0)	17(12.2)
関節痛	4(3.2)	0(0.0)	4(2.9)
関節炎	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
成長痛	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
筋肉痛	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
骨端症	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
四肢痛	11(8.9)	0(0.0)	11(7.9)
足変形	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
腎および尿路障害*	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
蛋白尿	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態*	8(6.5)	0(0.0)	8(5.8)
胸痛	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
注射部位内出血	3(2.4)	0(0.0)	3(2.2)
注射部位癰瘍	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
浮腫	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
発熱	4(3.2)	0(0.0)	4(2.9)
注射部位湿疹	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)

	臨床試験	特定使用成績調査	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
臨床検査*	56(45.2)	1(3.0)	57(41.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(8.1)	0(0.0)	10(7.2)
アスパラギンアミノトランスフェラーゼ増加	8(6.5)	0(0.0)	8(5.8)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	8(6.5)	0(0.0)	8(5.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
血中カリウム増加	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
血中トリグリセリド増加	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
好酸球数増加	12(9.7)	0(0.0)	12(8.6)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
耐糖能低下	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
ブドウ糖負荷試験異常	28(22.6)	0(0.0)	28(20.1)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
グリコヘモグロビン増加	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
尿中血陽性	7(5.6)	1(3.0)	8(5.8)
血小板数減少	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
尿中蛋白陽性	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(1.6)	0(0.0)	2(1.4)
抗体検査陽性	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)
リンパ球形態異常	1(0.8)	0(0.0)	1(0.7)

MedDRA/J(ver.17.0)にて集計。

*器官別大分類は例数で集計。

■SHOX異常症における低身長

臨床試験(グロウジェクト皮下注12mg)における安全性評価対象例19例中、副作用は0.35mg/kg/週を24ヵ月間投与群10例中1例(10.0%)にインスリン抵抗性が1件報告され、12ヵ月間無治療後に0.35mg/kg/週を12ヵ月間投与群9例中には認められなかった。(効能追加時:2023年6月)

抗hGH抗体

国内での臨床試験205例(グロウジェクト注射用1.33mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注射用8mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳;グロウジェクト注射用1.33mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症7例、ターナー症候群6例、グロウジェクト注射用8mg:成長ホルモン分泌不全性低身長症3例)であった。

この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった^{4),5),12)}。

※1:グロウジェクトBC注射用8mg

※2:グロウジェクト注射用1.33mg、グロウジェクト注射用8mg及びグロウジェクトBC注射用8mg

承認整理後の製剤に関する内容が含まれています。

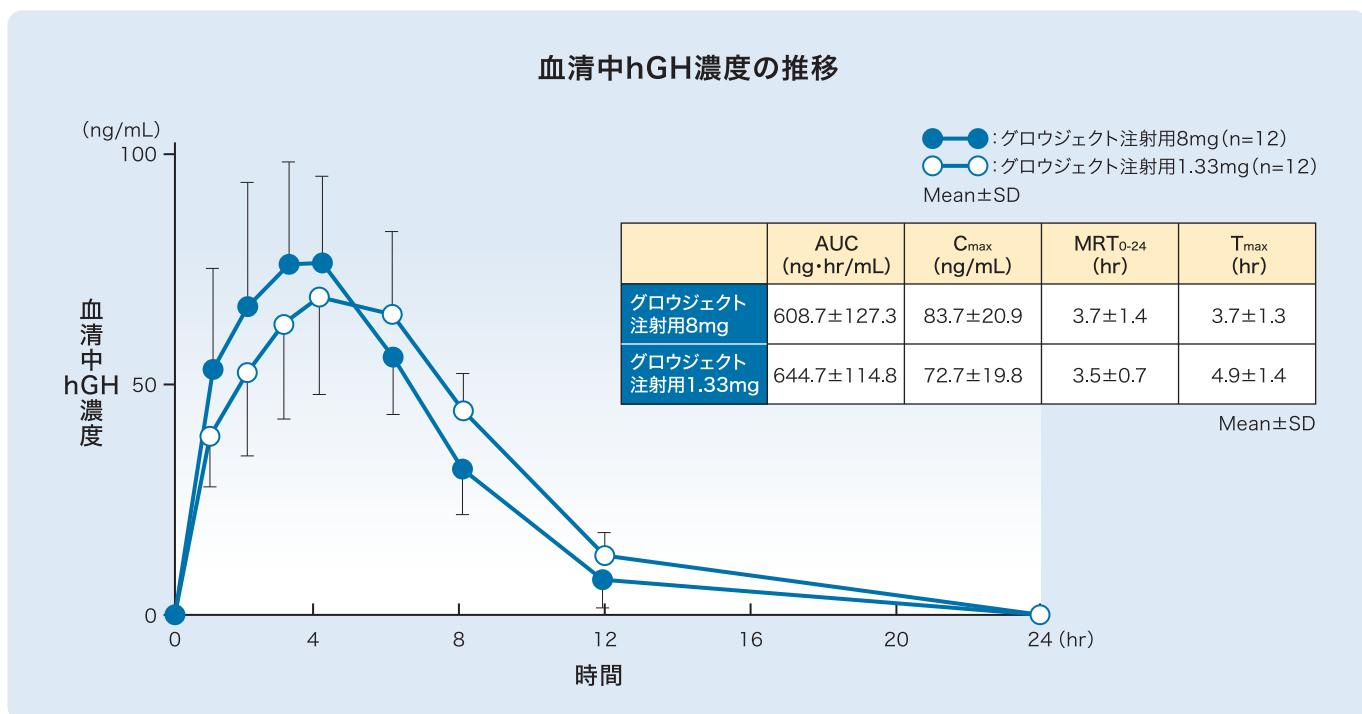
薬物動態

■ 血中動態

■ グロウジェクト注射用1.33mgとグロウジェクト注射用8mg製剤の生物学的同等性試験¹³⁾

健康成人男性12例を対象に、グロウジェクト注射用1.33mgあるいはグロウジェクト注射用8mg各2.8mgを単回皮下投与し、2群2期クロスオーバー法にて各々の血中動態を比較検討した。

両製剤とも投与3～4時間後に最高血中濃度(C_{max})に達し、分散分析による検定において薬剤間に統計的な有意差は認められなかった。また、両製剤の血中濃度－時間曲線下面積(AUC)の平均値の差の95%信頼区間もガイドラインの基準を満たしていることから、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。



【6. 用法及び用量】

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175 mg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0.35 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-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。
骨端線閉鎖を伴ない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0.23 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0.47 mgまで增量し、6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴ないSHOX異常症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35 mgを6～7回に分けて皮下に注射する。

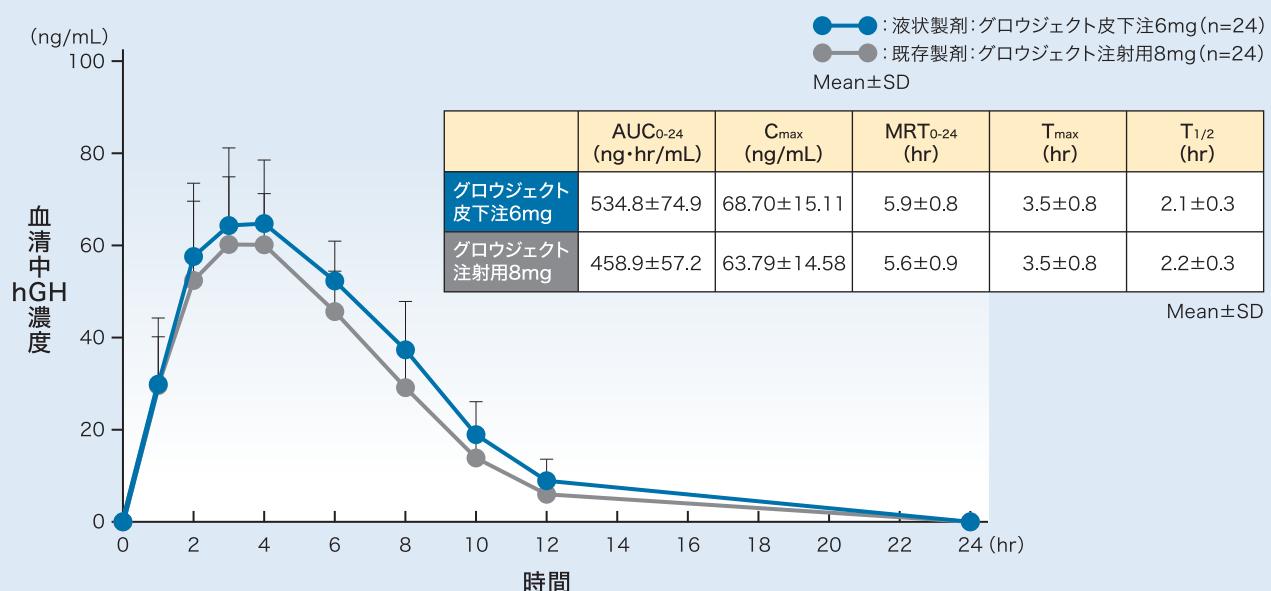


■液状製剤と既存製剤の生物学的同等性試験¹⁴⁾

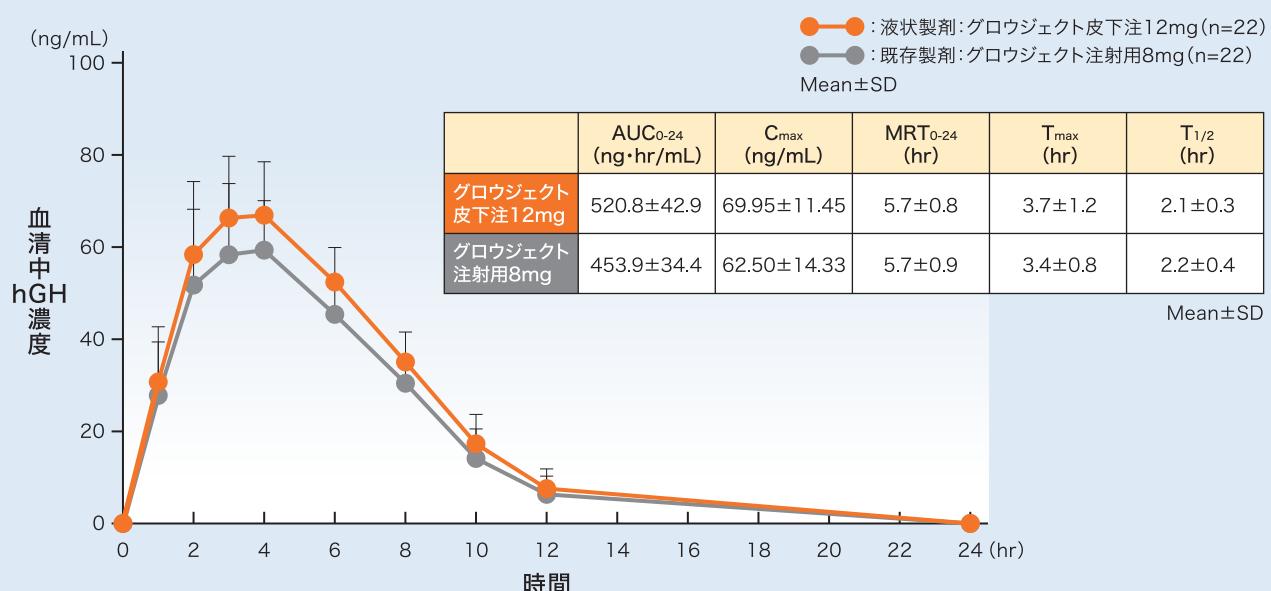
健康成人男性48例を対象に、液状製剤(グロウジェクト皮下注6mgまたはグロウジェクト皮下注12mg)と既存製剤(グロウジェクト注射用8mg)を各0.07mg/kg単回皮下投与し、2群2期クロスオーバー法にて各々の血中濃度を比較検討した。

両製剤とも投与3～4時間後に最高血中濃度(C_{max})に達した。また、液状製剤と既存製剤の AUC_{0-24} および C_{max} の幾何平均値の比は、いずれの90%信頼区間も生物学的同等性の判定基準の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。

試験1 血清中hGH濃度の推移



試験2 血清中hGH濃度の推移



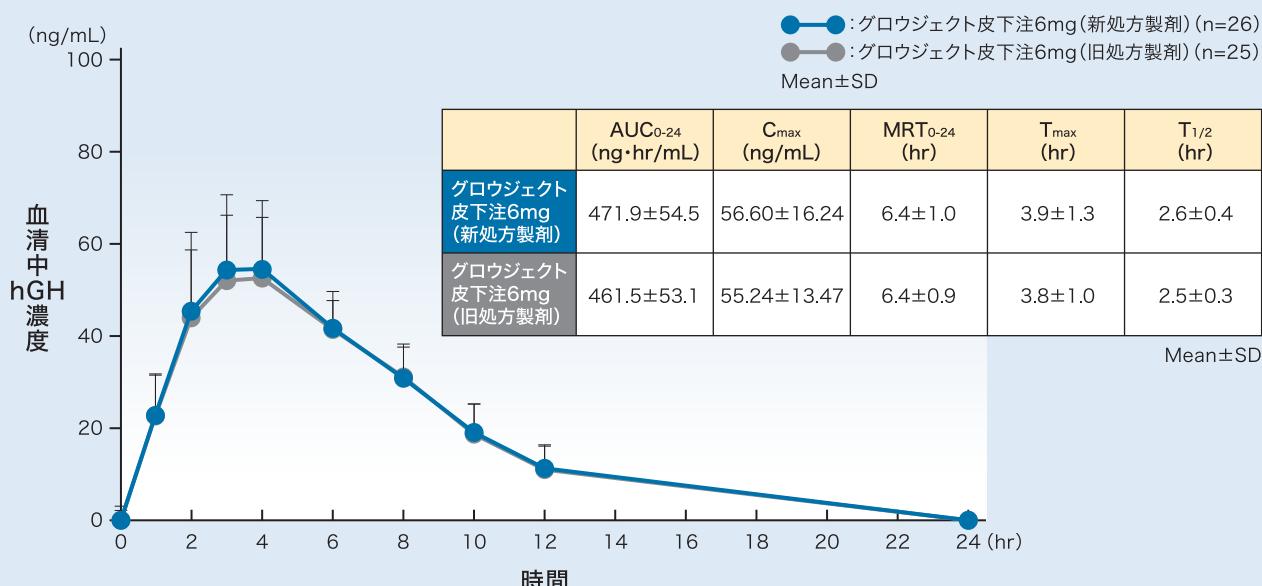
薬物動態

■液状製剤:新処方製剤と旧処方製剤の生物学的同等性試験¹⁵⁾

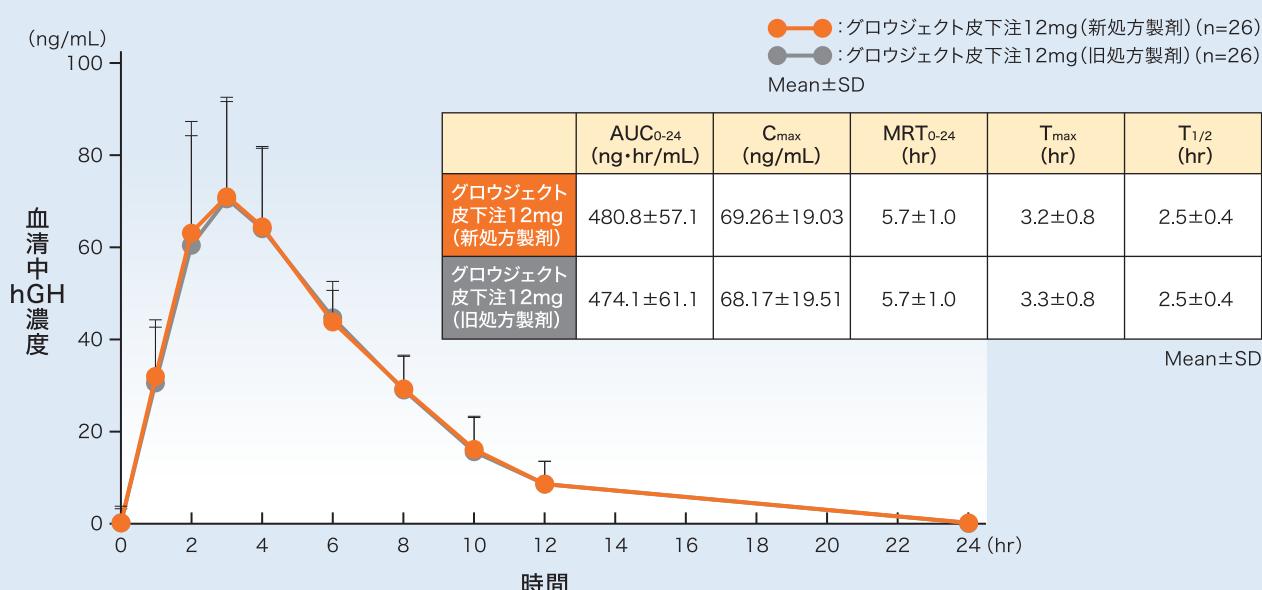
健康成人男性52例を対象に、液状製剤(グロウジェクト皮下注6mgおよびグロウジェクト皮下注12mg)の新処方製剤ならびに旧処方製剤を各0.07mg/kg単回皮下投与し、2群2期クロスオーバー法にて各々の血中濃度を比較検討した。

両製剤とも投与3～4時間後に最高血中濃度(C_{max})に達した。また、新処方製剤と旧処方製剤のAUC₀₋₂₄および C_{max} の最小二乗平均値の比は、いずれの90%信頼区間も生物学的同等性の判定基準の範囲内であったことから、両製剤は生物学的に同等であることが認められた。

試験1 血清中hGH濃度の推移



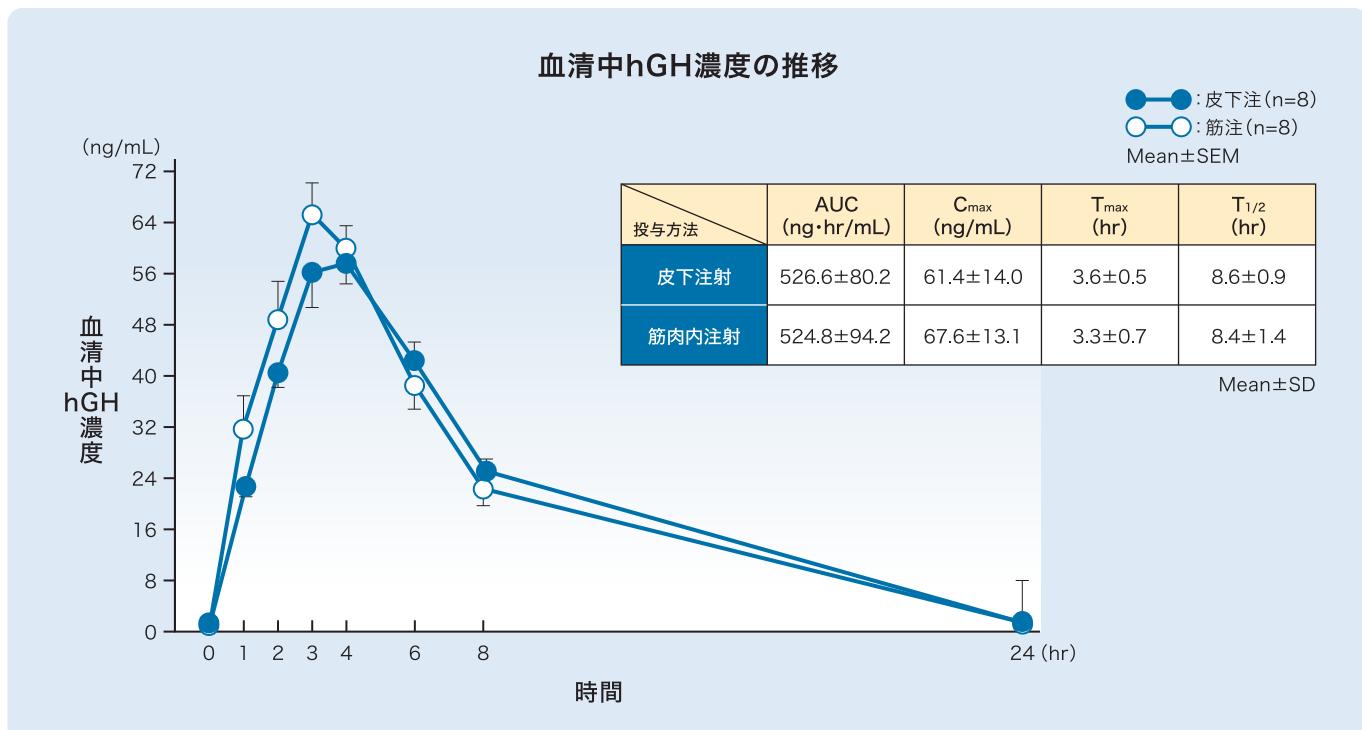
試験2 血清中hGH濃度の推移



■皮下あるいは筋肉内投与時の血清中hGH濃度の推移¹⁶⁾

健康成人男性8例を対象に、グロウジェクト注射用1.33mg 3.5mgを皮下あるいは筋肉内に単回投与し、2群2期クロスオーバー法にて各々の血中動態を比較検討した。

両投与経路とも投与3～4時間後にC_{max}に達し、分散分析の結果C_{max}、AUCに投与経路による差は認められなかった。



承認整理後の製剤に関する内容が含まれています。

薬効薬理

■ 臨床薬理試験

健康成人男性8例にグロウジェクト注射用1.33mg 3.5mgを皮下あるいは筋肉内に単回投与し、クロスオーバー法にて各々の血中IGF-I値を測定したところ、投与24時間後のIGF-I値は有意な上昇が認められた¹⁶⁾。

グロウジェクト投与後のIGF-Iの変動

Mean±SEM^{注)}

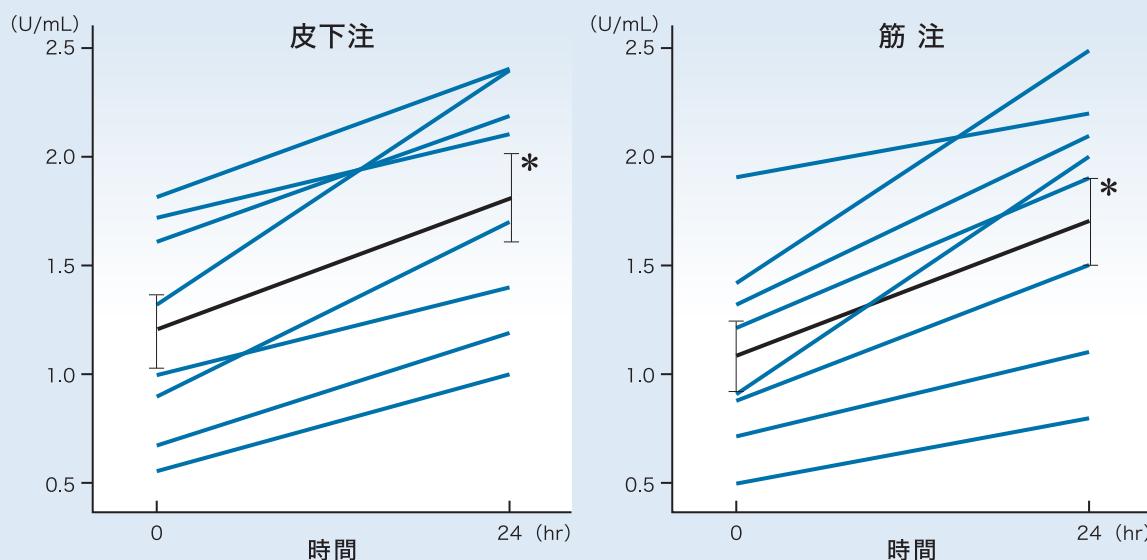
* : p<0.05(vs 0時間)

Paired t-test(2-side)

Mean±SEM^{注)}

* : p<0.05(vs 0時間)

Paired t-test(2-side)



注)黒線 : Mean±SEM

青線 : 個別値

【6. 用法及び用量】

効能又は効果	用法及び用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175 mg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0.35 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-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。
骨端線閉鎖を伴ない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0.23 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0.47 mgまで增量し、6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴ないSHOX異常症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35 mgを6~7回に分けて皮下に注射する。



■ 非臨床試験

■ 成長促進作用(ラット)

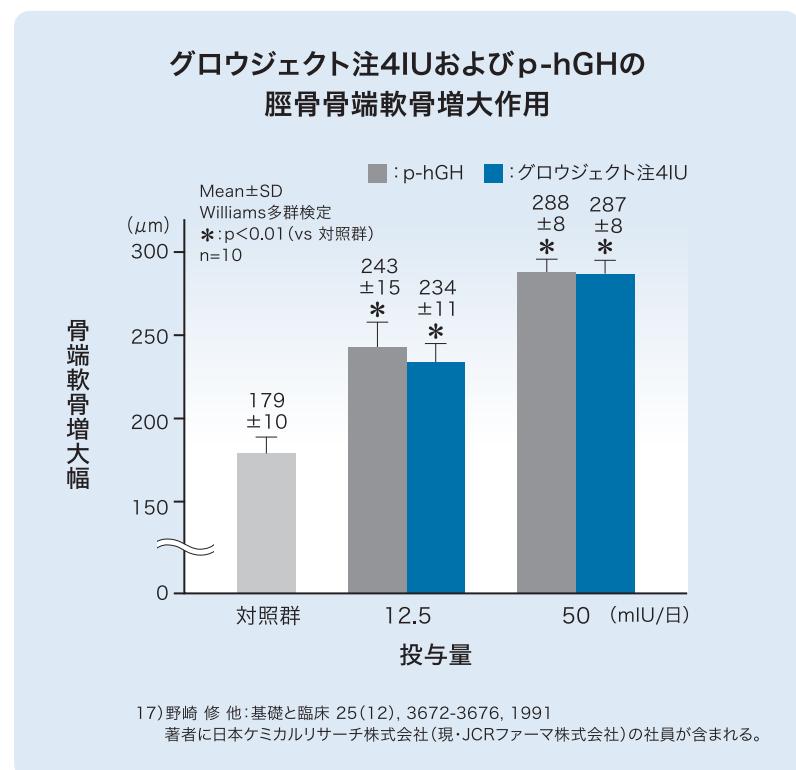
下垂体摘出ラットにおいて、下垂体抽出ヒト成長ホルモン(p-hGH)と同程度の軟骨増大作用、軟骨基質合成促進作用、IGF-I増加作用を示した。

I. 軟骨増大作用¹⁷⁾

下垂体摘出ラットの脛骨骨端軟骨においてp-hGHと同様の軟骨増大作用を示した。

試験方法

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



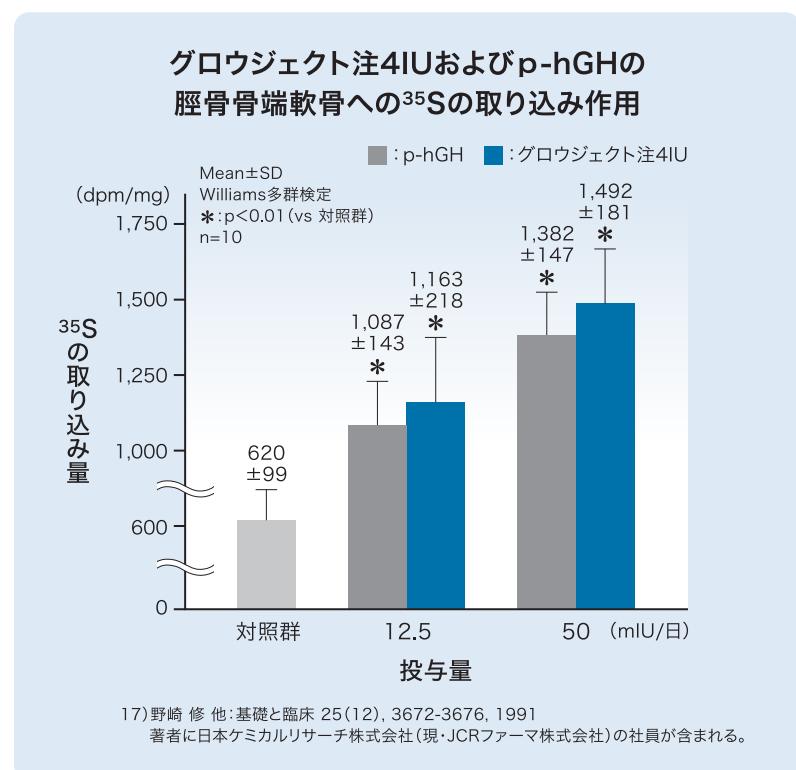
17)野崎 修 他:基礎と臨床 25(12), 3672-3676, 1991
著者に日本ケミカルリサーチ株式会社(現・JCRファーマ株式会社)の社員が含まれる。

II. 軟骨基質合成促進作用¹⁷⁾

下垂体摘出ラットの脛骨骨端軟骨においてp-hGHと同様に軟骨への³⁵S取り込みを増加させた。

試験方法

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



17)野崎 修 他:基礎と臨床 25(12), 3672-3676, 1991
著者に日本ケミカルリサーチ株式会社(現・JCRファーマ株式会社)の社員が含まれる。

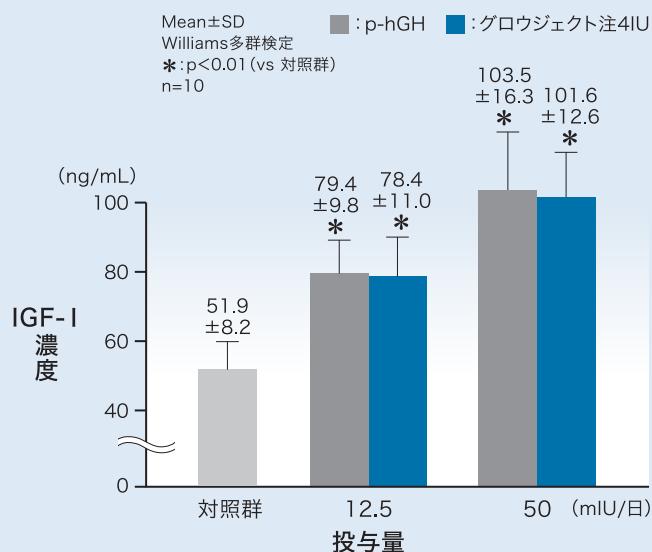
III.IGF-I増加作用¹⁸⁾

下垂体摘出ラットにおいてp-hGHと同様のIGF-I増加作用を示した。

試験方法

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

グロウジェクト注4IUおよびp-hGHのIGF-I濃度に対する作用



18)河野 誠一 他:基礎と臨床 25(12), 3683-3686, 1991
著者に日本ケミカルリサーチ株式会社(現・JCRファーマ株式会社)の社員が含まれる。

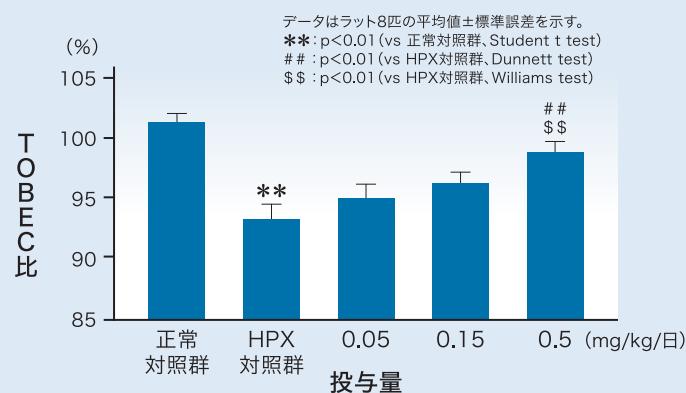
■体組成および脂質代謝改善作用¹⁹⁾(ラット)

下垂体摘出(HPX)成熟ラットにおいて除脂肪体重(TOBEC比:Total Body Electrical Conductivity比)を増加および血清LDL-コレステロールを低下させた。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、同様の作用を示した。

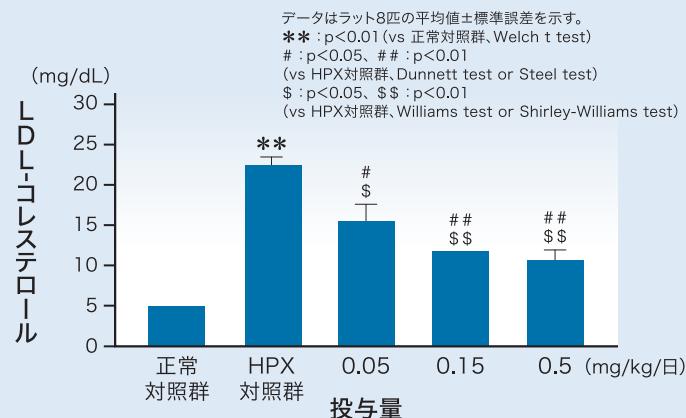
試験方法

下垂体摘出ラット(18週齢)を1群8匹とし、グロウジェクト注1.33mgを0.05mg、0.15mgおよび0.5mg/kg/日の用量でラットの皮下に1日1回14日間投与した。また、対照群には媒体を用いた。

最終投与翌日のTOBEC比



最終投与翌日の血清LDL-コレステロール濃度

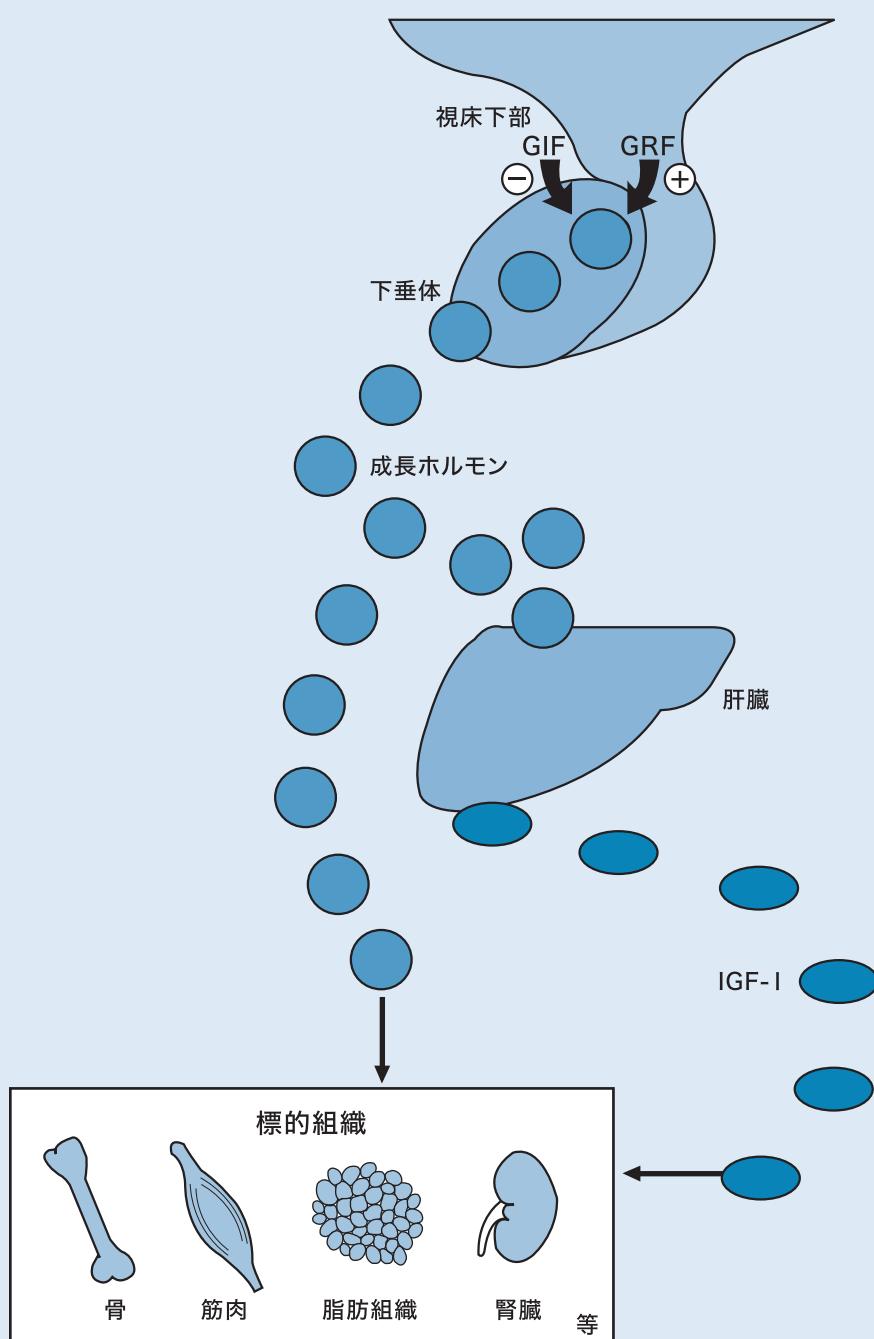


成長ホルモンの作用機序

成長ホルモン(GH)は下垂体前葉で産生・貯蔵されており、視床下部から分泌される成長ホルモン放出因子(GRF)とソマトスタチン(GIF)によって分泌が制御されている。GHは肝臓等に存在するGHレセプターと結合してインスリン様成長因子-I(IGF-I)を産生し、このIGF-Iを介する間接作用と成長ホルモンの直接作用により標的組織に働きかける。GHの作用は多様であり、主に軟骨細胞に働きかけて成長促進作用を示すほか、筋肉や脂肪、骨、腎臓等に作用して蛋白・脂質・糖代謝・骨代謝等の代謝や水・電解質バランスの調整等の役割を担っている。

(模式図)

成長ホルモンの作用機序



安全性薬理試験および毒性試験

■ 安全性薬理試験²⁰⁾(マウス、ラット、ネコ)

マウス、ラットまたはネコを用いた*in vivo*試験において中枢系、消化器系、呼吸・循環器系、自律神経系、末梢神経系等に対する作用を検討した結果、最大投与量5mg/kg群でのみ軽度の自発運動の減少、胃液量および総酸度の抑制、ならびに尿中Na⁺、K⁺排泄の減少が認められた。また、この試験では、被験薬、対照薬(p-hGH)ともインスリン様作用および抗インスリン様作用は認められなかった。

■ 毒性試験

(1) 急性毒性²¹⁾(マウス、ラット、イヌ)

マウス、ラット、イヌにおける各投与経路で40mg/kg、80mg/kgを投与した結果、いずれの場合も症状の発現および死亡例は認められなかった。

単回投与毒性(LD₅₀)

動物	経 路	性 別	結 果
マウス	経 口	♂ ♀	>80mg/kg
	皮 下	♂ ♀	>40mg/kg
	筋肉内	♂ ♀	>40mg/kg
ラット	経 口	♂ ♀	>80mg/kg
	皮 下	♂ ♀	>40mg/kg
	筋肉内	♂ ♀	>40mg/kg
イ ヌ	皮 下	♂ ♀	>40mg/kg

(2) 亜急性毒性²²⁾(ラット、サル)

①SD系ラットに0.05mg、0.5mgまたは5mg/kg/日を13週間連續皮下投与したとき、高用量群で成長ホルモンの薬理作用に基づくと思われる体重増加、摂餌量増加、臓器重量増加および乳腺の肥大が認められたが、中・低用量群では顕著な作用は認められなかった。

②カニクイザルに0.05mg、0.5mgまたは5mg/kg/日を13週間連續皮下投与したとき、高・中用量群で成長ホルモンの薬理作用に基づくと思われる体重増加および乳汁分泌が認められた。また、高用量群で総蛋白、アルブミン、コレステロール、トリグリセライドおよびリン脂質が低下したが、回復試験で対照群と有意差は認められなかった。低用量群ではこれらの作用は認められなかった。



(3) 慢性毒性

該当資料なし。

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

(4) 生殖試験

①妊娠前・妊娠初期投与試験³⁾(ラット)

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

②器官形成期投与試験(ラット、ウサギ)

SD系ラットに1.25、4または12.5IU/kg/日を連続皮下投与した試験で催奇形作用、胎児死亡率への影響は認められず、また出生児の生後発育、行動機能、生殖能力への影響は認められなかった²³⁾。

ウサギに0.25、0.56または1.25IU/kg/日を連日皮下投与した試験で1.25IU/kg/日群で摂餌量の低下が認められた例で1例の流産がみられた。しかし、胎児の生存、成長および形態について悪影響は認められなかった²⁴⁾。

③周産期・授乳期投与試験²⁵⁾(ラット)

SD系ラットに1.25、4または12.5IU/kg/日を連続皮下投与した試験で、F₀母動物では哺育期に4IU/kg以上の投与群で体重増加と12.5IU/kg投与群で摂餌量の増加が、また分娩時の死亡が4および12.5IU/kg投与群で各1例認められた。F₁出生児では生存性、生後発育、行動機能および生殖能力に異常はなく、F₂出生児の発育にも影響は認められなかった。

(5) その他の特殊毒性

①抗原性試験²⁶⁾(モルモット、マウス)

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

②変異原性試験²⁷⁾(*in vitro*、マウス)

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

③局所刺激性試験^{28),29)}(ウサギ)

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

有効成分に関する理化学的知見³⁰⁾

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

分子式: C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量: 約22,125

性状: 白色の粉末で、においはない。

r-hGHの全アミノ酸配列

Phe-Pro-Thr-Ile-Pro-Leu-Ser-Arg-Leu-Phe¹⁰-Asp-Asn-Ala-Met-Leu-Arg-Ala-His-Arg-Leu-His-Gln-Leu-Ala-Phe-Asp-Thr-Tyr-Gln-Glu³⁰-Phe-Glu-Glu-Ala-Tyr-Ile-Pro-Lys-Glu-Gln-Lys-Tyr-Ser-Phe-Leu-Gln-Asn-Pro-Gln-Thr-Ser-Leu-Cys-Phe-Ser-Glu-Ser-Ile-Pro-Thr-Pro-Ser-Asn-Arg-Glu-Glu-Thr-Gln-Gln-Lys-Ser-Asn-Leu-Glu-Leu-Leu-Arg-Ile-Ser-Leu-Leu-Leu-Ile-Gln-Ser-Trp-Leu-Glu-Pro-Val-Gln-Phe-Leu-Arg-Ser-Val-Phe-Ala-Asn-Ser-Leu-Val-Tyr-Gly-Ala-Ser-Asp-Ser-Asn-Val-Tyr-Asp-Leu-Leu-Lys-Asp-Leu-Glu-Gly-Ile-Gln-Thr-Leu-Met-Gly-Arg-Leu-Glu-Asp-Gly-Ser-Pro-Arg-Thr-Gly-Gln-Ile-Phe-Lys-Gln-Thr-Tyr-Ser-Lys-Phe-Asp-Thr-Asn-Ser-His-Asn-Asp-Asp-Ala-Leu-Leu-Lys-Asn-Tyr-Gly-Leu-Leu-Tyr-Cys-Phe-Arg-Lys-Asp-Met-Asp-Lys-Val-Glu-Thr-Phe-Leu-Arg-Ile-Val-Gln-Cys-Arg-Ser-Val-Glu-Gly-Ser-Cys-Gly-Phe



製剤学的事項

■ 安定性

グロウジェクト皮下注6mg、グロウジェクト皮下注12mg(新処方製剤)

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8°C、暗所	18ヵ月	ガラス製カートリッジ	両製剤とも18ヵ月まで安定であった。
加速試験	25°C、暗所	3ヵ月	ガラス製カートリッジ	グロウジェクト皮下注6mgは2ヵ月、 グロウジェクト皮下注12mgは1ヵ月 まで安定であった。
苛酷試験	温度	30°C、暗所	8週間	ガラス製カートリッジ
		40°C、暗所	4週間	ガラス製カートリッジ
	光	白色光2000lx、 近紫外光5W/m ² 、 25°C	白色光120万lx·h および近紫外光 200W·h/m ² の照射 が終了するまで	ガラス製カートリッジ + カートン包装
				ガラス製カートリッジ

取扱い上の注意

グロウジェクト皮下注6mg、グロウジェクト皮下注12mg(新処方製剤)

規制区分

処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

貯法

2~8°Cで保存

有効期間

18ヶ月

使用開始後の使用期限

35日以内に使用すること。

包装



グロウジェクト皮下注6mg:1.5mL[1カートリッジ]

グロウジェクト皮下注12mg:1.5mL[1カートリッジ]



関連情報

グロウジェクト皮下注6mg、グロウジェクト皮下注12mg

承認番号・承認年月

グロウジェクト皮下注6mg:22800AMX00463000 · 2016年8月
グロウジェクト皮下注12mg:22800AMX00464000 · 2016年8月

効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月及びその内容

- 骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長

2023年6月

<参考>

販売中止品において、以下のとおり効能又は効果が追加された。

- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

1999年12月

- 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

2009年7月

- 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長

2012年8月

薬価基準収載年月

2016年12月

販売開始年月

2017年1月

成分組成の一部変更承認年月

2020年3月

再審査期間満了年月

該当しない

《参考》グロウジェクトBC注射用8mg[※] ※2022年4月に承認整理

再審査結果公表年月

- 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

2002年9月

- 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

2004年3月

- 成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

2014年3月

- 骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

2014年12月

主要文献

- 1) Gustafsson, J.: Acta Paediatr. Scand.[Suppl.]362, 50-55, 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), 5733-5748, 1993
- 4) 田中 敏章 他:新薬と臨牀 47(8), 1251-1263, 1998(承認時評価資料)
- 5) 田中 敏章 他:薬理と治療 27(12), 1857-1870, 1999
- 6) 田中 敏章 他:基礎と臨床 28(3), 813-824, 1994(承認時評価資料)
- 7) 社内資料:成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401のプラセボ対照二重盲検群間比較試験(承認時評価資料)
- 8) 社内資料:成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401の長期投与試験(承認時評価資料)
- 9) 島津 章 他:ホルモンと臨床 44(10), 1129-1138, 1996
- 10) 社内資料:SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験(承認時評価資料)
- 11) 社内資料:SHOX異常症における低身長に対するJR-401の臨床試験(承認時評価資料)
- 12) 田中 敏章 他:基礎と臨床 26(1), 443-459, 1992
- 13) 社内資料:ヒトでの皮下投与における生物学的同等性試験
- 14) 社内資料:JR-401(液状製剤)における生物学的同等性試験(承認時評価資料)
- 15) 社内資料:JR-401Liq(新処方製剤)における生物学的同等性試験(承認時評価資料)
- 16) 高野 加寿恵 他:基礎と臨床 25(12), 3717-3728, 1991
- 17) 野崎 修 他:基礎と臨床 25(12), 3672-3676, 1991
- 18) 河野 誠一 他:基礎と臨床 25(12), 3683-3686, 1991
- 19) 社内資料: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
- 20) 森野 久弥 他:基礎と臨床 25(12), 3687-3698, 1991
- 21) Derek R. Algata 他:基礎と臨床 25(12), 3623-3631, 1991
- 22) Spencer-Briggs, D. J. 他:基礎と臨床 25(12), 3633-3650, 1991
- 23) 福西 克弘 他:基礎と臨床 27(15), 5749-5773, 1993
- 24) 浜本 昇一 他:基礎と臨床 27(15), 5776-5786, 1993
- 25) 渡部 勇 他:基礎と臨床 27(15), 5789-5807, 1993
- 26) Derek R. Algata 他:基礎と臨床 25(12), 3651-3657, 1991
- 27) Eryl Jones 他:基礎と臨床 25(12), 3659-3666, 1991
- 28) Michael P. Liggett 他:基礎と臨床 25(12), 3667-3670, 1991
- 29) 社内資料:急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料(承認時評価資料)
- 30) 野村 啓一 他:基礎と臨床 25(12), 3599-3612, 1991



製造販売業者の氏名または名称および住所(文献請求先および問い合わせ先を含む)

製造販売元

JCR ファーマ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号

文献請求先および問い合わせ先

JCRファーマ株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3番19号
TEL:0800-100-8100

