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

2.4 非臨床試験の概括評価

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
2.4.1 非臨床試験計画概要 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 4
2.4.4.1 ヒトとの曝露量比較 4

表目次

ページ

表 2.4-1 動物の NOAEL 及びヒトの MRHD（AGHD 8 mg/週及び小児 GHD 0.16 mg/kg/週）における動物－ヒト AUC 曝露量比 5

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency （成人成長ホルモン分泌不全症）
AUC	:	area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}12h}$	:	area under the curve from time zero to 12 h（投与後 0～12 時間までの AUC）
$AUC_{0\text{-}24h}$	:	area under the curve from time zero to 24 h（投与後 0～24 時間までの AUC）
$AUC_{0\text{-}48h}$	:	area under the curve from time zero to 48 h（投与後 0～48 時間までの AUC）
$AUC_{0\text{-}168h}$	:	area under the curve from time zero to 168 h（投与後 0～168 時間までの AUC）
C_{12h}	:	concentration at 12 h（投与後 12 時間の血中濃度）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
EFD	:	embryo-fetal development（胚胎児発生）
GD	:	gestation day（妊娠日）
GHD	:	growth hormone deficiency （成長ホルモン分泌不全性低身長症）
GHR	:	growth hormone receptor（成長ホルモン受容体）
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）
MRHD	:	maximum recommended human dose（最大臨床推奨用量）
NOAEL	:	no observed adverse effect level（無毒性量）
PPND	:	pre- and post-natal development（出生前及び出生後の発生）

本概要では、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。
製剤の表記：
本概要では、ソマプシタン 5 mg/1.5mL、10 mg/1.5 mL 及び 15 mg/1.5 mL 製剤を、それぞれ、ソマプシタン 5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤と表記する。

2.4.1　非臨床試験計画概要

ソマプシタンは、週 1 回皮下投与が可能となるよう開発された長時間作用型ヒト成長ホルモン（hGH）誘導体であり、hGH と同様に成長ホルモン受容体（GHR）の結合及び活性化を介して生物学的作用を発揮する。成長ホルモン（GH）作用に関して、ソマプシタンの作用機序は、直接作用及びインスリン様成長因子-I（IGF-I）を介する間接作用である。ソマプシタンはこれまでに欧州、米国及び日本でソグルーヤ（英名 Sogroya）の販売名で承認されている。本邦では、2021 年 1 月にソグルーヤ皮下注 5mg 及び 10mg が成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）（重症に限る）の効能又は効果で承認されており、使用可能な最大用量は 8 mg/週である。承認事項の一部変更承認申請（一変申請）は、小児の成長ホルモン分泌不全性低身長症（小児 GHD）の効能又は効果の承認を取得することを目的としている。さらに、小児 GHD に対して使用する 15 mg 製剤の剤形追加の承認も目指している。

非臨床試験データパッケージは、ソグルーヤ皮下注 5mg 及び 10mg の AGHD の効能又は効果の承認申請時に提出し審査済みである（Module 1.13.1）。小児 GHD の臨床用量（0.16 mg/kg/週）での曝露量が AGHD の臨床用量（8 mg/週）での曝露量よりも高いことから、本文書では動物／ヒト曝露量比を改定し、これに基づき考察を行っている。

2.4.2　薬理試験

新たな試験は実施していない。小児 GHD の効能又は効果を裏付けるソマプシタンの効力を裏付ける試験は、ソグルーヤ皮下注 5mg 及び 10mg の AGHD の効能又は効果の承認申請時に提出し審査済みである。これらの試験には、ソマプシタンの作用により下垂体摘出ラットにおいて体重、鼻－尾長及び骨成長が増加したことを特徴づけるデータが含まれている（Module 1.13.1）。

2.4.3　薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

新たな試験は実施していない。小児 GHD の臨床用量（0.16 mg/kg/週）での曝露量が高いことに基づき、動物／ヒト曝露量比を改定した。

2.4.4.1　ヒトとの曝露量比較

無毒性量（NOAEL）での動物の曝露量と、最大臨床推奨用量（MRHD）である AGHD の 8 mg/週及び小児 GHD の用量である 0.16 mg/kg/週でのヒトにおける曝露量に関する動物－ヒト曝露量比を表 2.4-1 に示す。小児 GHD 投与に関して、0.16 mg/kg/週の用量における定常状態での推定曝露量はそれぞれ C_{max} で 299 ng/mL、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 13,474 h*ng/mL であった。このことから、ラット 26 週間試験における NOAEL での曝露量比は、それぞれ C_{max} で 9.6 倍、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 5.7 倍であった。サル 26 週間試験における NOAEL での曝露量比は、それぞれ C_{max} で 500 倍超、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 1000 倍超であった。

表 2.4-1　動物の NOAEL 及びヒトの MRHD（AGHD 8 mg/週及び小児 GHD 0.16 mg/kg/週）における動物－ヒト AUC 曝露量比

Species	Study	Type	Dose frequency	Dose (mg/kg)	AUC[1] (h*ng/mL)	Safety Margin (AGHD)[2]	Safety Margin (paediatric GHD)
Rat	212304	26-week chronic toxicity	Twice weekly	4	76,600	29	5.7
	212376	Male fertility	Twice weekly	4	34,600	26	N/A
	212412	Female fertility	Twice weekly	4	42,000	31	N/A
	212178	EFD	Daily	6	83,300	31	N/A
				18	702,000	260	N/A
	214469	PPND	Twice weekly	18	846,000[3]	630	N/A
Rabbit	212177	EFD	Every 2nd day	1	14,000	18	N/A
				3	8,130[4]	130	N/A
Monkey	212203	26-week chronic toxicity	Twice weekly	9	18,700,000	>1000	>1000

[1] $AUC_{0\text{-}24h}$ for rats. In studies 212376 and 212412, as no measurement of exposure was performed, the exposure is the steady state exposure from the 26-week study in rats (study 212304) where identical dose levels and dosing frequency were used. For study 212178, the AUC is the average $AUC_{0\text{-}24h}$ on the last dosing day in each cohort. In study 212177, only C_{12h} was determined and the estimate of AUC for dose level 1 mg/kg was based on extrapolation of the $AUC_{0\text{-}12h}$ or $AUC_{0\text{-}24h}$ (gestation day (GD)6, GD12 and GD18) reported in study 211296 and for 3 mg/kg based on C_{12h} (see text above for details).

[2] The margin was determined by calculating $AUC_{0\text{-}168h}$ for each dose level. This was done by multiplying the AUC with the number of doses administered during one week. The $AUC_{0\text{-}168h}$ was compared with the clinical $AUC_{0\text{-}168h}$ (except for study 212178, where the $AUC_{0\text{-}24h}$ was used alone as each cohort was dosed for a short time only (four days), see text above for details). For study 212177 (3 mg/kg), the margin is based on the C_{12h} and the clinical C_{max}. The margins have been rounded to the nearest two significant figures.

[3] $AUC_{0\text{-}48h}$; [4] C_{12h}

Clinical exposure at 8 mg/week to a person weighing 85 kg:

C_{max}: 62.7 ng/mL

$AUC_{0\text{-}168h}$: 2,678 h*ng/mL

Clinical exposure at 0.16 mg/kg/week to a paediatric person:

C_{max}: 299 ng/mL

$AUC_{0\text{-}168h}$: 13,474 h*ng/mL

Abbreviations: EFD = embryo-foetal development; PPND = prenatal/postnatal development; N/A= not applicable