

処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋
により使用すること)

ヒューマトロップ®注射用6mg^① ヒューマトロップ®注射用12mg^②

Humatrope®

貯 法: 遮光、2~8℃で保存
使用期限: 外箱等に表示

注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

	①	②
承認番号	22000AMX02168	22000AMX02167
薬価収載	2008年12月	2008年12月
販売開始	2000年7月	2000年7月
再審査結果	2012年10月	2012年10月
効能追加	2006年4月	2006年4月
用法変更	2018年6月	2018年6月

【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
[[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]

【組成・性状】

販売名	ヒューマトロップ注射用 6mg	ヒューマトロップ注射用 12mg		
形態	カートリッジ			
成分・含量 (1筒中)	ソマトロピン(遺伝子組換え) 6.56mg			
	専用注入器装着時、6mgまで使用できる。			
	グリシン	6.56mg	グリシン	13.13mg
	D-マンニトール	19.67mg	D-マンニトール	39.4mg
	リン酸水素二ナトリウム 七水和物	1.49mg	リン酸水素二ナトリウム 七水和物	3.0mg
pH調節剤	適量	pH調節剤	適量	
性状・剤形	白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)(注射剤)			
pH	6.5~8.0			
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1	約0.7		
	1筒/添付溶解液3.1mL			
添付溶解液 (注射筒入 り)	日局注射用水をもって全量3.1mLとする。			
	m-クレゾール	9.9mg	m-クレゾール	9.8mg
	濃グリセリン	53.2mg	濃グリセリン	9.0mg
	pH調節剤	適量	pH調節剤	適量

【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成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)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。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 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の手引き」を参照すること。

◇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充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。

- 1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
- 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、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ 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 $\geq 2.0\text{cm/年}$
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$
ただし、以上のいずれも充たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止する。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

- (1) 軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)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(軟骨無形成症・軟骨低形成症)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充たしているかどうかを判定し、いずれかを充たしたときに治療の継続をする。

- 1) 成長速度 $\geq 4.0\text{cm/年}$
- 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、 $\geq 1.0\text{cm/年}$ 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 $\geq 2.0\text{cm/年}$
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$

◇成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

- 2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- (2) 成人発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
- 1) 成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
- 2) 成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、2種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、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) 脊椎管狭窄・大孔狭窄のある軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)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、低身長改善の有益性が脊椎管狭窄・大孔狭窄悪化の危険性を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。MRI等による定期的観察を十分に行い、脊椎管狭窄・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、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

- (4) 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合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。

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序
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。 血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。 成長ホルモンが11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11β-HSD-1)を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
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。
主にCYP3Aで代謝される薬剤 性ホルモン製剤 シクロスポリン 抗てんかん剤等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがある。	本剤がCYP3Aを誘導するため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。

4. 副作用

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症^(注)

承認時における安全性評価対象例175例中12例(6.9%)に注射部疼痛(6例)等の副作用が認められた。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例1590例中85例(5.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は注射部疼痛(9件:0.6%)、肝機能障害(5件:0.3%)、関節痛(5件:0.3%)、T₃値の増加(5件:0.3%)等であった。

◇ターナー症候群における低身長^(注)

承認時における安全性評価対象例163例中9例(5.5%)に関節痛(2例)等の副作用が認められた。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例86例中8例(9.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は高血糖(2件:2.3%)、耐糖能異常(2件:2.3%)、血清ALT(GPT)上昇(2件:2.3%)等であった。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

承認時における安全性評価対象例46例中25例(54.3%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、O脚の増悪(2件:4.3%)、OGTT異常(10件:21.7%)、好酸球増多(6件:13.0%)、HbA_{1c}上昇(6件:13.0%)であった。また、使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例103例中17例(16.5%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められ、主な副作用は異型リンパ球増加(3件:2.9%)、脊椎管狭窄症(3件:2.9%)、CK(CPK)上昇(2件:1.9%)であった。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時における安全性評価対象例61例中36例(59.0%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は関節痛(12件:19.7%)、浮腫(7件:11.5%)であった。また、特定使用成績調査(再審査終了時)における安全性評価対象例402例中52例(12.9%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用は、関節痛(6件:1.5%)、糖尿病(5件:1.2%)、末梢性浮腫(4件:1.0%)であった。

(1) 重大な副作用^(注)

- 1) O脚の悪化(頻度不明): O脚を合併した軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)患者に本剤を投与したところ、O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^{注1)}

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。

副作用分類	0.1%以上	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	発疹(麻疹疹、紅斑等)、注射部位の発赤等の過敏症状	全身そう痒
内分泌 ^{注2)}	甲状腺機能低下症、耐糖能低下	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
消化器		嘔気、腹痛
筋・骨格系	関節痛、下肢痛、成長痛、大腿骨骨頭壊死、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭壊死、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺
投与部位	注射部位の熱感、疼痛、硬結	皮下脂肪の消失
神経系	手根管症候群、錯感覚	
循環器	高血圧	
呼吸器系		呼吸困難
その他	浮腫、頭痛、尿潜血・顕微鏡的血尿、LDH 上昇、CK (CPK) 上昇	白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、ミオグロビン上昇、血清P 上昇、蛋白尿、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 ^{注3)}

注1: 症状(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。
 注2: 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。また、耐糖能を低下させるおそれがあるので、定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。特にターナー症候群においては、甲状腺疾患及び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。
 注3: 発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

注) 筋肉内注射データを含む。本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊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。
- (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。]

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時の注意

- 1) 本剤はカートリッジ製剤であり、専用の医薬品ペン型注射器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、空になった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。
- 2) 本剤の使用にあたっては、必ず専用の医薬品ペン型注射器の取扱説明書を読むこと。

(2) 薬剤調製時の注意

- 1) 専用の添付溶解液を用いること。
- 2) 溶解操作説明書にしたがって、添付の溶解液をカートリッジ内へ移した後、静かに振って溶解すること(激しく振とうしないこと)。溶解後の溶液が懸濁していたり、粒状物がある場合には、その溶液を投与しないこと。

(3) 薬剤投与時の注意

- 1) 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。
- 2) 1本の注入器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薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 外国で添付の溶解液(m-クレゾール濃グリセリン含有)に対する過敏症があらわれたとの報告がある。
- (7) 類薬で、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。

【薬物動態】

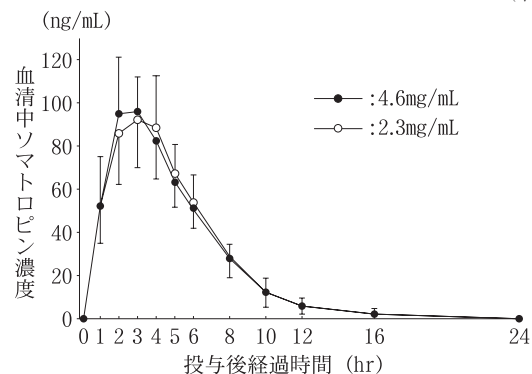
血中濃度

健康成人に14.6mg製剤(投与濃度: 4.6mg/mL)及び7.3mg製剤(投与濃度: 2.3mg/mL)各3.0mgをクロスオーバー法にて皮下注射^{注1)}した。(ヒューマトロープ注射用12mgの投与時濃度は4.2mg/mL、ヒューマトロープ注射用6mgの投与時濃度は2.1mg/mL)

製剤の違いによる最高血中濃度及び血中濃度曲線下面積の有意差は認められなかった。

記号	投与濃度	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
●	4.6mg/mL	12	101.33 ± 20.79	2.58 ± 0.67	577.01 ± 80.40
○	2.3mg/mL	12	95.36 ± 22.85	2.92 ± 0.79	582.38 ± 80.59

(平均 ± 標準偏差)



注) 本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

【臨床成績】

1. 臨床効果

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

- (1) 36国際単位含有カートリッジ製剤での成績
1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週に相当)を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は24週間。

ヒューマトロープ注射用6mg
ヒューマトロープ注射用12mg (4)

時期	n	身長伸び(cm/年)
前治療時	47	6.50±0.24
本剤治療時	43	7.08±0.30

(平均±標準誤差)

(2) 18国際単位含有カートリッジ製剤での成績

1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週)に相当)を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は6ヵ月³⁾。

治療歴	n	身長伸び(cm/6ヵ月)		
		無治療時	前治療時	本剤治療時
新規治療例	27	2.2±0.1	-	4.5±0.2
切替え例	14	-	3.2±0.3	3.0±0.2

(平均±標準誤差)

(3) 4国際単位含有バイアル製剤での成績

1週間に0.5国際単位/kg (0.175mg/kg/週)に相当)を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は6ヵ月⁴⁾。

治療歴	n	身長伸び(cm/年)		
		無治療時	前治療時	本剤治療時
新規治療例	21	3.5±0.3	-	9.8±0.6
切替え例	19	3.8±0.3	7.8±0.5	7.8±0.6

(平均±標準誤差)

◇ターナー症候群における低身長

1週間に1.0国際単位/kg (0.35mg/kg/週)に相当)を分割して連日皮下投与。投与期間は2年間。

期間	n	身長伸び(cm/年)
無治療時	54	3.4±1.2
本剤投与1年後	54	6.3±1.7
本剤投与2年後	46	4.8±1.6

(平均±標準誤差)

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

1週間に1.0国際単位/kg (0.35mg/kg/週)に相当)を6~7回に分割して皮下投与。投与期間は3年間⁵⁾。

期間	n	身長伸び(cm/年)
無治療時	18	3.8±0.3
本剤投与1年後	18	6.9±0.2
本剤投与2年後	17	4.9±0.3
本剤投与3年後	16	4.8±0.3

(平均±標準誤差)

◇成人成長ホルモン分泌不全症

国内で実施された二重盲検試験及び引き続き実施された長期投与試験における主な成績は次のとおりである。投与量及び投与方法は、0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を1週間に6~7回に分割して皮下投与した。

(1) 二重盲検試験

1種類のGH分泌刺激試験による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24週間の用量漸増法による本剤の投与又はプラセボの投与を行い、解析対象として計64症例における評価を行った。

(2) 長期投与試験

二重盲検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48週間本剤の投与を行い、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整した。解析対象として計59症例に二重盲検試験と同一の評価を行った。

項目	投与群	二重盲検試験		長期投与試験	
		開始時 → 24週時	開始時 → 48週時	開始時 → 48週時	開始時 → 48週時
除脂肪体重 ^{注1)}	ヒューマトロープ注射用6mg24週→48週	4.7±3.9 [32] ^{注2)} , ^{注3)}	<3.3~6.1>	5.8±4.7 [32] ^{注3)}	<4.1~7.5>
	プラセボ24週→ヒューマトロープ注射用6mg48週	-0.5±4.1 [29]	<-2.1~1.1>	4.5±5.2 [28] ^{注3)}	<2.4~6.5>

(平均変化率±標準誤差、[]:例数、<>:変化率の95%信頼区間)

注1) 体重より脂肪量及び骨量を除いたもの

注2) 二重盲検試験期間での本剤投与群とプラセボ群との間の変化率の群間比較(p<0.05)

注3) 二重盲検試験投与開始時からの群内比較(p<0.05)

注4) 長期投与試験投与開始時からの群内比較(p<0.05)

項目	投与群	二重盲検試験			長期投与試験		
		開始時	24週時	開始時 → 24週時	開始時	48週時	開始時 → 48週時
血清IGF-I濃度 (ng/mL)	ヒューマトロープ注射用6mg 24週→48週	65±46 [33]	243±114 [31] ^{注)}	<118~229>	左に同じ	206±77 [30]	<94~188>
	プラセボ24週→ヒューマトロープ注射用6mg48週	73±49 [31]	63±39 [29]	<-11~8>	61±39 [28]	191±78 [27]	<84~172>

(平均±標準誤差、[]:例数、<>:変化率の95%信頼区間)

注) 二重盲検試験期間での本剤投与群とプラセボ群との間の変化率の群間比較(p<0.05)

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

◇成長ホルモン分泌不全性低身長症

(1) 18国際単位含有カートリッジ製剤での成績

皮下注射では、6ヵ月間の国内一般臨床試験の結果、46例中1例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた³⁾。

(2) 4国際単位含有バイアル製剤での成績

1) 筋肉内注射^{注1)}では、12ヵ月の国内一般臨床試験の結果、前治療歴のない症例15例中4例に、また前治療歴のある症例12例中1例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められたが、いずれも試験経過とともに抗体価が低下し、治療開始12ヵ月後には全例陰性であった⁴⁾。

2) 皮下注射では、6ヵ月の国内一般臨床試験の結果、前治療歴のない症例42例中2例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。前治療歴のある症例では32例中5例が抗体陽性を示したが、これらはいずれも本試験開始時より抗体が存在していた⁴⁾。

◇ターナー症候群における低身長

皮下注射による2年間の国内一般臨床試験の結果、全137例のうち、50例に抗ヒト成長ホルモン抗体が認められた。この50例中30例は最終測定時点で陰性となった。

◇軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

皮下注射による3年間の国内一般臨床試験の結果、本剤の投与期間中、抗ヒト成長ホルモン抗体検査を実施した44例中7例に抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。この7例のうち2例については、本試験開始時より抗体が存在していた⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は「効能・効果、用法・用量」の項参照。

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットを用いて、体重増加、脛骨長の伸びを検討した各試験において、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等である。

2. IGF-I増加作用

下垂体摘出ラット及び健康成人において血中IGF-I濃度を上昇させることが認められている。

【有効成分に関する理化学的見解】

一般名: ソマトロピン(遺伝子組換え)(JAN)
Somatotropin (Genetical Recombination) (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: C₉₉₀H₁₅₂₈N₃₀₂O₃₀₀S₇
分子量: 22124.76
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、においはない。

【取扱い上の注意】

溶解後の液は、専用の医薬品ペン型注入器に装着したまま、凍結を避け2~8℃で遮光保存し、38日以内に使用すること。

【包装】

注射剤:1筒(注射筒入り溶解液3.1mL添付)

【主要文献及び文献請求先】*

- 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) 岡田義昭 他: 基礎と臨床, 29(1), 221 (1995)
- 4) 小川正道 他: 基礎と臨床, 24(13), 7111 (1990)
- 5) 清野佳紀 他: 小児科臨床, 52(6), 1099 (1999)
- 6) 高野加寿恵 他: ホルモンと臨床, 36(2), 159 (1988)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{*1)} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日~金曜日 8:45~17:30^{*2)}

^{*1)} 1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます

^{*2)} 2祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

®: 登録商標

製造販売元*

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0469JJAP