

※※2016年12月改訂（第4版）

※2014年11月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号 872412

遺伝子組換え分泌型ヒト成長ホルモン製剤

生物由来製品
処方箋医薬品[※]サイゼン[®] 注用 1.33 mg
Saizen[®] 1.33 mg for IM/SC injection

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法：2～8℃、遮光保存

使用期限：2年：外箱等に表示

〔注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）〕

承認番号	22500AMX00002000
薬価収載	2013年 6 月
販売開始	2013年 7 月
再審査結果	2002年 9 月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 糖尿病の患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
2. 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

	成分名	含 量
有効成分	ソマトロピン （遺伝子組換え）	1.33mg
添 加 物	D-マンニトール	20mg
	リン酸水素ナトリウム二水和物	2.0～2.4mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.30～0.40mg
	塩化ナトリウム	1 mg
剤形・性状	注射剤 白色の塊又は塊及び粉末の凍結乾燥製剤	
pH	7.4～8.5	
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	1.2～1.7	
添付溶解液	日局生理食塩液 1 mL	

本剤は製造工程でトリプシン（ブタ膵臓由来）およびC127細胞株（マウス細胞由来）を使用している。また、セルバンクでウシ胎児血清を使用している。

※【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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

【用法及び用量】

通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを2～4回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは6～7回に分けて皮下に注射する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、松果体腫等）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。〕

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

※※3. 副作用

1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) けいれん：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 2) 甲状腺機能亢進症：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。

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	全身痒疹、発疹（蕁麻疹、紅斑等）
内分泌	甲状腺機能低下症 ^{注2)} 、耐糖能低下 ^{注3)}
肝臓	GOT、GPTの上昇
消化器	嘔気、腹痛
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭壊死、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、側弯症等の脊柱変形の進行、周期性四肢麻痺
投与部位	発赤、熱感、疼痛、硬結、皮下脂肪の消失
その他	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 ^{注4)} 、浮腫、頭痛、白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、CPK上昇、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）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3）定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

注4）発現した場合には投与を中止するか、減量すること。

なお、再審査期間（平成4年5月～平成10年9月）に得られた使用成績調査表に基づく副作用発現状況は、安全性評価対象例326例において、副作用発現症例計7例8件、副作用発現症例率2.1%であった。その内訳は、腹痛、白血球数上昇、抗hGH抗体価上昇、甲状腺機能低下、AI-P上昇がそれぞれ1例1件（0.3%）、血清P値上昇3例3件（0.9%）であった。腹痛、AI-P上昇、血清P値上昇が中等度であったほかはいずれも軽度であり、特に問題となる事象は見られなかった。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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]
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末端肥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
- (1) 用時、添付の溶解液 1 mL を加えた後、静かに円を描くように回して溶解すること。(激しく振とうしないこと。)
- (2) 溶解後はできるだけ速やかに使用すること。(溶解後凍結した場合は使用しないこと。)
- (3) 添付の溶解液アンプルは、イーザーカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
- 2) 筋肉内注射時
筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
- (1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
- (2) 神経走行部位を避けること。
- (3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (4) 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- 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返し注射しないこと。
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。
- (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) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- (5) 動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度

健康成人男子12名において8国際単位 (2.8mg に相当) を1回投与した時の薬物動態は以下のとおりであった。なお両投与経路間のバイオアベイラビリティには差が認められなかった。^{1), 2)}

投与経路	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (ng・hr/mL)
筋肉内注射	4.1±1.0	35.1±12.3	4.2±0.5	266±63
皮下注射	2.8±0.9	33.5±13.0	4.0±0.5	261±65

(平均±SD)

【臨床成績】

1. 臨床効果

成長ホルモン分泌不全性低身長症を対象とした1年間投与の国内一般臨床試験³⁾

投与量：0.5国際単位/kg/週 (0.175mg/kg/週に相当)

治療歴	症例数	身長伸び 平均±SD (cm/年)		
		治療前	下垂体抽出ヒト成長ホルモン治療時	治療開始後
ヒト成長ホルモン製剤治療歴 無	25例	3.3±1.3	—	8.0±1.8

治療歴	症例数	身長伸び 平均±SD (cm/年)		
		治療前	下垂体抽出ヒト成長ホルモン治療時	治療開始後
下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤等治療歴 有	14例	4.4±1.5	6.1±0.9	7.0±1.9

2. 抗ヒト成長ホルモン抗体

ヒト成長ホルモン製剤による治療歴がない25例及び下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による治療歴がある14例、合計39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。また、すでに抗ヒト成長ホルモン抗体が認められる抗体陽性例11例について本剤を6カ月投与した結果、8例に抗体価の減少が認められ、2例に抗体の消失が認められた。³⁾

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

- (1) 下垂体摘出ラットにおいて体重変化及び軟骨組織へのイオウの取り込みを指標として本剤の成長促進に対する影響を比較検討した結果、対照群に比べ有意な体重増加及び軟骨組織へのイオウの取り込み量が増加した。また、その効果は下垂体抽出ヒト成長ホルモン及び大腸菌由来遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤と同程度であった。⁴⁾
- (2) 下垂体摘出幼若ラットを用いた実験で、脛骨の長さは対照群に比べ有意に増加し、また、脛骨重量及び脛骨骨頭部軟骨幅は用量依存的に増加した。⁵⁾

2. 血中ソマトメジン-C 増加作用

健康成人男子において皮下投与及び筋肉内投与共に有意な血中のソマトメジン-C 濃度の上昇を示し、下垂体抽出ヒト成長ホルモンと同程度であった。⁶⁾

3. 成長ホルモンレセプターとの親和性

ウサギの肝臓を用いた in vitro の実験において、肝細胞膜成長ホルモンレセプターに対する¹²⁵I-hGH の結合を有意に抑制し、下垂体抽出ヒト成長ホルモン及び大腸菌由来遺伝子組換えヒト成長ホルモンと同等であった。⁷⁾

【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)
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22,125
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包装】

- 1.33mg：1バイアル
(溶解液：日局生理食塩液 1 mL 添付)

【主要文献】

- 1) 宍戸亮ほか：薬理と治療 17(12):5803, 1989
2) 宍戸亮ほか：薬理と治療 17(12):5819, 1989
3) 高野加寿恵ほか：薬理と治療 17(5):2335, 1989
4) 島田英世ほか：薬理と治療 17(12):5737, 1989
5) 川俣一也ほか：薬理と治療 18(2):399, 1990
6) 高野加寿恵：薬理と治療 17(10):4977, 1989
7) 磯貝光孝ほか：薬理と治療 17(12):5733, 1989

※【文献請求先】

富士フイルムファーマ株式会社 お客様相談室
東京都港区西麻布二丁目26番30号
TEL：0120-121210 FAX：03-6418-3880

製造販売元 **メルクセロノ株式会社**
東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

供給元 **Merck Serono S. A. (スイス)**

※販売元 **富士フイルムファーマ株式会社**
東京都港区西麻布二丁目26番30号