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

2.7.2 臨床薬理試験

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 4
表目次 6
略語一覧 8
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 背景 9
2.7.2.1.2 臨床薬理開発プログラムの概要 10
2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 11
2.7.2.1.4 試験デザイン及びデータ解析の概観 11
2.7.2.1.4.1 試験デザイン 11
2.7.2.1.4.2 試験対象集団 14
2.7.2.1.4.3 薬物濃度測定方法 15
2.7.2.1.4.3.1 薬物動態 15
2.7.2.1.4.3.2 薬力学的作用 15
2.7.2.1.4.3.3 抗体 16
2.7.2.1.4.4 薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイント 16
2.7.2.1.4.4.1 薬物動態に関するエンドポイント 16
2.7.2.1.4.4.2 薬力学的作用に関するエンドポイント 16
2.7.2.1.4.5 モデリング解析 17
2.7.2.1.4.5.1 ソマプシタンのモデリング解析 17
2.7.2.1.4.5.2 ソマプシタンのモデル開発の概要 18
2.7.2.1.4.5.3 ノルディトロピンのモデリング解析 21
2.7.2.1.4.6 内因性民族的要因及び外因性民族的要因の評価 22
2.7.2.1.4.7 曝露－反応解析 22
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1 薬物動態の特性 25
2.7.2.3.1.1 ソマプシタンの薬物動態の結果の概要 25
2.7.2.3.1.2 単回投与後の薬物動態 27
2.7.2.3.1.3 定常状態における薬物動態 28
2.7.2.3.1.3.1 SGA 性低身長症 28
2.7.2.3.1.3.2 NS における低身長 31
2.7.2.3.1.4 薬物動態の用量依存性 34
2.7.2.3.1.5 変動 36
2.7.2.3.1.6 分布 36
2.7.2.3.1.7 代謝及び排泄 37

2.7.2.3.1.8 薬物動態の時間依存性 37
2.7.2.3.1.9 投与部位 38
2.7.2.3.1.10 薬物動態特性の結論 38
2.7.2.3.2 薬力学的作用の特性 39
2.7.2.3.2.1 薬力学的作用の結果の概要 39
2.7.2.3.2.2 定常状態における薬力学的作用 41
2.7.2.3.2.2.1 SGA 性低身長症 41
2.7.2.3.2.2.2 NS における低身長 43
2.7.2.3.2.3 IGF-I の用量反応 45
2.7.2.3.2.3.1 SGA 性低身長症 45
2.7.2.3.2.3.2 NS における低身長 47
2.7.2.3.2.4 薬力学的作用の時間依存性 48
2.7.2.3.2.5 ノルディトロピンとの比較 49
2.7.2.3.2.5.1 SGA 性低身長症 49
2.7.2.3.2.5.2 NS における低身長 51
2.7.2.3.2.6 薬力学的作用特性の結論 53
2.7.2.3.3 身長に関連する有効性のエンドポイントの曝露－反応の評価 54
2.7.2.3.3.1 SGA 性低身長症 54
2.7.2.3.3.2 NS における低身長 55
2.7.2.3.4 内因性民族的要因 56
2.7.2.3.4.1 薬物動態の特性 56
2.7.2.3.4.1.1 体重 56
2.7.2.3.4.1.1.1 SGA 性低身長症 56
2.7.2.3.4.1.1.2 NS における低身長 58
2.7.2.3.4.1.2 性別 60
2.7.2.3.4.1.3 人種 61
2.7.2.3.4.1.3.1 SGA 性低身長症 61
2.7.2.3.4.1.3.2 NS における低身長 61
2.7.2.3.4.1.4 患者集団 61
2.7.2.3.4.1.4.1 NS における低身長 61
2.7.2.3.4.2 薬力学的作用の特性 62
2.7.2.3.4.2.1 体重 62
2.7.2.3.4.2.1.1 SGA 性低身長症 62
2.7.2.3.4.2.1.2 NS における低身長 62
2.7.2.3.4.2.2 性別 63
2.7.2.3.4.2.2.1 SGA 性低身長症 63
2.7.2.3.4.2.2.2 NS における低身長 63
2.7.2.3.4.2.3 人種 63

2.7.2.3.4.2.4　患者集団 64
2.7.2.3.4.2.4.1　NS における低身長 64
2.7.2.3.4.3　内因性民族的要因の要約 64
2.7.2.3.5　外因性民族的要因 65
2.7.2.3.6　投与方法に関する考察 65
2.7.2.3.6.1　投与の柔軟性と週 1 回投与の定めた曜日の変更について 65
2.7.2.3.6.1.1　SGA 性低身長症 65
2.7.2.3.6.1.2　NS における低身長 66
2.7.2.3.6.2　投与を忘れた場合 68
2.7.2.3.6.2.1　SGA 性低身長症 68
2.7.2.3.6.2.2　NS における低身長 69
2.7.2.3.6.3　1 日 1 回投与の GH 治療からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える場合 70
2.7.2.3.6.3.1　SGA 性低身長症 70
2.7.2.3.6.3.2　NS における低身長 70
2.7.2.3.6.4　IGF-I のモニタリング 71
2.7.2.3.6.4.1　SGA 性低身長症 71
2.7.2.3.6.4.2　NS における低身長 73
2.7.2.4　特別な試験 76
2.7.2.4.1　免役原性 76
2.7.2.5　結論 77
2.7.2.5.1　SGA 性低身長症 77
2.7.2.5.2　NS における低身長 78
参考文献80

図目次

ページ

図 2.7.2.1-1　アルブミンと結合したソマプシタン 9
図 2.7.2.1-2　ソマプシタンの小児を対象とした臨床試験の概要 10
図 2.7.2.1-3　IGF-I に関する薬力学的作用の構成要素を含むソマプシタンの薬物動態モデルの構造 19
図 2.7.2.3-1　小児 GHD 患者における単回投与後の平均血清中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（4042 試験） 28
図 2.7.2.3-2　モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイル（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症） 29
図 2.7.2.3-3　被験者ごとのソマプシタン曝露量の推定値（用量別）（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症） 30
図 2.7.2.3-4　モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始後の薬物動態プロファイル（SGA 性低身長症） 31

図 2.7.2.3-5　モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイル（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）.....32
図 2.7.2.3-6　被験者ごとのソマプシタン曝露量の推定値（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）.....33
図 2.7.2.3-7　モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始後の薬物動態プロファイル（NS における低身長）.....34
図 2.7.2.3-8　ソマプシタンの用量－曝露関係（第 2 相試験及び第 3 相試験、SGA 性低身長症）.....35
図 2.7.2.3-9　ソマプシタンの用量－曝露関係（第 2 相試験及び第 3 相試験、SGA 性低身長症及び NS における低身長）.....36
図 2.7.2.3-10　ソマプシタンの薬物動態の推移（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）.....38
図 2.7.2.3-11　モデルで算出した定常状態における IGF-I SD スコアのプロファイル（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）.....42
図 2.7.2.3-12　モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始後の IGF-I SD スコアのプロファイル（SGA 性低身長症）.....43
図 2.7.2.3-13　モデルで算出した定常状態における IGF-I SD スコアのプロファイル（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）.....44
図 2.7.2.3-14　モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始後の IGF-I SD スコアのプロファイル（NS における低身長）.....45
図 2.7.2.3-15　被験者ごとの IGF-I_{avg} SD スコアの推定値（用量別）（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）.....46
図 2.7.2.3-16　モデルで算出した用量－IGF-I 反応（SGA 性低身長症）.....46
図 2.7.2.3-17　被験者ごとの IGF-I_{avg} SD スコアの推定値（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）.....47
図 2.7.2.3-18　モデルで算出した用量－IGF-I 反応（SGA 性低身長症又は NS における低身長）.....48
図 2.7.2.3-19　IGF-I_{avg} SD スコアの推移（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）.....49
図 2.7.2.3-20　IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量－ソマプシタンとノルディトロピンの比較（4245 試験及び 4467 試験、SGA 性低身長症）.....50
図 2.7.2.3-21　IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量－ソマプシタンとノルディトロピンの比較（4467 試験、NS における低身長）.....52
図 2.7.2.3-22　ソマプシタンの曝露量に対する成長速度（cm/年）（A）及び平均 IGF-I 反応に対する成長速度（cm/年）（B）（SGA 性低身長症）.....54
図 2.7.2.3-23　ソマプシタンの曝露量に対する成長速度（cm/年）（A）及び平均 IGF-I 反応に対する成長速度（cm/年）（B）（SGA 性低身長症、NS における低身長）.....55
図 2.7.2.3-24　ソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析（SGA 性低身長症）.....57
図 2.7.2.3-25　体重による被験者ごとの平均曝露量の予測値（SGA 性低身長症）.....58
図 2.7.2.3-26　ソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析（NS における低身長）.....59

図 2.7.2.3-27　体重による被験者ごとの平均曝露量の予測値（NS における低身長）.....60
図 2.7.2.3-28　IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差に関する母集団薬力学共変量解析（SGA 性低身長症）.....62
図 2.7.2.3-29　IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差に関する母集団薬力学共変量解析（NS における低身長）.....63
図 2.7.2.3-30　投与日を一時的に変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（SGA 性低身長症）.....66
図 2.7.2.3-31　週 1 回投与の定めた曜日を変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（SGA 性低身長症）.....66
図 2.7.2.3-32　投与日を一時的に変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（NS における低身長）.....67
図 2.7.2.3-33　週 1 回投与の定めた曜日を変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（NS における低身長）.....68
図 2.7.2.3-34　投与を 1 回忘れた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（SGA 性低身長症）.....69
図 2.7.2.3-35　投与を 1 回忘れた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（NS における低身長）....69
図 2.7.2.3-36　1 日 1 回投与の GH 治療から切り替えた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（SGA 性低身長症）.....70
図 2.7.2.3-37　1 日 1 回投与の GH 治療から切り替えた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（NS における低身長）.....71
図 2.7.2.3-38　IGF-I_{avg} SD スコアと IGF-I_{TAD} SD スコアの差（SGA 性低身長症）.....72
図 2.7.2.3-39　IGF-I_{avg} SD スコアと IGF-I_{TAD} SD スコアの差（NS における低身長）.....74

表目次

ページ

表 2.7.2.1-1　主要な試験デザインの概要（4042 試験、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）.....11
表 2.7.2.1-2　薬物動態パラメータの概要（臨床薬理試験：4042 試験）.....16
表 2.7.2.1-3　母集団薬物動態／薬力学解析モデルで検討した共変量.....17
表 2.7.2.3-1　モデルで算出した定常状態におけるソマプシタンの薬物動態〔4245 試験（52 週、104 週、156 週、208 週のデータ）、4467 試験（52 週までのデータ）及び 4469 試験（52 週までのデータ）、SGA 性低身長症〕.....26
表 2.7.2.3-2　モデルで算出した定常状態におけるソマプシタンの薬物動態〔4467 試験（52 週までのデータ）及び 4469 試験（52 週までのデータ）、NS における低身長〕.....27
表 2.7.2.3-3　モデルで算出した定常状態におけるソマプシタンの薬力学的作用（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）.....40
表 2.7.2.3-4　モデルで算出した定常状態におけるソマプシタンの薬力学的作用（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）.....41

表 2.7.2.3-5　IGF-I の範囲別（IGF-I スコアの区分別）の IGF-I SD スコアの分布（SGA 性低身長症）.....51
表 2.7.2.3-6　IGF-I の範囲別（IGF-I スコアの区分別）の IGF-I SD スコアの分布（NS における低身長）.....52
表 2.7.2.3-7　投与後の時間区分別の $IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコア予測のための算出式（SGA 性低身長症）.....73
表 2.7.2.3-8　投与後の時間区分別の $IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコア予測のための算出式（NS における低身長）.....75

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
AUC	:	area under the curve（濃度－時間曲線下面積）
$AUC0_{-168}$	:	area under the concentration-time curve from time 0 (dosing) to 168 hours after dosing（投与後 0～168 時間の濃度－時間曲線下面積）
C_{avg}	:	average steady-state drug concentration in a dosing interval（投与間隔における定常状態での薬物濃度の平均）
CL	:	clearance（クリアランス）
CL/F	:	apparent total plasma clearance of drug（血漿における見かけの総クリアランス）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
ELISA	:	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫吸着測定）
E_{max}	:	maximum increase in IGF-I production rate（IGF-I 産生の最大増加速度）
F_{rel}	:	relative bioavailability（相対的バイオアベイラビリティ）
GCP	:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
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）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IGF-I	:	insulin-like growth factor 1（インスリン様成長因子-I）
$IGF\text{-}I_{avg}$	:	average IGF-I in a dosing interval（投与間隔における平均 IGF-I）
$IGF\text{-}I_{TAD}$	:	IGF-I at different times after dose（投与後の異なる時点における IGF-I）
IGF-I t_{max}	:	time to maximum IGF-I concentration（最高 IGF-I 濃度到達時間）
IGFBP	:	insulin-like growth factor binding protein（インスリン様成長因子結合蛋白）
IGFBP-3	:	insulin-like growth factor binding protein-3（インスリン様成長因子結合蛋白 3）
k_0/F	:	apparent zero-order absorption rate（見かけの 0 次吸収速度）
k_a	:	linear absorption rate constant（線形の吸収速度定数）
k_{in}	:	production rate of IGF-I（IGF-I の産生速度）
k_{tr}	:	linear transit rate constant（線形のトランジット速度定数）
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限値）
LOCI	:	luminescent oxygen channelling immunoassay（蛍光酸素チャネリング免疫測定法）
NS	:	Noonan syndrome（ヌーナン症候群）
R_{acc}	:	accumulation ratio at steady-state compared to single dose（単回投与と比較した定常状態における累積率）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SDS	:	standard deviation score（SD スコア）
SGA	:	small for gestational age
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相半減期）
t_{max}	:	time to maximum observed concentration（最高血中濃度到達時間）
TS	:	Turner syndrome（ターナー症候群）
V/F	:	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase（終末消失相の見かけの分布容積

臨床試験の表記：
ソマプシタンの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号「NN8640」と 4 桁の固有の番号（例：NN8640-4467）で特定する。本概要では、個々の臨床試験を「xxxx 試験」と表記する（「xxxx」は 4 桁の固有の番号。「NN8640-4467」の場合、4467 試験と表記する）。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

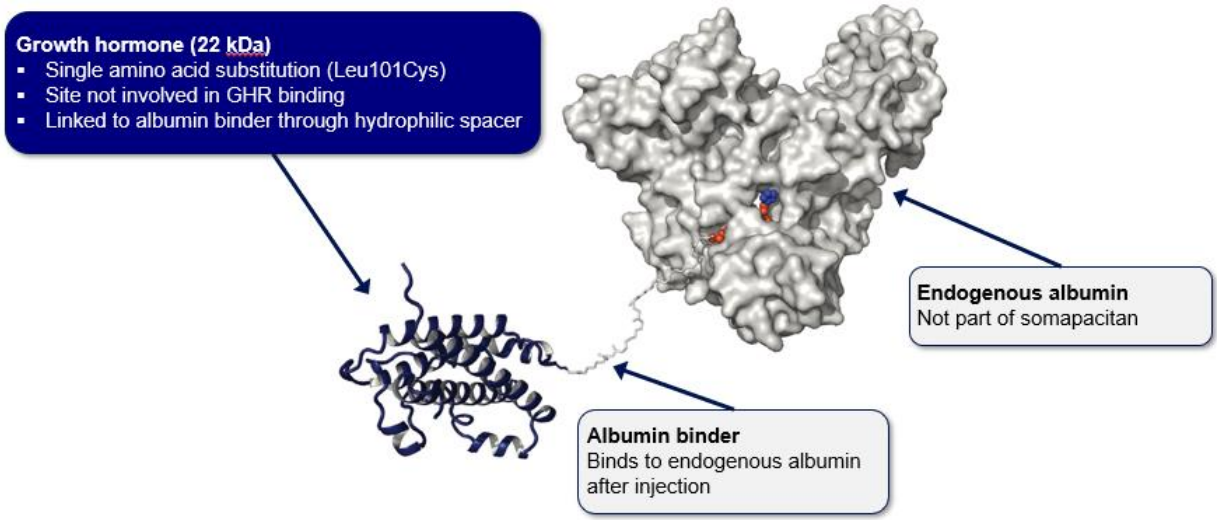
ソマプシタン（遺伝子組換え）は、ノボ ノルディスク社が開発した週 1 回皮下投与を目的とした長時間作用型の成長ホルモン（GH）である。本剤は、本邦では「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」及び「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」の効能又は効果で製造販売承認を受けており（販売名：ソグルーヤ皮下注）、米国、欧州及び海外各国でも製造販売承認を受けている。

ソマプシタンは現在、小児における、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、特発性低身長症及びターナー症候群（TS）における低身長の適応を目的として開発中である。このうち、本承認申請の対象は SGA 性低身長症及び NS における低身長であり、特発性低身長症及び TS における低身長は対象外である。

ソマプシタンは長時間作用型遺伝子組換えヒト成長ホルモン（hGH）アナログであり、単一置換（101 位のロイシンからシステインへの置換）を含むアミノ酸骨格とアルブミン結合部位からなる（図 2.7.2.1-1）。アルブミン結合部位（側鎖）は、親水性のスペーサー及び 16 鎖の脂肪酸部位から構成され、化学結合によりアミノ酸骨格の 101 位に結合している。内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合によりソマプシタンの消失が遅延し、その結果、*in vivo* での半減期（$t_{1/2}$）及び作用持続時間が延長する。この方法は、インスリン及びグルカゴン様ペプチド-1（レベミル、ビクトーザ及びオゼンピック等）の半減期の延長において用いられたものと同様の方法である [1-3]。

ソマプシタンの薬理作用は hGH と同様である。GH は、小児の正常な長軸成長に必要不可欠であり、成長板に対する GH を介する直接作用及び肝臓でのインスリン様成長因子-I（IGF-I）分泌促進により成長を促す [4]。成長促進作用のほかに、GH 及び IGF-I は複数の臓器及び組織に対する作用を有し、小児のみならず成人における様々な代謝過程に関与している [5]。

図 2.7.2.1-1　　アルブミンと結合したソマプシタン



Abbreviations: GHR: growth hormone receptor; kDa: kilodalton

2.7.2.1.2　臨床薬理開発プログラムの概要

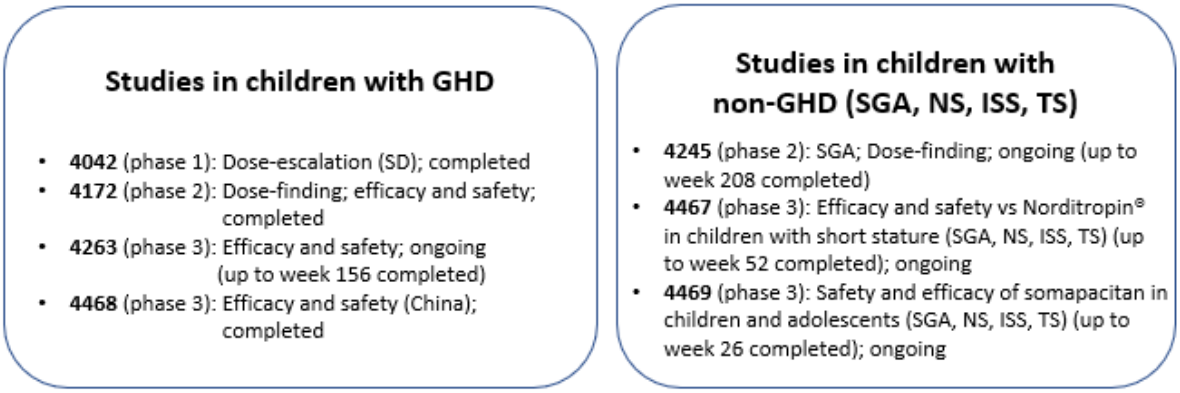
ソマプシタンの週 1 回投与の薬物動態及び薬力学的作用の特性は、GH 非補充療法の対象となる疾患（SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症、TS における低身長）を有する小児を対象とした 3 つの試験、ならびに成長ホルモン分泌不全性低身長症（小児 GHD）患者を対象とした 4 つの試験で構成される開発プログラムに基づき評価した（図 2.7.2.1-2）。このうち、本承認申請の対象は SGA 性低身長症及び NS における低身長であり、特発性低身長症及び TS における低身長は対象外である。

GH 非補充療法の対象となる疾患を有する小児を対象とした、以下の 3 つの試験が本承認申請の対象である：

- 第 2 相試験：SGA 性低身長症小児を対象とした 4245 試験（進行中、208 週まで完了）
- 第 3 相試験：SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症、TS における低身長の小児を対象とした 4467 試験（進行中、52 週まで完了）
- 第 3 相試験：SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症、TS における低身長の小児を対象とした 4469 試験（進行中、26 週の主要期間が完了）

モデリング解析は、4245 試験（SGA 性低身長症小児を対象とした補足的な第 2 相試験）、4467 試験（主要な第 3 相試験）及び 4469 試験（補足的な第 3 相試験）の完了した期間と、それを補足する臨床薬理試験（4042 試験）から得られた薬物動態データに基づいて実施した。

図 2.7.2.1-2　　ソマプシタンの小児を対象とした臨床試験の概要



Notes: Studies in scope for this application are 4245, 4467 and 4469. PK data from study 4042 was used to support the analyses for the current application.
Abbreviations: GHD: growth hormone deficiency (children); ISS: idiopathic short stature; NS: Noonan syndrome; SD: single dose; SGA: children born small for gestational age with insufficient catch-up growth.

成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者を対象として実施した臨床薬理試験については、AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時に提出した資料に示した。この資料には、ソマプシタンの吸収、代謝及び排泄の特性を評価した試験、ならびに腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者におけるソマプシタンの薬物動態を検討した試験が含まれる。生物学的同等性試験（4491 試験）は、5 mg/1.5 mL 製剤の承認を裏付ける試験であった。

本概要では、4467 試験、4469 試験及び 4245 試験に基づいて、SGA 性低身長症及び NS における低身長に焦点を当てる。すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言[6]及び ICH-GCP[7]を遵守して実施された。

2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ソマプシタンの非臨床開発プログラムの一部として実施された、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については、AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時に資料を提出している。この初回の製造販売承認申請時に提出した *in vitro* 試験の結果は、SGA 性低身長症及び NS における低身長の適応症にも適用でき、十分であると考える。

2.7.2.1.4 試験デザイン及びデータ解析の概観

2.7.2.1.4.1 試験デザイン

本概要に提示する小児 GHD 患者ならびに SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児を対象とした試験の主要な試験デザインの概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 主要な試験デザインの概要（4042 試験、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）

試験 ID	試験デザイン	投与被験者数	用法・用量
小児 GHD 患者を対象とした試験（臨床薬理試験）			
NN8640-4042（第 1 相）	ソマプシタンの安全性、忍容性、薬物動態／薬力学的作用 無作為割り付け、非盲検、実薬対照、国際共同、用量漸増試験 試験の状況：完了 試験期間：28～35 日	hGH 製剤で治療中の二次性徴発来前の小児 GHD 患者 32 例 参加国：複数国[a]（日本人被験者なし） 女児：9 例、男児：23 例 年齢：6.0～11.0 歳	0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg のソマプシタン単回投与 又は 0.03 mg/kg のノルディトロピンの 7 日間の 1 日 1 回投与
GH 非補充療法の対象となる疾患の小児を対象とした試験（SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児を対象とした試験）			
NN8640–4245（第 2 相）	SGA 性低身長症小児における有効性及び安全性 無作為割り付け、国際共同、多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間、第 2 相試験 試験の状況：進行中（208 週までは完了） 総試験期間：最長 377 週間（最長 7.5 年間）	2 歳又はそれ以上の年齢においても成長の catch-up がみられなかった GH 製剤による治療歴のない二次性徴発来前の SGA 性低身長症小児 62 例 女児：22 例、男児：40 例 年齢： 男児：2.5 歳以上 11.0 歳未満 女児：2.5 歳以上 10.0 歳未満 参加国：日本（17 例）を含む複数国[b]	0～52 週（主要期間 26 週間＋延長期間 26 週間） ソマプシタン 0.16、0.20 もしくは 0.24 mg/kg 週 1 回投与又はノルディトロピン 0.035 もしくは 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与（1：1：1：1：1） 52～208 週（安全性延長期間）及び 208 週以降（長期安全性延長期間） ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与（全例）

試験 ID	試験デザイン	投与被験者数	用法・用量
NN8640–4467 （第 3 相）	SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長及び特発性低身長症の小児における有効性及び安全性 無作為割り付け、国際共同、多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間、第 3 相バスケット試験 試験の状況：進行中（52 週までは完了） 総試験期間：最長 273 週間（最長 5.5 年間）	GH 製剤による治療歴のない、SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症、TS における低身長の小児 SGA 性低身長症 無作為割り付け被験者数：142 例 女児：73 例、男児：69 例 NS における低身長 無作為割り付け被験者数：77 例 女児：30 例、男児：47 例 年齢 男児：2.5 歳以上 11.0 歳未満 女児：2.5 歳以上 10.0 歳未満 参加国：日本（SGA 性低身長症小児 16 例及び NS における低身長小児 9 例）を含む複数国[c]	0～52 週（主要期間） SGA 性低身長症： ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与又はノルディトロピン 0.035 mg/kg もしくは 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与（2：1：1） TS における低身長、NS における低身長及び特発性低身長症： ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与又はノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与（2：1） 52～156 週（延長期間 I）及び 156 週以降（延長期間 II） ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与（全例）[d]
NN8640–4469 （第 3 相）	SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長及び特発性低身長症の小児及び青年における安全性及び有効性 国際共同、多施設共同、非盲検、第 3 相バスケット試験 試験の状況：進行中（26 週までは完了） 総試験期間：最長 247 週間（最長 5 年間）	GH 製剤による治療歴のない又は治療歴のある、SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症、TS における低身長の小児及び青年 SGA 性低身長症 投与被験者数：12 例 女児：5 例、男児：7 例 NS における低身長 投与被験者数：13 例 女児：4 例、男児：9 例 年齢： 男児：11.0 歳以上 18.0 歳未満 女児：10.0 歳以上 18.0 歳未満 参加国：複数国[e]（日本人被験者なし）	0～26 週（主要期間）、26～156 週（延長期間 I）及び 156 週以降（延長期間 II） ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与（全例）[d]

[a] 4042 試験の参加国：オーストリア、ベルギー、フランス、イスラエル、マケドニア、スロベニア、スペイン及びスウェーデン

[b] 4245 試験の参加国：オーストリア、フランス、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、日本、ラトビア、ロシア、タイ、ウクライナ及び米国

[c] 4467 試験の参加国：オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、中国、クロアチア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、インド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ラトビア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、サウジアラビア、セルビア、スロベニア、南アフリカ、スペイン、スイス、タイ、英国及び米国

[d] 4467 試験及び 4469 試験では、延長期間 II でソマプシタンの投与を受けている被験者は、SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児にソマプシタンの処方が可能となるまで又は最長 2027 年 10 月まで投与を継続できる。

[e] 4469 試験の参加国：韓国、マレーシア、ポーランド、スペイン及び米国

略語：GH：成長ホルモン、NS：ヌーナン症候群、SGA：small for gestational age、TS：ターナー症候群

本概要で対象とする試験について以下に概説する。

臨床薬理試験（小児 GHD 患者）

4042 試験は、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、用量漸増試験であり、GH 製剤で治療中の二次性徴発来前の小児 GHD 患者を 4 用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg）のうち 1 用量のソマプシタンの単回投与又は実対照薬のノルディトロピン（0.03 mg/kg/日）の 7 日間の 1 日 1 回投与のいずれかに無作為に割り付けた。

第 2 相試験：4245 試験（SGA 性低身長症小児）

4245 試験は、2 歳又はそれ以上の年齢においても成長の catch-up がみられなかった、GH 製剤による治療歴のない、二次性徴発来前の SGA 性低身長症小児を対象として、ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性を GH 製剤（ノルディトロピン）の 1 日 1 回投与と比較検討することを目的とした、用量設定、無作為割り付け、国際共同、多施設共同、非盲検、5 群並行群間、実薬対照試験である。主要期間及び延長期間 I では、ソマプシタン週 1 回投与の 3 つの用量群及びノルディトロピン 1 日 1 回投与の 2 つの実薬対照群の計 5 群の並行群間試験デザインであった。被験者をソマプシタンの 3 つの用量群（0.16、0.20 又は 0.24 mg/kg 週 1 回投与）又はノルディトロピンの 2 つの用量群（0.035 又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）のいずれかに 1：1：1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。延長期間 II では、すべての被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与した。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替えが可能となる前に延長期間 II に移行した被験者においては、最初に割り付けられた治療で延長期間 II を開始した。延長期間 III に移行した被験者には、ソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与することとした。延長期間 III でソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けている被験者は、SGA 性低身長症小児にソマプシタンの処方が可能となるまで又は最長 2027 年 10 月まで投与を継続できる。

第 3 相試験：4467 試験及び 4469 試験（SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症又は TS における低身長の小児を対象としたバスケット試験）

- 4467 試験は、GH 製剤による治療歴のない SGA 性低身長症、NS における低身長、TS における低身長又は特発性低身長症を有する小児を対象として、ソマプシタン週 1 回投与の 52 週時点における効果及び安全性をノルディトロピン 1 日 1 回投与と比較検討することを目的とした、介入、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、第 3 相バスケット試験である。主要期間（52 週間）の後に、安全性をさらに評価するために 104 週間の延長期間を設定した。また、SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症の小児に対して自国でソマプシタンの処方が可能となる前に延長期間 I を完了した被験者は、延長期間 II（最長 117 週間）に移行し投与を継続できることとした。延長期間 II は、自国でソマプシタンの処方が可能となるまで又は最長 2027 年 10 月までの期間とした。SGA 性低身長症については、適格性基準を満たした被験者をソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与（4 例中 2 例）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg の 1 日 1 回投与（4 例中 1 例）又はノルディトロピン 0.067 mg/kg の 1 日 1 回投与（4 例中 1 例）のいずれかに無作為に割り付けた。NS における低身長、TS における低身長、特発性低身長症については、適格な被験者をソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与（3 例中 2 例）又はノルディトロピン 0.050 mg/kg の 1 日 1 回投与（3 例中 1 例）のいずれかに無作為に割り付けた。52 週

間の投与期間の後、ソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を行う 1 群の 2 年間の延長期間を設け、安全性を評価することとした。さらに、117 週間の延長期間 II に移行する被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与することとした。

- 4469 試験は、SGA 性低身長症、NS における低身長、TS における低身長又は特発性低身長症を有する小児を対象として、ソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与の 26 週間（主要期間）における安全性及び有効性を評価することを目的とした、介入、国際共同、多施設共同、非盲検、非対照の第 3 相試験である。26 週間の主要期間の後、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を行う 130 週間の延長期間 I を設け、長期安全性を評価することとした。さらに、SGA 性低身長症、NS における低身長、TS における低身長又は特発性低身長症の小児に対して自国でソマプシタンの処方が可能となる前に延長期間 I を完了した被験者は、延長期間 II（最長 91 週間）に移行し投与を継続できることとした。延長期間 II は、自国でソマプシタンの処方が可能となるまで又は最長 2027 年 10 月までの期間とした。本試験に組み入れられるすべての被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与することとした。

第 2 相試験及び第 3 相試験の詳細については、Module 2.7.3.1.3 に示す。

2.7.2.1.4.2　試験対象集団

ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用特性は、GHD と診断された小児ならびに GH 非補充療法の対象となる疾患（SGA 性低身長症、NS における低身長）と診断された小児から得られたデータに基づいて検討した〔4042 試験（第 1 相試験、小児 GHD 患者）、4245 試験（第 2 相試験、SGA 性低身長症小児）、4467 試験（第 3 相試験、SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児）及び 4469 試験（第 3 相試験、SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児）〕（表 2.7.2.1-1）。

モデリング解析において補助的な薬物動態データとして使用した 4042 試験（小児 GHD 患者を対象とした、用量漸増、臨床薬理試験）では、年齢が 6.0～11.0 歳の小児を組み入れた。女児が 9 例（37.5%）及び男児が 15 例（62.5%）であった。

4245 試験（SGA 性低身長症小児を対象とした補足的な第 2 相試験）では、スクリーニング時点で、二次性徴発来前の、2 歳 26 週以上 11 歳未満の男児及び 2 歳 26 週以上 10 歳未満の女児を組み入れた。女児が 22 例（35.5%）及び男児が 40 例（64.5%）であった。

4467 試験（主要な第 3 相試験）の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験及び NS における低身長小児を対象としたサブ試験では、スクリーニング時点で、二次性徴発来前の、2 歳 26 週以上 11 歳未満の男児及び 2 歳 26 週以上 10 歳未満の女児を組み入れた。SGA 性低身長症小児では、女児が 73 例（51.4%）及び男児が 69 例（48.6%）であり、NS における低身長小児では、女児が 30 例（39.0%）及び男児が 47 例（61.0%）であった。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験及び NS における低身長小児を対象としたサブ試験では、スクリーニング時点で、11.0 歳以上 18.0 歳未満の男児及び 10.0 歳以上 18.0 歳未満の女児を組み入れた。SGA 性低身長症小児では、女児が 5 例（41.7%）及び男児が 7 例（58.3%）であり、NS における低身長小児では、女児が 4 例（30.8%）及び男児が 9 例（69.2%）であった。

試験参加国については、表 2.7.2.1-1 に示した。4467 試験、4469 試験及び 4245 試験の主な選択基準及び除外基準については、Module 2.7.3.1.3.5.1 に示す。試験対象集団の詳細については、各試験の治験総括報告書に示す。

2.7.2.1.4.3　薬物濃度測定方法

2.7.2.1.4.3.1　薬物動態

ソマプシタンの測定方法

ソマプシタンの測定方法の詳細については、AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時資料の Module 2.7.1 に示している。

ヒト血清中のソマプシタンは、ノボ ノルディスク社が開発したソマプシタン特異的な蛍光酸素チャネリング免疫測定法（LOCI）により定量した。LOCI による定量法は、2 つのビーズ、すなわち、ドナービーズとアクセプタービーズの近接を利用した測定法であった。ドナービーズは[redacted]でコーティングされており、アクセプタービーズには特異的な[redacted]を結合させている。ソマプシタンに特異的な[redacted]を加え、ソマプシタン存在下でサンドイッチを作製した。

ソマプシタンの薬物濃度の定量は、4042 試験では、ノボノルディスク社が実施した。測定は、[redacted]社及び[redacted]社[redacted]に移管され、長期安定性データを含む測定のフルバリデーションが実施された。4467 試験での定量下限値（LLOQ）は 0.500 ng/mL であった。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験におけるソマプシタンの定量は、[redacted]社で実施された。4467 試験については、[redacted]社でもソマプシタンの定量が行われた。

ノルディトロピンの測定方法

ノルディトロピンの測定方法の詳細については、AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時資料の Module 2.7.1 に示している。

ノルディトロピンの酵素免疫吸着測定（ELISA）法による測定は、ノボ ノルディスク社が開発した。[redacted]社及び[redacted]社[redacted]に移管され、長期安定性データを含む測定のフルバリデーションが実施された。すべての試験での LLOQ は 0.3125 ng/mL であった。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験におけるノルディトロピンの定量は、[redacted]社で実施された。4467 試験については、[redacted]社でもノルディトロピンの定量が行われた。

2.7.2.1.4.3.2　薬力学的作用

IGF-I 及びインスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3）は、ソマプシタン及び hGH の作用の適切なバイオマーカーと考えられる（2.7.2.1.4.4.2 項）。血清中 IGF-I 及び IGFBP-3 は、4042 試験では[redacted]社（中央測定機関）で測定した。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験では、IGF-I は市販の測定キット〔[redacted]〕を用いて測定した。LLOQ は 10 ng/mL であった。

2.7.2.1.4.3.3　抗体

抗ソマプシタン抗体及び抗 hGH 抗体の測定法については、Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

2.7.2.1.4.4　薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイント

2.7.2.1.4.4.1　薬物動態に関するエンドポイント

4042 試験では、ソマプシタンの単回投与後に得られた薬物動態データを用いて、濃度－時間プロファイルを求めた（表 2.7.2.1-2）。4245 試験では、薬物動態に関するエンドポイントは設定しなかった。4467 試験及び 4469 試験では、母集団薬物動態解析に基づくソマプシタンの 1 週間の平均濃度（C_{avg}）を補足的セカンダリーエンドポイントとして設定した。薬物動態に関するエンドポイントの詳細については、2.7.2.3.1 項に示す。さらに、GH 非補充療法の対象となる疾患を有する小児を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）で収集した薬物動態データを用いて、モデリング解析に基づき薬物動態パラメータを推定した。詳細については、2.7.2.1.4.5 項に示す。

表 2.7.2.1-2　薬物動態パラメータの概要（臨床薬理試験：4042 試験）

PK endpoint	**Definition and calculation of PK parameters**
AUC $AUC_{0\text{-}168h}$ (somapacitan)	Area under the curve. Area under the curve in the somapacitan dosing interval.
C_{max}	Maximum serum concentration.
t_{max}	Time to maximum serum concentration.
Terminal half-life ($t_{1/2}$)	The terminal half-life was calculated as $t_{1/2}=\log(2)/\lambda_z$. The λ_z was estimated as the slope from a linear regression on the terminal phase data with the logarithm to the concentration as the response variable and time as the explanatory variable. Valid observations from the final part of the curve, which should be approximately linear, were used for the analysis.

2.7.2.1.4.4.2　薬力学的作用に関するエンドポイント

ソマプシタンは hGH と同様の薬理作用を示す。GH 反応として、肝臓における IGF-I の産生及び分泌が促進され、血中の IGF-I 濃度が上昇する。さらに、GH による刺激により、IGF-I のオートクリン及びパラクリン分泌が促進される[8]。ソマプシタンの開発プログラムでは、ソマプシタンの薬力学的作用特性を検討するため、血中 IGF-I をバイオマーカーとして用いた。また、血中では、90%を超える IGF-I がインスリン様成長因子結合蛋白（IGFBPs）、主に IGFBP-3 に結合している[9]。GH 非補充療法の対象となる疾患を有する小児では、IGFBP-3 に関する解析は行わなかった。

GH 非補充療法の対象となる疾患を有する小児を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）で収集した IGF-I データを用いて、モデリング解析に基づき薬力学的作用パラメータを推定した（2.7.2.1.4.5 項）。

IGF-I SD スコアの算出

IGF-I データより、標準偏差（SD）スコアを導出した。SD スコアは、基準となる集団の平均値から上下に SD の何倍離れているかを示し、SD スコアを用いることで、被験者集団全体における IGF-I の比較が可能となる。SD スコアの算出には Bidlingmaier らにより公表されている基準値[10]を用いた。試験結果の解析のための SD スコアの算出は、ノボ ノルディスク社が実施した。

2.7.2.1.4.5 モデリング解析

2.7.2.1.4.5.1 ソマプシタンのモデリング解析

ソマプシタンのモデリング解析の全般的な目標は、SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児の治療に推奨されるソマプシタンの用量をモデル解析に基づいて補足説明することである。2 つの主要な解析が実施された。第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）の SGA 性低身長症小児の 52 週のデータと SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験（4245 試験）の 208 週のデータに基づく解析、第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）の SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児の 52 週のデータと SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験（4245 試験）の 208 週のデータに基づく解析である。吸収相の薬物動態を特徴づけるための解析を補助することを目的として、4042 試験においてソマプシタン単回投与後に得られた薬物動態データを用いた。

モデル構築は、小児 GHD 患者において構築されたモデルから情報を得た開始モデルに基づいて、SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児ごとに、母集団薬物動態／薬力学解析の基本モデル、フルモデル及び最終モデルを構築する方針とした。基本モデルには共変量を含めず、フルモデルには検討したすべての共変量を含め、最終モデルには有意な共変量のみを含めた。検討した共変量は表 2.7.2.1-3 に示す。モデルに用いた共変量は、性別及び人種／民族のベースライン値、ならびに実際の時間的変動を伴う体重であった。カテゴリー変数の共変量（人種／民族）については、各カテゴリーの被験者が 20 例以上であることとした。20 例未満のカテゴリーについては、参照カテゴリー（reference category）又は最も関連のあるカテゴリーと併合した（黒人又はアフリカ系アメリカ人は参照カテゴリーと併合し、中国人は日本人以外のアジア人カテゴリーと併合した）。モデル構築の詳細については、SGA-NS Modelling Report（Module 5.3.3.5）Section 5 に示す。

表 2.7.2.1-3 母集団薬物動態／薬力学解析モデルで検討した共変量

Covariates tested in the full PK/PD model	**Test categories**	**Reference category**	**Model parameter for covariate effect**
Body weight	N/A (Continuous)	15 kg	F_{rel}, k_{in} and E_{max}
Sex	Female	Male	F_{rel}, k_{in} and E_{max}
Race	Asian Japanese, Asian Non-Japanese	White/Other	F_{rel}, k_{in} and E_{max}
Population[a]	NS	SGA	F_{rel}, k_{in} and E_{max}

Abbreviations: E_{max}: maximum increase in IGF-I production rate; F_{rel},: relative bioavailability; k_{in}: production rate of IGF-I; NS: Noonan syndrome; SGA: small for gestational age

[a]Applicable only for the covariates evaluated in children with NS

52 週（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）、104 週（4245 試験）、156 週（4245 試験）及び 208 週（4245 試験）の定常状態における薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを推定するために、母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデルを用いた。注目すべき薬物動態パラメータは、モデルから算出した平均濃度（C_{avg}）、最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（t_{max}）、終末相半減期（$t_{1/2}$）及び単回投与と比較した累積率（R_{acc}）である。注目すべき薬力学的作用パラメータは、平均 IGF-I SD スコア（IGF-I_{avg} SD スコア）及び IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量である。

SGA 性低身長症小児と NS における低身長小児ごとに、投与後の異なる時点における IGF-I_{avg} SD スコアの推定値と定常状態における IGF-I SD スコア値の差を評価した。ソマプシタンの投与間隔の特定の時間区分で採取された検体に基づき IGF-I_{avg} SD スコアを算出するための式を構築した。

定常状態におけるソマプシタンの投与間隔のいずれかの時点で得られた 1 つの IGF-I 検体から 1 週間の平均 IGF-I 濃度の推定値を算出するために、IGF-I SD スコアの補正ツールを開発した（2.7.2.3.6.4 項）。さらに、いずれの対象疾患についても、少なくとも 4 日間の投与間隔を維持した上での投与日の変更を支持するため、IGF-I SD スコアのシミュレーションを行った（2.7.2.3.6.1 項）。詳細については、SGA-NS Modelling Report（Module 5.3.3.5）Section 5 に示す。

モデル構築の概要は、以下の 2.7.2.1.4.5.2 項で概説する。

2.7.2.1.4.5.2　ソマプシタンのモデル開発の概要

データの概要

薬物動態及び IGF-I の検体採取スケジュールは、SGA-NS Modelling Report（Module 5.3.3.5）Section 4.1.6 に示す。ソマプシタンの投与を受け、薬物動態／薬力学的作用を検討した被験者のベースラインの被験者背景及び特性は SGA-NS Modelling Report（Module 5.3.3.5）Table 11-3 に示す。データクリーニング手順の概要については、SGA-NS Modelling Report（Module 5.3.3.5）Table 11-1 及び Table 11-2 に示す。

4042 試験、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験でソマプシタンの投与を受け、SGA 性低身長症小児の薬物動態／薬力学的作用の検討に用いた被験者については、女児が 68 例（41.7%）及び男児が 95 例（58.3%）であり、年齢は 2.6～15.0 歳であった。ベースライン時の体重は、6.3～42.6 kg であった。日本人が 24 例（14.7%）、日本人以外のアジア人が 24 例（14.7%）、白人／その他が 115 例（70.6%）であった。153 例（93.9%）がベースライン時に二次性徴発来前であり、10 例（6.1%）がベースライン時に二次性徴を発来していた。

4042 試験、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験でソマプシタンの投与を受け、NS における低身長小児の薬物動態／薬力学的作用の検討に用いた被験者については、女児が 91 例（40.4%）及び男児が 134 例（59.6%）であり、年齢は 2.5～15.0 歳であった。ベースライン時の体重は、6.3～55.8 kg であった。日本人が 28 例（12.4%）、日本人以外のアジア人が 37 例（16.4%）、白人／その他が 160 例（71.1%）であった。206 例（91.6%）がベースライン時に二次性徴発来前であり、19 例（8.4%）がベースライン時に二次性徴を発来していた。

ベースラインの被験者背景及び特性は、4469 試験での体重、年齢及び二次性徴発来の状況を除き、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の間で概ね同様であった。4469 試験の被験者は年長であり（範

囲：10～15.0 歳）、それに伴い、体重が大きく、ベースライン時に二次性徴を発来していた被験者が多かった。対象疾患ごとのデータセットの詳細については、以下の項に示す。

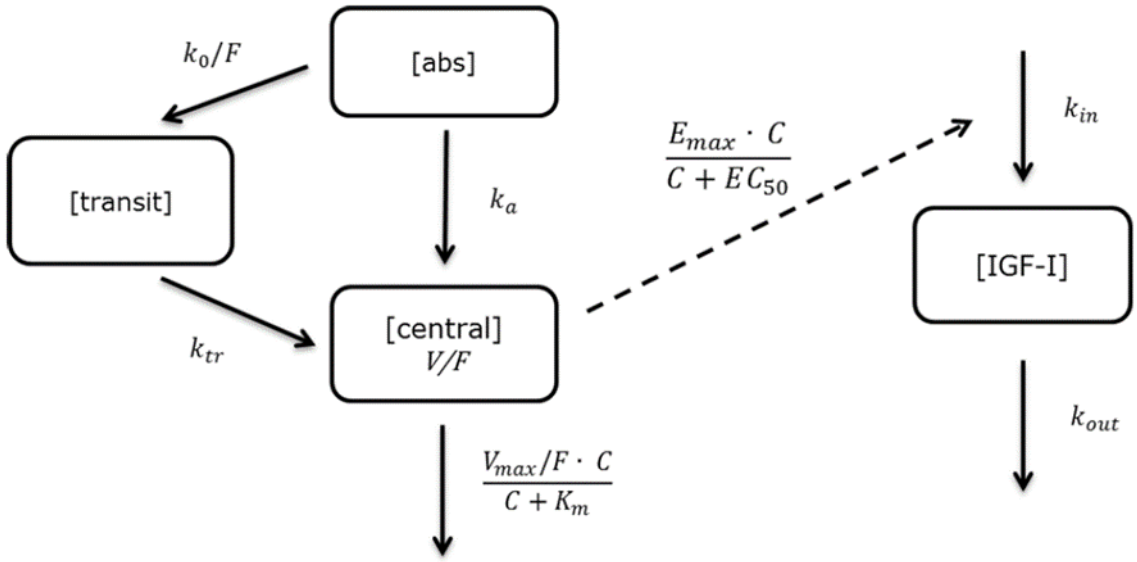
ソマプシタンの母集団薬物動態／薬力学解析

モデルのあてはまりは許容可能であり、以下の項で提示する最終モデルに対して、ソマプシタンの曝露量及び IGF-I 濃度に関連する重大なモデルの誤特定は認められなかった。

薬物動態モデルは、皮下の貯蔵体［abs］から中央コンパートメント［central］へ直接吸収される 1 次吸収過程（k_a）と、皮下の貯蔵体から 0 次吸収過程（k_0/F）によりトランジットコンパートメント［transit］を介して（k_{tr}）中央コンパートメント［central］へ移行する 2 つの吸収経路を含む（図 2.7.2.1-3）。ソマプシタンの消失は Michaelis-Menten 型の消失過程により記述した。薬物動態／薬力学モデルの構成要素は、中心コンパートメントにおけるソマプシタン濃度と IGF-I コンパートメント［IGF-I］における GH による IGF-I 生成の間の間接反応関係（破線）であった。このモデルの構造は、臨床薬理試験の多数回検体採取による薬物動態データ、ならびに第 2 相試験及び第 3 相試験のスパースサンプリングによる薬物動態データから特定されたモデルに基づいている。IGF-I に関する薬力学的作用の構成要素を含むソマプシタンの薬物動態モデルの構造は、図 2.7.2.1-3 に示す。

解析に用いた手法の詳細については、SGA-NS Modelling Report（Module 5.3.3.5）Section 5 に示す。

図 2.7.2.1-3　IGF-I に関する薬力学的作用の構成要素を含むソマプシタンの薬物動態モデルの構造



Abbreviations: C: somapacitan concentration in the central compartment; EC_{50}: somapacitan concentration corresponding to half-maximum stimulation of IGF-I production rate; E_{max}: maximum increase in IGF-I production rate; F: absolute bioavailability; IGF-I: insulin-like growth factor I; k_0: zero-order rate constant; k_a: linear absorption rate constant; k_{in}: production rate of IGF-I; K_m: Michaelis-Menten constant for saturable elimination; k_{out}: first order turn-over of IGF-I; k_{tr}: linear transit rate constant; V: volume of distribution; V_{max}: maximum elimination rate.

薬物動態／薬力学モデリングによるパラメータの推定と母集団薬物動態／薬力学モデルの適用に関する詳細については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.2.7 及び Section 5.2.8 に示す。

SGA 性低身長症小児又は NS における低身長小児のそれぞれについて、モデル開発の概要の主要な点を以下に示す：

SGA 性低身長症

- 薬物動態／薬力学解析の最終データセットには、1155 個（95.1%）の薬物動態データ及び 966 個（94.4%）の IGF-I データを含めた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.1.2 及び Section 6.1〕。
- 母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデルにおけるパラメータの推定値は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-11 に示す。
- 母集団薬物動態／薬力学解析の基本モデル及び最終モデルにおける、ソマプシタンの薬物動態及び IGF-I についての標準的な goodness-of-fit プロットは、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-17 及び Figure 11-18 に示す。モデルのあてはまりは許容可能であり、ソマプシタンの薬物動態、IGF-I 濃度、時間に対する条件付き重み付き残差に重大な傾向は認められなかった。
- 薬物動態／薬力学解析の最終モデルにおける視覚的事後予測性能評価（visual predictive check）は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-21（4042 試験におけるソマプシタンの薬物動態のプロット）、Figure 11-22（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験におけるソマプシタンの薬物動態のプロット）、Figure 11-23（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験における IGF-I のプロット）に示す。視覚的事後予測性能評価から、最終モデルが中央値及び 5～95%のパーセンタイル区間の薬物動態と IGF-I 濃度の観測値を再現できることが示され、シミュレーションの目的に適していることが確認された。
- 曝露に関する被験者背景の共変量のフォレストプロットは SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 6-3 に示し、被験者背景の違いによる IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量のフォレストプロットは SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 6-5 に示す。さらに、体重の増加がソマプシタンの曝露量に与える影響を、4467 試験（1 年目）、4469 試験（1 年目）及び 4245 試験（4 年目）における体重の観測値を用いて、ソマプシタンの C_{avg} と体重との関連をグラフに示すことにより評価した〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 6-4〕。被験者背景の共変量（体重、性別及び人種）が IGF-I 反応に与える影響（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量を用いて評価）は、相対的に小さい（0.5 SD スコア未満）か、有意ではなかった。
- 抗薬物抗体がソマプシタンの曝露量に与える影響については、グラフを用いた探索的な検討から、抗体の存在が曝露量に影響を与えることはないと考えられた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 6-6〕。

母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデルの構築及び評価に関する詳細については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6 及び Appendix F に示す。

NS における低身長

- 薬物動態／薬力学解析の最終データセットには、1454 個（94.8%）の薬物動態データ及び 1320 個（94.2%）の IGF-I データを含めた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.1.2 及び Section 7.1〕。
- 母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデルにおけるパラメータの推定値は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-15 に示す。
- 母集団薬物動態／薬力学解析の基本モデル及び最終モデルにおける、ソマプシタンの薬物動態及び IGF-I についての標準的な goodness-of-fit プロットは、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-29 及び Figure 11-30 に示す。モデルのあてはまりは許容可能であり、ソマプシタンの薬物動態、IGF-I 濃度、時間に対する条件付き重み付き残差に重大な傾向は認められなかった。
- 薬物動態／薬力学解析の最終モデルにおける視覚的事後予測性能評価は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-33（4042 試験におけるソマプシタンの薬物動態のプロット）、Figure 11-34（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験におけるソマプシタンの薬物動態のプロット）、Figure 11-35（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験における IGF-I のプロット）に示す。視覚的事後予測性能評価から、最終モデルが中央値及び 5～95%のパーセンタイル区間の薬物動態と IGF-I 濃度の観測値を再現できることが示され、シミュレーションの目的に適していることが確認された。
- 曝露量に関する被験者背景の共変量のフォレストプロットは SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 7-3 に示し、被験者背景の違いによる IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量のフォレストプロットは SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 7-5 に示す。さらに、体重の増加がソマプシタンの曝露量に与える影響を、4467 試験（1 年目）、4469 試験（1 年目）及び 4245 試験（4 年目）における体重の観測値を用いて、ソマプシタンの C_{avg} と体重との関連をグラフに示すことにより評価した〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 7-4〕。被験者背景の共変量（体重、性別、人種及び患者集団）が IGF-I 反応に与える影響（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量を用いて評価）は、相対的に小さい（0.5 SD スコア未満）か、有意ではなかった。
- 抗薬物抗体がソマプシタンの曝露量に与える影響については、グラフを用いた探索的な検討から、抗体の存在が曝露量に影響を与えることはないと考えられた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 7-6〕。

感度分析及びバリデーションプロットを含む母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデルの詳細については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7 及び Appendix F に示す。

2.7.2.1.4.5.3　ノルディトロピンのモデリング解析

ノルディトロピンのモデリング解析の全体的な目標は、SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児の治療に推奨されるソマプシタンの用量を支持するために、モデルに基づく比較を示すことであ

る。データ、ベースモデルの構築、及び共変量解析については、ソマプシタンと同様のアプローチを採用した。

ノルディトロピンのモデリング解析の情報については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Appendix M に示す。

2.7.2.1.4.6　内因性民族的要因及び外因性民族的要因の評価

内因性民族的要因が SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児の薬物動態及び薬力学的作用特性に与える影響は、2.7.2.3.4 項に示した曝露量ならびに IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に関する被験者背景の共変量のフォレストプロットにより評価した。2 歳以上の小児では、一般的に年齢と体重に強い相関があることから、独立した内因性民族的要因として年齢の検討は行わなかった。SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児では、外因性民族的要因の検討は実施しなかった。ソマプシタンの潜在的な薬物相互作用については、AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時に評価された。

2.7.2.1.4.7　曝露－反応解析

母集団薬物動態／薬力学解析の最終モデルは、シミュレーション及び曝露－反応モデルで用いる被験者ごとの推定値の予測に用いた。

母集団薬物動態／薬力学モデリングは、ソマプシタンの薬物動態／薬力学的作用特性の評価、IGF-I に関する用量－反応解析、ソマプシタンとノルディトロピンとの間の IGF-I の比較、共変量の影響の解析、投与方法の変更に関する解析、及び曝露－反応解析に用いた。母集団薬物動態／薬力学解析のフルモデル及び最終モデルでは、主要な薬物動態／薬力学的作用パラメータ（F_{rel}、k_{in} 及び E_{max}）において事前に規定した共変量を検討した〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5.2.2〕。第 2 相試験（4245 試験）及び第 3 相試験（4467 試験）から得られたデータに基づき、以下の有効性に関するエンドポイントの曝露－反応関係を評価した（SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児に適用される）。

定常状態での曝露の指標：

- 被験者ごとに予測した 52 週のソマプシタンの C_{avg}
- 被験者ごとに予測した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインから 52 週の変化量

以下の有効性に関するエンドポイントを曝露－反応解析に含めた：

- 成長速度（cm/年）
- 身長 SD スコアの変化量
- 成長速度 SD スコアの変化量

これらの解析における曝露の推定値は、母集団薬物動態／薬力学モデルを用いて得られた定常状態におけるソマプシタンの C_{avg} の被験者ごとの推定値及び定常状態における IGF-I_{avg} SD スコアの被験者ごとの推定値である。ソマプシタンの曝露－反応関係は、4245 試験及び 4467 試験の対照薬であるノルディトロピンで観測された反応と比較した。

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児の曝露－反応モデルの主要な点を以下に示す。

SGA 性低身長症

曝露－反応解析には、105 例の SGA 性低身長症小児を含めた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-5〕。曝露－反応モデルを用いたパラメータの推定値は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-23（ソマプシタンの曝露量に対する成長速度）、Table 11-24（平均 IGF-I 反応に対する成長速度）、Table 11-25（ソマプシタンの曝露量に対する成長速度 SD スコアの変化量）、Table 11-26（平均の IGF-I 反応に対する成長速度 SD スコアの変化量）、Table 11-27（ソマプシタンの曝露量に対する身長 SD スコアの変化量）、Table 11-28（平均の IGF-I 反応に対する身長 SD スコアの変化量）に示す。

NS における低身長

曝露－反応解析には、105 例の SGA 性低身長症小児及び 48 例の NS における低身長小児を含めた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-6〕。曝露－反応モデルを用いたパラメータの推定値は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-29（ソマプシタンの曝露量に対する成長速度）、Table 11-30（平均の IGF-I 反応に対する成長速度）、Table 11-31（ソマプシタンの曝露量に対する成長速度 SD スコアの変化量）、Table 11-32（平均の IGF-I 反応に対する成長速度 SD スコアの変化量）、Table 11-33（ソマプシタンの曝露量に対する身長 SD スコアの変化量）、Table 11-34（平均の IGF-I 反応に対する身長 SD スコアの変化量）に示す。

詳細については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 8 及び Section 9 に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

4245 試験（第 2 相試験）、4467 試験（第 3 相バスケット試験）及び 4469 試験（第 3 相バスケット試験）の主要な試験デザインの概要は表 2.7.2.1-1 に示した。SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験の詳細（薬物動態及び薬力学的作用評価用検体の採取方法を含む）は、Module 2.7.3.1.3.2 及び SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 4.1 に示す。

モデリング解析の詳細は、2.7.2.1.4.5 項及び SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 5 に示す。4245 試験（第 2 相試験）、4467 試験（第 3 相バスケット試験）及び 4469 試験（第 3 相バスケット試験）の母集団薬物動態／薬力学解析の結果は、2.7.2.3 項及び SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6 及び Section 7 に示す。

本概要で対象としたモデリング解析を補足するために使用したソマプシタンの単回投与から得られた薬物動態データについては、2.7.2.3.1.2 項に示す。本試験の目的、試験デザイン及び試験方法については、GHD の効能追加を目的とした承認事項一部変更承認申請時に提出した 4042 試験の治験総括報告書に示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児でのソマプシタンの週 1 回皮下投与の薬物動態及び薬力学的作用特性は、第 2 相試験（4245 試験）及び第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）で得られたデータに基づく母集団薬物動態／薬力学モデル解析を用いて評価した。解析を補足するために、小児 GHD 患者を対象とした臨床薬理試験（4042 試験）においてソマプシタンの単回投与後に得られた薬物動態データを用いた。各試験の主要な試験デザインの概要を表 2.7.2.1-1 に示した。ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性を 2.7.2.3.1 項及び 2.7.2.3.2 項にそれぞれ示す。

検証的第 3 相試験（4467 試験）で投与したソマプシタンの用量である 0.24 mg/kg 週 1 回投与の結果を主に示す。

ソマプシタンの臨床薬理開発プログラムの概要及び AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時に提出した資料については、2.7.2.1.2 項に示した。

2.7.2.3.1 薬物動態の特性

2.7.2.3.1.1 ソマプシタンの薬物動態の結果の概要

臨床薬理試験（4042 試験）では、小児 GHD 患者を対象として 0.02 mg/kg、0.04 mg/kg、0.08 mg/kg 及び 0.16 mg/kg のソマプシタンの単回皮下投与後の薬物動態を検討した。このデータは、GHD の効能追加を目的とした承認事項一部変更承認申請時に提出した。

4245 試験（SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験）では、用量反応を評価する試験のパート（26 週間の主要期間及び 26 週間の延長期間 I）において、ソマプシタンに割り付けられた小児に対して 3 つの用量（0.16 mg/kg、0.20 mg/kg 及び 0.24 mg/kg の週 1 回投与）のソマプシタンを投与した。その後、最初にソマプシタン又はノルディトロピンに無作為に割り付けられたすべての小児に対して、一律にソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を割り付けた。

4467 試験（主要な第 3 相試験）及び 4469 試験（補足的な第 3 相試験）においてソマプシタンに割り付けられた SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児は、0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けた。

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験におけるモデルから算出した薬物動態の結果の要約は、表 2.7.2.3-1（SGA 性低身長症）、表 2.7.2.3-2（NS における低身長）に示す。0.24 mg/kg 週 1 回投与の用量のソマプシタンの定常状態における薬物動態特性の評価は、主にこれらの試験の併合データから推定したパラメータにより行った。

表 2.7.2.3-1　　モデルで算出した定常状態におけるソマプシタンの薬物動態〔4245 試験（52 週、104 週、156 週、208 週のデータ）、4467 試験（52 週までのデータ）及び 4469 試験（52 週までのデータ）、SGA 性低身長症〕

Study	Dose (mg/kg/week)	Population	Study year	n	C_{avg} (ng/mL) Geometric mean (CV)	C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)	R_{acc} Mean (SD)	t_{max} (h) Mean (SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean (SD)
4245+4467+4469	0.24	SGA	1	92	126.7 (38.9%)	420.2 (33.2%)	1.07 (0.03)	22.2 (4.3)	36.9 (2.2)
4469	0.24	SGA	1	12	96.6 (26.6%)	351.1 (26.8%)	1.06 (0.02)	20.4 (4.2)	37.5 (1.9)
4467	0.24	SGA	1	68	130.6 (37.1%)	431.2 (30.5%)	1.06 (0.03)	22.2 (3.8)	37.2 (1.7)
4245	0.24	SGA	1	12	140.0 (48.8%)	434.3 (48.7%)	1.07 (0.06)	23.7 (6.5)	34.8 (3.2)
4245	0.2	SGA	1	13	71.4 (39.0%)	235.1 (45.6%)	1.09 (0.03)	23.8 (5.5)	36.3 (3.3)
4245	0.16	SGA	1	12	46.4 (38.7%)	196.4 (46.6%)	1.07 (0.03)	16.4 (2.8)	38.2 (1.5)
4245	0.24	SGA	2	16	127.1 (51.4%)	408.5 (47.2%)	1.07 (0.05)	22.9 (5.7)	35.5 (3.2)
4245	0.24	SGA	3	46	118.8 (39.4%)	384.8 (37.8%)	1.07 (0.04)	23.4 (5.3)	36.5 (2.9)
4245	0.24	SGA	4	58	113.5 (39.6%)	372.8 (39.4%)	1.07 (0.04)	23.0 (5.0)	36.7 (2.7)
4245	0.2	SGA	2	11	70.2 (40.3%)	227.5 (49.5%)	1.09 (0.04)	24.2 (5.6)	36.3 (3.5)
4245	0.2	SGA	3	4	73.2 (65.7%)	260.9 (75.6%)	1.08 (0.04)	19.8 (3.5)	37.3 (1.8)
4245	0.16	SGA	2	11	47.4 (33.5%)	199.0 (46.3%)	1.07 (0.03)	16.7 (2.6)	38.0 (1.3)
4245	0.16	SGA	3	5	47.2 (38.4%)	194.5 (56.9%)	1.07 (0.04)	16.6 (3.4)	38.1 (0.9)

Abbreviations: C_{avg}: Average steady-state concentration in a dosing interval; C_{max}: Maximum concentration; CV: coefficient of variation (%); R_{acc}: accumulation ratio at steady-state compared to single dose; SD: standard deviation, $t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time of maximum somapacitan concentration.

表 2.7.2.3-2　　モデルで算出した定常状態におけるソマプシタンの薬物動態〔4467 試験（52 週までのデータ）及び 4469 試験（52 週までのデータ）、NS における低身長〕

Study	Dose (mg/kg/week)	Population	Study year	n	C_{avg} (ng/mL) Geometric mean (CV)	C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)	R_{acc} Mean (SD)	t_{max} (h) Mean (SD)	$t_{1/2}$ (h) Mean (SD)
4467+4469	0.24	NS	1	62	142.1 (39.2%)	435.3 (35.3%)	1.06 (0.03)	23.4 (4.9)	36.4 (1.5)
4469	0.24	NS	1	13	108.0 (46.9%)	344.7 (40.4%)	1.08 (0.04)	23.6 (6.9)	36.7 (2.0)
4467	0.24	NS	1	49	152.8 (33.5%)	463.1 (31.1%)	1.06 (0.02)	23.3 (4.3)	36.3 (1.4)

Abbreviations: C_{avg}: Average steady-state concentration in a dosing interval; C_{max}: Maximum concentration; CV: coefficient of variation (%); R_{acc}: accumulation ratio at steady-state compared to single dose; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time of maximum somapacitan concentration.

モデルから算出した定常状態におけるソマプシタンの曝露量（人種別）は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-35（SGA 性低身長症）及び Table 11-37（NS における低身長）に示す。

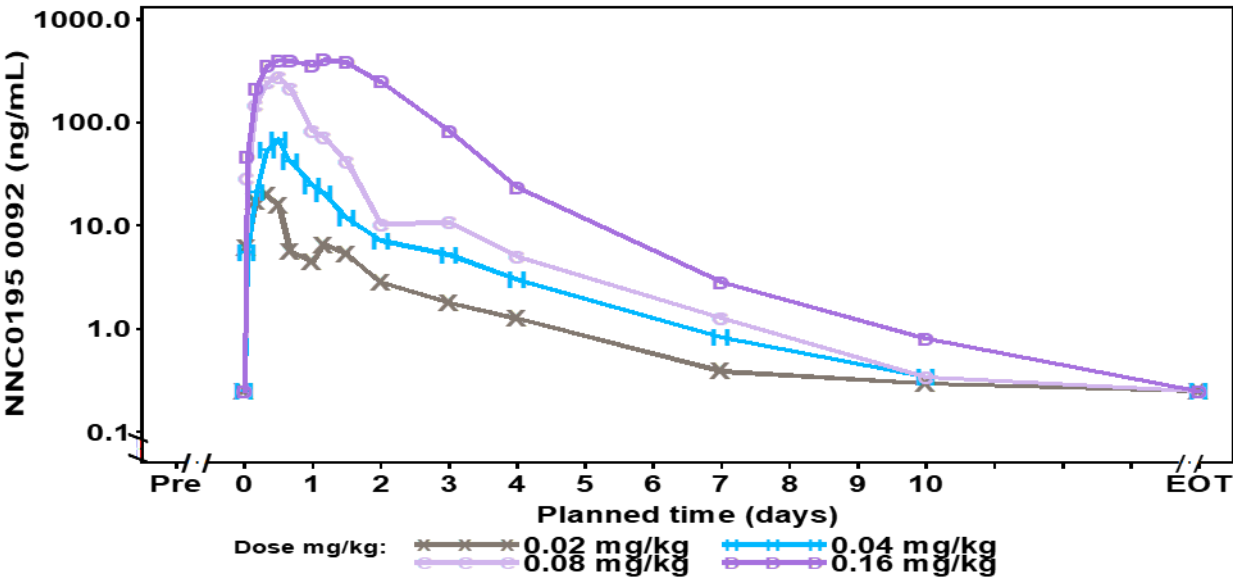
以下の項には、4245 試験、4467 試験、4469 試験及び 4042 試験（GHD の効能追加を目的とした承認事項一部変更承認申請時に提出）におけるモデリング解析に基づくソマプシタンの薬物動態特性を記述する。内因性民族的要因の影響については、2.7.2.3.4 項に示す。投与方法に関する薬物動態の結果については、2.7.2.3.6 項に示す。

2.7.2.3.1.2　　単回投与後の薬物動態

解析を補足するため、臨床薬理試験（4042 試験）におけるソマプシタンの単回投与後に得られた薬物動態データを使用した。本試験では、小児 GHD 患者を対象として、0.02 mg/kg、0.04 mg/kg、0.08 mg/kg 及び 0.16 mg/kg のソマプシタンの単回皮下投与後の薬物動態特性を評価した。

4042 試験の小児 GHD 患者における単回投与後の平均血清中ソマプシタン濃度推移プロファイルを図 2.7.2.3-1 に示す。

図 2.7.2.3-1　　小児 GHD 患者における単回投与後の平均血清中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（4042 試験）



Abbreviations: EOT: End of trial; NNC0195 0092: somapacitan

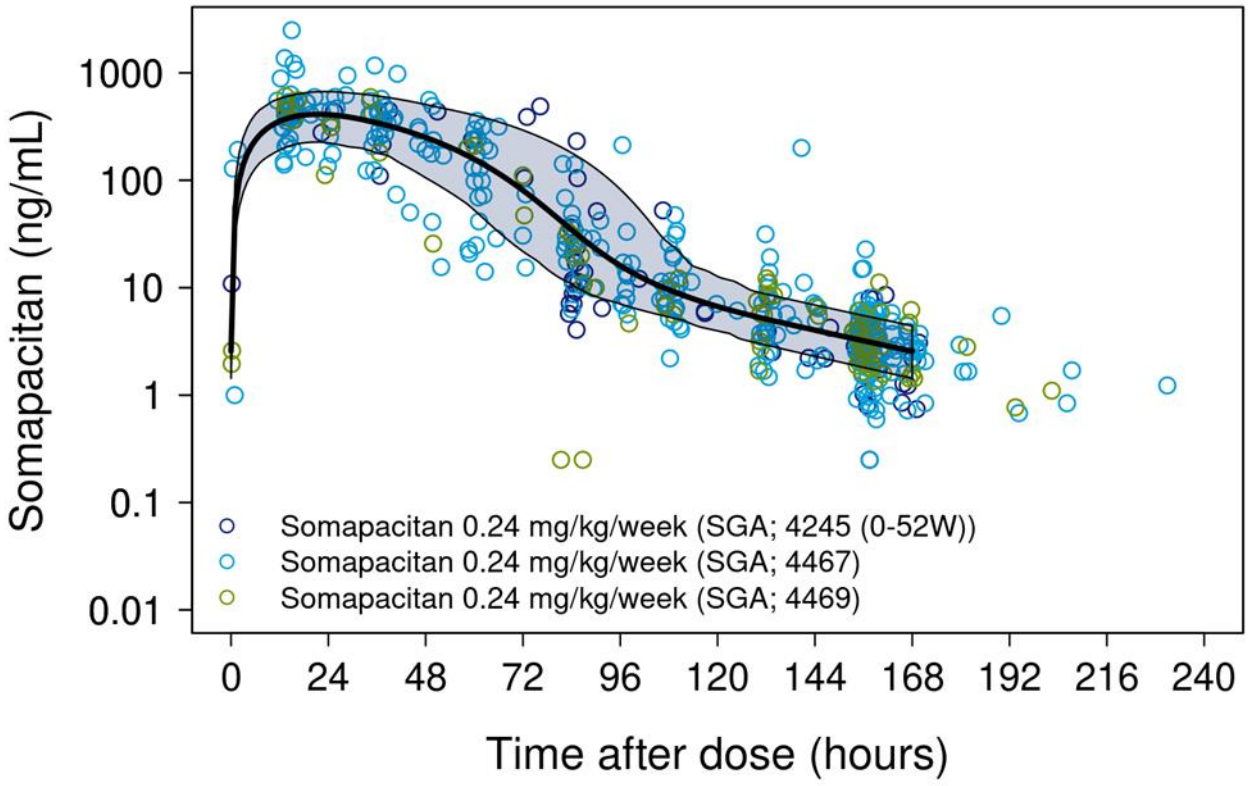
2.7.2.3.1.3　　定常状態における薬物動態

ソマプシタンの定常状態における薬物動態特性は、第 2 相試験（4245 試験）、第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）で得られたデータを用いた母集団薬物動態／薬力学モデル解析に基づき評価した。

2.7.2.3.1.3.1　　SGA 性低身長症

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の SGA 性低身長症小児について、モデルから算出した定常状態における被験者ごとの推定値に基づく薬物動態プロファイルの幾何平均と 90%予測区間を、被験者ごとの薬物動態の観測値と重ね合わせて図 2.7.2.3-2 に示す。試験別の薬物動態プロファイルは、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 6-8A（4467 試験）、Figure 6-8B（4469 試験）及び Figure 6-9（4245 試験）に示す。

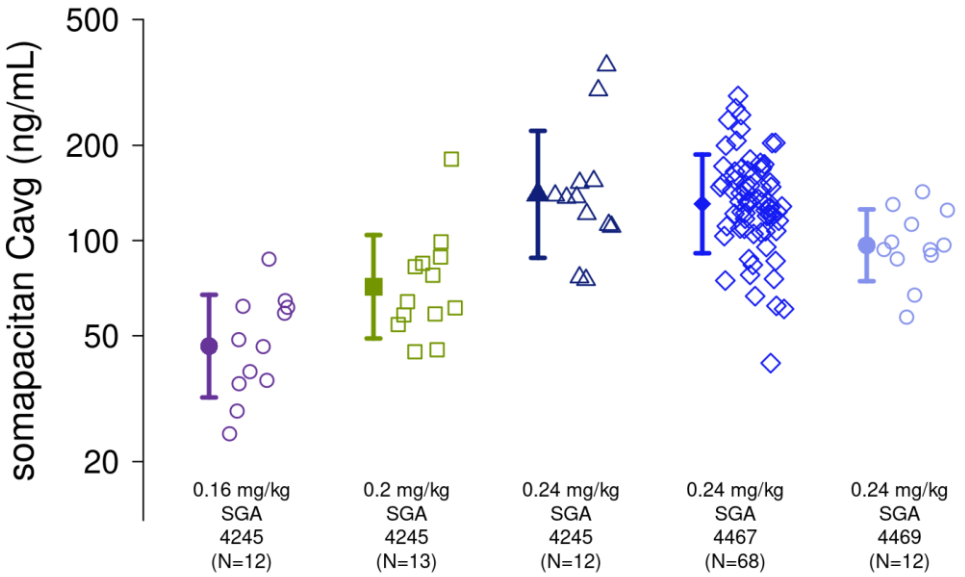
図 2.7.2.3-2　　モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイル（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）



Notes: Full lines are geometric means of individual estimates at steady-state week 52 for studies 4245, 4467 and 4469. Areas are 90% range of individual estimates. Symbols are individual observed concentrations for week 4-52 in studies 4245, 4467 and 4469.

4245 試験では、0.16 mg/kg、0.20 mg/kg、及び 0.24 mg/kg の用量の週 1 回投与において、ソマプシタン濃度の平均（C_{avg}）及び C_{max} は用量の増加に伴い増加した（表 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-3）。0.24 mg/kg 週 1 回投与の C_{avg} の推定値は、4245 試験と 4467 試験で同様であり、4469 試験では低かった（表 2.7.2.3-1）。

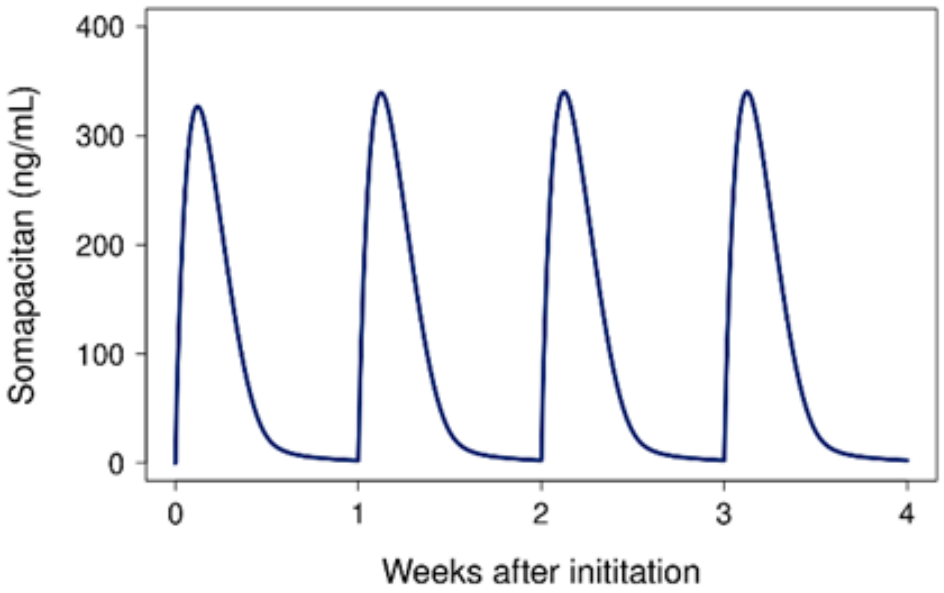
図 2.7.2.3-3　　被験者ごとのソマプシタン曝露量の推定値（用量別）（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）



Notes: Open symbols are individual exposure estimates by dose. Closed symbols and bars indicate geometric means and standard deviations. Data are from year 1 in study 4245 by dose level, year 1 in study 4467 and year 1 in study 4469.
Abbreviations: C_{avg}: average steady-state concentration in a dosing interval.

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくと、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における最高血清中ソマプシタン濃度到達時間（t_{max}）の平均は 22.2 時間であった（表 2.7.2.3-1）。表 2.7.2.3-1 に提示した併合データから、ソマプシタンの終末相半減期の平均は 36.9 時間であり、168 時間の投与間隔と比較して短かった。さらに、累積率は 1.07 と小さかったことから、ソマプシタンが投与間隔の間に体内からほぼ消失することが示唆された。投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に到達し、累積の程度は小さかった（図 2.7.2.3-4）。

図 2.7.2.3-4　　モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始後の薬物動態プロファイル（SGA 性低身長症）

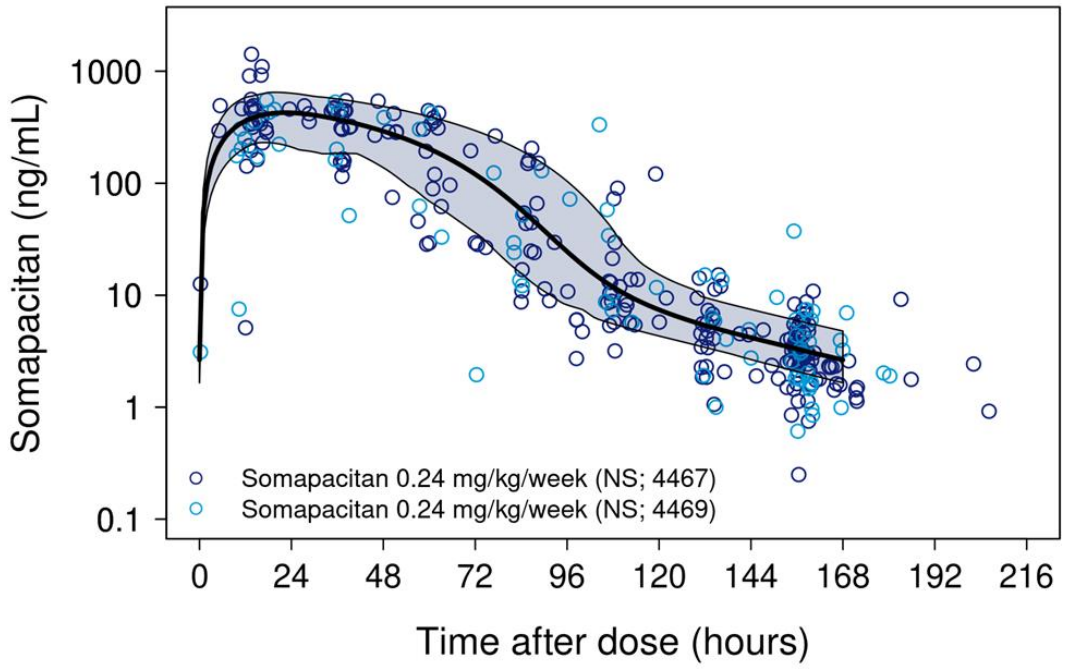


Notes: Lines are geometric means of individual predictions following treatment initiation. Week 0 represents first dose.

2.7.2.3.1.3.2　　NS における低身長

4467 試験及び 4469 試験の NS における低身長小児について、モデルから算出した定常状態における被験者ごとの推定値に基づく薬物動態プロファイルの幾何平均と 90%予測区間を、被験者ごとの薬物動態の観測値と重ね合わせて図 2.7.2.3-5 に示す。試験別の薬物動態プロファイルは、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 7-8A（4467 試験）及び Figure 7-8B（4469 試験）に示す。

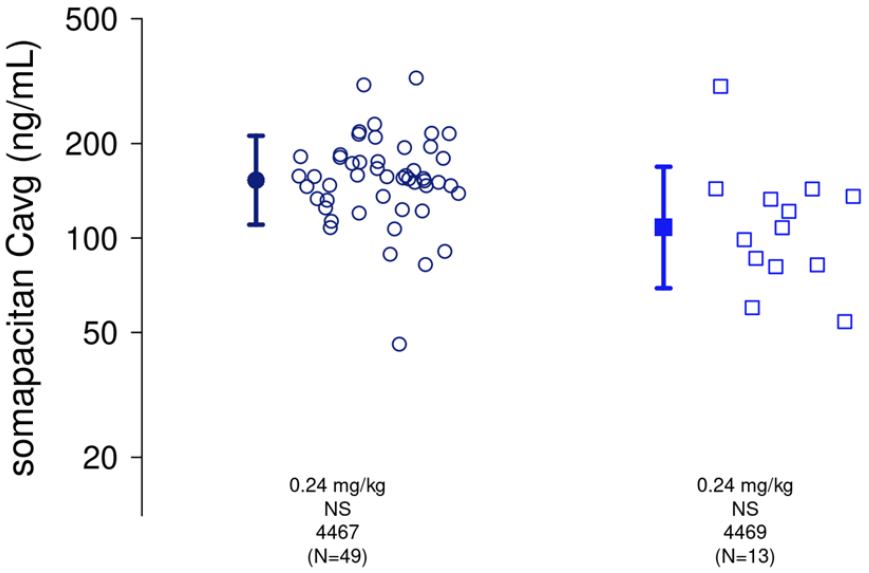
図 2.7.2.3-5　　モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイル（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）



Note: Full lines are geometric means of individual estimates at steady-state week 52 for studies 4467 and 4469. Areas are 90% range of individual estimates. Symbols are individual observed concentrations for week 4-52.

モデルから算出した 0.24 mg/kg 週 1 回投与の C_{avg} 及び C_{max} の推定値は、4467 試験と比較して 4469 試験で低かった（表 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-6）。

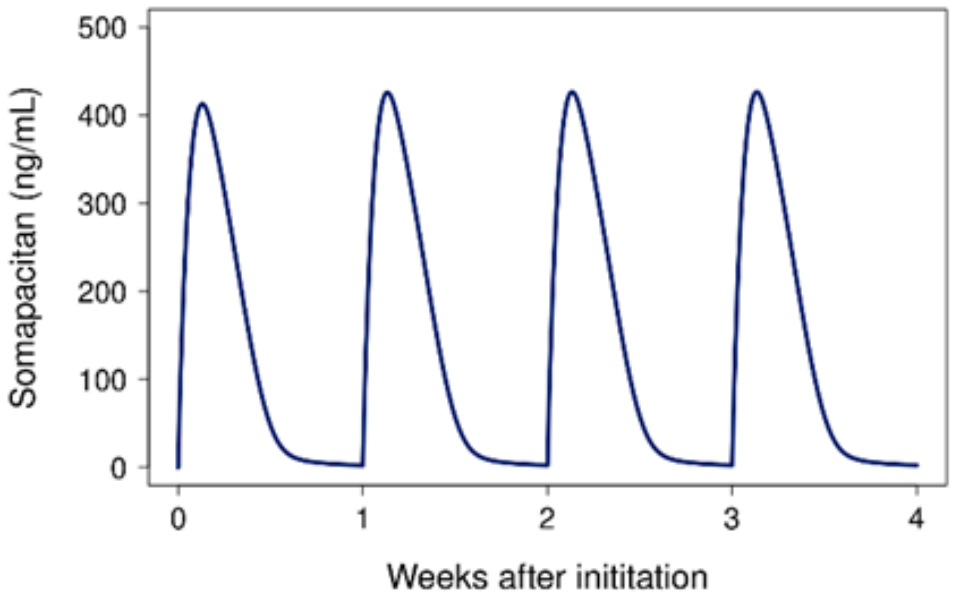
図 2.7.2.3-6　　被験者ごとのソマプシタン曝露量の推定値（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）



Notes: Open symbols are individual exposure estimates. Closed symbols and bars indicate geometric means and standard deviations. Data are from studies 4467 and 4469 for the 0.24 mg/kg/week dose level.
Abbreviations: C_{avg}: average steady-state concentration in a dosing interval.

4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくと、定常状態における最高血清中ソマプシタン濃度到達時間（t_{max}）の平均は 23.4 時間であった（表 2.7.2.3-2）。表 2.7.2.3-2 に提示した併合データから、ソマプシタンの終末相半減期の平均は 36.4 時間であり、168 時間の投与間隔と比較して短かった。さらに、累積率は 1.06 と小さかったことから、ソマプシタンが投与間隔の間に体内からほぼ消失することが示唆された。投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に到達し、累積の程度は小さかった（図 2.7.2.3-7）。

図 2.7.2.3-7　　モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始後の薬物動態プロファイル（NS における低身長）



Notes: Lines are geometric means of individual predictions following treatment initiation. Week 0 represents first dose.

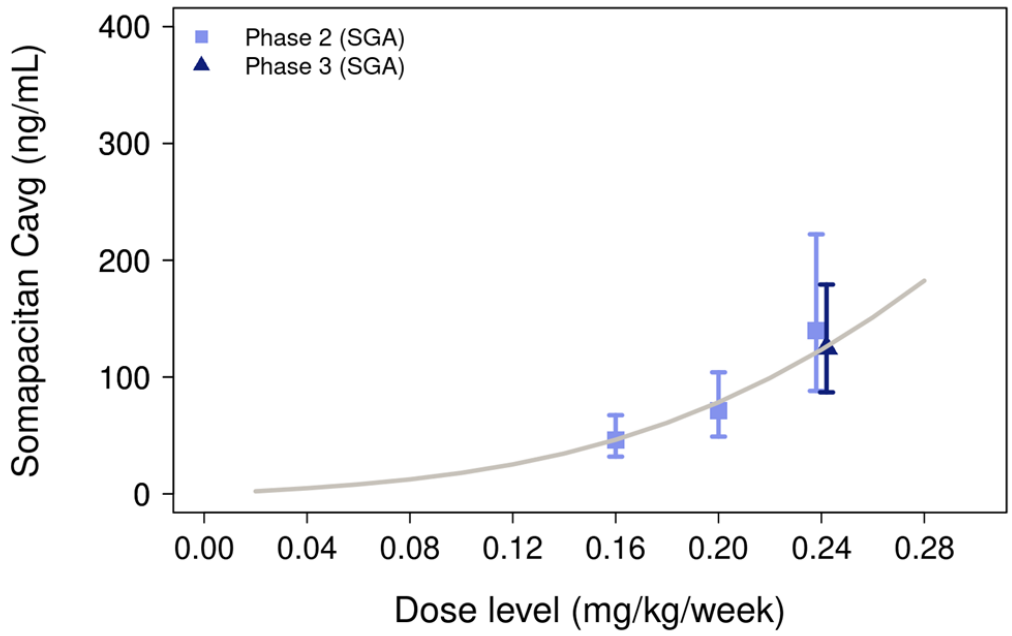
2.7.2.3.1.4　　薬物動態の用量依存性

ソマプシタンの用量反応は、第 2 相試験（4245 試験）及び第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）のソマプシタンの非線形関係に基づき、SGA 性低身長症小児において評価した。NS における低身長小児については、1 用量（0.24 mg/kg 週 1 回投与）のみを試験で使用したことから用量－反応関係は評価できず、SGA 性低身長症小児から得られたデータを最適な代替データとして使用した（図 2.7.2.3-9）。

母集団薬物動態／薬力学モデルでは、ソマプシタンの非線形の用量－曝露関係が正確に記述された（図 2.7.2.3-8）。4245 試験（0.16 mg/kg～0.24 mg/kg 週 1 回投与）、4467 試験（0.24 mg/kg 週 1 回投与）及び 4469 試験（0.24 mg/kg 週 1 回投与）の SGA 性低身長症小児において、定常状態では、ソマプシタンの用量比例性を上回る曝露量の増加を示す非線形の用量－曝露関係が認められた（図 2.7.2.3-8）。これらの所見は、小児 GHD 患者、AGHD 患者及び健康成人で認められた非線形性と一致するものであった [11]。

SGA 性低身長症

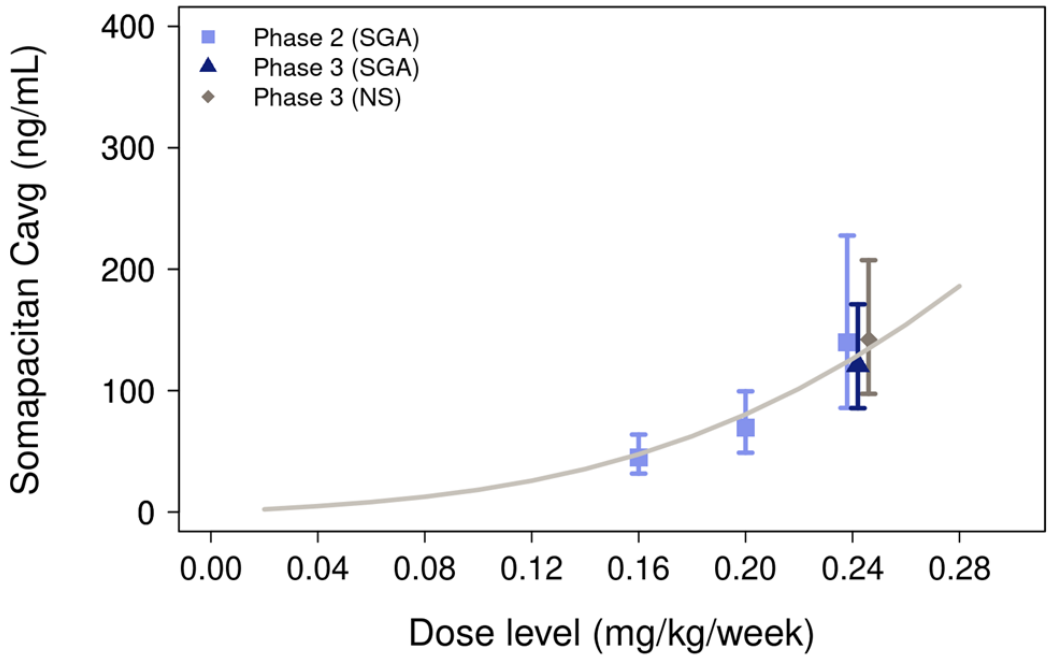
図 2.7.2.3-8　　ソマプシタンの用量－曝露関係（第 2 相試験及び第 3 相試験、SGA 性低身長症）



Notes: Closed symbols with bars indicate geometric means with standard deviation for estimated exposure in studies 4245, 4467 and 4469. Lines are geometric means of individual predictions for participants in studies 4245, 4467 and 4469 across the dose range of 0.16 to 0.24 mg/kg/week.
Abbreviations: C_{avg}: average concentration in a dosing interval.

NS における低身長

図 2.7.2.3-9　　ソマプシタンの用量－曝露関係（第 2 相試験及び第 3 相試験、SGA 性低身長症及び NS における低身長）



Notes: Closed symbols with bars indicate geometric means with standard estimated exposure in studies 4245, 4467 and 4469. Lines are geometric means of individual predictions for participants in studies 4245, 4467 and 4469 across the dose range of 0.16 to 0.24 mg/kg/week.
Abbreviations: C_{avg}: average concentration in a dosing interval.

2.7.2.3.1.5　　変動

GHD の効能追加を目的とした承認事項一部変更承認申請時に提出した資料に示したように、ソマプシタンを単回投与した 4042 試験では、小児 GHD 患者における 0.16 mg/kg のソマプシタン投与後の総変動（変動係数）は、$AUC_{0\text{-}168h}$ で 23.2%であり、C_{max} で 30.7%であった。

SGA 性低身長症小児については、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いたモデルから推定されたソマプシタンの薬物動態パラメータに基づくと、0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態の変動（変動係数）は、C_{avg} で 38.9%、C_{max} で 33.2%であった（表 2.7.2.3-1）。

NS における低身長小児については、4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いたモデルから推定されたソマプシタンの薬物動態パラメータに基づくと、0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態の変動（変動係数）は、C_{avg} で 39.2%、C_{max} で 35.3%であった（表 2.7.2.3-2）

2.7.2.3.1.6　　分布

ソマプシタンは非線形の薬物動態特性を示すことから、分布容積の推定値の解釈には注意を要する。ソマプシタンの薬物動態／薬力学モデリング解析に基づく定常状態の分布容積（V/F）は、SGA 性

低身長症小児で 2.97 L（95%信頼区間：2.48; 3.46）、NS における低身長小児で 3.23 L（95%信頼区間：2.76; 3.70）であった。

詳細については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-11 及び Table 11-15 に示す。

2.7.2.3.1.7　代謝及び排泄

ソマプシタンの代謝については、AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時に資料を提出していることから、本概要には含めない。ソマプシタンは非線形の薬物動態特性を示すため、ソマプシタンの消失を示すパラメータとして、クリアランス（CL/F）は適切ではないと考えられることから、本概要には提示しない。

SGA 性低身長症小児については、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いたモデルから推定されたソマプシタンの薬物動態パラメータに基づくと、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の $t_{1/2}$ の平均は 36.9 時間と推定された（表 2.7.2.3-1）。

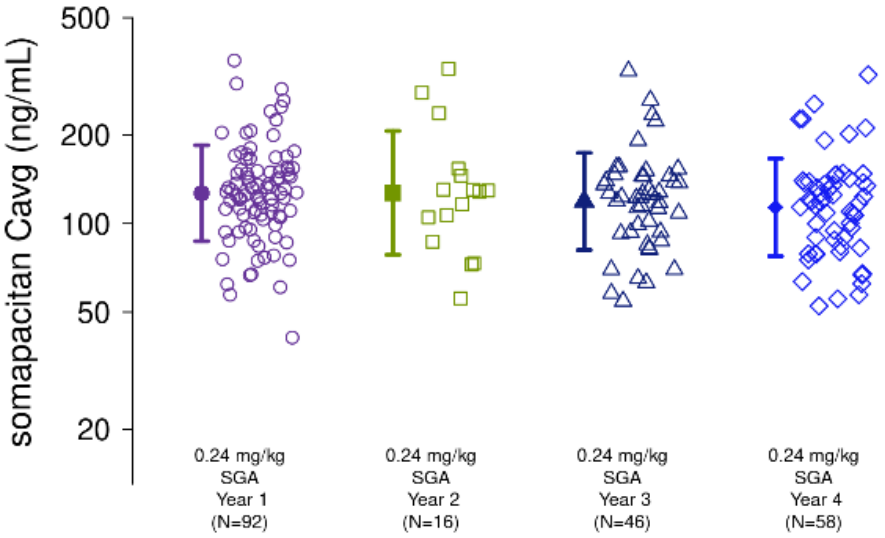
NS における低身長小児については、4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いたモデルから推定されたソマプシタンの薬物動態パラメータに基づくと、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の $t_{1/2}$ の平均は 36.4 時間と推定された（表 2.7.2.3-2）。

詳細については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.6.1 及び Section 7.6.1 に示す。

2.7.2.3.1.8　薬物動態の時間依存性

ソマプシタン曝露量の経時的な推移を評価するため、4245 試験（4 年）、4467 試験（1 年）及び 4469 試験（1 年）における SGA 性低身長症小児での 0.24 mg/kg 週 1 回投与のソマプシタンの C_{avg} を投与期間別に算出した（図 2.7.2.3-10）。4245 試験では、4 年間の投与期間を通じてソマプシタン曝露量は安定していた。

図 2.7.2.3-10　　ソマプシタンの薬物動態の推移（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）



Notes: Open symbols are individual exposure estimates by dose and year. Closed symbols and bars indicate geometric means and standard deviations. Data are from year 1-4 in study 4245, year 1 in study 4467 and year 1 in study 4469 for the 0.24 mg/kg/week dose level.
Abbreviations: C_{avg}: average steady-state concentration in a dosing interval.

2.7.2.3.1.9　　投与部位

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験では、投与部位を大腿部、臀部、上腕部又は腹部とし、投与のたびにこれらの部位の中でローテーションすることとしていた。各被験者の投与部位の情報は収集していない。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験では、いずれの投与部位の薬物動態のデータも区別なく得られた。異なる投与部位での投与後のソマプシタンの薬物動態を比較するための薬物動態試験は実施していない。

2.7.2.3.1.10　　薬物動態特性の結論

SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児において、第 2 相試験（4245 試験）及び第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）での薬物動態評価用のスパースサンプリングにより母集団薬物動態／薬力学モデリングを実施した。4245 試験では、4 年間の投与期間を通じてソマプシタンの曝露量は安定していた。

SGA 性低身長症

- SGA 性低身長症小児では、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくソマプシタンの累積率は小さく（R_{acc}：1.07）、ソマプシタンは投与間隔（168 時間）の間に体内からほぼ消失し、ソマプシタンの週 1 回投与は投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に到達することが示唆された。
- 4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における t_{max} の平均は、22.2 時間であった。

- 4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いたモデルに基づくソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における $t_{1/2}$ の平均は、36.9 時間と推定された。
- 4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いたモデルに基づくソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における変動（変動係数）は、C_{avg} で 38.9%、C_{max} で 33.2%と推定された。
- ソマプシタンの薬物動態／薬力学モデリング解析に基づく定常状態における分布容積（V/F）は、SGA 性低身長症小児で 2.97 L（95%信頼区間：2.48; 3.46）であった。

NS における低身長

- NS における低身長小児では、4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくソマプシタンの累積率は小さく（R_{acc}：1.06）、ソマプシタンは投与間隔（168 時間）の間に体内からほぼ消失し、ソマプシタンの週 1 回投与は投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に到達することが示唆された。
- 4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における t_{max} の平均は、23.4 時間であった。
- 4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いたモデルに基づくソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における $t_{1/2}$ の平均は、36.4 時間と推定された。
- 4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いたモデルに基づくソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における変動（変動係数）は、C_{avg} で 39.2%、C_{max} で 35.3%と推定された。
- ソマプシタンの薬物動態／薬力学モデリング解析に基づく定常状態における分布容積（V/F）は、NS における低身長小児で 3.23 L（95%信頼区間：2.76; 3.70）であった。

2.7.2.3.2 薬力学的作用の特性

2.7.2.3.2.1 薬力学的作用の結果の概要

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験での薬物動態及び薬力学的作用評価用のスパースサンプリングに基づく母集団薬物動態／薬力学モデリングを用いて、IGF-I に関するパラメータを推定した。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の試験別及び併合データを用いてモデルから算出した薬力学的作用の結果について、SGA 性低身長症小児は表 2.7.2.3-3、NS における低身長小児は表 2.7.2.3-4 に要約する。
0.24 mg/kg 週 1 回投与のソマプシタンの定常状態における薬力学的作用特性は、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データから推定したパラメータで主に評価した。

表 2.7.2.3-3　　モデルで算出した定常状態におけるソマプシタンの薬力学的作用（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）

Study	Dose (mg/kg/week)	Population	Study year	n	IGF-I_{avg} (ng/mL) Geometric mean (CV)	IGF-I_{avg} SDS Mean (SD)	Change from baseline IGF-I_{avg} SDS Mean (SD)	IGF-I_{max} SDS Mean (SD)	IGF-I_{min} SDS Mean (SD)	IGF-I t_{max} (h) Mean (SD)
4245+4467+4469	0.24	SGA	1	92	311.4 (35.0%)	2.17 (0.84)	2.56 (0.87)	3.25 (0.84)	0.78 (0.90)	64.6 (7.6)
4469	0.24	SGA	1	12	545.1 (21.4%)	2.22 (0.69)	1.91 (0.72)	3.19 (0.64)	1.11 (0.83)	58.8 (5.3)
4467	0.24	SGA	1	68	279.0 (26.7%)	2.10 (0.85)	2.65 (0.87)	3.20 (0.85)	0.67 (0.90)	65.0 (7.2)
4245	0.24	SGA	1	12	331.7 (27.6%)	2.52 (0.92)	2.74 (0.70)	3.58 (0.98)	1.06 (0.95)	68.0 (8.7)
4245	0.2	SGA	1	13	277.1 (16.2%)	1.78 (0.76)	2.04 (0.59)	2.79 (0.79)	0.57 (0.71)	58.5 (5.4)
4245	0.16	SGA	1	12	232.6 (21.6%)	1.23 (0.89)	1.70 (0.45)	2.27 (0.98)	0.18 (0.85)	46.6 (4.5)
4245	0.24	SGA	2	16	360.4 (25.4%)	2.34 (1.06)	2.78 (0.79)	3.39 (1.11)	0.95 (1.02)	65.8 (9.3)
4245	0.24	SGA	3	46	371.7 (24.0%)	2.19 (0.92)	2.73 (0.85)	3.23 (0.95)	0.85 (0.90)	64.6 (7.2)
4245	0.24	SGA	4	58	419.1 (25.2%)	2.25 (0.90)	2.71 (0.84)	3.28 (0.92)	0.96 (0.90)	63.7 (6.9)
4245	0.2	SGA	2	11	323.1 (18.4%)	2.01 (0.66)	2.18 (0.59)	2.99 (0.71)	0.83 (0.62)	58.6 (4.8)
4245	0.2	SGA	3	4	432.3 (14.0%)	2.18 (1.04)	2.40 (0.37)	3.15 (1.16)	1.09 (0.88)	56.0 (6.3)
4245	0.16	SGA	2	11	253.7 (22.0%)	1.29 (0.88)	1.69 (0.51)	2.32 (0.98)	0.25 (0.86)	47.2 (3.2)
4245	0.16	SGA	3	5	290.3 (13.7%)	1.12 (0.82)	1.73 (0.52)	2.12 (1.04)	0.12 (0.70)	47.6 (4.0)

Abbreviations: CV: coefficient of variation; IGF-I: insulin-like growth factor I; IGF-I_{avg}: average IGF-I in a dosing interval; IGF-I_{tmax}: time to maximum IGF-I; max: maximum; min: minimum; SD: standard deviation; SDS: standard deviation score.

表 2.7.2.3-4　　モデルで算出した定常状態におけるソマプシタンの薬力学的作用（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）

Study	Dose (mg/kg/week)	Population	Study year	n	IGF-I_{avg} (ng/mL) Geometric mean (CV)	IGF-I_{avg} SDS Mean (SD)	Change from baseline IGF-I_{avg} SDS Mean (SD)	IGF-I_{max} SDS Mean (SD)	IGF-I_{min} SDS Mean (SD)	IGF-I t_{max} (h) Mean (SD)
4467+4469	0.24	NS	1	62	256.5 (35.5%)	1.13 (0.92)	2.31 (0.77)	2.08 (1.00)	-0.20 (0.89)	68.2 (7.3)
4469	0.24	NS	1	13	376.5 (29.6%)	0.88 (0.75)	1.72 (0.94)	1.58 (0.76)	-0.00 (0.83)	64.0 (9.6)
4467	0.24	NS	1	49	231.6 (28.7%)	1.20 (0.96)	2.46 (0.64)	2.21 (1.02)	-0.25 (0.91)	69.3 (6.2)

Abbreviations: CV: coefficient of variation; IGF-I: insulin-like growth factor I; IGF-I_{avg}: average IGF-I in a dosing interval; IGF-I_{tmax}: time to maximum IGF-I; max: maximum; min: minimum; SD: standard deviation; SDS: standard deviation score.

被験者ごとに予測した定常状態における IGF-I パラメータの人種別の要約は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Table 11-36（SGA 性低身長症小児）及び Table 11-38（NS における低身長小児）に示す。

以下の項には、モデルから算出したソマプシタンの薬力学的作用プロファイルデータに基づくソマプシタンの薬力学的作用特性を総合的に記述する。内因性民族的要因の影響については、2.7.2.3.4 項に示す。投与方法に関する薬力学的作用の結果については、2.7.2.3.6 項に示す。

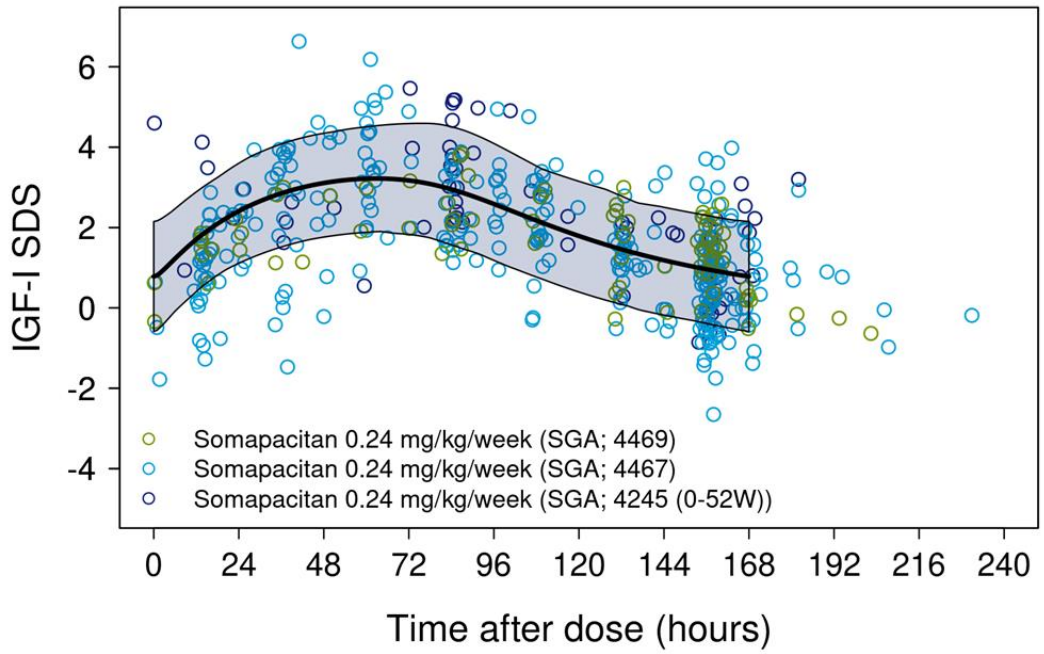
2.7.2.3.2.2　　定常状態における薬力学的作用

ソマプシタンの定常状態における薬力学的作用特性は、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験（該当する場合）の併合データを用いた母集団薬物動態／薬力学モデル解析により評価した。モデルから推定したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における IGF-I SD スコアのプロファイルについて、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の SGA 性低身長症小児は図 2.7.2.3-11、4467 試験及び 4469 試験の NS における低身長小児は図 2.7.2.3-13 に示す。

2.7.2.3.2.2.1　　SGA 性低身長症

モデルから算出した IGF-I プロファイルは、試験別に SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 6-12（4467 試験及び 4469 試験）ならびに Figure 6-13（4245 試験）に示す。定常状態における IGF-I プロファイルから、ソマプシタンが週 1 回投与に適していることが示された。

図 2.7.2.3-11　　モデルで算出した定常状態における IGF-I SD スコアのプロファイル（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）

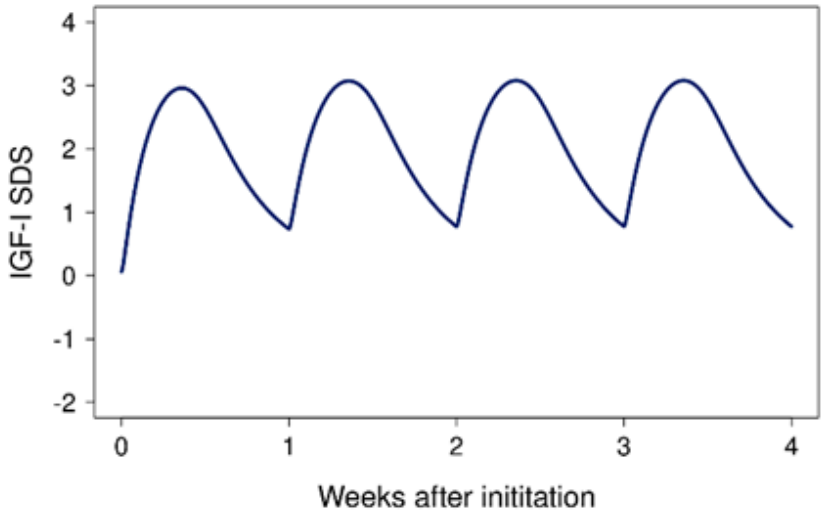


Notes: Full lines are means of individual estimates at steady-state week 52 for studies 4245, 4467 and 4469. Areas are 90% range of individual estimates. Symbols are individual observed IGF-I SDS for week 4 to 52 in studies 4245, 4467 and 4469.

SGA 性低身長症小児について、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の IGF-I_{avg} SD スコアの平均は 2.17 であり、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の平均は 2.56 であった（表 2.7.2.3-3）。定常状態における最高血中 IGF-I 濃度到達時間（IGF-I t_{max}）の平均は 64.6 時間であった（表 2.7.2.3-3）。

投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に達し、累積の程度は小さかった（図 2.7.2.3-12）。投与中止後、IGF-I 濃度は最終投与から 1～2 週間でベースラインのレベルになり、ソマプシタンは 1 週間以内に体内から消失した〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.6.6〕。

図 2.7.2.3-12　　モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始後の IGF-I SD スコアのプロファイル（SGA 性低身長症）

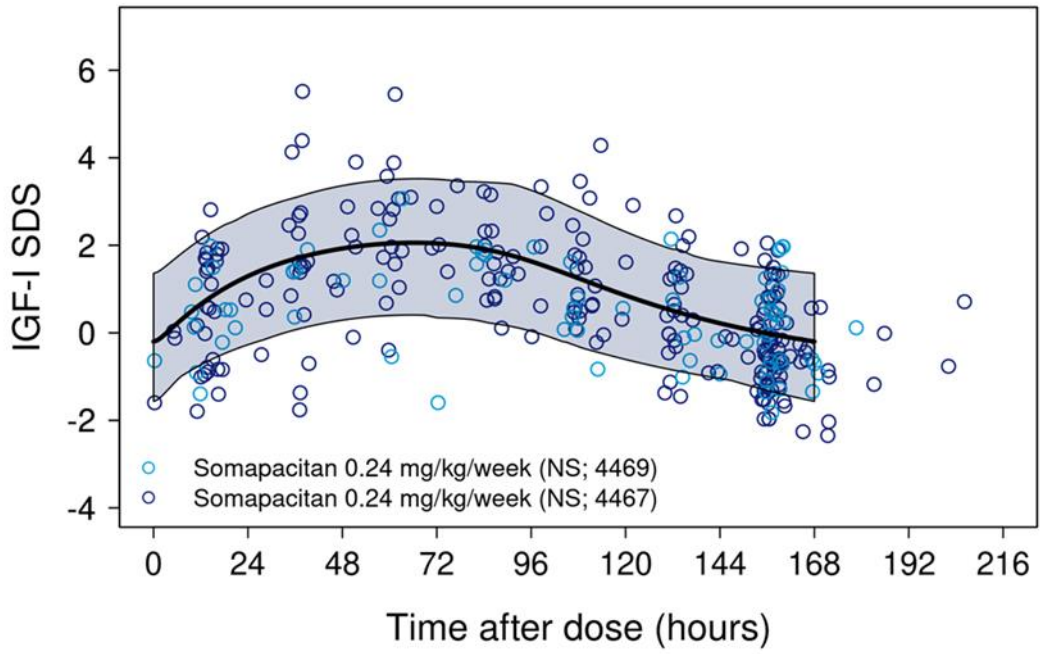


Notes: Lines are means of individual predictions following treatment initiation. Week 0 represents first dose

2.7.2.3.2.2.2　　NS における低身長

モデルから算出した IGF-I プロファイルは、試験別に SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 7-11（4467 試験及び 4469 試験）に示す。定常状態における IGF-I プロファイルから、ソマプシタンが週 1 回投与に適していることが示された。

図 2.7.2.3-13　　モデルで算出した定常状態における IGF-I SD スコアのプロファイル（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）

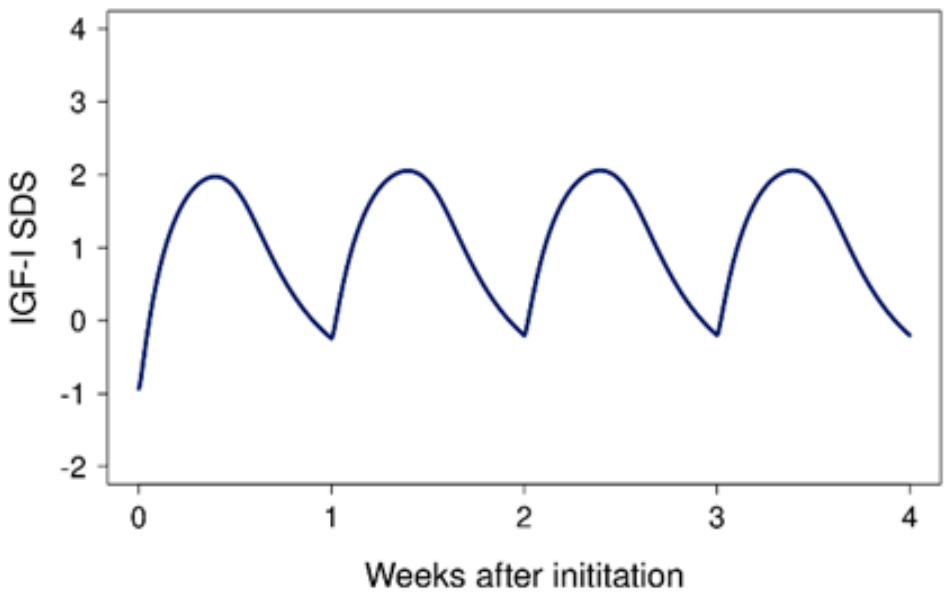


Notes: Full lines are means of individual estimates at steady-state week 52 for studies 4467 and 4469. Areas are 90% range of individual estimates. Symbols are individual observed IGF-I SDS for week 4 to 52 in studies 4467 and 4469.

NS における低身長小児について、4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の IGF-I_{avg} SD スコアの平均は 1.13 であり、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の平均は 2.31 であった（表 2.7.2.3-4）。定常状態における最高血中 IGF-I 濃度到達時間（IGF-I t_{max}）の平均は 68.2 時間であった（表 2.7.2.3-4）。

投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に達し、累積の程度は小さかった（図 2.7.2.3-14）。投与中止後、IGF-I 濃度は最終投与から 1～2 週間でベースラインのレベルになり、ソマプシタンは 1 週間以内に体内から消失した〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.6.6〕。

図 2.7.2.3-14　　モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始後の IGF-I SD スコアのプロファイル（NS における低身長）



Notes: Lines are means of individual predictions following treatment initiation. Week 0 represents first dose.

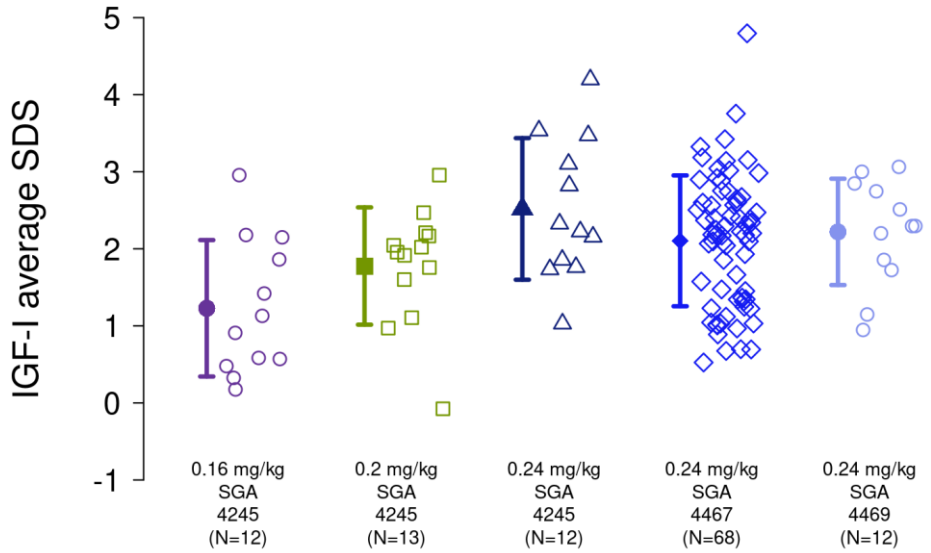
2.7.2.3.2.3　　IGF-I の用量反応

IGF-I の用量反応解析は、第 2 相試験（4245 試験）ならびに第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）の母集団薬物動態／薬力学モデル解析に基づく。用量－反応関係は、SGA 性低身長症小児において評価した（2.7.2.3.2.3.1 項）。NS における低身長小児では 1 用量（0.24 mg/kg 週 1 回投与）のみを試験で使用したことから、用量－反応関係を評価することができず、SGA 性低身長症小児から得られたデータを最適な代替データとして使用した。NS における低身長小児において当該用量（0.24 mg/kg 週 1 回投与）でみられた反応を、SGA 性低身長症小児でみられた用量反応と比較した（2.7.2.3.2.3.2 項）。

2.7.2.3.2.3.1　　SGA 性低身長症

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いてモデルから算出した結果に基づき、IGF-I_{avg} SD スコアについて用量－反応関係が認められた。SGA 性低身長症小児において、モデルから算出した IGF-I_{avg} SD スコアは、ソマプシタンの用量の増加に伴い増加した（図 2.7.2.3-15）。ソマプシタンの長期の投与期間を通じた IGF-I を評価するため、4245 試験（4 年）において 1 年ごとの IGF-I_{avg} SD スコアを算出した。IGF-I_{avg} SD スコアは、4 年間の投与期間を通じて同様であった。

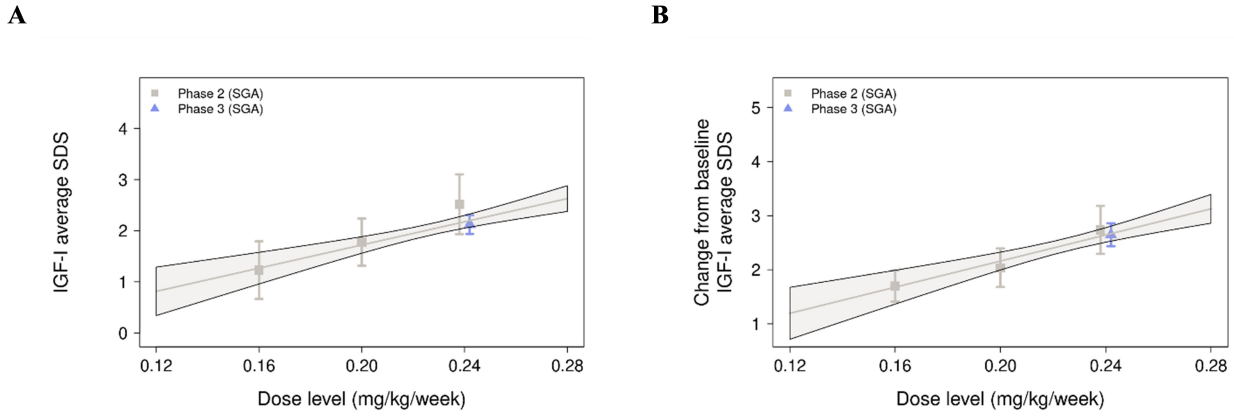
図 2.7.2.3-15　　被験者ごとの IGF-I_{avg} SD スコアの推定値（用量別）（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）



Notes: Open symbols are individual estimates of IGF-I. Closed symbols and bars indicate means with standard deviations. Data are from year 1 in study 4245 by dose level and year 1 in study 4467 and year 1 in study 4469.
Abbreviations: IGF-I average SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

ソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアとの間、ならびにソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量との間に用量反応関係が認められた（図 2.7.2.3-16）。ソマプシタンの用量－IGF-I 反応関係は、線形モデルによって記述された。線形モデルに基づくと、ソマプシタンの用量における 0.02 mg/kg/週の変更は、IGF-I_{avg} SD スコアに 0.24（95%信頼区間：0.15; 0.33）の変化をもたらすと予測される〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.6.3〕。

図 2.7.2.3-16　　モデルで算出した用量－IGF-I 反応（SGA 性低身長症）

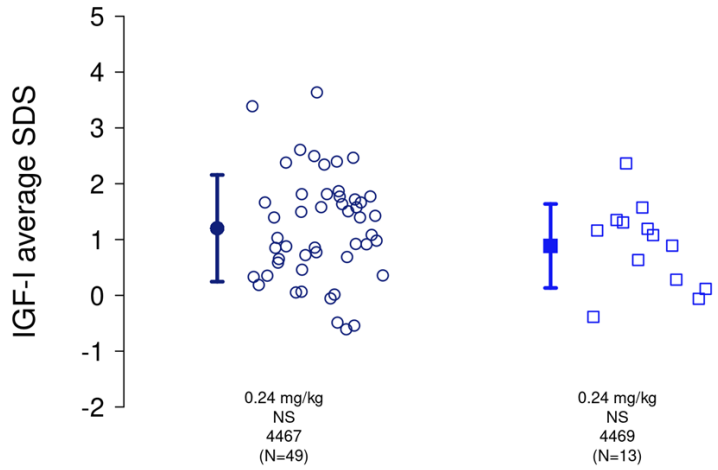


Notes: Symbols and bars indicate means with 95% CIs of individual estimates in studies 4245, 4467 and 4469 (A) and in studies 4245 and 4467 (B). Lines are linear fit to individual estimates with 95% CIs.
Abbreviations: CI: confidence interval; IGF-I average SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

2.7.2.3.2.3.2　NS における低身長

4467 試験及び 4469 試験の統合データを用いてモデルから算出した結果に基づくと、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の IGF-I_{avg} SD スコアは 4467 試験と 4469 試験で同様であった（図 2.7.2.3-17）。

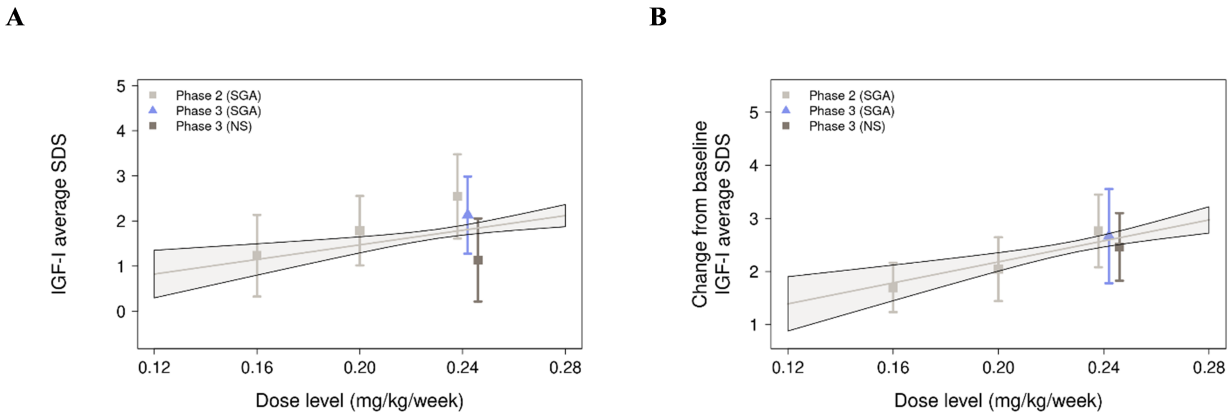
図 2.7.2.3-17　被験者ごとの IGF-I_{avg} SD スコアの推定値（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）



Notes: Open symbols are individual IGF-I estimates by dose and year. Closed symbols and bars indicate geometric means and standard deviations. Data are from studies 4467 and 4469 for the 0.24 mg/kg/week dose level.
Abbreviations: IGF-I average SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

ソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアとの間、ならびにソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量との間に用量－反応関係が認められた（図 2.7.2.3-18）。使用したモデルから、ソマプシタンの用量における 0.02 mg/kg/週の変更は、IGF-I_{avg} SD スコアに 0.24（95%信頼区間：0.15; 0.33）の変化をもたらすと予測される〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.6.3〕。第 3 相試験（4467 試験）の NS における低身長小児でのソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の IGF-I 反応を SGA 性低身長症小児の線形近似に重ね合わせて、図 2.7.2.3-18 に示す。

図 2.7.2.3-18　　モデルで算出した用量－IGF-I 反応（SGA 性低身長症又は NS における低身長）

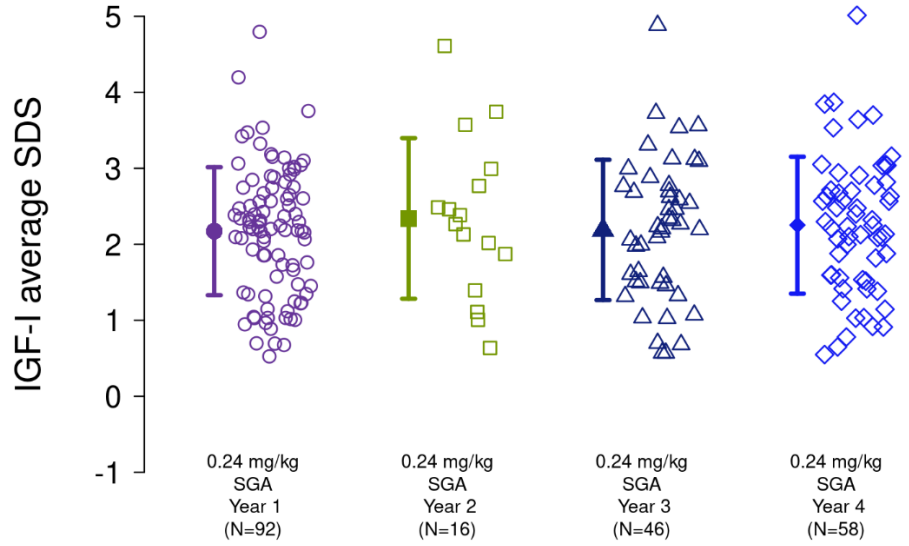


Notes: Symbols and bars indicate means with standard deviation of individual estimates. Lines are linear fit to individual estimates with 95% CIs from participants born SGA in studies 4245 and 4467.
Abbreviations: CI: confidence interval, IGF-I average SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

2.7.2.3.2.4　　薬力学的作用の時間依存性

投与期間を通じた IGF-I 濃度を評価するため、4245 試験（4 年）、4467 試験（1 年）及び 4469 試験（1 年）において SGA 性低身長症小児でのソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の IGF-I_{avg} SD スコアを投与期間別に推定した（図 2.7.2.3-19）。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与について、IGF-I_{avg} SD スコアは 4245 試験、4467 試験及び 4469 試験で同様であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 6-14A〕。より長期のソマプシタンの投与期間を通じた IGF-I を評価するために、4245 試験（4 年）において、投与開始から 1 年ごとの IGF-I_{avg} SD スコアを算出した。

図 2.7.2.3-19　　IGF-I_{avg} SD スコアの推移（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）



Notes: Open symbols are individual IGF-I estimates by dose and year. Closed symbols and bars indicate geometric means and standard deviations. Data are from year 1-4 in study 4245 and year 1 in studies 4467 and 4469 for the 0.24 mg/kg/week dose level. In study 4245, after the main study period (26 weeks) and extension I (26 weeks), all participants initially randomised to Norditropin® and somapacitan (0.16, 0.20 mg/kg/week) were reallocated to treatment with somapacitan 0.24 mg/kg/week.
Abbreviations: IGF-I average SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

2.7.2.3.2.5　　ノルディトロピンとの比較

第 2 相試験（4245 試験）及び第 3 相試験（4467 試験）では、実薬対照としてノルディトロピンを用いた。4245 試験では、被験者は 0.067 mg/kg 及び 0.035 mg/kg の用量でノルディトロピンの 1 日 1 回投与を受けた。4467 試験では、SGA 性低身長症小児は 0.067 mg/kg 及び 0.035 mg/kg の用量でノルディトロピンの 1 日 1 回投与を受け、NS における低身長小児は 0.050 mg/kg のノルディトロピンの 1 日 1 回投与を受けた。

4245 試験及び 4467 試験で得られた観測値及びモデルから算出したデータに基づき、ソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与した後の IGF-I SD スコアとノルディトロピンを投与した後の IGF-I SD スコアを比較した。

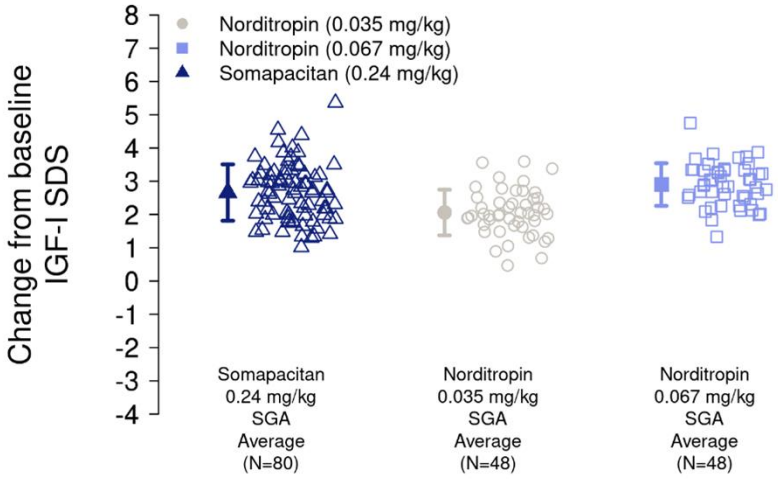
2.7.2.3.2.5.1　　SGA 性低身長症

4245 試験及び 4467 試験の併合データ、ならびに 4467 試験のデータに基づくと、ベースライン時の IGF-I SD スコアの平均（観測値）は、ノルディトロピン（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）群とソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で同様であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.6.4、Figure 6-18A 及び Figure 6-18C〕。

4245 試験及び 4467 試験の併合データ、ならびに 4467 試験のデータを用いてモデルから算出した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインから 52 週の変化量は、ソマプシタンとノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与で同様であった〔4245 試験及び 4467 試験の併合データは図 2.7.2.3-20、4467 試験データは SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.6.4 及び Figures 6-18D〕。ノルディトロピン

0.035 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して、モデルから算出したソマプシタンの IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量は大きかった。

図 2.7.2.3-20　　IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量－ソマプシタンとノルディトロピンの比較（4245 試験及び 4467 試験、SGA 性低身長症）



Notes: Closed symbols with error bars are means with standard deviations. Open symbols after treatment are individual estimated weekly IGF-I_{avg} SDS for somapacitan based on data from week 4-52 or IGF-I_{avg} SDS for Norditropin® at week 52 in studies 4245 and 4467.
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

4467 試験における IGF-I の範囲別（IGF-I スコアの区分別）の IGF-I SD スコアの分布を、ソマプシタン（観測値及びモデルから算出した 1 週間の平均）ならびにノルディトロピン（観測値）について表 2.7.2.3-5 に示す。観測値及びモデルから算出した IGF-I SD スコアの大部分は、SD スコアが 0～3 の範囲内であり、いずれの投与群においても-2 を下回った IGF-I SD スコアは認められなかった。
IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者の割合は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与とノルディトロピン 0.067 mg 1 日 1 回投与との間で同様であった。

表 2.7.2.3-5　　IGF-I の範囲別（IGF-I スコアの区分別）の IGF-I SD スコアの分布（SGA 性低身長症）

Study/ treatment	dose	type	N	IGF-I SDS < -2 N (%)	IGF-I SDS -2 to 0 N (%)	IGF-I SDS 0 to 2 N (%)	IGF-I SDS 2 to 3 N (%)	IGF-I SDS >3 N (%)
4467/ Somapacitan	0.24 mg/kg	Average[a]	68	0 (0%)	0 (0%)	25 (36.8%)	34 (50%)	9 (13.2%)
4467/ Somapacitan	0.24 mg/kg	Week 52[b]	68	0 (0%)	6 (8.8%)	32 (47.1%)	14 (20.6%)	16 (23.5%)
4467/ Norditropin®	0.035 mg/kg	Average[a]	36	0 (0%)	4 (11.1%)	19 (52.8%)	10 (27.8%)	3 (8.3%)
4467/ Norditropin®	0.035 mg/kg	Week 52[b]	36	0 (0%)	9 (25%)	18 (50%)	6 (16.7%)	3 (8.3%)
4467/ Norditropin®	0.067 mg/kg	Average[a]	35	0 (0%)	1 (2.9%)	15 (42.9%)	7 (20%)	12 (34.3%)
4467/ Norditropin®	0.067 mg/kg	Week 52[b]	35	0 (0%)	2 (5.7%)	17 (48.6%)	7 (20%)	9 (25.7%)

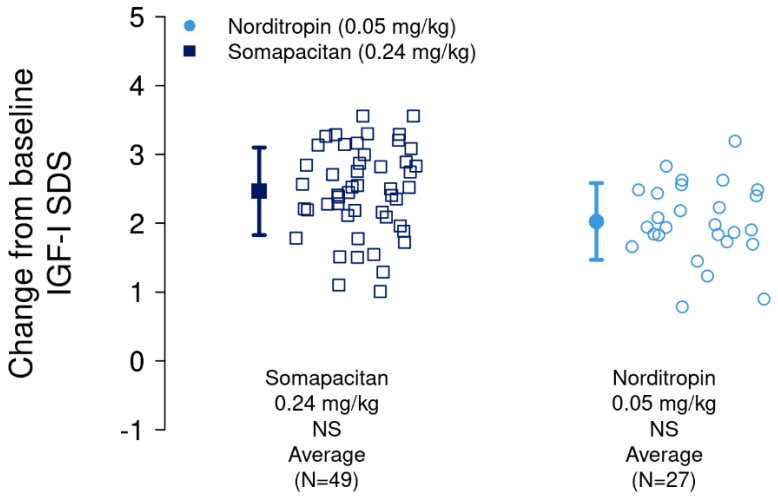
Notes: Data are observed IGF-I SDS for somapacitan and Norditropin® or estimated IGF-I_{avg} SDS for somapacitan at week 52 in study 4467.
[a] = model-derived, [b] = observed data
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

2.7.2.3.2.5.2　　NS における低身長

4467 試験において、ベースラインにおける IGF-I SD スコアの平均（観測値）は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群とソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で同様であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.6.4、Figure 7-16A〕。モデルから算出した 52 週における IGF-I_{avg} SD スコアの平均は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与と比較してノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与で小さかった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.6.4、Figure 7-16A〕。

4467 試験において、モデルから算出した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインから 52 週の変化量は、ノルディトロピンと比較してソマプシタンで大きかった（図 2.7.2.3-21）。

図 2.7.2.3-21　IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量－ソマプシタンとノルディトロピンの比較（4467 試験、NS における低身長）



Notes: Closed symbols with error bars are means with standard deviations. Open symbols at baseline are observed values. Open symbols after treatment are individual estimated weekly IGF-I_{avg} SDS for somapacitan based on data from week 4-52 or IGF-I_{avg} SDS for Norditropin® at week 52 in study 4467.
Abbreviation: IGF-I_{avg} SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval

4467 試験における IGF-I の範囲別（IGF-I スコアの区分別）の IGF-I SD スコアの分布を、ソマプシタン（観測値及びモデルから算出した 1 週間の平均）及びノルディトロピン（観測値）について 表 2.7.2.3-6 に示す。観測値及びモデルから算出した IGF-I SD スコアの大部分は、SD スコアが 0～3 の範囲内であり、いずれの投与群においても-2 を下回った又は+3 を超えた IGF-I SD スコアはわずかであった。IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者の割合は、ノルディトロピンの IGF-I_{avg} と比較して、ソマプシタンの IGF-I_{avg} で高かった。

表 2.7.2.3-6　IGF-I の範囲別（IGF-I スコアの区分別）の IGF-I SD スコアの分布（NS における低身長）

Study/ treatment	dose	type	N	IGF-I SDS < -2 N (%)	IGF-I SDS -2 to 0 N (%)	IGF-I SDS 0 to 2 N (%)	IGF-I SDS 2 to 3 N (%)	IGF-I SDS >3 N (%)
4467/ Somapacitan	0.24 mg/kg	Average[a]	49	0 (0%)	4 (8.2%)	37 (75.5%)	6 (12.2%)	2 (4.1%)
4467/ Somapacitan	0.24 mg/kg	Week 52[b]	46	0 (0%)	13 (28.3%)	25 (54.3%)	3 (6.5%)	5 (10.9%)
4467/ Norditropin	0.05 mg/kg	Average[a]	27	0 (0%)	7 (25.9%)	19 (70.4%)	1 (3.7%)	0 (0%)
4467/ Norditropin	0.05 mg/kg	Week 52[b]	27	1 (3.7%)	10 (37%)	16 (59.3%)	0 (0%)	0 (0%)

Notes: Data are observed IGF-I SDS or estimated IGF-I_{avg} SDS for somapacitan and Norditropin® at week 52 in study 4467.
[a] = model-derived, [b] = observed data
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval

2.7.2.3.2.6　薬力学的作用特性の結論

SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児において、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験では、投与開始後 1～2 回の投与で IGF-I が定常状態に達し、累積の程度は小さかった。投与中止後、IGF-I は最終投与から 1～2 週間でベースラインのレベルに到達した。

IGF-I について曝露－反応関係が認められ、ソマプシタンの曝露量の増加に伴い、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量が大きくなった。ソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアとの間、ならびにソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量との間に用量－反応関係が認められた。

ソマプシタンの長期の投与期間を通じた IGF-I を評価するため、4245 試験（4 年）において 1 年ごとの IGF-I_{avg} SD スコアを算出した。IGF-I_{avg} SD スコアは、4 年間の投与期間を通じて同様であった。

SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児におけるソマプシタンのモデルから算出した薬力学的作用に関する結論について、以下に示す。

SGA 性低身長症

- 第 2 相試験（4245 試験）ならびに第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）の併合データを用いてモデルから算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の IGF-I_{avg} SD スコアの平均（SD）は、2.17（0.84）であった。第 2 相試験（4245 試験）ならびに第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）の併合データを用いてモデルから算出した最高血中 IGF-I 濃度到達時間（IGF-I t_{max}）の平均は 64.6 時間であった。
- ソマプシタンの用量－IGF-I 反応関係は、線形モデルによって記述された。線形モデルに基づくと、ソマプシタンの用量における 0.02 mg/kg/週の変更は、IGF-I_{avg} SD スコアに 0.24（95%信頼区間：0.15; 0.33）の変化をもたらすと予測される。
- 4245 試験及び 4467 試験の併合データ、ならびに 4467 試験のデータを用いてモデルから算出した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインから 52 週の変化量は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与とノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与で同様であった。

NS における低身長

- 4467 試験及び 4469 試験の併合データを用いてモデルから算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の IGF-I_{avg} SD スコアの平均（SD）は、1.13（0.92）であった。4467 試験及び 4469 試験のソマプシタンの併合データを用いてモデルから算出した最高血中 IGF-I 濃度到達時間（IGF-I t_{max}）の平均は 68.2 時間であった。
- SGA 性低身長症小児の線形モデルに基づくと、ソマプシタンの用量における 0.02 mg/kg/週の変更は、IGF-I_{avg} SD スコアに 0.24（95%信頼区間：0.15; 0.33）の変化をもたらすと予測される。
- 4467 試験のデータを用いてモデルから算出した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与で大きかった。

2.7.2.3.3　身長に関連する有効性のエンドポイントの曝露－反応の評価

4245 試験及び 4467 試験での 52 週間投与後の成長速度（cm/年）（4467 試験では 52 週の成長速度はプライマリーエンドポイント）の曝露－反応解析を実施した。有効性に関する補足的エンドポイントの曝露－反応解析は、身長 SD スコアの変化量及び成長速度 SD スコアの変化量について実施した。

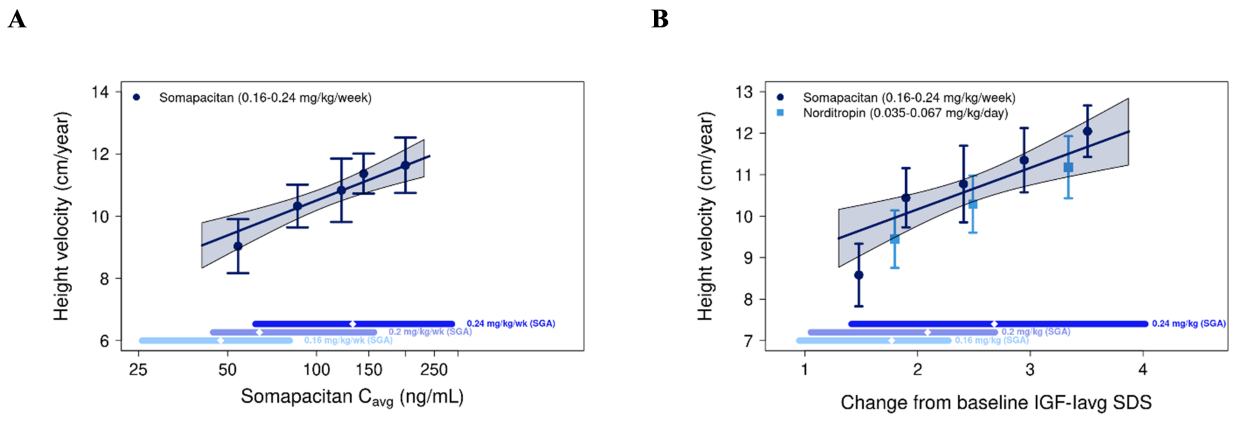
母集団薬物動態／薬力学モデルから得られた定常状態における平均ソマプシタン濃度（C_{avg}）及び定常状態における IGF-I_{avg} SD スコアの被験者ごとの推定値を曝露－反応解析に用いた。さらに、ソマプシタンの曝露－反応は、4245 試験及び 4467 試験で対照薬として使用したノルディトロピンで観測された反応と比較した。

解析に含めた事前に規定した共変量は、年齢グループ（6 歳未満、6 歳以上）、地域（日本、その他の国）、身長 SD スコアグループ（-3 未満、-3 以上）、性別と年齢グループと地域の交互作用、ベースラインの IGF-I SD スコア、ベースラインの反応及び患者集団（NS における低身長小児のみ）であった。

2.7.2.3.3.1　SGA 性低身長症

成長速度（cm/年）の曝露－反応解析では、52 週間投与後においてソマプシタンの曝露量の増加に伴い反応が大きくなり（図 2.7.2.3-22A）、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い成長速度が増加する（図 2.7.2.3-22B）ことが示された。SGA 性低身長症小児の観測データでは、成長速度と IGF-I 反応の関係性はノルディトロピンとソマプシタンで同様であることが示唆された（図 2.7.2.3-22B）。

図 2.7.2.3-22　ソマプシタンの曝露量に対する成長速度（cm/年）（A）及び平均 IGF-I 反応に対する成長速度（cm/年）（B）（SGA 性低身長症）



Notes: Closed symbols with bars are observed mean height velocities at week 52 with 95% CIs versus estimates of somapacitan C_{avg} (A) or change from baseline IGF-I_{avg} SDS (B) plotted in five and three equally large patient groups for somapacitan and Norditropin®, respectively. Lines with shaded areas are population predicted exposure-response relationships with 95% CIs from model fit to participant level data.
Abbreviations: C_{avg}: Average steady-state concentration in a dosing interval, IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

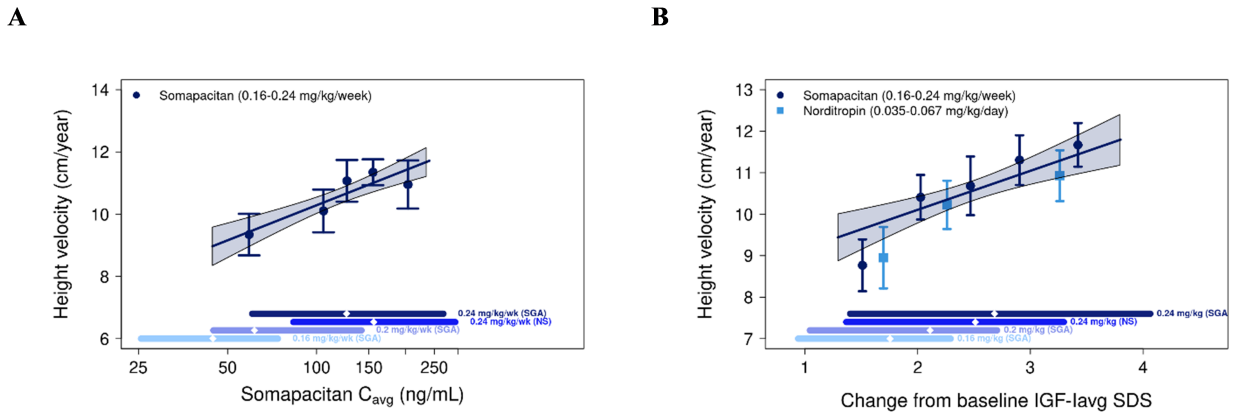
有効性に関する補足的エンドポイント（身長 SD スコアのベースラインからの変化量及び成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量）の曝露－反応解析では、プライマリーエンドポイントと同様の結果が示され、ソマプシタンの曝露量の増加に伴い反応が大きくなり、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い反応が大きくなる傾向がみられた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 8.3 及び Figure 8-2〕。

共変量グループ別の曝露－反応については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-46 及び Figure 11-47 に示す。

2.7.2.3.3.2　NS における低身長

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児から得られたデータを統合して実施した成長速度（cm/年）についての曝露－反応解析では、52 週間投与後においてソマプシタンの曝露量の増加に伴い反応が大きくなり（図 2.7.2.3-23A）、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い成長速度が増加する（図 2.7.2.3-23B）ことが示された。SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児の観測データでは、成長速度と IGF-I 反応の関係性はノルディトロピンとソマプシタンで同様であることが示唆された（図 2.7.2.3-23B）。

図 2.7.2.3-23　ソマプシタンの曝露量に対する成長速度（cm/年）（A）及び平均 IGF-I 反応に対する成長速度（cm/年）（B）（SGA 性低身長症、NS における低身長）



Notes: Closed symbols with bars are observed mean height velocities at week 52 with 95% CIs versus estimates of somapacitan C_{avg} (A) or change from baseline IGF-I_{avg} SDS (B) plotted in five and three equally large patient groups for somapacitan and Norditropin®, respectively. Lines with shaded areas are population predicted exposure-response relationships with 95% CIs from model fit to participant level data.
Abbreviations: C_{avg}: Average steady-state concentration in a dosing interval, IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

有効性に関する補足的エンドポイント（身長 SD スコアのベースラインからの変化量及び成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量）の曝露－反応解析では、プライマリーエンドポイントと同様の結果が示され、ソマプシタンの曝露量の増加に伴い反応が大きくなり、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い反応が大きくなる傾向がみられた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 9.3 及び Figure 11-2〕。

共変量グループ別の曝露－反応については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-48 及び Figure 11-49 に示す。

2.7.2.3.4 内因性民族的要因

内因性民族的要因の概要

SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児において、内因性民族的要因（体重、性別、人種及び患者集団）がソマプシタンの曝露及び IGF-I 反応に及ぼす影響の程度について、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験（該当する場合）のデータに基づき、曝露に対する被験者背景の共変量のフォレストプロットを用いて検討した（2.7.2.1.4.6 項）。小児では年齢と体重に強い相関があることから、独立した内因性民族的要因として年齢の検討は行わなかった。腎機能及び肝機能がソマプシタンの曝露及び IGF-I 反応に与える影響については、AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時に提出した資料に示している。

母集団薬物動態／薬力学モデル解析に基づく各内因性民族的要因（体重、性別及び人種）の結果の詳細は、2.7.2.3.4.1 項及び 2.7.2.3.4.2 項に示す。

2.7.2.3.4.1 薬物動態の特性

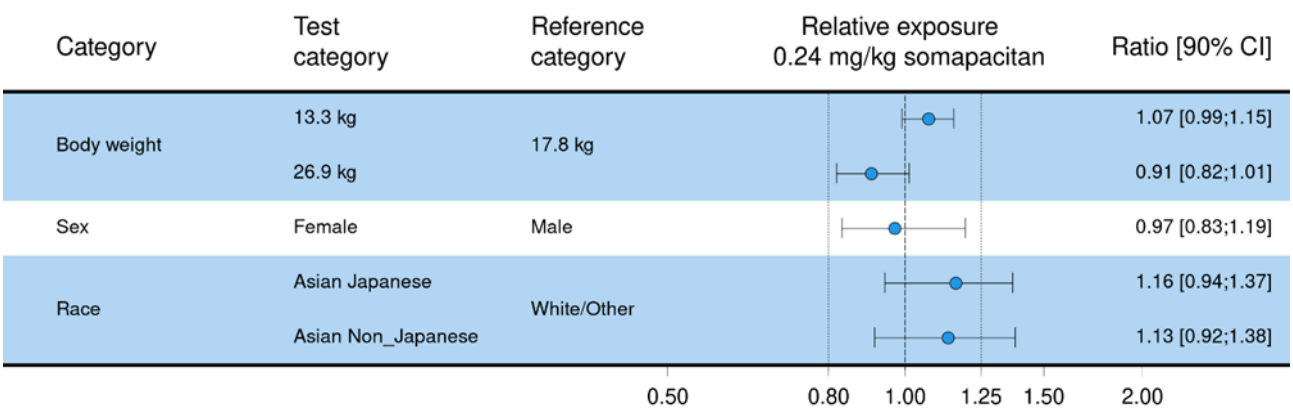
2.7.2.3.4.1.1 体重

2.7.2.3.4.1.1.1 SGA 性低身長症

体重は、SGA 性低身長症小児における薬物動態の唯一の有意な共変量であった（F_{rel} に含まれる）。体重 17.8 kg（男児、白人）の基準となる被験者（reference participant）と比較して、体重が小さい被験者ではソマプシタンの曝露量が大きく、体重が大きい被験者ではソマプシタンの曝露量が小さかった。ただし、ソマプシタンは体重あたりの用量（mg/kg/週）で投与されたため、体重カテゴリー間で認められたソマプシタンの曝露量の差はわずかであった。また、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験における二次性徴の状態による定常状態の C_{avg} に基づいても、曝露量は同様であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-2A 及び Figure 11-2D〕。

ソマプシタンの薬物動態に関するモデリング解析の結果は、基準となる被験者（reference participant）プロファイルの曝露量に対する相対的な曝露量として、各共変量のカテゴリーごとに図 2.7.2.3-24 に示す。

図 2.7.2.3-24　　ソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析（SGA 性低身長症）

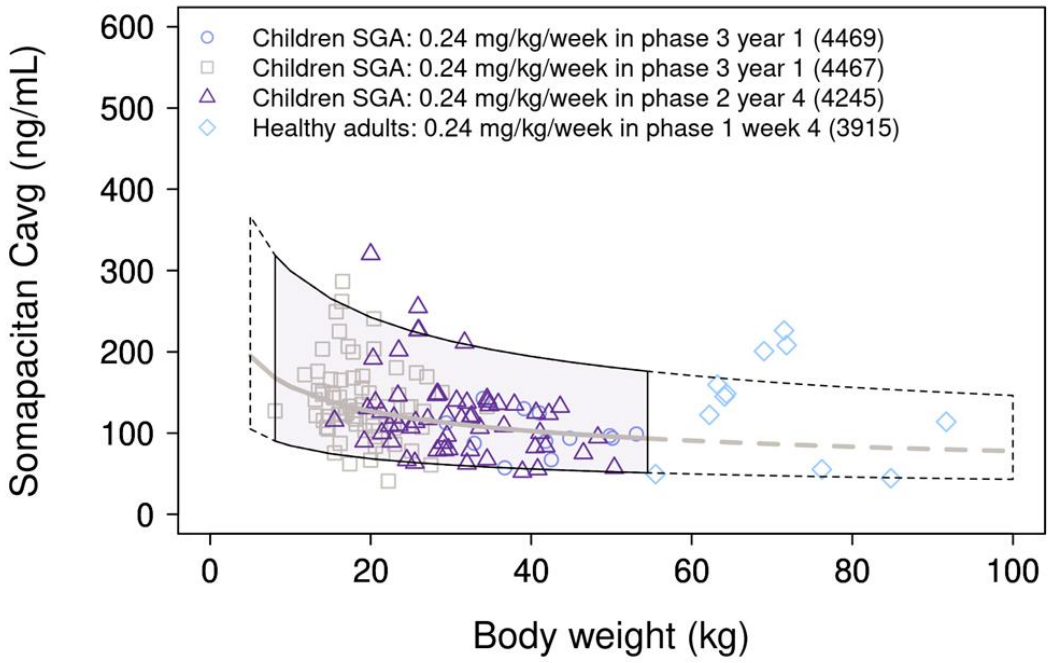


Note: The plot shows relative exposure in terms of average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady-state for somapacitan 0.24 mg/kg/week. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals based on bootstrap relative to the reference participant (White male with a body weight of 17.8 kg). Body weight categories (13.3 and 26.9 kg) represent the approximate 5% and 95% percentiles at week 52. Vertical dotted lines indicate the [0.80; 1.25] interval.

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の母集団薬物動態／薬力学解析に基づくと、解析に含まれた被験者のベースライン時の体重（kg）の平均（範囲）は、18.3（6.3～42.6）であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.1〕。

体重の増加がソマプシタン曝露量に与える影響を、4467 試験（1 年目）、4469 試験（1 年目）及び 4245 試験（4 年目）における体重の観測値を用いて、ソマプシタンの C_{avg} と体重との関連をグラフに示すことにより評価した（図 2.7.2.3-25）。

図 2.7.2.3-25　　体重による被験者ごとの平均曝露量の予測値（SGA 性低身長症）



Note: Line and area are geometric mean and 90% range of individual predictions across the body weight range. Circles, squares and triangles are individual estimates of exposure by body weight at week 52 (year 1) for participants in study 4467, week 52 (year 1) for participants in study 4469 and at week 208 (year 4) for participants in study 4245. Open diamonds are observed PK values from healthy adults in study 3915 after 4 weeks treatment with somapacitan 0.24 mg/kg/week. Vertical full lines represent the body weight range covered by data from studies 4245, 4467 and 4469. Vertical dashed lines represent the body weight range covered by model-based extrapolations.

これらの被験者ごとの薬物動態パラメータに基づく予測値を、体重がより大きい場合と小さい場合に外挿した。外挿した結果は、第 1 相試験（3915 試験）において健康成人被験者を対象に 0.24 mg/kg のソマプシタンを 4 週間、週 1 回投与した後に観測された実際の曝露量と比較した。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験に基づく予測は、3915 試験で得られた体重のより大きい被験者で観測された曝露量とよく一致しており、体重を考慮した場合にソマプシタンの曝露量は小児と成人で同様であることが示唆された。これらの結果は、体重を唯一の有意な共変量として特定し、小児と成人の間の薬物動態の違いが体重によって説明できることを示した既存の Modelling report とも一致している [11, 12]。

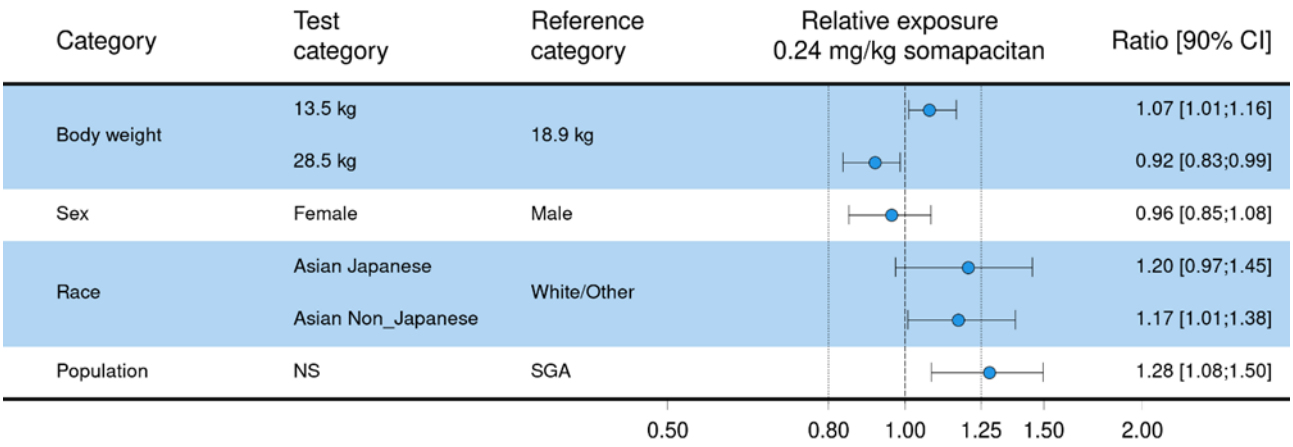
モデルから推定した、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の 52 週におけるソマプシタンの C_{avg} は、共変量別（体重、性別、人種及び二次性徴の状態）に SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-2 に示す。

2.7.2.3.4.1.1.2 NS における低身長

事前に規定した共変量（体重、性別、人種及び患者集団）のうち、体重と患者集団が薬物動態において有意な共変量であった（F_{rel} に含まれる）。基準となる被験者（reference participant：体重 18.9 kg、男児、白人、SGA 性低身長症）と比較して、検討したすべての被験者背景の共変量がソマプシタンの曝露量に与える影響について、図 2.7.2.3-26 に示す。

体重 18.9 kg（男児、白人、SGA 性低身長症）の基準となる被験者（reference participant）と比較して、体重が小さい被験者ではソマプシタンの曝露量が大きく、体重が大きい被験者ではソマプシタンの曝露量が小さかった（図 2.7.2.3-26）。4467 試験及び 4469 試験の NS における低身長小児の、被験者ごとの定常状態の C_{avg} に基づくと、曝露量は体重カテゴリー間で同様であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-7A〕。

図 2.7.2.3-26　　ソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析（NS における低身長）

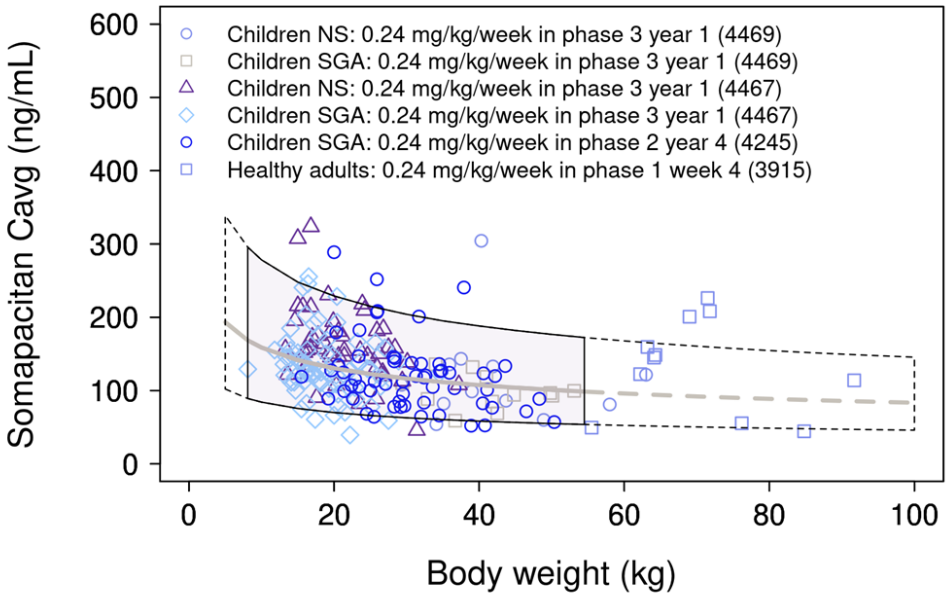


Note: The plot shows relative exposure in terms of average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady-state for somapacitan 0.24 mg/kg/week for children with NS. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals based on bootstrap relative to the reference participant (White male with a body weight of 18.9 kg). Body weight categories (13.5 and 28.5 kg) represent the approximate 5% and 95% percentiles at week 52. Vertical dotted lines indicate the [0.80; 1.25] interval.

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の母集団薬物動態／薬力学解析に基づくと、解析に含まれた被験者のベースライン時の体重（kg）の平均（範囲）は、18.3（6.3～55.8）であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.1〕。

体重の増加がソマプシタン曝露量に与える影響を、4467 試験（1 年目）、4469 試験（1 年目）及び 4245 試験（4 年目）における体重の観測値を用いて、ソマプシタンの C_{avg} と体重との関連をグラフに示すことにより評価した（図 2.7.2.3-27）。

図 2.7.2.3-27　　体重による被験者ごとの平均曝露量の予測値（NS における低身長）



Note: Line and area are geometric mean and 90% range of individual predictions across the body weight range. Circles, squares and triangles are individual estimates of exposure by body weight at week 52 (year 1) for participants in study 4467, week 52 (year 1) for participants in study 4469 and at week 208 (year 4) for participants in study 4245. Open diamonds are observed PK values from healthy adults in study 3915 after 4 weeks treatment with somapacitan 0.24 mg/kg/week. Vertical full lines represent the body weight range covered by data from studies 4245, 4467 and 4469. Vertical dashed lines represent the body weight range covered by model-based extrapolations.

これらの被験者ごとの薬物動態パラメータに基づく予測値を、体重がより大きい場合と小さい場合に外挿した。外挿した結果は、第 1 相試験（3915 試験）において健康成人被験者を対象に 0.24 mg/kg のソマプシタンを 4 週間、週 1 回投与した後に観測された実際の曝露量と比較した。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験に基づく予測は、3915 試験で得られた体重のより大きい被験者で観測された曝露量とよく一致しており、体重を考慮した場合にソマプシタンの曝露量は小児と成人で同様であることが示唆された。これらの結果は、体重を唯一の有意な共変量として特定し、小児と成人の間の薬物動態の違いが体重によって説明できることを示した既存の Modelling report とも一致している [11]。

モデルから推定した、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の 52 週におけるソマプシタンの C_{avg} は、共変量別（体重、性別、人種及び二次性徴の状態）に SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-7 に示す。

2.7.2.3.4.1.2　　性別

SGA 性低身長症小児について、4042 試験（小児 GHD 患者）、4245 試験（SGA 性低身長症小児）、4467 試験（SGA 性低身長症小児）及び 4469 試験（SGA 性低身長症小児）から解析に含めた被験者は、全体で、ソマプシタンの投与を受けた女児 68 例（41.7%）と男児 95 例（58.3%）であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.1〕。NS における低身長小児について、4042 試験（小児 GHD 患者）、4245 試験（SGA 性低身長症小児）、4467 試験（NS における低身長小児）及び 4469 試験（NS における低身長小児）から解析に含めた被験者は、全体で、ソマプシタンの投与を受け

た女児 91 例（40.4%）と男児 134 例（59.6%）であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.1〕。

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児において、性別のソマプシタン曝露量に対する有意な影響はみられなかった（図 2.7.2.3-24 及び図 2.7.2.3-26）。また、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験における被験者ごとの定常状態の C_{avg} に基づいても、曝露量は性別間で同様であった。

詳細については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.3.1（SGA 性低身長症）及び Section 7.3.1（NS における低身長）に示す。

2.7.2.3.4.1.3 人種

2.7.2.3.4.1.3.1 SGA 性低身長症

4042 試験、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験において、ソマプシタンの投与を受けて、モデル解析に含めたすべての SGA 性低身長症小児を 3 つの人種カテゴリーに分けた：日本人（24 例、14.7%）、日本人以外のアジア人（24 例、14.7%）及び白人／その他（115 例、70.6%）〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.1〕。

SGA 性低身長症小児では、人種のソマプシタン曝露量に対する有意な影響はみられなかった（図 2.7.2.3-24）。また、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験における被験者ごとの定常状態の C_{avg} に基づいても、曝露量は人種間で同様であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-2C〕。

2.7.2.3.4.1.3.2 NS における低身長

4042 試験、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験において、ソマプシタンの投与を受けて、モデル解析に含めたすべての NS における低身長小児を 3 つの人種カテゴリーに分けた：日本人（28 例、12.4%）、日本人以外のアジア人（37 例、16.4%）、白人／その他（160 例、71.1%）〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.1〕。NS における低身長小児では、日本人以外のアジア人において、ソマプシタンの曝露量が大きかった（図 2.7.2.3-26）。

ただし、SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児を対象としたモデル解析において、基準となる人種カテゴリーである白人／その他と比較して、日本人以外のアジア人カテゴリーの被験者数が比較的少なかったことから、当該人種においてみられた曝露量への影響は慎重に解釈する必要がある。

52 週間投与後の定常状態における被験者ごとの C_{avg} は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-7C に示す。

2.7.2.3.4.1.4 患者集団

2.7.2.3.4.1.4.1 NS における低身長

NS における低身長小児について、患者集団は統計的に有意な共変量であった（図 2.7.2.3-26）。SGA 性低身長症小児と比較して、NS における低身長小児でのソマプシタンの曝露量は大きかった。しかしながら、52 週間投与後の定常状態における被験者ごとの C_{avg} は、SGA 性低身長症小児と NS における低身長小児の間で同様であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-10A〕。これは、

4467 試験と 4469 試験において、SGA 性低身長症小児と比較して NS における低身長小児の体重が重かったことが関連したと考えられる。

2.7.2.3.4.2 薬力学的作用の特性

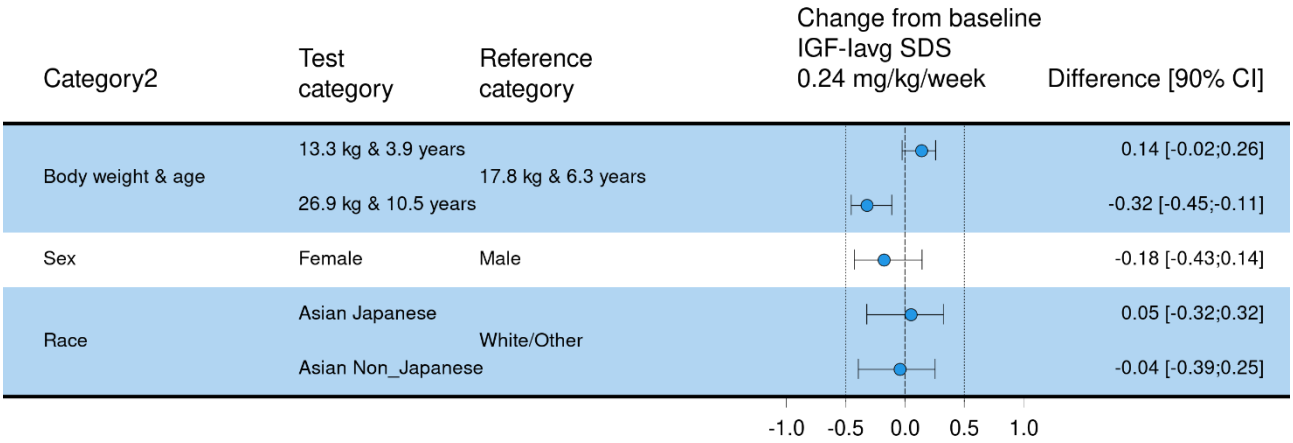
2.7.2.3.4.2.1 体重

2.7.2.3.4.2.1.1 SGA 性低身長症

IGF-I のベースラインからの変化量において、観察された体重範囲全体において推定された差はわずかなものであった（図 2.7.2.3-28）。また、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験における、定常状態での被験者ごとの IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に基づいても、同様の結果が認められた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-4A〕。

検討した被験者背景の共変量が IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に与える影響について、基準となる被験者（reference participant：体重 17.8 kg、6.3 歳、男児、白人）との比較により検討した（図 2.7.2.3-28）。SGA 性低身長症小児では体重と年齢に強い相関があることから、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の解析を行う際には、年齢は体重の共変量に含めた。

図 2.7.2.3-28 IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差に関する母集団薬力学共変量解析（SGA 性低身長症）



Notes: The plots show change from baseline IGF-Iavg SDS during a dosing interval at steady-state for somapacitan 0.24 mg/kg/week. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals for difference to the reference participant (White male of 6.3 years with a body weight of 17.8 kg). Confidence intervals were obtained by bootstrap. For the test categories of low body weight (5th percentile) and high body weight (95th percentile), age was adjusted for appropriate SDS calculation based on the observed correlation between body weight and age. Vertical dotted lines indicate the [0.5; 0.5] interval.
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

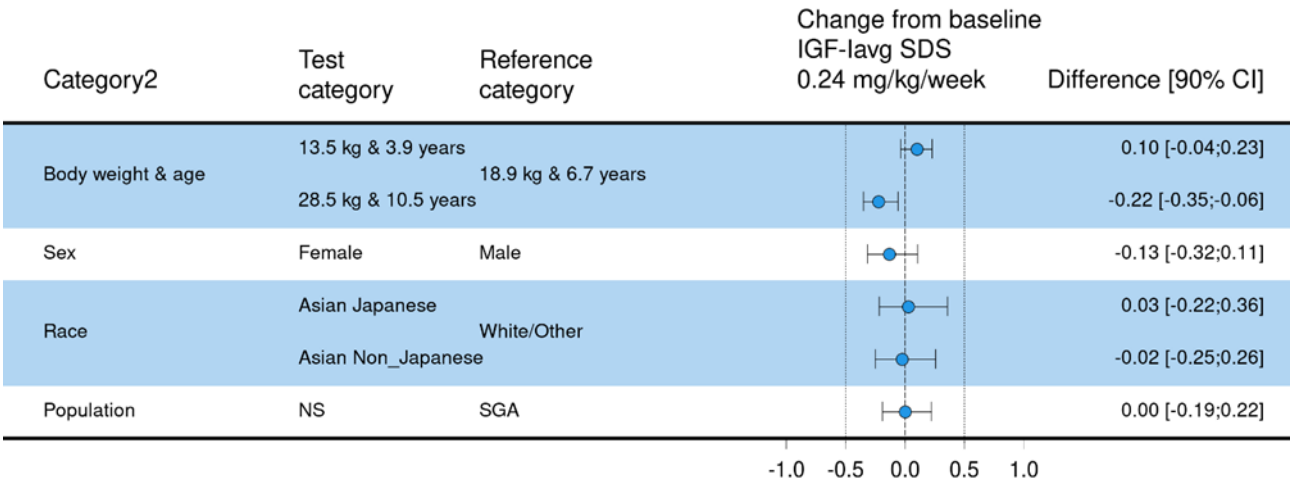
2.7.2.3.4.2.1.2 NS における低身長

IGF-I のベースラインからの変化量において、観察された体重範囲全体において推定された差はわずかなものであった（図 2.7.2.3-29）。また、4467 試験及び 4469 試験における、被験者ごとの定常状態の IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に基づいても、同様の結果が認められた〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-9A〕。

検討した被験者背景の共変量が IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に与える影響については、基準となる被験者（reference participant：体重 18.9 kg、6.7 歳、男児、白人、SGA 性低身長症）

との比較により検討した（図 2.7.2.3-29）。NS における低身長小児は体重と年齢に強い相関があることから、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の解析を行う際には、年齢は体重の共変量に含めた。

図 2.7.2.3-29　　IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差に関する母集団薬力学共変量解析（NS における低身長）



Notes: The plots show change from baseline IGF-Iavg SDS during a dosing interval at steady-state for somapacitan 0.24 mg/kg/week. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals for difference to the reference participant (White male of 6.7 years with a body weight of 18.9 kg). Confidence intervals were obtained by bootstrap. For the test categories of low body weight (5th percentile) and high body weight (95th percentile), age was adjusted for appropriate SDS calculation based on the observed correlation between body weight and age. Vertical dotted lines indicate the [0.5; 0.5] interval.
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

2.7.2.3.4.2.2　　性別

2.7.2.3.4.2.2.1　SGA 性低身長症

SGA 性低身長症小児では、体重、年齢及び性別の相関を考慮すると、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量について、男児と女児の間で有意な違いは認められなかった〔図 2.7.2.3-28 及び SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-4B〕。

2.7.2.3.4.2.2.2　NS における低身長

NS における低身長小児では、体重、年齢及び性別の相関を考慮すると、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量について、男児と女児の間で有意な違いは認められなかった〔図 2.7.2.3-29 及び SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-9B〕。

2.7.2.3.4.2.3　　人種

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児では、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量について、人種カテゴリーの間で有意な違いは認められなかった。52 週間投与後における IGF-I_{avg} SD スコアの平均（絶対値）は、人種間で同様であった。

詳細については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-4C（SGA 性低身長症）及び Figure 11-9C（NS における低身長）に示す。

2.7.2.3.4.2.4　患者集団

2.7.2.3.4.2.4.1 NS における低身長

IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量について、SGA 性低身長症小児と NS における低身長小児の間で有意な差は認められなかった（図 2.7.2.3-29）。しかしながら、NS における低身長小児においてベースライン時の IGF-I SD スコアが小さかったことから、52 週間投与後における被験者ごとの定常状態の IGF-I_{avg} SD スコアは、SGA 性低身長症小児と比較して NS における低身長小児で小さかった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Figure 11-10〕。

2.7.2.3.4.3　内因性民族的要因の要約

SGA 性低身長症

- 母集団薬物動態／薬力学モデリングに基づくと、SGA 性低身長症小児では、体重が薬物動態における唯一の有意な共変量であった（F_{rel} に含まれる）。ソマプシタンは体重あたりの用量（mg/kg/週）で投与されたため、体重カテゴリー間で認められたソマプシタンの曝露量の差はわずかであった。比較対象として用いた基準となる被験者（reference participant）は、体重 17.8 kg の白人男児とした。基準となる被験者（reference participant）と比較して、体重が小さい被験者ではソマプシタン曝露量が大きく、体重が大きい被験者ではソマプシタン曝露量が小さかった。
- 観察された体重範囲を通じて、IGF-I 反応の推定値にわずかな差が認められた。
- SGA 性低身長症小児では、性別及び人種は、ソマプシタン曝露量に有意な影響を与えず、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に対する有意な影響もみられなかった。

NS における低身長

- 母集団薬物動態／薬力学モデリングに基づくと、NS における低身長小児では、体重及び患者集団が薬物動態における有意な共変量であった（F_{rel} に含まれる）。比較対象として用いた基準となる被験者（reference participant）は、体重 18.9 kg の SGA 性低身長症の白人男児とした。基準となる被験者（reference participant）と比較して、体重が小さい被験者ではソマプシタン曝露量が大きく、体重が大きい被験者ではソマプシタン曝露量が小さかった。
- 観察された体重範囲を通じて、IGF-I 反応の推定値にわずかな差が認められた。
- NS における低身長小児では、性別はソマプシタンの曝露量に有意な影響を与えず、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に対する有意な影響もみられなかった。
- 人種については、ソマプシタン曝露量は日本人以外のアジア人カテゴリーで大きかった。ただし、モデル解析に含めた基準となる人種カテゴリーである白人／その他と比較して、日本人以外のアジア人カテゴリーの被験者数が比較的少なかったことから、観察された影響は慎重に解釈する必要がある。
- 患者集団は、薬物動態における統計的に有意な共変量であり、SGA 性低身長症小児と比較して、NS における低身長小児でソマプシタン曝露量が大きかった。これは、4467 試験及び 4469 試験において、SGA 性低身長症小児と比較して NS における低身長小児の体重が大きかったことが関連すると考えられる。IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量については、SGA 性低身長症小児と NS における低身長小児の間で有意な差は認められなかった。

2.7.2.3.5　外因性民族的要因

小児 GHD 患者及び GH 非補充療法の対象となる疾患を有する小児において、外因性民族的要因の検討は実施しなかった。ソマプシタンの潜在的な薬物相互作用については、AGHD の適応取得を目的とした初回の製造販売承認申請時に評価された。

2.7.2.3.6　投与方法に関する考察

2.7.2.3.6.1　投与の柔軟性と週 1 回投与の定めた曜日の変更について

薬物動態及び IGF-I SD スコアのプロファイルに関するシミュレーションを用いて、少なくとも 4 日間（96 時間）の投与間隔を維持しながら、ソマプシタンの週 1 回投与を変更する場合又は週 1 回投与の定めた曜日を変更する場合の影響を評価した：

- あらかじめ定めた投与日の 2 日前まで又は 3 日後までに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日で週 1 回投与を継続する場合
- 週 1 回投与の定めた曜日を 3 日早める又は 3 日遅らせる変更をする場合
- 投与を 1 回忘れた場合

2.7.2.3.6.1.1　SGA 性低身長症

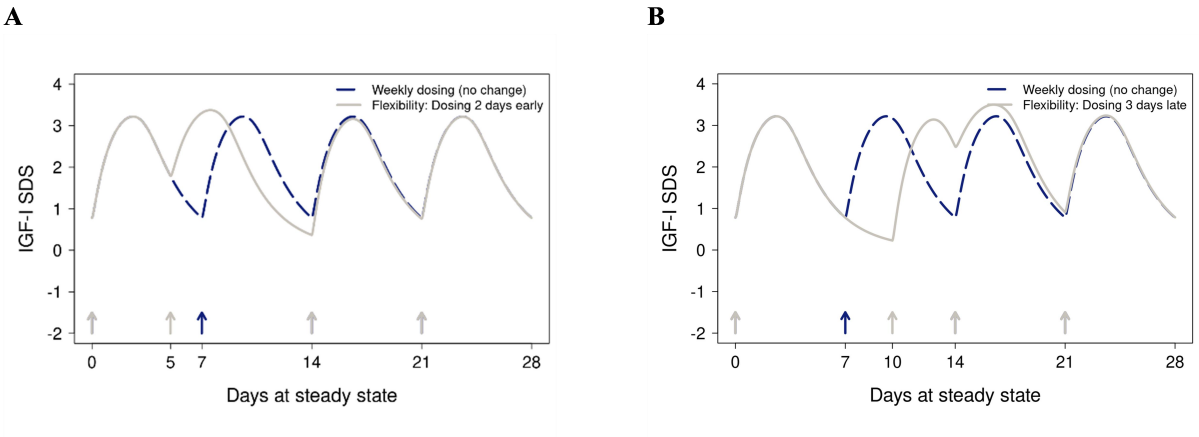
SGA 性低身長症小児では、以下の結果が認められた：

- あらかじめ定めた投与日の 2 日前に投与し、その後はあらかじめ定めた曜日で投与を継続する場合には、薬物動態では C_{max} が 4.5%増加すると予測された。あらかじめ定めた投与日に投与した場合の定常状態におけるプロファイルと比較して、IGF-I SD スコアの最大値が 0.15 大きくなり、最小値が 0.41 小さくなると予測された。
- あらかじめ定めた投与日の 3 日後に投与し、その後はあらかじめ定めた曜日で投与を継続する場合には、薬物動態では C_{max} が 9.5%増加すると予測された。あらかじめ定めた投与日に投与した場合の定常状態におけるプロファイルと比較して、IGF-I SD スコアの最大値が 0.28 大きくなり、最小値が 0.55 小さくなると予測された。
- ソマプシタンの週 1 回投与の定めた曜日を 3 日早めた場合、薬物動態では C_{max} が 10.3%増加すると予測された。あらかじめ定めた曜日に投与した場合の定常状態におけるプロファイルと比較して、IGF-I SD スコアは 0.30 大きくなると予測されたが、トラフ値における影響はないと予測された。
- ソマプシタンの週 1 回投与の定めた曜日を 3 日遅らせた場合、薬物動態では C_{max} への影響はないと予測された。あらかじめ定めた曜日に投与した場合の定常状態におけるプロファイルと比較して、IGF-I SD スコアの最小値は 0.55 小さくなると予測されたが、最大値への影響はないと予測された。

全体として、上記のあらかじめ定めた投与日の変更が薬物動態及び IGF-I プロファイルに与える影響は軽微であると考えられ、通常の週 1 回投与を再開してから 1～2 回の投与で定常状態に到達した。

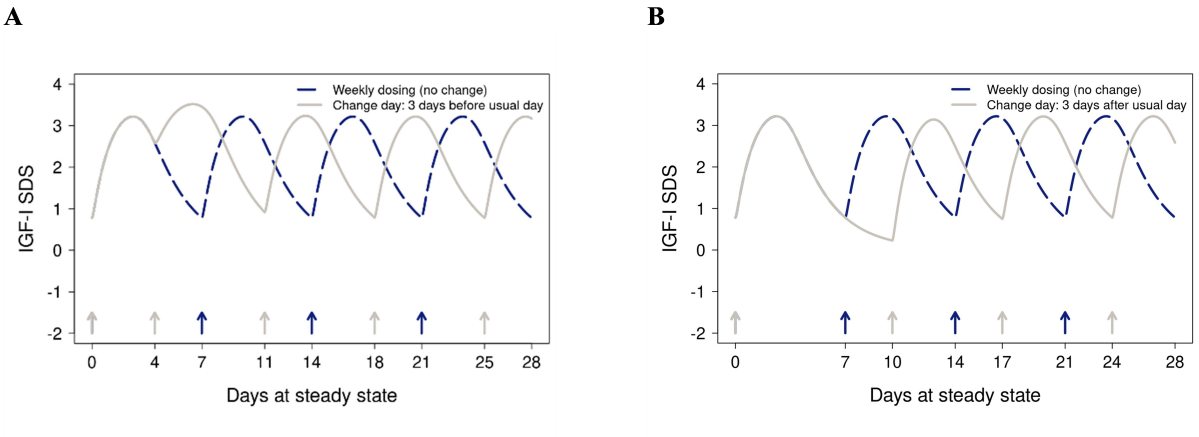
各シナリオの薬物動態の C_{max} ならびに IGF-I の最大値及び最小値の差異に関する情報は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.6.7 に示す。

図 2.7.2.3-30　　投与日を一時的に変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（SGA 性低身長症）



Note: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent profiles at steady-state with a weekly dosing interval.

図 2.7.2.3-31　　週 1 回投与の定めた曜日を変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（SGA 性低身長症）



Note: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent the regular dosing interval with no change of dosing day.

2.7.2.3.6.1.2　　NS における低身長

NS における低身長小児では、以下の結果が認められた：

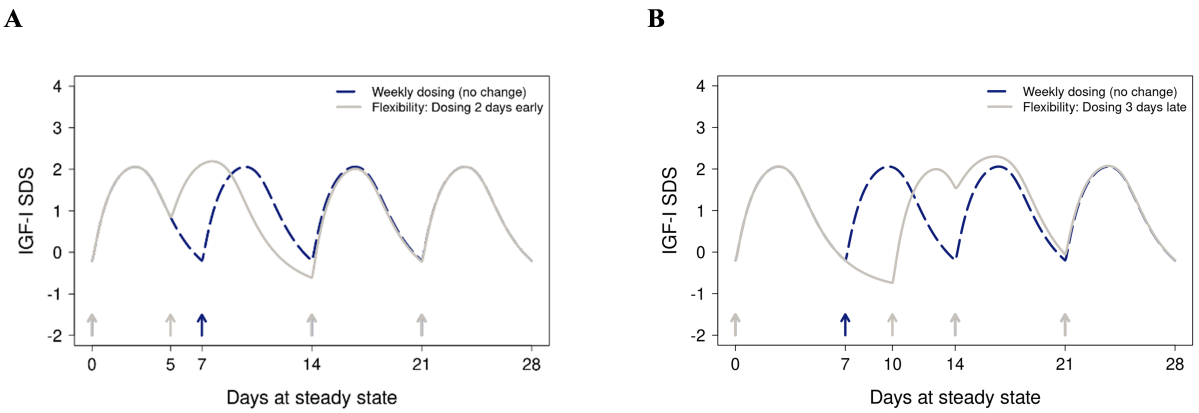
- あらかじめ定めた投与日のから 2 日前に投与し、その後はあらかじめ定めた曜日で投与を継続する場合には、薬物動態では C_{max} が 4.6%増加すると予測された。あらかじめ定めた投与日に投与した場合の定常状態におけるプロファイルと比較して、IGF-I SD スコアの最大値が 0.13 大きくなり、最小値が 0.41 小さくなると予測された。
- あらかじめ定めた投与日の 3 日後に投与し、その後はあらかじめ定めた曜日で投与を継続する場合には、薬物動態では C_{max} が 11.1%増加すると予測された。あらかじめ定めた投与日に投与した場合の定常状態におけるプロファイルと比較して、IGF-I SD スコアの最大値が 0.24 大きくなり、最小値が 0.54 小さくなると予測された。

- ソマプシタンの週 1 回投与の定めた曜日を 3 日早めた場合、薬物動態では C_{max} が 12.3%増加すると予測された。あらかじめ定めた曜日に投与した場合の定常状態におけるプロファイルと比較して、IGF-I SD スコアは 0.26 大きくなると予測されたが、トラフ値における影響はないと予測された。
- ソマプシタンの週 1 回投与の定めた曜日を 3 日遅らせた場合、薬物動態では C_{max} への影響はないと予測された。あらかじめ定めた曜日に投与した場合の定常状態におけるプロファイルと比較して、IGF-I SD スコアの最小値は 0.54 小さくなると予測されたが、最大値への影響はないと予測された。

全体として、上記のあらかじめ定めた投与日の変更が薬物動態及び IGF-I プロファイルに与える影響は軽微であると考えられ、通常の週 1 回投与を再開してから 1～2 回の投与で定常状態に到達した。

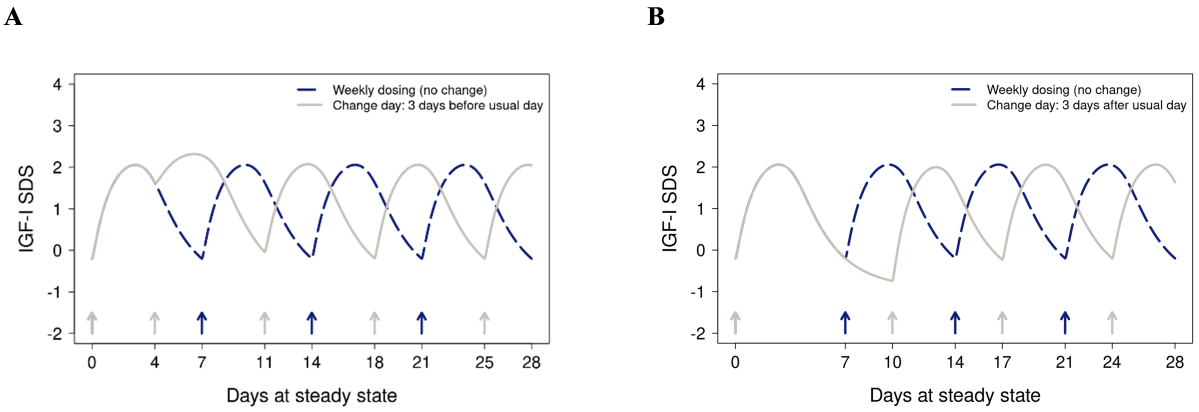
各シナリオの薬物動態の C_{max} ならびに IGF-I の最大値及び最小値の差異に関する情報は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.6.7 に示す。

図 2.7.2.3-32　投与日を一時的に変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（NS における低身長）



Notes: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent profiles at steady state with a weekly dosing interval.

図 2.7.2.3-33　　週 1 回投与の定めた曜日を変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（NS における低身長）



Notes: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent the regular dosing interval with no change of dosing day.

2.7.2.3.6.2　　投与を忘れた場合

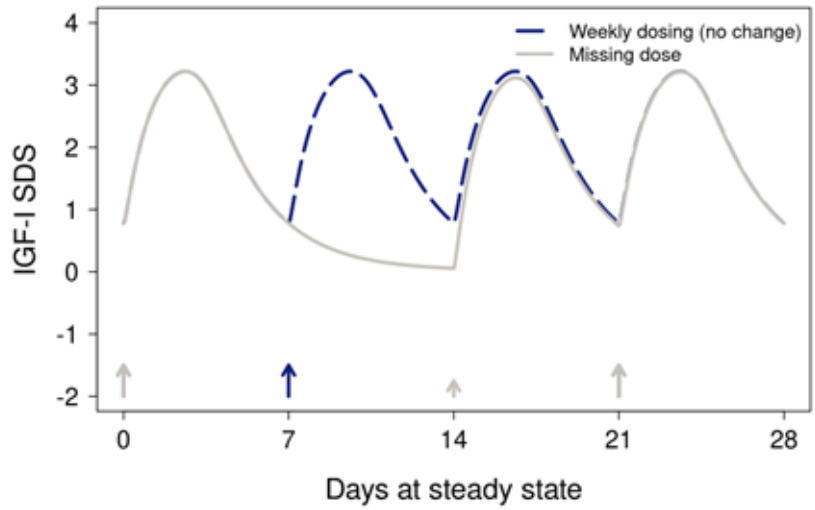
ソマプシタンの投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であれば投与可能であり、その場合、ソマプシタンの薬物動態及び IGF-I プロファイルへの影響は限定的である。投与を忘れてから 3 日を超えている場合には投与はせず、次のあらかじめ定めた曜日に投与を再開する。

投与を 1 回忘れた場合の IGF-I SD スコアのプロファイルを以下に示す。

2.7.2.3.6.2.1　　SGA 性低身長症

SGA 性低身長症小児を対象とした投与を忘れた場合の解析に基づくと、投与再開後において薬物動態又は IGF-I の最大値に差異は生じないと予測された。通常の週 1 回投与を再開してから 1～2 回の投与で定常状態に到達した。投与を忘れた後の薬物動態の C_{max} ならびに IGF-I の最大値及び最小値の差異に関する情報は、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.6.7.2 に示す。

図 2.7.2.3-34　　投与を 1 回忘れた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（SGA 性低身長症）

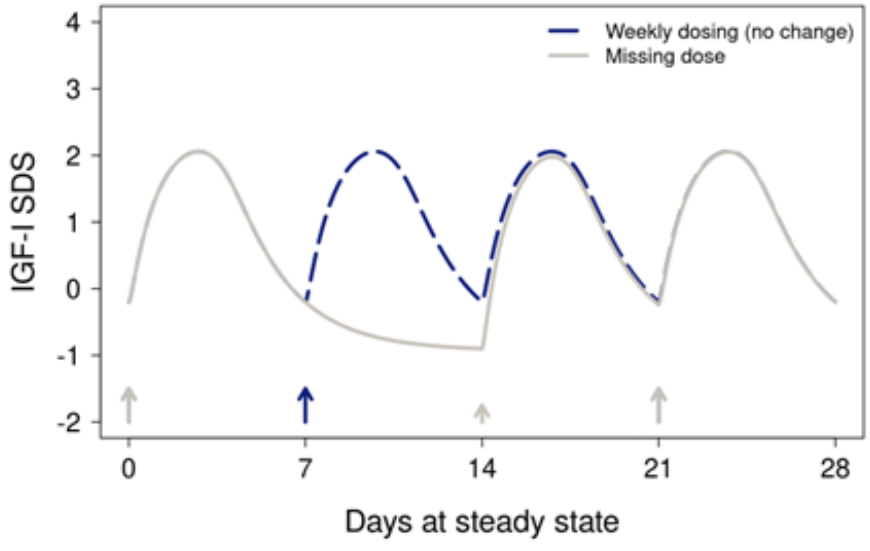


Notes: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent the regular dosing interval if no dose was missed.

2.7.2.3.6.2.2　NS における低身長

NS における低身長小児を対象とした投与を忘れた場合の解析に基づくと、投与再開後において薬物動態又は IGF-I の最大値に差異は生じないと予測された。通常の週 1 回投与を再開してから 1～2 回の投与で定常状態に到達した。投与を忘れた後の薬物動態の C_{max} ならびに IGF-I の最大値及び最小値の差異に関する情報は、 SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.6.7.2 に示す。

図 2.7.2.3-35　　投与を 1 回忘れた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（NS における低身長）



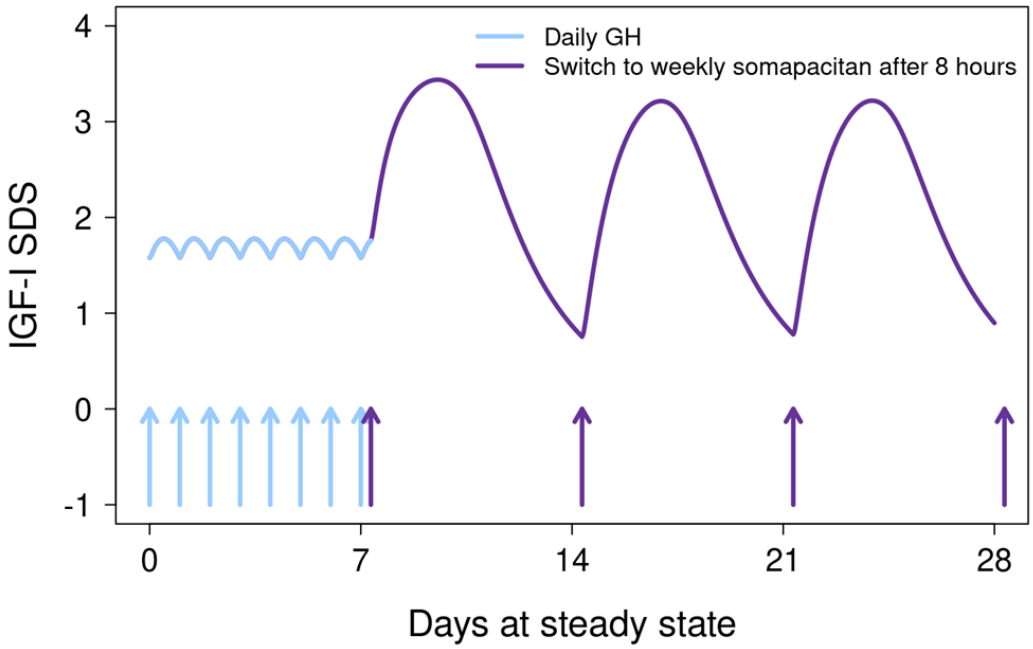
Notes: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent the regular dosing interval if no dose was missed.

2.7.2.3.6.3　1 日 1 回投与の GH 治療からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える場合

2.7.2.3.6.3.1　SGA 性低身長症

1 日 1 回投与の hGH 製剤による治療からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える患者は、最後の 1 日 1 回投与の hGH 製剤による治療を初回のソマプシタン投与前日（又は 8 時間以上前）に行うこととする。1 日 1 回投与のソマトロピン（ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）の後にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を行う場合の併合効果に関するソマプシタンとノルディトロピンの薬物動態／薬力学モデルを用いて、1 日 1 回投与の GH 製剤からソマプシタンの週 1 回投与への切り替え時の IGF-I SD スコアの推移プロファイルをシミュレーションした（図 2.7.2.3-36）。切り替え後の薬物動態及び IGF-I に関する情報については、 SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.6.7.3 に示す。ソマプシタンの定常状態におけるプロファイルと比較して、切り替え後のソマプシタンの初回投与における IGF-I の最大値は 0.22 SD スコア大きくなると予測された。ソマプシタンの 2 回目の投与後に定常状態に到達すると考えられる。

図 2.7.2.3-36　1 日 1 回投与の GH 治療から切り替えた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（SGA 性低身長症）



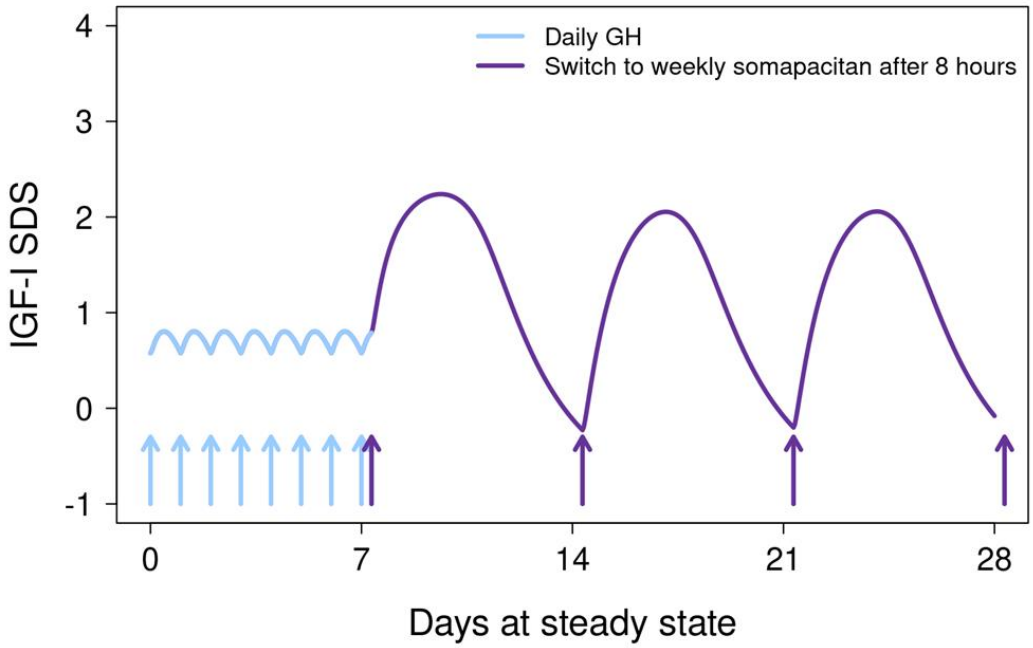
Notes: Lines are means of individual predictions for Norditropin® 0.067 mg/kg/day and somapacitan 0.24 mg/kg/week based on an exploratory model for combined effect of daily Norditropin® followed by weekly somapacitan. The profile for daily GH represents the steady-state profile for the last week of treatment prior to the switch.

2.7.2.3.6.3.2　NS における低身長

1 日 1 回投与の hGH 製剤による治療からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える患者は、最後の 1 日 1 回投与の hGH 製剤による治療を初回のソマプシタン投与前日（又は 8 時間以上前）に行うこととする。1 日 1 回投与のソマトロピン（ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与）の後にソマプシタン

0.24 mg/kg 週 1 回投与を行う場合の併合効果に関するソマプシタンとノルディトロピンの薬物動態／薬力学モデルを用いて、1 日 1 回投与の GH 製剤からソマプシタンの週 1 回投与への切り替え時の IGF-I SD スコアの推移プロファイルをシミュレーションした（図 2.7.2.3-37）。切り替え後の薬物動態及び IGF-I に関する情報については、 SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 7.6.7.3 に示す。ソマプシタンの定常状態におけるプロファイルと比較して、切り替え後のソマプシタンの初回投与における IGF-I の最大値は 0.18 SD スコア大きくなると予測された。ソマプシタンの 2 回目の投与後に定常状態に到達すると考えられる。

図 2.7.2.3-37　　1 日 1 回投与の GH 治療から切り替えた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル（NS における低身長）



Notes: Lines are means of individual predictions for Norditropin® 0.050 mg/kg/day and somapacitan 0.24 mg/kg/week based on an exploratory model for combined effect of daily Norditropin® followed by weekly somapacitan. The profile for daily GH represents the steady-state profile for the last week of treatment prior to the switch.

2.7.2.3.6.4　IGF-I のモニタリング

処方医がソマプシタンによる治療中に IGF-I モニタリングを行う際の補助情報として、投与後の異なる時点で採取した IGF-I 検体に基づいて 1 週間の平均 IGF-I SD スコアを算出するためのガイダンスを作成した。

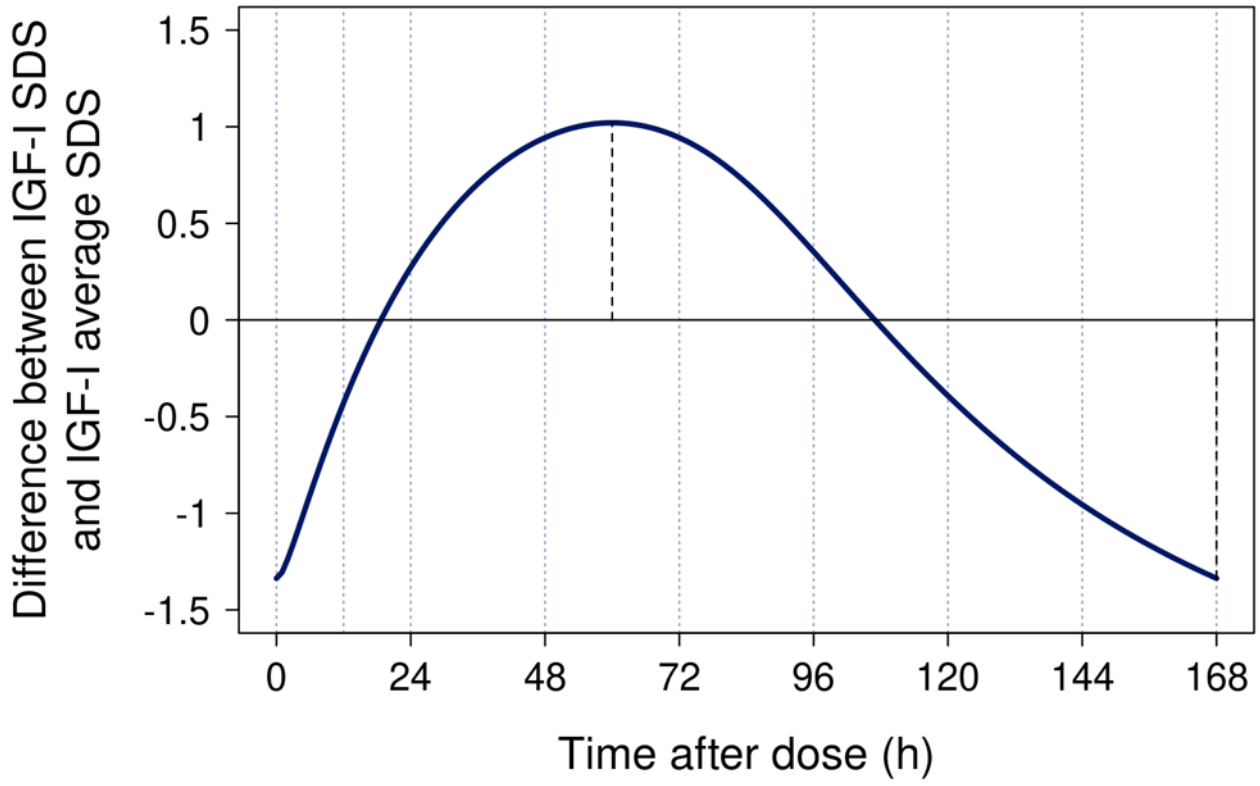
2.7.2.3.6.4.1　SGA 性低身長症

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験において、1 年間ソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けた 92 例の被験者を対象として、投与後の異なる時点における定常状態の IGF-I SD スコアの被験者ごとの推定値（IGF-I_{TAD} SD スコア）と定常状態の IGF-I_{avg} SD スコアとの間に線形モデルを構築した。

IGF-I_{avg} SD スコアの予測値と IGF-I_{TAD} SD スコアの間の差を図 2.7.2.3-38 に示す。ソマプシタンの投与間隔における特定の時間区分での IGF-I_{avg} SD スコアと IGF-I_{avg} 濃度（ng/mL）の算出式を表 2.7.2.3-7 に示す。

注射後 2 日に採取された検体は期待される IGF-I SD スコアの最大値をほぼ近似した値となり、注射後 4 日に採取された検体は 1 週間（投与間隔）の IGF-I_{avg} SD スコアを最も近似した値となる。ソマプシタン注射後の 1 週間以内のいずれの日に採取された検体でも、1 週間の IGF-I_{avg} SD スコアの算出が可能である。IGF-I の測定のために、投与後最初の 24 時間以内に検体を採取することは推奨されない。

図 2.7.2.3-38　　IGF-I_{avg} SD スコアと IGF-I_{TAD} SD スコアの差（SGA 性低身長症）



Notes: The dark blue line indicates the difference between IGF-ITAD SDS and IGF-I_{avg} SDS as predicted by the formulas for IGF-I_{avg} by time after dose. Dotted lines indicate time of maximum and minimum IGF-I SDS levels.
Abbreviations: IGF-I_{avg}: average IGF-I in a dosing interval.

表 2.7.2.3-7　投与後の時間区分別の IGF-I_{avg} SD スコア予測のための算出式（SGA 性低身長症）

Interval (time after dose)	Calculating IGF-Iavg SDS		Calculating IGF-Iavg concentration (ng/mL)	
	Adjustment to measured IGF-I SDS to approximate IGF-Iavg SDS[a]	90% prediction interval of IGF-I SDS adjustment value	Adjustment to measured IGF-I (ng/mL) to approximate IGF-Iavg (ng/mL)[b]	Coefficient of variation (%) of IGF-I (ng/mL) adjustment value
0-11 hours	IGF-I SDS + 0.9	+/- 0.4	IGF-I (ng/mL) * 1.4	8.7
12-24 hours	IGF-I SDS + 0.1	+/- 0.3	IGF-I (ng/mL) * 1	5.5
25-48 hours	IGF-I SDS -0.7	+/- 0.3	IGF-I (ng/mL) * 0.8	5.4
49-72 hours	IGF-I SDS -1	+/- 0.3	IGF-I (ng/mL) * 0.8	5.3
73-96 hours	IGF-I SDS -0.7	+/- 0.4	IGF-I (ng/mL) * 0.8	6.7
97-120 hours	No adjustment [c]	-	No adjustment [c]	-
121-144 hours	IGF-I SDS + 0.7	+/- 0.3	IGF-I (ng/mL) * 1.3	6.5
145-168 hours	IGF-I SDS + 1.2	+/- 0.4	IGF-I (ng/mL) * 1.5	10

[a] Adjustment of IGF-I SDS values should be performed by either adding or subtracting the value provided in the table according to the time point when the sample was obtained.
[b] Adjustment of IGF-I (ng/mL) concentration values should be performed through multiplying by the factor provided in the table according to the time point when the sample was obtained.
[c] Adjustment for values obtained 97-120 hours after dose is considered not to be required as the predicted adjustments of IGF-I SDS +0.0 (PI 90% +/-0.3 SDS) and IGF-I (ng/mL) × 1.01 (6.2 CV%) are not clinically relevant.
Abbreviations: IGF-I_{avg}: Average IGF-I in a dosing interval

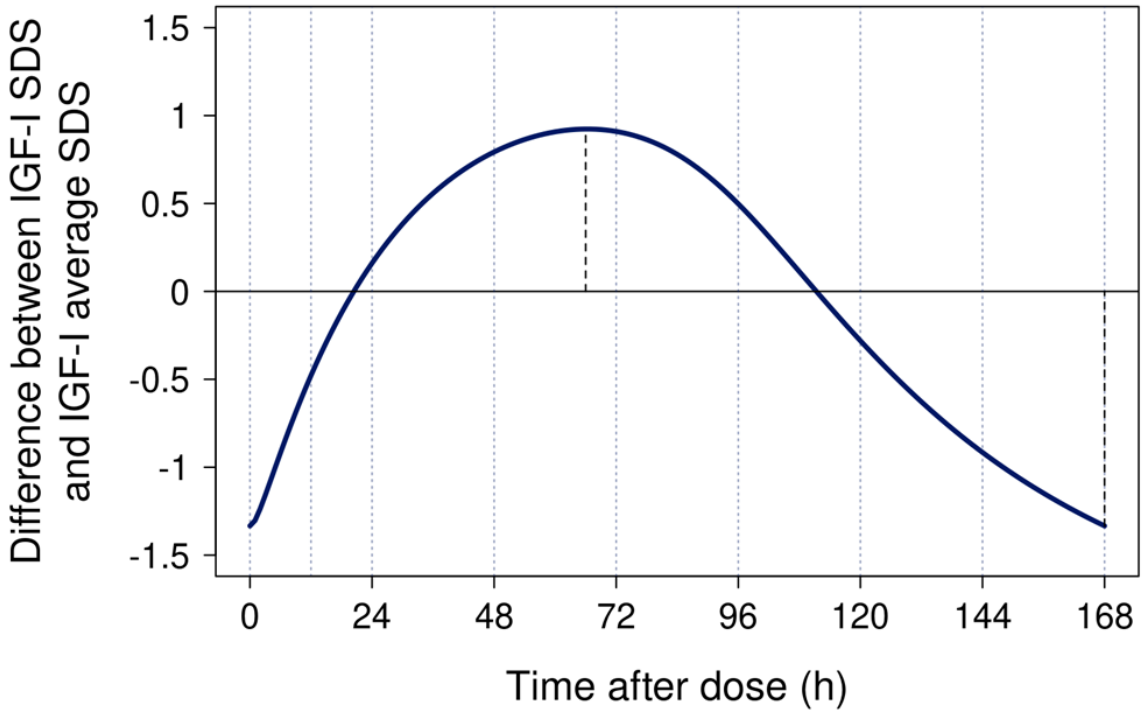
2.7.2.3.6.4.2　NS における低身長

4467 試験及び 4469 試験において、1 年間ソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けた 52 例の被験者を対象として、投与後の異なる時点における定常状態の IGF-I_{TAD} SD スコアと定常状態の IGF-I_{avg} SD スコアとの間に線形モデルを構築した。

IGF-I_{avg} SD スコアの予測値と IGF-I_{TAD} SD スコアの間の差を図 2.7.2.3-39 に示す。ソマプシタンの投与間隔における特定の時間区分での IGF-I_{avg} SD スコアと IGF-I_{avg} 濃度（ng/mL）の算出式を表 2.7.2.3-8 に示す。

注射後 2 日に採取された検体は期待される IGF-I SD スコアの最大値をほぼ近似した値となり、注射後 4 日に採取された検体は 1 週間（投与間隔）の IGF-I_{avg} SD スコアを最も近似した値となる。ソマプシタン注射後の 1 週間内のいずれの日に採取された検体でも、1 週間の IGF-I_{avg} SD スコアの算出が可能である。IGF-I の測定のために、投与後最初の 24 時間以内に検体を採取することは推奨されない。

図 2.7.2.3-39　　IGF-I_{avg} SD スコアと IGF-I_{TAD} SD スコアの差（NS における低身長）



Notes: The dark blue line indicates the difference between IGF-I_{TAD} SDS and IGF-I_{avg} SDS as predicted by the formulas for IGF-I_{avg} by time after dose. Dotted lines indicate time of maximum and minimum IGF-I SDS levels.
Abbreviations: IGF-I_{avg}: average IGF-I in a dosing interval.

表 2.7.2.3-8　投与後の時間区分別の IGF-I_{avg} SD スコア予測のための算出式（NS における低身長）

Interval (time after dose)	Calculating IGF-Iavg SDS		Calculating IGF-Iavg concentration (ng/mL)	
	Adjustment to measured IGF-I SDS to approximate IGF-Iavg SDS[a]	90% prediction interval of IGF-I SDS adjustment value	Adjustment to measured IGF-I (ng/mL) to approximate IGF-Iavg (ng/mL)[b]	Coefficient of variation (%) of IGF-I (ng/mL) adjustment value
0-11 hours	IGF-I SDS + 1	+/- 0.4	IGF-I (ng/mL) * 1.4	10
12-24 hours	IGF-I SDS + 0.1	+/- 0.2	IGF-I (ng/mL) * 1.1	4.6
25-48 hours	IGF-I SDS -0.5	+/- 0.3	IGF-I (ng/mL) * 0.9	5.1
49-72 hours	IGF-I SDS -0.9	+/- 0.4	IGF-I (ng/mL) * 0.8	6
73-96 hours	IGF-I SDS -0.7	+/- 0.4	IGF-I (ng/mL) * 0.8	6.2
97-120 hours	No adjustment [c]	-	No adjustment [c]	-
121-144 hours	IGF-I SDS + 0.6	+/- 0.3	IGF-I (ng/mL) * 1.3	8.3
145-168 hours	IGF-I SDS + 1.1	+/- 0.5	IGF-I (ng/mL) * 1.5	13

[a] Adjustment of IGF-I SDS values should be performed by either adding or subtracting the value provided in the table according to the time point when the sample was obtained.

[b] Adjustment of IGF-I (ng/mL) concentration values should be performed through multiplying by the factor provided in the table according to the time point when the sample was obtained.

[c] Adjustment for values obtained 97-120 hours after dose is considered not to be required as the predicted adjustments of IGF-I SDS +0.0 (PI 90% +/-0.3 SDS) and IGF-I (ng/mL) × 1.01 (6.2 CV%) are not clinically relevant.

Abbreviations: IGF-I_{avg}: Average IGF-I in a dosing interval

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免役原性

潜在的な共変量としての抗薬物抗体の探索的な評価については、SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6.4（SGA 性低身長症）及び Section 7.4（NS における低身長）に示す。

免疫原性に関するその他の詳細については、Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

2.7.2.5 結論

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児における薬物動態／薬力学データは、小児 GHD 患者でこれまでに得られているデータと全体として一致していることが示された。ソマプシタンの曝露量及び IGF-I に関する母集団薬物動態／薬力学モデルの性能は、許容可能であった。

投与開始後 1～2 回の投与でソマプシタンの血中濃度及び IGF-I は定常状態に達し、累積の程度は小さかった。投与中止後では、ソマプシタンは 1 週間以内に消失し、IGF-I は最終投与から 1～2 週間でベースラインのレベルに到達した。1 週間の平均 IGF-I に最も近い測定値は、いずれの対象疾患においても、投与後約 4 日目（97～120 時間）に得られた。1 日 1 回投与の GH 製剤の最終投与の 8 時間後にソマプシタンの週 1 回投与へ切り替えた場合の IGF-I SD スコアのプロファイルに関するシミュレーションから、臨床的に問題のない程度の IGF-I SD スコアの増加が示された。

SGA 性低身長症小児において、ソマプシタンの用量－IGF-I 反応が特徴づけられた。これは、NS における低身長小児にも外挿された。定常状態におけるソマプシタンの投与間隔内のいずれかの時点に採取された 1 つの IGF-I 検体から 1 週間の平均 IGF-I の推定値を算出するために、IGF-I SD スコアの補正ツールを開発した。

2.7.2.5.1 SGA 性低身長症

- 4245 試験（ソマプシタン 0.16 mg/kg～0.24 mg/kg 週 1 回投与）、4467 試験（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与）及び 4469 試験（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与）の SGA 性低身長症小児では、定常状態において、ソマプシタンの用量比例性を上回る曝露量の増加を示す非線形の用量－曝露関係が認められた。これらの所見は、小児 GHD 患者、AGHD 患者及び健康成人で認められた非線形性と一致するものであった。
- IGF-I について曝露－反応関係が認められ、ソマプシタン曝露量の増加に伴い、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量が大きくなった。ソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアとの間、ならびにソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量との間に用量－反応関係が認められた。線形モデルに基づくと、ソマプシタンの用量における 0.02 mg/kg/週の変更は、IGF-I_{avg} SD スコアに 0.24（95%信頼区間：0.15; 0.33）の変化をもたらすと予測される。
- 全体として、体重、性別及び人種は、SGA 性低身長症小児に対してソマプシタンを体重あたりの用量で投与した後のソマプシタンの薬物動態及び IGF-I 反応に臨床的に意味のある影響を与えなかった。
- 体重がソマプシタンの薬物動態の唯一の有意な共変量であった。体重 17.8 kg の基準となる被験者（reference participant）と比較して、体重が小さい被験者ではソマプシタンの曝露量が大きく、体重が大きい被験者では曝露量が小さかった。ソマプシタンは体重あたりの用量（mg/kg/週）で投与されたため、体重カテゴリー間で認められたソマプシタンの曝露量の差はわずかであった。
- 4245 試験及び 4467 試験での曝露－反応解析から、52 週間投与後の成長速度（cm/年）（4467 試験では 52 週の成長速度はプライマリーエンドポイント）について、ソマプシタン曝露量の増加に伴い、反応が大きくなることが示された。IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い、成長速度が増加することも示された。有効性に関する補足的エンドポイント（身長 SD スコ

アのベースラインからの変化量及び成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量）の曝露－反応解析では、プライマリーエンドポイントと同様の結果が示された。

- モデルから算出した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の平均は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与とノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与との間で同様であり、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与と比較してノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与で小さかった。
- 観測値及びモデルから算出した IGF-I SD スコアの大部分は 0～3 の範囲内であり、いずれの投与群においても-2 を下回った IGF-I SD スコアは認められなかった。IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者の割合は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与とノルディトロピン 0.067 mg 1 日 1 回投与との間で同様であった。

2.7.2.5.2 NS における低身長

- NS における低身長小児では、ソマプシタンについて 1 用量（0.24 mg/kg 週 1 回投与）のみを臨床試験で使用したことから、用量－反応関係を評価することができなかった。このため、SGA 性低身長症小児から得られたデータを最適な代替データとして使用した。このデータに基づき、ソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアとの間、ならびにソマプシタンの用量と IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量との間に用量－反応関係が認められた（SGA 性低身長症小児でみられた非線形の用量－曝露関係については 2.7.2.5.1 項に示した）。
- 全体として、体重、性別及び人種は、NS における低身長小児に対してソマプシタンを体重あたりの用量で投与した後のソマプシタンの薬物動態及び IGF-I 反応に臨床的に意味のある影響を与えなかった。
- 体重がソマプシタンの薬物動態の有意な共変量であった。体重 18.9 kg の基準となる被験者（reference participant）と比較して、体重が小さい被験者ではソマプシタンの曝露量が大きく、体重が大きい被験者では曝露量が小さかった。ソマプシタンは体重あたりの用量（mg/kg/週）で投与されたため、体重カテゴリー間で認められたソマプシタンの曝露量の差はわずかであった。
- 日本人以外のアジア人においてソマプシタンの曝露量が大きかった。ただし、基準となる人種カテゴリーである白人／その他と比較して、日本人以外のアジア人カテゴリーの被験者数が比較的少なかったことから、観察された人種の影響は慎重に解釈する必要がある。
- SGA 性低身長症小児と比較して、NS における低身長小児でソマプシタン曝露量が大きかった。これは、4467 試験と 4469 試験において、SGA 性低身長症小児と比較して NS における低身長小児の体重が重かったことによるものと考えられる。
- 4245 試験及び 4467 試験での SGA 性低身長症小児と NS における低身長小児を併合した曝露－反応解析から、52 週間投与後の成長速度（cm/年）（4467 試験では 52 週の成長速度はプライマリーエンドポイント）について、ソマプシタン曝露量の増加に伴い、反応が大きくなることが示された。IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い、成長速度が増加することも示された。有効性に関する補足的エンドポイント（身長 SD スコアのベースラインからの変化量及び成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量）の曝露－反応解析では、プライマリーエンドポイントと同様の結果が示された。

- 4467 試験のデータに基づくと、モデルから算出した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの 52 週の変化量は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与で大きかった。
- 観測値及びモデルから算出した IGF-I SD スコアの大部分は、SD スコアが 0〜3 の範囲内であり、いずれの投与群においても-2 を下回った又は+3 を超えた IGF-I SD スコアはわずかであった。
  IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者の割合は、ノルディトロピンの IGF-I_{avg} と比較して、ソマプシタンの IGF-I_{avg} で高かった。

参考文献

1. 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.
2. Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):199-211.
3. 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.
4. 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. 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.
6. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4.
7. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripatite Guideline. Guideline for Good Clinical Practise E6(R2), Step 4. 09 Nov 2016.
8. Nicholls AR, Holt RI. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. Front Horm Res. 2016;47:101-14.
9. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(5):701-11.
10. 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.
11. 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.
12. Trial ID: NN8640-4245. Population PK, population PK/PD and Exposure-Response Analyses for Small for Gestational Age. Novo Nordisk Modelling Analysis Plan 2021.