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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 2
略語一覧 3
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 日本の規制当局との協議 4
1.5.2.1 医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]） 4
1.5.2.2 医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]） 4
1.5.2.3 医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]） 5
1.5.2.4 医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]） 5
1.5.3 品質 5
1.5.4 非臨床 5
1.5.5 臨床 5
1.5.6 効能又は効果（案）及び用法・用量（案） 5

図目次

ページ

図 1.5-1 開発の経緯図 4

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／成長ホルモン分泌不全性低身長症）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
NS	:	Noonan Syndrome（ヌーナン症候群）
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：「NN8640-4467」の場合「4467 試験」と表記する）。

1.5.1　起原又は発見の経緯

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ヒト成長ホルモンである。

ソマプシタン製剤（以下、本剤）の「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for gestational age）性低身長症」及び「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の効能又は効果の追加を目的とした、本承認事項一部変更承認申請に係る開発の経緯、薬理学的根拠及び目標とする適応症、疾患の背景、メディカルニーズ、臨床試験プログラム並びに有効性及び安全性に関する概要は、Module 2.5 に示す。本申請に係る開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

週 1 回皮下投与の本剤は、1 日 1 回投与のヒト成長ホルモン（hGH）製剤と同程度の有効性及び同様の安全性プロファイルを有することが示された。本剤は、注射回数を 1 日 1 回投与の hGH 製剤の年間 365 回から 52 回へと減らすことが可能となる。この治療負担の軽減によって、アドヒアランスと臨床的転帰の改善が期待できる。

図 1.5-1　　開発の経緯図

項目	開発期間	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
臨床試験								
第2相 NN8640-4245	2019-07～継続中							
第3相 NN8640-4467	2022-08～継続中							
第3相 NN8640-4469	2023-02～継続中							

1.5.2　日本の規制当局との協議

本剤の SGA 性低身長症及びヌーナン症候群における低身長の開発に関し、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 Module 1.13 に添付の相談記録を参照）。

1.5.2.1　医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]）

本相談では、[redacted]患者を対象とした[redacted]を基に計画した SGA 性低身長症を対象とした[redacted]の[redacted]、[redacted]及び[redacted]について相談した。機構より、[redacted]の設定に関する助言を受け、本相談後、SGA 性低身長症患者を対象とした[redacted]を実施することとした。

1.5.2.2　医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]）

本相談では、SGA 性低身長症を対象とした[redacted]の結果に基づき、SGA 性低身長症及びヌーナン症候群における低身長を含む[redacted]の対象疾患を対象とした[redacted]国際共同治験（[redacted]）に関して、[redacted]への参加、[redacted]、[redacted]の適切性について相談した。SGA 性低身長症及びヌーナン症候群における低身長患者における本試験への[redacted]および[redacted]の使用に対して受け入れられた。しかしながら、試験に使用する本剤の[redacted]の設定、[redacted]及び[redacted]についての助言を受けたため、これらについて引き続き検討することとした。

1.5.2.3 医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）

本相談では、P[redacted]医薬品[redacted]相談を踏まえた 4467 試験における本剤の[redacted]及[redacted]の設定の適切性について相談を行い、受け入れ可能との見解を得た。

1.5.2.4 医薬品[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P[redacted]）

本相談では、SGA 性低身長症及びヌーナン症候群における低身長の効能追加に関する[redacted]時期、[redacted]及び[redacted]について相談を行い、期待される成績が得られた場合に受入れ可能との見解を得た。

1.5.3 品質

効能追加に係る本申請にあたり品質に関する変更はない。

1.5.4 非臨床

本申請にあたり新たな非臨床試験は実施していない。ただし、「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for gestational age）性低身長症」及び「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の用法及び用量に基づき、無毒性量（NOAEL）での動物－ヒト曝露量比を再計算した結果を Module 2.4 に示す。

1.5.5 臨床

効能追加に関する日本の承認事項一部変更申請における臨床データパッケージは以下の 3 つの試験で構成される。

- 第 2 相用量設定試験（4245 試験、長期安全性延長期間が進行中、評価資料）。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。
- 第 3 相試験（4467 試験、安全性延長期間が進行中、評価資料）。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。
- 第 3 相試験（4469 試験、安全性延長期間が進行中、参考資料）。本試験では、ソマプシタンの有効性及び安全性を評価する。

各臨床試験並びに本剤の有効性及び安全性に関する概要は、それぞれ Module 2.5.1、Module 2.5.4 及び Module 2.5.5 に示す。

1.5.6 効能又は効果（案）及び用法・用量（案）

本剤の新効能医薬品及び新用量医薬品に係る承認事項一部変更承認申請における新効能及び新用量を以下の通り申請することとした。

効能・効果	<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 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

用法・用量	<SGA 性低身長症> <ヌーナン症候群における低身長> 通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

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
略語一覧 3
1.6.1 外国における許可及び使用状況 4
1.6.2 企業中核データシート（CCDS） 5

略語一覧

CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
EU	:	Europe Union （欧州連合）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全／成長ホルモン分泌不全性低身長症）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
NS	:	Noonan Syndrome（ヌーナン症候群）
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：「NN8640-4467」の場合「4467 試験」と表記する）。

1.6.1　外国における許可及び使用状況

「SGA 性低身長症」及び「ヌーナン症候群における低身長」を効能又は効果として、以下の国・地域にて、製造販売承認申請を行っている。2026 年 4 月 30 日現在、米国で承認され、欧州連合（EU）で審査中である。

申請した国／地域	申請年月日	承認年月日
欧州連合（EU）	2025 年 4 月 4 日	審査中
米国	2025 年 5 月 6 日	2026 年 2 月 27 日

EU 及び米国における申請又は承認内容〔剤形・含量、効能・効果及び用法・用量〕を表 1.6-1 及び表 1.6-2 にそれぞれ示す（EU で申請中の添付文書及び米国の添付文書参照）。

表 1.6-1　EU における本剤の主な申請内容

	EU の添付文書案（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日申請）
剤形・含量	1 筒（1.5mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）5mg、10mg 又は 15mg を含有するプレフィルド注射剤
効能又は効果	[redacted]
用法及び用量	[redacted]

表 1.6-2　米国における本剤の主な承認内容（SGA 性低身長症及びヌーナン症候群における低身長）

	米国の添付文書（2026 年 2 月 27 日承認）
剤形・含量	1 筒（1.5mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）5mg、10mg 又は 15mg を含有するプレフィルド注射剤
効能又は効果	以下の症状を有する 2.5 歳以上の小児患者の治療に用いる。 ・2 歳までに成長が catch-up しない small for gestational age（SGA）で出生した低身長（1）。 ・ヌーナン症候群（NS）に関連した成長不全（1）。
用法及び用量	本剤は週 1 回任意の時刻に投与する。腹部、大腿部、上腕部又は臀部に皮下注射し、投与部位は毎週変更する（2.1*）。 小児患者の場合； ・SGA 及び NS の場合、治療歴のない患者及び 1 日 1 回投与の成長ホルモン製剤（ソマトロピン）からの切り替え患者には、体重に基づき、本剤 0.24 mg/kg を週 1 回投与する。（2.3*）。 ・各患者の成長反応に基づいて用量を個別に調整する（2.3*）。 ・1 日 1 回投与の成長ホルモン製剤から本剤に切り替える患者では、週 1 回投与を行う曜日を選択する。1 日 1 回投与をその日の前日（または遅くとも 8 時間前）に終了した後、本剤の週 1 回投与を開始すること（2.3*）。 *：添付文書内の項目番号

1.6.2　企業中核データシート（CCDS）

本剤の CCDS を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

[redacted]

次頁以降EU の添付文書案を省略する

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

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

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Indication and Usage (1)……2/2026
Dosage and Administration (2.1, 2.3)……2/2026
Warnings and Precautions (5.6, 5.10, 5.14) ……..2/2026
Warnings and Precautions (5.9)……..7/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------
SOGROYA is a human growth hormone analog indicated for:

Pediatric Patients: Treatment of pediatric patients aged 2.5 years and older with:
- Growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone (GH). (1)
- Short stature born small for gestational age (SGA) and with no catch-up growth by 2 years of age. (1)
- Growth failure associated with Noonan syndrome (NS). (1)
- Idiopathic Short Stature (ISS). (1)

Adults: Replacement of endogenous growth hormone in adults with growth hormone deficiency (GHD). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- SOGROYA treatment should be supervised by a healthcare provider who is experienced in the diagnosis and management of patients with growth hormone deficiency, pediatric patients born SGA, pediatric patients with NS, and pediatric patients with ISS. (2.1)
- SOGROYA should be administered by subcutaneous injection once weekly, any time of the day, in the upper arms, thigh, abdomen or buttocks with regular rotation of injection site to avoid lipohypertrophy/lipoatrophy. (2.1)
- See Full Prescribing Information for complete dosage, titration, and monitoring recommendations for pediatric and adult patients, including those aged 65 years and older, patients with hepatic impairment, and women receiving oral estrogen. (2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5)

For pediatric patients:
- GH deficiency: Initiate SOGROYA with a dosage of 0.16 mg/kg body weight once weekly for treatment-naïve patients and patients switching from daily growth hormone (somatropin). (2.3)
- SGA/NS/ISS: Initiate SOGROYA with a dosage of 0.24 mg/kg body weight once weekly for treatment-naïve patients and patients switching from daily growth hormone (somatropin). (2.3)
- Individualize dosage for each patient based on the growth response. (2.3)
- Patients switching from daily human growth hormone to once-weekly SOGROYA should choose the preferred day for the weekly dose and stop final dose of daily treatment the day before (or at least 8 hours before) taking the first dose of once-weekly somapacitan-beco. (2.3)

For adult patients with GHD:
- Initiate SOGROYA with a dosage of 1.5 mg once weekly for treatment naïve patients and patients switching from daily growth hormone. (2.4)
- Increase the weekly dosage every 2 to 4 weeks by approximately 0.5 mg to 1.5 mg until the desired response has been achieved. (2.4)
- Titrate the dosage based on clinical response and serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations. (2.4)
- The maximum recommended dosage for adult GHD is 8 mg once weekly. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
SOGROYA is a liquid solution available in a ready-to-use prefilled pen. Injection: 5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL) or 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) or 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) in a single-patient-use prefilled pen. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
- Acute critical illness (4)
- Active malignancy (4)
- Hypersensitivity to somapacitan-beco or excipients (4)
- Active proliferative or severe non-proliferative diabetic retinopathy (4)
- Closed epiphyses in children used for longitudinal growth promotion (4)
- Children with Prader-Willi syndrome who are severely obese or have severe respiratory impairment due to risk of sudden death (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- *Severe Hypersensitivity:* Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic reactions and angioedema, may occur. In the event of an allergic reaction, seek prompt medical attention. (5.2)
- *Increased Risk of Neoplasm:* Monitor patients with preexisting tumors for progression or recurrence. Increased risk of a second neoplasm in childhood cancer survivors treated with somatropin – in particular meningiomas in patients treated with radiation to the head for their first neoplasm. (5.3)
- *Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus*: SOGROYA may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses. Monitor glucose levels periodically in all patients receiving SOGROYA, especially in patients with existing diabetes mellitus or at risk for its development. (5.4)
- *Intracranial Hypertension (IH):* Perform fundoscopic examinations prior to initiation and periodically thereafter. If papilledema is identified prior to initiation, evaluate the etiology and treat the underlying cause before initiating. If papilledema occurs with SOGROYA, stop treatment. (5.5)
- *Fluid Retention:* Was observed and may be dose dependent. Reduce dose as necessary. (5.6)
- *Hypoadrenalism:* Monitor patients for reduced serum cortisol levels and/or need for glucocorticoid dose increases in those with known hypoadrenalism. (5.7)
- *Hypothyroidism:* Monitor thyroid function periodically as hypothyroidism may occur or worsen after initiation of SOGROYA. (5.8)
- *Slipped Capital Femoral Epiphysis in Pediatric Patients:* May develop. Evaluate children with the onset of a limp or persistent hip/knee pain. (5.9)
- *Progression of Preexisting Scoliosis in Pediatric Patients:* May develop. (5.10)
- *Pancreatitis:* Consider pancreatitis in patients with persistent severe abdominal pain. (5.11)
- *Lipohypertrophy/lipoatrophy:* May occur if SOGROYA is administered in the same location over a long period of time. Rotate injection sites on a regular basis. (5.12)

----------ADVERSE REACTIONS----------
- Common adverse reactions reported in pediatric patients treated with SOGROYA include: cough, diarrhea, ear infection, headache, injection site reaction, nasopharyngitis, pain in extremity, pyrexia, respiratory tract infection, and vomiting. (6.1)
- Adult patients with GHD: Adverse reactions reported in >2% of patients treated with SOGROYA are: back pain, arthralgia, dyspepsia, sleep disorder, dizziness, tonsillitis, peripheral edema, vomiting, adrenal insufficiency, hypertension, blood creatine phosphokinase increase, weight increase, anemia. (6.1)

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

----------DRUG INTERACTIONS----------
- *Replacement Glucocorticoid Treatment:* Patients treated with glucocorticoid for hypoadrenalism may require an increase in their maintenance or stress doses following initiation of SOGROYA. (7)
- *Cytochrome P450-Metabolized Drugs:* SOGROYA may alter the clearance. Monitor carefully if used with SOGROYA. (7)
- *Oral Estrogen:* Larger doses of SOGROYA may be required. (7)
- *Insulin and/or Other Antihyperglycemic Agents:* Dose adjustment of insulin or antihyperglycemic agent may be required. (5.4, 7)

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

Revised: 2/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Dosing and Administration Information
2.2 Perform Fundoscopic Examination Prior to Initiation of SOGROYA
2.3 Recommended Dosage and Monitoring for Pediatric Patients
2.4 Recommended Dosage, Titration, and Monitoring for Adults with GHD
2.5 Recommended Dosage and Titration for Specific Populations
2.6 Missed Doses
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Increased Mortality in Patients with Acute Critical Illness
5.2 Severe Hypersensitivity
5.3 Increased Risk of Neoplasms
5.4 Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus
5.5 Intracranial Hypertension
5.6 Fluid Retention
5.7 Hypoadrenalism
5.8 Hypothyroidism
5.9 Slipped Capital Femoral Epiphysis in Pediatric Patients
5.10 Progression of Preexisting Scoliosis in Pediatric Patients
5.11 Pancreatitis
5.12 Lipohypertrophy/Lipoatrophy
5.13 Sudden Death in Pediatric Patients with Prader-Willi Syndrome
5.14 Laboratory Tests
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Pediatric Patients with Growth Hormone Deficiency (GHD)
14.2 Pediatric Patients Born Small for Gestational Age (SGA)
14.3 Pediatric Patients with Noonan Syndrome (NS)
14.4 Pediatric Patients with Idiopathic Short Stature (ISS)
14.5 Adults with Growth Hormone Deficiency (GHD)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SOGROYA is indicated for the treatment of pediatric patients aged 2.5 years and older with:

- Growth failure due to inadequate secretion of endogenous growth hormone (GH).
- Short stature born small for gestational age (SGA) and with no catch-up growth by 2 years of age.
- Growth failure associated with Noonan syndrome (NS).
- Idiopathic Short Stature (ISS).

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing and Administration Information

- SOGROYA treatment should be supervised by a healthcare provider who is experienced in the diagnosis and management of pediatric patients with growth failure due to GHD, pediatric patients born SGA, pediatric patients with NS, pediatric patients with ISS and/or adults with GHD *[see Indications and Usage (1)]*.
- SOGROYA should be administered by subcutaneous injection, once weekly, any time of the day, in the upper arms, thigh, abdomen or buttocks with weekly rotation of injection site.
- Inspect visually for particulate matter and discoloration. SOGROYA should be a clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution. If the solution is cloudy or contains particulate matter do not use.
- Advise patients to read the PATIENT INFORMATION and INSTRUCTIONS FOR USE leaflets enclosed with the SOGROYA prefilled pen.
- SOGROYA is available in 3 single-patient-use prefilled pens with 3 different dosing ranges (**Table 1**).

Table 1. Strength and Dosing Range of SOGROYA Prefilled Pens

Strength	Dose increments (mg)	Dose Delivery Range (mg)
5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL)	0.025	0.025 to 2
10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL)	0.05	0.05 to 4
15 mg/1.5 mL (10 mg/mL)	0.1	0.1 to 8

2.2 Perform Fundoscopic Examination Prior to Initiation of SOGROYA

- Perform fundoscopic examination before initiating treatment with SOGROYA to exclude preexisting papilledema. If papilledema is identified, evaluate the etiology and treat the underlying cause before initiating treatment with SOGROYA *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.3 Recommended Dosage and Monitoring for Pediatric Patients

- GH Deficiency: Recommended dosage of SOGROYA is 0.16 mg/kg based on actual body weight once weekly for treatment-naïve patients and patients switching from daily growth hormone (somatropin).
- Small for Gestational Age (SGA), Noonan Syndrome (NS), and Idiopathic Short Stature (ISS): Recommended dosage of SOGROYA is 0.24 mg/kg based on actual body weight once weekly for treatment-naïve patients and patients switching from daily growth hormone (somatropin).
- Individualize dosage for each patient based on the growth response.
- When switching from daily human growth hormone to once-weekly SOGROYA, choose the preferred day for the weekly dose. Take the final dose of daily treatment on the day before (or at least 8 hours before) the first dose of SOGROYA.
- When switching from a weekly human growth hormone to once-weekly SOGROYA, continue once weekly dosing schedule.
- Assess compliance and evaluate other causes of poor growth such as hypothyroidism, undernutrition, advanced bone age, and antibodies to recombinant human growth hormone if patients experience failure to increase height velocity, particularly during the first year of treatment.
- Patients who were treated with SOGROYA for GH deficiency in childhood and whose epiphyses are closed should be reevaluated before continuing SOGROYA.

2.4 Recommended Dosage, Titration, and Monitoring for Adults with GHD

- Initiate SOGROYA with a dosage of 1.5 mg once weekly for treatment naïve patients and patients switching from daily growth hormone (somatropin).
- Increase the weekly dosage every 2 to 4 weeks by approximately 0.5 mg to 1.5 mg until the desired response is achieved.
- Titrate the dosage based on clinical response and serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) concentrations. Draw IGF-1 samples 3 to 4 days after the prior dose.
- Decrease the dosage as necessary on the basis of adverse reactions and/or serum IGF-1 concentrations above the age- and sex-specific normal range.
- The maximum recommended dosage is 8 mg once weekly.

2.5 Recommended Dosage and Titration for Specific Populations

Patients Aged 65 Years and Older

Initiate SOGROYA with a dosage of 1 mg once weekly and use smaller dose increment increases when titrating the dosage *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. See above for monitoring recommendations and the maximum recommended dosage of SOGROYA *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Patients with Hepatic Impairment

- SOGROYA is not recommended in adult and pediatric patients with severe hepatic impairment *[see Hepatic Impairment (8.6)]*.
- For adult patients with moderate hepatic impairment, initiate SOGROYA with a dosage of 1 mg once weekly and use smaller dose increment increases when titrating the dosage. See above for monitoring recommendations *[see Dosage and Administration (2.4), Pharmacokinetics (12.3)]*. The maximum recommended dosage is 4 mg once weekly.
- For pediatric patients with moderate hepatic impairment, SOGROYA is not recommended *[see Hepatic Impairment (8.6)]*.
- No dosage adjustment is recommended for adult and pediatric patients with mild hepatic impairment.

Women Receiving Oral Estrogen

Initiate SOGROYA with a dosage of 2 mg once weekly *[see Drug Interactions (7)]*. See above for titration and monitoring recommendations and the maximum recommended dosage of SOGROYA *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

2.6 Missed Doses

- If the dose is missed, SOGROYA can be taken within 3 days after the scheduled dosing day. Once-weekly dosing for the next dose could be resumed at the regularly scheduled dosing day.
- If more than 3 days have passed since the missed dose, skip the dose and administer the next dose on the regularly scheduled dosing day.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SOGROYA is a clear to slightly opalescent and colorless to slightly yellow solution available as follows:

- Injection: 5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL) in a single-patient-use prefilled pen (teal)
- Injection: 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) in a single-patient-use prefilled pen (yellow)
- Injection: 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) in a single-patient-use prefilled pen (red)

4 CONTRAINDICATIONS

SOGROYA is contraindicated in patients with:

- Acute critical illness after open-heart surgery, abdominal surgery or multiple accidental trauma, or those with acute respiratory failure because of the risk of increased mortality with use of pharmacologic doses of SOGROYA *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hypersensitivity to SOGROYA or any of its excipients. Systemic hypersensitivity reactions have been reported postmarketing with somatropin *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Pediatric patients with closed epiphyses.
- Active malignancy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Active proliferative or severe non-proliferative diabetic retinopathy.
- Pediatric patients with Prader-Willi syndrome who are severely obese, have a history of upper airway obstruction or sleep apnea or have severe respiratory impairment due to risk of sudden death *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Patients with Acute Critical Illness

Increased mortality has been reported after treatment with somatropin in patients with acute critical illness due to complications following open-heart surgery, abdominal surgery and multiple accidental trauma, as well as patients with acute respiratory failure *[see Contraindications (4)]*. The safety of continuing SOGROYA treatment in patients receiving replacement doses for approved indications who concurrently develop these illnesses has not been established. SOGROYA is not indicated for the treatment of non-GH deficient adults.

5.2 Severe Hypersensitivity

Serious systemic hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions and angioedema have been reported with postmarketing use of somatropin. Inform patients and/or caregivers that such reactions are possible, and that prompt medical attention should be sought if an allergic reaction occurs. SOGROYA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to somatropin or any excipients in SOGROYA *[see Contraindications (4)]*.

5.3 Increased Risk of Neoplasms

Active Malignancy

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

Risk of Second Neoplasm in Pediatric Patients

In childhood cancer survivors who were treated with radiation to the brain/head for their first neoplasm and who developed subsequent growth hormone deficiency (GHD) and were treated with somatropin, an increased risk of second neoplasm has been reported. Intracranial tumors, in particular meningiomas, were the most common of these second neoplasms. Monitor all patients with a history of GHD secondary to an intracranial neoplasm while on somatropin therapy for progression or recurrence of the tumor.

New Malignancy During Treatment

Because children with certain rare genetic causes of short stature have an increased risk of developing malignancies, thoroughly consider the risks and benefits of starting SOGROYA in these patients. If treatment with SOGROYA is initiated, carefully monitor these patients for development of neoplasms.

There is risk of malignant changes of preexisting nevi with somatropin treatment in patients. Monitor patients on SOGROYA therapy carefully for increased growth or potential malignant changes of preexisting nevi. Advise patients/caregivers to report marked changes in behavior, onset of headaches, vision disturbances, and/or changes in the appearance of preexisting nevi.

5.4 Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus

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

5.5 Intracranial Hypertension

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

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

5.6 Fluid Retention

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

5.7 Hypoadrenalism

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

5.8 Hypothyroidism

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

5.9 Slipped Capital Femoral Epiphysis in Pediatric Patients

Slipped capital femoral epiphysis may occur more frequently in patients undergoing rapid growth. Slipped capital femoral epiphysis may lead to osteonecrosis. Cases of slipped capital femoral epiphysis with or without osteonecrosis have been reported in pediatric patients with short stature receiving somatropin. Evaluate pediatric patients receiving SOGROYA with the onset of a limp or complaints of persistent hip or knee pain for slipped capital femoral epiphysis and osteonecrosis and manage accordingly.

5.10 Progression of Preexisting Scoliosis in Pediatric Patients
Somatropin, including SOGROYA, increases growth rate, and progression of preexisting scoliosis can occur in patients who experience rapid growth. Somatropin has not been shown to increase the occurrence of scoliosis. Monitor patients with a history of scoliosis for disease progression.

5.11 Pancreatitis
Cases of pancreatitis have been reported in patients receiving somatropin. The risk may be greater in pediatric patients compared with adults. Consider pancreatitis in patients who develop persistent severe abdominal pain.

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

5.13 Sudden Death in Pediatric Patients with Prader-Willi Syndrome
There have been reports of fatalities after initiating therapy with somatropin in pediatric patients with Prader-Willi syndrome who had one or more of the following risk factors: severe obesity, history of upper airway obstruction or sleep apnea, or unidentified respiratory infection. Male patients with one or more of these factors may be at greater risk than females. SOGROYA is not indicated for the treatment of pediatric patients who have growth failure due to genetically confirmed Prader-Willi syndrome.

5.14 Laboratory Tests
Serum levels of inorganic phosphorus and alkaline phosphatase have increased after somatropin therapy, including SOGROYA. Serum levels of parathyroid hormone may increase with somatropin treatment.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse drug reactions are described elsewhere in the labeling:
- Increased mortality in patients with acute critical illness *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Severe hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Increased risk of neoplasms *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Glucose intolerance and diabetes mellitus *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Intracranial hypertension *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Fluid retention *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypoadrenalism *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Hypothyroidism *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Slipped capital femoral epiphysis in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Progression of preexisting scoliosis in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.11)]*
- Lipohypertrophy/Lipoatrophy *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Sudden death in pediatric patients with Prader-Willi syndrome *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

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

Pediatric Patients with GHD

SOGROYA 0.16 mg/kg/week was studied in a 52-week randomized, open-label, active-controlled, parallel-group clinical study in 200 treatment-naïve, prepubertal pediatric patients with growth hormone deficiency *[see Clinical Studies (14.1)]*. **Table 2** shows common adverse reactions that occurred in ≥5% of patients treated with either SOGROYA or somatropin in this trial.

Table 2. Adverse Reactions Occurring ≥5% in SOGROYA or Somatropin-Treated Pediatric Patients (52 Weeks of Treatment)

	Somatropin (N=68)	SOGROYA (N=132)
Adverse Reactions	**%**	**%**
Nasopharyngitis[a]	16.2	16.7
Headache	8.8	12.1
Pyrexia[b]	11.8	9.1
Pain in extremity[c]	2.9	9.8
Injection site reaction[d]	5.9	6.1
Diarrhea[e]	5.9	4.5
Nausea/vomiting[f]	5.9	4.5
Bronchitis	7.4	3

[a] Nasopharyngitis in the SOGROYA treatment group included nasopharyngitis (11.4%), rhinitis (3.8%), pharyngitis streptococcal (0.8%), acute sinusitis (0.8%), nasal congestion (0.8%), pharyngitis (0.8%), and sinusitis (0.8%).
[b] Pyrexia in the SOGROYA treatment group included pyrexia (8.3%) and hyperthermia (0.8%).

[c] Pain in extremity in the SOGROYA treatment group included pain in extremity (9.1%) and growing pains (0.8%).
[d] Injection site reaction in the SOGROYA treatment group included injection site bruising (1.5%), injection site pain (1.5%), injection site hematoma (1.5%), injection site reaction (0.8%), and injection site swelling (0.8%)
[e] Diarrhea in the SOGROYA treatment group included diarrhea (2.3%), gastroenteritis viral (1.5%), and gastrointestinal viral infection (0.8%)
[f] Nausea/vomiting in the SOGROYA treatment group included vomiting (4.5%) and nausea (1.5%)

Pediatric Patients Born Small for Gestational Age and with no Catch-up Growth by 2 Years of Age

SOGROYA 0.24 mg/kg/week was studied in a 52-week randomized, open-label, active-comparator, basket clinical study in GH treatment-naïve, pre-pubertal patients with short stature born small for gestational age (SGA), Noonan syndrome (NS) or idiopathic short stature (ISS) compared to somatropin *[see Clinical Studies (14.2)]*. **Table 3** shows the adverse reactions occurring at ≥10% in the SGA cohort with 141 pediatric patients.

Table 3. Adverse Reactions Occurring ≥10% in SOGROYA or Somatropin-Treated Pediatric Patients with SGA at Week 52

	Somatropin 0.035 mg/kg/day (N=37)	**Somatropin 0.067 mg/kg/day (N=35)**	**SOGROYA 0.24 mg/kg/week (N=69)**
Adverse Reactions	**%**	**%**	**%**
Nasopharyngitis[a]	38	29	26
Respiratory Tract Infection[b]	30	20	26
Pyrexia	16	17	19
Cough[c]	16	9	16
Ear Infection[d]	16	17	13
Diarrhea[e]	8	6	10
Vomiting[f]	11	11	10
Bronchitis	11	11	7

[a] Nasopharyngitis in the SOGROYA treatment group included nasopharyngitis (15.9%), pharyngitis (2.9%), rhinitis (2.9%), pharyngitis streptococcal (1.4%), sinusitis (1.4%), and viral rhinitis (1.4%).
[b] Respiratory tract infections in the SOGROYA treatment group included upper respiratory tract infection (20.3%), influenza (10.1%), metapneuomovirus infection (1.4%), mycoplasma infection (1.4%), pneumonia (1.4%), pneumonia bacterial (1.4%), pneumonia mycoplasmal (1.4%), respiratory syncytial virus infection (1.4%), and respiratory tract infection (1.4%).
[c] Cough in the SOGROYA treatment group included cough (15.9%).
[d] Ear infection in the SOGROYA treatment group included otitis media (7.2%), ear infection (2.9%), otitis externa (1.4%), and otitis media acute (1.4%).
[e] Diarrhea in the SOGROYA treatment group included diarrhea (4.3%), gastroenteritis (4.3%), and gastrointestinal viral infection (1.4%)
[f] Vomiting in the SOGROYA treatment group included vomiting (10.1%)

Description of Select Adverse Reactions

Adenoidal and tonsillar hypertrophy was reported in 1 (1%) subject with SGA in the first year of treatment with SOGROYA who received tonsillectomy and adenoidectomy. The adenoidal and tonsillar hypertrophy resolved after the procedure.

Pediatric Patients with Growth Failure Associated with Noonan Syndrome

SOGROYA 0.24 mg/kg/week was studied in a 52-week randomized, open-label, active-comparator, basket clinical study in GH treatment-naïve, pre-pubertal patients with NS compared to somatropin 0.05 mg/kg/day *[see Clinical Studies (14.3)]*. **Table 4** shows the adverse reactions occurring at ≥10% in the NS cohort with 77 pediatric patients.

Table 4. Adverse Reactions Occurring ≥10% in SOGROYA or Somatropin-Treated Pediatric Patients with NS at Week 52

	Somatropin 0.05 mg/kg/day (N=28)	**SOGROYA 0.24 mg/kg/week (N=49)**
Adverse Reactions	**%**	**%**
Respiratory Tract Infection[a]	29	43
Nasopharyngitis[b]	25	29
Diarrhea[c]	14	22
Ear Infection[d]	14	16
Cough[e]	14	14
Vomiting[f]	11	12
Pyrexia	25	10
Headache	7	10
Injection site reaction[g]	14	8

Abdominal Pain[h]	11	2
Wound	11	0

[a] Respiratory tract infection in the SOGROYA treatment group included upper respiratory tract infection (20.4%), influenza (10.2%), pneumonia (6.1%), influenza like illness (2%), respiratory syncytial virus infection (2%), respiratory tract infection (2%), respiratory tract infection viral (2%), upper respiratory tract infection bacterial (2%), and viral upper respiratory tract infection (2%).
[b] Nasopharyngitis in the SOGROYA treatment group included nasopharyngitis (24.5%), pharyngitis (4.1%), bacterial infection (2%), herpes pharyngitis (2%), pharyngitis streptococcal (2%), pharyngotonsillitis (2%), and rhinitis (2%).
[c] Diarrhea in the SOGROYA treatment group included gastroenteritis (14.3%), diarrhea (6.1%), gastroenteritis viral (2%), and parasitic gastroenteritis (2%).
[d] Ear infection in the SOGROYA treatment group included otitis media (8.2%), otitis externa (4.1%), ear infection (2%), otitis media acute (2%), and otitis media chronic (2%).
[e] Cough in the SOGROYA treatment group included cough (12.2%) and bacterial infection (2%).
[f] Vomiting in the SOGROYA treatment group included vomiting (8.2%) and gastritis (4.1%).
[g] Injection site reaction in the SOGROYA treatment group included injection site bruising (6.1%) and injection site hemorrhage (2%)
[h] Abdominal pain in the SOGROYA treatment group included abdominal distension (2%)

Pediatric Patients with Growth Failure Associated with Idiopathic Short Stature

SOGROYA 0.24 mg/kg/week was studied in a 52-week randomized, open-label, active-comparator, basket clinical study in GH treatment-naïve, pre-pubertal patients with ISS compared to somatropin 0.05 mg/kg/day *[see Clinical Studies (14.4)]*. **Table 5** shows the adverse reactions occurring at ≥10% in the ISS cohort with 87 pediatric patients.

Table 5. Adverse Reactions Occurring ≥10% in SOGROYA or Somatropin-Treated Pediatric Patients with ISS at Week 52

	Somatropin 0.05 mg/kg/day (N=28)	**SOGROYA 0.24 mg/kg/week (N=59)**
Adverse Reactions	**%**	**%**
Respiratory Tract Infection[a]	29	31
Nasopharyngitis[b]	21	22
Ear Infection[c]	7	12
Diarrhea[d]	25	10
Headache	11	10
Injection site reaction[e]	7	10
Cough[f]	11	5
Vomiting[g]	11	5

[a] Respiratory tract infection in the SOGROYA treatment group included influenza (16.9%), upper respiratory tract infection (6.8%), respiratory tract infection (3.4%), pneumonia (1.7%), pneumonia bacterial (1.7%), respiratory tract infection viral (1.7%), and viral upper respiratory tract infection (1.7%).
[b] Nasopharyngitis in the SOGROYA treatment group included nasopharyngitis (15.3%), pharyngitis streptococcal (5.1%), pharyngitis (1.7%), rhinitis (1.7%), sinusitis (1.7%), and tracheitis (1.7%).
[c] Ear infection in the SOGROYA treatment group included otitis media (6.8%), ear infection (3.4%), and otitis media acute (1.7%).
[d] Diarrhea in the SOGROYA treatment group included gastroenteritis (3.4%), gastroenteritis viral (3.4%), diarrhea (1.7%), enterobiasis (1.7%), and parasitic gastroenteritis (1.7%).
[e] Injection site reaction in the SOGROYA treatment group included application site reaction (1.7%), injection site bruising (1.7%), injection site hematoma (1.7%), injection site hemorrhage (1.7%), injection site pruritis (1.7%), and injection site urticaria (1.7%).
[f] Cough in the SOGROYA treatment group included cough (5.1%).
[g] Vomiting in the SOGROYA treatment group included vomiting (5.1%).

Description of Select Adverse Reactions

Adenoidal and tonsillar hypertrophy was reported in 1 (2%) subject with ISS in the first year of treatment with SOGROYA who received tonsillectomy and adenoidectomy. The adenoidal and tonsillar hypertrophy resolved after the procedure.

Adult Patients with GHD

SOGROYA was studied in adult patients with GHD in a 35-week, placebo-controlled, double-blind trial with an active-control arm *[see Clinical Studies (14.5)]*. Adverse reactions occurring >2% with SOGROYA are presented in **Table 6**.

Table 6. Adverse Reactions Occurring >2% in Adults with GHD Treated with SOGROYA and More Frequently[#] than in Placebo-Treated Patients for 34 Weeks

	Placebo (N=61)	**SOGROYA (N=120)**
Adverse Reactions	**%**	**%**
Back pain	3.3	10
Arthralgia	1.6	6.7
Dyspepsia	3.3	5

Sleep disorder	1.6	4.2
Dizziness	1.6	4.2
Tonsillitis	1.6	3.3
Peripheral edema	1.6	3.3
Vomiting	1.6	3.3
Adrenal insufficiency	1.6	3.3
Hypertension	1.6	3.3
Blood creatine phosphokinase increase	0	3.3
Weight increased	0	3.3
Anemia	0	2.5

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

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

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of somatropins. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Musculoskeletal and connective tissue disorders – osteonecrosis in pediatric patients.

7 DRUG INTERACTIONS

Table 7 includes a list of drugs with clinically important drug interactions when administered concomitantly with SOGROYA and instructions for preventing or managing them.

Table 7. Clinically Important Drug Interactions with SOGROYA

Replacement Glucocorticoid Treatment	
Clinical Impact:	Microsomal enzyme 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11βHSD-1) is required for conversion of cortisone to its active metabolite, cortisol, in hepatic and adipose tissue. GH inhibits 11βHSD-1. Consequently, individuals with untreated GH deficiency have relative increases in 11βHSD-1 and serum cortisol. Initiation of SOGROYA may result in inhibition of 11βHSD-1 and reduced serum cortisol concentrations.
Intervention:	Patients treated with glucocorticoid replacement for hypoadrenalism may require an increase in their maintenance or stress doses following initiation of SOGROYA *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
Examples:	Cortisone acetate and prednisone may be affected more than others because conversion of these drugs to their biologically active metabolites is dependent on the activity of 11βHSD-1.
Cytochrome P450-Metabolized Drugs	
Clinical Impact:	Limited published data indicate that GH treatment increases cytochrome P450 (CP450)-mediated antipyrine clearance. SOGROYA may alter the clearance of compounds known to be metabolized by CP450 liver enzymes.
Intervention:	Careful monitoring is advisable when SOGROYA is administered in combination with drugs metabolized by CP450 liver enzymes.
Oral Estrogen	
Clinical Impact:	Oral estrogens may reduce the serum IGF-1 response to SOGROYA.
Intervention:	Patients receiving oral estrogen replacement may require higher SOGROYA dosages *[see Dosage and Administration (2.5)]*.
Insulin and/or Other Hypoglycemic Agents	
Clinical Impact:	Treatment with SOGROYA may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses.
Intervention:	Patients with diabetes mellitus may require adjustment of their doses of insulin and/or other hypoglycemic agents *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on the use of SOGROYA during pregnancy; however, published studies describing the use of short-acting recombinant growth hormone (rhGH) during pregnancy over several decades have not identified any drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, subcutaneously administered somapacitan-beco was not teratogenic in rats or rabbits during organogenesis at doses approximately 12 times the clinical exposure at

the maximum recommended human dose (MRHD) of 8 mg/week. No adverse developmental outcomes were observed in a pre- and post-natal development study with administration of somapacitan-beco to pregnant rats from organogenesis through lactation at approximately 275 times the clinical exposure at the MRHD *(see Data)*.

The background risk of birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in rats, somapacitan-beco was administered by subcutaneous injection at doses of 2, 6, and 18 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17. Fetal viability and development were not affected at doses up to 6 mg/kg/day (31 times the MRHD, based on AUC). Transient, fetal skeletal variations (short/bent/thickened long bones) were observed at 18 mg/kg/day (261 times the MRHD, based on AUC).

In an embryo-fetal development study in rabbits, somapacitan-beco was administered by subcutaneous injection at doses of 1, 3, and 9 mg/kg every two days during the period of organogenesis from gestation day 6 to 18. Fetal viability and development were not adversely affected at somapacitan-beco dose of 1 mg/kg/every two days (12 times the MRHD, based on AUC). Reduced fetal growth was observed at doses ≥3 mg/kg/every two days (≥130 times the MRHD, based on C_{12h}).

In a pre- and post-natal development study in pregnant rats, somapacitan-beco was administered by subcutaneous injection at doses of 4, 9, and 18 mg/kg twice a week from gestation day 6 through lactation day 18. No adverse developmental effects were observed in the offspring at doses up to 9 mg/kg (275 times the MRHD, based on AUC). Increased incidence of renal pelvic dilatation was observed on post-natal day 21 at 18 mg/kg (630 times the MRHD, based on AUC), but was not observed in the adult F1 generation.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information on the presence of somapacitan-beco in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Somapacitan-beco-related material was secreted into milk of lactating rats. When a substance is present in animal milk, it is likely that the substance will be present in human milk. Available published data describing administration of short-acting recombinant growth hormone (rhGH) to lactating women for 7 days reported that short-acting rhGH did not increase the normal breastmilk concentration of growth hormone and no adverse effects were reported in breastfed infants. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SOGROYA and any potential adverse effects on the breastfed infant from SOGROYA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SOGROYA have been established in pediatric patients 2.5 years of age and older for the treatment of:

- Growth failure due to inadequate secretion of endogenous GH. The use of SOGROYA for this indication is supported by evidence from a 52-week randomized, multi-center, open-label, active-controlled, parallel-group phase 3 trial in 200 treatment-naïve, pediatric patients aged 2.5 to 11 years with GHD *[see Clinical Studies (14.1)]*. The safety profile from the pediatric trial was similar to that reported in adults *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- Short stature born SGA with no catch-up growth by 2 years of age. The use of SOGROYA for this indication is supported by evidence from a multi-center, randomized open-label, active-comparator, phase 3 basket study in 142 pediatric patients aged 2.6 to 10.7 years with short stature born SGA with no catch-up growth by 2 years of age *[see Clinical Studies (14.2)]*.
- Growth failure associated with NS. The use of SOGROYA for this indication is supported by evidence from a multi-center, randomized open-label, active-comparator, phase 3 basket study in 77 pediatric patients aged 2 to 11.1 years with growth failure associated with NS *[see Clinical Studies (14.3)]*.
- ISS. The use of SOGROYA for this indication is supported by evidence from a multi-center, randomized open-label, active-comparator, phase 3 basket study in 88 pediatric patients aged 2.8 to 10.8 years with ISS *[see Clinical Studies (14.4)]*.

The safety and effectiveness of SOGROYA have not been established in pediatric patients less than 2.5 years of age for the treatment of growth failure due to inadequate secretion of endogenous GH, short stature born SGA with no catch-up growth, growth failure associated with NS, or with ISS.

Risks in pediatric patients associated with growth hormone use include:

- Sudden death in pediatric patients with Prader-Willi Syndrome. SOGROYA is not indicated for the treatment of pediatric patients with growth failure secondary to genetically confirmed Prader-Willi syndrome. *[see Warnings and Precautions (5.13)]*
- Increased risk of second neoplasm in pediatric cancer survivors treated with radiation to the brain and/or head *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Slipped capital femoral epiphysis in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Progression of preexisting scoliosis in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.11)]*

8.5 Geriatric Use
In clinical studies a total of 52 (15.6%) of the 333 SOGROYA-treated patients were 65 years or older and 3 (0.9%) were 75 years or older *[see Clinical Studies (14)]*. Subjects older than 65 years appeared to have higher exposure than younger subjects at the same dose level. Elderly patients may be more sensitive to the action of somapacitan-beco and therefore may be at increased risk for adverse reactions. Initiate SOGROYA with a dose of 1 mg once weekly and use smaller increments when increasing the dose *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

8.6 Hepatic Impairment
Adult patients: No dose adjustment of SOGROYA is required for patients with mild hepatic impairment. Higher somapacitan-beco exposure was observed in patients with moderate hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, initiate SOGROYA with a dose of 1 mg once weekly and use smaller increments when increasing the dose. The maximum dose should not exceed 4 mg once weekly. Somapacitan-beco was not studied in patients with severe hepatic impairment. Therefore, use of SOGROYA is not recommended in patients with severe hepatic impairment. *[see Dosage and Administration (2.5), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pediatric patients: Based on the hepatic impairment study in adults, no dose adjustment of SOGROYA is recommended for patients with mild hepatic impairment. Higher systemic exposure of SOGROYA is expected in pediatric patients with moderate and severe hepatic impairment; therefore, SOGROYA is not recommended in these pediatric patients *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

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

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

9.3 Dependence
SOGROYA is not associated with drug related withdrawal adverse reactions.

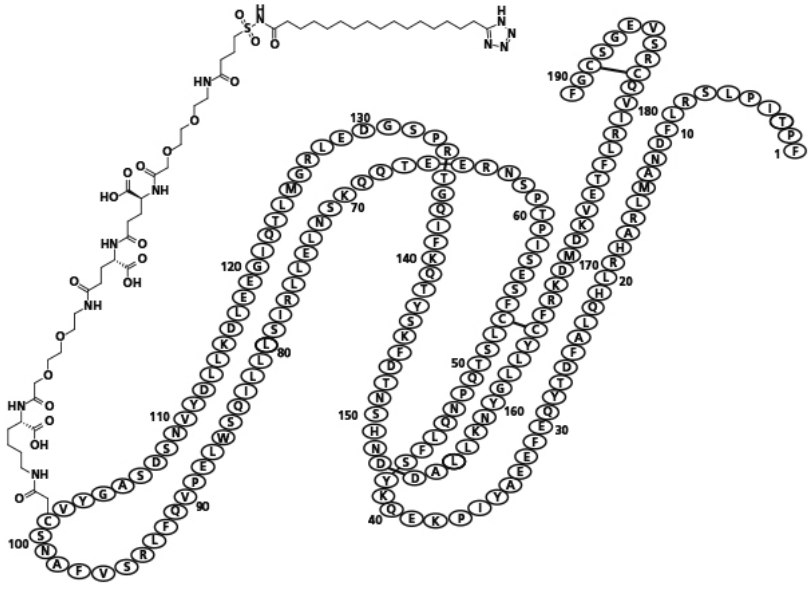
10 OVERDOSAGE

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

11 DESCRIPTION

Somapacitan-beco is a human growth hormone (hGH) analog with a single substitution in the amino acid backbone (L101C) to which an albumin-binding moiety has been attached. The albumin-binding moiety (side-chain) consists of an albumin binder and a hydrophilic spacer attached to position 101 of the protein. The protein part consists of 191 amino acids. Somapacitan-beco is produced in *Escherichia coli* by recombinant DNA technology. The molecular formula (including the albumin-binding moiety) is $C_{1038}H_{1609}N_{273}O_{319}S_9$ and the molecular weight is 23305.10 g/mol, of which the albumin-binding moiety is 1191.39 g/mol.

Structural Formula:



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

Each mL of SOGROYA 5 mg/1.5 mL prefilled pen contains 3.3 mg of somapacitan-beco, histidine (0.68 mg), mannitol (44 mg), phenol (4 mg), poloxamer 188 (1 mg), and Water for Injection, USP. The pH is approximately 6.8. Hydrochloric acid and sodium hydroxide may be added to adjust the pH.

Each mL of SOGROYA 10 mg/1.5 mL prefilled pen contains 6.7 mg of somapacitan-beco, histidine (0.68 mg), mannitol (44 mg), phenol (4 mg), poloxamer 188 (1 mg), and Water for Injection, USP. The pH is approximately 6.8. Hydrochloric acid and sodium hydroxide may be added to adjust the pH.

Each mL of SOGROYA 15 mg/1.5 mL prefilled pen contains 10 mg of somapacitan-beco, histidine (0.68 mg), mannitol (44 mg), phenol (4 mg), poloxamer 188 (1 mg), and Water for Injection, USP. The pH is approximately 6.8. Hydrochloric acid and sodium hydroxide may be added to adjust the pH.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Somapacitan-beco binds to a dimeric GH receptor in the cell membrane of target cells resulting in intracellular signal transduction and a host of pharmacodynamic effects. Some of these pharmacodynamic effects are primarily mediated by insulin-like growth factor-1 (IGF-1) produced in the liver, while others are primarily a consequence of the direct effects of somapacitan-beco.

12.2 Pharmacodynamics

IGF-1 was measured to assess the pharmacodynamic (PD) properties of somapacitan-beco. Somapacitan-beco normalizes the mean IGF-1 standard deviation score (SDS) level from a baseline value below -2 to a value within the reference range (-2 to +2) in treatment-naïve adult patients with GHD *[see Clinical Studies (14)]*.

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

In pediatric patients with GHD aged 2.5 to 11 years, somapacitan-beco produces a dose linear IGF-1 response, with a change of 0.02 mg/kg on average resulting in a change in IGF-1 standard deviation score (SDS) of 0.32. Approximately 97% of pediatric patients achieved an average IGF-1 SDS level within normal range after 52 weeks of treatment with once weekly Sogroya in Study NCT03811535. IGF-1 SDS levels were -2.03 at baseline and the IGF-1 SDS level change from baseline was 2.36.

In pediatric patients born SGA aged 2.6 to 10.1 years, somapacitan-beco produces a dose linear IGF-1 response, with a change of 0.02 mg/kg/week on average resulting in a change in IGF-1 SDS of 0.24 in the dosing range of 0.16 mg to 0.24 mg/kg/week. IGF-1 SDS was normal at baseline and increased by 2.48 after 52 weeks of treatment with SOGROYA 0.24 mg/kg/week.

In pediatric patients with NS aged 2.6 to 11.1 years, IGF-1 SDS was normal at baseline and increased by 2.35 after 52 weeks of treatment with SOGROYA 0.24 mg/kg/week.

In pediatric patients with ISS aged 2.8 to 10.8 years, IGF-1 SDS was normal at baseline and increased by 2.44 after 52 weeks of treatment with SOGROYA 0.24 mg/kg/week.

12.3 Pharmacokinetics

Somapacitan-beco has pharmacokinetic properties compatible with once weekly administration. The reversible binding to endogenous albumin delays elimination of somapacitan and thereby prolongs the *in vivo* half-life and duration of action.

The pharmacokinetics (PK) of somapacitan-beco following subcutaneous administration have been investigated at clinically relevant doses (e.g., 0.01 to 0.32 mg/kg in healthy adults, 0.02 to 0.12 mg/kg in adults with GHD, 0.02 to 0.16 mg/kg in pediatric patients with GHD, 0.16 to 0.24 mg/kg in pediatric patient born SGA, 0.24 mg/kg in pediatric patient with NS, and 0.24 mg/kg in pediatric patient with ISS).

Overall, somapacitan-beco displays non-linear pharmacokinetics, however in the clinically relevant dose range of somapacitan-beco in adults with GHD, somapacitan-beco pharmacokinetics are approximately linear. After subcutaneous administration of 0.02 – 0.16 mg/kg/week somapacitan-beco in pediatric patients with GHD, a non-linear dose-exposure relationship with a greater than dose proportional increase in exposure was observed.

Absorption

In adults and pediatric patients, steady state exposure is achieved following 1 to 2 weeks of once weekly administration of subcutaneous somapacitan-beco.

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

In pediatric patients with GHD, maximum somapacitan-beco concentrations occurred 8 to 25 hours after dosing at doses from 0.02 mg/kg/week to 0.16 mg/kg/week and increased with increasing dose level.

In pediatric patients born SGA, a maximum concentration of somapacitan-beco is reached 22 hours post dose at doses from 0.16 mg/kg/week to 0.24 mg/kg/week and increased with increasing dose level.

In pediatric patients with NS, a maximum concentration of somapacitan-beco is reached 23 hours post dose at 0.24 mg/kg/week.

In pediatric patients with ISS, a maximum concentration of somapacitan-beco is reached 23 hours post dose at 0.24 mg/kg/week.

Distribution

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

Based on population PK analyses, the estimated volume of distribution (V/F) of somapacitan-beco in adult GHD patients is approximately 14.6 L, 1.7 L in pediatric patients with GHD, 2.97 L in pediatric patients born SGA, 3.23 L in pediatric patients with NS, and 2.99 L in pediatric patients with ISS.

Elimination

The plasma elimination half-life of somapacitan-beco is approximately 2 to 3 days in adult patients with GHD. Following a dose of 0.16 mg/kg/week, the terminal half-life of somapacitan-beco was about 34 hours in pediatric patients with GHD.

Following a dose of 0.24 mg/kg/week, the mean terminal half-life of somapacitan-beco range from 36 to 37 hours in pediatric patients with SGA, NS, and ISS.

Somapacitan-beco was cleared within one week after treatment discontinuation.

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

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

Specific Populations

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

Pediatric patients with GHD: Based on pharmacokinetic analysis, gender and race do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics. The exposure of somapacitan-beco decreases with increasing body weight. However, the somapacitan-beco dose of 0.16 mg/kg/week provides adequate systemic exposure for pediatrics to reach target IGF-1 levels over the weight range of 9.9 to 61.8 kg evaluated in the clinical trials.

Geriatric patients: Adult patients greater than 65 years of age and geriatric patients have a higher exposure than younger subjects at the same somapacitan-beco dose *[see Dosage and Administration (2.5), Use in Specific Populations (8.5)]*.

Female patients receiving estrogen: Female patients and in particular female patients on oral estrogen, have lower exposure than males at the same somapacitan-beco dose *[see Dosage and Administration (2.5), Drug Interactions (7)]*.

Hepatic impairment: A somapacitan-beco dose of 0.08 mg/kg at steady state resulted in comparable somapacitan-beco exposure between patients with normal hepatic function and mild hepatic impairment (Child-Pugh A). However, higher exposure was observed in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) (ratios to normal hepatic function were 4.69 and 3.52-fold increase for $AUC_{0\text{-}168h}$ and C_{max}, respectively). Lower somapacitan-beco stimulated IGF-1 levels were observed in patients with mild and moderate hepatic impairment (ratios to normal hepatic function were 0.85 and 0.75, respectively) *[see Dosage and Administration (2.5), Use in Specific Populations (8.6)]*.

Renal impairment: In general, somapacitan-beco exposure tended to increase with decreasing estimated glomerular filtration rate. A somapacitan-beco dose of 0.08 mg/kg at steady state resulted in higher exposures in patients with renal impairment, that was most pronounced for patients with severe renal impairment and patients requiring hemodialysis ($AUC_{0\text{-}168h}$ ratios to normal renal function were 1.75 and 1.63, respectively). Higher IGF-1 $AUC_{0\text{-}168h}$ levels were also observed in patients with moderate and severe renal impairment and in patients requiring hemodialysis (ratios to normal renal function were 1.35, 1.40 and 1.24, respectively).

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, include those of SOGROYA or other growth hormone analogs.

No anti-somapacitan-beco-antibodies were detected in the clinical trials in adult patients with GHD.

For pediatric patients with GHD, of the 132 subjects exposed to somapacitan-beco, 16 (12.1%) were ADA positive at any time during the 52-week main period of the trial following exposure to SOGROYA. Fourteen of the 16 subjects showed positive ADA only at one timepoint.

For pediatric patients born SGA, of the 69 subjects exposed to somapacitan-beco, 10 (14.5 %) were ADA positive at any time during the 52-week main period of the trial following exposure to SOGROYA. Three of the 10 subjects showed positive ADA at only one time point.

For pediatric patients with NS, of the 49 subjects exposed to somapacitan-beco, 2 (4.1 %) were ADA positive at any time during the 52-week main period of the trial following exposure to SOGROYA. One of the 2 subjects showed positive ADA at only one time point.

For pediatric patients with ISS, of the 59 subjects exposed to somapacitan-beco, 7 (11.9 %) were ADA positive at any time during the 52-week main period of the trial following exposure to SOGROYA. Three of the 7 subjects showed positive ADA at only one time point.

There was no identified clinically significant effect of ADA on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, or effectiveness of SOGROYA over the treatment duration. No neutralizing antibodies to somapacitan-beco were detected across the studied pediatric patient populations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Pediatric Patients with Growth Hormone Deficiency (GHD)

A randomized, open-label, active-controlled, parallel-group phase 3 study was conducted in 200 treatment-naïve, pediatric patients with growth hormone deficiency (GHD) (NCT03811535). The primary efficacy endpoint was annualized height velocity at Week 52.

One hundred thirty-two patients (132) received 0.16 mg/kg/week SOGROYA, and 68 received 0.034 mg/kg/day daily somatropin. The patients ranged in age from 2.5 to 11 years with a mean of 6.4 years. Of these patients, 74.5% were male and 25.5% were female. Fifty-seven percent (57%) of patients were Caucasian, 37% of patients were Asian, 0.5% of patients were Black or African American, 5.0% were not reported, and 0.5% were categorized as “other.” The mean baseline height standard deviation score (SDS) of -2.99 (1.02) in SOGROYA group and -3.47 (1.52) in daily somatropin group.

Treatment with once-weekly SOGROYA for 52 weeks resulted in an annualized height velocity of 11.2 cm/year. Patients treated with daily somatropin achieved an annualized height velocity of 11.7 cm/year after 52 weeks of treatment. Refer to **Table 8**.

Table 8. Annualized Height Velocity at Week 52 in Pediatric Patients with GHD

	Once-Weekly SOGROYA (N=132)	**Daily somatropin (N=68)**	**Estimate of treatment difference (95% CI) (SOGROYA minus daily somatropin)**
Annualized Height Velocity (cm/year)	11.2	11.7	-0.5 [-1.1; 0.2]

The mean increase in height SDS over the 52-week period was 1.25 and 1.30 in the once-weekly SOGROYA and daily somatropin groups, respectively.

14.2 Pediatric Patients Born Small for Gestational Age (SGA)

A multi-center, randomized, open-label, active-comparator, phase 3 basket study was conducted in GH treatment-naïve, pre-pubertal pediatric patients with short stature in small for gestational age (SGA), Noonan syndrome (NS) or idiopathic short stature (ISS) (NCT05330325). The primary efficacy endpoint was annualized height velocity at Week 52.

One hundred forty-two pediatric patients with SGA were randomized to SOGROYA 0.24 mg/kg/week (n=70), daily somatropin 0.035 mg/kg/day (n=37), or daily somatropin 0.067 mg/kg/day (n=35). Dose 0.035 mg/kg/day of daily somatropin is less than maximum dose (0.067 mg/kg/day) approved for use in pediatric patients with SGA in the United States. Patients ranged in age from 2.6 to 10.7 years with a mean of 5.5 years. Of these patients, 49% were male and 51% were female. Fifty-nine percent of patients were

Caucasian, 36% of patients were Asian, 1% of patients were Black or African American, and 4% were not reported. The mean baseline height SDS was -3, -3, and -3 in the SOGROYA, somatropin 0.035 mg/kg/day, and somatropin 0.067 mg/kg/day groups, respectively.

The annualized height velocity at Week 52 for SOGROYA and somatropin are presented in **Table 9**.

Table 9. Annualized Height Velocity at Week 52 in Pediatric Patients with SGA

	Once weekly SOGROYA 0.24 mg/kg/week (N=70)	**Daily somatropin 0.035 mg/kg/day (N=37)**	**Daily somatropin 0.067 mg/kg/day (N=35)**	**Estimated treatment difference (95% CI)***
Annualized Height Velocity (cm/year)	11	9.4	11.1	Once weekly SOGROYA 0.24 mg/kg/week vs. Daily somatropin 0.035 mg/kg/day: 1.6# [0.91; 2.23]
				Once weekly SOGROYA 0.24 mg/kg/week vs. Daily somatropin 0.067 mg/kg/day: -0.1# [-0.75; 0.60]

*Estimated treatment difference (Height Velocity of SOGROYA - Daily Somatropin)
#Height velocity at Week 52 is analyzed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, baseline height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-1 SDS as covariates. There were no missing values at Week 52, so no multiple imputation was done.

The mean increase in height SDS was 1.17, 0.85, and 1.21 following a 52-week treatment period with SOGROYA 0.24 mg/kg/week, daily somatropin 0.035 mg/kg/day, and daily somatropin 0.067 mg/kg/day, respectively.

14.3 Pediatric Patients with Noonan Syndrome (NS)

A multi-center, randomized, open-label, active-comparator, phase 3 basket study was conducted in GH treatment-naïve, pre-pubertal patients with short stature in small for gestational age (SGA), Noonan syndrome (NS) or idiopathic short stature (ISS) (NCT05330325). The primary efficacy endpoint was annualized height velocity at Week 52.

Seventy-seven NS patients were randomized to 0.24 mg/kg/week once weekly somapacitan-beco (n=49) or once daily somatropin at dose levels of 0.05 mg/kg/day (n=28). Dose 0.05 mg/kg/day of daily somatropin is less than maximum dose (0.066 mg/kg/day) approved for use in pediatric patients with NS in the United States. Patients ranged in age from 2 to 11.1 years with a mean of 6.2 years. Of these patients, 61% were male and 39% were female. Fifty-one percent of patients were Caucasian, 31% of patients were Asian, 5% of patients were Black or African American, and 12% were not reported, and 1% were reported as “multiple.” The mean baseline height SDS was -2.7 and -2.6 in the SOGROYA and somatropin 0.05 mg/kg/day groups, respectively.

The annualized height velocity at Week 52 was similar for somapacitan-beco and somatropin (**Table 10**).

Table 10. Annualized Height Velocity at Week 52 in Pediatric Patients with NS

	Once weekly SOGROYA 0.24 mg/kg/week (N=49)	**Daily somatropin 0.050 mg/kg/day (N=28)**	**Estimated treatment difference (95% CI)* (SOGROYA vs. Daily somatropin)**
Annualized Height Velocity (cm/year)	10.4	9.2	1.2# [0.32; 2.03]

*Estimated treatment difference (Height Velocity of SOGROYA - Daily Somatropin)
#Height velocity at Week 52 is analyzed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, baseline height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-1 SDS as covariates. Missing values at Week 52 are imputed based on available landmark visit data using Multiple Imputations.

The mean increase in height SDS was 1.06 and 0.79 following a 52-week treatment period with SOGROYA 0.24 mg/kg/week and daily somatropin 0.050 mg/kg/day, respectively.

14.4 Pediatric Patients with Idiopathic Short Stature (ISS)

A multi-center randomized, open-label, active-comparator, phase 3 basket study was conducted in GH treatment-naïve, pre-pubertal patients with short stature in small for gestational age (SGA), Noonan syndrome (NS) or idiopathic short stature (ISS) (NCT05330325). The primary efficacy endpoint was annualized height velocity at Week 52.

Eighty-eight ISS patients were randomized to 0.24 mg/kg/week once weekly somapacitan-beco (n=60) or once daily somatropin at dose levels of 0.05 mg/kg/day (n=28). Dose 0.05 mg/kg/day of daily somatropin is less than maximum dose (0.067 mg/kg/day) approved for use in pediatric patients with ISS in the United States. Patients ranged in age from 2.8 to 10.8 years with a mean of 6.9 years. Of these patients, 41% were male and 59% were female. Sixty-four percent (%) of patients were Caucasian, 30% of patients were Asian, 1% of patients were Black or African American, 1% were American Indian or Alaskan Native, 2% were not reported, and 2% were reported as "multiple." The mean baseline height SDS was -2.8 and -2.9 in the SOGROYA and somatropin 0.05 mg/kg/day groups, respectively.

The annualized height velocity at Week 52 was similar for somapacitan-beco and somatropin (**Table 11**).

Table 11. Annualized Height Velocity at Week 52 in Pediatric Patients with ISS

	Once weekly SOGROYA 0.24 mg/kg/week (N=60)	**Daily somatropin 0.050 mg/kg/day (N=28)**	**Estimated treatment difference (95% CI)* (SOGROYA vs. Daily somatropin)**
Annualized Height Velocity (cm/year)	10.2	10.5	-0.3# [-1.00; 0.42]

*Estimated treatment difference (Height Velocity of SOGROYA - Daily Somatropin)

#Height velocity at Week 52 is analyzed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, baseline height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-1 SDS as covariates. Missing values at Week 52 are imputed based on available landmark visit data using Multiple Imputations.

The mean increase in height SDS was 0.98 and 1.09 following a 52-week treatment period with SOGROYA 0.24 mg/kg/week and daily somatropin 0.050 mg/kg/day, respectively.

14.5 Adults with Growth Hormone Deficiency (GHD)

In a 35-week, double-blind, placebo-controlled study, treatment-naïve adult patients with GHD were randomized (2:1:2) and exposed to once-weekly SOGROYA 10 mg/1.5mL (n=120) or placebo (n=60) or a daily somatropin product 10 mg/1.5mL (n=119) for a 34-week treatment period (NCT02229851).

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

Treatment with SOGROYA demonstrated superiority compared to placebo in reduction in truncal fat percentage (%) as assessed by dual X-ray absorptiometry, with a change of -1.06% for SOGROYA and +0.47% for placebo after 34 weeks (see **Table 12**). Patients treated with daily somatropin achieved a change in truncal fat % of -2.23% after 34 weeks.

Table 12. Truncal Fat % Results for Weekly SOGROYA, Weekly Placebo and Daily Somatropin During the 34-week Pivotal Trial

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

Abbreviations: FAS = Full analysis set, N = Number of subjects in FAS. Changes in truncal fat % from baseline to 34 weeks were analyzed using an analysis of covariance model with treatment, GHD onset type, sex, region, diabetes mellitus status and sex by region by diabetes mellitus interaction as factors and baseline as a covariate incorporating a multiple imputation technique where missing Week 34 values were imputed based on data from the placebo group.

*No formal statistical comparison between SOGROYA and daily somatropin was performed.

After 34 weeks SOGROYA normalized the mean IGF-1 SDS level in treatment-naïve adult patients with GHD with a IGF-1 SDS of -0.17 in SOGROYA-treated patients compared to -2.62 in placebo-treated patients (see **Table 13**). The mean IGF-1 SDS levels in daily somatropin-treated patients was -2.53 at baseline and -0.23 at 34 weeks.

Table 13. IGF-1 SDS for SOGROYA Compared to Placebo During the 34-week Pivotal Trial

	SOGROYA	**Placebo**
Number of subjects in FAS (N)	120	61
IGF-1 SDS values at baseline, mean	-2.54	-2.64
IGF-1 SDS value at Week 34, mean	-0.17	-2.62

Abbreviations: IGF-1 SDS: Insulin-like growth factor-1 standard deviation score, FAS = full analysis set, N = Number of patients in FAS. Baseline and end of main period (week 34) are observed means. Changes from baseline to the 35-week's measurements were analysed using a mixed-effect model for repeated measurements including treatment, GHD onset type, sex, region, diabetes mellitus and sex by region by diabetes mellitus interaction as factors and baseline as a covariate, all nested within week as a factor.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

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

- SOGROYA 5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL) pen (teal) NDC 0169-2035-11
- SOGROYA 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) pen (yellow) NDC 0169-2030-11
- SOGROYA 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) pen (red) NDC 0169-2037-11

SOGROYA 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, and 15 mg/1.5 mL pens are compatible with FlexPro® PenMate®. The FlexPro PenMate is an accessory device that is dispensed separately with its enclosed Instructions for Use.

Storage and Handling

Before and during use: Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) with the cap on and in the original carton to protect from light. Do not freeze. Do not use SOGROYA if it has been frozen. Discard prefilled pen if kept above 30°C (86°F). Avoid direct or excessive heat. Avoid sunlight. Refer to storage conditions for SOGROYA (**Table 14**).

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

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

Table 14. Storage Conditions for SOGROYA

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

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

- Advise patients and/or caregivers to administer SOGROYA once weekly.
- Hypersensitivity - Advise patients and/or caregivers that severe and/or serious systemic hypersensitivity reactions (anaphylaxis and angioedema) have been reported, and to seek prompt medical attention should an allergic reaction occur *[see Warnings and Precautions (5.2)*].
- Neoplasms – Advise patients to report marked changes in skin pigmentation or changes in the appearance of preexisting nevi.
- Glucose Intolerance/ Diabetes Mellitus – Advise patients that new onset pre- /diabetes mellitus or exacerbation of preexisting diabetes mellitus can occur and monitoring of blood glucose during treatment with SOGROYA may be needed.
- Intracranial Hypertension - Advise patients to report to their healthcare provider any visual changes, headache, and nausea and/or vomiting.

- Fluid Retention - Advise patients that fluid retention during SOGROYA replacement therapy may frequently occur. Inform patients of the clinical manifestations of fluid retention (e.g. edema, arthralgia, myalgia, nerve compression syndromes including carpal tunnel syndrome/paresthesia) and to report to their healthcare provider any of these signs or symptoms occur during treatment with SOGROYA**.**
- Hypoadrenalism - Advise patients who have or who are at risk for corticotropin deficiency that hypoadrenalism may develop and to report to their healthcare provider if they experience hyperpigmentation, extreme fatigue, dizziness, weakness, or weight loss.
- Hypothyroidism - Advise patients/caregivers that undiagnosed/untreated hypothyroidism may prevent an optimal response to SOGROYA. Advise patients/caregivers they may require periodic thyroid function tests.
- Pancreatitis - Advise patients that pancreatitis may develop and to report to their healthcare provider any new onset abdominal pain.
- Lipohypertrophy/ Lipoatrophy – Advise patients that lipohypertrophy or lipoatrophy can occur if SOGROYA is administered subcutaneously at the same site over a long period of time. Advise patients to rotate injection sites when administering SOGROYA to reduce this risk.

Novo Nordisk® and PenMate® are registered trademarks of Novo Nordisk A/S.
SOGROYA® *and FlexPro® are registered trademarks of Novo Nordisk Health Care AG.*

© 2002-202X Novo Nordisk Health Care AG

Patent Information: http://novonordisk-us.com/products/product-patents.html

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

Manufactured by:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536

U.S. License No. 1261

PATIENT INFORMATION

SOGROYA® (suh-GROY-uh)

(somapacitan-beco) injection, for subcutaneous use

What is SOGROYA?

- SOGROYA is a prescription medicine that contains human growth hormone, the same growth hormone made by the human body. SOGROYA is given by injection under the skin (subcutaneous).
- SOGROYA is used to treat children 2.5 years of age and older who:
  - are not growing because of low or no growth hormone.
  - are short (in stature) and were born small (small for gestational age-SGA) and have not caught up in growth by age 2 years.
  - are not growing and have Noonan syndrome.
  - have Idiopathic Short Stature (ISS).
- SOGROYA is used to treat adults who do not make enough growth hormone.

Do not use SOGROYA if:

- you have a critical illness caused by certain types of heart or stomach surgery, trauma or breathing (respiratory) problems.
- you have cancer or other tumors.
- you are allergic to somapacitan-beco or any of the ingredients in SOGROYA. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in SOGROYA.
- your healthcare provider tells you that you have certain types of eye problems caused by diabetes (diabetic retinopathy).
- you are a child with closed bone growth plates.
- you are a child with Prader-Willi syndrome who is severely obese or has breathing problems including sleep apnea (briefly stop breathing during sleep).

Before taking SOGROYA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have had heart or stomach surgery, trauma or serious breathing (respiratory) problems.
- have had cancer or any tumor.
- have diabetes.
- have adrenal gland problems.
- are taking replacement therapy with glucocorticoids.
- have thyroid gland problems.
- have liver problems.
- are a child with a history of worsening of curvature of the spine (scoliosis).
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SOGROYA will harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SOGROYA passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take SOGROYA while you breastfeed.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. SOGROYA may affect how other medicines work, and other medicines may affect how SOGROYA works.

How should I use SOGROYA?

- Read the detailed **Instructions for Use** that come with SOGROYA.
- SOGROYA comes in 3 strengths: 5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL) pen, 10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL) pen, and 15 mg/1.5 mL (10 mg/mL) pen. Your healthcare provider will prescribe the dose that is right for you.
- Your healthcare provider will show you how to inject SOGROYA.
- Use SOGROYA exactly as your healthcare provider tells you to.
- Use SOGROYA **1 time each week.**
- If you miss a dose of SOGROYA, the missed dose can be taken within **3** days (72 hours) after the scheduled dosing day. One-time weekly dosing for the next dose can be started again on the regularly scheduled dosing day.
- If more than 3 days (72 hours) have passed, skip the missed dose and take your next dose on the regularly scheduled dosing day.
- SOGROYA pens are for use by 1 person only.
- **Do not share your SOGROYA pens and needles with another person, even if the needle has been changed. You may give another person an infection or get an infection from them.**

What are the possible side effects of SOGROYA?

SOGROYA may cause serious side effects, including:

- high risk of death in people who have critical illnesses because of heart or stomach surgery, trauma, or serious breathing (respiratory) problems.

- increased risk of growth of cancer or a tumor that is already present and increased risk of the return of cancer or a tumor in people who were treated with radiation to the brain or head as children and who developed low growth hormone problems. Your or your child's healthcare provider will need to monitor you or your child for a return of cancer or a tumor. Contact the healthcare provider if you or your child start to have sudden changes in behavior, headaches, vision problems, or changes in moles, birthmarks, or the color of your or your child's skin.
- new or worsening high blood sugar (hyperglycemia) or diabetes. You or your child's blood sugar may need to be monitored during treatment with SOGROYA.
- increase in pressure in the skull (intracranial hypertension). If you or your child have headaches, eye problems, nausea or vomiting, contact the healthcare provider.
- serious allergic reactions. Get medical help right away if you or your child have the following symptoms:
  - swelling of your face, lips, mouth, or tongue
  - trouble breathing
  - wheezing
  - severe itching
  - skin rashes, redness, or swelling
  - dizziness or fainting
  - fast heartbeat or pounding in your chest
  - sweating
- your or your child's body holding too much fluid (fluid retention) such as swelling in the hands and feet, pain in your or your child's joints or muscles or nerve problems that cause pain, burning or tingling in the hands, arms, legs and feet. Tell your or your child's healthcare provider if you or your child have any of these signs or symptoms of fluid retention.
- decrease in a hormone called cortisol. The healthcare provider will do blood tests to check your or your child's cortisol levels. Tell your or your child's healthcare provider if you or your child has darkening of the skin, severe fatigue, dizziness, weakness, or weight loss.
- decrease in thyroid hormone levels. Decreased thyroid hormone levels may affect how well SOGROYA works. The healthcare provider will do blood tests to check your or your child's thyroid hormone levels.
- severe and constant abdominal pain. This could be a sign of pancreatitis. Tell your or your child's healthcare provider if you or your child has any new abdominal pain.
- loss of fat and tissue weakness in the area of skin you or your child inject. Talk to your or your child's healthcare provider about rotating the areas where you or your child inject SOGROYA.
- worsening of curvature of the spine in children (scoliosis).
- hip and knee pain or a limp in children (slipped capital femoral epiphysis). This may lead to a serious condition where bone tissue dies due to a lack of blood supply (osteonecrosis). Get medical help right away if you or your child develops a limp or has hip or knee pain.
- high risk of sudden death in children with Prader-Willi syndrome who are severely obese or have breathing problems, including sleep apnea. See "**Do not use SOGROYA if**".
- increase in phosphorus, alkaline phosphatase, and parathyroid hormone levels in your blood. Your or your child's healthcare provider will do blood tests to check this.

The most common side effects of SOGROYA in children include:

- cough
- common cold
- diarrhea
- ear infection
- headache
- fever
- pain in extremity
- reaction to injection
- respiratory tract infection
- vomiting

The most common side effects of SOGROYA in adults include:

- back pain
- joint pain
- indigestion
- sleep problems
- dizziness
- swelling of the tonsils (tonsillitis)
- swelling in the feet and hands (peripheral edema)
- vomiting
- low cortisol levels (adrenal insufficiency)
- high blood pressure
- increase in the level of an enzyme in your blood called creatine phosphokinase
- weight gain
- low red blood cells (anemia)

These are not all the possible side effects of SOGROYA.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.
You may also report side effects to Novo Nordisk at 1-888-668-6444.

How should I store SOGROYA?

- **Before you use SOGROYA pens for the first time:**
  - Store your new, unused SOGROYA pen in a refrigerator between 36ºF to 46ºF (2ºC to 8ºC).
  - Store your new, unused SOGROYA pen with the cap on and keep it in the original carton.
  - Do not freeze SOGROYA.
  - Keep SOGROYA away from direct heat and light.
  - Do not use SOGROYA that has been frozen or in temperatures warmer than 86ºF (30ºC).
  - Do not use SOGROYA after the expiration date printed on the carton and the pen.
- **After you use SOGROYA pens and there is still medicine left:**
  - Store remaining SOGROYA in the refrigerator between 36ºF to 46ºF (2ºC to 8ºC) and use within 6 weeks.

- Store your in-use SOGROYA pen with the cap on and keep it in the original carton.
- If needed, unused and in-use SOGROYA pens can be stored out of the refrigerator. SOGROYA pens can be stored at room temperature no warmer than 77ºF (25ºC) for up to 3 days (72 hours) and then returned to the refrigerator.

Keep SOGROYA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of SOGROYA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use SOGROYA for a condition for which it was not prescribed. Do not give SOGROYA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about SOGROYA that is written for health professionals.

What are the ingredients in SOGROYA?

Active ingredient: somapacitan-beco

Inactive ingredients: histidine, mannitol, phenol, poloxamer 188, Water for Injection, and hydrochloric acid and sodium hydroxide (as needed)

Manufactured by: Novo Nordisk Inc., Plainsboro, NJ 08536

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 2/2026

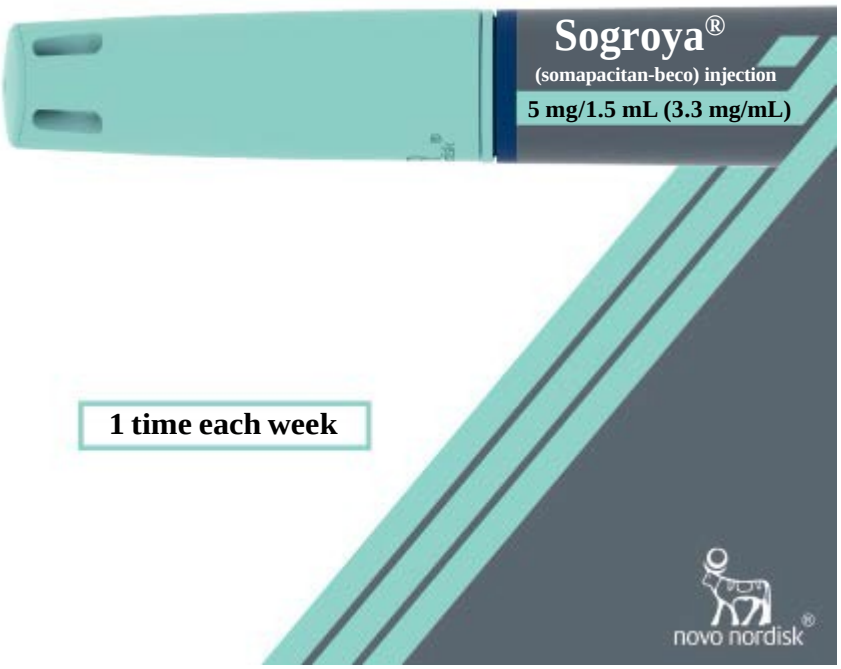
Instructions for Use

SOGROYA®

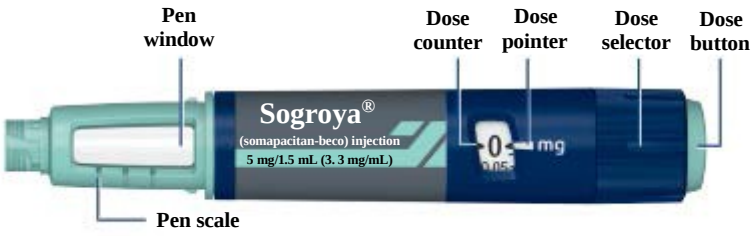
(suh-GROY-uh)

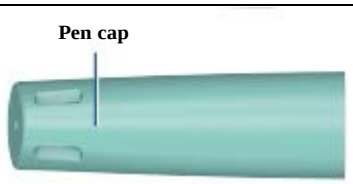
5 mg

(somapacitan-beco) injection
5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL)



SOGROYA Pen



	
	Needle (example) 
Supplies you will need: • SOGROYA prefilled Pen • new injection needle. SOGROYA prefilled Pen is designed to be used with all Novo Nordisk disposable needles up to a length of 8 mm. • sharps disposal container. See Step 5 for information on how to throw away (dispose of) used needles and Pens. • alcohol pad • gauze pad	

How to use your SOGROYA Pen

5 steps you should follow for a SOGROYA injection:
Step 1: Prepare your SOGROYA Pen
Step 2: Check the SOGROYA flow with each new Pen
Step 3: Select your dose
Step 4: Inject your dose
Step 5: After your injection

For further information about your Pen see: Frequently Asked Questions and Important information

Important information
Pay special attention to these notes as they are important for safe use of the Pen.

Additional information

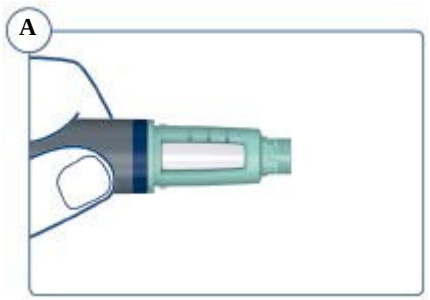
SOGROYA is a prefilled growth hormone Pen. It contains 5 mg of somapacitan-beco and delivers doses from 0.025 mg to 2.0 mg, in increments of 0.025 mg. **SOGROYA is for use under the skin only (subcutaneous) for injection 1 time each week.**

Do not share your SOGROYA Pen and needles with another person. You may give another person an infection or get an infection from them.

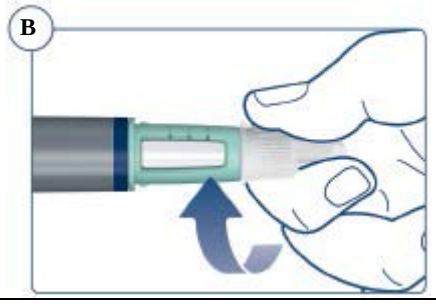
Do not use your Pen without proper training from your healthcare provider. Make sure that you are confident in giving an injection with the Pen before you start your treatment. If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the Pen, do not use this Pen without help. Get help from a person with good eyesight who is trained to use the Pen.

Step 1. Prepare your SOGROYA Pen

- Wash your hands with soap and water.
- **Check the name, strength, and colored label** on your Pen to make sure that it contains SOGROYA in the right strength.
- Pull off the Pen cap.
- Turn the Pen upside down 1 or 2 times to check that the SOGROYA in your Pen is clear to almost clear and colorless to slightly yellow (See Figure A). **If SOGROYA looks cloudy or you see particles, do not use the Pen.**



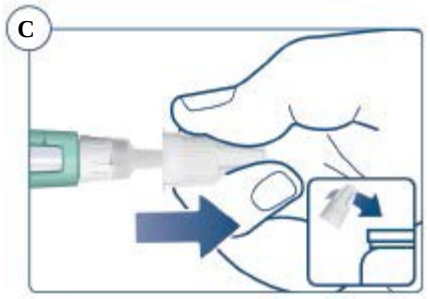
- When you are ready to give your injection, get a new disposable needle, and remove the paper tab.
- Push the needle straight onto the Pen. Turn the needle clockwise **until it is on tight** (See Figure B).

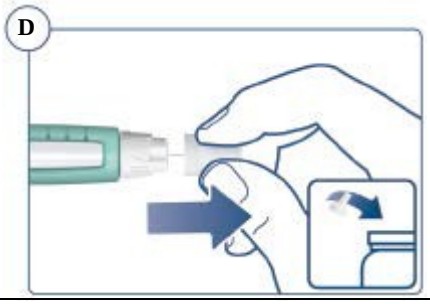


Make sure the right pen is used. Especially if you use more than one type of injection medicine. Using the wrong medicine could be harmful to your health.

Always use a new needle for each injection. This reduces the risk of contamination, infection, leakage of SOGROYA, and blocked needles leading to incorrect dosing.

- Pull off the outer needle cap and throw it away (dispose of) (See Figure C).



• Pull off the inner needle cap and throw it away (dispose of) (See Figure D). ⓘ A drop of SOGROYA may appear at the needle tip. This is normal, but you must still check the SOGROYA flow with each new Pen (See Step 2).	D 
⚠ **Never use a bent or damaged needle.**	

Step 2. Check the SOGROYA flow with each new Pen

If your Pen is already in use, go to Step 3.

- **Before using a new Pen**, check the SOGROYA flow to make sure the growth hormone can flow through the Pen and needle.
- Turn the dose selector clockwise 1 marking on the dose counter to select 0.025 mg. You may hear a faint "click" when you turn the dose selector (See Figure E).

E



- **1 marking on the dose counter equals 0.025 mg** (See Figure F).

F



- Hold the Pen with the needle pointing up. Press and hold in the dose button until the dose counter returns to "0". **The "0" must line up with the dose pointer** (See Figure G).

G



- Check that a drop of SOGROYA appears at the needle tip (See Figure H).

If no SOGROYA appears, repeat Step 2 up to 6 times.

If you still do not see a drop of SOGROYA, **change the needle:**

- Carefully remove the needle from the Pen by turning the needle counterclockwise. Place the needle in a sharps disposal container immediately (See Step 5).
- Repeat Step 2 again.

Do not use the Pen if a drop of SOGROYA still does not appear after changing the needle and repeating Step 2. Call Novo Nordisk at 1-888-668-6444 for help.

H



Step 3. Select your dose

- To start, check that the dose pointer is set at "**0".**
- Turn the dose selector clockwise to select the dose you need (See Figure I). When you have selected your dose, you can go to Step 4.

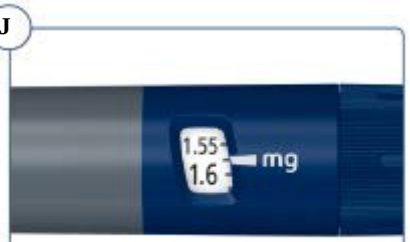
If there is not enough SOGROYA left to select a full dose, see **Frequently Asked Questions**.

I



The dose counter shows the dose in "mg" (See Figure J and Figure K). Always use the dose counter to select the exact dose. **Do not use the "click" sounds you hear when you turn the dose selector to select your dose. Only the dose pointer on the dose counter will show the exact dose selected.**

J



Example: 1.575 mg selected

K



Example: 1.5 mg selected

If you select the wrong dose, you can turn the dose selector clockwise or counterclockwise to the correct dose (See Figure L).

The Pen "clicks" sound and feel differently when the dose selector is turned clockwise, counterclockwise, or if you forcefully move it past the number of "mg" left in the Pen.

L



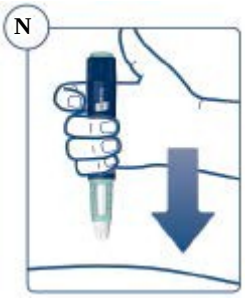
Step 4. Inject your dose

- Select the injection site.
- SOGROYA can be injected under the skin (subcutaneously) of your stomach area (abdomen) or upper legs (thighs) as instructed by your healthcare provider (See Figure M). **Change the injection site every week.**
- Wipe the injection site with an alcohol pad and let the area dry.
- Insert the needle into your skin as your healthcare provider has shown you (See Figure N).

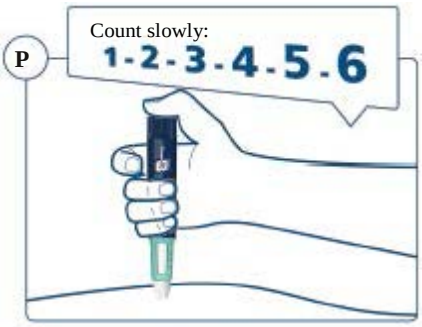
M



N



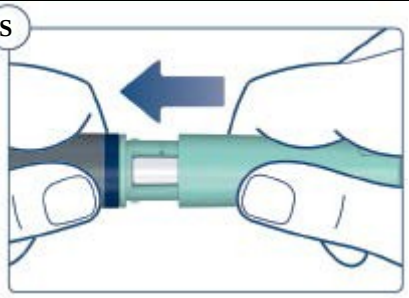
• Make sure you can see the dose counter. **Do not cover it with your fingers.** This could block the injection.	
• Press and hold down the dose button until the dose counter shows “0” (See Figure O). **The “0” must line up with the dose pointer.** You may then hear or feel a “click”. • **Continue to hold down the dose button with the needle in your skin.** If “0” does not appear in the dose counter after continuously pressing the dose button, your needle may be blocked or damaged. See **Frequently Asked Questions**.	O 

• **Keep holding down the dose button with the needle in your skin and slowly count to 6** to make sure that the full dose has been delivered (See Figure P).	P 
• Carefully remove the needle from your skin (See Figure Q). If blood appears at the injection site, press lightly with a gauze pad. Do not rub the area. You may see a drop of SOGROYA at the needle tip after injecting. This is normal and does not affect your dose.	Q 

Step 5. After your injection	
• Carefully remove the needle from the Pen by turning the needle counterclockwise (See Figure R). • Place the needle in an FDA-cleared sharps disposal container immediately to reduce the risk of a needle stick (See Figure R). Always throw away (dispose of) the needle after each injection. For further information about safe sharps disposal, see **Frequently Asked Questions**.	R 

- Put the Pen cap on your Pen after each use to protect SOGROYA from direct light (See Figure S).
  See "**How should I store my SOGROYA Pen?**".

S



⚠ **Do not try to put the needle cap back on.** You may stick yourself with the needle.

⚠ Always remove the needle from your Pen immediately after each injection. This reduces the risk of contamination, infection, leakage of SOGROYA, and blocked needles leading to incorrect dosing.

How should I store my SOGROYA Pen?

Before you use SOGROYA Pen for the first time:
- Store your new, unused SOGROYA Pen in a refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Store your new, unused SOGROYA Pen with the cap on and in the original carton.
- Do not freeze SOGROYA.
- When stored in the refrigerator, do not store the SOGROYA Pen directly next to the cooling element.
- Keep SOGROYA away from direct heat and light.
- Do not use SOGROYA if it has been frozen or in temperatures warmer than 86ºF (30°C).
- Do not use SOGROYA after the expiration date printed on the carton and the Pen.

After you use SOGROYA Pen and there is still medicine left:
- Store remaining SOGROYA in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) and use within 6 weeks.
- Store your in-use SOGROYA Pen with the cap on and keep it in the original carton.

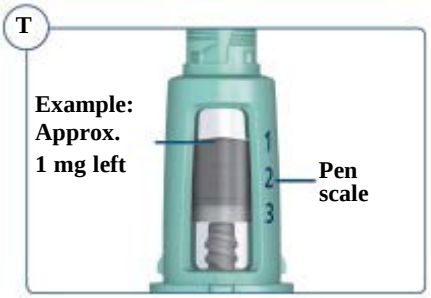
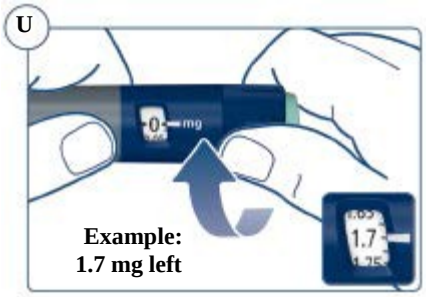
Do not store SOGROYA Pen with the needle attached.

If needed, unused and in-use SOGROYA pens can be stored out of the refrigerator. SOGROYA pens can be stored at room temperature no warmer than 77ºF (25ºC) for up to 3 days (72 hours) and then returned to the refrigerator. Throw away (dispose of) SOGROYA if it has been stored above 77°F (25°C) for more than 3 days (72 hours) **or** in temperatures warmer than 86°F (30°C).

Always keep your SOGROYA Pen and needles out of reach of others, especially children.

Frequently Asked Questions

How do I see how much SOGROYA is left in my Pen?

The Pen scale shows you approximately how much SOGROYA is left in your Pen (See Figure T).	T 
To see how much SOGROYA is left in your Pen, use the dose counter: Turn the dose selector clockwise until the dose counter stops. The dose pointer will line up with the number of “mg” left in the Pen. You can select a maximum dose of 2.0 mg. If the dose counter stops with the dose pointer lined up with “2”, at least 2.0 mg are left in your Pen. If the dose counter stops with the dose pointer lined up with “1.7”, only 1.7 mg are left in your Pen (See Figure U).	U 

What if I need a larger dose than what is left in my Pen?

It is not possible to select a larger dose on the dose counter than the number of “mg” left in your Pen. If you need more SOGROYA than you have left in your Pen, you can use a new Pen or split your dose between your current Pen and a new Pen. **Only split your dose if you have been trained or advised by your healthcare provider on how to do this.** You may find it helpful to use a calculator to plan the doses as instructed by your healthcare provider.

Be very careful to calculate your split dose correctly so that you do not give the wrong dose. If you are not sure how to split your dose using 2 Pens, then select and inject the dose you need with a new Pen.

What if no SOGROYA appears when I check the flow?

A. Your needle may be blocked or damaged, if no SOGROYA appears at the needle tip. Remove the needle as described in Step 5 and repeat Step 1 and Step 2.

B. Your Pen may be defective, if SOGROYA still does not appear after changing the needle. Do not use the Pen. Contact Novo Nordisk at 1-888-668-6444.

What if “0” does not appear after completing my injection?

The needle may be blocked or damaged, and **you have not received any SOGROYA**, even though the dose counter has moved from the dose that you have set. Remove the needle as described in Step 5 and repeat Step 1 to Step 4.

How should I take care of my Pen?

Be careful not to drop your Pen or knock it against hard surfaces. Do not expose your Pen to dust, dirt, liquid, or direct light. See “**How should I store SOGROYA?**” Do not try to refill your Pen, it is prefilled.

What if I drop my Pen?

If you drop your Pen or think that something is wrong with it, attach a new disposable needle and check the SOGROYA flow before you inject (See Step 1 and Step 2). Do not try to repair your Pen or pull it apart.

How do I clean my Pen?

Do not wash, soak, or lubricate your Pen. If necessary, clean it with mild detergent on a moistened cloth.

Frequently Asked Questions

How do I throw away (dispose of) used SOGROYA needles and Pens?

Put your used needles and Pens in an FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose needles and Pens in your household trash.** If you do not have an FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:

- made of a heavy-duty plastic,
- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
- upright and stable during use,
- leak-resistant, and
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.

When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should dispose of used needles and Pens. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about safe sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.

Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

Important information

- Caregivers must **be very careful when handling needles** to reduce the risk of needle sticks and infection.

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

SOGROYA® is a registered trademark of Novo Nordisk Health Care AG.

Novo Nordisk® is a registered trademark of Novo Nordisk A/S.

© 2004-2021 Novo Nordisk Health Care AG

For further information contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, USA
1-888-668-6444
Sogroya.com

Manufactured by:
Novo Nordisk Inc.
Plainsboro, NJ 08536

U.S. License No. 1261

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Issued: 10/2021
Version: X

Instructions for Use

SOGROYA®

(suh-GROY-uh)

5 mg

(somapacitan-beco) injection
5 mg/1.5 mL (3.3 mg/mL)

1 time each week



Instructions for Use

SOGROYA®

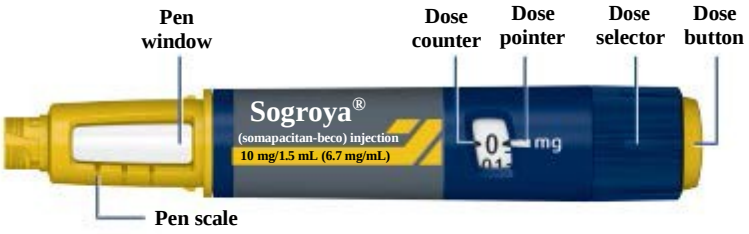
10 mg

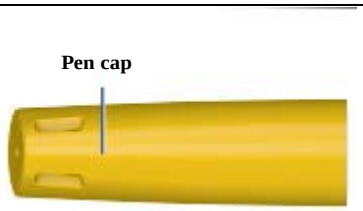
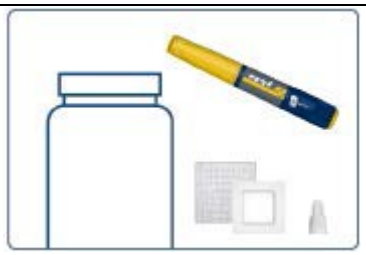
(suh-GROY-uh)

(somapacitan-beco) injection
10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL)



SOGROYA Pen



	
	Needle (example) 
Supplies you will need: • SOGROYA prefilled Pen • new injection needle. SOGROYA prefilled Pen is designed to be used with all Novo Nordisk disposable needles up to a length of 8 mm. • sharps disposal container. See Step 5 for information on how to throw away (dispose of) used needles and Pens. • alcohol pad • gauze pad	

How to use your SOGROYA Pen

5 steps you should follow for a SOGROYA injection:
Step 1: Prepare your SOGROYA Pen
Step 2: Check the SOGROYA flow with each new Pen
Step 3: Select your dose
Step 4: Inject your dose
Step 5: After your injection

For further information about your Pen see: Frequently Asked Questions and Important information

Important information
Pay special attention to these notes as they are important for safe use of the Pen.

Additional information

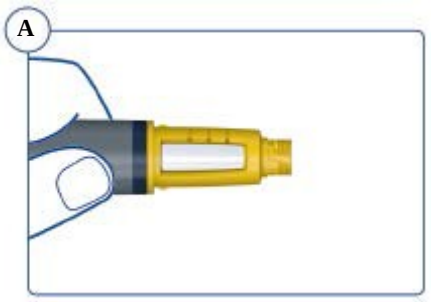
SOGROYA is a prefilled growth hormone Pen. It contains 10 mg of somapacitan-beco and delivers doses from 0.05 mg to 4.0 mg, in increments of 0.05 mg. **SOGROYA is for use under the skin only (subcutaneous) for injection 1 time each week.**

Do not share your SOGROYA Pen and needles with another person. You may give another person an infection or get an infection from them.

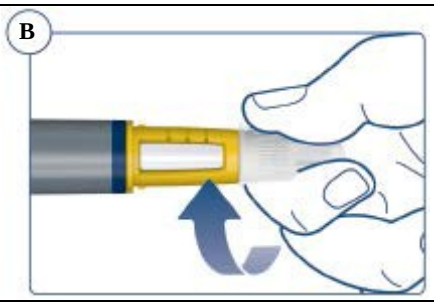
Do not use your Pen without proper training from your healthcare provider. Make sure that you are confident in giving an injection with the Pen before you start your treatment. If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the Pen, do not use this Pen without help. Get help from a person with good eyesight who is trained to use the Pen.

Step 1. Prepare your SOGROYA Pen

- Wash your hands with soap and water.
- **Check the name, strength, and colored label** on your Pen to make sure that it contains SOGROYA in the right strength.
- Pull off the Pen cap.
- Turn the Pen upside down 1 or 2 times to check that the SOGROYA in your Pen is clear to almost clear and colorless to slightly yellow (See Figure A). **If SOGROYA looks cloudy or you see particles, do not use the Pen.**



- When you are ready to give your injection, get a new disposable needle, and remove the paper tab.
- Push the needle straight onto the Pen. Turn the needle clockwise **until it is on tight** (See Figure B).

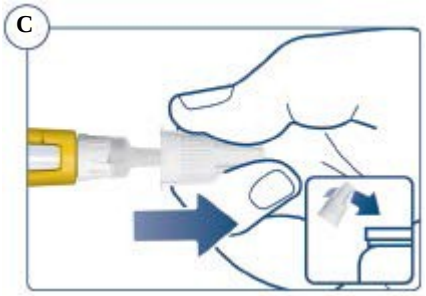


Make sure the right pen is used. Especially if you use more than one type of injection medicine. Using the wrong medicine could be harmful to your health.

Always use a new needle for each injection. This reduces the risk of contamination, infection, leakage of SOGROYA, and blocked needles leading to incorrect dosing.

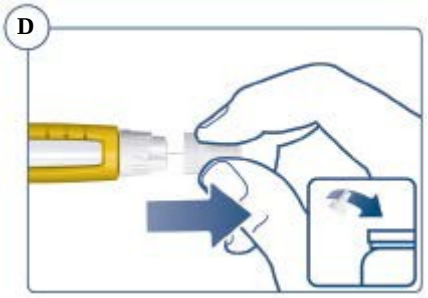
<table>
<tr><td>

- Pull off the outer needle cap and throw it away (dispose of) (See Figure C).

</td><td>C
</td></tr>
<tr><td>

- Pull off the inner needle cap and throw it away (dispose of) (See Figure D).

A drop of SOGROYA may appear at the needle tip. This is normal, but you must still check the SOGROYA flow with each new Pen (See Step 2).

</td><td>D
</td></tr>
<tr><td colspan="2">**Never use a bent or damaged needle.**</td></tr>
</table>

Step 2. Check the SOGROYA flow with each new Pen

If your Pen is already in use, go to Step 3.

- **Before using a new Pen**, check the SOGROYA flow to make sure the growth hormone can flow through the Pen and needle.
- Turn the dose selector clockwise 1 marking on the dose counter to select 0.05 mg. You may hear a faint “click” when you turn the dose selector (See Figure E).

E



- **1 marking on the dose counter equals 0.05 mg** (See Figure F).

F



- Hold the Pen with the needle pointing up. Press and hold in the dose button until the dose counter returns to “0”. **The “0” must line up with the dose pointer** (See Figure G).

G



- Check that a drop of SOGROYA appears at the needle tip (See Figure H).

If no SOGROYA appears, repeat Step 2 up to 6 times.

If you still do not see a drop of SOGROYA, **change the needle:**

- Carefully remove the needle from the Pen by turning the needle counterclockwise. Place the needle in a sharps disposal container immediately (See Step 5).
- Repeat Step 2 again.

Do not use the Pen if a drop of SOGROYA still does not appear after changing the needle and repeating Step 2. Call Novo Nordisk at 1-888-668-6444 for help.

H



Step 3. Select your dose

- To start, check that the dose pointer is set at "**0".**
- Turn the dose selector clockwise to select the dose you need (See Figure I). When you have selected your dose, you can go to Step 4.

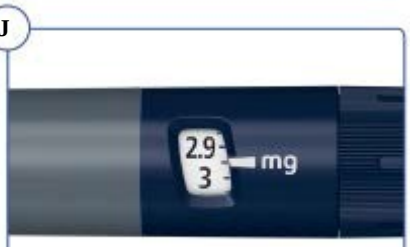
If there is not enough SOGROYA left to select a full dose, see **Frequently Asked Questions**.

I



The dose counter shows the dose in "mg" (See Figure J and Figure K). Always use the dose counter to select the exact dose. **Do not use the "click" sounds you hear when you turn the dose selector to select your dose. Only the dose pointer on the dose counter will show the exact dose selected.**

J



Example: 2.95 mg selected

K



Example: 1.5 mg selected

If you select the wrong dose, you can turn the dose selector clockwise or counterclockwise to the correct dose (See Figure L).

The Pen "clicks" sound and feel differently when the dose selector is turned clockwise, counterclockwise, or if you forcefully move it past the number of "mg" left in the Pen.

L



Step 4. Inject your dose

- Select the injection site.
- SOGROYA can be injected under the skin (subcutaneously) of your stomach area (abdomen) or upper legs (thighs) as instructed by your healthcare provider (See Figure M). **Change the injection site every week.**
- Wipe the injection site with an alcohol pad and let the area dry.
- Insert the needle into your skin as your healthcare provider has shown you (See Figure N).

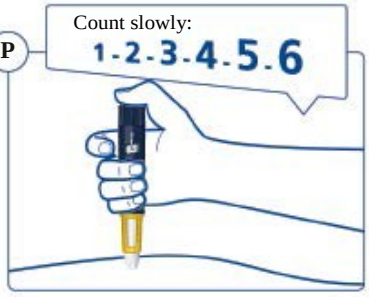
M



N



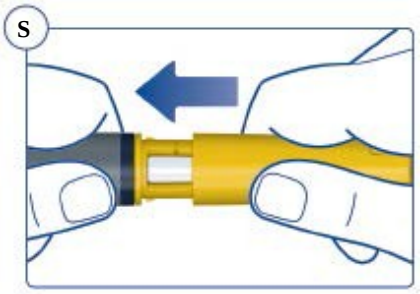
• Make sure you can see the dose counter. **Do not cover it with your fingers.** This could block the injection.	
• Press and hold down the dose button until the dose counter shows “0” (See Figure O). **The “0” must line up with the dose pointer.** You may then hear or feel a “click”. • **Continue to hold down the dose button with the needle in your skin.** If “0” does not appear in the dose counter after continuously pressing the dose button, your needle may be blocked or damaged. See **Frequently Asked Questions**.	O 

• **Keep holding down the dose button with the needle in your skin and slowly count to 6** to make sure that the full dose has been delivered (See Figure P).	P 
• Carefully remove the needle from your skin (See Figure Q). If blood appears at the injection site, press lightly with a gauze pad. Do not rub the area. You may see a drop of SOGROYA at the needle tip after injecting. This is normal and does not affect your dose.	Q 

Step 5. After your injection	
• Carefully remove the needle from the Pen by turning the needle counterclockwise (See Figure R). • Place the needle in an FDA-cleared sharps disposal container immediately to reduce the risk of a needle stick (See Figure R). Always throw away (dispose of) the needle after each injection. For further information about safe sharps disposal, see **Frequently Asked Questions**.	R 

- Put the Pen cap on your Pen after each use to protect SOGROYA from direct light (See Figure S).
  See "**How should I store my SOGROYA Pen?**".

S



⚠ **Do not try to put the needle cap back on.** You may stick yourself with the needle.

⚠ Always remove the needle from your Pen immediately after each injection. This reduces the risk of contamination, infection, leakage of SOGROYA, and blocked needles leading to incorrect dosing.

How should I store my SOGROYA Pen?

Before you use SOGROYA Pen for the first time:

- Store your new, unused SOGROYA Pen in a refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Store your new, unused SOGROYA Pen with the cap on and in the original carton.
- Do not freeze SOGROYA.
- When stored in the refrigerator, do not store the SOGROYA Pen directly next to the cooling element.
- Keep SOGROYA away from direct heat and light.
- Do not use SOGROYA if it has been frozen or in temperatures warmer than 86ºF (30°C).
- Do not use SOGROYA after the expiration date printed on the carton and the Pen.

After you use SOGROYA Pen and there is still medicine left:

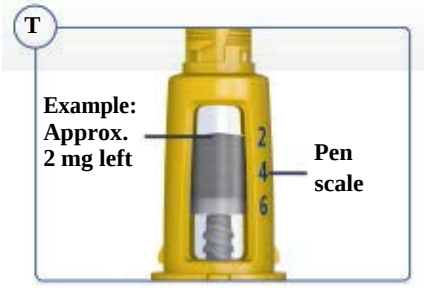
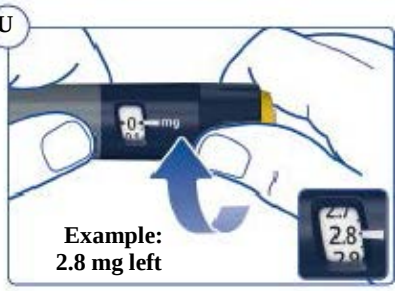
- Store remaining SOGROYA in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) and use within 6 weeks.
- Store your in-use SOGROYA Pen with the cap on and keep it in the original carton.

Do not store SOGROYA Pen with the needle attached.

If needed, unused and in-use SOGROYA pens can be stored out of the refrigerator. SOGROYA pens can be stored at room temperature no warmer than 77ºF (25ºC) for up to 3 days (72 hours) and then returned to the refrigerator. Throw away (dispose of) SOGROYA if it has been stored above 77°F (25°C) for more than 3 days (72 hours) **or** in temperatures warmer than 86°F (30°C).

Always keep your SOGROYA Pen and needles out of reach of others, especially children.

Frequently Asked Questions
How do I see how much SOGROYA is left in my Pen?

The Pen scale shows you approximately how much SOGROYA is left in your Pen (See Figure T).	T 
To see how much SOGROYA is left in your Pen, use the dose counter: Turn the dose selector clockwise until the dose counter stops. The dose pointer will line up with the number of "mg" left in the Pen. You can select a maximum dose of 4.0 mg. If the dose counter stops with the dose pointer lined up with "4", at least 4.0 mg are left in your Pen. If the dose counter stops with the dose pointer lined up with "2.8", only 2.8 mg are left in your Pen (See Figure U).	U 

What if I need a larger dose than what is left in my Pen?

It is not possible to select a larger dose on the dose counter than the number of "mg" left in your Pen. If you need more SOGROYA than you have left in your Pen, you can use a new Pen or split your dose between your current Pen and a new Pen. **Only split your dose if you have been trained or advised by your healthcare provider on how to do this.** You may find it helpful to use a calculator to plan the doses as instructed by your healthcare provider.

Be very careful to calculate your split dose correctly so that you do not give the wrong dose. If you are not sure how to split your dose using 2 Pens, then select and inject the dose you need with a new Pen.

What if no SOGROYA appears when I check the flow?

A. Your needle may be blocked or damaged, if no SOGROYA appears at the needle tip. Remove the needle as described in Step 5 and repeat Step 1 and Step 2.

B. Your Pen may be defective, if SOGROYA still does not appear after changing the needle. Do not use the Pen. Contact Novo Nordisk at 1-888-668-6444.

What if "0" does not appear after completing my injection?

The needle may be blocked or damaged, and **you have not received any SOGROYA**, even though the dose counter has moved from the dose that you have set. Remove the needle as described in Step 5 and repeat Step 1 to Step 4.

How should I take care of my Pen?

Be careful not to drop your Pen or knock it against hard surfaces. Do not expose your Pen to dust, dirt, liquid, or direct light. See "**How should I store SOGROYA?**" Do not try to refill your Pen, it is prefilled.

What if I drop my Pen?

If you drop your Pen or think that something is wrong with it, attach a new disposable needle and check the SOGROYA flow before you inject (See Step 1 and Step 2). Do not try to repair your Pen or pull it apart.

How do I clean my Pen?

Do not wash, soak, or lubricate your Pen. If necessary, clean it with mild detergent on a moistened cloth.

Frequently Asked Questions

How do I throw away (dispose of) used SOGROYA needles and Pens?

Put your used needles and Pens in an FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose needles and Pens in your household trash.** If you do not have an FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:

- made of a heavy-duty plastic,
- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
- upright and stable during use,
- leak-resistant, and
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.

When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should dispose of used needles and Pens. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about safe sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.

Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

Important information

- Caregivers must **be very careful when handling needles** to reduce the risk of needle sticks and infection.

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

SOGROYA® is a registered trademark of Novo Nordisk Health Care AG.

Novo Nordisk® is a registered trademark of Novo Nordisk A/S.

© 2004-2021 Novo Nordisk Health Care AG

For further information contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, USA
1-888-668-6444
Sogroya.com

Manufactured by:
Novo Nordisk Inc.
Plainsboro, NJ 08536

U.S. License No. 1261

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Revised: 10/2021
Version: X

Instructions for Use

SOGROYA®

10 mg

(suh-GROY-uh)

(somapacitan-beco) injection
10 mg/1.5 mL (6.7 mg/mL)

1 time each week



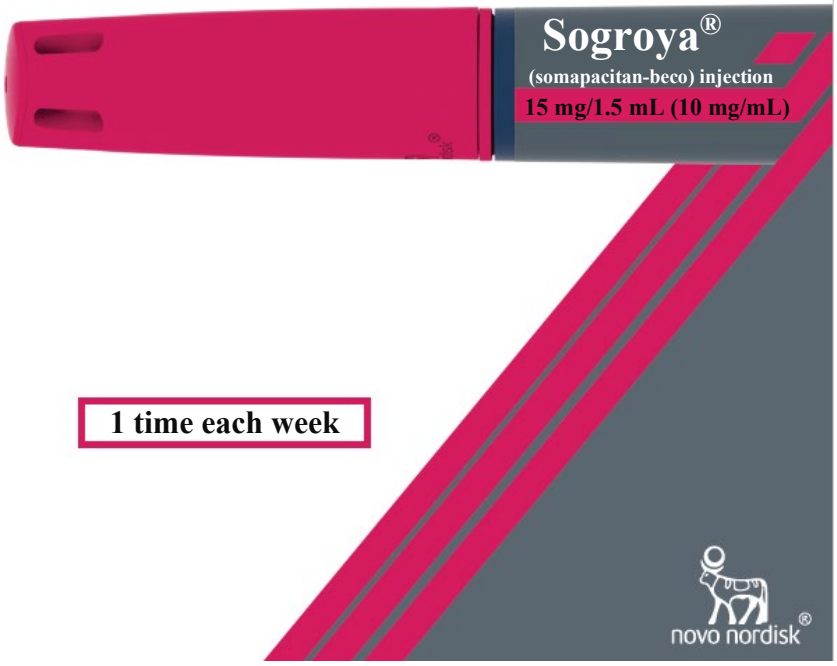
Instructions for Use

SOGROYA®

15 mg

(suh-GROY-uh)

(somapacitan-beco) injection
15 mg/1.5 mL (10 mg/mL)

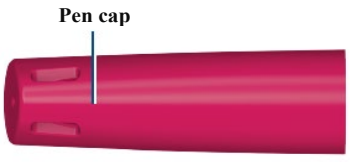


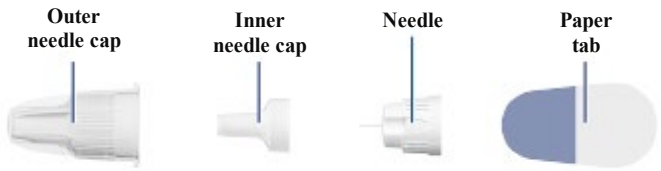
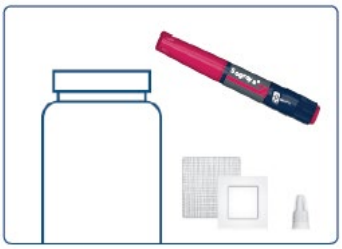
1 time each week

novo nordisk®

SOGROYA pen





	Needle (example) 
Supplies you will need: • SOGROYA prefilled Pen • new injection needle. SOGROYA prefilled Pen is designed to be used with all Novo Nordisk disposable needles up to a length of 8 mm. • sharps disposal container. See Step 5 for information on how to throw away (dispose of) used needles and Pens. • alcohol pad • gauze pad	

How to use your SOGROYA Pen

5 steps you should follow for a SOGROYA injection:
Step 1: Prepare your SOGROYA Pen
Step 2: Check the SOGROYA flow with each new Pen
Step 3: Select your dose
Step 4: Inject your dose
Step 5: After your injection

For further information about your Pen see: Frequently Asked Questions and Important information

Important information
Pay special attention to these notes as they are important for safe use of the Pen.

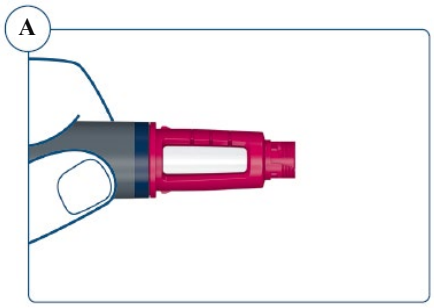
Additional information
SOGROYA is a prefilled growth hormone Pen. It contains 15 mg of somapacitan-beco and delivers doses from 0.1 mg to 8.0 mg, in increments of 0.1 mg. **SOGROYA is for use under the skin only (subcutaneous) for injection 1 time each week.**

Do not share your SOGROYA Pen and needles with another person. You may give another person an infection or get an infection from them.

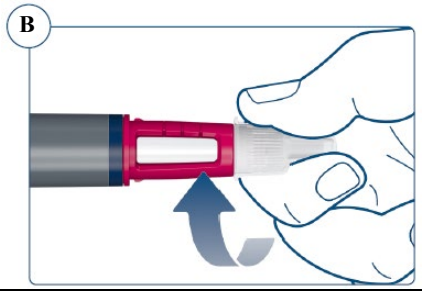
Do not use your Pen without proper training from your healthcare provider. Make sure that you are confident in giving an injection with the Pen before you start your treatment. If you are blind or have poor eyesight and cannot read the dose counter on the Pen, do not use this Pen without help. Get help from a person with good eyesight who is trained to use the Pen.

Step 1. Prepare your SOGROYA Pen

- Wash your hands with soap and water.
- **Check the name, strength, and colored label** on your Pen to make sure that it contains SOGROYA in the right strength.
- Pull off the Pen cap.
- Turn the Pen upside down 1 or 2 times to check that the SOGROYA in your Pen is clear to almost clear and colorless to slightly yellow (See Figure A). **If SOGROYA looks cloudy or you see particles, do not use the Pen.**



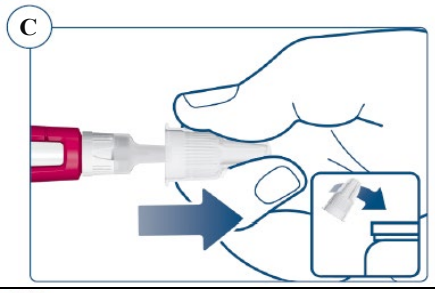
- When you are ready to give your injection, get a new disposable needle, and remove the paper tab.
- Push the needle straight onto the Pen. Turn the needle clockwise **until it is on tight** (See Figure B).



⚠ **Make sure the right pen is used**. Especially if you use more than one type of injection medicine. Using the wrong medicine could be harmful to your health.

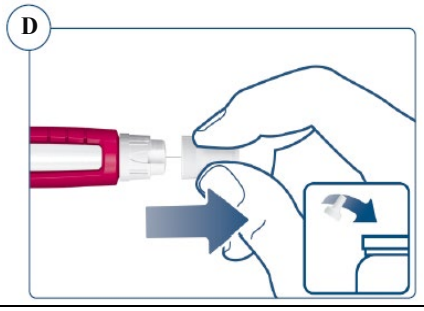
⚠ **Always use a new needle for each injection.** This reduces the risk of contamination, infection, leakage of SOGROYA, and blocked needles leading to incorrect dosing.

- Pull off the outer needle cap and throw it away (dispose of) (See Figure C).



- Pull off the inner needle cap and throw it away (dispose of) (See Figure D).

ⓘ A drop of SOGROYA may appear at the needle tip. This is normal, but you must still check the SOGROYA flow with each new Pen (See Step 2).



Never use a bent or damaged needle.

Step 2. Check the SOGROYA flow with each new Pen

If your Pen is already in use, go to Step 3.

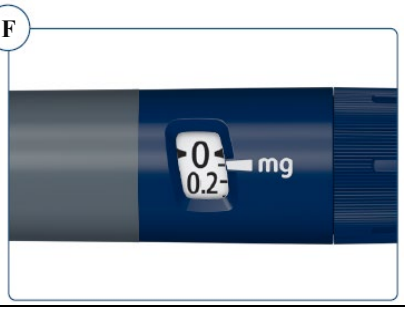
- **Before using a new Pen**, check the SOGROYA flow to make sure the growth hormone can flow through the Pen and needle.
- Turn the dose selector clockwise 1 marking on the dose counter to select 0.1 mg. You may hear a faint “click” when you turn the dose selector (See Figure E).

E



- **1 marking on the dose counter equals 0.1 mg** (See Figure F).

F



- Hold the Pen with the needle pointing up. Press and hold in the dose button until the dose counter returns to “0”. **The “0” must line up with the dose pointer** (See Figure G).

G



- Check that a drop of SOGROYA appears at the needle tip (See Figure H).

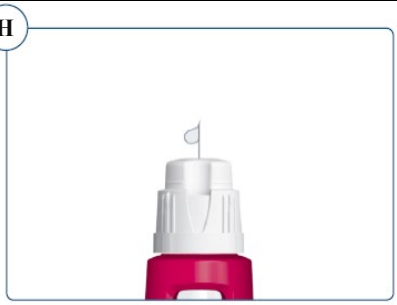
If no SOGROYA appears, repeat Step 2 up to 6 times.

If you still do not see a drop of SOGROYA, **change the needle:**

- Carefully remove the needle from the Pen by turning the needle counterclockwise. Place the needle in a sharps disposal container immediately (See Step 5).
- Repeat Step 2 again.

Do not use the Pen if a drop of SOGROYA still does not appear after changing the needle and repeating Step 2. Call Novo Nordisk at 1-888-668-6444 for help.

H



Step 3. Select your dose

- To start, check that the dose pointer is set at "**0".**
- Turn the dose selector clockwise to select the dose you need (See Figure I). When you have selected your dose, you can go to Step 4.

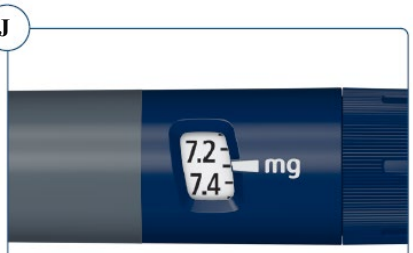
If there is not enough SOGROYA left to select a full dose, see **Frequently Asked Questions**.

I



The dose counter shows the dose in "mg" (See Figure J and Figure K). Always use the dose counter to select the exact dose. **Do not use the "click" sounds you hear when you turn the dose selector to select your dose. Only the dose pointer on the dose counter will show the exact dose selected.**

J



Example: 7.3 mg selected

K



Example: 2.6 mg selected

If you select the wrong dose, you can turn the dose selector clockwise or counterclockwise to the correct dose (See Figure L).

The Pen "clicks" sound and feel differently when the dose selector is turned clockwise, counterclockwise, or if you forcefully move it past the number of "mg" left in the Pen.

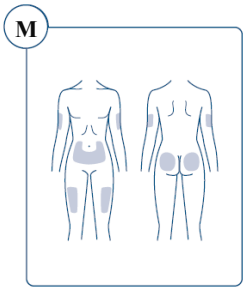
L



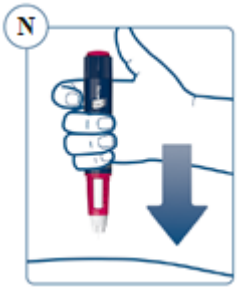
Step 4. Inject your dose

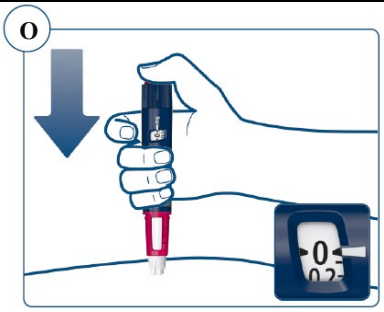
- Select the injection site.
- SOGROYA can be injected under the skin (subcutaneously) of your stomach area (abdomen), upper arms, upper legs (thighs) or buttocks as instructed by your healthcare provider (See Figure M). **Change the injection site every week.**
- Wipe the injection site with an alcohol pad and let the area dry.

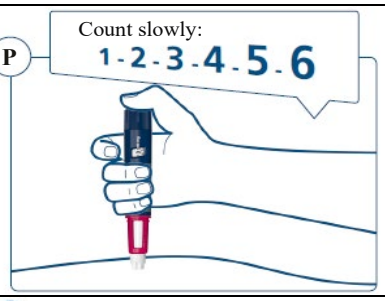
M

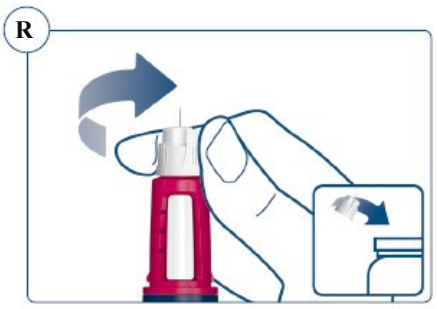


N

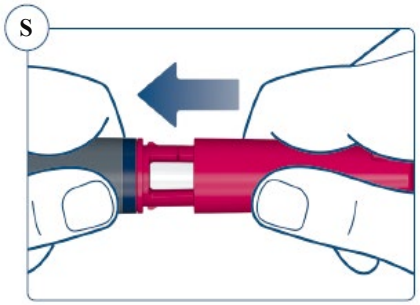


• Insert the needle into your skin as your healthcare provider has shown you (See Figure N). • Make sure you can see the dose counter. **Do not cover it with your fingers.** This could block the injection.	
• Press and hold down the dose button until the dose counter shows “0” (See Figure O). **The “0” must line up with the dose pointer.** You may then hear or feel a “click”. • **Continue to hold down the dose button with the needle in your skin.** If “0” does not appear in the dose counter after continuously pressing the dose button, your needle may be blocked or damaged. See **Frequently Asked Questions**.	O 

• **Keep holding down the dose button with the needle in your skin and slowly count to 6** to make sure that the full dose has been delivered (See Figure P).	P 
• Carefully remove the needle from your skin (See Figure Q). If blood appears at the injection site, press lightly with a gauze pad. Do not rub the area. You may see a drop of SOGROYA at the needle tip after injecting. This is normal and does not affect your dose.	Q 

Step 5. After your injection	
• Carefully remove the needle from the Pen by turning the needle counterclockwise (See Figure R). • Place the needle in an FDA-cleared sharps disposal container immediately to reduce the risk of a needle stick (See Figure R). Always throw away (dispose of) the needle after each injection. For further information about safe sharps disposal, see **Frequently Asked Questions**.	R 

- Put the Pen cap on your Pen after each use to protect SOGROYA from direct light (See Figure S).
  See "**How should I store my SOGROYA Pen?**".



⚠ **Do not try to put the needle cap back on.** You may stick yourself with the needle.

⚠ Always remove the needle from your Pen immediately after each injection. This reduces the risk of contamination, infection, leakage of SOGROYA, and blocked needles leading to incorrect dosing.

How should I store my SOGROYA Pen?

Before you use SOGROYA Pen for the first time:
- Store your new, unused SOGROYA Pen in a refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Store your new, unused SOGROYA Pen with the cap on and in the original carton.
- Do not freeze SOGROYA.
- When stored in the refrigerator, do not store the SOGROYA Pen directly next to the cooling element.
- Keep SOGROYA away from direct heat and light.
- Do not use SOGROYA if it has been frozen or in temperatures warmer than 86ºF (30°C).
- Do not use SOGROYA after the expiration date printed on the carton and the Pen.

After you use SOGROYA Pen and there is still medicine left:
- Store remaining SOGROYA in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) and use within 6 weeks.
- Store your in-use SOGROYA Pen with the cap on and keep it in the original carton.

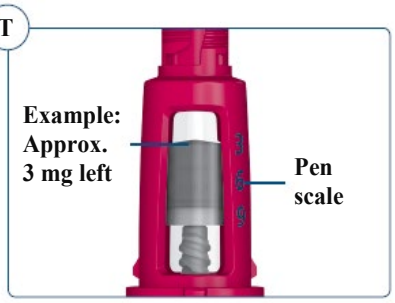
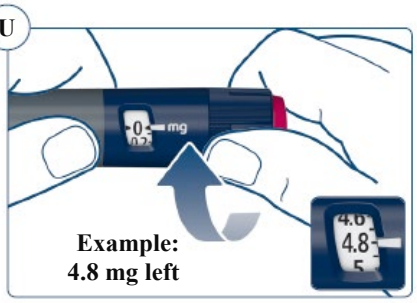
Do not store SOGROYA Pen with the needle attached.

If needed, unused and in-use SOGROYA pens can be stored out of the refrigerator. SOGROYA pens can be stored at room temperature no warmer than 77ºF (25ºC) for up to 3 days (72 hours) and then returned to the refrigerator. Throw away (dispose of) SOGROYA if it has been stored above 77°F (25°C) for more than 3 days (72 hours) **or** in temperatures warmer than 86°F (30°C).

Always keep your SOGROYA Pen and needles out of reach of others, especially children.

Frequently Asked Questions

How do I see how much SOGROYA is left in my Pen?

The Pen scale shows you approximately how much SOGROYA is left in your Pen (See Figure T).	T 
To see how much SOGROYA is left in your Pen, use the dose counter: Turn the dose selector clockwise until the dose counter stops. The dose pointer will line up with the number of “mg” left in the Pen. You can select a maximum dose of 8.0 mg. If the dose counter stops with the dose pointer lined up with “8”, at least 8.0 mg are left in your Pen. If the dose counter stops with the dose pointer lined up with “4.8”, only 4.8 mg are left in your Pen (See Figure U).	U 

What if I need a larger dose than what is left in my Pen?

It is not possible to select a larger dose on the dose counter than the number of “mg” left in your Pen. If you need more SOGROYA than you have left in your Pen, you can use a new Pen or split your dose between your current Pen and a new Pen. **Only split your dose if you have been trained or advised by your healthcare provider on how to do this.** You may find it helpful to use a calculator to plan the doses as instructed by your healthcare provider.

Be very careful to calculate your split dose correctly so that you do not give the wrong dose. If you are not sure how to split your dose using 2 Pens, then select and inject the dose you need with a new Pen.

What if no SOGROYA appears when I check the flow?

A. Your needle may be blocked or damaged, if no SOGROYA appears at the needle tip. Remove the needle as described in Step 5 and repeat Step 1 and Step 2.

B. Your Pen may be defective, if SOGROYA still does not appear after changing the needle. Do not use the Pen. Contact Novo Nordisk at 1-888-668-6444.

What if “0” does not appear after completing my injection?

The needle may be blocked or damaged, and **you have not received any SOGROYA**, even though the dose counter has moved from the dose that you have set. Remove the needle as described in Step 5 and repeat Step 1 to Step 4.

How should I take care of my Pen?

Be careful not to drop your Pen or knock it against hard surfaces. Do not expose your Pen to dust, dirt, liquid, or direct light. See “**How should I store SOGROYA?**” Do not try to refill your Pen, it is prefilled.

What if I drop my Pen?

If you drop your Pen or think that something is wrong with it, attach a new disposable needle and check the SOGROYA flow before you inject (See Step 1 and Step 2). Do not try to repair your Pen or pull it apart.

How do I clean my Pen?

Do not wash, soak, or lubricate your Pen. If necessary, clean it with mild detergent on a moistened cloth.

Frequently Asked Questions

How do I throw away (dispose of) used SOGROYA needles and Pens?

Put your used needles and Pens in an FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose needles and Pens in your household trash.** If you do not have an FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:

- made of a heavy-duty plastic,
- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
- upright and stable during use,
- leak-resistant, and
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.

When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should dispose of used needles and Pens. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about safe sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.

Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

Important information

- Caregivers must **be very careful when handling needles** to reduce the risk of needle sticks and infection.

www.sogroya.com

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

SOGROYA® is a registered trademark of Novo Nordisk Health Care AG.

Novo Nordisk® is a registered trademark of Novo Nordisk A/S.

© 2004-2023 Novo Nordisk Health Care AG

For further information contact:
Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, USA
1-888-668-6444
Sogroya.com

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

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Issued: 4/2023
Version: 1

Instructions for Use

SOGROYA®
(suh-GROY-uh)

15 mg

(somapacitan-beco) injection
15 mg/1.5 mL (10 mg/mL)

1 time each week



INSTRUCTIONS FOR USE

Norditropin® (nor-dee-tro-pin) **FlexPro®**
(somatropin)
injection
prefilled pen with PenMate®
and
Sogroya® (suh-GROY-uh)
(somapacitan-beco)
injection
prefilled pen with PenMate®

Read this Instructions for Use before you start using your Pen with PenMate.

- PenMate hides the needle when you inject your Norditropin growth hormone with Norditropin FlexPro 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, and 15 mg/1.5 mL Pens **or** Sogroya growth hormone with Sogroya 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, and 15 mg/1.5 mL Pens, so that you cannot see the needle.

- Use your PenMate only after you have been trained by a healthcare provider.

- People who are blind or have poor eyesight should only use the PenMate and Pen with help from a person with good eyesight who is trained to use the PenMate and Pen.

- The figures in this Instructions for Use show PenMate being used with a Norditropin FlexPro 5 mg/1.5 mL Pen and a NovoFine needle that is **8 mm** long. Even if you are using a Norditropin FlexPro 10 mg/1.5 mL or 15 mg/1.5 mL Pen or a Sogroya 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, or 15 mg/1.5 mL Pen or a different needle that is **8 mm** long, the instructions are the same.

- **Do not** share your Norditropin FlexPro or Sogroya Pens and needles with another person. You may give another person an infection or get an infection from them.

Supplies you will need to use your Pen with PenMate:

- 1 PenMate. **See Figure A.**
- 1 Norditropin FlexPro Pen or Sogroya Pen. **See Figure B.** PenMate does not work with other injection devices.
- 1 disposable needle up to **8 mm** long**. See Figure C.** Needles are not included with your PenMate or Pen.
- 2 alcohol swabs. **See Figure C.**
- a sharps disposal container. **See Figure C.** See **"How should I dispose of my Pen and needles"** at the end of these instructions for information on how to throw away (dispose of) used Pens and needles.

PenMate:

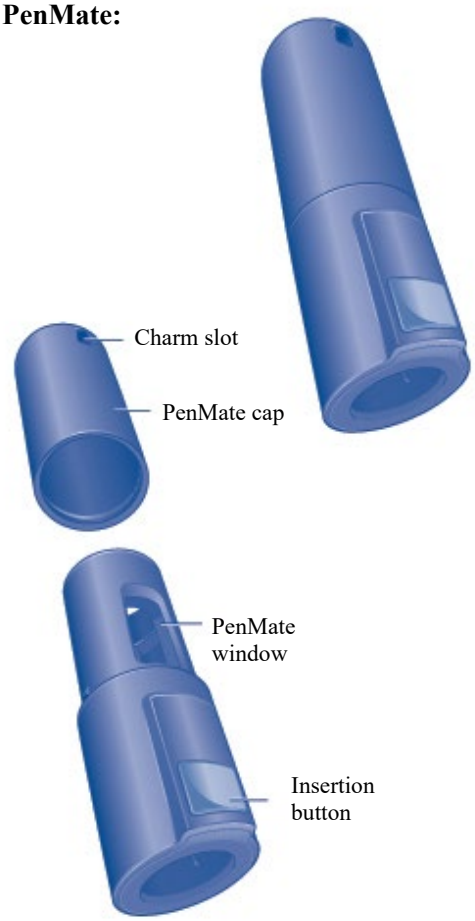


Figure A

Pen:

This pen represents Norditropin FlexPro 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL or 15 mg/1.5 mL Pen and Sogroya 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, and 15 mg/1.5 mL Pen

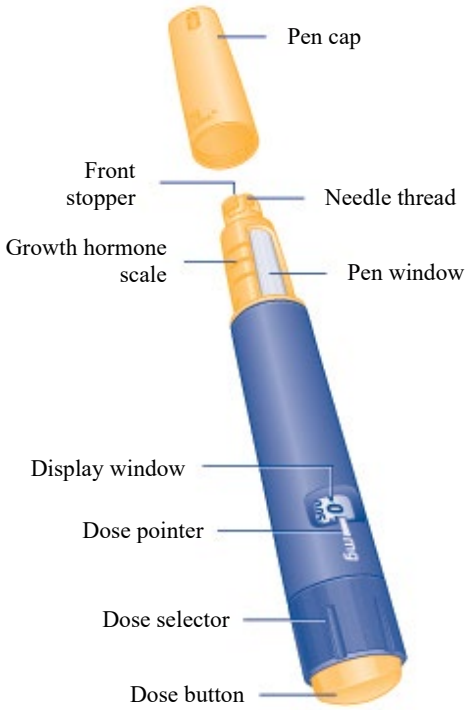


Figure B

Needle parts and supplies:

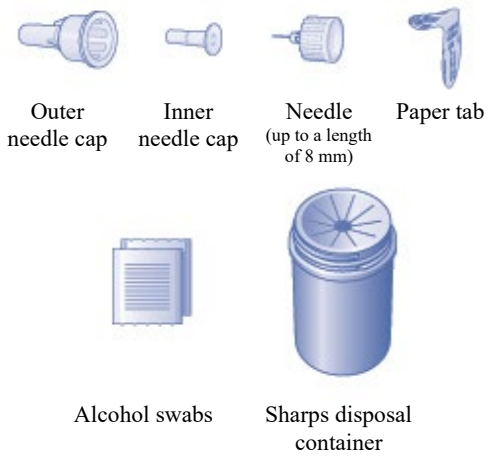


Figure C

Pen case:



Pen and needles are not included in the case.

Figure D

Step 1: Preparing your Pen with PenMate:

Wash your hands with soap and water and dry them. Check the name and the colored label on your Pen to make sure it contains the growth hormone strength prescribed by your healthcare provider.

Pull off the PenMate cap.
See Figure E.



Figure E

Pull off the Pen cap and throw it away.
See Figure F.

You will not need the Pen cap with your PenMate.



Figure F

Look in the Pen window. Check the liquid medicine in your Pen by turning it upside down 1 or 2 times.
See Figure G.

- **Norditropin FlexPro Pen**: the liquid in the Norditropin FlexPro Pen should be clear and colorless. **If the liquid looks cloudy or you see particles, do not use the Norditropin FlexPro Pen**.

- **Sogroya Pen**: the liquid in the Sogroya Pen should be clear to almost clear and colorless to slightly yellow. **If the liquid looks cloudy or you see particles, do not use the Sogroya Pen**.

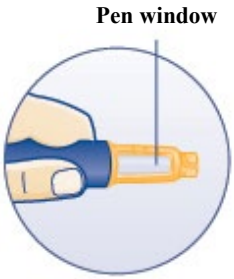


Figure G

Wipe the front stopper on the needle thread of the Pen with an alcohol swab.
See Figure H.



Figure H

Insert the Pen into the PenMate. Twist the Pen clockwise until you hear or feel a click.
See Figure I.

The Pen is correctly attached in your PenMate when the display window on the Pen lines up with the insertion button on your PenMate.

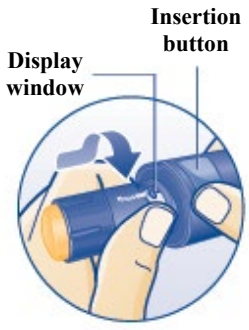


Figure I

Step 2. Attaching the needle to your Pen:

- **Do not** place a needle on your Pen until you are ready to give an injection.
- Always use a new needle for each injection.
- **Do not** use a bent or damaged needle.

Get a new disposable needle and tear off the paper tab.
See Figure J.



Figure J

Holding the Pen with 1 hand, firmly press the needle onto the needle thread of the Pen. Screw the needle in a clockwise direction until the needle will not turn anymore.
See Figure K.

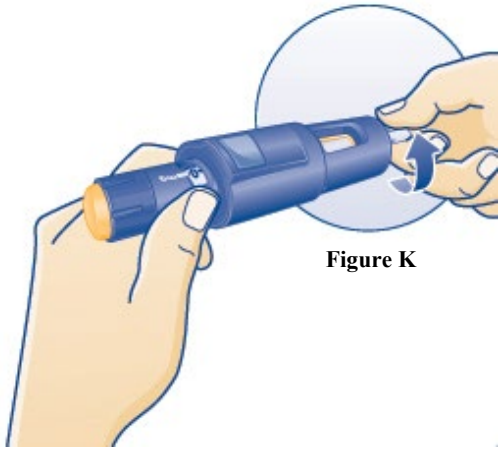


Figure K

Pull off the outer needle cap and save it.
See Figure L.

You will need the outer needle cap after the injection so you can safely remove the needle from the Pen.

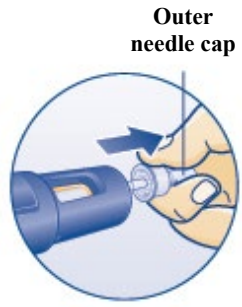


Figure L

Pull off the inner needle cap and throw it away.
See Figure M.

A drop of liquid may appear at the needle tip. This is normal.

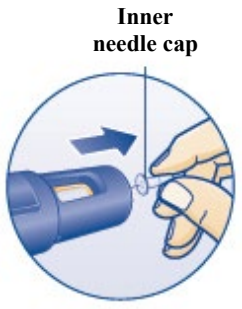


Figure M

Step 3. Priming a new Pen:

Checking the growth hormone flow in the Pen (priming) is not needed for a Pen you have used before.

If the Pen has already been primed, go to Step 4.

Before you use a new Pen you must prepare it for use. Hold the Pen with 1 hand and turn the dose selector clockwise 1 marking to select the **minimum dose.**
See Figure N.

You may hear or feel a click when you turn the dose selector.



Figure N

When you turn the dose selector 1 marking, you select the smallest amount of medicine for a dose.
See Figure O.

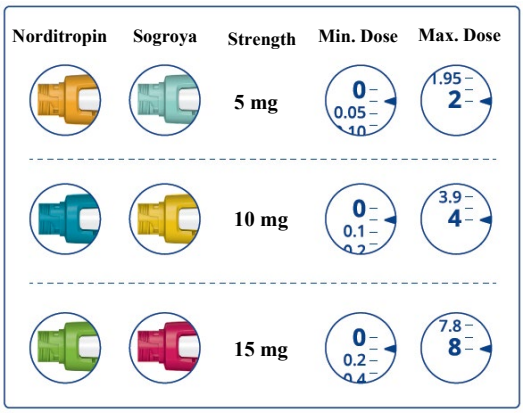


Figure O

This lowest dose will be used for your Norditropin or Sogroya flow check dose.

Hold your Pen with PenMate with the needle pointing up. You may see air bubbles in the PenMate window. Gently tap the top of PenMate a few times to let any air bubbles rise to the top.
See Figure P.



Figure P

Press the dose button until the dose pointer lines up with the **"0"** in the display window on the Pen and a drop of liquid appears at the needle tip.

See Figure Q.

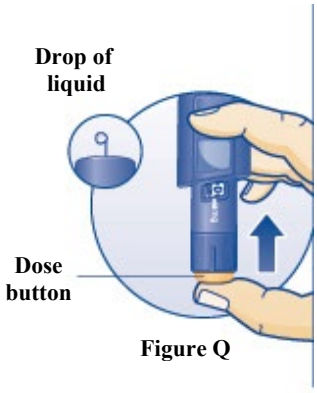


Figure Q

If no drop of liquid appears at the needle tip, repeat Step 3 again up to 6 times.

If there is still no drop of liquid at the needle tip, **change the needle** and repeat Step 3 again.

If a drop of liquid still does not appear at the needle tip after repeating Step 3 and changing the needle, call Novo Nordisk at 1-888-668-6444 for help.

Step 4. Selecting the correct dose of Norditropin or Sogroya:

Use the dose selector on your Pen to make sure you have the exact dose selected. Your dose will be in a certain number of mg (milligrams).

To start, check that the dose pointer on the Pen is set at **"0".**

Select the dose you need by turning the dose selector clockwise. If you move past your dose, turn the dose selector counterclockwise until the right number of mg lines up with the dose pointer. **See Figure R.**



Figure R

To guide you, the dose selector click sound is different when turned clockwise (softer click) or counterclockwise (louder click). You will hear a click for every single unit dialed.

When dialing counterclockwise, be careful not to press the dose button as liquid will come out.

You can use the growth hormone scale on the side of the Pen to see about how much growth hormone is left in the Pen. You can also use the dose selector to see exactly how much growth hormone is left in the Pen.

If the Pen contains less than 2 mg, 4 mg, or 8 mg (depending on whether you use a 5 mg/1.5 mL, 10 mg/1.5 mL, or 15 mg/1.5 mL Pen), turn the dose selector until it stops. The number that lines up with the dose pointer shows how many mg are left in the Pen. You cannot set a dose higher than the number of mg left in the Pen.

If there is not enough Norditropin or Sogroya left in the Pen for your full dose, use a new Norditropin FlexPro Pen or Sogroya Pen to inject the remaining amount of your dose or contact your healthcare provider.

Remember to subtract the dose already received. For example, if the dose is 0.7 mg and you can only set the dose selector to 0.35 mg, you should inject another 0.35 mg with a new Norditropin FlexPro Pen or Sogroya Pen.

Important:

- **Do not use the Pen clicks to count the number of mg you select. Only the display window and dose pointer will show the exact number.**
- **Do not use the growth hormone scale to measure how much liquid to inject. Only the display window and dose pointer will show the exact number.**

Step 5. Selecting your injection site and injecting the dose of Norditropin or Sogroya:

Change your injection site every day. Select the injection site and wipe your skin with an alcohol swab as your healthcare provider showed you.

Norditropin or Sogroya can be injected under your skin (subcutaneously) of your buttocks, stomach area (abdomen), upper legs (thighs), upper arms, or as instructed by your healthcare provider.
See Figure S.

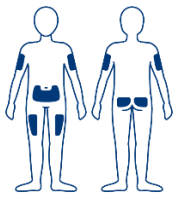


Figure S

Hold onto both the PenMate and your Pen without touching the insertion button on the PenMate **or** the dose button on the Pen.

Do not press the insertion button on the PenMate before you are ready to inject your dose. This lowers the risk of hurting yourself with the needle.

Hold the PenMate firmly with 1 hand and pull the Pen out with your other hand until you hear and feel a click. **See Figure T.**

The needle is now hidden in PenMate.



Figure T

Norditropin and Sogroya is for use under your skin only (subcutaneous). Hold the PenMate against your skin. Press the insertion button on the PenMate until you hear or feel a click.

When you hear or feel the click, the needle has been inserted automatically into your skin.
See Figure U.

You are now ready to inject your dose.



Figure U

Press the dose button on the Pen to inject your dose. Do not turn the dose button while you are pressing it. If you turn the dose button, you will not inject growth hormone.

Make sure you can see the display window. **Do not** cover it with your fingers.

Press and hold down the dose button on the Pen until the display window returns to "0".

The **"0"** must line up with the dose pointer. You may then hear or feel a firm click.

After the display window has returned to "0", leave the needle under your skin for at least 6 seconds to make sure you get your full dose.
See Figure V.

Let go of the dose button while you wait.

See Figure V.

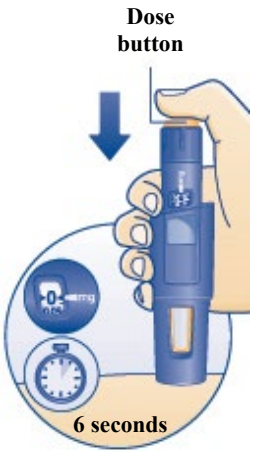


Figure V

If the dose button cannot be pushed in completely or "0" does not appear in the display window, you did not receive the full dose. Call Novo Nordisk at 1-888-668-6444 for help. You may need a new Pen.

Important:
Always press the dose button to inject the dose. Turning the dose selector will not inject the dose.

Do not touch the display window when you inject, as this can block the injection.

Carefully lift the Pen to remove the needle from the skin.
See Figure W.



Figure W

Step 6. What to do after your injection is completed:

Carefully put the outer needle cap back on the needle.
Remove the needle from the Pen after each injection.
See Figure X.

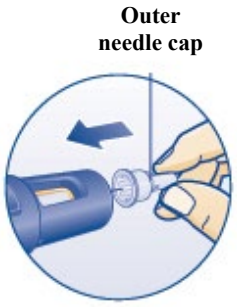


Figure X

Unscrew the needle by turning it counterclockwise. Do not touch the needle. Hold the Pen with 1 hand and carefully remove the needle from the Pen with your other hand.
See Figure Y.

Throw away (dispose of) the needle. See **"How should I dispose of my Pen and needles?"** at the end of these instructions.



Figure Y

Put the PenMate cap back on your PenMate after each use to protect the growth hormone from direct light.
See Figure Z.



Figure Z

Important safety information to remember:

- Be careful not to drop your PenMate and Pen or knock them against a hard surface. If this happens you will need to check the growth hormone flow.
- **Do not** try to put the inner needle cap back on the needle. You may stick yourself with the needle. Be careful when handling used needles to avoid needle stick injuries.
- After each use always remove and throw away (dispose of) the needle from your Pen.
- **Do not** share your Pen or needles with other people.
- If your PenMate is damaged or lost, you can still use your Pen without your PenMate.
- Always keep your Pen and needles out of reach of others, especially children.

How should I replace an empty Pen?

PenMate is reusable and should not be thrown away (disposed of). Reuse your PenMate by replacing your Pen when it is empty.

When your Pen is empty, **twist the Pen** counterclockwise until you hear or feel a click.
See Figure AA.



Figure AA

Gently pull the Pen out of PenMate.
See Figure BB.

Before throwing away (disposing of) your empty Pen, make sure the needle has been removed. See **"How should I dispose of my Pen and needles?"** at the end of these instructions.



Figure BB

Insert the new Pen into your PenMate.
See Figure CC.



Figure CC

Twist the Pen clockwise until you hear or feel a click.
See Figure DD.

The Pen is correctly attached in your PenMate when the display window on the Pen lines up with the insertion button on your PenMate.

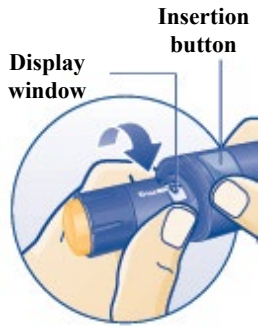


Figure DD

How should I store my PenMate and Pen?

- Do not expose your PenMate or Pen to dust, dirt, liquid, or direct light.
- Store your PenMate and Pen in their case. See **Figure D** at the beginning of these instructions.
- When your Pen is inserted in PenMate, store it as described in the Patient Information leaflet that comes with your Pen.

How should I care for and clean my Pen with PenMate?

- **Do not** try to refill your Pen. It is prefilled.
- **Do not** try to repair your PenMate or your Pen.
- Only clean your PenMate or Pen with a mild detergent on a moistened cloth.
- **Do not** wash, soak, or lubricate your PenMate or Pen. Do not use products containing bleaching agents, such as chlorine, iodine, or alcohol to clean your PenMate or Pen. These products may damage them.
- If there is liquid growth hormone on the outside of your PenMate or Pen, clean it with a mild detergent on a moistened cloth **before it dries up.**

How should I throw away (dispose of) my Pen and needles?

- Put your used needles and Pens in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose needles and Pens in your household trash.**
- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
    - made of a heavy-duty plastic,
    - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
    - upright and stable during use,
    - leak-resistant, and
    - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and Pens. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

Need help?

PenMate must only be used according to the instructions provided. The manufacturer cannot be held responsible for any problems with PenMate if these instructions have not been followed.

If you find that your PenMate or case is defective, make sure to have Novo Nordisk replace it. Call the number below to order a new PenMate or case and arrange return of the defective item for inspection.

For help or further information, write to:

Novo Nordisk Inc.
800 Scudders Mill Road
Plainsboro, NJ 08536, USA

Visit norditropin.com or sogroya.com

Or call: 1-888-668-6444

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

Novo Nordisk®, PenMate® and NovoFine® are registered trademarks of Novo Nordisk A/S

Norditropin®, Sogroya® and FlexPro® are registered trademarks of Novo Nordisk Health Care AG.

© 2015-20XX Novo Nordisk A/S

Manufactured by:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Denmark

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Issued: 01/2025

FlexPro® PenMate®

INSTRUCTIONS FOR USE



Company Core Data Sheet

Somapacitan/ NNC0195-0092

CCDS

Author
Name
Department

Table of Contents

Page

Table of Contents.....2

次頁以降CCDSは公表を省略する

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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

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 ノルディトロピン フレックス プロ注の添付文書 4
1.7.2.2 グロウジェクト皮下注の添付文書 4

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 SGA（small-for gestational age）性低身長症」及び「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」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としてノルディトロピン フレックスプロ注を、また、「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」の効能又は効果の承認を取得していないものの、「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for gestational age）性低身長症」の効能又は効果にて承認を取得しているグロウジェクト皮下注を、市場における販売額を考慮して、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	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	グロウジェクト皮下注 6mg グロウジェクト皮下注 12mg
一般的名称	ソマプシタン（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）	ソマトロピン（遺伝子組換え）
会社名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	ＪＣＲ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 SGA（small-for-gestational age）性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症 骨端線閉鎖を伴わない SHOX 異常症における低身長
添付文書改訂日	-	2024 年 9 月改訂（第 2 版）	2024 年 1 月改訂（第 3 版）

1.7.2　同種同効品の添付文書

1.7.2.1　ノルディトロピン フレックス プロ注の添付文書

ノルディトロピン フレックス プロ注を添付する。

1.7.2.2　グロウジェクト皮下注の添付文書

グロウジェクト皮下注の添付文書を添付する。

2024年9月改訂（第2版）
*2022年4月改訂（第1版）

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

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号	872412

	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。

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。

最新の添付文書を参照する

**2024年1月改訂(第3版)
*2023年6月改訂(第2版、効能変更)
貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：18ヵ月

処方箋医薬品注)

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤
注射用ソマトロピン(遺伝子組換え)

グロウジェクト® 皮下注 6mg
グロウジェクト® 皮下注 12mg

Growject® S.C. Injection 6 mg
Growject® S.C. Injection 12mg

日本標準商品分類番号
872412

	6mg	12mg
承認番号	22800AMX00463	22800AMX00464
販売開始	2017年1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。] [9.1.1、9.1.2参照]
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

販　売　名			グロウジェクト皮下注6mg	グロウジェクト皮下注12mg
有効成分	ソマトロピン (遺伝子組換え)		1カートリッジ (1.5 mL) 中 6 mg	1カートリッジ (1.5 mL) 中 12 mg
添加剤	緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム水和物	2.34 mg	
	pH調節剤	水酸化ナトリウム	適量	
		リン酸	適量	
	等張化剤	D-マンニトール	60 mg	
	安定剤	ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール注)	3 mg	
	保存剤	フェノール	5 mg	

本剤は大腸菌を用いて製造される。
注) 抗酸化剤としてジブチルヒドロキシトルエンを含有

3.2 製剤の性状

販　売　名	グロウジェクト皮下注6mg	グロウジェクト皮下注12mg
性状	無色澄明の液	
pH	6.0～6.4	
浸透圧比	0.9～1.1 (生理食塩液に対する比)	

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
○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SHOX異常症における低身長**

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症〉
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と治療の手引き」を参照すること。

〈骨端線閉鎖を伴わない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、身長が標準身長の−2.0 SD以下又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の−1.5 SD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 cm/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、1.0 cm/年以上の場合。
・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 cm/年
3年目以降≧1 cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。

〈成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)〉
5.4 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。
5.4.1 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。
5.4.2 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	1.8 ng/mL以下
GHRP-2	9 ng/mL以下

〈骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症〉
5.5 適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
5.5.1 出生時
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の−2 SD未満であること。
なお、重症の新生児出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重のみで判定すること。
5.5.2 治療の開始条件
・3歳以上の患者であること。
・身長が標準身長の−2.5 SD未満であること。
・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0 SD未満であること。
5.5.3 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。
5.6 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 cm/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1.0 cm/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　≧2.0 cm/年
3年目以降≧1.0 cm/年
ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2 cm未満になった場合は、投与を中止すること。
上記治療継続基準のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

＊〈骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

＊5.7 適用基準
SHOX異常症と確定診断された者で、身長が標準身長の−2.0 SD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−1.5 SD以下である場合

＊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を継続する。
・成長速度≧4 cm/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1.0 cm/年以上の場合
・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 cm/年
3年目以降≧1 cm/年
上記治療継続基準のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

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

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週に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。[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]

〈骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症〉

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

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。[9.1.4、11.1.4参照]

＊〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

8.2 甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。[11.2参照]

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

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。

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に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治療を行うこと。

〈骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）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、fT_4、骨年齢を6ヵ月〜1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

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 脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、松果体腫、下垂体腺腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症の患者
脳腫瘍の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。成長ホルモンは細胞増殖作用を有する。[2.1参照]

9.1.2 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。成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療中に脳腫瘍が再発したとの報告がある。[2.1参照]

9.1.3 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。

9.1.4 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、11.1.4参照]

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
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
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 [9.1.4参照]	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。

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 けいれん（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）

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。

11.1.4 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。[8.1、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

＊〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症、骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

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

注）[8.2参照]

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

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

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 薬剤調製時の注意

14.1.1 専用注入器の使用方法に従って用いること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 1本のカートリッジを複数の患者と共有しないこと。

14.3.2 1本の専用注入器を複数の患者と共有しないこと。

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。[17.3.1参照]

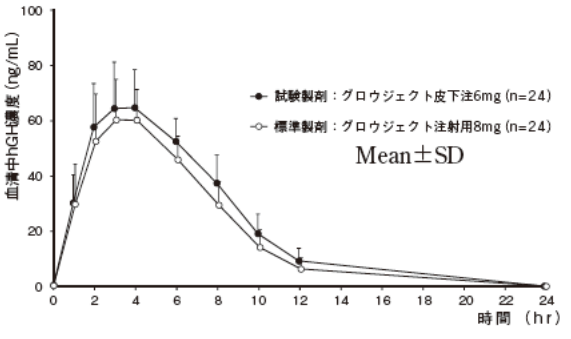
15.2 非臨床試験に基づく情報

SD系ラットの妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。[3)]

16. 薬物動態

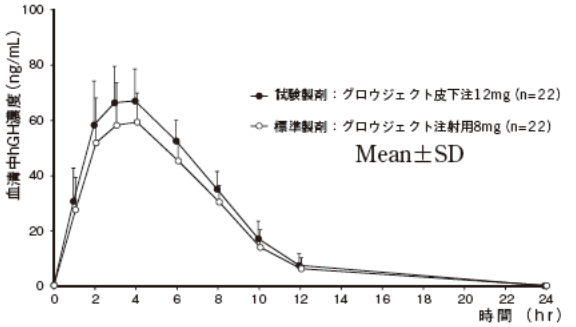
16.1 血中濃度

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



	AUC0-24 h (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	MRT0-24 h (hr)	Tmax (hr)
グロウジェクト皮下注6mg	534.8±74.9	68.70±15.11	5.9±0.8	3.5±0.8
標準製剤	458.9±57.2	63.79±14.58	5.6±0.9	3.5±0.8

Mean±SD



	AUC0-24 h (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	MRT0-24 h (hr)	Tmax (hr)
グロウジェクト皮下注12mg	520.8±42.9	69.95±11.45	5.7±0.8	3.7±1.2
標準製剤	453.9±34.4	62.50±14.33	5.7±0.9	3.4±0.8

Mean±SD

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内臨床試験

グロウジェクト注射用8mg（0.175 mg/kg/週）にて6ヵ月間治療した45例（新規例28例、切替例17例）における年間成長速度を下表に示した。[5)]

表1成長速度（投与開始時、切替時、投与6ヵ月後）

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

Mean±SD

〈骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長〉

17.1.2 国内臨床試験

グロウジェクト注射用1.33mg（0.35 mg/kg/週）にて24ヵ月間治療した39例における年間成長速度を下表に示した。[6)]

表2成長速度（投与開始時、12ヵ月後、24ヵ月後）

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

Mean±SD

〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

17.1.3 国内臨床試験（二重盲検試験、長期投与試験）

主な成績を下表に示した。グロウジェクトBC注射用8mg（0.003 mg/kg/日～0.012 mg/kg/日）を1日1回就寝前に皮下投与した。

(1) 二重盲検試験

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

表3躯幹部体脂肪率（%）の変化量（投与開始時～24週後）

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

表4血清IGF-ISDスコア（投与開始時～24週後）

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

*p値　群内比較：投与開始時 vs 24週後（p<0.001）

（2）長期投与試験

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

表5躯幹部体脂肪率（%）の変化量（長期投与試験　開始時～48週後）

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

表6血清IGF-ISDスコア（長期投与試験　開始時～48週後）

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

**p値　群内比較：長期投与試験 開始時 vs 48週後（p<0.001）

〈骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

主な成績を下表に示した。SGA性低身長症患者に各表中に示す投与量のグロウジェクトBC注射用8mgを1日1回皮下投与した。[9)]

表7身長SDSの変化量

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

*：0.23 mg群との群間比較［t検定］　　Mean±SD

表8身長SDS及び成長速度SDSの経時推移

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

Mean±SD

＊〈骨端線閉鎖を伴わないSHOX異常症における低身長〉

＊17.1.5 国内第Ⅲ相試験

SHOX異常症における低身長患者を対象に、無治療を対照とした非盲検無作為化並行群間比較試験を行った。本剤群ではグロウジェクト皮下注12mg（0.35 mg/kg/週）を7回に分けて1日1回、12ヵ月間皮下投与し、対照群では、12ヵ月間本剤を投与せずに観察した。その後、いずれの群もグロウジェクト皮下注12mg（0.35 mg/kg/週）を7回に分けて1日1回、12ヵ月間、皮下投与した。

主要評価項目とした試験開始12ヵ月後の暦年齢相当身長SDSのベースラインからの変化量の結果は表9、その他の有効性の評価項目の結果は表10のとおりであった。なお、ランガー型中間肢骨異形成症患者は除外した。

表9試験開始12ヵ月後の暦年齢相当身長SDSのベースラインからの変化量

	本剤群（10例）	対照群（9例）	群間差［95%信頼区間］	p値*
暦年齢相当身長SDSのベースラインからの変化量	0.923±0.213（10）	0.127±0.105（8）	0.796［0.621, 0.971］	<0.001

*：t検定　　Mean±SD（評価例数）

表10その他の有効性評価項目の結果

評価項目		本剤/本剤群（10例）	対照/本剤群（9例）
暦年齢相当身長SDS	ベースライン	−2.705±0.428（10）	−2.574±0.473（9）
	試験開始12ヵ月後	−1.782±0.419（10）	−2.514±0.437（8）
	試験開始24ヵ月後	−1.277±0.570（8）	−1.635±0.421（6）
成長速度（cm/年）	ベースライン	5.05±1.02（10）	4.71±0.73（9）
	試験開始12ヵ月後	9.83±1.14（10）	5.59±0.66（8）
	試験開始24ヵ月後	7.51±1.47（8）	9.79±0.95（6）

Mean±SD（評価例数）

安全性評価対象19例中1例（5.3%）に副作用としてインスリン抵抗性が認められた。[10)]

17.3 その他

17.3.1 抗ヒト成長ホルモン抗体

国内での臨床試験205例（グロウジェクト注射用1.33mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症63例、ターナー症候群97例、グロウジェクト注射用8mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症45例）において、その検査で一度でも10倍以上の抗hGH抗体が出現した症例は16例（7.8%、内訳　グロウジェクト注射用1.33mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症7例、ターナー症候群6例、グロウジェクト注射用8mg：成長ホルモン分泌不全性低身長症3例）であった。この抗体出現率は、他の同種同効製剤とほぼ同率であった。[5)、6)、11)]［15.1.4参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

成長ホルモンは下垂体前葉で産生され、貯蔵されているが、視床下部から分泌される成長ホルモン放出因子の刺激により放出され、肝臓に存在するGHレセプターと結合してIGF-Iを産生する。このIGF-I及びGHが軟骨細胞に作用して骨格の成長をもたらす。視床下部からは、GHの分泌量を抑制するソマトスタチンも分泌され、GHの分泌量が調節されている。

18.2 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにおける脛骨骨端軟骨の増大及び各種骨端軟骨への^{35}Sの取り込み作用を試験し、これらの作用はいずれも下垂体由来ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。[12)]

18.3 IGF-I増加作用

下垂体摘出ラットを用いた試験、また健常成人における試験で、血中IGF-Iを増加させることが認められている。[13)]

18.4 体組成及び脂質代謝改善作用

下垂体摘出成熟ラットを用いた試験で、除脂肪体重の有意な増加及び血清LDL-コレステロールの有意な低下が認められている。また、副腎皮質ホルモンおよび甲状腺ホルモンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが認められている。[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）
　　Somatropin（Genetical Recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
　　growth hormone human（genetical recombination）
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド
分子量：約22,125
性　状：白色の粉末で、においはない。[15)]

22．包装

1.5 mL［1カートリッジ］

23．主要文献

1）Gustafsson, J.：Acta Pediatr. Scand.［Suppl.］362, 50, 1989
2）Randall, R. V.：Acromegaly and Gigantism, Chapter 26：Endocrinology, Vol. 1, 1989, W. B. Saunders Company
3）渡瀬貴博　他：基礎と臨床, 27（15 Nov）, 5733, 1993
4）社内資料：JR-401（液状製剤）における生物学的同等性試験
5）田中敏章　他：新薬と臨床, 47（8）, 1251, 1998
6）田中敏章　他：薬理と治療, 27（12）, 1857, 1999
7）社内資料：成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）に対するJR-401のプラセボ対照二重盲検群間比較試験

8)社内資料：成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）に対するJR-401の長期投与試験
9)社内資料：SGA性低身長症に対するJR-401の臨床試験
＊10)社内資料：SHOX異常症における低身長に対するJR-401の臨床試験
11)田中敏章　他：基礎と臨床, 26 (1 Jan) , 443, 1992
12)野崎　修　他：基礎と臨床, 25 (12 Sep) , 3672, 1991
13)河野誠一　他：基礎と臨床, 25 (12 Sep) , 3683, 1991
14)社内資料：下垂体摘出成熟ラットの体組成および脂質代謝異常に対するJR-401の効果
15)野村啓一　他：基礎と臨床, 25 (12 Sep) , 3599, 1991

24．文献請求先及び問い合わせ先

ＪＣＲファーマ株式会社
〒659-0021　兵庫県芦屋市春日町3番19号
TEL：0800-100-8100

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＪＣＲファーマ株式会社
〒659-0021　兵庫県芦屋市春日町3番19号

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

Ⓡ：登録商標

Code No. 42455
PI-GJ4-006A

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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

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
略語一覧 3
1.8.1 添付文書（案） 4
1.8.2 「効能又は効果」案及びその設定根拠 4
1.8.2.1 「効能又は効果」案 4
1.8.2.2 「効能又は効果」案の設定根拠 4
1.8.3 「用法及び用量」案及びその設定根拠 5
1.8.3.1 「用法及び用量」案 5
1.8.3.2 「用法及び用量」案の設定根拠 5
1.8.4 「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠 6
参考文献 8

略語一覧

ADR	:	adverse reaction（副作用）
CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
NS	:	Noonan Syndrome（ヌーナン症候群）
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：「NN8640-4467」の場合「4467 試験」と表記する）。

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

1.8.2　「効能又は効果」案及びその設定根拠

1.8.2.1　「効能又は効果」案

効能・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 ○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

（下線部：追記箇所）

1.8.2.2　「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、日本人を含む国際共同第 3 相試験（4467 試験）の試験成績に基づき設定した。4467 試験においては、日本人を含む SGA 性低身長症患者における国際共同第 2 相試験（4245 試験）の試験成績に基づき、小児 SGA 性低身長症患者及び小児ヌーナン症候群における低身長患者ともに、0.24 mg/kg/週を用量として選択した。

本申請に関する本製剤の有効性及び安全性に関する概要は、それぞれ Module 2.5.4 及び Module 2.5.5 に示す。

SGA 性低身長症に関して、4467 試験の主要評価項目〔52 週の年間成長速度（cm/年）〕について、本剤のノルディトロピン（0.035 mg/kg/日及び 0.067 mg/kg/日）に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：-1.6 cm/年）。

ヌーナン症候群における低身長に関して、4467 試験の主要評価項目〔52 週の年間成長速度（cm/年）〕について、本剤のノルディトロピン（0.050 mg/kg/日）に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：-1.6 cm/年）。

臨床試験の結果、SGA 性低身長症及びヌーナン症候群における低身長の両疾患において、本製剤 0.24 mg/kg/週の週 1 回皮下投与は、1 日 1 回投与のヒト成長ホルモン（hGH）製剤（ノルディトロピン）と有効性及び安全性プロファイルが同様であることが示された。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。また、両疾患において、全集団と日本人集団との間で結果に一貫性が認められた。

4467 試験の試験成績及び遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤であるノルディトロピンにおいて本邦で承認されている「効能又は効果」に基づき、本申請における本剤の「効能又は効果」（案）を「骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症」及び「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」と設定した。

1.8.3 「用法及び用量」案及びその設定根拠

1.8.3.1 「用法及び用量」案

効能又は効果	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。
SGA 性低身長症 ヌーナン症候群における低身長	通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

（下線部：追記箇所）

1.8.3.2 「用法及び用量」案の設定根拠

本申請における本剤の「用法及び用量」案は、日本人を含む国際共同第 3 相試験（4467 試験）の試験成績に基づき設定した。4467 試験においては、日本人を含む SGA 性低身長症患者における国際共同第 2 相試験（4245 試験）の試験成績に基づき、小児 SGA 性低身長症患者及び小児ヌーナン症候群における低身長患者ともに、0.24 mg/kg/週を用量として選択した。

1.8.2.2 項で要約したとおり、SGA 性低身長症及びヌーナン症候群における低身長の両疾患において、本剤の 0.24 mg/kg/週の週 1 回皮下投与は、1 日 1 回投与の hGH 製剤と有効性及び安全性プロファイルが同様であることが示された。

以上から、本申請において、本剤の SGA 性低身長症及びヌーナン症候群における「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 0.24mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。」と設定した。

1.8.4　「使用上の注意」関連項目の案及び設定根拠

現行の成人成長ホルモン分泌不全症及び成長ホルモン分泌不全性低身長症に関する添付文書に追記する事項について、以下に示す（下線部：追記箇所）。

「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 〈SGA 性低身長症〉 5.3 適用基準 以下のいずれの基準も満たすこと。 5.3.1 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。 5.3.2 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 5.3.3 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。 5.4 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、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〉 5.5 適用基準 以下のいずれの基準も満たすこと。 5.5.1 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「日本小児内分泌学会、ヌーナン症候群の診断基準」を参照すること。 5.5.2 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 5.6 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、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	本剤の第 3 相試験（4467 試験）の成績、ノルディトロピンを含む 1 日 1 回投与のヒト成長ホルモン（hGH）製剤の添付文書[1]並びに SGA 性低身長症[2]及びヌーナン症候群における低身長[3]に関するガイドラインを参考に記載した。

<table>
<tr><th>「使用上の注意」（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
〈SGA 性低身長症〉
8.10 治療前及び治療中には、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。
8.11 治療前及び治療中には、血清 IGF-I 濃度を 3 ヵ月～6 ヵ月に 1 回測定し、必要な場合は投与量の減量又は投与中止を考慮すること。［17.1.4 参照］
8.12 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。
〈ヌーナン症候群における低身長〉
8.13 治療前及び治療中には、血清 IGF-I 濃度を 3 ヵ月～6 ヵ月に 1 回測定し、必要な場合は投与量の減量又は投与中止を考慮すること。［17.1.5 参照］</td><td>本剤の第 3 相試験（4467 試験）の成績及びノルディトロピンを含む 1 日 1 回投与のヒト成長ホルモン（hGH）製剤の添付文書[1]を参考に記載した。</td></tr>
<tr><td>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。
（中略）
11.2 その他の副作用
〈成長ホルモン分泌不全性低身長症・SGA 性低身長症・ヌーナン症候群における低身長〉
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td></td><td>甲状腺機能低下症
副腎皮質機能不全</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>高リン酸塩血症</td><td>高血糖</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>四肢痛、関節痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与部位状態</td><td>注射部位内出血、注射部位血腫</td><td>疲労、注射部位疼痛</td><td>末梢性浮腫、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位紅斑</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>後天性リポジストロフィー</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>低比重リポ蛋白増加</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>その他の副作用（ADR）は、成長ホルモン分泌不全性低身長、SGA 低身長及びヌーナン症候群における低身長の小児を含む併合データに基づき集計した。

以下の基準により、新たな副作用を追記した。
• SGA 低身長症及びヌーナン症候群における低身長に関する第 3 相臨床試験（4467 試験の 104 週時）を含む併合データで 3 例以上で発現した副作用。
• SGA 低身長症及びヌーナン症候群における低身長に関する第 3 相臨床試験を含む併合データで 3 例未満の発現であるが、CCDS に記載のある副作用。</td></tr>
</table>

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（2024 年 9 月改訂（第 2 版）

[2] 田中 敏章他、SGA 性低身長症における GH 治療のガイドライン、日本小児科学会雑誌 111 巻第 4 号 641～646（2007 年）http://jspe.umin.jp/medical/files/guide11104641.pdf

[3] 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班.「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドラインの作成と新規病因遺伝子探索」（研究代表者 松原洋一）平成 23~24 年度総合研究報告書（2013 年 3 月） https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2012/123151/201231093B/201231093B0001.pdf

**20[redacted]年[redacted]月改訂（第[redacted]版）
*2023年6月改訂（第3版）
貯　　法：凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間：24ヵ月

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号	872412

	承認番号	販売開始
5mg	30300AMX00025000	2021年12月
10mg	30300AMX00026000	
15mg	30500AMX00131000	2024年2月

長時間作用型ヒト成長ホルモンアナログ製剤
ソマプシタン（遺伝子組換え）

処方箋医薬品[注)]

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

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
○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。

**〈SGA性低身長症〉
5.3 適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
5.3.1 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。
5.3.2 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

5.3.3 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。
5.4 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、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〉
5.5 適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
5.5.1 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「日本小児内分泌学会、ヌーナン症候群の診断基準」を参照すること。
5.5.2 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

5.6 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、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
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。
SGA性低身長症 ヌーナン症候群における低身長	通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として0.24mg/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。

**〈SGA性低身長症〉

8.10 治療前及び治療中には、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。

8.11 治療前及び治療中には、血清IGF-I濃度を3ヵ月～6ヵ月に1回測定し、必要な場合は投与量の減量又は投与中止を考慮すること。［17.1.4参照］

8.12 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。

**〈ヌーナン症候群における低身長〉

8.13 治療前及び治療中には、血清IGF-I濃度を3ヵ月～6ヵ月に1回測定し、必要な場合は投与量の減量又は投与中止を考慮すること。［17.1.5参照］

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・SGA 性低身長症・ヌーナン症候群における低身長〉

	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		高リン酸塩血症	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	注射部位内出血、注射部位血腫	疲労、注射部位疼痛	末梢性浮腫、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位紅斑
皮膚及び皮下組織障害		後天性リポジストロフィー	
臨床検査		低比重リポ蛋白増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与時

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

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

(3) 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

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

*(5) 投与量が 1 回に設定できる量を超える場合は、複数回に分けて投与を行うこと。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。

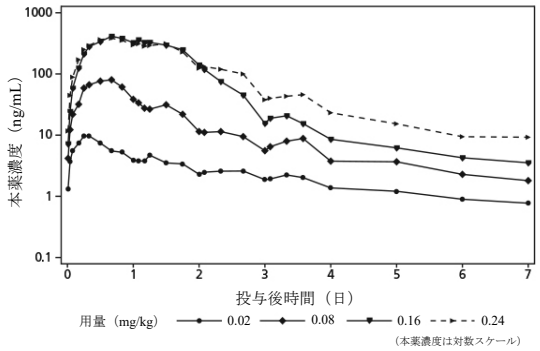
15.1.2 ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人参加者を対象とした皮下投与

日本人健康成人男性参加者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_{0-24h}（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_{0-168h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.02 (6例)	606(72.5)	21.8(122.2)	8.0(4.0;8.0)	45(34.6)
0.04 (6例)	1840(61.7)	71.9(68.1)	11.7(8.0;12.2)	41(10.4)
0.08 (6例)	6288(39.5)	278.0(30.7)	12.0(7.9;12.3)	37(17.1)
0.16 (6例)	25512(23.2)	458.4(30.7)	25.5(8.0;48.3)	34(21.4)[a]

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

**16.1.4 SGA性低身長症患者及びヌーナン症候群における低身長患者を対象とした皮下投与

母集団薬物動態解析の結果、SGA性低身長症患者68例（年齢範囲：2.6～10.1歳）及びヌーナン症候群における低身長患者49例（年齢範囲：2.6～11.1歳）に本薬0.24mg/kgを週1回反復皮下投与したときの投与1年後における薬物動態パラメータは以下のとおり推定[a]された[4)]。

a：SGA性低身長症患者では、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者24例及びSGA性低身長症患者139例から得られた血清中本薬濃度、ヌーナン症候群における低身長患者では、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者24例、SGA性低身長症患者139例及びヌーナン症候群における低身長患者62例から得られた血清中本薬濃度を用いて、それぞれ構築された母集団薬物動態モデルにより推定された。

対象患者	用量 (mg/kg)	AUC_{0-168h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
SGA	0.24 (68例)	21942.9(37.1)	431.2(30.5)	21.5 (15.0;32.0)	37.1(4.7)
ヌーナン症候群	0.24 (49例)	25673.2(33.5)	463.1(31.1)	23.0 (16.0;35.0)	36.3(3.9)

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）

**16.3 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。

母集団薬物動態解析の結果、見かけの分布容積（V/F）は成人成長ホルモン分泌不全症患者で14.6L[a]、成長ホルモン分泌不全性低身長症患者で1.7L[b]、SGA性低身長症患者で2.97L[c]、ヌーナン症候群における低身長患者で3.23L[d]と推定された[5),6),7)]。

a：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き構築された母集団薬物動態モデルによる推定値。
b：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き構築された母集団薬物動態モデルによる推定値。
c：成長ホルモン分泌不全性低身長症患者24例及びSGA性低身長症患者139例から得られた血清中本薬濃度に基づき構築された母集団薬物動態モデルによる推定値。
d：成長ホルモン分泌不全性低身長症患者24例、SGA性低身長症患者139例及びヌーナン症候群における低身長患者62例から得られた血清中本薬濃度に基づき構築された母集団薬物動態モデルによる推定値。

16.4 代謝

健康成人男性参加者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）[8]。

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参加者〔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、腎機能が正常な参加者（GFR 90mL/min 以上）と比較検討した結果を以下に示す。また、腎機能が正常な参加者に対する 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参加者）であった（外国人データ）[9]。［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参加者/正常	1.63[1.01;2.61]	1.34[0.77;2.32]

参加者数：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参加者（8 例）

16.6.2 肝機能障害者

肝機能障害の程度の異なる参加者（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、肝機能が正常な参加者と比較検討した結果を以下に示す。また、肝機能が正常な参加者に対する 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）[10]。［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]

参加者数：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 28502ng･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歳以下の参加者	1.5mg/週	0.2mg/日
経口エストロゲンを投与している女性参加者（年齢によらない）	2.0mg/週	0.3mg/日
60歳超の参加者	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。
プラセボ群の参加者に対する開始用量及び用量調整法は、本剤群の参加者と同一とした。

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（参加者数）、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[11]。

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	ベースライン	−2.64±1.28 (60)	−2.54±1.26 (117)	−2.53±1.27 (117)

スコア	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（参加者数）

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[12]。

（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回投与群の参加者は本剤週1回投与群に移行し、ノルディトロピン1日1回投与群の参加者は本剤週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回投与群の参加者は、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[13]。

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（参加者数）

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[14]。［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[15]。

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（参加者数）

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[16]。［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0.16mg/kg週1回投与群132例（日本人19例）及びノルディトロピン0.034mg/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0.034mg/kg 1日1回投与群の参加者は、本剤0.16mg/kg週1回投与に切り替え、本剤0.16mg/kg週1回投与群の参加者は、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：-1.8cm/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[17]。

項目	評価時点	本剤継続群[b]	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝから本剤移行群[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（参加者数）

b：本剤継続群では、主要試験期間の本剤0.16mg/kg週1回投与群の参加者が本剤の投与を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0.034mg/kg1日1回投与群の参加者が投与後52週にノルディトロピンから本剤0.16mg/kg週1回投与に切り替えた。

c：本剤0.16mg/kg週1回投与群 - ノルディトロピン0.034mg/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[17]。

**〈SGA 性低身長症〉

17.1.4 国際共同第 III 相試験（jRCT2031220263）

ヒト成長ホルモン製剤で未治療の SGA 性低身長症患者 142 例（年齢範囲：2.6～10.7 歳、平均年齢：5.5 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 0.24mg/kg 週 1 回投与群 70 例（日本人 8 例）、ノルディトロピン 0.035mg/kg 1 日 1 回投与[a]群 37 例(日本人 5 例)及びノルディトロピン 0.067mg/kg 1 日 1 回投与[a]群 35 例（日本人 3 例）〕。

52 週間の主要試験期間を完了した患者 140 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 0.035mg/kg 1 日 1 回投与群及びノルディトロピン 0.067mg/kg 1 日 1 回投与群の参加者は、本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与に切り替え、本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与群の参加者は、本剤の投与を継続した〔本剤週 1 回投与継続群 69 例（日本人 8 例）、ノルディトロピン 0.035mg/kg 1 日 1 回投与から本剤週 1 回投与移行群 37 例（日本人 5 例）及びノルディトロピン 0.067mg/kg 1 日 1 回投与から本剤週 1 回投与移行群 34 例（日本人 3 例）〕[b]。

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 0.23mg（効果不十分な場合には 0.47mg まで増量可能）である。

b：試験期間を通して、重度の副作用が発現した場合又は IGF-I SD スコアが 2 回の連続する来院で＋3.0 を超え、4 週間以内の再検査でも＋3.0 を超えている場合には、本剤及びノルディトロピンのいずれも減量することとされ、本剤 0.24mg/kg を週 1 回投与時は、初回は 0.21mg/kg に、さらに減量する場合は 0.18mg/kg に減量することとされた。

投与 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り、主要評価項目である 52 週の年間成長速度（cm/年）の群差（本剤群－ノルディトロピン 0.035mg/kg 群及び本剤群－ノルディトロピン 0.067mg/kg 群）の推定値［95%信頼区間］[c]は、1.6［0.92；2.24］及び-0.1［-0.74；0.60］であったことから、本剤のノルディトロピン（0.035mg/kg 及び 0.067mg/kg）に対する非劣性が検証された（非劣性マージン：-1.6cm/年）[18]。

c：性別、年齢、地域、身長 SD スコア、性別と年齢と地域の交互作用、ベースライン時の身長及びベースライン時の IGF-I SD スコアで調整した共分散分析（52 週のすべての観測値）。

項目	評価時点	本剤継続群[a]	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝ 0.035mg/kgから本剤移行群[a]	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝ 0.067mg/kgから本剤移行群[a]
年間成長速度（cm/年）	ベースライン	5.0±1.4 (70)	5.1±1.4 (37)	5.0±1.6 (35)
	投与後52週[b]	11.0±1.9 (70)	9.5±1.5 (37)	11.1±1.8 (35)
	投与後104週[b]	8.5±1.3 (69)	8.8±1.2 (36)	8.5±1.5 (34)
身長SDスコア	ベースライン	-3.03±0.61 (70)	-2.99±0.63 (37)	-3.15±0.82 (35)
	投与後52週	-1.85±0.73 (70)	-2.14±0.74 (37)	-1.94±0.89 (35)
	投与後104週	-1.31±0.80 (69)	-1.53±0.79 (36)	-1.40±0.91 (34)
IGF-I SDスコア[c]	ベースライン	-0.53±1.17 (70)	-0.61±1.19 (37)	-0.52±1.13 (35)
	投与後52週	1.92±1.17 (69)	1.05±1.33 (36)	2.10±1.33 (34)
	投与後104週	3.04±1.56 (68)	2.84±1.56 (36)	2.84±1.75 (34)

平均±標準偏差（参加者数）

a：本剤継続群では、主要試験期間の本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与群の参加者が本剤の投与を 104 週間継続した。ノルディトロピン 0.035mg/kg から本剤移行群では、主要試験期間のノルディトロピン 0.035mg/kg 1 日 1 回投与群の参加者が投与後 52 週にノルディトロピン 0.035mg/kg 1 日 1 回投与から本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与に切り替えた。ノルディトロピン 0.067mg/kg から本剤移行群では、主要試験期間のノルディトロピン 0.067mg/kg 1 日 1 回投与群の参加者が投与後 52 週にノルディトロピン 0.067mg/kg 1 日 1 回投与から本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与に切り替えた。

b: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。

c：IGF-I の測定タイミングは、以下のとおりであった。

本剤継続群：投与 52 週時点では投与 4-6 日後、投与 104 週時点では投与前から投与 4 日後まで

ノルディトロピンから本剤移行群、ノルディトロピン 0.067mg/kg から本剤移行群：いずれの測定時点も投与日

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、四肢痛（4.3%、3/69 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、注射部位内出血（5.8%、4/69 例）、注射部位血腫（4.3%、3/69 例）及び四肢痛（4.3%、3/69 例）であった[18]。［8.11 参照］

**〈ヌーナン症候群における低身長〉

17.1.5 国際共同第 III 相試験（jRCT2031220263）

ヒト成長ホルモン製剤で未治療のヌーナン症候群における低身長患者 77 例（年齢範囲：2.0～11.1 歳、平均年齢：6.2 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 0.24mg/kg 週 1 回投与群 49 例（日本人 4 例）及びノルディトロピン 0.050mg/kg 1 日 1 回投与[a]群 28 例（日本人 5 例）〕。

52 週間の主要試験期間を完了した患者 75 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 0.050mg/kg 1 日 1 回投与群の参加者は、本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与に切り替え、本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与群の参加者は、本剤の投与を継続した〔本剤週 1 回投与継続群 48 例（日本人 4 例）、ノルディトロピン 0.050mg/kg 1 日 1 回投与から本剤週 1 回投与移行群 27 例（日本人 5 例）〕[b]。

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 0.23mg（効果不十分な場合には 0.47mg まで増量可能）である。

b：試験期間を通して、重度の副作用が発現した場合又は IGF-I SD スコアが 2 回の連続する来院で＋3.0 を超え、4 週間以内の再検査でも＋3.0 を超えている場合には、本剤及びノルディトロピンのいずれも減量することとされ、本剤 0.24mg/kg を週 1 回投与時は、初回は 0.21mg/kg に、さらに減量する場合は 0.18mg/kg に減量することとされた。

投与 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り、主要評価項目である 52 週の年間成長速度（cm/年）の群差（本剤群－ノルディトロピン群）の推定値［95%信頼区間］[c]は、1.2［0.32；2.03］であったことから、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：-1.6cm/年）[19]。

c：性別、年齢、地域、身長 SD スコア、性別と年齢と地域の交互作用、ベースライン時の身長及びベースライン時の IGF-I SD スコアで調整した共分散分析（52 週のすべての観測値）。52 週の欠測値を多重補完法を用いて補完。

項目	評価時点	本剤継続群[a]	ﾉﾙﾃﾞｨﾄﾛﾋﾟﾝから本剤移行群[a]
年間成長速度（cm/年）	ベースライン	5.1±2.1 (49)	4.6±1.8 (28)
	投与後52週[b]	10.4±1.6 (48)	9.3±2.3 (28)
	投与後104週[b]	8.0±1.0 (47)	8.3±1.4 (26)
身長SDスコア	ベースライン	-2.75±0.57 (49)	-2.62±0.68 (28)
	投与後52週	-1.69±0.74 (48)	-1.83±0.79 (28)
	投与後104週	-1.24±0.80 (47)	-1.34±0.83 (26)
IGF-I SDスコア[c]	ベースライン	-1.27±1.06 (48)	-1.47±0.76 (28)
	投与後52週	1.02±1.32 (48)	0.16±1.14 (28)
	投与後104週	1.67±1.42 (47)	1.05±1.55 (26)

平均±標準偏差（参加者数）

a：本剤継続群では、主要試験期間の本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与群の参加者が本剤の投与を 104 週間継続した。ノルディトロピン 0.050mg/kg から本剤移行群では、主要試験期間のノルディトロピン 0.050mg/kg 1 日 1 回投与群の参加者が投与後 52 週にノルディトロピン 0.050mg/kg 1 日 1 回投与から本剤 0.24mg/kg 週 1 回投与に切り替えた。

b: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。

c：IGF-I の測定タイミングは、以下のとおりであった。

本剤継続群：投与 52 週時点では投与 4-6 日後、投与 104 週時点では投与前から投与 4 日後まで

ノルディトロピンから本剤移行群：いずれの測定時点も投与日

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（8.2%、4/49 例）、注射部位内出血（6.1%、3/49 例）、関節痛（4.1%、2/49 例）、易刺激性（4.1%、2/49 例）及び高リン血症（4.1%、2/49 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（12.2%、6/49 例）、注射部位内出血（8.2%、4/49 例）、四肢痛（6.1%、3/49 例）、関節痛（4.1%、2/49 例）、易刺激性（4.1%、2/49 例）及び高リン血症（4.1%、2/49 例）であった[19]。［8.13 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

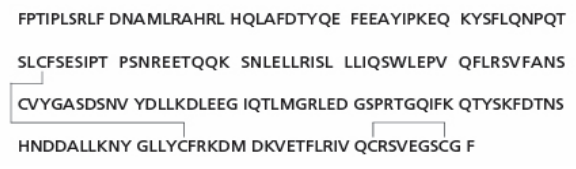
主に肝臓に働き、IGF-I 分泌を促進する。また、脂肪、筋肉、骨組織の成長ホルモン受容体を介して標的細胞に直接作用し、脂肪組織を減少させ、筋肉や骨組織の成長を刺激する。内因性アルブミンとの結合により、本薬の排出が遅延し、*in vivo* での消失半減期（$t_{1/2}$）が延長するため、その作用が持続化する[20]。

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[21]。

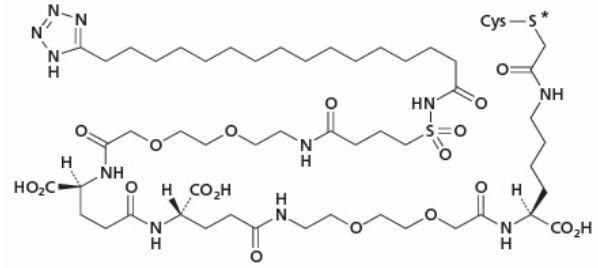
19. 有効成分に関する理化学的知見

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）（2023 年 6 月 26 日承認 CTD2.7.2.3）
4）社内資料：202x 年 xx 月 xx 日承認 CTD2.7.2.3
5）社内資料：2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.2.3.1.9
6）社内資料：2023 年 6 月 26 日承認 CTD2.7.2.3.1.6
7）社内資料：202x 年 xx 月 xx 日承認 CTD2.7.2.3.1.6
8）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）
9）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）
10）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）
11）社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4054）（2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.3.2 及び 2.7.3.3）
12）社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4054）（2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.7.6.6）
13）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）
14）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）
15）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）
16）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）
17）社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4263）（2023 年 6 月 26 日承認 CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.3.5、2.7.6.6 及び 2.7.6.7）
18）社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4467）（202X 年 xx 月 xx 日承認 CTD2.7.3.3.2.1.1 及び 2.7.6.X
19）社内資料：第 III 相臨床試験（NN8640-4467）（202X 年 xx 月 xx 日承認 CTD2.7.3.3.2.1.2 及び 2.7.6.X
20）社内資料：2021 年 1 月 22 日承認 CTD2.4.1.1
21）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 カスタマーセンター
〒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。

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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

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。

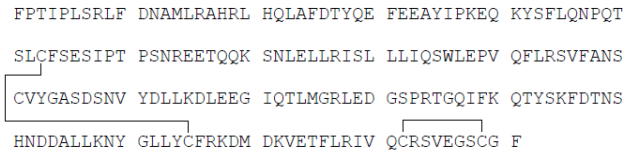
登録番号: 30-6-B1

医薬品一般的名称

（日本名）：ソマプシタン（遺伝子組換え）

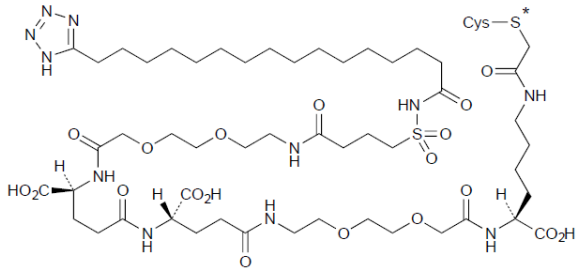
（英名）: Somapacitan（Genetical Recombination）

アミノ酸配列及びジスルフィド結合



C101：アルキル化部位

アルキル化部位の構造



*C101の硫黄原子

本質記載

（日本名）

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

（英名）

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

注：本質記載は令和元年 11 月に変更された。

1.9.2　国際一般名（INN）

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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

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

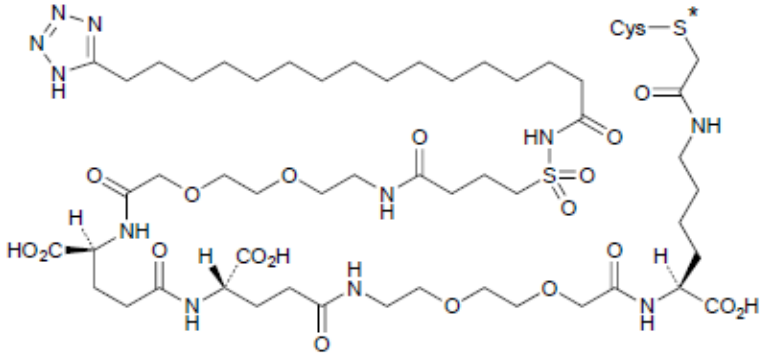
ページ

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	<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	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	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

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><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

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>50</td></tr>
<tr><td>末梢性浮腫</td><td>17</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>11</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>11</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>8</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>5</td></tr>
<tr><td>感覚鈍麻</td><td>4</td></tr>
<tr><td>体重増加</td><td>4</td></tr>
<tr><td>グリコヘモグロビン増加</td><td>4</td></tr>
<tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>4</td></tr>
<tr><td>無力症</td><td>3</td></tr>
<tr><td>高リン酸塩血症</td><td>3</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>3</td></tr>
<tr><td>錯感覚</td><td>2</td></tr>
<tr><td>脂肪肥大症</td><td>2</td></tr>
</table>

<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

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>四肢痛</td><td>13</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>10</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>7</td></tr>
<tr><td>注射部位内出血</td><td>5</td></tr>
<tr><td>注射部位血腫</td><td>4</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>4</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>3</td></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>2</td></tr>
<tr><td>高血糖</td><td>2</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>1</td></tr>
</table>
</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 ○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
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。 <SGA 性低身長症> 通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。 <ヌーナン症候群における低身長> 通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24mg/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	
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> <SGA 性低身長症> <ヌーナン症候群における低身長> 副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：77 例/318 例[注 2)]（24.2%） 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 頭痛 20 四肢痛 19 注射部位内出血 18 嘔吐 8 注射部位血腫 7 関節痛 6 疲労 5 注射部位疼痛 3 高リン酸塩血症 3 低比重リポ蛋白増加 3 後天性リポジストロフィー 3 高血糖 2 甲状腺機能低下症 2 注射部位紅斑 2 注射部位出血 2
会社	

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 No.: 14313.062421.3 - Sponsor's Ref. No.: REAL 5 NN8640-4245 - Study report – Bioanalytical phase - The Quantitation of Norditropin in Human Serum Between 0.3125 and 20.0 ng/mL from Novo Nordisk A/S Study REAL 5 NN8640-4245	参考	無
		5.3.1.4-2	Trial ID: NN8640-4245 - Study No.:14310.062421.4 - Interim Study Report Amendment 4– Antibody Analysis - The Detection of Anti-Drug Antibodies to Somapacitan and hGH Norditropin (Somatropin) in Human Serum from Sponsor Study NN8640-4245	参考	無
		5.3.1.4-3	Study No.: 14309.062421.3 - Sponsor's Ref No.: REAL 5 NN8640-4245 - Interim study report amendment – Bioanalytical phase - The Quantitation of Somapacitan in Human Serum Between 0.500 and 650 ng/mL from Novo Nordisk A/S Study REAL 5 NN8640-4245	参考	無
		5.3.1.4-4	Trial ID: NN8640-4245 - Study No.: 322243 - Study Plan - Antibody Analysis - Analysis of neutralising antibodies toward Somapacitan and human Growth Hormone in Trial ID: NN8640-4245	参考	無
		5.3.1.4-5	Study No.: 20106.150822.1 - Sponsor's Ref. No.: REAL 8 NN8640-4467 - Interim Study report Amendment 1 – Bioanalytical phase - The Quantitation of Norditropin® in Human Serum Between 0.3125 and 20.0 ng/mL from Novo Nordisk A/S Study REAL 8 NN8640-4467 (Basket)	参考	無
		5.3.1.4-6	Trial ID: NN8640-4467 - Study No.: 407279-230011-ASA-HGR - Study Interim Report - Antibody Analysis - DETECTION OF ANTI-NNC0195-0092 (SOMAPACITAN) ANTIBODIES IN HUMAN SERUM IN SUPPORT OF THE CLINICAL STUDY NN8640-4467	参考	無
		5.3.1.4-7	Trial ID: NN8640-4467 - STUDY NO.: 407279-230013-PSA-HGR - Interim Study Report - Sample Analysis - Study No.: 407279-230013-PSA-HGR - NN8640-4467: DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF SOMAPACITAN IN HUMAN SERUM BY AlphaLISA, IN SUPPORT OF CLINICAL STUDY REFERENCED NN8640-4467	参考	無

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.3.1.4-8	Trial ID: NN8640-4467 - Study No.: 324146 - Interim Study Report - Antibody Analysis - Analysis of neutralising antibodies towards somapacitan and human growth Hormone in Trial ID: NN8640-4467	参考	無
	5.3.1.4-9	Trial ID: NN8640-4467 - STUDY NO.: 407279-230014-PSA-HGR - Interim Study Report - Sample Analysis - Study No.: 407279-230014-PSA-HGR - NN8640-4467: DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF NORDITROPIN IN HUMAN SERUM BY ELISA, IN SUPPORT OF CLINICAL STUDY REFERENCED NN8640-4467	参考	無
	5.3.1.4-10	Trial ID: NN8640-4467 - Study No.: 407279-230015-ASA-HGR - Study Interim Report - Antibody Analysis - DETECTION OF ANTI-NORDITROPIN ANTIBODIES IN HUMAN SERUM IN SUPPORT OF THE CLINICAL STUDY NN8640-4467	参考	無
	5.3.1.4-11	Study No.: 20104.150822 - Sponsor's Ref. No.: REAL 8 NN8640-4467 - Interim study report – Bioanalytical phase - The Quantitation of Somapacitan in Human Serum Between 0.500 and 650 ng/mL from Novo Nordisk A/S Study REAL 8 NN8640-4467 (Basket)	参考	無
	5.3.1.4-12	Study No.: 20105.150822 - Sponsor's Ref. No.: REAL 8 NN8640-4467 - Interim study report - Antibody Analysis - The detection of anti-Somapacitan and anti-Norditropin antibodies in human serum from Novo Nordisk A/S study REAL 8 protocol NN8640-4467	参考	無
	5.3.1.4-13	Trial ID: NN8640-4469 - Study No.: 21132.080323 - Interim study report – Bioanalytical phase - The Quantitation of Somapacitan in Human Serum Between 0.500 and 650 ng/mL from Novo Nordisk A/S Study REAL 9 NN8640-4469	参考	無
	5.3.1.4-14	Trial ID: NN8640-4469 - Study No.: 21133.080323 - Interim study report - Antibody Analysis - The Detection of Anti-Somapacitan Antibodies in Human Serum from Novo Nordisk A/S Study REAL 9 Protocol NN8640-4469	参考	無
	5.3.1.4-15	Trial ID: NN8640-4469 - Study No.: 324147 - Interim Study report – Antibody Analysis - Analysis of neutralising antibodies towards somapacitan and human growth Hormone in Trial ID: NN8640-4469	参考	無
	5.3.1.4-16	Study No .: 407279-203378-AMV - Sponsor 's Ref. No .: 321627 - Validation report - VALIDATION FOR THE DETECTION OF ANTI-NNC0195- 0092 (SOMAPACITAN) ANTIBODIES IN HUMAN SERUM BY ELISA	参考	無
	5.3.1.4-17	Study No .: 407279-203357-AMV - Sponsor 's Ref. No .: 321628 - Validation report - VALIDATION FOR THE DETECTION OF ANTI-NORDITROPIN ANTIBODIES IN HUMAN SERUM BY ELISA	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		該当資料なし		
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書		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
5.3.2.2	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		該当資料なし		
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		該当資料なし		
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		
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	5.3.3.5-1	Pharmacometrics modelling report - Somapacitan (NN8640) - Population PK/PD and Exposure-Response Analyses for children born SGA and children with NS	－	有
		5.3.3.5-2	Modelling Report - NN8640-4245 - Population PK /PD and Exposure-Response Analysis of somapacitan in phase 2 in children born SGA - REAL 5	－	無
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書		該当資料なし		
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	Clinical Trial Report - Trial ID: NN8640-4245 - A dose-finding trial evaluating the effect and safety of once-weekly treatment of somapacitan compared to daily Norditropin® in children with short stature born small for gestational age with no catch-up growth by 2 years of age or older - REAL 5 - Trial Phase: 2	評価	有
		5.3.5.1-2	Clinical Trial Report - Trial ID: NN8640-4245 - Main, Extension I and Extension II period (up to week 208) - A dose-finding trial evaluating the effect and safety of once-weekly treatment of somapacitan compared to daily Norditropin® in children with short stature born small for gestational age with no catch-up growth by 2 years of age or older - REAL 5 - Trial Phase: 2	評価	有
		5.3.5.1-3	Clinical Study Report - Study ID: NN8640-4467 - sub-study in children born small for gestational age (SGA) main 52-week period - A study comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® as well as evaluating long-term safety of somapacitan in a basket study design in children with short stature either born small for gestational age or with Turner syndrome, Noonan syndrome, or idiopathic short stature - REAL 8 - Study Phase: 3	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
		5.3.5.1-4	Clinical Study Report - Study ID: NN8640-4467 - sub-study in Noonan syndrome (NS) main 52-week period - A study comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® as well as evaluating long-term safety of somapacitan in a basket study design in children with short stature either born small for gestational age or with Turner syndrome, Noonan syndrome, or idiopathic short stature - REAL 8 - Study Phase: 3	評価	有
		5.3.5.1-5	Clinical Study Report - Study ID: NN8640-4467 - sub-study in children born small for gestational age (SGA) main 104-week period - A study comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® as well as evaluating long-term safety of somapacitan in a basket study design in children with short stature either born small for gestational age or with Turner syndrome, Noonan syndrome, or idiopathic short stature - REAL 8 - Study Phase: 3	評価	有
		5.3.5.1-6	Clinical Study Report - Study ID: NN8640-4467 - sub-study in children with Noonan syndrome (NS) - 104-week period - A study comparing the effect and safety of once weekly dosing of somapacitan with daily Norditropin® as well as evaluating long-term safety of somapacitan in a basket study design in children with short stature either born small for gestational age or with Turner syndrome, Noonan syndrome, or idiopathic short stature - REAL 8 - Study Phase: 3	評価	有
5.3.5.2	非対照試験報告書	5.3.5.2-1	Clinical Study Report - Study ID: NN8640-4469 - Data up to a cut-off date of 24 November 2024 (all sub-studies) - A study evaluating the safety and efficacy of once-weekly dosing of somapacitan in a basket study design in paediatric participants with short stature either born small for gestational age or with Turner syndrome, Noonan syndrome or idiopathic short stature - REAL 9 - Study Phase: 3a	参考	無
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	ISI - Somapacitan - Treatment of children with short stature: small for gestational age or Noonan syndrome	－	－
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	Somapacitan SGA NN8640-4467 104 weeks Japanese subgroup - Efficacy	－	－
		5.3.5.4-2	Somapacitan SGA NN8640-4467 104 weeks Japanese subgroup - Safety	－	－
		5.3.5.4-3	Somapacitan NS NN8640-4467 104 weeks Japanese subgroup - Efficacy	－	－
		5.3.5.4-4	Somapacitan NS NN8640-4467 104 weeks Japanese subgroup - Safety	－	－
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	Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. Horm Res. 1998;49(# Suppl 2):7-13.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-2	Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. Acta Clin Belg. 2010;65(1):13-22.	—	—
	5.4-3	Aristides M, Wayne C, Mehul D, Cheri D, Ferrez C-SP, Reiko H, et al. Long-Acting Growth Hormone Therapy in Pediatric Growth Hormone Deficiency: A Consensus Statement. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 3 December 2024 2024. p. 1-9.	—	—
	5.4-4	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.	—	—
	5.4-5	Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. Adv Nutr. 2019;10(1):104-11.	—	—
	5.4-6	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.	—	—
	5.4-7	Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):804-10.	—	—
	5.4-8	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.	—	—
	5.4-9	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.	—	—
	5.4-10	Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):199-211.	—	—
	5.4-11	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.	—	—
	5.4-12	Fisher B, Acerini C. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. Horm Res Paediatr 2013. p. 189-96.	—	—
	5.4-13	Fujita K, Nagasaka M, Iwatani S, Koda T, Kurokawa D, Yamana K, et al. Prevalence of small for gestational age (SGA) and short stature in children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: Population-based study. Pediatr Int. 2016;58(5):372-6.	—	—

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-14	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.	－	－
	5.4-15	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.	－	－
	5.4-16	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.	－	－
	5.4-17	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.	－	－
	5.4-18	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.	－	－
	5.4-19	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.	－	－
	5.4-20	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.	－	－
	5.4-21	Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. Congenit Heart Dis. 2011;6(1):41-7.	－	－
	5.4-22	Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? Pediatr Res. 1995;38(2):267-71.	－	－
	5.4-23	Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, Ogawa Y, Yokoya S. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(2):63-72.	－	－
	5.4-24	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.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-25	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.	－	－
	5.4-26	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.	－	－
	5.4-27	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.	－	－
	5.4-28	Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, et al. A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: the North European Small-for-Gestational-Age Study. Eur J Endocrinol. 2014;171(4):509-18.	－	－
	5.4-29	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.	－	－
	5.4-30	Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. Genet Med. 2018.	－	－
	5.4-31	Jorgensen JO, Moller N, Wolthers T, Moller J, Grofte T, Vahl N, et al. Fuel metabolism in growth hormone-deficient adults. Metabolism. 1995;44(10 Suppl 4):103-7.	－	－
	5.4-32	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.	－	－
	5.4-33	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.	－	－
	5.4-34	Kjaer ASL, Jensen RB, Petersen JH, Linneberg A, Kårhus LL, Henriksen LS, et al. Tracking and Cumulative Lifetime Exposure to IGF-I in 6459 Healthy Individuals and in SGA Children Treated With GH. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(3):642-52.	－	－
	5.4-35	Kuczmarski RJ. CDC growth Charts: United States. Advanced data from vital and health statistics. 2000.	－	－
	5.4-36	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.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-37	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.	－	－
	5.4-38	Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory B. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics. 2003;111(6 Pt 1):1253-61.	－	－
	5.4-39	McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2019;75(1):30-42.	－	－
	5.4-40	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.	－	－
	5.4-41	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.	－	－
	5.4-42	Nicholls AR, Holt RI. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. Front Horm Res. 2016;47:101-14.	－	－
	5.4-43	Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan Syndrome (Turner Phenotype). JAMA Pediatrics. 1974;127(1):48-55.	－	－
	5.4-44	Norditropin® SimpleXx® (recombinant human growth hormone). Summary of product characteristics (SmPC). 2012;Current version or any updates hereof.	－	－
	5.4-45	Novo Nordisk Inc. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Feb 2018.	－	－
	5.4-46	Osuchukwu O, Reed D. Small for Gestational Age. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.	－	－
	5.4-47	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.	－	－
	5.4-48	Räisänen S, Gissler M, Sankilampi U, Saari J, Kramer MR, Heinonen S. Contribution of socioeconomic status to the risk of small for gestational age infants--a population-based study of 1,390,165 singleton live births in Finland. Int J Equity Health. 2013;12:28.	－	－
	5.4-49	Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. European journal of pediatrics. 1988;148(3):220-7.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-50	Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. 2009;19(1):1-11.	－	－
	5.4-51	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.	－	－
	5.4-52	Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(5):701-11.	－	－
	5.4-53	Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010;126(4):746-59.	－	－
	5.4-54	Romano AA. Growth and Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. Pediatric endocrinology reviews : PER. 2019;16(Suppl 2):459-64.	－	－
	5.4-55	Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Švancara J, Riitta-Järvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. J Epidemiol Community Health. 2015;69(9):826-33.	－	－
	5.4-56	Savage MO, Bang P. The variability of responses to growth hormone therapy in children with short stature. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(Suppl 2):S178-84.	－	－
	5.4-57	Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(6):721-8.	－	－
	5.4-58	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.	－	－
	5.4-59	Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1661-72.	－	－
	5.4-60	Tanaka T, Sato T, Yuasa Mhwm A, Akiyama T, Tawseef A. Patient preferences for growth hormone treatment in Japanese children. Pediatr Int. 2021.	－	－
	5.4-61	Tanaka T, Yokoya S, Nishi Y, Hasegawa Y, Yorihuji T, Hujieda K, et al. Guideline of GH treatment for SGA short stature. http://jspe.umin.jp/medical/files/guide11104641.pdf. Journal of Japan Pediatric Society. 2007;111:641-6.	－	－
	5.4-62	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.	－	－

項目	資料番号	表 題	評価／参考	申請電子データの提出有無
	5.4-63	Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2011;25(1):161-79.	－	－
	5.4-64	Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2005;6:45-68.	－	－
	5.4-65	Tidblad A, Bottai M, Kieler H, Albertsson-Wikland K, Sävendahl L. Association of Childhood Growth Hormone Treatment With Long-term Cardiovascular Morbidity. JAMA Pediatr. 2021;175(2):e205199.	－	－
	5.4-66	van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994;53(2):187-91.	－	－
	5.4-67	van Der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. American journal of medical genetics. 2000;94(1):46-51.	－	－
	5.4-68	van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;Jan 14:2-4.	－	－
	5.4-69	van der Steen M, Hokken-Koelega A. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. Endocrinol Metab Clin North Am 2016. p. 283–94	－	－
	5.4-70	Wit JM, Deeb A, Bin-Abbas B, Al Mutair A, Koledova E, Savage MO. Achieving Optimal Short- and Long-term Responses to Paediatric Growth Hormone Therapy. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019;11(4):329-40.	－	－
	5.4-71	Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25(1):67-73.	－	－
	5.4-72	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.	－	－
	5.4-73	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.	－	－