ソグルーヤ皮下注 5mg、同 10mg、同 15mg
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

ソグルーヤ皮下注 5mg
ソグルーヤ皮下注 10mg
ソグルーヤ皮下注 15mg

成長ホルモン分泌不全性低身長症及び
15 mg 製剤剤形追加

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 3
表目次 3
略語一覧 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 5
1.5.1.1 成長ホルモン分泌不全性低身長症及びアンメットメディカルニーズ 5
1.5.1.2 ソマプシタン 5
1.5.2 開発の経緯 6
1.5.3 日本の規制当局との協議 7
1.5.3.1 医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番） 7
1.5.3.2 医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番） 7
1.5.3.3 医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番） 7
1.5.3.4 医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番） 7
1.5.3.5 医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番） 8
1.5.4 品質 9
1.5.4.1 原薬 9
1.5.4.2 製剤 9
1.5.4.2.1 ソグルーヤ皮下注 5 mg 及び 10 mg 9
1.5.4.2.2 ソグルーヤ皮下注 15 mg 9
1.5.5 非臨床 10
1.5.6 臨床 11
1.5.6.1 臨床データパッケージ 11
1.5.6.2 評価資料とした臨床試験の概略 11
1.5.6.3 15 mg 製剤 13
1.5.7 臨床的位置付け 16
参考文献 17

図目次

ページ

図 1.5.2-1　開発の経緯図 6

表目次

ページ

表 1.5.6-1　ソマプシタンの小児 GHD に対する一変申請及び 15 mg 製剤の剤形追加に係る承認申請の臨床データパッケージの概要 14

略語一覧

GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全）
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）
PD	:	Pharmacodynamics（薬力学的作用）
PK	:	Pharmacokinetics（薬物動態）
PRO	:	Patient reported outcomes（患者報告アウトカム）
SD	:	standard deviation (in a statistical context)（標準偏差）
SGA	:	small for gestational age

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：「NN8640-4263」の場合「4263 試験」と表記する）。
somapacitan を日本語で表記する場合は、医薬品一般名称（JAN）に従いソマプシタンを用いる。

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　成長ホルモン分泌不全性低身長症及びアンメットメディカルニーズ

成長ホルモン分泌不全（GHD）は小児と成人のいずれにもみられる希少疾患で、下垂体前葉からの成長ホルモン（GH）の分泌不全を特徴とする。成長ホルモン分泌不全性低身長症（以降、小児GHDとする）は、血中GH及びインスリン様成長因子-I（IGF-I）レベルの低下による成長速度の低下、予測される身長と比較して顕著に低い最終成人身長を特徴とする[1]。出生時に既にGHDを発症している可能性があるが、一般的には小児期の最初の数年で発見される。小児GHDは希少疾患である。小児期発症のGHDの罹患率は、男性で約2.6／100,000人、女性で約1.7／100,000人である[2]。日本における発症率は、小児慢性特定疾病情報センターの情報に基づくと、6～17歳の学童期で男児2.14/10,000人、女児0.71/10,000人と報告されている[3]。特発性GHDは小児において最も多い病型である。

小児GHDにおけるGH補充療法の第一の治療目標は、長軸成長の正常化である[2,4,5,6]。小児GHDに対する現行の標準治療は、半減期が短く、1日1回の皮下投与を必要とするGH（ソマトロピン）製剤による補充療法である。小児GHDにおいて、GHの1日1回投与開始後1年間で、66%の小児でアドヒアランス不良（週あたり1回以上処方された製剤の投与を行わなかった）が報告された[7]。アドヒアランス不良は小児GHDの長軸方向の正常な成長を妨げ、治療失敗による心理及び行動に対する負の影響をもたらし、生活の質を低下させる[8,9]。

上述の背景を踏まえると、注射回数を年間 365 回から 52 回へと減らすことができる、長時間作用型の GH 製剤の開発により、1 日 1 回投与の GH 治療の負担の軽減が可能となる。このことによって、アドヒアランス及び治療の継続性、そして臨床的ベネフィット及び転帰の明確な改善がもたらされることが期待される[10]。

1.5.1.2　ソマプシタン

ソマプシタンは、週 1 回皮下投与を目的とした長時間作用型 GH である。

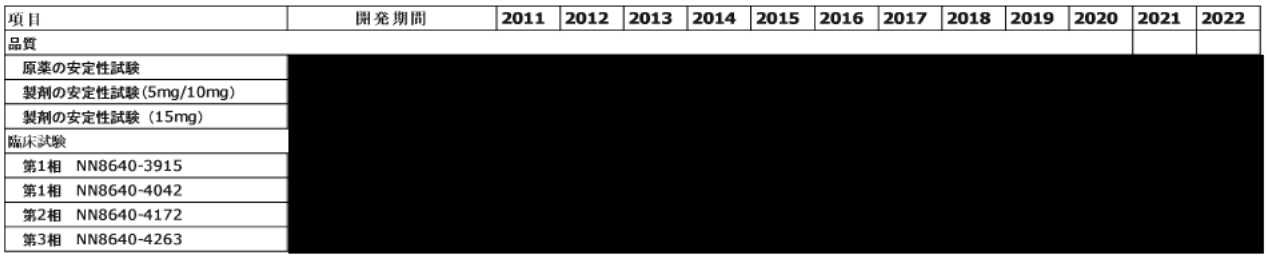
ソマプシタンは、遺伝子組換えヒト成長ホルモン（hGH）誘導体であり、単一置換（101 位のロイシンからシステインへの置換）されたアミノ酸骨格とアルブミン結合部位からなる。アルブミン結合部位（側鎖）は親水性のスペーサー及び 16 鎖の脂肪酸部位から構成され、化学結合により hGH のアミノ酸骨格の 101 位に結合している。内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合によりソマプシタンの消失が遅延し、その結果、*in vivo* での消失半減期及び作用持続時間が延長する。ソマプシタンの作用機序は hGH と同様であり、GH 受容体への結合を介する直接作用及び IGF-I を介する間接作用である。

ソマプシタンを有効成分とする注射剤は、本邦において 2021 年 1 月 22 日に「ソグルーヤ皮下注 5mg」及び「ソグルーヤ皮下注 10mg」が成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）を効能又は効果として承認されている。

1.5.2 開発の経緯

小児 GHD の適応取得を目的とした本申請では、既承認の 5mg 及び 10mg 製剤に加え、15mg 製剤の剤形追加も行う。ソマプシタン製剤の開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

図 1.5.2-1 開発の経緯図



ソグルーヤ皮下注 5mg、10mg 及び 15mg は、小児 GHD を適応として、2023 年 3 月 31 日現在、以下の国・地域にて、製造販売承認申請を行い、審査中又は承認されている。また、小児 GHD 以外に、SGA（small for gestational age）性低身長症患児に対する第 2 相国際共同試験を現在実施中である。

申請した国／地域	申請年月日	承認年月日
欧州連合（EU）	2022 年 6 月 24 日	審査中
米国	2022 年 6 月 28 日	審査中
サウジアラビア	2022 年 7 月 25 日	2023 年 1 月 24 日
[redacted]	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中

1.5.3　日本の規制当局との協議

ソマプシタンは、小児 GHD の開発に関し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と承認申請までに以下の対面助言を行っている。概略を以下に示す（詳細は Module1.13 に添付の相談記録を参照）。

1.5.3.1　医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番）

本相談では、[redacted]を対象とした開発戦略と併せて、非臨床試験プログラムの適切性及び小児 GHD を対象とした[redacted]の[redacted]、[redacted]及び[redacted]の適切性について相談した。非臨床試験プログラムについては了承が得られ、[redacted]での[redacted]に対する[redacted]の設定及び日本人における[redacted]が検討できるような[redacted]の設定について助言を受けた。

1.5.3.2　医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番）

この時点までに得た他の規制当局からの助言を踏まえ、小児 GHD を対象とした[redacted]治験を実施することとし、本相談にて[redacted]（[redacted]、[redacted]）の適切性及び対照薬の用量設定について相談し、了承を得た。[redacted]に対する影響を評価するための[redacted]については、機構の助言に基づき実施することとした。

1.5.3.3　医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番）

本相談では、以下の点に関して、小児 GHD 及び[redacted]を対象とした開発戦略を併せて相談した。

- [redacted]国際共同治験への[redacted]の適切性
- [redacted]の適切性
- [redacted]の適切性
- [redacted]の時期

小児 GHD を対象とした[redacted]国際共同治験への[redacted]、[redacted]　[redacted]について了承が得られたが、小児 GHD における本剤投与時の長期の有効性及び安全性評価の重要性を考慮し、[redacted]臨床試験の[redacted]の[redacted]を審査期間中に提出することが必要であり、被験者の組入れに目処が付いた段階で[redacted]時期について、必要であれば、機構に再度相談するよう助言を受けた。

1.5.3.4　医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第 P[redacted]番）

小児 GHD に対する[redacted]の方針及び[redacted]時期、並びに申請電子データの提出範囲について相談し、追加の試験成績を提出する時期について助言を受け、[redacted]時期について了承が得られた。さらに、本剤 15mg 製剤と既承認の本剤 5mg 製剤及び 10mg 製剤との[redacted]に関する助言を受け、説明可能となった段階で、[redacted]に関する相談を行うこととした。

1.5.3.5 医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、第P[redacted]番）

本剤15mg製剤の[redacted]の説明方針について相談した。小児GHDにおける[redacted]の説明方針及び剤形追加にかかる[redacted]は了承を得た。また、[redacted]に対して15mg製剤を使用可能とするには[redacted]の実施が別途必要である旨助言を受け、15mg製剤は[redacted]の適応症のみを対象として申請することとした。

1.5.4　品質

1.5.4.1　原薬

小児 GHD の適応取得を目的としたソマプシタン製剤の製造に用いるソマプシタン原薬は、既承認製剤（販売名：ソグルーヤ皮下注）に用いるものと同一である。

- ソグルーヤ皮下注 5mg（承認番号：30300AMX00025000）
- ソグルーヤ皮下注 10mg（承認番号：30300AMX00026000）

1.5.4.2　製剤

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、既承認である 1.5 mL 中にソマプシタンが 5 mg 及び 10 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）に加え、1.5 mL 中にソマプシタンが 15 mg 含まれた注射液（15 mg 製剤と表記する）を市場に提供する。

各製剤の処方は、有効成分の含量を除き、添加剤の成分及びその含量は同一である。

1.5.4.2.1　ソグルーヤ皮下注 5 mg 及び 10 mg

本申請には、[redacted]の変更、[redacted]及び[redacted]方法に関する変更、[redacted]方法に関する変更及び軽微変更届出の対象事項を含む。[redacted]の追加に関し、申請資料には[redacted]ヵ月の安定性試験データを含め、審査期間中に[redacted]ヵ月の安定性試験データを提出した。

1.5.4.2.2　ソグルーヤ皮下注 15 mg

規格及び試験方法等、既承認の 5 mg 製剤及び 10 mg 製剤と同様である。

5 mg 製剤及び 10 mg 製剤で追加になった製造所での 15 mg 製剤に関する安定性試験結果については、申請資料には[redacted]ヵ月の安定性試験データを含め、審査期間中に[redacted]ヵ月の安定性試験データを提出した。

1.5.5　非臨床

今回の申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.6　臨床

1.5.6.1　臨床データパッケージ

小児 GHD の効能追加にかかる日本の承認事項一部変更申請（以下、一変申請）における臨床データパッケージは 4 つの試験で構成され（表 1.5.6-1）、いずれも評価資料とする。健康成人被験者を対象とした単回及び反復投与によるヒトへの初回投与試験（3915 試験、完了）では、ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを日本人及び非アジア人の健康成人被験者間で比較した。小児 GHD を対象として以下の 3 つの臨床試験を実施している。

- 第 1 相単回投与試験（4042 試験、完了）。
- 第 2 相用量設定試験（4172 試験、長期安全性延長期間が進行中）。本試験では、ノルディトロピンに対するソマプシタンの有効性及び安全性も評価する。
- 第 3 相試験（4263 試験、安全性延長期間が進行中）。本試験では、ノルディトロピンに対するソマプシタンの有効性及び安全性を評価する。

1.5.6.2　評価資料とした臨床試験の概略

第 2 相臨床試験（4172 試験、コホート I）

本試験は、小児 GHD を対象としたソマプシタン週 1 回投与の有効性及び安全性を 1 日 1 回投与の成長ホルモン製剤（ノルディトロピン）と比較検討する、無作為割り付け、国際共同、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験である。これまでに、26 週間の主要期間、26 週間の延長期間、104 週間の安全性延長期間及び 208 週の長期安全性延長期間の内 52 週を完了し（計 208 週間）、結果が得られている。試験デザインの概要は表 1.5.6-1 に示す。

有効性

プライマリーエンドポイントである投与後 26 週における成長速度の解析から、ソマプシタンを投与した群（用量群：0.04、0.08 及び 0.16mg/kg/週）において、用量反応関係が認められ、この結果は身長に関するエンドポイントの評価からも裏付けられた。また、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週は検討したソマプシタンの用量の中で最も効果が大きく、ノルディトロピン（0.034 mg/kg/日）と比較して、一貫して最も大きい効果を示した。

セカンダリーエンドポイントである投与後 52 週における成長速度及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量は、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で統計的に有意に大きかった。主要及び延長期間（投与後 52 週まで）において、ソマプシタンの 3 用量（0.04、0.08、0.16mg/kg/週）について用量依存的な増加が見られた。さらに、208 週までの有効性結果から、ソマプシタンの長期投与時の有効性が支持された。また、平均 IGF-I SD スコアは、ベースラインから 208 週まで、ソマプシタンを投与したすべての群で+2 を下回っていた。

また、患者報告アウトカム（PRO）調査票（TRIM‐CGHD および TB‐CGHD）の結果は、208 週までの疾患の障壁に対し、全般的にソマプシタン投与群において良好な結果を示した。156 週でノルディトロピンからソマプシタン 0.16 mg/kg/週に切り替えた被験者では、208 週の PRO 調査票（TB-CGHD）のデータにおいて、156 週の結果に比べ治療に対する障壁が低下する傾向がみられた。

安全性

ソマプシタンの皮下投与の忍容性は、検討したすべての用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）で良好であり、投与後 208 週までにノルディトロピン群と比較して臨床的に問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題（注射部位反応を含む）は認められなかった。

本試験で得られた結果及び第 1 相試験並びに本試験で得られたデータに基づく、母集団薬物動態／薬力学解析より、第 3 相試験で検討する本剤の用量として、0.16 mg/kg/週を選択することとした。

第 3 相臨床試験（4263 試験）

小児 GHD 患者を対象として、52 週間の無作為割り付け、非盲検 2 群（ソマプシタン及びノルディトロピン）比較試験期間にソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性をノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較した後、3 年間の単群延長試験期間においてソマプシタンの週 1 回投与の安全性を評価する試験である。これまでに、52 週間の主要期間及び 52 週間の安全性延長期間（計 104 週間）を完了し、結果が得られている。試験デザインの概要は表 1.5.6-1 に示す。

有効性

プライマリーエンドポイントである投与後 52 週の成長速度について、ノルディトロピン群（0.034 mg/kg/日投与）に対するソマプシタン群（0.16 mg/kg/週投与）の非劣性が検証された。また、セカンダリーエンドポイントである投与後 52 週の成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢のベースラインからの変化量は、ソマプシタン群とノルディトロピン群で統計的な有意差は認められなかった。さらに、52 週の IGF-I SD スコアは、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同等であり、平均 IGF-I SD スコアは基準範囲内（-2～+2）であった。

PRO 調査票のうち、小児の治療に対する障壁の評価（TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P）は、投与後 52 週のスコアでは、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で良好な傾向が見られた。また、TRIM-CGHD-O のすべてのドメイン（身体の健康スコア、情緒面の健康スコア及び社会的健康スコア）を通して評価した小児／被験者における疾患に対する障壁は、ソマプシタン群とノルディトロピン群のいずれの群においても投与後 52 週で改善がみられ、その改善の程度は同程度であった。

2 年目の成長速度は、104 週間を通じてソマプシタンを投与した被験者と 52 週でノルディトロピンからソマプシタン投与に切り替えた被験者で同様であった。さらに、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢の 104 週までの変化量は、104 週間を通じてソマプシタンを投与した被験者と 52 週でノルディトロピンからソマプシタン投与に切り替えた被験者で同様であった。
104 週間を通じてソマプシタンを投与した被験者と 52 週でノルディトロピンからソマプシタン投与に切り替えた被験者のいずれにおいても、104 週の IGF-I SD スコアの平均は基準範囲内（-2～+2）であり、群間で同様であった。

安全性

ソマプシタンの安全性プロファイルは、1 日 1 回投与の GH 製剤のよく知られている安全性プロファイルと同様であり、臨床的に問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題は認められなかった。

以上より、ソマプシタン（0.16mg/kg）を週 1 回投与した際の有効性（成長速度及び身長に関するエンドポイント）及び安全性（有害事象等）は、小児 GHD に対する既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤による治療と同様であることが示唆された。

1.5.6.3　15 mg 製剤

15 mg 製剤は、小児 GHD に対する第 2 相及び第 3 相臨床試験において、5 mg 及び 10 mg 製剤と共に使用され、臨床使用経験が得られている。これらの試験から得られたデータを用いて、薬物動態及び薬力学的作用（母集団薬物動態及び IGF-I SD スコア）、有効性（成長速度）及び安全性（有害事象）を異なる製剤を用いた被験者間で評価したところ、10 mg 及び 15 mg 製剤間の臨床的同等性が裏付けられた。

表 1.5.6-1　　ソマプシタンの小児 GHD に対する一変申請及び 15 mg 製剤の剤形追加に係る承認申請の臨床データパッケージの概要

試験 ID	相	試験の目的／試験デザイン	被験者数	曝露被験者数	治験薬の用法・用量	評価資料 (Y/N)
3915 完了	1	**ヒトへの初回投与試験** 目的:ソマプシタンの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 試験デザイン: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	無作為割り付け予定被験者数／完了予定被験者数:健康成人被験者（非アジア人及び日本人）112 例／112 例	曝露被験者数:105 例 単回投与:健康成人被験者 40 例（5 コホート） 反復投与:健康成人被験者 65 例（4 コホート）（日本人:32 例、非アジア人 33 例）	各コホートに健康男性被験者 8 例（ソマプシタン 6 例、プラセボ 2 例）。反復投与パートでは、日本人及び非アジア人での投与を並行で実施。 単回投与パート:ソマプシタン（0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg）又はプラセボ単回皮下投与 反復投与パート: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	Y GHD
4042 完了	1	**小児 GHD 患者を対象とした国際共同試験** 目的:ノルディトロピンに対するソマプシタンの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 試験デザイン:単回投与、用量漸増 試験期間：1 週間	無作為割り付け予定被験者数／完了予定被験者数:小児 GHD 32 例／28 例	曝露被験者数:32 例 ソマプシタン:24 例 ノルディトロピン:8 例	4 コホートに小児 GHD 患者 8 例（ソマプシタン 6 例、ノルディトロピン 2 例）。 ソマプシタン（0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg）週 1 回単回皮下投与 ノルディトロピン 0.03 mg/kg1 日 1 回 7 日間皮下投与	Y GHD
4172 進行中	2	**小児 GHD 患者を対象とした国際共同試験** 目的:ノルディトロピンに対するソマプシタンの有効性、安全性、用量設定 試験デザイン:無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間（用量が盲検化されたソマプシタン 3 群及び非盲検、実薬対照のノルディトロピン 1 群の計 4 群） 試験期間：52 週間（主要期間及び延長期間）＋104 週間（安全性延長期間）＋208 週間（長期安全性延長期間）	主要期間における無作為割り付け予定被験者数／安全性延長期間における完了被験者数:hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 60 例／53 例	主要期間（最初の 26 週間）: 曝露被験者数:59 例（日本人 12 例） ソマプシタン: 0.04 mg/kg/週:16 例 0.08 mg/kg/週:15 例 0.16 mg/kg/週:14 例 ノルディトロピン 0.034 mg/kg/日: 14 例	**主要期間及び延長期間（52 週間）:** コホート I において、二次性徴初来前の小児 GHD 患者を 52 週間の 3 用量のソマプシタンの投与を受ける群又はノルディトロピンの投与を受ける群に無作為割り付け（割り付け比率 1:1:1:1）。 ソマプシタン週 1 回皮下投与:0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週 ノルディトロピン 1 日 1 回皮下投与:0.034 mg/kg/日 **安全性延長期間（104 週間）:** ソマプシタンの投与を受けていた被験者は 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの投与を受けるよう割り当てられた。0.034 mg/kg/日のノルディトロピンの投与を受けていた被験者はノルディトロピンによる治療を継続した。	Y GHD/ 15 mg[b]

試験 ID	相	試験の目的／試験デザイン	被験者数	曝露被験者数	治験薬の用法・用量	評価資料 (Y/N)
		試験期間（合計）：7 年以上			**長期安全性延長期間（208 週間）[a]:** すべての被験者は 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの投与を受ける。	
4263 進行中	3	**小児 GHD 患者を対象とした国際共同試験** 目的:小児 GHD を対象としたノルディトロピンに対するソマプシタンの有効性、安全性 試験デザイン:無作為割り付け、非盲検、2 群（ソマプシタン及びノルディトロピン）。52 週後にソマプシタンの週 1 回投与とノルディトロピンの 1 日 1 回投与の効果及び安全性を比較し、その後 3 年間の 1 群の安全性延長期間でソマプシタンの週 1 回投与の安全性を評価するよう計画。 試験期間（合計）：208 週間（4 年）	無作為割り付け予定被験者数: hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 192 例	無作為割り付け被験者数／曝露被験者数:200 例（日本人 30 例） 小児 GHD をソマプシタン又はノルディトロピンの投与を受ける群に無作為割り付け（割り付け比率 2:1）。	**主要期間（52 週間）:** 小児 GHD をソマプシタン又はノルディトロピンの投与を受ける群に無作為割り付け（割り付け比率 2:1）。 ソマプシタン週 1 回皮下投与:0.16 mg/kg/週 ノルディトロピン 1 日 1 回皮下投与:0.034 mg/kg/日 **安全性延長期間（3 年間）:** 安全性を評価するための、3 年間の 1 群の 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回皮下投与。	Y GHD/ 15 mg[b]

[a]: 4172 試験の長期安全性延長期間では、年齢 2 歳 26 週未満（コホート II）及び年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）、17 歳以下（コホート III）の被験者を登録し、0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与を受ける。

[b]: この母集団 PK/PD 解析の評価は、15 mg 製剤の剤形追加に係る承認申請のみに寄与する。

1.5.7　臨床的位置付け

小児GHDは、GHの分泌不全に起因する低身長症である。小児GHDに対する現行の標準治療は、半減期が短く、1日1回の皮下投与を必要とするGH製剤による補充療法であるが、アドヒアランスの不良も報告されている[7]。注射回数を大幅に減らすことができる、長時間作用型のGH製剤の開発は、従来の1日1回投与のGH治療の負担軽減が可能となり、アドヒアランス及び治療の継続性、そして臨床的ベネフィット及び転帰の明確な改善がもたらされることが期待できる[10]。

本剤は、既承認であるノルディトロピンで 10 年以上の使用実績のあるペン型注入器と同型を用いており、ノルディトロピンを使用していた患者にとっては、従来と同じ操作で本剤を投与することができる。また、本剤は 2023 年 3 月現在、成人成長ホルモン分泌不全症の適応をすでに取得している唯一の週 1 回投与の成長ホルモン製剤であり、治療を必要とする患者は、小児期より成人まで、同じ製剤を使用し続けることが可能である。

本剤の推奨投与量は、体重 kg 当たりの用量を設定しており、小児では成長に伴い体重が増加し、より高い投与量での治療が必要となる。15 mg 製剤が使用可能になることで、大多数の患者は複数回に分けて注射する必要がなくなり、小児に対する治療の障壁を最小限に抑えることが可能である。

本邦において 2023 年 3 月現在、小児 GHD を適応とした週 1 回投与の成長ホルモン製剤は 1 剤が承認されているが、有効成分及びペン型注入器が異なる本剤は、小児 GHD に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

以上より、本剤の新効能医薬品にかかる承認事項の一部変更及び剤形追加を以下の通り申請することとした。

効能又は効果（案）：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

用法及び用量（案）：

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.16 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。なお、用量は、患者の反応等に応じて個別に調整する。

剤形追加する製剤（成長ホルモン分泌不全性低身長症に対してのみ）：ソグルーヤ皮下注 15mg

参考文献

[1] Rosenfeld RG. Growth hormone deficiency in children. Endocrinology (Degroot LJ, Jameson JL, Eds), 4th edition, W B Saunders. 2001:503-19.

[2] 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.

[3] 小児慢性特定疾病情報センター（Information center for specific pediatric chronic diseases, Japan）. Available from https://www.shouman.jp/disease/details/05_04_006/

[4] Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019;25(11):1191-232.

[5] 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.

[6] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Horm Res Paediatr. 2016;86(6):361-97.

[7] Geisler A, Lass N, Reinsch N, Uysal Y, Singer V, Ravens-Sieberer U, et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment. Horm Res Paediatr. 2012;78(2):94-9.

[8] 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.

[9] Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerre L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. Qual Life Res. 2017;26(7):1673-86.

[10] Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. Eur J Endocrinol. 2016;174(6):C1-8.

ソグルーヤ皮下注 5mg
ソグルーヤ皮下注 10mg
ソグルーヤ皮下注 15mg

成長ホルモン分泌不全性低身長症及び
15 mg 製剤剤形追加

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
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） 4

1.6.1　外国における許可及び使用状況

「成長ホルモン分泌不全性低身長症」を効能又は効果として、2023 年 3 月 31 日現在、以下の国・地域にて、製造販売承認申請を行い、審査中又は承認されている。

申請した国／地域	申請年月日	承認年月日
欧州連合（EU）	2022 年 6 月 24 日	審査中
米国	2022 年 6 月 28 日	審査中
サウジアラビア	2022 年 7 月 25 日	2023 年 1 月 24 日
[redacted]	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中
	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日	審査中

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の CCDS を添付する。

Company Core Data Sheet

Somapacitan/ NNC0195-0092

CCDS

Author
Name
Department

Table of Contents

Page

[redacted]

ソグルーヤ皮下注 5mg
ソグルーヤ皮下注 10mg
ソグルーヤ皮下注 15mg

成長ホルモン分泌不全性低身長症及び
15 mg 製剤剤形追加

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
表目次 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 エヌジェンラ皮下注の添付文書 4
1.7.2.2 ノルディトロピン フレックス プロ注の添付文書 9

表目次

ページ

表 1.7.1-1 同種同効品一覧 3

1.7.1　同種同効品一覧表

「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」の効能又は効果にて承認を取得しているヒト成長ホルモン製剤のうち、エヌジェンラ皮下注及びノルディトロピン フレックスプロ注を本剤の同種同効品として表 1.7.1-1 に示し、添付文書を 1.7.2.1 及び 1.7.2.2 にそれぞれ添付する。

表 1.7.1-1　同種同効品一覧

	申請品目	同種同効品 A	同種同効品 B
販売名	ソグルーヤ皮下注 5mg ソグルーヤ皮下注 10mg ソグルーヤ皮下注 15mg	エヌジェンラ皮下注 24mg ペン エヌジェンラ皮下注 60mg ペン	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
一般的名称	ソマプシタン（遺伝子組換え）	ソムアトロゴン（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	ファイザー株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
効能又は効果	<ソグルーヤ皮下注 5mg、同皮下注 10mg> 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） <ソグルーヤ皮下注 5mg、同皮下注 10mg 及び同皮下注 15mg> 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	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
添付文書改訂日	-	2022 年 4 月改訂（第 2 版）	2022 年 4 月改訂（第 1 版）

1.7.2　同種同効品の添付文書

1.7.2.1　エヌジェンラ皮下注の添付文書

エヌジェンラ皮下注の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

＊2022年4月改訂（第2版）
2022年1月作成

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月
生物由来製品、処方箋医薬品注）

長時間作用型遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤
ソムアトロゴン（遺伝子組換え）注

日本標準商品分類番号
872412

エヌジェンラ®皮下注24mgペン
エヌジェンラ®皮下注60mgペン
Ngenla Inj.24mg Pens
Ngenla Inj.60mg Pens

	24mg	60mg
承認番号	30400AMX00006	30400AMX00007
販売開始	2022年4月	2022年4月

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
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。］

3．組成・
3.1 組成
エヌジェンラ皮下注24mgペン及び同60mgペンは、下記の成分を含むカートリッジを医薬品ペン型注入器にセットした注射剤である。

販売名	エヌジェンラ皮下注24mgペン	エヌジェンラ皮下注60mgペン
容	1カートリッジ中 1.2mL	1カートリッジ中 1.2mL
有効成分	ソムアトロゴン （遺伝子組換え）a) 24mg	ソムアトロゴン （遺伝子組換え）a) 60mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物　3.1mg クエン酸水和物　0.3mg L-ヒスチジン　1.9mg 塩化ナトリウム　10mg 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　2mg m-クレゾール　4mg	クエン酸ナトリウム水和物　3.1mg クエン酸水和物　0.3mg L-ヒスチジン　1.9mg 塩化ナトリウム　10mg 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　2mg m-クレゾール　4mg

a）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エヌジェンラ皮下注24mgペン	エヌジェンラ皮下注60mgペン
性状	無色～淡黄色澄明の液剤	
pH	6.3～6.9	
浸透圧比	約1.2（生理食塩液に対する比）	

4．効能又は
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

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

6．用法及び
通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として0.66mg/kgを1週間に1回皮下投与する。

7．用法及び用量に関連する
7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与すること。
7.2 本剤の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、変更前後の投与間隔が3日以上になるようにすること。

8．重要な基本的
8.1 本剤の投与中は、血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は投与量の減量を考慮すること。
8.2 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、11.1.4参照］
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。
・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
9.1 合併症・既往歴等のある患者
＊9.1.1 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者
糖尿病患者では、投与開始前に血糖（血糖値、HbA1c等）及び糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）の病勢をコントロールしておくこと。投与開始後は定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、また、糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）を含め、患者の状態を注意深く観察すること。必要に応じて、糖尿病用薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病の症状の顕在化又は悪化が認められた場合は、本剤の投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者（肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等）では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。［8.2、10.2、11.1.4参照］
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
ときに一過性の浮腫があらわれることがある。
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトにおける妊娠、胎児又は出生児への影響は不明である。
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。母乳中への移行については不明である。

10. 相

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]	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	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	エストロゲンがIGF-I産生を抑制するため。
* 糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等 [9.1.1参照]	本剤投与により、血糖値が上昇することがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、これらの薬剤の投与量の調整を行うこと。	成長ホルモンがインスリン感受性を低下させるため。
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.

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 痙攣（頻度不明）

11.1.2 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

11.1.3 ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.1.4 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。[8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害		嘔吐	
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛(47.7%)、注射部位紅斑（7.3%）、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位内出血、注射部位熱感	注射部位炎症、注射部位肥厚	注射部位変形、注射部位蕁麻疹
眼障害		眼瞼浮腫	
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	滑膜炎、成長痛	
血液及びリンパ系障害	貧血	好酸球増加症	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		扁桃肥大	
神経系障害	頭痛	感覚鈍麻、失神、浮動性めまい	
腎及び尿路障害		多尿	
精神障害		易刺激性、初期不眠症	
代謝及び栄養障害	低インスリン血症、食欲亢進	高トリグリセリド血症、低コレステロール血症、低血糖、肥満	
内分泌障害		甲状腺機能低下症	
皮膚及び皮下組織障害	特発性蕁麻疹		
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		メラノサイト性母斑	
臨床検査	遊離脂肪酸増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	低比重リポ蛋白減少	

14. 適用上

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 注射部位を腹部、大腿、臀部、上腕として、投与ごとに順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。

14.1.2 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。また、32ゲージ（G）又はより太い注射針を使用すること。本剤はA型専用注射針との適合性の確認を海外製品のBDマイクロファイン（31G）、NovoFine（31G）及びNovoFine-Plus（32G）で行っている。

14.1.3 注射針は毎回新しいものを注射直前に取り付けること。注射後、注射針は廃棄すること。

14.1.4 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。

14.1.5 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.1.6 カートリッジに濁りや黄変を認めた場合は使用しないこと。

14.1.7 投与量が1回に設定できる量を超える場合は、複数回に分けて注射すること。1回あたりの設定投与量は、エヌジェンラ皮下注24mgペンでは0.2～12mg、エヌジェンラ皮下注60mgペンでは0.5～30mgである。

15. その他

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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、脳腫瘍等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。

15.1.2 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。

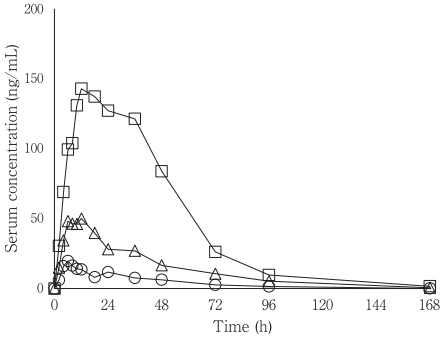
15.1.3 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象に本剤を1週間に1回皮下投与した臨床試験において、主要期間（投与12ヵ月時まで）のいずれかの時点で抗ソムアトロゴン抗体が認められた患者の割合は、国内第Ⅲ相試験では81.8%（18/22例）、海外第Ⅲ相試験では77.1%（84/109例）であった。また、国内第Ⅲ相試験の投与24ヵ月時点で抗ソムアトロゴン抗体が認められた患者の割合は、ベースラインから本剤を継続投与した群（継続投与群）では72.7%（16/22例）、12ヵ月時点でジェノトロピンから本剤に切り替えた群（切り替え投与群）では55.0%（11/20例）であった。大部分が抗ヒト成長ホルモン抗体であり、ソムアトロゴンに含まれるヒト絨毛性性腺刺激ホルモンのβサブユニットのC末端ペプチド部分（hCG-CTP）に対する抗体が認められた被験者は少なく、hCG-CTPに対する抗体の発現は一過性と考えられた。国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の評価対象期間を通じて抗ソムアトロゴン抗体が認められた被験者のうち、中和抗体は4例に認められたが、1例を除き一過性であった。

16. 薬

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（17例）に本剤2.5、7.5及び15mgを単回皮下投与したときの血清中薬物濃度－時間推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。



用量（mg）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}（ng・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
2.5 （5例）	21.0±14.2	666.7±292.5	6.0［4.0，24.0］	22.1±8.2[a]
7.5 （6例）	53.9±21.9	2249.7±661.6	12.0［6.0，18.0］	22.4±2.0[b]
15 （6例）	160.1±133.8	7502.3±5170.5	15.0［10.0，48.0］	21.9±7.2

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［範囲］
a）3例
b）5例

16.1.2 反復投与

小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者（11～15例）に本剤を週1回又はジェノトロピン0.034mg/kgを1日1回反復皮下投与したとき、投与2週目における本剤投与時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与2週目におけるジェノトロピン投与時のAUC_{last}は、133.6ng・h/mL、C_{max}は17.3ng/mL、$t_{1/2}$は3.52時間及びt_{max}は2時間であった[2]（外国人データ）。

用量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}（ng・h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
0.25 （13例）	460.0	10829.7	12	36.10
0.48 （15例）	810.2	20447.6	12	18.27
0.66 （13例）	1150.9	28013.1	6	22.43

平均値

16.1.3 母集団薬物動態解析

本剤0.25、0.48及び0.66mg/kg[注]を投与した日本人及び外国人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者145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、日本人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者に本剤0.66mg/kgを週1回反復皮下投与したときの定常状態におけるC_{max}は756±295ng/mL、AUC_{ss}は26200±9680ng・h/mLと推定された（いずれも平均値±標準偏差）[3]。

16.8 その他

本剤0.25、0.48及び0.66mg/kg[注]を週1回反復皮下投与した小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者41例から得られた血清中本薬濃度及びIGF-I値に基づく母集団薬物動態/薬力学解析に基づくと、定常状態におけるIGF-Iのパラメータは以下のとおり推定された[4]（外国人データ）。

用量（mg/kg）	IGF-I C_{max}（ng/mL）	IGF-I AUC_{last}（ng・h/mL）	IGF-I t_{max}（day）
0.25	147±71	705±342	2.04［1.54，2.29］
0.48	183±60	895±285	2.29［2.04，2.96］
0.66	214±106	1080±530	2.58［2.38，2.92］

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［範囲］
注）本剤の承認された用量は0.66mg/kg/週である。

17．臨

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

日本人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象に本剤投与群22例に本剤0.66mg/kg/週（0.25mg/kg/週から投与を開始し、2週間隔で0.48mg/kg/週、0.66mg/kg/週へと漸増）を週1回皮下投与し、ジェノトロピン投与群22例にジェノトロピン0.025mg/kg/日を毎日皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから12ヵ月後の年間成長速度の最小2乗平均値[注1)]±標準誤差は本剤投与群で9.65±0.29cm/年、ジェノトロピン投与群で7.87±0.29cm/年であり、その差（本剤投与群―ジェノトロピン投与群）の点推定値（95%信頼区間）は1.79（0.97,2.61）cm/年であった。差の点推定値は有効性判定基準-1.8cm/年を上回った。ベースラインから12ヵ月後までのIGF-I SDスコアの変化量の平均値±標準偏差は、本剤投与群で2.89±0.78、ジェノトロピン投与群で0.99±0.70であった。

ベースラインから12ヵ月時点までの副作用発現頻度は本剤投与群で77.3%（17/22例）、ジェノトロピン投与群で18.2%（4/22例）であった。報告された主な副作用は、本剤投与群で注射部位疼痛72.7%（16/22例）及び注射部位紅斑9.1%(2/22例)、ジェノトロピン投与群で注射部位疼痛13.6%(3/22例)であった。

12ヵ月時点から24ヵ月時点までの期間の年間成長速度の平均値±標準偏差は、ベースラインから本剤を継続投与した群（継続投与群）22例で7.55±1.05cm/年、12ヵ月時点でジェノトロピンから本剤に切り替えた群（切り替え投与群）19例で7.94±1.08cm/年であった。12ヵ月時点から24ヵ月時点までのIGF-I SDスコアの変化量の平均値±標準偏差は、本剤投与群で0.17±0.75、ジェノトロピン投与群で2.32±0.97であった。

12ヵ月時点から24ヵ月時点までの副作用発現頻度は、継続投与群で50.0%（11/22例）、切り替え投与群で60.0%（12/20例）であり、報告された副作用は、継続投与群では注射部位疼痛50.0%（11/22例）及び成長痛4.5%（1/22例）、切り替え投与群では注射部位疼痛60.0%（12/20例）であった。

注1）共分散分析［質的変数：投与群、性別、量的変数：ベースライン時の身長標準偏差スコア及びベースライン時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］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

外国人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象に本剤投与群109例に本剤0.66mg/kg/週を週1回皮下投与し、ジェノトロピン投与群115例にジェノトロピン0.034mg/kg/日を毎日皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから12ヵ月後の年間成長速度の最小2乗平均値[注2)]±標準誤差は本剤投与群で10.10±0.27cm/年、ジェノトロピン投与群で9.78±0.25cm/年であり、その差（本剤投与群―ジェノトロピン投与群）の点推定値（95%信頼区間）は0.33(-0.24,0.89)cm/年であった。差の95%信頼区間の下限値が非劣性マージン-1.8cm/年を上回ったため、本剤投与群のジェノトロピン投与群に対する非劣性が検証された。ベースラインから12ヵ月後までのIGF-I SDスコアの変化量の平均値±標準偏差は、本剤投与群で2.60±1.26、ジェノトロピン投与群で1.02±0.87であった。

副作用発現頻度は本剤投与群で54.1%（59/109例）、ジェノトロピン投与群で39.1%（45/115例）であった。報告された主な副作用は、本剤投与群で注射部位疼痛39.4%(43/109例)、注射部位紅斑8.3%(9/109例)、注射部位そう痒感5.5%(6/109例)、ジェノトロピン投与群で注射部位疼痛25.2%（29/115例）であった。

注2）共分散分析［質的変数：投与群、年齢群、性別、ベースライン時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及び地域、量的変数：ベースライン時の身長標準偏差スコア］

18．薬

18.1 作用機序

ソムアトロゴンは半減期を延長させるためにヒト成長ホルモンにヒト絨毛性性腺刺激ホルモンのβサブユニットのC末端ペプチドを融合した糖タンパク質であり、成長ホルモン受容体に結合後、STAT5bシグナル伝達経路の活性化及び血中IGF-I濃度の上昇を引き起こし、その結果、小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者の成長速度を高める。

18.2 体重増加作用

下垂体切除及び正常ラットにソムアトロゴンを皮下投与したところ、用量依存的に体重増加作用を示した。

18.3 IGF-I誘導作用

ラット及びアカゲザルにソムアトロゴンを皮下投与したところ、血清中IGF-I濃度が上昇した。

19．有効成分に関する理化学

一般的名称：ソムアトロゴン（遺伝子組換え）
Somatrogon（genetical recombination）
分子式：$C_{1359}H_{2125}N_{361}O_{420}S_7$
分子量：約40,000
本質：ソムアトロゴンは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～28、220～247及び248～275番目は、それぞれヒト絨毛性性腺刺激ホルモンβサブユニットのC末端ペプチド、29～219番目はヒト成長ホルモンからなる。ソムアトロゴンは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソムアトロゴンは、275個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

20．取扱い上

20.1 凍結を避けること。

20.2 使用開始後は、ペンキャップをして2～8℃で保存し、使用開始後4週間以内に使用すること。薬剤がなくなった場合、及び使用期限を越えた場合は使用しないこと。

21．承

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．

〈エヌジェンラ皮下注24mgペン〉
1筒

〈エヌジェンラ皮下注60mgペン〉
1筒

23．主

1） 日本人及び外国人健康成人の薬物動態（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.2）
2） 日本人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者の薬物動態（2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.1）
3） 社内資料：日本人及び外国人成長ホルモン分泌不全性低身長症患者における母集団PK解析の結果
4） 社内資料：日本人成長ホルモン分泌不全性低身長症患者における母集団PD解析によるIGF-Iパラメータのシミュレーション

24．文献請求先及び問い合

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

25．保険給付上

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2023年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

26．製造販売

26.1 製造販売元

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

1.7.2.2　ノルディトロピン フレックス プロ注の添付文書

ノルディトロピン フレックス プロ注の添付文書を添付する。

最新の添付文書を参照すること

*2022年4月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号	872412

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：＜5mg, 10mg＞2年
　　＜15mg＞21ヵ月

	承認番号	販売開始
5mg	22200AMX00390000	2010年10月
10mg	22200AMX00391000	
15mg	22200AMX00392000	

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤
ソマトロピン（遺伝子組換え）

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® Injection

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 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。］［9.1.2、9.1.3参照］
2.2 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（1.5mL）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
添加剤	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

本剤は大腸菌を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

	ノルディトロピン フレックスプロ注		
	5mg	10mg	15mg
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		
識別（キャップ、カートリッジホルダー及び注入ボタンの色）	黄色	青色	緑色

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。

4. 効能又は効果

○骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
○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

5. 効能又は効果に関連する注意

＜成長ホルモン分泌不全性低身長症＞

5.1 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＞

5.2 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。

5.3 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。
・成長速度　≧4.0cm/年
・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
・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＞

5.4 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。

5.5 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。
・成長速度　≧4.0cm/年
・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
・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＞

5.6 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。

5.6.1 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。
・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。
・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。

5.6.2 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。
・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。
・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＞

5.7 適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

5.7.1 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。

5.7.2 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

5.7.3 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。

5.8 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。

·成長速度　≧4cm/年

·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

·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＞

5.9 適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

5.9.1 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等政策研究事業 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。

5.9.2 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

5.10 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。

·成長速度　≧4cm/年

·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

·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。

6. 用法及び用量

効能又は効果	用法及び用量
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。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜成人成長ホルモン分泌不全症＞

7.1 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。［8.3 参照］

7.2 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。［8.3 参照］

＜SGA 性低身長症＞

7.3 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＞

7.4 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）。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

＊8.1 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1c の上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c 等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。特にターナー症候群においては、耐糖能の低下を合併することがあり、経過を注意深く観察すること。［9.1.1、11.1.5 参照］

8.2 甲状腺機能低下症があらわれ又は悪化し、本剤による治療効果が低下することがある。甲状腺機能を定期的に検査し、必要に応じて、適切な治療を行うこと。［11.2 参照］

＊＜成人成長ホルモン分泌不全症＞

8.3 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。［7.1、7.2 参照］

8.4 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。［10.2 参照］

8.5 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。

8.6 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＞

8.7 治療前及び治療中には、IGF-I を 3 ヵ月～6 ヵ月に 1 回、HbA1c、空腹時又は随時血糖、TSH、fT4、骨年齢を 6 ヵ月～1 年に 1 回測

定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

8.8 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

＊ **9.1.1 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者**

糖尿病患者では、投与開始前に血糖（血糖値、HbA1c 等）及び糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）の病勢をコントロールしておくこと。投与開始後は定期的に血糖値、HbA1c 等を測定し、また、糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）を含め、患者の状態を注意深く観察すること。必要に応じて、糖尿病用薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病の症状の顕在化又は悪化が認められた場合は、本剤の投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。

耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者（肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等）では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。[8.1、10.2、11.1.5 参照]

9.1.2 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

脳腫瘍の進行や再発の観察を十分に行うこと。成長ホルモンは細胞増殖作用を有する。[2.1 参照]

9.1.3 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。成人成長ホルモン分泌不全症の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。[2.1 参照]

9.1.4 心疾患のある患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

9.1.5 大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者

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。本剤により症状の悪化を助長する可能性がある。

9.2 腎機能障害患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

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。[2.2 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。

9.8 高齢者

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。一般に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。

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	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 [8.4 参照]	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンが IGF-I 産生を抑制するため。
＊	糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等 [9.1.1参照]	本剤投与により、血糖値が上昇することがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、これらの薬剤の投与量の調整を行うこと。	成長ホルモンがインスリン感受性を低下させるため。
＊	甲状腺ホルモン [8.2参照]	本剤投与により甲状腺機能低下が顕在化又は悪化することがあるので、甲状腺ホルモンの用量に注意すること。	成長ホルモンの投与により、中枢性（二次性）甲状腺機能低下症があらわれることがあるため。

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 0脚の悪化（頻度不明）

0 脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与した場合に、0脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。

11.1.2 けいれん(頻度不明)

11.1.3 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

11.1.4 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。

11.1.5 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。[8.1、9.1.1 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			そう痒(症)、発疹(じん麻疹、紅斑等)	
内分泌		TSH上昇及び低下、耐糖能低下	T_3値の増加及び減少、T_4値の増加及び減少、甲状腺機能低下症注)	
肝臓		ALT上昇	AST上昇、γ-GTP上昇	
消化器			嘔気、嘔吐、腹痛	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛	筋痛、四肢痛、背部痛	踵骨骨端炎、筋痙縮、筋骨格硬直	大腿骨骨頭壊死、有痛性外脛骨、外骨腫、大腿骨骨頭辷り症、周期性四肢麻痺、側弯症等の脊柱変形の進行、関節硬直
投与部位			注射部位反応(熱感・疼痛・発赤・硬結)	皮下脂肪の消失
神経系		倦怠感、頭痛、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
その他	浮腫	ALP上昇	LDH上昇、血清P上昇、蛋白尿、白血球数上昇、遊離脂肪酸上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、好酸球増多	CK(CPK)上昇、ミオグロビン上昇

注）[8.2 参照]

13. 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)]。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

＊(1) 本剤の使用にあたっては必ず添付の取扱説明書を読むこと。また本剤は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) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

(3) 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。

(4) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

(5) 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。

14.1.2 投与部位

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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[注)]	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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＜成長ホルモン分泌不全性低身長症＞

17.1.1 国内第III相試験（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。

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。

治療歴の無い被験者（安全性解析対象症例15例）で4例6件、治療歴を有する被験者（安全性解析対象症例36例）で5例7件の副作用が認められた[4)]。

17.1.2 国内第III相試験（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。

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。

治療歴の無い被験者及び有する被験者(安全性解析対象症例21例）いずれにおいても副作用は認められなかった[5)]。

17.1.3 国内第III相試験（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。

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。

治療歴の無い被験者及び有する被験者（安全性解析対象症例53例）でそれぞれ1例1件の副作用が認められた[6)]。

＜ターナー症候群における低身長＞

17.1.4 国内第III相試験（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。

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

0.5国際単位/kg/週の投与を受けた被験者を含む91例中13件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた[7)]。

＜軟骨異栄養症における低身長＞

17.1.5 国内第III相試験（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。

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

治療歴の無い被験者及び有する被験者（0.5国際単位/kg/週の投与を受けた被験者を含む60例）いずれにおいても副作用は認められなかった[8)]。

＜成人成長ホルモン分泌不全症＞

17.1.6 国内第III相試験（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

副作用発現頻度は 67.8%（40/59 例）であった。主な副作用（発現頻度が 10%以上であった事象）は関節痛 20.3%（12/59 例）、末梢性浮腫 18.6%（11/59 例）、浮腫 13.6%（8/59 例）及び感覚鈍麻 10.2%（6/59 例）であった[9]。

17.1.7 国内第 III 相試験（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

副作用発現頻度は、用量調整群で 57.7%（41/71 例）、固定用量群で 59.5%（22/37 例）であった。

主な副作用（いずれかの治療群で 10%以上）は、インスリン様増殖因子（IGF-I）増加で、用量調整群で 12.7%（9/71 例）、固定用量群で 18.9%（7 例/37 例）であった[10]。

＜SGA 性低身長症＞

17.1.8 国内第 III 相試験

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	0.23mg/kg/週	0.55±0.05（n=33）	0.79±0.07（n=33）	1.08±0.09（n=30）
	0.47mg/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	0.23mg/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）
	0.47mg/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	0.23mg/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）
	0.47mg/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。

副作用発現頻度は、0.23mg/kg/週群で 24.2%（8/33 例）、0.47mg/kg/週群で 41.2%（14/34 例）であった。主な副作用（いずれかの治療群で 8%以上）は、関節痛で 0.23mg/kg/週群で 3.0%（1/33 例）、0.47mg/kg/週群で 11.8%（4/34 例）、四肢痛で 0.23mg/kg/週群で 6.1%（2/33 例）、0.47mg/kg/週群で 8.8%（3/34 例）であった[11]。

＜ヌーナン症候群における低身長＞

17.1.9 国内第 III 相試験

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

（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	0.23mg/kg/週（n=25）	0.84±0.09	0.63（0.38, 0.88）p<0.0001
	0.47mg/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	0.23mg/kg/週（n=25）	-3.24±0.76	-2.62±0.71	-2.40±0.72
	0.47mg/kg/週（n=26）	-3.25±0.71	-2.25±0.84	-1.78±0.94
成長速度 SD スコア	0.23mg/kg/週（n=25）	-1.99±1.17	2.80±1.13	0.58±1.59
	0.47mg/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。

副作用発現頻度は、0.23mg/kg/週群で 20.0%（5/25 例）、0.47mg/kg/週群で 19.2%（5/26 例）であった[12]。

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。この IGF-I が軟骨細胞に作用して骨格の成長をもたらす。また、hGH は脂肪、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。

18.2 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[13]。

18.3 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[14]。

19. 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）（JAN）
Somatropin (Genetical Recombination)（JAN）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
growth hormone human (genetical recombination)
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
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。

20. 取扱い上の注意

＜5mg 及び 10mg＞

20.1 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

＜15mg＞

20.2 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。

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

＜5mg＞
1.5mL［1本］
＜10mg＞
1.5mL［1本］
＜15mg＞
1.5mL［1本］

23. 主要文献

1) Gustafsson J. : Acta Paediatr Scand Suppl. 1989 ; 362 : 50-5
2) Randall R.V. : Endocrinology. 1989 ; I : 34-54
3) 社内資料：海外（英国）において実施された生物学的同等性試験（2006年3月10日承認）
4) 新美仁男ほか：小児科臨床. 1999 ; 52 : 923-34
5) 高野加寿恵ほか：薬理と臨床. 1991 ; 1 : 71-81
6) 高野加寿恵ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 : 6812-26
7) 高野加寿恵ほか：Progr Med. 1989 ; 9 : 1236-47
8) 清野佳紀ほか：ホルモンと臨床. 1995 ; 43 : 1041-50
9) 社内資料：第III相試験（GHLiquid-1518）（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.2）
10) 社内資料：第III相試験(GHLiquid-1519)（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.3）
11) 社内資料：第III相試験（GHLiquid-1516、GHLiquid-1517中間解析）（2009年6月17日承認、CTD2.7.6.9）
12) 社内資料：第III相試験（GHLIQUID-4020中間解析）（2017年11月30日承認、CTD2.7.6.1）
13) Jørgensen K.D. : Acta Endocrinol. 1987 ; 114 : 124-31
14) 高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床. 1987 ; 35 : 1265-72

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

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。

novo nordisk®

ソグルーヤ皮下注 5mg
ソグルーヤ皮下注 10mg
ソグルーヤ皮下注 15mg

成長ホルモン分泌不全性低身長症及び
15 mg 製剤剤形追加

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 12
1.8.3 「効能又は効果」（案）及びその設定根拠 13
1.8.3.1 「効能又は効果」（案） 13
1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 13
1.8.4 「用法及び用量」（案）及びその設定根拠 15
1.8.4.1 「用法及び用量」（案） 15
1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 15
1.8.5 「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠 17
参考文献 21

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 12
表 1.8-2 成長関連パラメータ推定値のまとめ（投与後 52 週、4263 試験） 16
表 1.8-3 IGF-I SD スコア（投与後 52 週、4263 試験） 16

略語一覧

CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
ETD	:	estimated treatment difference（群間差の推定値）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全）
HSDS	:	height standard deviation score（身長 SD スコア）
HV	:	height velocity（成長速度）
HVSDS	:	height velocity standard deviation score（成長速度 SD スコア）
IGF-I	:	insulin-like growth factor I（インスリン様成長因子-I）
IGF-I SDS	:	insulin-like growth factor -I standard deviation score（インスリン様成長因子-I SD スコア）
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：「NN8640-4263」の場合「4263 試験」と表記する）。
somapacitan を日本語で表記する場合は、医薬品一般名称（JAN）に従いソマプシタンを用いる。

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

2023年4月作成（第2.4版）

日本標準商品分類番号	872412

貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：24ヵ月

	承認番号	販売開始
5mg	30300AMX00025000	2021年12月
10mg	30300AMX00026000	
15mg		

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 5mg
ソグルーヤ®皮下注 10mg
ソグルーヤ®皮下注 15mg

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（1.5mL）中

販売名		ソグルーヤ皮下注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマプシタン（遺伝子組換え）	5mg	10mg	15mg
添加剤	L-ヒスチジン	1.02mg	1.02mg	1.02mg
	D-マンニトール	66mg	66mg	66mg
	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	1.5mg	1.5mg	1.5mg
	フェノール	6.0mg	6.0mg	6.0mg
	塩酸	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

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
〈5mg・10mg〉
○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
〈5mg・10mg・15mg〉
○骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

5. 効能又は効果に関連する注意
〈成人成長ホルモン分泌不全症〉
5.1 本剤の適用は、成人成長ホルモン分泌不全症と診断された患者のうち、重症の基準に該当する患者に限定すること。診断及び重症の基準は、最新の「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」の病型分類を参照すること。
〈成長ホルモン分泌不全性低身長症〉
5.2 本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き」を参照すること。

6. 用法及び用量
〈成人成長ホルモン分泌不全症〉
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8.0mgとする。
〈成長ホルモン分泌不全性低身長症〉
通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として0.16mg/kgを、週1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。
7.2 投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から3日以内であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。投与日から3日を超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。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉
7.3 開始用量は、患者の年齢、性別、合併症等の患者の状態に応じて適宜増減すること。通常は1.5mgから投与を開始するが、60歳超の患者では1.0mg、経口エストロゲン服用中の女性患者では2.0mgを目安に投与を開始すること。中等度の肝機能障害患者では、低用量から投与を開始する等、慎重に投与すること。［9.3.2、9.8、10.2参照］
7.4 投与量は、臨床症状及び血清IGF-I濃度により調整すること。投与開始後、2～4週間に1回を目安に投与量の調整を行い、増量する場合は1回あたり0.5mg～1.5mgを目安とする。その後も定期的に血清IGF-I濃度を測定し、基準範囲上限を超えないようにする。副作用の発現や血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えた場合は、投与量の減量、一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。［8.5、8.7、17.1.1、17.1.2参照］
7.5 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1cの上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。［9.1.1、11.1.2参照］
8.2 甲状腺機能低下が顕在化又は悪化する可能性があるので、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］
8.3 本剤の投与により良性頭蓋内圧亢進の症状が悪化又は再発する可能性があるので、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。

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

8.5 本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるので、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。［7.4、10.2参照］

8.6 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
- 投与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。

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

8.7 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量又は投与中止を考慮すること。［7.4参照］

8.8 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

〈成長ホルモン分泌不全性低身長症〉

8.9 本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は投与量の減量を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者

糖尿病患者では、投与開始前に血糖（血糖値、HbA1c 等）及び糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）の病勢をコントロールしておくこと。投与開始後は定期的に血糖値、HbA1c 等を測定し、また、糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）を含め、患者の状態を注意深く観察すること。必要に応じて、糖尿病用薬の投与量の調整を行うこと。投与開始後に糖尿病の症状の顕在化又は悪化が認められた場合は、本剤の投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。

耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者（肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等）では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。［8.1、10.2、11.1.2参照］

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

成人成長ホルモン分泌不全症では、低用量での治療が望ましい。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。重度（eGFR が 30mL/min/1.73m^{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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットでは、成人成長ホルモン分泌不全症に対する本剤の最大臨床用量における推定曝露量の 5 倍で胎児の重量高値（5%）、260 倍で長骨の短小、長骨及び肋骨の肥厚及び彎曲が認められている。［2.3 参照］

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患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。［7.3参照］

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［8.4参照］	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型（11 β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
経口エストロゲン［7.3、8.5参照］	成長ホルモンの作用が抑制されることがある。成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者では本剤の増量を検討すること。	エストロゲンが IGF-I 産生を抑制するため。
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 等 ［9.1.1 参照］	本剤投与により、血糖値が上昇することがある。定期的に血糖値、HbA1c 等を測定し、これらの薬剤の投与量の調整を行うこと。	成長ホルモンがインスリン感受性を低下させるため。
甲状腺ホルモン［8.2参照］	本剤投与により甲状腺機能低下が顕在化又は悪化することがあるので、甲状腺ホルモンの用量に注意すること。	成長ホルモンの投与により、中枢性（二次性）甲状腺機能低下症があらわれることがあるため。

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］

11.1.3 痙攣（頻度不明）

11.1.4 ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.2 その他の副作用

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

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

〈成長ホルモン分泌不全性低身長症〉

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

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。各製剤の 1 回の最大設定量は、ソグルーヤ皮下注 5mg では 2mg、ソグルーヤ皮下注 10mg では 4mg 及びソグルーヤ皮下注 15mg では 8mg である。

14.1.2 投与部位

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

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。

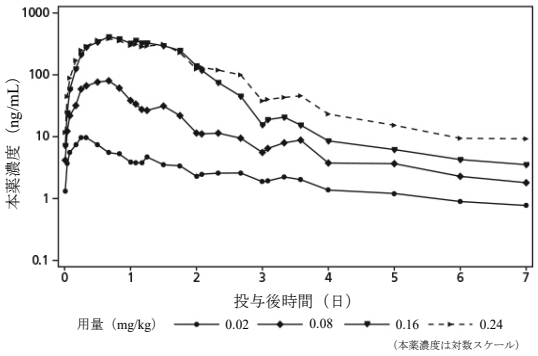
15.1.2 ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

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 0.24mg/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_{0-168h} 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_{0-168h} (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 8.0mg である。

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

a：5 例

16.1.2 成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした皮下投与

成人成長ホルモン分泌不全症患者 22 例に本薬 0.02、0.04、0.08 及び 0.12mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの投与 4 週目における薬物動態パラメータを以下に示す。本薬の曝露量は、本薬投与後 1～2 週間で定常状態に達したと考えられた。投与 4 週目における AUC_{0-168h} の累積率（平均値）は 1.0～2.0 であった。また、成人成長ホルモン分泌不全症患者 8 例[a]にノルディトロピン（平均用量：0.004mg/kg）を 1 日 1 回反復皮下投与したときの投与 22 日目における AUC_{0-24h}（幾何平均値）は 17ng·h/mL、C_{max}（幾何平均値）は 1.5ng/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_{0-168h} (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 8.0mg である。

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

16.1.3 成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした皮下投与

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 24 例(年齢範囲：6～11 歳)に本薬 0.02、0.04、0.08 及び 0.16mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。また、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 8 例[a]にノルディトロピン 0.03mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの投与後 1 日目における $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均値）は 108ng･h/mL、C_{max}（幾何平均値）は 10.6ng/mL、t_{max}（中央値）は 4.0 時間、終末相における半減期（幾何平均値）は 4.9 時間であった（外国人データ）[3]。

a：終末相における半減期は 6 例。

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

$AUC_{0\text{-}16\ h}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は幾何平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値（最小値；最大値）
a:4 例

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。

成人成長ホルモン分泌不全症患者 330 例から得られた血清中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析及び成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 210 例から得られた血清中本薬濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、分布容積（V/F）は成人成長ホルモン分泌不全症患者で 14.6 L、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者で 1.7 L と推定された[4),5)]。

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）[6)]。

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 0.08mg/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 90mL/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）[7)]。［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 60～90mL/min未満)/正常	1.25[0.74;2.11]	1.31[0.71;2.39]
中等度(GFR 30～60mL/min未満)/正常	1.27[0.77;2.07]	1.40[0.79;2.47]
重度(GFR 30mL/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 0.08mg/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）[8)]。［9.3 参照］

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

16.8.1 成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象とした皮下投与

成人成長ホルモン分泌不全症患者 22 例に本薬 0.02、0.04、0.08 及び 0.12mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの投与 4 週目における薬力学パラメータを以下に示す。また、成人成長ホルモン分泌不全症患者 8 例にノルディトロピン（平均用量：0.004mg/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 191.4ng/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 8.0mg 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）

16.8.2 成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象とした皮下投与

成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 24 例(年齢範囲：6～11 歳)に本薬 0.02、0.04、0.08 及び 0.16mg/kg を単回皮下投与したときの薬力学パラメータを以下に示す。また、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 8 例にノルディトロピン 0.03mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与したときの投与後 1 日目における IGF-I の $AUC_{0\text{-}24h}$（幾何平均値）は 34989ng･h/mL、IGF-I の C_{max}（幾何平均値）は 244.8ng/mL、IGF-I の t_{max}（中央値）は 95.1 時間であった（外国人データ）[3]。

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

IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 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

〈成人成長ホルモン分泌不全症〉

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成人成長ホルモン分泌不全症患者 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 0.1～8.0mg、ノルディトロピンは 0.05～1.1mg（日本人は 0.05～1.0mg）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	1.5mg/週	0.2mg/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）	2.0mg/週	0.3mg/日
60歳超の被験者	1.0mg/週	0.1mg/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 0.021mg～0.084mg 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[9]。

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[10]。

（2）延長期間

35 週間の主要試験期間を完了した重度成人成長ホルモン分泌不全症患者 272 例が、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[11]。

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[12]。［7.4 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成人成長ホルモン分泌不全症患者 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 0.1～8.0mg、ノルディトロピンは 0.05～1.0mg 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[13]。

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[14]。［7.4 参照］

〈成長ホルモン分泌不全性低身長症〉

17.1.3 国際共同第 III 相試験

ヒト成長ホルモン製剤で未治療の成長ホルモン分泌不全性低身長症患者 200 例（年齢範囲：2.5～11 歳、平均年齢：6.4 歳）を対象として 52 週間の実薬対照（非盲検）試験を実施した〔本剤 0.16 mg/kg 週 1 回投与群 132 例（日本人 19 例）及びノルディトロピン 0.034 mg/kg 1 日 1 回投与[a]群 68 例（日本人 11 例）〕。

52 週間の主要試験期間を完了した患者 199 例が、52 週間の安全性延長期間に移行した（全投与期間：104 週）。ノルディトロピン 0.034 mg/kg 1 日 1 回投与群の被験者は、本剤 0.16 mg/kg 週 1 回投与に切り替え、本剤 0.16 mg/kg 週 1 回投与群の被験者は、本剤の投与を継続した〔本剤週 1 回投与継続群 131 例（日本人 19 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 68 例（日本人 11 例）〕。

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 0.175mg である。

主要評価項目〔52 週の年間成長速度（cm/年）〕は以下のとおりであり、本剤のノルディトロピンに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：-1.8 cm/年）。投与後 52 週及び 104 週の身長に関する評価項目及び IGF-I SD スコアの結果は以下のとおりである[15]。

項目	評価時点	本剤継続群[b]	ノルディトロピンから本剤移行群[b]	群差の推定値［95%信頼区間］[c]
年間成長速度（cm/年）	ベースライン[a]	4.3±1.4（132）	4.1±1.4（68）	－
	投与後52週[a, d]	11.2±2.5（132）	11.8±2.9（68）	−0.5［−1.1；0.2］
	投与後104週[a, d]	8.4±1.5（127）	8.7±1.8（67）	－
身長SDスコア	ベースライン[a]	−2.99±1.02（132）	−3.47±1.52（68）	－
	投与後52週[a]	−1.78±0.95（132）	−2.09±1.12（68）	－
	投与後104週[a]	−1.23±0.91（127）	−1.47±0.94（67）	－
IGF-I SDスコア	ベースライン[a]	−2.03±0.97（132）	−2.33±1.03（68）	－
	投与後52週[a]	0.28±1.28（132）	0.10±1.09（67）	－
	投与後104週[a]	−0.27±1.06（127）	−0.25±1.25（66）	－

a：平均±標準偏差（被験者数）
b：本剤継続群では、主要試験期間の本剤0.16 mg/kg週1回投与群の被験者が本剤の投与を104週間継続した。ノルディトロピンから本剤移行群では、主要試験期間のノルディトロピン0.034 mg/kg1日1回投与群の被験者が投与後52週にノルディトロピンから本剤0.16 mg/kg週1回投与に切り替えた。
c：本剤0.16 mg/kg週1回投与群 - ノルディトロピン0.034 mg/kg 1日1回投与群。性別、年齢、地域、GH頂値、性別と年齢と地域の交互作用及びベースライン時の身長で調整した共分散分析（52週の全ての観測値）。
d：成長速度の算出にあたって用いたベースラインの身長は、52週までは0週の身長を、52週より後から104週までは52週の身長を用いた。

本剤群の安全性プロファイルは、ノルディトロピン群と同様であり、特別な安全性の懸念はみられなかった。52週間の投与期間で本剤群において高頻度（3%以上）で報告された副作用は、頭痛（3.8%、5/132例）であった。104週間の投与期間で本剤継続群において高頻度（3%以上）で報告された副作用は、頭痛（4.5%、6/132例）及び四肢痛（3.8%、5/132例）であった[15]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

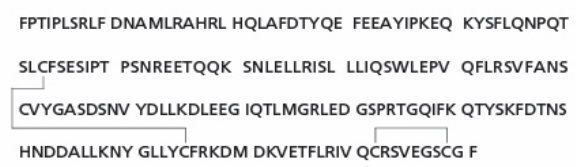
主に肝臓に働き、IGF-I分泌を促進する。また、脂肪、筋肉、骨組織の成長ホルモン受容体を介して標的細胞に直接作用し、脂肪組織を減少させ、筋肉や骨組織の成長を刺激する。内因性アルブミンとの結合により、本薬の排出が遅延し、*in vivo*での消失半減期（$t_{1/2}$）が延長するため、その作用が持続化する[16]。

18.2 体組成改善・身体成長促進作用

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、骨成長の促進、体脂肪量の減少等が認められた[17]。

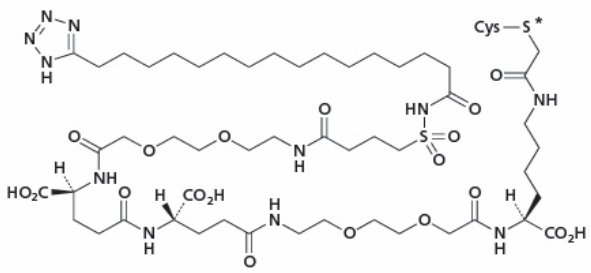
19. 有効成分に関する理化学的知見

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

＜5mg＞
1.5mL［1本］
＜10mg＞
1.5mL［1本］
＜15mg＞
1.5mL［1本］

23. 主要文献

1）社内資料：第Ⅰ相臨床試験（NN8640-3915）（2021年1月22日承認 CTD2.7.2.3）
2）社内資料：第Ⅰ相臨床試験（NN8640-3947）（2021年1月22日承認 CTD2.7.2.3）
3）社内資料：第Ⅰ相臨床試験（NN8640-4042）（202x年xx月xx日承認 CTD2.7.2.3）
4）社内資料：2021年1月22日承認 CTD2.7.2.3.1.9
5）社内資料：202x年xx月xx日承認 CTD2.7.2.3.1.6
6）社内資料：第Ⅰ相臨床試験（NN8640-4237）（2021年1月22日承認 CTD2.7.2.3）
7）社内資料：第Ⅰ相臨床試験（NN8640-4297）（2021年1月22日承認 CTD2.7.2.3）
8）社内資料：第Ⅰ相臨床試験（NN8640-4298）（2021年1月22日承認 CTD2.7.2.3）
9）社内資料：第III相臨床試験（NN8640-4054）（2021年1月22日承認 CTD2.7.3.2及び2.7.3.3）
10）社内資料：第III相臨床試験（NN8640-4054）（2021年1月22日承認 CTD2.7.6.6）
11）社内資料：第III相臨床試験（NN8640-4054）（2021年1月22日承認 CTD2.7.3.5）
12）社内資料：第III相臨床試験（NN8640-4054）（2021年1月22日承認 CTD2.7.6.7）
13）社内資料：第III相臨床試験（NN8640-4244）（2021年1月22日承認 CTD2.7.3.2及び2.7.3.3）
14）社内資料：第III相臨床試験（NN8640-4244）（2021年1月22日承認 CTD2.7.6.9）
15）社内資料：第III相臨床試験（NN8640-4263）（202x年xx月xx日承認 CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.3.5、2.7.6.6及

び 2.7.6.7）
16）社内資料：2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.4.1.1
17）社内資料：2021 年 1 月 22 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

ソグルーヤ®、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

今回の承認申請では、ソグルーヤ皮下注 5 mg 及び 10 mg の成長ホルモン分泌不全性低身長症（以降、「小児 GHD」）に関する効能追加（承認事項の一部変更承認申請）及び 15 mg 製剤の剤形追加を行う。本剤の「効能又は効果」、「用法及び用量」及び「使用上の注意」は、臨床試験成績及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS；Module 1.6）に基づき、また、既承認の成長ホルモン（GH）製剤の添付文書を参考に設定した。添付文書関連の通知としては、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付、薬生発 0611 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）に従った。

「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	試験の目的／試験デザイン	曝露被験者数	治験薬の用法・用量
第 2 相 4172 試験 進行中	**小児 GHD 患者を対象とした国際共同試験** 目的:ノルディトロピンに対するソマプシタンの有効性、安全性、用量設定 試験デザイン:無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間（用量が盲検化されたソマプシタン 3 群及び非盲検、実薬対照のノルディトロピン 1 群の計 4 群） 試験期間：52 週間（主要期間及び延長期間）＋104 週間（安全性延長期間）＋208 週間（長期安全性延長期間） 試験期間（合計）：7 年以上	主要期間（最初の 26 週間）： 曝露被験者数:59 例（日本人 12 例） ソマプシタン: 0.04 mg/kg/週:16 例 0.08 mg/kg/週:15 例 0.16 mg/kg/週:14 例 ノルディトロピン 0.034 mg/kg/日: 14 例	**主要期間及び延長期間（52 週間）：** コホート I において、二次性徴初来前の小児 GHD 患者を 52 週間の 3 用量のソマプシタンの投与を受ける群又はノルディトロピンの投与を受ける群に無作為割り付け（割り付け比率 1:1:1:1）。 ソマプシタン週 1 回皮下投与:0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週 ノルディトロピン 1 日 1 回皮下投与:0.034 mg/kg/日 **安全性延長期間（104 週間）：** ソマプシタンの投与を受けていた被験者は 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの投与を受けるよう割り当てられた。 0.034 mg/kg/日のノルディトロピンの投与を受けていた被験者はノルディトロピンによる治療を継続した。 **長期安全性延長期間（208 週間）[a]:** すべての被験者は 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの投与を受ける。
第 3 相 4263 試験 進行中	**小児 GHD 患者を対象とした国際共同試験** 目的:小児 GHD を対象としたノルディトロピンに対するソマプシタンの有効性、安全性 試験デザイン:無作為割り付け、非盲検、2 群（ソマプシタン及びノルディトロピン）。52 週後にソマプシタンの週 1 回投与とノルディトロピンの 1 日 1 回投与の効果及び安全性を比較し、その後 3 年間の 1 群の安全性延長期間でソマプシタンの週 1 回投与の安全性を評価するよう計画。 試験期間（合計）：208 週間（4 年）	無作為割り付け被験者数／曝露被験者数:200 例（日本人 30 例） 小児 GHD 患者をソマプシタン又はノルディトロピンの投与を受ける群に無作為割り付け（割り付け比率 2:1）。	**主要期間（52 週間）：** 小児 GHD 患者をソマプシタン又はノルディトロピンの投与を受ける群に無作為割り付け（割り付け比率 2:1）。 ソマプシタン週 1 回皮下投与:0.16 mg/kg/週 ノルディトロピン 1 日 1 回皮下投与:0.034 mg/kg/日 **安全性延長期間（3 年間）：** 安全性を評価するための、3 年間の 1 群の 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回皮下投与。

小児 GHD：成長ホルモン分泌不全性低身長症

[a]: 4172 試験の長期安全性延長期間では、年齢 2 歳 26 週未満（コホート II）及び年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）、17 歳以下（コホート III）の被験者を登録し、0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与を受ける。

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）

<5mg・10mg>
○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
<5mg・10mg・15mg>
○骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

（下線部：追記箇所）

1.8.3.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

本申請における本剤の効能又は効果（案）は、二次性徴初来前の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 2 相試験（4172 試験）及び国際共同第 3 相試験（4263 試験）の試験対象集団及び試験成績に基づき設定した。

4172 試験は、小児 GHD 患者を対象とした本剤週 1 回投与の有効性及び安全性を 1 日 1 回投与の成長ホルモン製剤（以下、ノルディトロピン）と比較検討する、無作為割り付け、国際共同、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験である。これまでに、26 週間の主要期間、26 週間の延長期間、104 週間の安全性延長期間及び 208 週の長期安全性延長期間の内 52 週を完了（計 208 週間）している。

投与後 26 週及び 52 週における成長速度の結果から、本剤投与群（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）において、用量反応関係が認められ、0.16 mg/kg/週は検討した本剤の用量の中で最も大きい効果を示した。また、本剤の皮下投与の忍容性は、検討したすべての用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）で良好であり、投与後 208 週までに臨床的に問題となる新たな安全性上の所見は認められなかった。0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与は、小児 GHD において 26 週及び 52 週いずれにおいても、1 日 1 回投与のノルディトロピンと同様の安全性及び忍容性、ならびに最も近い治療効果をもたらすことが示された。

4263 試験は、小児 GHD 患者を対象として、52 週間の無作為割り付け、非盲検 2 群（本剤及びノルディトロピン）比較試験期間に本剤の週 1 回投与の有効性及び安全性をノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較した後、3 年間の単群延長試験期間において本剤の週 1 回投与の安全性を評価する試験である。これまでに、52 週間の主要期間を完了している。投与後 52 週の成長速度について、ノルディトロピン群（0.034 mg/kg/日）に対する本剤群（0.16 mg/kg/週）の非劣性が検証され、投与後 52 週の成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢（暦年齢に対する骨年齢の比）のベースラインからの変化量は、本剤群とノルディトロピン群で統計的な有意差は認められなかった。また、これらの結果に関して、日本人部分集団と全集団で同様の傾向が認められた。本剤の安全性プロファイルは、1 日 1 回投与の GH 製剤でよく知られている安全性プロファイルと同様であり、臨床的に問題となる新たな安全性上の所見は認められなかった。

以上より、本剤（0.16 mg/kg）を週 1 回投与した際の有効性及び安全性は、小児 GHD に対する既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤による治療と同様であることが示唆された。本結果に基づき、本申請におけ

る本剤の効能又は効果は、本邦における既承認の遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤「ノルディトロピン」と同様に、「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」[1]とした。

また、15 mg 製剤は、小児 GHD に対する第 2 相及び第 3 相臨床試験において、5 mg 及び 10 mg 製剤と共に使用され、臨床使用経験が得られている。これらの試験から得られたデータを用いて、薬物動態及び薬力学的作用、有効性及び安全性を異なる製剤を用いた被験者間で評価し、10 mg 及び 15 mg 製剤間の臨床的同等性が裏付けられた（M2.7.1.1.2 参照）ことから、「効能又は効果」の「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」に使用可能な製剤規格として、「＜5 mg・10 mg・15 mg＞」を記載することとした。15 mg 製剤は、小児 GHD のみが対象となるため、「成人成長ホルモン分泌不全症」に使用可能な製剤規格として、「＜5 mg・10 mg＞」を記載することとした。

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）

<成長ホルモン分泌不全性低身長症> 通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.16mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

1.8.4.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠

本剤の小児 GHD に対する用法及び用量（案）は、小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 2 相試験（4172 試験）及び国際共同第 3 相試験（4263 試験）の成績、ならびに本剤の CCDS に基づき設定した。

4172 試験では、成長に関するエンドポイント及び IGF-I SD スコアに関し、1 日 1 回投与のノルディトロピンの治療効果と一致する用量を決定するためにソマプシタンの用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）を検討した。26 週及び 52 週の身長に関する評価、すなわち主な有効性に関するエンドポイントである成長速度、ならびに成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量は、用量依存的に増加し、0.16 mg/kg/週が最も効果的な用量であることが示された。また、本剤の皮下投与の忍容性は、検討したすべての用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）で良好であり、投与後 208 週までに臨床的に問題となる新たな安全性上の所見は認められなかった。0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与は、小児 GHD において 26 週及び 52 週いずれにおいても、1 日 1 回投与のノルディトロピンと同様の安全性及び忍容性、ならびに最も近い治療効果をもたらすことが示された。本試験での有効性及び安全性の結果、第 1 相試験ならびに本試験で得られたデータに基づく、母集団薬物動態／薬力学解析より、第 3 相試験で検討する本剤の用量として、0.16 mg/kg/週を選択した。

第 3 相試験（4263 試験）では、投与後 52 週の成長速度について、ノルディトロピン群（0.034 mg/kg/日）に対する本剤群（0.16 mg/kg/週）の非劣性が検証され、投与後 52 週の成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢（暦年齢に対する骨年齢の比）のベースラインからの変化量は、本剤群とノルディトロピン群で統計的な有意差は認められなかった（表 1.8-2）。さらに、52 週のインスリン様成長因子-I（IGF-I）SD スコアは、本剤群とノルディトロピン群で同様であり（表 1.8-3）、平均 IGF-I SD スコアは基準範囲内（-2～+2）であった。

表 1.8-2　成長関連パラメータ推定値のまとめ（投与後 52 週、4263 試験）

	Somapacitan estimated mean (n=132)	Norditropin estimated mean (n=68)	ETD (somapacitan-Norditropin)	[95%CI]	P-value
Primary endpoint (Height velocity after 52 weeks)					
HV - treatment policy estimand	11.2[a]	11.7	-0.5	[-1.1; 0.2]	N/A
Secondary endpoints (change from baseline after 52 weeks)					
HVSDS	8.05	8.82	-0.78	[-1.63; 0.08]	0.0743
HSDS	1.25	1.30	-0.05	[-0.18; 0.08]	0.4247
Bone age/chronological age	0.06	0.08	-0.02	[-0.06; 0.01]	0.1700

[a] HV 単位：cm/year

CI(confidence interval):信頼区間、ETD(estimated treatment difference):群間差の推定値、HV(height velocity):成長速度、HVSDS(height velocity standard deviation score):成長速度 SD スコア、HSDS(height standard deviation score):身長 SD スコア、N/A(not applicable):該当なし

Notes: HV at week 52 and change from baseline in HVSDS, HSDS and change in bone age to chronological age ratio was analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height, HVSDS, HSDS and bone age, as covariates, respectively.

表 1.8-3　IGF-I SD スコア（投与後 52 週、4263 試験）

	Somapacitan (N=132)	Norditropin (N=68)	ETD (somapacitan-Norditropin)	[95%CI]
IGF-I SDS, baseline[a]	-2.03	-2.33	-	-
IGF-I SDS, week 52[a]	0.28	0.10	-	-
IGF-I SDS level change from baseline	2.36	2.33	0.03	[-0.30; 0.36]

[a] 平均（観測値）

CI(confidence interval):信頼区間、ETD(estimated treatment difference):群間差の推定値、IGF-I SDS(insulin-like growth factor -I standard deviation score):インスリン様成長因子-I SD スコア

当該試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現しても、治験の継続は可能と治験責任医師が判断した場合、現在の用量から 25%ずつの減量を検討可能とし、有害事象が消失した場合には、元の用量に戻すことを可能とした。さらに、IGF-I SD スコアが 2 回の来院で連続して+2.5 を超える場合、現在の用量から 25%減量する設定としていた。投与後 52 週（来院 7）までに、本剤投与群で減量に至った患者は 2 例であった。連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2.5 を超えたことにより減量した 1 例では、来院 5 と 6 の間で本剤の投与量を 3.1 mg/週から 2.3 mg/週に減量後、来院 6 まで 2.3 mg を維持し、その後投与量を徐々に増量した。もう 1 例は、来院 7 に発現した軽度の「空腹時血中ブドウ糖不良」により減量に至った。（M2.7.4.1.3.4 参照）。

さらに、本剤 0.16 mg/kg/週投与の安全性プロファイルに、臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、本申請における用法及び用量（案）を「通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.16mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。」とした。

1.8.5 「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠

成人成長ホルモン分泌不全症を適応とした現行の添付文書から記載を変更した箇所を以下に示す（変更した箇所に下線を付した）。

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 効能又は効果に関連する注意 <成長ホルモン分泌不全性低身長症> 5.2 本剤の適用は、成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された患者に限定すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き」を参照すること。	対象疾患の診断及び治療にあたってはガイドライン[2]を参照する旨を、他の GH 製剤の添付文書を参考に記載した。
7. 用法及び用量に関連する注意 <効能共通> 7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。 7.2 投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。投与日から 3 日を超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。 <成人成長ホルモン分泌不全症> 7.3 開始用量は、患者の年齢、性別、合併症等の患者の状態に応じて適宜増減すること。通常は 1.5mg から投与を開始するが、60 歳超の患者では 1.0mg、経口エストロゲン服用中の女性患者では 2.0mg を目安に投与を開始すること。中等度の肝機能障害患者では、低用量から投与を開始する等、慎重に投与すること。［9.3.2、9.8、10.2 参照］ 7.4 投与量は、臨床症状及び血清 IGF-I 濃度により調整すること。投与開始後、2～4 週間に 1 回を目安に投与量の調整を行い、増量する場合は 1 回あたり 0.5mg～1.5mg を目安とする。その後も定期的に血清 IGF-I 濃度を測定し、基準範囲上限を超えないようにする。副作用の発現や血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えた場合は、投与量の減量、一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。［8.5、8.7、17.1.1、17.1.2 参照］ 7.5 加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。	注意事項を「効能共通」と「成人成長ホルモン分泌不全症」に分けて記載した。項番号は変わるが、内容に変更はない 。
8. 重要な基本的注意 <効能共通>	「効能共通」、「成人成長ホルモン分泌不全症」及び「成長ホルモ

使用上の注意（案）	設定根拠
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 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］ 8.3 本剤の投与により良性頭蓋内圧亢進の症状が悪化又は再発する可能性があるので、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。 8.4 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、血清コルチゾール値の低下や中枢性（二次性）副腎皮質機能低下症が顕在化することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。［10.2 参照］ 8.5 本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるので、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。［7.4、10.2 参照］ 8.6 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。 • 投与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。 <成人成長ホルモン分泌不全症> 8.7 本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量又は投与中止を考慮すること。［7.4 参照］ 8.8 本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。 <成長ホルモン分泌不全性低身長症> 8.9 本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は投与量の減量を考慮すること。	ン分泌不全性低身長症」に分けて記載した。 8.1～8.8 項に示す注意事項の項番号は変わるが、内容に変更はない。 8.9: 上記 Sec1.8.4.2 に記載したように、本剤の第 3 相臨床試験では、IGF-I SD スコアが 2 回の来院で連続して+2.5 を超える場合、投与量の減量を設定していた。平均 IGF-I SD スコアが高値を示した際の注意喚起として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 成人成長ホルモン分泌不全症では、低用量での治療が望ましい。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。重度（eGFR が 30mL/min/1.73m^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	小児 GHD 患者への適用に際して、新たに注意を喚起すべき事項はない。9.2 項、9.3.2 項、9.5 項に設定されている事項は、成人成長ホルモン分泌不全性患者に対する注意であるため、対象を追記した。

使用上の注意（案）	設定根拠

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

9.3.2 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットでは、成人成長ホルモン分泌不全症に対する本剤の最大臨床用量における推定曝露量の 5 倍で胎児の重量高値（5%）、260 倍で長骨の短小、長骨及び肋骨の肥厚及び彎曲が認められている。［2.3 参照］

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
糖質コルチコイド ［8.4 参照］	血清コルチゾール濃度が低下することがあるので、糖質コルチコイドの用量に注意すること。	成長ホルモンが 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型（11β-HSD-1）を抑制することにより、コルチゾンからコルチゾールへの変換を減少させるため。
	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。

成長促進作用に関する注意事項を他の GH 製剤の添付文書を参考に設定した。

11. 副作用

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］

11.1.3 痙攣（頻度不明）

11.1.4 ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.1.3 及び 11.1.4：
臨床試験では、これまでのところ、本剤群において当該事象に関する報告はないが、他の GH 製剤にて注意喚起が設定された経緯を考慮し、新たに設定した。

11.2 その他の副作用

〈成長ホルモン分泌不全性低身長症〉

	1%以上	1%未満	頻度不明
内分泌障害		甲状腺機能低下症	副腎皮質機能不全
代謝及び栄養障害	高血糖		
神経系障害	頭痛		

11.2：第 3 相臨床試験（4263 試験）において発現した以下の副作用（M2.7.6.7.2-8 参照）を、発現頻度別に分類した。

- 3 例以上で発現した副作用
- 3 例未満の発現であるが、CCDS 4.2 Adverse Reactions（Table 3）に記載のある副作用

使用上の注意（案）				設定根拠
胃腸障害	嘔吐			・ CCDS 4.2 Adverse Reactions（Table 3）に記載されているが、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。
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛、関節痛			
全身障害及び投与部位状態	疲労、 注射部位内出血、 注射部位疼痛、 注射部位血腫		末梢性浮腫、 注射部位腫脹	

14.適用上の注意 14.1 薬剤投与時の注意 14.1.1 投与時 （5）投与量が 1 回に設定できる量を超える場合は、複数回に分けて投与を行うこと。各製剤の 1 回の最大設定量は、ソグルーヤ皮下注 5mg では 2mg、ソグルーヤ皮下注 10mg では 4mg 及びソグルーヤ皮下注 15mg では 8mg である。 14.1.2 投与部位 上腕、大腿部、腹部、臀部に皮下注射すること。注射箇所は毎回変更し、同一部位に短期間に繰り返し注射しないこと。	14.1.1（5）：15mg 製剤の 1 回で設定できる最大量を追記した。 14.1.2 第 3 相臨床試験において設定し、有効性・安全性が確認された投与部位を、CCDS 及び他の GH 製剤の添付文書を参考に設定した。

参考文献

[1] ノルディトロピン フレックスプロ注 5mg/10mg/15mg 添付文書（2022 年 4 月改訂、第 1 版），

[2] 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、成長ホルモン分泌不全性低身長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

ソグルーヤ皮下注 5mg
ソグルーヤ皮下注 10mg
ソグルーヤ皮下注 15mg

成長ホルモン分泌不全性低身長症及び
15 mg 製剤剤形追加

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）

本剤の「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」の適応症の承認審査において報告しているとおり、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」及び令和元年 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、通知された。

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

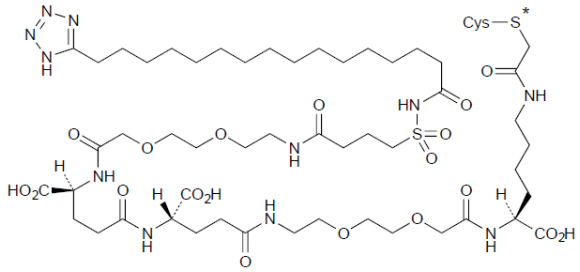
SLCFSESIPT PSNREETQQK SNLELLRISL LLIQSWLEPV QFLRSVFANS

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-(1H-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）

本剤の「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」の適応症の承認審査において報告しているとおり、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）

ソグルーヤ皮下注 5mg
ソグルーヤ皮下注 10mg
ソグルーヤ皮下注 15mg

成長ホルモン分泌不全性低身長症及び
15 mg 製剤剤形追加

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

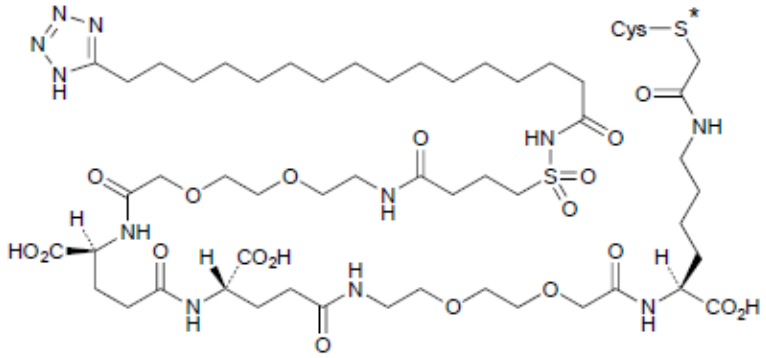
ページ

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

（現行）

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	原体及び製剤は、毒薬及び劇薬には該当しない。
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。

<table>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：27 例/132 例[注)]（20.5%）
注：日本人が参加した第 III 相臨床試験の全集団の症例数

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</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ノボ ノルディスク ファーマ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

（追加・変更）：下線部

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	<ソグルーヤ皮下注 5mg 及び同皮下注 10mg> ○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） <ソグルーヤ皮下注 5mg、同皮下注 10mg 及び同皮下注 15mg> ○骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
用法・用量	<成人成長ホルモン分泌不全症> 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 8.0mg とする。 <成長ホルモン分泌不全性低身長症> 通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.16mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	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 ソグルーヤ皮下注 15 mg：1 筒（1.5mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）15 mg 含有
毒性	
副作用	<成人成長ホルモン分泌不全症> 副作用発現率：（臨床検査値異常を含む）：85 例/333 例[注 1)]（25.5%） 注 1：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

	<成長ホルモン分泌不全性低身長症> 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：40 例/200 例[注 2)]（20.0%） 注 2：日本人が参加した第 III 相臨床試験の全集団の症例数 副作用の種類 / 件数 四肢痛 13 頭痛 10 嘔吐 7 注射部位内出血 5 注射部位血腫 4 疲労 4 関節痛 3 注射部位疼痛 2 高血糖 2 甲状腺機能低下症 1
会社	

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		該当資料なし	
3.2.S.1.2	構造		該当資料なし	
3.2.S.1.3	一般特性		該当資料なし	
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	Filling, Storage, and Transportation of Drug Substance	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理		該当資料なし	
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	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		該当資料なし	
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.3	特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明		該当資料なし	
3.2.S.3.2	不純物		該当資料なし	
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法		該当資料なし	
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	3.2.S.4.2-1	Analytical Procedure [redacted] Determination of Impurities of Somapacitan by [redacted]-[redacted] HPLC	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	(15mg) 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]-[redacted] HPLC	評価
		3.2.S.4.3-3	(15mg) Validation of Analytical Procedure [redacted] Determination of HMWP and Content of Somapacitan by [redacted] HPLC	評価
3.2.S.4.4	ロット分析		該当資料なし	
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性		該当資料なし	
3.2.S.5	標準品又は標準物質		該当資料なし	
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

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.S.6-2	PET Container System Report [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 Somapacitan 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 stored in PET Container Closure System	評価
3.2.P 製剤				
3.2.P.1	製剤及び処方	3.2.P.1-1	(15mg) 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	(15mg) Components of the Drug Product	評価
3.2.P.2.2	製剤	3.2.P.2.2-1	(15mg) 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	(15mg) Manufacturing Process Development	評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	3.2.P.2.4-1	(15mg) 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	(15mg) Microbiological Attributes	評価
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	(15mg) 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 of Drug Product	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	(15mg) PDS290 Pen injector for Somapacitan Assembly Flowchart and In line Process Control (IPC)	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	(15mg) Controls of Critical Steps and Intermediates	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
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 for Drug Product	評価
		3.2.P.3.5-2	(5mg, 10mg) Comparability of Somapacitan Drug Product produced at [redacted] and [redacted]	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	(15mg) 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 Drug Product	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	3.2.P.5.2-1	(15mg) Analytical Development for Drug Product	評価
		3.2.P.5.2-2	(15mg) PDS290 pen-injector Analytical Procedure [redacted] for Dose Accuracy	評価
		3.2.P.5.2-3	(15mg) Analytical Procedure [redacted] Determination of Identity and Content of Phenol in Somapacitan by [redacted]-HPLC	評価
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	(15mg) 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	(15mg) Somapacitan PDS290 Pen-injector Verification Summaryof Analytical Procedure [redacted] for 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	(15mg) 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	(15mg) Reference Standards or Materials	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	3.2.P.7-1	(15mg) Cartridge 1.5 ml, ID [redacted] System Report for [redacted] with Chlorobutyl Rubber Plunger	評価

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.2.P.7-2	(15mg) Cartridge 1.5 ml, ID [redacted] Component Report [redacted]	評価
	3.2.P.7-3	(15mg) Chlorobutyl Rubber Plunger, Article [redacted], Grey Component Report for [redacted]	評価
	3.2.P.7-4	(15mg) Somapacitan 5mg, 10 mg and 15 mg PDS290 pen-injector Summary Report of Qualification Testing	評価
	3.2.P.7-5	(15mg) ソグルーヤ皮下注5 mg　ソグルーヤ皮下注10 mg　ソグルーヤ皮下注15 mg 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	Stability Protocol and Commitment for Somapacitan Drug Product Full Scale Manufacturing Validation Batches from [redacted]	評価
3.2.P.8.3 安定性データ	3.2.P.8.3-1	(15mg) Primary Stability Data for Somapacitan Drug Product	評価
	3.2.P.8.3-2	(15mg) Photostability Data	評価
	3.2.P.8.3-3	(15mg) Stability Data for Somapacitan Process Performance Qualification Batches	評価
	3.2.P.8.3-4	(15mg) In-use Stability Data	評価
	3.2.P.8.3-5	Stability Data for Somapacitan Drug Product Full Scale Manufacturing Validation Batches from [redacted]	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 原薬		該当資料なし	
3.2.A.1.2 製剤	3.2.A.1-1(FF)	Novo Nordisk A/S [redacted], [redacted], Denmark Facility and Equipment for Lyophilised and liquid Parenteral	評価
	3.2.A.1-2(FF)	[redacted], Denmark Classification Floor Plans and Flows	評価
	3.2.A.1-3(FF)	Sterile Filter Validation for Drug Product [redacted]	評価
	3.2.A.1-4(FF)	Bacterial Retention Validation Protocol NN8640 10 mg/ml and sterilizing-grade [redacted] µm [redacted] membrane	評価
	3.2.A.1-5(FF)	Bacterial Retention Validation Protocol NN8640 placebo and sterilizing-grade [redacted] µm [redacted] membrane	評価

項目		資料番号	表 題	評価／参考
		3.2.A.1-6(FF)	Bacterial Retention Validation Report NN8640 10 mg/ml and sterilizing-grade [redacted] µm [redacted] membrane	評価
		3.2.A.1-7(FF)	Bacterial Retention Validation Report NN8640 placebo and sterilizing-grade [redacted] µm [redacted] membrane	評価
		3.2.A.1-8(FF)	Novo Noridisk A/S, [redacted] floor plan Appendix A: Ground floor classification	評価
		3.2.A.1-9(FF)	Novo Noridisk A/S, [redacted] floor plan Appendix B: Ground floor, pressure differentials	評価
		3.2.A.1-10(FF)	Novo Noridisk A/S, [redacted] floor plan Appendix C: Ground floor, Flow of personnel	評価
		3.2.A.1-11(FF)	Novo Noridisk A/S, [redacted] floor plan Appendix D: Ground floor, Flow of product and waste	評価
		3.2.A.1-12(FF)	Novo Noridisk A/S, [redacted] floor plan Appendix E: Ground floor, Equipment flow	評価
		3.2.A.1-13(FF)	Novo Noridisk A/S, [redacted] floor plan Appendix F: Basement, Classification	評価
		3.2.A.1-14(FF)	Novo Noridisk A/S, [redacted] floor plan Appendix G: Basement, Flow of Personnel	評価
		3.2.A.1-15(FF)	Suitability Evaluation of Process Aids in the Somapacitan Manufacturing Process	評価
		3.2.A.1-16(FF)	Assembly and Packaging Facilities and Equipment	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価		該当資料なし	
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	Andreishcheva EN, Vann WF. Escherichia coli BL21(DE3) chromosome contains a group II capsular gene cluster. Gene. 2006 Dec 15;384:113-9	－
		3.3-2	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	－
		3.3-3	Bindslev L. In vitro assay for adventitious viruses on hDPPI CLA (batch BGGL-C-0009)	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.3-4	Bindslev L. Virus clearance evaluation of pH inactivation of eMuLV in the hDPP1 purification process	－
	3.3-5	Bindslev L. Virus filtration of BEV in the hDPPI purification process	－
	3.3-6	Bindslev L. Virus filtration of MVM in the hDPPI purification process	－
	3.3-7	Dalboege 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	－
	3.3-8	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	－
	3.3-9	Drummond G. (BioReliance). CHO-K1 SV Untransfected: In Vitro assay for detection of porcine viral contaminants using PPK indicator cells	－
	3.3-10	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	－
	3.3-11	Drummond G. (BioReliance). hDPPI H21 RMCB. Transmission electron microscopic examination of cell cultures	－
	3.3-12	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.	－
	3.3-13	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	－
	3.3-14	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	－
	3.3-15	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	－
	3.3-16	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	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.3-17	McCubbin E. hDPPI UPB XJWDPPIC06. Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy	－
	3.3-18	McLennan K. (BioReliance). hDPPI H21 RMCB. Extended S+L- Assay: In Vitro Detection of Xenotropic Retrovirus by Mink S+L- Focus Assay	－
	3.3-19	Murdoch J. (BioReliance). hDPPI CLA. Test for the presence of inapparent viruses using suckling mice, adult mice and embryonated eggs	－
	3.3-20	Murdoch J. (BioReliance). hDPPI H21 RMCB. Hamster Antibody Production Test	－
	3.3-21	Murdoch J. (BioReliance). hDPPI H21 RMCB. Test for the presence of inapparent viruses using suckling mice, adult mice and embryonated eggs	－
	3.3-22	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.	－
	3.3-23	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	－
	3.3-24	Padwagga S. hDPPI RVLP BGGL-C-0009 NN ref no. 209498. Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy	－
	3.3-25	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, 67	－
	3.3-26	Quayle F. (BioReliance). CLA hDPPI. Extended S+L- Assay: In Vitro Detection of Xenotropic Retrovirus by Mink S+L- Focus Assay	－
	3.3-27	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. Biologicals 1996; 24: 25-39	－
	3.3-28	Russell A. (BioReliance). CLA hDPPI. Transmission electron microscopic examination of cell cultures	－
	3.3-29	Schaal-Jensen R. hDPPI: In vitro assay for adventitious viruses on Raw material master cell bank for hDPPI production	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考
	3.3-30	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	－
	3.3-31	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	－
	3.3-32	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.	－
	3.3-33	Yates K. rDAP1 BGGP-C-0008. Detection and quantitation of virus particles by thin section transmission electron microscopy.	－
	3.3-34	EFSA scientific opinion on BHT (E321) 2012	

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

該当資料なし

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		該当資料なし		
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 216184: Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti Somapacitan Antibodies (ADA) in Human Serum by ELISA	参考	無
		5.3.1.4-2	Study Report 11929-091418: NNC0195-0092: Validation of an Immunoassay for the Quantification of NNC0195-0000-0092 in Human Serum	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		該当資料なし		
5.3.2 2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		該当資料なし		
5.3.2 3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書		該当資料なし		
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書				
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 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 NN8640-4042: A randomised, open-labelled, active-controlled, multinational, dose-escalation trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single-dose of long-acting growth hormone (NNC0195-0092) compared to daily dosing of Norditropin SimpleXx in children with growth hormone deficiency.	評価	無
5.3.3 3	内因性要因を検討したPK試験報告書		該当資料なし		
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		

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 5	ポピュレーションPK試験報告書	5.3.3.5-1	Modelling Report i: Population PK/PD and exposure-response analysis of somapacitan in children with growth hormone deficiency Phase 3 NN8640-4263 (REAL 4), Phase 2 NN8640-4172 (REAL 3), Phase 1 NN8640-4042	ー	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 NN8640-4172 (W26): A Randomised, Multinational, Active-controlled, (Openlabelled), Dose Finding, (Double-blinded), Parallel Group Trial Investigating Efficacy and Safety of Once-weekly Somapacitan (NNC0195-0092) Treatment Compared to Daily Growth Hormone Treatment (Norditropin Flexpro) in Growth Hormone Treatment Naïve Pre-pubertal Children with Growth Hormone Deficiency REAL 3 Trial Phase:2	評価	有
		5.3.5.1-2	Study NN8640-4172 (W156): A randomised, multinational, active-controlled, (openlabelled), dose finding, (double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly somapacitan treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin FlexPro) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency REAL 3 Trial Phase: 2	評価	有
		5.3.5.1-3	Study NN8640-4172 (W208): A randomised, multinational, active-controlled, (openlabelled), dose finding, (double-blinded), parallel group trial investigating efficacy and safety of once-weekly somapacitan treatment compared to daily growth hormone treatment (Norditropin® FlexPro) in growth hormone treatment naïve pre-pubertal children with growth hormone deficiency REAL 3 Trial Phase: 2	評価	有
		5.3.5.1-4	Study NN8640-4263 (W52): A trial comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® in children with growth hormone deficiency REAL 4 Trial Phase: 3a	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
		5.3.5.1-5	Study NN8640-4263 (W104): A trial comparing the effect and safety of once-weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® in children with growth hormone deficiency REAL 4 Trial Phase: 3a	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	Somapacitan Treatment of paediatric growth hormone deficiency and addition of 15 mg/1 5 mL pen strength Addendum to 5.3.5.3 Integrated Summary of Immunogenicity	－	－
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	Somapacitan Evaluation of ethnic difference Treatment of paediatric growth hormone deficiency and addition of 15 mg/1 5 mL pen strength	－	－
		5.3.5.4-2	4263 ext 104w statistical documentation for Japanese	－	－
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	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.	－	－
		5.4-2	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.	－	－
		5.4-3	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.	－	－
		5.4-4	Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerre L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. Qual Life Res. 2017;26(7):1673-86.	－	－
		5.4-5	Brod M, Højby Rasmussen M, Vad K, Alolga S, Bushnell DM, Bedoin J, et al. Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Impact Measure (GHD-CIM). Pharmacoecon Open. 2021.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-6	Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bedoin J. SUN-248 Growth Hormone Deficiency (GHD): Assessing Burden of Treatment in Children and Adolescents. J Endocr Soc. 2019;3 (suppl 1): SUN-248.	－	－
	5.4-7	Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bodoin J. Growth Hormone Deficiency (GHD): Assessing Parent Burden for Child Growth Hormone Deficiency Treatment: The Growth Hormone Deficiency - Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). ESPE Abstracts (2019) 92 P1-371.	－	－
	5.4-8	Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. Eur J Endocrinol. 2016;174(6):C1-8.	－	－
	5.4-9	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.	－	－
	5.4-10	de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):925-31.	－	－
	5.4-11	Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):199-211.	－	－
	5.4-12	Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth. Pediatr Endocrinol Rev. 2005;2 Suppl 3:327-31.	－	－
	5.4-13	Geisler A, Lass N, Reinsch N, Uysal Y, Singer V, Ravens-Sieberer U, et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment. Horm Res Paediatr. 2012;78(2):94-9.	－	－
	5.4-14	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.	－	－
	5.4-15	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.	－	－
	5.4-16	Giorgino F, Penfornis A, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. Patient Prefer Adherence. 2018;12:707-19.	－	－
	5.4-17	Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. Curr Opin Pediatr. 2017;29(4):466-71.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-18	Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Horm Res Paediatr. 2016;86(6):361-97.	－	－
	5.4-19	Hauber AB, Nguyen H, Posner J, Kalsekar I, Ruggles J. A discrete-choice experiment to quantify patient preferences for frequency of glucagon-like peptide-1 receptor agonist injections in the treatment of type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2016;32(2):251-62.	－	－
	5.4-20	Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. Pharm Res. 2004;21(8):1498-504.	－	－
	5.4-21	Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. Clin Ther. 2008;30(2):307-16.	－	－
	5.4-22	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.	－	－
	5.4-23	Iglay K, Cao X, Mavros P, Joshi K, Yu S, Tunceli K. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy. Clin Ther. 2015;37(8):1813-21.e1.	－	－
	5.4-24	Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2016;32(7):1243-52.	－	－
	5.4-25	Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. Endocr Rev. 1987;8(4):426-38.	－	－
	5.4-26	Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. Eur J Pediatr. 2019;178(1):17-20.	－	－
	5.4-27	Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, et al. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. Endocr Connect. 2018;7(3):R126-R34.	－	－
	5.4-28	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.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-29	Juul RV, Rasmussen MH, Agersø H, Overgaard RV. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Weekly Somapacitan in Children and Adults: Supporting Dosing Rationales with a Model-Based Analysis of Three Phase I Trials. Clin Pharmacokinet. 2019;58(1):63-75.	－	－
	5.4-30	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.	－	－
	5.4-31	Kuczmarski RJ. CDC growth Charts: United States. Advanced data from vital and health statistics. 2000.	－	－
	5.4-32	Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. J Med Chem. 2015;58(18):7370-80.	－	－
	5.4-33	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.	－	－
	5.4-34	McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2019;75(1):30-42.	－	－
	5.4-35	McMurtry CM, Pillai Riddell R, Taddio A, Racine N, Asmundson GJ, Noel M, et al. Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear. Clin J Pain. 2015;31(10 Suppl):S3-11.	－	－
	5.4-36	Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Society E. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1587-609.	－	－
	5.4-37	Nicholls AR, Holt RI. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. Front Horm Res. 2016;47:101-14.	－	－
	5.4-38	Novo Nordisk A/S. Clinical Trial Report (GHLiquid-1424). To evaluate the effect of two years of treatment with three different dose regimens of Norditropin(R) SimpleXx(R) on height in children with intrauterine growth retardation ages 3 to <8 years at start of treatment; a randomised, parallel, multinational trial. 16 Mar 2007.	－	－
	5.4-39	Novo Nordisk A/S. Non-interventional study report (GH-3910), NordiPAD Study. A Japanese, multicentre, uncontrolled, observational (non-interventional), prospective study to evaluate long term safety and effectiveness of Norditropin® in patients with short stature due to GHD or Turner syndrome without closed epiphyses. 11 April 2017.	－	－
	5.4-40	Novo Nordisk A/S. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Apr 2018.	－	－
	5.4-41	Novo Nordisk Inc. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Feb 2018.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-42	Prader. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: first Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta Suppl. 52:1-1251989 1989.	－	－
	5.4-43	Ranke MB, Martin DD, Lindberg A. Prediction model of total pubertal growth in idiopathic growth hormone deficiency: analysis of data from KIGS. Horm Res. 2003;60(Suppl 1):58-9.	－	－
	5.4-44	Ranke MB, Traunecker R, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, et al. IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age. Hormone Research. 2005;64(2):68-76.	－	－
	5.4-45	Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(5):701-11.	－	－
	5.4-46	Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract. 2008;14(2):143-54.	－	－
	5.4-47	Rosenfeld RG. Growth hormone deficiency in children. Endocrinology (Degroot LJ, Jameson JL, Eds), 4th edition, W B Saunders. 2001:503-19.	－	－
	5.4-48	Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair J, Miller BS, Rohrer TR, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet® IOS and ANSWER Program. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;104(10):4730-42.	－	－
	5.4-49	Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006;155(1):61-71.	－	－
	5.4-50	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.	－	－
	5.4-51	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.	－	－
	5.4-52	Suwa S, Tachibana K, Maesaka H, Tanaka T, Yokoya S. Longitudinal standard for height velocity for Japanese children from birth to maturity. Clin Pediatr Endocrinol. 1992;1(1):5-13.	－	－
	5.4-53	Tanner JM, Whitehouse RW. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51:170-9.	－	－
	5.4-54	Yuen KCJ, Alter CA, Miller BS, Gannon AW, Tritos NA, Samson SL, et al. Adult growth hormone deficiency: Optimizing transition of care from pediatric to adult services. Growth Horm IGF Res. 2020;56:101375.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-55	Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019;25(11):1191-232.	－	－
	5.4-56	Yuen KCJ, Miller BS, Biller BMK. The current state of long-acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25(4):267-73.	－	－
	5.4-57	ノルディトロピン フレックスプロ注5mg/10mg/15mg 添付文書（2022年4月改訂、第1版）	－	－