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

2.4 非臨床試験の概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
表目次 2
略語一覧 3
2.4 非臨床試験計画概要 4
2.4.1 薬理試験 4
2.4.2 薬物動態試験 4
2.4.3 毒性試験 4
2.4.3.1 ヒトとの曝露量比較 4

表目次

ページ

表 2.4-1 動物の NOAEL 及びヒトの MRHD（SGA 性低身長症及び NS における低身長 0.24 mg/kg/週）における動物－ヒト AUC 曝露量比 5

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
AUC	:	area under the concentration-time curve（血中濃度－時間推移曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}168h}$	:	area under the curve from time zero to 168 h（投与後 0～168 時間までの AUC）
C_{avg}	:	average concentration（平均血中濃度）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全性低身長症）
GHR	:	growth hormone receptor（成長ホルモン受容体）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
IGF-I	:	insulin-like growth factor-I（インスリン様成長因子-I）
ISS	:	Idiopathic short stature（特発性低身長症）
MRHD	:	maximum recommended human dose（最大臨床推奨用量）
NOAEL	:	no observed adverse effect level（無毒性量）
NS	:	Noonan syndrome（ヌーナン症候群）
SGA	:	Small for gestational age

本概要では、somapacitan を日本語で表記する場合は、医薬品一般名称（JAN）に従いソマプシタンを用いる。

2.4 非臨床試験計画概要

ソマプシタンは、ノボ ノルディスク社が開発した週 1 回皮下投与の長時間作用型成長ホルモン（GH）である。ヒト成長ホルモン（hGH）と同様に、ソマプシタンは成長ホルモン受容体（GHR）の結合及び活性化を介して生物学的作用を発揮する。成長ホルモン（GH）作用に関して、ソマプシタンの作用機序は、直接作用及びインスリン様成長因子-I（IGF-I）を介する間接作用である。ソマプシタンはこれまでに米国、日本、欧州及びその他多くの国でソグルーヤ（英名 Sogroya）の販売名で、小児の成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）及び成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者に対する補充療法として承認されている。

ソマプシタンは、さらに 4 つの適応症で開発中である：Small for gestational age（SGA）性低身長症、ヌーナン症候群（NS）における低身長、特発性低身長症（ISS）及びターナー症候群における低身長である。これらのうち、SGA 性低身長症と NS における低身長が本申請における適応症である。

非臨床試験データパッケージは、ソグルーヤ皮下注 5mg 及び 10mg の AGHD の効能又は効果の承認申請時に提出し審査済みである（Module 1.13.1）。本文書でのソマプシタンに関する非臨床データの変更点として、SGA 性低身長症及び NS における低身長の臨床用量（0.24 mg/kg/週）での曝露量が AGHD の臨床用量（8 mg/週）及び小児 GHD の臨床用量（0.16 mg/kg/週）での曝露量よりも高いことから、動物－ヒト曝露量比を改定し、これに基づき考察を行っている。

2.4.1 薬理試験

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

2.4.2 薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

2.4.3 毒性試験

新たな試験は実施していない。SGA 性低身長症及び NS における低身長の臨床用量（0.24 mg/kg/週）での曝露量が高いことに基づき、動物－ヒト曝露量比を改定した。

2.4.3.1 ヒトとの曝露量比較

無毒性量（NOAEL）での動物の曝露量と、最大臨床推奨用量（MRHD）である SGA 性低身長症及び NS における低身長の用量である 0.24 mg/kg/週でのヒトにおける曝露量に関する動物－ヒト曝露量比を表 2.4-1 に示す。SGA 性低身長症及び NS における低身長を対象とした第 3 相試験（NN8640-4467）のサブ試験では、第 2 相試験（NN8640-4245、26 週間のデータ、SGA 性低身長症を対象とした試験）の平均 C_{avg} を下回ったため、非臨床曝露量と臨床曝露量の曝露量比は NN8640-4245 試験の 26 週間のデータに基づいて算出することとした（M5.3.3.5:「Population PK/PD and Exposure-Response Analysis of

somapacitan in phase 2 in children born SGA」）。SGA 性低身長症への投与に関して、0.24 mg/kg/週の用量における定常状態での推定曝露量はそれぞれ C_{max} で 603 ng/mL、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 31,903 h*ng/mL であった。SGA 性低身長症への 0.24 mg/kg/週での投与に基づく、ラット 26 週間試験における NOAEL での曝露量比は、それぞれ C_{max} で 4.8 倍、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 2.4 倍であった。サル 26 週間試験における NOAEL での曝露量比は、それぞれ C_{max} で 264 倍、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 585 倍であった。

表 2.4-1　動物の NOAEL 及びヒトの MRHD（SGA 性低身長症及び NS における低身長 0.24 mg/kg/週）における動物－ヒト AUC 曝露量比

Species	**Study**	**Type**	**Dose frequency**	**Dose (mg/kg)**	**AUC (h*ng/mL)**	**Safety Margin (SGA and NS)[1]**
Rat	212304	26-week chronic toxicity	Twice weekly	4	76,600	2.4
Monkey	212203	26-week chronic toxicity	Twice weekly	9	18,700,000	585

[1] The margin was determined by calculating $AUC_{0\text{-}168h}$ for each dose level. This was done by multiplying the AUC with the number of doses administered during one week. The $AUC_{0\text{-}168h}$ at NOAEL was compared with the predicted maximum clinical $AUC_{0\text{-}168h}$ of 31,903 h*ng/mL which was observed in SGA.