

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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

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

剤 形	注射剤（ペン）
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	エヌジェンラ皮下注24mgペン： 1筒1.2mL中ソマトロゴン（遺伝子組換え）24mg エヌジェンラ皮下注60mgペン： 1筒1.2mL中ソマトロゴン（遺伝子組換え）60mg
一 般 名	和名：ソマトロゴン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Somatrogon（genetical recombination）（JAN）、somatrogon（INN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年1月20日 薬価基準収載年月日：2022年4月20日 販 売 開 始 年 月 日：2022年4月27日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ファイザー株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp/

本 IF は 2022 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 血中濃度の推移	28
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 母集団（ポピュレーション）解析	30
4. 吸収	31
5. 分布	31

6. 代謝	32
7. 排泄	32
8. トランスポーターに関する情報	32
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	33
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
1. 警告内容とその理由	34
2. 禁忌内容とその理由	34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	34
5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
7. 相互作用	37
8. 副作用	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 過量投与	43
11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	44
IX. 非臨床試験に関する項目	46
1. 薬理試験	46
2. 毒性試験	46
X. 管理的事項に関する項目	50
1. 規制区分	50
2. 有効期間	50
3. 包装状態での貯法	50
4. 取扱い上の注意	50
5. 患者向け資材	50
6. 同一成分・同効薬	50
7. 国際誕生年月日	50
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	51
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
11. 再審査期間	51
12. 投薬期間制限に関する情報	51
13. 各種コード	51
14. 保険給付上の注意	52
XI. 文献	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	53
XII. 参考資料	54
1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	58
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	58
2. その他の関連資料	58

[略語一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC ₂₄	Area under the serum concentration-time curve from zero to time 24	0 時間から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from zero to the time of last measurement	0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the concentration-time at steady state	定常状態における血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{min}	Minimum serum concentration	最小血清中濃度
CTP	Carboxyl-terminal-peptide	C 末端ペプチド
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FCS	Fully conditional specification	－
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GHD	Growth hormone deficiency	成長ホルモン分泌不全性低身長症
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hCG	human Chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hCG-CTP	Carboxyl-terminal peptide of human chorionic gonadotropin- β -subunit	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンの β サブユニットの C 末端ペプチド
hGH	human Growth hormone	ヒト成長ホルモン
hGHR	human Growth hormone receptor	ヒト成長ホルモン受容体
11 β -HSD-1	11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1	11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
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	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IGF-I	Insulin-like growth factor-I	インスリン様成長因子-I
IGF-I SDS	Insulin-like growth factor-I standard deviation score	インスリン様成長因子-I 標準偏差スコア
Kd	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

略語	英語	日本語
MNAR	Missing not at random	—
Nab	Neutralizing antibodies	中和抗体
OLE	Open label extension	非盲検延長
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QTc	corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
rhGH	recombinant Human growth hormone	遺伝子組換えヒト成長ホルモン
SAS	Safety analysis set	安全性の解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Standard deviation score	標準偏差スコア
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	Time to first occurrence of C_{max}	最高血中濃度到達時間
V_c	Volume of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V_p	Volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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（GHD）は、ヒト成長ホルモン（hGH）の分泌不全を原因とする低身長症である。現在、GHD の標準治療は成長ホルモン（GH）製剤の皮下注射であり、患児又は保護者が医療機関で指導を受け、自宅で自己投与（自己注射）することが一般的である。GH 製剤は GHD 治療に 30 年以上使用されており、その臨床試験並びに市販後の豊富な使用経験から、有効性及び安全性プロファイルは確立され、GH 製剤治療による臨床的な意義は明確である。一方で、GHD 治療は乳幼児期から開始し、小児期の成長が完了するまで継続するため、頻回の注射が患児及び保護者・介護者に与える時間的・労力的・心理的負担は大きいと考えられる。また、GHD 治療において、アドヒアランスと治療成績は相関することが確認されているものの、長期にわたる GHD 治療においてアドヒアランスを良好に維持することは容易ではなく、治療における課題の一つとされている。そこで、投与頻度を低減し、患児及び保護者・介護者の負担の軽減並びに治療アドヒアランスの向上を目的に長時間作用型の GH 製剤の開発が進められた。

ソムアトロゴンは遺伝子組換え技術を用いて CHO 細胞から産生される糖タンパク質であり、hGH のアミノ酸配列の N 末端にヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）の β 鎖から C 末端ペプチド（CTP）のアミノ酸配列を 1 コピー、同じく C 末端に 2 コピー（連続）を付加したものである。ソムアトロゴンは、CTP 部位を付加することにより半減期を延長し、週 1 回投与での治療が可能となるよう設計された新規の遺伝子組換え hGH（rhGH）製剤である。

母集団 PK/PD 解析により、ソムアトロゴンの週 1 回投与は、1 日 1 回投与の rhGH 製剤と比較して、半減期の延長がみられ、IGF-I の推移は同様であることが確認された。

小児 GHD*患者を対象に 2012 年 6 月より海外第Ⅱ相試験、2017 年 4 月より海外第Ⅲ相試験を実施し、PK/PD、有効性及び安全性を評価した。また国内では、2017 年 12 月より小児 GHD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、PK/PD、有効性及び安全性を評価した。いずれの試験も長期継続試験が進行中である。

これらの臨床試験成績に基づき、ソムアトロゴンの週 1 回投与は、小児 GHD 患者に対する成長促進作用と安全性が確認され、「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」を効能又は効果として 2022 年 1 月に承認を取得した。

※骨端線閉鎖を伴わない GHD

2. 製品の治療学的特性

- (1) ソムアトロゴンはヒト成長ホルモンに hCG の CTP 部位を付加することにより半減期を延長し、週 1 回投与での治療を可能とした遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤である。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

- (2) ソムアトロゴンは、小児 GHD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CP-4-006 試験）の主要評価項目である投与 12 ヶ月後の年間成長速度において、ソムアトロゴン群のジェノトロピン群^注に対する非劣性が検証されたが、優越性は検証されなかった。

注）本試験では、対照薬（ジェノトロピン）において、承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれる。

（「V-5. (4) 1）有効性検証試験」の項参照）

- (3) ソムアトロゴンは、最長 5 年間の有効性・安全性が検討された。

（「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

(4) 重大な副作用として、痙攣、甲状腺機能亢進症、ネフローゼ症候群、糖尿病（いずれも頻度不明）が報告されている。

主な副作用（1%以上に発現）は、注射部位疼痛（47.7%）、注射部位紅斑（7.3%）、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位内出血、注射部位熱感、四肢痛、貧血、頭痛、低インスリン血症、食欲亢進、特発性蕁麻疹、遊離脂肪酸増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

（「Ⅶ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ソムアトロゴン®は、充填済みの使い捨てペン型注射器であり、複数回の投与が可能で、溶解操作が不要である。

（「Ⅳ-10. (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

なし

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月：令和 7 年 1 月 10 日

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
糖代謝障害	新生物	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の 収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及 び実行）		通常のリスク最小化活動 ・添付文書、患者向医薬品ガイド及び取扱説明書 による情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 ・長期使用に関する特定使用成績調査		追加のリスク最小化活動 該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン

エヌジェンラ皮下注 60 mg ペン

(2) 洋名

Ngenla Inj. 24 mg Pens

Ngenla Inj. 60 mg Pens

(3) 名称の由来

Next Generation Long-Acting Growth Hormone

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ソムアトロゴン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Somatrogon (genetical recombination)（JAN）

somatrogon (INN)

(3) ステム（stem）

成長ホルモン誘導体：som-

3. 構造式又は示性式

ソムアトロゴンは、275 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

SSSSKAPPPS LPSPSRLPGP SDTPILPQFP TIPLSRLFDN AMLRAHRLHQ
LAFDTYQEFE EAYIPKEQKY SFLQNPQTSL CFSESIPTPS NREETQQKSN
LELLRISLLL IQSWLEPVQF LRSVFANSLV YGASDSNVYD LLKDLEEGIQ
TLMGRLEDGS PRTGQIFKQT YSKFDTNSHN DDALLKNYGL LYCFRKDMDK
VETFLRIVQC RSVEGSCGFS SSSKAPPPSL PSPSRLPGPS DTPILPQSSS
SKAPPPSLPS PSRLPGPSDT PILPQ

S1, S2, S3, S4, S10, S13, S15, S21, S220, S221, S222, S223, S229, S232, S234, S240, S248, S249, S250, S251, S257, S260, S262, S268 : 部分的糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

NeuAc (α 2-3) Gal (β 1-3) GalNAc

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{1359}H_{2125}N_{361}O_{420}S_7$

分子量 : 約 40,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質 :

ソムアトロゴンは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～28、220～247 及び 248～275 番目は、それぞれヒト絨毛性性腺刺激ホルモン β サブユニットの C 末端ペプチド、29～219 番目はヒト成長ホルモンからなる。ソムアトロゴンは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ソムアトロゴンは、275 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（研究所コード番号） : MOD-4023、PF-06836922

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色澄明の液剤

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：6.3～6.9

等電点：6.2（理論値）、3.0～4.5（実測値）

吸光係数：0.54 (mg/mL)⁻¹ (cm)⁻¹ (波長 280 nm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ポリエチレンテ レフタレートグ リコール製容器	-70±10℃	36 ヶ月	規格内
加 速 試 験		5±3℃	6 ヶ月	規格内
苛 酷 試 験		25±2℃/60±5%RH	1 ヶ月	目的物質由来不純物が規格外
		総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 、5±3℃	遮光あり/ 遮光無し	遮光なしの条件では、二量体 が規格外

測定項目：性状、pH、タンパク質含量、純度試験、生物活性、電化不均一性、不溶性異物等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（ペン）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン	エヌジェンラ皮下注 60 mg ペン
外観		
性状	無色～淡黄色澄明の液剤	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.3～6.9

浸透圧比：約 1.2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン		エヌジェンラ皮下注 60 mg ペン	
容量	1 カートリッジ中 1.2 mL		1 カートリッジ中 1.2 mL	
有効成分	ソムアトロゴン（遺伝子組換え） ^{a)} 24mg		ソムアトロゴン（遺伝子組換え） ^{a)} 60 mg	
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	3.1 mg	クエン酸ナトリウム水和物	3.1 mg
	クエン酸水和物	0.3 mg	クエン酸水和物	0.3 mg
	L-ヒスチジン	1.9 mg	L-ヒスチジン	1.9 mg
	塩化ナトリウム	10 mg	塩化ナトリウム	10 mg
	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシブ		ポリオキシエチレン（160）ポリオキシブ	
	ロピレン（30）グリコール	2 mg	ロピレン（30）グリコール	2 mg
	m-クレゾール	4 mg	m-クレゾール	4 mg

a) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

本剤は 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、147 mmol/L 塩化ナトリウムを含有する。

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物及び宿主細胞由来タンパク質

6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性（カートリッジ 24 mg、60 mg）

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	ガラス製 カートリッジ	5±3℃	36 ヲ月	規格内
加 速 試 験		25±2℃/60±5%RH	3 ヲ月	規格内
		30±2℃/75±5%RH	3 ヲ月	目的物質由来不純物 が規格外
苛 酷 試 験		-20±5℃	1 ヲ月	規格内
		-5±3℃	3 ヲ月	規格内
		40±2℃/75±5%RH	1 週	二量体が規格外
		25±2℃/60±5%RH で 8 時間後、 5±3℃で 6 日保存を 6 サイクル	6 サイクル	規格内
		総照度 120 万 lx・h 及び 近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 、5±3℃	—	規格内

測定項目：性状、pH、タンパク質含量、純度試験、生物活性、電化不均一性、不溶性異物等

各種条件下における安定性（プレフィルドペン製剤 24 mg、60 mg）

試験	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	PFP 製剤	5±3℃	36 ヲ月	規格内
加 速 試 験		25±2℃/60±5%RH	3 ヲ月	規格内
苛 酷 試 験		40±2℃/75±5%RH	2 週	規格内
		25±2℃/60±5%RH で 8 時間 後、5±3℃で 6 日保存を 6 サイ クル	6 サイクル	規格内

測定項目：外観、ペンの操作性、投与量精度、軸力

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン及び同 60 mg ペンは、カートリッジを医薬品ペン型注入器にセットした注射剤である。

(2) 包装

〈エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン〉

1 筒

〈エヌジェンラ皮下注 60 mg ペン〉

1 筒

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カートリッジ：臭素化ブチルゴムを接液面とする二層ゴムディスクが付いたアルミ製オーバーシール付きガラスカートリッジ

ブランジャーストッパー：臭素化ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

<解説>

CP-4-004 試験は、外国人小児 GHD 患者を対象に、複数用量の本剤の週 1 回投与をジェノトロピンの連日投与と比較する、用量設定を目的とした第Ⅱ相試験であった。本剤 0.25、0.48 又は 0.66 mg/kg/週 の用量が評価され、12 ヶ月投与後の年間成長速度について、本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与はジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に相当する結果であった。本剤群の IGF-I 標準偏差スコア (SDS) 値は用量依存的に 0 に近づく傾向が確認された。本剤 0.66 mg/kg/週群の安全性及び忍容性はジェノトロピン群と同様であり良好であった。以上より、第Ⅲ相試験の用法及び用量として本剤 0.66 mg/kg/週が選択された。

CP-4-006 試験は、外国人小児 GHD 患者を対象に、本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与のジェノトロピン連日投与に対する非劣性を検証する第Ⅲ相試験であった。12 ヶ月投与後の年間成長速度について、本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与が、ジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に対して非劣性であることが検証された。また、本剤群の IGF-I SDS 値は緩徐に上昇し、6 ヶ月時点以降安定して目標範囲内に維持された。本剤群の安全性及び忍容性は良好であり、ジェノトロピン群と比較して著しい安全性上の懸念は認められなかった。

CP-4-009 試験は、日本人小児 GHD 患者を対象に、本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与をジェノトロピンの連日投与と比較する第Ⅲ相試験であった。12 ヶ月投与後の年間成長速度において、本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当していた。本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与の安全性及び忍容性は良好であり、ジェノトロピン群と比較して著しい安全性上の懸念は認められなかった。本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与後の血清中薬物濃度は日本人小児 GHD 患者及び外国人小児 GHD 患者で類似していた。また、IGF-I SDS 値は IGF-I SDS が約 0 に達するまで用量依存的に徐々に増加し、投与後 12 ヶ月時点まで安定して目標範囲内に維持された。日本人小児 GHD 患者における本剤の有効性と安全性、並びに PK/PD の結果は、CP-4-004 試験及び CP-4-006 試験で報告された結果と大きく異ならなかった。

以上の臨床試験結果に基づき、本邦における既承認のソマトロピンの効能又は効果と同様に、本剤に対する効能又は効果を「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」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

<解説>

類薬を参考に、対象疾患に基づく日本独自の手引きを参照する旨を記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、ソマトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

CP-4-004 試験では、本剤 0.25、0.48 又は 0.66 mg/kg/週の用量が評価され、外国人小児 GHD 患者における本剤 0.66 mg/kg/週群の有効性及び安全性はジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与と同様であったことより、第Ⅲ相試験の用法及び用量として本剤 0.66 mg/kg/週を選択した。また、CP-4-006 試験では、12 ヶ月投与後の年間成長速度において本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与がジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に対して非劣性であることが検証された。外国人小児 GHD 患者における本剤群の安全性及び忍容性は良好であり、ジェノトロピン群と比較して著しい安全性上の懸念は認められなかった。さらに、CP-4-009 試験において、12 ヶ月投与後の年間成長速度において本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当しており、日本人小児 GHD 患者における本剤の有効性と安全性、並びに PK/PD の結果は、CP-4-004 試験及び CP-4-006 試験で報告された結果とも大きく異ならなかった。

以上のとおり、国内外の小児 GHD 患者において PK/PD の類似性が認められたこと、外国人小児 GHD 患者を対象とした CP-4-006 試験で本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与においてジェノトロピン 0.034 mg/kg 連日投与に対する非劣性が検証されたこと、並びに日本人小児 GHD 患者を対象とした CP-4-009 試験でも本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与において CP-4-006 試験の結果に相当する本剤の有効性及び安全性が認められたことから、本剤の効能又は効果「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症患者」に対する用法及び用量を「通常、ソマトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与すること。

7.2 本剤の投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であれば気づいた時点で投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、変更前後の投与間隔が 3 日以上になるようにすること。

<解説>

7.1 本剤は 1 週間に 1 回皮下投与する薬剤である。そのため、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に、週 1 回投与における投与間隔の注意を設定した。

7.2 定められた曜日に投与せず、その日から 3～6 日後に本剤を投与し、その後、定められた曜日に本剤を投与した場合、3 日以内であれば次回投与後の本剤の最高血清中濃度の上昇はわずかであった。3 日以内（+24、+48、+72 時間）に投与したときの累積 AUC にも有意な影響がないことが予測されている。

また、定められた曜日に投与し、その日から 1～4 日後に本剤を投与し、その 7 日後に投与日を変更した場合、3 日以上経過した場合において、本剤の最高血清中濃度の上昇はわずかであった。3 日後以降（-72、-48、-24 時間）に投与したときの累積 AUC は第 4 週目までに生物学的同等性の基準範囲内に入ると予測されている。

これらを考慮し、「本剤の投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であれば気づいた時点で投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、変更前後の投与間隔が 3 日以上になるようにすること。」と設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象／投与例数	用法及び用量 (投与期間)
第Ⅰ相 CP-4-007 ^a [米国]	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照	健康成人 42 例 (日本人 21 例)	2.5、7.5、15 mg、プラセボ (単回)
第Ⅱ相 CP-4-004 ^a [外国]	多施設共同、無作為 化、非盲検、実薬対照	小児 GHD 患者 53 例	0.25、0.48、0.66 mg/kg/週、 ジェノトロピン 0.034 mg/kg/日 (12 ヶ月)
第Ⅲ相 CP-4-009 ^a [日本]	多施設共同、無作為 化、非盲検、実薬対照、 平行群間比較	小児 GHD 患者 44 例	0.66 mg/kg/週、ジェノトロピン 0.025 mg/kg/日 (12 ヶ月)
第Ⅲ相 CP-4-006 ^a [外国]	多施設共同、無作為 化、非盲検、実薬対照、 平行群間比較	小児 GHD 患者 224 例	0.66 mg/kg/週、ジェノトロピン 0.034 mg/kg/日 (12 ヶ月)
第Ⅰ相 CP-4-001 [外国]	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照	健康成人 24 例	4、7、21 mg、プラセボ (単回)
第Ⅰ相 CP-4-011 [米国]	無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー生 物学的同等性試験	健康成人 49 例	12 mg 単回 (ペン及びバイアル製剤)
第Ⅲ相 C0311002 [外国]	多施設共同、無作為 化、非盲検、クロスオ ーバー	小児 GHD 患者 87 例	週 1 回、ジェノトロピン連日 (24 週)

a：評価試験 (その他参考試験)

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第Ⅰ相臨床試験 (CP-4-007 試験)¹⁾

日本人 (21 例) を含む健康被験者を対象として、本剤 (2.5、7.5、15 mg) 又はプラセボを単回皮下投与した結果、安全性、忍容性は良好であり、用量及び民族間で明らかな差は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度と判定された。治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象はなく、早期中止に至った有害事象もなかった。主な有害事象は上気道感染であり、日本人及び白人で 2 例ずつ、計 4 例で認められた。

2) QT/QTc 評価試験²⁾

非臨床毒性試験で QT 間隔を測定した結果からは全時点で基準範囲内であった。本剤はタンパク製剤であり、主に血管内に局在しているため、QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考え、Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。なお、現時点までの臨床試験で実施した心電図検査では QT 延長を疑う臨床所見は認められていない。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、ソムアトロゴン (遺伝子組換え) として 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相試験 (CP-4-004 試験) ³⁾

主要目的	前思春期の小児GHD患者を対象に、3用量の本剤の週1回投与の安全性、有効性及び忍容性をジェノトロピンの連日投与と比較評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験
対象	小児GHD患者（安全性解析対象症例：53例）
主な登録基準	・前思春期の3～11歳の男児及び3～10歳の女児 ・単独GHD又は複数の下垂体ホルモン欠損に起因するGH分泌不全の診断を受けた患者
試験方法	本剤の3つの用量群のいずれか又はジェノトロピン群に1:1:1:1の比で無作為に割り付け、本剤0.25（本剤群1）、0.48（本剤群2）、0.66 mg/kg（本剤群3）を週1回、ジェノトロピン0.034 mg/kgを連日で12ヵ月投与した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目： ・投与12ヵ月後の年間成長速度（cm/年） 副次評価項目： ・投与6ヵ月後の成長速度 ・身長SDSのベースラインから投与6ヵ月後までの変化量 ・身長SDSのベースラインから投与12ヵ月後までの変化量 等 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査パラメータ、抗ソムアトロゴン抗体
解析方法	解析対象集団を以下の定義とした。 SAS：本剤又はジェノトロピンの投与を少なくとも1回受けたすべての被験者 FAS：SASのうち有効性の主要評価項目のデータ（来院5回目／10週以降）がある被験者 PPS：FASのうち重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者 主要評価項目は、FAS及びPPSについて、要約統計量（算術平均値、標準偏差（SD）、最小値、下位四分位数、中央値、上位四分位数、最大値、非欠測値の数）を投与群別に算出した。平均成長速度については95%信頼区間（CI）を示した。主要評価期間は、記述統計量（連続変数については、平均値、SD、下位四分位数、中央値、上位四分位数及び範囲、カテゴリー変数については数及び割合）を要約した。成長速度については、95%CIを示した。要約は投与群別に行った。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として0.66 mg/kg を1週間に1回皮下投与する。」である。

結果

有効性

<主要評価項目>

12 ヶ月来院時の本剤群の平均成長速度は、本剤群 1、2 及び 3 でそれぞれ 10.4 cm/年 (95%信頼区間 (CI) : 8.9, 12.0)、11.0 cm/年 (95%CI : 9.7, 12.2) 及び 11.4 cm/年 (95%CI : 9.2, 13.7) であり、ジェノトロピン群では 12.5 cm/年 (95%CI : 11.0, 13.9) であった。本剤群の投与群間で成長速度に顕著な差は認められなかった。本剤群の各投与群での 95%CI はジェノトロピン群の CI と重複しており、本剤の最高用量 (投与群 3、0.66 mg/kg/週) で最も近い平均値を示した。

12 ヶ月後の平均成長速度 (cm/年) (最大の解析対象集団 (FAS))

	本剤群1 0.25 mg/kg/週 N=13	本剤群2 0.48 mg/kg/週 N=15	本剤群3 0.66 mg/kg/週 N=14	ジェノトロピン群 0.034 mg/kg/日 N=11
平均成長速度 [95%CI]	10.4 [8.9, 12.0]	11.0 [9.7, 12.2]	11.4 [9.2, 13.7]	12.5 [11.0, 13.9]

<副次評価項目>

本剤群の投与 6 ヶ月後の平均成長速度は、本剤群 1、2 及び 3 でそれぞれ 11.8 cm/年 (95%CI : 9.6, 13.9)、12.5 cm/年 (95%CI : 11.1, 13.8) 及び 13.0 cm/年 (95%CI : 9.9, 16.0) であり、ジェノトロピン群では 15.0 cm/年 (95%CI : 13.1, 16.9) であった。本剤群の全投与群での 95%CI はジェノトロピン群の CI と重複していた。

身長 SDS の投与 6 ヶ月後から 12 ヶ月後までの平均変化量は、すべての投与群で改善した。本剤群の投与 12 ヶ月後の身長 SDS の平均変化量は、投与群 1、2 及び 3 でそれぞれ 1.09 (範囲 : 0.32~2.15)、1.19 (範囲 : 0.28~2.05) 及び 1.35 (範囲 : 0.06~2.47) であり、ジェノトロピン群では 1.51 (範囲 : 0.82~2.38) であった。

安全性

12 ヶ月投与時の安全性プロファイルは良好であり、重篤な有害事象の発現はなく、忍容性は既存の rhGH 製品と同様であった。有害事象は、本剤群 42 例 (投与群 1~3) のうち 30 例 (71.4%) に 131 件、ジェノトロピン群 11 例のうち 8 例 (72.7%) に 33 件発現した。本剤群及びジェノトロピン群のいずれにおいても、重篤な有害事象は認められなかった。本剤又はジェノトロピンの投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬と「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「確実に関連あり」と判定された有害事象は、9 例 (21.4%) に 23 件認められた (本剤群)。主な副作用は貧血 4 例 (9.5%)、注射部位紅斑及び注射部位腫脹各 2 例 (4.8%) であった。このうち 12 件は患者日誌で報告された注射部位反応であった。注射部位反応は本剤群でのみ、来院時の医師による確認及び患者日誌の記録から収集することとしていた。ジェノトロピン群では注射部位時反応を収集することとしていなかった。有害事象として自発的に報告された注射部位反応はなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、ソムアトロゴン (遺伝子組換え) として 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (CP-4-009 試験) ⁴⁾

主要目的	前思春期の日本人小児GHD患者を対象に、本剤の週1回投与の有効性及び安全性をジェノトロピンの連日投与と比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、平行群間比較試験
対象	小児GHD患者 [安全性解析対象症例 (主要評価期間) : 44例]
主な登録基準	・ GHD前思春期の3～10歳の男児及び3～9歳の女児 ・ rhGHによる治療歴がない患者 ・ 身長及び成長速度に障害があり、成長速度が暦年齢及び同性の25パーセントイル未満の患者 ・ ベースラインのIGF-I濃度が性別及び年齢に応じて標準化された平均IGF-I濃度を1 SD以上下回る患者
試験方法	本剤群又はジェノトロピン群に1 : 1の比で無作為に割り付け、本剤0.66 mg/kgを週1回、ジェノトロピン0.025 mg/kgを連日で12ヵ月投与した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目 : ・ 投与12ヵ月後の年間成長速度 (cm/年) 副次評価項目 : ・ 投与6ヵ月後の成長速度 ・ 身長SDSのベースラインから投与6ヵ月及び12ヵ月後までの変化量 ・ スクリーニング時の骨成熟と比較した、投与12ヵ月終了時の骨成熟の変化 (骨成熟は、骨年齢/暦年齢として算出) ・ 12ヵ月時点から24ヵ月時点までの期間の年間成長速度 等 <u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン、心電図、身体的検査、臨床検査値、眼底検査 (頭蓋内圧亢進の兆候が認められた場合のみ実施)
解析方法	解析対象集団を以下の定義とした。 SAS : 治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。被験者は実際に受けた治療に従って解析した。 FAS : 無作為割り付けされ治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者であり、FASを主要な有効性解析対象集団とした。被験者は無作為化割り付けされた投与群に従って解析した。 PPS : 無作為割り付けされたすべての被験者のうち重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者 主要評価項目の主解析は、投与群及び性別を質的変数並びにベースライン時のGHT頂値及び身長SDSを量的変数として含む共分散分析 (ANCOVA) モデルから、2つの投与群の最小2乗平均値及びその差と差の95%CIを求めた。欠測値への対応には、多重代入法を用いた。個々のデータセットにおいて、欠測値はmissing not at random (MNAR) を仮定し、Fully Conditional Specification (FCS) 法により線形回帰モデルで補完した。補完モデルには、主解析と同じモデルを用いた。主要評価項目である年間成長速度については、本剤群の補完値にはマージンである1.8 cm/年を引き、共通の平均を補完することを避けた。最小2乗平均による投与群間差 (本剤-ジェノトロピン) の点推定値が-1.8 cm/年を上回る場合、本剤の0.66 mg/kg週1回投与はジェノトロピン0.025 mg/kgの連日投与に相当する結果であると結論づけることとした。

結果

有効性

<主要評価項目>

本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与による投与 12 ヶ月後の年間成長速度がジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当することが示された。投与 12 ヶ月後の成長速度の ANCOVA モデルによる最小 2 乗平均は、ジェノトロピン群 (7.87 cm/年) と比較して本剤群 (9.65 cm/年) の方が高かった。成長速度 (cm/年) の最小 2 乗平均の両投与群間の差は 1.79 cm/年であった (95% CI : 0.97, 2.61)。点推定値である 1.79 cm/年は、事前に規定したマージンである -1.8 cm/年を上回り、本剤週 1 回投与による 12 ヶ月後の年間成長速度はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当するものであった。

12 ヶ月後の平均成長速度 (cm/年) (FAS)

	本剤群 N=22	ジェノトロピン群 N=22	ジェノトロピン群との差
最小 2 乗平均 [95%CI]	9.65	7.87	1.79 [0.97, 2.61]

<副次評価項目>

投与 6 ヶ月後までの平均年間成長速度は、ジェノトロピン群 (8.47 cm/年) と比較して本剤群 (10.35 cm/年) の方が高かった。成長速度 (cm/年) の最小 2 乗平均の両投与群間の差は 1.88 cm/年であった (95%CI : 0.74, 3.03)。この結果は主要評価項目での結果と同様であった。

ベースラインから投与 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後までの身長 SDS の平均変化量についても、ジェノトロピン群 (投与 6 ヶ月後 : 0.31、投与 12 ヶ月後 : 0.52) と比較して本剤群 (投与 6 ヶ月後 : 0.58、投与 12 ヶ月後 : 0.94) の方が高かった。身長 SDS の最小 2 乗平均の両投与群間の差は、投与 6 ヶ月時点で 0.26 (95%CI : 0.12, 0.41)、投与 12 ヶ月時点で 0.42 (95%CI : 0.23, 0.61) であった。平均成長速度及び平均身長 SDS は、ジェノトロピン群と比較して本剤群の方がすべての Visit で高かった。身長 SDS はベースライン後に両投与群とも改善し、投与 6 ヶ月後までは両投与群で同程度であり、投与 9 ヶ月後及び投与 12 ヶ月後では本剤群の方が高かった。

OLE 期間移行後 1 年間の年間成長速度の平均は、ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者では 7.94 cm/year、ベースラインから本剤を継続投与した被験者では 7.55 cm/year であった。身長 SDS の平均は、Month 12 以降のすべての Visit において、ベースラインから本剤を継続投与した被験者と比較して、ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者の方でより数値的に低かった。

骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らず、投与 12 ヶ月後の平均骨成熟は、両投与群とも 1.0 未満であった [SD : 本剤群 0.80 (0.14)、ジェノトロピン群 0.80 (0.12)]。投与 12 ヶ月時点の骨成熟のベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった [SD : 本剤群 0.05 (0.06)、ジェノトロピン群 0.03 (0.06)]。非盲検延長期間についても、骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らず、投与 24 ヶ月後の平均骨成熟は両投与群とも 1.0 未満であり、主要評価期間と同様の傾向であった。

12 ヶ月時点から 24 ヶ月時点までの期間の年間成長速度の平均値 (SD) は、ベースラインから本剤を継続投与した群 (継続投与群) 22 例で 7.55 (1.05) cm/年、12 ヶ月時点でジェノトロピンから本剤に切り替えた群 (切り替え投与群) 19 例で 7.94 (1.08) cm/年であった。

安全性

前思春期の小児 GHD 患者における本剤週 1 回投与の忍容性はおおむね良好であった。

主要評価期間では、有害事象は本剤群で 100.0%、ジェノトロピン群で 86.4%に認められた。副作用の発現頻度は本剤群で 77.3% (17/22 例) であり、主な副作用は注射部位疼痛 72.7% (16/22 例) 及び注射部位紅斑 9.1% (2/22 例) であった。重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (9.1%) に 4 件 (副甲状腺機能低下症、インフルエンザ、外傷性骨折、熱性痙攣)、ジェノトロピン群 2 例 (9.1%) に 2 件 (頭蓋咽頭腫、喘息) の計 4 例 (9.1%) に 6 件認められた。ジェノトロピン群の 1 例は有害事象 (頭蓋咽頭腫) により試験を中止した。治験薬の減量、中断、死亡に至った有害事象は認められなかった。

12 ヶ月時点から 24 ヶ月時点までの副作用発現頻度は、継続投与群で 50.0% (11/22 例)、切り替え投与群で 60.0% (12/20 例) であり、報告された副作用は、継続投与群では注射部位疼痛 50.0% (11/22 例) 及び成長痛 4.5% (1/22 例)、切り替え投与群では注射部位疼痛 60.0% (12/20 例) であった。重篤な副作用、中止、死亡に至った副作用は認められなかった。

OLE 期間では、40 例に 427 件の有害事象が認められた。有害事象が認められた被験者数は、主要評価期間で本剤群であった被験者と主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で同程度 [それぞれ 22 例 (100%)、18 例 (90.0%)] であったが、有害事象全体の発現件数としては、主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 (237 件) の方が主要評価期間で本剤群であった被験者 (190 件) よりも多く認められた。注射部位疼痛については、主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 (157 件) の方が主要評価期間で本剤群であった被験者 (109 件) よりも多く認められた。

海外第Ⅲ相試験（CP-4-006 試験）⁵⁾

主要目的	小児GHD患者を対象に、本剤の週1回投与による年間（12ヵ月）成長速度がジェノトロピンの連日投与に対して非劣性であることを検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、平行群間比較試験
対象	小児GHD患者〔安全性解析対象症例（主要評価期間）：224例〕
主な登録基準	・ GHDと診断された前思春期の3～11歳の男児及び3～10歳の女児 ・ rhGHによる治療歴がない患者 ・ 身長及び成長速度に障害がある患者 ・ ベースラインのIGF-I濃度が性別及び年齢に応じて標準化された平均IGF-I濃度を1 SD以上下回る患者
試験方法	本剤群又はジェノトロピン群に1：1の比で無作為に割り付け、本剤0.66 mg/kgを週1回、ジェノトロピン0.034 mg/kgを連日で12ヵ月投与した。
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目： ・ 投与12ヵ月後の年間成長速度（cm/年） 副次評価項目： ・ 投与6ヵ月後の成長速度 ・ 身長SDSのベースラインから投与6ヵ月、12ヵ月後までの変化量 ・ スクリーニング時の骨成熟と比較した、投与12ヵ月終了時の骨成熟の変化（骨成熟は、骨年齢／暦年齢として算出） 等 <u>安全性</u> 有害事象、バイタルサイン、心電図、身体的検査、臨床検査値、眼底検査
解析方法	解析対象集団を以下の定義とした。 SAS：治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。被験者は実際に受けた治療に従って解析した。 FAS：主要な有効性解析はFASで実施し、FASは無作為割り付けされ治験薬の投与を少なくとも1回受けた被験者と定義した。被験者は無作為化割り付けされた投与群に従って解析した。 PPS：無作為割り付けされたすべての被験者のうち重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者 主要評価項目の解析は、MNARを仮定した多重代入法を用いて欠測を補完し、ANCOVAにより実施した。質的変数：投与群、年齢群、性別、ベースライン時の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値及び地域及び量的変数：ベースライン時の身長SDSを含むANCOVAモデルから、2つの投与群間の平均値の差のCIを求めた。投与群間の平均値の差（本剤－ジェノトロピン）の両側95%CIの下限が-1.8cm/年以上であった場合、ジェノトロピン連日投与に対する本剤週1回投与の非劣性が結論付けられるものとした。主要評価項目であるジェノトロピンに対する本剤の非劣性が検証された時点で、投与12ヵ月後のジェノトロピンに対する本剤の優越性の評価も実施した。投与群間の平均値の差（本剤－ジェノトロピン）の両側95%CIの下限が0cm/年以上であった場合、優越性が認められたこととした。

結果

有効性

< 主要評価項目 >

前思春期の小児 GHD 患者を対象に、12 ヶ月後の年間成長速度について、本剤週 1 回投与のジェノトロピン連日投与に対する非劣性が示された。平均成長速度の両側 95%CI の下限値は、事前に定めた非劣性マージンである -1.8 cm/年を上回った。本剤週 1 回投与の方がジェノトロピン連日投与よりも数値としては高いものの、優越性については達成されなかった。

12 ヶ月後の平均成長速度 (cm/年) (FAS)

	本剤群 N=109	ジェノトロピン群 N=115	ジェノトロピン群との差
最小2乗平均 [95%CI]	10.10	9.78	0.33 [-0.24, 0.89]

< 副次評価項目 >

本剤群の投与 6 ヶ月後時点までの平均年間成長速度はジェノトロピン群と同程度であった [本剤群 : 10.59 cm/年、ジェノトロピン群 10.04 cm/年、95%CI : 0.55 (-0.13, 1.23)]。ベースラインから投与 6 ヶ月後までの身長 SDS の平均変化量についても、本剤群とジェノトロピン群で同程度の改善が認められた [95%CI : 0.06 (-0.01, 0.13)]。ベースラインから投与 12 ヶ月後までの身長 SDS の平均変化量についても、本剤群とジェノトロピン群で同程度の改善が認められた [95%CI : 0.05 (-0.06, 0.16)]。また、ベースラインから投与 12 ヶ月後までの身長 SDS の平均変化量についても、本剤とジェノトロピン投与群で同程度の改善が認められた [95% CI : 0.05 (-0.06, 0.16)]。

骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らず、12 ヶ月時点の平均骨成熟は、両投与群とも 1.0 未満であった [本剤群及びジェノトロピン群の平均値 (SD) : 0.72 (0.17)]。12 ヶ月時点の骨成熟のベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった [本剤群の平均値 (SD) : 0.05 (0.09)、ジェノトロピン群の平均値 (SD) : 0.06 (0.1)]。

安全性

有害事象の発現頻度は両投与群間で同程度であり、多くの有害事象は軽度から中等度であった。重度の有害事象の発現頻度は両投与群で同程度であった。重篤な有害事象の発現頻度は低く、両投与群で同程度であった。

有害事象は本剤群で 87.2%、ジェノトロピン群で 84.3%に認められた。両投与群ともに、主な有害事象は注射部位疼痛であり、本剤群で高かった (本剤群 : 43 例、39.4%、ジェノトロピン群 : 29 例、25.2%)。副作用発現頻度は本剤群で 54.1% (59/109 例)、ジェノトロピン投与群で 39.1% (45/115 例) であった。本剤群で認められた主な副作用は注射部位疼痛 39.4% (43/109 例)、注射部位紅斑 8.3% (9/109 例)、注射部位そう痒感 5.5% (6/109 例) であった。重篤な有害事象の頻度は低く、両投与群で同程度であった。いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判定された。有害事象により試験を中止した患者は本剤群の 1 例のみであった。治験薬の減量、死亡に至った有害事象は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

長期使用に関する特定使用成績調査

目的	日常診療下で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（GHD）患者に本剤を長期間投与した際の安全性および有効性を把握する。
安全性検討項目	重要な特定されたリスク：糖代謝障害 重要な潜在的リスク：新生物
実施計画	調査期間：6年間 登録期間：4年間 観察期間：2～5年 目標症例数：安全性解析対象例として229例（内、過去のGH補充療法歴のない患者130例） 実施方法：中央登録方式

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

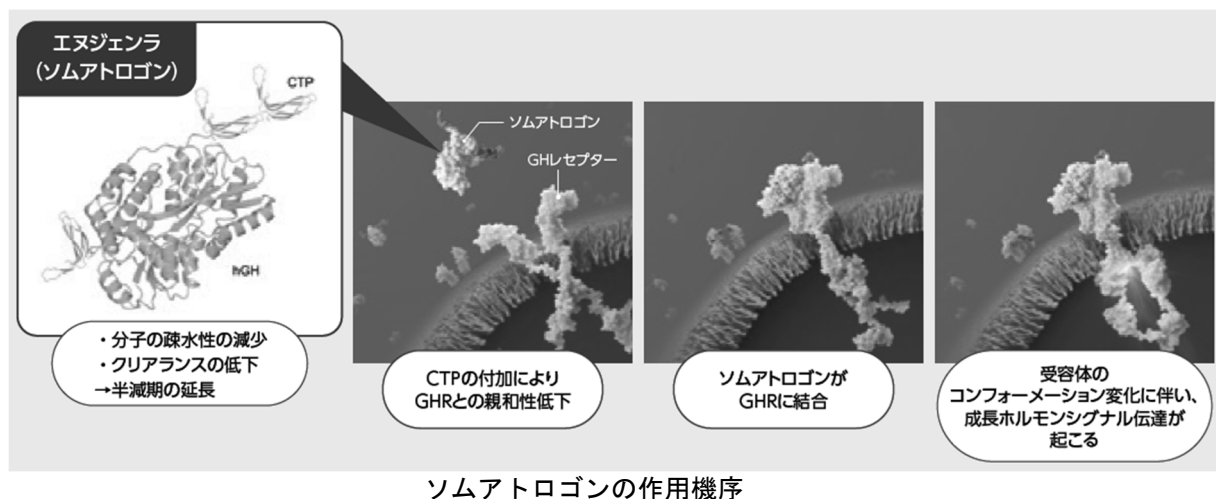
ヒト成長ホルモン製剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

ソマトロゴン[®]は半減期を延長させるためにヒト成長ホルモンのβサブユニットのC末端ペプチドを融合した糖タンパク質であり、成長ホルモン受容体に結合後、STAT5b シグナル伝達経路の活性化及び血中 IGF-I 濃度の上昇を引き起こし、その結果、小児 GHD 患者の成長速度を高める。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ソマトロゴン及びhGHのラット、ヒト、及びアカゲザルGHRへの結合親和性の比較 (*in vitro*)⁷⁾

hGHR に対するソマトロゴン及び rhGH の結合親和性を、BIAcore システムを用いた表面プラズモン共鳴分析により比較した。算出された Kd は、ソマトロゴンでは 18.46 ± 11.55 nmol/L (平均値 $\pm$ SD)、rhGH では 0.55 ± 0.24 nmol/L であった。2 回目の結合親和性試験では、算出された Kd 値は、ソマトロゴンでは 7.39 ± 5.23 nmol/L、rhGH では 0.91 ± 0.79 nmol/L であった。ラット GHR では、ソマトロゴンの Kd 値は 6.57 ± 0.64 nmol/L と算出された。ラット GHR に対するソマトロゴンの親和性は、この試験で検討した hGHR に対する親和性 (18.46 ± 11.55 nmol/L) よりも高かったが、統計学的に有意ではなかった (t 検定、p 値 > 0.43)。ラット GHR では、rhGH の Kd 値は 0.54 ± 0.19 nmol/L と算出され、hGHR に対する Kd 値 (0.55 ± 0.24 nmol/L) にほぼ等しく、ラット及び hGHR に対する rhGH の親和性は同様であることを示している。ソマトロゴンの Kd 値はアカゲザル GHR では 13.15 ± 7.92 nmol/L、hGHR では 7.39 ± 5.23 nmol/L で、hGHR に対するソマトロゴンの結合親和性は、アカゲザル GHR に対する値よりも 1.8 倍高かった。一方、rhGH の Kd 値はアカゲザル GHR では 2.09 ± 1.33 nmol/L、hGHR では 0.91 ± 0.79 nmol/L で、hGHR に対する rhGH の結合親和性はアカゲザル GHR に対する値よりも 2.3 倍高かった。これらの結果から、ソマトロゴン及び rhGH のアカゲザルの GHR に対する親和性は、hGHR に対してよりも約 2 倍程度低いことが示された。

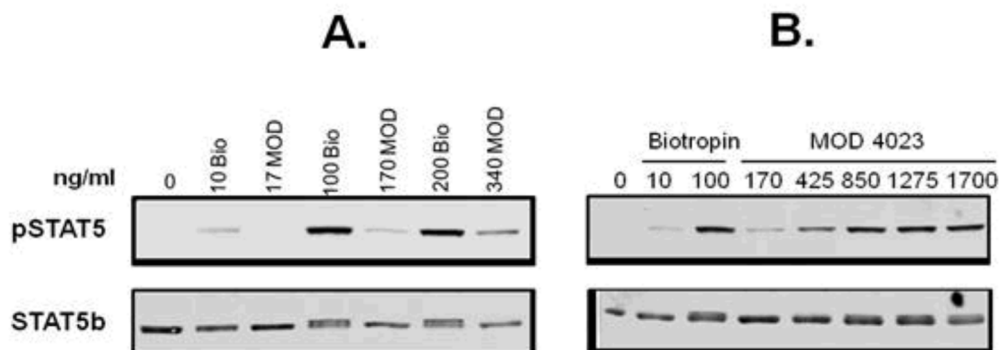
2) hGHR 発現細胞における増殖作用 (*in vitro*)⁸⁾

ソマトロゴンの BAFB2B2 細胞株増殖誘導能を検討した。BAFB2B2 細胞株は、hGHR を定常発現させたマウス初代 pro-B BAF-3 細胞である。2 回の試験を実施し、これらの試験において、ソマトロゴンは増殖を誘導し、EC₅₀ 値は 15.8 ± 2.0 及び 12.2 ± 2.4 ng/mL であった。一方、rhGH はソマトロゴンよりも低い濃度で増殖を誘導し、EC₅₀ 値はそれぞれ 0.36 ± 0.06 及び 0.37 ± 0.06 ng/mL であった。

本実験系を用いて、ソマトロゴンの受容体結合性を、ラット及びアカゲザル GHR 並びに hGHR で比較した。可溶性組換え型ラット GHR は、ソマトロゴンによる細胞増殖を阻害し、算出されたラット GHR の IC₅₀ 値は 26.5 ± 4.7 ng/mL であったのに対し、この試験で求めた hGHR の IC₅₀ 値は 29.9 ± 7.2 ng/mL であった。可溶性組換え型アカゲザル GHR は、ソマトロゴンによる細胞増殖を阻害し、算出された IC₅₀ 値は 212.6 ± 25.4 ng/mL であった。一方、この試験で求めた hGHR の IC₅₀ 値は 67.3 ± 13.2 ng/mL であった。rhGH による増殖に関しては、算出されたアカゲザル GHR の IC₅₀ 値が 13.62 ± 5.97 ng/mL であったのに対し、hGHR の IC₅₀ 値は 3.74 ± 1.68 ng/mL であった。ソマトロゴン及び rhGH のいずれに関しても、可溶性アカゲザル GHR による細胞誘導性増殖に対する阻害作用は、hGHR よりも約 3 倍低かった。ラット、アカゲザル、及びヒトの可溶性組換え型 GHR は、ソマトロゴンによる増殖を近い濃度で阻害したことから、ソマトロゴンのラット GHR 及びアカゲザル GHR に対する結合親和性と、ソマトロゴンと hGHR の結合親和性は概ね同様であることが裏付けられた。これらの結果は、hGHR とアカゲザル GHR のアミノ酸配列の類似性が 94.1% との報告と符合する。一方、hGHR とラット GHR のアミノ酸配列の相同性は 68.9% である。このことから、ソマトロゴンは、ラット GHR に対しても hGHR と同様な結合親和性を示したことが推察される。

3) STAT5 リン酸化能の評価 (*in vitro*)⁹⁾

GH による IGF-I の誘導には、主に STAT5b が関与していることが示唆されていることから、ソマトロゴンの STAT5 リン酸化能を検討した。hGHR を定常発現する HEK293 細胞 (HEK293-hGHR) を rhGH 又はソマトロゴンとインキュベートすると、STAT5 がリン酸化された。リン酸化反応は濃度依存性がみられ、高濃度のソマトロゴン及び rhGH では飽和し、強いバンドが認められた。ソマトロゴンによるリン酸化は rhGH 同じ効果を得るには、より高い濃度が必要であった。



ソマトロゴン及び rhGH を添加した時の STAT5 のリン酸化 (ウェスタンブロッティング)

4) GH 介在性遺伝子調節誘導能 (*in vitro*)¹⁰⁾

GH による遺伝子発現調節について評価するため、ルシフェラーゼ活性試験を実施した。hGHR 発現細胞とインキュベートした rhGH 及びソマトロゴンの濃度の増加に伴い、ルシフェラーゼ活性が増加した。反応は概ね濃度依存的であった。比較可能な同程度の濃度においてルシフェラーゼ活性を比較すると、ソマトロゴンの活性は rhGH よりも若干低かった。

5) 下垂体切除ラットを用いた体重増加作用（ラット）¹¹⁾

GH としての主な作用であるソマトロゴンによる体重増加作用を、経耳的に下垂体切除した雄の Sprague-Dawley (SD) ラット (3~4 週齢) を用いた単回投与試験において検討し、rhGH の連日反復投与と比較した。rhGH 0.1 mg/kg の連日投与 4 日の累積体重増加量は、ソマトロゴン 0.55 及び 1.1 mg/kg の単回投与と同様であった。

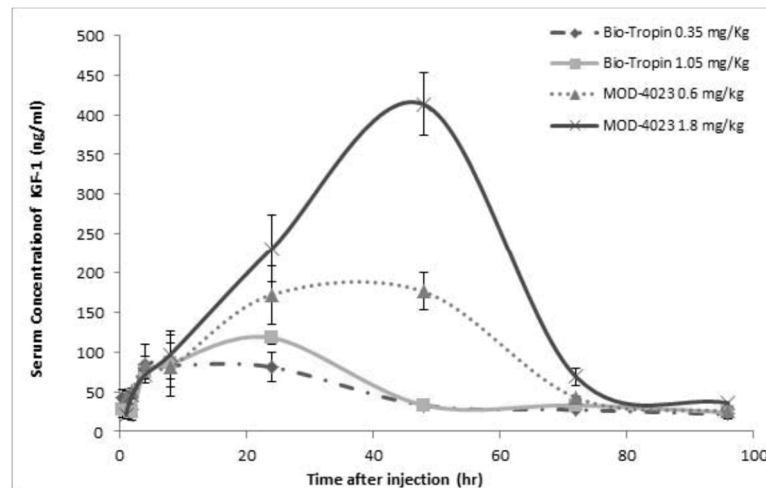
反復投与による体重増加作用を比較する試験を実施した。ソマトロゴン 0.48 mg/kg/回を 4 日間隔で投与したときの体重増加量は、rhGH (0.1 mg/kg/日) と同程度であるが、投与回数は少なく、hGH の含量として比較した場合の総用量も低いことが確認された。ソマトロゴン投与後の体重増加量は用量依存的であり、ソマトロゴンを 1.45 及び 4.34 mg/kg/回の用量で 4 日間隔で投与した場合、rhGH の連日投与 (0.1 mg/kg/日) よりも体重増加量が大きかった。ソマトロゴンを 0.48 及び 1.45 mg/kg/回の用量で 7 日間隔で投与した場合は、rhGH を連日投与したときよりも体重増加量が小さかった。ラットにおけるソマトロゴンの薬物動態プロファイルから、血中に薬剤が認められるのは皮下投与後 96 時間までであることが示された。このため、ソマトロゴンをラットに 7 日間隔で投与すると、血中の GH 濃度が有効濃度を維持できないことが示唆される。またこの結果から、ラットでは 4 日間隔の投与で有効性が高いことも確認された。

6) 正常ラットを用いた体重増加作用（ラット）¹²⁾

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では、ソマトロゴンを、7 週齢の雌雄 SD ラットに、0 (溶媒対照)、3.6、36、又は 180 mg/kg の用量で、週 2 回皮下投与した。溶媒対照群と比較して、180 mg/kg 群のラットでは試験 5 日 (雌) 及び 8 日 (雄) から体重が高値となり、投与期間及び休薬期間を通じて高値を維持した。溶媒対照群と比較し、雄の平均体重は 4%~13%、雌では 9%~35% 高く、ほとんどの測定日で統計学的に有意であった。36 mg/kg 群では統計学的に有意ではなかったものの、雄の平均体重は試験 15 日からやや高値 (約 4%) となった。一方、同群の雌の平均体重は試験 8 日から溶媒対照群よりも有意に高値 (8%~21%) であった。3.6 mg/kg 群の雌雄の平均体重は溶媒対照群と同程度であり、ソマトロゴンの投与による影響は認められなかった。

7) 下垂体切除ラットにおける IGF-I 誘導作用（ラット）¹³⁾

GH は、肝臓での IGF-I の産生及び体循環への放出を促進する。IGF-I は、小児の線形成長の促進、並びに成人の代謝及び身体組成の制御に関与している。下垂体を切除した雄の SD ラットに、ソマトロゴンは 0.6 又は 1.8 mg/kg の用量で、rhGH は 0.35 又は 1.05 mg/kg の用量で単回皮下投与した。ソマトロゴンを投与したときの血清中 IGF-I 濃度は、rhGH を投与したときよりも高く、モル濃度が同程度であるソマトロゴン 0.6 mg/kg 群を rhGH 0.35 mg/kg 群と、ソマトロゴン 1.8 mg/kg 群を rhGH 1.05 mg/kg 群と比較したところ、ソマトロゴン投与後の IGF-I の C_{max} は rhGH 投与後の 3~4 倍高いことが確認された。ソマトロゴン投与後の IGF-I の T_{max} は 36~48 時間であったが、rhGH 投与後では 20~24 時間であり、ソマトロゴンの方が作用が持続することが裏付けられた。



下垂体切除ラットにソマトロゴン及び rhGH を皮下投与したときの血清中 IGF-I 濃度

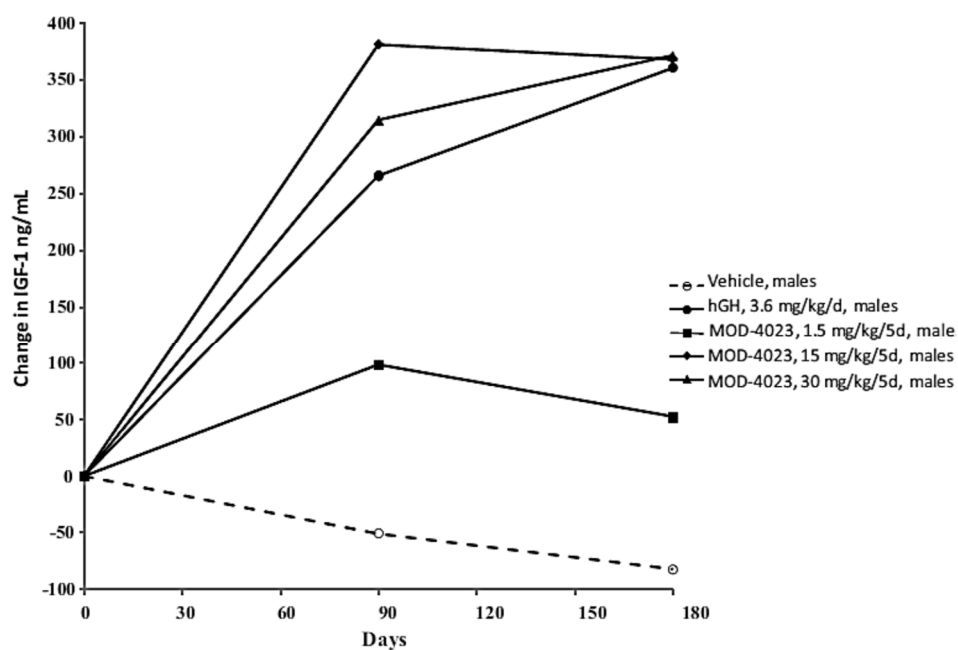
8) 正常ラットにおける IGF-I 誘導作用 (ラット) ¹⁴⁾

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 2 週間の回復性試験の一環として、トキシコキネティクス評価群の血液検体を用い、IGF-I を定量した。雌雄いずれにおいても試験 1 日及び 26 日の IGF-I 濃度が投与前値よりも高かったことから、ソマトロゴンは全用量で薬理的に活性であったことが示された。3.6 及び 36 mg/kg 群の雌雄ラットでは、試験 26 日の投与前の IGF-I 濃度が試験 1 日の投与前の濃度よりも高かったことから、ソマトロゴンに対する反応は持続性があると考えられた。雌雄いずれにおいても、3.6 mg/kg 群における IGF-I 反応の方が 36 mg/kg 群における反応よりも高く、反応は用量比例的ではなかった。雌では、180 mg/kg の高用量で、試験 1 日及び 26 日の両日に最も高い IGF-I 反応が認められた。このように IGF-I 濃度はソマトロゴンの全用量で上昇していたが、明確な用量反応性は認められなかった。

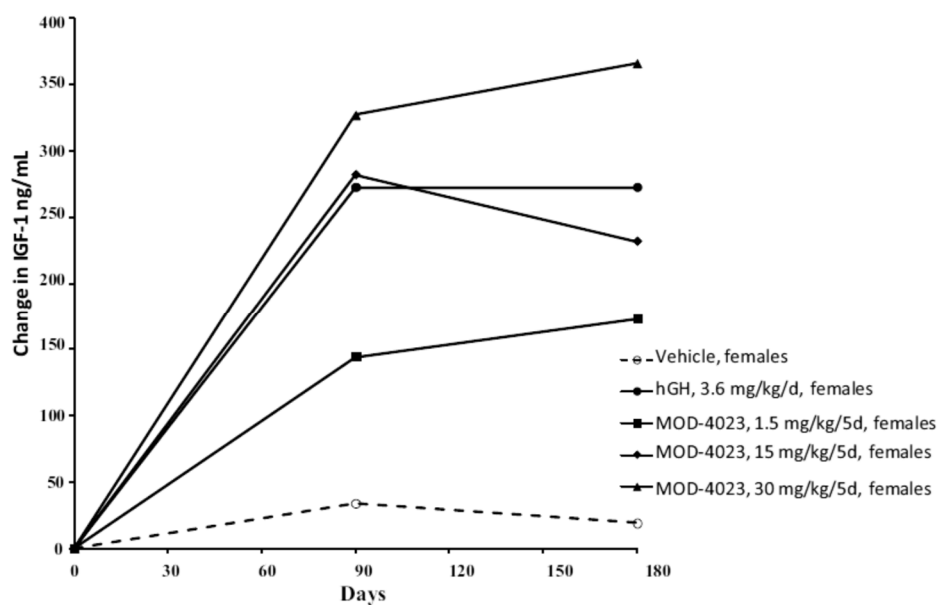
9) アカゲザルにおける IGF-I 誘導作用 (サル) ¹⁵⁾

サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では、ソマトロゴンを、若齢 (約 1 歳～5 歳) の雌雄アカゲザルに、0 (溶媒対照)、1.8、18 又は 90 mg/kg の用量で、6 日間隔で皮下投与した。試験 1 日及び 19 日に、雌雄いずれにおいても投与後 96 時間まで IGF-I 濃度が対照群よりも高いことが認められ、ソマトロゴンは全投与群で試験を通して薬理的に活性を有することが示された。雌では試験 1 日の 18 mg/kg 群における IGF-I 濃度が 90 mg/kg 群よりも高く、明確な用量反応性は得られなかったが、雌雄いずれにおいても 1.8 mg/kg 群の濃度は最も低かった。雄の 90 mg/kg 群並びに雌の 18 及び 90 mg/kg 群における試験 19 日の投与前の IGF-I 濃度は、試験 1 日の投与前の濃度より著明に高く、作用の持続性が示唆された。これらの結果から、ソマトロゴンはアカゲザルにおいて hGH 様の生物活性を有することが示された。

サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験では、ソマトロゴンを若齢の雌雄アカゲザルに、0 (溶媒対照)、1.5、15、又は 30 mg/kg の用量で 26 週間、5 日間隔で皮下投与した。さらに、陽性対照として、rhGH 3.6 mg/kg/日を雌雄各 6 例に 1 日 1 回皮下投与した。ソマトロゴン投与により、明確な用量反応性は得られなかったものの IGF-I 濃度が増加した。また、rhGH を投与した場合にも IGF-I 濃度が増加した。ソマトロゴン低用量 (1.5 mg/kg) 群における IGF-I 濃度増加は、溶媒投与群よりは大きかったが、中・高用量群又は rhGH 投与群と比較すると小さかった。rhGH における IGF-I 濃度増加は、ソマトロゴンの中 (15 mg/kg) 及び高用量 (30 mg/kg) 群と同様であった。試験 91 日以降の IGF-I 反応は安定したようにみられ、試験 181 日の IGF 濃度は試験 91 日とほぼ同様であった。下垂体機能が正常な動物では、内因性 GH の関与や正常レベルの IGF-I が誘導されていることから、GH と IGF-I の用量反応関係の評価することは困難であった。しかし、IGF-I 濃度が上昇していたことから、ソマトロゴンは GH と同様の生理活性を有していることが示された。



雄アカゲザルに 26 週間皮下投与したときの血清 IGF-I 濃度のベースラインからの変化



雌アカゲザルに 26 週間皮下投与したときの血清 IGF-I 濃度のベースラインからの変化

(3) 作用発現時間・持続時間

下垂体切除ラットを用いた体重増加作用を評価した試験で、ソマトロゴン 0.48 mg/kg/回を 4 日間隔で投与したときの体重増加量は、rhGH (0.1 mg/kg/日) と同程度であるが、投与回数は少なく、hGH の含量として比較した場合の総用量も低いことが確認された。ソマトロゴン投与後の体重増加量は用量依存的であり、ソマトロゴンを 1.45 及び 4.34 mg/kg/回の用量で 4 日間隔で投与した場合、rhGH の連日投与 (0.1 mg/kg/日) よりも体重増加量が大きかった (「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験」の項 5) 参照)。

また、下垂体切除ラットを用いた IGF-I 誘導作用を評価した試験において、ソマトロゴンを投与したときの血清中 IGF-I 濃度は、rhGH を投与したときよりも高く、モル濃度が同程度であるソマトロゴン 0.6 mg/kg 群を rhGH 0.35 mg/kg 群と、ソマトロゴン 1.8 mg/kg 群を rhGH 1.05 mg/kg 群と比較したところ、ソマトロゴン投与後の IGF-I の $C_{\max}$ は rhGH 投与後の 3~4 倍高いことが確認された。ソマトロゴン投与後の IGF-I の $T_{\max}$ は 36~48 時間であったが、rhGH 投与後では 20~24 時間であり、ソマトロゴンの方が作用が持続することが裏付けられた (「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験」の項 7) 参照)。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（外国人データを含む）¹⁾

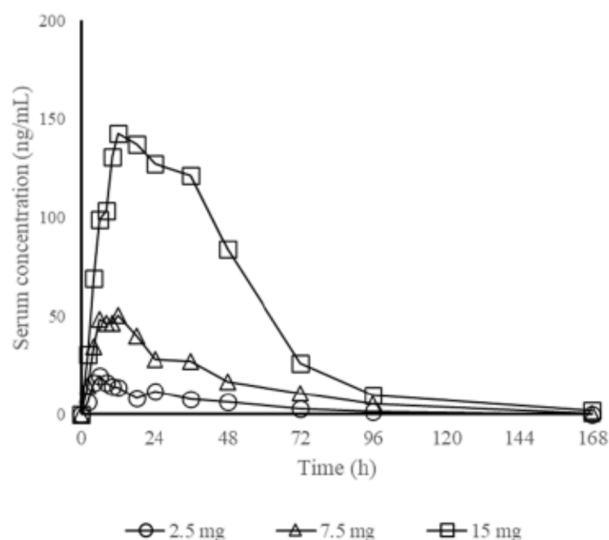
日本人（17例）と外国人（17例）の健康成人に本剤 2.5 mg、7.5 mg、及び 15 mg を単回皮下投与したところ、日本人健康成人の血清中濃度は投与後 6～15 時間に $C_{\max}$ に達した。ソムアトロゴンの曝露量は両人種間でおおむね類似した。日本人健康成人の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、21～22 時間であった^{注1)}。

注1) 本剤の適用は小児のみである。

健康成人に本剤 2.5 mg、7.5 mg 及び 15 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	対象	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2.5	日本人	5	21.01±14.19	6.0 [4.0, 24.0]	666.65±292.50	22.12±8.16 ^{a)}
	外国人	5	19.55±11.97	10.0 [4.0, 24.0]	664.28±372.73	20.71±1.18 ^{a)}
7.5	日本人	6	53.89±21.93	12.0 [6.0, 18.0]	2249.65±661.59	22.38±2.01 ^{b)}
	外国人	6	48.43±33.63	15.0 [6.0, 24.0]	1659.30±666.25	24.85±4.80
15	日本人	6	160.12±133.84	15.0 [10.0, 48.0]	7502.27±5170.53	21.88±7.17
	外国人	6	191.63±57.45	10.0 [6.0, 12.0]	6898.68±1979.17	18.22±1.32 ^{b)}

平均値±標準偏差、 $T_{\max}$ は中央値 [範囲] a) 3例 b) 5例



日本人健康成人に本剤 2.5 mg、7.5 mg 及び 15 mg を単回皮下投与したときの血清中ソムアトロゴン濃度（算術平均値）の推移

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。」である。

2) 反復投与（外国人データ）³⁾

外国人小児 GHD 患者（11～15 例）に本剤 0.25 mg/kg、0.48 mg/kg 及び 0.66 mg/kg を週 1 回又はジェノトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したところ、投与 2 週目における本剤投与時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、投与 2 週目におけるジェノトロピン投与時の AUC_{last} は 133.6 ng・h/mL、C_{max} は 17.3 ng/mL、t_{1/2} は 3.52 時間及び T_{max} は 2 時間であった。

小児 GHD 患者に本剤 0.25 mg、0.48 mg 及び 0.66 mg を反復投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
0.25	13	460.0	12	10829.7	36.10
0.48	15	810.2	12	20447.6	18.27
0.66	13	1150.9	6	28013.1	22.43

平均値、T_{max} は中央値

3) 母集団薬物動態解析（外国人データを含む）

本剤 0.25 mg/kg、0.48 mg/kg 及び 0.66 mg/kg を投与した日本人及び外国人小児 GHD 患者 145 例から得られた血清中本剤濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、日本人小児 GHD 患者に本剤 0.66 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における C_{max} は 756±295 ng/mL、AUC_{ss} は 26200±9680 ng・h/mL と推定された（いずれも平均値±標準偏差）¹⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)¹⁷⁾

外国人 GHD 患者における母集団 PK 解析の結果、見かけのクリアランス (CL/F) の平均値は 0.0336L/h/kg であった。

(5) 分布容積

(外国人データ)¹⁸⁾

外国人小児 GHD 患者における母集団 PK 解析の結果、分布容積の平均値は V_c/F (L/kg)=0.812、 V_p/F (L/kg)=0.169 であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法¹⁷⁾

投与量とラグタイムを組み込んだ 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因¹⁷⁾

CP-4-001 試験（第Ⅰ相）及び CP-4-003 試験（第Ⅱ相）に登録された成人 GHD 患者のソマトロゴン及び IGF-I SDS データからソマトロゴンの PK を記述する最適なモデルは、投与量とラグタイムを組み込んだ 2-コンパートメントモデルであった。性別、年齢、身長、体重、rhGH の初回投与量など、評価した共変量のいずれも統計的に有意ではなかった。

PK は 2-コンパートメントモデル、IGF-I についてはラグタイムを組み込んだ間接反応モデルを適用することにより、データの偏りはなく、BMI は EC_{50} の有意な共変量であった。投与後 4 日目の IGF-I 濃度が C_{max} と C_{min} の平均値付近であったことから、投与後 4 日目が IGF-I 濃度の評価に最も適した時点として特定された。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞（ラット）¹⁹⁾

ラット胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラット（妊娠 6 日～18 日）に 1 回当たり 3、10 及び 30 mg/kg を投与したときの胎児のソムアトロゴン濃度は、それぞれ 2.52、5.09 及び 14.9 ng/mL であり、低濃度で胎児に分布することが確認されている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{20)、21)}

ソマトロゴンの代謝経路はタンパク質異化であり、アミノ酸が再生され、全身循環されと考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(外国人データ)²²⁾

ソマトロゴンは、hCG の β 鎖の 3 つの CTP を hGH に融合させて合成している。融合させた CTP がグリコシル化を受けることにより、腎クリアランスが減少、又はアシアロ糖タンパク質受容体を介したクリアランスが減少し、これにより血清中半減期が延長すると考えられている。外国人 GHD 患者における母集団 PK 解析の結果、見かけのクリアランス (CL/F) の平均値は 0.0336L/h/kg、 $t_{1/2}$ の平均値は 28.3 時間と推定された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

(外国人データ)²³⁾

本剤 0.25、0.48 及び 0.66mg/kg を週 1 回反復皮下投与した小児 GHD 患者 41 例から得られた血清中本剤濃度及び IGF-I 値に基づく母集団薬物動態／薬力学解析に基づく、定常状態における IGF-I のパラメータは以下のとおり推定された。

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

平均値±標準偏差、 $T_{\max}$ は中央値 [範囲]

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、ソマトロゴン（遺伝子組換え）として 0.66 mg/kg を 1 週間に 1 回皮下投与する。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕

<解説>

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、一般的な注意喚起として記載した。

2.2 新生物について、これまでに得られている本剤の臨床試験成績からは本剤の治療による血清 GH 及びインスリン様成長因子-I (IGF-I) プロファイルが長期的な安全性に与える影響に関して十分に評価できていない。GH が細胞増殖作用を有することは一般的に知られており、類薬であるソマトロピン製剤による治療が腫瘍の発現や増殖を促進する可能性について、現在、ソマトロピン製剤の製品情報に記載されている。

一方、本剤の臨床試験において、本剤との関連性を示す結果が得られていないことから、企業中核データシート（CCDS）及び類薬の添付文書を参考に、新生物のリスクを最小化するための対策として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与中は、血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は投与量の減量を考慮すること。
- 8.2 成長ホルモンは、インスリン感受性を低下させるため、本剤の投与により血糖値、HbA1c の上昇があらわれることがある。定期的に血糖値、HbA1c 等を測定し、異常が認められた場合は、投与量の減量又は一時的な投与中止等、適切な処置を行うこと。〔9.1.1、11.1.4 参照〕
- 8.3 甲状腺機能低下が顕在化又は悪化する可能性があるため、甲状腺機能を定期的に検査すること。必要に応じて、適切な治療を行うこと。〔10.2 参照〕
- 8.4 本剤の投与により頭蓋内圧亢進の症状が悪化又は再発する可能性があるため、患者の状態を十分に観察すること。視覚異常、頭痛、悪心又は嘔吐が認められた場合は、本剤の投与を中止するか、投与量を減量するとともに、視神経乳頭浮腫の有無を確認するために眼底検査の実施を検討すること。
- 8.5 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、血清コルチゾール値の低下や中枢性（二次性）副腎皮質機能低下症が顕在化することがあるため、患者の状態を十分に観察すること。〔10.2 参照〕
- 8.6 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。
 - ・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
 - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
 - ・取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

<解説>

- 8.1 国内第Ⅲ相試験（CP-4-009 試験）、海外第Ⅲ相試験（CP-4-006 試験）では用量調節基準により IGF-I SDS が 2 回連続 2 を超えた場合は本剤の用量が減量され、IGF-I の高値が継続した場合の安全性が明らかではないことから、類薬の添付文書を参考に、本剤の投与中には、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は投与量の減量を考慮する旨を注意喚起した。
- 8.2 糖代謝障害について、これまでに得られている本剤の臨床試験成績からは本剤の治療による血清 GH 及び IGF-I プロファイルが長期的な安全性に与える影響に関して十分に評価できていない。一方、GH が抗インスリン様作用を有することは一般的に知られており、類薬であるソマトロピン製剤による治療が糖尿病の発現を促進する可能性について、現在、ソマトロピン製剤の製品情報に記載されている。
本剤の非臨床試験及び臨床試験からは、本剤と糖代謝障害との関連性を示す結果が得られていないものの、これまでに得られている本剤の情報は限られていることから、類薬の添付文書を参考に、糖代謝障害のリスクを最小化するための対策として設定した。
- 8.3 本剤の投与により甲状腺機能に影響を与える可能性があることから、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に注意喚起を設定した。
- 8.4 本剤の投与により頭蓋内圧に影響を与える可能性があることから、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に注意喚起を設定した。
- 8.5 本剤の投与により 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型 (11 β -HSD-1) が阻害され、血清コルチゾール濃度の低下や中枢性（二次性）副腎皮質機能低下症が顕在化する可能性があることから、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に注意喚起を設定した。
- 8.6 類薬の添付文書を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者

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

耐糖能異常のある患者又は糖尿病の危険因子を持つ患者（肥満、家族歴に糖尿病を持つ患者等）では、慎重に観察すること。糖尿病が顕在化することがある。[8.2、10.2、11.1.4 参照]

9.1.2 脳腫瘍の既往のある患者

定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。成長ホルモンは、細胞増殖作用を有し、国内及び海外臨床試験において成長ホルモン投与後に脳腫瘍の再発が報告されている。

9.1.3 心疾患を有する患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

<解説>

9.1.1 GH が抗インスリン様作用を有すること、及び類薬であるソマトロピン製剤の市販後副作用報告において少数ながら本剤投与後に糖尿病の発現が報告されていること、また糖尿病合併例での糖尿病に関連する有害事象が報告されていることから、CCDS 及び類薬の添付文書を参考に、糖代謝障害のリスクを最小化するための対策として設定した。

9.1.2 類薬の添付文書を参考に、新生物のリスクを最小化するための対策として設定した。

9.1.3 類薬の添付文書を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

ときに一過性の浮腫があらわれることがある。

<解説>

類薬の添付文書を参考に設定した。

腎機能障害を有する被験者はいずれの臨床試験にも組み入れられなかったため、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するためのデータは得られていない。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトにおける妊娠、胎児又は出生児への影響は不明である。

<解説>

本剤の生殖発生毒性試験では、着床、胚・胎児致死作用、催奇形作用、体内発育、分娩及び哺育等への影響は認められていないが、ヒトの児への影響に関するデータは得られていないことを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することと設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行については不明である。

<解説>

本剤の乳汁移行試験は実施されておらず、本剤がヒト乳汁中に排泄されるかを検討したデータは得られていないことから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することと設定した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主に CYP3A で代謝される薬剤 性ホルモン製剤 抗てんかん薬 シクロスポリン 等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱すること があるので、これらの薬剤の 用量に注意すること。	成長ホルモンが CYP3A により 代謝される化合物のクリア ランスを増加させる可能性 があるため。
糖質コルチコイド [8.5 参照]	成長ホルモンの成長促進作 用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑 制効果を有するため。
	血清コルチゾール濃度が低 下することがあるので、糖質 コルチコイドの用量に注意 すること。	成長ホルモンが 11 β -ヒドロ キシステロイドデヒドロゲ ナーゼ 1 型 (11 β -HSD-1) を 抑制することにより、コルチ ゾンからコルチゾールへの変 換を減少させるため。
経口エストロゲン	成長ホルモンの成長促進作 用が抑制されることがある。	エストロゲンが IGF-I 産生を 抑制するため。
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 等 [9.1.1 参照]	本剤投与により、血糖値が上 昇することがある。定期的に 血糖値、HbA1c 等を測定し、 これらの薬剤の投与量の調 整を行うこと。	成長ホルモンがインスリン 感受性を低下させるため。
甲状腺ホルモン [8.3 参照]	本剤投与により甲状腺機能 低下が顕在化又は悪化する ことがあるので、甲状腺ホル モンの用量に注意すること。	成長ホルモンの投与により、 中枢性（二次性）甲状腺機能 低下症があらわれることが あるため。

<解説>

主に CYP3A で代謝される薬剤

ヒト肝細胞を用いて、本剤（100～1000 ng/mL）又は rhGH（72.6～726 ng/mL）の各シトクロム P450（CYP）分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5）に対する誘導作用が検討された。本剤では CYP2B6 に対する誘導作用は認められなかったが、CYP1A2 及び CYP3A4/5 の誘導作用がそれぞれ 1/3 例及び 2/3 例において認められ、メッセンジャー RNA（mRNA）発現量の対照^{注)}に対する誘導倍率は、それぞれ 2.1～5.3 倍及び 1.8～10.7 倍であった。rhGH では CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用は認められなかったが、CYP3A4/5 の誘導作用が 2/3 例において認められ、mRNA 発現量の対照^{注)}に対する誘導倍率は、2.0～10.7 倍であった。

注) 本剤又は rhGH の溶媒

糖質コルチコイド

ミクロソーム酵素 11β -HSD-1 は、コルチゾンからその活性代謝物であるコルチゾールへの変換を触媒する。 11β -HSD-1 は、プレドニゾンとプレドニゾロンの活性化において同じ役割を果たす。本剤が 11β -HSD-1 の活性に及ぼす影響を評価する試験は実施されていないが、連日の rhGH 投与が 11β -HSD-1 を阻害することにより、コルチゾール濃度が低下し、中枢性副腎機能低下症のマスクング又は外因性グルココルチコイド療法の効果が低下する可能性がある。

経口エストロゲン

ソマトロピン製剤に関する定期的安全性最新報告の統一評価報告書にて、EMA PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) から、ソマトロピンの製品情報概要 (SmPC) の修正が勧告された。この勧告を受けて改訂された SmPC の内容が CCDS に反映され、この CCDS との整合性に基づいてソマトロピン製剤において経口エストロゲンとの併用注意が設定されたことを参考に、本剤でも同様に設定した。

インスリン

GH がインスリン活性に及ぼす影響は複雑であるが、概してインスリンに対して拮抗的である。インスリン又は経口血糖降下薬でコントロールされている 1 型又は 2 型糖尿病患者を対象とした、本剤併用投与が血糖コントロールに及ぼす潜在的影響を評価する試験は実施していない。

甲状腺ホルモン

連日投与の成長ホルモン治療での経験に基づき、診断されていない／未治療の甲状腺機能低下症は、本剤治療への反応を妨げる可能性があることや、ソマトロピン製剤において甲状腺ホルモンとの併用注意が設定されていることを参考に、本剤でも同様に設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣（頻度不明）

11.1.2 甲状腺機能亢進症（頻度不明）

11.1.3 ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.1.4 糖尿病（頻度不明）

耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがある。 [8.2、9.1.1 参照]

<解説>

- 11.1.1-11.1.3 海外第Ⅲ相試験（CP-4-006 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CP-4-009 試験）における 12 ヶ月間の主要評価期間中に、本剤が投与された被験者で発現した副作用の併合解析の結果、痙攣、甲状腺機能亢進症及びネフローゼ症候群は認められなかった。しかし、類薬であるソマトロピン製剤において、痙攣、甲状腺機能亢進症及びネフローゼ症候群の副作用が報告されていることから、本剤でも類薬の添付文書を参考に設定した。
- 11.1.4 海外第Ⅲ相試験（CP-4-006 試験）では投与開始前の血糖コントロールが良好である糖尿病合併例の組み入れを許容したが、実際には糖尿病合併例は組み入れられなかった。海外第Ⅱ相試験（CP-4-004 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CP-4-009 試験）では、糖尿病合併例は適格性基準で除外したため組み入れられなかった。以上のとおり、糖尿病を合併する小児 GHD 患者は本剤のいずれの臨床試験にも組み入れられなかった。海外第Ⅲ相試験（CP-4-006 試験）及び国内第Ⅲ相試験（CP-4-009 試験）における 12 ヶ月間の主要評価期間中に本剤が投与された被験者で発現した副作用の併合解析の結果、糖尿病は認められなかった。しかし、類薬であるソマトロピン製剤において、糖尿病の副作用が報告されており、重大な副作用として注意喚起されていることから、本剤でも CCDS 及び類薬の添付文書を参考に、糖代謝障害のリスクを最小化するための対策として設定した。

(2) その他の副作用

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

<解説>

海外第Ⅲ相試験（CP-4-006 試験）における 12 ヶ月間の主要評価期間並びに国内第Ⅲ相試験（CP-4-009 試験）における 12 ヶ月間の主要評価期間及び 12 ヶ月間の非盲検延長試験期間中に、本剤が投与された被験者で発現した副作用の併合解析結果を記載した。また、併合解析結果になく CCDS にのみ記載がある事象を頻度不明として記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

小児 GHD 患者を対象とした臨床試験（CP-4-006、CP-4-009 試験）における副作用

副作用の種類		副作用発現症例数 (%)
副作用全体 (N=151)		89 (58.9)
血液およびリンパ系障害	貧血	4 (2.6)
	好酸球増加症	1 (0.7)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1 (0.7)
代謝および栄養障害	低インスリン血症	4 (2.6)
	食欲亢進	2 (1.3)
	高トリグリセリド血症	1 (0.7)
	低コレステロール血症	1 (0.7)
	低血糖	1 (0.7)
	肥満	1 (0.7)
神経系障害	頭痛	4 (2.6)
	感覚鈍麻	1 (0.7)
	失神	1 (0.7)
	浮動性めまい	1 (0.7)
精神障害	易刺激性	1 (0.7)
	初期不眠症	1 (0.7)
眼障害	眼瞼浮腫	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	扁桃肥大	1 (0.7)
胃腸障害	嘔吐	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	特発性蕁麻疹	2 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	3 (2.0)
	滑膜炎	1 (0.7)
腎および尿路障害	多尿	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	メラノサイト性母斑	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	72 (47.7)
	注射部位紅斑	11 (7.3)
	注射部位そう痒感	7 (4.6)
	注射部位腫脹	6 (4.0)
	注射部位硬結	4 (2.6)
	注射部位出血	2 (1.3)
	注射部位内出血	2 (1.3)
	注射部位熱感	2 (1.3)
	注射部位炎症	1 (0.7)
	注射部位肥厚	1 (0.7)
臨床検査	遊離脂肪酸増加	4 (2.6)
	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	2 (1.3)
	低比重リポ蛋白減少	1 (0.7)

MedDRA/J ver 23.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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

14.1.2 本剤は JIS T 3226-2 に適合する A 形（型）専用注射針を使用すること。また、32 ゲージ（G）又はより太い注射針を使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を海外製品の BD マイクロファイン（31G）、NovoFine（31G）及び NovoFine-Plus（32G）で行っている。

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

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

14.1.5 1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

14.1.6 カートリッジに濁りや黄変を認めた場合は使用しないこと。

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

<解説>

CCDS 及び類薬の添付文書を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍等による放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- 15.1.2 小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。
- 15.1.3 骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象に本剤を1週間に1回皮下投与した臨床試験において、主要期間（投与12ヵ月時まで）のいずれかの時点で抗ソムアトロゴン抗体が認められた患者の割合は、国内第Ⅲ相試験では81.8%（18/22例）、海外第Ⅲ相試験では77.1%（84/109例）であった。また、国内第Ⅲ相試験の投与24ヵ月時点で抗ソムアトロゴン抗体が認められた患者の割合は、ベースラインから本剤を継続投与した群（継続投与群）では72.7%（16/22例）、12ヵ月時点でジェノトロピンから本剤に切り替えた群（切り替え投与群）では55.0%（11/20例）であった。大部分が抗ヒト成長ホルモン抗体であり、ソムアトロゴンに含まれるヒト絨毛性性腺刺激ホルモンのβサブユニットのC末端ペプチド部分（hCG-CTP）に対する抗体が認められた被験者は少なく、hCG-CTPに対する抗体の発現は一過性と考えられた。国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験の評価対象期間を通じて抗ソムアトロゴン抗体が認められた被験者のうち、中和抗体は4例に認められたが、1例を除き一過性であった。

<解説>

- 15.1.1-15.1.2 類薬の添付文書を参考に、新生物のリスクを最小化するための対策として設定した。
- 15.1.3 臨床試験〔国内第Ⅲ相試験（CP-4-009試験）、海外第Ⅲ相試験（CP-4-006試験）〕の情報に基づき設定した。

国内第Ⅲ相試験（CP-4-009試験）の主要評価期間では、本剤群22例のうち18例（81.8%）は主要評価期間のいずれかの時点で抗薬物抗体（ADA）陽性であった。本剤群でADA陽性の被験者のうち2例（2.6%）は一時的（それぞれ投与6ヵ月後及びベースライン）に中和抗体（NAb）陽性であった。本剤群では、注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は、ADA陽性被験者（77.8%）の方がADA陰性被験者（50.0%）よりも高かった。注射部位反応に関する有害事象はすべて治験薬と関連ありと判断された。また、いずれの治療群でも、過敏症反応は認められなかった。投与24ヵ月時点では、主要評価期間で本剤群であった被験者22例のうち16例（72.7%）でADA陽性であった。これら16例のうち、非盲検延長（OLE）期間でNAb陽性を示した被験者はいなかった。また、主要評価期間のいずれかの時点において、ジェノトロピン群22例のうち4例（18.2%）では、hGHに対するADA陽性が認められた。4例にNAb陽性は認められなかった。主要評価期間でジェノトロピン群でありOLE期間へ移行した被験者20例のうち12例（60.0%）で、OLE期間のいずれかの時点で本剤に対するADA陽性が認められ、その多くで抗hGH抗体が認められた。NAb陽性は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（CP-4-006試験）において、本剤群109例のうち84例（77.1%）は主要評価

期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。最初の ADA 陽性が認められるまでの期間の中央値は 6 ヶ月であり、83 例 (98.8%) では持続的な ADA 陽性が認められた。主要評価期間での ADA 陽性は、有害事象の発現頻度に対する影響はなかったが、注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は ADA 陽性被験者の方が ADA 陰性被験者よりも高く、本剤群で重度の注射部位反応に関する有害事象が認められた被験者 7 例のうち 6 例は ADA 陽性であった。注射部位反応に関する有害事象の発現は、ADA 陽性が認められた 6 ヶ月時点より前の投与開始後数ヶ月のうちに減少した。本剤群の 2 例が NAb 陽性であった (1 例は 6 ヶ月時点、もう 1 例は 6 ヶ月及び 12 ヶ月時点)。該当する被験者に過敏症又は注射部位反応は認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁴⁾

ICH S6 (R1) ガイドラインにより、タンパク質をベースとする生物学的製剤に関しては、毒性試験に組み込んで評価することが可能なため、独立したソムアトロゴンの安全性薬理試験は実施していない。アカゲザルを用いた重要な試験では、心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、及び補正 QT 間隔）を含む安全性薬理に関する評価項目を設定し、ラット及びアカゲザルを用いた重要な試験では、中枢神経系及び呼吸器系に対する影響を評価した。中枢神経系、呼吸器系、及び心血管系において、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

（参考情報）²⁵⁾

ソムアトロゴン及び陽性対照薬である rhGH について、様々な膜貫通型及び可溶性受容体、イオンチャネル、並びにモノアミントランスポーターに対する親和性（オフターゲット結合）を *in vitro* で評価した。ソムアトロゴンは 12 nmol/L、rhGH は 10 nmol/L の単一の濃度において、ラット大脳皮質由来のグルタミン酸 (N-メチル-D-アスパラギン酸、フェンサイクリジン部位) 受容体を除き、すべての標的に対する結合阻害率は 50%未満であった。グルタミン酸受容体に対する阻害率は、ソムアトロゴンが約 70%、rhGH が約 84%であり、概してこのオフターゲット結合試験において、ソムアトロゴンと rhGH との間に差は認められなかった。ソムアトロゴンは rhGH と同様の結合パターンを示し、ソムアトロゴンは長時間作用性にするために CTP を rhGH に融合させているが、rhGH との比較において、この CTP 融合による被験物質のオフターゲット結合プロファイルに対する影響はないことが示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁶⁾

動物種	投与経路	概略の致死量
ラット（雄、雌）	皮下	>180 mg/kg
サル（雄、雌）	皮下	>90 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験²⁷⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット	4 週間	皮下	雄 0、3.6、36、 180 (週 2 回)	180	3.6 mg/kg 以上：IGF-I 濃度の上昇、注射部位 反応（単核球細胞浸潤） 36 mg/kg 以上：体重増加、摂餌量増加、赤血 球数減少、血小板数増加、乳腺の雌性化、肝 臓（門脈周囲空胞化） 180 mg/kg：ヘモグロビン及びヘマトクリット 減少、トリグリセリド上昇、脾臓（髓外造血）
			雌 0、3.6、36、 180 (週 2 回)	180	3.6 mg/kg 以上：IGF-I 濃度の上昇 36 mg/kg 以上：体重増加、摂餌量増加、赤血 球数減少、血小板数増加、乳腺小葉過形成、 肝臓（門脈周囲空胞化）、注射部位反応（単核 球細胞浸潤）、脾臓（髓外造血） 180 mg/kg：ヘモグロビン及びヘマトクリット 減少、トリグリセリド上昇、腎臓（尿細管石 灰化）
サル	4 週間	皮下	雄、雌 0、1.8、 18、90 (6 日間 に 1 回)	90	1.8 mg/kg 以上：IGF-I 濃度の上昇、注射部位 反応（炎症） 18 mg/kg 以上：注射部位反応（線維増殖、変 性/壊死）
	26 週間		雄、雌 0、1.5、 15、30 (5 日間 に 1 回)	30	1.5 mg/kg 以上：IGF-I 濃度上昇、注射部位反 応（混合細胞浸潤）

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験²⁸⁾

ICH S1A ガイドラインには「内因性物質を補充療法として必ず与えなくてはならないような場合（すなわち生理的レベル）、特に既に同様の製品（例えば、動物インシュリン、下垂体由来の GH、及びカルシトニンなど）で臨床経験があるような場合には、がん原性試験は一般に必要ではない」と記載されていることから、ソマトロゴンのがん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁹⁾

1) ラットを用いた皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄の SD ラット（雌雄各 25 例/群）にソマトロゴンを 0（溶媒対照）、3、10 又は 30 mg/kg の用量で 2 日間に 1 回皮下投与した。雄への投与は交配の 28 日前から同居期間を通じて安楽殺までとし、全投与期間は約 8 週間であった。雌への投与は交配の 14 日前から同居期間を通じて妊娠 7 日までとした。被験物質投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。30 mg/kg の雄では投与期間のほぼ全体を通じて体重及び体重増加量が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加し、10 mg/kg 群でも体重増加がみられ、体重増加量は時に統計学的に有意に達した。雌では全用量群で、交配前及び妊娠期間中に用量依存的かつ統計学的に有意な体重の増加が認められ、交配前の期間の体重増加量も有意に高値を示したが、妊娠中の体重増加量は高値であったものの、妊娠期間を通じての一貫した統計学的有意差は認められなかった。摂餌量は、10 mg/kg 以上の雄及び雌（交配前）並びに妊娠期間中には全用量群の雌で有意に増加した。体重及び摂餌量の増加は被験物質の薬理作用に関連したものであり、毒性変化ではないと判断された。発情周期の長さ及び交尾間隔は 10 mg/kg 以上の群で明らかに長く、発情周期の回数は全用量群で有意に少なかったが、交尾率、受胎率及び受精率への影響は認められなかった。子宮の検査では、溶媒対照、3、10 及び 30 mg/kg 群で 25 腹中それぞれ 25、22、21 及び 22 腹が評価可能であった。

10 mg/kg 以上の用量群で黄体数、30 mg/kg 群で着床数の有意な増加が認められ、10 mg/kg 以上の用量群で着床前胚損失率のわずかな増加が認められたが、その他の子宮パラメータはすべて溶媒対照群と同程度であった。同様の影響（発情周期の延長、交尾までの時間の延長、黄体数及び着床数の増加など）が他の GH 製剤でも観察されている。精子パラメータ（運動性、濃度及び形態）には、被験物質に関連した影響は認められなかった。剖検では、被験物質投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。10 mg/kg 以上の用量群の雌及び 30 mg/kg 群の雄で被験物質に関連した器官重量の増加が少数の器官にみられ、体重増加との関連が認められた。これらの結果に基づくと、雌雄の一般毒性学的影響、生殖に及ぼす影響及び次世代の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は 30 mg/kg であった。

2) ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験

交配済みの雌の SD ラット（25 例/群）にソムアトロゴンを 0（溶媒対照）、3、10 又は 30 mg/kg の用量で妊娠 6 日から 18 日まで 2 日間に 1 回皮下投与した。被験物質に関連した一般状態の変化は認められなかった。全用量群で体重及び体重増加量、10 mg/kg 以上の用量群で摂餌量に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意かつ用量依存的な被験物質に関連した増加が認められた。これらの所見は被験物質の薬理作用に関連したものであり、毒性変化ではないと判断された。剖検所見、子宮パラメータ、胎児体重、性比又は外表、骨格及び内臓の変異もしくは奇形に対する被験物質投与に関連した影響は認められなかった。 C_{max} 及び AUC により評価した曝露量は概ね用量の増加に伴って増加した。胎児の血清中濃度は、母動物の濃度よりも低値（50 分の 1 以下）であったが、母動物の用量増加に伴って増加した。これらのデータに基づき、母動物の一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響に関する無毒性量及び次世代の発生に及ぼす影響に関する無影響量は 30 mg/kg と判断し、この用量における妊娠 18 日の C_{max} 及び AUC_{24} はそれぞれ 8.96 μ g/mL 及び 180 μ g·h/mL であった。

3) ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠及び授乳期の雌の SD ラット（25 例/群）にソムアトロゴンを 0（溶媒対照）、3、10 又は 30 mg/kg の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで 2 日間に 1 回皮下投与した。F0 世代の雌には被験物質投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。10 mg/kg 群及び 30 mg/kg 群の F0 世代の雌で、妊娠及び授乳中に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な体重、体重増加量及び摂餌量の増加が認められ、3 mg/kg 群では統計学的に有意な体重増加量の増加が散発的に認められた。F0 世代の雌にみられた体重、体重増加量及び摂餌量の増加は被験物質投与と関連があると考えられたが、これらの変化は被験物質の薬理作用に一致するものであり、毒性変化ではないと判断された。剖検では、F0 世代の雌で副腎の腫大が用量依存的に認められた（3、10 及び 30 mg/kg 群でそれぞれ 1、2 及び 8 例）。しかし、この所見は体重増加と関連があると考えられ、被験物質の薬理作用によるものであり、毒性変化ではないと判断された。F0 動物の分娩、F1 の同腹児数、離乳前の F1 動物の評価（性比、離乳までの生存率、一般状態、もしくは行動、発育及び感覚の評価）又は離乳後の F1 動物の評価〔生存率、性成熟、行動評価（自発運動、学習及び記憶）、生殖能、受胎能並びに肉眼的評価〕において、被験物質に関連した影響は認められなかった。10 mg/kg 以上の群で、授乳 7 日から生後 28 日まで、雌雄の F1 動物の体重に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。この増加は用量依存的であり、10 mg/kg 群で 6%～13%、30 mg/kg 群では 9%～20% 高値であった。30 mg/kg 群では、F1 雄の体重は交配前、交配及び交配後の期間を通じて 6%～8% 高値であり、F1 雌の交配前及び妊娠中の体重は約 6%～12% 高値であった。F1 世代の雌雄にみられた体重の増加は被験物質の薬理作用と一致する変化であり、毒性変化ではないと判断された。30 mg/kg 群の F1 雌では交尾間隔が 4.5 日と、対照群に比べてわずかに延長されたが、交尾間隔の延長は、発情周期の延長と一致しており、他の GH 製剤においても観察されている。したがって、交尾率への影響はなかったことから、この交配間隔の延長は毒性変化ではないと考えられた。これらの所見に基づくと、F0 世代（母動物）の一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響並びに次世代の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は、検討した最高用量である 30 mg/kg であった。

(6) 局所刺激性試験²⁹⁾

ラットを用いた 4 週間試験では、溶媒対照群を含めた全用量群の雄（180 mg/kg 群で発現頻度が増加）並びに 36 mg/kg 群及び 180 mg/kg 群の雌で、被験物質投与に関連した軽微から軽度の単核球細胞浸潤が注射部位に認められた。同様に、アカゲザルを用いた 4 週間試験では、ソムアトロゴンの全用量群で軽微から軽度の急性炎症及び単核細胞性血管周囲炎、18 mg/kg 群及び 90 mg/kg 群で線維増殖が注射部位に認められた。アカゲザルで観察された所見は主として真皮深層及び皮下組織に認められ、真皮浅層及び注射部位に隣接する骨格筋に達するものはほとんどなかった。アカゲザルを用いた 26 週間試験では、1.5 mg/kg 以上の用量群で、皮下組織及び真皮深層に見られ、時に血管周囲に集簇する軽微な混合細胞浸潤が注射部位に認められた。注射部位におけるその他の炎症性変化及び注射に関連した変化は散発的であり、発現頻度も重症度も低いものであった。いずれの動物種においても、局所変化は可逆的であった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験³⁰⁾

ラットを用いた 4 週間皮下投与毒性試験及び 2 週間回復性試験では、投与終了時及び 2 週間の休薬期間後に溶媒対照群並びに 180 mg/kg 群のほぼすべての動物で抗ソムアトロゴン抗体（ADA）が認められた。これらの検体をさらに検査し、この ADA がソムアトロゴンの hGH 又は CTP 領域のどちらに対して特異的であるかを検討した結果、hGH 及び CTP 領域両方の抗体が産生されたことが示された。投与前に検査した少数の動物（雄 2 例及び雌 2 例）では、抗ソムアトロゴン抗体は検出されなかった。ラットの ADA 陽性率は溶媒対照群と 180 mg/kg 群とで同程度であったが、抗体価は 180 mg/kg 群の動物の方がわずかに強かった。加えて、溶媒対照群及び 180 mg/kg 群の双方で、抗体は中和活性を有することが示された。しかし、この免疫原性反応は、ソムアトロゴンの曝露量にも IGF-I 反応にも影響を及ぼさなかった。

アカゲザルを用いた 26 週間皮下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験では、すべての用量群 [rhGH (3.6 mg/kg) 又はソムアトロゴン (1.5、15 及び 30 mg/kg)] で ADA が検出された。免疫原性の解析では、ソムアトロゴンに対する ADA 陽性の検体はすべて hGH 領域に対する抗体が産生されており、一部では CTP 領域に対する ADA も検出された。IGF-I の反応に対する影響は認められなかったことから、ソムアトロゴンの生物学的作用は低抗体価の抗体では阻害されないことが示唆された。rhGH 群の動物では中和抗体の産生は認められず、ソムアトロゴン群の動物では中和活性（hGH 領域に対する中和抗体）が散発的にみられたのみであった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エヌジェンラ皮下注 24 mg ペン 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
エヌジェンラ皮下注 60 mg ペン 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ソムアトロゴン（遺伝子組換え） 生物由来成分

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

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

<解説>

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：取扱説明書

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：ソマトロピン（遺伝子組換え）、ソグルーヤ皮下注

7. 国際誕生年月日

2021年10月26日（カナダ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
エヌジェンラ 皮下注 24 mg ペン	2022 年 1 月 20 日	30400AMX00006	2022 年 4 月 20 日	2022 年 4 月 27 日
エヌジェンラ 皮下注 60 mg ペン	2022 年 1 月 20 日	30400AMX00007	2022 年 4 月 20 日	2022 年 4 月 27 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年：2022 年 1 月 20 日～2030 年 1 月 19 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
エヌジェンラ 皮下注24 mgペン	2412404G1024	2412404G1024	199187101	629918701
エヌジェンラ 皮下注60 mgペン	2412404G2020	2412404G2020	199188801	629918801

14. 保険給付上の注意

令和4年4月19日付保医発0419第1号厚生労働省保険局医療課長通知に以下の留意事項が示されている。

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(5) エヌジェンラ皮下注 24mg ペン及び同皮下注 60mg ペン

- ①本製剤は、ヒト成長ホルモン製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ②本製剤は、注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算は算定できないものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅰ相無作為化二重盲検試験（CP-4-007 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD 2. 7. 6. 3）
- 2) 社内資料：QT/QTc 評価試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 3. 1）
- 3) 社内資料：海外第Ⅱ相用量設定試験（CP-4-004 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 7. 6. 6）
- 4) 社内資料：国内第Ⅲ相無作為化非盲検試験（CP-4-009 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 7. 6. 5）
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相実薬対照比較試験（CP-4-006 試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 7. 6. 4）
- 6) 社内資料：効力を裏付ける試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 1）
- 7) 社内資料：成長ホルモン受容体への結合親和性の比較（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 1）
- 8) 社内資料：BAFB2B2 細胞株における増殖作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 2）
- 9) 社内資料：STAT5 リン酸反応を用いた力価の評価（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 3）
- 10) 社内資料：成長ホルモン介在性遺伝子調節誘導能（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1. 4）
- 11) 社内資料：下垂体切除ラットを用いた体重増加作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 1）
- 12) 社内資料：正常ラットを用いた体重増加作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2. 2）
- 13) 社内資料：下垂体切除ラットにおける IGF-I 誘導作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 3. 1）
- 14) 社内資料：正常ラットにおける IGF-I 誘導作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 3. 2）
- 15) 社内資料：アカゲザルにおける IGF-I 誘導作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 3. 3、2. 6. 2. 2. 3. 4）
- 16) 社内資料：日本人及び外国人成長ホルモン分泌不全性低身長症患者における母集団 PK 解析の結果
- 17) 社内資料：母集団 PK 解析（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 2. 4）
- 18) 社内資料：分布（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 2. 2）
- 19) 社内資料：生殖発生毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 6. 6）
- 20) Lobo, ED. et al. : J Pharm Sci. 2004 ; 93 (11) : 2645-2668 (PMID : 15389672)
- 21) Mascelli, MA. et al. : J Clin Pharmacol. 2007 ; 47 (5) : 553-565 (PMID : 17379759)
- 22) 社内資料：排泄（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 7. 2. 3. 2. 4）
- 23) 社内資料：日本人成長ホルモン分泌不全性低身長症患者における母集団 PD 解析による IGF-I パラメータのシミュレーション
- 24) 社内資料：安全性薬理試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 4）
- 25) 社内資料：その他薬理試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 2. 3）
- 26) 社内資料：単回投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 6. 2）
- 27) 社内資料：反復投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 6. 3）
- 28) 社内資料：がん原性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 6. 5）
- 29) 社内資料：局所刺激性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 6. 7）
- 30) 社内資料：抗原性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2. 6. 6. 8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023 年 6 月現在、カナダ、英国、欧州、オーストラリア、米国、フランス、インド、イスラエル、スイス、韓国、サウジアラビアで承認されている。

欧州の添付文書（2025 年 4 月改訂）

国名	欧州
会社名	Pfizer Europe MA EEIG
販売名	Ngenla
承認年月日	2022 年 2 月 14 日
剤形及び含量	Ngenla 24 mg solution for injection in pre-filled pen One mL of solution contains 20 mg of somatrogon*. Each pre-filled pen contains 24 mg somatrogon in 1.2 mL solution. Each pre-filled pen delivers doses from 0.2 mg to 12 mg in a single injection in 0.2 mg increments. Ngenla 60 mg solution for injection in pre-filled pen One mL of solution contains 50 mg of somatrogon*. Each pre-filled pen contains 60 mg somatrogon in 1.2 mL solution. Each pre-filled pen delivers doses from 0.5 mg to 30 mg in a single injection in 0.5 mg increments. *Produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.
効能又は効果	Ngenla is indicated for the treatment of children and adolescents from 3 years of age with growth disturbance due to insufficient secretion of growth hormone.
用法及び用量	Treatment should be initiated and monitored by physicians who are qualified and experienced in the diagnosis and management of paediatric patients with growth hormone deficiency (GHD). <u>Posology</u> The recommended dose is 0.66 mg/kg body weight administered once weekly by subcutaneous injection. Each pre-filled pen is capable of setting and delivering the dose prescribed by the physician. Dose may be rounded up or down based on the physician's expert knowledge of the individual patient needs. When doses higher than 30 mg are needed (i.e. bodyweight > 45 kg), two injections have to be administered. <i>Starting dose for patients switching from daily growth hormone medicinal products</i> For patients switching from daily growth hormone medicinal products, the weekly therapy with somatrogon may be initiated at a dose of 0.66 mg/kg/week on the day following their last daily injection. <i>Dose titration</i> Somatrogon dose may be adjusted as necessary, based on growth velocity, adverse reactions, body weight and serum insulin-like growth factor 1 (IGF-

	1) concentrations. When monitoring for IGF-1, samples should always be drawn 4 days after the prior dose. Dose adjustments should be targeted to achieve average IGF-1 standard deviation score (SDS) levels in the normal range, i.e. between -2 and +2 (preferably close to 0 SDS). In patients whose serum IGF-1 concentrations exceed the mean reference value for their age and sex by more than 2 SDS, the dose of somatrogen should be reduced by 15%. More than one dose reduction may be required in some patients. <i>Treatment evaluation and discontinuation</i> Evaluation of efficacy and safety should be considered at approximately 6 to 12 month intervals and may be assessed by evaluating auxological parameters, biochemistry (IGF-1, hormones, glucose levels) and pubertal status. Routine monitoring of serum IGF-1 SDS levels throughout the course of treatment is recommended. More frequent evaluations should be considered during puberty. Treatment should be discontinued when there is evidence of closure of the epiphyseal growth plates. Treatment should also be discontinued in patients having achieved final height or near final height, i.e. an annualised height velocity < 2 cm/year or a bone age > 14 years in girls or > 16 years in boys. <i>Missed dose</i> Patients should maintain their regular dosing day. If a dose is missed, somatrogen should be administered as soon as possible within 3 days after the missed dose, and then the usual once weekly dosing schedule should be resumed. If more than 3 days have passed, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule. <i>Changing the dosing day</i> The day of weekly administration can be changed if necessary as long as the time between two doses is at least 3 days. After selecting a new dosing day, the once weekly dosing should be continued. <u>Special populations</u> <i>Elderly</i> The safety and efficacy of somatrogen in patients over the age of 65 years have not been established. No data are available. <i>Renal impairment</i> Somatrogen has not been studied in patients with renal impairment. No dose recommendation can be made. <i>Hepatic impairment</i> Somatrogen has not been studied in patients with hepatic impairment. No dose recommendation can be made.
--	---

	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of somatrogon in neonates, infants and children less than 3 years of age have not yet been established. No data are available. <u>Method of administration</u> Somatrogon is administered by subcutaneous injection. Somatrogon is to be injected in the abdomen, thighs, buttocks or upper arms. The site of injection should be rotated at each administration. Injections to the upper arms and buttocks should be given by the caregiver. The patient and caregiver should receive training to ensure understanding of the administration procedure to support self-administration. If more than one injection is required to deliver a complete dose, each injection should be administered at a different injection site. Somatrogon is to be administered once weekly, on the same day each week, at any time of the day.
--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、欧州の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

6. 用法及び用量

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトにおける妊娠、胎児又は出生児への影響は不明である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行については不明である。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2025 年 4 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no data from the use of somatrogon in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Ngenla is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether somatrogon/metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from somatrogon therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> The risk of infertility in females or males of reproductive potential has not been studied in humans. In a rat study, the fertility in males and females was not affected.
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	分類 : B1 (2024 年 12 月) < 参考 : 分類の概要 > オーストラリアの分類 B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項は設定されていない。
欧州の添付文書の記載内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2025 年 4 月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of somatrogon in neonates, infants and children less than 3 years of age have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

