# ソマプシタン（遺伝子組換え）

# 2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

# 目次

ページ

目次 ..... 2
図目次 ..... 5
表目次 ..... 6
略語一覧 ..... 7
2.5.1 製品開発の根拠 ..... 9
2.5.1.1 薬理学的根拠及び目標とする適応症 ..... 9
2.5.1.2 疾患の背景 ..... 9
2.5.1.3 AGHD 患者のアンメットメディカルニーズ ..... 10
2.5.1.4 臨床開発プログラム ..... 11
2.5.1.5 規制当局との協議 ..... 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 15
2.5.3.1 ソマプシタンの臨床薬理データの評価の概要 ..... 15
2.5.3.2 薬物動態の特性 ..... 17
2.5.3.3 分布、代謝及び排泄 ..... 20
2.5.3.4 薬力学的作用の特性 ..... 20
2.5.3.5 内因性及び外因性民族的要因がソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性に与える影響 ..... 24
2.5.3.6 薬物相互作用 ..... 25
2.5.3.7 QTc ..... 26
2.5.4 有効性の概括評価 ..... 27
2.5.4.1 ソマプシタンの臨床的有効性評価の概要 ..... 27
2.5.4.2 試験対象集団の特性 ..... 32
2.5.4.3 体組成に関連するパラメータ ..... 35
2.5.4.3.1 4054 試験（国際共同試験、検証的試験） ..... 35
2.5.4.3.2 4244 試験（国内試験） ..... 40
2.5.4.4 骨に関連するパラメータ ..... 41
2.5.4.5 IGF-I SD スコア ..... 41
2.5.4.6 心代謝関連パラメータ ..... 42
2.5.4.7 患者報告アウトカム（PRO） ..... 42
2.5.4.8 部分集団における有効性 ..... 42
2.5.4.9 効果の持続 ..... 43

2.5.4.10 推奨用量 44
2.5.5 安全性の概括評価 48
2.5.5.1 ソマプシタンの臨床的安全性評価の概要 48
2.5.5.2 曝露状況 49
2.5.5.3 比較的よく見られる有害事象 49
2.5.5.4 死亡 53
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 54
2.5.5.6 試験の中止又は治験薬投与の中止に至った有害事象 55
2.5.5.7 特に注目すべき安全性領域の有害事象 55
2.5.5.7.1 末梢性浮腫 58
2.5.5.7.2 局所忍容性 58
2.5.5.7.3 代謝系障害 59
2.5.5.7.4 新生物 60
2.5.5.7.5 まれな事象 61
2.5.5.8 部分集団における安全性 61
2.5.5.9 その他の安全性評価項目 62
2.5.5.9.1 免疫原生 62
2.5.5.9.2 血糖コントロール 62
2.5.5.9.3 IGF-I SD スコア 63
2.5.5.9.4 その他の臨床検査パラメータ 63
2.5.5.9.5 バイタルサイン及び体重 63
2.5.5.9.6 心電図 63
2.5.5.10 Adverse drug reaction 64
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 65
2.5.6.1 疾患領域 65
2.5.6.1.1 疾患及び状況 65
2.5.6.1.2 現在の治療 65
2.5.6.2 ベネフィット 65
2.5.6.2.1 好ましい効果 65
2.5.6.2.2 好ましい効果に関する不確実性又は制限 67
2.5.6.3 リスク 67
2.5.6.3.1 好ましくない効果 67
2.5.6.3.2 好ましくない効果に関する不確実性又は制限 68
2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価 69

参考文献 ..... 71

# 図目次

ページ

図 2.5.1-1　アルブミンと結合したソマプシタン ..... 9
図 2.5.1-2　AGHD の適応症取得を目的としたソマプシタンの開発プログラムに含まれる臨床試験の概要 ..... 12
図 2.5.3-1　AGHD 患者を対象とした定常状態（4 回目の投与後）における平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（3947 試験） ..... 17
図 2.5.3-2　非アジア人健康被験者（左）及び日本人健康被験者（右）を対象とした定常状態（4 回目の投与後）における平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（3915 試験） ..... 18
図 2.5.3-3　AGHD 患者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3947 試験） ..... 21
図 2.5.3-4　非アジア人健康被験者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3915 試験） ..... 21
図 2.5.3-5　日本人健康被験者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3915 試験） ..... 22
図 2.5.3-6　ソマプシタン週 1 回投与後とノルディトロピン 1 日 1 回投与後の定常状態における IGF-I SD スコアの平均（$IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコア）（4054 試験、4043 試験及び 4244 試験） ..... 23
図 2.5.3-7　ソマプシタン投与後とノルディトロピン投与後の定常状態における IGF-I SD スコアのプロファイル（シミュレーション） ..... 23
図 2.5.5-1　有害事象の概要（第 3 相試験別） ..... 50
図 2.5.5-2　高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）（第 3 相試験併合） ..... 51
図 2.5.5-3　高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）（4054 試験、全試験期間） ..... 51
図 2.5.5-4　高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）（4043 試験） ..... 52
図 2.5.5-5　高頻度（投与群を通じて 4%以上）で報告された有害事象（基本語別）（4244 試験） ..... 52
図 2.5.5-6　特に注目すべき安全性領域（第 3 相試験併合及び試験別） ..... 57

# 表目次

ページ

表 2.5.3-1　臨床薬理試験の主要な試験デザインの概要 ..... 15
表 2.5.3-2　日本人及び非アジア人健康被験者におけるソマプシタンの薬物動態に関するパラメータの統計解析（3915 試験） ..... 19
表 2.5.3-3　日本人及び非アジア人健康被験者における薬力学的作用に関するパラメータ（IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $C_{max}$）の統計解析（3915 試験） ..... 22
表 2.5.4-1　第 3 相試験の主要な試験デザインの概要 ..... 29
表 2.5.4-2　有効性及び薬力学的作用に関するエンドポイント（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験） ..... 31
表 2.5.4-3　第 3 相試験で無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性 ..... 34
表 2.5.4-4　躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量（プライマリーエンドポイント）（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験） ..... 35
表 2.5.4-5　体組成に関連するパラメータのベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験） ..... 36
表 2.5.4-6　体組成に関連するパラメータ（ベースライン、投与後 34 週及び投与後 87 週）（プラセボ/ソマプシタン群）（4054 試験） ..... 37
表 2.5.4-7　体組成に関連するパラメータのベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）（4054 試験） ..... 38
表 2.5.4-8　体組成に関連するパラメータのベースラインから投与後 87 週までの変化量（ソマプシタン/ソマプシタン群、ノルディトロピン/ノルディトロピン群及びプラセボ/ソマプシタン群）（4054 試験） ..... 39
表 2.5.4-9　腹部脂肪組織コンパートメントのベースラインから投与後 52 週までの変化量（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）（4244 試験） ..... 40
表 2.5.5-1　末梢性浮腫の有害事象（第 3 相試験併合） ..... 58
表 2.5.5-2　注射部位反応の有害事象（第 3 相試験併合） ..... 59
表 2.5.5-3　高血糖の有害事象（第 3 相試験併合） ..... 60
表 2.5.5-4　良性、悪性及び詳細不明の新生物の有害事象（第 3 相試験併合） ..... 60
表 2.5.5-5　ソマプシタンの adverse drug reaction（AGHD 患者） ..... 64

## 略語一覧

| | | |
|---|---|---|
| AE | : | adverse events（有害事象） |
| AGHD | : | adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症） |
| AME | : | absorption, metabolism and excretion（吸収、代謝及び排泄） |
| ANCOVA | : | analysis of covariance （共分散分析） |
| $AUC_{0-xh}$ | : | area under the concentration-time curve from time 0 (dosing) to x hours after dosing |
| ASMM | : | appendicular skeletal muscle mass（体肢骨格筋量） |
| BMI | : | body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕 |
| $C_{avg}$ | : | average concentration |
| CI | : | confidence interval（信頼区間） |
| $C_{max}$ | : | maximum concentration（最高血中濃度） |
| CT | : | computed tomography（コンピュータ断層撮影法） |
| CV | : | coefficient of variation（変動係数） |
| DXA | : | dual energy x-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収法） |
| EMA | : | European Medicines Agency（欧州医薬品庁） |
| EOT | : | end-of-text |
| ETD | : | estimated treatment difference（群間差の推定値） |
| FAS | : | full analysis set（最大の解析対象集団） |
| FDA | : | US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局） |
| FHD | : | First human dose（ヒトへの初回投与） |
| 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） |
| HbA1c | : | glycosylated haemoglobin A1c（グリコヘモグロビン A1c） |
| HDL | : | high density lipoprotein（高密度リポタンパク） |
| hGH | : | human growth hormone（ヒト成長ホルモン） |
| hsCRP | : | high-sensitivity C-reactive protein（高感度 C 反応性タンパク） |
| ICH | : | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| IGF-I | : | insulin-like growth factor I（インスリン様成長因子-I） |
| IGFBP-3 | : | insulin-like growth factor binding protein 3（インスリン様成長因子結合蛋白 3） |
| IL-6 | : | interleukin 6（インターロイキン 6） |
| LDL | : | low density lipoprotein（低密度リポタンパク） |
| MAR | : | missing at random |
| MD | : | multiple-dose（反復投与） |
| MMRM | : | mixed model for repeated measurements（繰り返し測定に対する混合モデル） |
| NA | : | not applicable（該当せず） |
| PD | : | Pharmacodynamics（薬力学的作用） |
| PK | : | Pharmacokinetics（薬物動態） |
| PRO | : | patient reported outcome（患者報告アウトカム） |
| PYE | : | patient years of exposure |
| QTc | : | corrected QT interval |
| QTcF | : | Fridericia heart rate corrected QT interval |
| $R_{acc}$ | : | accumulation ratio（累積率） |

| | | |
|---|---|---|
| SAT | : | subcutaneous adipose tissue（皮下脂肪組織） |
| s.c. | : | Subcutaneous（皮下） |
| SD | : | single dose（単回投与） |
| SD | : | standard deviation (in a statistical context)（標準偏差） |
| SDS | : | standard deviation score（SD スコア） |
| SF-36 | : | Short Form 36 |
| $t_{1/2}$ | : | terminal half-life（終末相半減期） |
| TAT | : | total adipose tissue（総脂肪組織） |
| TRIM-AGHD | : | Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency |
| TSQM-9 | : | Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication |
| VAT | : | visceral adipose tissue（内臓脂肪組織） |
| V/F | : | volume of distribution（分布容積） |

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

## 2.5.1　製品開発の根拠

### 2.5.1.1　薬理学的根拠及び目標とする適応症

ノボ ノルディスク社は、成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者に対する補充療法に用いる製剤として、週 1 回皮下投与の長時間作用型成長ホルモン（GH）であるソマプシタンを開発している。

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）誘導体であり、単一置換（101 位のロイシンからシステインへの置換）されたアミノ酸骨格とアルブミン結合部位からなる（図 2.5.1-1）。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 hGH のアミノ酸骨格の 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 $t_{1/2}$ 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（GLP-1）（Levemir、Victoza 及び Ozempic 等）の半減期（$t_{1/2}$）の延長において用いられたものと同様の方法である[1,2]。

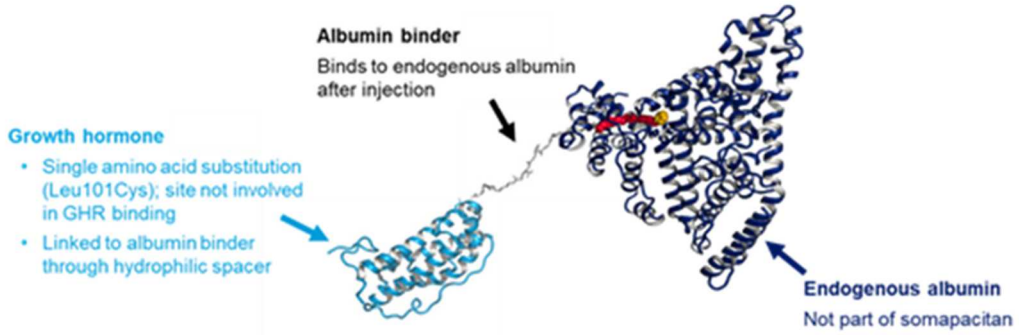



図 2.5.1-1　アルブミンと結合したソマプシタン

ソマプシタンの薬理作用は hGH と同様であり、身体の成長、特に骨格や筋肉の成長及び維持があげられる。hGH は、このほかにも脂肪分解やタンパク質合成の促進、筋肉量、肝臓における糖新生の亢進、肝臓での糖の取り込みの抑制等、身体に様々な影響を及ぼす。ソマプシタンの作用機序は hGH と同様であり、GH 受容体への結合を介する直接作用及びインスリン様成長因子-I（IGF-I）を介する間接作用である。

### 2.5.1.2　疾患の背景

成長ホルモン分泌不全（GHD）は小児及び成人が罹患するまれな疾患である。その特徴は、下垂体前葉からの GH の不十分な分泌又は下垂体の損傷により全身における GH が十分でないことである。成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）の発症率は、男性が約 1.90/100000 人、女性が約 1.42/100000 人である[3]。AGHD には発症時期により小児期発症と成人期発症がある。AGHD の診断には「Consensus

guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GHD」[4]（以降、「コンセンサスガイドライン」と表記する）が用いられる。

GHD は先天性（遺伝的変異又は視床下部下垂体系の構造的障害によるもの）、後天性（頭部外傷、感染症、放射線療法、視床下部下垂体系における腫瘍増殖等によるもの）又は特発性の要因により発症する。GHD は GH の単独欠損として発症する場合と複数欠損の下垂体ホルモン分泌不全症（下垂体機能低下症）として発症する場合がある。AGHD の最も一般的な原因は、腫瘍（下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫等）又は外科的処置や放射線療法による下垂体又は視床下部の損傷である[5]。

AGHD は、さまざまな臓器系に影響を与える多因子性の複数の疾患を伴う慢性疾患である。AGHD は、腹腔内及び内臓脂肪型肥満の増加ならびに除脂肪体重、筋肉量及び筋力の低下をはじめとする体組成の異常や、脂質プロファイルの異常、生活の質の低下を伴う[6,7]。適切な治療が行われない場合には、慢性の衰弱性の病態の影響が段々と顕著になる。また、未治療の AGHD 患者では、早期の合併症発症や死亡率が高く、小児期発症患者ではさらにリスクが高いという報告がある[8,9,10,11]。

### 2.5.1.3 AGHD 患者のアンメットメディカルニーズ

GH 補充療法は、その体組成に対する作用及び代謝作用から AGHD 患者に有用であることが示されている。

AGHD に対し GH 補充療法を実施する医学的な根拠は、主に体組成異常の正常化にある。GH は、除脂肪体重及び筋肉量を増加させる一方で、体脂肪、特に内臓脂肪量を減少させることにより AGHD の病態の多くを改善すると認識されている[8,12]。したがって、GH 補充療法の好ましい効果は 1 つの臨床的エンドポイントのみでは説明できない。内臓脂肪量は、代謝リスク、特に心血管系疾患リスクの非常に重要な指標であるため[13,14]、GH による治療により、内臓脂肪量を減少させることができるということは、とりわけ臨床的な意味が大きく、また、筋肉量を増加させることができることは、筋力増強及び筋持久力増強の両方の側面からも臨床的に重要である。筋肉量増加の代謝系に対する好ましい効果により、死亡率を抑制し、筋肉量又は筋力の低下と心血管系リスク因子や死亡率の増加には関連がみられることが報告されている[15,16]。脂質プロファイルについては、血清脂質に対する GH 治療の効果に関して一貫した結果は得られていない[17,18]。さらに、GH 補充療法が QOL を改善するかどうかについては、明確なエビデンスを確認できるような試験やメタアナリシスが実施されていないため、未だ不明である。プラセボ対照試験で生活の質に対する GH の効果を確認することは難しいことが明らかにされており、非盲検試験で認められる生活の質の改善にはバイアスが生じる傾向がある[8]。

現在の AGHD 患者に対する GH 治療は、大部分の患者で 1 日 1 回皮下投与として実施されており、数年又は生涯にわたって投与が必要となることも多い。リキッドタイプの GH 製剤及び利便性の高いペン型注入器の開発により投与手順の簡略化が進められてきたが、毎日の注射は依然として患者の負担となっており、アドヒアランスに影響を及ぼし、ひいては治療効果にも影響すると考えられる。ソマプシタンのような週 1 回投与が可能な長時間作用型 GH 製剤は、注射回数を減らすことで〔年間で 365

回（1 日 1 回投与の場合。週 6 日にわけて投与した場合は年間で 312 回）から 52 回（週 1 回投与の場合）に減少〕、慢性疾患におけるアドヒアランスの低下という重要な問題を解決することができる。週 1 回投与が可能になることで、毎日の注射に伴うストレスが軽減され、アドヒアランスが向上すると考えられる。他の慢性疾患では、投与回数が減るとアドヒアランスが向上するという調査結果がある[19,20,21,22]。GH 治療では、AGHD 患者を対象とした試験においてアドヒアランス不良が示されている。例えば、GH 治療を受けている又は受けていた AGHD 患者 158 例を対象とした調査において、アドヒアランスが「高い」と評価された患者は 34%にとどまり[23]、後ろ向き 1 施設コホート試験では、AGHD 患者 179 例のうち約 9%が、治療遵守率 20%未満に分類された[24]。また、注射により生じる頻繁な痛み、内出血、ヒリヒリ感も毎日の GH 製剤の注射に負担を感じる一因であると考えられる[25]。

さらに、多くの AGHD 患者は複数のホルモン分泌不全を併発しており、他の補充療法〔ヒドロコルチゾン（1 日 2 回又は 1 日 3 回投与）、チロキシン（1 日 1 回投与）又は性ホルモン等〕も必要としている[4]。このように複雑な治療が行われていることから、少ない注射回数での GH 補充療法が可能であれば、AGHD 患者にとって好ましい治療の選択肢になると期待される。

### 2.5.1.4 臨床開発プログラム

ソマプシタンの臨床開発プログラムは、ノボ ノルディスク社が市販しているソマトロピン製剤 Norditropin FlexPro（以降、ノルディトロピンと表記する）の使用により得られている広範な情報に基づき計画されている。ノルディトロピンは、第 3 相試験で実薬対照として用いられた。

AGHD の適応症取得を目的としたソマプシタンの開発プログラムは、9 つの完了した試験で構成される（図 2.5.1-2）。

- 3 つの第 3 相試験：AGHD 患者におけるソマプシタンの有効性及び安全性の検討
  - hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者を対象としてソマプシタンの有効性及び安全性をプラセボ又はノルディトロピン（実薬対照）と比較する国際共同検証的臨床試験（4054 試験）
  - hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象とした 2 つの補足的な試験
    - ソマプシタンの安全性及び有効性をノルディトロピンと比較する国内試験（4244 試験）
    - ソマプシタンの安全性をノルディトロピンと比較する国際共同試験（4043 試験）
- 6 つの臨床薬理試験：健康被験者、AGHD 患者及び特別な患者集団におけるソマプシタンの薬物動態又は薬力学的作用特性の検討
  - 健康被験者を対象としたヒトへの初回投与、ならびに日本人健康被験者及び非アジア人健康被験者の比較を含めた用量漸増を検討した試験（3915 試験）
  - 健康被験者を対象とした吸収、代謝及び排泄（AME）試験（4237 試験）
  - AGHD 患者を対象とした用量漸増試験（3947 試験）
  - 特別な患者集団を対象とした 2 つの試験。それぞれの試験では以下の比較を行った。

- 腎機能障害を有する被験者と健康被験者（4297 試験）
- 肝機能障害を有する被験者と健康被験者（4298 試験）

– 健康被験者を対象とした 2 つのソマプシタン製剤〔5 mg/1.5 mL 製剤及び 10 mg/1.5 mL 製剤（それぞれ、5 mg 製剤及び 10 mg 製剤と表記する）〕の生物学的同等性を検討する、3 期クロスオーバー試験（4491 試験）

すべての臨床試験は、ICH-GCP[26]、関連規制要件及びヘルシンキ宣言[27]を遵守して実施された。




**Abbreviations:** AME = absorption, metabolism and excretion; AGHD = adult growth hormone deficiency. MD = multiple-dose; SD = single-dose.

図 2.5.1-2　AGHD の適応症取得を目的としたソマプシタンの開発プログラムに含まれる臨床試験の概要

第 3 相試験では、AGHD 患者計 333 例がソマプシタンの投与を受けた。319 例（95.8%）にソマプシタンを 6 ヵ月超投与し、253 例（76.0%）に 12 ヵ月超、109 例（32.7%）に 18 ヵ月超投与した。ソマプシタンの総曝露期間は、363.7 人・年（PYE）であった。

ソマプシタンの主要な試験デザインの概要を、臨床薬理試験については表 2.5.3-1（2.5.3.1）に、第 3 相試験については表 2.5.4-1（2.5.4.1）に示す。各試験の叙述を、臨床薬理試験については Module 2.7.1.2（4491 試験）及び Module 2.7.2.2（3915 試験、4237 試験、3947 試験、4297 試験及び 4298 試験）に、第 3 相試験については Module 2.7.3.2 に示す。

ソマプシタンの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト名（NN8640）の後に 4 桁の固有の番号をつけて NN8640-3915 のように表記する。本概括評価では、4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」（例：3915 試験）と表記する。

ソマプシタンの開発は、AGHD の適応症取得を目的としたプログラムの他に、小児 GHD 患者及び small for gestational age 性低身長症の小児患者の適応症取得を目的としたプログラムが進行中である。小児患者を対象としたプログラムで得られた安全性の情報を Module 2.7.4.1.2.7 に示すが、今般の承認申請は AGHD の適応症取得を目的としているため、本概括評価には提示しない。

### 2.5.1.5 規制当局との協議

ソマプシタンの臨床開発プログラムは、コンセンサスガイドライン[4,6]ならびに、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）及び独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（機構）の科学的な助言に基づき計画し、実施した。機構との対面助言記録を Module 1.13 に示す。

FDA からの助言に従い、[redacted]は実施せず、4054 試験（第 3 相検証的試験）で[redacted]を実施した（FDA との協議実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。また、FDA との合意に基づき、[redacted]は実施しなかった（FDA との協議実施日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

有効性及び安全性を評価した検証的試験である 4054 試験及び安全性を評価した試験である 4043 試験は、機構の助言に基づき、日本人 AGHD 患者を含む国際共同試験として実施した。日本の臨床データパッケージに国際共同試験を含める場合、「国際共同治験に関する基本的考え方」[28]及び ICH E5「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」[29]に従い、民族的要因を考慮する必要がある。当該評価に基づくと、AGHD 患者における日本及び他の国／地域間での民族的要因の違いがソマプシタンの有効性及び安全性の評価に与える影響は小さいと考えられる（詳細は Module 5.3.5.4 参照）。

4054 試験の有効性及び安全性、ならびに 4043 試験の安全性に関する日本人集団と全集団間の一貫性の評価は、Module 2.7.3（有効性）及び Module 2.7.4（安全性）に詳細を示す。さらに、薬物動態及び薬力学的作用プロファイルの類似性は、臨床薬理試験（3915 試験）の日本人健康被験者及び非アジア人健康被験者間（Module 2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.2）、ならびに 3 つの第 3 相試験データに基づくモデリング解析の日本人 AGHD 患者及び非日本人 AGHD 患者（白人及び日本人以外のアジア人）間で検討した（Module 2.7.2.3.3.1.5）。薬物動態及び薬力学的作用プロファイル、被験者背景、有効性及び安全性について、日本人被験者と非日本人被験者との間に一貫性が認められたことから、4054 試験及び 4043 試験の全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えられる。

## 2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

ソマプシタンの 5 mg 製剤及び 10 mg 製剤は、5 mg 又は 10 mg のソマプシタンが 1.5 mL カートリッジに入った溶解操作が不要なリキッドタイプ製剤で、反復投与で使用する使い捨てのプレフィルドペン型注入器 PDS290 に装填された製剤である。リキッドタイプ製剤は、澄明～僅かに濁った無色～微黄色の液であり、微粒子を認めない。

一部を除く臨床試験では、市販予定の製剤を用いた。開発早期の臨床薬理試験（3915 試験及び 3947 試験）で用いた製剤は、使い捨てバイアルに充填された無菌の凍結乾燥した粉末を注射用水で用時溶解して 6.7 mg/mL 注射液とする製剤であった。AME 試験（4237 試験）では、リキッドタイプの放射能標識したソマプシタン〔トリチウム標識ソマプシタン、[$^{3}$H]-ソマプシタン〕を使用した。開発後期の臨床薬理試験（4297 試験、4298 試験及び 4491 試験）及び第 3 相試験（4054 試験、4043 試験及び 4244 試験）では、10 mg のソマプシタンが 1.5 mL カートリッジに入った溶解操作が不要なリキッドタイプ製剤で、反復投与で使用する使い捨てのプレフィルドペン型注入器 PDS290 に装填された製剤を用いた。4491 試験では、5 mg 製剤も用いた。製剤の組成を Module 2.7.1、表 2.7.1.1-1 に示す。

ソマプシタンの予定投与経路は皮下である。ソマプシタンの皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、臨床的に重要ではないと考えられるため評価していない。

4491 試験では、2 つのソマプシタン製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）の生物学的同等性を検討した（Module 2.7.1.2）。臨床的な観点から、2 つの製剤は同等であると考えられる。プライマリーエンドポイントのひとつである $AUC_{0\text{-}t}$ を指標とした場合、2 つの製剤は生物学的同等性の基準を満たしており、ソマプシタンの吸収の程度は 2 つの製剤で同じであることを示している。$C_{max}$ を指標とした場合、EMA 及び FDA の生物学的同等性に関するガイドライン[30,31]の基準を満しておらず、2 製剤が生物学的に同等とはいえなかった。平均 IGF-I 濃度推移プロファイルは、5 mg 製剤と 10 mg 製剤でほぼ同様であり、IGF-I に関連するパラメータの 2 つの製剤間の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）の推定値に対する 90%信頼区間の幅は小さかった。したがって、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び IGF-I に関連するパラメータの結果から、2 つの製剤間でみられた $C_{max}$ の違いに、臨床的な意味はないと考えられる。なお、他の GH 製剤で、処方の異なる製剤の生物学的同等性を評価した際にも同様の結果がみられており[32]、有効性においては、吸収速度（$C_{max}$）よりも吸収の程度（AUC）の方が重要であると考えられることは、遺伝子組換え hGH 製剤においても報告されている[33]。

凍結乾燥製剤とリキッドタイプ製剤の薬物動態特性は、ソマプシタン 0.08 mg/kg 投与（定常状態）時及び 0.04 mg/kg 単回投与時のいずれにおいても同様であった（Module 2.7.1、表 2.7.1.3-1）。

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

### 2.5.3.1 ソマプシタンの臨床薬理データの評価の概要

ソマプシタンの臨床薬理は、6 つの臨床薬理試験、及び AGHD 患者を対象とした 3 つの第 3 相試験で得られたデータに基づくモデリング解析（母集団薬物動態解析、母集団薬物動態／薬力学解析及び曝露－反応解析）に基づいて評価した。

ソマプシタンの臨床薬理開発プログラムの目的は以下のとおりである。

- AGHD 患者及び健康被験者（日本人を含む）におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討する
- ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性をノルディトロピンと比較する
- ソマプシタンの AME を検討する
- 内因性及び外因性民族的要因がソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性に与える影響を評価する
- ソマプシタンを等モルで投与したときの 2 つのソマプシタン製剤（5 mg 製剤と 10 mg 製剤）の生物学的同等性を評価する

主要な試験デザインの概要を表 2.5.3-1（臨床薬理試験）及び表 2.5.4-1（第 3 相試験）に示す。

**表 2.5.3-1 臨床薬理試験の主要な試験デザインの概要**

| 試験 ID（実施国） | 試験デザイン及び試験期間 | 曝露被験者数（男性／女性）、年齢 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|
| 健康被験者及び特別な患者集団 | | | |
| 3915 試験（ドイツ） | ヒトへの初回投与<br>安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用<br>無作為割り付け、単回及び反復投与、用量漸増、二重盲検、プラセボ対照<br>試験期間：4 週間 | 単回投与パート<br>健康被験者 40 例（40/0）、22–43 歳 | 単回投与パート<br>5 コホート<br>ソマプシタン（0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg）又はプラセボ単回皮下投与 |
| | | 反復投与パート<br>日本人健康被験者 [a]32 例（32/0）、23–38 歳<br>非アジア人健康被験者 [a]33 例（33/0）、22–45 歳 | 反復投与パート<br>4 コホート<br>ソマプシタン（0.02、0.08、0.16 及び 0.24 mg/kg）又はプラセボ週 1 回皮下投与 |
| 4237 試験（オランダ） | 吸収、代謝及び排泄<br>単回投与、非盲検<br>試験期間：5 週間 | 健康被験者 7 例（7/0）、45–62 歳 | ソマプシタン 6 mg を含有する[$^3$H]-ソマプシタン（20 MBq まで） |

| 試験 ID（実施国） | 試験デザイン及び試験期間 | 曝露被験者数（男性／女性）、年齢 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|
| | | | 皮下投与 |
| 4297 試験（ドイツ） | 腎機能障害を有する被験者の安全性、薬物動態、薬力学的作用<br>反復投与、非盲検<br>試験期間：約 6 週間 | 健康被験者 15 例<br>腎機能障害を有する被験者 29 例<br>計 44 例<br>（25/19）、28−74 歳 | ソマプシタン 0.08 mg/kg<br>3 週間週 1 回皮下投与 |
| 4298 試験（スロバキア） | 肝機能障害を有する被験者の安全性、薬物動態、薬力学的作用<br>反復投与、非盲検<br>試験期間：約 6 週間 | 健康被験者 16 例<br>肝機能障害を有する被験者 18 例<br>計 34 例<br>（15/19）、37−69 歳 | ソマプシタン 0.08 mg/kg<br>3 週間週 1 回皮下投与 |
| 4491 試験（ドイツ） | 2 つのソマプシタン製剤の生物学的同等性、薬物動態及び薬力学的作用<br>単回投与、二重盲検、3 期、クロスオーバー<br>試験期間：約 10 週間 | 健康被験者 33 例<br>（27/5）[b]、22−45 歳 [b] | 2 製剤〔5 mg/1.5 mL 製剤（5 mg 製剤）及び 10 mg/1.5 mL 製剤（10 mg 製剤）〕を用いて、ソマプシタン 0.04 mg/kg を等モルで単回皮下投与（5 mg 製剤の単回投与 1 回及び 10 mg 製剤の単回投与 2 回） |
| AGHD 患者 | | | |
| 3947 試験（デンマーク、スウェーデン） | 安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用<br>無作為割り付け、反復投与、逐次投与、非盲検、実薬（ノルディトロピン）対照<br>試験期間：4 週間 | AGHD 患者 34 例<br>（25/9）、21−69 歳 | ソマプシタン（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）<br>週 1 回皮下投与<br>ノルディトロピン（試験前における用量）<br>1 日 1 回皮下投与 |

[a] In trial 3915, Japanese passport and Japanese born parents was required for Japanese subjects, non-Asian born parents were required for Non-Asian subjects.

[b] In trial 4491, the number of male and female subjects and age range were based on 32 subjects who were exposed to all three treatments of somapacitan (Module 2.7.1.2).

ソマプシタンの非臨床開発プログラムの一部として、ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性の評価に関連して、ヒト生体試料（ヒト肝細胞及びヒト血漿）を用いた *in vitro* 試験でも評価を行った。

- 肝細胞を用いた代謝に関する i*n vitro* 試験（211343 試験）
- 血漿タンパク結合に関する *in vitro* 試験（211127 試験）

6 つの臨床薬理試験における、健康被験者（日本人被験者を含む）、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者及び AGHD 患者を対象としてソマプシタンの単回投与又は週 1 回反復投与後の血中濃度－時間推移プロファイル（各被験者から多数回の検体採取により得られたデータに基づく）を用いて、

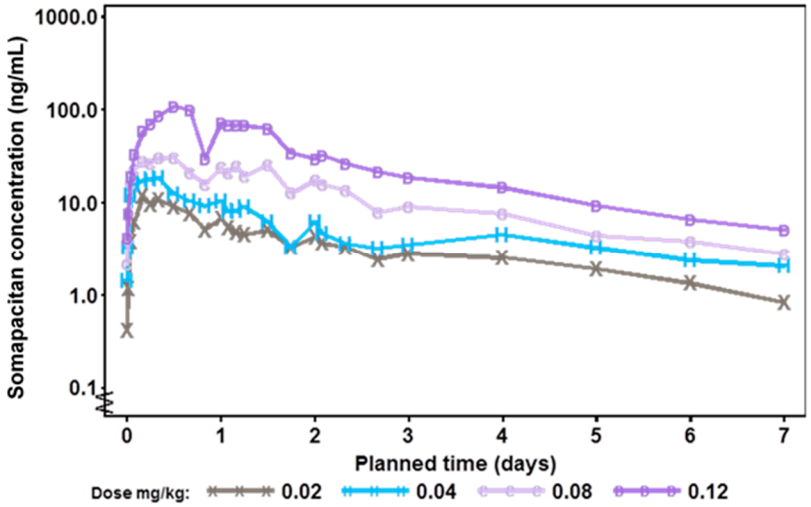
ソマプシタン皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用の特性を詳細に評価した。さらに、第 3 相試験のモデリング解析〔各被験者から少数回の検体採取により得られたデータに基づく（試験期間全体を通して選択した来院の 1 時点で採取した検体。ソマプシタンの予想されるトラフ値及び $C_{max}$ 付近で採取された検体を含む）〕により薬物動態及び薬力学的作用の特性を評価した。

ソマプシタンの薬物動態特性は、ソマプシタン濃度－時間推移曲線から算出される薬物動態に関する標準的なエンドポイントを用いて評価した。ソマプシタンの薬力学的作用の特性は IGF-I 反応（GH の作用に関するバイオマーカー）により評価した。IGF-I の 90%超が結合蛋白（IGFBPs）に結合し、主に IGFBP-3 に結合するため、IGFBP-3 を補足的なバイオマーカーとして用いた。IGFBP-3 の結果は IGF-I の結果と一致しており、本概括評価には提示しないが、個々の治験総括報告書に示す。試験間、ならびに性別及び年齢に依存せずに IGF-I の比較が可能となるよう、IGF-I 標準偏差（SD）スコアを用いた。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す。

評価方法の詳細は Module 2.7.2.1.4 に提示する。ソマプシタン及びノルディトロピン（hGH）の測定方法の詳細は Module 2.7.1.1.3 に提示する。

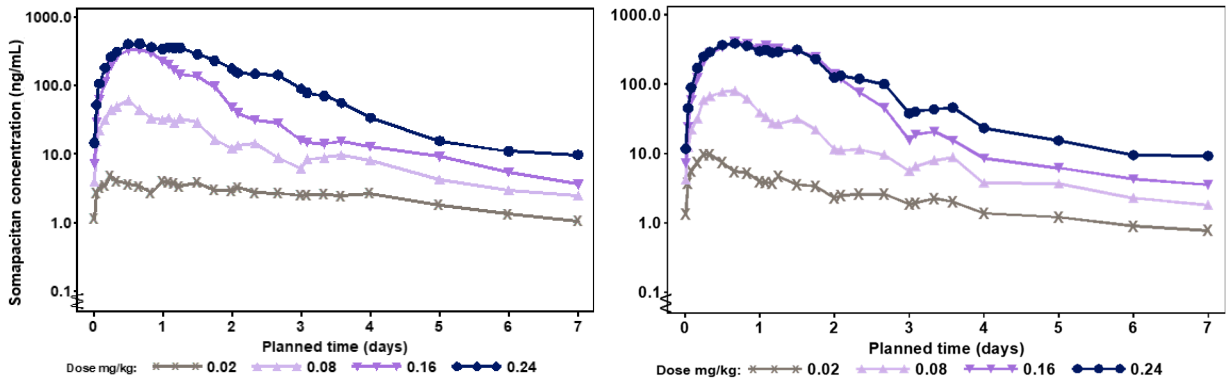
### 2.5.3.2 薬物動態の特性

ソマプシタンの薬物動態特性は、ヒトにおいて週 1 回投与に適したものであった。AGHD 患者（3947 試験）及び健康被験者（3915 試験）では、ソマプシタンの週 1 回投与を 1～2 回実施後に定常状態に到達した（図 2.5.3-1 及び図 2.5.3-2）。定常状態では、ソマプシタンは投与後 1 日以内に最高濃度に達し、平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイルから 1 週間の投与間隔の終了まで曝露が持続することが示された。




**Note:** Somapacitan concentrations are displayed on a log scale.

図 2.5.3-1 AGHD 患者を対象とした定常状態（4 回目の投与後）における平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（3947 試験）




**Note:** Somapacitan concentrations are displayed on a log scale.

**図 2.5.3-2　　非アジア人健康被験者（左）及び日本人健康被験者（右）を対象とした定常状態（4 回目の投与後）における平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（3915 試験）**

3915 試験では、用量範囲を通じて、平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイルは、日本人健康被験者と非アジア人健康被験者で同様であった（図 2.5.3-2）。3915 試験で日本人及び非アジア人健康被験者に対しソマプシタンを反復投与した結果、ソマプシタンの $AUC_{0-168h}$ 及び $C_{max}$ の平均は用量増加に伴い大きくなった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-2）。

ソマプシタンは、3947 試験の AGHD 患者で検討した臨床用量（0.02～0.12 mg/kg/週）でほぼ線形の薬物動態を示した。この用量範囲内では、ソマプシタンの $AUC_{0-168h}$ 及び $C_{max}$ は用量増加に伴い大きくなった。この増加は用量比例的であり、$AUC_{0-168h}$ 及び $C_{max}$ の doubling constant（用量を 2 倍にした時の増加率を表す定数）は、それぞれ 2.19 及び 2.18 であった。

3915 試験（反復投与パート）の、日本人及び非アジア人健康被験者で検討した高い用量では、定常状態でのソマプシタンの薬物動態は非線形であり、消失に飽和過程が示唆された（Module 2.7.2.3.1.5）。0.08 mg/kg 以下の用量では、日本人及び非アジア人健康被験者いずれにおいても、$AUC_{0-168h}$ には用量比例的な増大がみられたが、$C_{max}$ ではみられなかった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-3）。

ソマプシタンの曝露（$AUC_{0-168h}$ 及び $C_{max}$）について、日本人及び非アジア人健康被験者間で統計的に有意な差はみられなかった（表 2.5.3-2、人種間で共通の傾きを仮定した統計解析。日本人及び非アジア人被験者で傾きが等しいという帰無仮説に対する検定の p 値を脚注に示した）。

表 2.5.3-2　　日本人及び非アジア人健康被験者におけるソマプシタンの薬物動態に関するパラメータの統計解析（3915 試験）

| PK parameter | Dose Number | | Estimate | 95% CI | | p-value for test of slope = 1 | p-value for test of ratio = 1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Lower | Upper | | |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng*h/mL) | 1 | Slope | 1.52 | 1.3243 | 1.7115 | <0.0001 | |
| | | Ratio (JP/N-A) | 0.81 | 0.5636 | 1.1720 | | 0.2602 |
| | 4 | Slope | 1.58 | 1.3995 | 1.7581 | <0.0001 | |
| | | Ratio (JP/N-A) | 1.09 | 0.7755 | 1.5325 | | 0.6120 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1 | Slope | 1.65 | 1.4416 | 1.8596 | <0.0001 | |
| | | Ratio (JP/N-A) | 0.82 | 0.5519 | 1.2165 | | 0.3156 |
| | 4 | Slope | 1.68 | 1.4896 | 1.8645 | <0.0001 | |
| | | Ratio (JP/N-A) | 1.37 | 0.9563 | 1.9494 | | 0.0849 |

**Abbreviations**: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration time curve from time 0 to 168 hours; $C_{max}$ = maximum serum concentration; CI = confidence interval; JP = Japanese; N-A = non-Asian; PK = pharmacokinetics.

The common slope is estimated from the model: ln(PK)=intercept+trial_part+slope*ln(dose), where trial_part = Japanese, non-Asian.

Test for no difference in slopes between JP and N-A:

Dose 1 p-value(AUC)=0.6864, p-value($C_{max}$)=0.9898

Dose 4 p-value(AUC)=0.999, p-value($C_{max}$)=0.0877.

第 3 相試験のデータを用いたモデリング解析の結果により、臨床薬理試験の結果が確認された。第 3 相試験での用量調整後の維持用量による投与期間中のソマプシタンの平均投与量は 2.4 mg/週であった。予測される薬物動態プロファイルから、投与後 1 日以内に濃度のピークに到達し（$t_{max}$ は 5.8 時間）、1～2 回の投与で定常状態に達することが示された。定常状態では投与後 1 週間以内に循環血中のソマプシタンの 80%超が消失し、ソマプシタンは、最終投与後約 2 週間にわたり循環血中に認められた〔Module 2.7.2、図 2.7.2.3-6（B）〕。

AGHD 患者では、ソマプシタンの反復投与後に累積はほとんど又は全く認められなかった。3947 試験の AGHD 患者で検討したソマプシタンの臨床用量（0.02～0.12 mg/kg/週）では、平均累積率（$R_{acc}$）は 1～2 であった。第 3 相試験データに基づくモデリング解析では、$R_{acc}$ は 1.23 であり、臨床薬理試験の結果と一致していた。3 つの第 3 相試験の用量維持期間中のソマプシタンの曝露量は投与期間を通して一定であった。

第 3 相試験データに基づくモデリング解析により、共変量が皮下投与後のソマプシタンの曝露量に与える影響を評価した。用量維持期間中の定常状態では、ソマプシタン曝露量（$C_{avg}$）の被験者内変動（CV）は 37%と推定された。モデルで説明できない被験者間変動（CV）は、共変量を含めないモデルでは 49%、共変量を含めたモデルでは 22%であった（母集団薬物動態解析の最終モデルで求めた）。

したがって、観察された被験者間変動の 78%が共変量（体重、性別、経口エストロゲンの投与の有無、人種及び年齢）によって説明された〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.1〕。

6 つの臨床薬理試験での投与部位はいずれも大腿部であった。3 つの第 3 相試験では、投与部位を大腿部又は腹部とし、投与のたびにこれらの部位のなかでローテーションすることとしていた。したがって、第 3 相試験の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性のデータは、2 つの注射部位を区別することなく投与した場合で得られたものである。

詳細は、Module 2.7.2.3.1.1～2.7.2.3.1.8 に提示する。

### 2.5.3.3 分布、代謝及び排泄

ソマプシタンは高い血漿タンパク結合率を有し（>99%）、アルブミンが存在する組織中に分布すると予想される。ヒト血清中のアルブミンのモル濃度は、ヒトにおけるソマプシタンの最高治療濃度（モル濃度）の 100000 倍を超える。ラットに[$^{3}$H]-ソマプシタンを投与した分布に関する試験では、ソマプシタン関連物質は測定したすべての組織に分布しており、腎皮質での濃度が最も高かった。モデリング解析に基づく分布容積（V/F）は 14.6 L と推定され、ヒトアルブミンと一致していた（13.6 L）[34,35,36]。

ソマプシタンは広範な代謝を受け代謝物として排泄される。尿中及び糞中にはソマプシタン未変化体は認められず、ソマプシタン関連物質が尿中（主な排泄経路）に 80.9%、糞中に 12.9%排泄された。主要な 3 種類の代謝物がヒト血漿中で同定されたが、そのすべてがヒトよりも毒性試験に用いた動物種（ラット）で、高濃度で認められた。

AGHD 患者（3947 試験）では終末相半減期は 2～3 日であり、これはモデリング解析から推定された終末相半減期（69.2 時間）と一致していた。

詳細は、Module 2.7.2.3.1.9～2.7.2.3.1.10 に提示する。

### 2.5.3.4 薬力学的作用の特性

ソマプシタンの週 1 回投与を 1～2 回実施後に IGF-I 反応が定常状態に到達し、ソマプシタン投与後の IGF-I 反応の累積はわずかであり、初回投与後から安定したトラフ値が得られた。このことは、ソマプシタンの薬物動態プロファイルと一致していた。AGHD 患者（3947 試験）では、ソマプシタンの週 1 回投与により、検討したすべての用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg/週）でベースラインと比較して IGF-I 値（IGF-I SD スコア）が増加した（図 2.5.3-3）。0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg 投与後の定常状態における IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $C_{max}$ を 0.02 mg/kg 投与後に対して対比較した結果では、IGF-I は用量依存的に大きくなり、0.08 mg/kg 及び 0.12 mg/kg 投与後において最も顕著であった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-9）。第 3 相試験において用量調整期間に増量又は減量を行った被験者の IGF-I データにおいても、IGF-I の用量－反応関係が示された〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-4〕。

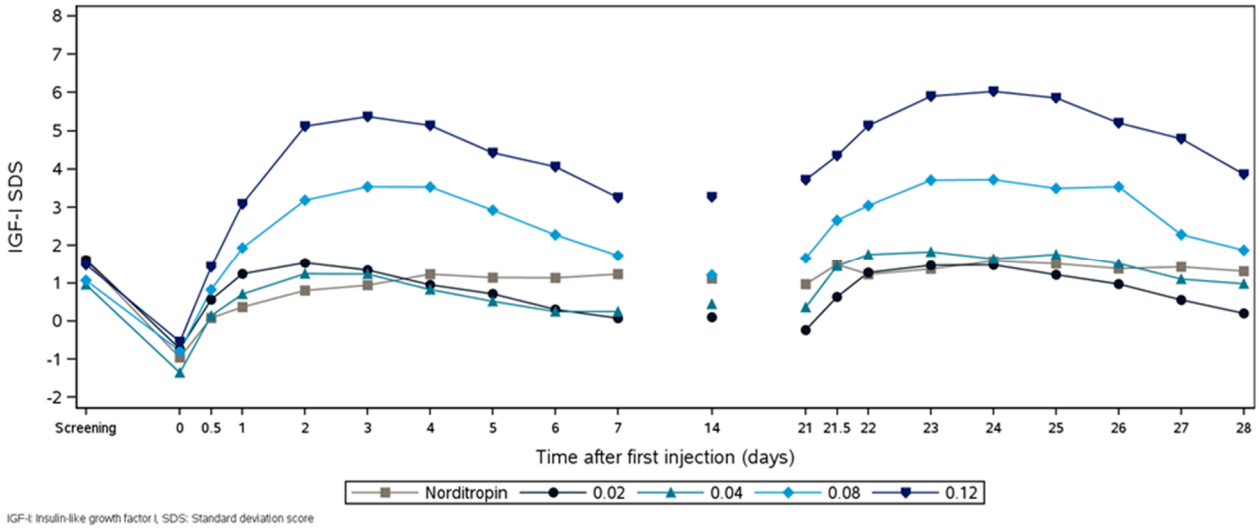



図 2.5.3-3　　AGHD 患者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3947 試験）

ソマプシタン投与後の IGF-I SD スコア推移プロファイルの用量依存的な増加は、非アジア人及び日本人健康被験者で同様であった（図 2.5.3-4 及び図 2.5.3-5）。さらに、ソマプシタン投与後の定常状態における IGF-I 反応（IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $C_{max}$）は、体重当たりの用量が同じ場合では、日本人及び非アジア人健康被験者で同様であった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-8）。

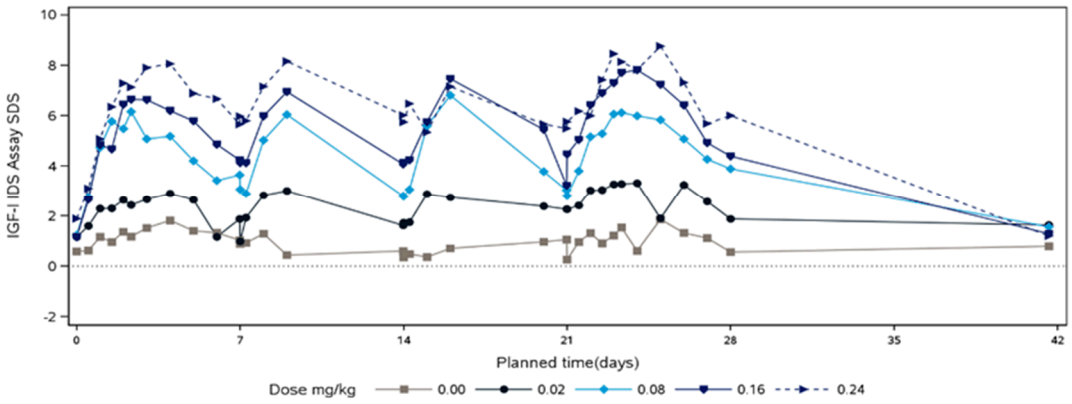



図 2.5.3-4　　非アジア人健康被験者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3915 試験）

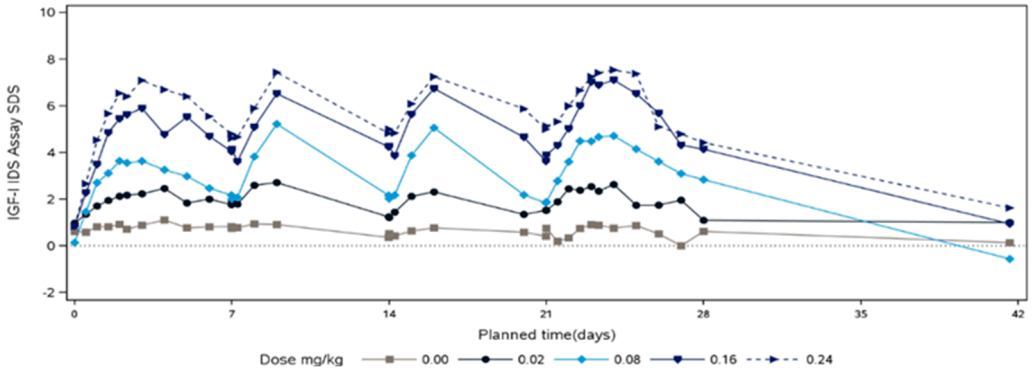



図 2.5.3-5　　日本人健康被験者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3915 試験）

IGF-I に関するエンドポイント（IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $C_{max}$）について、日本人及び非アジア人健康被験者間で統計的に有意な差はみられなかった（表 2.5.3-3、用量と人種グループの交互作用がないことを仮定した統計解析。用量と人種グループの交互作用がないという帰無仮説に対する検定の p 値を脚注に示す）。

表 2.5.3-3　　日本人及び非アジア人健康被験者における薬力学的作用に関するパラメータ（IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $C_{max}$）の統計解析（3915 試験）

| PD parameter | Dose number | Estimated treatment ratio (Japanese/non-Asian) | 95% CI Lower | 95% CI Upper | p-value for test of ratio =1 |
|---|---|---|---|---|---|
| IGF-I $AUC_{0\text{-}168h,}$ | 4 | 0.96 | 0.8840 | 1.0446 | 0.3403 |
| IGF-I $C_{max}$ | 4 | 0.95 | 0.8761 | 1.0366 | 0.2538 |

**Abbreviations**: IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the IGF-I concentration time-curve from time 0 to 168 hours; CI = confidence interval; IGF-I $C_{max,}$ = maximum serum IGF-I concentration; IGF-I = insulin-like growth factor I; JP = Japanese, N-A = Non-Asian; PD = pharmacodynamics

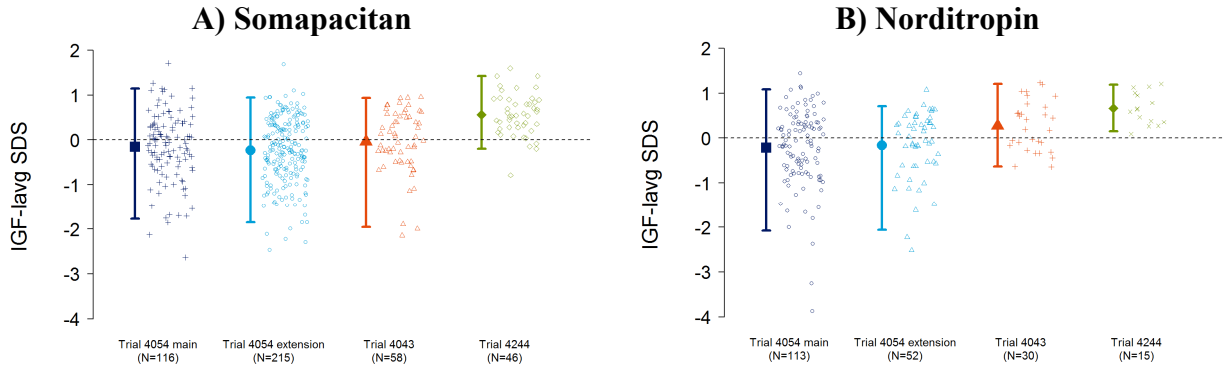
The ratio between JP and N-A is estimated from the model (placebo subjects not included): ln(PD)=ln(IGF-I at time 0)+trial_part+dose(as a factor), where trial_part = Japanese, non-Asian.

Test for no trial_part by dose interaction: Dose 4 p-value (AUC)=0.4906, p-value ($C_{max}$) = 0.2628.

IGF-I 反応は投与後 2～4 日にピークに到達し（図 2.5.3-3）、ソマプシタンの曝露量のピークへの到達（投与後 1 日以内）よりもやや遅かった。IGF-I 反応がソマプシタンの曝露量の増加と比較して遅れることは、第 3 相試験データのモデリング解析に基づくシミュレーションによっても確認された。ソマプシタンの曝露量は投与後約 6 時間でピーク値に達し、ピークとトラフの比は比較的大きかったが、IGF-I のプロファイルは約 2 日後にピーク値に達し、その後の 5 日間で投与前の値まで徐々に近づいたため、1 回の投与間隔内での変動は小さかった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-14）。

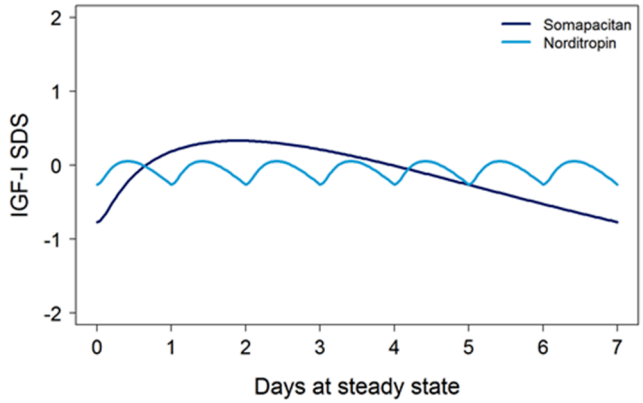
3947 試験では、IGF-I 反応は、ノルディトロピン 0.004 mg/kg の 1 日 1 回投与とソマプシタン 0.02 mg/kg 及び 0.04 mg/kg の週 1 回投与で同様であり（図 2.5.3-3）、IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $C_{max}$ について、統計的な有意差はみられなかった〔治験総括報告書、3947 試験（M 5.3.3.2）Table 11-6〕。

第 3 相試験においても、定常状態における IGF-I SD スコアの平均（IGF-$I_{avg}$ SD スコア）は、ソマプシタン週 1 回投与後とノルディトロピン 1 日 1 回投与後で同様であった（図 2.5.3-6）。ただし、ソマプシタンの週 1 回投与の IGF-I SD スコアのプロファイルをノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較したところ、ピーク値とトラフ値の差は大きかったが、1 週間における日間の変動は小さかった（図 2.5.3-7）。ソマプシタンの週当たりの平均投与量（2.4 mg/週）は、ノルディトロピンのほぼ 1 週間分の投与量（0.3 mg/日の 7 倍で、2.1 mg/週）に相当した〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-14A 及び Table 5-3〕。




Data are individual response estimates at the fixed dose levels in the periods after titration as observed in phase 3 (small open symbols) and mean estimates with 90% ranges (large closed symbols with error bars).

図 2.5.3-6　ソマプシタン週 1 回投与後とノルディトロピン 1 日 1 回投与後の定常状態における IGF-I SD スコアの平均（IGF-$I_{avg}$ SD スコア）（4054 試験、4043 試験及び 4244 試験）




Data are means of individual IGF-I SDS profiles using the final PK/PD models of somapacitan (average dose 2.4 mg weekly) and Norditropin (average dose 0.3 mg daily). Data from trials 4054, 4043 and 4244.

図 2.5.3-7　ソマプシタン投与後とノルディトロピン投与後の定常状態における IGF-I SD スコアのプロファイル（シミュレーション）

詳細は、Module 2.7.2.3.2.2～2.7.2.3.2.5 に提示する。

### 2.5.3.5 内因性及び外因性民族的要因がソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性に与える影響

臨床薬理試験（各試験及び併合解析）及び第 3 相試験データを用いたモデリング解析に基づき、内因性及び外因性民族的要因がソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性に与える影響を評価した。評価した因子は体重、性別（及び経口エストロゲンの投与）、年齢、人種、腎機能障害及び肝機能障害であった。結果を以下に要約し、詳細を Module 2.7.2.3.3 に記載する。

**体重**

モデリング解析により、性別、年齢及び人種に関係なく、体重が重いほど曝露量は小さかったが、この影響は、体重が重い被験者ではベースラインの IGF-I SD スコアが大きく、ソマプシタンへの反応性が大きかったことにより相殺された。その結果、ソマプシタンの用量－反応関係は体重に依存しないことが示唆された。したがって体重に基づく用量調整は不要であると考えられる。

**年齢**

薬物動態の併合データに基づくと、非高齢（65 歳未満）被験者（43 例）と比較して高齢（65 歳以上）被験者（3 例）でソマプシタンの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $C_{max}$）が大きいことが示唆された。モデリング解析でも、非高齢（65 歳未満）被験者と比較して高齢（65 歳以上）被験者で曝露量が大きかった。しかし、同じ曝露量の場合、ソマプシタンに対する反応性は非高齢被験者と比較して高齢被験者で小さかった。これらを考慮すると、IGF-I の目標値に到達するために必要な用量は、非高齢被験者よりも高齢被験者でやや少なくなると考えられる。添付文書では、高齢者に対し、ソマプシタンによる治療を低用量から開始することを推奨しており、これはノルディトロピンの海外における添付文書[37]とも一致している。

**性別**

薬物動態の併合データに基づくと、男性被験者と比較して女性被験者でソマプシタンの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $C_{max}$）が小さいことが示唆された。モデリング解析でも、男性被験者と比較して、女性被験者、特に、経口エストロゲンを投与している女性被験者では、体重に関係なく男性被験者より曝露量が小さかった。IGF-I 反応は女性で小さいため、男性と同様の IGF-I の目標値を達成するには、女性、特に、経口エストロゲンを投与している女性では、より高い開始用量が必要になると考えられる。添付文書では、経口エストロゲンを投与している女性に対し、ソマプシタンによる治療を高用量から開始することを推奨しており、これはノルディトロピンの海外における添付文書 [37] とも一致している。

**人種**

日本人及び非アジア人健康被験者を対象とした臨床薬理試験（3915 試験）では、体重当たりの用量が同じ場合では、ソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応は日本人と非アジア人健康被験者で同様であった。モデリング解析では、同一用量での曝露量は、日本人被験者で白人被験者よりやや大きく、非日本人アジア人被験者で最も小さかった。しかし、同一用量での IGF-I 反応には人種の影響はみられず、人種に基づく用量調整は不要であると考えられる。

**腎機能障害**

腎機能障害を有する場合では、ソマプシタンの曝露量が大きくなり、このことは、重度の腎機能障害の被験者及び血液透析を必要とする被験者で最も顕著であった（4297 試験）。正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害の被験者及び血液透析を必要とする被験者の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比は、それぞれ 1.75 及び 1.63 であった。ソマプシタンの曝露量は、GFR の低下に伴い大きくなる傾向がみられた。IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ は、中等度及び重度の腎機能障害の被験者ならびに血液透析を必要とする被験者でより大きく、正常な腎機能を有する被験者に対する中等度及び重度の腎機能障害の被験者ならびに血液透析を必要とする被験者の IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比は、それぞれ 1.35、1.40 及び 1.24 であった。腎機能障害を有する患者では、必要量は低い可能性があるが、臨床現場ではソマプシタンの用量は個別に調整されるため、腎機能障害を有する患者に対する特別な推奨用量を設定しないことは妥当であると考えられる。

**肝機能障害**

肝機能障害を有する場合では、ソマプシタンの曝露量が大きくなり、このことは、中等度の肝機能障害の被験者で顕著であった（4298 試験）。正常な肝機能を有する被験者に対する中等度の肝機能障害の被験者の比は $AUC_{0\text{-}168h}$ で 4.69、$C_{max}$ で 3.52 であった。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、正常な肝機能を有する被験者と比較して IGF-I 濃度が低く、正常な肝機能を有する被験者に対する IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比は、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 0.85 及び 0.75 であった。定常状態におけるソマプシタン曝露量は、血清ビリルビン及びプロトロンビン時間のベースライン値が高い被験者、血清アルブミンのベースライン値が低い被験者で大きかった。中等度の肝機能障害を有する患者では、必要量は高い可能性があるが、臨床現場ではソマプシタンの用量は個別に調整されるため、肝機能障害を有する患者に対する特別な推奨用量を設定しないことは妥当であると考えられる。

### 2.5.3.6 薬物相互作用

他の GH 製剤とソマプシタンで、薬物相互作用が異なるということは示唆されていない。ソマプシタンのペプチド骨格は、hGH 製剤の骨格の非受容体結合領域のアミノ酸 1 個が置換されているのみであ

り、両者は非常に類似しており、その作用機序はヒト成長ホルモンと同じである。そのため、ソマプシタンは現在市販されている GH 製剤のクラスエフェクトを有すると考えられる。

分子量が大きいことから（23.3 kDa）、ソマプシタンの未変化体が小胞体に取り込まれる可能性は低いと考えられるため、ソマプシタンの未変化体がシトクロム P450（CYP450）の活性を直接阻害する可能性は低いと考えられる。ただし、これよりも小さいソマプシタンの複数の代謝物が CYP450 系に影響を与える可能性は否定できない。これらの代謝物の理論上考えられる CYP450 系を介した薬物相互作用については、GH 製剤のクラスラベリングに含まれていると考えられる。

ヒト血清中のアルブミンのモル濃度は、定常状態におけるソマプシタンのモル濃度（最高治療濃度）の 100000 倍を超える。このように、ソマプシタンに対してアルブミンの量が圧倒的に多いため、アルブミンとの結合が置換されることによる薬物相互作用の可能性は非常に低いと考えられる。

### 2.5.3.7 QTc

第 3 相試験である 4054 試験で収集した心電図データに基づき、ソマプシタンが再分極に影響を与える潜在的影響について検討した。ICH E14「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」[38]及び FDA からの助言に従い、心電図データは、ベースライン時、及び予測されるソマプシタンの $C_{max}$ 到達時点に近い、投与期間中の複数の時点で収集した。QTc 間隔を心拍数で補正する際には、ICH E14 Q&As (R3), Q1.5, 2016[39]に従い、成人において適切な補正方法と考えられる Fridericia 補正式を用いた。

ソマプシタンの $C_{max}$ 到達時点に近い来院で心電図データを得るため、来院 13 及び 26 は投与後 24 時間以内に実施するよう計画した。被験者の大多数において、ソマプシタンの $C_{max}$ 到達が予測される時間内に心電図を評価した。

QTcF 間隔（QTcF 間隔の絶対値及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量）の記述統計量及びカテゴリー別の要約に基づくと、プラセボ及びノルディトロピンと比較してソマプシタンで QTc 間隔延長のリスクが大きくなることは示唆されなかった。さらに、来院 13 及び 26（ソマプシタンの $C_{max}$ 到達時点に近い来院）での QTcF 間隔のベースラインからの変化量とこれらの 2 回の来院時に測定したソマプシタン濃度との間に相関関係は認められなかった。

心電図データの全体的な解釈及び催不整脈作用のシグナルである可能性がある有害事象の評価からも、安全性上の懸念は示されなかった（2.5.5.9.6）。

詳細は Module 2.7.2.4.2 に提示する。

## 2.5.4　有効性の概括評価

### 2.5.4.1　　ソマプシタンの臨床的有効性評価の概要

AGHD 患者を対象としたソマプシタンの臨床的有効性は、以下の完了した 3 つの第 3 相試験で評価した。

- 4054 試験：hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者を対象として有効性及び安全性を評価した第 3 相検証的試験
- 4244 試験：hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象として安全性及び有効性を評価した第 3 相試験
- 4043 試験：hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象として安全性を評価した第 3 相試験

3 つの試験の主要な試験デザインの概要を表 2.5.4-1 に示す。

4054 試験は、有効性の指標として、ソマプシタンのプラセボに対する優越性を検証するようにデザインされた試験である。当該試験は、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、並行群間、プラセボ対照（二重盲検）、実薬対照（非盲検）試験であった。hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者を対象に、ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボの週 1 回投与と比較し、副次的な評価としてノルディトロピンの 1 日 1 回投与との比較も行った。プラセボとの比較を二重盲検下で行うことで、ソマプシタンの治療効果の評価が可能となった。AGHD 患者の標準治療であり、有効性及び安全性プロファイルがよく知られている hGH 製剤の 1 日 1 回投与との副次的な比較のため、ノルディトロピンを実薬対照として選択した。実施可能性の観点からダブルダミーは適切ではないと考えられたため、ノルディトロピンに対しては非盲検とした。プラセボに対するソマプシタンの臨床的有効性を検証するため、当該試験では 35 週間の主要試験期間〔34 週間の投与期間（8 週間の用量調整期間＋26 週間の用量維持期間）＋1 週間の wash-out 期間〕を設けた。主要試験期間終了後、53 週間の非盲検の延長期間〔52 週間の投与期間（8 週間の用量調整期間＋44 週間の用量維持期間）＋1 週間の wash-out 期間〕を設け、ソマプシタンの長期投与における効果の持続及び安全性について探索的に評価した。被験者は、主要試験期間にソマプシタン、ノルディトロピン又はプラセボのいずれかの投与を受けるよう 2：2：1 の比率で無作為割り付けされた。主要試験期間終了後、プラセボを投与していた被験者は、ソマプシタンの投与に切り替えた。ノルディトロピンを投与していた被験者は、ソマプシタン又はノルディトロピンのいずれかの投与を受けるよう 1：1 の比率で再度無作為割り付けされた。

4244 試験は、国内、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、並行群間、実薬対照試験であった。当該試験は、hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象に、52 週間投与におけるソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与（割り付け比率は 3：1）の安全性及び有効性を比較する

よう計画された。当該試験は、20 週間の用量調整期間及び 32 週間の用量維持期間、ならびに 1 週間の wash-out 期間からなる。

4043 試験は、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、並行群間、実薬対照試験であった。当該試験は、hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象に、26 週間投与におけるソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与（割り付け比率は 2：1）の安全性を比較するよう計画された。当該試験は、8 週間の用量調整期間及び 18 週間の用量維持期間、ならびに 1 週間の wash-out 期間からなる。

4244 試験及び 4043 試験のプライマリーエンドポイントは安全性であるが、両試験とも検証的試験である 4054 試験と類似した試験デザインを用いて実施した。したがって、ソマプシタンの有効性について包括的なエビデンスを示すため、2 つの試験を有効性の評価に含めた。

表 2.5.4-1 第 3 相試験の主要な試験デザインの概要

| 試験 ID（実施国） | 試験デザイン及び試験期間 | 曝露被験者数（男性／女性）、年齢 | 用法・用量 | プライマリーエンドポイント |
|---|---|---|---|---|
| hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者 | | | | |
| 4054 試験（オーストラリア、ドイツ、インド、日本、ラトビア、リトアニア、マレーシア、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スウェーデン、トルコ、ウクライナ、英国、米国） | 有効性及び安全性<br>35 週間（34 週間の投与期間＋1 週間の wash-out 期間）の主要試験期間とそれに続く 53 週間（52 週間の投与期間＋1 週間の wash-out 期間）の非盲検の延長期間で、ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性をプラセボの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較する、無作為割り付け、並行群間、プラセボ対照（二重盲検）、実薬対照（非盲検、ノルディトロピン）試験<br>試験期間：88 週間（投与期間：86 週間） | hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者 300 例（日本人被験者 46 例）（145/155）、23−77 歳 | 主要試験期間<br>ソマプシタン及びプラセボ：週 1 回皮下投与<br>開始用量：年齢別に設定 [a]<br>用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施<br>ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与<br>開始用量：年齢別に設定 [b]<br>用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施<br>8 週間の用量調整期間＋26 週間の用量維持期間<br>延長期間<br>ソマプシタン：週 1 回皮下投与<br>ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与<br>8 週間の用量調整期間＋44 週間の用量維持期間 | 躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから主要試験期間の投与終了時（投与後 34 週）までの変化量 |
| hGH 製剤で治療中の AGHD 患者 | | | | |
| 4244 試験（日本） | 安全性及び有効性<br>ソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与の安全性を評価する、無作為割り付け、並行群間、非盲検、実薬対照（ノルディトロピン）試験<br>試験期間：53 週間（投与期間：52 週間） | hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者 62 例（33/29）、20−75 歳 | ソマプシタン：週 1 回皮下投与<br>開始用量：年齢別に設定 [a]<br>用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施<br>ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与<br>開始用量：年齢別に設定 [b]<br>用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施<br>20 週間の用量調整期間＋32 週間の用量維持期間 | 治験薬の初回投与から試験期間終了時まで（フォローアップ期間を含む 53 週間）の有害事象（注射部位反応を含む）の発現頻度 |

| 試験 ID（実施国） | 試験デザイン及び試験期間 | 曝露被験者数（男性／女性）、年齢 | 用法・用量 | プライマリーエンドポイント |
|---|---|---|---|---|
| 4043 試験（ドイツ、デンマーク、フランス、日本、スウェーデン、英国） | 安全性<br>ソマプシタンの週 1 回投与及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与の安全性を評価する、無作為割り付け、並行群間、非盲検、実薬対照（ノルディトロピン）試験<br>試験期間：27 週間（投与期間：26 週間） | hGH 製剤で治療中の AGHD 患者 92 例（日本人被験者 17 例）（50/42）、19−77 歳 | ソマプシタン：週 1 回皮下投与<br>開始用量：年齢別に設定 [a]<br>用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施<br>ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与<br>開始用量：年齢別に設定 [b]<br>用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施<br>8 週間の用量調整期間＋18 週間の用量維持期間 | ベースラインから投与期間終了時まで（26 週間）の有害事象（注射部位反応を含む）の発現頻度 |

[a]The starting dose of somapacitan was 1.5 mg/week for patients ≤60 years of age and 1.0 mg/week for patients >60 years of age; female patients on oral oestrogen irrespective of age started at 2.0 mg/week.

[b]The starting dose of Norditropin was 0.2 mg/day for patients ≤60 years of age and 0.1 mg/day for patients >60 years of age; female patients on oral oestrogen irrespective of age start at 0.3 mg/day.

すべての第 3 相試験において、ソマプシタン、プラセボ又はノルディトロピンの投与は、開始用量、及び IGF-I SD スコアに基づく推奨用量調整法を規定した用量調整アルゴリズムに従って実施された。臨床薬理試験（3915 試験及び 3947 試験）では体重当たりの固定用量を用いていたが、第 3 相試験ではいずれも個別の用量調整法を選択した。過去の臨床試験の結果から、体重当たりの固定用量で投与を受けている被験者より個別の用量調整法による投与を受けている被験者で有害事象の頻度が低いことが示されており [6]、現在の AGHD 患者に対する GH 治療の実臨床でも個別の用量調整法が用いられている[40,41]。IGF-I は GH を介する作用のバイオマーカーであることから[42]、血清中 IGF-I SD スコアを用量調整の指標として選択した。各試験において治験実施医療機関の間で統一した治療を行えるように、用量調整アルゴリズムを作成した。このアルゴリズムでは IGF-I SD スコアの目標値及び IGF-I SD スコアに応じて推奨されるソマプシタン（又はプラセボ）又はノルディトロピンの用量調整を規定した。各試験の用量調整期間における最終の用量調整後、残りの試験期間では各被験者の用量は固定とした。第 3 相試験の試験対象集団に応じ、やや異なる IGF-I SD スコアの目標値の範囲を設定した。各試験で設定した用量調整期間での IGF-I に基づく用量調整とは別に、試験期間を通して、GH 関連の有害事象が発現した場合には治験責任医師の判断により用量の減量を検討できることとした。

第 3 相試験で検討した有効性エンドポイントの概要を表 2.5.4-2 に示す。4054 試験（検証的試験）のプライマリーエンドポイントは躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから主要試験期間の投与終了時（投与後 34 週）までの変化量とした。体組成は二重エネルギーX 線吸収法（DXA）を用いて測定し、躯幹部体脂肪率（%）は躯幹部体脂肪量（kg）を躯幹部体脂肪量（kg）と躯幹部除脂肪体重（kg）の和で除した値の 100 倍と定義した。4244 試験では、コンピュータ断層撮影法（CT）により測定した腹部脂肪組織コンパートメント〔総脂肪組織（TAT）、皮下脂肪組織（SAT）及び腹腔内又は内臓脂肪組織（VAT）を含む〕のベースラインから投与期間終了時（投与後 52 週）までの変化量を評価した。

**表 2.5.4-2　有効性及び薬力学的作用に関するエンドポイント（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）**

| Endpoints | Trial 4054 (confirmatory) | Trial 4244 (Japan) | Trial 4043 |
|---|---|---|---|
| Body composition | Truncal fat %〔躯幹部体脂肪率（%）〕 (primary endpoint)<br>Visceral adipose tissue（内臓脂肪組織）<br>Truncal fat mass（躯幹部体脂肪量）<br>Android fat mass〔アンドロイド（男性型）脂肪量〕<br>Gynoid fat mass〔ガイノイド（女性型）脂肪量〕<br>Total fat mass（総脂肪量）<br>Truncal lean body mass（躯幹部除脂肪体重）<br>Appendicular skeletal muscle mass（体肢骨格筋量）<br>Total lean body mass（総除脂肪体重） | Total adipose tissue compartments（総脂肪組織）(TAT)<br>Subcutaneous adipose tissue compartments（皮下脂肪組織）(SAT)<br>Intra-abdominal or visceral adipose tissue compartments（腹腔内又は内臓脂肪組織）(VAT) | - |

| Endpoints | Trial 4054 (confirmatory) | Trial 4244 (Japan) | Trial 4043 |
|---|---|---|---|
| | Total bone mineral content（総骨塩量）(at week 87)<br>Total bone mineral density（総骨密度）(at week 87) | | |
| Body weight related parameters | Body weight<br>Waist circumference | - | - |
| Pharmacodynamics | IGF-I SDS<br>IGFBP-3 SDS | IGF-I SDS<br>IGFBP-3 SDS | IGF-I SDS<br>IGFBP-3 SDS |
| Cardiometabolic parameters | Blood lipids<br>IL-6<br>hsCRP | - | - |
| Patient-reported outcomes | TSQM-9<br>TRIM-AGHD<br>SF-36 | TSQM-9 | TSQM-9 |

**Abbreviations**: IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score; IGFBP-3 SDS = insulin-like growth factor binding protein - 3; IL-6 = interleukin 6; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; SF-36 = Short Form 36; TSQM-9 = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TRIM-AGHD = Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency.

解析対象集団を ICH E9[43]に従って事前に定義した。すべての試験において、有効性エンドポイントの評価には最大の解析対象集団〔full analysis set（FAS）〕を用いた。最大の解析対象集団には、無作為割り付けされ、無作為割り付けされた治療を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を含めた。例外的な場合に限り被験者を FAS から除外することとしていた。被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与した。4054 試験の延長期間には、有効性データは、主要試験期間で無作為割り付けされた治療及び延長期間で割り当てられた／無作為割り付けされた治療の組み合わせを用いて解析した。

試験デザイン及び統計解析手法の詳細は、Module 2.7.3.1.3 及び 2.7.3.1.4 に提示する。

### 2.5.4.2 試験対象集団の特性

4054 試験の対象集団は、hGH 製剤による治療歴がない、性別を問わない AGHD 患者であり、被験者の大部分（69.7%）が成人期に初めて診断された被験者であった。4054 試験の選択基準（スクリーニング時の IGF-I SD スコアが-0.5 未満）を反映し、ベースラインにおいて相当数の被験者の IGF-I SD スコアが-2 を下回っていた。平均年齢は 45.1 歳であり、大部分の被験者が 23～64 歳の年齢範囲に含まれた。平均 BMI は 27.4 kg/m$^2$ で、やや過体重の集団であることが示唆された。BMI 及びウエスト周囲径がプラセボ群で小さかったことを除けば、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった（表 2.5.4-3）。

4054 試験では、16 ヵ国から被験者を組み入れ（表 2.5.4-1）、被験者が組み入れられた主な国は、米国（26.3%）、日本（15.3%）、オーストラリア（10.0%）、インド及びルーマニア（いずれも 9.3%）

であった。人種の分布は、白人（66.7%）、アジア人（28.7%）及び黒人／アフリカ系アメリカ人（2.3%）であり、国際共同試験であることを反映していた（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-4）。

既往歴及び併発疾患は、試験対象集団である AGHD 患者を反映したものであった。4054 試験の試験対象集団である AGHD 患者で予想された通り、AGHD 患者でよくみられる下垂体機能低下症及び関連疾患、ならびに高血圧及び脂質異常症が高頻度で報告された。予想された通り、併用薬剤として AGHD 患者の併発疾患でよく使用される、テストステロン、チロキシン、ヒドロコルチゾン及び抗利尿ホルモン（デスモプレシン）が高頻度で報告された（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6）。

4244 試験の対象集団は、hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者であった。ベースラインに投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった（表 2.5.4-3）。hGH 製剤で治療中の集団であることを反映し、スクリーニング時の IGF-I SD スコアの平均は基準範囲内であった。

4043 試験の対象集団は、hGH 製剤で治療中の AGHD 患者であった。ベースラインに投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった（表 2.5.4-3）。スクリーニング時の IGF-I SD スコアの平均は基準範囲内であったが、ソマプシタン群では多くの被験者で IGF-I SD スコアが-2 を下回っていたことから、それらの被験者では試験前に受けていた hGH 製剤による治療が最適化されていなかったことが示唆された（試験前の hGH 製剤の平均用量：0.5 mg/日）〔治験総括報告書、4043 試験（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.3.5.7〕。4043 試験では、6 ヵ国（デンマーク、スウェーデン、ドイツ、フランス、英国及び日本）から被験者を組み入れ、このうち 58.7%が白人であり、19.6%がアジア人であった。フランスにおいて組み入れられた被験者 20 例については、フランス国内の規制により人種及び民族は報告されなかった。

第 3 相試験では 18 ヵ国から被験者を組み入れた（表 2.5.4-1）。様々な人種及び民族の被験者を組み入れたことで、この試験対象集団は世界的な人種及び民族の分布を反映していると考えられる。

表 2.5.4-3 第 3 相試験で無作為割り付けされた被験者の被験者背景及びベースライン特性

| | **Trial 4054 Somapacitan/Placebo/Norditropin** | **Trial 4244 Somapacitan/Norditropin** | **Trial 4043 Somapacitan/Norditropin** |
|---|---|---|---|
| Number of subjects | 120/61/119 | 46/16 | 61/31 |
| Age (years) | 44.6/45.0/45.7 | 54.1/49.3 | 48.1/51.7 |
| Age categories (%) | | | |
| 23−64 years (18−64 in trials 4244 and 4043) | 89.2/83.6/84.9 | 73.9/87.5 | 82.0/74.2 |
| ≥ 65 years | 10.8/16.4/15.1 | 26.1/12.5 | 18.0/25.8 |
| Sex (%, females/males) | (51.7/48.3)/(52.5/47.5)/(51.3/48.7) | (47.8/52.2)/(43.8/56.3) | (45.9/54.1)/(45.2/54.8) |
| Ethnicity (%, Hisp or Lat (or NA[a])/ not Hisp or Lat) | (5.0/95.0)/(6.6/93.4)/(6.7/91.6) | (0/100)/(0/100) | (0/78.7)/(0/77.4) |
| Race (%, White/Black or African American/Asian) | (68.3/1.7/28.3)/(68.9/3.3/26.2)/(63.9/2.5/30.3) | (0/0/100)/(0/0/100) | (59.0/0/19.7)/(58.1/0/19.4)[a] |
| Body weight (kg) | 76.2/69.8/76.0 | 69.4/67.9 | 82.1/81.0 |
| BMI (kg/m$^2$) | 27.9/26.1/27.7 | 26.4/24.8 | 28.6/28.5 |
| Waist circumference (cm) | 93.9/88.5/94.0 | - | - |
| GHD onset (%) | | | |
| Childhood (idiopathic) | 17.5/21.3/17.6 | 8.7/6.3 | 9.8/9.7 |
| Childhood (organic) | 14.2/11.5/10.1 | 10.9/6.3 | 29.5/22.6 |
| Adulthood | 68.3/67.2/72.3 | 80.4/87.5 | 60.7/67.7 |
| IGF-I SDS at screening | -2.58/-2.68/-2.53 | 0.64/0.88 | 0.28/0.91 |

**Abbreviations:** NA = not applicable.

**Notes:** Mean values presented for continuous parameters.

[a] Race and ethnicity were not reported for 20 patients in France due to local regulations.

### 2.5.4.3 体組成に関連するパラメータ

#### 2.5.4.3.1 4054 試験（国際共同試験、検証的試験）

躯幹部体脂肪率（%）は、ベースラインから投与後 34 週までにソマプシタン群では減少したが（-1.06%）、プラセボ群では増加した（0.47%）（表 2.5.4-4）。34 週の評価では、躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量の群間差の推定値は-1.53%（95%信頼区間：-2.68; -0.38、p 値：0.0090）であり、この差は統計的に有意で、ソマプシタンのプラセボに対する優越性が検証された。この主要解析に基づくソマプシタンのプラセボに対する優越性の結論は、副次的解析（MAR を仮定した解析）によって補足された。副次的解析において得られた躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量における群間差の推定値は主要解析の推定値と同様であり、これにより、主要解析の結果の安定性が確認された（表 2.5.4-4）。

日本人集団においても、躯幹部体脂肪率（%）の減少がみられ、ベースラインからの変化量の群間差の推定値は-1.76%であり（表 2.5.4-4）、全集団の結果（-1.53%）との一貫性がみられた。したがって、全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えられる。

表 2.5.4-4 躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量（プライマリーエンドポイント）（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験）

| | Somapacitan (N = 120) | Placebo (N = 61) | ETD | [95% CI] | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| **Observed values** | | | | | |
| Baseline | 39.11 | 36.90 | - | - | - |
| Week 34 | 37.80 | 37.86 | | | |
| **Change from baseline to week 34** | | | | | |
| Primary analysis of primary endpoint | -1.06 | 0.47 | -1.53 | [-2.68; -0.38] | 0.0090 |
| Secondary analysis of primary endpoint[a] | -1.10 | 0.55 | -1.65 | [-2.83; -0.47] | 0.0064 |
| Japanese patients only[b] | -1.98 | -0.21 | -1.76 | [-4.37; 0.84] | 0.1783 |

**Abbreviations**: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; GHD = growth hormone deficiency; N = number of patients in full analysis set.

**Notes**: Changes in truncal fat % from baseline to the 34 week's measurements was analysed using an analysis of covariance model with treatment, GHD onset type, sex, region, diabetic status and sex by region by diabetic status interaction as factors and baseline as a covariate incorporating a multiple imputation technique where missing week 34 values were imputed based on data from the placebo group.

[a] The secondary analysis of primary endpoint was based on an assumption of missing at random [MAR]. Patients without week 34 data for the primary endpoint were excluded from the analysis. Number of patients included in the secondary analysis of the primary endpoint: somapacitan: 114; placebo: 53. b The exploratory subgroup analysis of the primary endpoint was done by region, with region defined as a factor with 2 levels: Japan and all other countries. Number of Japanese patients: somapacitan: 18; placebo = 10.

内臓脂肪組織及びアンドロイド（男性型）脂肪量の減少、ならびに躯幹部体脂肪量の減少傾向など、その他の腹部脂肪を含む体組成に関連するパラメータを通じて、ソマプシタンの投与による減少がみ

られた（表 2.5.4-5）。内臓脂肪は代謝に関するリスク、とりわけ心血管系疾患リスクの重要な指標であり、内臓脂肪組織を減少させることは、特に臨床的に重要な意味があると考えられる[13,14]。

躯幹部除脂肪体重、総除脂肪体重及び体肢骨格筋量の増加をはじめとする、除脂肪体重に関するパラメータについても、プラセボ投与に対するソマプシタン投与の良好な効果がみられた（表 2.5.4-5）。

腹部脂肪組織コンパートメントの減少が認められ、同時に体肢骨格筋量及び総除脂肪体重の増加が認められたことから、ソマプシタンが、プラセボと比較して体組成に対して臨床的に意味のある効果を有し、AGHD の臨床的特徴である体組成異常を改善させると考えられる。

**表 2.5.4-5　体組成に関連するパラメータのベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験）**

| | Somapacitan (N = 120) | Placebo (N = 61) | ETD | [95% CI] | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Visceral adipose tissue ($cm^2$) | -10 | 3 | -14 | [-21; -7] | 0.0001 |
| Truncal fat mass (g) | -123 | 373 | -496 | [-1049; 57] | 0.0786 |
| Android fat mass (g) | -68 | 48 | -116 | [-223; -10] | 0.0326 |
| Gynoid fat mass (g) | 26 | 11 | 15 | [-144; 175] | 0.8511 |
| Total fat mass (g) | -31 | 236 | -266 | [-1197; 664] | 0.5746 |
| Truncal lean body mass (g) | 804 | 352 | 452 | [25; 880] | 0.0380 |
| Appendicular skeletal muscle mass (g) | 558 | -121 | 679 | [340; 1019] | 0.0001 |
| Total lean body mass (g) | 1394 | 250 | 1144 | [459; 1829] | 0.0011 |

**Abbreviations**: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment differences; GHD = growth hormone deficiency; N = number of patients in full analysis set.

**Notes**: Estimated change from baseline to the 34 week's measurements was analysed using an analysis of covariance model with treatment, GHD onset type, sex, region, diabetic status and sex by region by diabetic status interaction as factors and baseline as a covariate incorporating a multiple imputation technique where missing week 34 values were imputed based on data from the placebo group. Small variation in the number of patients included in the analysis across the secondary endpoints due to limitations in DXA capabilities.

延長期間においてプラセボ群からソマプシタン群に割り当てられた被験者でも、ソマプシタンによる体組成の改善がみられ、ソマプシタンの好ましい効果が示唆された。プラセボが投与された期間（34 週間）の躯幹部体脂肪率（%）の変化量の平均は、やや増加したが（37.00%から 37.86%）、その後の延長期間（52 週間）でソマプシタンを投与した後に、躯幹部体脂肪率（%）は（35.59%まで）減少した（表 2.5.4-6）。この群の被験者における、躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから延長期間終了時（投与後 87 週）までの変化量（推定値）は-2.28%であった。腹部肥満に関連するその他のパラメータ〔内臓脂肪組織、アンドロイド（男性型）脂肪量及び躯幹部体脂肪量〕や総脂肪量でもソマプシタン投与による減少がみられた。同様に、躯幹部除脂肪体重、総除脂肪体重及び体肢骨格筋量の増加をはじめとして、除脂肪体重に対する好ましい効果が認められた（表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-6　体組成に関連するパラメータ（ベースライン、投与後 34 週及び投与後 87 週）（プラセボ/ソマプシタン群）（4054 試験）

| | Placebo/somapacitan | | | Estimated change from baseline to week 87 (N = 61) |
|---|---|---|---|---|
| | Baseline[a] | Week 34 | Week 87 | |
| Truncal fat % | 37.00 | 37.86 | 35.59 | -2.28 |
| Visceral adipose tissue ($cm^2$) | 107 | 111 | 93 | -10 |
| Visceral adipose tissue % | - | 107 | 84 | -16 |
| Truncal fat mass (g) | 12717 | 13320 | 12680 | -354 |
| Android fat mass (g) | 2095 | 2184 | 2024 | -112 |
| Gynoid fat mass (g) | 4052 | 4185 | 4094 | -74 |
| Total fat mass (g) | 24858 | 25558 | 24766 | -573 |
| Truncal lean body mass (g) | 20683 | 21118 | 21587 | 1160 |
| Appendicular skeletal muscle mass (g) | 18958 | 18904 | 19256 | 411 |
| Total lean body mass (g) | 42492 | 42893 | 43758 | 1661 |

**Abbreviations:** N = number of patients in full analysis set; 'Placebo/somapacitan' = patients in the placebo group reallocated to 52 weeks of somapacitan in extension period.

**Notes:** Baseline, week 34 and week 87 are observed mean. Exploratory analyses of changes from baseline to week 87 data were based on a MMRM analysis model. Small variation in the number of patients included in the analysis across the secondary endpoints due to limitations in DXA capabilities.

Week 34: end of main period. Week 87: end of extension period including 86 weeks of treatment + 1 week washout between main and extension period. Visceral adipose tissue in % is a *post hoc* defined endpoint.

[a] For one patient different baseline values for the DXA parameters were used for reporting in the extension period than were used for reporting of the main period. Therefore, minor variations in the observed mean baseline values between main and extension period can be observed.

4054 試験では、二重盲検でのプラセボとの比較に加え、AGHD 患者の標準治療であり、有効性プロファイルがよく知られている hGH 製剤の 1 日 1 回投与と比較するため、非盲検のノルディトロピンとの比較を行った。体組成に関連するパラメータのベースラインから投与後 34 週までの変化量は、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で躯幹部体脂肪率（%）の減少の程度は小さかったが、内臓脂肪組織の減少の程度は、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった。また、総除脂肪体重及び躯幹部除脂肪体重の増加（好ましい効果）の程度は、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった。体肢骨格筋量の増加の程度はノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で顕著であった（表 2.5.4-7）。

躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量の群間差（ソマプシタン群－ノルディトロピン群）の推定値は、全集団と比較して日本人集団で小さかった（日本人集団：0.21%、全集団：1.17%、表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7　体組成に関連するパラメータのベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）（4054 試験）

| | Somapacitan (N = 120) | Norditropin (N = 119) | ETD | [95% CI] |
|---|---|---|---|---|
| Primary endpoint | | | | |
| Truncal fat % | -1.06 | -2.23 | 1.17 | [0.23; 2.11] |
| Japanese patients only[a] | -1.98 | -2.19 | 0.21 | [-1.96; 2.38] |
| Secondary endpoints | | | | |
| Visceral adipose tissue ($cm^2$) | -10 | -9 | -1 | [-7; 4] |
| Truncal fat mass (g) | -123 | -534 | 411 | [-41; 864] |
| Android fat mass (g) | -68 | -143 | 74 | [-12; 161] |
| Gynoid fat mass (g) | 26 | -120 | 146 | [16; 276] |
| Total fat mass (g) | -31 | -755 | 724 | [-39; 1487] |
| Truncal lean body mass (g) | 804 | 843 | -38 | [-388; 311] |
| ASMM (g) | 558 | 462 | 96 | [-182; 374] |
| Total lean body mass (g) | 1394 | 1345 | 49 | [-513; 610] |

**Abbreviations:** ASMM = appendicular skeletal muscle mass; CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; GHD = growth hormone deficiency; N = number of patients in full analysis set.

**Notes:** Change from baseline to the 34 week's measurements was analysed using an analysis of covariance model with treatment, GHD onset type, sex, region, diabetic status and sex by region by diabetic status interaction as factors and baseline as a covariate incorporating a multiple imputation technique where missing week 34 values were imputed based on data from the placebo group. Small variation in the number of patients included in the analysis across the secondary endpoints due to limitations in DXA capabilities.

[a] The exploratory subgroup analysis of change in truncal fat % was done by region, with region defined as a factor with 2 levels: Japan and all other countries. Number of Japanese patients: somapacitan: 18; Norditropin: 18.

事後解析として、一部の脂肪組織パラメータで認められた効果の違いが、経口エストロゲンを投与している女性被験者におけるソマプシタンとノルディトロピンの有効性の違いによるものであるかどうかを検討した。経口エストロゲンの投与は GH の作用を減弱することが知られている[44]。このため、経口エストロゲンを投与している女性被験者とその他の被験者（経口エストロゲンを投与していない女性被験者及び男性被験者）別に、躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量に対するソマプシタン、プラセボ及びノルディトロピンの効果を評価した（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.1、Table 4）。ノルディトロピン投与による躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの減少は、経口エストロゲンを投与している女性被験者と経口エストロゲンを投与している女性被験者を除外した部分集団で同様であった（ベースラインからの変化量の推定値は、それぞれ-2.37%及び-2.25%）。ソマプシタン投与による躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの減少の程度は、経口エストロゲンを投与している女性被験者を除外した部分集団と比較して、経口エストロゲンを投与している女性被験者で小さかった（ベースラインからの変化量の推定値は、それぞれ-1.41%及び-0.15%）。躯幹部体脂肪率（%）の群間差（ソマプシタン群－ノルディトロピン群）の推定値は、

全集団の 1.17%（95%信頼区間：0.23; 2.11）に対し、経口エストロゲンを投与している女性被験者で 2.21%（95%信頼区間：0.29; 4.14）及び経口エストロゲンを投与している女性被験者を除外した部分集団で 0.84%（95%信頼区間：-0.28; 1.96）であった。これらの結果から、全集団において、一部の脂肪組織パラメータについてソマプシタンでノルディトロピンほど顕著な効果がみられなかったことは、経口エストロゲンを投与している女性被験者の部分集団においてソマプシタンよりもノルディトロピンでより大きな効果がみられたことが一因であると考えられる。経口エストロゲンを投与している女性被験者においても、ソマプシタンによる躯幹部体脂肪率（%）の減少がみられ、ソマプシタン群とプラセボ群の群間差の推定値は-1.44%（95%信頼区間：-3.97; 1.09）であった。しかしながら、経口エストロゲンを投与している女性では、より高用量のソマプシタンが必要となる可能性が考えられる（2.5.3.5 及び 2.5.4.10 参照）。

全試験期間（87 週間）の体組成の変化を、全試験期間を通してソマプシタン又はノルディトロピンの投与を継続した被験者間で比較し、延長期間においてプラセボ群からソマプシタン群に割り当てられた被験者においても評価した（表 2.5.4-8）。

**表 2.5.4-8　体組成に関連するパラメータのベースラインから投与後 87 週までの変化量（ソマプシタン/ソマプシタン群、ノルディトロピン/ノルディトロピン群及びプラセボ/ソマプシタン群）（4054 試験）**

| Endpoints | Somapacitan/Somapacitan (N = 120) | Norditropin/Norditropin (N = 52) | Placebo/Somapacitan (N = 61) |
|---|---|---|---|
| Truncal fat % | -1.52 | -2.67 | -2.28 |
| Visceral adipose tissue ($cm^2$) | -6.6 | -6.9 | -10 |
| Visceral adipose tissue %[a] | -5.16 | -7.32 | -16 |
| Truncal fat mass (g) | -175 | -781 | -354 |
| Android fat mass (g) | -37 | -134 | -112 |
| Gynoid fat mass (g) | 7 | -134 | -74 |
| Total fat mass (g) | -78 | -1058 | -573 |
| Truncal lean body mass (g) | 1160 | 891 | 1160 |
| Appendicular skeletal muscle mass (g) | 546 | 449 | 411 |
| Total lean body mass (g) | 1739 | 1306 | 1661 |

**Abbreviations:** CI = confidence interval; N = number of patients in full analysis set for main and extension period.

**Notes:** Changes from baseline to end of extension period (week 87) were analysed based on MMRM analysis models. Week 87: end of extension period (86 weeks of treatment + 1 week washout between main and extension period). Small variation in the number of patients included in the analysis across the secondary endpoints due to limitations in DXA capabilities. [a] Visceral adipose tissue in % is a *post hoc* defined endpoint.

ソマプシタン又はノルディトロピンの投与を継続した被験者（それぞれ、ソマプシタン/ソマプシタン群又はノルディトロピン/ノルディトロピン群）における全投与期間の結果（表 2.5.4-8）は、主要試験で得られた結果と同様であった。ソマプシタンの治療効果の程度は、試験開始時からソマプシタンを投与していた被験者と比較して、ソマプシタン投与が全投与期間（86 週間）ではなく、52 週間（すなわち、延長期間）のみであったにも関わらず、延長期間においてプラセボ群からソマプシタン群に割り当てられた被験者（プラセボ/ソマプシタン群）で、より顕著であった。躯幹部体脂肪率（%）の減少の程度は、延長期間においてプラセボ群からソマプシタン群に割り当てられた被験者と 86 週間ノルディトロピンの投与を継続していた被験者と同程度であった〔躯幹部体脂肪率（%）の変化量の推定値：プラセボ/ソマプシタン群では-2.28%、ノルディトロピン/ノルディトロピン群では-2.67%〕。2 つのソマプシタン群（ソマプシタン/ソマプシタン群及びプラセボ/ソマプシタン群）間でみられた違いの理由は不明である。ソマプシタンの平均投与量は両群間で同様であり（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 3）、ソマプシタンの平均投与量で説明することはできなかった。また、実薬（ソマプシタン及びノルディトロピン）投与に対する IGF-I 反応は、3 つの投与群を通じて同様であり（2.5.4.5）、IGF-I 反応の違いでも説明できなかった。

#### 2.5.4.3.2 4244 試験（国内試験）

hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象とした 4244 試験の有効性のセカンダリーエンドポイントは、定量的 CT スキャン（クロスセクション画像）により測定した、腹部脂肪組織コンパートメント〔腹腔内又は内臓脂肪組織（VAT）、皮下脂肪組織（SAT）及び総脂肪組織（TAT）を含む〕のベースラインから投与終了時（52 週）までの変化量であった。

ベースラインからの変化量の推定値に基づくと、GH 治療で期待される、試験開始前に得られていた腹部脂肪組織コンパートメント（VAT、SAT 及び TAT）に対する効果は、ソマプシタン群及びノルディトロピン群のいずれにおいても投与後 52 週まで維持されており、ソマプシタンは、ノルディトロピンと同程度に有効であった（表 2.5.4-9）。

**表 2.5.4-9 腹部脂肪組織コンパートメントのベースラインから投与後 52 週までの変化量（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）（4244 試験）**

| | **Somapacitan (N = 46)** | **Norditropin (N = 16)** | **ETD** | **[95% CI]** |
|---|---|---|---|---|
| VAT ($cm^2$) | -2.25 | -0.51 | -1.74 | [-18.13; 14.66] |
| SAT ($cm^2$) | -4.96 | 6.57 | -11.53 | [-35.54; 12.48] |
| TAT ($cm^2$) | -6.67 | 6.17 | -12.85 | [-47.31; 21.62] |

**Abbreviations**: CI = confidence interval; GHD = growth hormone deficiency; ETD = estimated treatment difference; N = number of patients in full analysis set; SAT = subcutaneous adipose tissue compartments; TAT = cross-sectional total adipose tissue compartments; VAT = intra-abdominal or visceral adipose tissue compartments.

**Notes:** Change from baseline in abdominal adipose tissue compartments (TAT, SAT and VAT) were analysed using an analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline value as a covariate.

### 2.5.4.4 骨に関連するパラメータ

骨に関連するパラメータは、4054 試験で評価した。骨に関連するパラメータで臨床的に意味のある変化を観察するためには、長期間の投与が必要と考えられたため[45,46]、総骨塩量（BMC）及び総骨密度（BMD）のベースラインからの変化量は延長期間終了時に評価した。ソマプシタン群とノルディトロピン群のいずれにおいても、総骨塩量及び総骨密度の平均はベースラインから 87 週まで変化せず、群間差はみられなかった（Module 2.7.3、表 2.7.3.5-1）。

### 2.5.4.5 IGF-I SD スコア

4054 試験及び 4043 試験では 8 週間、4244 試験では 20 週間の用量調整期間において、ソマプシタン又はノルディトロピンの用量を IGF-I に基づき個別に調整した（現在の AGHD 患者に対する GH 治療の実臨床と同様）。IGF-I の結果の要約を以下に示し、Module 2.7.3.3.2.2 及び Module 2.7.3.5.1 に詳細を示す。

#### 4054 試験

hGH 製剤による治療歴のない患者を対象とした 4054 試験では、ソマプシタン群及びノルディトロピン群のいずれにおいても、IGF-I SD スコアの平均はベースラインでは-2 を下回っており、投与後 34 週では事前に規定した IGF-I SD スコアの目標値の範囲（-0.5 超 1.75 以下）内まで増加し、群間差はみられなかった。投与後 34 週での IGF-I SD スコアの平均はプラセボ群では-2.62 であり、ベースラインから変化はみられなかったが、ソマプシタン群では-0.17、ノルディトロピン群では-0.23 であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-15）。

ソマプシタン群及びノルディトロピン群いずれにおいても、IGF-I SD スコアの増加は 86 週間の投与期間にわたり維持され、群間で違いはみられなかった（Module 2.7.3、図 2.7.3.5-1）。延長期間にプラセボ投与からソマプシタン投与に割り当てられた被験者の IGF-I SD スコアの平均は、延長期間の用量調整期間に増加し、全試験期間を通じてソマプシタン又はノルディトロピンの投与を継続した被験者の平均と同程度であった（ソマプシタン/ソマプシタン群：-0.24、プラセボ/ソマプシタン群：-0.30、ノルディトロピン/ノルディトロピン群：-0.26）〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.62〕。

#### 4244 試験及び 4043 試験

hGH 製剤で治療中の患者を対象とした 4244 試験及び 4043 試験のいずれにおいても、ソマプシタン又はノルディトロピンの用量調整後の IGF-I SD スコアの平均は、ベースラインの IGF-I SD スコアの平

均と同様であり、目標値の範囲（0 超 2 以下）内であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-16）。ソマプシタンの週 1 回投与により、hGH 製剤で治療中の AGHD 患者において hGH 製剤（ノルディトロピン）の 1 日 1 回投与で得られていた IGF-I SD スコアと同程度の値が維持された。

### 2.5.4.6 心代謝関連パラメータ

心代謝関連パラメータは、検証的試験の 4054 試験で評価した。すべての投与群で、血中脂質プロファイルに関連するパラメータ（総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール及びトリグリセリド）及び心血管系パラメータ〔高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）及びインターロイキン 6（IL-6）〕の平均は、ベースラインから投与後 34 週まで変化はなく、群間差はみられなかった（Module 2.7.3.3.2.3）。

### 2.5.4.7 患者報告アウトカム（PRO）

すべての第 3 相試験において、TSQM-9 調査票を用い、治療満足度（治療の効果、利便性及び全般的な治療満足度）の側面から評価した。すべての第 3 相試験において、ソマプシタンは一貫してノルディトロピンよりも利便性が高い可能性があると考えられた。TSQM-9 の他のドメイン（治療の効果及び全般的な治療満足度）には、試験間で一貫した傾向はみられなかった。TSQM-9 スコアの臨床的に意味のある差に関する閾値は確立されていない。

4054 試験では、その他に 2 つの調査票〔GH 治療が AGHD 患者の機能及び健康状態に与える影響を評価するための疾患特異的な調査票である Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency（TRIM-AGHD）と、患者の機能及び健康状態を評価するための一般的な調査票である Short Form 36（SF-36）〕を用いた。いずれの調査票による評価の結果でも、ソマプシタン群及びノルディトロピン群ともに、投与後 34 週及び投与後 86 週において改善がみられた。ベースラインからの変化量について、いくつかのドメインで、ある程度の群間差（ソマプシタン群とプラセボ間、及びソマプシタン群とノルディトロピン群）がみられたが、これらの差はいずれも最小重要差の基準を満たすほど大きくなかったため、臨床的に意味はないと考えられた。

ソマプシタンの週 1 回投与に対しノルディトロピンの 1 日 1 回投与は非盲検で実施されたため、ソマプシタンとノルディトロピンを比較する上でバイアスが生じる可能性があることに注意が必要である。

詳細は、Module 2.7.3.3.2.4 に提示する。

### 2.5.4.8 部分集団における有効性

検討したすべての部分集団〔年齢、性別及び GHD 発症型（小児期発症又は成人期発症）〕において、ソマプシタンによる躯幹部体脂肪率（%）の減少が一貫して認められた。

ソマプシタンの投与後 34 週における躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量（推定値）について、65 歳未満の被験者（-0.98%）と比較して 65 歳以上の被験者（-2.16%）で大きな減少がみられたが、プラセボ群に対するソマプシタン群の躯幹部体脂肪率（%）の減少は一貫して認められた（群間差の推定値：65 歳以上の被験者で-1.52%、65 歳未満の被験者で-1.71%）。これらの結果は、ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の結果と一致していた（2.5.3.5）。なお、65 歳以上の被験者は少数であった。75 歳以上の被験者はさらに少数であったため（4054 試験で 5 例）、この年齢カテゴリーでは部分集団での解析を行わなかった。

ソマプシタンの投与後 34 週における躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量（推定値）について、女性被験者（-0.57%）と比較して男性被験者（-1.69%）で大きな減少がみられ、この結果はソマプシタンとプラセボの群間差の推定値にも影響を与えた（群間差の推定値：女性被験者で-0.92%、男性被験者で-2.49%）。これらの結果は、ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の結果と一致していた（2.5.3.5）。女性と比較して男性の方が GH に対する反応が大きいことから、女性被験者でプラセボに対するソマプシタンの治療効果が小さかったことは予想されるものであった [40,47]。

ソマプシタンの投与後 34 週における躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量（推定値）は、小児期発症の被験者（-1.07%）と成人期発症の被験者（-1.09%）で同様であり、ソマプシタンとプラセボの群間差の推定値も同様であった（群間差の推定値：小児期発症の被験者で-1.97%、成人期発症の被験者で-1.41%）。

### 2.5.4.9 効果の持続

ソマプシタンを長期投与した時の有効性の持続に関する評価を、4054 試験（検証的試験）の全投与期間（86 週間）における有効性の結果に基づいて実施した。

試験期間を通してソマプシタンの投与を受けた被験者では、体組成に対するソマプシタンの好ましい効果は投与後 86 週まで持続し、IGF-I SD スコアの増加も維持された。

プライマリーエンドポイントである躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量（推定値）は、投与後 34 週の-1.06%に対し、投与後 86 週では-1.52%であった。セカンダリーエンドポイントである、その他の体組成に関連するパラメータに対するソマプシタンの良好な効果は、投与後 86 週でも概ね同程度で維持されていた（Module 2.7.3、表 2.7.3.5-1）。4054 試験の主要試験期間終了後、プラセボ群からソマプシタン投与に切り替えた被験者における体組成に関連するパラメータの結果からも、ソマプシタンの投与を延長したときの有効性の持続についてさらなるエビデンスが得られている。この投与群では、ソマプシタンを 52 週間投与後に、すべての体組成パラメータに改善がみられた（表 2.5.4-6）。

投与後 86 週において、内臓脂肪組織、ならびに除脂肪体重／筋量の変化量にソマプシタン群とノルディトロピン群で明らかな違いはみられなかった。内臓脂肪組織の減少ならびに躯幹部除脂肪体重、体肢骨格筋量及び総除脂肪体重の増加はいずれの群でも維持されていた（Module 2.7.3、表 2.7.3.5-1）。

投与後 86 週における脂肪蓄積に関連するその他の体組成パラメータに対する効果は、ソマプシタン群と比較してノルディトロピン群で顕著であった。

IGF-I SD スコアの平均はソマプシタンの投与により、ベースラインの-2 未満から投与後 86 週に目標値の範囲内まで増加した（-2.54 から-0.22）〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.62〕。

ソマプシタン群とノルディトロピン群のいずれにおいても、総骨塩量及び総骨密度、ならびに血中脂質及び心血管系パラメータは、ベースラインから 87 週まで変化せず、群間差はみられなかった〔4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）Section 11.1.1（骨に関連するパラメータ）、11.1.4（血中脂質プロファイルに関連するパラメータ）及び 11.1.5（心血管系パラメータ）〕。当該試験の試験期間は、これらのパラメータにおける改善を評価するには十分な長さではなかった可能性がある。

## 2.5.4.10　　推奨用量

### ソマプシタンの推奨臨床用量及び用法

添付文書に提示される推奨用量は以下のとおりである。ソマプシタンの推奨開始用量は、1.0～4.0 mg/週の範囲〔hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者で 1.5 mg/週（範囲：1.0～2.0 mg/週）、hGH 製剤（ソマトロピン）の 1 日 1 回投与から切り替える AGHD 患者で約 2.0 mg/週（範囲：1.5～4.0 mg/週）〕とする。高齢患者では低い開始用量、経口エストロゲンを投与している女性患者では高い開始用量が推奨される。AGHD に対する通常の GH 補充療法と同様に、ソマプシタンの用量調整にあたっては、臨床的反応及び血清中 IGF-I 濃度に基づき、また副作用の発現状況に基づいて、開始用量から適切な用量へと医師が個別に調整する必要がある。個別の用量調整では、約+0.5～+1.5 mg ずつ徐々に増量することとする。1 週間に必要な用量は患者ごとに異なるが、1 週間用量として 8.0 mg/週を超えないこととする。ソマプシタンの用量は個々の患者の必要量に応じて個別に調整されるため、上述の推奨開始用量以外に、特定の患者集団に対する推奨用量を設定する必要ないと考えられる。

ソマプシタンの推奨臨床用量及び用法に関する検討の概要及び考察を以下に示す。推奨用法及び用量に関する結果の詳細は Module 2.7.3.4 に示す。

### 開始用量、用量範囲及び用量調整

第 3 相試験（hGH 製剤による治療歴がない患者と治療中の患者の両方を含む）を通して用いられたソマプシタンの開始用量及び増量幅は、AGHD に対する 1 日 1 回投与の GH 製剤の実臨床[4]及び推奨用量、ならびに臨床薬理試験である 3947 試験（AGHD 患者を対象とした反復投与試験）の結果に基づいて選択された。3947 試験では、0.02～0.12 mg/kg の用量範囲でソマプシタンを反復投与し、その薬物動態及び薬力学的作用をノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較検討した。当該試験から、定常状態では、0.02 及び 0.04 mg/kg/週のソマプシタンを投与したときの IGF-I プロファイルが平均 0.004 mg/kg/日のノルディトロピンを投与したときの IGF-I プロファイルと同様であり（2.5.3.4）、ソマプシタンの週

1 回投与の用量はノルディトロピンの 1 日 1 回投与の用量の約 5～10 倍とすべきであることが示唆された。上述のとおり、第 3 相試験におけるソマプシタンの開始用量及び増量幅は、ノルディトロピンの用量を基準とした用量増減量に基づいて選択した。

第 3 相試験では、ソマプシタンの開始用量は、60 歳以下の被験者で 1.5 mg/週、60 歳超の被験者で 1.0 mg/週、経口エストロゲンを投与している女性被験者で 2.0 mg/週であった。その後、IGF-I SD スコアが目標値の範囲（-0.5 超 2 以下）内となるようにソマプシタンの用量を 2～4 週間間隔で調整した。IGF-I 検体は投与 3～4 日後に採取した。4054 試験（hGH 製剤による治療歴がない患者）では、被験者の大部分が用量調整期間中にソマプシタン用量を増量したか（59.6%）、又は調整しなかった（30.7%）。これは開始用量別の 3 つのグループで一貫していた（Module 2.7.3、表 2.7.3.4-1）。4244 試験及び 4043 試験に参加した、hGH 製剤で治療中の患者でも、同様の傾向がみられた（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.1、Table 14 及び 15）。このように、hGH 製剤による治療歴がない患者と治療中の患者のいずれにおいても、選択された開始用量は IGF-I SD スコアの目標値に到達するための理想的な維持用量よりも少なかった。第 3 相試験で適用されたソマプシタンの開始用量に準じて、ソマプシタンの推奨される開始用量は、hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者で 1.5 mg/週（範囲：1.0～2.0 mg/週）とする。

<u>hGH 製剤の 1 日 1 回投与から切り替える際の開始用量</u>

hGH 製剤の 1 日 1 回投与からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える患者に対しては、治療域より低い用量を用いる期間を短くするために、理想的な維持用量により近い開始用量とすることが妥当と考えられる。ソマプシタンの開始用量の目安として、これまでに投与していた hGH 製剤の投与量を用いることが可能か否か、4054 試験のノルディトロピン/ソマプシタン群（ノルディトロピンからソマプシタンに切り替えた被験者）の、主要試験期間での用量調整後のノルディトロピンの投与量と、延長期間での用量調整後のソマプシタンの投与量を比較することで検討を行った（Module 2.7.3.4.2.1.1、図 2.7.3.4-1）。当該検討において、被験者間でばらつきが認められたことを考慮し、hGH 製剤で治療中の患者におけるソマプシタンの開始投与量の指針として、これまでに投与していた hGH 製剤の投与量を用いないこととした。

第 3 相試験データのモデリング解析では、開始用量が 60 歳超の被験者で 1.5 mg/週、60 歳以下の被験者で 2.0 mg/週、経口エストロゲンを投与している女性被験者で 4.0 mg/週を投与した場合の IGF-I SD スコアの平均を予測した。用量調整前の IGF-I SD スコアの平均は基準範囲の上限に近い値と予測され、IGF-I SD スコアが-2 未満の被験者は約 5%、2 超の被験者はごく少数（5%未満）であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.3 及び Figure 8-20-B-D、ならびに Module 2.7.3.4.2.1.1、図 2.7.3.4-2〕。

これらのことから、hGH 製剤の 1 日 1 回投与からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える患者では開始用量を約 2.0 mg/週（範囲：1.5～4.0 mg/週）とすることが推奨される（Module 2.7.3.4.2.1.1）。AGHD における一般的な GH 補充療法の実施方法と同様に、ソマプシタンの維持用量は、投与開始以

降、臨床的反応及び血清 IGF-I 濃度に基づき、また副作用の発現状況に基づいて、医師によって個別に用量調整される。用量調整における増量幅の最大が 1.5 mg であるため、hGH 製剤の 1 日 1 回投与からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える患者が推奨開始用量で治療を開始した場合、高用量を必要とする患者では、用量調整の回数が減少し（少なくとも 2 回減少）、それにより、維持用量に達するまでにかかる時間が少なくなると考えられる。

hGH 製剤の 1 日 1 回投与から切り替える場合に設定したソマプシタンの開始用量（1.5～4.0 mg/週）は、AGHD 患者を対象とした 3947 試験で検討した用量範囲内〔0.02～0.12 mg/kg/週（1.21～11.59 mg/週に相当）〕である。3947 試験で収集した 4 週間の安全性データは、検討したすべての用量で良好な忍容性を示し、臨床的に重大な安全性又は局所忍容性の懸念は認められなかった（Module 2.7.4.2.1.4）。さらに、当該試験で発現した有害事象は、1 日 1 回投与の GH 製剤の試験でみられた有害事象と同様であった[48]。

**最大用量の設定根拠について**

すべての第 3 相試験において、ソマプシタンの最大用量は 8 mg/週であった。本用量は、3947 試験において 0.12 mg/kg/週（患者当たりの平均投与量：9.6 mg/週、最高投与量：11.6 mg/週）までの用量で忍容性がみられたことに基づき選択された〔治験総括報告書、3947 試験（M 5.3.3.2）EOT Table 14.2.2 及び Module 2.7.4.5.9.2〕。さらに、8.0 mg/週を超える用量での安全性は、3915 試験（日本人及び非日本人健康被験者における最高投与量：18.1 mg/週及び 22.1 mg/週）の結果からも支持される（Module 2.7.4.5.9.2）。なお、3915 試験及び 3947 試験の被験者は、高用量のソマプシタンの投与を受けるよう無作為割り付けされた。したがって、第 3 相試験で実施したような、IGF-I SD スコアの目標範囲に到達するための、個別の用量調整を実施していない。第 3 相試験では、hGH 製剤による治療歴がない患者と治療中の患者のいずれにおいても、用量調整後のソマプシタンの投与量は 8 mg/週までの用量範囲内であった（Module 2.7.3.4.2.1）。各試験の全集団における最高投与量は、4054 試験及び 4043 試験では 8.0 mg/週、4244 試験では 4.8 mg/週であった（Module 2.7.3.4.2.1.1）。これらの被験者では、安全性に特段の問題は認められなかった（Module 2.7.4.5.9.1）。日本人 AGHD 患者の安全性のプロファイルについて、全集団の安全性のプロファイルと明らかな違いはみられなかった。

**用量－反応関係**

用量－反応関係は、臨床薬理試験である 3947 試験において検討した。3947 試験では、AGHD 患者でソマプシタンによる用量依存的な IGF-I 濃度の増加が確認された（2.5.3.4）。この結果は、さらに第 3 相試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）のデータに基づくモデリング解析の用量－反応解析により支持された。用量－反応解析では、ソマプシタンの用量増加に伴い IGF-I が大きくなることが示された（2.5.3.4）。

同程度の IGF-I SD スコアの目標値に到達するために必要な用量が、多様な患者のサブグループ（同程度の IGF-I 濃度を得るために必要な用量が異なる）や個々の患者ごとに異なるため、有効性を評価する検証的試験の 4054 試験では、体組成に関連するエンドポイントに対する正式な用量－反応解析を実施しなかった。4054 試験のデータを用いた母集団薬物動態／薬力学解析に基づく曝露－反応解析により、ソマプシタン曝露量の増大に伴う体組成に関連するパラメータの改善が示されるとともに、これらのパラメータは、ソマプシタン投与後の IGF-I SD スコアの増加に伴い改善することが示された（Module 2.7.2.3.2.3.2）。

**用法**

薬物動態及び薬力学的作用のデータより、ソマプシタンは週 1 回投与が可能であることが支持されている（Module 2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.2）。ソマプシタンは週 1 回皮下投与とし、1 日のうちいつでも投与が可能である。また、注射部位は毎週変えることとする（2.5.3.2）。ソマプシタンは静脈内又は筋肉内に投与してはならない。

薬物動態のモデリング解析に基づくシミュレーションの検討より、臨床現場において投与を忘れた場合に推奨される投与方法の指針は、「投与を 1 回忘れた場合、できる限り早く投与を行い、投与を忘れてから 3 日間（72 時間）以上、投与間隔を空けないこと。」とする。これは、2 回の投与の間に 4 日間以上の投与間隔を確保するためである。投与を忘れてから 3 日超経過した場合は、忘れた分の投与は中止とし、次の投与を予定された投与日に実施することとする（Module 2.7.2.3.2.6）。

**特別な患者集団における用量**

内因性及び外因性民族的要因がソマプシタンの曝露量及び IGF-I 反応に与える影響の評価（2.5.3.5）、ならびに部分集団におけるソマプシタンの有効性（2.5.4.8）及び安全性（2.5.5.8）の評価に基づくと、高齢者及び経口エストロゲンを投与している女性には特別な推奨用量が考慮されるが、その他のサブグループに対しては特別な推奨用量を設定する必要はないと考えられる。

**日本人 AGHD 患者における用量**

母集団薬物動態／薬力学解析に基づくと、性別及び経口エストロゲンの投与の有無の影響を考慮した場合、目標とする IGF-I 濃度に到達するために必要な用量は、日本人、白人、及びその他の人種の AGHD 患者で同程度であった（Module 2.7.2.3.3.1.5）。4054 試験の日本人集団では、ソマプシタン投与によりプラセボと比較して躯幹部体脂肪率（%）が減少し、この結果は全集団における主要解析の結果と一貫していた（2.5.4.3.1）。また、日本人 AGHD 患者を対象とした 4244 試験では、これまでの hGH 製剤による脂肪組織に対する治療効果がソマプシタンの投与後 52 週まで維持された（2.5.4.3.2）。ソマプシタンの用量は個々の患者の必要量に応じて個別に調整されること、及び得られた有効性の結果からも、日本人 AGHD 患者に対する特別な推奨用量を設定する必要はないと考えられる。

## 2.5.5　安全性の概括評価

### 2.5.5.1　　ソマプシタンの臨床的安全性評価の概要

ソマプシタンの週 1 回投与の安全性及び忍容性は、AGHD の適応症取得を目的としたソマプシタンの開発プログラムに含まれる 9 つすべての試験で得られた結果に基づく。3 つの第 3 相試験のデータを主に評価することとし、第 3 相試験の結果を試験別に、及び併合して評価した。併合することにより、発現頻度の低い有害事象の発現の治療間での違いを検出することが可能になるとともに、より安定した有害事象の発現頻度の推定値が得られ、部分集団における評価が可能になる。臨床薬理試験の安全性データは、必要に応じて試験ごとに示した。安全性の評価は標準的な安全性パラメータ〔有害事象（重篤な有害事象及び死亡を含む）、臨床検査項目（抗薬物抗体を含む）、IGF-I 濃度、バイタルサインならびに心電図〕に基づいて行った。特定の有害事象を臨床的に特に注目すべき安全性領域の有害事象として選択し、さらなる評価を行った。これらの注目すべき安全性領域には、臨床試験や公表文献で報告されている GH 製剤のクラスエフェクト及び潜在的な副作用等を含めた。評価は、試験間及び治療間での曝露期間の違いを考慮して、主に有害事象の単位時間あたりの発現件数に基づいて行った。

潜在的な治療間差を検出ことができるよう、第 3 相試験（4054 試験、4043 試験及び 4244 試験）の安全性データを併合して評価した。併合データに基づく有害事象の評価は、調整なし〔Pooled global data、当該併合によるデータを「第 3 相試験併合」とする〕と調整あり〔Norditropin/somapacitan pool、当該併合によるデータを「ノルディトロピン/ソマプシタン併合」とする〕で行った。第 3 相試験併合には、第 3 相試験で得られたすべての有害事象を含めた。4054 試験では延長期間で別の治療に再度無作為割り付け／割り当てられた被験者（プラセボ群からソマプシタンの投与に割り当てられた被験者、及びノルディトロピン群から再度無作為割り付けされた被験者）がいたため、すべてのソマプシタン群を併合し、併合した対照群（ノルディトロピン群及びプラセボ群）と比較した。調整ありの併合（ノルディトロピン/ソマプシタン併合）では、試験間の曝露期間の違いを考慮する。本併合による結果は、ソマプシタンの安全性に関する総合評価の補足に用いられる。本併合データには、すべての第 3 相試験から得られた有害事象のデータを含めたが、「1）プラセボ群で発現した有害事象（プラセボ群で 4054 試験の主要試験期間に発現した有害事象）」「2）いずれかの投与群（ソマプシタン群及びノルディトロピン群）で 4054 試験の延長期間に発現した有害事象」は除外した。併合データを用いてソマプシタンと 3 試験で共通の対照薬（ノルディトロピン）を比較するにあたって、上述のように併合対象のデータを限定することで、試験効果を調整するための標準的な方法を用いることが可能となる。有害事象の単位時間あたりの発現件数及び有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、Cochran-Mantel-Haenszel の重み付け法を用いて調整した。ノルディトロピン/ソマプシタン併合において、調整の有無に関わらず、有害事象プロファイルは同様であったため、以下の項には、第 3 相試験併合に基づく結果を、併合データとして提示する。ノルディトロピン/ソマプシタン併合に基づく、調整ありとなしの場合での有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数を比較した要約

表を Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、Table 105～110（有害事象）、Table 106（重篤な有害事象）及び Table 110（注目すべき安全性領域）に示す。

企業中核データシートに含めた adverse drug reaction の評価は、生物学的妥当性、及びソマプシタンと有害事象との因果関係に合理的な可能性がある副作用を特定するための詳細な医学評価に基づいている。

評価方法の詳細については、Module 2.7.4.1.2 に提示する。

### 2.5.5.2 曝露状況

AGHD 患者を対象とした第 3 相試験では、333 例に対しソマプシタン週 1 回投与（平均投与量：2.38 mg/週）を、166 例に対しノルディトロピン 1 日 1 回投与（平均投与量：0.29 mg/日）を行い、61 例に対しプラセボを投与した。総曝露期間は、ソマプシタン群が 363.7 人・年、ノルディトロピン群が 152.6 人・年、プラセボ群が 38.2 人・年であった。ソマプシタンの投与を受けた 333 例のうち、319 例（95.8%）が 6 ヵ月超、253 例（76.0%）が 12 ヵ月超、109 例（32.7%）が 18 ヵ月超ソマプシタンを投与した。さらに、健康被験者 150 例、腎機能障害を有する被験者 29 例、及び肝機能障害を有する被験者 18 例、ならびに AGHD 患者 34 例が、臨床薬理試験においてソマプシタンの投与を受けた。

### 2.5.5.3 比較的よく見られる有害事象

第 3 相試験では、AGHD 患者に対する 86 週まで（4054 試験）のソマプシタン週 1 回皮下投与は良好な忍容性を示し、臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の所見は認められなかった。有害事象のプロファイルは、1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）で知られているものと同様であり、AGHD 患者における GH 治療のクラスエフェクト（頭痛、関節痛、疲労及び末梢性浮腫等）[37,48] が含まれていた。有害事象の単位時間あたりの発現件数はノルディトロピン群及びプラセボ群と比較してソマプシタン群でやや少ないか、同様であった（図 2.5.5-1）。大部分の有害事象では、発現した被験者の割合が 5%未満であり、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

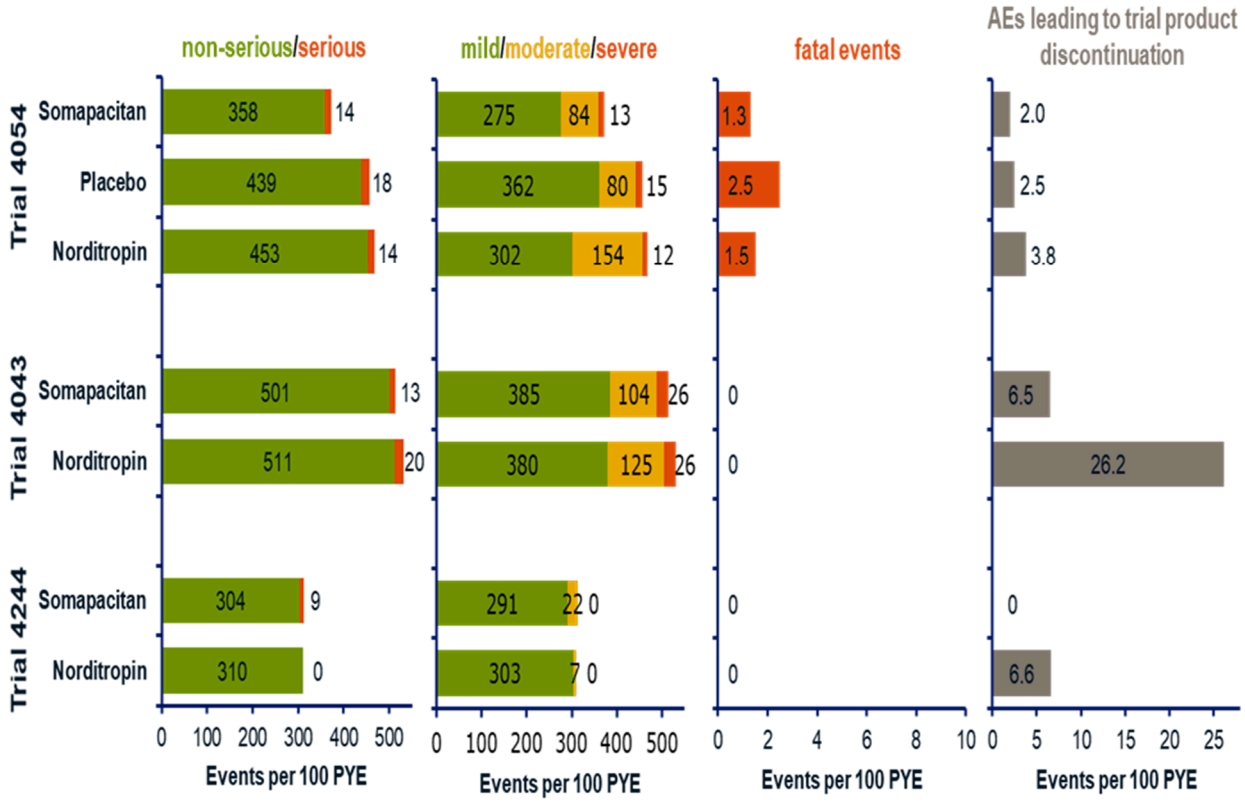



**図 2.5.5-1　　有害事象の概要（第 3 相試験別）**

高頻度〔いずれかの群で 5%以上（4244 試験では投与群を通じて 4%以上）〕で発現した有害事象を図 2.5.5-2（第 3 相試験併合）及び図 2.5.5-3～図 2.5.5-5（試験別）に示す。有害事象のパターンは AGHD 患者で予想されるものと考えられた。ソマプシタン群において高頻度で報告された有害事象は、「上咽頭炎（鼻咽頭炎）」及び「頭痛」（すべての第 3 相試験）、「上気道感染」（4054 試験）「疲労」（4043 試験）及び「関節痛」（4244 試験）であった。有害事象の発現頻度、重症度、種類又は発現時期に治験薬投与と関連する明らかな傾向は認められなかった。

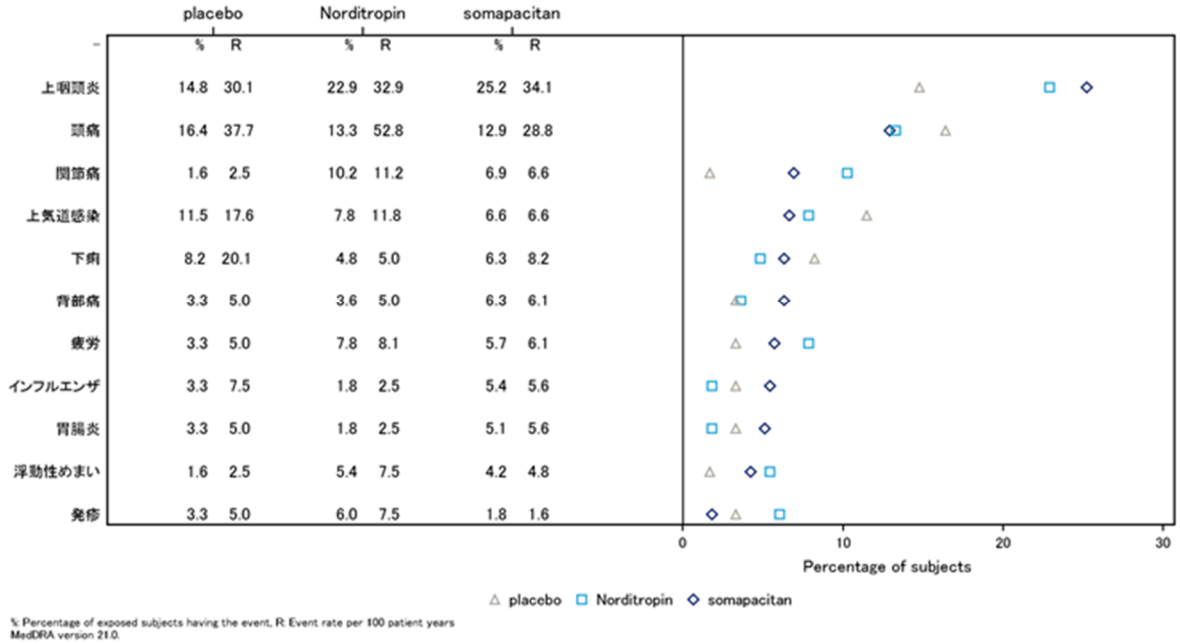



図 2.5.5-2　　高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）（第 3 相試験併合）

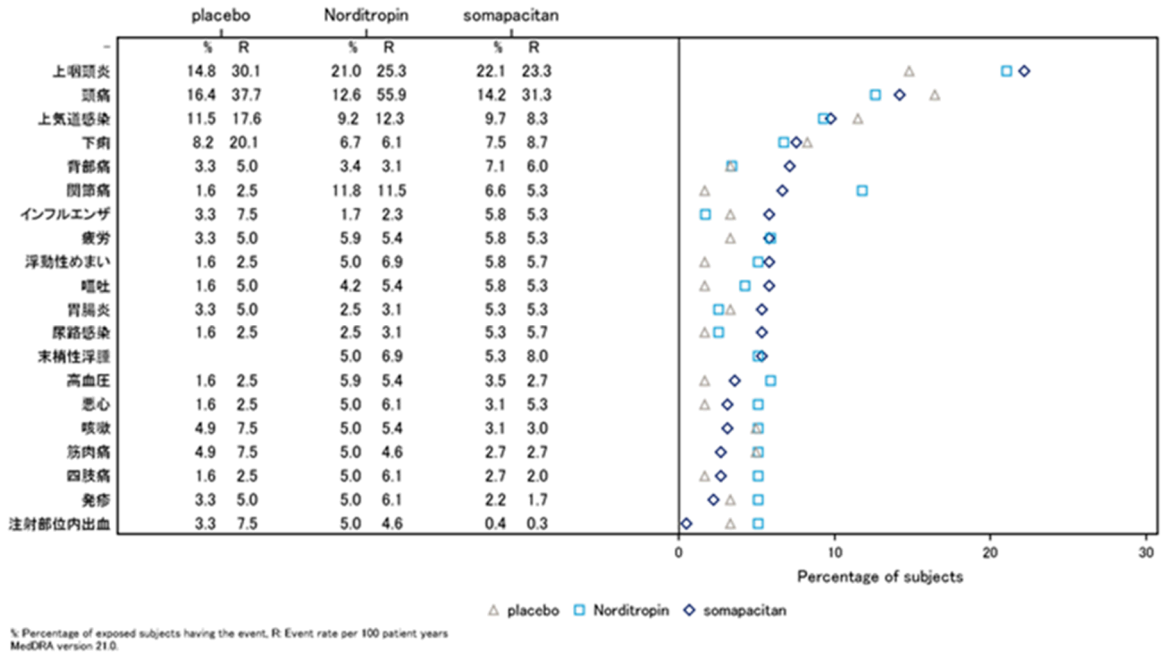



図 2.5.5-3　　高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）（4054 試験、全試験期間）

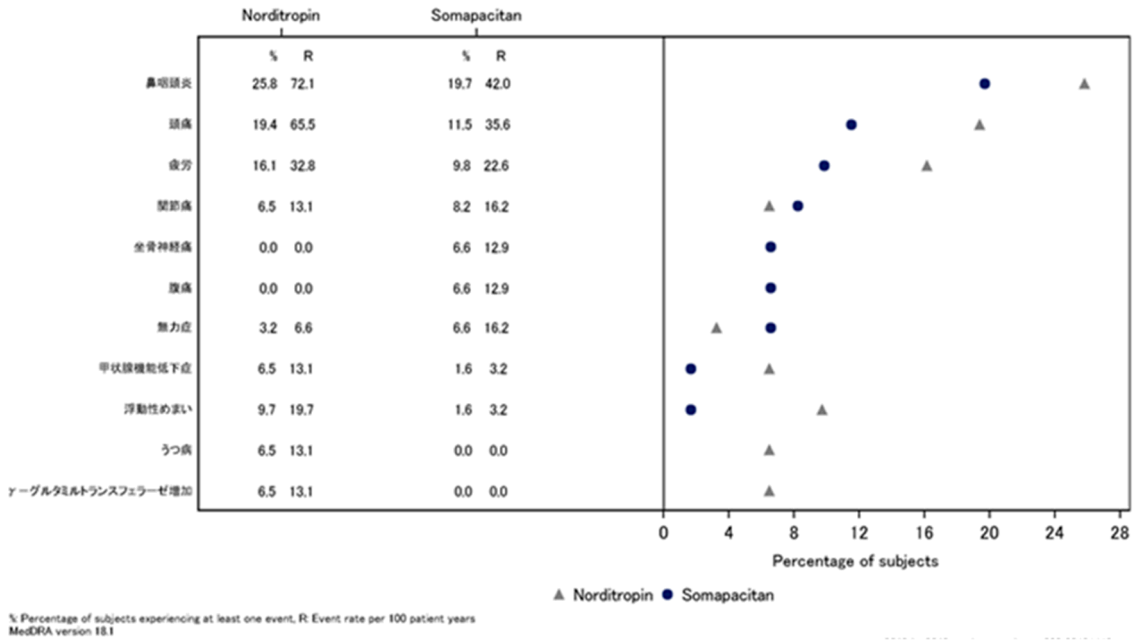



図 2.5.5-4　　高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）（4043 試験）

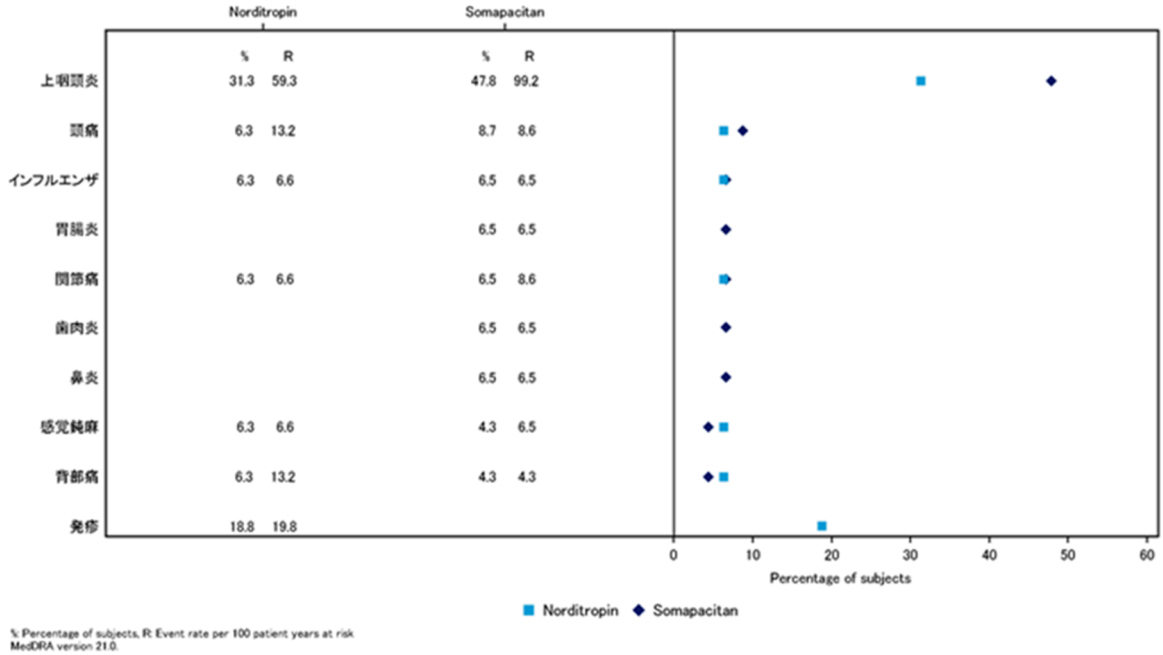



図 2.5.5-5　　高頻度（投与群を通じて 4%以上）で報告された有害事象（基本語別）（4244 試験）

第 3 相試験併合では、85 例 247 件の有害事象が治験責任医師によりソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され、単位時間あたりの発現件数は 65.4 件／100 人・年であった。ソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の大部分は非重篤で

あり、軽度又は中等度であった。治験責任医師により因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象のうち、ソマプシタン群及びノルディトロピン群において高頻度（2%以上）で報告された事象は「頭痛」、「疲労」、「関節痛」及び「末梢性浮腫」であり、いずれも GH による治療後に認められる有害事象としてよく知られているものである [37,48]。「疲労」、「末梢性浮腫」及び「関節痛」を発現した被験者の割合は、ノルディトロピン群よりもソマプシタン群で低い傾向がみられた。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された「頭痛」を発現した被験者の割合は投与群を通じて同様であったが（ソマプシタン群：3.3%、ノルディトロピン群：3.0%、プラセボ群：3.3%）、単位時間あたりの発現件数は、ノルディトロピン群（6.2 件／100 人・年）及びプラセボ群（5.0 件／100 人・年）よりもソマプシタン群（13.2 件／100 人・年）で多かった。その他、治験責任医師によりソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された事象は様々な器官別大分類及び基本語に分類され、1～4 例で報告された（Module 2.7.4.2.1.2）。

治験責任医師により、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象を試験別に Module 2.7.4.2.1.1 に示す。

**4054 試験及び 4043 試験における日本人集団と全集団の一貫性の評価**

4054 試験及び 4043 試験では、対照薬と比較したソマプシタンの有害事象のプロファイルについて、日本人集団と全集団で大きな違いはみられなかった。日本人集団では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は少なく、有害事象によりソマプシタンの投与を中止した被験者はいなかった。

日本人 AGHD 患者における有害事象の詳細は、Module 2.7.4.2.1.3 に提示する。

### 2.5.5.4 死亡

4054 試験では 5 例（1.3%）の死亡が報告された（ソマプシタン群 2 例、ノルディトロピン群 2 例、プラセボ群 1 例）。5 例とも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

- ソマプシタン群　：心室細動、心原性ショック及び誤嚥性肺炎
　　：死亡（報告された用語：原因不明）
- ノルディトロピン群　：肺炎（日本人被験者）
　　：インフルエンザ（日本人被験者）
- プラセボ群　：急性副腎皮質機能不全

5 例の死亡の叙述は、治験総括報告書〔4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）Section 12.2.1 及び 14.3.3〕に示す。

他の 2 つの第 3 相試験（4043 試験及び 4244 試験）及び臨床薬理試験（3915 試験、3947 試験、4237 試験、4297 試験、4298 試験及び 4491 試験）では死亡の報告はなかった。

### 2.5.5.5　　その他の重篤な有害事象

第 3 相試験では、47 例 79 件の重篤な有害事象が報告され、このうち 77 件は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。第 3 相試験併合では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合はソマプシタン群（8.7%）、ノルディトロピン群（9.6%）及びプラセボ群（8.2%）で同様であった。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数はソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であり、プラセボ群より少なかった（ソマプシタン群 13.2 件／100 人・年、ノルディトロピン群 13.7 件／100 人・年、プラセボ群 17.6 件／100 人・年）。

2 件の重篤な有害事象（4054 試験）が治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。

- ソマプシタン群「膀胱移行上皮癌」。因果関係は「可能性あり」。治験薬投与について変更はなかった。慢性状態となり、転帰は「未回復」。注目すべきこととして、当該被験者には 30 年にわたる喫煙歴があり、当該有害事象の治験薬投与以外の説明として、この喫煙歴が考えられた。
- ノルディトロピン群「血液濃縮」。因果関係は「あり」。治験薬投与を中止した。転帰は「回復」。

重篤な有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 3 例であった。2.5.5.6 を参照のこと。

重篤な有害事象については、Module 2.7.4.2.3.1～2.7.4.2.3.4 に示す。

#### 4054 試験及び 4043 試験における日本人集団と全集団の一貫性の評価

4054 試験及び 4043 試験では、重篤な有害事象の報告は少なく、重篤な有害事象のプロファイルについて、日本人集団と全集団で大きな違いはみられなかった。

日本人 AGHD 患者における重篤な有害事象の詳細は、Module 2.7.4.2.3.3 に提示する。

#### 臨床薬理試験

健康被験者に対するソマプシタンの単回投与又は反復投与後に重篤な有害事象の報告はなかった（3915 試験、4237 試験及び 4491 試験）。

4297 試験では、腎機能障害を有する被験者において重篤な有害事象は報告されなかった。なお、事後調査から 16 日後に 1 例が重篤な有害事象「関節脱臼」を発現した。4298 試験では、肝機能障害を有する被験者において重篤な有害事象は報告されなかった。

3947 試験では、AGHD 患者を対象として 4 週間までのソマプシタン週 1 回投与後に、4 例 5 件の重篤な有害事象が報告された。4 例はいずれも回復した。4 件の重篤な有害事象については、治験薬との因果関係は「なし」と判定され、1 件（「国際標準比減少」）は「可能性あり」と判定された。1 件の重篤な有害事象（「胃腸炎」）により治験薬の投与中止に至った（ソマプシタン 0.02 mg/kg）。

## 2.5.5.6 試験の中止又は治験薬投与の中止に至った有害事象

**第 3 相試験**

第 3 相試験において、有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者数はソマプシタン群（7 例）とノルディトロピン群（6 例）で同様であった〔Module 2.7.4、表 2.7.4.2-18 及び図 2.5.5-1（単位時間あたりの発現件数）〕。

第 3 相試験において、ソマプシタン群の 7 例が、有害事象のために治験薬の投与を中止した。このうち 4 例で認められた有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され（「グリコヘモグロビン増加」、「脂肪肝」、「下垂体の良性腫瘍」、「疲労」、「無力症」及び「注意力障害」）、3 例で認められた有害事象は治験薬との因果関係が「なし」と判定された（「下垂体腫瘍」、「甲状腺障害」及び「形質細胞性骨髄腫」）。「下垂体腫瘍」及び「形質細胞性骨髄腫」の詳細を Module 2.7.4、表 2.7.4.2-38 に示す。

第 3 相試験において、ノルディトロピン群の 6 例が、有害事象のために治験薬の投与を中止した。このうち 4 例で認められた有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され〔「糖尿病」（2 例）、「血液濃縮」、「無力症」、「傾眠」、「注意力障害」及び「頭痛」〕、2 例で認められた有害事象は治験薬との因果関係が「なし」と判定された（「胃腸炎」及び「アトピー性皮膚炎」）。ノルディトロピン群 2 例で報告された「糖尿病」の詳細を Module 2.7.4.3.2.1 に示す。

プラセボ群の 1 例が、有害事象のために治験薬の投与を中止した。

**臨床薬理試験**

臨床薬理試験では、健康被験者 2 例及び AGHD 患者 2 例が、有害事象のために治験薬の投与を中止した。2 例で報告された有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された〔健康被験者 1 例（ソマプシタン 0.24 mg/kg）：心電図の異常、AGHD 患者 1 例（ソマプシタン 0.08 mg/kg）：「体重増加」及び「浮腫」〕。心電図の異常については、治験責任医師は、後に心電図を再評価し、治験薬との因果関係の判定（「可能性あり」）に関し、疑わしいとコメントしている。「体重増加」及び「浮腫」については、非重篤かつ軽度に分類された。

4237 試験、4297 試験、4298 試験及び 4491 試験では有害事象による治験薬投与の中止又は試験の中止は報告されなかった。

## 2.5.5.7 特に注目すべき安全性領域の有害事象

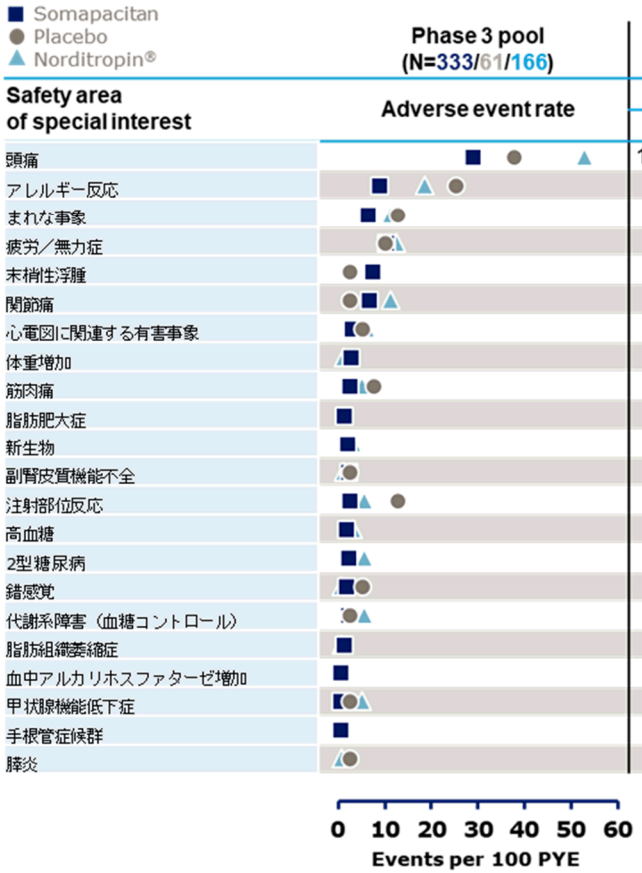
特に注目すべき安全性領域は、第 3 相試験で報告された有害事象データに基づき検討した。ソマプシタンの安全性プロファイルは、市販されている既存の GH 製剤（ノルディトロピン等）と同様である

ことが予測されたため、特に注目すべき安全性領域には、臨床試験や公表文献で報告されている GH 製剤のクラスエフェクト及び副作用等を含めた。

特に注目すべき安全性領域の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数を、第 3 相試験併合及び試験別に図 2.5.5-6 に示す。有害事象プロファイルは、ソマプシタンの週 1 回投与とノルディトロピンの 1 日 1 回投与で同様であり、ノルディトロピンの 1 日 1 回投与及びプラセボ投与と比較してソマプシタンの週 1 回投与で新規の安全性に関する問題はみられなかった。

投与を受けた AGHD 患者の大部分のデータは 4054 試験から得られており、すべての安全性領域において、4054 試験で報告された有害事象が認められた。一方、被験者数の少ない 2 つの第 3 相試験（4043 試験及び 4244 試験）で報告された有害事象は、いくつかの安全性領域にのみ認められた。しかし、hGH 製剤による治療歴のない患者（4054 試験）と hGH 製剤で治療中の患者（4043 試験及び 4244 試験）間でソマプシタンの安全性に違いを示唆する系統的なパターンはみられなかった。

特に注目すべき安全性領域の有害事象の評価のうち、末梢性浮腫、局所忍容性、代謝系障害、新生物、及びまれな事象について、第 3 相試験併合を用いた評価の要約を 2.5.5.7.1～2.5.5.7.5 に示す。特に注目すべき安全性領域のすべての領域の詳細については、Module 2.7.4.2.5 に提示する。




| Safety area of special interest | Phase 3 pool (N=333/61/166) Adverse event rate | Phase 3 pool (N=333/61/166) Soma % | Soma R | Placebo % | Placebo R | Nordi % | Nordi R | Trial 4054 (N=226/61/119) Soma % | Soma R | Placebo % | Placebo R | Nordi % | Nordi R | Trial 4043 (N=61/31) Soma % | Soma R | Nordi % | Nordi R | Trial 4244 (N=46/16) Soma % | Soma R | Nordi % | Nordi R |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 頭痛 | | 12.9 | 28.8 | 16.4 | 37.7 | 13.3 | 52.8 | 14.2 | 31.3 | 16.4 | 37.7 | 12.6 | 55.9 | 11.5 | 35.6 | 19.4 | 65.5 | 8.7 | 8.6 | 6.3 | 13.2 |
| アレルギー反応 | | 8.1 | 8.7 | 14.8 | 25.1 | 15.1 | 18.6 | 10.6 | 10.0 | 14.8 | 25.1 | 15.1 | 17.6 | 1.6 | 3.2 | 6.5 | 13.1 | 4.3 | 4.3 | 31.3 | 33.0 |
| まれな事象 | | 6.3 | 6.4 | 8.2 | 12.6 | 7.8 | 11.2 | 9.3 | 8.0 | 8.2 | 12.6 | 10.1 | 12.3 | | | 3.2 | 13.1 | | | | |
| 疲労／無力症 | | 9.9 | 10.3 | 6.6 | 10.0 | 11.4 | 12.4 | 8.8 | 8.0 | 6.6 | 10.0 | 9.2 | 9.2 | 19.7 | 45.3 | 22.6 | 45.9 | 2.2 | 2.2 | 6.3 | 6.6 |
| 末梢性浮腫 | | 4.5 | 7.4 | 1.6 | 2.5 | 4.8 | 7.5 | 6.6 | 9.3 | 1.6 | 2.5 | 6.7 | 9.2 | | | | | | | | |
| 関節痛 | | 6.9 | 6.6 | 1.6 | 2.5 | 10.2 | 11.2 | 6.6 | 5.3 | 1.6 | 2.5 | 11.8 | 11.5 | 8.2 | 16.2 | 6.5 | 13.1 | 6.5 | 8.6 | 6.3 | 6.6 |
| 心電図に関連する有害事象 | | 2.7 | 2.9 | 3.3 | 5.0 | 4.2 | 6.2 | 4.0 | 3.7 | 3.3 | 5.0 | 5.0 | 6.1 | | | 3.2 | 13.1 | | | | |
| 体重増加 | | 2.7 | 2.6 | | | 1.2 | 1.2 | 2.7 | 2.3 | | | 0.8 | 0.8 | 4.9 | 9.7 | 3.2 | 6.6 | | | | |
| 筋肉痛 | | 2.1 | 2.4 | 4.9 | 7.5 | 4.8 | 5.0 | 2.7 | 2.7 | 4.9 | 7.5 | 5.0 | 4.6 | 1.6 | 3.2 | 3.2 | 6.6 | | | 6.3 | 6.6 |
| 脂肪肥大症 | | 1.5 | 1.3 | | | | | 2.2 | 1.7 | | | | | | | | | | | | |
| 新生物 | | 2.1 | 1.9 | | | 2.4 | 3.1 | 2.2 | 1.7 | | | 3.4 | 3.8 | | | | | 4.3 | 4.3 | | |
| 副腎皮質機能不全 | | 2.4 | 2.1 | 1.6 | 2.5 | 1.2 | 1.2 | 2.7 | 2.0 | 1.6 | 2.5 | 1.7 | 1.5 | 3.3 | 6.5 | | | | | | |
| 注射部位反応 | | 1.5 | 2.4 | 4.9 | 12.6 | 5.4 | 5.6 | 1.8 | 2.7 | 4.9 | 12.6 | 6.7 | 6.1 | | | | | 2.2 | 2.2 | 6.3 | 6.6 |
| 高血糖 | | 1.2 | 1.6 | | | 0.6 | 3.1 | 1.8 | 2.0 | | | 0.8 | 3.8 | | | | | | | | |
| 2型糖尿病 | | 1.5 | 2.1 | | | 3.0 | 5.6 | 1.8 | 2.3 | | | 3.4 | 6.1 | 1.6 | 3.2 | | | | | 6.3 | 6.6 |
| 錯感覚 | | 1.5 | 1.6 | 3.3 | 5.0 | 0.6 | 0.6 | 1.8 | 1.7 | 3.3 | 5.0 | 0.8 | 0.8 | 1.6 | 3.2 | | | | | | |
| 代謝系障害（血糖コントロール） | | 1.5 | 2.1 | 1.6 | 2.5 | 3.0 | 5.6 | 1.8 | 2.3 | 1.6 | 2.5 | 3.4 | 6.1 | 1.6 | 3.2 | | | | | 6.3 | 6.6 |
| 脂肪組織萎縮症 | | 0.6 | 1.1 | | | 0.6 | 0.6 | 0.9 | 1.3 | | | 0.8 | 0.8 | | | | | | | | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | 0.6 | 0.5 | | | | | 0.9 | 0.7 | | | | | | | | | | | | |
| 甲状腺機能低下症 | | 0.6 | 0.5 | 1.6 | 2.5 | 4.8 | 5.0 | 0.4 | 0.3 | 1.6 | 2.5 | 4.2 | 3.8 | 1.6 | 3.2 | 9.7 | 19.7 | | | | |
| 手根管症候群 | | 0.6 | 0.5 | | | | | 0.4 | 0.3 | | | | | 1.6 | 3.2 | | | | | | |
| 膵炎 | | | | 1.6 | 2.5 | 0.6 | 0.6 | | | 1.6 | 2.5 | 0.8 | 0.8 | | | | | | | | |

**Abbreviations:** N = number of patients in somapacitan, placebo and Norditropin groups, respectively; Nordi = Norditropin; % = proportion of patients with event; R = event rate; Soma = somapacitan.

**Notes:** phase 3 pool includes data from trials 4054, 4244 and 4043.

図 2.5.5-6　　特に注目すべき安全性領域（第 3 相試験併合及び試験別）

### 2.5.5.7.1 末梢性浮腫

末梢性浮腫の有害事象の単位時間あたりの発現件数はソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であり、プラセボ群でも 1 件認められた（表 2.5.5-1）。該当する有害事象は 4054 試験で報告されたが、4043 試験及び 4244 試験では報告されなかった。

**表 2.5.5-1 末梢性浮腫の有害事象（第 3 相試験併合）**

| MedDRA system organ class / Preferred term | placebo N (%) | E | R | Norditropin N (%) | E | R | somapacitan N (%) | E | R |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subjects Exposed | 61 | | | 166 | | | 333 | | |
| Total patient years | 39.8 | | | 161.0 | | | 377.8 | | |
| All peripheral oedema events | 1 ( 1.6) | 1 | 2.5 | 8 ( 4.8) | 12 | 7.5 | 15 ( 4.5) | 28 | 7.4 |
| 末梢性浮腫 | 0 | | | 6 ( 3.6) | 9 | 5.6 | 12 ( 3.6) | 24 | 6.4 |
| 末梢腫脹 | 1 ( 1.6) | 1 | 2.5 | 3 ( 1.8) | 3 | 1.9 | 4 ( 1.2) | 4 | 1.1 |

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054. MedDRA version 21.0.

### 2.5.5.7.2 局所忍容性

他の注射剤と同様に、ソマプシタンの皮下投与後にも、注射部位において発赤、腫脹、そう痒及び圧痛といった好ましくない局所的な副作用がみられることがある。ソマプシタン投与を受けた AGHD 患者（又は健康被験者）において、臨床的に問題のある局所忍容性の問題は認められなかった。

第 3 相試験併合では、注射部位反応の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ノルディトロピン群及びプラセボ群と比較してソマプシタン群で少なかった（ソマプシタン群：2.4 件／100 人・年、ノルディトロピン群：5.6 件／100 人・年 、プラセボ群：12.6 件／100 人・年、表 2.5.5-2）。注射部位反応の有害事象の多くは、軽度又は中等度に分類され、一過性であった。治験薬投与の中止に至った局所忍容性の問題は認められなかった。

## 表 2.5.5-2　　注射部位反応の有害事象（第 3 相試験併合）

| MedDRA system organ class<br>Preferred term | placebo<br>N (%) | E | R | Norditropin<br>N (%) | E | R | somapacitan<br>N (%) | E | R |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subjects Exposed | 61 | | | 166 | | | 333 | | |
| Total patient years | 39.8 | | | 161.0 | | | 377.8 | | |
| All injection site reaction events | 3 ( 4.9) | 5 | 12.6 | 9 ( 5.4) | 9 | 5.6 | 5 ( 1.5) | 9 | 2.4 |
| 注射部位内出血 | 2 ( 3.3) | 3 | 7.5 | 6 ( 3.6) | 6 | 3.7 | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |
| 注射部位疼痛 | 1 ( 1.6) | 1 | 2.5 | 1 ( 0.6) | 1 | 0.6 | 2 ( 0.6) | 3 | 0.8 |
| 注射部位反応 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 1 | 0.6 | 1 ( 0.3) | 3 | 0.8 |
| 注射部位萎縮 | 0 | | | 0 | | | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |
| 注射部位血腫 | 1 ( 1.6) | 1 | 2.5 | 0 | | | 0 | | |
| 注射部位出血 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 1 | 0.6 | 0 | | |
| 注射部位肥厚 | 0 | | | 0 | | | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054. MedDRA version 21.0.

ソマプシタンの投与後に脂肪肥大症／リポジストロフィーの有害事象を発現した被験者は 5 例であり、そのうち 1 例はリポジストロフィーの既往歴を有していた。他の 4 例を詳細に評価したところ、3 例は注射による局所炎症が原因と考えられる注射部位の一過性の腫脹であった（大腿部又は腹部でローテーションされず、同じ場所又は狭い範囲内にソマプシタンを注射していた）。画像診断（MRI、超音波）により脂肪肥大症が確認された被験者は 1 例のみであった。この有害事象は一過性のものであった。重篤な有害事象に分類されたものはなかった。

ソマプシタン群では 1 例で「脂肪組織減少」が、別の 1 例で「注射部位萎縮」が認められた。「脂肪組織減少」が認められた 1 例には重度の皮膚疾患（Hand-Schuller-Christian 病）の既往歴を有しており、「注射部位萎縮」が認められた 1 例については十分な背景情報が得られなかった。ノルディトロピン群では 1 例で「脂肪組織減少」が認められた。

各事象の詳細は、Module 2.7.4.2.5.6 に示す。

### 2.5.5.7.3　　代謝系障害

ノルディトロピンと比較してソマプシタンで糖代謝障害のリスクが高くなることは示唆されなかった。糖代謝障害は、すべての GH 製剤におけるリスクである。高血糖の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン群（1.6 件／100 人・年）及びノルディトロピン群（3.1 件／100 人・年）のいずれも少なかった（表 2.5.5-3）。2 型糖尿病に関連する事象の単位時間あたりの発現件数はソマプシタン群（2.1 件／100 人・年）及びノルディトロピン群（5.6 件／100 人・年）のいずれも少なかった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-34）。プラセボ群では、高血糖の有害事象及び 2 型糖尿病に関連する有害事象の報告はなかった。

ソマプシタン群で新たに糖尿病と診断された被験者はいなかったが、ノルディトロピン群では 3 例が新たに糖尿病と診断された（4054 試験で 2 例、4244 試験で 1 例）。

### 表 2.5.5-3　　高血糖の有害事象（第 3 相試験併合）

| MedDRA system organ class<br>Preferred term | placebo<br>N　(%) | E | R | Norditropin<br>N　(%) | E | R | somapacitan<br>N　(%) | E | R |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subjects Exposed | 61 | | | 166 | | | 333 | | |
| Total patient years | 39.8 | | | 161.0 | | | 377.8 | | |
| All hyperglycemia events | 0 | | | 1 ( 0.6) | 5 | 3.1 | 4 ( 1.2) | 6 | 1.6 |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 2 | 1.2 | 3 ( 0.9) | 4 | 1.1 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 3 | 1.9 | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |
| 高血糖 | 0 | | | 0 | | | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054. MedDRA version 21.0.

糖代謝（代謝系障害）に関する詳細は、2.5.5.9.2 及び Module 2.7.4.3.2 に提示する。

### 2.5.5.7.4　　新生物

ソマプシタンの投与中に、新生物のリスクが増大することを示すエビデンスは認められなかった（表 2.5.5-4）。報告された新生物の詳細を Module 2.7.4.2.5.10 に示す。GH 治療により新生物又は二次腫瘍の発現頻度が上昇することを示すエビデンスはない[49,50,51]。

### 表 2.5.5-4　　良性、悪性及び詳細不明の新生物の有害事象（第 3 相試験併合）

| MedDRA system organ class<br>Preferred term | placebo<br>N　(%) | E | R | Norditropin<br>N　(%) | E | R | somapacitan<br>N　(%) | E | R |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Subjects Exposed | 61 | | | 166 | | | 333 | | |
| Total patient years | 39.8 | | | 161.0 | | | 377.8 | | |
| Neoplasm | 0 | | | 4 ( 2.4) | 5 | 3.1 | 7 ( 2.1) | 7 | 1.9 |
| 下垂体の良性腫瘍 | 0 | | | 0 | | | 2 ( 0.6) | 2 | 0.5 |
| 脂肪腫 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 1 | 0.6 | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |
| メラノサイト性母斑 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 1 | 0.6 | 0 | | |
| 下垂体腫瘍 | 0 | | | 0 | | | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |
| 基底細胞癌 | 0 | | | 0 | | | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |
| 形質細胞性骨髄腫 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 1 | 0.6 | 0 | | |
| 血管筋脂肪腫 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 1 | 0.6 | 0 | | |
| 軟部組織新生物 | 0 | | | 1 ( 0.6) | 1 | 0.6 | 0 | | |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | | | 0 | | | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |
| 膵管内乳頭粘液性腫瘍 | 0 | | | 0 | | | 1 ( 0.3) | 1 | 0.3 |

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years
Total number of exposed subjects does not equal the sum of exposed subjects in individual treatment due to trial design in 4054. MedDRA version 21.0.

良性、悪性及び詳細不明の新生物の有害事象は 12 件発現し、これらの事象を発現した被験者の割合はソマプシタン群（2.1%、7 件）とノルディトロピン群（2.4%、5 件）で同様であった（表 2.5.5-4）。プラセボ群での発現はなかった。3 件の下垂体腫瘍に関連する事象が発現した。

発現した新生物の有害事象のうち、3 件は悪性であった〔ソマプシタン群で発現した「基底細胞癌」及び「膀胱移行上皮癌」（重篤な有害事象）、ノルディトロピン群で発現した「形質細胞性骨髄腫」〕。「基底細胞癌」及び「膀胱移行上皮癌」は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された（被験者は、4054 試験の主要試験期間にはノルディトロピンの投与を受け、延長期間にはソマプシタンの投与を受けていた。これらの有害事象は延長期間に報告された）。「形質細胞性骨髄腫」は、治験薬との因果関係が「なし」と判定された。「膀胱移行上皮癌」と診断された被験者には 30 年にわたる喫煙歴があった。

さらに 1 件の新生物「下垂体の良性腫瘍」と診断された被験者には下垂体腺腫の既往歴があり、残存腺腫が試験期間中に増大した。

新生物に関する詳細を Module 2.7.4、表 2.7.4.2-38 に示し、「膀胱移行上皮癌」に関する叙述を治験総括報告書〔4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）Section 12.2.2.1〕に示す。

### 2.5.5.7.5 まれな事象

まれな事象は、発現頻度は低いものの、治験薬と関連がある場合がある。これらを特定するため、追加でまれな事象を検索した。検討した有害事象に関していずれの投与群でも特定の傾向は認められなかった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、Table 47）。まれな事象の検索により、5 件の心電図に関連する有害事象が特定された。これらの事象は、Module 2.7.4.2.5.7 を参照のこと。

### 2.5.5.8 部分集団における安全性

ICH M4E ガイドライン[52]に従い、以下の部分集団における有害事象も評価した。

- 性別（男性又は女性）
- 年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）
- GHD 発症型（小児期又は成人期発症）

より多くの被験者が各部分集団に含まれるよう、第 3 相試験併合を用いて評価を行った。年齢による分類に際し、高齢被験者の数が少なく評価が困難であるため、高齢者のグループは、65～74 歳の被験者と 75～84 歳の被験者を 65 歳以上の 1 つの年齢グループとして統合した。77 歳超の被験者はいなかった（85 歳以上の年齢グループは該当なし）。

第 3 相試験併合の有害事象データに基づくと、検討したいずれの部分集団（年齢、性別及び GHD 発症型別）においても特定の安全性の懸念はみられず、部分集団と全集団で同様の傾向がみられた。

部分集団の評価の詳細は、Module 2.7.4.5.1.1～2.7.4.5.1.3 に示す。

### 2.5.5.9 その他の安全性評価項目

#### 2.5.5.9.1 免疫原生

抗ソマプシタン抗体の産生を 3915 試験、3947 試験、4297 試験、4298 試験、4054 試験、4043 試験及び 4244 試験で、抗 hGH 抗体の産生を 3947 試験、4054 試験、4043 試験及び 4244 試験で評価した。

7 つの完了した臨床試験（4237 試験及び 4491 試験では評価せず）では、健康成人被験者又は AGHD 患者で、ソマプシタンの投与後に抗ソマプシタン抗体は検出されなかった。

4 つの完了した AGHD 患者を対象とした臨床試験では、4054 試験（主要試験期間）で、ノルディトロピンの投与後 4 週（用量調整期間）で 1 回（一過性）抗 GH 抗体が陽性となり、その後陰性となった 1 例を除き、AGHD 患者でノルディトロピンの投与後に抗 GH 抗体は検出されなかった。

免疫原性の詳細については、Module 2.7.1.1.3 及び Integrated summary of immunogenicity（M 5.3.5.3）に提示する。

#### 2.5.5.9.2 血糖コントロール

GH 補充療法では、高血糖及びインスリン値の上昇がみられる場合がある。GH はインスリン拮抗作用を有しているため、インスリン値を上昇させる可能性があり、その結果、高血糖となる場合があり、特に、反応性の高い患者で起きやすい。このような高血糖の多くは、用量依存的で、一過性である。ソマプシタンのすべての臨床試験では、空腹時血糖値及びインスリンを注意深く観察した。

健康被験者及び AGHD 患者を対象とした 9 つの完了した試験において、空腹時血糖値の平均は投与期間を通じて基準範囲内であり、臨床的に意味のある変化はみられなかった。空腹時血糖値及び HbA1c の結果を Module 2.7.4.3.2 に示す。第 3 相試験において、空腹時インスリンの平均は、投与期間を通じて基準範囲内であった。

試験への組み入れ前に糖尿病と診断されていた被験者は 17 例（4054 試験：16 例、4043 試験：1 例。糖尿病を合併する日本人被験者の組み入れはなかった。）であった（Module 2.7.4.3.2.1）。当該 17 例で、試験期間中に糖尿病に関連する治療の大きな変更を行った被験者はいなかった。血糖コントロールについてソマプシタンとノルディトロピン間で臨床的に問題となる違いはみられず、ソマプシタンで耐糖能障害のリスクが高くなることは示唆されなかった。4054 試験におけるノルディトロピン群の 1 例を除き、ベースラインで糖尿病を合併していた被験者で糖代謝に関連する有害事象の報告はなかった。

ベースライン又は投与後の少なくとも 1 回以上の来院で ADA（Diabetes Care vol.39, suppl.1, Jan 2016）の診断基準以上の値（空腹時血糖値が 7.0 mmol/L 以上又は HbA1c が 6.5%以上）を有する被験者は、4054 試験では 26 例、4043 試験では 8 例、4244 試験では 4 例であった（Module 2.7.4.3.2.1）。

ソマプシタン群で新たに糖尿病と診断された被験者はいなかった（Module 2.7.4.3.2.1）。ノルディトロピン群では 3 例が新たに糖尿病と診断された（4054 試験で 2 例、4244 試験で 1 例）。

#### 2.5.5.9.3 IGF-I SD スコア

IGF-I 濃度が長期間にわたり生理的濃度の上限を超えると、安全性の懸念が生じる可能性があるため、標準的な診療として IGF-I 濃度を測定する必要がある。AGHD 患者を対象とした第 3 相試験（4054 試験、4043 試験及び 4244 試験）では、現在の AGHD 患者に対する実臨床と同様に、IGF-I 濃度が基準範囲内に維持されるよう、各被験者の用量を IGF-I SD スコアに基づいて調整した。

3 つの第 3 相試験では IGF-I SD スコアの平均は基準範囲内となり、IGF-I SD スコアはソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった（2.5.4.5）。

用量維持期間中に IGF-I SD スコアが+2 超となった被験者について、各被験者における IGF-I SD スコアの推移を投与群別に示す（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、Figure 94～102）。ほとんどの場合、IGF-I SD スコアの最高値は、基準範囲の上限である+2 をわずかに上回る値であった。AGHD 患者を対象とした第 3 相試験において、最高 IGF-I 濃度が一時的に生理的範囲を超えた被験者がみられたが、安全性への懸念との関連はなかった。IGF-I SD スコアの試験別の詳細を Module 2.7.4.3.3.2 に示す。

#### 2.5.5.9.4 その他の臨床検査パラメータ

AGHD 患者及び健康被験者（日本人健康被験者を含む）において、その他の血液学的検査及び血液生化学的検査の値について、臨床的に問題となる変化又は問題となる投与群間の差はみられなかった。AGHD 患者を対象とする完了した臨床試験では、ソマプシタンの投与後に、臨床的に問題のある臨床検査値又は臨床検査値異常はみられなかった（有害事象として報告されたものは除く）。

#### 2.5.5.9.5 バイタルサイン及び体重

実施された臨床試験において、AGHD 患者へのソマプシタンの反復投与後に、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び脈拍数の平均）及び体重に臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。平均はソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった。

#### 2.5.5.9.6 心電図

実施された臨床試験において、健康被験者及び AGHD 患者へのソマプシタン投与後に、心電図に臨床的に問題となる変化はみられなかった（Module 2.7.4.4.2）。心電図の評価の大部分は、治験責任医師により「正常」又は「異常／臨床的に問題なし」と判定された。

9 例の心電図が、投与開始後に 1 つ以上の時点で治験責任医師により「異常／臨床的に問題あり」と判定された〔ソマプシタン/ソマプシタン群：4 例、プラセボ/ソマプシタン群：2 例（1 例はプラセボ投

与中、1 例はプラセボ及びソマプシタン投与中）、ノルディトロピン/ソマプシタン群：1 例（ソマプシタン投与中）、ノルディトロピン/ノルディトロピン群：2 例〕（Module 2.7.4、表 2.7.4.4-4）。

潜在的な催不整脈作用を示す有害事象を特定するため、高位グループ語「心血管系検査（酵素検査を除く）」及び高位グループ語「不整脈」を用いて検索を行った。4054 試験（投与期間：最長 86 週間）では、潜在的な催不整脈作用を示す有害事象を発現した被験者の割合はソマプシタン群〔9 例（4.0%）11 件〕、ノルディトロピン群〔6 例（5.0%）8 件〕及びプラセボ群〔2 例（3.3%）2 件〕で同様であった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、Table 175）。これらの有害事象にはソマプシタン群で認められた「心室性期外収縮」、「心電図 QT 延長」及び「心室細動」各 1 件が含まれている。これらの事象の詳細を Module 2.7.4、表 2.7.4.2-32 に示す。「心室細動」に関する叙述を Module 2.7.4.2.2 に示す。

### 2.5.5.10 Adverse drug reaction

ノボ ノルディスク社は集積したデータに基づき、すべての有害事象とソマプシタンとの因果関係を評価した。ソマプシタンの adverse drug reaction の評価は、生物学的妥当性、及びソマプシタンと有害事象との因果関係に合理的な可能性がある副作用を特定するための詳細な医学的評価に基づいて行った。

企業中核データシート（CCDS）に提示する、AGHD 患者において特定されたソマプシタンの adverse drug reaction を表 2.5.5-5 に示す。AGHD 患者を対象とする 3 つの完了した第 3 相試験で収集された安全性データを併合し、adverse drug reaction の発現頻度を算出した。adverse drug reaction を発現頻度が極めて高頻度（10%以上）、高頻度（Very common、1%以上 10%未満）、低頻度（Common、0.1%以上 1%未満）、まれ（Uncommon、0.01%以上 0.1%未満）、及び極めてまれ（0.01%未満）で分類し、MedDRA 器官別大分類別に一覧で示した。

概して、Adverse drug reaction は非重篤であり、軽度又は中等度であった。

**表 2.5.5-5 ソマプシタンの adverse drug reaction（AGHD 患者）**

| System organ class | Very common (≥1/10) | Common (≥1/100 to <1/10) | Uncommon (≥1/1,000 to <1/100) |
|---|---|---|---|
| Endocrine disorders | | Adrenocortical insufficiency | |
| General disorders and administration site conditions | Fatigue/Asthenia | Peripheral oedema<br>Injection site reactions | |
| Metabolism and nutrition disorders | | Hyperglycaemia | |
| Muscolo-skeletal and connective tissue disorders | | Arthralgia | |
| Nervous system disorders | Headache | Paraesthesia | Carpal tunnel syndrome |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | Lipohypertrophy |

## 2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1　　疾患領域

#### 2.5.6.1.1　　疾患及び状況

AGHD はまれな疾患であり、その発症率は男性が約 1.90/100000 人、女性が約 1.42/100000 人である [3]。

AGHD の臨床的特徴として、代謝異常、体組成の異常（体脂肪増加、除脂肪体重減少、骨量減少、骨折リスクの上昇等）及び身体機能の異常（血圧上昇、心血管疾患リスクの上昇、細胞外液量不足等）ならびに生活の質の低下が認められる [6,7]。

AGHD は、さまざまな臓器系に影響を与える多因子性の複数の疾患を伴う慢性疾患である。適切な治療が行われない場合には、慢性の衰弱性の病態の影響が段々と顕著になる。未治療の AGHD 患者では、早期の合併症発症や死亡率が高く、小児期発症患者ではさらにリスクが高いという報告がある [8-11]。

#### 2.5.6.1.2　　現在の治療

GH 製剤を 1 日 1 回投与する現行の補充療法は有効であるが、AGHD 患者は数年又は生涯にわたって治療を受けることになるため、毎日の注射が患者の負担となっている。多くの AGHD 患者は複数のホルモン分泌不全を併発しており、他の補充療法も必要であるという点からも、負担の軽減を考慮する必要がある。このように複雑な治療が行われていることから、より簡便な治療選択肢として、毎日の注射を必要としない長時間作用型の GH 製剤による補充療法へのニーズは高い。

ソマプシタンの週 1 回投与は、注射回数を減少させ〔年間で 365 回（1 日 1 回投与の場合。週 6 日にわけて投与した場合は年間で 312 回）から 52 回（週 1 回投与の場合）に減少〕、さらに治療の煩雑さも軽減させる。患者にとって、ソマプシタンが、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤と比較して、より簡便な治療選択肢となることで、AGHD 患者のアドヒアランスの向上、ひいては治療効果の改善が期待される。したがって、ソマプシタンの週 1 回投与は、AGHD 患者の治療において、全般的な有効性及び安全性が既存の GH 製剤（ノルディトロピン等）の 1 日 1 回投与と同様の新たな治療選択肢となりうる。

現在、欧州、米国及び日本において、週 1 回投与が可能な長時間作用型の GH 製剤は未だ承認されていない。

### 2.5.6.2　　ベネフィット

#### 2.5.6.2.1　　好ましい効果

内因性アルブミンとの可逆的結合により消失が遅延することで、ソマプシタンは週 1 回投与が可能な薬物動態及び薬力学的作用の特性を有する。

AGHD の主要な特徴と考えられる体組成異常に対する改善効果について、プラセボに対するソマプシタンの優越性が示された。34 週間の治療により、最も重要と考えられる躯幹部体脂肪率（%）（プ

ライマリーエンドポイント）の改善がみられ、内臓脂肪組織、躯幹部除脂肪体重、体肢骨格筋量及び総除脂肪体重の改善もみられた。この他、アンドロイド（男性型）脂肪量及び躯幹部体脂肪量についても、プラセボと比較してソマプシタンで改善（減少）がみられた。好ましい効果は、試験期間（86週間まで）にわたって、体組成に関連するエンドポイントを通じて認められた。さらに、躯幹部体脂肪率（%）に対するソマプシタンの治療効果は、年齢、性別及びGHD発症型のいずれの部分集団においても認められた。

体組成に対するソマプシタンの好ましい効果は、AGHDの主要な特徴と考えられる体組成異常を改善させるというGH補充療法の目標と一致していた。全般的な治療目標は、未治療のAGHD患者でみられる早期の合併症発症や死亡率の上昇を抑えることであり、AGHD患者において有効かつ許容可能な安全性プロファイルを有することが確認されている、既存のGH製剤（ノルディトロピンを含む）の1日1回投与による広範な臨床経験とも一致している[4,6,48,49,53,54]。主要な体組成に関連するパラメータ（内臓脂肪組織及び除脂肪体重／筋肉量）に対する投与後34週の効果は、ソマプシタンとノルディトロピンで同様であり、その治療効果は投与後86週まで持続していた。また、最初の34週間はプラセボの投与を受け、その後ソマプシタンの投与に切り替えて52週間投与を受けた被験者における、すべての体組成に関連するパラメータ〔躯幹部体脂肪率（%）を含む〕に対するソマプシタンの改善効果は、ノルディトロピンの効果と同程度であった。さらに、hGH製剤で治療中の患者において、これまでのhGH製剤による治療で得られていた腹部脂肪コンパートメントに対する好ましい効果は、ソマプシタン及びノルディトロピン投与のいずれによっても維持された。したがって、各患者集団（hGH製剤による治療歴がない患者及び治療中の患者）でみられた体組成に関連するエンドポイントの評価で得られた結果を総合的に判断すると、ソマプシタンとノルディトロピンの治療効果は同様であると考えられる。

GH製剤の1日1回投与は有効かつ安全であることが確認されているが、ソマプシタンの週1回投与では現行のGH製剤の1日1回投与と比較して注射回数が明らかに少なくなる〔年間で365回（1日1回投与の場合。週6日にわけて投与した場合は年間で312回）から52回（週1回投与の場合）に減少〕。そのため、治療のアドヒアランスの向上、ひいては臨床的に良好な転帰となることが期待される。治療の利便性は、ノルディトロピンと比較してソマプシタンで良好であったが、アドヒアランスはいずれの製剤でも高かった。このことは、臨床試験の条件下で綿密なモニタリングが行われ、被験者に対する注意が払われていたことによるものと考えられる。管理された臨床試験以外の条件で投与した場合、週1回投与の利便性がアドヒアランスに与える影響は、より大きくなると想定される。他の慢性疾患では、投与回数が減るとアドヒアランスが直接的に向上するという調査結果があり[19-22]、小児GHD患者ではアドヒアランスの向上は臨床上の良好な転帰に直接つながることが示されている[55,56,57,58,59,60]。

さらに、注射により生じる頻繁な痛み、内出血、ヒリヒリ感も毎日の GH 製剤の注射に負担を感じる一因であると考えられる[25]。ソマプシタンの週 1 回投与では、局所忍容性の問題は認められず、注射部位反応は概ね軽度かつ一過性であった。

#### 2.5.6.2.2 好ましい効果に関する不確実性又は制限

検証的試験である 4054 試験は、適切かつよく管理された試験であり、34 週間の主要試験期間を完了した被験者の割合は高く（約 90%）、主要試験期間でのプラセボとの比較は二重盲検下で行われている。したがって、本試験で得られた結果は、頑健であり、信頼性は高いと考えられる。4054 試験及び 4244 試験の実薬対照群として設定したノルディトロピン群は非盲検であり、これらの試験におけるソマプシタンとノルディトロピンの比較には潜在的なバイアスがもたらされた可能性が考えられる。なお、バイアスは、有害事象の報告や PRO の指標等の主観的な評価で最も影響が大きくなる可能性が高いと考えられる。

投与後 34 週における躯幹部体脂肪率（%）の変化量はノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で小さかったものの、体組成全体に対するソマプシタンの効果は、体重を変化させずに脂肪量を減少させ、除脂肪体重を増加させるという、GH 補充療法で期待される全般的な効果と一致している[17]。また、主要試験期間終了後にソマプシタンを投与する群に割り当てられたプラセボ群の被験者で認められた、躯幹部体脂肪率（%）の減少の程度は、87 週間ノルディトロピンの投与を継続した被験者と同程度であった〔躯幹部体脂肪率（%）の変化量の推定値：プラセボ/ソマプシタン群では-2.28%、ノルディトロピン/ノルディトロピン群では-2.67%〕。このことは、ソマプシタンとノルディトロピンの治療効果が同程度であることを支持している。

65 歳以上の被験者数は少なかった（13.7%）。したがって、躯幹部体脂肪率（%）についての年齢グループ間の比較の解釈には注意を要する。

### 2.5.6.3 リスク

#### 2.5.6.3.1 好ましくない効果

**全般的な安全性**

AGHD 患者に対する単回投与及び反復投与後（86 週まで）のソマプシタンの臨床安全性データからは臨床的に意味のある安全性の問題は認められなかった。報告された有害事象は 1 日 1 回投与の GH 製剤で認められた有害事象と同様であり、AGHD 患者における GH 治療のクラスエフェクトとしてよく知られているものであった。ソマプシタンでは、重要なリスクは特定されなかった。

部分集団（年齢、性別、GHD 発症型、腎機能及び肝機能）別の有害事象プロファイルは一貫していたことから、いずれの部分集団においてもソマプシタンが安全に使用できることが支持された。また、

ノルディトロピンの 1 日 1 回投与からソマプシタンの週 1 回投与に切り替えた被験者においても、安全性プロファイルは同様であった。

### Adverse drug reaction

AGHD 患者へのソマプシタン投与で特定された adverse drug reaction（発現頻度の高い順）は、「頭痛」、「疲労」／「無力症」、「関節痛」、「末梢性浮腫」、「副腎皮質機能不全」、「錯感覚」、「注射部位反応」、「高血糖」、「手根管症候群」及び「脂肪肥大症」であった。特定された adverse drug reaction は、非重篤かつ軽度又は中等度であった。ソマプシタン投与で特定された adverse drug reaction は、GH 製剤のよく知られたクラスエフェクトと一致しており、ソマプシタンの企業中核データシート（CCDS）に提示予定である。

GH はインスリン拮抗作用を有しているため、GH 投与によりインスリン値を上昇させる可能性がある。特に、インスリン分泌能が不十分で、反応性の高い患者では、高血糖状態になる可能性がある [50]。その結果、ソマプシタンを含む、GH 製剤による治療中に、これまでに診断されていない耐糖能障害又は糖尿病が現れることがある。しかしながら、ノルディトロピンと比較してソマプシタンで糖代謝障害のリスクが高くなることは示唆されなかった。高血糖の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン及びノルディトロピンいずれも少なかった。ソマプシタン群で、新たに糖尿病を発症した被験者はいなかった。糖代謝障害はすべての GH 製剤におけるリスクと考えられる。したがって、ソマプシタンの投与により、糖代謝障害のリスクが高まることは示唆されていないが、使用上の注意として、医師向けにモニタリングの指針に関する情報を添付文書に含めることとする。ソマプシタンで治療を受ける患者、特に糖尿病の危険因子を持つ患者（肥満や家族歴に糖尿病を持つ患者等）では、血糖値を定期的にモニタリングする必要がある。糖尿病患者（1 型及び 2 型）又は耐糖能障害のある患者は、注意深くモニタリングし、ソマプシタンの投与開始時に、必要に応じ、血糖降下薬（インスリン又は経口糖尿病薬等）の投与量の調整を考慮する必要がある。

GH 製剤のクラスエフェクトと一致して、ノルディトロピンと同様にソマプシタンでも、件数は少ないものの副腎皮質機能不全が報告された。添付文書には、使用上の注意として副腎皮質機能低下症を有する患者における血清中コルチゾール値低下に対するモニタリングや糖質コルチコイドの増量の必要性に関する医師向けの指針を含めることとする。

## 2.5.6.3.2 好ましくない効果に関する不確実性又は制限

ソマプシタンの試験は非盲検の投与群が含まれており、被験者が自分の受けている治療を知っている場合には有害事象の報告に潜在的なバイアスがもたらされる可能性がある（4054 試験のソマプシタン又はプラセボの週 1 回投与は二重盲検下で実施されたが、ノルディトロピンの 1 日 1 回投与は非盲検であった）。

AGHD 患者におけるソマプシタンの投与期間は、最長 86 週間であった。したがって、これよりも長期の投与に関する安全性情報は限られている。ソマプシタンを用いた治療は生涯にわたることが多いため、ソマプシタンの長期安全性は非常に重要である。ソマプシタンの安全性プロファイルは概ね GH 製剤（ノルディトロピン等）の 1 日 1 回投与と同様であり、現時点では、長期的な安全性について特別な懸念はないと考えられる。

AGHD 患者へのソマプシタン投与後、抗ソマプシタン抗体（中和抗体及び交叉抗体を含む）は検出されなかった。AGHD 患者において、抗体産生又はソマプシタンに対するアレルギー／過敏症反応のリスクが、ノルディトロピンと比較してソマプシタンで増大することは示唆されなかった。

ソマプシタンの投与中に、新生物のリスクが増大することを示すエビデンスは示唆されなかった。ソマトロピン投与を受けた成人（又は小児）において、新たな原発癌発現のリスクが増大することを示唆するエビデンスは得られていない[49-51]。腫瘍又は悪性疾患から完全に寛解した患者で、ソマトロピン投与による再発率の上昇はみられなかった。しかしながら、他の GH 製剤と同様に、ソマプシタンの添付文書には禁忌として、活動性の腫瘍が認められた場合にはソマプシタンを投与すべきではないこと、抗腫瘍療法はソマプシタンによる治療の開始前に完了していなければならないことを含めることとする。腫瘍の増殖が認められた場合には、ソマプシタンの投与を中止すべきである。

4054 試験及び 4043 試験では、ベースライン時に糖尿病の診断を受けていた AGHD 患者も組み入れられた。糖尿病を有する AGHD 患者にソマプシタンを投与した場合で、安全性の懸念は特定されなかった。これらの被験者で、特定の糖代謝に関連する有害事象を発現した被験者はみられなかった。なお、これらの試験に参加した被験者のうち、糖尿病を有する被験者数は少なかった。さらに、75 歳以上の高齢被験者数が少なかったため、この年齢グループでの安全性の評価は実施しなかった。77 歳超の被験者はいなかった（すなわち、85 歳以上の年齢グループに含まれる被験者はいなかった）。

ソマプシタンの使用が受胎能、妊娠及び授乳に与える潜在的な影響を検討した臨床経験はない。同様に、特別な状況（過量投与又は薬物乱用及び依存）でのソマプシタンの臨床経験はない。小児における安全性データは限られているが、進行中の小児患者を対象とした臨床試験のデータからは、小児 GHD 患者へのソマプシタンの皮下投与（4172 試験、年齢範囲：2.8～9.8 歳）は、検討したすべての用量で忍容性が良好であり、臨床的に問題となる新しい安全性又は局所忍容性の問題は特定されていない。

### 2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価

AGHD 患者において、ソマプシタンはプラセボと比較し、既存の GH 補充療法（ノルディトロピン等）と同様に良好な効果を示した。ソマプシタンの週 1 回投与は既承認 GH 製剤の 1 日 1 回投与と比較して注射回数が明らかに少なくなる〔年間で 365 回（1 日 1 回投与の場合。週 6 日にわけて投与した場

合は年間で 312 回）から 52 回（週 1 回投与の場合）に減少〕。そのため、治療のアドヒアランスの向上、ひいては臨床的に良好な転帰となることが期待される。

AGHD 患者に対する 86 週までのソマプシタン週 1 回皮下投与は安全であり、良好な忍容性を示した。特定された adverse drug reaction は非重篤かつ軽度又は中等度であり、一過性であった。完了した臨床試験の結果に基づくと、ソマプシタンの安全性プロファイルは、1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）を用いた試験でみられたものと同様であった。

本開発プログラムにおいて得られた安全性及び有効性の成績より、AGHD 患者に対するソマプシタンのベネフィットーリスクプロファイルは良好であると考えられる。

## 参考文献

1 Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368(9548):1696-705.
2 Kurtzhals P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28 Suppl 2:S23-8.
3 Stockholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006;155(1):61-71.
4 Ho KK, GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157(6):695-700.
5 Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. N Engl J Med. 1999;341(16):1206-16.
6 Molitch ME, Clemmons D, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1587-609.
7 Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. Acta Clin Belg. 2010;65(1):13-22.
8 Jørgensen JOL, Juul A. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Growth hormone replacement therapy in adults: 30 years of personal clinical experience. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):R47-R56.
9 Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2007;157(1):9-18.
10 Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1405-11.
11 Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2008;158(4):447-57.
12 Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(6):335-45.
13 Alvehus M, Burén J, Sjöström M, Goedecke J, Olsson T. The human visceral fat depot has a unique inflammatory profile. Obesity (Silver Spring). 2010;18(5):879-83.
14 Lam YY, Mitchell AJ, Holmes AJ, Denyer GS, Gummesson A, Caterson ID, et al. Role of the gut in visceral fat inflammation and metabolic disorders. Obesity (Silver Spring). 2011;19(11):2113-20.
15 Ramírez-Vélez R, Correa-Rodríguez M, Izquierdo M, Schmidt-RioValle J, González-Jiménez E. Muscle Fitness to Visceral Fat Ratio, Metabolic Syndrome and Ideal Cardiovascular Health Metrics. Nutrients. 2018;11(1).
16 Abramowitz MK, Hall CB, Amodu A, Sharma D, Androga L, Hawkins M. Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study. PLoS One. 2018;13(4):e0194697.
17 Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2192-9.
18 Murray RD, Wieringa GE, Lissett CA, Darzy KH, Smethurst LE, Shalet SM. Low-dose GH replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;56(4):525-32.
19 Claxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2000;61(12):928-32.

[20] Zoellner Y, Balp MM, Marco AG. The role of galenic innovation in improving treatment compliance and persistence: three case studies. Clinicoecon Outcomes Res. 2011;3:109-16.
[21] Kishimoto H, Maehara M. Compliance and persistence with daily, weekly, and monthly bisphosphonates for osteoporosis in Japan: analysis of data from the CISA. Arch Osteoporos. 2015;10:231.
[22] Johnston SS, Nguyen H, Felber E, Cappell K, Nelson JK, Chu BC, et al. Retrospective study of adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. Adv Ther. 2014;31(11):1119-33.
[23] Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract. 2008;14(2):143-54.
[24] Auer MK, Stieg MR, Hoffmann J, Stalla GK. Is insulin-like growth factor-I a good marker for treatment adherence in growth hormone deficiency in adulthood? Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(6):862-9.
[25] Kremidas D, Wisniewski T, Divino VM, Bala K, Olsen M, Germak J, et al. Administration burden associated with recombinant human growth hormone treatment: perspectives of patients and caregivers. J Pediatr Nurs. 2013;28(1):55-63.
[26] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Cinical Practice E6. Geneva, Switzerland. 01 May 1996.
[27] World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. October 2013.
[28] 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[29] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1), Current Step 4 version, including the post step 4 corrections. 05 Feb 1998.
[30] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations. Draft Guidance, Biopharmaceutics. March 2014.
[31] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1). 20 January 2010.
[32] Vahl N, Jensen SB, Rasmussen MH, Susgaard S, Jørgensen JOL, Christiansen JS, et al. Bioequivalence of recombinant human growth hormone in different concentrations and formulations. Pharmacology & Toxicology. 1996;79:144-9.
[33] Jacobsen LV, Rolan P, Christensen MS, Knudsen KM, Rasmussen MH. Bioequivalence between ready-to-use recombinant human growth hormone (rhGH) in liquid formulation and rhGH for reconstitution. Growth Hormone & Igf Research. 2000;10(2):93-8.
[34] Katz J, Bonorris G, Sellers AL. Extravascular albumin in human tissues. Clinical Science. 1970;39:725-9.
[35] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharmaceutical research. 1993;10(7):1093-5.
[36] Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. Mol Aspects Med. 2012;33(3):209-90.
[37] Novo Nordisk A/S. Norditropin ® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Feb 2018.
[38] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.
[39] ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) - questions and answers - Current Step 5 version. 25 Jan 2016.
[40] Burman P, Johansson AG, Siegbahn A, Vessby B, Karlsson FA. Growth hormone (GH)-deficient men are more responsive to GH replacement therapy than women. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997;82(2):550-5.

41 Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Fisker S, Hagen C, Christiansen JS. Influence of growth hormone and androgens on body composition in adults. Horm Res. 1996;45(1-2):94-8.
42 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.
43 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9, Current Step 4 version. 05 Feb 1998.
44 Wolthers T, Hoffman DM, Nugent AG, Duncan MW, Umpleby M, Ho KK. Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;281(6):E1191-6.
45 Hansen TB, Brixen K, Vahl N, Jorgensen JO, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Effects of 12 months of growth hormone (GH) treatment on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(9):3352-9.
46 Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenhein DS, Schoenfeld DA, et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1996;125(11):883-90.
47 Johannsson G, Bjarnason R, Bramnert M, Carlsson LMS, Degerblad M, Manhem P, et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1996;81(4):1575-81.
48 Novo Nordisk A/S. Norditropin ® (somatropin [rDNA origin] for injection), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Apr 2018.
49 GH Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1868-70.
50 Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. Eur J Endocrinol. 2016;174(2):P1-9.
51 Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, et al. GH Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):2794-801.
52 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH, Current Step 4 version. 15 June 2016.
53 GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85(11):3990-3.
54 Lawson Wilkins Paediatric Endocrinology Society. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Paediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr. 2003;143:415-21.
55 Aydın BK, Aycan Z, Sıklar Z, Berberoğlu M, Ocal G, Cetinkaya S, et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. Endocr Pract. 2014;20(1):46-51.
56 Bozzola M, Pagani S, Iughetti L, Maffeis C, Bozzola E, Meazza C. Adherence to growth hormone therapy: a practical approach. Horm Res Paediatr. 2014;81(5):331-5.
57 Cutfield WS, Derraik JG, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. PLoS One. 2011;6(1):e16223.
58 De Pedro S, Murillo M, Salinas I, Granada ML, Martinez M, Puig-Domingo M, et al. Variability in adherence to rhGH treatment: Socioeconomic causes and effect on children's growth. Growth Horm IGF Res. 2016;26:32-5.

59 Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. Arch Dis Child. 2008;93(2):147-8.

60 Kaspers S, Ranke MB, Han D, Loftus J, Wollmann H, Lindberg A, et al. Implications of a data-driven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. Appl Health Econ Health Policy. 2013;11(3):237-49.