

** 2020年9月改訂(第5版)
* 2017年11月改訂

	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
5mg	22200AMX00390000	2010年9月	2010年10月	2017年11月
10mg	22200AMX00391000			
15mg	22200AMX00392000			

ノルディトロピン® フレックスプロ® 注5mg **ノルディトロピン® フレックスプロ® 注10mg** **ノルディトロピン® フレックスプロ® 注15mg**

Norditropin® FlexPro®
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: 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 - 医師等の処方箋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[「6. 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

		ノルディトロピン フレックスプロ注		
		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
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
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、予めソマトロピン(遺伝子組換え)製剤を充てんしたカートリッジが専用の
医薬品ペン型注入器に装着された注射剤である。

【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。

効能・効果	用法・用量
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-(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。
* 骨端線閉鎖を伴わ ないヌーナン症候群に 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0.23mg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>

◇ 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 $\geq 4.0\text{cm/年}$

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。

◇ 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 $\geq 4.0\text{cm/年}$
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等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 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。
- (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。
- 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

◇ 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、重症の新生児では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0.5SD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 $\geq 4\text{cm/年}$
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 $\geq 2.0\text{cm/年}$
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$
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。

* ◇ ヌーナン症候群における低身長

- (1) ヌーナン症候群における低身長への適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
- 1) ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。なお、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 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の臨床診断の基準を参照すること。
2) 治療の開始条件
・3歳以上の患者であること
・現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること
- (2) ヌーナン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 $\geq 4\text{cm/年}$
2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が 1.0cm/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 $\geq 2.0\text{cm/年}$
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm/年}$
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。

<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、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。

* ◇ 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/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)。

* ◇ ヌーナン症候群における低身長

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、「ヌーナン症候群における低身長に対する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ので、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之い、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、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。【禁忌】及び「4.副作用」の(1)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、観察を十分に行之い、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、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。
- (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。
	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。	成長ホルモンの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。
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。
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。	成長ホルモンの抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇ 成長ホルモン分泌不全性低身長症

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。

*◇ ヌーナン症候群における低身長

国内臨床試験における安全性評価対象例において51例中10例(19.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が14件認められた。

(1)重大な副作用

- 1)O脚の悪化(頻度不明):O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、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、観察を十分に行之い、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、観察を十分に行之い、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、観察を十分に行之い、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、観察を十分に行之い、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)、T3値の増加及び減少、T4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、外骨腫、大腿骨頭壊死、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、感覚鈍麻等)	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、ALP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

＜ノルディトロピンフレックスプロ注5mg及び10mg＞
使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。
やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、以下の期間内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

- ・25℃以下の場合、冷蔵庫外で保存した日から21日以内
- ・30℃以下の場合、冷蔵庫外で保存した日から14日以内

＜ノルディトロピンフレックスプロ注15mg＞
使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。
やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、25℃以下で保存した日から21日以内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

(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。
- (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) 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m²あたり2.5mg(約0.08mg/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 ^{注)}	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 ^{注)}	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. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

(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(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無有	9 28	4.0±2.4 —	— 7.0±2.4	9.2±2.9 6.7±1.9

平均±SD
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24 I.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(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無有	10 11	3.9±0.7 —	— 6.8±1.4	10.3±2.5 7.0±1.1

平均±SD
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4 I.U.又はノルディトロピン注射用12 I.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(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無有	23 23	3.4±1.3 3.5±1.4	— 6.8±1.6	8.2±1.6 6.9±1.9

平均±SD
注)試験期間12ヵ月未満の例では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 I.U.又はノルディトロピン注射用12 I.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(cm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

平均±SD

3. 軟骨異栄養症における低身長

(ノルディトロピン注射用12 I.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(cm/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

平均±SD

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	24週後	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)
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	p<0.0001

平均±SD

項目	投与群	試験開始	24週後	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)
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	p<0.0001

平均±SD

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	48週後	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)
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	p=0.7684

平均±SD

項目	投与群	試験開始	48週後	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)
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	p=0.1312

平均±SD

5. SGA 性低身長症

SGA 性低身長小児を対象に 0.033mg/kg/日 (0.23mg/kg/週に相当)又は 0.067mg/kg/日 (0.47mg/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	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	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

注) ベースライン時の成長速度SDスコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

* 6. ヌーナン症候群における低身長

ヌーナン症候群における低身長小児を対象に 0.033mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週に相当)又は 0.066mg/kg/日 (0.47 mg/kg/週に相当)を 104週間皮下投与した ¹¹⁾。

1) 身長SDスコアの変化量

項目	投与群	104週後	群間差 (95% 信頼区間) p 値
Δ身長SDスコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	0.84±0.09	0.63 (0.38, 0.88) p<0.0001
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	1.47±0.09	

最小二乗平均±SE
ANCOVA model、有意水準両側 5%

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
身長SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	-3.24±0.76	-2.62±0.71	-2.40±0.72
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	-3.25±0.71	-2.25±0.84	-1.78±0.94
成長速度SDスコア	0.23 mg/kg/週 (n=25)	-1.99±1.17	2.80±1.13	0.58±1.59
	0.47 mg/kg/週 (n=26)	-1.70±1.33	5.01±1.92	2.65±1.76

平均±SD

注) ベースライン時の成長速度SDスコアは本剤の投与開始前1年間の成長速度に基づき算出した。

【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: ソマトロビン (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。

* 【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

ノルディトロピンフレックスプロ注 5 mg: 1 筒
ノルディトロピンフレックスプロ注 10 mg: 1 筒
ノルディトロピンフレックスプロ注 15 mg: 1 筒

【主 要 文 献】

- Gustafsson J.: Acta Pediatr Scand Suppl, **362**: 50, 1989
- Randall R.V.: Acromegaly and Gigantism, Chapter 26: Endocrinology, Vol.I, 1989, W.B. Saunders Company
- 海外 (英国)において実施された生物学的同等性試験 (社内資料)
- 新美仁男ほか: 小児科臨床, **52**: 923, 1999
- 高野加寿恵ほか: 薬理と臨床, **1**: 71, 1991
- 高野加寿恵ほか: 基礎と臨床, **21**: 6812, 1987
- 高野加寿恵ほか: Progr Med, **9**: 1236, 1989
- 清野佳紀ほか: ホルモンと臨床, **43**: 1041, 1995
- Jørgensen, K.D.: Acta Endocrinol, **114**: 124, 1987
- 高野加寿恵ほか: ホルモンと臨床, **35**: 1265, 1987
- * 11) ノルディトロピン 第3相試験 (GHLIQUID-4020) (社内資料)

【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下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

Tel 0120-180363(フリーダイヤル)

ノルディトロピン®、Norditropin®、フレックスプロ®及びFlexPro®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。

製造販売元

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

