ソグルーヤ皮下注 5mg、ソグルーヤ皮下注 10mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はノボ ノルディスク ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

ソマプシタン（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 2
表目次 2
略語一覧 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 成人成長ホルモン分泌不全症とアンメットメディカルニーズ 4
1.5.2 ソマプシタンの開発の経緯 6
1.5.3 日本の規制当局（PMDA）との協議 8
1.5.4 品質 10
1.5.5 非臨床 11
1.5.6 臨床 13
1.5.6.1 臨床データパッケージ 13
1.5.6.2 評価資料とした臨床試験の概略 15
1.5.6.2.1 臨床薬理試験（3915 試験） 15
1.5.6.2.2 第 3 相臨床試験（4054 試験、4244 試験、4043 試験） 15
1.5.7 臨床的位置付け 17

図目次

ページ

図 1.5-1 アルブミンと結合したソマプシタン 6
図 1.5-2 開発の経緯図 7

表目次

ページ

表 1.5-1 日本で承認・販売されているヒト成長ホルモン製剤一覧（2020 年 1 月 24 現在） 5
表 1.5-2 ソマプシタンのリキッドタイプ製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）の組成 10
表 1.5-3 ソマプシタンの臨床データパッケージ概要 13

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
AUC	:	area under the curve（濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-xh}	:	area under the concentration-time curve from time 0 (dosing) to x hours after dosing（投与開始時から投与後 X 時間の AUC）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	:	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全／成長ホルモン分泌不全性低身長）
GLP	:	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGF-I	:	insulin-like growth factor I（インスリン様成長因子-I）
NOAEL	:	no observed adverse effect Level（無毒性量）
OECD	:	Organisation for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
PD	:	Pharmacodynamics（薬力学的作用）
PK	:	Pharmacokinetics（薬物動態）
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
SD	:	standard deviation (in a statistical context)（標準偏差）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相半減期）

臨床試験の表記：
本資料では、個々の臨床試験（NN8640-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN8640-4054」の場合「4054 試験」と表記する）。

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　成人成長ホルモン分泌不全症とアンメットメディカルニーズ

成長ホルモン分泌不全症（GHD）は小児及び成人が罹患するまれな疾患である。その特徴は、下垂体前葉からの成長ホルモン（GH）分泌が不十分であること又は下垂体の損傷により全身での GH 量が十分でないことである。成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）には、発症時期により小児期発症と成人期発症があり、発症率は、男性が約 1.90/100000 人、女性が約 1.42/100000 人である[1]。AGHD の診断は「Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GHD」及び「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」に基づいて行われる[2,3]。

GHD は先天性（遺伝的変異又は視床下部下垂体系の構造的障害によるもの）、後天性（頭部外傷、感染症、放射線療法、視床下部下垂体系における腫瘍増殖などによるもの）又は特発性の要因により発症する。GHD は GH の単独欠損として発症する場合と複数欠損の下垂体ホルモン分泌不全症（下垂体機能低下症）として発症する場合がある。AGHD の最も一般的な原因は、腫瘍（下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫など）又は外科的処置や放射線療法による下垂体又は視床下部の損傷である[4]。

AGHD は、さまざまな臓器系に影響を与える多因子性の複数の疾患を伴う慢性疾患である。AGHD 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[5,6]。適切な治療が行われない場合には、慢性の衰弱性の病態の影響が徐々に顕著となる。また、未治療の AGHD 患者では、早期の合併症発症や死亡率が高く、小児期発症患者ではさらにリスクが高いという報告がある[7,8,9,10]。

AGHD に対しては、GH 補充療法を行うことで、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 AGHD の病態の多くを改善すると認識されている[7, 11]。本邦では、AGHD の適応症に対し 2020 年 1 月 24 日現在、以下の製剤が承認されている（表 1.5-1 参照）。

表 1.5-1　　日本で承認・販売されているヒト成長ホルモン製剤一覧（2020 年 1 月 24 現在）

一般名	販売名（製造販売業者）	薬剤の性状
ソマトロピン（遺伝子組換え）	ノルディトロピン®フレックスプロ®注 5 mg/ 10 mg/ 15 mg（ノボ ノルディスク ファーマ株式会社）	液状品（溶解操作不要）
ソマトロピン（遺伝子組換え）	ジェノトロピン®TC 5.3 mg/ 12 mg ジェノトロピン®ゴークイック 5.3 mg/ 12 mg （ファイザー株式会社）	凍結乾燥品（溶解操作必要）
ソマトロピン（遺伝子組換え）	グロウジェクト® BC 注射用 8mg グロウジェクト®注射用 8 mg グロウジェクト®皮下注 6 mg/ 12mg （JCR ファーマ株式会社）	凍結乾燥品（溶解操作必要）
ソマトロピン（遺伝子組換え）	ヒューマトロープ® 6 mg/ 12 mg（日本イーライリリー株式会社）	凍結乾燥品（溶解操作必要）
ソマトロピン（遺伝子組換え）	ソマトロピン BS 皮下注「サンド」シュアパル 5 mg/ 10 mg（サンド株式会社）	液状品（溶解操作不要）

現在の AGHD 患者に対する GH 治療は、大部分の患者で 1 日 1 回皮下投与として実施されており、数年又は生涯にわたって投与が必要となることも多い。注射による頻繁な痛みや内出血も毎日の治療に負担を感じる一因であると考えられている[12]。リキッドタイプの GH 製剤及び利便性の高いペン型注入器の開発により投与手順の簡略化が進められてきたが、毎日の注射は依然として患者の負担となっており、アドヒアランスに影響を及ぼし、ひいては治療効果にも影響すると考えられる。ソマプシタンのような週 1 回投与に適した長時間作用型 GH は、注射回数を減らすことで慢性疾患におけるアドヒアランスの低下という重要な問題を解決することができる。さらに、多くの AGHD 患者は複数のホルモン分泌不全を併発しており、他の補充療法も必要となる[2]。このように複雑な治療が行われていることから、少ない注射回数で GH 補充療法が可能であれば、AGHD 患者にとって好ましい治療の選択肢になると期待されている。

1.5.2　ソマプシタンの開発の経緯

ノボ ノルディスク社は、GH 補充療法に用いる製剤として、日々の注射の負担を軽減し、患者のアドヒアランスを向上することを目的に、週 1 回皮下投与の長時間作用型 GH であるソマプシタンを開発した。

ソマプシタンは遺伝子組換えヒト成長ホルモン（hGH）誘導体であり、単一置換（101 位のロイシンからシステインへの置換）されたアミノ酸骨格とアルブミン結合部位からなる（図 1.5-1）。アルブミン結合部位（側鎖）は、親水性のスペーサー及び 16 鎖の脂肪酸部位から構成され、hGH のアミノ酸骨格の 101 位に化学結合している。内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合によりソマプシタンの消失が遅延し、その結果、*in vivo* での半減期（$t_{1/2}$）及び作用持続時間が延長する。

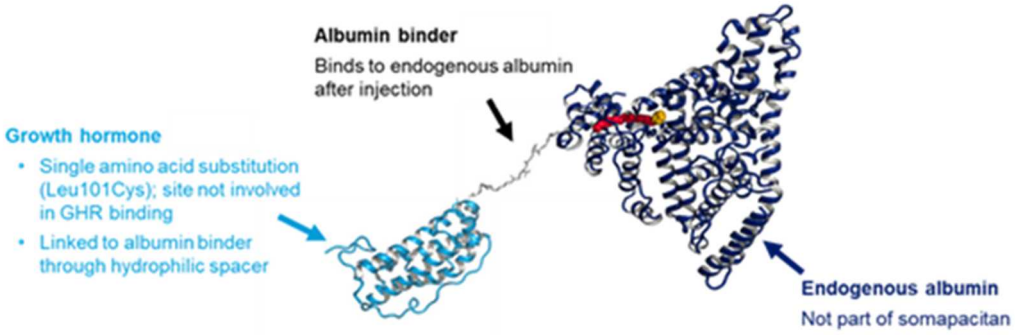


図 1.5-1　　アルブミンと結合したソマプシタン

長期間作用型の GH 製剤は、注射の回数を減らすことにより、数年又は生涯に渡り治療が必要となる AGHD 患者にとって治療に対する負担を軽減する。注射製剤の 1 日 1 回投与は、多くの患者の負担となっていると考えられ、患者の社会活動及び業務活動にしばしば影響を与える。週 1 回投与の GH 製剤は、日々の注射の負担を軽減し、これにより患者のコンプライアンスの向上が期待されるため、長時間作用型製剤による治療の実現が強く望まれていた。

ソマプシタンの開発プログラムについては、各規制当局〔米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）など〕と協議し、科学的助言を得て開発を行った。開発の経緯図を図1.5-2に示す。

項目	開発期間	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
品質												
原薬の安定性試験												
製剤の安定性試験												
非臨床試験												
薬効薬理試験												
安全性薬理試験												
薬物動態試験												
毒性試験												
臨床試験												
第1相　NN8640-3915												
第1相　NN8640-4237												
第1相　NN8640-4491												
第1相　NN8640-3947												
第1相　NN8640-4297												
第1相　NN8640-4298												
第3相　NN8640-4054												
第3相　NN8640-4043												
第3相　NN8640-4244												

図1.5-2　　開発の経緯図

ソマプシタンの AGHD に対する製造販売承認申請は、海外において、FDA、EMA 及びスイスの規制当局に、それぞれ、2019 年 8 月 28 日、2019 年 9 月 11 日及び 2019 年 10 月 21 日に行い、現在、審査を受けている。なお、海外では、ソマプシタン 10mg を含有する製剤のみ承認申請を行った。また、AGHD 以外に、小児 GHD 及び SGA 性低身長症患児に対する臨床試験を現在実施中である。

1.5.3　日本の規制当局（PMDA）との協議

ソマプシタンは、承認申請までに、以下に示した対面助言を実施した。概略を以下に示す（詳細はModule1.13 に添付の相談記録を参照）。

医薬品[redacted]相談及び医薬品[redacted]相談

日本における第[redacted]臨床試験開始に際し、非臨床プログラムの適切性、[redacted]の適切性及び[redacted]の[redacted]の適切性に関して、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（＃P[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（＃P[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（＃P[redacted]）及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にP[redacted]相談（＃[redacted]）を実施した。これらの相談を通じ、非臨床プログラムに関しては受け入れ可能との見解を得た。[redacted]に関しては、助言を基に[redacted]試験における日本人症例数を増やし、さらに、日本人における[redacted]時の安全性を検討するための[redacted]試験（[redacted]試験）を実施することとした。[redacted]の[redacted]の適切性に関しては、「健康成人だけでなく、患者においても日本人と非アジア人における[redacted]の類似性を検討すること」及び「[redacted]及び[redacted]のリスクをについて、[redacted]を検討すること」と助言を得た。

第[redacted]試験は、PMDA 等規制当局の助言に基づき、[redacted]の実施を含め試験デザインを検討した後、日本においては20[redacted]年[redacted]月に治験計画届を提出し、第[redacted]臨床試験（4054 試験）を開始した。

医薬品[redacted]相談

医薬品[redacted]相談（＃P[redacted]）を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。医薬品[redacted]相談では、新たに[redacted]した[redacted]の[redacted]計画及び[redacted]の[redacted]及び[redacted]方法の妥当性について、相談を行った。その結果、新たに[redacted]した[redacted]に対して予定している[redacted]については、受け入れ可能との見解を得た。一方、[redacted]の妥当性については、使用する[redacted]の妥当性、及び本相談以降に得られる品質、非臨床及び臨床の試験成績等を踏まえて再評価を行った結果と併せて、承認申請時にデータに基づき説明するよう助言を受けた。

医薬品[redacted]相談

医薬品[redacted]相談（＃P[redacted]）は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。[redacted]相談では、[redacted]及び[redacted]及び[redacted]の内容及びその[redacted]の妥当性について、PMDA の意見を確認した。また、当該相談では、[redacted]で、[redacted]患者に対しても本剤への[redacted]が推奨されるのか等、「本剤の[redacted]は[redacted]後の[redacted]時に議論が必要であると考える」旨の意見を受領した。

申請電子データの提出範囲に関する相談

ソマプシタンの承認申請における申請電子データパッケージの適切性については、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（P[redacted]）で相談を行い、電子データ提出範囲を決定した。

申請電子データ提出確認相談（3回実施）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（＃電[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（＃電[redacted]）及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日（＃電[redacted]）に申請電子データ提出確認相談を実施し、承認申請時に提出する電子データ提出に関する助言を受け、電子データの準備を行った。

1.5.4　品質

本剤は、1.5 mL 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 PDS290 に装填された製剤である。本剤は、澄明～僅かに濁った無色～微黄色の液であり、微粒子を認めない。本邦では、1.5 mL 中にソマプシタンが 5.0 mg 及び 10.0 mg 含まれた注射液（それぞれ、5 mg 製剤及び 10 mg 製剤と表記する）として市場に提供する。

5.0 mg 製剤及び 10.0 mg 製剤の処方は、有効成分の含量を除き、有効成分を除く成分（添加剤）は同一である（表 1.5-2 参照）。

本剤の使用開始後の保存期間は 6 週間を予定している（30℃での 3 日間を含む 2～8℃保存した場合）。各患者の治療量は様々であることから、投与量の少ない患者では、6 週間以内に 10.0 mg 製剤を使いきれず、また、投与量の多い患者にとっては、5.0 mg 製剤では当該患者の治療量を注射するには十分な量ではない。よって、医師は、投与量により適切な製剤を選択することとなる。

表 1.5-2　　ソマプシタンのリキッドタイプ製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）の組成

成分名	**配合目的**	**5 mg/1.5 mL 製剤**	**10mg/1.5 mL 製剤**	**規格又は収載薬局方**
原薬				
ソマプシタン	有効成分	5 mg	10 mg	Novo Nordisk A/S
その他の成分				
L-ヒスチジン	緩衝剤	1.02 mg	1.02 mg	Ph. Eur., USP, JP
D-マンニトール	等張化剤	66 mg	66 mg	Ph. Eur., USP, JP
ポロクサマー188	安定剤	1.5 mg	1.5 mg	Ph. Eur., USP, JPE
フェノール	防腐剤	6.0 mg	6.0 mg	Ph. Eur., USP, JP
塩酸	pH 調節剤	q.s	q.s	Ph. Eur., USP, JP
水酸化ナトリウム	pH 調節剤	q.s	q.s	Ph. Eur., USP, JP
注射用水	溶剤	1.5 mL にする	1.5 mL にする	Ph. Eur., USP, JP

USP：米国薬局方、Ph Eur：欧州薬局方、JP：日本薬局方、JPE：医薬品添加物規格

原薬については、2020 年 1 月の時点で、長期保存条件（-70 °C 未満）における 60 ヵ月までの安定性試験を実施中であるが、48 ヵ月迄の安定性データに基づき、貯法及び有効期間（案）を設定した。また、製剤については、使用時の安定性データ及び 5mg 製剤及び 10 mg 製剤各々の安定性データに基づき、貯法及び有効期間（案）を設定した。

1.5.5　非臨床

非臨床安全性プログラムは、ICH M3(R2)[13]及び ICH S6(R1)[14]ガイドラインに従って策定した。すべての重要な非臨床安全性試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）に準拠し、OECD のデータ相互受入れ制度に参加する加盟国において実施した。

薬効薬理は、標準的な GHD 動物モデルである脳下垂体摘出ラットに対する週 1 回皮下投与によりソマプシタンの薬力学的（PD）特性を検討し、hGH と比較し同等性又は優越性が示された。ミニブタ及びカニクイザルでは、ソマプシタンの単回皮下投与により IGF-1 レベルが上昇しその状態が 4～10 日間持続化されることが示され、週 1 回投与を支持する結果が得られた。

安全性薬理試験ではソマプシタンを最高 9 mg/kg の用量でカニクイザルへ週 2 回皮下投与した結果、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する明らかな有害作用は認められなかった。また、心イオンチャンネルとの相互作用を *in vitro* 試験で検討したが、最高 3 µmol/L の濃度で明らかな有害作用は認められなかった。

ソマプシタンの皮下投与時の薬物動態（PK）特性を、毒性試験に用いた動物種（ラット、ウサギ及びカニクイザル）において検討した。さらに、薬理作用の評価に用いた動物種（マウス及びミニブタ）における PK 特性及び皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（ラット、ミニブタ、カニクイザル）を評価した。

複数の動物種において、AUC を指標とした曝露が用量比以上の増大を示した。これらのデータから総合的に、動物におけるソマプシタンの薬物動態は用量比例的でないことが示された。全体として、PK 特性は、不飽和性の排泄経路である腎経路と飽和性の排泄経路である肝経路により排出される既知の hGH の PK と一致するものであった。

一般毒性試験では、ラット及びサルにおいてみられた投与に関連するほとんどの所見は、GH の既知の作用に関連した過剰な薬理作用であった。遺伝毒性は、*in vitro* 遺伝毒性試験 2 試験及び *in vivo* 遺伝毒性試験 1 試験で評価したが、遺伝毒性誘発性は認められなかった。

非臨床試験でみられた影響は GH の既知の薬理効果に一致しており、ソマプシタンのがん原性のリスクは現在市販されている GH 製剤と同様であると考えられることから、長期のがん原性試験を含む追加の動物試験は実施しなかった。

ラットにおける受胎能に関する試験において、雌雄の受胎能及び雌における初期の胚発生にソマプシタンの影響は認められず、NOAEL は 4 mg/kg（週 2 回投与）であった。

ラットにおいて、器官形成期に投与時の母動物に対する NOAEL は 18 mg/kg/日であったが、胚・胎児発生に対する NOAEL は 6 mg/kg/日であった。妊娠 10～13 日の 18 mg/kg/日投与に関連した所見は、長骨の短小／彎曲／肥厚であった。これらの所見は、Wistar Hannover 系ラットの胎児でみられる軟骨形成異常症候群と一致する所見であるが、ソマプシタンの投与で増悪した可能性が考えられる。軟骨

形成異常症に関連する所見は出生後に消失することが示されており、不可逆的な異常ではなく、軽微な奇形と考えられる。

ウサギにおいて、母動物の毒性並びに胚・胎児の生存及び発生に対する NOAEL は 9 mg/kg（2 日に 1 回投与）であった。器官形成期投与時、3 及び 9 mg/kg（2 日に 1 回投与）では胎児重量の減少がみられたことから、胎児の成長に対する NOAEL は 1 mg/kg（2 日に 1 回投与）であった。

ウサギにおける出生前及び出生後の発生に関する試験では、18 mg/kg までの用量を週 2 回投与したが、妊娠雌及び授乳雌に対する忍容性は良好であった。胎児・出生児の発生に対する有害作用は認められず、NOAEL は 18 mg/kg（週 2 回投与）と考えられた。

ラット、カニクイザル及びウサギの投与部位における局所刺激性を検討した結果、ソマプシタンの忍容性は良好であった。

以上より、非臨床プログラムからは、ヒトへの長期皮下投与（週 1 回投与）を妨げるような安全性の懸念は認められなかった。

1.5.6　臨床

1.5.6.1　臨床データパッケージ

本邦の AGHD の適応症に対するグローバルの開発プログラムとして、6 つの臨床薬理試験と 3 つの第 3 相試験の計 9 つの試験を実施した（表 1.5-3）。これらの試験のうち、3915 試験（第 1 相試験）及び 3 つの第 3 相試験（4054 試験、4043 試験及び 4244 試験）を評価資料とした。本邦においては、5mg 製剤及び 10mg 製剤を同時に申請するため、生物学的同等性試験である 4491 試験を臨床データパッケージに含めた。

表 1.5-3　　ソマプシタンの臨床データパッケージ概要

試験 ID（国名）	試験デザイン及び試験期間	曝露被験者数（男性／女性）、年齢	用法・用量	評価／参考資料
健康被験者及び特別な患者集団				
第 1 相 3915 試験 (DE)	ヒトへの初回投与 安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 無作為割り付け、単回及び反復投与、用量漸増、二重盲検、プラセボ対照 試験期間：4 週間	単回投与パート 健康被験者 40 例 （40/0）、22−43 歳 反復投与パート 日本人健康被験者 [a]32 例 （32/0）、23−38 歳 非アジア人健康被験者 [a]33 例 （33/0）、22−45 歳	単回投与パート 5 コホート ソマプシタン（0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg）又はプラセボ皮下投与 反復投与パート 4 コホート ソマプシタン（0.02、0.08、0.16 及び 0.24 mg/kg）又はプラセボ週 1 回皮下投与	評価資料
第 1 相 4237 試験 (NL)	吸収、代謝及び排泄 単回投与、非盲検 試験期間：5 週間	健康被験者 7 例 （7/0）、45−62 歳	ソマプシタン 6 mg を含有する[^{3}H]-ソマプシタン（20 MBq まで） 皮下投与	参考資料
第 1 相 4297 試験 (DE)	腎機能障害を有する被験者の安全性、薬物動態、薬力学的作用 反復投与、非盲検 試験期間：約 6 週間	健康被験者 15 例 腎機能障害を有する被験者 29 例 計 44 例 （25/19）、28−74 歳	ソマプシタン 0.08 mg/kg 3 週間週 1 回皮下投与	参考資料
第 1 相 4298 試験 (SK)	肝機能障害を有する被験者の安全性、薬物動態、薬力学的作用 反復投与、非盲検 試験期間：約 6 週間	健康被験者 16 例 肝機能障害を有する被験者 18 例 計 34 例 （15/19）、37−69 歳	ソマプシタン 0.08 mg/kg 3 週間週 1 回皮下投与	参考資料
第 1 相 4491 試験 (DE)	2 つのソマプシタン製剤の生物学的同等性、薬物動態及び薬力学的作用 単回投与、二重盲検、3 期、クロスオーバー 試験期間：約 10 週間	健康被験者 33 例 （27/5）[b]、22−45 歳 [b]	2 製剤〔5 mg/1.5 mL 製剤（5 mg 製剤）及び 10 mg/1.5 mL 製剤（10 mg 製剤）〕を用いて、ソマプシタン 0.04 mg/kg を等モルで皮下投与（5 mg 製剤の単回投与 1 回及び 10 mg 製剤の単回投与 2 回）	参考資料

試験 ID（国名）	試験デザイン及び試験期間	曝露被験者数（男性／女性）、年齢	用法・用量	評価／参考資料
AGHD 患者				
第 1 相 3947 試験 (DK, SE)	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 無作為割り付け、反復投与、逐次投与、非盲検、実薬（ノルディトロピン）対照 試験期間：4 週間	AGHD 患者 34 例（25/9）、21−69 歳	ソマプシタン（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）、週 1 回皮下投与 ノルディトロピン（試験前における用量）、1 日 1 回皮下投与	参考資料
第 3 相 4054 試験 (AU, DE, IN, JP, LV, LT, MY, PL RO, RU, ZA, SE, TR, UA, UK, US)	有効性及び安全性 35 週間（34 週間の投与期間＋1 週間の wash-out 期間）の主要試験期間とそれに続く 53 週間（52 週間の投与期間＋1 週間の wash-out 期間）の非盲検の延長期間で、ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較する、無作為割り付け、並行群間、プラセボ対照（二重盲検）、実薬対照（非盲検、ノルディトロピン）試験 試験期間：88 週間（投与期間：86 週間）	hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者 300 例（日本人被験者 46 例）（145/155）、23−77 歳	主要試験期間 ソマプシタン及びプラセボ：週 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [c] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [d] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 8 週間の用量調整期間＋26 週間の用量維持期間 延長期間 ソマプシタン：週 1 回皮下投与 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 8 週間の用量調整期間＋44 週間の用量維持期間	評価資料
第 3 相 4244 試験 (JP)	安全性及び有効性 ソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与の安全性を評価する、無作為割り付け、並行群間、非盲検、実薬対照（ノルディトロピン）試験 試験期間：53 週間（投与期間：52 週間）	hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者 62 例（33/29）、20−75 歳	ソマプシタン：週 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [c] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [d] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 20 週間の用量調整期間＋32 週間の用量維持期間	評価資料
第 3 相 4043 試験 (DE, DK, FR, JP, SE, UK)	安全性 ソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与の安全性を評価する、無作為割り付け、並行群間、非盲検、実薬対照（ノルディトロピン）試験 試験期間：27 週間（投与期間：26 週間）	hGH 製剤で治療中の AGHD 患者 92 例（日本人被験者 17 例）（50/42）、19−77 歳	ソマプシタン：週 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [c] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [d] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 8 週間の用量調整期間＋18 週間の用量維持期間	評価資料

AU = オーストラリア; DE = ドイツ; DK = デンマーク; FR =フランス; IN = インド; JP = 日本; LV = ラトビア; LT = リトアニア; MY = マレーシア; NL = オランダ; PL = ポーランド; RO, = ルーマニア; RU = ロシア; SE = スウェーデン; SK = スロバキア, TR = トルコ; UA = ウクライナ; UK = 英国; US = 米国, ZA = 南アフリカ.
a: In trial 3915, Japanese passport and Japanese born parents was required for Japanese subjects, non-Asian born parents were required for Non-Asian subjects.
b In trial 4491, the number of male and female subjects and age range were based on 32 subjects who were exposed to all three treatments of somapacitan
c: The starting dose of somapacitan was 1.5 mg/week for patients ≤60 years of age and 1.0 mg/week for patients >60 years of age; female patients on oral oestrogen irrespective of age started at 2.0 mg/week.
d: The starting dose of Norditropin was 0.2 mg/day for patients ≤60 years of age and 0.1 mg/day for patients >60 years of age; female patients on oral oestrogen irrespective of age start at 0.3 mg/day.

1.5.6.2 評価資料とした臨床試験の概略

1.5.6.2.1 臨床薬理試験（3915 試験）

ヒトへの最初の投与試験（3915 試験）では、健康成人男性被験者におけるソマプシタンの単回及び反復で皮下投与後の PK パラメータを検討した。本試験の反復皮下投与パートは、非アジア人及び日本人健康成人男性被験者を対象として実施した。

検討したソマプシタンのすべての用量（単回投与：0.01～0.32 mg/kg、反復投与：0.02～0.24 mg/kg）における皮下投与の忍容性は良好であり、重大な安全性上の問題及び臨床的に問題となる局所忍容性の懸念は認められなかった。

ソマプシタンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-168h} 及び C_{max} は用量の増加に伴い大きくなったが、用量比例性からの乖離が認められた。また、用量依存的な IGF-I 反応が誘導された。IGF-I プロファイルから、ソマプシタンは週 1 回投与に適しており、その臨床用量は 0.08 mg/kg 以下であることが示唆された。

主な薬物動態及び薬力学的作用パラメータについて、日本人と非アジア人被験者の間で違いはみられなかった。

1.5.6.2.2 第 3 相臨床試験（4054 試験、4244 試験、4043 試験）

4054 試験（検証試験）は、hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者を対象に、投与後 34 週のプラセボに対するソマプシタンの週 1 回投与の有効性の検証を主要目的とし、34 週間（主要試験期間）投与におけるソマプシタンの安全性評価及び最大 86 週間（主要試験期間終了後、53 週間の非盲検の延長期間）投与におけるソマプシタンの有効性及び安全性を副次的目的として評価した。計 300 例の被験者は、主要試験期間でソマプシタン（120 例）、ノルディトロピン（119 例）又はプラセボ（61 例）のいずれかの投与を受けた。その結果、プライマリーエンドポイントである躯幹部体脂肪率（%）の変化量に関し、ソマプシタンのプラセボに対する優越性が検証された。

主要試験期間終了後、プラセボを投与していた被験者は、ソマプシタン投与に切り替えた。加えて、ノルディトロピンを投与していた被験者は、ソマプシタン又はノルディトロピンのいずれかの投与を受けるよう再度無作為割り付けされた。その結果、補足的セカンダリーエンドポイントであるソマプシタンを延長期間終了時の 86 週まで投与したときの有効性に関して、ソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与の群間で統計的な有意差はみられなかった。

ソマプシタンを 86 週まで投与した後に、糖代謝に関連する変化を含め、特別な、かつ安全性に関する問題は認められなかった。

4244 試験では、hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者（計 62 例）に対し、主要目的として、52 週間投与におけるソマプシタンの安全性をノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較して評価し、副次的目的として、腹部脂肪組織に対する有効性を評価した。日本人 AGHD 患者に対するソマプシタンの週 1 回投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、ノルディトロピンの 1 日 1 回投与と同様であった。また、有効性の補足的セカンダリーエンドポイントである腹部脂肪組織の評価項目についても、ベースラインからの変化量にソマプシタン群及びノルディトロピン群間で統計的な有意差はみられなかった。

4043 試験では、hGH 製剤で治療中の AGHD 患者（計 92 例）に対し、主要目的として、26 週間投与におけるソマプシタンの安全性をノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較して評価した。AGHD 患者に対するソマプシタンの週 1 回の反復皮下投与の忍容性は良好であり、臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の懸念は認められなかった。また、安全性プロファイルは、これまでに完了したソマプシタンの臨床試験及びノルディトロピン 1 日 1 回投与と同様であった。

1.5.7　臨床的位置付け

ソマプシタンはAGHDに対するGH補充療法に用いられる。AGHDに対するGH補充療法は、既存のhGH製剤により有効かつ安全に行われているが、既存のGH製剤は1日1回の投与であることから、主な課題は、数年又は生涯に渡り1日1回の皮下投与の継続が必要となることであり、アンメットメディカルニーズが存在している。ソマプシタンのような週1回投与が可能な長時間作用型GHによる治療は、注射回数が明らかに少なくなる〔年間で365回（1日1回投与の場合。なお、週6日にわけて投与した場合は年間で312回）から52回に減少〕ことにより、毎日の注射に伴うストレスを軽減し、アドヒアランスを向上させることができる。現在、欧州、米国及び日本で承認されている週1回投与が可能な長時間作用型のGH製剤はない。

第3相臨床試験では、週1回投与のソマプシタンはAGHD患者において、ノルディトロピン等の既存のhGH製剤と同様に、安全性における特段の問題はなく、治療効果を示したことから、新たな治療の選択肢となりうると考えられた。hGH製剤の1日1回投与を実施中のAGHD患者は、ソマプシタンによる補充療法に切り替えることで、より簡便な治療を行うことができるようになる。また、新規にAGHDと診断された患者では、補充療法を開始するにあたって、hGH製剤の1日1回投与と比較して注射回数の少ないソマプシタンの週1回投与は、注射による治療に対する障壁を軽減することが可能となる。

体組成に対するソマプシタンの好ましい効果は、AGHDの主要な特徴と考えられる体組成異常を改善させるというGH補充療法の目標を満たすものである。GH補充療法の好ましい効果を1つの臨床的エンドポイントのみで説明することは困難であるが、GHによる治療は、体脂肪量、特に内臓脂肪量の減少、ならびに除脂肪体重及び筋肉量の増加をもたらすことにより、AGHDの臨床的特徴の多くを改善させることが知られている[7, 11]。4054試験において、ノルディトロピンからソマプシタンによる治療へ切り替えた後でも、AGHDに関連する臨床的に重要な体組成の異常を改善させるという有益な効果は維持された。また、国内で実施した4244試験において、他のGH製剤で治療中の日本人患者に対しソマプシタンに切り替えた場合の有効性を評価した結果、切り替え後も体組成に対する治療効果（すべての腹部脂肪組織に関するエンドポイントの評価）が維持されることが示された。

この結果から、AGHD患者におけるGH補充療法では、ソマプシタンとノルディトロピンを含むGH製剤を使い分ける必要はないと考える。

以上のように、ソマプシタンは、新規にGH治療を開始するAGHD患者、及びhGH製剤の1日1回投与を行っているAGHD患者いずれに対しても、注射頻度の減少というベネフィットを提供し、既存のhGH製剤と同様に治療選択肢の一つとなると考えられる。また、週1回投与製剤であることから、利便性が高く、柔軟に用いることができ、その結果として、治療のアドヒアランスの向上、ひいては臨床所見の改善が期待される。

これらのことから、以下により本剤の製造販売承認を申請することとした。

申請する製剤：

ソグルーヤ皮下注 5mg

ソグルーヤ皮下注 10mg

効能又は効果（案）：

重症成人成長ホルモン分泌不全症

用法及び用量（案）：

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 1 回 1.0 mg～4.0 mg を開始用量とし、以後は、臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の患者の状態に応じて、1 週間あたり 8.0 mg を超えない範囲で適宜増減した用量を週 1 回、皮下注射する。

参考文献

[1] Stockholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006;155(1):61-71.

[2] Ho KK, GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157(6):695-700.

[3] 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班編集、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 vol.95, Suppl. May 2019

[4] Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med. 1999;341(16):1206-16.

[5] Molitch ME, Clemmons D, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1587-609.

[6] Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. Acta Clin Belg. 2010;65(1):13-22.

[7] Jørgensen JOL, Juul A. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Growth hormone replacement therapy in adults: 30 years of personal clinical experience. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R47-R56.

[8] Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2007;157(1):9-18.

[9] Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1405-11.

[10] Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2008;158(4):447-57.

[11] Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(6):335-45.

[12] Kremidas D, Wisniewski T, Divino VM, Bala K, Olsen M, Germak J, et al. Administration burden associated with recombinant human growth hormone treatment: perspectives of patients and caregivers. J Pediatr Nurs. 2013;28(1):55-63.

[13] ICH M3(R2). Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Current Step 4 version dated 11 June 2009.

[14] ICH S6(R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Parent Guideline dated 16 July 1997. Current Step 4 version, Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 2
1.6.1 外国における許可及び使用状況 3
1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 5

表目次

ページ

表 1.6.1-1 米国における本剤の承認内容 3
表 1.6.1-2 EU における本剤の申請内容 4

1.6.1　外国における許可及び使用状況

ソマプシタン（遺伝子組換え）を有効成分とする製剤は、米国、欧州連合（EU）及びスイスにて、それぞれ 2019 年 8 月 28 日、2019 年 9 月 11 日及び 2019 年 10 月 21 日に製造販売承認申請を行い、2020 年 8 月 28 日、米国にて承認を取得した。

米国及び EU における承認又は申請内容〔剤形・含量、効能・効果及び用法・用量〕を表 1.6.1-1 及び表 1.6.1-2 にそれぞれ示す（米国での添付文書及び EU で申請中の添付文書参照）。

表 1.6.1-1　　米国における本剤の承認内容

	米国の添付文書（2020 年 8 月 28 日承認）
剤形・含量	1 筒（1.5mL）中にソマプシタン 10mg を含有するプレフィルド注射剤
効能又は効果	本剤は、成人成長ホルモン欠乏症に対する内因性成長ホルモンの補充療法に適用される
用法及び用量	推奨用量及び用量調整（2.2*） • 週 1 回皮下注射する。 • 治療歴のない患者及び 1 日 1 回投与の成長ホルモン製剤（ソマトロピン）からの切り替え患者には 1.5 mg/週を本剤の開始用量とする。目標とする反応が得られるまで、投与量を 2~4 週間ごとに約 0.5 mg~1.5 mg 増量する。 • 用量は、臨床反応及び血清中インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度に基づき、増量する。投与 3～4 日後に IGF-1 検査を行う。 • 副作用及び／又は血清中の IGF-1 濃度が年齢及び性別ごとの正常範囲を超える場合には、必要に応じて用量を減量する。 • 最大用量は、8.0 mg/週を超えないこと。 特別な患者集団における推奨用量及び用量調整（2.3*） 65 歳以上の患者：1.0 mg/週を本剤の開始用量とし、増量は少量ずつ行うこと。 肝機能障害を有する患者： • 重度の患者には、本剤の使用は推奨しない。 • 中等度の患者には、1.0 mg/週を開始用量とし、増量は少量ずつ行うこと。最大用量は、4.0 mg/週を超えないこと。 • 軽度の患者には、用量調節は必要ない。 経口エストロゲン服用中の女性患者：2.0 mg/週を本剤の開始用量とする。 *：添付文書内の項目番号

表 1.6.1-2　　EU における本剤の申請内容

	EU の添付文書案（2019 年 9 月 11 日申請）
剤形・含量	[redacted]
効能又は効果	本剤は、[redacted]に対する[redacted]を適用とする。
用法及び用量	用量： ● [redacted] ● [redacted] ● [redacted] ● [redacted] ● [redacted] ● [redacted] ● [redacted] [redacted] [redacted]

*：添付文書内の項目番号

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の CCDS を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use SOGROYA safely and effectively. See full prescribing information for SOGROYA.

SOGROYA® (somapacitan-beco) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2020

----------INDICATIONS AND USAGE----------
SOGROYA is a human growth hormone analog indicated for replacement of endogenous growth hormone in adults with growth hormone deficiency (1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Administer by subcutaneous injection to the abdomen or thigh with regular rotation of injection sites to avoid lipohypertrophy/lipoatrophy (2.1).
- Administer the prescribed dose subcutaneously one time each week (2.2).
- Initiate SOGROYA with a dosage of 1.5 mg once weekly for treatment naïve patients and patients switching from daily growth hormone (2.2).
- Increase the weekly dosage every 2 to 4 weeks by approximately 0.5 mg to 1.5 mg until the desired response has been achieved (2.2).
- Titrate the dosage based on clinical response and serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentrations (2.2).
- The maximum recommended dosage is 8 mg once weekly.
- See the Full Prescribing Information for dosage recommendations in patients aged 65 years and older, patients with hepatic impairment, and women receiving oral estrogen (2.3).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) somapacitan-beco single-patient-use prefilled pen (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Acute critical illness (4)
- Active malignancy (4)
- Hypersensitivity to somapacitan-beco or excipients (4)
- Active proliferative or severe non-proliferative diabetic retinopathy (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- *Increased Risk of Neoplasm* There are risks of malignancy progression in patients with active malignancy and of malignant changes of preexisting nevi. Monitor patients with preexisting tumors for progression or recurrence (5 2).
- *Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus*: SOGROYA may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses. Monitor glucose levels periodically in all patients receiving SOGROYA, especially in patients with existing diabetes mellitus or at risk for its development (5.3).
- *Intracranial Hypertension (IH)* Has been reported usually within 8 weeks of initiation. Perform fundoscopic examinations prior to initiation and periodically thereafter. If papilledema is identified prior to initiation, evaluate the etiology and treat the underlying cause before initiating. If papilledema occurs with SOGROYA, stop treatment (5.4).
- *Hypersensitivity* Serious hypersensitivity reactions may occur. In the event of an allergic reaction, seek prompt medical attention (5.5).
- *Fluid Retention* May occur in adults and may be dose dependent (5.6).
- *Hypoadrenalism* Monitor patients for reduced serum cortisol levels and/or need for glucocorticoid dose increases in those with known hypoadrenalism (5.7).
- *Hypothyroidism* Monitor thyroid function periodically as hypothyroidism may occur or worsen after initiation of SOGROYA (5.8).
- *Pancreatitis* Has been reported; consider pancreatitis in patients with persistent severe abdominal pain (5.9).
- *Lipohypertrophy/lipoatrophy* May occur if SOGROYA administered in the same location over a long period of time. Rotate injection sites on a regular basis (5 10).

----------ADVERSE REACTIONS----------
Adverse reactions reported in ≥2% of patients treated with SOGROYA are: back pain, arthralgia, dyspepsia, sleep disorder, dizziness, tonsillitis, peripheral edema, vomiting, adrenal insufficiency, hypertension, blood creatine phosphokinase increase, weight increase, anemia (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novo Nordisk Inc. at 1-800-727-6500 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------
- *Replacement Glucocorticoid Treatment* Patients treated with glucocorticoid for hypoadrenalism may require an increase in their maintenance or stress doses following initiation of SOGROYA (7).
- *Cytochrome P450-Metabolized Drugs* SOGROYA may alter the clearance. Monitor carefully if used with SOGROYA (7).
- *Oral Estrogen* Larger doses of SOGROYA may be required (7).
- *Insulin and/or Other Hypoglycemic Agents* Dose adjustment of insulin or hypoglycemic agent may be required (5.3, 7).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Administration and Use Instructions
2.2 Recommended Dosage, Titration, and Monitoring
2.3 Recommended Dosage and Titration for Specific Populations
2.4 Missed Doses
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Increased Mortality in Patients with Acute Critical Illness
5.2 Increased Risk of Neoplasms
5.3 Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus
5.4 Intracranial Hypertension
5.5 Severe Hypersensitivity
5.6 Fluid Retention
5.7 Hypoadrenalism
5.8 Hypothyroidism
5.9 Pancreatitis
5.10 Lipohypertrophy/Lipoatrophy
5.11 Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SOGROYA is indicated for the replacement of endogenous growth hormone (GH) in adults with growth hormone deficiency (GHD).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration and Use Instructions

- Therapy with SOGROYA should be supervised by a physician who is experienced in the diagnosis and management of patients with the conditions for which SOGROYA is indicated *[see Indications and Usage (1)]*.
- Perform fundoscopic examination before initiating treatment with SOGROYA to exclude preexisting papilledema, and periodically thereafter. If papilledema is identified, evaluate the etiology and treat the underlying cause before initiating therapy with SOGROYA *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Administer SOGROYA by subcutaneous injection to the abdomen or thigh with regular rotation of injection sites to avoid lipohypertrophy.
- 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.
- The SOGROYA prefilled pen dials in 0.05 mg increments and delivers doses from 0.05 mg to 4 mg.
- Instructions for delivering the dosage are provided in the PATIENT INFORMATION and INSTRUCTIONS FOR USE leaflets enclosed with the SOGROYA prefilled pen.

2.2 Recommended Dosage, Titration, and Monitoring

- Administer the prescribed dose subcutaneously one time each week (weekly).
- 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.

2.3 Recommended Dosage and Titration for Specific Populations

Patients Aged 65 Years and Older

Initiate SOGROYA with a dosage of 1 mg once weekly and use smaller dose increment increases when titrating the dosage *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. See above for monitoring recommendations and the maximum recommended dosage of SOGROYA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Patients with Hepatic Impairment

- SOGROYA is not recommended in patients with severe hepatic impairment.
- For 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 Dosage and Administration (2.2)]*. The maximum recommended dosage is 4 mg once weekly.
- No dosage adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment.

Women Receiving Oral Estrogen

Initiate SOGROYA with a dosage of 2 mg once weekly *[see Drug Interactions (7)]*. See above for titration and monitoring recommendations and the maximum recommended dosage of SOGROYA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

2.4 Missed Doses

- Administer a missed dose as soon as possible and not more than 3 days after the missed dose (72 hours).
- If more than 3 days have passed since the missed dose, skip the dose and administer the next dose on the regular dosing day.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) of somapacitan-beco as a clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution in a single-patient-use prefilled pen

4 CONTRAINDICATIONS

SOGROYA is contraindicated in patients with:

- Acute critical illness after open-heart surgery, abdominal surgery or multiple accidental trauma, or those with acute respiratory failure because of the risk of increased mortality with use of pharmacologic doses of SOGROYA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Active malignancy *[see Warnings and Precautions (5.2)].*
- Hypersensitivity to SOGROYA or any of its excipients. Systemic hypersensitivity reactions have been reported postmarketing with other growth hormone products *[see Warnings and Precautions (5.5)].*
- Active proliferative or severe non-proliferative diabetic retinopathy.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Patients with Acute Critical Illness

Increased mortality has been reported after treatment with pharmacologic amounts of growth hormone products in patients with acute critical illness due to complications following open-heart surgery, abdominal surgery and multiple accidental trauma, as well as patients with acute respiratory failure *[see Contraindications (4)]*. Two placebo-controlled clinical trials in non-growth hormone deficient adult patients (n=522) with these conditions in intensive care units revealed a significant increase in mortality (42% vs. 19%) among somatropin-treated patients (doses 5.3-8 mg/day) compared to those receiving placebo. The safety of continuing SOGROYA treatment in patients receiving replacement doses for approved indications who concurrently develop these illnesses has not been established. SOGROYA is not indicated for the treatment of non-GH deficient adults.

5.2 Increased Risk of Neoplasms

Active Malignancy

There is an increased risk of malignancy progression with growth hormone treatment in patients with active malignancy *[See Contraindications (4)].* Any preexisting malignancy should be inactive, and its treatment complete prior to instituting therapy with SOGROYA. Discontinue SOGROYA if there is evidence of recurrent activity.

New Skin Malignancy during Treatment

There is a potential risk of malignant changes of preexisting nevi. Monitor all patients receiving SOGROYA carefully for increased growth, or potential malignant changes, of preexisting nevi. Advise patients to report changes in skin pigmentation or changes in the appearance of pre-existing nevi.

5.3 Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus

Treatment with growth hormone products may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses. New onset type 2 diabetes mellitus has been reported in patients taking growth hormone products. Patients with undiagnosed pre-diabetes and diabetes mellitus may experience worsened glycemic control and become symptomatic. Monitor glucose levels periodically in all patients receiving SOGROYA, especially in those with risk factors for diabetes mellitus, such as obesity, or a family history of diabetes mellitus. Patients with preexisting type 1 or type 2 diabetes mellitus or pre-diabetes should be monitored closely. The doses of antidiabetic agents may require adjustment when SOGROYA is initiated.

5.4 Intracranial Hypertension

Intracranial hypertension with papilledema, visual changes, headache, nausea, and/or vomiting has been reported in patients treated with growth hormone products. Symptoms usually occurred within the first eight (8) weeks after the initiation of growth hormone therapy. In all reported cases, intracranial hypertension-associated signs and symptoms rapidly resolved after cessation of therapy or a reduction of the growth hormone dose.

Perform fundoscopic examination before initiating treatment with SOGROYA to exclude preexisting papilledema and periodically thereafter. If papilledema is identified prior to initiation, evaluate the etiology and treat the underlying cause before initiating SOGROYA. If papilledema is observed by fundoscopy during SOGROYA treatment, treatment should be stopped. If intracranial hypertension is diagnosed, treatment with SOGROYA can be restarted at a lower dose after intracranial hypertension-associated signs and symptoms have resolved.

5.5 Severe Hypersensitivity

Serious systemic hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions and angioedema have been reported postmarketing with use of growth hormone products. Patients should be informed that such reactions are possible, and that prompt medical attention should be sought if an allergic reaction occurs *[see Contraindications (4)].*

5.6 Fluid Retention

Fluid retention during SOGROYA replacement therapy may occur. Clinical manifestations of fluid retention (e.g. edema and nerve compression syndromes including carpal tunnel syndrome/paresthesia) are usually transient and dose dependent.

5.7 Hypoadrenalism

Patients receiving growth hormone therapy who have or are at risk for corticotropin deficiency may be at risk for reduced serum cortisol levels and/or unmasking of central (secondary) hypoadrenalism. In addition, patients treated with glucocorticoid replacement for previously diagnosed hypoadrenalism may require an increase in their maintenance or stress doses following initiation of SOGROYA treatment. Monitor patients with known hypoadrenalism for reduced serum cortisol levels and/or need for glucocorticoid dose increases *[see Drug Interactions (7)].*

5.8 Hypothyroidism

Undiagnosed/untreated hypothyroidism may prevent an optimal response to SOGROYA. In patients with GH deficiency, central (secondary) hypothyroidism may first become evident or worsen during treatment with growth hormone therapy. Therefore, patients should have periodic thyroid function tests and thyroid hormone replacement therapy should be initiated or appropriately adjusted when indicated.

5.9 Pancreatitis

Cases of pancreatitis have been reported in patients receiving growth hormone products. Pancreatitis should be considered in patients who develop persistent severe abdominal pain.

5.10 Lipohypertrophy/Lipoatrophy

When SOGROYA is administered subcutaneously at the same site over a long period of time, tissue lipohypertrophy or lipoatrophy may result. Rotate injection sites when administering SOGROYA to reduce this risk *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

5.11 Laboratory Tests

Serum levels of inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, and parathyroid hormone may increase after somatropin therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse drug reactions are described elsewhere in the labeling:

- Increased mortality in patients with acute critical illness *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neoplasms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Glucose intolerance and diabetes mellitus *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Intracranial hypertension *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Severe hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Fluid retention *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypoadrenalism *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hypothyroidism *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Lipohypertrophy/Lipoatrophy *[see Warnings and Precautions (5.10)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

SOGROYA was studied in adult patients with GHD in a 35-week, placebo-controlled, double-blind trial with an active-control arm *[see Clinical Studies (14)]*. Adverse reactions occurring >2% with SOGROYA are presented in Table 1.

Table 1: Adverse Reactions occurring >2% in Adults with GHD Treated with SOGROYA and More Frequently[#] than in Placebo-Treated Patients for 34 Weeks

	Placebo (N=61)	SOGROYA (N=120)
Adverse Reactions	**%**	**%**
Back pain	3.3	10
Arthralgia	1.6	6.7
Dyspepsia	3.3	5
Sleep disorder	1.6	4.2
Dizziness	1.6	4.2
Tonsillitis	1.6	3.3
Peripheral edema	1.6	3.3
Vomiting	1.6	3.3
Adrenal insufficiency	1.6	3.3
Hypertension	1.6	3.3
Blood creatine phosphokinase increase	0	3.3
Weight increased	0	3.3
Anemia	0	2.5

[#] Included adverse reactions reported with at least 1% greater incidence in SOGROYA group compared to the placebo group

More SOGROYA treated patients shifted from normal baseline levels to elevated phosphate and creatine phosphokinase levels at the end of the trial compared to the placebo group (17.5% vs 4.9% and 9.2% vs. 6.6%, respectively); these laboratory changes occurred intermittently, and were non-progressive.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to SOGROYA with the incidence of antibodies to other products may be misleading. No anti-somapacitan-beco antibodies were detected in the clinical trials in patients with GHD.

7 DRUG INTERACTIONS

Table 2 includes a list of drugs with clinically important drug interactions when administered concomitantly with SOGROYA and instructions for preventing or managing them.

Table 2: Clinically Important Drug Interactions with SOGROYA

Replacement Glucocorticoid Treatment	
Clinical Impact:	Microsomal enzyme 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11βHSD-1) is required for conversion of cortisone to its active metabolite, cortisol, in hepatic and adipose tissue. GH inhibits 11βHSD-1. Consequently, individuals with untreated GH deficiency have relative increases in 11βHSD-1 and serum cortisol. Initiation of SOGROYA may result in inhibition of 11βHSD-1 and reduced serum cortisol concentrations.
Intervention:	Patients treated with glucocorticoid replacement for hypoadrenalism may require an increase in their maintenance or stress doses following initiation of SOGROYA *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
Examples:	Cortisone acetate and prednisone may be affected more than others because conversion of these drugs to their biologically active metabolites is dependent on the activity of 11βHSD-1.
Cytochrome P450-Metabolized Drugs	
Clinical Impact:	Limited published data indicate that GH treatment increases cytochrome P450 (CP450)-mediated antipyrine clearance. SOGROYA may alter the clearance of compounds known to be metabolized by CP450 liver enzymes.
Intervention:	Careful monitoring is advisable when SOGROYA is administered in combination with drugs metabolized by CP450 liver enzymes.
Oral Estrogen	
Clinical Impact:	Oral estrogens may reduce the serum IGF-1 response to SOGROYA.
Intervention:	Patients receiving oral estrogen replacement may require higher SOGROYA dosages *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
Insulin and/or Other Hypoglycemic Agents	
Clinical Impact:	Treatment with SOGROYA may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses.
Intervention:	Patients with diabetes mellitus may require adjustment of their doses of insulin and/or other hypoglycemic agents *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on SOGROYA use in pregnant women; however, published studies with short-acting recombinant growth hormone (rhGH) use in pregnant women 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 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 *(see Data)*.

The estimated 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 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

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 on AUC).

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}).

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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information on with 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.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SOGROYA have not been established in pediatric patients.

Risks in pediatric patients associated with growth hormone use include:

- Sudden death in pediatric patients with Prader-Willi Syndrome
- Increased risk of second neoplasm in pediatric cancer survivors treated with radiation to the brain and/or head
- Slipped capital femoral epiphysis
- Progression of preexisting scoliosis
- Pancreatitis

8.5 Geriatric Use

In clinical studies a total of 52 (15.6%) of the 333 SOGROYA-treated patients were 65 years or older and 3 (0.9%) were 75 years or older *[see Clinical Studies (14)]*. Subjects older than 65 years appeared to have higher exposure than younger subjects at the same dose level. Elderly patients may be more sensitive to the action of somapacitan-beco, and therefore may be at increased risk for adverse reactions. Initiate SOGROYA with a dose of 1 mg once weekly and use smaller increments when increasing the dose *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

8.6 Hepatic Impairment

No specific dose adjustment of SOGROYA is required for patients with mild hepatic impairment. Higher somapacitan-beco exposure was observed in patients with moderate hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, initiate SOGROYA with a dose of 1 mg once weekly and use smaller increments when increasing the dose. The maximum dose should not exceed 4 mg once weekly. Somapacitan-beco was not studied in patients with severe hepatic impairment. Therefore, use of SOGROYA is not recommended in patients with severe hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

SOGROYA contains somapacitan-beco, which is not a controlled substance.

9.2 Abuse

Inappropriate use of SOGROYA may result in significant negative health consequences.

9.3 Dependence

SOGROYA is not associated with drug related withdrawal adverse reactions.

10 OVERDOSAGE

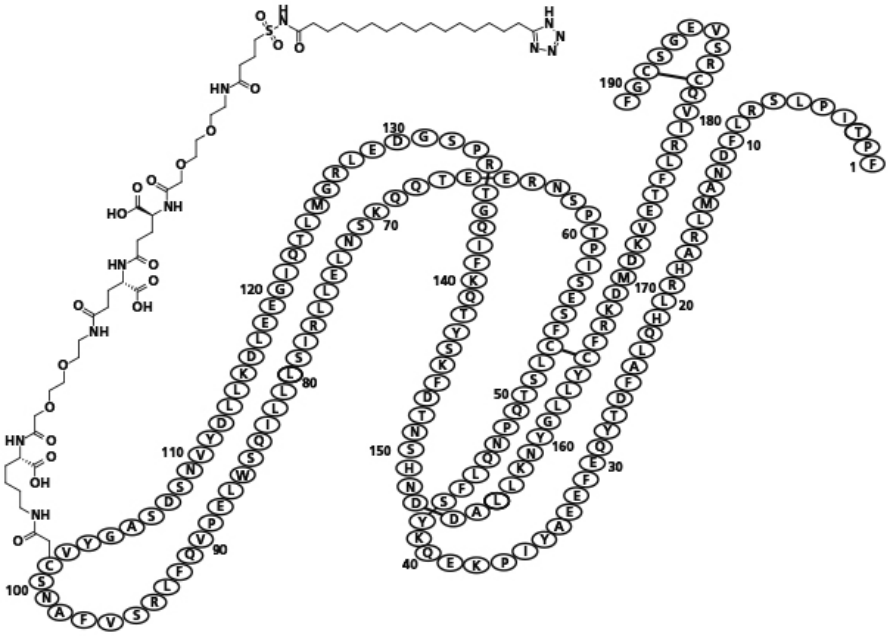
Acute overdosage could lead initially to hypoglycemia and subsequently to hyperglycemia. Overdose with SOGROYA is likely to cause fluid retention. Long-term overdosage could result in signs and symptoms of gigantism and/or acromegaly consistent with the known effects of excess endogenous growth hormone.

11 DESCRIPTION

Somapacitan-beco is a human growth hormone (hGH) analog with a single substitution in the amino acid backbone (L101C) to which an albumin-binding moiety has been attached. The albumin-binding moiety (side-chain) consists of an albumin

binder and a hydrophilic spacer attached to position 101 of the protein. The protein part consists of 191 amino acids. Somapacitan-beco is produced in *Escherichia coli* by recombinant DNA technology. The molecular formula (including the albumin-binding moiety) is $C_{1038}H_{1609}N_{273}O_{319}S_9$ and the molecular weight is 23305.10 g/mol, of which the albumin-binding moiety is 1191.39 g/mol.

Structural Formula:



SOGROYA (somapacitan-beco) injection is supplied as a sterile, clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution for subcutaneous use in a single-patient-use prefilled pen with a deliverable volume of 1.5 mL.

Each mL of SOGROYA prefilled pen contains 6.7 mg of somapacitan-beco, histidine (0.68 mg), mannitol (44 mg), phenol (4 mg), poloxamer 188 (1 mg), and Water for Injection, USP. The pH is approximately 6.8. Hydrochloric acid and sodium hydroxide may be added to adjust the pH.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Somapacitan-beco binds to a dimeric GH receptor in the cell membrane of target cells resulting in intracellular signal transduction and a host of pharmacodynamic effects. Some of these pharmacodynamic effects are primarily mediated by insulin-like growth factor I (IGF-I) produced in the liver, while others are primarily a consequence of the direct effects of somapacitan-beco.

12.2 Pharmacodynamics

IGF-I was measured to assess the pharmacodynamic (PD) properties of somapacitan-beco. Somapacitan-beco normalizes the mean IGF-I standard deviation score (SDS) level from a baseline value below -2 to a value within the reference range (-2 to +2) in treatment-naïve adult patients with GHD *[see Clinical Studies (14)]*.

In adult patients with GHD (n=26), somapacitan-beco induces a less than dose proportional IGF-I response at steady state. Maximum IGF-I concentrations were observed within 2 to 4 days after dosing. Similar to the somapacitan-beco exposure time course, a steady state IGF-I response was reached after 1 to 2 weekly doses with limited cumulative IGF-I response.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of somapacitan-beco following subcutaneous administration have been investigated at clinically relevant doses (e.g., 0.01 to 0.32 mg/kg in healthy adults, and 0.02 to 0.12 mg/kg in adults with GHD).

Overall, somapacitan-beco displays non-linear pharmacokinetics, however in the clinically relevant dose range of somapacitan-beco in adults with GHD, somapacitan-beco pharmacokinetics are approximately linear.

Absorption

In adults with GHD, a maximum concentration of somapacitan-beco is reached 4 to 24 hours post dose.

Steady state exposure is achieved following 1 to 2 weeks of once weekly administration of subcutaneous somapacitan-beco.

Distribution

Somapacitan-beco is extensively bound (>99%) to plasma proteins.

Based on population PK analyses, the estimated volume of distribution (V/F) of somapacitan-beco in adult GHD patients is approximately 14.6 L.

Elimination

The plasma elimination half-life of somapacitan-beco is approximately 2 to 3 days.

Metabolism: Somapacitan-beco is metabolized via proteolytic cleavage of the linker sequence between the peptide backbone and albumin binder sidechain.

Excretion: The primary excretion routes of somapacitan-beco-related material are via the urine and feces. Approximately 81% of the dose is excreted in the urine and approximately 13% is excreted in the faces. No intact somapacitan-beco is excreted indicating full breakdown of somapacitan-beco prior to excretion.

Specific Populations

Body weight: The exposure of somapacitan-beco decreases with increasing body weight. However, the somapacitan-beco dose range of 0.1 to 8 mg/week provides adequate systemic exposure to reach target IGF-1 levels over the weight range of 34.5-150.5 kg evaluated in the clinical trials.

Geriatric patients: Adult patients greater than 65 years of age and geriatric patients have a higher exposure than younger subjects at the same somapacitan-beco dose *[see Dosage and Administration (2.3) and Use in Specific Populations (8.5)].*

Female patients receiving estrogen: Female patients and in particular female patients on oral estrogen, have lower exposure than males at the same somapacitan-beco dose *[see Dosage and Administration (2.3) and Drug Interactions (7)].*

Hepatic impairment: A somapacitan-beco dose of 0.08 mg/kg at steady state resulted in comparable somapacitan-beco exposure between patients with normal hepatic function and mild hepatic impairment (Child-Pugh A). However, higher exposure was observed in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) (ratios to normal hepatic function were 4.69 and 3.52-fold increase for $AUC_{0\text{-}168h}$ and C_{max}, respectively). Lower somapacitan-beco stimulated IGF-I levels were observed in patients with mild and moderate hepatic impairment (ratios to normal hepatic function were 0.85 and 0.75, respectively) *[see Dosage and Administration (2.3) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Renal impairment: In general, somapacitan-beco exposure tended to increase with decreasing estimated glomerular filtration rate. A somapacitan-beco dose of 0.08 mg/kg at steady state resulted in higher exposures in patients with renal impairment, that was most pronounced for patients with severe renal impairment and patients requiring haemodialysis ($AUC_{0\text{-}168h}$ ratios to normal renal function were 1.75 and 1.63, respectively). Higher IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ levels were also observed in patients with moderate and severe renal impairment and in patients requiring hemodialysis (ratios to normal renal function were 1.35, 1.40 and 1.24, respectively).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long term studies in animals with somapacitan-beco to evaluate carcinogenic potential have not been conducted.

Somapacitan-beco was not mutagenic or clastogenic in a standard battery of genotoxicity tests (bacterial mutagenicity (Ames), human lymphocyte chromosome aberration, rat bone marrow micronucleus).

In rat studies evaluating male and female fertility, somapacitan-beco was administered by subcutaneous injection at doses of 1, 2, and 4 mg/kg twice weekly. Males were dosed from four weeks before pairing until termination and females were dosed beginning two weeks prior to mating through gestation day 7. No adverse effects were observed on male or female fertility in rats at doses up to 4 mg/kg (29 times the MRHD, based on AUC).

14 CLINICAL STUDIES

In a 35-week, double-blind, placebo-controlled study, treatment-naïve adult patients with GHD were randomized (2:1:2) and exposed to once-weekly SOGROYA 10 mg/1.5ml (n=120) or placebo (n=60) or a daily somatropin product 10 mg/1.5ml (n=119) for a 34-week treatment period.

In this study, patients were 51.7% female and had a mean age of 45.1 years. Most patients were 23 to 64 years old and most (69.7%) had adult onset GHD. The mean BMI was 27.4 kg/m^2. Overall, 66.7% were White, 28.7% were Asian and 2.3% were Black or African American; 4.5% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Treatment with SOGROYA demonstrated superiority compared to placebo in reduction in truncal fat percentage (%) as assessed by dual X-ray absorptiometry, with a change of -1.06 % for SOGROYA and +0.47% for placebo after 34 weeks (see Table 3). Patients treated with daily somatropin achieved a change in truncal fat % of -2.23% after 34 weeks.

Table 3: Truncal Fat % Results for weekly SOGROYA, weekly placebo and daily somatropin during the 34-week pivotal trial

Change from baseline at 34 weeks	Weekly Placebo	Weekly SOGROYA	Daily Somatropin
Number of subjects in FAS (N)	61	120	119
Truncal fat % (baseline)	36.9	39.11	38.10
Truncal fat %	0.47	-1.06	-2.23
Absolute Treatment Difference (%)* [95% Confidence Interval] p-value	-1.53 [-2.68; -0.38] 0.0090		

Abbreviations: FAS = Full analysis set, N = Number of subjects in FAS. Changes in truncal fat % from baseline to 34 weeks were analyzed using an analysis of covariance model with treatment, GHD onset type, sex, region, diabetes mellitus status and sex by region by diabetes mellitus interaction as factors and baseline as a covariate incorporating a multiple imputation technique where missing week 34 values were imputed based on data from the placebo group.
*No formal statistical comparison between SOGROYA and daily somatropin was performed.

After 34 weeks SOGROYA normalized the mean IGF-I SDS level in treatment-naïve adult patients with GHD with a IGF-1 SDS of -0.17 in SOGROYA-treated patients compared to -2.62 in placebo-treated patients (see Table 4). The mean IGF-I SDS levels in daily somatropin-treated patients was -2.53 at baseline and -0.23 at 34 weeks.

Table 4: IGF-I SDS for SOGROYA compared to placebo during the 34-week pivotal trial

	SOGROYA	Placebo
Number of subjects in FAS (N)	120	61
IGF-1 SDS values at baseline, mean	-2. 54	-2.64
IGF-1 SDS value at week 34, mean	-0.17	-2.62

Abbreviations: IGF-I SDS: Insulin-like growth factor - I standard deviation score, FAS = full analysis set, N = Number of patients in FAS. Baseline and end of main period (week 34) are observed means. Changes from baseline to the 35-week's measurements were analysed using a mixed-effect model for repeated measurements including treatment, GHD onset type, sex, region, diabetes mellitus and sex by region by diabetes mellitus interaction as factors and baseline as a covariate, all nested within week as a factor.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

SOGROYA (somapacitan-beco) injection is a clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution available as one 1.5 mL single-patient-use prefilled pen per carton (NDC 0169-2030-11).

Storage and Handling

Before and during use: Store in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) with the cap on and in the original carton to protect from light. Do not freeze. Do not use SOGROYA if it has been frozen. Discard prefilled pen if kept above 86°F (30°C). Avoid direct or excessive heat. Avoid sunlight.

Write the date of first use in the space provided on the carton.

Always remove and safely discard the needle after each injection and store the SOGROYA prefilled pen without an injection needle attached. Always use a new needle for each injection to prevent contamination.

Table 7: Storage conditions for SOGROYA

	Before first use (unopened)		After first use (opened)	
	Refrigerated 36°F to 46°F (2°C to 8°C)	**Room Temperature up to 77°F (25°C)**	**Refrigerated 36°F to 46°F (2°C to 8°C)**	**Room Temperature up to 77°F (25°C)**
SOGROYA	Until expiration date	Maximum 72 hours (3 days)*	up to 6 weeks	Maximum 72 hours (3 days)*

*The total time allowed at room temperature (up to 77°F [25°C]) is 72 hours (3 days) regardless of whether the product is in-use (opened) or after first use (unopened). Must discard if kept above 86°F (30°C).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

- Neoplasms – Advise patients to report marked changes in skin pigmentation or changes in the appearance of pre-existing nevi.
- Fluid Retention - Advise patients that fluid retention during SOGROYA replacement therapy may frequently occur. Inform patients of the clinical manifestations of fluid retention (e.g. edema, arthralgia, myalgia, nerve compression syndromes including carpal tunnel syndrome/paresthesia) and to report to their healthcare provider any of these signs or symptoms occur during treatment with SOGROYA**.**
- Pancreatitis - Advise patients that pancreatitis may develop and to report to their healthcare provider any new onset abdominal pain.
- Hypoadrenalism - Advise patients who have or who are at risk for corticotropin deficiency that hypoadrenalism may develop and to report to their healthcare provider if they experience hyperpigmentation, extreme fatigue, dizziness, weakness, or weight loss.
- Hypothyroidism - Advise patients/caregivers that undiagnosed/untreated hypothyroidism may prevent an optimal response to SOGROYA. Advise patients/caregivers they may require periodic thyroid function tests.
- Intracranial Hypertension - Advise patients to report to their healthcare provider any visual changes, headache, and nausea and/or vomiting.
- Hypersensitivity Reactions – Advise patients that serious systemic hypersensitivity reactions (anaphylaxis and angioedema) are possible and that prompt medical attention should be sought if an allergic reaction occurs.
- Glucose Intolerance/ Diabetes Mellitus – Advise patients that new onset pre- /diabetes mellitus or exacerbation of preexisting diabetes mellitus can occur and monitoring of blood glucose during treatment with SOGROYA may be needed.
- Lipohypertrophy/ Lipoatrophy – Advise patients that lipohypertrophy or lipoatrophy can occur if SOGROYA is administered subcutaneously at the same site over a long period of time. Advise patients to rotate injection sites when administering SOGROYA to reduce this risk.

Novo Nordisk® is a registered trademark of Novo Nordisk A/S.
SOGROYA® *is a registered trademark of Novo Nordisk Health Care AG.*

© 2002-2020 Novo Nordisk Health Care AG

PATENT INFORMATION: http://novonordisk-us.com/products/product-patents.html

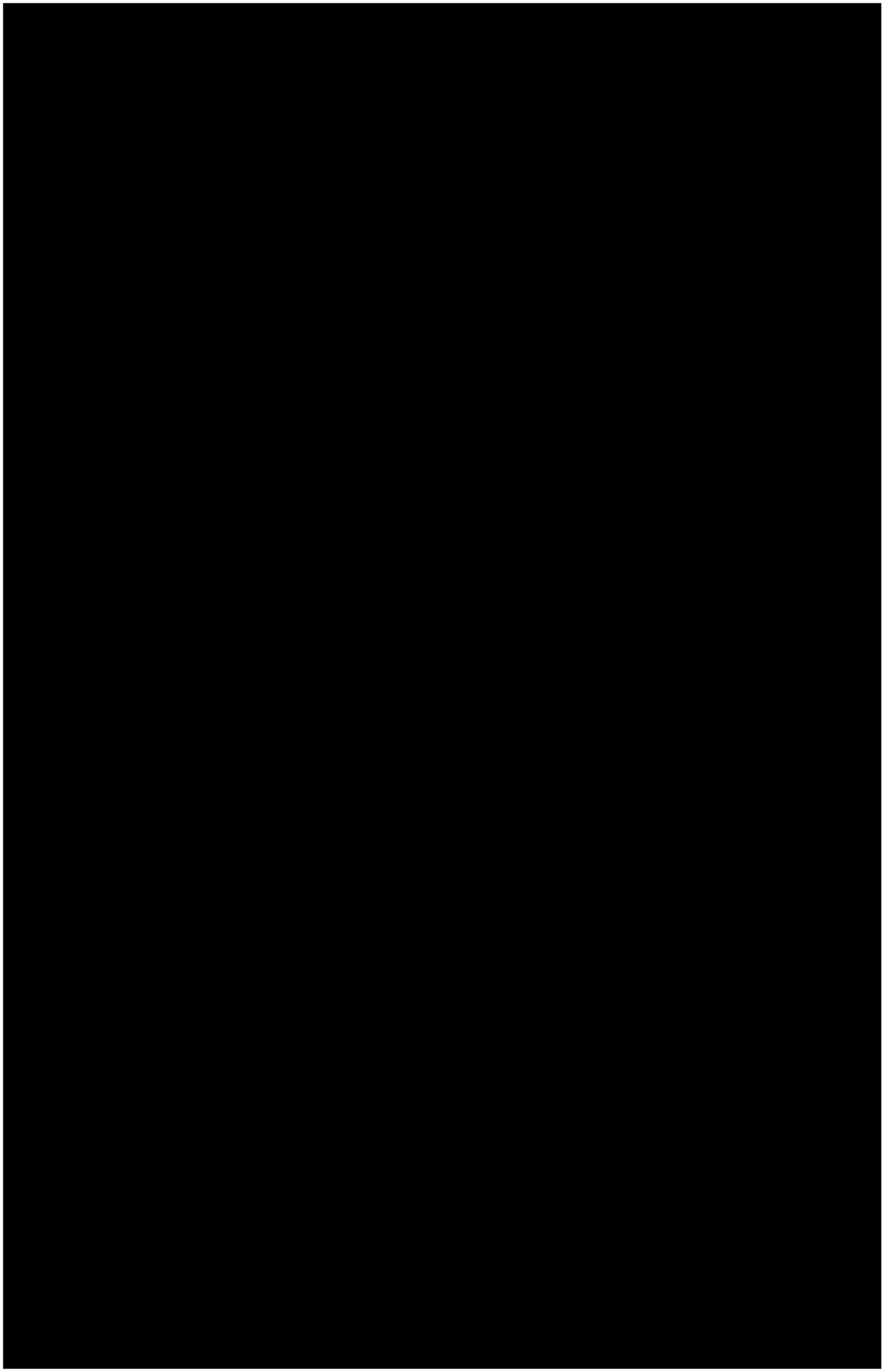
For information contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, New Jersey 08536
1-888-668-6444

Manufactured by:
Novo Nordisk Inc.
Plainsboro, NJ 08536
U.S. License No. 1261

ANNEX I

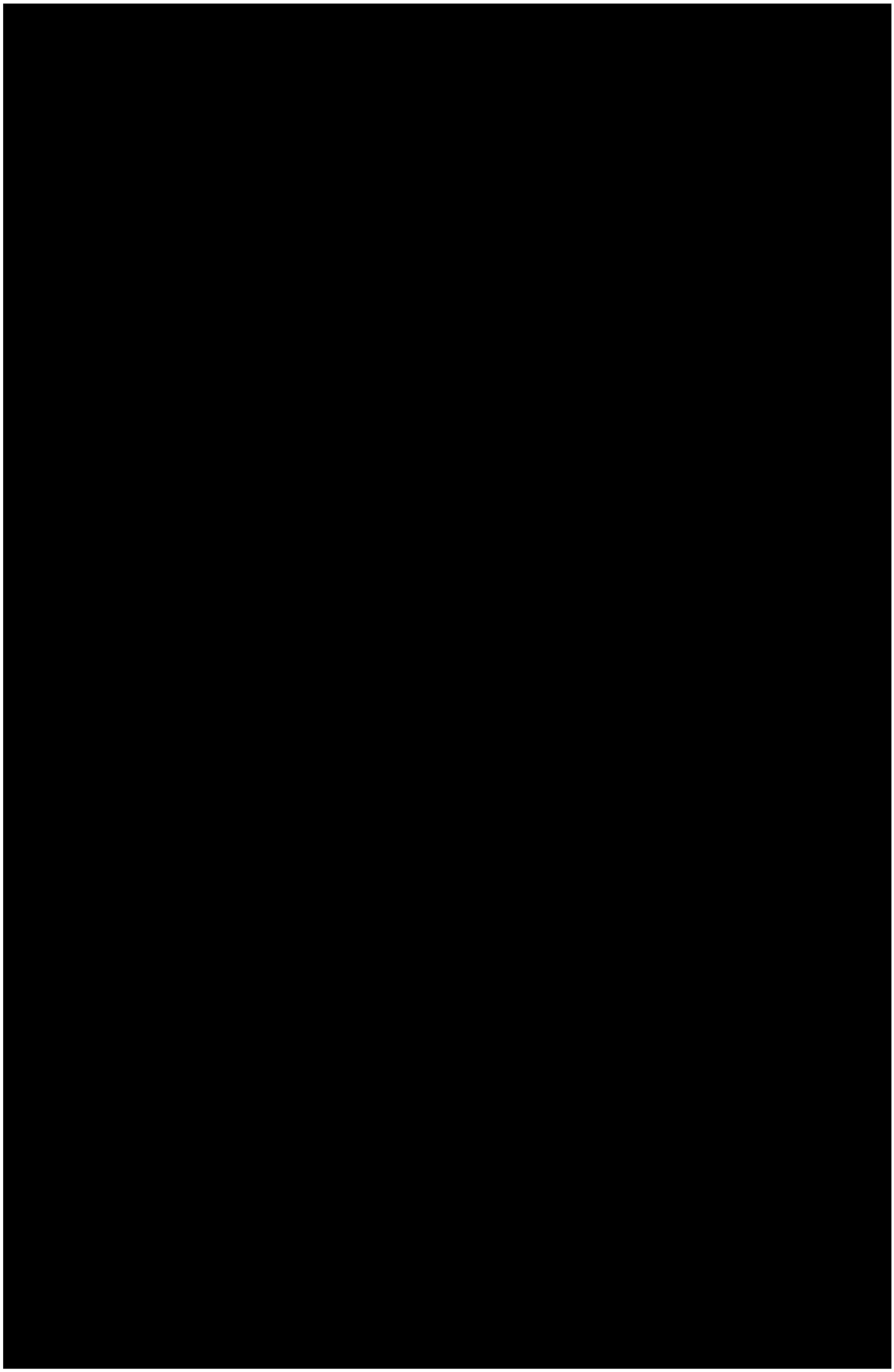
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

以下、非公表のため3～19頁を省略

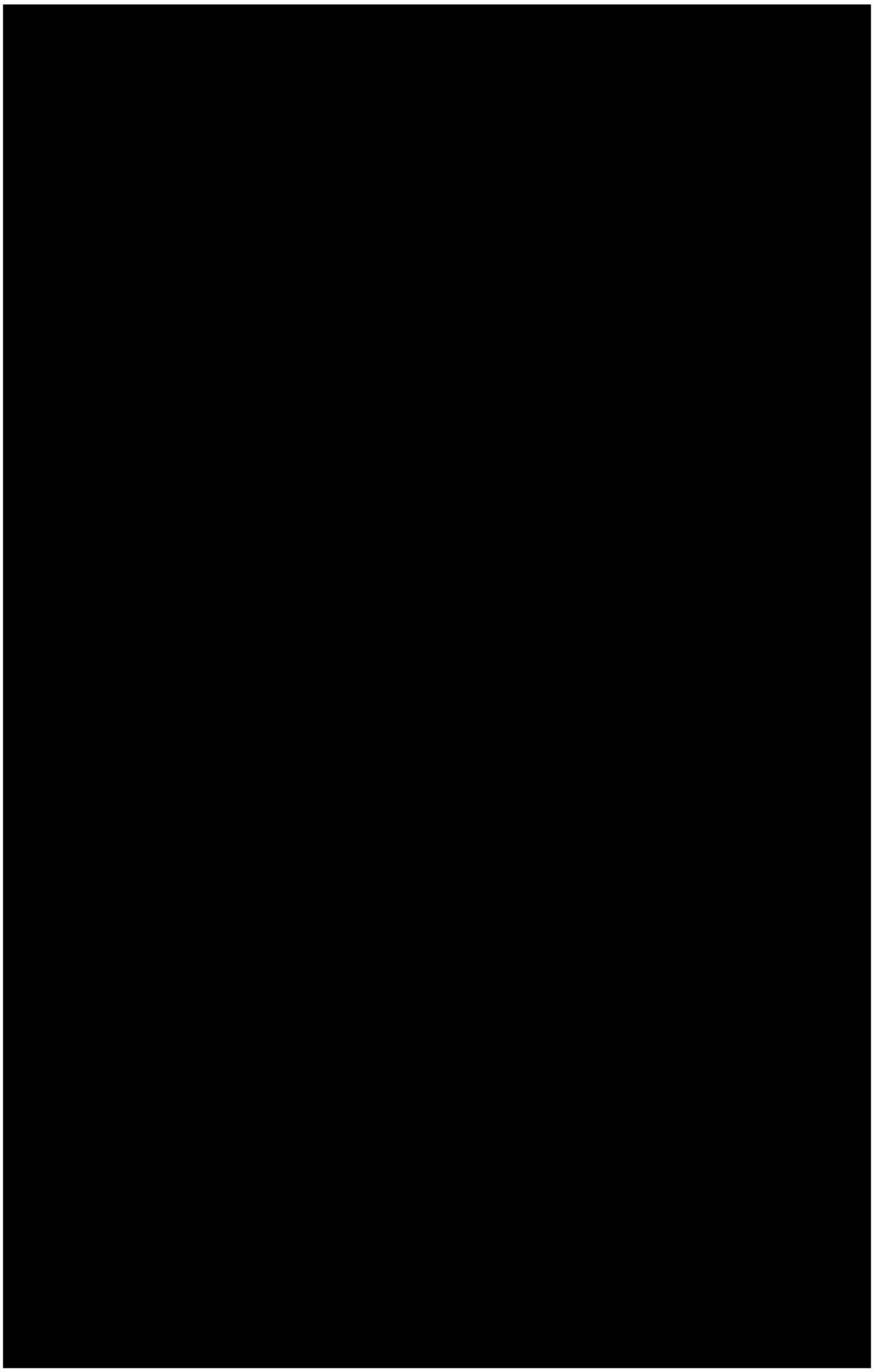


A. LABELLING

以下、非公表のため22～28頁を省略



以下、非公表のため30～43頁を省略



Company Core Data Sheet

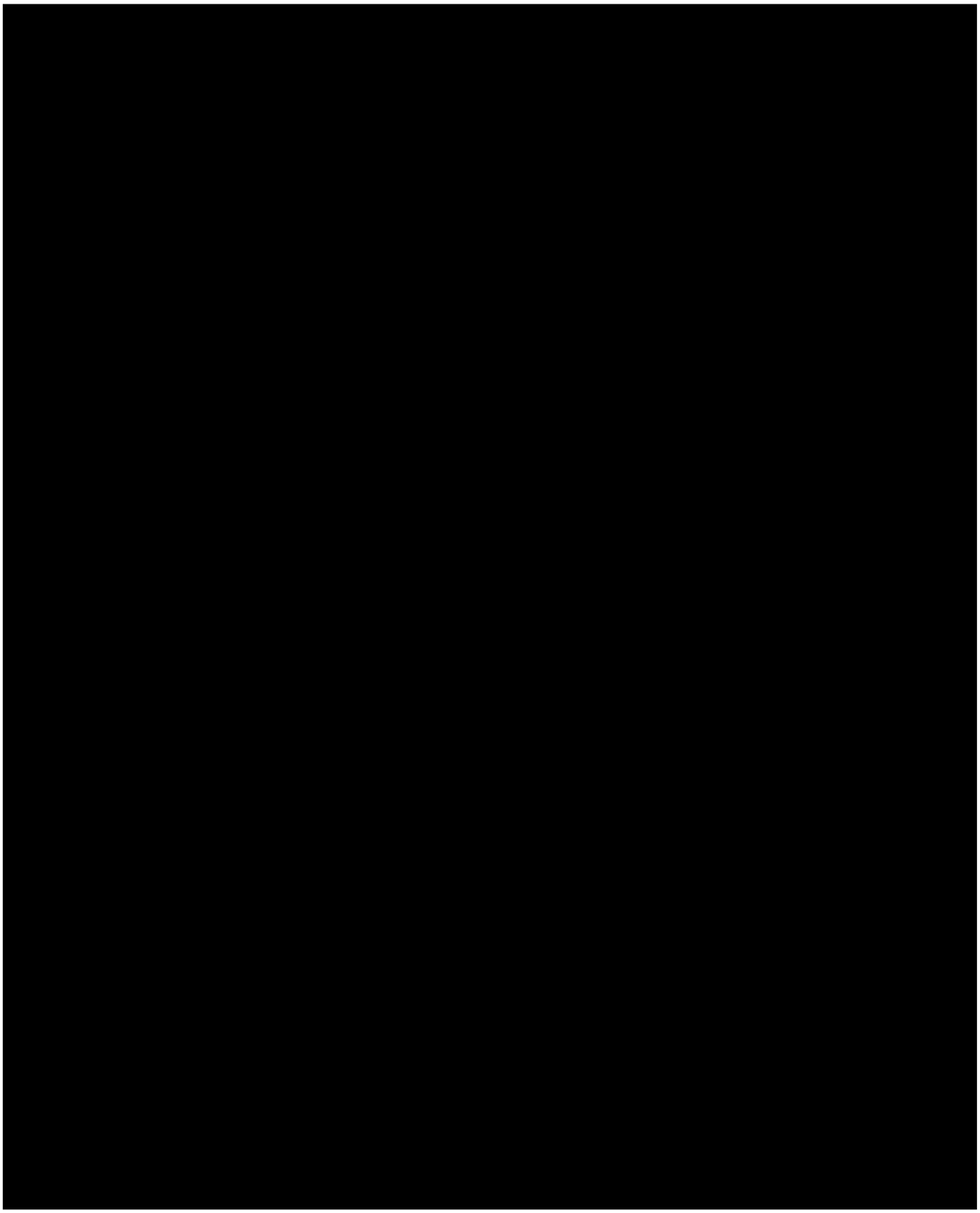
Somapacitan/ NNC0195-0092

CCDS

Author

[redacted]

以下、非公表のため3～55頁を省略



ソマプシタン（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.7.1 同種同効品一覧表 3
1.7.2 同種同効品の添付文書 4
1.7.2.1 ノルディトロピンフレックスプロ注 5 mg/10 mg/15 mg の添付文書 4
1.7.2.2 ジェノトロピン ゴークイック注用 12 mg の添付文書 11
1.7.2.3 グロウジェクト皮下注 6 mg/12mg の添付文書 20

1.7.1　同種同効品一覧表

「成人成長ホルモン分泌不全症」を効能又は効果に含み、国内で販売しているヒト成長ホルモン製剤のうち、ノルディトロピン フレックスプロ注、ジェノトロピンゴークイック注用及びグロウジェクト皮下注を同種同効品として表 1.7-1 に示し、添付文書を 1.7.2.1、1.7.2.2 及び 1.7.2.3 にそれぞれ添付する。

表 1.7-1 同種同効品一覧

	申請品目	同種同効品 A	同種同効品 B	同種同効品 C
販売名	ソグルーヤ皮下注 5mg ソグルーヤ皮下注 10mg	ノルディトロピンフレックスプロ注 5 mg ノルディトロピンフレックスプロ注 10 mg ノルディトロピンフレックスプロ注 15 mg	ジェノトロピン ゴークイック注用 12 mg	グロウジェクト皮下注 6 mg グロウジェクト皮下注 12 mg
一般的名称	ソマプシタン（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ファイザー株式会社	JCR ファーマ株式会社
効能又は効果	重症成人成長ホルモン分泌不全症	・ 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 ・ 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 ・ 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 ・ 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） ・ 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症 ・ 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	・ 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 ・ 骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 　・ ターナー症候群 　・ 慢性腎不全 　・ プラダーウィリー症候群 ・ 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） ・ 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症	・ 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 ・ 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 ・ 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） ・ 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
添付文書改訂日	-	2020 年 9 月改訂（第 5 版）	2020 年 5 月改訂（第 8 版）	2020 年 3 月改訂（第 3 版）

1.7.2　同種同効品の添付文書

1.7.2.1　ノルディトロピンフレックスプロ注 5 mg/10 mg/15 mg の添付文書

ノルディトロピンフレックスプロ注 5/10/15mg の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

novo nordisk®

日本標準商品分類番号	872412

*

** 2020年9月改訂(第5版)
* 2017年11月改訂

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

処方箋医薬品注)

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

Norditropin® FlexPro®

ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

貯　　法：2~8℃に遮光して保存すること
使用期限：外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること
注)注 意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 糖尿病患者[成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。]
2. 悪性腫瘍のある患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「**6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照]

【組成・性状】

1筒(1.5 mL)中

		ノルディトロピン フレックスプロ注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン(遺伝子組換え)	5mg	10mg	15mg
添加物	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	L-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
識別(ｷｬｯﾌﾟ、ｶｰﾄﾘｯｼﾞﾎﾙﾀﾞｰ及び注入ﾎﾞﾀﾝの色)		黄色	青色	緑色
剤形・性状		注射剤注) 本剤は無色澄明の液である。		
pH		6.0~6.3		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)		0.8~1.1		

＊注) 本剤は、予めソマトロピン(遺伝子組換え)製剤を充てんしたカートリッジが専用の医薬品ペン型注入器に装着された注射剤である。

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.175mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.35mgを6~7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.021mgを6~7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6~7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA(small-for-gestational age)性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。
＊ 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として0.23mgを6~7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6~7回に分けて皮下に注射する。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

◇ **成長ホルモン分泌不全性低身長症**

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

◇ **ターナー症候群における低身長**

(1) ターナー症候群における低身長への適用基準

染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の[標準値-2SD]以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。

(2) ターナー症候群における低身長の治療継続基準

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

1) 成長速度　≧4.0cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≧1.0cm/年の場合
3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
　2年目　≧2.0cm/年
　3年目以降　≧1.0cm/年

ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

◇ **軟骨異栄養症における低身長**

(1) 軟骨異栄養症における低身長への適用基準
現在の身長が同性、同年齢の[標準値-3SD]以下である場合。

(2) 軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1) 成長速度　≧4.0cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、≧1.0cm/年の場合
3) 治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/年

◇ **成人成長ホルモン分泌不全症**

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

(1) 小児期発症型(小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者)では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
1) 2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2) 頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清(血漿)成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

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

◇ **SGA性低身長症**

(1) SGA性低身長症への適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
1) 出生時
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長のいずれかが在胎週数相当の[標準値-2SD]未満であること。なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合には出生体重のみで判定すること。
2) 治療の開始条件
・3歳以上の患者であること
・治療開始時点における身長が同性、同年齢の[標準値-2.5SD]未満
・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満
3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

(2) SGA性低身長症の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1) 成長速度 ≧4cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/年
ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cmを下回るとき、あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

＊ ◇ **ヌーナン症候群における低身長**

(1) ヌーナン症候群における低身長への適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
1) ヌーナン症候群と診断された患者に限定すること。なお、診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の臨床診断の基準を参照すること。
2) 治療の開始条件
・3歳以上の患者であること
・現在の身長が同性、同年齢の[標準値-2SD]以下であること

(2) ヌーナン症候群における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1) 成長速度 ≧4cm/年
2) 治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合
3) 治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目　≧2.0cm/年
3年目以降　≧1.0cm/年
ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

◇ **成人成長ホルモン分泌不全症**

(1) 本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。

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

＊ ◇ **SGA性低身長症**

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

＊ ◇ **ヌーナン症候群における低身長**

用量の増量にあたっては、Δ身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること(日本小児内分泌学会、「ヌーナン症候群における低身長に対するGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 脳腫瘍(頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等)による成長ホルモン分泌不全性低身長症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者[成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。]

(2) 心疾患、腎疾患のある患者[ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。]

(3) 大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者[本剤により症状の悪化を助長する可能性があるので、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇ **成人成長ホルモン分泌不全症**

(1) 成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。

(2) 本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「**用法・用量に関連する使用上の注意**」の項を参照すること。

(3) 本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。(**【禁忌】**及び「4. **副作用**」の(1)参照)

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

(5) 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

◇ **SGA性低身長症**

(1) 治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月~6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6ヵ月~1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

(2) SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

3. 相互作用

** **[併用注意]併用に注意すること**

薬剤名等	臨床症状	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが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。
経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇ **成長ホルモン分泌不全性低身長症**

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ **ターナー症候群における低身長**

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇ **軟骨異栄養症における低身長**

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇ **成人成長ホルモン分泌不全症**

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

◇ **SGA性低身長症**

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。

主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

*◇ **ヌーナン症候群における低身長**

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

(1)重大な副作用

1) **O脚の悪化**(頻度不明):O脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、O脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **けいれん**(頻度不明):けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明):甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) **ネフローゼ症候群**(頻度不明):ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) **糖尿病**(頻度不明):耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注1)	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下(注2)、T_3値の増加及び減少、T_4値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙縮、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭ごり症、大腿骨骨頭壊死、腫骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直(注4)
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍麻等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、ALP上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1)発現した場合には投与を中止すること。
(注2)定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3)甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。
(注4)外国のみで報告
(注5)発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

**(1)保存時

<ノルディトロピン フレックスプロ注5mg及び10mg>

使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。

やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、以下の期間内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

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

<ノルディトロピン フレックスプロ注15mg>

使用開始後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避けて保存し、35日以内に使用すること。

やむを得ず冷蔵庫外で保存する場合は、使用開始後の保存期間(35日)を超えない範囲で、25℃以下で保存した日から21日以内に使用すること。冷蔵庫外で保存した場合、再び冷蔵庫に戻さないよう指導すること。

(2)皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3)その他

1)本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。またJIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]

2)使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

3)使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

4)カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

5)1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

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

(2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

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

(4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

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

(6)ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積m^2あたり2.5mg(約0.08mg/kg)を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである(外国試験)[3)]。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値;SD)	Tmax(hr) (中央値;SD)	AUC(ng•hr/mL) (幾何平均値;CV)
ノルディトロピンS注5mg[注)]	24	46.06 ; 14.45	4.12 ; 1.16	406.79 ; 22.55
ノルディトロピンS注10mg	25	45.18 ; 14.05	4.13 ; 1.52	392.18 ; 23.20
ノルディトロピンS注15mg[注)]	27	42.39 ; 12.96	4.10 ; 1.23	396.90 ; 25.20

注)日本国内では販売していない。

【臨床成績】

1. 成長ホルモン分泌不全性低身長症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した[4)]。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長の伸びを1年間の身長の伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24 I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した[5)]。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

平均±SD

注)試験期間6ヵ月の身長の伸びを1年間の身長の伸びに換算し求めた。

(ノルディトロピン注射用4 I.U.又はノルディトロピン注射用12 I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位(0.175mgに相当)/kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した[6)]。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

平均±SD

注)試験期間12ヵ月未満の例では1年間の身長の伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4 I.U.又はノルディトロピン注射用12 I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した[7)]。

治療歴	対象人数	成長速度(cm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

平均±SD

3. 軟骨異栄養症における低身長

(ノルディトロピン注射用12 I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位(0.35mgに相当)/kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した[8)]。

治療歴		対象人数	成長速度(cm/年)		
			未治療時	前治療時	治療初年度
無		19	3.9±1.2	—	6.7±1.2
有	2~5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

平均±SD

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1) 比較対照試験

GH分泌刺激試験によりGH頂値が3ng/mL未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始	24週後	変化率(%)	群間差(95%信頼区間) p値
躯幹部体脂肪量(kg)	本剤(n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ(n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	24週後	変化量	群間差(95%信頼区間) p値
血清IGF-I SDスコア	本剤(n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ(n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

平均±SD

2) 長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

- 用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清IGF-I濃度を参照して用量を調整
- 固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始	48週後	変化率(%)	群間差(95%信頼区間) p値
躯幹部体脂肪量(kg)	用量調整群(n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群(n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

平均±SD

項目	投与群	試験開始	48週後	変化量	群間差(95%信頼区間) p値
血清IGF-I SDスコア	用量調整群(n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群(n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

平均±SD

5. SGA性低身長症

SGA性低身長小児を対象に0.033mg/kg/日(0.23mg/kg/週に相当)又は0.067mg/kg/日(0.47mg/kg/週に相当)を208週間皮下投与した。

1) 身長SDスコアの変化量

項目	投与群	52週後	104週後	208週後
Δ身長SDスコア	0.23 mg/kg/週	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群	0.08±0.08 (n=15)	-	-

最小二乗平均±SE

2) 身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

項目	投与群	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	52週後	104週後	156週後	208週後
身長SDスコア	0.23 mg/kg/週	-2.95±0.62 (n=33)	-2.43±0.67 (n=31)	-2.19±0.72 (n=31)	-1.99±0.79 (n=27)	-1.88±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.90±0.67 (n=34)	-2.02±0.78 (n=34)	-1.41±0.69 (n=32)	-1.12±0.71 (n=29)	-0.91±0.72 (n=28)
成長速度SDスコア	0.23 mg/kg/週	-1.70±0.99 (n=33)	2.47±1.93 (n=31)	1.11±1.24 (n=31)	0.69±1.09 (n=27)	0.28±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.03±1.45 (n=34)	4.79±1.94 (n=34)	2.89±1.13 (n=32)	2.16±1.59 (n=29)	1.47±1.87 (n=28)

平均±SD

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

*6. ヌーナン症候群における低身長

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

1) 身長SDスコアの変化量

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

最小二乗平均±SE
ANCOVA model、有意水準両側5%

2) 身長SDスコア及び成長速度SDスコアの経時推移

項目	投与群	ﾍﾞｰｽﾗｲﾝ	52週後	104週後
身長SDスコア	0.23 mg/kg/週(n=25)	-3.24±0.76	-2.62±0.71	-2.40±0.72
	0.47 mg/kg/週(n=26)	-3.25±0.71	-2.25±0.84	-1.78±0.94
成長速度SDスコア	0.23 mg/kg/週(n=25)	-1.99±1.17	2.80±1.13	0.58±1.59
	0.47 mg/kg/週(n=26)	-1.70±1.33	5.01±1.92	2.65±1.76

平均±SD

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

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す[9]。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている[10]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ソマトロピン(遺伝子組換え) [命名法: JAN]
Somatropin (Genetical Recombination) [命名法: JAN]
化学名: ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)
growth hormone human (genetical recombination)
分子式: $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量: 22,125
構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド
性　状: 本品は白色の粉末である。

*【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

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

【主要文献】

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

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　ノボ ケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel　0120-180363(フリーダイアル)

ノルディトロピン®、Norditropin®、フレックスプロ®及びFlexPro®はNovo Nordisk Health Care AGの登録商標です。ペンニードル®はNovo Nordisk A/Sの登録商標です。

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

1.7.2.2　ジェノトロピン ゴークイック注用 12 mg の添付文書

ジェノトロピン ゴークイック注用 12 mg の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

※※2020年５月改訂（第８版）
※2019年12月改訂

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品注）

ジェノトロピン®ゴークイック注用12mg

Genotropin® GoQuick Inj. 12mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

日本標準商品分類番号
872412

貯　　法：凍結を避け２～８℃に遮光保存すること
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00388
薬価収載	2010年９月
販売開始	2010年10月
再審査結果	2014年12月
国際誕生	1987年３月

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 糖尿病の患者［成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。］
2. 悪性腫瘍のある患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。］
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
4. プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

ジェノトロピンゴークイック注用12mgは、前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤を医薬品ペン型注入器にセットしたキット製品であり、カートリッジ型注射剤には下記の成分を含有する。

１製剤中：

	販売名 / 成　分	ジェノトロピンゴークイック注用12mg
カートリッジ前部（粉末）	有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）12.0 mg
	添　加　物	D-マンニトール 12.2 mg グリシン 2.0 mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部（溶解液）	（容量） 添　加　物	（１mL） *m*-クレゾール 3.0 mg D-マンニトール 27.8 mg

2. 性状

本剤は白色の塊状をした粉末（カートリッジ前部）及び無色澄明の液（カートリッジ後部）からなり、液はフェノールようのにおいがある。

カートリッジ前後部を混和し溶かした注射液は、無色澄明又はわずかに混濁し、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.4～7.2
浸透圧比	約１（生理食塩液対比）

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを６～７回に分けて皮下に注射するが、投与開始６カ月後以降増量基準に適合した場合は0.35 mgまで増量することができる。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
プラダーウィリー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.245 mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021 mgを６～７回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて１週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として漸増し、１週間に６～７回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、１日量として１mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23 mgを６～７回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は１週間に体重kg当たり0.47 mgまで増量し、６～７回に分けて皮下に注射する。

［効能・効果に関連する使用上の注意］

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	本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班　成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き」を参照すること。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	(1)適用基準 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の－2SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の－1.5SD以下である場合。 (2)治療継続基準 １年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1)成長速度≧４cm/年 2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。 ２年目≧２cm/年 ３年目以降≧１cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
慢性腎不全	慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長</td><td></td></tr>
<tr><td>プラダーウィリー症候群</td><td>(1)適応基準
染色体検査によりプラダーウィリー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年齢の標準身長の－2SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の－1.5SD以下である場合。
(2)治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</td><td>本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお､重症の基準は､最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害に関する調査研究班　成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。
(1)小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
1)２種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2)頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
(2)成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
1)成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2)成長ホルモン単独の分泌低下がある患者で、２種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]
<table>
<tr><td>成長ホルモン分泌刺激試験の種類</td><td>重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値</td></tr>
<tr><td>インスリン、アルギニン、グルカゴン</td><td>1.8 ng/mL以下</td></tr>
<tr><td>GHRP-2</td><td>9 ng/mL以下</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症</td><td>(1)適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
1)出生時
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の－2SD未満であること。
なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。
2)治療の開始条件
①３歳以上の患者であること。
②現在の身長が標準身長の－2.5SD未満。
③治療開始前１年間の成長速度が標準成長速度の０SD未満。
3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。
(2)治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて２cm未満になった場合は中止する。
上記治療継続基準1)～3)のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</td></tr>
</table>

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1.慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始６カ月間で年間成長率に換算して４cm/年未満であり、かつ治療前１年間の成長率との差が１cm/年未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、６カ月目及び１年目は年間成長率が４cm/年以上又は治療前１年間の成長率との差が１cm/年以上、２年目は年間成長率が２cm/年以上、３年目以降は年間成長率が１cm/年以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。

(1)慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長の－2SD以下の低身長をきたし、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合

(2)１年以内に腎移植を予定しており、それまでに0.175 mg/kg/週の投与を継続しても標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合

2.成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合には、次の点に留意すること。

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

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

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑵心疾患、腎疾患のある患者［ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑶慢性腎不全の患者［腎機能が悪化することがあるので、血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。］

2.重要な基本的注意

⑴高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつプラダーウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。

従って、プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。

また、プラダーウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、以下の点に注意すること。

1)投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。

2)睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。

3)患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。

4)呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。

⑵プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

⑶プラダーウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。

1)投与に際しては、血糖値、HbA_{1c}等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。

2)脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。

⑷成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。

⑸成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清IGF-I値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

⑹成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

⑺成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

⑻成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。

⑼SGA性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中にIGF-Iを3カ月から6カ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6カ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

⑽SGA性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
		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。
※	経口エストロゲン	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
	インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
	甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T_4からT_3への転換が促進され、血清T_4の低下及び血清T_3の増加が生じる。

4.副作用

○成長ホルモン分泌不全性低身長症

調査症例数5,881例中、副作用発現症例は236例（4.01%）であった。その主なものは、耐糖能低下41件（0.70%）、ALT（GPT）上昇22件（0.37%）、AST（GOT）上昇21件（0.36%）、CK（CPK）上昇21件（0.36%）、顕微鏡的血尿16件（0.27%）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験（198例）において18例（9.09%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現4件（2.02%）、顕微鏡的血尿4件（2.02%）、トリグリセライド上昇3件（1.52%）、遊離脂肪酸上昇3件（1.52%）、尿蛋白陽性3件（1.52%）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（242例）において臨床検査値異常を含む副作用は10例（4.13%）に認められ、顕微鏡的血尿3件（1.24%）、AST（GOT）上昇2件（0.83%）、ALT（GPT）上昇2件（0.83%）、トリグリセライド上昇2件（0.83%）等であった。（再審査終了時）

○慢性腎不全における低身長

承認時までの臨床試験（118例）において21例（17.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、血清クレアチニン上昇2例（1.7%）、BUN上昇2例（1.7%）等の腎機能障害、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行（くる病性変化の促進）1例（0.8%）、耐糖能異常3例（2.5%）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（122例）において臨床検査値異常を含む副作用は11例（9.02%）に認められ、その主なものは、血清P上昇2件（1.64%）、慢性腎不全における血清クレアチニン、BUNの上昇2件（1.64%）等であった。（再審査終了時）

○プラダーウィリー症候群における低身長

承認時までの海外で行われた臨床試験45例中、副作用発現症例は10例（22.2%）であった。各発現件数は、頭痛、浮腫、攻撃性各2件（4.4%）、脱毛、関節痛、筋痛、頭蓋内圧亢進各1件（2.2%）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（239例）において臨床検査値異常を含む副作用は69例（28.87%）に認められ、その主なものは、側弯症等の脊柱変形の進行50件（20.92%）、甲状腺機能低下症4件（1.67%）等であった。（再審査終了時）

○**成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）**

承認時までの臨床試験（73例）において46例（63.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、浮腫12例（16.4%）、筋脱力９例（12.3%）、感情不安定９例（12.3%）、ALPの上昇９例（12.3%）、無気力・集中力低下８例（11.0%）、関節痛７例（9.6%）、尿潜血・顕微鏡的血尿７例（9.6%）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（226例）において臨床検査値異常を含む副作用は29例（12.83%）に認められ、その主なものは、関節痛４例（1.77%）、浮腫３例（1.33%）等であった。（再審査終了時）

○**SGA性低身長症**

国内で行われた承認時までの臨床試験67例中、副作用発現症例は23例（34.3%）であった。その主なものは、関節痛・下肢痛等の成長痛５例（7.5%）、頭痛４例（6.0%）、投与部位の出血４例（6.0%）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（890例）において臨床検査値異常を含む副作用は44例（4.94%）に認められ、その主なものは、耐糖能低下４件（0.45%）、尿潜血･顕微鏡的血尿３件（0.34%）、CK（CPK）上昇３件（0.34%）、甲状腺機能低下症３件（0.34%）、アデノイド肥大３件（0.34%）等であった。（再審査終了時）

⑴重大な副作用

1) 痙攣（頻度不明）[注)]：痙攣があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) 甲状腺機能亢進症（頻度不明）[注)]：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) ネフローゼ症候群（頻度不明）[注)]：ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) 糖尿病（頻度不明）[注)]：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注)ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全、プラダーウィリー症候群）、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明[注1)]
過敏症[注2)]		蕁麻疹、湿疹、発疹、全身そう痒	紅斑
内分泌	耐糖能低下[注3)]、甲状腺機能低下症[注4)]		
筋・骨格系	慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行[注5)]、関節痛・下肢痛等の成長痛	側弯症等の脊柱変形の進行、大腿骨骨頭壊死、筋痛、ミオグロビン上昇、大腿骨骨頭辷り症、踵骨骨端炎	有痛性外脛骨、外骨腫、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK（CPK）上昇、LDH上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇	遊離脂肪酸上昇、総蛋白減少	
泌尿器	慢性腎不全における血清クレアチニンの上昇[注6)]、慢性腎不全におけるBUNの上昇[注6)]、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝臓	AST（GOT）の上昇、		
消化器		腹痛、嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、疼痛、硬結、発赤、皮下脂肪の消失	熱感
※※ 全身症状		浮腫、発熱、胸部不快感	顔面浮腫
その他		アデノイド肥大、脱毛、いぼ、扁桃肥大、喘息・気管支炎、鼻膿瘍	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心及び嘔吐[注7)]

（再審査終了時）

注1：自発報告のため頻度不明
注2：発現した場合は投与を中止すること。
注3：定期的に尿糖、HbA_{1C}等の検査を実施することが望ましい。
注4：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適当な治療を行うことが望ましい。
注5：進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。
注6：異常な上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
注7：発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。[「その他の注意」の項参照]

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

	１%以上	１%未満	頻度不明
過敏症[注1)]		湿疹、発疹	
内分泌	甲状腺機能低下症[注2)]、耐糖能低下[注3)]	月経困難	
筋・骨格系	関節痛、筋脱力、筋痛、四肢のこわばり	腱炎、腱障害、腱鞘炎、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸骨痛	
代謝異常	ALPの上昇、LDL-コレステロール上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
※※ 泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿	
肝・胆道系	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐、消化不良、便秘	
精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中力低下、知覚減退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚*
血液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循環器		血圧上昇、不整脈	
投与部位	出血	熱感	
※※ 全身症状	浮腫、背部痛	熱感、疲労、倦怠感、顔面浮腫	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

＊海外のみで報告
注1：発現した場合は投与を中止すること。
注2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。
注3：定期的に尿糖、HbA_{1C}等の検査を実施することが望ましい。

5.高齢者への投与

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

⑵授乳婦

本剤投与中は、授乳を避けさせること。［母乳中への移行については不明である。］

7.過量投与

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

8.適用上の注意

⑴調製方法

本剤を使用する際には、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

⑵保存時

溶解後は、凍結を避け２～８℃で遮光保存し、４週間以内に使用すること。（溶解後凍結した場合は使用しないこと。）

⑶筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

1）同一部位への反復注射は行わないこと。

2）神経走行部位を避けること。

3）注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

4）注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

⑷皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

⑸その他

1）本剤はJIS T 3226-2に適合するA形（型）専用注射針を使用すること。

2）感染症の原因となるおそれがあるので、１本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

9.その他の注意

⑴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。

⑵ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

⑶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。

⑷慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。

⑸成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

⑹連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

⑺外国において、溶解液（*m*-クレゾール含有）に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。

⑻動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度[1~3]

1.アジア人健常成人男子（20例）に12 mg製剤を単回皮下注射（ソマトロピンとして5.3 mg）したところ、投与後の成長ホルモン血清中濃度のC_{max}は153±58 mIU/L、$AUC_{0-\infty}$は1420±300 mIU･hr/L、t_{max}は4.85±2.11 hr、$t_{1/2}$は3.64±2.41 hr（平均値±標準偏差）であり、また5.3 mg製剤の単回皮下注射（ソマトロピンとして5.3 mg）後も各パラメーターは同様の値を示し、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

なお、皮下注射と筋肉内注射（各々８国際単位（2.8 mgに相当）１回投与）時の血中動態を1.33 mg製剤を用いて交叉試験法により比較した試験では、両投与経路間のバイオアベイラビリティーは同等であることが確認されている。

2.慢性腎不全の小児に皮下注射し血中濃度の推移を検討したところ、投与24時間後には投与前と同程度の濃度を示した。

また、欧米人のデータでは、６カ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある。

【臨床成績】

1.臨床効果[4~13]

⑴成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長の伸び（平均、cm/年）	
				無治療時	治療開始後
成長ホルモン分泌不全性低身長症［筋肉内注射］	1）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	16例	3.5	7.7
		下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴あり	9例	3.3	5.8
成長ホルモン分泌不全性低身長症［連日皮下注射］	2）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20例	3.0	11.0
		本剤（筋肉内注射）による前治療歴あり	18例	3.1	7.8
ターナー症候群	3）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47例	3.5	6.3
成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	2）	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24例	4.4	6.4
慢性腎不全	2）	慢性腎不全保存期	36例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27例	2.7	5.2

1）：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を２～３回に分割して筋肉内注射
2）：0.5国際単位（0.175 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射
3）：1.0国際単位（0.35 mgに相当）/kg/週を６～７回に分割して連日皮下注射

外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計169例の成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する臨床試験で、国内の成績とほぼ同等の治療成績が得られている。

これらの臨床試験成績から、連日皮下注射法では週２～４回の従来の投与法に比べて身長増加速度が高いことが認められている。

⑵プラダーウィリー症候群

海外（スウェーデン/デンマーク）で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

		投与開始時	投与１年後
成長速度（cm/年）	治療群（n=15）	5.06	11.65
	無治療群（n=12）	6.35	4.96

n：症例数、値は平均値を記載
治療群：0.1国際単位（0.033 mgに相当）/kg/日を皮下注射

⑶成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

1）二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が３ng/mL未満の患者（成人期発症35例、小児期発症38例）を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率（%）（p値*）	群間差（%）（p値**）
除脂肪体重（kg）	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25［2.97，6.47］（p<0.0001）	3.69［1.43，5.95］（p=0.0003）
	プラセボ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38［−0.45，2.51］（p=0.1338）	

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化量（p値*）	群間差（p値**）
血清IGF-I濃度（ng/mL）	本剤	77.12±60.19	238.97±143.60	161.85±113.30［124.08，199.63］（p<0.0001）	157.62［119.27，195.97］（p<0.0001）
	プラセボ	83.33±50.51	87.56±54.66	4.23±22.16［−3.27，11.73］（p=0.2672）	

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定
投与方法：投与開始時～4週後（0.021 mg/kg/週）、投与4週後～8週後（0.042 mg/kg/週）、投与8週後～24週後（0.084 mg/kg/週）を連日皮下投与
症 例 数：本剤37例（成人期発症18例、小児期発症19例）、プラセボ36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

2）長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化率（%）
除脂肪体重（kg）	本剤/本剤	43.85±10.26	44.38±10.41	1.25±4.23［−0.20，2.71］
	プラセボ/本剤	40.41±11.01	42.14±11.02	4.66±5.94［2.65，6.67］

平均±SD［両側95%信頼区間］

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化量
血清IGF-I濃度（ng/mL）	本剤/本剤	249.30±140.71	190.18±73.16	−59.13±143.05［−108.27，−9.99］
	プラセボ/本剤	87.56±54.66	203.74±91.01	116.18±96.94［83.38，148.98］

平均±SD［両側95%信頼区間］
投与方法：投与開始時～8週後（0.021 mg/kg/週）、8週以降は血清IGF-I濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下投与
症 例 数：本剤/本剤：35例（成人期発症17例、小児期発症18例）、プラセボ/本剤：36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

⑷SGA性低身長症

1）投与1年間の成績

SGA性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12カ月後	変化量	群間の比較**	
						12カ月後	変化量
成長速度SDS*	0.033 mg/kg/日	34	−1.86±1.15	2.58±1.85	4.44±1.99	p<0.0001	p=0.0028
	0.067 mg/kg/日	33	−1.43±1.58	4.70±2.06	6.12±2.23		

＊　SDS：標準偏差スコア　　平均±SD
＊＊Wilcoxon順位和検定

2）投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48カ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

評価項目	投与群*	試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後	48カ月後
成長速度SDS**	増量群（0.033/0.067 mg/kg/日）	−1.87±1.22（n=29）	2.52±1.79（n=29）	2.78±1.98（n=28）	1.81±1.53（n=26）	1.48±1.54（n=24）
	維持群（0.067/0.067 mg/kg/日）	−1.45±1.60（n=32）	4.77±2.06（n=32）	2.60±1.73（n=32）	1.70±2.11（n=28）	0.82±1.53（n=23）
身長SDS**	増量群（0.033/0.067 mg/kg/日）	−3.14±0.76（n=29）	−2.53±0.92（n=29）	−2.02±0.97（n=28）	−1.80±0.99（n=26）	−1.48±1.05（n=24）
	維持群（0.067/0.067 mg/kg/日）	−3.09±0.83（n=32）	−2.17±0.96（n=32）	−1.70±1.03（n=32）	−1.53±1.10（n=28）	−1.49±1.15（n=23）

n：症例数、平均±SD
＊　最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射（0.033 mg/kg/日で投与された1例含む）。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。
＊＊SDS：標準偏差スコア

なお、投与48カ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長（−2SDから2SD）の下限−2SDを超えた症例は61例中47例（増量群：21例、維持群：26例）であった。

2.抗ヒト成長ホルモン抗体[4,5]

成長ホルモン分泌不全性低身長症における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例（本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む）では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1.身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。また、5/6腎部分摘出ラットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている。

2.IGF-I増加作用

下垂体摘出ラット及び健常成人において、血中IGF-I濃度を増加させることが認められている。また、5/6腎部分摘出ラットにおいて、血中IGF-I濃度を有意に増加させ、IGF-I活性も高値を示すことが認められている。

3.体組成改善作用[14]

下垂体摘出成熟ラットにおいて、本剤単独で除脂肪体重増加、体脂肪率低下、血中総コレステロール及びLDL脂質濃度低下、並びに血中IGF-I濃度上昇等の作用が認められている。また、コハク酸ヒドロコルチゾン及びL-チロキシンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが確認されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）
　　Somatropin（genetical recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
　　growth hormone human（genetical recombination）
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{306}S_7$
分子量：約22,125
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包　　装】

ジェノトロピンゴークイック注用12mg：1キット

【主要文献】

1）社内資料：慢性腎不全小児における本剤投与後の血中濃度の推移（単回投与）［L20040728062］
2）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 35（3）：477，1988［L20030528072］
3）Tönshoff, B. et al.：Pediatr Nephrol 5（4）：454，1991［L20030528081］
4）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　15（9）：3709，1987［L20030527242］
5）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　16（1）：63，1988［L20030527281］
6）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 36（4）：569，1989［L20030528010］
7）伊藤　克己ほか：日本腎臓学会誌　37（3）：186，1995［L20030528002］
8）高野　加寿恵ほか：Progress in Medicine 19（7）：1763，1999［L20030626008］

9)社内資料：骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群（PWS）における臨床効果 [L20040728061]
10)Chihara, K. et al.：Growth Horm IGF Res 16(2)：132, 2006 [L20060526017]
11)社内資料：成人成長ホルモン分泌不全（AGHD）患者に対する長期投与試験 [L20060607051]
12)社内資料：SGA性低身長症に対する有効性及び安全性(第Ⅲ相試験) [L20080821137]
13)社内資料：SGA性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性(第Ⅲ相試験の延長試験) [L20080821138]
14)田原　誠ほか：応用薬理　70(3-4)：53, 2006 [L20060629020]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
009
PAA145368

1.7.2.3　グロウジェクト皮下注 6 mg/12mg の添付文書

グロウジェクト皮下注 6 mg/12mg の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

**2020年３月改訂（第3版）
*2017年１月改訂

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

グロウジェクト® 皮下注 6mg
グロウジェクト® 皮下注 12mg

処方箋医薬品注）

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

日本標準商品分類番号
872412

		6 mg	12mg
	承認番号	22800AMX00463	22800AMX00464
*	薬価収載	2016年12月	
*	販売開始	2017年１月	
	国際誕生	1987年３月	

貯　　法：冷暗所保存（2～8℃）
使用期限：直接容器及び外箱に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

【組成・性状】

**1．組成

本剤は国内で製剤化した注射剤であり、1カートリッジ（1.5mL）中に下記成分を含有する。

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

２．製剤の性状

本剤は無色澄明の液である。
本剤のpH及び生理食塩液に対する浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.0～6.4
浸透圧比	0.9～1.1

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを６～７回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて１週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、１週間に６～７回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、１日量として１mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23 mgを６～７回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は１週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、６～７回に分けて皮下に注射する。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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

２．ターナー症候群における低身長
1）ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の−2.0SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の−1.5SD以下である場合。
2）ターナー症候群における低身長の治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
(1) 成長速度≧４cm/年
(2) 治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が、1.0cm/年以上の場合。
(3) 治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合
２年目　　≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

*3．成人成長ホルモン分泌不全症
本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、以下のいずれかの患者に限定すること。なお、重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。
(1) 小児期発症型（小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者）では、以下のいずれかを満たすもの。ただし、診断にあたっては、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行うこと。
1）２種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
2）頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。
(2) 成人期発症型では、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、以下のいずれかを満たすもの。
1）成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者で、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が重症の基準を満たすもの。

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

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

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

4．骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症

1）SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

（1）出生時

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

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

（2）治療の開始条件

①3歳以上の患者であること。

②身長が標準身長の－2.5SD未満であること。

③治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0 SD未満であること。

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

2）SGA性低身長症の治療継続基準

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

（1）成長速度　　≧4 cm/年

（2）治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。

（3）治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合。

2年目　　≧2.0cm/年

3年目以降　≧1.0cm/年

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

上記治療継続基準（1）～（3）のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1．ターナー症候群における低身長

ターナー症候群における低身長患者に投与する場合には、経口ブドウ糖負荷試験等の定期的な検査により、耐糖能の観察を十分に行うこと。

2．成人成長ホルモン分泌不全症

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

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

3．SGA性低身長症

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

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1）脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に

2）心疾患、腎疾患のある患者［ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。］

2．重要な基本的注意

○成人成長ホルモン分泌不全症

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

2）本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

3）本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA1cあるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

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

5）本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で治療を行うこと。

○SGA性低身長症

1）治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

2）SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4．副作用

○成長ホルモン分泌不全性低身長症

承認時までの調査（グロウジェクト注射用1.33mg及びグロウジェクト注射用8 mg）及び市販後の使用成績調査（グロウジェクト注射用1.33mg）における総症例571例中49例（8.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が111件報告された。その主なものは、血清無機リン上昇10例（1.75%）、血清遊離脂肪酸上昇10例（1.75%）、血清ALT（GPT）上昇9例（1.58%）、血清AST（GOT）上昇8例（1.40%）、好酸球増多7例（1.23%）等であった。（再審査終了時）

○ターナー症候群における低身長

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

＊○成人成長ホルモン分泌不全症

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

＊○SGA性低身長症

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

(1) 重大な副作用

1)けいれん（頻度不明）：けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)甲状腺機能亢進症（頻度不明）：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)ネフローゼ症候群（頻度不明）：ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4)糖尿病（頻度不明）：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

	0.2%以上	0.2%未満
過敏症★1		全身瘙痒、発疹（蕁麻疹、紅斑等）
内分泌	甲状腺機能低下症★2、耐糖能低下、血中甲状腺刺激ホルモン増加	思春期早発症
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、関節痛、四肢痛、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭辷り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺、ミオグロビン上昇、筋肉痛、関節炎
代謝	遊離脂肪酸上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇、血清LDH上昇、総コレステロール上昇、ALP上昇、CK（CPK）上昇	血清K上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
肝・胆道系	血清ALT（GPT）上昇、血清AST（GOT）上昇、γ-GTP上昇	
消化器	嘔吐	嘔気、腹痛
精神･神経系	頭痛	てんかんの悪化、下肢しびれ
血液	白血球数上昇、好酸球増多、異型リンパ球	血小板数減少
投与部位		注射部位の熱感、注射部位の疼痛、注射部位の硬結、注射部位の発赤、皮下脂肪の消失、注射部位の内出血、注射部位の発疹
全身症状	発熱	浮腫
その他	扁桃肥大、アデノイド肥大	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐★3、複視、霧視、眼部腫脹、胸痛、リンパ管腫、肥厚性鼻炎、睡眠時無呼吸症候群、胸腺腫大、爪変形

*1：発現した場合には投与を中止すること。

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

*3：発現した場合には、本剤の投与を中止するか、減量すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

	2%以上	2%未満
過敏症		湿疹、発疹、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎
皮膚		凍瘡、痤瘡、皮膚疼痛、紫斑、皮膚変色、母斑、発赤、瘙痒、アトピー性皮膚炎
内分泌		遊離サイロキシン減少、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、甲状腺刺激ホルモン低下、血中エストラジオール上昇、抗甲状腺抗体陽性、甲状腺腫
筋・骨格系	関節痛、四肢痛、背部痛	下肢不快感、関節腫脹、頚部痛、坐骨神経痛、こわばり感、筋肉痛、外骨腫、骨腫脹、関節炎
代謝	トリグリセライド上昇、総コレステロール上昇	CK（CPK）上昇、HDLコレステロール低下、LDLコレステロール上昇、ALP上昇
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿	
生殖器		性器出血
肝・胆道系	血清ALT（GPT）上昇、血清AST（GOT）上昇	γ-GTP上昇
消化器		口内炎、胃腸炎、食欲減退、上腹部痛、下痢、血便、結腸ポリープ
精神･神経系	めまい、頭痛	睡眠障害、傾眠、横断脊髄炎、四肢しびれ、偏頭痛、うつ病、不眠症、てんかんの悪化
血液	好酸球増多	リンパ球増多、好中球減少、白血球数上昇、後骨髄球数増加、異型リンパ球、リンパ球減少、好塩基球増多、好中球増多、骨髄球数増加
循環器	血圧上昇	胸部圧迫感、期外収縮、動悸
呼吸器		咳嗽
投与部位		注射部位の出血、注射部位の硬結、注射部位の疼痛、注射部位の不快感、注射部位の発赤、注射部位の瘙痒感、注射部位の萎縮
全身症状	浮腫	倦怠感、発熱
その他		CRP上昇、唾液腺混合腫瘍、嚢胞、痛風悪化、耳鳴、高尿酸血症、胆嚢ポリープ、緑内障

5．高齢者への投与

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7．過量投与

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

8．適用上の注意

1)調製方法
専用注入器の使用方法に従って用いること。

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

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

4)その他
(1) 1本のカートリッジを複数の患者と共有しないこと。
(2) 1本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

9．その他の注意

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

2)ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

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

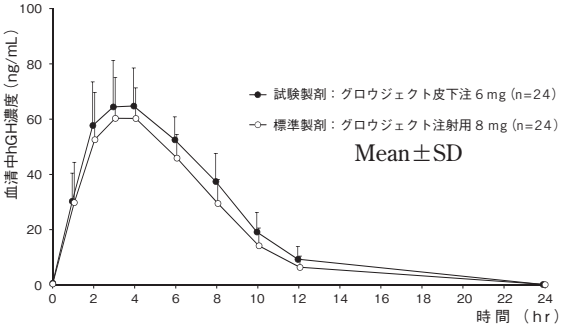
4)成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-Ⅰ濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-Ⅰ濃度をモニタリングすること。

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

6)動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。[3)]

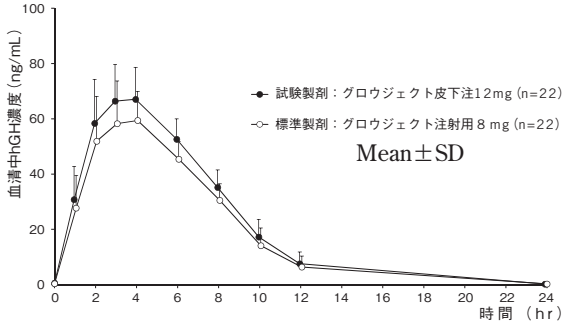
*【薬物動態】

健康成人男性にグロウジェクト皮下注6mg及び皮下注12mgと標準製剤(グロウジェクト注射用8mg)を用い、皮下注射(体重kg当たりソマトロピンとして0.07mgを1回投与)における生物学的同等性試験を実施した。その結果、グロウジェクト皮下注6mg及び皮下注12mgと標準製剤は生物学的に同等であった。[4)]



	$AUC_{0\,24h}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$MRT_{0\,24h}$ (hr)	T_{max} (hr)
グロウジェクト皮下注6mg	534.8±74.9	68.70±15.11	5.9±0.8	3.5±0.8
標準製剤	458.9±57.2	63.79±14.58	5.6±0.9	3.5±0.8

Mean±SD



	$AUC_{0\,24h}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$MRT_{0\,24h}$ (hr)	T_{max} (hr)
グロウジェクト皮下注12mg	520.8±42.9	69.95±11.45	5.7±0.8	3.7±1.2
標準製剤	453.9±34.4	62.50±14.33	5.7±0.9	3.4±0.8

Mean±SD

【臨床成績】

1．臨床効果

1)成長ホルモン分泌不全性低身長症
グロウジェクト注射用8mgの臨床試験(0.175mg/kg/週)において、6ヵ月間治療した45例(新規例28例、切替例17例)における年間成長速度を下表に示した。[5)]

	成長速度(cm/年)	
	新規例	切替例
投与開始時	4.7±1.0	5.2±1.4
切替時		7.0±1.6 (p<0.01)
投与6ヵ月後	8.7±2.7 (p<0.001)	6.7±1.4 (p<0.01)

Mean±SD

2)ターナー症候群における低身長
グロウジェクト注射用1.33mgのターナー症候群を対象とした臨床試験(0.35mg/kg/週)において24ヵ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。[6)]

		成長速度(cm/年)
投与開始時		4.1±1.5
投与	12ヵ月後	7.2±1.5 (p<0.001)
	24ヵ月後	5.3±1.1 (p<0.001)

Mean±SD

3)成人成長ホルモン分泌不全症
グロウジェクトBC注射用8mgの成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした臨床試験(二重盲検試験、長期投与試験)における主な成績を下表に示した。投与量及び投与方法は0.003mg/kg/日～0.012mg/kg/日を1日1回就寝前に皮下投与した。

①二重盲検試験
成人成長ホルモン分泌不全症と診断され、GH分泌刺激試験において、GH頂値が3ng/mL(リコンビナント標準品を用いた場合は1.8ng/mL)未満の患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。なお、用法・用量に関する検討を行うため、0.012mg/kg/日まで漸増する群と、維持用量0.006mg/kg/日まで漸増する群を設定した。[7)]

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(投与開始時～24週後)	
	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ投与群	0.24±2.07(31)	−0.52 ～ 0.99
0.006mg投与群	−3.03±2.51(31) *	−3.95 ～ −2.11
0.012mg投与群	−4.58±2.59(32) *	−5.51 ～ −3.64

	血清IGF-ⅠSDスコア		
	開始時	変化量(投与開始時～24週後)	
	Mean±SD(例数)	Mean±SD(例数)	95%信頼区間
プラセボ投与群	−2.760±1.407(31)	−0.131±0.545(31)	−0.331 ～ 0.069
0.006mg投与群	−2.977±1.771(31)	1.971±1.270(31) *	1.505 ～ 2.437
0.012mg投与群	−3.096±1.972(32)	3.633±1.667(32) *	3.032 ～ 4.233

*p値　群内比較：投与開始時 vs 24週後(p<0.001)

②長期投与試験
二重盲検試験において12週間以上の治験薬の投与を行い、12週以降の躯幹部体脂肪のデータが存在している成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を行った。[8)]

	躯幹部体脂肪率(%)の変化量(長期投与試験 開始時～48週後)	
	Mean±SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	−4.01±3.21 (29) **	−5.24 ～ −2.79
本剤/本剤	0.35±3.02 (59)	−0.44 ～ 1.13

	血清IGF-ISDスコア		
	長期投与試験 開始時	変化量 (長期投与試験 開始時～48週後)	
	Mean±SD (例数)	Mean±SD (例数)	95%信頼区間
プラセボ/本剤	−2.849±1.602 (29)	3.102±1.887 (29) **	2.384 ～ 3.819
本剤/本剤	−0.102±2.174 (58)	−0.223±1.873 (59)	−0.711 ～ 0.266

**p値　群内比較：長期投与試験 開始時 vs 48週後 (p<0.001)

4)SGA性低身長症 [9)]
グロウジェクトBC注射用8mgのSGA性低身長症を対象とした臨床試験(第Ⅲ相)における主な成績を下表に示した。SGA性低身長症患者に各表中に示す投与量を1日1回皮下投与した。
①身長SDSの変化量

群 (用量)	12ヵ月後 (例数)		24ヵ月後 (例数)	
0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	0.634±0.322 (42)	−	0.840±0.418 (43)	−
0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	1.025±0.336 (45)	p<0.001*	1.497±0.440 (45)	p<0.001*

*：0.23 mg群との群間比較 [t検定]　　Mean±SD

②身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

項目	群 (用量)	試験開始時 (例数)	12ヵ月後 (例数)	24ヵ月後 (例数)
身長SDS	0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	−3.176±0.672(43)	−2.512±0.751(42)	−2.336±0.820(43)
	0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	−3.211±0.710(45)	−2.186±0.814(45)	−1.714±0.861(45)
成長速度SDS	0.23mg群 (0.23mg/kg/週)	−1.986±1.400(43)	2.636±1.854(42)	0.640±1.285(42)
	0.47mg群 (0.47mg/kg/週)	−1.539±1.194(45)	4.822±1.866(45)	2.648±1.453(43)

Mean±SD

2．抗ヒト成長ホルモン抗体
国内での臨床試験205例(グロウジェクト注射用1.33mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注射用8 mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症45例)において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例(7.8%、内訳　グロウジェクト注射用1.33mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症7例、ターナー症候群6例、グロウジェクト注射用8 mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症3例)であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。[5)、6)、10)]

【薬効薬理】
1．身体成長促進作用
下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への^{35}Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。[11)]

2．IGF-I増加作用
下垂体摘出ラットを用いた試験、また健常成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。[12)]

3．体組成及び脂質代謝改善作用 [13)]
下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】 [14)]
一般名：ソマトロピン(遺伝子組換え)
Somatropin (Genetical Recombination)
化学名：ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)
growth hormone human (genetical recombination)
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド
分子量：約22,125
性　状：白色の粉末で、においはない。

【包　　装】
1カートリッジ

【主要文献】

1) Gustafsson, J.：Acta Pediatr. Scand.［Suppl.］362, 50, 1989
2) Randall, R. V.：Acromegaly and Gigantism, Chapter 26：Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
3) 渡瀬貴博　他：基礎と臨床, 27 (15Nov), 5733, 1993
4) JR-401(液状製剤)における生物学的同等性試験(社内資料)
5) 田中敏章　他：新薬と臨床, 47 (8), 1251, 1998
6) 田中敏章　他：薬理と治療, 27 (12), 1857, 1999
7) 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401のプラセボ対照二重盲検群間比較試験(社内資料)
8) 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)に対するJR-401の長期投与試験(社内資料)
9) SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験(社内資料)
10) 田中敏章　他：基礎と臨床, 26 (1 Jan), 443, 1992
11) 野崎　修　他：基礎と臨床, 25 (12 Sep), 3672, 1991
12) 河野誠一　他：基礎と臨床, 25 (12 Sep), 3683, 1991
13) 下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対するJR-401の効果(社内資料)
14) 野村啓一　他：基礎と臨床, 25 (12 Sep), 3599, 1991

【文献請求先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ＪＣＲファーマ株式会社　マーケティング部
(住所)　〒659-0021　兵庫県芦屋市春日町3-19
(電話)　0797-32-3635

製造販売元
JCRファーマ 株式会社
〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19

Ⓡ：登録商標

Code No. 42446
PI-GJ4-003A

ソマプシタン（遺伝子組換え）

1.8 添付文書（案）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 2
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 概観 10
1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠 12
1.8.3.1 「効能又は効果」（案） 12
1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 12
1.8.4 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠 14
1.8.4.1 「用法及び用量」（案） 14
1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 14
1.8.4.2.1 用法 14
1.8.4.2.2 開始用量 14
1.8.4.2.3 用量調整 14
1.8.5 「使用上の注意」（案）及びその設定根拠 16
参考文献 23

表目次

ページ

表 1.8-1 「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定に用いた臨床試験の概要 10
表 1.8-2 日本のガイドラインとコンセンサスガイドライン間の主要な診断基準の比較 13

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全／成長ホルモン分泌不全性低身長）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
IGF-I	:	insulin-like growth factor I（インスリン様成長因子-I）
SD	:	standard deviation (in a statistical context)（標準偏差）

臨床試験の表記：
本資料では、個々の臨床試験（NN8640-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN8640-4054」の場合「4054 試験」と表記する）。

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
872412

	5 mg	10 mg
承認番号		
販売開始	-	-

2020 年 11 月（Draft 、第 1.4 版）

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：製造後 24 ヵ月

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）

ソグルーヤ® 皮下注 5 mg
ソグルーヤ® 皮下注 10 mg

Sogroya® Subcutaneous Injection

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

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

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。］

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

1 筒（1.5 mL）中

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

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	注射剤 本剤は澄明～僅かに濁った無色～微黄色の液であり、微粒子を認めない。
pH	6.5 - 7.1
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1.0

4. 効能又は効果

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、ソマプシタン（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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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 1.5 mg から投与を開始するが、60 歳超の患者では 1.0 mg、経口エストロゲン服用中の女性患者では 2.0 mg 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］

7.2 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 0.5 mg～1.5 mg 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。［8.2, 8.6, 17.1.1, 17.1.2 参照］

7.3 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。

7.4 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。

7.5 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 日を超えていれば投与せず、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。

8. 重要な基本的注意

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］

8.2 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。［7.2 参照］

8.3 甲状腺機能低下が顕在化又は悪化する可能性があるので、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］

8.4 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ので、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。

8.5 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］

8.6　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。［7.2, 10.2 参照］

8.7　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。

8.8　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。

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 糖尿病又は耐糖能異常のある患者

糖尿病患者では、投与開始前に血糖（血糖値、HbA1c 等）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及び HbA1c を測定して患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて、血糖降下薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病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］

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。

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。

9.2 腎機能障害患者

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 m^2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］

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

通常用量（1.5 mg）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。［7.1, 16.6.2 参照］

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］

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。

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（AGHD）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。［7.1 参照］

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があるため。
糖質コルチコイド ［8.5 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。
経口エストロゲン ［7.1, 8.6 参照］	成長ホルモンの作用が抑制されることがあるので、本剤の増量を検討すること。	エストロゲンが IGF-I 産生を抑制するため。
インスリン ［9.1.1 参照］	インスリンの血糖降下作用が減弱することがあるので、インスリンの用量に注意すること。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン ［8.3 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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

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］

11.2 その他の副作用

	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	

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。

(3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(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。

(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。1 回の最大設定量は、ソグルーヤ皮下注 5 mg では 2 mg、ソグルーヤ皮下注 10 mg では 4 mg である。

14.1.2 投与部位

大腿部、腹部等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。

14.1.3 その他

(1) 他の医薬品と混合しないこと。

(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。

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。

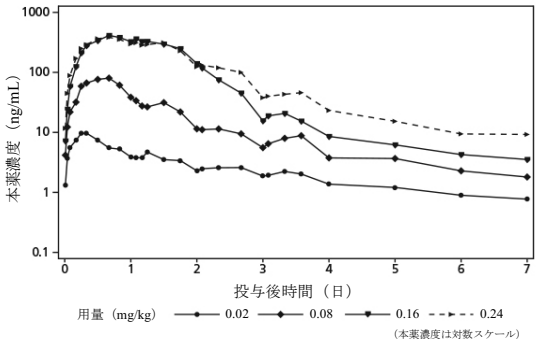
15.1.2 ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人被験者を対象とした皮下投与

日本人健康成人男性被験者 24 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及び投与 4 週目の平均血清中濃度－時間推移を以下に示す。投与 4 週目における $AUC_{0\text{-}168h}$ の累積率（平均値）は 1.3～2.9 であった [1)]。



＜投与 4 週目の平均血清中本薬濃度－時間推移＞

用量 (mg/kg)	平均投与量 (mg/週)	評価時点	$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
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)

本剤の承認最高用量は 8 0 mg である。
$AUC_{0\text{-}168h}$、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

16.1.2 AGHD 患者を対象とした皮下投与

AGHD 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 $AUC_{0\text{-}168h}$ の累積率（平均値）は 1.0～2.0 であった。また、AGHD 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 $AUC_{0\text{-}24h}$（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）[2)]。
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)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (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。
$AUC_{0\text{-}168h}$、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）

16.3 分布

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。

AGHD 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の結果、分布容積（V/F）は 14.6 L と推定された [3)]。

16.4 代謝

健康成人男性被験者 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（外国人データ）[4)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

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 $AUC_{0\text{-}168h}$ 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）[5)]。［9.2 参照］

腎機能	$AUC_{0\text{-}168h}$ 比の推定値［90%信頼区間］	C_{max} 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）

16.6.2 肝機能障害者

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 $AUC_{0\text{-}168h}$ 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）[6]。［9 3 参照］

肝機能	$AUC_{0\text{-}168h}$	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）

16.8 その他

AGHD 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、AGHD 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 $AUC_{0\text{-}168h}$（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）[2]。

用量 (mg/kg)	平均投与量 (mg/週)	IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (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 $AUC_{0\text{-}168h}$ 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）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験

（1）主要試験期間

ヒト成長ホルモン製剤で未治療の重症 AGHD 患者 300 例を対象として 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）試験を実施した〔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）〕。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。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

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。

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〕。

項目	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]
躯幹部体脂肪率 (%)	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)	
	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝ群	38 10±9 65 (119)	35 50±10 42 (111)	-2 39±4 48 (111)	—

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 [7]。

項目	評価時点	プラセボ群	本剤群	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝ群
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 (g)	ベースライン	18956 27±5488 96 (60)	20303 95±6583 47 (119)	20353 44±7018 30 (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、ノルディトロピン 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ィトロピン 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 [8]。

（2）延長期間

35 週間の主要試験期間を完了した重度 AGHD 患者 272 例が、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、ノルディトロピン 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ィトロピン 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〔本剤週 1 回投与継続群 114 例（日本人 18 例）、ノルディトロピン 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）及びノルディトロピン 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）〕。本剤及びノルディ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。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 [9]。

項目	評価時点	プラセボから本剤移行群	本剤継続群	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝから本剤移行群	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝ継続群
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、ノルディトロピン 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 [10]。［7.2 参照］

17.1.2 国内第 III 相試験

ヒト成長ホルモン製剤で治療中の日本人重症 AGHD 患者 62 例を対象として 53 週間（1 週間の後観察期間を含む）の非盲検、実薬対照試験を実施した（本剤週 1 回投与群 46 例及びノルディトロピン 1 日 1 回投与群 16 例）。本剤及びノルディトロピンの開始用量は 17.1.1 国際共同第 III 相試験と同様である。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 0.05～1.0 mg の範囲で 4 週毎に投与量が調整された。投与後 52 週における脂肪組織パラメータ（CT スキャンにより測定）及び IGF-I SD スコアは以下のとおりである [11]。

項目	評価時点	本剤群	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝ群
TAT (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)
SAT (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)
VAT (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）
TAT: 総脂肪組織, SAT: 皮下脂肪組織, VAT: 腹腔内又は内臓脂肪組織

本剤週 1 回投与群の安全性プロファイルは、ノルディトロピン 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 [12]。［7.2 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

主に肝臓に働き、IGF-I 分泌を促進する。また、脂肪、筋肉、骨組織の成長ホルモン受容体を介して標的細胞に直接作用し、脂肪組織を減少させ、筋肉や骨組織の成長を刺激する。内因性アルブミンとの結合により、本薬の排出が遅延し、*in vivo* での消失半減期（$t_{1/2}$）が延長するため、その作用が持続化する [13]。

18.2 体組成改善作用

成長ホルモン分泌不全症に対しては、体組成（体脂肪量の減少、除脂肪体重の増加）及び代謝作用を正常化する。また、成長ホルモン欠損下垂体摘出ラットに本薬を週 1 回投与した結果、体重の増加、血中 IGF-I 濃度の増加、除脂肪体重の増加、骨量及び骨容量の増加、体脂肪量の減少等が認められた [14]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ソマプシタン（遺伝子組換え）（JAN）

Somapacitan (Genetical Recombination)（JAN）

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

分子量：23,305.10

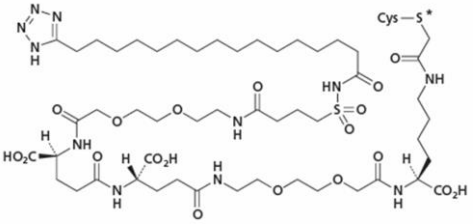
構造式：

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



C101：アルキル化部位

アルキル化部位の構造



*C101の硫黄原子

本質：ソマプシタンは、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。ソマプシタンは，191 個のアミノ酸残基からなる修飾タンパク質である。

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。

21. 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。

22. 包装

ソグルーヤ 皮下注 5 mg: 1 筒 1 本
ソグルーヤ 皮下注 10 mg: 1 筒 1 本

23. 主要文献

1) 社内資料：第 I 相臨床試験（NN8640-3915）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3）

2) 社内資料：第 I 相臨床試験（NN8640-3947）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3）

3) 社内資料：202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3.1.9

4) 社内資料：第 I 相臨床試験（NN8640-4237）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3）

5) 社内資料：第 I 相臨床試験（NN8640-4297）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3）

6) 社内資料：第 I 相臨床試験（NN8640-4298）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.2.3）

7) 社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4054）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.3.2 及び 2.7.3.3）

8) 社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4054）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6.6）

9) 社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4054）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.3.5）

10) 社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4054）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6.7）

11) 社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4244）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.3.2 及び 2.7.3.3）

12) 社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4244）（202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.7.6.9）

13) 社内資料：202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2.4.1.1

14) 社内資料：202X 年 XX 月 XX 日承認 CTD2 6.2.1

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
Tel 0120-180363(フリーダイアル)

26. 製造販売業者等

26.1 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

ゾグルーヤ®、Sogroya®及びノルディトロピン®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。

1.8.2　概観

本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」は、臨床試験成績、企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS）及び既承認の成長ホルモン（GH）製剤の添付文書を参考に、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（平成 29 年 6 月 8 日付、薬生発 0608 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）」及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（平成 29 年 6 月 8 日付、薬生安発 0608 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）」に準拠し、設定した。

「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定にあたり使用した臨床試験の概要を表 1.8-1 に示す。

表 1.8-1　「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定に用いた臨床試験の概要

試験 ID	**試験デザイン及び試験期間**	**曝露被験者数（男性／女性）、年齢**	**用法・用量**
健康被験者及び特別な患者集団			
第 1 相 3915 試験	ヒトへの初回投与 安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 無作為割り付け、単回及び反復投与、用量漸増、二重盲検、プラセボ対照 試験期間：4 週間	単回投与パート 健康被験者 40 例（40/0）、22−43 歳	単回投与パート 5 コホート ソマプシタン（0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg）又はプラセボ皮下投与
		反復投与パート 日本人健康被験者 [a] 32 例（32/0）、23−38 歳 非アジア人健康被験者 [a] 33 例（33/0）、22−45 歳	反復投与パート 4 コホート ソマプシタン（0.02、0.08、0.16 及び 0.24 mg/kg）又はプラセボ週 1 回皮下投与
第 1 相 4297 試験	腎機能障害を有する被験者の安全性、薬物動態、薬力学的作用 反復投与、非盲検 試験期間：約 6 週間	健康被験者 15 例 腎機能障害を有する被験者 29 例 計 44 例（25/19）、28−74 歳	ソマプシタン 0.08 mg/kg 3 週間週 1 回皮下投与
第 1 相 4298 試験	肝機能障害を有する被験者の安全性、薬物動態、薬力学的作用 反復投与、非盲検 試験期間：約 6 週間	健康被験者 16 例 肝機能障害を有する被験者 18 例 計 34 例（15/19）、37−69 歳	ソマプシタン 0.08 mg/kg 3 週間週 1 回皮下投与
成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者			
第 1 相 3947 試験	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 無作為割り付け、反復投与、逐次投	AGHD 患者 34 例（25/9）、21−69 歳	ソマプシタン（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）、週 1 回皮下投与 ノルディトロピン（試験前における用量）、1

試験 ID	試験デザイン及び試験期間	曝露被験者数（男性／女性）、年齢	用法・用量
	与、非盲検、実薬（ノルディトロピン）対照 試験期間：4 週間		日 1 回皮下投与
第 3 相 4054 試験	有効性及び安全性 35 週間（34 週間の投与期間＋1 週間の wash-out 期間）の主要試験期間とそれに続く 53 週間（52 週間の投与期間＋1 週間の wash-out 期間）の非盲検の延長期間で、ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較する、無作為割り付け、並行群間、プラセボ対照（二重盲検）、実薬対照（非盲検、ノルディトロピン）国際共同試験 試験期間：88 週間（投与期間：86 週間）	ヒト成長ホルモン（hGH）製剤による治療歴がない AGHD 患者 300 例（日本人被験者 46 例）（145/155）、23−77 歳	主要試験期間 ソマプシタン及びプラセボ：週 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [b] 用量調整：IGF-I 標準偏差（SD）スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [c] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 8 週間の用量調整期間＋26 週間の用量維持期間 延長期間 ソマプシタン：週 1 回皮下投与 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 8 週間の用量調整期間＋44 週間の用量維持期間
第 3 相 4244 試験	安全性及び有効性 ソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与の安全性を評価する、無作為割り付け、並行群間、非盲検、実薬対照（ノルディトロピン）国内試験 試験期間：53 週間（投与期間：52 週間）	hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者 62 例（33/29）、20−75 歳	ソマプシタン：週 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [b] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [c] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 20 週間の用量調整期間＋32 週間の用量維持期間
第 3 相 4043 試験	安全性 ソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与の安全性を評価する、無作為割り付け、並行群間、非盲検、実薬対照（ノルディトロピン）国際共同試験 試験期間：27 週間（投与期間：26 週間）	hGH 製剤で治療中の AGHD 患者 92 例（日本人被験者 17 例）（50/42）、19−77 歳	ソマプシタン：週 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [b] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [c] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 8 週間の用量調整期間＋18 週間の用量維持期間

[a] In trial 3915, Japanese passport and Japanese born parents was required for Japanese subjects, non-Asian born parents were required for Non-Asian subjects

[b] The starting dose of somapacitan was 1.5 mg/week for patients ≤60 years of age and 1.0 mg/week for patients >60 years of age; female patients on oral oestrogen irrespective of age started at 2.0 mg/week.

[c] The starting dose of Norditropin was 0.2 mg/day for patients ≤60 years of age and 0.1 mg/day for patients >60 years of age; female patients on oral oestrogen irrespective of age start at 0.3 mg/day.

1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 「効能又は効果」（案）

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

「効能又は効果」（案）は、重症成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者を対象として実施した3つの第3相臨床試験（4054試験、4244試験及び4043試験）の成績、及び国内のAGHD診療ガイドライン[1]（「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を基に設定した。本剤の治療対象集団は、新たに補充療法を開始する患者及びhGH製剤による治療を受けていた患者を想定している。

臨床現場におけるAGHDの診断と管理には、コンセンサスガイドライン[2]（Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GHD）及び国内のAGHD診療ガイドライン[1]が用いられる。これらのガイドラインでは、成長ホルモン分泌不全症（GHD）診断にあたり、刺激試験別に異なるカットオフ値（診断基準）が用いられており、診断基準には、両ガイドライン間でわずかな違いがあるが、重症AGHDを診断する際の診断方法や考え方に大きな違いはない（表 1.8-2参照）。第3相臨床試験（国際共同試験、4054試験）では、ガイドラインに基づき日本人被験者と日本以外から組み入れられた被験者に対してAGHD診断基準を個別に設定したが、日本と同様に日本以外からも「重症AGHD患者」が組み入れられた。また、4043試験及び4244試験では、該当するガイドラインに準じて重症AGHD患者と診断され、hGH製剤による治療を受けていた被験者を組み入れた。3つの第3相臨床試験において、本剤は、重症AGHD患者に対して有用であることが示された（M2.5.4及びM2.5.5参照）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。

各試験の結果の詳細は、Module 2.7.3及び2.7.4を参照のこと。

表 1.8-2　　日本のガイドラインとコンセンサスガイドライン間の主要な診断基準の比較

	Consensus guideline (2007)	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）*
GH 分泌刺激試験	Provocative agents: a: insulin or glucagon, b: GHRH + arginine Peak GH concentration: a: < 3 ng/ml b: < 4 – 11 ng/ml (It depends on BMI)	負荷薬剤： a: インスリン、アルギニン又はグルカゴン b: GHRP-2 血清 GH 頂値： a: ≦ 1.8 ng/ml（リコンビナント GH 標準品） b: ≦ 9 ng/ml（リコンビナント GH 標準品）
必要な GH 分泌刺激試験数	One stimulation test is sufficient for diagnosis of AGHD. Patients with three or more pituitary hormone deficiencies and an IGF-I level below the reference range do not need a GH stimulation test	頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある場合及び GH を含めて複数の下垂体ホルモンの低下がある場合では、1 種類の GH 分泌刺激試験で上記基準を満たす患者。 それ以外の患者では、2 種類の GH 分泌刺激試験で上記基準を満たす必要がある。
その他	IGF-I level. Patient history, symptoms, etc.	IGF-I 値 既往歴、症状など

*: 4054 試験で患者組み入れに用いた診断基準（2013 年発出）と最新版の診断基準に相違はない。
GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone, GHRP-2: Growth Hormone Releasing Peptide - 2

1.8.4 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 「用法及び用量」（案）

通常、ソマプシタン（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。

1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠

1.8.4.2.1 用法

第 1 相試験（3947 試験及び 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。平均血中ソマプシ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（M2.5.3.2 参照）。さらに、第 3 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。

1.8.4.2.2 開始用量

AGHD 患者を対象とした 3 つの第 3 相臨床試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）における本剤の開始用量は、1.0 mg～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コンセンサスガイドライン[2]に従うものであった。その後、第 3 相臨床試験では、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。

第 3 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。

1.8.4.2.3 用量調整

第 3 相臨床試験ではいずれの試験においても、治験実施医療機関の間で統一した治療を行えるように、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 1 回あたり 0.5～1.5 mg の範囲で用量調整（増量）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、3947 試験（第 1 相試験）において 0.12 mg/kg（平均最高投与量：9.6 mg/週）までの用量で忍容性がみられたことに基づき、第 3 相臨床試験における本剤の最大用量を 8 mg/週と設定したところ、用量調整後の本剤の投与量は 8 mg/週を超えることはなかった。

実臨床では、ガイドラインに従い、AGHD 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。

以上のとおり、通常の GH 補充療法と同様にガイドラインに従って計画した第 3 相臨床試験の試験結果より、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。

1.8.5 「使用上の注意」（案）及びその設定根拠

本剤の「使用上の注意」（案）は、臨床試験結果、本剤の CCDS、既承認の他の GH 製剤の使用上の注意ならびに関連ガイドラインに基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 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。］ 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	2.1 本剤の CCDS 4.1Contra-indication に基づき設定した。 2.2 本剤の CCDS 4.1Contra-indication 及び他の GH 製剤の禁忌を参考に設定した。 2.3 本剤の非臨床試験結果において、本剤の曝露が胎児へ影響する可能性は否定できないこと、及び他の GH 製剤の禁忌も参考に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 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。	本邦では、ガイドラインで定められた病型分類に基づいて、診断及び治療を行う必要があるため、他の GH 製剤を参考に設定した。
7. **用法及び用量に関連する注意** 7.1 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 1.5 mg から投与を開始するが、60 歳超の患者では 1.0 mg、経口エストロゲン服用中の女性患者では 2.0 mg 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］ 7.2 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 0.5 mg～1.5 mg 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。［8.2, 8.6, 17.1.1, 17.1.2 参照］	7.1 コンセンサスガイドライン及び国内の診療ガイドライン等を参考に設定した。また、第 3 相臨床試験において、当該開始用量で治療を開始した結果、有効性が示され、安全性上の懸念は認められなかったため、推奨開始用量として設定した。また、中等度の肝機能障害者に本剤を投与した際に、IGF-I 濃度の低下がみられたものの、本薬の曝露量増加が認められたことから、低用量から投与を開始する等の慎重な投与が必要である旨の注意を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7.3 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。 7.4 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。 7.5 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 日を超えていれば投与せず、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。	7.2 第 3 相臨床試験計画書で設定した用量調整アルゴリズム及び得られた成績に基づき、用量調整に関する注意を設定した。 7.3 加齢に伴う注意事項を他の GH 製剤を参考に設定した。 7.4 本剤が週 1 回投与製剤であることを明記した。 7.5 第 3 相臨床試験におけるデータを用いて行ったシミュレーション結果に基づき（M2.7.2.3.2.6 参照）、投与を忘れた場合のガイダンスを設定した。さらに、投与曜日の変更が必要になる場合のガイダンスを、本剤の CCDS 8 package leaflet を参考に設定した。
8. **重要な基本的注意** 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］ 8.2 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。［7.2 参照］ 8.3 甲状腺機能低下が顕在化又は悪化する可能性があるので、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］ 8.4 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ので、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。 8.5 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	8.1 第 3 相臨床試験において、一部の本剤投与例に血糖値や HbA1c の上昇が認められたため、他の GH 製剤の注意を参考に設定した。 8.2 第 3 相臨床試験において、一部の本剤投与例に浮腫や関節痛が認められたため、他の GH 製剤の注意を参考に設定した。 8.3, 8.5 成長ホルモン投与が、甲状腺機能及び副腎皮質機能に対し影響を及ぼす可能性があることが知られているため、本剤の CCDS 4.3 Warnings and precautions for use を参考に注意を設定した。 8.4 成人成長ホルモン分泌不全症患者は、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

使用上の注意（案）	設定根拠
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］ 8.6 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。［7.2, 10.2 参照］ 8.7 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。 8.8 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。	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ため、本剤の CCDS 4.3 Warnings and precautions for use を参考に注意を設定した。 8.6 他のホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼす可能性があることから、他の GH 製剤の注意を参考に設定した。 8.7 他の GH 製剤の注意を参考に設定した。 8.8 他の注射製剤及び本剤の CCDS 6.5 Precautions for disposal を参考に、自己注射の際の基本的な注意として設定した。
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 糖尿病又は耐糖能異常のある患者** 糖尿病患者では、投与開始前に血糖（血糖値、HbA1c 等）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及び HbA1c を測定して患者の状態を注意深く観察し、必要に応じて、血糖降下薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病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］ **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。 **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。 **9.2 腎機能障害患者**	9.1.1 第 3 相臨床試験において、糖尿病及び耐糖能異常を有する AGHD 患者に本剤を投与した結果から、糖尿病又は耐糖能異常の悪化は示唆されなかったが、成長ホルモンは抗インスリン作用を有し、投与開始後は注意深く観察する必要があるため、本剤の CCDS 4.3 Warnings and precautions for use を参考に設定した。 9.1.2 成長ホルモンの作用により、注意喚起が必要なため、他の GH 製剤の注意を参考に設定した。 9.1.3 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 GH 製剤の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 m^2 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］	9.2 腎機能障害患者における第 1 相臨床試験（4297 試験）結果及び第 3 相臨床試験の結果に基づき、設定した。
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** 通常用量（1.5 mg）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。［7.1, 16.6.2 参照］	9.3 肝機能障害患者における第 1 相臨床試験（4298 試験）結果及び第 3 相臨床試験の結果に基づき、設定した。
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］ 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。	9.5, 9.6 本剤を妊婦及び授乳婦に投与した経験がないことから、CCDS 4.6 Information regarding fertility, pregnancy and lactation 及び 5 Pre-clinical safety information の非臨床試験において認められた事象に基づき設定した。
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（AGHD）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。［7.1 参照］	9.8 他の GH 製剤の注意を参考に高齢者に対する一般的注意を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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があるため。 糖質コルチコイド［8.5 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。 経口エストロゲン［7.1, 8.6 参照］ / 成長ホルモンの作用が抑制されることがあるので、本剤の増量を検討すること。 / エストロゲンが IGF-I 産生を抑制するため。 インスリン［9.1.1 参照］ / インスリンの血糖降下作用が減弱することがあるので、インスリンの用量に注意すること。 / 成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。 甲状腺ホルモン［8.3 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。	他の GH 製剤の注意及び本剤の CCDS 4.4 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction を参考に設定した。
11. **副作用** 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 **重大な副作用** 11.1.1 **甲状腺機能亢進症(頻度不明)** 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］ 11.2 **その他の副作用**	11.1.1, 11.1.2 発現の可能性が否定できないため、他の GH 製剤で発現した副作用を参考に設定した。 11.2 第 3 相臨床試験（4054 試験、

使用上の注意（案）				設定根拠
	1%以上	1%未満	頻度不明	4244 試験及び 4043 試験）において発現した以下の副作用（別添 1 参照）を、発現頻度別（1%以上／1%未満）に分類し、設定した。 ➢ 3 例以上で発現した副作用 ➢ 3 例未満の発生であるが、CCDS 4.2 Adverse Reactions（Table 3）に記載のある副作用 また、CCDS 4.2 Adverse Reactions（Table 3）に含まれるが、第 3 相臨床試験では報告されていない事象を「頻度不明」とした。
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		

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。

（3） 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

（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。

（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。1 回の最大設定量は、ソグルーヤ皮下注 5 mg では 2 mg、ソグルーヤ皮下注 10 mg では 4 mg である。

14.1.2 投与部位

大腿部、腹部等に皮下注射すること。注射箇所は毎回変更

14.1.1 (1)及び(2)
類似医療機器（フレックスプロ及びフレックスタッチ）を組み合わせている GH 製剤を含む他の注射剤（キット製品）の注意を参考に設定した。

14.1.1 (3) 及び(4)
本剤の CCDS 6.7 Other handling information 及び他の GH 製剤における注意を参考に設定した。

14.1.1(5)
投与量によっては、複数回に分割して注射する必要があるため、各製剤において 1 回で設定できる最大量を明記した。

14.1.2 第 3 相臨床試験ではこれらの部位に皮下投与を行い、安全性上の問

使用上の注意（案）	設定根拠
し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。 14.1.3 **その他** （1） 他の医薬品と混合しないこと。 （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。	題は報告されていないこと及び CCDS 2.2 Method of administration を参考に、注射箇所に関する注意を設定した。 14.1.3 (1) 及び（2） 本剤の CCDS 6.3 Incompatibilities 及び 6.5 Precautions for disposal を参考に、一般的な注意として設定した。
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。 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。	15.1.1, 15.1.2 hGH 製剤による治療において報告されていることから、注意喚起のために設定した。
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。	患者に対する本剤の保管及び使用に関する注意として、本剤の CCDS 6.2 Storage conditions 及び使用時の安定性試験結果（M2.3.P.8.1.3.3）を参考に設定した。

参考文献

[1] 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班編集、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 vol.95, Suppl. May 2019

[2] Ho KK, GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157(6):695-700.

別添 1：第 3 相臨床試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）で報告された副作用

Table of contents

Page

1: Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set.....2

1: Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	placebo N (%)	E	R	Norditropin N (%)	E	R	somapacitan N (%)	E	R	total N (%)	E	R
Subjects Exposed	61			166			333			454		
Total patient years	39.8			161.0			377.8			578.7		
All possibly or probably related adverse events	12 (19.7)	19	47.7	48 (28.9)	110	68.3	85 (25.5)	247	65.4	133 (29.3)	376	65.0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.6)	7	17.6	24 (14.5)	31	19.3	31 (9.3)	52	13.8	55 (12.1)	90	15.6
疲労	1 (1.6)	1	2.5	7 (4.2)	7	4.3	9 (2.7)	11	2.9	17 (3.7)	19	3.3
末梢性浮腫	0			6 (3.6)	9	5.6	7 (2.1)	17	4.5	13 (2.9)	26	4.5
注射部位内出血	2 (3.3)	3	7.5	4 (2.4)	4	2.5	1 (0.3)	1	0.3	7 (1.5)	8	1.4
注射部位疼痛	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.6)	1	0.6	2 (0.6)	3	0.8	4 (0.9)	5	0.9
末梢腫脹	0			2 (1.2)	2	1.2	2 (0.6)	2	0.5	4 (0.9)	4	0.7
無力症	0			1 (0.6)	1	0.6	3 (0.9)	3	0.8	4 (0.9)	4	0.7
顔面浮腫	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.6)	1	0.6	2 (0.6)	2	0.5	3 (0.7)	4	0.7
倦怠感	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.3	2 (0.4)	2	0.3
脂肪組織減少	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	3	0.8	2 (0.4)	4	0.7
先行疾患の改善	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	2	0.5	2 (0.4)	3	0.5
注射部位反応	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	3	0.8	2 (0.4)	4	0.7
疼痛	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.3	2 (0.4)	2	0.3
インフルエンザ様疾患	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
注射部位萎縮	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
注射部位血腫	1 (1.6)	1	2.5	0			0			1 (0.2)	1	0.2
注射部位肥厚	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
熱感	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	1	2.5	12 (7.2)	20	12.4	20 (6.0)	26	6.9	32 (7.0)	47	8.1
関節痛	1 (1.6)	1	2.5	6 (3.6)	6	3.7	9 (2.7)	11	2.9	15 (3.3)	18	3.1
関節硬直	0			2 (1.2)	2	1.2	1 (0.3)	1	0.3	3 (0.7)	3	0.5
筋骨格硬直	0			1 (0.6)	1	0.6	2 (0.6)	2	0.5	3 (0.7)	3	0.5
筋肉痛	0			3 (1.8)	3	1.9	0			3 (0.7)	3	0.5

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054.
MedDRA version 21.0.

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	placebo N (%)	E	R	Norditropin N (%)	E	R	somapacitan N (%)	E	R	total N (%)	E	R
背部痛	0			1 (0.6)	1	0.6	2 (0.6)	2	0.5	3 (0.7)	3	0.5
関節炎	0			0			2 (0.6)	2	0.5	2 (0.4)	2	0.3
関節腫脹	0			2 (1.2)	3	1.9	0			2 (0.4)	3	0.5
四肢不快感	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	2	0.5	2 (0.4)	3	0.5
関節雑音	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
筋骨格痛	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
筋力低下	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
筋痙縮	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
四肢の変形	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
四肢痛	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
弾発指	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
椎間板突出	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
神経系障害	4 (6.6)	4	10.0	8 (4.8)	16	9.9	21 (6.3)	66	17.5	31 (6.8)	86	14.9
頭痛	2 (3.3)	2	5.0	5 (3.0)	10	6.2	11 (3.3)	50	13.2	16 (3.5)	62	10.7
浮動性めまい	1 (1.6)	1	2.5	2 (1.2)	3	1.9	4 (1.2)	5	1.3	7 (1.5)	9	1.6
感覚鈍麻	0			1 (0.6)	1	0.6	4 (1.2)	4	1.1	5 (1.1)	5	0.9
錯感覚	1 (1.6)	1	2.5	0			2 (0.6)	2	0.5	3 (0.7)	3	0.5
傾眠	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	2	0.5	2 (0.4)	3	0.5
注意力障害	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.3	2 (0.4)	2	0.3
過眠症	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
臨床検査	3 (4.9)	3	7.5	7 (4.2)	13	8.1	15 (4.5)	30	7.9	24 (5.3)	46	7.9
体重増加	0			2 (1.2)	2	1.2	4 (1.2)	4	1.1	6 (1.3)	6	1.0
グリコヘモグロビン増加	0			1 (0.6)	2	1.2	3 (0.9)	4	1.1	4 (0.9)	6	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			4 (1.2)	4	1.1	4 (0.9)	4	0.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.6)	1	0.6	2 (0.6)	2	0.5	3 (0.7)	3	0.5
遊離サイロキシン減少	1 (1.6)	1	2.5	0			2 (0.6)	3	0.8	3 (0.7)	4	0.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.3	2 (0.4)	2	0.3

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054.
MedDRA version 21.0.

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	placebo N (%)	E	R	Norditropin N (%)	E	R	somapacitan N (%)	E	R	total N (%)	E	R
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			2 (0.6)	2	0.5	2 (0.4)	2	0.3
血中ブドウ糖増加	0			1 (0.6)	3	1.9	1 (0.3)	1	0.3	2 (0.4)	4	0.7
体重減少	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.3	2 (0.4)	2	0.3
ホルモン値異常	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
肝機能検査異常	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
血小板数減少	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
血中インスリン減少	1 (1.6)	1	2.5	0			0			1 (0.2)	1	0.2
血中インスリン増加	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
血中テストステロン減少	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
血中ビリルビン増加	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
血中尿酸増加	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
糸球体濾過率減少	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
心電図ＱＴ延長	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
心電図Ｔ波逆転	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
白血球数増加	1 (1.6)	1	2.5	0			0			1 (0.2)	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	3 (4.9)	4	10.0	3 (1.8)	4	2.5	8 (2.4)	12	3.2	14 (3.1)	20	3.5
脂肪肥大症	0			0			2 (0.6)	2	0.5	2 (0.4)	2	0.3
斑状出血	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.6)	1	0.6	0			2 (0.4)	2	0.3
ざ瘡	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
顔面腫脹	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
後天性リポジストロフィー	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
全身性そう痒症	1 (1.6)	2	5.0	0			0			1 (0.2)	2	0.3
脱毛症	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
膿疱性乾癬	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
剥脱性発疹	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
皮下出血	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
皮膚乾燥	1 (1.6)	1	2.5	0			0			1 (0.2)	1	0.2
皮膚腫瘤	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
皮膚色素過剰	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054.
MedDRA version 21.0.

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	placebo N (%)	E	R	Norditropin N (%)	E	R	somapacitan N (%)	E	R	total N (%)	E	R
蕁麻疹	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
胃腸障害	0			3 (1.8)	3	1.9	7 (2.1)	30	7.9	10 (2.2)	33	5.7
悪心	0			1 (0.6)	1	0.6	2 (0.6)	10	2.6	3 (0.7)	11	1.9
下痢	0			0			3 (0.9)	8	2.1	3 (0.7)	8	1.4
上腹部痛	0			0			2 (0.6)	2	0.5	2 (0.4)	2	0.3
鼓腸	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
口内乾燥	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
心窩部不快感	0			0			1 (0.3)	3	0.8	1 (0.2)	3	0.5
腹痛	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
腹部不快感	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
便秘	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
嘔吐	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
代謝および栄養障害	0			3 (1.8)	3	1.9	7 (2.1)	8	2.1	10 (2.2)	11	1.9
高リン酸塩血症	0			0			3 (0.9)	3	0.8	3 (0.7)	3	0.5
糖尿病	0			2 (1.2)	2	1.2	0			2 (0.4)	2	0.3
高コレステロール血症	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
脂肪再分布	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
体液貯留	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
低カリウム血症	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
肥満	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
感染症および寄生虫症	0			3 (1.8)	7	4.3	3 (0.9)	3	0.8	6 (1.3)	10	1.7
上咽頭炎	0			2 (1.2)	5	3.1	2 (0.6)	2	0.5	4 (0.9)	7	1.2
胃腸炎	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
口腔ヘルペス	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
真菌感染	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
傷害、中毒および処置合併症	0			2 (1.2)	2	1.2	4 (1.2)	6	1.6	6 (1.3)	8	1.4
挫傷	0			2 (1.2)	2	1.2	2 (0.6)	3	0.8	4 (0.9)	5	0.9
処置後合併症	0			0			1 (0.3)	2	0.5	1 (0.2)	2	0.3
靭帯捻挫	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054.
MedDRA version 21.0.

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	placebo N (%)	E	R	Norditropin N (%)	E	R	somapacitan N (%)	E	R	total N (%)	E	R
眼障害	0			2 (1.2)	2	1.2	2 (0.6)	2	0.5	4 (0.9)	4	0.7
眼乾燥	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
新生血管加齢黄斑変性	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
霧視	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
緑内障	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
血管障害	0			3 (1.8)	3	1.9	1 (0.3)	1	0.3	4 (0.9)	4	0.7
高血圧	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.3	2 (0.4)	2	0.3
ほてり	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
起立性低血圧	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
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）	0			0			3 (0.9)	3	0.8	3 (0.7)	3	0.5
下垂体の良性腫瘍	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
基底細胞癌	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
膀胱移行上皮癌	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
肝胆道系障害	0			0			2 (0.6)	2	0.5	2 (0.4)	2	0.3
肝障害	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
脂肪肝	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
血液およびリンパ系障害	0			2 (1.2)	3	1.9	0			2 (0.4)	3	0.5
血液濃縮	0			2 (1.2)	3	1.9	0			2 (0.4)	3	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 (0.6)	1	0.6	1 (0.3)	1	0.3	2 (0.4)	2	0.3
いびき	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
睡眠時無呼吸症候群	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
内分泌障害	0			0			2 (0.6)	2	0.5	2 (0.4)	2	0.3
副腎機能不全	0			0			2 (0.6)	2	0.5	2 (0.4)	2	0.3
耳および迷路障害	0			1 (0.6)	2	1.2	0			1 (0.2)	2	0.3
耳痛	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054.
MedDRA version 21.0.

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	placebo N (%)	E	R	Norditropin N (%)	E	R	somapacitan N (%)	E	R	total N (%)	E	R
耳鳴	0			1 (0.6)	1	0.6	0			1 (0.2)	1	0.2
腎および尿路障害	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
夜間頻尿	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
生殖系および乳房障害	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
乳頭痛	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
精神障害	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2
気分動揺	0			0			1 (0.3)	1	0.3	1 (0.2)	1	0.2

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054.
MedDRA version 21.0.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.9.1 医薬品一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般名（INN） 4

1.9.1　医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称（JAN）は、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知（令和元年 7 月 24 日薬生審査発 0724 第 1 号「医薬品の一般的名称について」）により、通知された。

本質記載については、厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知（令和元年 11 月 6 日薬生審査発 1106 第 1 号「医薬品の一般的名称について」）により訂正された。

登録番号: 30-6-B1

医薬品一般的名称

（日本名）: ソマプシタン（遺伝子組換え）

（英名）: Somapacitan（Genetical Recombination）

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

FPTIPLSRLF DNAMLRAHRL HQLAFDTYQE FEEAYIPKEQ KYSFLQNPQT

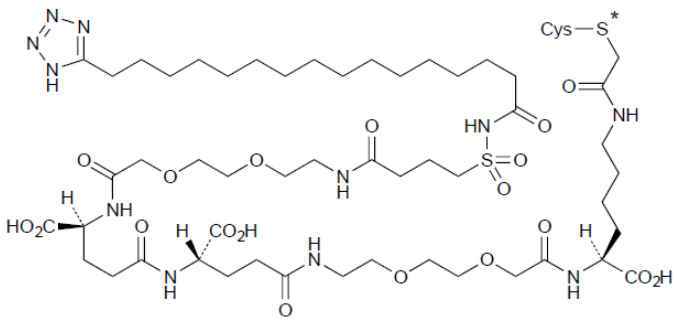
SLCFSESIPT PSNREETQQK SNLELLRISL LLIQSWLEPV QFLRSVFANS

CVYGASDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS

HNDDALLKNY GLLYCFRKDM DKVETFLRIV QCRSVEGSCG F

C101：アルキル化部位

アルキル化部位の構造



*C101の硫黄原子

本質記載

（日本名）

ソマプシタンは、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。ソマプシタンは、191 個のアミノ酸残基からなる修飾タンパク質である。

（英名）

Somapacitan is a recombinant human growth hormone analog whose leucine residue at position 101 is substituted by cysteine residue, and the cysteine residue is attached to 16-(1*H*-tetrazol-5-yl) hexadecanoic acid and 4-carboxypropyl sulfonamide via a linker which consists of a lysine acylated on the ε-amino group, two 8-amino-3,6-dioxaoctanoic acids, and two glutamic acids. Somapacitan is a modified protein consisting of 191 amino acid residues.

注：本質記載は令和元年 11 月に変更された

1.9.2　国際一般名（INN）

Recommended INN は以下の通りである。

somapacitan （List 75, WHO Drug Information, Vol. 30, No. 1, 2016 に記載）

ソマプシタン（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

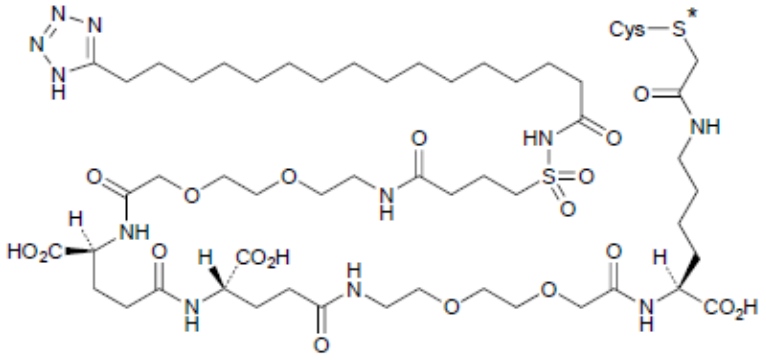
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	（日本名）：ソマプシタン（遺伝子組換え） （英　名）：Somapacitan (Genetical Reconbination)
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 FPTIPLSRLF DNAMLRAHRL HQLAFDTYQE FEEAYIPKEQ KYSFLQNPQT SLCFSESIPT PSNREETQQK SNLELLRISL LLIQSWLEPV QFLRSVFANS CVYGASDSNV YDLLKDLEEG IQTLMGRLED GSPRTGQIFK QTYSKFDTNS HNDDALLKNY GLLYCFRKDM DKVETFLRIV QCRSVEGSCG F C101：アルキル化部位 アルキル化部位の構造  *C101の硫黄原子 $C_{1038}H_{1609}N_{273}O_{319}S_9$ （令和元年 7 月 24 日付け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課の薬生薬審発 0724 第 1 号に基づく。）
効能・効果	成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
用法・用量	通常、ソマプシタン（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 8.0 mg とする。
劇薬等の指定	

市販名及び 有効成分・分量	原体：ソマプシタン（遺伝子組換え）／JAN 製剤： ソグルーヤ皮下注 5 mg：1 筒（1.5mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）5 mg 含有 ソグルーヤ皮下注 10 mg：1 筒（1.5mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）10 mg 含有

毒性

亜急性

動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
ラット	2	皮下	0 0.4 2 9	♂♀9	認められた所見はいずれも成長ホルモンの薬理作用に関連したものであり、投与に関連した有害変化は認められなかった。
ラット	13	皮下	0 0.4 2 9	♂0.4 ♀2	認められた所見の大部分は成長ホルモンの薬理作用に関連したものであったが、2 mg/kg/日群の雄及び 9 mg/kg/日群の雌雄で第 9 週以降に投与に関連した糖尿病様症状が認められ、9 mg/kg/日投与群の雌雄ならびに 2mg/kg/日投与群の雄 2 例の腎臓で慢性進行性腎症が、9 mg/kg/日投与群の雄で白内障形成がそれぞれ認められた。
サル	2	皮下	0 0.4 2 9 mg/kg (週 2 回投与)	♂♀9 mg/kg (週 2 回投与)	認められた所見はいずれも成長ホルモンの薬理作用に関連したものであり、投与に関連した有害変化は認められなかった。
サル	13	皮下	0 0.4 2 9 mg/kg (週 2 回投与)	♂♀9 mg/kg (週 2 回投与)	認められた所見はいずれも成長ホルモンの薬理作用に関連したものであり、投与に関連した有害変化は認められなかった。

慢性

動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見
ラット	26	皮下	0 1 2 4 mg/kg (週 2 回投与)	♂♀4 mg/kg (週 2 回投与)	認められた所見はいずれも成長ホルモンの薬理作用に関連したものであり、投与に関連した有害変化は認められなかった。

	サル	26	皮下	0 0.4 2 9 mg/kg (週 2 回投与)	♂♀9 mg/kg (週 2 回投与)	認められた所見はいずれも成長ホルモンの薬理作用に関連したものであり、投与に関連した有害変化は認められなかった。
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：85 例/333 例[注)]（25.5%） 注：日本人が参加した第 III 相臨床試験（併合データ）の全集団の症例数 副作用の種類 件数 頭痛 50 末梢性浮腫 17 疲労 11 関節痛 11 下痢 8 浮動性めまい 5 感覚鈍麻 4 体重増加 4 グリコヘモグロビン増加 4 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 無力症 3 高リン酸塩血症 3 注射部位反応 3 錯感覚 2 脂肪肥大症 2					
会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　　製剤：輸入					

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

項目	資料番号	表 題	評価／参考
3.2.S 原薬			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1 名称	3.2.S.1.1-1	Nomenclature	評価
3.2.S.1.2 構造	3.2.S.1.2-1	Structure	評価
3.2.S.1.3 一般特性	3.2.S.1.3-1	General Properties	評価
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者	3.2.S.2.1-1	Manufacturer	評価
3.2.S.2.2 製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.S.2.2-1	Overview of Drug Substance Manufacturing Process	評価
	3.2.S.2.2-2	Process Description for Propagation and Fermentation	評価
	3.2.S.2.2-3	Process Description for Recovery	評価
	3.2.S.2.2-4	Process Description for Modification and Purification	評価
	3.2.S.2.2-5	Filling, Storage and Transportation; [redacted] and somapacitan Drug Substance	評価
	3.2.S.2.2-6	Batch and Scale Definition of Drug Substance Process	評価
	3.2.S.2.2-7	Column Lifetime Protocol for Recovery and Purification	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理	3.2.S.2.3-1	Source, History and Generation of the Cell Substrate	評価
	3.2.S.2.3-2	Overview of the Cell Bank System, Characterisation and Testing	評価
	3.2.S.2.3-3	Media and Buffer Used for Preparation of Cell Banks	評価
	3.2.S.2.3-4	Manufacture and Characterisation of the Master Cell Bank [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-5	Protocol for Establishment of Future Working Cell Banks	評価
	3.2.S.2.3-6	Manufacture and Characterisation of the Working Cell Bank [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-7	Manufacture and Characterisation of the Late Extended Culture of Working Cell Bank [redacted]	評価
	3.2.S.2.3-8	Manufacture and Characterisation of the End of Production Cells of Working Cell Bank [redacted]	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.S.2.3-9	Control of Raw Materials Used for Propagation and Fermentation	評価
		3.2.S.2.3-10	Control of Raw Materials Used for Recovery	評価
		3.2.S.2.3-11	Control of Raw Materials Used for Modification and Purification	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	3.2.S.2.4-1	In-Process Controls in Propagation, Fermentation and Recovery	評価
		3.2.S.2.4-2	In-Process Controls in Modification and Purification	評価
		3.2.S.2.4-3	Stability data for [redacted]	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.S.2.5-1	Process Evaluation of Fermentation and Recovery	評価
		3.2.S.2.5-2	Process Evaluation of Modification and Purification	評価
		3.2.S.2.5-3	Process Performance Qualification of Fermentation and Recovery	評価
		3.2.S.2.5-4	Process Performance Qualification of Modification and Purification	評価
		3.2.S.2.5-5	Continued Process Verification for Fermentation and Recovery	評価
		3.2.S.2.5-6	Continued Process Verification for Modification and Purification	評価
		3.2.S.2.5-7	Evaluation of Reduction of Somapacitan Process Related Impurities	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	3.2.S.2.6-1	Manufacturing Process Development	評価
		3.2.S.2.6-2	Comparability of Somapacitan Drug Substance after Transfer from Pilot to Commercial Manufacturing Site	評価
		3.2.S.2.6-3	Comparability of Somapacitan Drug Substance During Development	評価
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	3.2.S.3.1-1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	評価
		3.2.S.3.1-2	Biological Activity	評価
3.2.S.3.2	不純物	3.2.S.3.2-1	Impurities in Drug Substance	評価
3.2.S.4	原薬の管理			

項目	資料番号	表 題	評価／参考
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	3.2.S.4.1-1	Specification for Drug Substance	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1	Analytical Development for Drug Substance	評価
	3.2.S.4.2-2	Analytical Procedure [redacted] Determination of Identity and Purity of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.2-3	Analytical Procedure [redacted] Determination of Impurities of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.2-4	Analytical Procedure [redacted] Determination of HMWP and Content of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.2-5	Analytical Procedure [redacted] Determination of [redacted] Residues in Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.2-6	Analytical Procedure [redacted] [redacted] of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.2-7	Analytical Procedure [redacted] Specific Bioactivity by Bioassay	評価
	3.2.S.4.2-8	Analytical Procedure for Identity: Molecular Mass by [redacted]	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedure [redacted] Determination of Identity and Purity of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.3-2	Validation of Analytical Procedure [redacted] Determination of Impurities of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.3-3	Validation of Analytical Procedure [redacted] Determination of HMWP and Content of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.3-4	Validation of Analytical Procedure [redacted] Determination of [redacted] [redacted] in Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.3-5	Validation of Analytical Procedure [redacted] [redacted] of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
	3.2.S.4.3-6	Validation of Analytical Procedure [redacted] Specific Bioactivity by Bioassay	評価
3.2.S.4.4 ロット分析	3.2.S.4.4-1	Batch Analyses	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	3.2.S.4.5-1	Justification of Specification for Drug Substance	評価
	3.2.S.4.5-2	Control Strategy for Drug Substance	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
3.2.S.5	標準品又は標準物質	3.2.S.5-1	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
		3.2.S.5-2	Establishment of Novo Nordisk Primary Reference Material	評価
		3.2.S.5-3	Protocol for Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価
		3.2.S.5-4	Establishment of Novo Nordisk Secondary Reference Material	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	3.2.S.6-1	Compatibility of Somapacitan Drug Substance with the Container Closure System	評価
		3.2.S.6-2	PETG Bottles System Report for [redacted]	評価
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.S.7.2-1	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment for Drug Substance	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	3.2.S.7.3-1	Primary Stability Data for Drug Substance	評価
		3.2.S.7.3-2	Process Performance Qualification Stability Data for Drug Substance	評価
		3.2.S.7.3-3	Supportive Stability Data for Drug Substance	評価
		3.2.S.7.3-4	Forced Degradation Study	評価
3.2.P 製剤				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1	Description and Composition of the Drug Product	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	製剤成分	3.2.P.2.1-1	Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	製剤	3.2.P.2.2-1	Drug Product	評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	3.2.P.2.3-1	Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	Container Closure System	評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	3.2.P.2.5-1	Microbiological Attributes	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	3.2.P.2.6-1	Compatibility	評価
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造業者	3.2.P.3.1-1	Manufacturers	評価
3.2.P.3.2	製造処方	3.2.P.3.2-1	Batch Formula	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	評価
		3.2.P.3.3-2	Somapacitan PDS290 Pen-injector, Assembly Flowchart and In-line Process Control	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates for Drug Product	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	3.2.P.3.5-1	Process Validation Strategy and Overview	評価
		3.2.P.3.5-2	Process Justification Summary	評価
		3.2.P.3.5-3	Process Performance Qualification	評価
		3.2.P.3.5-4	Somapacitan PDS290 Pen-injector, Validation of Assembly Line Summary Report	評価
3.2.P.4	添加剤の管理			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	3.2.P.4.1-1	Excipient Specification	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）		該当資料なし	
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション		該当資料なし	
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性		該当資料なし	
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤		該当資料なし	
3.2.P.4.6	新規添加剤		該当資料なし	
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	3.2.P.5.1-1	Specification for Somapacitan Drug Product	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	Analytical Development for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-2	PDS290 Pen-injector, Analytical Procedure [redacted] Dose Accuracy	評価
		3.2.P.5.2-3	Analytical Procedure [redacted] Determination of Identity and Content of Phenol in Somapacitan by [redacted] HPLC	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedure [redacted] Determination of Identity and Content of Phenol in Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
		3.2.P.5.3-2	Validation of PDS290 Pen-injector, Analytical Procedure [redacted] Dose Accuracy	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	3.2.P.5.4-1	Batch Analyses	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	3.2.P.5.5-1	Characterisation of Impurities	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	3.2.P.5.6-1	Justification of Specification for Drug Product	評価
		3.2.P.5.6-2	Control Strategy for Drug Product	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	3.2.P.6-1	Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1	Cartridge 1.5 ml. System Report for [redacted] with Chlorobutyl Rubber Plunger	評価
		3.2.P.7-2	Cartridge 1.5 ml, Component Report [redacted]	評価
		3.2.P.7-3	Laminate Rubber, Component Report [redacted]	評価
		3.2.P.7-4	Chlorobutyl Rubber Plunger, Component Report	評価
		3.2.P.7-5	Somapacitan 5 mg and 10 mg PDS290 Pen-injector, Summary report of Qualification testing	評価
		3.2.P.7-6	Summary of Technical Document (J-STED)	評価
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	3.2.P.8.2-1	Post-approval Stability Commitment for Process Performance Qualificaton Batches for Drug Product	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	3.2.P.8.3-1	Primary Stability Data	評価
		3.2.P.8.3-2	Photostability Data	評価
		3.2.P.8.3-3	Stability Data for Process Performance Qualification Batches	評価
		3.2.P.8.3-4	In-use Stability Data	評価
3.2.A	その他			
3.2.A.1	製造施設及び設備	3.2.A.1-1	Facilities and Equipment, Drug Substance [redacted]	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.A.1-2	Site Plan - [redacted]	評価
		3.2.A.1-3	Floor Plans - [redacted]	評価
		3.2.A.1-4	Floor Plan Appendix A, [redacted] Classification and air flow	評価
		3.2.A.1-5	Floor Plan Appendix B, [redacted] Pressure differential	評価
		3.2.A.1-6	Floor Plan Appendix C, [redacted] Product flow	評価
		3.2.A.1-7	Floor Plan Appendix D, [redacted] Material flow	評価
		3.2.A.1-8	Floor Plan Appendix E, [redacted] Production flow and personnel flow	評価
		3.2.A.1-9	Floor Plan Appendix F, [redacted] Equipment flow	評価
		3.2.A.1-10	Floor Plan Appendix G, [redacted] Waste flow	評価
		3.2.A.1-11	Facilities and Equipment for Liquid Parenterals - [redacted]	評価
		3.2.A.1-12	Floor Plans for [redacted]	評価
		3.2.A.1-13	Floor Plans - Appendix A	評価
		3.2.A.1-14	Floor Plans - Appendix B	評価
		3.2.A.1-15	Floor Plans - Appendix C	評価
		3.2.A.1-16	Sterile Filter Validation for Drug Product	評価
		3.2.A.1-17	Suitability Evaluation of Process Aids in the Somapacitan Manufacturing Process	評価
		3.2.A.1-18	Facilities and Equipment Report for Assembly and Packaging - [redacted]	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	評価
3.2.A.3	添加剤		該当資料なし	
3.2.R	各極の要求資料		該当資料なし	
3.3	参考文献	3.3-1	McLennan K. (BioReliance). hDPPI H21 RMCB. Extended S+L- Assay: In Vitro Detection of Xenotropic Retrovirus by Mink S+L- Focus Assay	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.3-2	Drummond G. (BioReliance). hDPPI H21 RMCB. Transmission electron microscopic examination of cell cultures	－
	3.3-3	Schaal-Jensen R. hDPPI: In vitro assay for adventitious viruses on Raw material master cell bank for hDPPI production	－
	3.3-4	Murdoch J. (BioReliance). hDPPI H21 RMCB. Test for the presence of inapparent viruses using suckling mice, adult mice and embryonated eggs	－
	3.3-5	Murdoch J. (BioReliance). hDPPI H21 RMCB. Hamster Antibody Production Test	－
	3.3-6	Drummond G. (BioReliance). Detection of viral contaminants of bovine origin according to Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) guidelines and Code of Federal Regulations 9 (9CFR) requirements	－
	3.3-7	Quayle F. (BioReliance). CLA hDPPI. Extended S+L- Assay: In Vitro Detection of Xenotropic Retrovirus by Mink S+L- Focus Assay	－
	3.3-8	Russell A. (BioReliance). CLA hDPPI. Transmission electron microscopic examination of cell cultures	－
	3.3-9	Bindslev L. In vitro assay for adventitious viruses on hDPPI CLA (batch BGGL-C-0009)	－
	3.3-10	Murdoch J. (BioReliance). hDPPI CLA. Test for the presence of inapparent viruses using suckling mice, adult mice and embryonated eggs	－
	3.3-11	Drummond G. (BioReliance). CHO-K1 SV Untransfected: In Vitro assay for detection of porcine viral contaminants using PPK indicator cells	－
	3.3-12	Bindslev L. Virus clearance evaluation of pH inactivation of eMuLV in the hDPP1 purification process	－
	3.3-13	Bindslev L. Virus filtration of MVM in the hDPPI purification process	－
	3.3-14	Bindslev L. Virus filtration of BEV in the hDPPI purification process	－
	3.3-15	McCubbin E. hDPPI UPB XJWDPPIC06. Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.3-16	Padwagga S. hDPPI RVLP BGGL-C-0009 NN ref.no. 209498. Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy	－
	3.3-17	Andreishcheva EN, Vann WF. Escherichia coli BL21(DE3) chromosome contains a group II capsular gene cluster. Gene. 2006 Dec 15;384:113-9	－
	3.3-18	Studier FW, Daegelen P, Lenski RE, Maslov S, Kim JF. Understanding the differences between genome sequences of Escherichia coli B strains REL606 and BL21(DE3) and comparison of the E. coli B and K-12 genomes. J Mol Biol. 2009 Dec 11;394(4):653-80.	－
	3.3-19	Jeong H, Barbe V, Lee CH, Vallenet D, Yu DS, Choi SH, et al. Genome sequences of Escherichia coli B strains REL606 and BL21(DE3). J Mol Biol. 2009 Dec 11;394(4):644-52	－
	3.3-20	Datsenko KA, Wanner BL. One-step inactivation of chromosomal genes in Escherichia coli K-12 using PCR products. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6;97(12):6640-5	－
	3.3-21	Dalbøge H, Dahl HM, Pedersen J, Hansen JW, Christensen T. Novel Enzymatic Method for Production of Authentic hGH from an Escherichia Coli produced hGH–Precursor. Bio/Technology. 1987(5):161-164	－
	3.3-22	Dubendorff JW, Studier FW. Controlling basal expression in an inducible T7 expression system by blocking the target T7 promoter with lac repressor. J Mol Biol. 1991 May 5;219(1):45-59.	－
	3.3-23	Skoog B and Wichman A. Calculation of the isoelectric points of polypeptides from the amino acid compocition. TrAC Trends in Analytical Chemistry 1986:82-83	－
	3.3-24	Pace NC, Vajdos F, Fee L, Grimsley G, Gray T, How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein, Protein Science 1995; 4: 2411-2423	－
	3.3-25	Skottner A, Forsman A, Skoog B, Kostyo JL, Cameron CM, Adamafio NA, Thorngren KG, Hagerman M. Biological characterization of charge isomers of human growth hormone. Acta Endocrinol. 1988; 118: 14–21	－
	3.3-26	Roswall EC, Mukku VR, Chen AB, Hoff EH, Chu H, McKay PA, Olson KC, Battersby JE, Gehant RL, Meunier A, Garnick RL. Novel Assays Based on Human Growth Hormone Receptor as Alternatives to the Rat Weight Gain Bioassay for Recombinant Human Growth Hormone. Bi	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.3-27	Johnson BA, Shirokawa JM, Hancock WS, Spellman MW, Basa LJ, and Aswad DW. Formation of Isoaspartate at Two Distinct Sites during in Vitro Aging of Human Growth Hormone. Jour. Biol. Chem. 1989; 264: 14262-14271	－
	3.3-28	Hepner F, Cszasar E, Roitinger E, Lubec G. Mass spectrometrical analysis of recombinant human growth hormone (Genotropin®) reveals amino acid substitutions in 2% of the expressed protein. Proteome Science 2005; 3: 1-12	－
	3.3-29	Battersby JE, Hancock WS, Canova-Davis E, Oeswein J, O'Connor B. Diketopiperazine formation and N-terminal degradation in recombinant human growth hormone. Int. J. Peptide Protein Res. 1994; 44: 215-222	－
	3.3-30	Jespersen AM, Christensen T, Klausen NK, Nielsen PF, Sorensen HH. Characterisation of a trisulphide derivative of biosynthetic human growth hormone produced in Escherichia coli. Eur. J. Biochem. 1994; 219: 365–373	－
	3.3-31	Yates K. rDAP1 BGGP-C-0008. Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy.	－
	3.3-32	Paskiet, D. et al. (2013): The Product Quality Research Institute (PQRI) "Leachables and Extractables and Extractables Working Group Initiatives for Parental and Ophthalmic Drug Product (PODP)". PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2013, 6	－
	3.3-33	Norwood, D.J. et al. (2008): "Best practices for Extractables and Leachables in Orally,Inhaled and Nasal Drug Products: An Overview of the PQRI Recommendations". Pharm Res 25.	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考
4.2	薬理試験			
4.2.1	薬理試験			
4.2.1.1	効力を裏付ける試験			
		4.2.1.1-1	Receptor pharmacological characterisation of “fresh” and “end-of-shelf life” batches of NNC0195-0000-0092	評価
		4.2.1.1-2	Effects of somapacitan in cellular liver assays	評価
		4.2.1.1-3	Somapacitan albumin binding	評価
		4.2.1.1-4	Dose response study of NNC 195-0092 in hypophysectomised Sprague Dawley rats	評価
		4.2.1.1-5	Pharmacodynamic characterisation of NNC0195-0092 end-of-shelf-life product in hypophysectomised Sprague Dawley rats	評価
		4.2.1.1-6	Effect of once weekly subcutaneous dosing of NNC 195-0092 and daily subcutaneous dosing of human growth hormone on the pharmacodynamics in hypophysectomised Sprague Dawley rats	評価
4.2.1.2	副次的薬理試験	4.2.1.2-1	Pharmacology Data Report	評価
4.2.1.3	安全性薬理試験	4.2.1.3-1	Effect of NNC 0195-0000-0092 on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells	評価
		4.2.1.3-2	Effects of NNC 0195-0000-0092 on Action Potential Parameters in Rabbit Isolated Cardiac Purkinje Fibres	評価
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験		該当資料なし	
4.2.2	薬物動態試験			
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書			
		4.2.2.1-1	Validation of an anti NNC0195-0092 antibody bridging ELISA for rat and monkey serum	評価
		4.2.2.1-2	Validation of a LOCI for Determination of NNC 0195-0000-0092 in Rat EDTA Plasma	評価
		4.2.2.1-3	Validation of a LOCI for Determination of NNC0195-0092 in Cynomolgus EDTA Plasma	評価
		4.2.2.1-4	Incurred Sample Reproducibility and Parallelism of NNC 0195-0000-0092 in Rat EDTA Plasma from Study 210472	評価
		4.2.2.1-5	Incurred Sample Reproducibility and Parallelism of NNC 0195-0000-0092 in Cynomolgus Monkey EDTA Plasma from Study 210470	評価
		4.2.2.1-6	Long-Term Stability of NNC0195-0000-0092 in Rat EDTA Plasma	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.2.2.1-7	Long-term stability of NNC0195-0000-0092 in Cynomolgus EDTA Plasma	評価
	4.2.2.1-8	Validation of an Analytical Method for the Determination of IGF-1 in Cynomolgus Monkey Plasma	評価
	4.2.2.1-9	Validation of a LOCI for Determination of NNC0195-0092 in Rabbit EDTA Plasma	評価
	4.2.2.1-10	Long-Term Stability of NNC 0195-0000-0092 in Cynomolgus Monkey EDTA Plasma (-20°C Storage of Samples Followed by Storage at -140°C)	評価
	4.2.2.1-11	Validation of an Analytical Method for the Determination of IGF-1 in Rat Plasma	評価
	4.2.2.1-12	Incurred Sample Reproducibility and Parallelism of NNC0195-0000-0092 in Rabbit EDTA Plasma from Study 211296	評価
	4.2.2.1-13	Validation of an Analytical Method for the Determination of IGF-1 in Rabbit Plasma	評価
	4.2.2.1-14	Long-term Stability of NNC0195-0000-0092 in Rabbit EDTA Plasma	評価
	4.2.2.1-15	Validation of a LOCI assay for Determination of NNC 0195-0000-0092 in Mouse EDTA Plasma	評価
	4.2.2.1-16	Long-term stability of NNC0195-0000-0092 in CD-1 Mouse	評価
	4.2.2.1-17	Validation of an Analytical Method for the Determination of IGFBP-3 in Cynomolgus Monkey Plasma	評価
	4.2.2.1-18	Partial validation of assay range and dilution linearity in LOCI assay for determination of NNC0195-0000-0092 in rat K2 EDTA plasma	評価
4.2.2.2 吸収	4.2.2.2-1	Subcutaneous Single Dose PK/PD Study in CD1-Mice	評価
	4.2.2.2-2	Pharmacokinetics of NNC 195-0092 after single dose, i.v. and s.c. administration in Sprague Dawley rats	評価
	4.2.2.2-3	Pharmacokinetic dose-linearity study of NNC 195-0092 after single dose administration in Sprague Dawley rats	評価
	4.2.2.2-4	Pharmacokinetics of NNC 195-0092 after Single Dose Subcutaneous Administration in New Zealand White Rabbits	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		4.2.2.2-5	Pharmacokinetics of NNC0195-0089, NNC0195-0090 and NNC0195-0092 after single dose, i.v. and s.c. administration in Göttingen minipigs	評価
4.2.2.3	分布	4.2.2.3-1	[3H]NNC0195-0000-0092: Tissue Distribution of Radioactivity in the Rat by Quantitative Whole-Body Autoradiography	評価
		4.2.2.3-2	[3H]NNC0195-0000-0092: Placental Transfer of Radioactivity in the Rat by Quantitative Whole-Body Autoradiography	評価
		4.2.2.3-3	[3H]Lys-NNC0195-0000-0092: Lacteal Secretion of Radioactivity in the Rat	評価
4.2.2.4	代謝	4.2.2.4-1	[3H]Lys-NNC0195-0000-0092: Metabolite Profile Analysis of Plasma from Rats Following Single Subcutaneous Administration	評価
		4.2.2.4-2	[3H]Lys-NNC0195-0000-0092: Structure Characterisation of Metabolites in Plasma from the Rat Following Single Subcutaneous Administration	評価
		4.2.2.4-3	[3H]Lys-NNC0195-0000-0092: Metabolite Profile Analysis of Urine, Faeces and Bile from Rats Following Single Subcutaneous Administration	評価
		4.2.2.4-4	Profiling of plasma, urine and faeces samples from Cynomolgus monkeys following s.c. administration of [3H]Lys-somapacitan	評価
		4.2.2.4-5	[3H]-Somapacitan: Cross-species comparison of metabolite profiles from rat, monkey and human plasma	評価
4.2.2.5	排泄	4.2.2.5-1	A study of disposition in urine, faeces and bile following subcutaneous administration to the rat	評価
		4.2.2.5-2	[3H]Lys-NNC0195-0000-0092: A study of disposition and excretion in the Cynomolgus monkey after subcutaneous administration	評価
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	4.2.2.6-1	Effect on hepatic levels of cytochrome P450 and related parameters in the male and female Han Wistar rat after subcutaneous administration of 0, 0.4, 2 and 9 mg/kg/day for 13 weeks	評価
		4.2.2.6-2	Effect on Hepatic Levels of Cytochrome P450 and Related Parameters in the Male and Female Han Wistar Rat after Subcutaneous Administration twice a week at 0, 1, 2 and 4 mg-kg-day for 26 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	評価
		4.2.2.6-3	Effect on Hepatic Levels of Cytochrome P450 and Related Parameters in the Male and Female Cynomolgus Monkey after Subcutaneous Administration twice a week at 0, 0.4, 2.0 and 9.0 mg_kg_occasion for 13 Weeks	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
4.2.2.7	その他の薬物動態試験	4.2.2.7-1	Tolerability and Toxicokinetic Study by Subcutaneous Administration to Male Han Wistar Rats for 3 Weeks	評価
		4.2.2.7-2	Toxicokinetic and Immunogenicity Study by Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 6 Weeks	評価
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.2	反復投与毒性試験	4.2.3.2-1	2 Week Dose Range Finding Toxicity Study in Rats with 2 Weeks Recovery Period	参考
		4.2.3.2-2	Dose Range Finding Study by Subcutaneous Administration and Pharmacokinetic Study by Subcutaneous and Intravenous Administration to Cynomolgus Monkeys	参考
		4.2.3.2-3	Bridging Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 4 Weeks	評価
		4.2.3.2-4	Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 2 Weeks	評価
		4.2.3.2-5	Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks Followed by a 2 Week Recovery Period	評価
		4.2.3.2-6	Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 26 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period	評価
		4.2.3.2-7	Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys for 2 Weeks	評価
		4.2.3.2-8	Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys for 13 Weeks Followed by a 4 Week Off-Treatment Period	評価
		4.2.3.2-9	Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Cynomolgus Monkeys for 26 Weeks Followed by a 6 Week Recovery Period	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験	4.2.3.3.1-1	Reverse mutation in five histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium using a treat and plate methodology	評価
		4.2.3.3.1-2	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	評価
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験	4.2.3.3.2-1	Han Wistar Rat In Vivo Micronucleus Test	評価
4.2.3.4	がん原性試験			
4.2.3.4.1	長期がん原性試験		該当資料なし	

項目		資料番号	表 題	評価 ／参考
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験		該当資料なし	
4.2.3.4.3	その他の試験	4.2.3.4.3-1	Somapacitan Carcinogenicity Assessment	参考
4.2.3.5	生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	4.2.3.5.1-1	Study for Effects on Fertility in the Male Han Wistar Rat by Subcutaneous Administration	評価
		4.2.3.5.1-2	Study for Effects on Fertility and Early Embryonic Development in the Female Han Wistar Rat by Subcutaneous Administration	評価
4.2.3.5.2	胚･胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2-1	Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rat by Subcutaneous Injection Administration	評価
		4.2.3.5.2-2	Tolerance Study in the Pregnant Rabbit by Subcutaneous Injection Administration	評価
		4.2.3.5.2-3	Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rat by Subcutaneous Administration	評価
		4.2.3.5.2-4	Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Subcutaneous Administration	評価
4.2.3.5.3	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	4.2.3.5.3-1	Preliminary Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in the Han Wistar Rat by Subcutaneous Administration	参考
		4.2.3.5.3-2	Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in the Han Wistar Rat by Twice Weekly Subcutaneous Administration	評価
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験		該当資料なし	
4.2.3.6	局所刺激性試験	4.2.3.6-1	Single Dose Local Tolerance Study in Rabbits 4 Days after Intramuscular, Intravenous and Intraarterial Injection	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験			
4.2.3.7.1	抗原性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.2	免疫毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験		該当資料なし	
4.2.3.7.4	依存性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験		該当資料なし	
4.2.3.7.7	その他の試験	4.2.3.7.7-1	Quantification of Ki67 positive cells in histological liver tissue slides from study no 210471 (JLY302)	参考
		4.2.3.7.7-2	Quantification of Ki67 positive cells in cynomolgus monkey liver tissue dosed 26 weeks (JLY0386/212203)	参考

項目	資料番号	表 題	評価／参考
4.3 参考文献	4.3-1	Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? J Am Soc Nephrol. 2006;17(11):2974-84.	－
	4.3-2	Allard JB, Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9(Article 117):1-12.	－
	4.3-3	Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. Eur J Endocrinol. 2016;174(2):P1-9.	－
	4.3-4	Bach LA. IGF-binding proteins. J Mol Endocrinol. 2018;61(1):T11-T28.	－
	4.3-5	Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekbom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. Cancer Causes Control. 2002;13(5):395-400.	－
	4.3-6	Barsoum NJ, Gough AW, Sturgess JM, de la Iglesia FA. Morphologic features and incidence of spontaneous hyperplastic and neoplastic mammary gland lesions in Wistar rats. Toxicol Pathol. 1984;12(1):26-38.	－
	4.3-7	Bartke A, Chandrashekar V, Bailey B, Zaczek D, Turyn D. Consequences of growth hormone (GH) overexpression and GH resistance. Neuropeptides. 2002;36(2-3):201-8.	－
	4.3-8	Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? Endocr Rev. 2008;29(1):1-41.	－
	4.3-9	Bhattacharya AA, Curry S, Franks NP. Binding of the general anesthetics propofol and halothane to human serum albumin. High resolution crystal structures. J Biol Chem. 2000;275(49):38731-8.	－
	4.3-10	Brabant G. Insulin-like growth factor-I: marker for diagnosis of acromegaly and monitoring the efficacy of treatment. Eur J Endocrinol. 2003;148 Suppl 2:S15-20.	－
	4.3-11	Brem G, Wanke R, Wolf E, Buchmuller T, Muller M, Brenig B, et al. Multiple consequences of human growth hormone expression in transgenic mice. Mol Biol Med. 1989;6(6):531-47.	－
	4.3-12	Breyer MD, Bottinger E, Brosius FC, 3rd, Coffman TM, Harris RC, Heilig CW, et al. Mouse models of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2005;16(1):27-45.	－
	4.3-13	Bron AJ, Sparrow J, Brown NA, Harding JJ, Blakytny R. The lens in diabetes. Eye (Lond). 1993;7 (Pt 2):260-75.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-14	Brooks AJ, Wooh JW, Tunny KA, Waters MJ. Growth hormone receptor; mechanism of action. Int J Biochem Cell Biol. 2008;40(10):1984-9.	－
	4.3-15	Buckley AR, Putnam CW, Russell DH. Prolactin as a mammalian mitogen and tumor promoter. Adv Enzyme Regul. 1988;27:371-91.	－
	4.3-16	Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(2):416-25.	－
	4.3-17	Cefobid®, US Prescribing Information (PI). 70-4169-00-8.1. Revised November 2001.	－
	4.3-18	Celebrex® (celecoxib), Product Monograph - Canada. Revised 13 May 2013.	－
	4.3-19	Cercek B, Fishbein MC, Forrester JS, Helfant RH, Fagin JA. Induction of insulin-like growth factor I messenger RNA in rat aorta after balloon denudation. Circ Res. 1990;66(6):1755-60.	－
	4.3-20	Chan E, Swaminathan R. Role of prolactin in lactation-induced changes in brown adipose tissue. Am J Physiol. 1990;258(1 Pt 2):R51-6.	－
	4.3-21	Chu CR, Kaplan LD, Fu FH, Crossett LS, Studer RK. Recovery of articular cartilage metabolism following thermal stress is facilitated by IGF-1 and JNK inhibitor. Am J Sports Med. 2004;32(1):191-6.	－
	4.3-22	Cittadini A, Stromer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP, et al. Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the rat. A combined in vivo and in vitro evaluation. Circulation. 1996;93(4):800-9.	－
	4.3-23	Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(1):11-24.	－
	4.3-24	Clemmons DR. Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(10):821-33.	－
	4.3-25	Clemmons DR. Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2016;27(6):375-91.	－
	4.3-26	Cline JM, Wood CE. The Mammary Glands of Macaques. Toxicol Pathol. 2008;36(7):130s-41s.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-27	Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? Growth Horm IGF Res. 2000;10(6):297-305.	－
	4.3-28	Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004;25(1):102-52.	－
	4.3-29	Coleman D. Report. NNC 126-0083: Toxicity Study and Assessment of Immunogenicity-Exposure by Daily Subcutaneous Administration to Han Wistar Rats for 6 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period. Study No. JLY0127-073589. Sponsor's Reference No. 207065. 2008.	－
	4.3-30	Coombes JD, Mreich E, Liddle C, Rangan GK. Rapamycin worsens renal function and intratubular cast formation in protein overload nephropathy. Kidney Int. 2005;68(6):2599-607.	－
	4.3-31	Cozaar® (losartan potassium tablets), US Prescribing Information (PI). Issued September 2008.	－
	4.3-32	Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. Pituitary. 2014;17(4):299-306.	－
	4.3-33	De Schaepdrijver L, Delille P, Geys H, Boehringer-Shahidi C, Vanhove C. In vivo longitudinal micro-CT study of bent long limb bones in rat offspring. Reprod Toxicol. 2014;46:91-7.	－
	4.3-34	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res. 2003;20(11):1885-900.	－
	4.3-35	Diovan® (valsartan tablets), US Prescribing Information. Revised December 2011.	－
	4.3-36	Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, Mackey AL, Schjerling P, Rennie M, et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. J Physiol. 2010;588(Pt 2):341-51.	－
	4.3-37	Dunaiski V, Belford DA. Contribution of circulating IGF-I to wound repair in GH-treated rats. Growth Horm IGF Res. 2002;12(6):381-7.	－
	4.3-38	Edwall D, Schalling M, Jennische E, Norstedt G. Induction of insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid during regeneration of rat skeletal muscle. Endocrinology. 1989;124(2):820-5.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-39	Elcock LH, Stuart BP, Mueller RE, Hoss HE. Deciduoma, uterus, rat. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, editors. Genital system (Monographs on pathology of laboratory animal). 1st ed: Springer-Verlag; 1987. p. 140-6.	－
	4.3-40	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.	－
	4.3-41	Ezzat S, Fear S, Gaillard RC, Gayle C, Marcovitz S, Mattioni T, et al. Circulating IGF-I levels in monitoring and predicting efficacy during long-term GH treatment of GH-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2003;149(6):499-509.	－
	4.3-42	Farris GM, Miller GK, Wollenberg GK, Molon-Noblot S, Chan C, Prahalada S. Recombinant rat and mouse growth hormones: risk assessment of carcinogenic potential in 2-year bioassays in rats and mice. Toxicol Sci. 2007;97(2):548-61.	－
	4.3-43	FDA. Guidance to Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). May 2001.	－
	4.3-44	Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocr Rev. 2002;23(6):824-54.	－
	4.3-45	Fisker S. Physiology and pathophysiology of growth hormone-binding protein: methodological and clinical aspects. Growth Horm IGF Res. 2006;16(1):1-28.	－
	4.3-46	Frystyk J, Skjaerbaek C, Dinesen B, Orskov H. Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. FEBS Lett. 1994;348(2):185-91.	－
	4.3-47	Goffin V, Shiverick KT, Kelly PA, Martial JA. Sequence-function relationships within the expanding family of prolactin, growth hormone, placental lactogen, and related proteins in mammals. Endocr Rev. 1996;17(4):385-410.	－
	4.3-48	Gonzalez L, Curto LM, Miquet JG, Bartke A, Turyn D, Sotelo AI. Differential regulation of membrane associated-growth hormone binding protein (MA-GHBP) and growth hormone receptor (GHR) expression by growth hormone (GH) in mouse liver. Growth Horm IGF Res. 2007;17(2):104-12.	－
	4.3-49	Greaves P. Endrocine glands, Pituitary gland. Histopathology of preclinical toxicity studies - Interpretation and relevance in drug safety evalution. 4th ed: Elsevier Academic Press; 2012. p. 736-9 (part of Chapter 13).	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-50	Haffner D, Schaefer F, Girard J, Ritz E, Mehls O. Metabolic clearance of recombinant human growth hormone in health and chronic renal failure. J Clin Invest. 1994;93(3):1163-71.	－
	4.3-51	Hanley MB, Napolitano LA, McCune JM. Growth hormone-induced stimulation of multilineage human hematopoiesis. Stem Cells. 2005;23(8):1170-9.	－
	4.3-52	Hansen TK, Gravholt CH, H OR, Rasmussen MH, Christiansen JS, Jorgensen JO. Dose dependency of the pharmacokinetics and acute lipolytic actions of growth hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4691-8.	－
	4.3-53	Hard GC, Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2004;32(2):171-80.	－
	4.3-54	Ho KK, Participants GHDCW. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157(6):695-700.	－
	4.3-55	Hocquette JF, Postel-Vinay MC, Kayser C, de Hemptinne B, Amar-Costesec A. The human liver growth hormone receptor. Endocrinology. 1989;125(4):2167-74.	－
	4.3-56	Holly JM, Amiel SA, Sandhu RR, Rees LH, Wass JA. The role of growth hormone in diabetes mellitus. J Endocrinol. 1988;118(3):353-64.	－
	4.3-57	Huang SM, Zhao H, Lee JI, Reynolds K, Zhang L, Temple R, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):497-503.	－
	4.3-58	Hughes JP, Friesen HG. The nature and regulation of the receptors for pituitary growth hormone. Annu Rev Physiol. 1985;47:469-82.	－
	4.3-59	ICH M3(R2). Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Current Step 4 version, dated 11 June 2009.	－
	4.3-60	ICH S2(R1). Guidance On Genotoxicity Testing And Data Interpretation For Pharmaceuticals Intended For Human Use. Current Step 4 version, dated 9 November 2011.	－
	4.3-61	ICH S5(R2). Detection of Toxicity to Reproduction for Medical Products & Toxicity to Male Fertility. Current Step 4 version Parent Guideline dated 24 June 1993 (Addendum dated 9 November 2000 incorporated in November 2005).	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-62	ICH S6(R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Parent Guideline, dated 16 July 1997. Current Step 4 version, Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011.	－
	4.3-63	ICH S7A. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Current Step 4 version, dated 8 November 2000.	－
	4.3-64	ICH S7B. The Non-clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. Current Step 4 version, dated 12	－
	4.3-65	Increlex® (mecasermin), FDA Approval Package. Pharmacology Review. Application No. NDA 21-839.	－
	4.3-66	Increlex® (mecasermin), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Updated 24 November 2017.	－
	4.3-67	Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64(2):115-21.	－
	4.3-68	Jeschke MG, Herndon DN, Wolf SE, DebRoy MA, Rai J, Lichtenbelt BJ, et al. Recombinant human growth hormone alters acute phase reactant proteins, cytokine expression, and liver morphology in burned rats. J Surg Res. 1999;83(2):122-9.	－
	4.3-69	Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. Endocr Rev. 1995;16(1):3-34.	－
	4.3-70	Jorgensen KD. Comparison of the pharmacological properties of pituitary and biosynthetic human growth hormone. Demonstration of antinatriuretic/antidiuretic and barbital sleep effects of human growth hormone in rats. Acta Endocrinol (Copenh). 1987;114(1):124-31.	－
	4.3-71	Jorgensen KD, Svendsen O, Greenough RJ, Kallesen T, Goburdhun R, Skydsgaard K, et al. Biosynthetic human growth hormone: subchronic toxicity studies in rats and monkeys. Pharmacol Toxicol. 1988;62(5):329-33.	－
	4.3-72	Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64(5):556-60.	－
	4.3-73	Karl IE, Garcia P, White WL, Recant L, Kissane JM. Proteinuria Induced by Albumin Injection; Effect on Kidney and Liver Enzymes in the Rat. Lab Invest. 1964;13:1600-11.	－
	4.3-74	Keenan KP, Coleman JB, McCoy CL, Hoe CM, Soper KA, Laroque P. Chronic nephropathy in ad libitum overfed Sprague-Dawley rats and its early attenuation by increasing degrees of dietary (caloric) restriction to control growth. Toxicol Pathol. 2000;28(6):788-98.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-75	Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Allen TJ, Cooper ME, Skinner SL. A new model of diabetic nephropathy with progressive renal impairment in the transgenic (mRen-2)27 rat (TGR). Kidney Int. 1998;54(2):343-52.	－
	4.3-76	Kimmel CA, Garry MR, DeSesso JM. Relationship between bent long bones, bent scapulae, and wavy ribs: malformations or variations? Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2014;101(5):379-92.	－
	4.3-77	Klitgaard T, Nielsen JN, Skettrup MP, Harper A, Lange M. Population pharmacokinetic model for human growth hormone in adult patients in chronic dialysis compared with healthy subjects. Growth Horm IGF Res. 2009;19(6):463-70.	－
	4.3-78	Lichanska AM, Waters MJ. New insights into growth hormone receptor function and clinical implications. Horm Res. 2008;69(3):138-45.	－
	4.3-79	Maiter D, Underwood LE, Maes M, Davenport ML, Ketelslegers JM. Different effects of intermittent and continuous growth hormone (GH) administration on serum somatomedin-C/insulin-like growth factor I and liver GH receptors in hypophysectomized rats. Endocrinol. 1988;123(2):1053-9.	－
	4.3-80	Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and benign intracranial hypertension. N Engl J Med. 1993;329(9):665-6.	－
	4.3-81	Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):875-94.	－
	4.3-82	McInnes EF. Wistar and Sprague-Dawley rats, Urinary system. Background lesions in laboratory animals. 1st ed: Saunders Elsevier; 2012. p. 28-30 (part of Chapter 2).	－
	4.3-83	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004;289(1-2):1-16.	－
	4.3-84	Mitchard T, Stewart J. Reduced post-natal versus pre-natal incidence of bent long bones and scapulae in a preliminary investigation using the Han Wistar rat. Reprod Toxicol. 2014;45:39-44.	－
	4.3-85	Mori H, Yamashita H, Nakanishi C, Koizumi K, Makino S, Kishimoto Y, et al. Proteinuria induced by transplantable rat pituitary tumor MtT SA5. Model for homologous protein-overload proteinuria. Lab Invest. 1986;54(6):636-44.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-86	Morrhaye G, Kermani H, Legros JJ, Baron F, Beguin Y, Moutschen M, et al. Impact of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement upon thymus function in adult patients. PLoS One. 2009;4(5):e5668.	－
	4.3-87	Morton TA, Myszka DG. Kinetic analysis of macromolecular interactions using surface plasmon resonance biosensors. Methods Enzymol. 1998;295:268-94.	－
	4.3-88	Murphy WJ, Durum SK, Anver MR, Longo DL. Immunologic and hematologic effects of neuroendocrine hormones. Studies on DW/J dwarf mice. J Immunol. 1992;148(12):3799-805.	－
	4.3-89	Murphy WJ, Tsarfaty G, Longo DL. Growth hormone exerts hematopoietic growth-promoting effects in vivo and partially counteracts the myelosuppressive effects of azidothymidine. Blood. 1992;80(6):1443-7.	－
	4.3-90	Nakabayashi H, Taketa K, Miyano K, Yamane T, Sato J. Growth of human hepatoma cell lines with differentiated functions in chemically defined medium. Cancer Res. 1982;42(9):3858-63.	－
	4.3-91	Ng ST, Zhou J, Adesanya OO, Wang J, LeRoith D, Bondy CA. Growth hormone treatment induces mammary gland hyperplasia in aging primates. Nat Med. 1997;3(10):1141-4.	－
	4.3-92	Nielsen AD, Borch K, Westh P. Thermochemistry of the specific binding of C12 surfactants to bovine serum albumin. Biochim Biophys Acta. 2000;1479(1-2):321-31.	－
	4.3-93	Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. Physiol Rev. 2000;80(1):1-29.	－
	4.3-94	Norditropin®, US Prescribing Information (PI). Revised February 2018.	－
	4.3-95	Norditropin® FlexPro®, EU Summary of product characteristics (SmPC). Revised April 2018.	－
	4.3-96	Novo Nordisk A/S. Derek - in silico genotoxic screening - 195_92 - 18 December 2009.	－
	4.3-97	Novo Nordisk A/S. Assessment of the toxicity of biosynthetic human growth hormone (B-hGH) Nordisk in rats after subcutaneous administration for 90 days. Study Report. Lab. No. 10900/90 days. 20 May 1987.	－
	4.3-98	Novo Nordisk A/S. Dose response study of the long acting growth hormone derivative NNC 126-0083 in hypophysectomised Sprague Dawley rats, Study Report. Study No. [redacted]060101. 19 May 2006.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-99	Novo Nordisk A/S. Liquid Norditropin 10 mg, degraded: Three month subcutaneous toxicity study in the rat. Study Report. Study No. 22643, Sponsor's Ref. No. 970128. 09 March 1998.	－
	4.3-100	Novo Nordisk A/S. Neoplastic findings in the mammary of female Han Wistar rat. Background Data Report. 24 June 2014.	－
	4.3-101	Novo Nordisk A/S. Prediction of human steady state exposure of somapacitan at a dose level of 8 mg once weekly. Memo. 18 December 2018.	－
	4.3-102	Ogilvy-Stuart AL, Gleeson H. Cancer risk following growth hormone use in childhood: implications for current practice. Drug Saf. 2004;27(6):369-82.	－
	4.3-103	Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A. Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(20):9826-30.	－
	4.3-104	Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(8):2730-4.	－
	4.3-105	Percy DH, Barthold SW. Rat. Pathology of laboratory rodents and rabbits. 3rd ed: Blackwell Publishing; 2007. p. 161-3 (part of Chapter 2).	－
	4.3-106	Peter CP, Burek JD, van Zwieten MJ. Spontaneous nephropathies in rats. Toxicol Pathol. 1986;14(1):91-100.	－
	4.3-107	Petroff D, Tonjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, et al. The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(10):3894-902.	－
	4.3-108	Philipps AF, Dvorak B, Kling PJ, Grille JG, Koldovsky O. Absorption of milk-borne insulin-like growth factor-I into portal blood of suckling rats. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31(2):128-35.	－
	4.3-109	Philipps AF, Kling PJ, Grille JG, Dvorak B. Intestinal transport of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the suckling rat. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35(4):539-44.	－
	4.3-110	Pollreisz A, Schmidt-Erfurth U. Diabetic cataract-pathogenesis, epidemiology and treatment. J Ophthalmol. 2010;2010:608751.	－
	4.3-111	Ponce R, Abad L, Amaravadi L, Gelzleichter T, Gore E, Green J, et al. Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: assessment and interpretation of nonclinical safety studies. Regul Toxicol Pharmacol. 2009;54(2):164-82.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-112	Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;49(4):441-5.	－
	4.3-113	Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR, et al. Risk of Neoplasia in Pediatric Patients Receiving Growth Hormone Therapy-A Report From the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(6):2192-203.	－
	4.3-114	Ranke MB, Stanley CA, Tenore A, Rodbard D, Bongiovanni AM, Parks JS. Characterization of somatogenic and lactogenic binding sites in isolated rat hepatocytes. Endocrinology. 1976;99(4):1033-45.	－
	4.3-115	Rao GN. Diet and kidney diseases in rats. Toxicol Pathol. 2002;30(6):651-6.	－
	4.3-116	Rehm S, White TE, Zahalka EA, Stanislaus DJ, Boyce RW, Wier PJ. Effects of food restriction on testis and accessory sex glands in maturing rats. Toxicol Pathol. 2008;36(5):687-94.	－
	4.3-117	Reimers TJ. The pituitary gland. In: Pineda M, Dooley MP, editor. McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction. 5th ed: Iowa State Press; 2003. p. 17-34.	－
	4.3-118	Rich RL, Day YS, Morton TA, Myszka DG. High-resolution and high-throughput protocols for measuring drug/human serum albumin interactions using BIACORE. Anal Biochem. 2001;296(2):197-207.	－
	4.3-119	Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2008;14(22):3484-9.	－
	4.3-120	Rubin SA, Buttrick P, Malhotra A, Melmed S, Fishbein MC. Cardiac physiology, biochemistry and morphology in response to excess growth hormone in the rat. J Mol Cell Cardiol. 1990;22(4):429-38.	－
	4.3-121	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.	－
	4.3-122	Son WC, Bell D, Taylor I, Mowat V. Profile of early occurring spontaneous tumors in Han Wistar rats. Toxicol Pathol. 2010;38(2):292-6.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-123	Sperling MA, Saenger PH, Ray H, Tom W, Rose SR, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society LEC, et al. Growth hormone treatment and neoplasia-coincidence or consequence? J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(12):5351-2.	－
	4.3-124	Stahnke N, Blunck W, Schroter W. Action of growth hormone on erythropoiesis: changes in red blood cell enzyme activities in growth-retarded patients with and without growth hormone deficiency. Pediatr Res. 1976;10(9):802-6.	－
	4.3-125	Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4444-9.	－
	4.3-126	Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, et al. GH Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):2794-801.	－
	4.3-127	Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Nephrology (Carlton). 2007;12(3):261-6.	－
	4.3-128	Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. Physiol Rev. 1989;69(2):383-416.	－
	4.3-129	Thomsen MK, Friis C, Hansen BS, Johansen P, Eschen C, Nowak J, et al. Studies on the renal kinetics of growth hormone (GH) and on the GH receptor and related effects in animals. J Pediatr Endocrinol. 1994;7(2):93-105.	－
	4.3-130	Tornell J, Carlsson B, Pohjanen P, Wennbo H, Rymo L, Isaksson O. High frequency of mammary adenocarcinomas in metallothionein promoter-human growth hormone transgenic mice created from two different strains of mice. J Steroid Biochem Mol Biol. 1992;43(1-3):237-42.	－
	4.3-131	Uslu BA, Ilhan F, Gulyuz F, Karasu A, Tas A, Sendag S, et al. The effects of sildenafil citrate and vitamins A, C and E on testicular damage in alloxan-diabetic rats. J Anim Vet Adv. 2012;11(1):56-63.	－
	4.3-132	Vergani G, Mayerhofer A, Bartke A. Acute effects of rat growth hormone (GH), human GH and prolactin on proliferating rat liver cells in vitro: a study of mitotic behaviour and ultrastructural alterations. Tissue Cell. 1994;26(3):457-65.	－
	4.3-133	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. Pharm Res. 2007;24(10):1962-73.	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	4.3-134	Walsh ST, Sylvester JE, Kossiakoff AA. The high- and low-affinity receptor binding sites of growth hormone are allosterically coupled. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(49):17078-83.	－
	4.3-135	Welbourne TC, Cronin MJ. Growth hormone accelerates tubular acid secretion. Am J Physiol. 1991;260(6 Pt 2):R1036-42.	－
	4.3-136	Wells JA. Binding in the growth hormone receptor complex. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93(1):1-6.	－
	4.3-137	Wennbo H, Gebre-Medhin M, Gritli-Linde A, Ohlsson C, Isaksson OG, Tornell J. Activation of the prolactin receptor but not the growth hormone receptor is important for induction of mammary tumors in transgenic mice. J Clin Invest. 1997;100(11):2744-51.	－
	4.3-138	Wilby OK, Critchell K, Coulby D. Poster. A “Chondrodystrophy” Syndrome in the Laboratory Rat. Huntingdon Life Sciences. 2011.	－
	4.3-139	Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly meta-analysis and systematic review. PLoS One. 2014;9(2):e88787.	－
	4.3-140	Xu Y, Wang S, Shen M, Zhang Z, Chen S, Chen F, et al. hGH promotes megakaryocyte differentiation and exerts a complementary effect with c-Mpl ligands on thrombopoiesis. Blood. 2014;123(14):2250-60.	－
	4.3-141	Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B, et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(13):7324-9.	－
	4.3-142	Zafar M, Naqvi SN, Ahmed M, Kaimkhani ZA. Altered Liver Morphology and Enzymes in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Int J Morphol. 2009;27(3):19-25.	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.2	臨床試験一覧表	5.2	Tabular Listing of all clinical studies	―	―
5.3	臨床試験報告書及び関連情報				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	5.3.1.2-1	Study Report NN8640-4491: A Randomised, Double-blind, Single Dose, Three Period, Complete Cross Over Trial in Healthy Subjects Investigating the Pharmacokinetics of Subcutaneous Injections of Somapacitan 5 mg/1.5 mL and 10 mg/1.5 mL	参考	有
5.3.1 3	*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書		該当資料なし		
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	5.3.1.4-1	Study Report 211438: Validation of a bridging ELISA for the detection of anti NNC0195-0092 antibodies in human serum	参考	無
		5.3.1.4-2	Study Report 211397: Validation of a cell-based neutralising anti NNC0195-0092 antibody assay for human serum samples	参考	無
		5.3.1.4-3	Study Report 213204: Incurred Sample Reproducibility and Parallelism in Human Serum Sample from Study 212004	参考	無
		5.3.1.4-4	Study Report 212327: Validation of a bridging ELISA for the detection of anti hGH antibodies in human serum	参考	無
		5.3.1.4-5	Study Report 212328: Validation of a cell based neutralising anti-hGH antibody assay for human serum samples	参考	無
		5.3.1.4-6	Study Report 216036: Validation of LOCI Assay for Determination of somapacitan in Human Serum - Extended short term stability and whole blood stability	参考	無
		5.3.1.4-7	Study Report 216189: Supplementary validation of a bridging ELISA for detection of anti-somapacitan (NNC0195-0092) antibodies	参考	無
		5.3.1.4-8	Study Report 300085: Validation of a cell-based neutralising antibody assay for characterization of anti-NNC0195-0000-0092 antibodies in Human serum	参考	無
		5.3.1.4-9	Study Report 216190: Supplementary validation of sensitivity in a bridging ELISA for detection of antibodies towards human Growth Hormone hGH (NNC0499-0025)	参考	無
		5.3.1.4-10	Study Report 216184: Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-Somapacitan Antibodies (ADA) in Human Serum by ELISA	参考	無
		5.3.1.4-11	Study Report 216183: Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-Somatropin Antibodies (ADA) in Human Serum by ELISA	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.3.1.4-12	Study Report 212043: Long-term Stability of somapacitan in Human Serum	参考	無
	5.3.1.4-13	Study Report 301259: Validation of a cell-based neutralising antibody assay for characterization of anti-hGH antibodies in Human serum	参考	無
	5.3.1.4-14	Study Report 212405: Validation of “Matrix Effect on somapacitan Measured in Serum from Adults with Growth Hormone Deficiency (GHD) and Whole Blood Stability using Vacuette Z Serum Clot Activator Tubes” by LOCI	参考	無
	5.3.1.4-15	Study Report 211467: Validation of NNC0195-0092 LOCI in Human Serum	参考	無
	5.3.1.4-16	Study Report 213321: Quantitative Immunoassay for the Detection of Norditropin (Somatropin Secondary Reference Material) in Human Serum	参考	無
	5.3.1.4-17	Study Report 212072: Incurred Sample Reproducibility of NNC0195-0092 in Human Serum from Phase 1 Trial NN8640-3915 (study 212003): First Human Dose Trial of NNC0195-0092 in Healthy Subjects	参考	無
	5.3.1.4-18	Study Report 301385: Long Term Stability of NNC0195-0092 in Human Serum at – 80 C Evaluated by the use of LOCI	参考	無
	5.3.1.4-19	Study Report 305631: Partial Validation of an Existing Method for determination of NNC0195-0092 in Human Serum – Selectivity in Individuals with GHD	参考	無
	5.3.1.4-20	Study Report 214058: Validation of a chemiluminescent immunoassay for the detection of Norditropin NordiFlex® (human Growth Hormone, hGH) in human serum samples	参考	無
	5.3.1.4-21	Study Report 212164: Assessment of antibodies against NNC0195-0092 in trial NN8640-3915	参考	無
	5.3.1.4-22	Study Report 212352: Assessment of antibodies towards NNC0195-0092 and hGH in trial NN8640-3947	参考	無
	5.3.1.4-23	Study Report 11890.062517: Somapacitan: The Detection of Anti-Drug Antibodies to Somapacitan in Human Serum by ELISA from Sponsor Study No. NN8640-4297	参考	無
	5.3.1.4-24	Study Report 11891.071118: Anti-Somapacitan: The Detection of Anti-Drug Antibodies to Somapacitan in Human Serum by ELISA from Sponsor Study No. NN8640-4298	参考	無
	5.3.1.4-25	Study Report 215399: Analysis of anti-NNC0195-0092 antibodies in samples from the clinical Trial ID: NN8640-4054	参考	無
	5.3.1.4-26	Study Report 215233: Analysis of anti-Somapacitan antibodies in samples from the clinical Trial ID: NN8640-4043	参考	無

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
		5.3.1.4-27	Study Report 12556.022018: Anti-Somapacitan and Anti-Somatropin: The Detection of Anti-Drug Antibodies to Somapacitan and hGH Norditropin (Somatropin) in Human Serum from Sponsor Study NN8640-4244	参考	無
		5.3.1.4-28	Study Report 310817: Analysis of NNC0195-0092 neutralising antibodies in Trial ID: NN8640-4244	参考	無
		5.3.1.4-29	Study Report 11929.091418: Validation of an Immunoassay for the quantification ofNN0195-00000092 in human serum	参考	無
		5.3.1.4-30	Study Report 7910.103113.1: Quantitative Immunoassay for the Detection of Norditropin (Somatropin Secondary Reference Material) in Human Serum	参考	無
		5.3.1.4-31	212379: Bioanalytical Report NNC0195-0000-0092 in Trial ID: NN8640-3947	参考	無
		5.3.1.4-32	11953.050718: Somapacitan: The Quantitation of Somapacitan in Human Serum Between 0.500 and 650 ng/mL from Novo Nordisk A/S Study NN8640-4297	参考	無
		5.3.1.4-33	12077.021418: NNC0195-0092: The Quantitation of Somapacitan in Human Serum Between 0.500 and 650 ng/mL from Novo Nordisk A/S Study NN8640-4298	参考	無
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	5.3.2.1-1	Study Report 211127: In vitro binding to mouse, rat, rabbit, pig, monkey and human plasma proteins	参考	無
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	5.3.2.2-1	Study Report 211343: [3H]Lys-NNC0195-0000-0092: Metabolism in mouse, rat, monkey and human hepatocytes, a cross-species comparison	参考	無
5.3.2 3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書	5.3.2.3-1	Study Report 301202: [3H]-Somapacitan: Metabolite profile analysis of human plasma, urine and faeces collected from healthy male subjects following single subcutaneous administration of [3H]-Somapacitan in trial NN8640-4237	参考	無
		5.3.2.3-2	Study Report 307681: [3H]-Somapacitan: Structure characterisation of metabolites in plasma and urine collected from healthy human male subjects in trial NN8640-4237	参考	無
		5.3.2.3-3	Study Report 310819: Metabolite Analysis in Rat Plasma and Human Serum from Healthy Subjects in Clinical Trial NN8640-4298	参考	無
		5.3.2.3-4	Study Report 216367: Investigation of the Stability of [3H]-Somapacitan in Biological Matrices - Support to Trial NN8640-4237	参考	無
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書				

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	5.3.3.1-1	Study report NN8640-3915: First human dose trial of NNC0195-0092 in healthy subjects. A randomised, single-centre, placebocontrolled, double-blind, single- and multiple-dose, dose-escalation trial assessing safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of s.c. administration of NNC0195-0092 in healthy subjects.	評価	有
		5.3.3.1-2	Study NN8640-4237: A single centre, open label trial investigating the absorption, metabolism and excretion of somapacitan after single subcutaneous dosing in healthy male subjects	参考	無
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	5.3.3.2-1	Study NN8640-3947: A randomised, open-labelled, active-controlled, multiple dose, dose escalating, sequential dose group trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly, long-acting growth hormone (NNC0195-0092) compared to once-daily Norditropin NordiFlex® in adults with growth hormone deficiency.	参考	無
5.3.3 3	内因性要因を検討したPK試験報告書	5.3.3.3-1	Study NN8640-4297: Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple doses of somapacitan in subjects with various degrees of impaired renal function compared to subjects with normal renal function.	参考	有
		5.3.3.3-2	Study NN8640-4298: Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple doses of somapacitan in subjects with mild and moderate degrees of hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function	参考	有
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書		該当資料なし		
5.3.3 5	ポピュレーションPK試験報告書	5.3.3.5-1	Modelling Report iii: Population PK/PD and exposure-response analysis of somapacitan in adults with growth hormone deficiency.	－	有
		5.3.3.5-2	Modelling Report i: PK/PD modelling to guide dose titration algorithm at design of phase 3 trial NN8640-4054.	－	有
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		該当資料なし		
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		該当資料なし		
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	Study NN8640-4054: A multicentre, multinational, randomised, parallel-group, placebocontrolled (double blind) and active-controlled (open) trial to compare the efficacy and safety of once-weekly dosing of somapacitan(NNC0195-0092) with once-weekly dosing of placebo and daily Norditropin® FlexPro® in adults with growth hormone deficiency for 35 weeks, followed by a 53-week openlabel extension period	評価	有

項目		資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
		5.3.5.1-2	Study NN8640-4054 EXT 1: A multicentre, multinational, randomised, parallel-group, placebocontrolled (double blind) and active-controlled (open) trial to compare the efficacy and safety of once-weekly dosing of somapacitan(NNC0195-0092) with once-weekly dosing of placebo and daily Norditropin® FlexPro® in adults with growth hormone deficiency for 35 weeks, followed by a 53-week openlabel extension period	評価	有
		5.3.5.1-3	Study NN8640-4043: A multicentre, multinational, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to compare the safety of once-weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) with daily Norditropin® FlexPro® for 26 weeks in previously human growth hormone treated adults with growth hormone deficiency.	評価	有
		5.3.5.1-4	Study NN8640-4244: A multicentre, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to evaluate the safety of once weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) and daily Norditropin® FlexPro® for 52 weeks in previously human growth hormone treated Japanese adults with growth hormone deficiency	評価	有
5.3.5.2	非対照試験報告書		該当資料なし		
5.3.5 3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	5.3.5.3-1	Integrated Summary of Immunogenicity	－	－
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	Evaluation ethnic difference	－	－
		5.3.5.4-2	Memo NN8640-4054 AE assignment to main period and extension period	－	－
		5.3.5.4-3	Preferred terms by MedDRA version - CTR versus CTD - trial 4043 and trial 4054 (main)	－	－
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書		該当資料なし		
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録		各試験報告書参照	－	－
5.4	参考文献	5.4-1	Abramowitz MK, Hall CB, Amodu A, Sharma D, Androga L, Hawkins M. Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study. PLoS One. 2018;13(4):e0194697.	－	－
		5.4-2	Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. Acta Clin Belg. 2010;65(1):13-22.	－	－
		5.4-3	Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. Eur J Endocrinol. 2016;174(2):P1-9.	－	－
		5.4-4	Alvehus M, Burén J, Sjöström M, Goedecke J, Olsson T. The human visceral fat depot has a unique inflammatory profile. Obesity (Silver Spring). 2010;18(5):879-83.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-5	Atkinson MJ, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12.	－	－
	5.4-6	Auer MK, Stieg MR, Hoffmann J, Stalla GK. Is insulin-like growth factor-I a good marker for treatment adherence in growth hormone deficiency in adulthood? Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(6):862-9.	－	－
	5.4-7	Aydın BK, Aycan Z, Sıklar Z, Berberoğlu M, Ocal G, Cetinkaya S, et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. Endocr Pract. 2014;20(1):46-51.	－	－
	5.4-8	Battelino T, Rasmussen MH, De Schepper J, Zuckerman-Levin N, Gucev Z, Sävendahl L, et al. Somapacitan, a once-weekly reversible albumin-binding GH derivative, in children with GH deficiency: A randomized dose-escalation trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;87(4):350-8.	－	－
	5.4-9	Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenhein DS, Schoenfeld DA, et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1996;125(11):883-90.	－	－
	5.4-10	Bergstrand, M., Hooker, A. C., Wallin, J. E., & Karlsson, M. O. (2011). Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. The AAPS journal, 13(2), 143-151.	－	－
	5.4-11	Bidlingmaier M, Friedrich N, Rebecca T, Emeny JS, Wolthers OD, Roswall J, et al. Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1712-21.	－	－
	5.4-12	Binder G. Isolated growth hormone deficiency and the GH-1 gene: update 2002. Horm Res. 2002;58 Suppl 3:2-6.	－	－
	5.4-13	Booth B, Arnold ME, DeSilva B, Amaravadi L, Dudal S, Fluhler E, et al. Workshop report: Crystal City V--quantitative bioanalytical method validation and implementation: the 2013 revised FDA guidance. AAPS J. 2015;17(2):277-88.	－	－
	5.4-14	Bozzola M, Pagani S, Iughetti L, Maffeis C, Bozzola E, Meazza C. Adherence to growth hormone therapy: a practical approach. Horm Res Paediatr. 2014;81(5):331-5.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-15	Brod M, Beck JF, Hojbjerre L, Bushnell DM, Adalsteinsson JE, Wilkinson L, et al. Assessing the Impact of Growth Hormone Deficiency (GHD) in Adults: Interpreting Change of the Treatment-Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency (TRIM-AGHD). Pharmacoecon Open. 2019;3(1):71-80.	－	－
	5.4-16	Brod M, Hojbjerre L, Adalsteinsson JE, Rasmussen MH. Assessing the impact of growth hormone deficiency and treatment in adults: development of a new disease-specific measure. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1204-12.	－	－
	5.4-17	Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997;82(2):550-5.	－	－
	5.4-18	Claxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2000;61(12):928-32.	－	－
	5.4-19	Clinical Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Geneva, Switzerland. 1996.	－	－
	5.4-20	Coates P. Miscellaneous hormones. Side Effects of Drugs Annual. 2004;27:465-72.	－	－
	5.4-21	Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG, American Norditropin Clinical Trials G. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(1):90-8.	－	－
	5.4-22	Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-Compliance with Growth Hormone Treatment in Children Is Common and Impairs Linear Growth. Plos One. 2011;6(1):e16223.	－	－
	5.4-23	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharmaceutical research. 1993;10(7):1093-5.	－	－
	5.4-24	De Pedro S, Murillo M, Salinas I, Granada ML, Martinez M, Puig-Domingo M, et al. Variability in adherence to rhGH treatment: Socioeconomic causes and effect on children's growth. Growth Horm IGF Res. 2016;26:32-5.	－	－
	5.4-25	DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res. 2003;20(11):1885-900.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-26	Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368(9548):1696-705.	－	－
	5.4-27	Eli Lilly and Company. Humatrope® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Sept 2016.	－	－
	5.4-28	EMA guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.	－	－
	5.4-29	EMA-2015-Evaluation of pharmakokinetics	－	－
	5.4-30	EMA. Guideline on immunogenicity assessment therapeutic proteins (Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev1). 2017.	－	－
	5.4-31	European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1). 20 January 2010.	－	－
	5.4-32	EMD Serono Inc. Saizen® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Jun 2014.	－	－
	5.4-33	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 Corr. 2**). 21 July 2011.	－	－
	5.4-34	Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Aspects Med. 2012;33(3):209-90.	－	－
	5.4-35	FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 2003.	－	－
	5.4-36	FDA. Guidance for Industry, Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products- Assay Development and Validation for Anti-Drug Antibody Detection, Pharmaceutical Quality/CMC. 2019.	－	－
	5.4-37	Ferring Pharmaceuticals Inc. ZOMACTON [somatropin (rDNA origin)] for injection, US Prescribing Information (PI). Mar 2015.	－	－
	5.4-38	Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Assessment of Pressor Effects of Drugs. May 2018.	－	－
	5.4-39	Food and Drug Administration. Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-40	Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, Draft Guidance. 22 Mar 2010.	－	－
	5.4-41	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations. Draft Guidance, Biopharmaceutics. March 2014.	－	－
	5.4-42	Fryklund L, Ritzén M, Bertilsson G, Arnlind MH. Is the decision on the use of biosimilar growth hormone based on high quality scientific evidence? - a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(5):509-17.	－	－
	5.4-43	Genentech Inc. Nutropin AQ® (somatropin [rDNA origin] injection), US Prescribing Information (PI). Jun 2014.	－	－
	5.4-44	GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85(11):3990-3.	－	－
	5.4-45	GH Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1868-70.	－	－
	5.4-46	Goodman J, Cowen S, Devanarayan V, Egging D, Emrich T, Golob M, et al. Feedback from the European Bioanalysis Forum: focus workshop on current analysis of immunogenicity: best practices and regulatory hurdles. Bioanalysis. 2018;10(4):197-204.	－	－
	5.4-47	Gupta S, Devanarayan V, Finco D, Gunn GR, Kirshner S, Richards S, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. J Pharm Biomed Anal. 2011;55(5):878-88.	－	－
	5.4-48	Hansen TB, Brixen K, Vahl N, Jorgensen JO, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Effects of 12 months of growth hormone (GH) treatment on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(9):3352-9.	－	－
	5.4-49	Hendriks J, Stals C, Versteilen A, Mommaas B, Verhoeven M, Tirion F, et al. Stability studies of binding and functional anti-vaccine antibodies. Bioanalysis. 2014;6(10):1385-93.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-50	Ho KK, GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157(6):695-700.	－	－
	5.4-51	Hoffman AR, Biller BM, Cook D, Baptista J, Silverman BL, Dao L, et al. Efficacy of a long-acting growth hormone (GH) preparation in patients with adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(12):6431-40.	－	－
	5.4-52	Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2048-56.	－	－
	5.4-53	Huang SM, Zhao H, Lee JI, Reynolds K, Zhang L, Temple R, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):497-503.	－	－
	5.4-54	ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) - questions and answers - Current Step 5 version. 25 Jan 2016.	－	－
	5.4-55	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH, Current Step 4 version. 15 June 2016.	－	－
	5.4-56	ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9, Current Step 4 version. 05 Feb 1998.	－	－
	5.4-57	ICH Topic E5. Note for Guidance on Ethnicin Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. 2/5/1998 1998.	－	－
	5.4-58	ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B. 1999.	－	－
	5.4-59	Japanese PI for Norditropin: Norditropin S chu 10mg (in Japanese). Norditropin Flexpro 5/10/15mg (in Japanese).	－	－
	5.4-60	Johannsson G, Bjarnason R, Bramnert M, Carlsson LMS, Degerblad M, Manhem P, et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(4):1575-81.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-61	Johannsson G, Nespithal K, Plöckinger U, Alam V, McLean M. Multi-centre phase IV trial to investigate the immunogenicity of a new liquid formulation of recombinant human growth hormone in adults with growth hormone deficiency. J Endocrinol Invest. 2018;41(8):919-27.	－	－
	5.4-62	John E. Ware, Jr., Mark Kosinski, Jakob B. Bjorner, Diane Turner-Bowker, Barbara Gandek, Mark E. Maruish; SF-36v2 Health Survey: Administration Guide for Clinical Trial Investigators. QualityMetric, Incorporated, 2008.	－	－
	5.4-63	Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS, Knudsen KM, Rasmussen MH. Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. Growth Horm IGF Res. 2000;10(2):93-8.	－	－
	5.4-64	Johnston SS, Nguyen H, Felber E, Cappell K, Nelson JK, Chu BC, et al. Retrospective study of adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. Adv Ther. 2014;31(11):1119-33.	－	－
	5.4-65	Jorgensen JO, Moller N, Wolthers T, Moller J, Grofte T, Vahl N, et al. Fuel metabolism in growth hormone-deficient adults. Metabolism. 1995;44(10 Suppl 4):103-7.	－	－
	5.4-66	Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Fisker S, Hagen C, Christiansen JS. Influence of growth hormone and androgens on body composition in adults. Horm Res. 1996;45(1-2):94-8.	－	－
	5.4-67	Jorgensen JOL, Juul A. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Growth hormone replacement therapy in adults: 30 years of personal clinical experience. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R47-R56.	－	－
	5.4-68	Juul, Rasmus Vestergaard, et al. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly somapacitan in children and adults: supporting dosing rationales with a model-based analysis of three phase i trials." Clinical pharmacokinetics 58.1 (2019): 63-75.	－	－
	5.4-69	Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. Arch Dis Child. 2008;93(2):147-8.	－	－
	5.4-70	Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(6):335-45.	－	－
	5.4-71	Kaskel F. Chronic renal disease: A growing problem. Kidney International. 2003;64:1141-51.	－	－
	5.4-72	Kaspers S, Ranke MB, Han D, Loftus J, Wollmann H, Lindberg A, et al. Implications of a data-driven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. Appl Health Econ Health Policy. 2013;11(3):237-49.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-73	Katz J, Bonorris G, Sellers AL. Extravascular albumin in human tissues. Clinical Science. 1970;39:725-9.	－	－
	5.4-74	Kishimoto H, Maehara M. Compliance and persistence with daily, weekly, and monthly bisphosphonates for osteoporosis in Japan: analysis of data from the CISA. Arch Osteoporos. 2015;10:231.	－	－
	5.4-75	Kremidas D, Wisniewski T, Divino VM, Bala K, Olsen M, Germak J, et al. Administration burden associated with recombinant human growth hormone treatment: perspectives of patients and caregivers. J Pediatr Nurs. 2013;28(1):55-63.	－	－
	5.4-76	Kurtzhals P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28 Suppl 2:S23-8.	－	－
	5.4-77	Lam YY, Mitchell AJ, Holmes AJ, Denyer GS, Gummesson A, Caterson ID, et al. Role of the gut in visceral fat inflammation and metabolic disorders. Obesity (Silver Spring). 2011;19(11):2113-20.	－	－
	5.4-78	Langbakke IH, Nielsen JN, Skettrup MP, Harper A, Klitgaard T, Weil A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of growth hormone in patients on chronic haemodialysis compared with matched healthy subjects: an open, nonrandomized, parallel-group trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(5):776-83.	－	－
	5.4-79	Lawson Wilkins Paediatric Endocrinology Society. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Paediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr. 2003;143:415-21.	－	－
	5.4-80	Lundin K, Berger L, Blomberg F, Wilton P. Development of anti-hGH antibodies during therapy with authentic human growth hormone. Acta Paediatr Scand Suppl. 1991;372:167-8.	－	－
	5.4-81	Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2192-9.	－	－
	5.4-82	Manning MC, Chou DK, Murphy BM, Payne RW, Katayama DS. Stability of protein pharmaceuticals: an update. Pharm Res. 2010;27(4):544-75.	－	－
	5.4-83	Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):875-94.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-84	Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Bouillon R. Five-year follow-up of growth hormone antibodies in growth hormone deficient children treated with recombinant human growth hormone. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;38(2):137-42.	－	－
	5.4-85	Ministry of Health Labour and Welfare of Japan DoEaLD, Ministry of Health and Welfare. Basic principles on global clinical trials, Notification No.0928010. 28 September 2007.	－	－
	5.4-86	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Immunological Methods. 2004;289(1-2):1-16.	－	－
	5.4-87	Molitch ME, Clemmons D, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1587-609.	－	－
	5.4-88	Murray RD, Wieringa GE, Lissett CA, Darzy KH, Smethurst LE, Shalet SM. Low-dose GH replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(4):525-32.	－	－
	5.4-89	Novo Nordisk A/S. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Apr 2018.	－	－
	5.4-90	Novo Nordisk Inc. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Feb 2018.	－	－
	5.4-91	Novo Nordisk. Norditropin® SimpleXx® (recombinant human growth hormone). Summary of product characteristics (SmPC). Aug 2012.	－	－
	5.4-92	Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1405-11.	－	－
	5.4-93	Peterkova V, Arslanoglu I, Bolshova-Zubkovskaya E, Romer T, Zdravkovic D, Kratzsch J, et al. A randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of valtropin, a biosimilar growth hormone, in children with growth hormone deficiency. Horm Res. 2007;68(6):288-93.	－	－
	5.4-94	Pharmacia & Upjohn Co. Genotropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Sept 2016.	－	－
	5.4-95	Pol E, Roos H, Markey F, Elwinger F, Shaw A, Karlsson R. Evaluation of calibration-free concentration analysis provided by Biacore systems. Anal Biochem. 2016;510:88-97.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-96	Ramírez-Vélez R, Correa-Rodríguez M, Izquierdo M, Schmidt-RioValle J, González-Jiménez E. Muscle Fitness to Visceral Fat Ratio, Metabolic Syndrome and Ideal Cardiovascular Health Metrics. Nutrients. 2018;11(1).	－	－
	5.4-97	Romer T, Saenger P, Peter F, Walczak M, Le Bouc Y, Khan-Boluki J, et al. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope in the treatment of growth hormone deficient children: results of a phase III study. Horm Res. 2009;72(6):359-69.	－	－
	5.4-98	Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract. 2008;14(2):143-54.	－	－
	5.4-99	Ross J, Czernichow P, Biller BMK, Colao A, Reiter EO, Kiess W. Growth Hormone: Health Considerations Beyond Height Gain (Review article). Pediatrics. 2010;125(4):e906-e18.	－	－
	5.4-100	Sandoz Inc. Omnitrope® (somatropin [rDNA origin] injection), US Prescribing Information (PI). Oct 2014	－	－
	5.4-101	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008;48(5):1267-81.	－	－
	5.4-102	Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2007;157(1):9-18.	－	－
	5.4-103	Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2008;158(4):447-57.	－	－
	5.4-104	Stockholm K, Gravholt C, Laursen T, Jorgensen J, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006;155(1):61-71.	－	－
	5.4-105	Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, et al. GH Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):2794-801.	－	－
	5.4-106	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2018.	－	－
	5.4-107	United States Pharmacopeia. Immunogenicity Assays - Design and Validation of Immunoassays to Detect Anti-drug Antibodies. 2017.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-108	Vahl N, Jensen SB, Rasmussen MH, Susgaard S, Jørgensen JOL, Christiansen JS, et al. Bioequivalence of recombinant human growth hormone in different concentrations and formulations. Pharmacology & Toxicology. 1996;79:144-9.	－	－
	5.4-109	Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med. 1999;341(16):1206-16.	－	－
	5.4-110	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. Aaps Journal. 2007;9(1):E30-E42.	－	－
	5.4-111	Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. User's Manual for the SF-36v2(R) Health Survey. 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.	－	－
	5.4-112	Wolthers T, Hoffman DM, Nugent AG, Duncan MW, Umpleby M, Ho KK. Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;281(6):E1191-6.	－	－
	5.4-113	World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. October 2013.	－	－
	5.4-114	Zeisel HJ, Lutz A, v. Petrykowski W. Immunogenicity of a Mammalian Cell-Derived Recombinant Human Growth Hormone Preparation during Long-Term Treatment.	－	－
	5.4-115	Zhou H, Meibohm M. Drug interactions for therapeutic proteins: a journey just beginning. In: Meibohm Za, editor. Drug-drug interactions for therapeutic biologics. 1st edition ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 1-4.	－	－
	5.4-116	Zoellner Y, Balp MM, Marco AG. The role of galenic innovation in improving treatment compliance and persistence: three case studies. Clinicoecon Outcomes Res. 2011;3:109-16.	－	－
	5.4-117	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班編集、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	－	－