

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

長時間作用型ヒト成長ホルモンアナログ製剤
ソマプシタン(遺伝子組換え)

ソグロージャ®

皮下注 5mg
10mg
15mg

Sogroya® Subcutaneous Injection

剤形	注射剤																
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意-医師等の処方箋により使用すること																
規格・含量	ソグロージャ®皮下注5mg : 1筒(1.5mL)中 ソマプシタン(遺伝子組換え) 5mg ソグロージャ®皮下注10mg : 1筒(1.5mL)中 ソマプシタン(遺伝子組換え) 10mg ソグロージャ®皮下注15mg : 1筒(1.5mL)中 ソマプシタン(遺伝子組換え) 15mg																
一般名	和名: ソマプシタン(遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Somapacitan (Genetical recombination) (JAN)																
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table><thead><tr><th></th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>ソグロージャ®皮下注5mg</td><td>2021年 1月22日</td><td>2021年11月25日</td><td>2021年12月10日</td></tr><tr><td>ソグロージャ®皮下注10mg</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>ソグロージャ®皮下注15mg</td><td>2023年 6月26日</td><td>2023年11月22日</td><td>2024年 2月16日</td></tr></tbody></table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	ソグロージャ®皮下注5mg	2021年 1月22日	2021年11月25日	2021年12月10日	ソグロージャ®皮下注10mg				ソグロージャ®皮下注15mg	2023年 6月26日	2023年11月22日	2024年 2月16日
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日														
ソグロージャ®皮下注5mg	2021年 1月22日	2021年11月25日	2021年12月10日														
ソグロージャ®皮下注10mg																	
ソグロージャ®皮下注15mg	2023年 6月26日	2023年11月22日	2024年 2月16日														
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: ノボ ノルディスク ファーマ株式会社																
医薬情報担当者の連絡先																	
問い合わせ窓口	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室 Tel 0120-180363(フリーダイヤル) 医療関係者向けホームページ URL https://www.novonordisk.co.jp																

本 IF は 2023 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か・審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかな文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	28
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	28
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	29
3. 製品の製剤学的特性	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 警告内容とその理由	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 禁忌内容とその理由	31
6. RMPの概要	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
II. 名称に関する項目	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
1. 販売名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	31
2. 一般名	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
3. 構造式又は示性式	3	7. 相互作用	34
4. 分子式及び分子量	3	8. 副作用	36
5. 化学名(命名法)又は本質	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3	10. 過量投与	40
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	40
1. 物理化学的性質	4	12. その他の注意	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	42
IV. 製剤に関する項目	5	2. 毒性試験	42
1. 剤形	5	X. 管理的事項に関する項目	46
2. 製剤の組成	6	1. 規制区分	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 有効期間	46
4. 力価	6	3. 包装状態での貯法	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	4. 取扱い上の注意点	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 患者向け資材	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	6. 同一成分・同効薬	46
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	7. 国際誕生年月日	46
9. 溶出性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	47
10. 容器・包装	7	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	47
11. 別途提供される資材類	7	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	47
12. その他	7	11. 再審査期間	47
V. 治療に関する項目	8	12. 投薬期間制限に関する情報	47
1. 効能又は効果	8	13. 各種コード	47
2. 効能又は効果に関連する注意	8	14. 保険給付上の注意	47
3. 用法及び用量	8	XI. 文献	48
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 引用文献一覧	48
5. 臨床成績	11	2. その他の参考文献	49
VI. 薬効薬理に関する項目	20	XII. 参考資料	50
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20	1. 主な外国での発売状況	50
2. 薬理作用	20	2. 海外における臨床支援情報	55
VII. 薬物動態に関する項目	24	XIII. 備考	59
1. 血中濃度の推移	24	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	59
2. 薬物速度論的パラメータ	26	2. その他の関連資料	59
3. 母集団(ポピュレーション)解析	26		
4. 吸収	27		
5. 分布	27		
6. 代謝	28		
7. 排泄	28		
8. トランスポーターに関する情報	28		

略語表

略語	略語内容
AGHD	成人成長ホルモン分泌不全症
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	最高血中濃度
CT	コンピュータ断層撮影法
CYP	シトクロムP450
DNA	デオキシリボ核酸
DXA	二重エネルギーX線吸収法
EC ⁵⁰	50%効果濃度
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品局
GFR	糸球体ろ過量
eGFR	推定糸球体ろ過量
GH	成長ホルモン
GHBP	成長ホルモン結合タンパク質
GHR	成長ホルモン受容体
HbA1c	ヘモグロビンA1c
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
hGH	ヒト成長ホルモン
hGHR	ヒト成長ホルモン受容体
hPRL	ヒトプロラクチン
hPRLR	ヒトプロラクチン受容体
HSA	ヒト血清アルブミン
IGF-I	インスリン様成長因子-I
JAK/STAT	シグナル伝達経路
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版
PRLR	プロラクチン受容体
P-STAT5	リン酸化シグナル伝達兼転写活性化因子5
QOL	生活の質
RMP	医薬品リスク管理計画
SPC	欧州連合の添付文書 (Summary of Product Characteristics)
小児GHD	成長ホルモン分泌不全性低身長症
本剤	ソグルーヤ®皮下注
本薬	ソマブシタン(遺伝子組換え)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ソグルーヤ®皮下注(本剤)は成長ホルモン(GH)製剤であり、デンマークのノボ ノルディスク社によって開発されたソマブシタン(遺伝子組換え)(本薬)を有効成分とする週1回皮下注射用の長時間作用型のヒト成長ホルモン(hGH)誘導体である。本薬は、単一置換を含むアミノ酸骨格にアルブミン結合部位(側鎖)が接合しており、内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合により、本薬の消失が遅延し、その結果、消失半減期及び作用持続時間が延長する。

成人成長ホルモン分泌不全症は、発症時期により小児期発症と成人期発症に分けられ、さまざまな臓器系に影響を与え、多因子性の複数の疾患を伴う慢性疾患である。成人成長ホルモン分泌不全症は、腹腔内及び内臓脂肪型肥満の増加ならびに除脂肪体重、筋肉量及び筋力の低下をはじめとする体組成の異常や、脂質プロファイルの異常、生活の質(QOL)の低下を伴う^{1,2,3}。

その中でも重症成人成長ホルモン分泌不全症*患者に対しては、GH補充療法が行われ、主に体組成異常を正常化する。GHは、除脂肪体重及び筋肉量を増加させる一方で、体脂肪、特に内臓脂肪組織を減少させることにより成人成長ホルモン分泌不全症の病態の多くを改善すると認識されている^{3,4,5}。

成人成長ホルモン分泌不全症患者に対するGH補充療法は、数年または生涯にわたり投与を要することも多く、これまでのhGH製剤では、主に1日1回の皮下投与として実施されており、毎日の治療に負担を感じる患者も少なくない³。また、成人成長ホルモン分泌不全症患者は複数のホルモン分泌不全を併発していることも多く、他の補充療法も実施する必要がある⁶。

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、血中GH及びインスリン様成長因子-I(IGF-I)レベルの低下による成長速度の低下、予測される身長と比較して顕著に低い最終成人身長を特徴とする⁷。出生時に既に成長ホルモン分泌不全を発症している可能性があるが、一般的には小児期の最初の数年で発見される。成長ホルモン分泌不全性低身長症におけるGH補充療法の第一の治療目標は、長軸成長の正常化である^{8,3,15,9}。成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する現行の標準治療は、半減期が短く、1日1回の皮下投与を必要とするソマトロピン製剤による補充療法である。成長ホルモン分泌不全性低身長症において、GHの1日1回投与開始後1年間で、66%の小児でアドヒアランス不良(週あたり1回以上処方された製剤の投与を行わなかった)が報告された¹⁰。アドヒアランス不良は成長ホルモン分泌不全性低身長症の長軸方向の正常な成長を妨げ、治療失敗による心理及び行動に対する負の影響をもたらし、生活の質を低下させる^{11,12}。

このような背景から、実臨床では、少ない注射回数でGH補充を可能にする長時間作用型のGH製剤が待ち望まれていた。

本剤は、海外において、成人成長ホルモン分泌不全症を効能又は効果とする製造販売承認申請を、米国食品医薬品局(FDA)及び欧州医薬品庁(EMA)及び英国の規制当局に対して行い、2020年8月に米国、2021年3月に欧州連合及び同年10月に英国で承認された。また、成長ホルモン分泌不全性低身長症を効能又は効果とする製造販売承認申請を、サウジアラビアの規制当局及び米国食品医薬品局(FDA)にて行い、それぞれ2023年1月、2023年4月に承認された。本邦においても、2020年2月に5mg製剤及び10mg製剤に対し「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」を効能又は効果とする製造販売承認申請を行い、2021年1月に承認された。また、2022年6月に「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」の効能又は効果を追加とする製造販売承認一部変更申請を行い、2023年6月に承認された。これと同時に2022年6月に「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」を効能又は効果とする15mg製剤の剤形追加に係る承認申請を行い、2023年6月に承認された。

※ 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「脳下垂体機能障害に関する調査研究」班編集 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。

2. 製品の治療学的特性

- 週1回、皮下注射用の長時間作用型ヒト成長ホルモンアナログ製剤である。(「V.治療に関する項目 3.用法及び用量」の項参照)
- hGH製剤で未治療の重症成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした臨床試験において、躯幹部体脂肪率(%)のベースラインから投与後34週までの変化量(DXAにより測定)は、本剤週1回投与のプラセボに対する優越性が検証された[群差(本剤群-プラセボ群)の両側95%信頼区間の上限が0未満]。また、体組成関連項目の改善およびIGF-I SDスコアの上昇が認められた。(「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 ①国際共同第III相試験(NN8640-4054試験:主要試験期間)」の項参照)
- 1日1回投与のhGH製剤にて治療中の日本人成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした臨床試験では、ベースライン時の体組成関連項目に対する投与後52週におけるGH治療の効果は本剤群及びノルデイトロピン群のいずれでも維持されており、IGF-I SDスコアについても投与群間で大きな差は認められなかった。(「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験 2)安全性試験 ②国内第III相試験(NN8640-4054試験:延長期間)」の項参照)
- hGH製剤で未治療の成長ホルモン分泌不全性低身長患者を対象とした臨床試験(NN8640-4263試験)において、主要評価項目である投与52週時の年間成長速度について、本剤群のノルデイトロピン群に対する非劣性が示され、身長SDスコア等の副次評価項目についても、本剤群とノルデイトロピン群で同程度の改善傾向が認められた。また、NN8640-4263試験の延長期間及び第2相臨床試験(NN8640-4172試験(投与4年間))において、本剤が継続投与さ

れた期間中、成長に関する項目に対する改善傾向は維持されていた。「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験 1)有効性検証試験 ②国際共同第III相試験(NN8640-4263試験:主要期間)」、「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験 2)安全性試験 ③国際共同第II相試験(NN8640-4172試験:延長期間、安全性延長期間及び長期安全性延長期間)」及び「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験 2)安全性試験 ④国際共同第III相試験(NN8640-4263試験:安全性延長期間)」の項参照

- 重大な副作用として、甲状腺機能亢進症(頻度不明)、糖尿病(頻度不明)、痙攣(頻度不明)及びネフローゼ症候群(頻度不明)が設定されている。主な副作用として、頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、関節痛、疲労、末梢性浮腫、体重増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加などが報告されている。「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8.副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は、1.5mLカートリッジに入った溶解操作が不要なリキッドタイプ製剤で、複数回投与可能な使い捨てのプレフィルドペン型注入器に装填された製剤である。「IV.製剤に関する項目」の項参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照

(2023年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
糖代謝障害	新生物	・糖尿病を合併する患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査(小児 GHD)
・長期使用に関する特定使用成績調査(AGHD)(Study ID:NN8640-4638)
・長期使用に関する特定使用成績調査(小児GHD)(Study ID:NN8640-5005)
・製造販売後臨床試験(小児GHD)(Trial ID:NN8640-4263)
・製造販売後臨床試験(小児GHD)(Trial ID:NN8640-4172)
有効性に関する調査・試験の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査(小児GHD)

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ソグロージャ®皮下注 5mg
ソグロージャ®皮下注 10mg
ソグロージャ®皮下注 15mg

(2) 洋名

Sogroya® Subcutaneous Injection

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ソマブシタン(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Somapacitan (Genetical Recombination)(JAN)

(3) ステム

成長ホルモン誘導体:som-

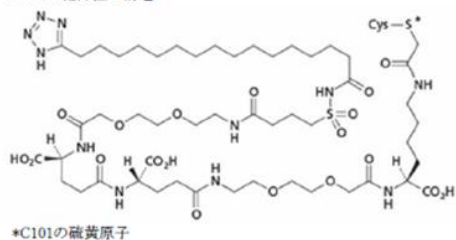
3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

FPTIPLSRLF DNAMLRHRL HQLAFDTYQE FEEAYIPKEQ KYSLQNPQT
SLCFSESIPT PSNREETQQK SNLELLRISL LLIQSWLEPV QFLRSVFANS
CVYGDSDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS
HNDDALLKNY GLLYCFRKOM DKVETFLRIV QCRSVESGCG F

C101:アルキル化部位

アルキル化部位の構造



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{1038}H_{1609}N_{273}O_{319}S_9$

分子量 : 23,305.10

5. 化学名(命名法)又は本質

本質: ソマブシタンは、遺伝子組換えヒト成長ホルモン類縁体であり、101番目のロイシン残基がシステイン残基に置換され、16-(1*H*-テトラゾール-5-イル)ヘキサデカン酸及び4-カルボキシプロピルスルホンアミドが、1個のε-アミノ基がアシル化されたリシン、2個の8-アミノ-3,6-ジオキサオクタン酸及び2個のグルタミン酸から構成されるリンカーを介して101番目のシステイン残基に結合している。ソマブシタンは、191個のアミノ酸残基からなる修飾タンパク質である。

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

記号番号 : NN8640(治験番号)

NNC0195-0092、NNC195-0092、NNC0195-0000-0092(開発番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明な液である。

(2) 溶解性

水に溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

等電点 約4.9(等電点電気泳動法)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-80±10℃	48 箇月	ポリエチレンテレフタレート グリコール(PETG)及びポリ エチレンテレフタレート (PET)容器	いずれの試験結果も規格内であつた。
加速試験	5±3℃	3 箇月		一部の不純物に増加が認められたが、その他の項目は規格内であつた。
	25±2℃	28 日		一部の不純物に増加が認められたが、その他の項目は規格内であつた。

測定項目:性状、pH、比活性、含量、目的物質関連物質、不純物

3. 有効成分の確認試験法、定量法

液体クロマトグラフィー、ペプチドマップ

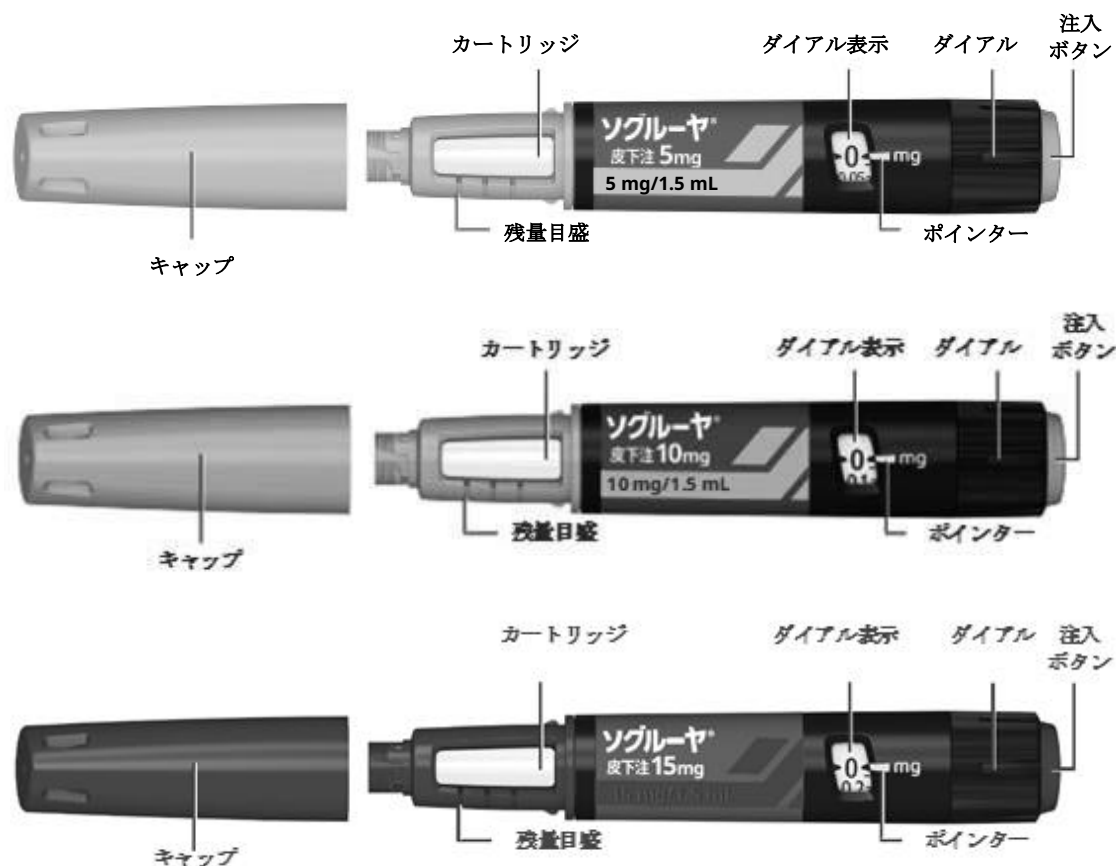
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

複数回使用の注射剤。予め薬液を充填したカートリッジと、ペン型注入器（容量調整機能付き、一般的名称：医薬品ペン型注入器、製造販売業者：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社）を組み合わせたコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状



性状

澄明～僅かに濁った無色～微黄色であり、微粒子を認めない。

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)

ソグルーヤ®皮下注5mg	パステルブルー
ソグルーヤ®皮下注10mg	レモンイエロー
ソグルーヤ®皮下注15mg	ラズベリーレッド

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 6.5 - 7.1

浸透圧比(生理食塩水に対する比): 約1.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1 筒(1.5 mL)中

		ソグルーヤ®皮下注 5mg	ソグルーヤ®皮下注 10mg	ソグルーヤ®皮下注 15mg
有効成分	ソマプシタン(遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
添加剤	L-ヒスチジン	1.02mg	1.02mg	1.02mg
	D-マンニトール	66mg	66mg	66mg
	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	1.5mg	1.5mg	1.5mg
	フェノール	6.0mg	6.0mg	6.0mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	5 ± 3℃ 遮光	24 箇月	一次包装容器 (カートリッジ)	性状 pH 含量 目的物質関連物質 不純物 フェノール 不溶性微粒子 無菌 比活性 保存効力	目的物質関連物質及び不純物のわずかな増加が認められたが、いずれの試験結果も規格内であった。
加速試験	25 ± 2℃ 遮光	6 箇月		性状 pH 含量 目的物質関連物質 不純物 フェノール 比活性	一部の不純物及び目的物質関連物質に増加が認められた。
光安定性試験	総照度120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上		一次包装容器(カートリッジ)をペン型注入器に組込んだ形態	含量 目的物質関連物質 不純物	いずれの試験結果も評価基準に適合した。

使用時の安定性

使用時を想定し、以下の条件において、一定時間毎にカートリッジの上下置換及びゴム栓の針刺しを行い、試験を実施した。

保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
5 ± 3℃ [30 ± 2℃における 72 時間 (3 日間)を含む]	6 週間	一次包装容器 (カートリッジ)	性状 pH 含量 目的物質関連物質 不純物 フェノール 保存効力	いずれの試験項目においても、針刺し操作及び反転していない対照試料(保存条件は試験試料と同一)と同様であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ソグルーヤ[®]皮下注5mg : 1.5mL 1本、取扱説明書を同梱

ソグルーヤ[®]皮下注10mg : 1.5mL 1本、取扱説明書を同梱

ソグルーヤ[®]皮下注15mg : 1.5mL 1本、取扱説明書を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カートリッジ	ガラス
プランジャー	クロロブチルゴム
ゴム栓	プロモブチルゴム、イソブレンゴム
注入器	ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン重合樹脂

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<5mg/10mg>

・成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)
(設定理由)

重症成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象として実施した3つの第III相臨床試験(NN8640-4054試験、NN8640-4244試験及びNN8640-4043試験)の成績、及び国内の成人成長ホルモン分泌不全症診療ガイドライン⁶(「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」)における、GH補充療法の対象患者の定義に基づき「効能又は効果」を設定した。

3つの第III相臨床試験において、本剤は、重症成人成長ホルモン分泌不全症患者に対して有用であることが示されたこと及び既存のhGH製剤における効能・効果を考慮し、本剤の「効能又は効果」を「成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)」と設定した。

<5mg/10mg/15mg>

・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
(設定理由)

二次性徴初来前の成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした国際共同第II相試験(NN8640-4172試験)及び国際共同第III相試験(NN8640-4263試験)の試験対象集団及び試験成績に基づき「効能又は効果」を設定した。

本剤(0.16 mg/kg)を週1回投与した際の有効性及び安全性は、成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する既存のhGH製剤による治療と同様であることが示唆され、既存のhGH製剤における効能・効果を考慮し、本剤の「効能又は効果」を「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」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<成人成長ホルモン分泌不全症>

5.1 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、重症の基準に該当する患者に限定すること。診断及び重症の基準は、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。

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

5.2 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。

(解説)

<成人成長ホルモン分泌不全症>

5.1 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」を参照し、成人成長ホルモン分泌不全症と診断した後、本剤を投与すること。

(社)日本内分泌学会:「間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き」内、「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」
http://www.j-endo.jp/modules/edu/index.php?content_id=5

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

5.2 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」を参照し、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断した後、本剤を投与すること。

(社)日本内分泌学会:「間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き」内、「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」

http://www.j-endo.jp/modules/edu/index.php?content_id=5

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<成人成長ホルモン分泌不全症>

通常、ソマブシタン(遺伝子組換え)として1.5 mgを開始用量とし、週1回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の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が、最高用量は8.0 mgとする。

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

通常、ソマブシタン(遺伝子組換え)として0.16mg/kgを、週1回、皮下注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<成人成長ホルモン分泌不全症>

用法:

第I相試験(NN8640-3947試験及びNN8640-3915試験)では、本剤の週1回投与を1~2回実施した後に定常状態に到達し、定常状態では、本剤は投与後1日以内に最高濃度に達した。定常状態における平均血中ソマピタン濃度推移プロファイルから1週間の投与間隔の終了まで曝露が持続することが示された。さらに、第III相臨床試験において週1回皮下投与することで、本剤の有効性及び安全性が確認されたため、「週1回、皮下投与」を設定した。

開始用量:

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした3つの第III相臨床試験(NN8640-4054試験、NN8640-4244試験及びNN8640-4043試験)における本剤の開始用量は、1.0 mg/週~2.0 mg/週の範囲であった。これは、60歳超の被験者で1.0 mg/週、60歳以下の被験者で1.5 mg/週、経口エストロゲンを投与している女性被験者で2.0 mg/週の設定であり、年齢に応じて、また、女性の場合は経口エストロゲンの投与の有無により個別の開始用量を設定することを推奨している海外の診療ガイドラインであるコンセンサスガイドライン¹⁵(Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GHD)に従うものであった。第III相臨床試験では、各開始用量で投与を開始した後に、IGF-I SDスコアが目標値の範囲(-0.5超2以下)内となるように本剤の用量調整を行った。NN8640-4054試験では、いずれの開始用量グループにおいても大部分の被験者で開始用量から用量調整なし又は増量していた。NN8640-4043試験及びNN8640-4244試験においても同様の傾向がみられた。開始用量グループ別の有効性については、経口エストロゲンを投与していた女性被験者では他の2つのグループと比較して脂肪に関連するパラメータの減少の程度は小さい傾向がみられたものの、いずれの開始用量グループにおいても体組成の改善効果が認められた。また、第III相臨床試験において本剤の開始用量別の有害事象の発現状況に明らかな違いはみられなかった。

以上の通り、第III相臨床試験における治験実施計画書での設定及びその試験結果に基づき、本剤の開始用量は、60歳以下の被験者での1.5 mg/週を基準に、患者の状態に応じて適宜増減することとした。なお、60歳超の年齢、経口エストロゲンを服用中、又は中等度肝機能障害を有するなどの開始用量を増減する必要がある患者背景ごとの推奨開始用量に関しては、添付文書「用法及び用量に関連する注意7.1」を設定した。

用量調整:

第III相臨床試験では、あらかじめ設定したアルゴリズムに従い、IGF-I SDスコアを指標として最適な維持用量となるよう用量調整を行った結果、治療中のIGF-I SDスコアは目標とするスコア範囲内(-0.5超2以下)となった。また、外国人成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第I相試験(NN8640-3947試験)において、0.12 mg/kg群(平均投与量9.6 mg、最高投与量11.6 mg)までの用量で安全性に問題は認められなかったことに基づき、第III相臨床試験での最高用量は8 mgとされた。各試験における最高投与量は、NN8640-4054試験及びNN8640-4043試験では8.0 mg、NN8640-4244試験では4.8 mgであった。各試験における最高投与量が投与された被験者で安全性に特段の問題は認められなかった。

実臨床では、ガイドラインに従い、成人成長ホルモン分泌不全症治療におけるGH製剤の用量は、低用量から開始して臨床的反応や有害事象の発現に応じ、血清中IGF-I濃度を用量調整の指針として徐々に用量調整し、個々の患者の必要量に基づき決定する。

以上より、投与開始後に臨床的反応及び血清中IGF-I濃度等に応じて個別に用量調整を行い、最高用量を8.0 mgとすることとした。さらなる用量調整方法は、添付文書「用法及び用量に関連する注意7.2」に記載した。

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした国際共同第II相試験(4172試験)において、投与26週時及び投与52週時のいずれにおいても、年間成長速度、年間成長速度SDスコア、身長SDスコア及びIGF-1 SDスコアが用量依存的に改善する傾向が認められ、本剤0.16 mg/kgが最も効果的な用量と考えられた。成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした国際共同第III相試験(4263試験)の用法・用量を本剤0.16 mg/kgの週1回投与とし、その結果、主要評価項目である投与52週時の年間成長速度について、本剤群のノルディトロピン群に対する非劣性が示され、副次評価項目である年間成長速度SDスコア、身長SDスコア、IGF-I SDスコア及び骨年齢/暦年齢比のベースラインからの変化量は、投与群間で同程度であった。また、4263試験等において認められた主な有害事象はhGH製剤で既知の事象であり、ノルディトロピン群と比較して本剤群で新たに懸念すべき事象は認められなかった。

以上より、本剤の用量・用量を本剤0.16 mg/kgを週1回、皮下投与とすることとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

7.2 投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から3日以内であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。投与日から3日を超過していれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも4日間以上間隔を空けること。

(解説)

本剤の投与を忘れた場合及び投与が遅れた場合の影響を評価するため、臨床試験から得られたデータを用いてシミュレーションを行い設定した。

1. 投与を忘れず定期的に投与した場合

- ソマパシタンの薬物動態
図 A の線 (Recommended): 成人成長ホルモン分泌不全症患者への投与
- IGF-I プロファイル
図 B の線 (Recommended): 成人成長ホルモン分泌不全症患者への投与
図 C, 図 D の線 (Weekly dosing (no change)): 成長ホルモン分泌不全性低身長症患者への投与

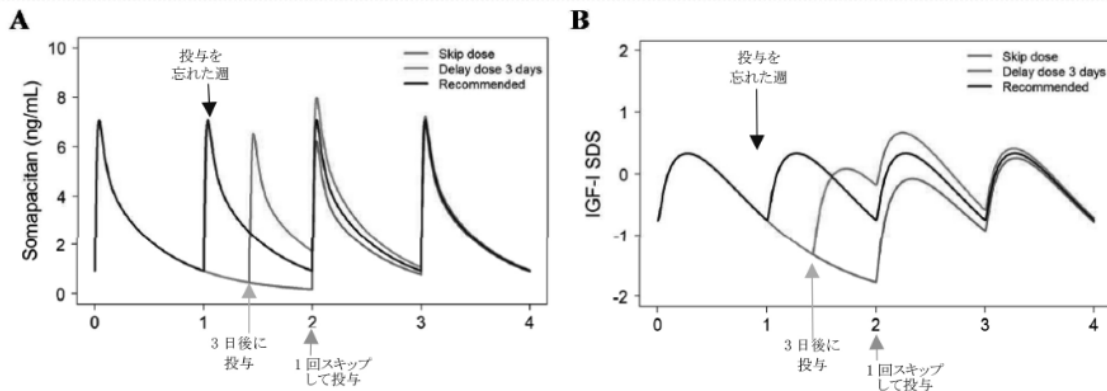
2. 投与を 1 回スキップした場合 (1 週目での投与をスキップして 2 週目で投与)

- ソマパシタンの薬物動態
図 A の線 (Skip dose): 成人成長ホルモン分泌不全症患者への投与
ソマパシタン濃度は低下するが、投与を忘れた時点から 2 週間 (3 週目) には完全に回復すると予想される。
- IGF-I プロファイル
図 B の線 (Skip dose): 成人成長ホルモン分泌不全症患者への投与
IGF-I 濃度も低下すると考えられるが、投与を忘れた時点から 2 週間 (3 週目) で定期的に投与した場合の定常状態におけるプロファイルに完全に回復すると予想される。
図 C の線 (Skip dose): 成長ホルモン分泌不全性低身長症患者への投与
あらかじめ定めた週 1 回の投与を再開してから、1~2 回の投与で定常状態に到達する。

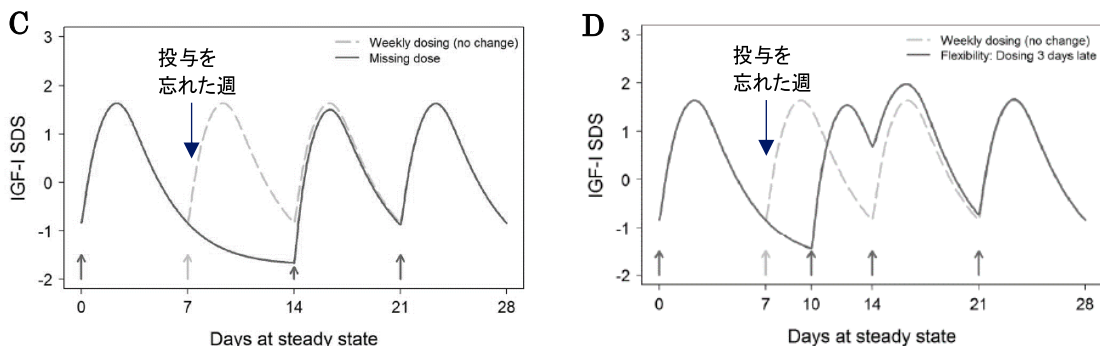
3. 投与が 3 日間遅れた場合 (1 週目での投与を忘れ、3 日後に投与)

- ソマパシタンの薬物動態: 図 A の線 (Delay dose 3 days): 成人成長ホルモン分泌不全症患者への投与
ソマパシタンの最高濃度はやや低くなると予想されるが、トラフ濃度は、定期的に投与した場合の定常状態における濃度よりも高くなる。ソマパシタン濃度は、投与が遅れた時点から 2 週間 (3 週目) で完全に回復する。
- IGF-I プロファイル:
図 B の線 (Delay dose 3 days): 成人成長ホルモン分泌不全症患者への投与
定期的に投与した場合の定常状態における値よりも低くなると予想されるが、その後続く 2 回の投与後のピーク値は、定期的に投与した場合の定常状態における値と比較して、1 回目ではやや低値、2 回目ではやや高値となる。
IGF-I 濃度は投与が遅れた時点から 2 週間後 (3 週目) の投与後に回復する。
図 D の線 (Delay dose 3 days): 成長ホルモン分泌不全性低身長症患者への投与
あらかじめ定めた週 1 回の投与を再開してから、1~2 回の投与で定常状態に到達する。

成人成長ホルモン分泌不全症患者への投与¹³



成長ホルモン分泌不全性低身長症患者への投与¹⁴



<成人成長ホルモン分泌不全症>

7.3開始用量は、患者の年齢、性別、合併症等の患者の状態に応じて適宜増減すること。通常は1.5mgから投与を開始するが、60歳超の患者では1.0mg、経口エストロゲン服用中の女性患者では2.0mgを目安に投与を開始すること。中等度の肝機能障害患者では、低用量から投与を開始する等、慎重に投与すること。[9.3.2, 9.8, 10.2参照]

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第 III 相臨床試験 (NN8640-4054 試験、NN8640-4244 試験及び NN8640-4043 試験)における本剤の開始用量は 1.5mg/週とし、60 歳超の被験者で 1.0mg/週、経口エストロゲンを投与している女性被験者で 2.0mg/週で実施された。これは、コンセンサスガイドライン¹⁵⁾にて、年齢に応じて、また、女性の場合は経口エストロゲンの投与の有無により個別の開始用量を設定することを推奨していることから設定された。

これらの試験結果に基づき、本剤の開始用量は、60 歳以下の被験者での 1.5mg/週を目安に、患者の状態に応じて適宜増減することとした。また、60 歳超の年齢、経口エストロゲンを服用中、又は中等度肝機能障害を有するなどの開始用量を増減する必要がある患者背景ごとの推奨開始用量を設定した。

<成人成長ホルモン分泌不全症>

7.4 投与量は、臨床症状及び血清 IGF-I 濃度により調整すること。投与開始後、2～4 週間に 1 回を目安に投与量の調整を行い、増量する場合は 1 回あたり 0.5mg～1.5mg を目安とする。その後も定期的に血清 IGF-I 濃度を測定し、基準範囲上限を超えないようにする。副作用の発現や血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えた場合は、投与量の減量、一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。[8.5, 8.7, 17.1.1, 17.1.2 参照]

(解説)

第 III 相臨床試験での用量調整のための IGF-I 測定頻度、用量調整アルゴリズム¹⁶⁾および得られた成績に基づき、用量調整の目安として設定した。

<成人成長ホルモン分泌不全症>

7.5 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。

(解説)

健康者においても、年齢により生理的な GH の分泌量や血清 IGF-I 濃度は大きく変動し、思春期において最も高濃度となり、加齢による GH の分泌低下とともに減少する¹⁷⁾。GH の投与量は年齢に応じた血清 IGF-I 濃度の基準範囲内とする必要がある。本剤の投与無しでも、血清 IGF-I 濃度が基準範囲内となる場合は本剤の投与を中止する必要があることから、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の効能又は効果の承認取得時(初回承認時)

臨床試験の種類	試験番号	対象 (無作為割り付け 被験者数)	評価/ 参考	概要
海外第I相試験	NN8640-3915	健康被験者 (単回投与: 外国人: 40例、 反復投与: 日本人: 32例、 外国人: 33例)	◎	本剤を単回又は反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討 プラセボ対照、無作為割り付け、二重盲検試験
海外第I相試験	NN8640-4491	外国人健康被験者 (33例)	○	5 mg製剤と10 mg製剤の生物学的同等性を検討 無作為割り付け、二重盲検、3期クロスオーバー試験
海外第I相試験	NN8640-4237	外国人健康被験者 (7例*)	○	本剤の ³ H標識体を単回皮下投与したときの薬物動態を検討 非盲検試験
海外第I相試験	NN8640-3947	外国人成人成長ホルモン 分泌不全症患者 (35例)	○	本剤又はノルディトロピンを反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検試験
海外第I相試験	NN8640-4297	外国人被験者 (44例*)	○	腎機能障害の程度別に薬物動態、薬力学及び安全性を検討 非盲検、並行群間試験
海外第I相試験	NN8640-4298	外国人被験者 (34例*)	○	肝機能障害の程度別に薬物動態、薬力学及び安全性を検討 非盲検、並行群間試験

国際共同第III相試験	NN8640-4054	重症成人成長ホルモン分泌不全症患者 (日本人:46例、 全集団:301例)**	◎	本剤の有効性及び安全性を検討 プラセボ対照(二重盲検)、実薬対照(非盲検)、 無作為割り付け、並行群間比較試験*
国内第III相試験	NN8640-4244	日本人重症成人成長ホル モン分泌不全症患者 (62例)	◎	本剤の安全性及び有効性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間 比較試験
国際共同第III相試験	NN8640-4043	重症成人成長ホルモン分 泌不全症患者 (日本人:17例、 全集団:92例)	◎	本剤の安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間 比較試験

◎:評価資料 ○:参考資料

*:治験薬の投与を受けた被験者数、**:主要試験期間で無作為割り付けされた被験者数、#:プラセボ群は本剤群に対して二重盲検、実薬(ノルディトロピン)群はプラセボ群及び本剤群に対して非盲検。主要試験期間完了後、272例(日本人45例)が非盲検の延長期間に移行。本剤群の被験者は延長期間でも本剤投与を継続。プラセボ群の被験者は本剤群に移行。ノルディトロピン群の被験者は本剤群又はノルディトロピン群のいずれかに再度無作為割り付け。

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の効能又は効果 追加承認時

臨床試験の種類	試験番号	対象 (無作為割り付け 被験者数)	評価/ 参考	概要
海外第I相試験	NN8640-3915	健康被験者 (単回投与:外国人:40例、 反復投与:日本人:32例、 外国人:33例)	◎	本剤を単回又は反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討 プラセボ対照、無作為割り付け、二重盲検試験
海外第I相試験	NN8640-4042	外国人成長ホルモン分泌 不全性低身長症患者 (32例)	◎	本剤を単回皮下投与又はノルディトロピンを反復 皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力 学を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検試験
国際共同第II相試験	NN8640-4172	成長ホルモン分泌不全性 低身長症患者 (日本人:12例、 全集団:59例)	◎	本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、並行群間比較試験*
国際共同第III相試験	NN8640-4263	成長ホルモン分泌不全性 低身長症患者 (日本人:30例、 全集団:200例)	◎	本剤の有効性及び安全性を検討 実薬対照、無作為割り付け、非盲検、並行群間 比較試験

◎:評価資料

*:主要期間及び延長期間において、本剤の各用量群は二重盲検下で、ノルディトロピン群は非盲検下で投与された。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験及び反復投与試験

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

2) QT/QTc試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

国際共同第II相試験 (NN8640-4172試験: 主要期間)¹⁸

対 象	<p>hGH製剤で未治療の2.5歳以上10.0歳以下(男児)又は2.5歳以上9.0歳以下(女児)の二次性徴発来前(Tanner分類の1度に分類される被験者)の成長ホルモン分泌不全性低身長症患者59例〔本剤0.04 mg/kg群16例(日本人3例)、本剤0.08 mg/kg群15例(日本人3例)、本剤0.16 mg/kg群14例(日本人3例)、ノルデイトロピン群14例(日本人3例)〕(コホートI)。</p> <p>また、長期安全性延長期間では、2つのコホートが追加された〔組み入れ時点で年齢2.5歳未満の成長ホルモン分泌不全性低身長症患者1例(日本人)(コホートII)及び骨端線閉鎖を伴わない10.0歳超17.0歳以下(男児)又は9.0歳超17.0歳以下(女児)の成長ホルモン分泌不全性低身長症患者9例(うち日本人1例)(コホートIII)〕。</p>																																																																								
試験方法	<p>実薬対照無作為割り付け並行群間比較試験</p> <p>スクリーニング期間(2~3週間)、主要期間(26週間)、延長期間(26週間)、安全性延長期間(2年間)、長期安全性延長期間(4年間)及び後観察期間(30日間)で構成された。</p> <p>主要期間及び延長期間において、本剤の各用量群は二重盲検下で、ノルデイトロピン群は非盲検下で投与された。</p>																																																																								
投与方法	<p>主要期間及び延長期間では、本剤(0.04、0.08若しくは0.16 mg/kg)を週1回、又はノルデイトロピン0.034 mg/kgを1日1回、52週間皮下投与した。安全性延長期間では、各本剤群の被験者は本剤0.16 mg/kgを週1回、ノルデイトロピン群の被験者はノルデイトロピン0.034 mg/kgを1日1回、2年間皮下投与した。長期安全性延長期間では、追加されたコホートII及びコホートIIIの被験者を含め、本剤0.16 mg/kgを週1回、皮下投与した。</p>																																																																								
主 要 評 価 項 目	<p>主要期間(投与26週時)の年間成長速度</p>																																																																								
主 な 副 次 的 評 価 項 目	<p>主要期間における主な副次的評価項目</p> <p>年間成長速度SDスコア、身長SDスコア及びIGF-I SDスコアのベースラインから投与後26週までの変化量</p>																																																																								
結 果	<p>主要評価項目である主要期間(投与26週時)の年間成長速度は、以下のとおりである。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>本剤0.04 mg/kg群</th> <th>本剤0.08 mg/kg群</th> <th>本剤0.16 mg/kg群</th> <th>ノルデイトロピン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年間成長速度 (cm/年)</td> <td>7.96±2.04 (14)</td> <td>10.92±1.90 (15)</td> <td>12.88±3.46 (14)</td> <td>11.35±3.27 (14)</td> </tr> <tr> <td>ノルデイトロピン群との 群間差^{a)} [95%信頼区間]</td> <td>-3.66 [-5.57, -1.76]</td> <td>-0.55 [-2.41, 1.32]</td> <td>1.67 [-0.22, 3.56]</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均±標準偏差(被験者数)</p> <p>a: 投与群、年齢(6歳未満、6歳以上)、性別、地域、性別と年齢の交互作用、ベースライン時の身長を説明変数とし、すべての説明変数が評価時点(投与13週時、投与26週時)でネストされたMMRMにより算出された。被験者内相関として、無構造の分散共分散行列が仮定された。なお、群間比較の多重性は調整されなかった。</p> <p>主要期間における主な副次的評価項目の結果は、以下のとおりである。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th rowspan="2">評価時点</th> <th>本剤</th> <th>本剤</th> <th>本剤</th> <th rowspan="2">ノルデイトロピン群</th> </tr> <tr> <th>0.04 mg/kg群</th> <th>0.08 mg/kg群</th> <th>0.16 mg/kg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">年間 成長速度 SDスコア</td> <td>ベースライン</td> <td>-2.86±1.87(14)</td> <td>-1.84±1.67(15)</td> <td>-2.85±1.84(14)</td> <td>-3.14±2.14(14)</td> </tr> <tr> <td>投与26週時</td> <td>2.07±2.39(14)</td> <td>5.43±2.48(15)</td> <td>7.17±4.78(14)</td> <td>5.89±4.14(14)</td> </tr> <tr> <td>投与26週時の 変化量</td> <td>4.93±3.25(14)</td> <td>7.27±3.76(15)</td> <td>10.01±4.67(14)</td> <td>9.02±5.03(14)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">身長 SDスコア</td> <td>ベースライン</td> <td>-4.07±1.93(14)</td> <td>-3.53±1.49(15)</td> <td>-3.84±2.02(14)</td> <td>-3.39±1.05(14)</td> </tr> <tr> <td>投与26週時</td> <td>-3.75±1.89(14)</td> <td>-2.89±1.28(15)</td> <td>-2.94±1.63(14)</td> <td>-2.73±0.91(14)</td> </tr> <tr> <td>投与26週時の 変化量</td> <td>0.31±0.29(14)</td> <td>0.63±0.29(15)</td> <td>0.89±0.51(14)</td> <td>0.66±0.38(14)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">IGF-I SDスコア</td> <td>ベースライン</td> <td>-2.47±0.96(13)</td> <td>-2.53±0.77(15)</td> <td>-2.04±1.02(14)</td> <td>-2.07±0.74(14)</td> </tr> <tr> <td>投与26週時</td> <td>-1.46±1.21(14)</td> <td>-0.60±1.25(14)</td> <td>0.97±1.49(14)</td> <td>-0.22±0.81(14)</td> </tr> <tr> <td>投与26週時の 変化量</td> <td>0.95±0.55(14)</td> <td>1.99±1.02(14)</td> <td>3.00±1.43(14)</td> <td>1.86±0.81(14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均±標準偏差(被験者数)</p> <p>本剤群のいずれの用量群においても、重篤な有害事象及び重症度が重度の有害事象の発現例数は少なく、副作用の発現状況はノルデイトロピン群を含め、投与群間で大きな違いは認められなかった。</p>	項目	本剤0.04 mg/kg群	本剤0.08 mg/kg群	本剤0.16 mg/kg群	ノルデイトロピン群	年間成長速度 (cm/年)	7.96±2.04 (14)	10.92±1.90 (15)	12.88±3.46 (14)	11.35±3.27 (14)	ノルデイトロピン群との 群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-3.66 [-5.57, -1.76]	-0.55 [-2.41, 1.32]	1.67 [-0.22, 3.56]	-	項目	評価時点	本剤	本剤	本剤	ノルデイトロピン群	0.04 mg/kg群	0.08 mg/kg群	0.16 mg/kg群	年間 成長速度 SDスコア	ベースライン	-2.86±1.87(14)	-1.84±1.67(15)	-2.85±1.84(14)	-3.14±2.14(14)	投与26週時	2.07±2.39(14)	5.43±2.48(15)	7.17±4.78(14)	5.89±4.14(14)	投与26週時の 変化量	4.93±3.25(14)	7.27±3.76(15)	10.01±4.67(14)	9.02±5.03(14)	身長 SDスコア	ベースライン	-4.07±1.93(14)	-3.53±1.49(15)	-3.84±2.02(14)	-3.39±1.05(14)	投与26週時	-3.75±1.89(14)	-2.89±1.28(15)	-2.94±1.63(14)	-2.73±0.91(14)	投与26週時の 変化量	0.31±0.29(14)	0.63±0.29(15)	0.89±0.51(14)	0.66±0.38(14)	IGF-I SDスコア	ベースライン	-2.47±0.96(13)	-2.53±0.77(15)	-2.04±1.02(14)	-2.07±0.74(14)	投与26週時	-1.46±1.21(14)	-0.60±1.25(14)	0.97±1.49(14)	-0.22±0.81(14)	投与26週時の 変化量	0.95±0.55(14)	1.99±1.02(14)	3.00±1.43(14)	1.86±0.81(14)
項目	本剤0.04 mg/kg群	本剤0.08 mg/kg群	本剤0.16 mg/kg群	ノルデイトロピン群																																																																					
年間成長速度 (cm/年)	7.96±2.04 (14)	10.92±1.90 (15)	12.88±3.46 (14)	11.35±3.27 (14)																																																																					
ノルデイトロピン群との 群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-3.66 [-5.57, -1.76]	-0.55 [-2.41, 1.32]	1.67 [-0.22, 3.56]	-																																																																					
項目	評価時点	本剤	本剤	本剤	ノルデイトロピン群																																																																				
		0.04 mg/kg群	0.08 mg/kg群	0.16 mg/kg群																																																																					
年間 成長速度 SDスコア	ベースライン	-2.86±1.87(14)	-1.84±1.67(15)	-2.85±1.84(14)	-3.14±2.14(14)																																																																				
	投与26週時	2.07±2.39(14)	5.43±2.48(15)	7.17±4.78(14)	5.89±4.14(14)																																																																				
	投与26週時の 変化量	4.93±3.25(14)	7.27±3.76(15)	10.01±4.67(14)	9.02±5.03(14)																																																																				
身長 SDスコア	ベースライン	-4.07±1.93(14)	-3.53±1.49(15)	-3.84±2.02(14)	-3.39±1.05(14)																																																																				
	投与26週時	-3.75±1.89(14)	-2.89±1.28(15)	-2.94±1.63(14)	-2.73±0.91(14)																																																																				
	投与26週時の 変化量	0.31±0.29(14)	0.63±0.29(15)	0.89±0.51(14)	0.66±0.38(14)																																																																				
IGF-I SDスコア	ベースライン	-2.47±0.96(13)	-2.53±0.77(15)	-2.04±1.02(14)	-2.07±0.74(14)																																																																				
	投与26週時	-1.46±1.21(14)	-0.60±1.25(14)	0.97±1.49(14)	-0.22±0.81(14)																																																																				
	投与26週時の 変化量	0.95±0.55(14)	1.99±1.02(14)	3.00±1.43(14)	1.86±0.81(14)																																																																				

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験 (NN8640-4054試験: 主要試験期間)¹⁹

対 象	ヒト成長ホルモン製剤で未治療の重症成人成長ホルモン分泌不全症患者300例*〔本剤週1回投与群120例(日本人18例)、プラセボ週1回投与群61例(日本人10例)及びノルディトロピン1日1回投与群119例(日本人18例)〕。 *: 無作為割り付け被験者数は301例で、治験薬の投与を受けた被験者数は300例																															
試験方法	35週間(1週間の後観察期間を含む)のプラセボ対照(二重盲検)及び実薬対照(非盲検)試験 プラセボ群は本剤群に対して二重盲検、実薬(ノルディトロピン)対照群はプラセボ群及び本剤群に対して非盲検。																															
投与方法	本剤及びノルディトロピンの開始用量は以下のとおりとした。 <table border="1" style="margin: 10px auto; width: 80%;"> <thead> <tr> <th>グループ</th> <th>本剤</th> <th>ノルディトロピン^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60歳以下の被験者</td> <td>1.5 mg/週</td> <td>0.2 mg/日</td> </tr> <tr> <td>経口エストロゲンを投与している女性被験者(年齢によらない)</td> <td>2.0 mg/週</td> <td>0.3 mg/日</td> </tr> <tr> <td>60歳超の被験者</td> <td>1.0 mg/週</td> <td>0.1 mg/日</td> </tr> </tbody> </table> a: ノルディトロピンの承認用法・用量は、1週間に体重kgあたり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021 mg~0.084 mgである。 プラセボ群の被験者に対する開始用量及び用量調整法は、本剤群の被験者と同一とした。 投与開始後8週間は用量調整期間とされ、IGF-I SDスコアの目標値(-0.5超1.75以下)に従って、用量調整する日の前の投与(ノルディトロピンは用量調整する日の1週間前の投与)から3日後に測定したIGF-I値に基づき、本剤は0.1~8.0 mg、ノルディトロピンは0.05~1.1 mg(日本人は0.05~1.0 mg)の範囲で2週毎に投与量が調整された。				グループ	本剤	ノルディトロピン ^a	60歳以下の被験者	1.5 mg/週	0.2 mg/日	経口エストロゲンを投与している女性被験者(年齢によらない)	2.0 mg/週	0.3 mg/日	60歳超の被験者	1.0 mg/週	0.1 mg/日																
グループ	本剤	ノルディトロピン ^a																														
60歳以下の被験者	1.5 mg/週	0.2 mg/日																														
経口エストロゲンを投与している女性被験者(年齢によらない)	2.0 mg/週	0.3 mg/日																														
60歳超の被験者	1.0 mg/週	0.1 mg/日																														
主 要 評価項目	躯幹部体脂肪率(%)のベースラインから投与後34週までの変化量(DXAにより測定)																															
主 な 副 次 的 評価項目	その他の体組成に関連するパラメータ(内臓脂肪組織等)及びIGF-I SDスコアのベースラインから投与後34週までの変化量																															
結 果	主要評価項目〔躯幹部体脂肪率(%)のベースラインから投与後34週までの変化量(DXAにより測定)〕は以下のとおりであり、本剤週1回投与のプラセボに対する優越性が検証された〔群差(本剤群-プラセボ群)の両側95%信頼区間の上限が0未満〕。 <table border="1" style="margin: 10px auto; width: 80%;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>ベースライン^a</th> <th>投与後34週^a</th> <th>ベースラインからの変化量^a</th> <th>群差の推定値 [95%信頼区間]^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>39.11±8.81 (119)</td> <td>37.80±9.04 (116)</td> <td>-1.17±2.89 (116)</td> <td rowspan="2">-1.53 [-2.68; -0.38]</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>36.90±8.98 (60)</td> <td>37.86±8.94 (56)</td> <td>0.49±3.31 (56)</td> </tr> <tr> <td>ノルディトロピン群</td> <td>38.10±9.65 (119)</td> <td>35.50±10.4 2 (111)</td> <td>-2.39±4.48 (111)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> a: 平均±標準偏差(被験者数) b: 本剤群-プラセボ群。共分散分析(34週の全ての観測値)。34週の欠測値を多重補完法を用いて補完。				投与群	ベースライン ^a	投与後34週 ^a	ベースラインからの変化量 ^a	群差の推定値 [95%信頼区間] ^b	本剤群	39.11±8.81 (119)	37.80±9.04 (116)	-1.17±2.89 (116)	-1.53 [-2.68; -0.38]	プラセボ群	36.90±8.98 (60)	37.86±8.94 (56)	0.49±3.31 (56)	ノルディトロピン群	38.10±9.65 (119)	35.50±10.4 2 (111)	-2.39±4.48 (111)	—									
投与群	ベースライン ^a	投与後34週 ^a	ベースラインからの変化量 ^a	群差の推定値 [95%信頼区間] ^b																												
本剤群	39.11±8.81 (119)	37.80±9.04 (116)	-1.17±2.89 (116)	-1.53 [-2.68; -0.38]																												
プラセボ群	36.90±8.98 (60)	37.86±8.94 (56)	0.49±3.31 (56)																													
ノルディトロピン群	38.10±9.65 (119)	35.50±10.4 2 (111)	-2.39±4.48 (111)	—																												
投与後34週における体組成に関連するパラメータ及びIGF-I SDスコアは以下のとおりである。 <table border="1" style="margin: 10px auto; width: 80%;"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>評価時点</th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤群</th> <th>ノルディトロピン群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">内臓脂肪組織 (cm²)</td> <td>ベースライン</td> <td>105.81±61.84 (57)</td> <td>138.31±78.02 (107)</td> <td>125.35±69.80 (110)</td> </tr> <tr> <td>投与34週時の変化量</td> <td>4.41±13.81 (53)</td> <td>-11.61±23.93 (105)</td> <td>-9.68±21.37 (104)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">総脂肪量 (g)</td> <td>ベースライン</td> <td>24820.88±11364.09 (60)</td> <td>27559.38±10803.67 (119)</td> <td>27260.57±11967.97 (119)</td> </tr> <tr> <td>投与34週時の変化量</td> <td>305.47±2689.06 (56)</td> <td>-85.47±3022.71 (116)</td> <td>-855.71±3167.06 (111)</td> </tr> <tr> <td>体肢骨格筋量</td> <td>ベース</td> <td>18956.27±5488.96</td> <td>20303.95±6583.47</td> <td>20353.44±7018.30</td> </tr> </tbody> </table>					項目	評価時点	プラセボ群	本剤群	ノルディトロピン群	内臓脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	105.81±61.84 (57)	138.31±78.02 (107)	125.35±69.80 (110)	投与34週時の変化量	4.41±13.81 (53)	-11.61±23.93 (105)	-9.68±21.37 (104)	総脂肪量 (g)	ベースライン	24820.88±11364.09 (60)	27559.38±10803.67 (119)	27260.57±11967.97 (119)	投与34週時の変化量	305.47±2689.06 (56)	-85.47±3022.71 (116)	-855.71±3167.06 (111)	体肢骨格筋量	ベース	18956.27±5488.96	20303.95±6583.47	20353.44±7018.30
項目	評価時点	プラセボ群	本剤群	ノルディトロピン群																												
内臓脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	105.81±61.84 (57)	138.31±78.02 (107)	125.35±69.80 (110)																												
	投与34週時の変化量	4.41±13.81 (53)	-11.61±23.93 (105)	-9.68±21.37 (104)																												
総脂肪量 (g)	ベースライン	24820.88±11364.09 (60)	27559.38±10803.67 (119)	27260.57±11967.97 (119)																												
	投与34週時の変化量	305.47±2689.06 (56)	-85.47±3022.71 (116)	-855.71±3167.06 (111)																												
体肢骨格筋量	ベース	18956.27±5488.96	20303.95±6583.47	20353.44±7018.30																												

	(g)	ライン	(60)	(119)	(119)
		投与34週時の変化量	-76.22±1006.58 (56)	565.21±1011.18 (116)	482.76±1246.89 (111)
総除脂肪体重 (g)	ベースライン		42530.26±11011.48 (60)	45477.71±13112.08 (119)	45658.60±14323.08 (119)
	投与34週時の変化量		334.43±2048.01 (56)	1395.88±2139.32 (116)	1359.33±2359.11 (111)
IGF-I SDスコア	ベースライン		-2.64±1.28 (60)	-2.54±1.26 (117)	-2.53±1.27 (117)
	投与34週時の変化量		0.05±0.59 (56)	2.37±1.33 (116)	2.28±1.32 (113)

平均±標準偏差(被験者数)

本剤週1回投与群の安全性プロファイルは、ノルデイトロピン1日1回投与群と同様であり、特別な安全性の懸念はみられなかった。プラセボ週1回投与群の副作用の発現頻度は本剤週1回投与群及びノルデイトロピン1日1回投与群と比較して低かった。本剤週1回投与群において高頻度(3%以上)で報告された副作用は、頭痛(5.0%、6/120例)及び関節痛(3.3%、4/120例)であった。

②国際共同第Ⅲ相試験(NN8640-4263試験:主要期間)²⁰

対 象	hGH製剤で未治療の2.5歳以上11.0歳未満(男児)又は2.5歳以上10.0歳未満(女児)の二次性徴発来前(Tanner分類の1度に分類される被験者)の成長ホルモン分泌不全性低身長症患者200例〔本剤群132例(日本人19例)、ノルデイトロピン群68例(日本人11例)〕				
試験方法	実薬対照無作為割り付け非盲検並行群間比較試験 スクリーニング期間(2週間)、主要期間(52週間)、延長期間(3年間)及び後観察期間(30日間)で構成された。				
投与方法	主要期間では、本剤0.16 mg/kgを週1回、又はノルデイトロピン0.034 mg/kgを1日1回、52週間皮下投与した。延長期間では、全被験者が本剤0.16 mg/kgを週1回、皮下投与した。				
主 要 評価項目	主要期間(投与52週時)の年間成長速度				
主 な 副 次的 評価項目	年間成長速度SDスコア、身長SDスコア、IGF-I SDスコア及び骨年齢/暦年齢比のベースラインから投与後52週までの変化量				
結 果	主要評価項目である主要期間(投与52週時)の年間成長速度は以下のとおりであり、本剤のノルデイトロピンに対する非劣性が検証された(非劣性マージン:-1.8 cm/年)。				
	項目	評価時点	本剤群	ノルデイトロピン群	群差の推定値 [95%信頼区間] ^a
年間成長速度 (cm/年)		ベースライン ^a	4.3±1.4(132)	4.1±1.4(68)	-
		投与後52週 ^a	11.2±2.5(132)	11.8±2.9(68)	-0.5[-1.1; 0.2]
a: 平均±標準偏差(被験者数) b: 本剤群-ノルデイトロピン群。性別、年齢、地域、GH頂値、性別と年齢と地域の交互作用及びベースライン時の身長で調整した共分散分析(52週の全ての観測値)。					
主要期間における主な副次的評価項目の結果は、以下のとおりである。					
	項目	評価時点	本剤群	ノルデイトロピン群	
年間成長速度 SDスコア		ベースライン	-2.35±1.51(132)	-2.52±1.55(68)	
		投与52週時	5.61±2.85(132)	6.45±3.51(68)	
		投与52週時の変化量	7.97±3.36(132)	8.97±4.38(68)	
身長 SDスコア		ベースライン	-2.99±1.02(132)	-3.47±1.52(68)	
		投与52週時	-1.78±0.95(132)	-2.09±1.12(68)	
		投与52週時の変化量	1.21±0.54(132)	1.37±0.69(68)	
IGF-I SDスコア		ベースライン	-2.03±0.97(132)	-2.33±1.03(68)	
		投与52週時	0.28±1.28(132)	0.10±1.09(67)	
		投与52週時の変化量	2.32±1.27(132)	2.41±1.09(67)	
骨年齢/ 暦年齢比		ベースライン	0.65±0.14(132)	0.65±0.15(68)	
		投与52週時	0.71±0.15(131)	0.73±0.15(68)	
		投与52週時の変化量	0.06±0.12(131)	0.08±0.11(68)	
平均±標準偏差(被験者数)					

本剤群の安全性プロファイルは、ノルデイトロピン群と同様であり、特別な安全性の懸念はみられなかった。52週間の投与期間で本剤群において高頻度(3%以上)で報告された副作用は、頭痛(3.8%、5/132例)であった。

2)安全性試験

①国際共同第Ⅲ相試験(NN8640-4054試験:延長期間)²¹

対 象	主要試験期間を完了した重度成人成長ホルモン分泌不全症患者272例〔本剤週1回投与継続群114例(日本人18例)、ノルデイトロピン1日1回投与継続群52例(日本人9例)、プラセボ週1回投与から本剤週1回投与移行群55例(日本人10例)及びノルデイトロピン1日1回投与から本剤週1回投与移行群51例(日本人8例)〕				
試験方法	35週間の主要試験期間を完了後、53週間(全投与期間:86週)の延長期間(非盲検)に移行した。プラセボ週1回投与群の被験者は本剤週1回投与群に移行し、ノルデイトロピン1日1回投与群の被験者は本剤週1回投与群又はノルデイトロピン1日1回投与群のいずれかに再度無作為割り付けされた。本剤週1回投与群の被験者は、延長期間でも本剤の投与を継続した。				
投与方法	本剤及びノルデイトロピンの開始用量及び用量調整方法は主要試験期間と同様であった。				
主 要 評価項目	該当せず				
主 な 副 次 的 評価項目	体組成に関連するパラメータ〔躯幹部体脂肪率(%)等〕及びIGF-I SDスコアのベースラインから投与後87週*までの変化量 *:主要試験期間(34週間)後に1週間の投与中断期間が設けられ、延長期間(52週間)の投与終了時は投与後87週に相当する。総投与期間は86週間である。				
結 果	投与後87週までにおける躯幹部体脂肪率(%)及びIGF-I SDスコアは以下のとおりである。				
		プラセボ から 本剤移行群	本剤継続群	ノルデイトロピン から 本剤移行群	ノルデイトロピン 継続群
躯幹部体 脂肪率 (%)	ベースライン	37.00±8.89 (60)	39.12±8.81 (119)	38.26±9.59 (51)	38.16±9.46 (52)
	投与34週時 の変化量	0.38±3.14 (56)	-1.18±2.87 (116)	-2.28±3.99 (51)	-2.53±4.76 (52)
	投与87週時 の変化量	-2.16±3.94 (52)	-1.63±3.65 (109)	-0.96±4.51 (47)	-2.63±4.65 (48)
IGF-I SD スコア	ベースライン	-2.64±1.28 (60)	-2.54±1.26 (117)	-2.75±1.20 (50)	-2.33±1.28 (52)
	投与34週時 の変化量	0.05±0.59 (56)	2.36±1.34 (117)	2.32±1.23 (51)	2.45±1.26 (52)
	投与87週時 の変化量	2.36±1.55 (54)	2.29±1.39 (110)	2.35±1.54 (47)	2.07±1.12 (47)
平均±標準偏差(被験者数)					
本剤週1回投与継続群の安全性プロファイルは、ノルデイトロピン1日1回投与継続群と同様であり、特別な安全性の懸念はみられなかった。本剤週1回投与継続群において高頻度(3%以上)で報告された副作用*は、頭痛(5.0%、6/120例)、末梢性浮腫(4.2%、5/120例)及び関節痛(3.3%、4/120例)であった。 *:主要試験期間又は延長期間で本剤投与との因果関係が否定されなかった事象。					

②国内第Ⅲ相試験(NN8640-4244試験)²²

対 象	ヒト成長ホルモン製剤で治療中の日本人重症成人成長ホルモン分泌不全症患者62例(本剤週1回投与群46例及びノルデイトロピン1日1回投与群16例)
試験方法	53週間(1週間の後観察期間を含む)の非盲検、実薬対照試験
投与方法	本剤及びノルデイトロピンの開始用量は国際共同第Ⅲ相試験(NN8640-4054試験)と同様である。投与

開始後20週間は用量調整期間とされ、IGF-I SDスコアの目標値(0超2以下)に従って、用量調整する日の前の投与(ノルデイトロピンは用量調整する日の1週間前の投与)から3日後に測定したIGF-I値に基づき、本剤は0.1~8.0 mg、ノルデイトロピンは0.05~1.0 mgの範囲で4週毎に投与量が調整された。				
主 要 評価項目	治験薬の初回投与から試験期間終了時まで(後観察期間を含む53週間)の有害事象(注射部位反応を含む)の発現頻度			
主 な 副 次的 評価項目	脂肪組織パラメータ(CTスキャンにより測定)及びIGF-I SDスコアのベースラインから投与期間終了時(投与後52週)までの変化量			
結 果	投与後52週における脂肪組織パラメータ及びIGF-I SDスコアは以下のとおりである。			
	項目	評価時点	本剤群	ノルデイトロピン群
	総脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	347.987±220.256 (46)	276.488±111.225 (16)
		投与52週	313.498±179.485 (43)	271.543±74.326 (14)
		投与52週時の変化量	-7.091±58.893 (43)	7.450±32.177 (14)
	皮下脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	238.750±167.025 (46)	185.919±79.368 (16)
		投与52週	212.251±129.823 (43)	183.336±50.689 (14)
		投与52週時の変化量	-5.033±40.735 (43)	6.779±22.900 (14)
	腹腔内又は 内臓脂肪組織 (cm ²)	ベースライン	109.237±77.229 (46)	90.569±38.988 (16)
		投与52週	100.976±66.529 (45)	88.207±30.042 (14)
		投与52週時の変化量	-2.618±29.123 (45)	0.671±15.284 (14)
	IGF-I SDスコア	ベースライン	0.64±0.72 (46)	0.88±0.82 (16)
		投与52週	0.61±0.68 (45)	0.52±0.57 (14)
		投与52週時の変化量	-0.02±0.78 (45)	-0.30±1.03 (14)
平均±標準偏差(被験者数)				
本剤週1回投与群の安全性プロファイルは、ノルデイトロピン1日1回投与群と同様であり、特別な安全性の懸念はみられなかった。本剤週1回投与群において高頻度(3%以上)で報告された副作用は、上咽頭炎(4.3%、2/46例)及び関節痛(4.3%、2/46例)であった。				

③国際共同第II相試験(NN8640-4172試験:延長期間、安全性延長期間及び長期安全性延長期間)¹⁸

対 象	(3)用量反応探索試験の項参照					
試験方法	(3)用量反応探索試験の項参照					
投与方法	(3)用量反応探索試験の項参照					
主 要 評価項目	該当せず					
主 な 副 次的 評価項目	年間成長速度、年間成長速度SDスコア、身長SDスコア、IGF-I SDスコア及び骨年齢/暦年齢比のベースラインからの変化量					
結 果	主な評価項目の結果は以下のとおりである(上表:主要+延長+安全性延長期間、下表:長期安全性延長期間)。					
	項目	評価時点	本剤0.04/0.16 mg/kg群 (14)	本剤0.08/0.16 mg/kg群 (15)	本剤0.16 mg/kg継続群 (14)	ノルデイトロピン群 (14)
	年間成長速度	投与1年時	7.8±1.8(14)	9.7±1.8(15)	11.5±2.6(14)	9.8±2.3(14)
		投与2年時	10.6±1.4(13)	10.0±1.6(15)	9.2±1.7(14)	9.0±2.3(11)

	(cm/年)	投与3年時	8.9±1.7(12)	7.8±1.5(14)	8.4±1.7(14)	7.6±2.0(11)
	年間成長速度SDスコア	ベースライン	-2.86±1.87(14)	-1.84±1.67(15)	-2.85±1.84(14)	-3.14±2.14(14)
		投与1年時	1.86±2.15(14)	4.30±2.18(15)	5.75±2.68(14)	4.28±2.40(14)
		投与1年時の変化量	4.72±2.79(14)	6.14±3.36(15)	8.60±3.15(14)	7.41±4.08(14)
		投与2年時	5.49±2.27(13)	4.37±1.52(15)	3.55±2.11(14)	3.37±2.15(11)
		投与3年時	2.94±1.58(12)	2.28±1.61(14)	2.43±1.70(14)	2.05±2.36(11)
		投与3年時の変化量	5.39±2.53(12)	4.17±2.83(14)	5.28±3.02(14)	5.26±3.86(11)
	身長SDスコア	ベースライン	-4.07±1.93(14)	-3.53±1.49(15)	-3.84±2.02(14)	-3.39±1.05(14)
		投与1年時	-3.48±1.78(14)	-2.57±1.18(15)	-2.39±1.24(14)	-2.41±0.80(14)
		投与1年時の変化量	0.59±0.46(14)	0.95±0.48(15)	1.45±0.86(14)	0.98±0.50(14)
		投与2年時	-2.45±1.67(13)	-1.65±0.99(15)	-1.65±1.04(14)	-1.80±0.98(11)
		投与3年時	-1.75±1.76(12)	-1.27±1.03(14)	-1.16±0.85(14)	-1.42±1.18(11)
		投与3年時の変化量	2.39±1.00(12)	2.37±0.97(14)	2.67±1.42(14)	2.10±0.85(11)
	IGF-I SDスコア	ベースライン	-2.47±0.96(13)	-2.53±0.77(15)	-2.04±1.02(14)	-2.07±0.74(14)
		投与1年時	-1.41±1.19(13)	-0.48±1.08(14)	1.25±1.72(14)	-0.40±1.50(14)
		投与1年時の変化量	0.98±0.67(13)	2.05±1.00(14)	3.29±1.73(14)	1.67±1.78(14)
		投与2年時	0.58±1.48(13)	0.62±1.37(15)	1.18±1.15(14)	0.95±0.82(11)
		投与3年時	0.97±1.13(12)	1.03±1.32(14)	1.63±0.89(14)	1.30±0.94(11)
		投与3年時の変化量	3.26±1.04(12)	3.52±1.43(14)	3.66±1.29(14)	3.40±1.58(11)
	骨年齢/暦年齢比	ベースライン	0.474±0.150(14)	0.624±0.178(15)	0.601±0.199(14)	0.556±0.148(14)
投与1年時		0.570±0.147(13)	0.651±0.176(15)	0.705±0.207(13)	0.577±0.176(14)	
投与1年時の変化量		0.089±0.157(13)	0.027±0.111(15)	0.092±0.138(13)	0.021±0.110(14)	
投与2年時		0.670±0.227(12)	0.745±0.219(15)	0.778±0.186(14)	0.630±0.217(11)	
投与3年時		0.776±0.179(12)	0.872±0.220(15)	0.938±0.234(14)	0.694±0.223(11)	
投与3年時の変化量		0.291±0.149(12)	0.248±0.175(15)	0.337±0.188(14)	0.143±0.184(11)	

平均±標準偏差(被験者数)

項目	評価時点	全本剤継続群 (43例)	ノルデイトロピン/本剤群 (14例)
年間成長速度 (cm/年)	投与3年時	8.3±1.7(40)	7.6±2.0(11)
	投与4年時	7.4±1.6(38)	6.6±1.6(11)
年間成長速度 SDスコア	投与3年時	2.53±1.62(40)	2.05±2.36(11)
	投与4年時	1.55±1.70(38)	0.88±1.61(11)
	投与4年時の変化量	4.02±2.85(38)	4.09±3.17(11)
身長SDスコア	投与3年時	-1.37±1.24(40)	-1.42±1.18(11)
	投与4年時	-1.06±1.23(38)	-1.24±1.20(11)
	投与4年時の変化量	2.85±1.25(38)	2.28±0.97(11)
IGF-I SDスコア	投与3年時	1.22±1.14(40)	1.30±0.94(11)
	投与4年時	1.29±1.23(37)	0.94±1.60(11)
	投与4年時の変化量	3.61±1.42(37)	3.05±1.96(11)
骨年齢/暦年齢比	投与3年時	0.866±0.219(41)	0.694±0.223(11)
	投与4年時	0.881±0.194(36)	0.767±0.116(10)
	投与4年時の変化量	0.316±0.166(36)	0.214±0.129(10)

平均±標準偏差(被験者数)

本剤群のいずれの用量群においても、重篤な有害事象及び重症度が重度の有害事象の発現例数は少なく、副作用の発現状況はノルデイトロピン群を含め、投与群間で大きな違いは認められなかった。

④国際共同第Ⅲ相試験(NN8640-4263試験:安全性延長期間)²⁰

対 象	: 1)有効性検証試験、②国際共同第Ⅲ相試験(NN8640-4263試験:主要期間)の項参照
試験方法	: 1)有効性検証試験、②国際共同第Ⅲ相試験(NN8640-4263試験:主要期間)の項参照
投与方法	: 1)有効性検証試験、②国際共同第Ⅲ相試験(NN8640-4263試験:主要期間)の項参照
主 要	: 該当せず
評価項目	
主 な	: 年間成長速度、年間成長速度SDスコア、身長SDスコア、IGF-I SDスコア及び骨年齢/暦年齢比のベ
副 次 的	: スラインからの変化量
評価項目	

結果：主な評価項目の結果は以下のとおりである(主要+安全性延長期間)。

項目	評価時点	本剤継続群 (132例)	ノルデイトロピン/本剤群 (68例)
年間成長速度 (cm/年)	投与52週時	11.2±2.5(132)	11.8±2.9(68)
	投与104週時	8.4±1.5(127)	8.7±1.8(67)
年間成長速度 SDスコア	投与52週時	5.61±2.85(132)	6.45±3.51(68)
	投与104週時	2.86±1.90(127)	3.13±2.13(67)
	投与104週時の変化量	5.21±2.58(127)	5.62±3.15(67)
身長SDスコア	投与52週時	-1.78±0.95(132)	-2.09±1.12(68)
	投与104週時	-1.23±0.91(127)	-1.47±0.94(67)
	投与104週時の変化量	1.75±0.72(127)	1.97±0.98(67)
IGF-1 SDスコア	投与52週時	0.28±1.28(132)	0.10±1.09(67)
	投与104週時	-0.27±1.06(127)	-0.25±1.25(66)
	投与104週時の変化量	1.78±0.98(127)	2.05±1.33(66)
骨年齢/暦年齢比	投与52週時	0.71±0.15(131)	0.73±0.15(68)
	投与104週時	0.78±0.15(126)	0.79±0.16(66)
	投与104週時の変化量	0.13±0.16(126)	0.13±0.13(66)

平均±標準偏差(被験者数)

本剤群の安全性プロファイルは、ノルデイトロピン群と同様であり、特別な安全性の懸念はみられなかった。104週間の投与期間で本剤継続群において高頻度(3%以上)で報告された副作用は、頭痛(4.5%、6/132例)及び四肢痛(3.8%、5/132例)であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

長期使用に関する特定使用成績調査(Study ID:NN8640-4638)(実施中)

特定使用成績調査の計画の骨子

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	成人成長ホルモン分泌不全症患者(重症に限る)
観察期間	2~5年間(登録期間として3年)
予定症例数	200例(新規症例140例、他のGH製剤からの切替え症例60例)
主な調査項目	患者背景、安全性評価(有害事象及び副作用、糖代謝障害に関する事象、糖尿病網膜症、新生物に関する事象、心血管系事象、血糖値、HbA1c、臨床検査値等)、有効性(体組成に関連するパラメータ、IGF-1等)

長期使用に関する特定使用成績調査(Study ID:NN8640-5005)(実施中)

特定使用成績調査の計画の骨子

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	成長ホルモン分泌不全性低身長症患者
観察期間	1~3年(登録期間として2年)
予定症例数	200例(うち、GH製剤の投与歴のない患者100例)
主な調査項目	患者背景、安全性評価(有害事象及び副作用、糖代謝障害に関する有害事象、新生物に関する有害事象、血糖値、HbA1c等)、有効性評価(成長速度、骨年齢/暦年齢の比等の成長に関する項目、IGF-1 SDスコア等)

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト成長ホルモン製剤

一般名:ソマトロビン(遺伝子組換え)、ソマトロゴン(遺伝子組換え)

注意:関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

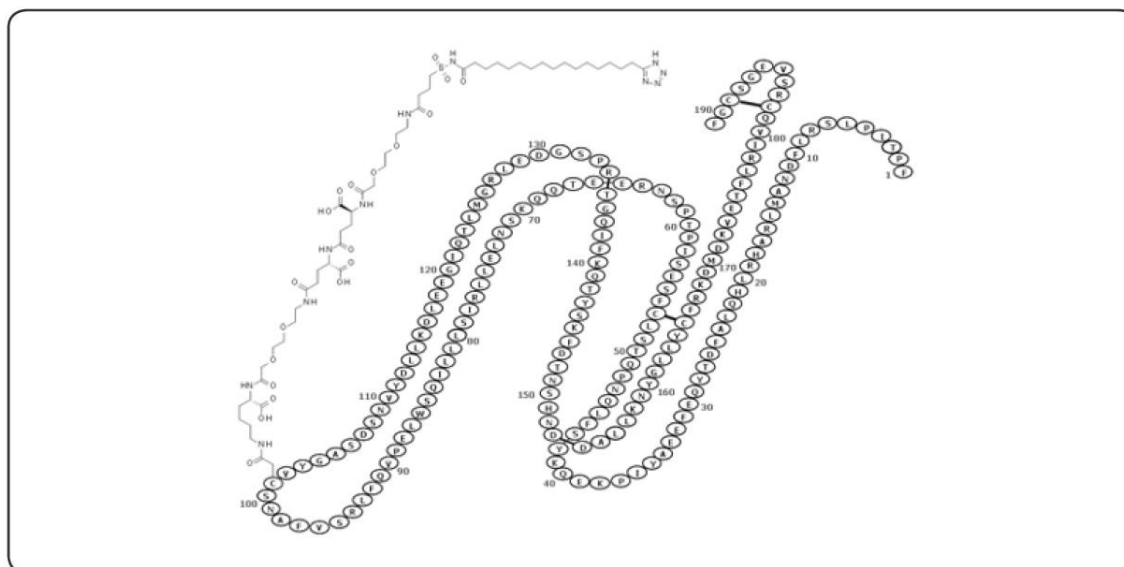
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ソマブシタンは、長時間作用型遺伝子組換えヒト成長ホルモン(hGH)誘導体であり、アミノ酸骨格101位に単一アミノ酸置換を有している。101位ではロイシン残基をシステイン残基(L101C)に置換し、アルブミン結合成分(側鎖)を接合している。アルブミン結合成分はアルブミン結合部位と親水性スパーサーで構成され、親水性スパーサーによってアルブミン結合部位と成長ホルモン受容体(GHR)結合部位との間に十分な距離が確保されることで、ソマブシタン分子はヒト血清アルブミンと結合したままGHRを活性化する。

側鎖のアルブミン結合部位と内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合によりソマブシタンの消失が遅延する。その結果、*in vivo*での終末相半減期及び作用持続時間が延長する。

ソマブシタンの一次構造の模式図



ソマブシタンはGHR作動薬であり、hGHと同様の薬理作用、すなわちGHRへの結合を介する直接作用及びインスリン様成長因子-I(IGF-I)を介する間接作用を有している。

ソマブシタン及びhGHは、GHRへの結合とそれに続く活性化を介して生物学的作用を発揮する。GHRは単量体として発現し、1個のソマブシタンもしくはhGH分子と2個のGHR分子から成るリガンド-受容体複合体を形成する。それにより、細胞膜において受容体の二量体化及び構造変化が生じ、JAK/STAT系の活性化によるシグナル伝達が発生する。その後、主として肝臓におけるIGF-I生成の増加、またはMAPK/ERK系の活性化による軟骨細胞の分裂促進及び増殖が惹起される。

IGF-Iは骨組織を含む複数の組織に対する成長促進作用を有しており、小児期及び青年期における身長増加、成人成長ホルモン分泌不全症患者の内臓脂肪組織及び体組成において概して好影響をもたらす身体作用(脂肪分解、タンパク質合成、筋肉量の増加など)を有している。また、hGH及びソマブシタンは肝臓における糖新生を増加させ、ブドウ糖の取込みを減少させる²³。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1)GHR及びHSAに対する結合親和性及びにGHR及びPRLRに対する結合活性(*in vitro*)²⁴

表面プラズモン共鳴法により、GH特異抗体を表面に固定したセンサーチップに複数のソマブシタン原薬ロット、hGH又は溶媒を添加した後、ソマブシタンの成長ホルモン結合タンパク質(GHBP)^{※1}に対する結合速度を評価するとともに、ヒト血清アルブミン(HSA)に対する結合の定性的分析を実施した。その結果、GHBPとの結合に関する平衡解離定数(K_D)の値は、ソマブシタン原薬ロットで2.8~3.1 nmol/L、hGHで2.3 nmol/Lであり、ロット間並びにロットとhGH間で統計学的差異は認められなかった(一元配置分散分析及びTukeyの多重比較検定、以下同)。また、HSAとの結合に関して、3種類の濃度のHSA(0、320及び3200 nmol/L)処理後120秒後の共鳴単位(RU)を検討したところ、ソマブシタン原薬ロットはHSAと可逆的に結合することが示され、ロット間で統計学的差異はみられなかった。なお、ソマブシタン原薬ロットでは、補足されたhGHと

HSAとの相互作用は認められなかった。

以上より、ソマブシタンのGHPBPに対する結合親和性はhGHと同様であること、ソマブシタンのGHPBPに対する結合親和性及びHSAに対する結合能に関して、原薬ロット間で差はないことが明らかになった。

Ba/F3細胞増殖アッセイ^{※2}により、ヒト成長ホルモン受容体 (hGHR) 及びヒトプロラクチン受容体 (hPRLR) に対するソマブシタンの効力 (受容体との結合及びその活性化) について、EC₅₀値を指標として検討した。

その結果、hGHRに対するEC₅₀値はソマブシタン原薬ロットで0.033~0.054 nmol/L、hGHで0.013 nmol/Lであり、hPRLRに対するEC₅₀値はソマブシタン原薬ロットで3.55~4.63 nmol/L、hGHで0.52 nmol/L、hGHで0.16 nmol/Lであった。

以上より、hGHRに対するソマブシタンの効力はhGHの約1/3~1/4であり、hPRLRに対するソマブシタンの効力はhGHの1/8、hPRLの1/25であった。いずれの受容体に関しても、ソマブシタン原薬ロット間で効力に差は認められなかった。

※1: GHPBPは受容体外部領域の放出により産生された成長ホルモン受容体 (GHR) で、GHRとGHPBPの親和性が同様であることから、GHRの代用としてGHPBPを使用した。

※2: 細胞の増殖及び生存はhGHR及びhPRLに依存する。

Ba/F3 細胞増殖アッセイにおける相対効力

	hGHR に対する EC ₅₀ 値 平均値±SEM、nmol/L	hPRLR に対する EC ₅₀ 値 平均値±SEM、nmol/L
hGH (対照)	0.013±0.0008 (n=8)	0.52±0.03 (n=7)
hPRL (対照)	N/C (n=8)	0.16±0.02 (n=3)
ロット A	0.054±0.006 (n=6)	4.63±0.62 (n=5)
ロット B	0.047±0.009 (n=6)	3.55±0.74 (n=5)
ロット C [†]	0.037±0.014 (n=3)	N/A
ロット C [‡]	0.033±0.014 (n=3)	N/A
ロット D、pH 6.5	0.049±0.006 (n=4)	N/A
ロット D、pH 6.9	0.042±0.005 (n=4)	N/A
ロット E	0.047±0.007 (n=4)	N/A
ロット F	0.045±0.008 (n=4)	N/A

EC₅₀:50%効果濃度、SEM:標準誤差、N/C:非算出(hPRLはhGHRに結合しない)、N/A:該当なし

†:製造直後の原薬ロット、‡:有効期間内の原薬ロット

2)GHRシグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)²⁵

内因性の成長ホルモン受容体 (GHR) 発現レベルにおけるソマブシタンのシグナル伝達動態を、成長ホルモン (GH) の一次作用部位である肝臓を用いて検討した。ラット初代肝細胞及び培養液中で分化機能を保持するヒト肝癌細胞株 HuH-7 をソマブシタンまたは hGH で刺激し、GHR を介したシグナル伝達の活性化を、STAT5 のチロシンリン酸化反応によって誘導される P-STAT5 を指標として測定した。

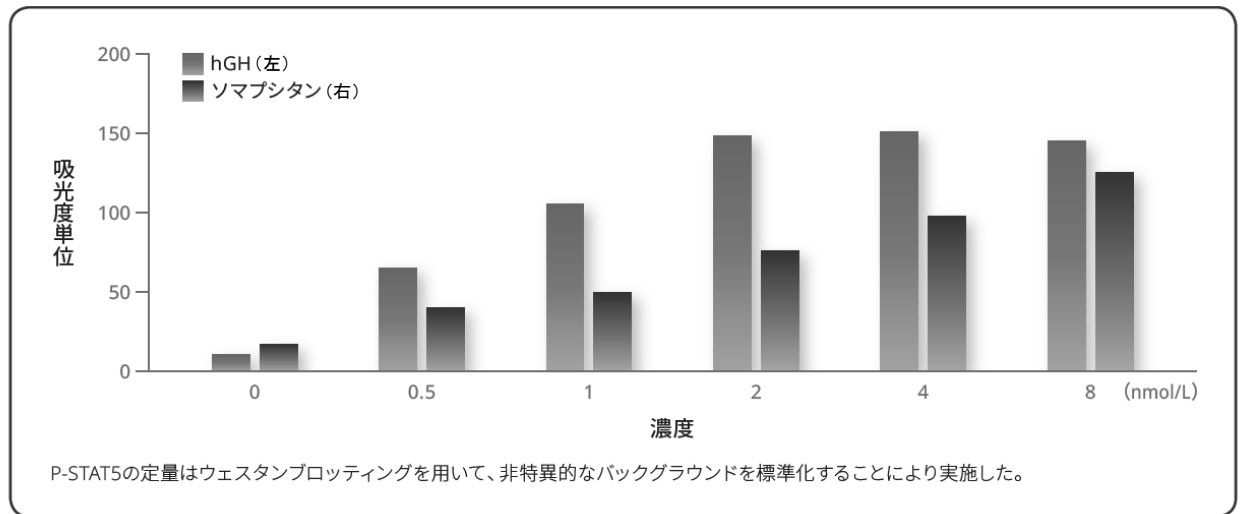
ラット初代肝細胞における P-STAT5 誘導を用量の観点から検討したところ、最大の誘導はソマブシタン刺激では 8 nmol/L、hGH 刺激では 2~4 nmol/L で認められた。また、時間の観点から検討したところ、P-STAT5 の最大の誘導はソマブシタン刺激では 15 分、hGH 刺激では 7.5~15 分でみられ、以降、P-STAT5 誘導は GHR の脱感作により減少した (次頁の図を参照)。

以上より、ソマブシタン及び hGH に関して、ラット初代肝細胞で認められた用量依存的かつ時間依存的な GHR シグナル伝達活性化及び GHR 脱感作反応は同様であった。

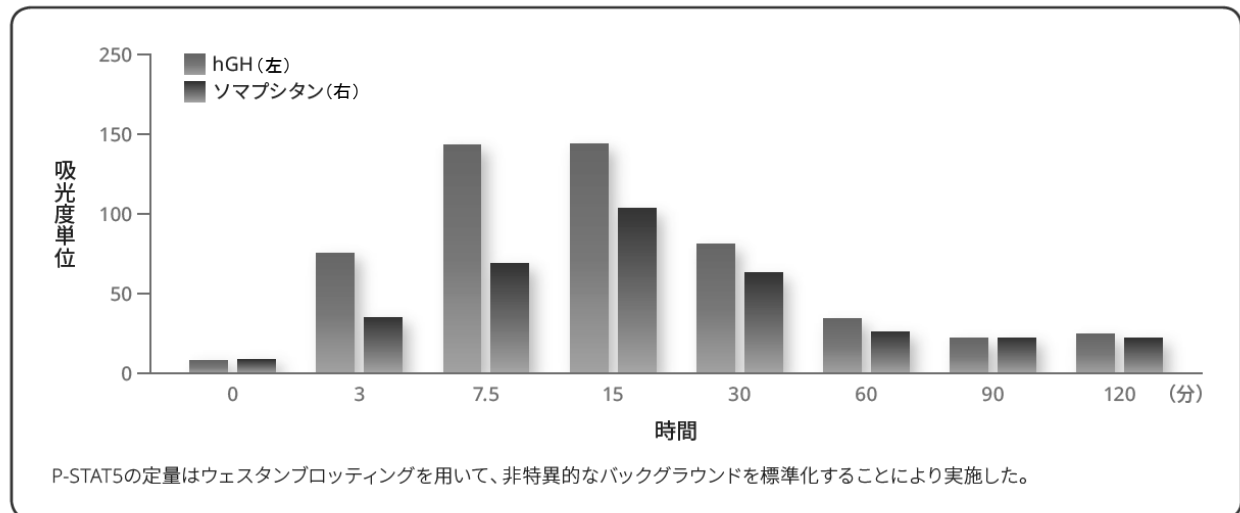
HuH-7 細胞における P-STAT5 誘導を用量の観点から検討したところ、最大の誘導はソマブシタン刺激、hGH 刺激のいずれでも 8 nmol/L で認められた。また、時間の観点から検討したところ、P-STAT5 の最大の誘導はソマブシタン刺激では 30 分、hGH 刺激では 15 及び 60 分でみられ、以降、P-STAT5 誘導は GHR 脱感作により減少した。

以上より、ソマブシタン及び hGH に関して、HuH-7 細胞で認められた用量依存的かつ時間依存的な GHR シグナル伝達活性化及び GHR 脱感作反応は同様であった。

用量の観点から検討したラット初代肝細胞におけるGHRシグナル伝達活性化



時間の観点から検討したラット初代肝細胞におけるGHRシグナル伝達活性化

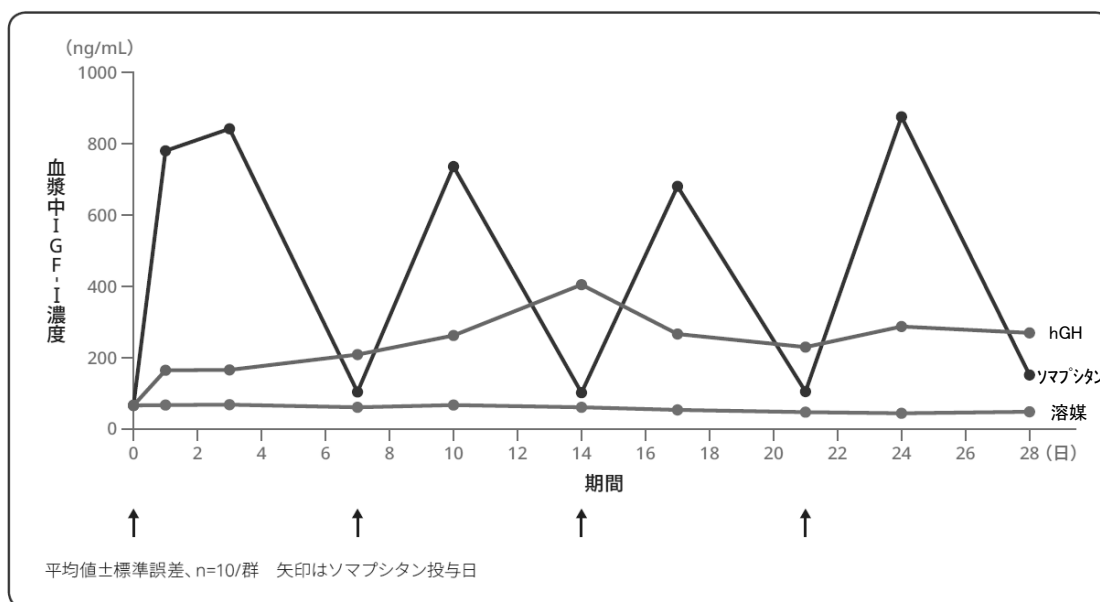


3)成長ホルモン分泌不全症動物モデルにおける反復投与時の効果(ラット)²⁶

下垂体摘出雄性ラットに対して、ソマプシタン 14 nmol (0.33 mg)を週 1 回または hGH を 1 日 1 回で、28 日間反復皮下投与した。28 日間の試験期間中に体重及び血漿中 IGF-I の濃度-時間プロファイルを測定すると共に、第 0 及び 28 日に鼻尾長、血糖値及び血漿中インスリン濃度を測定した。第 28 日には CT スキャンにより骨塩量及び骨密度も測定した。定量的 MR スキャンにより体脂肪量及び徐脂肪体重を測定した。

その結果、体重について、ソマプシタン群では投与間隔毎に最初の 3~4 日間に上昇し、最高値に達した後、次回投与までにわずかに減少した。hGH 群ではほぼ直線的に増加した。血漿中 IGF-I 濃度は、ソマプシタン群では投与間隔毎に投与 2~4 日後に最大 (650~850 ng/mL) となり、次回投与 (投与 7 日後) までにベースライン (約 50~100 ng/mL) まで低下した。hGH 群では、投与初期から安定して上昇し、ほぼ一定の濃度 (約 200~400 ng/mL) が維持された (次頁の図を参照)。

GHDモデルにおける反復皮下投与時の血漿中IGF-I濃度推移



ベースライン時及び投与 28 日後における各パラメータの結果を以下に示す。投与後 28 日時点において、ソマブシタン群及び hGH 群では、体重、除脂肪体重、体重で標準化した体脂肪量、鼻尾長がベースラインに比べて増加した。また、骨塩量は、ソマブシタン群及び hGH 群で増加したが、骨密度に変化は認められなかった。ソマブシタン及び hGH の投与後にみられた骨量の増加は、骨容量の比例的な増加を伴うことが示唆された。

以上より、下垂体摘出ラットにおける投与に起因した体重増加は、筋重量及び骨量の増加量が体脂肪の増加量よりも大きかったことによるものと確認された。

評価項目	溶媒群 (N = 10)		ソマブシタン群 (N = 10)		hGH 群 (N = 10)	
	ベースライン	投与 28 日後	ベースライン	投与 28 日後	ベースライン	投与 28 日後
体重 (g)	100.10±0.96	100.12±1.79	101.60±1.33	163.94±3.44	100.50±1.41	140.64±5.28
徐脂肪体重 (g)	80.50±1.18	77.55±1.47	81.94±1.76	132.63±2.23***	82.62±1.03	112.27±5.09***
体重で標準化した徐脂肪体重 (g/g)	0.803±0.009	0.774±0.003*	0.806±0.008	0.810±0.005	0.823±0.007	0.796±0.007*
体脂肪量 (g)	11.73±0.71	11.91±0.40	11.71±0.51	14.74±0.75**	11.93±0.46	13.36±0.52
体重で標準化した体脂肪量 (g/g)	0.117±0.007	0.119±0.003	0.115±0.005	0.090±0.004***	0.118±0.003	0.096±0.004**
IGF-I 濃度 (ng/mL)	75.8±6.8	49.6±3.9	63.8±4.5	155±9.6	66.9±5.2	269±78.0
鼻尾長 (cm)	29.0±0.2	29.1±0.2	29.3±0.3	33.5±0.2***	28.9±0.1	32.0±0.3***
骨塩量 (mg/kg)	-	2.62±0.06 ^{a)}	-	3.85±0.11***	-	3.30±0.10*** ^{a)}
骨密度 (mg/mm ³)	-	606±16.1 ^{a)}	-	599±13.3	-	623±12.6 ^{a)}
血糖値 (mmol/L)	4.75±0.09	5.81±0.11	4.68±0.13	5.81±0.12	4.63±0.13	5.57±0.17
血漿中インスリン濃度 (pmol/L)	<LLOQ	56.6 ^{b)}	<LLOQ	119±17.9 ^{c)}	<LLOQ	54.8, 62.0 ^{d)}

平均値±標準誤差(例数が 1 又は 2 例の場合は個々の値)、<LLOQ: 定量下限未滿、-: 測定せず

a) 9 例、b) 1 例、c) 8 例、d) 2 例

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001 vs 溶媒群 (一元配置分散分析及び Newman-Keuls の多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

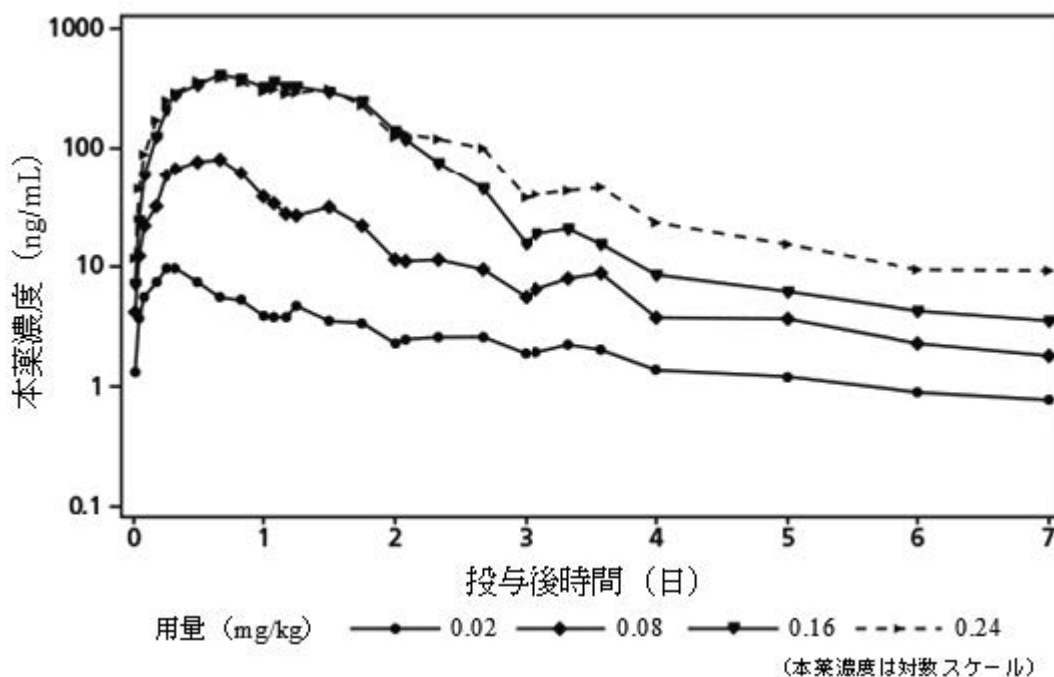
健康成人日本人男性被験者24例及び健康成人外国人男性被験者25例に本薬0.02、0.08、0.16及び0.24 mg/kgを週1回反復皮下投与したときの投与1週目及び4週目における薬物動態パラメータを以下に示す。健康成人日本人男性被験者の投与4週目におけるAUC_{0-168h}の累積率(平均値)は1.3~2.9であった²⁷。

用量 (mg/kg)	平均投与量 (mg/週)	評価時点	AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
健康成人日本人男性被験者						
0.02 (6例)	1.26	投与1週目	352 (57.7)	6.3 (72.8)	5.0 (2.0; 20.0)	50 (21.6)
		投与4週目	445 (45.2)	11.5 (63.9)	8.0 (4.0; 12.0)	83 (29.1)
0.08 (6例)	5.15	投与1週目	1755 (66.7)	54.7 (79.6)	9.0 (4.0; 16.0)	73 (30.8)
		投与4週目	2862 (61.2)	102.7 (62.0)	14.0 (6.0; 16.0)	65 (37.1)
0.16 (6例)	9.94	投与1週目	7165 (72.0)	174.6 (112.4)	12.0 (4.0; 30.0)	69 (49.4)
		投与4週目	16238 (33.9)	439.0 (45.5)	16.0 (12.0; 26.0)	60 (22.7)
0.24 (6例)	15.63	投与1週目	13742 (50.4)	406.6 (45.5)	16.0 (12.0; 20.0)	73 (47.4) ^a
		投与4週目	18087 (63.5)	390.0 (52.4)	16.0 (12.0; 30.0)	55 (36.8)
健康成人外国人男性被験者						
0.02 (6例)	1.62	投与1週目	373 (65.7)	6.9 (65.4)	6.0 (4.0; 26.0)	49 (35.9)
		投与4週目	429 (75.8)	5.6 (79.8)	6.0 (1.0; 36.0)	57 (13.8)
0.08 (6例)	6.04	投与1週目	2554 (88.6)	92.7 (118.0)	14.0 (8.0; 16.0)	53 (22.9) ^a
		投与4週目	2623 (90.4)	69.6 (118.1)	14.0 (2.0; 16.0)	47 (15.3)
0.16 (6例) ^b	13.07	投与1週目	6966 (85.9)	182.6 (110.6)	12.0 (8.0; 12.0)	48 (27.2)
		投与4週目	11245 (60.9)	347.5 (35.5)	16.0 (12.0; 26.0)	39 (17.7)
0.24 (7例) ^b	19.24	投与1週目	20148(101.2)	464.9 (72.2)	20.0 (12.0; 36.0)	45 (48.1)
		投与4週目	21638(73.1)	454.4 (30.1)	30.0 (12.0; 36.0)	59 (22.9)

本剤の承認最高用量は8.0 mgである。AUC_{0-168h}、C_{max}及びt_{1/2}は幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値、最大値)

a: 5例 b:投与4週目は5例

健康成人日本人男性被験者に本薬0.02、0.08、0.16及び0.24 mg/kgを週1回反復皮下投与したときの投与4週目の平均血清中濃度-時間推移を以下に示す²⁷。



＜投与4週目の平均血清中本薬濃度－時間推移(健康成人日本人男性被験者)＞

成人成長ホルモン分泌不全症患者22例に本薬0.02、0.04、0.08及び0.12 mg/kgを週1回反復皮下投与したときの投与4週目における薬物動態パラメータを以下に示す。本薬の曝露量は、本薬投与後1～2週間で定常状態に達したと考えられた。投与4週目におけるAUC_{0-168h}の累積率(平均値)は1.0～2.0であった。また、成人成長ホルモン分泌不全症患者8例^{a)}にノルディトロピン(平均用量:0.004 mg/kg)を1日1回反復皮下投与したときの投与22日目におけるAUC_{0-24h}(幾何平均値)は17 ng・h/mL、C_{max}(幾何平均値)は1.5 ng/mL、t_{max}(中央値)は2.8時間、終末相における半減期(幾何平均値)は6.8時間であった(外国人データ²⁸⁾。

a: 終末相における半減期は7例。

用量 (mg/kg)	平均投与量 (mg/週)	AUC _{0-168h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.02 (6例)	1.69	666 (70.9)	14.4 (193.2)	6.0 (2.0; 30.0)	49 (37.4)
0.04 (5例)	3.52	986 (93.3)	20.6 (201.2)	4.0 (1.0; 12.0)	76 (39.7)
0.08 (5例)	6.23	2085 (102.2)	45.4 (127.6)	8.0 (2.0; 36.0)	52 (30.2)
0.12 (6例)	9.63	5431 (61.7)	114.8 (113.3)	11.9 (4.0; 35.8)	52 (19.3)

本剤の承認最高用量は8.0 mgである。AUC_{0-168h}、C_{max}及びt_{1/2}は幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値; 最大値)

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者24例(年齢範囲:6～11歳)に本薬0.02、0.04、0.08及び0.16mg/kgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。また、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者8例^{a)}にノルディトロピン0.03mg/kgを1日1回7日間反復皮下投与したときの投与後1日目におけるAUC_{0-24h}(幾何平均値)は108ng・h/mL、C_{max}(幾何平均値)は10.6ng/mL、t_{max}(中央値)は4.0時間、終末相における半減期(幾何平均値)は4.9時間であった(外国人データ²⁹⁾。

a: 終末相における半減期は6例。

用量 (mg/kg)	AUC _{0-168h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.02 (6例)	606 (72.5)	21.8 (122.2)	8.0 (4.0; 8.0)	45 (34.6)
0.04 (6例)	1840 (61.7)	71.9 (68.1)	11.7 (8.0; 12.2)	41 (10.4)
0.08 (6例)	6288 (39.5)	278.0 (30.7)	12.0 (7.9; 12.3)	37 (17.1)
0.16 (6例)	25512 (23.2)	458.4 (30.7)	25.5 (8.0; 48.3)	34 (21.4) ^{a)}

AUC_{0-168h}、C_{max}及びt_{1/2}は幾何平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値; 最大値)。a: 4例

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

成人成長ホルモン分泌不全症患者330例から得られた血清中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析及び成長ホルモン分泌不全性低身長症患者210例から得られた血清中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、分布容積(V/F)は成人成長ホルモン分泌不全症患者で14.6 L、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者で1.7 Lと推定された^{30,31}。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

初回承認時

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした3つの第III相臨床試験(NN8640-4054試験、NN8640-4244試験及びNN8640-4043試験)の330例(性別:男性163例、女性167例、患者集団:hGH製剤で未治療の患者225例、hGH製剤で治療中の患者105例、人種:白人/その他208例、日本人93例、日本人以外のアジア人29例、民族:ヒスパニック又はラテン系15例、ヒスパニック又はラテン系以外315例)から得られた4364点の血清中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された[使用したソフトウェア:NONMEM(ver.7.3)]。母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲])について、年齢46.5[19, 77]歳、体重75.0[34.5, 150.5]kgであった。

(1) 解析方法

基本モデルとして、トランジットコンパートメントを伴う吸収過程及び1次吸収過程の二つの吸収過程ならびに非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築された。投与部位コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数(k_{12})、トランジットコンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数(k_{tr})及びミカエリス・メンテン定数(K_m)は、第I相試験(NN8640-3915試験、NN8640-3947試験及びNN8640-4042試験)の血清中本薬濃度データを用いて検討された値が固定値としてモデルに用いられた。投与部位コンパートメントからトランジットコンパートメントへの吸収速度定数(k_0)、分布容積(V)及び最大非線形消失速度(V_{max})に対する共通の共変量として、体重、性別(男性、経口エストロゲン製剤を投与している女性、経口エストロゲン製剤を投与していない女性)、年齢(65歳未満、65歳以上)及び人種(白人/その他、日本人、日本人以外のアジア人)が変数減少法により検討された。その結果、検討された全ての共変量が最終モデルに組み込まれた。

(2) パラメータ変動要因

最終モデルから、得られた共変量の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、選択された全ての共変量が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動要因であると考えられ、特に影響を及ぼす共変量は体重及び性別と考えられた。

本薬2 mgを反復皮下投与したときの平均血清中本薬濃度は、体重が85 kgの被験者に対し、45 kg及び115 kgの被験者ではそれぞれ3.12倍及び0.61倍、男性に対し、経口エストロゲン製剤を投与している女性及び投与していない女性ではそれぞれ0.47倍及び0.70倍、65歳未満の被験者に対し、65歳以上の被験者では1.35倍、白人/その他に対し、日本人及び日本人以外のアジア人ではそれぞれ1.18倍及び0.67倍となることと推定された。

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の効能又は効果 追加承認時

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした4042試験、4172試験及び4263試験の210例(性別:男性64例、女性146例、人種:白人/その他137例、日本人30例、日本人以外のアジア人43例)から得られた1473点の血清中本薬濃度デー

タ及び4042試験を除く186例から得られた1381点の血清中IGF-I濃度データを用いて、母集団薬物動態/薬力学解析が実施された(使用ソフトウェア:NONMEM(ver.7.3))。母集団薬物動態/薬力学解析対象とされた被験者の各背景項目(平均値[範囲])について、年齢6.5[2.5, 11]歳、体重17.2[6.0, 41.2]kgであった。

(1) 解析方法

基本モデルについて、薬物動態モデルとして、トランジットコンパートメントを伴う吸収過程及び1次吸収過程の二つの吸収過程並びに非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を伴う1-コンパートメントモデルが構築され、薬物動態/薬力学モデルとして、IGF-Iの生成速度定数(k_{in})を促進する間接反応モデルが構築され、予め相対的バイオアベイラビリティ(F_{rel})に対して試験の違いが共変量として組み込まれた。投与部位コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数(k_a)、投与部位コンパートメントからトランジットコンパートメントへの見かけの0次吸収速度定数(k_0/F)、トランジットコンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数(k_{tr})、見かけの分布容積(V/F)、見かけの最大非線形消失速度(V_{max}/F)、ミカエリス・メンテン定数(k_m)、 F_{rel} 、 k_{in} 、IGF-Iの消失速度定数(k_{out})、最大IGF-I生成量(E_{max})及び E_{max} の50%の効果を示す本薬血清中濃度(EC_{50})がモデルパラメータとされた。

F_{rel} 、 k_{in} 及び E_{max} に対する共変量として、体重、性別及び人種(白人/その他、日本人、日本人以外のアジア人)がフルモデル法により検討された。その結果、 F_{rel} に対する共変量として体重が、 k_{in} に対する共変量として体重及び人種が、 E_{max} に対する共変量として体重、性別及び人種が最終モデルに組み込まれた。

(2) パラメータ変動要因

最終モデルから、得られた共変量が薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した結果、体重が本薬の薬物動態に、人種がIGF-I_{avg} SDスコアのベースラインからの変化量に影響を及ぼす変動要因であると考えられた。本薬0.16 mg/kgを反復皮下投与した時、平均血清中本薬濃度は、体重19.6 kgの被験者に対し、13.2 kg及び31.1 kgの被験者ではそれぞれ1.10倍及び0.90倍となることが推定され、IGF-I_{avg} SDスコアのベースラインからの変化量は、白人/その他の被験者に対し、日本人の被験者で0.30低値となることが推定された。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

雌雄Wistar Hannover系ラットに対して、放射能標識ソマブシタン($[^3H]$ -ソマブシタン)を含有するソマブシタン9 mg/kg(56 MBq/kg)の単回皮下投与を実施し、投与後120時間までの組織分布を検討した。その結果、分析した組織の大部分において、投与した $[^3H]$ -ソマブシタンの放射能分布が認められ、最高濃度は投与後12及び36時間に腎皮質及び歯髄で確認された。 $[^3H]$ -ソマブシタン関連物質の濃度は腎皮質及び歯髄で高く、血液に対するそれらの組織のAUC比はそれぞれ最大で8及び1、血液に対する他組織のAUC比は1未満であった。腎皮質及び血漿以外の大部分の組織では、投与後336時間の放射能は検出限界未満であった。脳及び脊髄における濃度は血中濃度の2%未満であり、 $[^3H]$ -ソマブシタン関連物質の中樞神経系への浸透が低いことが示された³²。

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠Wistar Hannover系ラット(妊娠日:19日)に対して、 $[^3H]$ -ソマブシタンを含有するソマブシタン9 mg/kg(56 MBq/kg)の単回皮下投与を実施し、投与後72時間までの胎児組織分布を検討した。その結果、分析した胎児組織の大部分において、投与した $[^3H]$ -ソマブシタンの放射能分布が認められ、最高濃度は投与後24時間に確認された。 $[^3H]$ -ソマブシタン関連物質の濃度は胎児腎臓で最も高く、母体血中に対する胎児腎臓のAUC比は0.542、母体血中に対する他の胎児組織のAUC比は0.030~0.183であった³³。

(3) 乳汁への移行性

<参考>

授乳期Wistar Hannover系ラット(授乳日:10日)に対して、 $[^3H]$ -ソマブシタンを含有するソマブシタン8.06 mg/kg(60 MBq/kg)の単回皮下投与を実施し、乳汁への移行を検討した。その結果、乳汁及び血漿において、投与した $[^3H]$ -ソマブシタンの放射能分布が認められ、最高濃度は投与後12時間に確認された。 $[^3H]$ -ソマブシタン関連物質に関して、血漿中に対する乳汁の濃度比は最大で0.5であった³⁴。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

「5. 分布、(1)血液-脳関門通過性」の項参照

(6) 血漿蛋白結合率

本薬の血漿タンパクに対する*in vitro*結合率は99%超であった³⁵。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人外国人男性被験者7例に放射能標識した本薬を単回皮下投与したとき、本薬は排泄前に広範に代謝され、尿及び糞中に未変化体は確認されず、代謝物が尿中に81%、糞中に13%確認された³⁶。

(2) 代謝に関する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

<参考>

雌雄Wistar Hannover系ラットに対して、ソマブシタン0、0.4、2及び9 mg/kgの1日1回13週間投与並びにソマブシタン0、1、2及び4 mg/kgの週2回26週間投与を実施し、肝CYP450活性を評価した。その結果、雄性ラットのCYP1A、CYP2B、CYP2C、CYP2E及びCYP3A、雌性ラットのCYP1A、CYP2A、CYP2B及びCYP2E活性の低下が認められた³⁷。

雌雄カニクイザルに対して、ソマブシタン0.4、2及び9 mg/kgの週2回13週間投与を実施し、肝CYP450活性を評価したところ、雄性サルCYP1A活性がわずかに増加した³⁸。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

「6. 代謝、(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照

<参考>

雌雄Wistar Hannover系ラットに対し、³H-ソマブシタンを含有するソマブシタン 10 mg/kg (59 MBq/kg)の単回皮下投与を実施し、投与後120時間の尿、糞及び胆汁中への排泄を検討した。主要な排泄経路は尿であり、雌雄ラットの回収率はそれぞれ投与量の86%及び83%であった。雌雄ラットの糞中排泄率はそれぞれ投与量の12.6%及び14.7%であった。胆管カニューレ処置した雌雄ラットにおける胆汁中排泄率は、それぞれ投与量の3.95%及び3.32%であった。無処置の動物及び胆管カニューレ処置した動物において、排泄経路及び排泄率に明らかな性差は認められなかった³⁹。

雄性カニクイザルに対し、³H-ソマブシタンを含有するソマブシタン 0.6 mg/kg (14 MBq/kg)の単回皮下投与を実施し、投与後120時間の尿及び糞中への排泄を検討した。主要な排泄経路は尿であり、回収率は投与量の53.9%であった。糞中排泄率は投与量の1.74%であり、投与量の38.3%の放射能が残屍中に残存した。総回収率は投与量の94%であった⁴⁰。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害被験者における薬物動態

腎機能障害の程度の異なる被験者〔糸球体濾過量(GFR)の測定値に基づいて分類〕における本薬0.08 mg/kgを週1回反復皮下投与したときの定常状態(投与3回目)での薬物動態を、腎機能が正常な被験者(GFR 90 mL/min以上)と比較検討した結果を以下に示す。また、腎機能が正常な被験者に対するIGF-IのAUC_{0-168h}の比の推定値は、それぞれ1.14(軽度)、1.35(中等度)、1.40(重度)及び1.24(血液透析を必要とする被験者)であった(外国人データ)⁴¹。

腎機能	AUC _{0-168h}	C _{max}
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度 (GFR 60~90 mL/min未満)/正常	1.25 [0.74; 2.11]	1.31 [0.71; 2.39]
中等度 (GFR 30~60 mL/min未満)/正常	1.27 [0.77; 2.07]	1.40 [0.79; 2.47]
重度 (GFR 30 mL/min未満)/正常	1.75 [1.00; 3.06]	1.47 [0.77; 2.81]
血液透析を必要とする被験者/正常	1.63 [1.01; 2.61]	1.34 [0.77; 2.32]

被験者数: 正常(13例)、軽度(8例)、中等度(8例)、重度(5例)、血液透析を必要とする被験者(8例)

(2) 肝機能障害被験者における薬物動態

肝機能障害の程度の異なる被験者 (Child-Pugh scoresに基づいて分類) における本薬0.08 mg/kgを週1回反復皮下投与したときの定常状態 (投与3回目) での薬物動態を、肝機能が正常な被験者と比較検討した結果を以下に示す。また、肝機能が正常な被験者に対するIGF-IのAUC_{0-168h}の比の推定値は、0.85 (軽度) 及び0.75 (中等度) であった (外国人データ)⁴²。

肝機能	AUC _{0-168h}	C _{max}
	比の推定値 [90%信頼区間]	比の推定値 [90%信頼区間]
軽度 (Child-Pugh分類クラスA)/正常	1.08 [0.66; 1.75]	0.95 [0.52; 1.74]
中等度 (Child-Pugh分類クラスB)/正常	4.69 [2.92; 7.52]	3.52 [1.97; 6.31]

被験者数: 正常 (16 例)、軽度 (9 例)、中等度 (9 例)

(3) 高齢者における薬物動態

該当資料なし

11. その他

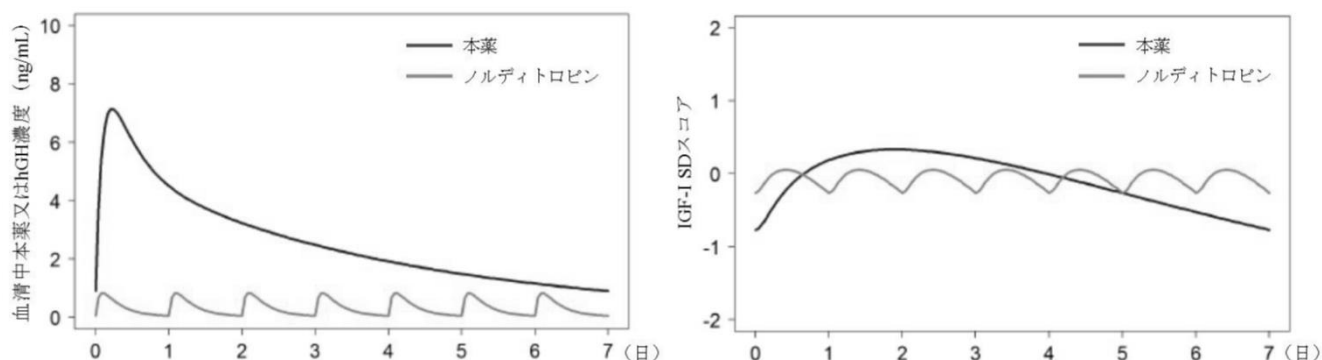
成人成長ホルモン分泌不全症患者22例に本薬0.02、0.04、0.08及び0.12 mg/kgを週1回反復皮下投与したときの投与4週目における薬力学パラメータを以下に示す。また、成人成長ホルモン分泌不全症患者8例にノルディトロピン (平均用量: 0.004 mg/kg) を1日1回反復皮下投与したときの投与4週目におけるIGF-IのAUC_{0-168h} (幾何平均値) は28502 ng・h/mL、IGF-IのC_{max} (幾何平均値) は191.4 ng/mL、IGF-Iのt_{max} (中央値) は83.9時間であった (外国人データ)²⁸。

用量 (mg/kg)	平均投与量 (mg/週)	IGF-I AUC _{0-168h} (ng・h/mL)	IGF-I C _{max} (ng/mL)	IGF-I t _{max} (h)
0.02 (6例)	1.69	25842 (32.8)	189.3 (24.6)	59.8 (24.1; 119.9)
0.04 (5例)	3.52	28839 (32.1)	203.4 (29.1)	47.9 (12.4; 167.9)
0.08 (5例)	6.23	39097 (65.1)	283.6 (60.2)	71.2 (47.8; 71.8)
0.12 (6例)	9.63	77808 (34.4)	559.3 (39.0)	83.7 (47.8; 95.9)

本剤の承認最高用量は8.0 mgである。

IGF-IのAUC_{0-168h}及びC_{max}は幾何平均値 (変動係数%)、IGF-Iのt_{max}は中央値 (最小値; 最大値)

本薬及びノルディトロピンの母集団薬物動態解析モデル及び母集団薬物動態/薬力学解析モデルに基づき、第III相臨床試験 (NN8640-4054試験、NN8640-4244試験及びNN8640-4043試験) のデータを用いて、平均維持用量 (本剤群: 2.4 mg/週、ノルディトロピン群: 0.29mg/日) での本薬とノルディトロピンの薬物動態及び薬力学プロファイルを比較した結果は以下のとおりであった。



<定常状態における推移の予測図 [血清中本薬又はhGH濃度 (左図、幾何平均値)、IGF-I SDスコア (右図、平均値)] >

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者24例 (年齢範囲: 6~11歳) に本薬0.02、0.04、0.08及び0.16mg/kgを単回皮下投与したときの薬力学パラメータを以下に示す。また、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者8例にノルディトロピン0.03mg/kgを1日1回7日間反復皮下投与したときの投与後1日目におけるIGF-IのAUC_{0-24h} (幾何平均値) は34989ng・h/mL、IGF-IのC_{max} (幾何平均値) は244.8ng/mL、IGF-Iのt_{max} (中央値) は95.1時間であった (外国人データ)²⁹。

用量 (mg/kg)	IGF-I AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	IGF-I C _{max} (ng/mL)	IGF-I t _{max} (h)
0.02 (6例)	16153 (57.0)	121.4 (52.7)	30.0 (12.0;48.0)
0.04 (6例)	24199 (86.6)	204.6 (71.9)	36.0 (23.9;71.5)
0.08 (6例)	42218 (28.1)	368.8 (28.3)	41.8 (35.6;47.9)
0.16 (6例)	34350 (13.5)	317.7 (7.0)	71.5 (47.2;95.8)

IGF-I の AUC_{0-168h} 及び C_{max} は幾何平均値 (変動係数%)、IGF-I の t_{max} は中央値 (最小値;最大値)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられるため、投与を避ける必要がある。なお、本剤の成分は「Ⅳ. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成」の項参照。

2.2 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。]

(解説)

本剤も他の成長ホルモン同様、細胞増殖作用を有するため、悪性腫瘍のある患者の場合、その組織も増殖させて腫瘍を悪化させる可能性がある。

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

(解説)

「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目 2.効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目 4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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。[9.1.1, 11.1.2 参照]

(解説)

本剤の第 III 相臨床試験において、血糖値や HbA1c の上昇が認められたため、本剤も他の成長ホルモン製剤と同様に本注意を設定した。「8.副作用 11.1.2」の項参照。

成長ホルモンは、インスリン感受性及び耐糖能を低下させる¹⁵⁾ため、注意が必要です。

<効能共通>

8.2 甲状腺機能低下が顕在化又は悪化する可能性があるため、甲状腺機能を定期的に検査すること。必要に応じて、適切な治療を行うこと。[10.2 参照]

(解説)

成長ホルモンの投与により T4 から T3 への転換が促進され、血清 T4 の低下及び血清 T3 の増加が生じるとの報告がある⁴³⁾。中枢性甲状腺機能低下症が顕在化し、T4 補充量の増加を来すことがあることから、本注意を設定した。

<効能共通>

8.3 本剤の投与により良性頭蓋内圧亢進の症状が悪化又は再発する可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。視覚異常、頭痛、悪心又は嘔吐が認められた場合は、本剤の投与を中止するか、投与量を減量するとともに、視神経乳頭浮腫の有無を確認するために眼底検査の実施を検討すること。

(解説)

成長ホルモンを使用する患者には、脳腫瘍の既往を有している患者が多く、成長ホルモンの細胞増殖作用により良性頭蓋内圧亢進の症状が悪化又は再発する可能性がある。他の成長ホルモン製剤にて、良性頭蓋内圧亢進に伴う事象の報告があることから設定した。

< 効能共通 >

8.4 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、血清コルチゾール値の低下や中枢性(二次性)副腎皮質機能低下症が顕在化することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。[10.2 参照]

(解説)

成長ホルモン欠乏状態ではコルチゾンをコルチゾールに変換する 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型(11 β -HSD-1)が賦活化しているが、成長ホルモン製剤の投与により酵素活性が正常化すると、コルチゾールが減少する。副腎皮質ホルモンを補充中の症例では、成長ホルモン投与開始後、副腎皮質ホルモンの必要量が増加する可能性がある。また、副腎皮質ホルモン補充の必要性がない症例でも、ACTH 負荷試験に対するコルチゾールの反応性が GH 治療開始後に低下することから、GH 治療により副腎皮質機能低下症が顕在化する場合がある⁴⁴。

< 効能共通 >

8.5 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ので、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。[7.4, 10.2 参照]

(解説)

経口エストロゲン製剤では肝での IGF-I 産生を抑制するため、貼付型エストロゲン製剤に比べ、同一効果を得るために高用量の GH が必要である^{6,45}。

< 効能共通 >

8.6 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(解説)

自己注射に関する基本的注意として設定した。

自己注射にあたっては、患者が投与方法を十分に理解した上で実施することが重要である。

器具の廃棄については、患者の居住地域における廃棄ルールに従い、適切に実施するよう指導すること。

具体的な使用方法については、取扱説明書を読むよう指導すること。

< 成人成長ホルモン分泌不全症 >

8.7 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ので、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又は投与中止を考慮すること。[7.4 参照]

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第 III 相臨床試験(NN8640-4054 試験、NN8640-4244 試験及び NN8640-4043 試験)において、関節痛(9 例 11 件、発現症例率 2.7%)、末梢性浮腫(7 例 17 件、発現症例率 2.1%)、末梢腫脹(2 例 2 件、発現症例率 0.6%)、体液貯留(1 例 2 件、発現症例率 0.3%)の副作用の報告がある。

有害事象として、成長ホルモンの体液貯留作用に関連する手足の浮腫、手根管症候群、関節痛、筋肉痛などが治療開始時にみられるが、その多くは治療継続中に消失する⁶とされている。

< 成人成長ホルモン分泌不全症 >

8.8 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。

(解説)

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必要のあることから、設定した。

< 成長ホルモン分泌不全性低身長症 >

8.9 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し、必要な場合は投与量の減量を考慮すること。

(解説)

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした第 III 相臨床試験(4263 試験)では、IGF-I SD スコアが 2 回の来院で連続して+2.5 を超えた場合に、投与量を減量することとしていた。この規定により減量に至った被験者は、本剤投与群で主要期間にて 1 例、安全性延長期間にて 1 例であった。これらの被験者において、IGF-I SD スコア高値に関連する安全性の問題は認められなかった。

しかしながら、臨床試験の観察期間等は限られており、IGF-I の高値が継続した場合の安全性への影響は明らかではないことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 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, 11.1.2 参照]

(解説)

コンセンサスガイドライン¹⁵では、GH 補充療法は1型または2型糖尿病の発生率の増加との関連はないが、インスリン抵抗性を増加させ、ときに耐糖能の悪化につながる可能性があるとしており、危険因子を持つ患者では慎重なモニタリングが必要とされている。

本剤の臨床試験において糖尿病を合併する成人成長ホルモン分泌不全症患者への投与時の情報は限られており、糖尿病を合併する日本人患者への投与時の安全性に関する情報は得られていない。

また、国内外の臨床試験において、糖尿病を合併する成長ホルモン分泌不全性低身長症患者への本剤投与経験はない。

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。成長ホルモンは、細胞増殖作用を有し、国内及び海外臨床試験において成長ホルモン投与後に脳腫瘍の再発が報告されている。

(解説)

成長ホルモンを使用する患者には、脳腫瘍の既往を有している患者が多く含まれることから、他のGH製剤の注意を参考に設定した。

9.1.3 心疾患を有する患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

(解説)

心疾患を有する患者を対象とした試験は実施しておらず、心疾患のある患者に対する検討は、本剤で行われていないため、他の成長ホルモン製剤の注意を基に設定した。

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第III相臨床試験(NN8640-4054試験、NN8640-4244試験及びNN8640-4043試験)において、浮腫に関連する事象の報告がある。「5.重要な基本的注意とその理由 8.7」の項参照

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

成人成長ホルモン分泌不全症では、低用量での治療が望ましい。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。重度(eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満)の腎機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。[16.6.1 参照]

(解説)

第I相臨床試験にて腎機能障害のある患者では曝露量が増加し、また重度(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害に該当する被験者は、成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第III相臨床試験(NN8640-4054試験、NN8640-4244試験及びNN8640-4043試験)では、除外されていたことから設定した。

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (1)」の項参照

腎機能障害を伴う小児患者における本剤の投与経験はない。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度(Child-Pugh 分類クラス C)の肝機能障害患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。重度の肝機能障害患者は臨床試験では除外されている。

9.3.2 中等度(Child-Pugh 分類クラス B)の肝機能障害患者

成人成長ホルモン分泌不全症では、通常用量(1.5mg)より低用量から投与を開始する等、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、中等度の肝機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。[7.3, 16.6.2 参照]

(解説)

重度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害患者は、成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第III相臨床試験(NN8640-4054試験、NN8640-4244試験及びNN8640-4043試験)及び肝機能障害患者対象の第I相臨床試験(NN8640-4298試験)には含まれていなかった。

中等度 (Child-Pugh分類クラスB) の肝機能障害患者は第III相臨床試験から除外されていた。第I相臨床試験において、肝機能正常者 (Child-Pugh scoresに基づいて分類) と比較して、軽度及び中等度肝機能障害者ではIGF-I濃度は低下していたものの、中等度の肝機能障害者において本薬の曝露量の増加が認められた。

「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 (2)」の項参照

中程度の肝機能障害を伴う小児患者における本剤の投与経験はない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦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。

ラットでは、成人成長ホルモン分泌不全症に対する本剤の最大臨床用量における推定曝露量の5倍で胎児の重量高値(5%)、260倍で長骨の短小、長骨及び肋骨の肥厚及び彎曲が認められている。[2.3 参照]

(解説)

ラット胚・胎児発生に関する試験において、胎児に本薬の薬理作用によると考えられる重量高値(5%増)、また、長骨の短小・彎曲・肥厚、肋骨の内側性の肥厚・彎曲が認められた。本薬の胎盤移行を介する胎児への曝露により発現した可能性があることを踏まえ、妊婦に投与した場合に胎児の発育に影響を及ぼす可能性があると考え、妊婦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とした⁶⁶。

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (5)」の項参照

(6) 授乳婦

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。

ラットにおいて、最大で血漿中濃度の50%のソマプシタン関連物質が母乳中に認められたが、出生児動物における血漿中本薬濃度は定量下限未満であり、母動物における血漿中濃度の1/250以下であった。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。

(解説)

放射能標識ソマプシタン 8.06mg/kg を単回皮下投与された授乳ラットでは、投与 4~72 時間後の乳汁/母体血漿中放射能濃度比は、0.175~0.496 であった。一方、出生児動物における血漿中本薬濃度は定量下限未満であり、母動物における血漿中濃度の1/250以下であった。

授乳婦は本剤の臨床試験の対象から除外されており、ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはなく、母乳を飲んだ子供に対する影響は不明である。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³⁴。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。また、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。[7.3 参照]

(解説)

一般に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなることから、注意喚起が必要なため設定した。また、健康者においても、加齢に伴い、生理的な GH の分泌量や血清 IGF-I 濃度は減少する。GH の投与量は年齢に応じた血清 IGF-I 濃度の基準範囲内¹⁷にあるよう、調整する必要がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

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
主に CYP3A で代謝される薬剤 性ホルモン製剤 抗てんかん薬 シクロスポリン 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ので、これらの薬剤の用 量に注意すること。	成長ホルモンが CYP3A により 代謝される化合物のクリアランスを増加させる可能性のあるた め。

(解説)

成長ホルモンは CYP3A を誘導する⁴⁶ため、CYP3A により代謝される化合物のクリアランスを増加させる可能性があることから設定した。

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 [8.4 参照]	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。
	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。

(解説)

「5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口エストロゲン [7.3, 8.5 参照]	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。

(解説)

「5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビッグアナイド系薬剤 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 [9.1.1 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。

(解説)

GHは抗インスリン様作用を有するため、糖尿病用薬と併用した場合、糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱することから設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
甲状腺ホルモン [8.2 参照]	本剤投与により甲状腺機能低下が顕在化又は悪化することがあるので、甲状腺ホルモンの用量に注意すること。	成長ホルモンの投与により、中枢性(二次性)甲状腺機能低下症があらわれることがあるため。

(解説)

「5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 甲状腺機能亢進症(頻度不明)

(解説)

他の成長ホルモン製剤にて、甲状腺機能亢進症の報告のあることから設定した。

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第III相臨床試験(NN8640-4054 試験、NN8640-4244 試験及び NN8640-4043 試験)及び成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした第III相臨床試験(NN8640-4263 試験)において、本剤との因果関係が否定できない甲状腺機能亢進症の報告はない。

11.1.2 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, 9.1.1 参照]

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第III相臨床試験(NN8640-4054 試験、NN8640-4244 試験及び NN8640-4043 試験)では、糖代謝障害に関連する有害事象(グリコヘモグロビン増加、血中インスリン増加、血中ブドウ糖増加、糖尿病、高血糖)の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、本剤投与群で1.5%、2.1件/100 SYE、ノルデイトロピン投与群で3.0%、5.6件/100 SYEであった。プラセボ投与群では発現例はなかった。なお、本剤投与群では試験中に糖尿病と診断された被験者はいなかった。

成長ホルモン分泌不全性低身長症における本剤の第III相臨床試験(NN8640-4263 試験)では、糖代謝障害に関連する有害事象(高血糖、空腹時血中ブドウ糖不良、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加)の発現割合は、本剤投与群で2.3%(3/132例:高血糖、空腹時血中ブドウ糖不良、血中ブドウ糖増加)、ノルデイトロピン投与群で4.4%(3/68例:高血糖2例、グリコヘモグロビン増加1例)であった。報告された有害事象は全て非重篤かつ軽微であった。本剤投与群、ノルデイトロピン投与群において試験中に2型糖尿病と診断された被験者はいなかった。

11.1.3 痙攣(頻度不明)

11.1.4 ネフローゼ症候群(頻度不明)

(解説)

成長ホルモン分泌不全性低身長症の適応を有する成長ホルモン製剤共通の副作用として設定した。

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第III相臨床試験(NN8640-4054 試験、NN8640-4244 試験及び NN8640-4043 試験)及び成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした第III相臨床試験(NN8640-4263 試験)において、本剤との因果関係が否定できない痙攣及びネフローゼ症候群の報告はない。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

<成人成長ホルモン分泌不全症>

	1%以上	1%未満	頻度不明
内分泌障害			副腎皮質機能不全
代謝及び栄養障害		高リン酸塩血症	高血糖
神経系障害	頭痛、浮動性めまい、 感覚鈍麻	錯感覚	手根管症候群
胃腸障害		下痢	
皮膚及び皮下組織障害		脂肪肥大症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛		
全身障害及び投与部位状態	疲労、末梢性浮腫	無力症、注射部位反応	
臨床検査	体重増加、 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	グリコヘモグロビン増加	

(解説)

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第 III 相臨床試験(NN8640-4054 試験、NN8640-4244 試験及び NN8640-4043 試験) 及び CCDS*に基づき設定した。

*CCDS (Company Core Data Sheet :企業中核データシート) :各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書である。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした第 III 相臨床試験^(注)にて報告された副作用一覧

-全集団-

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
333 例	85 例	25.5%	247 件

MedDRA/J: Version 21.0

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	31(9.3)	52
疲労	9(2.7)	11
末梢性浮腫	7(2.1)	17
無力症	3(0.9)	3
注射部位疼痛	2(0.6)	3
末梢腫脹	2(0.6)	2
顔面浮腫	2(0.6)	2
脂肪組織減少	1(0.3)	3
注射部位反応	1(0.3)	3
先行疾患の改善	1(0.3)	2
注射部位内出血	1(0.3)	1
倦怠感	1(0.3)	1
疼痛	1(0.3)	1
注射部位萎縮	1(0.3)	1
注射部位肥厚	1(0.3)	1
熱感	1(0.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	20(6.0)	26
関節痛	9(2.7)	11
筋骨格硬直	2(0.6)	2
背部痛	2(0.6)	2
関節炎	2(0.6)	2
四肢不快感	1(0.3)	2
筋力低下	1(0.3)	2
関節硬直	1(0.3)	1
筋痙縮	1(0.3)	1
四肢の変形	1(0.3)	1
弾発指	1(0.3)	1
椎間板突出	1(0.3)	1
神経系障害	21(6.3)	66
頭痛	11(3.3)	50
浮動性めまい	4(1.2)	5
感覚鈍麻	4(1.2)	4
錯感覚	2(0.6)	2
傾眠	1(0.3)	2
過眠症	1(0.3)	2
注意力障害	1(0.3)	1
臨床検査	15(4.5)	30
体重増加	4(1.2)	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(1.2)	4
グリコヘモグロビン増加	3(0.9)	4
遊離サイロキシン減少	2(0.6)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.6)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.6)	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.3)	1
血中ブドウ糖増加	1(0.3)	1
体重減少	1(0.3)	1
肝機能検査異常	1(0.3)	1
血小板数減少	1(0.3)	1
血中インスリン増加	1(0.3)	1
血中ビリルビン増加	1(0.3)	1
血中尿酸増加	1(0.3)	1
糸球体濾過率減少	1(0.3)	1
心電図 QT 延長	1(0.3)	1
腎クレアチニン・クリアランス減少	1(0.3)	1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
皮膚および皮下組織障害	8(2.4)	12
脂肪肥大症	2(0.6)	2
ざ瘡	1(0.3)	2
顔面腫脹	1(0.3)	2
膿疱性乾癬	1(0.3)	2
後天性リポジストロフィー	1(0.3)	1
脱毛症	1(0.3)	1
皮膚腫瘍	1(0.3)	1
蕁麻疹	1(0.3)	1
胃腸障害	7(2.1)	30
下痢	3(0.9)	8
悪心	2(0.6)	10
上腹部痛	2(0.6)	2
心窩部不快感	1(0.3)	3
口内乾燥	1(0.3)	2
腹痛	1(0.3)	2
嘔吐	1(0.3)	2
鼓腸	1(0.3)	1
代謝および栄養障害	7(2.1)	8
高リン酸塩血症	3(0.9)	3
体液貯留	1(0.3)	2
高コレステロール血症	1(0.3)	1
脂肪再分布	1(0.3)	1
低カルウム血症	1(0.3)	1
感染症および寄生虫症	3(0.9)	3
上咽頭炎	2(0.6)	2
胃腸炎	1(0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	4(1.2)	6
挫傷	2(0.6)	3
処置後合併症	1(0.3)	2
靭帯捻挫	1(0.3)	1
眼障害	2(0.6)	2
眼乾燥	1(0.3)	1
新生血管加齢黄斑変性	1(0.3)	1
血管障害	1(0.3)	1
高血圧	1(0.3)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	3(0.9)	3
下垂体の良性腫瘍	1(0.3)	1
基底細胞癌	1(0.3)	1
膀胱移行上皮癌	1(0.3)	1
肝胆道系障害	2(0.6)	2
肝障害	1(0.3)	1
脂肪肝	1(0.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.3)	1
睡眠時無呼吸症候群	1(0.3)	1
内分泌障害	2(0.6)	2
副腎機能不全	2(0.6)	2
腎および尿路障害	1(0.3)	1
夜間頻尿	1(0.3)	1
生殖系および乳房障害	1(0.3)	1
乳頭痛	1(0.3)	1
精神障害	1(0.3)	1
気分動揺	1(0.3)	1

注) 承認時までの第 III 相臨床試験(NN8640-4054 試験、NN8640-4244 試験及び NN8640-4043 試験)を併合

11.2 その他の副作用

<成長ホルモン分泌不全性低身長症>

	1%以上	1%未満	頻度不明
内分泌障害		甲状腺機能低下症	副腎皮質機能不全
代謝及び栄養障害	高血糖		
神経系障害	頭痛		
胃腸障害	嘔吐		
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛、関節痛		
全身障害及び投与部位状態	疲労、注射部位内出血、 注射部位疼痛、注射部位 血腫		末梢性浮腫、注射部位腫脹

(解説)

成長ホルモン分泌不全性低身長症を対象とした第 III 相臨床試験(4263 試験)での報告及び CCDS*に基づき設定した。

*CCDS(Company Core Data Sheet :企業中核データシート):各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書である。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした第 III 相臨床試験^(注)にて報告された副作用一覧

-全集団-

調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)	副作用の発現件数
200 例	40 例	20.0%	96 件

MedDRA/J: Version 25.1

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	16(8.0)	25
注射部位内出血	3(1.5)	5
注射部位血腫	2(1.0)	4
疲労	2(1.0)	4
注射部位疼痛	2(1.0)	2
顔面腫脹	1(0.5)	1
顔面浮腫	1(0.5)	1
胸部不快感	1(0.5)	1
局所反応	1(0.5)	1
腫脹	1(0.5)	1
注射部位過敏反応	1(0.5)	1
注射部位腫瘍	1(0.5)	1
注射部位出血	1(0.5)	1
注射部位反応	1(0.5)	1
発熱	1(0.5)	1
神経系障害	9(4.5)	11
頭痛	8(4.0)	10
傾眠	1(0.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	8(4.0)	21
四肢痛	5(2.5)	13
関節痛	2(1.0)	3
成長痛	2(1.0)	3
骨痛	1(0.5)	1
側弯症	1(0.5)	1
胃腸障害	6(3.0)	11
嘔吐	3(1.5)	7
上腹部痛	1(0.5)	2
悪心	1(0.5)	1
腹痛	1(0.5)	1
代謝および栄養障害	6(3.0)	7
高コレステロール血症	2(1.0)	2

器官別大分類 基本語	例数(%)	件数
高血糖	2(1.0)	2
空腹時血中ブドウ糖不良	1(0.5)	2
食欲亢進	1(0.5)	1
皮膚および皮下組織障害	5(2.5)	5
後天性リポジストロフィー	2(1.0)	2
アトピー性皮膚炎	1(0.5)	1
脂肪組織萎縮症	1(0.5)	1
皮膚亀裂	1(0.5)	1
臨床検査	5(2.5)	5
低比重リポ蛋白増加	2(1.0)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.5)	1
血中ブドウ糖増加	1(0.5)	1
血液およびリンパ系障害	2(1.0)	2
リンパ節症	1(0.5)	1
鉄欠乏性貧血	1(0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.0)	2
発声障害	1(0.5)	1
扁桃肥大	1(0.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	2(1.0)	2
偶発的過量投与	1(0.5)	1
挫傷	1(0.5)	1
精神障害	2(1.0)	2
悪夢	1(0.5)	1
不安	1(0.5)	1
眼障害	1(0.5)	1
眼窩周囲浮腫	1(0.5)	1
血管障害	1(0.5)	1
血腫	1(0.5)	1
内分泌障害	1(0.5)	1
甲状腺機能低下症	1(0.5)	1

注)第 III 相臨床試験(NN8640-4263 試験、104 週)より

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

(1) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。

(2) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

(解説)

本剤は、JIS A 型専用注射針との組み合わせで使用すること。

本剤と注射針の装着時に、万一、液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を、指導すること。

(3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(解説)

注射時にカートリッジ内へ血液などが逆流することがある。感染のリスクを考慮し、1 本の製剤を複数の患者で使用しないこと。

(4) カートリッジにひびが入っている場合又は使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

(解説)

本剤を落とす等、衝撃を与えた場合に、カートリッジにひびが入り、注射時の操作において薬液が漏れる可能性がある。本剤の性状は「澄明～僅かに濁った無色～微黄色の液」である。高温にさらす、凍結させるなど、適切に保管されなかった場合、液中に固まりが生じるなどの事象発生の可能性がある。また、カートリッジ内に血液が逆流すると、薬液が変色する場合もある。

カートリッジにひびが入っている、液に濁りが生じる、変色している等の事象が認められた場合は、その製剤は使用せず、新しい製剤を使用すること。

(5) 投与量が 1 回に設定できる量を超える場合は、複数回に分けて投与を行うこと。各製剤の 1 回の最大設定量は、ソグルーヤ皮下注 5mg では 2mg、ソグルーヤ皮下注 10mg では 4mg 及びソグルーヤ皮下注 15mg では 8mg である。

(解説)

1 回で設定できる最大設定量(ダイヤルが回る最大値)は、ソグルーヤ皮下注 5mg では 2mg、ソグルーヤ皮下注 10mg では 4mg、ソグルーヤ皮下注 15mg では 8mg である。

投与量が最大設定量(ダイヤルが回る最大値)を超える場合は、複数回に分けて注射する必要がある。注射方法については製品に添付の取扱説明書を参照すること。

14.1.2 投与部位

上腕、大腿部、腹部、臀部に皮下注射すること。注射箇所は毎回変更し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

(解説)

第 III 相臨床試験において、上腕、大腿部、腹部、臀部への皮下投与で、本剤の有効性及び安全性を確認している。同じ場所に繰り返し注射すると、皮下脂肪の萎縮(リポアτροφイー)又は肥厚(リポハイパートロフィー)を症状とするリポジストロフィー等が発生することがある。注射部位を毎回 2～3cm ずつ移動させ、同じ場所への注射は避けること。

14.1.3 その他

(1) 他の医薬品と混合しないこと。

(解説)

本剤を他の製剤と混合した経験は無く、混合する薬剤の成分が分解するおそれがあるため、他の製剤との混合は避けること。

(2) 注射後には、注射針は廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。

(解説)

以下のような事象が発生する可能性のあることから、本注意を設定した。

- 注射針を本剤に装着したまま、携帯もしくは保管した場合
 - ・ 薬液が針先から漏れる。そのために、“ゴムピストン”と“ピストン棒”の間に隙間が生じ、“ワッシャー(円盤)”が外れる。
 - ・ カートリッジ内に気泡ができる。この結果、注入ボタンを押しても薬液が出ない。
 - ・ 注射針の中で薬液が固まり、針詰まりとなる。
 - ・ 雑菌が混入する。その製剤を注射することにより、感染症を発症するおそれがある。
- 同じ注射針を複数回使用した場合
 - ・ 針の強度の低下により破損する。この結果、針先が変形し、注射時の痛みの原因となる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

(解説)

他の成長ホルモン製剤において、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に、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告^{47,48}があることから設定した。

15.1.2 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。

(解説)

他の成長ホルモン製剤を投与中の患者において、白血病の発症が報告された⁴⁹。その後議論が重ねられ、白血病のリスクファクターを持つ患者は、白血病発症を増加させる可能性があるため、GH 治療を制限するほうがよいとされている⁵⁰。また白血病発症が増加する潜在的なリスクは、リスク因子を有する患者に限定的であることも報告されている⁵¹。

以下に示す「GH 治療に際し、白血病発症のリスクが高いと思われる疾患・状態」⁵²にあてはまる場合には、本剤を使用の際、特に注意すること。

GH 治療に際し白血病発症のリスクが高いと思われる疾患・状態⁵²

1. 白血病・悪性腫瘍を発生しやすい基礎疾患またはその合併症
 - (1) 先天異常
 - a) 染色体脆弱性症候群(Bloom 症候群, Fanconi 貧血など)
 - b) 染色体異常(Down 症候群など)
 - c) 白血病,その他の悪性腫瘍を発生しやすい先天異常やがん家系症候群(neurofibromatosis, 家族性大腸ポリポーシス, がん異常集積家系など)
 - (2) 免疫不全症候群
 - a) Common variable immunodeficiency
 - b) Wiskott-Aldrich 症候群
 - c) 蚊アレルギー
 - d) サイトメガロウイルス感染など感染症に伴う免疫不全
 - e) その他の免疫不全症候群
2. 脳腫瘍などによる放射線治療歴、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のあるもの
3. 治療開始時の血液像に異常があるもの

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

(*In vitro*、カニクイザル)⁵³

試験項目	動物種/系統 等	例数/群	投与期間 投与経路	投与量 投与方法	試験成績
心血管機能 (<i>in vitro</i>)	hERG cDNAにより安定的にトランスフェクトされたHEK293細胞	4	灌流液中に適用	適用濃度: 70 µg/mL	hERGテール電流の阻害は認められなかった
心血管機能 (<i>in vitro</i>)	ウサギ摘出 プルキンエ線維	4	灌流液中に適用	適用濃度: 0.7、7、70 µg/mL	心筋活動電位への影響は認められなかった
心血管系/ 呼吸器系/ 中枢神経系機能	サル/ カニクイザル	雌雄 各3	皮下 2週間	0、0.4、2、9 mg/kg (週2回)	血圧、心拍数、ECG、呼吸数、神経行動への影響は認められなかった
心血管系機能	サル/ カニクイザル	雌雄 各3~5*	皮下 13週間	0、0.4、2、9 mg/kg (週2回)	心拍数又はECGへの影響は認められなかった
心血管系機能	サル/ カニクイザル	雌雄 各3~5*	皮下 26週間	0、0.4、2、9 mg/kg (週2回)	心拍数又はECGへの影響は認められなかった

hERG:カリウムチャネル、ECG:心電図

*: 回復性試験の動物を含めた例数

(3) その他の薬理試験⁵⁴

<参考>

68種の受容体に対するソマブシタンの結合性を放射性リガンド結合試験により評価した。濃度3 µmol/L (70 µg/mL) で、ソマブシタンは、68種の受容体のいずれにおいても50%を超える阻害を認めなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当しない

(2) 反復投与毒性試験

(ラット、カニクイザル)^{55,56,57,58,59,60}

動物種/系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 [臨床曝露比]	試験成績
ラット/Wistar Hannover系 雌雄各10	皮下 2週間 1日1回	0、0.4、2、9	9 mg/kg/日	投与に関連した所見はソマブシタンの薬理作用に起因するものであり、有害な変化は認められなかった。
ラット/Wistar Hannover系 雌雄各10	皮下 13週間 1日1回 +休薬2週	0、0.4、2、9	雄:0.4 mg/kg/日 雌:2 mg/kg/日	投与に関連した所見の大半はソマブシタンの薬理作用に起因するものであった。 有害な変化として、2 mg/kg群の雄及び9 mg/kg群の雌雄で慢性進行性腎症、9 mg/kg群の雄で白内障が認められた。 回復性:あり(回復期間後にも慢性進行性腎症、白内障が認められた)

動物種/系統 例数/群	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 [臨床曝露比]	試験成績
ラット/Wistar Hannover系 雌雄各20	皮下 26週間 週2回 +休薬4週	0、1、2、4	4 mg/kg (週2回) [29]	投与に関連した所見はソマプシタンの薬理作用に起因するものであり、有害な変化は認められなかった。 回復性:あり
サル/ カニクイザル 雌雄各3	皮下 2週間 週2回	0、0.4、2、9	9 mg/kg (週2回)	投与に関連した所見はソマプシタンの薬理作用に起因するものであり、有害な変化は認められなかった。
サル/ カニクイザル 雌雄各3	皮下 13週間 週2回 +休薬4週	0、0.4、2、9	9 mg/kg (週2回)	投与に関連した所見はソマプシタンの薬理作用に起因するものであり、有害な変化は認められなかった。 回復性:あり
サル/ カニクイザル 雌雄各3	皮下 26週間 +休薬6週	0、0.4、2、9	9 mg/kg (週2回) [>1000]	投与に関連した所見はソマプシタンの薬理作用に起因するものであり、有害な変化は認められなかった。 回復性:あり

[]内: 第III相臨床試験でソマプシタンを週1回皮下投与したときの成人成長ホルモン分泌不全症患者330例から得た血清中本薬濃度データを用いて実施された母集団薬物動態解析から推定された曝露量(AUC_{0-168h}:2678 ng・h/mL)に対する比

(3) 遺伝毒性試験

(*In vitro*、ラット)^{61,62,63}

試験項目	動物種/系統 等	投与(処置)経路 投与方法	投与量 処置濃度	試験成績
細菌を用いる復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	5種のヒスチジン要求性 菌株(<i>Salmonella typhimurium</i>)	プレート法 代謝活性化系(S-9) 有・無	最高処置濃度: 5000 µg/mL	陰性
哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	代謝活性化系(S-9) 有・無	最高処置濃度: 1400 µg/mL	陰性
げっ歯類を用いる小核試験	ラット/Wistar Hannover系 雄、6/群 (骨髓細胞)	皮下 24時間間隔で2回	0、17.5、35、70 mg/kg	陰性

(4) がん原性試験

該当しない

(5) 生殖発生毒性試験

(ラット、ウサギ、カニクイザル)^{64,65,66,67,68}

試験項目	動物種/系統 例数/群	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 [臨床曝露比]	試験成績
受胎能	ラット /Wistar Hannover系 雄 22	皮下 交配前4週か ら交配後まで 週2回	0 1 2 4	4 mg/kg (週2回) [26]	投与に関連した有害な変化は認められなかった。
受胎能及び 着床までの初 期胚発生	ラット /Wistar Hannover系 雌 22	皮下 交配前から交 配、着床まで 週2回	0 1 2 4	4 mg/kg (週2回) [31]	投与に関連した有害な変化は認められなかった。

試験項目	動物種/系統 例数/群	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 [臨床曝露比]	試験成績
胚・胎児発生	ラット /Wistar Hannover系 雌 60	皮下 器官形成期 (妊娠6～17 日) 1日1回	0 2 6 18	F0雌: 18 mg/kg/日 F1胎児: 6 mg/kg/日 [31]	母動物毒性は認められなかった。 妊娠10～13日に投与した18 mg/kg群の胎児において、長骨の短小/彎曲/肥厚の発現頻度が増加した。 妊娠10～13日に投与した2 mg/kg以上の群で、ソマブシタンの薬理作用によると考えられる胎児重量の高値(最大5%)が認められた。
胚・胎児発生	ウサギ/ ニュージーランド ドホワイト種 雌 22	皮下 器官形成期 (妊娠6～18 日) 2日に1回	0 1 3 9	F0雌:9 mg/kg(2日 に1回) F1胎児(生存及び形 態発生):9 mg/kg(2 日に1回) F1胎児(成長): 1 mg/kg(2日に1回) [18]	母動物毒性並びに胚・胎児の生存及び形態発生への影響は認められなかった。 3及び9 mg/kg群の胎児において、体重減少が認められた。
出生前及び 出生後の発生並びに母 体の機能	ラット /Wistar Hannover系 雌 22	皮下 妊娠6日～授 乳18日	0 4 9 18	F0雌:18 mg/kg (週2回) F1雌雄:18 mg/kg (週2回) [630]	投与に関連した有害な変化は認められなかった。

F0:親世代、F1:第1世代

[]内:第III相臨床試験でソマブシタンを週1回皮下投与したときの成人成長ホルモン分泌不全症患者330例から得た血清中本薬濃度データを用いて実施された母集団薬物動態解析から推定された曝露量(AUC_{0-168h}:2678 ng・h/mL)に対する比

(6) 局所刺激性試験

(ラット、ウサギ、カニクイザル) 69,55,56,57,58,59,60

動物種/系統 等	例数/群	投与期間 投与経路	投与量 投与方法	試験成績
ラット/Wistar Hannover系	雌雄 各10	皮下 2週間	0、0.4、2、9 mg/kg 1日1回	いずれの群でも、軽度の注射部位反応が認められた。
ラット/Wistar Hannover系	雌雄 各10	皮下 13週間	0、0.4、2、9 mg/kg 1日1回	注射部位において、ソマブシタンの薬理作用に起因する線維芽細胞とコラーゲンの増加が認められた。 9 mg/kg群では、免疫原性反応に起因する皮下の炎症性細胞浸潤が高頻度に認められた。
ラット/Wistar Hannover系	雌雄 各20	皮下 26週間	0、1、2、4 mg/kg 週2回	注射部位において、ソマブシタンの薬理作用に起因する線維芽細胞とコラーゲンの増加が認められた。
サル/ カニクイザル	雌雄 各3	皮下 2週間	0、0.4、2、9 mg/kg 週2回	注射部位において、投与に関連した変化は認められなかった。
サル/ カニクイザル	雌雄 各3	皮下 13週間	0、0.4、2、9 mg/kg 週2回	注射部位において、投与に関連した変化は認められなかった。
サル/ カニクイザル	雌雄 各3	皮下 26週間	0、0.4、2、9 mg/kg 週2回	注射部位において、投与に関連した軽度の炎症性反応が認められた。

動物種/系統 等	例数/群	投与期間 投与経路	投与量 投与方法	試験成績
ウサギ/ ニュージーランド ホワイト種	雌4	筋肉内 静脈内 動脈内	投与群:12 mg/匹 (1.2 mL/注射部位) 対照群:0.9 %塩化 ナトリウム溶液(1.2 mL/注射部位) 単回	注射部位において、軽度の炎症性反応が認められた。

(7) その他の特殊毒性
該当しない

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- 製 剤 : ソグルーヤ®皮下注5mg、同注10mg及び同注15mg : 処方箋医薬品^{注)}
注)注意-医師等の処方箋により使用すること
有 効 成 分 : ソマップシタン(遺伝子組換え) : 該当しない

2. 有効期間

有効期間: 24ヵ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、冷蔵庫(2～8℃)で保管すること。使用開始後は、6週間以内に使用すること。

20.2 冷蔵庫で保管ができない場合は、使用開始前又は開始後にかかわらず、一時的に室温で保管することもできるが、直射日光を避け、キャップ等により遮光して、通算3日間(72時間)までとすること。

(解説)

「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

- 患者向医薬品ガイド : あり
- くすりのしおり : あり
- その他の患者向け資材
 - ◇ 患者用注意文書
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照
 - ◇ 【小児GHD用】ソグルーヤ®皮下注使い方動画
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照
 - ◇ 【小児GHD用】ソグルーヤ®による成長ホルモン治療
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照
 - ◇ 【小児GHD用】ソグルーヤ®皮下注を正しくお使いいただくために
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照
 - ◇ 【小児GHD用】ソグルーヤ®注射記録手帳
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照
 - ◇ 【AGHD用】ソグルーヤ®皮下注を正しく使うために
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照
 - ◇ 【AGHD用】週1回の成長ホルモン補充療法ソグルーヤ®
「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2020年8月28日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ソグルーヤ®皮下注5mg	2021年1月22日	30300AMX00025000	2021年11月25日	2021年12月10日
ソグルーヤ®皮下注10mg		30300AMX00026000		
ソグルーヤ®皮下注15mg	2023年6月26日	30500AMX00131000	2023年11月22日	2024年 2月16日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

製造販売承認日	変更履歴
2023年6月26日	「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」効能又は効果追加

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る) 8年(2021年1月22日から2029年1月21日)
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 残余期間(2023年6月26日から2029年1月21日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
ソグルーヤ®皮下注5mg	2412403G1020	2412403G1020	199178901	629917801
ソグルーヤ®皮下注10mg	2412403G2026	2412403G2026	199179601	629917901
ソグルーヤ®皮下注15mg	2412403G3022	2412403G3022	762010101	629927601

14. 保険給付上の注意

令和5年11月21日付保医発1121第1号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

5 関係通知の一部改正について

(5)「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について」(令和3年11月24日付保医発1124 第4号)の記の3の(5)中「ソグルーヤ皮下注5mg及び同皮下注10mg」を「ソグルーヤ皮下注5mg、同皮下注10mg及び同皮下注15mg」に改める。

令和3年11月24日付保医発1124第4号厚生労働省保険局医療課長通知

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(5) ソグルーヤ皮下注5mg及び同皮下注10mg

①本剤は、ヒト成長ホルモン製剤であり、本剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

②本剤は、注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

X I . 文献

1. 引用文献一覧

1	Molitch ME, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1587-609. (PMID: 21602453)
2	Alexopoulou O, et al.: Acta Clin Belg. 2010;65(1):13-22. (PMID: 20373593)
3	Kevin CJY, et al.: Endocr Pract. 2019;25(11):1191-232. (PMID: 31760824)
4	Jørgensen JOL, et al.: Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R47-R56. (PMID: 29716978)
5	Kargi AY, et al.: Nat Rev Endocrinol. 2013;9(6):335-45. (PMID: 23629539)
6	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」班編集、成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き(平成 30 年度改訂)、日本内分泌学会雑誌. 2019;95(S.May):1-60.
7	Rosenfeld RG. Growth hormone deficiency in children. Endocrinology (Degroot LJ, Jameson JL, Eds), 4th edition, W B Saunders. 2001:503-19.
8	Rosenfeld RG. Growth hormone deficiency in children. Endocrinology (Degroot LJ, Jameson JL, Eds), 4th edition, W B Saunders. 2001:503-19.
9	Grimberg A, et al.: Horm Res Paediatr. 2016;86(6):361-97. (PMID: 27884013)
10	Geisler A, et al.: Horm Res Paediatr. 2012;78(2):94-9. (PMID: 22907471)
11	Cutfield WS, et al.: Plos One. 2011;6(1):e16223. (PMID: 21305004)
12	Brod M, et al.: Qual Life Res. 2017;26(7):1673-86. (PMID: 28247315)
13	社内資料:2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.2.3.2.6
14	社内資料:2023 年 6 月 26 日承認 CTD2.7.2.3.2.6
15	Ho KKY, et al.: Eur J Endocrinol. 2007;157(6):695-700. (PMID: 18057375)
16	社内資料:2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.3.1.3.6
17	Isojima T, et al.: Endocr J. 2012;59:771-80. (PMID: 22673406)
18	社内資料:第 III 相臨床試験(NN8640-4172) (2023 年 6 月 26 日承認 CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.6.3、2.7.6.4 及び 2.7.6.5)
19	社内資料:第 III 相臨床試験(NN8640-4054) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.3.2、2.7.3.3 及び 2.7.6.6)
20	社内資料:第 III 相臨床試験(NN8640-4263) (2023 年 6 月 26 日承認 CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.3.5、2.7.6.6 及び 2.7.6.7)
21	社内資料:第 III 相臨床試験(NN8640-4054) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.3.5 及び 2.7.6.7)
22	社内資料:第 III 相臨床試験(NN8640-4244) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.3.2、2.7.3.3 及び 2.7.6.9)
23	社内資料:2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.2.1
24	社内資料:ソマブシタンの <i>in vitro</i> 薬力学的作用(PTT130607) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.2.2)
25	社内資料:肝細胞アッセイにおけるソマブシタンの作用(307728) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.2.2)
26	社内資料:ソマブシタンの薬力学試験(PTT110103) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.2.2)
27	社内資料:第 I 相臨床試験(NN8640-3915) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.2.3)
28	社内資料:第 I 相臨床試験(NN8640-3947) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.2.3)
29	社内資料:第 I 相臨床試験(NN8640-4042) (2023 年 6 月 26 日承認 CTD2.7.2.3)
30	社内資料:2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.2.3.1.9
31	社内資料 2023 年 6 月 26 日承認 CTD2.7.2.3.1.6
32	社内資料:ラットを用いた組織分布試験(212125) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.4.4)
33	社内資料:ラットを用いた胎盤移行試験(212506) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.4.4)
34	社内資料:ラットを用いた乳汁分泌試験(215001) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.5.7)
35	社内資料:マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト血漿試料を用いた <i>in vitro</i> 血漿タンパク質結合性検討試験(211127) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.4.4)
36	社内資料:第 I 相臨床試験(NN8640-4237) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.2.3)
37	社内資料:ラットを用いた肝 P450 活性測定試験(212286、213403) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.4.7)
38	社内資料:カニクイザルを用いた肝 P450 活性測定試験(213402) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.4.7)
39	社内資料:ラットを用いた排泄試験(212505) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.4.6)
40	社内資料:カニクイザルを用いた排泄試験(214107) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.6.4.6)
41	社内資料:第 I 相臨床試験(NN8640-4297) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.2.3)
42	社内資料:第 I 相臨床試験(NN8640-4298) (2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.2.3)
43	Jørgensen JO, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1989;69(6):1127-32. (PMID: 2685007)
44	福田いずみ, 他: ホルモンと臨床. 2007;55(4):365-74.

45	Leung KC, et al.: <i>Endocr Rev.</i> 2004;25(5):693-721. (PMID: 15466938)
46	Cheung NW, et al.: <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1999;81(5):1999-2001. (PMID: 8626872)
47	Sklar CA, et al.: <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2002;87(7):3136-41. (PMID: 12107213)
48	Ergun-Longmire B, et al.: <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006;91(9):3494-8. (PMID: 16822820)
49	Watanabe S, et al.: <i>Lancet.</i> 1988;1(8595):1159-60. (PMID: 2896972)
50	Nishi Y, et al.: <i>Pediatr Endocrinol Rev.</i> 1999;84(6):1961-5. (PMID: 10372694)
51	Nishi Y, et al.: <i>Pediatr Endocrinol Rev.</i> 2017;Suppl 1(Suppl 1):235-9. (PMID: 28516752)
52	西 美和: 内分泌・糖尿病科. 2002;15(Suppl.1):291-6.
53	社内資料:安全性薬理試験(211037、211039、210470、210471、212203) (2021年1月22日承認 CTD2.6.2.4)
54	社内資料: <i>In vitro</i> オフターゲット結合試験(211077) (2021年1月22日承認 CTD2.6.2.3)
55	社内資料:ラットを用いた2週間反復皮下投与毒性試験(210472) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.3)
56	社内資料:ラットを用いた13週間反復皮下投与毒性試験(211355) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.3)
57	社内資料:ラットを用いた26週間反復皮下投与毒性試験(212304) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.3)
58	社内資料:カニクイザルを用いた2週間反復皮下投与毒性試験(210470) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.3)
59	社内資料:カニクイザルを用いた13週間反復皮下投与毒性試験(210471) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.3)
60	社内資料:カニクイザルを用いた26週間反復皮下投与毒性試験(212203) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.3)
61	社内資料: <i>in vitro</i> 復帰突然変異試験(211097) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.4)
62	社内資料: <i>in vitro</i> 染色体異常試験(211098) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.4)
63	社内資料:ラットを用いた骨髄小核試験(211299) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.4)
64	社内資料:ラットを用いた受胎能試験(212376) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.6)
65	社内資料:ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験(212412) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.6)
66	社内資料:ラットを用いた胚・胎児の発生に関する試験(212178) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.6)
67	社内資料:ウサギを用いた胚・胎児の発生に関する試験(212177) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.6)
68	社内資料:ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(214469) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.6)
69	社内資料:ウサギを用いた単回静脈内、筋肉内及び動脈内投与後の局所刺激性試験(215150) (2021年1月22日承認 CTD2.6.6.7)

2. その他の参考文献

該当しない

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年1月15日現在、2020年8月に米国、2021年3月に欧州連合、同年10月に英国、2022年2月にオーストラリア及び同年3月にサウジアラビアにて承認され、デンマーク、サウジアラビア、スロベニア及び米国にて発売されている。

(1) 米国の添付文書(2023年4月)

会社名	Novo Nordisk Inc	発売年	2023年6月												
販売名	SOGROYA®	剤形規格	Injection: 5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL), 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) or 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) in a single-patient-use prefilled pen												
効能又は効果	<p>SOGROYA® is indicated for the:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Treatment of pediatric patients aged 2.5 years and older who have growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone (GH). · Replacement of endogenous GH in adults with growth hormone deficiency (GHD). 														
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Dosing and Administration Information</p> <ul style="list-style-type: none"> · SOGROYA® treatment should be supervised by a healthcare provider who is experienced in the diagnosis and management of pediatric patients with growth failure due to GHD and/or adults with GHD [see <i>Indications and Usage (1)</i>]. · SOGROYA® should be administered by subcutaneous injection, once weekly, any time of the day, in the upper arms, thigh, abdomen or buttocks with weekly rotation of injection site. · Inspect visually for particulate matter and discoloration. SOGROYA® should be a clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution. If the solution is cloudy or contains particulate matter do not use. · Advise patients to read the PATIENT INFORMATION and INSTRUCTIONS FOR USE leaflets enclosed with the SOGROYA® prefilled pen. · SOGROYA® is available in 3 single-patient-use prefilled pens with 3 different dosing ranges (Table 1). <p>Table 1. Strength and Dosing Range of SOGROYA® prefilled pens</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strength</th> <th>Dose increments (mg)</th> <th>Dose Delivery Range (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL)</td> <td>0.025</td> <td>0.025 to 2</td> </tr> <tr> <td>10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL)</td> <td>0.05</td> <td>0.05 to 4</td> </tr> <tr> <td>15 mg/1.5 mL (10 mg/mL)</td> <td>0.1</td> <td>0.1 to 8</td> </tr> </tbody> </table> <p>2.2 Perform Fundoscopic Examination Prior to Initiation of SOGROYA®</p> <ul style="list-style-type: none"> · Perform fundoscopic examination before initiating treatment with SOGROYA® to exclude preexisting papilledema. If papilledema is identified, evaluate the etiology and treat the underlying cause before initiating treatment with SOGROYA® [see <i>Warnings and Precautions (5.5)</i>]. <p>2.3 Recommended Dosage and Monitoring for Pediatric Patients with GHD</p> <ul style="list-style-type: none"> · Recommended dosage of SOGROYA® is 0.16 mg/kg based on actual body weight once weekly for treatment-naïve patients and patients switching from daily growth hormone (somatropin). · Individualize dosage for each patient based on the growth response. · When switching from daily human growth hormone to once-weekly SOGROYA®, choose the preferred day for the weekly dose. Take the final dose of daily treatment on the day before (or at least 8 hours before) the first dose of SOGROYA®. · When switching from a weekly human growth hormone to once-weekly SOGROYA®, continue once 			Strength	Dose increments (mg)	Dose Delivery Range (mg)	5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL)	0.025	0.025 to 2	10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL)	0.05	0.05 to 4	15 mg/1.5 mL (10 mg/mL)	0.1	0.1 to 8
Strength	Dose increments (mg)	Dose Delivery Range (mg)													
5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL)	0.025	0.025 to 2													
10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL)	0.05	0.05 to 4													
15 mg/1.5 mL (10 mg/mL)	0.1	0.1 to 8													

	<p>weekly dosing schedule.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Assess compliance and evaluate other causes of poor growth such as hypothyroidism, undernutrition, advanced bone age, and antibodies to recombinant human growth hormone if patients experience failure to increase height velocity, particularly during the first year of treatment. · Patients who were treated with SOGROYA® for GH deficiency in childhood and whose epiphyses are closed should be reevaluated before continuing SOGROYA®. <p>2.4 Recommended Dosage, Titration, and Monitoring for Adult Patients with GHD</p> <ul style="list-style-type: none"> · Initiate SOGROYA® with a dosage of 1.5 mg once weekly for treatment naïve patients and patients switching from daily growth hormone (somatropin). · Increase the weekly dosage every 2 to 4 weeks by approximately 0.5 mg to 1.5 mg until the desired response is achieved. · Titrate the dosage based on clinical response and serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations. Draw IGF-1 samples 3 to 4 days after the prior dose. · Decrease the dosage as necessary on the basis of adverse reactions and/or serum IGF-1 concentrations above the age- and sex-specific normal range. · The maximum recommended dosage is 8 mg once weekly. <p>2.5 Recommended Dosage and Titration for Specific Populations</p> <p><u>Patients Aged 65 Years and Older</u></p> <p>Initiate SOGROYA® with a dosage of 1 mg once weekly and use smaller dose increment increases when titrating the dosage [see <i>Use in Specific Populations (8.5)</i>]. See above for monitoring recommendations and the maximum recommended dosage of SOGROYA® [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>].</p> <p><u>Patients with Hepatic Impairment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · SOGROYA® is not recommended in adult and pediatric patients with severe hepatic impairment [see <i>Hepatic Impairment (8.6)</i>]. · For adult patients with moderate hepatic impairment, initiate SOGROYA® with a dosage of 1 mg once weekly and use smaller dose increment increases when titrating the dosage. See above for monitoring recommendations [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i> and <i>Pharmacokinetics (12.3)</i>]. The maximum recommended dosage is 4 mg once weekly. · For pediatric patients with moderate hepatic impairment, SOGROYA® is not recommended [see <i>Hepatic Impairment (8.6)</i>]. · No dosage adjustment is recommended for adult and pediatric patients with mild hepatic impairment. <p><u>Women Receiving Oral Estrogen</u></p> <p>Initiate SOGROYA® with a dosage of 2 mg once weekly [see <i>Drug Interactions (7)</i>]. See above for titration and monitoring recommendations and the maximum recommended dosage of SOGROYA® [see <i>Dosage and Administration (2.4)</i>].</p> <p>2.6 Missed Doses</p> <ul style="list-style-type: none"> · If the dose is missed, SOGROYA® can be taken within 3 days after the scheduled dosing day. Once-weekly dosing for the next dose could be resumed at the regularly scheduled dosing day. · If more than 3 days have passed since the missed dose, skip the dose and administer the next dose on the regularly scheduled dosing day.
--	---

(2) 欧州連合の添付文書 (SPC) (2023 年 7 月)

会社名	Novo Nordisk A/S	発売年	2021年7月
販売名	・Sogroya 5 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen	剤形 規格	Sogroya 5 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen One mL of solution contains 3.3 mg of somapacitan Each pre-filled pen contains 5 mg of somapacitan in 1.5 mL

	<ul style="list-style-type: none"> •Sogroya 10 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen •Sogroya 15 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen 	<p>solution</p> <p><u>Sogroya 10 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen</u></p> <p>One mL of solution contains 6.7 mg of somapacitan.</p> <p>Each pre-filled pen contains 10 mg of somapacitan in 1.5 mL solution.</p> <p><u>Sogroya 15 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen</u></p> <p>One mL of solution contains 10 mg of somapacitan.</p> <p>Each pre-filled pen contains 15 mg of somapacitan in 1.5 mL solution.</p>																						
<p>効能又は効果</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Sogroya is indicated for the replacement of endogenous growth hormone (GH) in children aged 3 years and above, and adolescents with growth failure due to growth hormone deficiency (paediatric GHD), and in adults with growth hormone deficiency (AGHD).</p>																							
<p>用法及び用量</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Somapacitan should be initiated and monitored by physicians who are appropriately qualified and experienced in the diagnosis and management of adult patients with growth hormone deficiency (e.g. endocrinologists).</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Table 1: Dose recommendation</p> <table border="1" data-bbox="352 1039 1404 1534"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 1039 1007 1084">Paediatric GHD</th> <th data-bbox="1007 1039 1404 1084">Recommended starting dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 1084 1007 1167">Treatment-naïve paediatric patients and paediatric patients switching from other GH medicinal products</td> <td data-bbox="1007 1084 1404 1167">0.16 mg/kg/week</td> </tr> <tr> <th data-bbox="352 1167 1007 1211">Adult GHD</th> <th data-bbox="1007 1167 1404 1211">Recommended starting dose</th> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="352 1211 1404 1256"><i>Naïve patients</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1256 1007 1294">Adults (≥18 to <60 years)</td> <td data-bbox="1007 1256 1404 1294">1.5 mg/week</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1294 1007 1332">Women on oral oestrogen therapy (irrespective of age)</td> <td data-bbox="1007 1294 1404 1332">2 mg/week</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1332 1007 1370">Elderly (60 years or older)</td> <td data-bbox="1007 1332 1404 1370">1 mg/week</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="352 1370 1404 1415"><i>Patients switching from daily GH medicinal products</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1415 1007 1453">Adults (≥18 to <60 years)</td> <td data-bbox="1007 1415 1404 1453">2 mg/week</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1453 1007 1491">Women on oral oestrogen therapy (irrespective of age)</td> <td data-bbox="1007 1453 1404 1491">4 mg/week</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1491 1007 1534">Elderly (60 years or older)</td> <td data-bbox="1007 1491 1404 1534">1.5 mg/week</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Paediatric GHD</i></p> <p><u>Dose titration</u></p> <p>Somapacitan dose may be individualised and adjusted based on growth velocity, adverse reactions, body weight and serum insulin-like growth factor I (IGF-I) concentrations.</p> <p>Average IGF-I standard deviation score (SDS) levels (drawn 4 days after dosing) can guide dose titration. Dose adjustments should be targeted to achieve average IGF-I SDS levels in the normal range, i.e. between -2 and +2 (<i>preferably close to 0 SDS</i>).</p> <p>If the IGF-I (SDS) is > 2, it should be reassessed after a subsequent somapacitan administration. If the value remains > 2, reducing the dose by 0.04 mg/kg/week is recommended. More than one dose reduction may be required in some patients.</p> <p>In patients who have had the dose reduced but are not growing well, the dose may be gradually increased as tolerated up to a maximum dose of 0.16 mg/kg/week. Dose increments should not exceed 0.02 mg/kg</p>		Paediatric GHD	Recommended starting dose	Treatment-naïve paediatric patients and paediatric patients switching from other GH medicinal products	0.16 mg/kg/week	Adult GHD	Recommended starting dose	<i>Naïve patients</i>		Adults (≥18 to <60 years)	1.5 mg/week	Women on oral oestrogen therapy (irrespective of age)	2 mg/week	Elderly (60 years or older)	1 mg/week	<i>Patients switching from daily GH medicinal products</i>		Adults (≥18 to <60 years)	2 mg/week	Women on oral oestrogen therapy (irrespective of age)	4 mg/week	Elderly (60 years or older)	1.5 mg/week
Paediatric GHD	Recommended starting dose																							
Treatment-naïve paediatric patients and paediatric patients switching from other GH medicinal products	0.16 mg/kg/week																							
Adult GHD	Recommended starting dose																							
<i>Naïve patients</i>																								
Adults (≥18 to <60 years)	1.5 mg/week																							
Women on oral oestrogen therapy (irrespective of age)	2 mg/week																							
Elderly (60 years or older)	1 mg/week																							
<i>Patients switching from daily GH medicinal products</i>																								
Adults (≥18 to <60 years)	2 mg/week																							
Women on oral oestrogen therapy (irrespective of age)	4 mg/week																							
Elderly (60 years or older)	1.5 mg/week																							

per week.

Treatment evaluation

Evaluation of efficacy and safety should be considered at approximately 6- to 12-month intervals and may be assessed by evaluating auxological parameters, biochemistry (IGF-I, hormones, glucose, and lipid levels) and pubertal status. More frequent evaluations should be considered during puberty.

Treatment should be discontinued in patients having achieved final height or near final height, i.e. an annualised height velocity < 2 cm/year and a bone age > 14 years in girls or > 16 years in boys which corresponds to the closure of the epiphyseal growth plates, see section 4.3. Once the epiphyses are fused, patients should be clinically re-evaluated for the need for growth hormone treatment.

When GHD persists after growth completion, growth hormone treatment should be continued to achieve full somatic adult development including lean body mass and bone mineral accrual (for guidance on dosing see recommended dose for adults (Table 1)).

Adult GHD

Dose titration

The somapacitan dose must be individually adjusted for each patient. It is recommended to increase the dose gradually with 2-4 weeks intervals in steps from 0.5 mg to 1.5 mg based on the patients' clinical response and experience of adverse reactions up to a dose of 8 mg somapacitan per week.

Serum insulin like growth factor-I (IGF-I) levels (drawn 3-4 days after dosing) can be used as guidance for the dose titration. The IGF-I standard deviation score (SDS) target should aim for the upper normal range not exceeding 2 SDS. IGF-I SDS levels in the target range are usually achieved within 8 weeks of dose titration. Longer dose titration may be necessary in some AGHD patients (see below and section 5.1).

Treatment evaluation

Using IGF-I SDS as a biomarker for dose titration, the aim is to reach IGF-I SDS levels within the age-adjusted upper reference range (IGF-I SDS upper reference range: 0 and +2) within 12 months of titration. If this target range cannot be achieved within this period, or the patient does not obtain the desired clinical response, other treatment options should be considered.

During somapacitan maintenance treatment, evaluation of efficacy and safety should be considered at approximately 6- to 12-month intervals and may be assessed by evaluating biochemistry (IGF-I-, glucose-, and lipid levels), body composition, and body mass index.

Paediatric and adult GHD

Switching from other growth hormone products

Patients switching from a weekly growth hormone to somapacitan are recommended to continue administration at their once weekly dosing day.

Patients switching from daily human growth hormone to once-weekly somapacitan should choose the preferred day for the weekly dose and inject the final dose of daily treatment the day before (or at least 8 hours before) injecting the first dose of once-weekly somapacitan. Patients should follow the instructions for the dose presented in Table 1.

Oral oestrogen therapy

Females on oral oestrogen-containing therapy may have reduced IGF-I levels and may require dose adjustment of growth hormone to achieve the treatment goal (see section 4.4).

In paediatric GHD doses above 0.16 mg/kg/week have not been studied and are not recommended.

Missed dose

Patients who miss a dose are advised to inject once-weekly somapacitan upon discovery as soon as

possible, within 3 days after the missed dose, and then resume their usual once-weekly dosing schedule. If more than 3 days have passed, the dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. If two or more doses have been missed, the dose should be resumed on the regularly scheduled day.

Changing the dosing day

The day of weekly injection can be changed as long as the time between two doses is at least 4 days. After selecting a new dosing day, the once weekly dosing should be continued.

Flexibility in dosing time

On occasions when injection at the scheduled dosing day is not possible, once-weekly somapacitan can be administered up to 2 days before or 3 days after the scheduled weekly dosing day as long as the time between two doses is at least 4 days (96 hours). Once-weekly dosing for the next dose could be resumed at the regularly scheduled dosing day.

Special populations

Elderly (60 years or older)

Generally, lower doses of somapacitan may be necessary in older patients. For further information, see section 5.2.

Paediatric population

Limited data on the clinical effects of somapacitan are available in paediatric GHD patients under 3 years of age. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Gender

Men show an increasing IGF-I sensitivity over time. This means that there is a risk that men are overtreated. Women, especially those on oral oestrogen, may require higher doses and a longer titration period than men, see sections 5.1 and 5.2. In women using oral oestrogen, it should be considered to change the route of oestrogen administration (e.g. transdermal, vaginal) see section 4.4.

Renal impairment

No adjustment of the starting dose is required for patients with renal impairment. Patients with renal impairment may need lower doses of somapacitan but since the dose of somapacitan is individually adjusted according to the need of each patient, no further dose adjustment is required, see section 5.2.

Hepatic impairment

No adjustment of the starting dose is required for patients with hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment may need higher doses of somapacitan but since the dose of somapacitan is individually adjusted according to the need of each patient, no further dose adjustment is required. No information regarding the use of somapacitan in patients with severe hepatic impairment is available. Caution should be exercised if treating these patients with somapacitan, see section 5.2.

Method of administration

Somapacitan is to be administered once-weekly at any time of the day.

Somapacitan is to be injected subcutaneously in the abdomen or in the thigh buttocks or upper arms without dose adjustment.

The injection site should be rotated every week to prevent local lipoatrophy.

Sogroya 5 mg/1.5 mL solution for injection pre-filled pen

The Sogroya 5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL) pen delivers doses from 0.025 mg (0.0075 mL) to 2 mg (0.6 mL) in increments of 0.025 mg.

	<p><i>Sogroya 10 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen</i></p> <p>The Sogroya 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) pen delivers doses from 0.05 mg (0.0075 mL) to 4 mg (0.6 mL) in increments of 0.05 mg.</p> <p><i>Sogroya 15 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen</i></p> <p>The Sogroya 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) pen delivers doses from 0.10 mg (0.01 mL) to 8 mg (0.8 mL) in increments of 0.10 mg.</p> <p>For instructions of the medicinal product before administration, see section 6.6.</p>
--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	<p>: <5mg・10mg></p> <p>成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)</p> <p><5mg・10mg・15mg></p> <p>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</p>
用法及び用量	<p>: <成人成長ホルモン分泌不全症></p> <p>通常、ソマブシタン(遺伝子組換え)として1.5mgを開始用量とし、週1回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の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が、最高用量は8.0mgとする。</p> <p><成長ホルモン分泌不全性低身長症></p> <p>通常、ソマブシタン(遺伝子組換え)として1.5mgを開始用量とし、週1回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の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が、最高用量は8.0mgとする。</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

<p>米国の添付文書 (2023年4月)</p>	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data on the use of SOGROYA® during pregnancy; however, published studies describing the use of short-acting recombinant growth hormone (rhGH) during pregnancy over several decades have not identified any drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, subcutaneously administered somapacitan-beco was not teratogenic in rats or rabbits during organogenesis at doses approximately 12 times the clinical exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 8 mg/week. No adverse developmental outcomes were observed in a pre- and post-natal development study with administration of somapacitan-beco to pregnant rats from organogenesis through lactation at approximately 275 times the clinical exposure at the MRHD (<i>see Data</i>).</p> <p>The background risk of birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In an embryo-fetal development study in rats, somapacitan-beco was administered by subcutaneous injection at doses of 2, 6, and 18 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17. Fetal viability and development were not affected at doses up to 6 mg/kg/day (31 times the MRHD, based on AUC). Transient, fetal skeletal variations (short/bent/thickened long bones) were observed at 18 mg/kg/day (261 times the MRHD, based</p>
------------------------------	---

	<p>on AUC).</p> <p>In an embryo-fetal development study in rabbits, somapacitan-beco was administered by subcutaneous injection at doses of 1, 3, and 9 mg/kg every two days during the period of organogenesis from gestation day 6 to 18. Fetal viability and development were not adversely affected at somapacitan-beco dose of 1 mg/kg/every two days (12 times the MRHD, based on AUC). Reduced fetal growth was observed at doses ≥ 3 mg/kg/every two days (≥ 130 times the MRHD, based on C_{12h}).</p> <p>In a pre- and post-natal development study in pregnant rats, somapacitan-beco was administered by subcutaneous injection at doses of 4, 9, and 18 mg/kg twice a week from gestation day 6 through lactation day 18. No adverse developmental effects were observed in the offspring at doses up to 9 mg/kg (275 times the MRHD, based on AUC). Increased incidence of renal pelvic dilatation was observed on post-natal day 21 at 18 mg/kg (630 times the MRHD, based on AUC), but was not observed in the adult F1 generation.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information on the presence of somapacitan-beco in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Somapacitan-beco-related material was secreted into milk of lactating rats. When a substance is present in animal milk, it is likely that the substance will be present in human milk. Available published data describing administration of short-acting recombinant growth hormone (rhGH) to lactating women for 7 days reported that short-acting rhGH did not increase the normal breastmilk concentration of growth hormone and no adverse effects were reported in breastfed infants. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SOGROYA® and any potential adverse effects on the breastfed infant from SOGROYA® or from the underlying maternal condition.</p>
<p>欧州連合の添付文書 SPC (2023年7月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no data from the use of somapacitan in pregnant women.</p> <p>Studies in animal have shown reproductive toxicity, see section 5.3.</p> <p>Sogroya is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether somapacitan/metabolites are excreted in human milk.</p> <p>Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of somapacitan in milk, see section 5.3.</p> <p>A risk to the breastfed newborns/infants cannot be excluded.</p> <p>A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Sogroya therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There is no clinical experience with somapacitan use and its potential effect on fertility.</p> <p>No adverse effects were observed on male and female fertility in rats, see section 5.3.</p>
<p>オーストラリアの添付文書 (2022年10月)</p>	<p>4.6. Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Effects on fertility</p> <p>There is no clinical experience with somapacitan use and its potential effect on fertility is therefore unknown.</p>

	<p>No adverse effects were observed on male and female fertility in rats at a subcutaneous dose of 4 mg/week, resulting in exposure around 30 times greater than the expected maximum clinical exposure at 8 mg/week. However, irregular female oestrus cycle was seen at all doses treated starting at 1 mg/twice weekly (~3-4-fold the expected exposure at the maximum clinical dose of 8 mg/week). Somapacitan (at exposures 30 times the MRHD based on AUC), had no effect on mating performance, fertility, litter size mean numbers of implantations, resorptions and live embryos in rats.</p> <p>Use in pregnancy - Pregnancy Category B1</p> <p>There are no data from the use of somapacitan in pregnant women.</p> <p>No evidence of fetal harm was identified when pregnant rats and rabbits were administered subcutaneous somapacitan during organogenesis at doses leading to exposures well above expected exposure at the maximum clinical dose of 8 mg/week (at least 18-fold). At high doses leading to exposure at least 250-fold above the expected maximum clinical exposure at 8 mg/week, short/bent/thickened long bones were found in pups from female rats receiving somapacitan. Such findings in rats are known to resolve after birth and should be regarded as minor malformations, not permanent abnormalities.</p> <p>Fetal growth was reduced when pregnant rabbits were dosed with somapacitan subcutaneously at exposures at least 130-fold above the expected exposure at the maximum clinical dose of 8 mg/week.</p> <p>Sogroya is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p>Use in lactation</p> <p>It is unknown whether somapacitan/metabolites are excreted in human milk.</p> <p>In lactating rats, somapacitan related material was secreted into milk but to a lower level than observed in plasma (up to 50% of level in plasma).</p> <p>A risk to the breastfed newborns/infants cannot be excluded.</p> <p>A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Sogroya therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p>
--	--

本邦における妊婦等への投与に関する注意は以下のとおりである。

	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.4 生殖能を有する者 設定されていない</p> <p>9.5 妊婦 妊婦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。 ラットでは、成人成長ホルモン分泌不全症に対する本剤の最大臨床用量における推定曝露量の5倍で胎児の重量高値(5%)、260倍で長骨の短小、長骨及び肋骨の肥厚及び彎曲が認められている。[2.3 参照]</p> <p>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。 ラットにおいて、最大で血漿中濃度の50%のソマブシタン関連物質が母乳中に認められたが、出生児動物における血漿中本薬濃度は定量下限未満であり、母動物における血漿中濃度の1/250以下であった。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。</p>
--	---

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書 (2023年4月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of SOGROYA® have been established for the treatment of growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone (GH) in pediatric patients 2.5 years of age and older. The use of SOGROYA® for this indication is supported by evidence from a 52 week randomized, multi-center, open-label, active-controlled, parallel-group phase 3 trial in 200 treatment-naïve, pediatric patients with GHD. The safety profile from the pediatric trial was similar to that reported in adults [see <i>Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.1)</i>]. Risks in pediatric patients associated with growth hormone use include: · Sudden death in pediatric patients with Prader-Willi Syndrome. SOGROYA® is not indicated for the treatment of pediatric patients with growth failure secondary to genetically confirmed Prader-Willi syndrome [see <i>Warnings and Precautions (5.13)</i>] · Increased risk of second neoplasm in pediatric cancer survivors treated with radiation to the brain and/or head [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>] · Slipped capital femoral epiphysis in pediatric patients [see <i>Warnings and Precautions (5.9)</i>] · Progression of preexisting scoliosis in pediatric patients [see <i>Warnings and Precautions (5.10)</i>] · Pancreatitis [see <i>Warnings and Precautions (5.11)</i>] The safety and effectiveness of SOGROYA® for the treatment of growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone have not been established in pediatric patients less than 2.5 years of age.
欧州連合の添付文書 SPC (2023年7月)	4.2 Posology and method of administration Special populations <u>Paediatric population</u> Limited data on the clinical effects of somapacitan are available in paediatric GHD patients under 3 years of age. Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. 5.1 Pharmacodynamic properties <i>Paediatric and adult GHD</i> <u>Paediatric population</u> The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Sogroya in all subsets of the paediatric population in growth hormone deficiency (see section 4.2 for information on paediatric use). 5.2 Pharmacokinetic properties <u>Special populations</u> <i>Paediatric GHD patients</i> Based on population pharmacokinetic analysis gender, race and body weight do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics following weight-based dosing.

本邦における小児等への投与に関する注意の記載は以下のとおりである。
米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

設定されていない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

- 患者用注意文書
 - ソグルーヤ®皮下注5mg(取扱説明書に含まれる)
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[製品基本情報:取扱説明書/患者用注意文書(5mg)]
 - ソグルーヤ®皮下注10mg(取扱説明書に含まれる)
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[製品基本情報:取扱説明書/患者用注意文書(10mg)]
 - ソグルーヤ®皮下注15mg(取扱説明書に含まれる)
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[製品基本情報:取扱説明書/患者用注意文書(15mg)]
- 【小児GHD用】ソグルーヤ®皮下注使い方動画
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[関連資材:患者指導用資材]→[製品:ソグルーヤ®皮下注]→[資材:【小児 GHD 用】ソグルーヤ®皮下注使い方動画]
- 【小児GHD用】ソグルーヤ®による成長ホルモン治療
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[関連資材:患者指導用資材]→[製品:ソグルーヤ®皮下注]→[資材:【小児 GHD 用】ソグルーヤ®による成長ホルモン治療]
- 【小児GHD用】ソグルーヤ®皮下注を正しくお使いいただくために
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[関連資材:患者指導用資材]→[製品:ソグルーヤ®皮下注]→[資材:ソグルーヤ®皮下注を正しくお使いいただくために]
- 【小児GHD用】ソグルーヤ®注射記録手帳
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[関連資材:患者指導用資材]→[製品:ソグルーヤ®皮下注]→[資材:【小児 GHD 用】ソグルーヤ®注射記録手帳]
- 【AGHD用】ソグルーヤ®皮下注を正しく使うために
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[関連資材:患者指導用資材]→[製品:ソグルーヤ®皮下注]→[資材:【AGHD 用】ソグルーヤ®皮下注を正しく使うために]
- 【AGHD用】週1回の成長ホルモン補充療法ソグルーヤ®
掲載場所: <https://pro.novonordisk.co.jp/products/sogroya.html>
[関連資材:患者指導用資材]→[製品:ソグルーヤ®皮下注]→[資材:【AGHD 用】週1回の成長ホルモン補充療法ソグルーヤ®]

MOS000229

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



ソグロージャ®、ノルデイトロピン®及びSogroya®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。