ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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 3
表目次 3
略語一覧 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 背景 5
2.7.1.1.2 ソマプシタンの製剤開発 6
2.7.1.1.3 薬物濃度測定法 8
2.7.1.1.3.1 ソマプシタンの測定方法 8
2.7.1.1.3.1.1 概要 8
2.7.1.1.3.1.2 測定法 8
2.7.1.1.3.1.3 バリデーションパラメータ 9
2.7.1.1.3.1.4 Incurred Sample Reanalysis 10
2.7.1.1.3.2 ノルディトロピン（hGH）の測定方法 11
2.7.1.1.3.2.1 概要 11
2.7.1.1.3.2.2 ELISA の測定法 11
2.7.1.1.3.2.3 ELISA のバリデーションパラメータ 11
2.7.1.1.3.2.4 ELISA の Incurred Sample Reanalysis 13
2.7.1.1.3.2.5 CLIA の測定法 13
2.7.1.1.3.2.6 CLIA のバリデーションパラメータ 13
2.7.1.1.3.2.7 CLIA の Incurred Sample Reanalysis 14
2.7.1.1.3.3 ヒト血清中 IGF-I 及び IGFBP-3 濃度 15
2.7.1.1.3.4 免疫原性の評価－ソマプシタン及び hGH に対する抗体の測定 15
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
参考文献 24

2.7.1.4 付録
2.7.1.4.1 ソマプシタン及びヒト成長ホルモン（ノルディトロピン）の薬物濃度測定結果報告書

図目次

ページ

図 2.7.1.1-1　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 6
図 2.7.1.2-1　健康被験者における 2 つの製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）のソマプシタン濃度推移プロファイル（幾何平均）（4491 試験） 19
図 2.7.1.2-2　健康被験者における 2 つの製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）の平均 IGF-I 濃度推移プロファイル（4491 試験） 20

表目次

ページ

表 2.7.1.1-1　ソマプシタンの製剤組成 7
表 2.7.1.1-2　ヒト血清中ソマプシタン濃度測定における LOCI の性能 9
表 2.7.1.1-3　ヒト血清中 hGH 濃度測定における ELISA の性能 12
表 2.7.1.1-4　ヒト血清中 hGH 濃度測定における CLIA の性能 14
表 2.7.1.2-1　薬物動態及び薬力学的作用に関する主なエンドポイント（4491 試験） 18
表 2.7.1.2-2　生物学的同等性評価の解析結果（4491 試験） 20
表 2.7.1.3-1　ソマプシタン 0.04 mg/kg 単回投与後及び 0.08 mg/kg 反復投与後の薬物動態（凍結乾燥製剤及びリキッドタイプ製剤） 22

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
$AUC_{0\text{-}xh}$	:	area under the concentration-time curve from time 0 (dosing) to x hours after dosing（投与後 0～x 時間の濃度－時間推移曲線下面積）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
cps	:	counts per second
CLIA	:	chemiluminescent immunoassay（化学発光免疫測定法）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫吸着測定法）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
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）
GLP-1	:	glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
hGHBP	:	human growth hormone binding protein（ヒト成長ホルモン結合蛋白）
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）
ISR	:	incurred sample reanalysis
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限値）
LOCI	:	luminescent Oxygen Channelling Immunoassay（蛍光酸素チャネリング免疫測定法）
4PL	:	4-parameter logistic（4 パラメータロジスティック関数）
QC	:	quality control
q.s.	:	quantum satis
RE	:	relative error
RLU	:	relative light units
s.c	:	Subcutaneous〔皮下（の）〕
$t_{1/2}$	:	half-life（半減期）
ULOQ	:	upper limit of quantification（定量上限値）

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

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 背景

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、成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（小児 GHD 患者）及び small for gestational age 性低身長症の小児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。成人患者を対象としたソマプシタンの開発プログラムは完了しており、今般、AGHD の適応症の承認取得を目的として申請を行うこととした。小児患者を対象とした開発プログラムは進行中であり、本臨床概要では当該プログラムに関するデータは提示しない。

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）を含むアミノ酸骨格とアルブミン結合部位（1.2 KDa）からなる。アルブミン結合部位（側鎖）は、化学結合によりタンパク質の 101 位に結合する親水性のスペーサー及びアルブミンバインダーからなる。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）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]。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。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。

本臨床概要には、AGHD 患者を対象とした、ソマプシタンの完了した臨床開発プログラムで用いた製剤開発、薬物濃度分析法及び抗体測定法の詳細を提示する。さらに、本臨床概要には、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）〕を評価した生物学的同等性試験の結果を提示する。

AGHD の適応症取得を目的とした、ソマプシタンの完了した臨床開発プログラムは、6 つの臨床薬理試験、1 つの検証的第 3 相試験、及び有効性及び安全性について検証的試験を補足する 2 つの第 3 相試験の計 9 つの臨床試験で構成される（図 2.7.1.1-1）。



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

One of the objectives of trial 3915 was to compare Japanese and Non-Asian subjects. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties were investigated in healthy subjects from trials 4297 and 4298.

図 2.7.1.1-1　　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

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。本臨床概要では、4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」（例：3915 試験）と表記する。

2.7.1.1.2　　ソマプシタンの製剤開発

概要

ソマプシタンの臨床開発プログラムにおいて、開発早期の臨床薬理試験で用いた製剤は、用時溶解型凍結乾燥製剤であった。開発後期の臨床試験では、溶解操作が不要なリキッドタイプ製剤（最適な物理的安定性及び化学的安定性を示す）を使用した（Module 3.2.P.2.2）。

凍結乾燥製剤

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。この溶液は無色澄明であり、注入器を用いて投与した。

凍結乾燥製剤の組成を表 2.7.1.1-1 に示す。ソマプシタンの凍結乾燥製剤の開発に関する詳細は Module 3.2.P.2.2 を参照のこと。

臨床試験では、凍結乾燥製剤の有効期間は[redacted]℃で最長[redacted]間とし、使用期限は[redacted]℃で[redacted]間（[redacted]℃未満で[redacted]を含む）とした。

リキッドタイプ製剤

開発後期の臨床薬理試験（4297 試験、4298 試験及び 4491 試験）ならびに第 3 相試験（4054 試験、4043 試験及び 4244 試験）で用いた製剤は、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（10 mg 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った。さらに、4491 試験では、5 mg 製剤も用いた。有効成分の含量を除き、5 mg 製剤と 10 mg 製剤の組成は同一である（表 2.7.1.1-1）。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。ソマプシタンのリキッドタイプ製剤の開発に関する詳細は Module 3.2.P.2.2 を参照のこと。

臨床試験では、リキッドタイプ製剤の有効期間は 2～8℃で最長 36 ヵ月間とし、使用期限は 2～8℃で最長 4 週間とした。目標製品品質プロファイルに基づく、リキッドタイプ製剤の保存条件及び有効期間は、2～8℃で 24 ヵ月間とし、使用期限は 2～8℃で 6 週間〔30℃以下で 72 時間（3 日間）を含む〕とする予定である（Module 2.3.P.2）。

4237 試験では、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（表 2.7.1.1-1）。[^{3}H]-ソマプシタン（[redacted]）は 4297 試験、4298 試験、4054 試験、4244 試験及び 4043 試験で使用したリキッドタイプ製剤と組成は同じであるが、有効成分含量は[redacted]mg/mL であり、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコールの含量は[redacted]mg/mL であった。

表 2.7.1.1-1　　ソマプシタンの製剤組成

Drug product	**Somapacitan 6.7 mg/vial (Freeze-dried powder)**	**[^{3}H]-somapacitan B[a] [redacted] mg/mL (Liquid formulation)**	**Somapacitan 5 mg/1.5 mL[c] and somapacitan 10 mg/1.5 mL (Liquid formulations)**	
Trials	Trials 3915, 3947	Trial 4237	Trials 4054, 4244, 4043, 4297, 4298 and 4491	
		Quantitiy per mL		
Active ingredient				
Somapacitan	6.7 mg	[redacted]mg	3.3 mg (somapacitan 5 mg/1.5 mL)	6.7 mg (somapacitan 10 mg/1.5mL)
[^{3}H]-somapacitan		[redacted]		
Excipients (function)				
Histidine (buffering agent)	[redacted]mg	[redacted]mg	0.68 mg	
Mannitol (tonicity agent)	[redacted]mg	[redacted]mg	44 mg	
Poloxamer 188 (stabilizer)	[redacted]	[redacted]mg	1.0 mg	
Phenol (preservative)	[redacted]	[redacted]mg	4.0 mg	
[redacted]	[redacted]mg	-	-	

Drug product	Somapacitan 6.7 mg/vial (Freeze-dried powder)	[^{3}H]-somapacitan B[a] [redacted]mg/mL (Liquid formulation)	Somapacitan 5 mg/1.5 mL[c] and somapacitan 10 mg/1.5 mL (Liquid formulations)
Hydrocholoric acid (pH adjustment)	[redacted][b]	[redacted][b]	q.s.[b]
Sodium hydroxide (pH adjustment)	[redacted][b]	[redacted][b]	q.s.[b]
Water for injection (solvent)	To make 1 mL	To make 1 mL	To make 1 mL
Relevant information to drug product formulation			
pH	[redacted]	[redacted]	6.8
Container/device	Single use vials and syringes	Cartridges and syringe	Pre-filled pen-injector PDS290

[a] Tritium-labelled somapacitan.
[b] [redacted] Hydrochloric acid and sodium hydroxide were adjusted to reach target pH.
[c] Somapacitan 5 mg/1.5 mL was only used in trial 4491.

2.7.1.1.3 薬物濃度測定法

2.7.1.1.3.1 ソマプシタンの測定方法

2.7.1.1.3.1.1 概要

ヒト血清中ソマプシタン濃度の定量を特異的蛍光酸素チャネリング免疫測定法（LOCI）〔[redacted]〕により実施した。この測定法及びバリデーションパラメータの概要をそれぞれ 2.7.1.1.3.1.2 及び 2.7.1.1.3.1.3 に示し、分析法バリデーション報告書を M 5.3.1.4 に示す。薬物濃度測定結果報告書及び関連する分析法バリデーション報告書の概要の一覧を付録 2.7.1.4.1 に示す。薬物濃度測定結果報告書を M 5.3 の各治験総括報告書の Appendices 16.1.10、16.2.8 及び 16.2.9 に示す。

2.7.1.1.3.1.2 測定法

LOCI は 2 つのビーズ（ドナービーズ及びアクセプタービーズ）の近接を利用したホモジニアスアッセイである。この測定法はノボ ノルディスク社が開発し、バリデーションを実施した。ドナービーズは[redacted]でコーティングされている。アクセプタービーズに[redacted]を結合させた。ソマプシタンに対する[redacted]を加え、ソマプシタン存在下で免疫反応によるサンドイッチを作製した。レーザー励起により、ドナービーズに存在する[redacted]が周囲の[redacted]をさらに励起状態に変換する（[redacted]）。[redacted]は、アクセプタービーズに到達し、アクセプタービーズ中の[redacted]と反応して[redacted] nm の蛍光を発生させる。これが、さらにアクセプタービーズに含まれる蛍光色素分子の[redacted]を活性化し、[redacted] nm の発光を発生させる。その発光量を EnVision リーダーで読み取り、記録されたシグナルを発光量（cps）とする。発光量（cps）は試料中のソマプシタン濃度に比例する。試

料中ソマプシタン濃度は、各分析単位に用いた検量線に内挿して求めた。検量線のフィッティングには、$1/Y^2$で重み付けした4パラメータロジスティック関数（4PL）による非線形回帰を用いた。検量線用試料は、同じマトリックス（ヒト血清試料）を用いて調製した。測定法の再現性を保証するため、ヒト血清で調製した低濃度、中濃度及び高濃度のQuality Control（QC）試料を各分析単位に用いた。試料が中濃度を下回ると予想される場合には、低濃度のQC試料と中濃度のQC試料の中間濃度（理論値）の追加のQC試料（QC X）を用いた。各試料を2回分析し、2回の測定の平均濃度を記録した。

2.7.1.1.3.1.3　バリデーションパラメータ

ヒト血清中ソマプシタン濃度の分析に用いたLOCIは、ノボ ノルディスク社が開発し、バリデーションを実施した〔Study 211467（M 5.3.1.4）〕。この測定法は[redacted]に移管され、そのフルバリデーションは[redacted]が実施した〔Study 11929. 91418（M 5.3.1.4）〕。軽微なパーシャルバリデーションを実施し、長期保存安定性〔Study 212043（M 5.3.1.4）及びStudy 301385（M 5.3.1.4）〕、選択性〔Study 212405（M 5.3.1.4）及びStudy 305631（M 5.3.1.4）〕及び延長された短期保存安定性（M 5.3.1.4 Study 216036）を評価した。

測定法のバリデーションは最新のガイドライン及びホワイトペーパーに従って実施した[3,4,5,6,7]。

分析法バリデーション報告書及びバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1-2 に要約し、薬物濃度測定結果報告書で参照する分析法バリデーション報告書の一覧を付録 2.7.1.4.1 に示す。

表 2.7.1.1-2　ヒト血清中ソマプシタン濃度測定におけるLOCIの性能

Parameter	Acceptance criteria	Results	Validation report
Range	Acceptance criteria fulfilled for accuracy and precision, i.e., mean concentration is within [redacted]% of the nominal value at each concentration level ([redacted]% at LLOQ and ULOQ) and %CV should not exceed [redacted]% ([redacted]% at LLOQ and ULOQ), respectively.	Within the limits of acceptance: LLOQ = 0.500 ng/mL ULOQ = 650 ng/mL	M 5.3.1.4 211467, 11929.091418
Accuracy	Mean concentration is within [redacted]% of the nominal value at each concentration level ([redacted]% at LLOQ and ULOQ).	Within the limits of acceptance.	M 5.3.1.4 211467, 11929.091418
Precision	%CV should not exceed [redacted]% ([redacted]% at LLOQ and ULOQ).	Within the limits of acceptance.	M 5.3.1.4 211467, 11929.091418
Total error	Total error should not exceed [redacted]%.	Within the limits of acceptance.	M 5.3.1.4 211467, 11929.091418
Curve fit	[redacted]% of the calibrators should have back-fitted concentrations within [redacted]% of the nominal value ([redacted]% at LLOQ and ULOQ).	Curve fit confirmed. 4-parameter logistic (4PL) with $1/Y^2$ weighting factor.	M 5.3.1.4 211467, 11929.091418
Selectivity – Healthy and disease state	For [redacted]% of selectivity samples, un-spiked samples should measure below LLOQ, and measured concentrations should be within [redacted]% of nominal concentration for LLOQ and [redacted]% of nominal concentration for all other QC samples.	Within the limits of acceptance.	M 5.3.1.4 211467, 212405, 305631, 11929.091418

Parameter	Acceptance criteria	Results	Validation report
Dilution linearity	Back-calculated concentration for each dilution should be within [redacted]% of nominal concentration after correction for dilution.	Within the limits of acceptance for samples diluted up to 16,000 times covering the dilutions used during sample analysis.	M 5.3.1.4 211467, 11929.091418
Parallelism	Precision between samples in a dilution series should not exceed [redacted]%.	Within the limits of acceptance.	M 5.3.1.4 212072, 213204 212379, 11953.050718, 12077.021418, 14217.100719
Selectivity	Accuracy within [redacted]% of nominal concentration.	Haemolysis: Interference of severe haemolysis (more than [redacted]%); no impact on accuracy below or equal to [redacted]%.	M 5.3.1.4 11929.091418
Stability	Stability sample results should be within [redacted]% of nominal concentrations.	Long-term stability: [redacted]months at [redacted]°C [redacted]months at [redacted]°C Short-term stability: [redacted]days at ambient temperature [redacted]days at [redacted]°C Freeze and thaw stability: [redacted]cycles at [redacted]°C [redacted]cycles at [redacted]°C Whole-blood stability: [redacted]minutes at [redacted]prior to processing	M 5.3.1.4 212043, 301385, 11929.091418 M 5.3.1.4 211467, 216036, 11929.091418 M 5.3.1.4 211467, 11929.091418 M 5.3.1.4 212405, 216036
Specificity (interference and cross-reactivity)	Mean concentration is within [redacted]% of the nominal value at LLOQ and ULOQ.	Somatropin (human growth hormone): No interference up to a concentration of [redacted]ng/mL. Human growth hormone binding protein (hGHBP): No interference up to a concentration of [redacted] pmol/L.	M 5.3.1.4 211467

Abbreviations: CV = coefficient of variation; LOCI = Luminescent Oxygen Channelling Immunoassay; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification.

2.7.1.1.3.1.4 Incurred Sample Reanalysis

ソマプシタンの測定法の再現性を評価するために、ソマプシタンの臨床開発プログラムにおける被験者集団を代表する臨床試験〔3915 試験及び 4491 試験（健康被験者）、3947 試験及び 4244 試験（AGHD 患者）、ならびに、特別な患者集団として 4297 試験（程度の異なる腎機能障害を有する被験者）及び 4298 試験（程度の異なる肝機能障害を有する被験者〕で Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施した。ISR の対象とする試料数は、生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン [3]（可能であれば、最初の 1000 試料の 10%に加え、1000 試料を超える試料

数の 5%を再分析して評価）に基づいて設定した。すべての ISR の評価が判定基準を満たし、すなわち、ISR 実施試料数の少なくとも 2/3 において初回定量値との乖離度が±30%以内（基準を満たす ISR 実施試料数の割合が 91.5～100%）であったため、本分析法は再現性があると判断された。ISR の結果は、バリデーション試験〔Study 212072（M 5.3.1.4）（3915 試験の単回投与パート）及び Study 213204（M 5.3.1.4）（3915 試験の反復投与パート）〕ならびに 3947 試験の治験総括報告書の Appendix 16.1.10、4297 試験、4298 試験、4244 試験及び 4491 試験の治験総括報告書の Appendix 16.2.9 の薬物濃度測定結果報告書に示す。

2.7.1.1.3.2　ノルディトロピン（hGH）の測定方法

2.7.1.1.3.2.1　概要

4043 試験、4054 試験及び 4244 試験では、ヒト血清中 hGH 濃度の定量を特異的サンドイッチ酵素結合免疫吸着法（ELISA）により実施した。

3947 試験では、最初に [redacted] を用いて hGH 特異的化学発光免疫測定法（CLIA）によりヒト血清中 hGH 濃度を定量した。3947 試験では、試験中に分析法を [redacted] を用いた CLIA に変更した。[redacted] で定量化した 3947 試験の hGH 試料を [redacted] で再分析した。[redacted] での結果を主要データとした。データの品質に影響はなかった。

ELISA の測定法及びバリデーションパラメータの概要をそれぞれ 2.7.1.1.3.2.2 及び 2.7.1.1.3.2.3に示し、分析法バリデーション報告書を M 5.3.1.4 に示す。薬物濃度測定結果報告書及び関連する分析法バリデーション報告書の概要の一覧を付録 2.7.1.4.1 に示す。薬物濃度測定結果報告書を M 5.3 の各治験総括報告書の Appendices 16.1.10、16.2.8 及び 16.2.9 に示す。

2.7.1.1.3.2.2　ELISA の測定法

コーティングされたマイクロプレート [redacted] を用いて、サンドイッチ ELIZA によりヒト血清試料中の hGH を分析した。試料は 2 回分析した。検量線用試料は、同じマトリックス（ヒト血清試料）を用いて調製した。測定法の再現性を保証するため、ヒト血清で調製した低濃度、中濃度及び高濃度の QC 試料を各分析単位に用いた。

2.7.1.1.3.2.3　ELISA のバリデーションパラメータ 2.7.1.1.3.2.2

ヒト血清中 hGH 濃度の測定に用いた ELISA は [redacted] がバリデーションを実施した（M 5.3.1.4, Study 7910.103113.1）。

測定法のバリデーションは最新のガイドライン及びホワイトペーパーに従って実施した[3,4,5,6,7]。分析法バリデーション報告書及びバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1-3 に要約し、薬物濃度測定結果報告書で参照する分析法バリデーション報告書の一覧を付録 2.7.1.4.1 に示す。

表 2.7.1.1-3　　ヒト血清中 hGH 濃度測定における ELISA の性能

Parameter	Acceptance criteria	Results	Validation report
Range	Acceptance criteria fulfilled for accuracy and precision, i.e. mean concentration is within 20% of the nominal value at each concentration level ([redacted]% at LLOQ) and %CV should not exceed [redacted]% ([redacted]% at LLOQ), respectively.	Within the limits of acceptance: LLOQ = 0.3125 ng/mL ULOQ = 20.0 ng/mL	M 5.3.1.4 7910.103113.1
Accuracy	Mean concentration is within [redacted]% of the nominal value at each concentration level ([redacted]% at LLOQ and ULOQ).	Within the limits of acceptance.	
Precision	%CV should not exceed [redacted]% ([redacted]% at LLOQ).	Within the limits of acceptance.	
Total error	Total error should not exceed [redacted]%.	Within the limits of acceptance.	
Curve fit	[redacted]% of the calibrators should have back-fitted concentrations within [redacted]% of the nominal value ([redacted]% at LLOQ).	Curve fit confirmed. 4-parameter logistic (4PL) regression with weighting factor $1/Y^2$.	
Selectivity – Healthy and disease state	For [redacted]% of selectivity samples, un-spiked samples should measure below LLOQ, and measured concentrations should be within [redacted]% of nominal concentration for LLOQ and [redacted]% of nominal concentration for high QC.	Within the limits of acceptance.	
Dilution linearity	Back-calculated concentration for each dilution should be within [redacted]% of nominal concentration after correction for dilution.	Within the limits of acceptance for samples diluted up to 2000 times covering the dilutions used during sample analysis.	
Parallelism	Precision between samples in a dilution series should not exceed [redacted]%.	Within the limits of acceptance.	
Selectivity	Accuracy within [redacted]% of nominal concentration.	Hemolysis: Interference of severe haemolysis (more than [redacted]%); no impact on accuracy below or equal to [redacted]%.	
Stability	Stability sample results should be within [redacted]% of nominal concentrations.	Long-term stability: [redacted] days at [redacted]°C [redacted] days at [redacted]°C Short-term stability: [redacted] hours at ambient temperature [redacted] hours at [redacted]°C Freeze and thaw stability: [redacted] cycles at [redacted]°C [redacted] cycles at [redacted]°C Whole-blood stability: [redacted] minutes at [redacted] prior to processing Solution stability:	

Parameter	Acceptance criteria	Results	Validation report
		[redacted]days at [redacted]°C (stock in buffer) [redacted]days at [redacted]°C (intermediate 1 in buffer) [redacted]days at [redacted]°C (intermediate 2 in matrix)	

Abbreviation: CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control; ULOQ = upper limit of quantification.

2.7.1.1.3.2.4 ELISA の Incurred Sample Reanalysis

hGH の測定法の再現性を評価するために、4054 試験で ISR を実施した。ISR の対象とする試料数は、生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する EMA のガイドライン[3]（可能であれば、最初の 1000 試料の 10%に加え、1000 試料を超える試料数の 5%を再分析して評価）に基づいて設定した。ISR の評価は判定基準を満たし、すなわち、ISR 実施試料数の少なくとも 2/3 において初回定量値との乖離度が±30%以内（基準を満たす ISR 実施試料数の割合が 97.3%）であったため、本分析法は再現性があると判断された。ISR の結果は、4054 試験の薬物濃度測定結果報告書及び治験総括報告書の Appendix 16.2.9 に示す。

2.7.1.1.3.2.5 CLIA の測定法

two-site（サンドイッチ）CLIA で測定し、測定値の読み取りは[redacted]で行った。

試料を[redacted]及び[redacted]と共にインキュベートした。試料中の hGH と 2 つの抗体はサンドイッチ複合体を形成する。コーティングされた[redacted]を加えることにより、サンドイッチ複合体は捕捉され、複合体の発光量を測定する。発光量〔相対発光量（RLU）として示される〕は試料中の hGH 濃度と正比例する。

[redacted]のすべてのロットごとに、製造業者が（マルチポイント）マスター検量線を作成した。このマスター検量線は試薬とともに供給され、各試薬ロットの初回使用前にディスクから分析装置にインポートされた。オリジナルのマスター検量線を用いた特定の分析装置での測定値の信頼性を確保するために、対応する較正試薬セットを用いて測定施設で分析装置の較正を実施する際には 2 つの濃度で較正を行った。使用した特定の試薬ロットでは、この測定施設における分析装置の較正は有効であった。また、[redacted]の検量線は最長[redacted]日間有効であった。

分析装置の検量線の正確性を確認するため、各分析単位の前後に全 5 種類の QC 試料を 2 回測定し、評価した。

2.7.1.1.3.2.6 CLIA のバリデーションパラメータ

3947 試験においてヒト血清中 hGH 濃度の測定に用いた CLIA は、[redacted]がバリデーションを実施した（M 5.3.1.4, Study 214058）。臨床試験では、内因性 GH 濃度分

析にも[redacted]による CLIA を用いた。CLIA は現行のガイドラインの範囲内で実施可能なバリデーションが実施されている[3,7]。この測定法の性質上、検量線（曲線）のフィッティングを検証することはできなかった。さらに、選択性も検証されていない。バリデーション試験の結果を表 2.7.1.1-4 に要約し、薬物濃度測定結果報告書で参照する分析法バリデーション報告書の一覧を付録 2.7.1.4.1 に示す。

表 2.7.1.1-4　　ヒト血清中 hGH 濃度測定における CLIA の性能

Parameter	Acceptance criteria	Results	Validation report
Range	Acceptance criteria fulfilled for accuracy and precision, i.e. mean concentration is within [redacted]% of the nominal value at each concentration level ([redacted]% at LLOQ and ULOQ) and %CV should not exceed % ([redacted]% at LLOQ and ULOQ), respectively	Within the limits of acceptance. LLOQ = 0.100 ng/mL ULOQ = 95.0 ng/mL	M 5.3.1.4 214058
Accuracy	Mean concentration is within [redacted]% of the nominal value at each concentration level ([redacted]% at LLOQ and ULOQ).	Within the limits of acceptance	
Precision	%CV should not exceed [redacted]% ([redacted]% at LLOQ and ULOQ).	Within the limits of acceptance	
Total error	Total error should not exceed [redacted]%.	Within the limits of acceptance	
Stability	Stability sample results should be within [redacted]% of nominal concentrations.	Long-term stability: [a] [redacted] months at [redacted]°C [redacted] months at [redacted]°C Short-term stability: [redacted] hours at ambient temperature Freeze and thaw stability: [redacted] cycles at [redacted]°C [redacted] cycles at [redacted]°C	

a Long-term stability was accepted based on % relative error (RE) compared to the 0-hour value.
Abbreviations: CLIA = chemiluminescent immunoassay; CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification.

2.7.1.1.3.2.7　　CLIA の Incurred Sample Reanalysis

hGH 測定法の CLIA の再現性を評価するために、3947 試験で ISR を実施した。ISR の対象とする試料数は、生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関する EMA のガイドライン[3]（可能であれば、最初の 1000 試料の 10%に加え、1000 試料を超える試料数の 5%を再分析して評価）に基づいて設定した。ISR の評価は判定基準を満たし、すなわち、ISR 実施試料数の少なくとも 2/3 において初回定量値との乖離度が±30%以内（基準を満たす ISR 実施試料数の割合が 97.3%）であったため、本分析法は再現性があると判断された。ISR の結果は Study 1144 及び 3947 試験の治験総括報告書の Appendix 16.1.10 に示す。

2.7.1.1.3.3　ヒト血清中 IGF-I 及び IGFBP-3 濃度

ヒト血清中 IGF-I 及びインスリン様成長因子結合蛋白-3（IGFBP-3）濃度の測定に用いた生体内試料濃度分析法については、Module 2.7.2.1.4.3.2 を参照のこと。

2.7.1.1.3.4　免疫原性の評価－ソマプシタン及び hGH に対する抗体の測定

3915 試験、3947 試験、4297 試験、4298 試験、4054 試験、4043 試験及び 4244 試験ではソマプシタンに対する抗薬物抗体の産生を評価し、3947 試験、4054 試験、4043 試験及び 4244 試験では hGH に対する抗薬物抗体の産生を評価した。抗薬物抗体の測定法はノボ ノルディスク社が開発し、バリデーションを実施した。抗ソマプシタン抗体及び抗 hGH 結合抗体の検出を目的とした測定法は、そのライフサイクルの途中で[redacted]に移管され、そのフルバリデーションは[redacted]が実施した。抗薬物抗体の測定は、ソマプシタン又は遺伝子組換え hGH 特異的なバリデーション済みの抗体測定法により段階的な分析アプローチで実施した。この段階的な分析アプローチでは、最初に抗薬物抗体のスクリーニングを行った後、スクリーニングでカットポイントを上回った試料について抗薬物抗体の存在を確認するために分析を行った。ソマプシタンに対する抗薬物抗体が hGH に対しても交叉反応性を有するかについて検討した。抗体陽性であることが確認された試料の *in vitro* における中和反応を分析した。ソマプシタンの臨床開発プログラムでは、治験薬の投与により誘導された抗ソマプシタン抗体は検出されなかった。2 試料において抗ソマプシタン抗体が陽性であった。このうち 1 試料は 3915 試験のプラセボ群、1 試料は 4244 試験の治験薬投与前の試料であった。4054 試験では、1 時点において 1 試料で一過性の抗 hGH 抗体が検出されたが、中和反応はみられなかった。測定法の要約は以下を参照のこと。測定法、抗薬物抗体の評価方針及び得られた結果の詳細は Integrated summary of immunogenicity（M 5.3.5.3）を参照のこと。

抗ソマプシタン抗体及び抗 hGH 抗体の分析

ソマプシタン及び hGH 結合抗体を検出するための測定法は、[redacted]及び[redacted]したソマプシタン又は hGH を用いたブリッジング ELISA であった。試料中の抗薬物抗体は[redacted]した 2 つの薬物分子（ソマプシタン又は hGH）間にブリッジを形成し、その結果シグナルを生じる。ブリッジング ELISA では、デュアルブリッジにより高い特異度で抗体を確実に検出することが可能であった。測定方法、測定パラメータ、QC 試料及びバリデーション結果の詳細は Integrated summary of immunogenicity（M 5.3.5.3）を参照のこと。

In vitro における中和抗体の測定法

作用機序を利用したセルベースアッセイを用いて、抗ソマプシタン抗体又は抗 hGH 抗体の *in vitro* における中和反応を測定した。細胞株に hGH 受容体を導入したところ、その導入された細胞は hGH 又は

ソマプシタンに依存的に増殖した。*in vitro* における中和抗体が存在する場合、導入された細胞の成長は阻害され、細胞増殖が低下した。血清中の残留薬物及び他の成長因子の干渉を回避するため、実試料中の抗体を精製してから中和反応を測定した。測定パラメータ、QC 試料及びバリデーション結果の詳細は Integrated summary of immunogenicity（M 5.3.5.3）を参照のこと。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項では、生物学的同等性試験（4491 試験）の叙述（主要な試験デザインの概略、ならびに薬物動態及び薬力学的作用に関する主要な結果）を提示する。本試験の統計解析手法は Module 2.7.2.1.4 に、安全性の結果は Module 2.7.4.2.1.4 に記載する。また、本試験の薬物動態及び薬力学的作用の結果の一覧表は、それぞれ Module 2.7.2、付録 2.7.2.5.2 及び付録 2.7.2.5.3 に示す。

4491 試験〔2 つのソマプシタン製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）の生物学的同等性試験〕
健康被験者を対象として、5 mg 製剤及び 10 mg 製剤を用いて 0.04 mg/kg のソマプシタンを等モルで皮下投与した場合の生物学的同等性を検討する、無作為割り付け、二重盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験〔4491 試験（M 5.3.1.2）〕

目的

主要目的：

- 2 つのソマプシタン製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）を等モルで皮下投与した場合のソマプシタンの総曝露量及び C_{max} を指標として、2 製剤間の生物学的同等性を検証する。

副次的目的：

- 2 つのソマプシタン製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）を等モルで皮下投与した被験者における、その他の薬物動態特性を検討する。
- 2 つのソマプシタン製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）を等モルで皮下投与した被験者における、薬力学的作用特性を検討する。

試験デザイン及び方法

本試験は、5 mg 製剤（試験製剤）と 10 mg 製剤（標準製剤、AGHD の適応症取得を目的とした臨床開発プログラムを通じて用いられた製剤）の生物学的同等性を検討するために実施した。

適格と判定された被験者は、5 mg 製剤の 1 回の投与及び 10 mg 製剤の 2 回の投与からなる投与順序のいずれか 1 つに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けられた。被験者に対し、3 回の投与来院時に 0.04 mg/kg の治験薬を空腹状態で投与した。次の投与前にソマプシタンを確実に wash out するために、3 回の投与来院の各来院間隔を 3 週間（+7 日間の来院許容期間を設けた）とした。

EMA 及び米国食品医薬品局（FDA）の生物学的同等性に関するガイドライン[8,9]に準じて、試験製剤（5 mg 製剤）と標準製剤（10 mg 製剤）の生物学的同等性を評価した。2 つの製剤の生物学的同等性を検証するために、プライマリーエンドポイントである、投与後 0～最終定量可能時点までの血清中濃度－時間推移曲線下面積（AUC_{0-t}）及び最高血中濃度（C_{max}）が生物学的同等性の基準を満たす必要があった。ソマプシタンは C_{max} の被験者内変動が大きいが、その違いは臨床的に意味が小さいと考えられ

るため、EMA 及び FDA の生物学的同等性に関するガイドライン[8,9]に基づき、C_{max} における評価において、より広い基準範囲の使用が許容される。これらのガイドラインで推奨される生物学的同等性の評価方法の詳細は、治験総括報告書、4491 試験（M 5.3.1.2）Section 9.7.5.1 を参照のこと。

4491 試験で評価した、薬物動態及び薬力学的作用に関する主なエンドポイントの定義を表 2.7.1.2-1 に示す。事後解析として、薬力学的作用に関するエンドポイントの、投与後 0～504 時間の IGF-I 濃度－時間推移曲線下面積（IGF-I の $AUC_{0\text{-}504h}$）及び IGF-I の C_{max} の解析を行った。この事後解析を含めた薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントの解析に関する詳細を Module 2.7.2.1.4.4 及び 2.7.2.1.4.6 に示す。

表 2.7.1.2-1　　薬物動態及び薬力学的作用に関する主なエンドポイント（4491 試験）

Endpoints	Endpoint definition
Pharmacokinetic endpoints	
AUC_{0-t}[a]	Area under the somapacitan serum concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing
C_{max}[a]	Maximum serum concentration
AUC_{0-168h}	Area under the somapacitan serum concentration- time curve from time 0 to 168 hours after dosing
$AUC_{0-\infty}$	Area under the somapacitan serum concentration-time curve from time 0 to infinity
Pharmacodynamic parameters	
IGF-I AUC_{0-168h}	Area under the insulin-like growth factor (IGF-I) serum concentration-time curve from time 0 to 168 hours after dosing
IGF-I AUC_{0-504h}[b]	Area under IGF-I serum concentration-time curve from time 0 to 504 hours after dosing
IGF-I C_{max}[b]	Maximum serum concentration of IGF-I after dosing

[a] The primary endpoints (AUC_{0-t} and C_{max}) had to meet the bioequivalence criteria to confirm bioequivalence between the two strengths. The assessments of bioequivalence recommended by EMA and FDA guidelines[8,9] are described in Trial 4491 (M 5.3.1.2), Section 9.7.5.1.

[b]The IGF-I C_{max} and IGF-I AUC_{0-504h} were analysed post-hoc (Module 2.7.2.1.4.6.2).

試験対象集団

無作為割り付けされた 33 例中 32 例（男性 27 例及び女性 5 例）が、3 回のすべての治験薬投与を受け、1 例（10 mg 製剤－5 mg 製剤－10 mg 製剤の投与順序）が、2 回目の 10 mg 製剤の投与を受ける前に試験を中止した。被験者の大部分は白人（31 例、96.9%）であり、年齢の範囲は 22～45 歳であった。

結果

- 5 mg 製剤及び 10 mg 製剤のソマプシタン濃度推移プロファイル（幾何平均）は、C_{max} 付近でばらつきがみられたものの、プロファイルの形状は同様であった（図 2.7.1.2-1）。

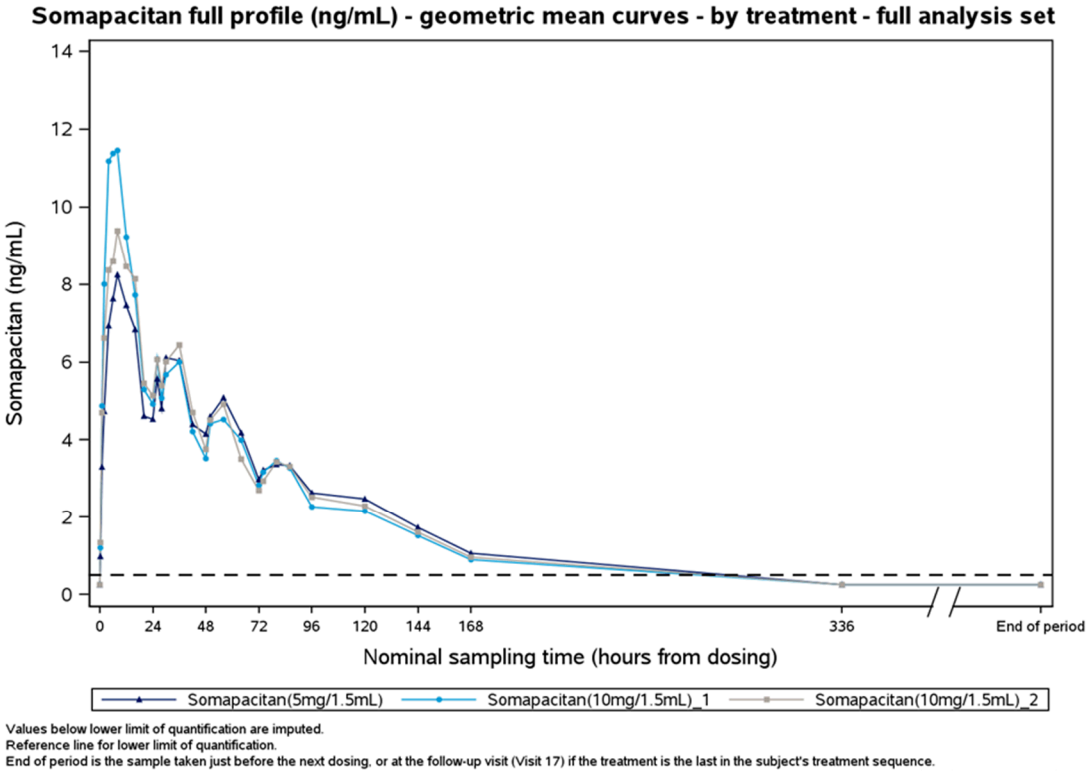


図 2.7.1.2-1　　健康被験者における 2 つの製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）のソマプシタン濃度推移プロファイル（幾何平均）（4491 試験）

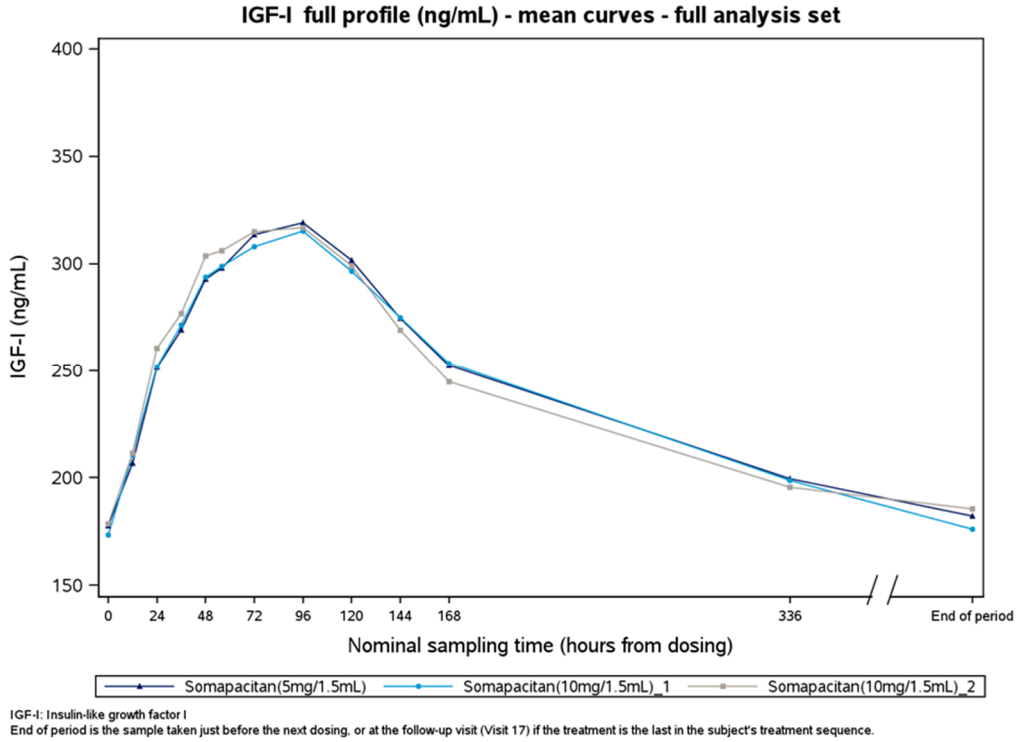
- $AUC_{0\text{-}t}$ について、ソマプシタン 10 mg 製剤に対する 5 mg 製剤の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）の推定値に対する 90%信頼区間は生物学的同等性の許容範囲（0.80; 1.25）内であり、$AUC_{0\text{-}t}$ を指標とした場合、2 つの製剤は生物学的同等性の基準を満たした（表 2.7.1.2-2）。
- C_{max} を指標とした場合、EMA のガイドラインの生物学的同等性の基準を満たさなかった。2 つの製剤間の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）の推定値（0.77）は許容範囲（0.80; 1.25）内ではなく、90%信頼区間の下限（0.68）は許容範囲（0.70; 1.43）内に含まれなかった。
- C_{max} を指標とした場合、FDA のガイドラインの生物学的同等性の基準を満たさなかった。2 つの製剤間の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）の推定値（0.77）は許容範囲（0.80; 1.25）内に含まれなかった。
- C_{max} は、10 mg 製剤と比較して 5 mg 製剤で 23%低いと推定された。

表 2.7.1.2-2　　生物学的同等性評価の解析結果（4491 試験）

Endpoint	Bioequivalence acceptance criteria	Results Ratio[a] [90% CI]	Results Critical bound Point estimate	Bioequivalence criteria met
AUC_{0-t}	90% CI of ratio within [0.80; 1.25]	0.95 [0.89; 1.01]	Not applicable	Yes
C_{max}	*EMA approach* 90% CI of ratio within [0.70; 1.43] Point estimate within [0.80; 1.25]	0.77 [0.68; 0.89]	Not applicable	No
	FDA approach Critical bound ≤ 0 Point estimate within [0.80; 1.25]		-0.04 0.77	

Abbreviations: AUC_{0-t} = Area under the somapacitan serum concentration time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing; C_{max} = maximum serum concentration; CI = confidence interval; EMA = European Medicines Agency; FDA = Food and Drug administration.

- AUC_{0-168h}及び$AUC_{0-\infty}$について、2 つの製剤間の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）の推定値（90%信頼区間）は、0.93（0.84; 1.02）及び 0.95（0.89; 1.01）で〔治験総括報告書、4491 試験（M 5.3.1.2）EOT Table 14.2.15〕、0.80～1.25 の範囲内であり、AUC_{0-t}の結果と同様であった。
- 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った（図 2.7.1.2-2）。



IGF-I: Insulin-like growth factor I
End of period is the sample taken just before the next dosing, or at the follow-up visit (Visit 17) if the treatment is the last in the subject's treatment sequence.

図 2.7.1.2-2　　健康被験者における 2 つの製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）の平均 IGF-I 濃度推移プロファイル（4491 試験）

- IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ について、2 つの製剤間の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）の推定値（90%信頼区間）は 1.00（0.98; 1.02）であり、0.80～1.25 の範囲内であった〔治験総括報告書、4491 試験（M 5.3.1.2）Table 11-7〕。
- IGF-I の $AUC_{0\text{-}504h}$ 及び C_{max} について、2 つの製剤間の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）の推定値（90%信頼区間）は、いずれも 1.01（0.98; 1.03）であり（Module 2.7.2、付録 2.7.2.5.4、Table 25）、0.80～1.25 の範囲内であった（事後解析）。

結論

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 [8,9] 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[10]、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[11]。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

凍結乾燥製剤とリキッドタイプ製剤間の薬物動態の比較

ソマプシタン 0.08 mg/kg 及び 0.04 mg/kg 投与時の薬物動態特性を、開発早期の臨床薬理試験（3915 試験及び 3947 試験）で使用した凍結乾燥製剤と開発後期の臨床薬理試験（4297 試験、4298 試験及び 4491 試験）で使用した溶解操作が不要なリキッドタイプ製剤で比較した（表 2.7.1.3-1）。

ソマプシタン 0.08 mg/kg 投与時の定常状態における薬物動態特性（$AUC_{0\text{-}168h}$、C_{max} 及び t_{max}）は、3915 試験及び 3947 試験で使用した凍結乾燥製剤と 4297 試験及び 4298 試験で使用したリキッドタイプ製剤で同様であった。また、ソマプシタン 0.04 mg/kg 単回投与時の薬物動態特性（$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}168h}$、C_{max} 及び t_{max}）は、4491 試験で使用したリキッドタイプ製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）と 3915 試験（単回投与パート）で使用した凍結乾燥製剤で同様であった（表 2.7.1.3-1）。

表 2.7.1.3-1　ソマプシタン 0.04 mg/kg 単回投与後及び 0.08 mg/kg 反復投与後の薬物動態（凍結乾燥製剤及びリキッドタイプ製剤）

Trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/ week)	Dose (mg/week) Mean (min; max)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng*h/mL) Geometric mean (CV%)	$AUC_{0\text{-}168h}$[g] (ng*h/mL) Geometric mean (CV%)	C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV%)	t_{max} (hours) median (min; max)
Freeze-dried formulation								
3915[a]	6	1 dose	0.04	3.23 (2.61; 3.48)	725 (41.4)	558 (58.8)	13.7 (89.0)	6.0 (4.0; 16.0)
3915[b]	6	4 doses	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	NA	2623 (90.4)	69.60 (118.1)	14.0 (2.0; 16.0)
3915[c]	6	4 doses	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	NA	2862 (61.2)	102.7 (62.0)	14.0 (6.0; 16.0)
3947	6	4 doses	0.08	6.23 (4.42; 9.65)	NA	2085 (102.2)	45.40 (127.6)	8.0 (2.0; 36.0)
Liquid formulation								
4297[d]	15	3 doses	0.08	6.26[e](4.60; 9.15)	NA	1652[d] (98.4)	44.91[d] (123.8)	8.0[d] (2.0; 28.0)
4298[d]	16	3 doses	0.08	6.80 (4.65, 9.45)	NA	1553 (65.0)	44.19 (101.4)	11.9 (2.0; 42.0)
4491[f]	32	1 dose (5 mg/1.5 mL)	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	825 (40.1)	641 (43.5)	10.61 (56.9)	10.0 (4.0; 36.0)
	32	1 dose (10 mg/1.5 mL) 1st in sequence	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	844 (40.8)	677 (47.4)	14.09 (76.8)	8.0 (2.0; 64.0)
	32	1 dose (10 mg/1.5 mL) 2nd in sequence	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	898 (50.1)	705 (58.1)	13.18 (94.0)	8.0 (0.3; 80.0)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}\infty}$= area under the somapacitan serum concentration time curve from time 0 to infinity; $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the somapacitan serum concentration time curve from time 0 to 168 hours after the last dosing; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the somapacitan concentration time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects in the full analysis set (FAS). In bioequivalence trial (4491), N is the total number of subjects randomised and exposed to two single doses of somapacitan 10 mg/1.5 mL and one single dose of somapacitan 5 mg/1.5 mL (FAS); NA = not applicable; t_{max} = time to reach maximum concentration.

[a] Single dose part of the trial which included healthy non-Asian subjects.

[b] Healthy non-Asian subjects from the multiple dose part of the trial.

[c] Healthy Japanese subjects from the multiple dose part of the trial.

[d] Healthy subjects from the trial.

[e] In trial 4297, out of 15 healthy subjects, two healthy subjects withdrew consent after the first dose of somapacitan, hence the dose information and pharmacokinetic parameters were calculated for 13 healthy subjects in the normal renal group.
[f] In trial 4491, the dose information (except for the second single dose of 10 mg/1.5 mL) was calculated for 33 subjects and the pharmacokinetic parameters and the dose information of the second single dose of 10 mg/1.5 mL were calculated for 32 subjects.
[g] In trial 4491, the geometric mean (CV) values of the primary endpoint $AUC_{0\text{-}t}$ for the single dose of somapacitan 5 mg/1.5 mL was 820 ng*h/mL (40.2%) and for the first and second somapacitan 10 mg/1.5 mL treatments were 839 ng*h/mL (41.0%) and 894 ng*h/mL (50.4%) respectively.

ソマプシタンの臨床開発プログラムで使用した溶解操作が不要なリキッドタイプ製剤（10 mg 製剤）の含量規格は、すべて同じであった〔治験総括報告書、4297 試験（M 5.3.3.3）Section 9.4.2、4298 試験（M 5.3.3.3）Section 9.4.2、4054 試験（M 5.3.5.1）Section 9.4.2、4043 試験（M 5.3.5.1）Section 9.4.2、4244 試験（M 5.3.5.1）Section 9.4.2 及び 4491 試験（M 5.3.1.2）Section 9.4.2〕。市販予定のソマプシタンの製剤は、第 3 相試験（4244 試験、4054 試験及び 4043 試験）で検討した 10 mg 製剤と同一である（Module 3.2.P.2.2.2.2）。10 mg 製剤に加え、4491 試験で使用した 5 mg 製剤も市販予定である。

ソマプシタンの薬物動態特性は、Module 2.7.2.3.1 を参照のこと。

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 European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Bioanalytical Method Validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 Corr. 2**). 21 July 2011.

4 DeSilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec J, Lee B, et al. Recommendations for the bioanalytical method validation of ligand-binding assays to support pharmacokinetic assessments of macromolecules. Pharm Res. 2003;20(11):1885-900.

5 Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - Quantitative bioanalytical methods validation and implementation: Best practices for chromatographic and ligand binding assays. Aaps Journal. 2007;9(1):E30-E42.

6 Booth B, Arnold ME, DeSilva B, Amaravadi L, Dudal S, Fluhler E, et al. Workshop report: Crystal City V--quantitative bioanalytical method validation and implementation: the 2013 revised FDA guidance. AAPS J. 2015;17(2):277-88.

7 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. May 2018.

8 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.

9 European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1). 20 January 2010.

10 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.

11 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.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.1.4 付録

1. ソマプシタン及びヒト成長ホルモン（ノルディトロピン）の薬物濃度測定結果報告書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

Table of contents **2**

List of abbreviations **3**

1 Bioanalytical reports for somapacitan bioanalysis **4**

2 Bioanalytical reports for Norditropin® bioanalysis **6**

List of abbreviations

CLIA	chemiluminescent immunoassay
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
LOCI	luminescent Oxygen Channelling Immunoassay
M 5.X.X.X	Module 5.X.X.X (e.g. Module 5.3.1.4)

1 Bioanalytical reports for somapacitan bioanalysis

Trial ID and report location	Protocol title	Matrix	Assay principle	Laboratory	Bioanalytical report study number	Assay validation report study number and report location
Trial 3915 (M 5.3.3.1) Appendix 16.1.10 Phase 1	A randomised, single-centre, placebo-controlled, double-blind, single- and multiple-dose, dose-escalation trial assessing safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous administration of NNC0195-0092 in healthy subjects	Human serum	LOCI	Novo Nordisk A/S	212003 (single dose part of trial) and 212004 (multiple dose part of trial)	211467 M 5.3.1.4
Trial 3947 (M 5.3.3.2) Appendix 16.1.10 Phase 1	A randomised, open-labelled, active-controlled, multiple dose, dose-escalating, sequential dose group trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly long-acting growth hormone (NNC0195-0092) compared to once-daily Norditropin® NordiFlex® in adults with growth hormone deficiency	Human serum	LOCI	Novo Nordisk A/S	212379	211467 M 5.3.1.4
Trial 4297 (M 5.3.3.3) Appendix 16.2.9 Phase 1	Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple doses of somapacitan in subjects with various degrees of impaired renal function compared to subjects with normal renal function	Human serum	LOCI	[redacted]	11953.050718	11929.091418 M 5.3.1.4
Trial 4298 (M 5.3.3.3) Appendix 16.2.9 Phase 1	Investigation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of multiple doses of somapacitan in subjects with mild and moderate degrees of hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function	Human serum	LOCI	[redacted]	12077.021418	11929.091418 M 5.3.1.4
Trial 4054 (M 5.3.5.1) Appendix 16.2.9 Phase 3	A multicentre, multinational, randomised, parallel-group, placebo-controlled (double blind) and active-controlled (open-label) trial to compare the efficacy and safety of once weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092), followed by once-weekly dosing of placebo and daily Norditropin®	Human serum	LOCI	Novo Nordisk A/S	214339	211467, 212405 and 216036 M 5.3.1.4

Trial ID and report location	Protocol title	Matrix	Assay principle	Laboratory	Bioanalytical report study number	Assay validation report study number and report location
	FlexPro®, in adults with growth hormone deficiency for 35 weeks, with a 53-week open-label extension period					
Trial 4043 (M 5.3.5.1) Appendix 16.2.8 Phase 3	A multicentre, multinational, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to compare the safety of once-weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) with daily Norditropin® FlexPro® for 26 weeks in previously human growth hormone treated adults with growth hormone deficiency.	Human serum	LOCI	Novo Nordisk A/S	215030	211467, 212405 and 212043 M 5.3.1.4
Trial 4244 (M 5.3.5.1) Appendix 16.2.9 Phase 3	A multicentre, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to evaluate the safety of once weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) and daily Norditropin® FlexPro® for 52 weeks in previously human growth hormone treated Japanese adults with growth hormone deficiency (AGHD)	Human serum	LOCI	Novo Nordisk A/S	301434	211467, 212043, 212405, 216036 and 301385 M 5.3.1.4
Trial 4491 (M 5.3.1.2) Appendix 16.2.9 Phase 1	A randomised, double-blind, single dose, three period, complete cross over trial in healthy subjects investigating the pharmacokinetics of subcutaneous injections of somapacitan 5 mg/1.5 mL and 10 mg/1.5 mL	Human Serum	LOCI	[redacted]	14217.100719	11929.091418 M 5.3.1.4

Abbreviations: LOCI = Luminescent Oxygen Channelling Immunoassay.

2 Bioanalytical reports for Norditropin® bioanalysis

Trial ID and Report location	Protocol title	Matrix	Assay principle	Laboratory	Bioanalytical report study number	Assay validation report study number and report location
Trial 3947 (M 5.3.3.2) Appendix 16.1.10 Phase 1	A randomised, open-labelled, active-controlled, multiple dose, dose-escalating, sequential dose group trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly, long-acting growth hormone (NNC0195-0092) compared to once-daily Norditropin® NordiFlex® in adults with growth hormone deficiency	Human Serum	CLIA	[redacted]	1144	214058 M 5.3.1.4
Trial 4054 (M 5.3.5.1) Appendix 16.2.9 Phase 3	A multicentre, multinational, randomised, parallel-group, placebo-controlled (double blind) and active-controlled (open) trial to compare the efficacy and safety of once-weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092), with once-weekly dosing of placebo and once-daily Norditropin® FlexPro®, in adults with growth hormone deficiency for 35 weeks, with a 53-week open-label extension period	Human serum	ELISA	[redacted]	8164.063015.1	7910.103113.1 M 5.3.1.4
Trial 4043 (M 5.3.5.1) Appendix 16.2.8 Phase 3	A multicentre, multinational, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to compare the safety of once-weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) with daily Norditropin® FlexPro® for 26 weeks in previously human growth hormone treated adults with growth hormone deficiency.	Human serum	ELISA	[redacted]	8793.011517	7910.103113.1 M 5.3.1.4
Trial 4244 (M 5.3.5.1) Appendix 16.2.9 Phase 3	A multicentre, randomised, open-labelled, parallel-group, active-controlled trial to evaluate the safety of once-weekly dosing of somapacitan (NNC0195-0092) and daily Norditropin® FlexPro® for 52 weeks in previously human growth hormone treated Japanese adults with growth hormone deficiency (AGHD)	Human serum	ELISA	[redacted]	11686.121217	7910.103113.1 M 5.3.1.4

Abbreviations: CLIA = chemiluminescent immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.2 臨床薬理試験

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 7
略語一覧 8
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.1.1 背景 10
2.7.2.1.2 AGHD 患者における臨床薬理プログラムの概要 10
2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12
2.7.2.1.4 臨床薬理データに関連する臨床試験の試験デザイン及びデータ解析の概観 12
2.7.2.1.4.1 試験デザイン 12
2.7.2.1.4.2 試験対象集団 18
2.7.2.1.4.3 薬物濃度測定方法 18
2.7.2.1.4.3.1 薬物動態 18
2.7.2.1.4.3.2 薬力学的作用 19
2.7.2.1.4.4 薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイント 20
2.7.2.1.4.4.1 薬物動態に関するエンドポイント 20
2.7.2.1.4.4.2 薬力学的作用に関するエンドポイント 21
2.7.2.1.4.5 内因性及び外因性民族的要因の評価 22
2.7.2.1.4.6 薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントの統計解析手法 22
2.7.2.1.4.6.1 個々の臨床薬理試験の統計解析 22
2.7.2.1.4.6.2 本臨床概要で実施した追加解析 24
2.7.2.1.4.7 モデリング解析 25
2.7.2.1.4.7.1 ソマプシタンの母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析 25
2.7.2.1.4.7.2 ソマプシタンの曝露－反応に関するエンドポイント 26
2.7.2.1.4.7.3 ノルディトロピンの母集団薬物動態／薬力学解析 27
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 28
2.7.2.2.1 概要 28
2.7.2.2.2 健康被験者 28
2.7.2.2.2.1 3915 試験（ヒトへの初回投与試験） 28
2.7.2.2.2.2 4237 試験 30
2.7.2.2.3 AGHD 患者 31
2.7.2.2.3.1 3947 試験 31

2.7.2.2.4 特別な患者集団 33
2.7.2.2.4.1 4297 試験 33
2.7.2.2.4.2 4298 試験 34
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.3.1 薬物動態 36
2.7.2.3.1.1 ソマプシタンの薬物動態特性を検討した臨床試験の概要 36
2.7.2.3.1.2 ソマプシタンの薬物動態の結果の概要 36
2.7.2.3.1.3 単回投与後の薬物動態 38
2.7.2.3.1.4 定常状態における薬物動態 39
2.7.2.3.1.5 薬物動態の用量依存性 43
2.7.2.3.1.6 変動 45
2.7.2.3.1.7 薬物動態の時間依存性（投与期間との関係） 46
2.7.2.3.1.8 投与部位 46
2.7.2.3.1.9 分布 46
2.7.2.3.1.10 代謝及び消失 47
2.7.2.3.1.11 薬物動態特性の結論 50
2.7.2.3.2 薬力学的作用 51
2.7.2.3.2.1 ソマプシタンの薬力学的作用特性を検討した臨床試験の概要 51
2.7.2.3.2.2 薬力学的作用の結果の概要 52
2.7.2.3.2.3 用量－反応関係及び曝露－反応関係 53
2.7.2.3.2.3.1 IGF-I 53
2.7.2.3.2.3.2 DXA に関するエンドポイント 57
2.7.2.3.2.3.3 IGFBP-3 58
2.7.2.3.2.4 IGF-I 反応の経時推移 58
2.7.2.3.2.5 ノルディトロピンとの比較 59
2.7.2.3.2.6 投与を忘れた場合 61
2.7.2.3.2.7 薬力学的作用特性の結論 62
2.7.2.3.3 内因性及び外因性民族的要因の検討 63
2.7.2.3.3.1 内因性民族的要因 63
2.7.2.3.3.1.1 内因性民族的要因の概要 63
2.7.2.3.3.1.2 体重 64
2.7.2.3.3.1.3 性別 64
2.7.2.3.3.1.4 年齢 66
2.7.2.3.3.1.5 人種 66

2.7.2.3.3.1.6 腎機能障害 67
2.7.2.3.3.1.7 肝機能障害 70
2.7.2.3.3.2 外因性民族的要因 74
2.7.2.3.3.2.1 薬物相互作用 74
2.7.2.3.3.2.2 経口エストロゲンの投与 75
2.7.2.3.3.3 内因性及び外因性民族的要因の検討の要約 75
2.7.2.4 特別な試験 78
2.7.2.4.1 抗体 78
2.7.2.4.2 心電図 78
参考文献 83

2.7.2.5 付録
2.7.2.5.1 ヒト生体試料を用いた *in vivo* 及び *in vitro* 試験の叙述
2.7.2.5.2 臨床薬理試験における薬物動態に関するエンドポイント
2.7.2.5.3 臨床薬理試験における薬力学的作用に関するエンドポイント
2.7.2.5.4 本臨床概要で実施した薬物動態及び薬力学的作用に関する追加解析

図目次

ページ

図 2.7.2.1-1 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 11
図 2.7.2.3-1 健康被験者における単回投与後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（3915 試験） 39
図 2.7.2.3-2 AGHD 患者におけるソマプシタン濃度のトラフ値の平均（3947 試験） 40
図 2.7.2.3-3 AGHD 患者における反復投与（4 回目の投与）後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（3947 試験） 41
図 2.7.2.3-4 非アジア人健康被験者における反復投与（4 回目の投与）後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（3915 試験） 41
図 2.7.2.3-5 日本人健康被験者における反復投与（4 回目の投与）後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（3915 試験） 42
図 2.7.2.3-6 初回投与後及び定常状態におけるソマプシタンの薬物動態プロファイルの予測値（A）及び定常状態後の消失の程度（B） 43
図 2.7.2.3-7 尿、糞及び呼気中から抽出された[^{3}H]-ソマプシタン関連物質の総回収率（用量に対する割合）（4237 試験） 47
図 2.7.2.3-8 血漿中代謝物（M1 及び M1B）及び尿中代謝物（M4 及び M5）の構造ならびに想定されるソマプシタンの代謝経路 48
図 2.7.2.3-9 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） 54
図 2.7.2.3-10 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） 55
図 2.7.2.3-11 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） 55
図 2.7.2.3-12 AGHD 患者におけるソマプシタンに用量に対する IGF-I_{avg} の推定値（第 3 相試験のデータに基づく） 57
図 2.7.2.3-13 ソマプシタンの曝露量（C_{avg}）に対する躯幹部体脂肪率（A）、除脂肪体重（B）、内臓脂肪組織（C）及び体肢骨格筋量（D）のベースラインからの変化量 58
図 2.7.2.3-14 AGHD 患者における用量調整後のソマプシタン週 1 回投与でのソマプシタン濃度及び IGF-I SD スコアのプロファイル（第 3 相試験のデータに基づく） 59
図 2.7.2.3-15 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） 60
図 2.7.2.3-16 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） 61

図 2.7.2.3-17　投与が遅延、又は投与を忘れた場合のソマプシタンの薬物動態（A）及び IGF-I プロファイル（B）（定期的に投与した場合のシミュレーションとの比較、第 3 相試験データに基づく）.....61
図 2.7.2.3-18　AGHD 患者におけるソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）.....63
図 2.7.2.3-19　体重カテゴリー別の用量に対する曝露量（A）、曝露量に対する IGF-I 反応（B）及び用量に対する IGF-I 反応（C）（第 3 相試験のデータに基づく）.....64
図 2.7.2.3-20　男女別の用量に対する曝露量（A）、曝露量に対する IGF-I 反応（B）及び用量に対する IGF-I 反応（C）（第 3 相試験のデータに基づく）.....65
図 2.7.2.3-21　年齢グループ別の用量に対する曝露量（A）、曝露量に対する IGF-I 反応（B）及び用量に対する IGF-I 反応（C）（第 3 相試験のデータに基づく）.....66
図 2.7.2.3-22　人種グループ別の用量に対する曝露量（A）、曝露量に対する IGF-I 反応（B）及び用量に対する IGF-I 反応（C）（第 3 相試験のデータに基づく）.....67
図 2.7.2.3-23　正常な腎機能を有する被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者における平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（4297 試験）.....68
図 2.7.2.3-24　正常な腎機能を有する被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者における平均 IGF-I SD スコアのプロファイル（4297 試験）.....70
図 2.7.2.3-25　正常な肝機能を有する被験者、ならびに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者における平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（4298 試験）.....71
図 2.7.2.3-26　正常な肝機能を有する被験者、ならびに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者における平均 IGF-I SD スコアのプロファイル（4298 試験）.....73
図 2.7.2.4-1　心電図実施時のソマプシタン濃度（モデルにより予測される最高血中ソマプシタン濃度を重ねて表示）（4054 試験）.....79
図 2.7.2.4-2　QTcF 間隔の絶対値（上）及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量（下）（来院及び投与群別）（4054 試験）.....80
図 2.7.2.4-3　来院 13 及び 26 におけるソマプシタン濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量（心電図実施前にソマプシタンの投与を受けた被験者を含む）（4054 試験）.....82

表目次

ページ

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12
表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の主要な試験デザインの概要 13
表 2.7.2.1-3 第 3 相試験の主要な試験デザインの概要 16
表 2.7.2.1-4 薬力学的評価に用いた生体内試料測定法 19
表 2.7.2.1-5 ソマプシタンの薬物動態に関する導出されたエンドポイントの概要 20
表 2.7.2.1-6 薬力学的作用〔サロゲートマーカー（IGF-I 及び IGFBP-3）〕に関する導出されたエンドポイントの概要 21
表 2.7.2.3-1 ソマプシタンの薬物動態特性を検討した臨床試験 36
表 2.7.2.3-2 AGHD 患者及び健康被験者におけるソマプシタンの薬物動態 37
表 2.7.2.3-3 AGHD 患者（3947 試験）及び健康被験者（3915 試験）におけるソマプシタンの薬物動態の用量比例性 44
表 2.7.2.3-4 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） 45
表 2.7.2.3-5 4237 試験及び 4298 試験で得られた検体を用いた代謝に関する試験 47
表 2.7.2.3-6 AGHD 患者及び健康被験者における終末相半減期 49
表 2.7.2.3-7 ソマプシタンの薬力学的作用特性を検討した臨床試験 51
表 2.7.2.3-8 AGHD 患者及び健康被験者におけるソマプシタンの薬力学的作用 52
表 2.7.2.3-9 AGHD 患者における IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の対比較の結果（3947 試験） 54
表 2.7.2.3-10 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） 56
表 2.7.2.3-11 正常な腎機能を有する被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者における $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の統計解析（4297 試験） 69
表 2.7.2.3-12 正常な肝機能を有する被験者、ならびに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者における $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の統計解析（4298 試験） 72
表 2.7.2.4-1 QTcF 間隔の絶対値のカテゴリー別の要約（4054 試験） 81
表 2.7.2.4-2 QTcF 間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー別の要約（4054 試験） 81

略語一覧

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、排泄）
AUC	:	area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）
AUC_{0-t}	:	area under the concentration-time curve from time 0 (dosing) to t after dosing（投与後0～tの濃度－時間推移曲線下面積）
BMI	:	body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CKD-EPI	:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL	:	Clearance（クリアランス）
CL_{CR}	:	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CL/F	:	apparent total plasma clearance of drug（血漿における見かけの総クリアランス）
CLIA	:	chemiluminescent immunoassay（化学発光免疫測定法）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
CYP450	:	cytochrome P450（シトクロム P450）
DXA	:	dual-energy X-ray absorptiometry（二重エネルギーX線吸収測定法）
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫吸着測定法）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EOT	:	end-of-text
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）
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
GCP	:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GFR	:	glomerular filtration rate（糸球体濾過量）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHBP	:	growth hormone binding protein（成長ホルモン結合蛋白）
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）
GHRH	:	growth hormone releasing hormone（成長ホルモン放出ホルモン）
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）
MD	:	multiple-dose（反復投与）
PD	:	pharmacodynamics（薬力学的作用）
PK	:	pharmacokinetics（薬物動態）
QTc	:	corrected QT interval
QTcF	:	Fridericia heart rate corrected QT interval
R_{acc}	:	accumulation ratio（累積率）
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）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相半減期）
t_{max}	:	time at which the highest concentration occurs（最高血中濃度到達時間）
V_z/F	:	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase（終末相における見かけの分布容積）

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

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

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、成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（小児 GHD 患者）及び small for gestational age 性低身長症の小児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。成人患者を対象としたソマプシタンの開発プログラムは完了しており、今般、AGHD の適応症の承認取得を目的として申請を行うこととした。小児患者を対象とした開発プログラムは進行中であり、本臨床概要では当該プログラムに関するデータは提示しない。

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）を含むアミノ酸骨格とアルブミン結合部位からなる。アルブミン結合部位（側鎖）は、親水性のスペーサー及びアルブミンバインダーから構成され、化学結合によりアミノ酸骨格の 101 位に結合している。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）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]。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。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。

本臨床概要には、AGHD 患者及び健康被験者ならびに腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者を対象とした、ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性について提示する。

2.7.2.1.2 AGHD 患者における臨床薬理プログラムの概要

完了した 6 つの臨床薬理試験からなる臨床薬理開発プログラムでは、ソマプシタンの週 1 回皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用の特性を評価した（図 2.7.2.1-1）。本プログラムでは、AGHD 患者を対象とした、完了した 3 つの第 3 相試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）から得られたデータを用いて、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）も実施した（図 2.7.2.1-1）。

当該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（ノボ ノルディスク社が市販しているソマトロピン製剤）と比較する
- ソマプシタンの吸収、代謝及び排泄（AME）を検討する

- 臨床薬理試験（性別、年齢、腎機能障害、肝機能障害、日本人／非アジア人）及びモデリング解析（体重、性別、年齢、人種、経口エストロゲンの投与の有無）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潜在的な影響を評価する
- 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）〕を用いてソマプシタンを等モルで投与したときの生物学的同等性を検討する



Abbreviations: AME = absorption, metabolism and excretion; AGHD = adult growth hormone deficiency.
MD = multiple-dose; SD = single-dose.
One of the objectives of trial NN8640-3915 was to compare Japanese and Non-Asian. Pharmacokinetic and pharmacodynamic was investigated in healthy subjects from trials 4297 and 4298.
For the phase 3 trials, only data contributing to the modelling analyses are presented in this summary.

図 2.7.2.1-1　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

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。本臨床概要では、4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」（例：3915 試験）と表記する。

各治験総括報告書は Module 5 に提示する。臨床薬理試験の個々の試験結果の要約を、3915 試験、4237 試験、3947 試験、4297 試験及び 4298 試験については 2.7.2.2 に、4491 試験については Module 2.7.1.2 に示す。個々の試験の薬物動態及び薬力学的作用の主要な結果の一覧を付録 2.7.2.5.2 及び付録 2.7.2.5.3 にそれぞれ示す。

また、非臨床開発プログラムの一部として、ヒト生体試料（ヒト肝細胞及びヒト血漿）を用いた *in vitro* 試験を実施し、ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性に関連した評価を行った。ヒト生体試料を用いた試験は 6 桁の試験番号を用いて示す（例：211127 試験）。これらの試験の概要表を付録 2.7.2.5.1 に示す。

2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ソマプシタンの非臨床開発プログラムの一部として実施した、ヒト生体試料（ヒト肝細胞及びヒト血漿）を用いた *in vitro* 試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。また、主要な結果及び結論を以下に要約するとともに、Module 2.6.4（表 2.7.2.1-1 を参照）及び Module 2.6.2 にも示す。これらの *in vitro* 試験は、ソマプシタンの臨床薬理開発プログラムと関連性があると考えられる。各試験の報告書への参照先を含めた *in vitro* 試験の概要表を付録 2.7.2.5.1 に示す。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

Type of Study	**Study no.**	**Cross references**
In vitro metabolism in hepatocytes	211343	Nonclinical Summary 2.6.4, Section 2.6.4.5.1
In vitro plasma protein binding	211127	Nonclinical Summary 2.6.4, Section 2.6.4.4

Note: References to the individual study reports can be found in 付録 2.7.2.5.1.

血漿タンパク結合（211127 試験）

211127 試験では、ソマプシタンの血漿タンパクへの結合を検討した。ソマプシタンの血漿タンパクへの結合親和性は、すべての試験動物種（マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト）で血漿タンパク結合率 99%超であった。

肝細胞における代謝（211343 試験）

211343 試験では、マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞（最長 48 時間培養）を用いて、トリチウム標識ソマプシタン〔[^{3}H]-ソマプシタン〕の代謝を *in vitro* で検討した。いずれの動物種の培養肝細胞でもソマプシタンに対する代謝活性は認められず、そのため、*in vitro* での肝におけるソマプシタンの代謝を動物種間で比較することはできなかった。

2.7.2.1.4 臨床薬理データに関連する臨床試験の試験デザイン及びデータ解析の概観

2.7.2.1.4.1 試験デザイン

ソマプシタンの 6 つの臨床薬理試験の主要な試験デザインの概要を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　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 安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 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 試験期間：4 週間	単回投与パート 健康被験者 40 例 （40/0）、22−43 歳	単回投与パート 5 コホート 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 日本人健康被験者 [a]32 例 （32/0）、23−38 歳 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 4 コホート 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 単回投与、非盲検 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） 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 反復投与、非盲検 試験期間：約 6 週間	健康被験者 15 例 腎機能障害を有する被験者 29 例 計 44 例 （25/19）、28−74 歳	ソマプシタン 0.08 mg/kg 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 反復投与、非盲検 試験期間：約 6 週間	健康被験者 16 例 肝機能障害を有する被験者 18 例 計 34 例 （15/19）、37−69 歳	ソマプシタン 0.08 mg/kg 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 単回投与、二重盲検、3 期、クロスオーバー 試験期間：約 10 週間	健康被験者 33 例 （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 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 試験期間：4 週間	AGHD 患者 34 例 （25/9）、21−69 歳	ソマプシタン（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg） 週 1 回皮下投与 ノルディトロピン（試験前における用量）

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
			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).

3915 試験（健康男性被験者を対象としたヒトへの初回投与試験）は、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であり、ソマプシタンを単回（5 つのコホート）及び反復（4 つのコホート）皮下投与した。当該試験の反復投与パートでは、日本人健康被験者と非アジア人健康被験者の比較を含めた。

4237 試験（AME 試験）では、健康男性被験者に[^{3}H]-ソマプシタンを単回投与し、少なくとも投与後 14 日間、吸収、代謝及び排泄を検討した。

4297 試験では、腎機能障害を有する被験者におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討した。当該試験は、米国食品医薬品局（FDA）[3]及び欧州医薬品庁（EMA）[4]の関連ガイドラインに従って実施した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者、ならびに血液透析を必要とする被験者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、正常な腎機能を有する被験者の特性と比較した。

4298 試験では、肝機能障害を有する被験者におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討した。当該試験は、FDA[5]及び EMA[6]の関連ガイドラインに従って実施した。軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性を、正常な肝機能を有する被験者の特性と比較した。重症状態の患者を試験に組み入れることは倫理的に容認されないと考えられたため、重度の肝機能障害を有する被験者は試験対象に含めなかった。

4491 試験は、3 期クロスオーバー試験であり、本試験では 0.04 mg/kg のソマプシタンを等モルで皮下投与した場合の、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。

3947 試験は、AGHD 患者を対象とした無作為割り付け、非盲検、用量漸増試験であり、被験者はソマプシタンの 4 つの用量群又は実薬対照である Norditropin NordiFlex（以下、ノルディトロピン）群のいずれか 1 つに無作為に割り付けられた。

上述の 6 つの臨床薬理試験に加えて、AGHD 患者を対象とした 3 つの第 3 相試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）から得られたデータを用いて、モデリング解析を実施した。これらの試験の主な試験デザインを表 2.7.2.1-3 に示す。

第 3 相試験では、試験ごとに規定された用量調整期間中に、特定の IGF-I 標準偏差（SD）スコアの目標値に到達する最適な維持用量となるまで、ソマプシタン（4054 試験ではプラセボも含む）及びノルディトロピンの用量を、被験者ごとに調整した。同一試験に参加した複数の治験実施医療機関を通じて、治療方法の均一性を確保するため、用量調整アルゴリズムを設定した（Module 2.7.3.1.3.6）。また、ソマプシタン及びノルディトロピンの開始用量は、年齢別、及び女性の場合は経口エストロゲンの投与の有無別に決定した。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は年齢によらず 2.0 mg/週であった。ノルディトロピンの開始用量は、60 歳以下の被験者で 0.2 mg/日、60 歳超の被験者で 0.1 mg/日、経口エストロゲンを投与している女性被験者では年齢によらず 0.3 mg/日であった。4054 試験は、有効性及び安全性を検討する試験であり、hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者 300 例が治験薬の投与を受けた。当該試験では、二重盲検のプラセボ対照又は非盲検のノルディトロピン対照の 35 週間の主要試験期間（34 週間の投与期間+1 週間の wash-out 期間）と、主要試験期間に続く 53 週間の非盲検の延長期間（52 週間の投与期間+1 週間の wash-out 期間）を設けた。延長期間では、主要試験期間でプラセボ投与を受けた被験者はソマプシタン投与に切り替えられ、ノルディトロピン投与を受けた被験者はソマプシタン群又はノルディトロピン群に 1:1 の比率で無作為に再度割り付けられた。4043 試験及び 4244 試験は、hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象としてソマプシタンとノルディトロピンの安全性を比較した試験であり、それぞれ 92 例及び 62 例の被験者を組み入れ、投与期間はそれぞれ 26 週間及び 52 週間であった。第 3 相試験の詳細は Module 2.7.3.1.3.2 を参照のこと。

すべての臨床試験は、ICH GCP[7]、関連規制要件及びヘルシンキ宣言[8]に準拠して実施された。

表 2.7.2.1-3　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
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 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 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 ソマプシタン及びプラセボ：週 1 回皮下投与 - 平均投与量：2.56 mg/週（0.50−8.00 mg/週） ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 - 平均投与量：0.33 mg/日（0.10−1.10 mg/日） 8 週間の用量調整期間＋26 週間の用量維持期間 IGF-I SD スコアの目標値：-0.5 超 1.75 以下 延長期間 ソマプシタン：週 1 回皮下投与 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 8 週間の用量調整期間＋44 週間の用量維持期間
hGH 製剤で治療中の AGHD 患者			
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 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 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 - 平均投与量：2.06 mg/週（0.10−8.00 mg/週） ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 - 平均投与量：0.20 mg/日（0.05−0.70 mg/日） 8 週間の用量調整期間＋18 週間の用量維持期間 IGF-I SD スコアの目標値：0 超 2 以下

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
4244 試験 （日本）	安全性及び有効性 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 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 ‐平均投与量：1.78 mg/週（0.10−4.80 mg/週） ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 ‐平均投与量：0.20 mg/日（0.10−0.40 mg/日） 20 週間の用量調整期間＋32 週間の用量維持期間 IGF-I SD スコアの目標値：0 超 2 以下

2.7.2.1.4.2 試験対象集団

健康被験者、AGHD 患者、腎機能障害を有する被験者、及び肝機能障害を有する被験者を対象として、ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討した（表 2.7.2.1-2 及び表 2.7.2.1-3）。AGHD は、consensus guidelines for the diagnosis and treatment of AGHD（コンセンサスガイドライン）[9,10] に従って定義した（4054 試験では、該当するガイドラインに基づき日本人被験者と日本人以外の被験者に対して AGHD 診断基準を個別に設定した。Module 2.7.3、表 2.7.3.1-2）。AGHD 患者は、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対象とした。4297 試験では、腎機能障害を有する被験者を Inutest®による糸球体濾過量（GFR）の測定値に基づいて分類し、4298 試験では、肝機能障害を有する被験者を FDA 及び EMA の関連ガイドラインに従い Child-Pugh 分類に基づいて分類した[5,6]。分類の詳細については、2.7.2.1.4.6 を参照のこと。

すべての試験を通じて 19 歳から 77 歳までの成人が組み入れられ、年齢の範囲は試験ごとに異なっていた。

ほとんどの試験には性別を問わず被験者を組み入れたが、ヒトへの初回投与試験である 3915 試験及び AME 試験である 4237 試験は男性のみを対象とした。

6 つの臨床薬理試験は欧州で実施し、組み入れられた被験者の大部分はコーカシアンであった。1 つの臨床薬理試験（3915 試験）には、日本人健康被験者も組み入れられた。主要な第 3 相試験である 4054 試験は、欧州、米国、日本を含むアジア、オーストラリア及び南アフリカで実施した。4043 試験は欧州及び日本で実施した。4244 試験は日本国内で実施した。

2.7.2.1.4.3 薬物濃度測定方法

2.7.2.1.4.3.1 薬物動態

ソマプシタンの測定方法

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

ソマプシタンの測定方法及びそのバリデーションの詳細については、Module 2.7.1.1.3.1 を参照のこと。

ノルディトロピン（hGH）の測定方法

4043 試験、4054 試験及び 4244 試験では、ヒト血清中のノルディトロピン（hGH）の定量は、特異的サンドイッチ酵素結合免疫吸着法（ELISA）により実施した。

3947 試験では、hGH の定量は、[redacted] を用いた、hGH 特異的化学発光免疫測定法（CLIA）により実施した。血清中 hGH 濃度は、委託検査機関が市販の GH アッセイキットを用いて分析した。

hGH の測定方法及びそのバリデーションの詳細については、Module 2.7.1.1.3.2 を参照のこと。

2.7.2.1.4.3.2 薬力学的作用

IGF-I 及びインスリン様成長因子結合蛋白-3（IGFBP-3）は、ソマプシタン及び hGH の適切なバイオマーカーと考えられる（2.7.2.1.4.4.2 も参照）。血清中 IGF-I 及び IGFBP-3 は、中央検査機関が CLIA により市販のキットを用いて分析した（表 2.7.2.1-4）。

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、ドイツの [redacted] が分析を行った。各試験の分析報告書を、Module 5 の各試験の治験総括報告書の Appendix 16.1.10（3915 試験及び 3947 試験）、Appendix 16.2.8（4237 試験）及び Appendix 16.2.9（4297 試験、4298 試験及び 4491 試験）に示す。

第 3 相試験では、[redacted]（4054 試験及び 4043 試験）及び [redacted]（4244 試験）が分析を行った。

表 2.7.2.1-4　　薬力学的評価に用いた生体内試料測定法

Parameter	**Analysis method**	**Medium/analyser**	**Trial ID**
IGFBP-3	CLIA Assay	[redacted]	3915
IGFBP-3	CLIA Assay	[redacted]	3947, 4297, 4298, 4244, 4054, 4237 and 4043
IGF-I	CLIA Assay	[redacted]	3915, 3947, 4298, 4297, 4244, 4054, 4237, 4043 and 4491

Abbreviations: CLIA = chemiluminescent immunoassay; IGF-I = insulin-like growth factor; IGFBP-3 = insulin-like growth factor binding protein.

抗体

抗ソマプシタン抗体及び抗 hGH 結合抗体は、[redacted] 及び [redacted] ソマプシタン又は hGH を用いたブリッジング ELISA により特異的に検出した。

抗ソマプシタン抗体又は抗 hGH 抗体の *in vitro* における中和反応は、作用機序を利用したセルベースアッセイを用いて評価した。

抗体測定法及びそのバリデーションの詳細については、Module 2.7.1.1.3.4 を参照のこと。

2.7.2.1.4.4 薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイント

2.7.2.1.4.4.1 薬物動態に関するエンドポイント

ソマプシタンの薬物動態特性は、各臨床薬理試験におけるソマプシタン濃度－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（表 2.7.2.1-5）を用いて評価した。薬物動態に関するエンドポイントの解析の詳細については、2.7.2.1.4.6 を参照のこと。さらに、各第 3 相試験で収集した薬物動態データを用いたモデリング解析に基づいて様々な薬物動態パラメータを推定した。詳細については、2.7.2.1.4.7 を参照のこと。

表 2.7.2.1-5 ソマプシタンの薬物動態に関する導出されたエンドポイントの概要

PK endpoint	Calculation of PK endpoint
AUC	Area under the curve was calculated as AUC_{last} + $AUC_{extrapolated}$. AUC_{last} was approximated by a linear trapezoidal technique up to the time of last quantifiable concentration. $AUC_{extrapolated} = \hat{C}_t/\lambda_z$, where λ_z was estimated from linear regression on the terminal phase of the concentration-time, where $\hat{C}_t$ was the estimated concentration at the time of the last quantifiable concentration.
AUC_{0-t}	Area under the curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration after dosing. AUC_{0-t} was approximated by a linear trapezoidal technique.
AUC_{0-168h}	Area under the curve (AUC) from 0 to 168 hours after administrations. The AUC_{0-168h} was approximated by a linear trapezoidal technique and was calculated as a sum: $AUC_{0-t} + \hat{C}_t*(1-\exp(-\lambda_z*(168-t)))/\lambda_z$, where $\hat{C}_t$ was the estimated concentration at the time of the last quantifiable concentration, (t) was the time of last quantifiable concentration and λ_z was the estimated elimination rate constant and given that t < 168 hours.
$AUC_{0-\infty}$	Area under the curve from time 0 to infinity and was calculated as $AUC_{0\ t}$ + $AUC_{extrapolated}$ where $AUC_{extrapolated} = \hat{C}_t/\lambda_z$, t was the time of the last quantifiable concentration and $\hat{C}_t$ was the estimated concentration at the time of the last quantifiable concentration.
C_{max}	Maximum serum concentration
t_{max}	Time to maximum serum concentration
$C_{through}$	Measured serum concentration at the end of the dosing interval at steady state (taken directly before next administration).
Terminal half-life ($t_{½}$)	The terminal half-life was calculated as $t_{½}=\log(2)/\lambda_z$. The λ_z was estimated as the slope from a linear regression on the terminal phase data with the logarithm to the concentration as the response variable and time as the explanatory variable. Valid observations from the final part of the curve, which should be approximately linear, were used for the analysis.
CL/f	Clearance CL/f was calculated as dose/AUC for the 1st dose administration (single-dose) and as dose/$AUC_{(0-168h)}$ for the last dosing (multiple-dose).
V_z/f	Volume of distribution during the terminal phase V_z/f was estimated as $(CL/f)/\lambda_z$.
R_{acc}	Accumulation index. Calculated as $AUC_{(0-168h)}$ for the last dosing/$AUC_{(0-168h)}$ for the first dosing (168h was chosen due to trial drug specific intervals).

2.7.2.1.4.4.2 薬力学的作用に関するエンドポイント

ソマプシタンは hGH と同様の薬理作用を示す。GH の主な作用は、身体の成長、特に骨格及び筋肉の成長及び維持に対する作用である。また、GH は脂肪分解及びタンパク質節約作用を含む生体の代謝過程に顕著な効果があり、タンパク質合成も促進する。ソマプシタンの作用機序は、GH と同様に、GH 受容体を介した直接作用と、IGF-I の発現及び放出を促進することによる間接作用である。GH の作用のほとんどは、IGF-I を介する作用である。IGF-I は全身の組織で産生されるが、主に肝臓で産生される。IGF-I の 90%超が結合蛋白（IGFBPs）に結合し、主に IGFBP-3 として存在する。ソマプシタンの薬力学的作用の特性を検討するため、IGF-I をバイオマーカーとして、また IGFBP-3 を補足的なバイオマーカーとして用いた。ソマプシタン曝露量（C_{avg}）及び IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量と、二重エネルギーX 線吸収測定法（DXA）で測定した反応エンドポイント（躯幹部体脂肪量、躯幹部除脂肪体重、内臓脂肪組織及び体肢骨格筋量）との関連性を、モデリング解析により補足した〔Modelling Report（M 5.3.3.5）Figure 1-5 及び Figure 1-6〕。

ソマプシタンの薬力学的作用の特性は表 2.7.2.1-6 に示す、IGF-I 及び IGFBP-3 の濃度－時間推移曲線から算出された薬力学的作用に関するエンドポイントに基づいて評価した。薬力学的作用に関するエンドポイントの解析の詳細については、2.7.2.1.4.6 を参照のこと。さらに、各第 3 相試験で収集した薬物動態及び薬力学的作用のデータを用いたモデリング解析に基づいてソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の関係を評価した。詳細については、2.7.2.1.4.7 を参照のこと。

表 2.7.2.1-6　薬力学的作用〔サロゲートマーカー（IGF-I 及び IGFBP-3）〕に関する導出されたエンドポイントの概要

PD endpoint	Calculation of PD endpoint
$AUC_{0\text{-}168h}$	AUC from 0 to 168 hours after administration The AUC endpoints were approximated by a linear trapezoidal technique similar to the method used for PK (see 表 2.7.2.1-5).
C_{max}	Maximum serum concentration
t_{max}	Time to maximum serum concentration
Change from baseline (Δ) at 168h	Difference between post-dosing value and baseline (i.e., last value before first dosing) value. The post-dosing value was the value assessed 168 hours after the last dosing (multiple-dose).

さらに、IGF-I 及び IGFBP-3 のデータより、SD スコアを導出した。SD スコアは、基準となる集団の平均値から上下に SD の何倍離れているかを示し、SD スコアを用いることで性別及び年齢に依存せずに IGF-I 及び IGFBP-3 の比較が可能である。基準範囲は、キットの製造業者により提供された範囲（IGF-I 及び IGFBP-3）又は Bidlingmeier ら[11]により公表されている範囲（IGF-I）とした。SD スコアは、中央検査機関又はノボ ノルディスク社が算出した。

4298 試験では、肝機能の違いによる成長ホルモン結合蛋白（GHBP）濃度の違いがソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用に影響を与える可能性について検討するため、GHBP 濃度を探索的な薬力学的

作用に関するマーカーとして評価した。GHBP 濃度は市販の GHBP ELISA キット（[redacted]）を用いて測定した。

2.7.2.1.4.5　内因性及び外因性民族的要因の評価

臨床薬理試験及びモデリング解析により、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検討した。

臨床薬理試験により、以下の内因性民族的要因の影響を評価した。

- 性別（男性及び女性）：3915 試験、3947 試験、4297 試験及び 4298 試験で得られたデータの併合解析
- 年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）：3915 試験、3947 試験、4297 試験及び 4298 試験で得られたデータの併合解析
- 人種（日本人及び非アジア人被験者）：3915 試験（反復投与パート）
- 腎機能障害：4297 試験
- 肝機能障害：4298 試験

モデリング解析により、以下の要因の影響を評価した。

内因性民族的要因：

- 体重
- 性別（男性、経口エストロゲンを投与している女性及び経口エストロゲンを投与していない女性）
- 年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）
- 人種（日本人、日本人以外のアジア人及び白人）

外因性民族的要因：

- 経口エストロゲンの投与（経口エストロゲンの投与の有無）

経口エストロゲンの投与は GH 治療後の GH の曝露量に影響を与えることが知られているため、経口エストロゲンの使用の有無により女性被験者を分類した。

2.7.2.1.4.6　薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントの統計解析手法

2.7.2.1.4.6.1　個々の臨床薬理試験の統計解析

4491 試験を除く臨床薬理試験では、薬物動態に関するエンドポイントである AUC、AUC_{0-168h}、AUC_{0-t}及び最高血中濃度（C_{max}）は対数変換したエンドポイントを目的変数とする線形正規モデル（共分散分析）を用いて解析し、最高血中濃度到達時間（t_{max}）、$t_{1/2}$、λ_z、見かけの総クリアランス

（CL/F）及び終末相における見かけの分布容積（V_z/f）は記述統計量を用いて要約した。薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I 及び IGFBP-3）も同様の方法で解析した。また、SD スコアは IGF-I 及び IGFBP-3 のデータから導出し、記述統計量を用いて要約した。

統計解析では、一般的な有意水準を 5%とし、「群間差がない」という帰無仮説を評価する試験では、95%信頼区間を算出した。各群間で意味のある差がないことを示すことを目的とした試験（4297 試験及び 4298 試験）では、差がないことを確認する一般的なアプローチ（事前に規定した「影響がないとされる基準」）で用いられる 90%信頼区間を算出した。

4297 試験では、正常な腎機能を有する被験者と腎機能障害を有する被験者の薬物動態を比較した。本試験には、正常な腎機能を有する被験者、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者（GFR の測定値に基づいて分類）、ならびに血液透析を必要とする被験者を組み入れ、血清中濃度－時間推移曲線を用いて評価した。腎機能別の被験者グループは、4297 試験の計画時点で有効であったガイドライン[4]に従って定義し、正常な腎機能を有する被験者（GFR 90 mL/min 以上）、軽度の腎機能障害を有する被験者（GFR 60 以上 90 mL/min 未満）、中等度の腎機能障害を有する被験者（GFR 30 以上 60 mL/min 未満）、重度の腎機能障害を有する被験者（GFR 30 mL/min 未満で血液透析が不要）及び血液透析を必要とする被験者とした。血液透析を必要とする被験者については、予定どおり 1 週間あたり約 3 回の血液透析を継続し、投与を行った当日には血液透析を行わないこととした〔詳細は、治験総括報告書、4297 試験（M 5.3.3.3）Section 9.3.1 を参照のこと〕。

FDA のガイドライン[3]では、GFR の指標として、推算 GFR（eGFR）及び推算クレアチニンクリアランス（CLcr）を使用することが記載されている。このため、GFR の測定値のほかに Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式を用いて eGFR を算出し、Cockcroft-Gault 式を用いて CLcr を算出した。いずれも血清クレアチニンに基づいており、腎機能別のすべての群（5 群）で算出した。データの提示にあたっては GFR の測定値と共に eGFR 及び CLcr も用いた。CKD-EPI 式及び Cockcroft-Gault 式については、治験総括報告書〔4297 試験（M 5.3.3.3）Section 9.5.5.2〕を参照のこと。

4298 試験では、正常な肝機能を有する被験者と肝機能障害を有する被験者の薬物動態を比較した。脳症、腹水、ビリルビン、アルブミン及びプロトロンビン時間に基づく Child-Pugh 分類に従って、肝機能障害を有する被験者を軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者に分類した[5,6]。詳細は治験総括報告書〔4298 試験（M 5.3.3.3）Section 9.2〕を参照のこと。

4297 試験及び 4298 試験では、解析モデルに、腎／肝機能群及び性別を因子、対数変換した体重を共変量として含めた。なお、変動は、腎／肝機能群に依存することとした。正常な腎／肝機能を有する被験者群と腎／肝機能障害を有する被験者群の差の推定値を元のスケールに逆変換し、比の推定値として両側 90%信頼区間とともに提示した。詳細は治験総括報告書〔4297 試験（M 5.3.3.3）Section 9.7.5 及び 4298 試験（M 5.3.3.3）Section 9.7.5〕を参照のこと。

AGHD 患者（3947 試験）及び健康被験者（日本人及び非アジア人、3915 試験）では、定常状態における AUC、AUC_{0-168h} 及び C_{max} の用量－曝露関係及び用量比例性を評価した。3915 試験における人種

間の比較は、各エンドポイントの非アジア人被験者に対する日本人被験者の比に基づき実施した。各エンドポイントを対数変換し、対数変換後の値を目的変数、対数変換後の用量を共変量とする線形回帰モデルで解析した〔治験総括報告書、3947 試験（M 5.3.3.2）、Section 9.7.5 及び 3915 試験（M 5.3.3.1）Section 9.7.5〕。

AGHD 患者（3947 試験）及び健康被験者（日本人及び非アジア人、3915 試験）においてソマプシタンの累積率（R_{acc}）を評価した。これらの 2 試験の反復投与パートにおける累積率（R_{acc}）の算出法は以下のとおりである。

R_{acc}＝最終投与（4 回目）時の $AUC_{0–168h}$／初回投与後の $AUC_{0–168h}$

臨床薬理試験において、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の総変動（変動係数）を評価した。第 3 相試験のデータに基づくモデリング解析により、AGHD 患者におけるソマプシタンの薬物動態の被験者間変動及び被験者内変動を評価した〔詳細は Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.1 を参照のこと〕。

4491 試験では、薬物動態に関するエンドポイント（$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）ならびに薬力学作用に関するエンドポイント（IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$）について、それぞれ対数変換後の値を応答変数とした分散分析モデルで解析した。t_{max}、$t_{1/2}$、IGF-I の C_{max} 及び IGF-I の t_{max} は、記述統計量を用いて要約した。上述の分散分析モデルを用いて解析したエンドポイントについて、試験製剤（5 mg 製剤）と標準製剤（10 mg 製剤）の製剤間の差を推定し、推定値を元のスケールに逆変換し、製剤間の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）を対応する 90%信頼区間とともに提示した。EMA 及び FDA の生物学的同等性に関するガイドライン[12,13]で推奨される生物学的同等性の評価方法の詳細は、治験総括報告書、4491 試験（M 5.3.1.2）Section 9.7.5.1 を参照のこと。

すべての臨床薬理試験において、いずれの解析についても、最大の解析対象集団（FAS）に基づいて実施した。最大の解析対象集団（FAS）には、3915 試験、4237 試験、3947 試験、4297 試験及び 4298 試験では、無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を、4491 試験では、無作為割り付けされたすべての被験者のうち、治験薬のすべての投与（10 mg 製剤の投与回数は 2 回、5 mg 製剤の投与回数は 1 回）を受けたすべての被験者を含めた。

2.7.2.1.4.6.2　本臨床概要で実施した追加解析

各治験総括報告書内の図表の他に、本臨床概要で作成した要約表及び図を付録 2.7.2.5.4 に示す。

追加の図表として、健康被験者（3915 試験、4297 試験及び 4298 試験）及び AGHD 患者（3947 試験）から得られた、ソマプシタン 0.08 mg/kg 反復投与後の定常状態における薬物動態の併合データを用いた要約表を含めた。これらは、定常状態における薬物動態に関するエンドポイント（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）の変動、及び被験者ごとの共変量（年齢及び性別）の影響を検討するためのものである。上

記 4 つの臨床薬理試験の当該用量（0.08 mg/kg）について、ベースライン特性及び被験者背景も併合して要約した。

4491 試験の 2 つのソマプシタン製剤の IGF-I プロファイルの評価を補足するために、事後解析として、投与後 0～504 時間の IGF-I 濃度－時間推移曲線下面積（IGF-I の $AUC_{0\text{-}504h}$）及び IGF-I の C_{max} について、製剤間の比（5 mg 製剤/10 mg 製剤）の推定値及び対応する 90%信頼区間を算出した。解析には、IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ の解析に用いたモデルと同様のモデル（分散分析モデル）を用いた。これらの薬力学的作用に関するエンドポイントの解析結果を Module 2.7.1.2 に示す。

2.7.2.1.4.7　　モデリング解析

2.7.2.1.4.7.1 ソマプシタンの母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析

AGHD 患者を対象としたすべての第 3 相試験（4054 試験、4043 試験及び 4244 試験）では、血清中のソマプシタン又は hGH、及び IGF-I 濃度測定のために、様々な時点で血液検体を採取した。薬物動態／薬力学的作用の評価のための検体は、ベースラインのほか、ピーク値及びトラフ値となる時点を含んで採取した〔Modelling report（M 5.3.3.5）Table 4-5〕。これらのデータに基づき、第 1 相試験の一般的な薬物動態及び IGF-I プロファイルから事前に構築したモデルを用いた母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析により、事前に規定した共変量がソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応に与える影響を評価した〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 4.6.1 及び 5.1.5〕。

解析には、最大の解析対象集団（FAS、無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者）のうち、薬物動態又は IGF-I のデータを 1 つ以上有するすべての被験者を含めた。母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の最終データセットには、それぞれ 330 例の被験者から得られた 4364 個の薬物動態及び 4886 個の IGF-I の値を含めた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.1.1 及び 5.2.1〕。

ソマプシタンの母集団薬物動態解析は、消失に飽和過程（Michaelis-Menten 型）を仮定した 1 次吸収及び 0 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述し、母集団薬物動態／薬力学解析は、間接反応モデルで記述した。母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を行い、ベースモデル、フルモデル及び最終モデルを構築した。ベースモデルには共変量を含めず、フルモデルには検討したすべての共変量を含め、最終モデルには重要な共変量のみを含めた。検討した共変量は、体重、性別（男性、経口エストロゲンを投与している女性及び経口エストロゲンを投与していない女性）、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）及び人種（白人、日本人及び日本人以外のアジア人）であった。

カテゴリー変数の共変量については、各カテゴリーの被験者が 20 例以上であることとした。黒人又はアフリカ系アメリカ人（4 例）、ネイティブハワイアンを含む太平洋諸島民（1 例）、不明（15 例）及びその他（3 例）については、カテゴリー内の被験者数が十分でなかったため、これらの被験者を例数が最も多いカテゴリーである白人被験者と併合した。このカテゴリーに含まれる被験者の大部分は

白人であったため、当該カテゴリーを「白人」と記載することとした。また、ヒスパニック／ラテン系の被験者は 20 例に満たなかったため、民族を共変量に含めなかった。

収集したデータ（各被験者の実測値又は推定値、平均値及び信頼区間）を図示、又はソマプシタンについて構築した母集団薬物動態モデル及び母集団薬物動態／薬力学モデルに基づく推定を図示し、各共変量がソマプシタンの曝露量及び IGF-I 反応（IGF-I_{avg} SD スコア）に与える影響を評価した。

用量調整を行わず、固定用量でソマプシタンを投与したと仮定した場合に期待される結果を示すため、用量、曝露量及び反応の関係を 0.1～8 mg の用量範囲で推定した。個々の薬物動態パラメータ及び薬物動態／薬力学的作用パラメータのセットに基づいて、用量－曝露関係（用量と C_{avg}）、曝露－反応関係（C_{avg} と IGF-I_{avg}）、用量－反応関係（用量と IGF-I_{avg}）をシミュレーションした。

用いた方法の詳細は Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 4 を参照のこと。

2.7.2.1.4.7.2 ソマプシタンの曝露－反応に関するエンドポイント

主要な第 3 相試験（4054 試験）のデータに基づいて、以下の DXA で測定した以下の反応エンドポイントについて曝露－反応関係を評価した。

- 躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量
- 除脂肪体重（g）のベースラインからの変化量
- 内臓脂肪組織（cm^2）のベースラインからの変化率（%）
- 体肢骨格筋量（g）のベースラインからの変化量

主要試験期間の投与終了時（投与後 34 週）に、上記のエンドポイントと以下の項目の関係を評価した。

- ソマプシタン曝露量（C_{avg}）：用量調整後の個々の維持用量での 1 回の投与間隔の平均ソマプシタン濃度を、母集団薬物動態モデルを用いて算出した。
- IGF-I_{avg} のベースラインからの変化量：用量調整後の個々の維持用量での平均 IGF-I 濃度のベースラインからの変化量（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量）を、IGF-I の母集団薬物動態／薬力学モデルを用いて算出した。プラセボ群の被験者については、IGF-I（SD スコア）のベースラインから試験終了までの変化量（実測値）を「IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量」とした。

詳細は Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 4.9 を参照のこと。

なお、他の第 3 相試験（4043 試験及び 4244 試験）については、DXA で測定した反応エンドポイントを収集していない。

2.7.2.1.4.7.3 ノルディトロピンの母集団薬物動態／薬力学解析

ノルディトロピンの母集団薬物動態／薬力学最終モデルは、第 1 相試験（3947 試験）及び第 3 相試験（4043 試験、4054 試験及び 4244 試験）から得られたデータにより構築された。第 3 相試験の最終モデルは、第 1 相試験のデータで得られた代表的な薬物動態及び IGF-I プロファイルに基づく薬物動態及び薬物動態／薬力学解析モデルを用いて構築した〔Norditropin Modelling report（M 5.3.3.5）Section 3.5.1〕。第 1 相試験（3947 試験）の血液検体の採取時点を、Norditropin Modelling report（M 5.3.3.5）Table 3-1 に示す。

解析には、最大の解析対象集団（FAS、無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者）のうち、薬物動態又は IGF-I のデータを 1 つ以上有するすべての被験者を含めた。母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の最終データセットには、164 例の被験者から得られた 2343 個の IGF-I の値を含めた。第 3 相試験におけるノルディトロピンの薬物動態（hGH）の測定値の多くが定量下限未満であったため、第 3 相試験での母集団薬物動態モデルの推定は実施しなかった。そのかわり、薬物動態／薬力学解析用の薬物動態の予測には、第 1 相試験の一般的な薬物動態パラメータを用いた〔Norditropin Modelling report（M 5.3.3.5）Section 4.2〕。

ノルディトロピンの薬物動態は、吸収及びクリアランスが線形の 1-コンパートメントモデルで記述し、薬物動態／薬力学は間接反応モデルで記述した。母集団薬物動態／薬力学解析を行い、ベースモデル、フルモデル及び最終モデルを構築した。ベースモデルには共変量を含めず、フルモデルには検討したすべての共変量を含め、最終モデルには重要な共変量のみを含めた。最終モデルの重要な共変量として、IGF-I 産生速度（K_{in}）については、体重、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）、経口エストロゲン投与（経口エストロゲンを投与している女性及び経口エストロゲンを投与していない患者）及び人種（白人及び日本人）が選択され、IGF-I 産生速度の最大増加量（E_{max}）については、性別（男女）及び人種（白人及び日本人）が選択された。

当該モデルは、ノルディトロピンの定常状態における薬物動態及び IGF-I のシミュレーションにおける用量－反応関係を特徴付けるために用いられた〔Norditropin Modelling report（M 5.3.3.5）Section 4.5〕。用いた方法の詳細は Norditropin Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 3 を参照のこと。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 概要

本項では、本臨床概要に記載したソマプシタンの評価に含めた、4491 試験を除く 5 つの臨床薬理試験（表 2.7.2.1-2）の叙述（主要な試験デザインの概略、ならびに薬物動態及び薬力学的作用に関する主要な結果）を提示する。4491 試験の結果を含む叙述は、Module 2.7.1.2 に示す。臨床薬理試験における安全性の結果は Module 2.7.4.2.1.4 に記載する。

また、個々の試験における薬物動態及び薬力学的作用の結果の一覧表はそれぞれ付録 2.7.2.5.2 及び付録 2.7.2.5.3 に示す。

第 3 相試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験、表 2.7.2.1-3）（AGHD 患者を対象としたモデリング解析のデータが得られた試験）の叙述を Module 2.7.3.2 に示し、モデリング解析の詳細（方法及び結果）を Modelling Report（M 5.3.3.5）に示す。

In vitro 試験及び *in vivo* 試験の要約表を付録 2.7.2.5.1 に示す。

2.7.2.2.2 健康被験者

2.7.2.2.2.1 3915 試験（ヒトへの初回投与試験）

健康被験者を対象としたソマプシタンのヒトへの初回投与試験。健康被験者を対象として、ソマプシタンの皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する、無作為割り付け、1 施設、プラセボ対照、二重盲検、単回及び反復投与、用量漸増試験〔3915 試験（M 5.3.3.1）〕

目的

主要目的：

- 健康男性被験者を対象としてソマプシタンの単回及び反復皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。

副次的目的：

- 健康男性被験者を対象としてソマプシタンの単回及び反復皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用パラメータを検討する。
- 健康男性被験者を対象としてソマプシタンの単回及び反復皮下投与の局所忍容性（注射部位反応）をプラセボと比較検討する。

試験デザイン及び方法

本試験は、健康男性被験者にソマプシタンを皮下投与する、4 週間、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。本試験は、単回投与パートと反復投与パートから構成され、semi-parallel デザインで実施した。

単回投与パート

5 用量（0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg）について評価した。各用量コホートに 8 例の被験者が含まれ、被験者は、ソマプシタン投与（6 例）又はプラセボ投与（2 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。各被験者は、いずれか 1 つの用量にのみ割り当てられ、1 回のみ投与を受けた。投与後に、薬物動態及び薬力学的作用、ならびに安全性を評価するため、被験者はその後 11 日まで観察を受けた。

反復投与パート

4 用量（0.02、0.08、0.16 及び 0.24 mg/kg）について評価した。反復投与パートには、日本人健康男性被験者の 4 つの用量コホート及び非アジア人健康男性被験者の 4 つの用量コホートが含まれた。用量漸増は、日本人及び非アジア人被験者で並行して実施した。

各用量コホートに 8 例の被験者が含まれ、被験者は、ソマプシタン投与（6 例）又はプラセボ投与（2 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。0.16 mg/kg の 1 例の非アジア人被験者が同意を撤回したため、被験者の補充を行った。0.24 mg/kg の 2 例の非アジア人被験者が有害事象のために試験を中止した（いずれの被験者も有害事象から回復した）。各被験者は、いずれか 1 つの用量にのみ割り当てられた。すべての被験者は 1 週間の投与間隔で 4 回の投与を受けた。

試験対象集団

本試験の単回投与パートでは、健康男性被験者 40 例（ソマプシタン群 30 例及びプラセボ群 10 例）が治験薬の投与を受けた。すべての被験者は白人で、年齢は 22～43 歳であった。

本試験の反復投与パートでは、日本人健康男性（年齢：23～38 歳）被験者 32 例（ソマプシタン群 24 例及びプラセボ群 8 例）及び、非アジア人健康男性（年齢：22～45 歳）被験者 33 例（ソマプシタン群 25 例及びプラセボ群 8 例）が治験薬の投与を受けた。

薬物動態の結果

- 健康男性被験者におけるソマプシタンの投与後の平均血清中濃度は用量増加に伴い高くなった。ソマプシタンの血中濃度プロファイルは、高用量で非線形の薬物動態を示し、本試験で検討したすべての用量に基づく統計解析（AUC、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）からは、用量比例性は支持されなかった。
- 低用量かつ臨床用量（0.08 mg/kg 以下）では、ソマプシタンの血中濃度プロファイルはほぼ線形の薬物動態を示し、臨床用量（0.08 mg/kg 以下）のみに限定した探索的な統計解析では、AUC 及び

$AUC_{0\text{-}168h}$について用量比例性が示唆された。しかしながら、用量増加に伴うC_{max}の増大については、用量比例性からの乖離がみられた。

- 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後、$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}の平均は用量の増加に伴い大きくなった。体重当たりの用量が同じ場合では、$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}の平均は、日本人と非アジア人健康被験者で同様であった。

薬力学的作用の結果

- 単回投与パートで検討した5つの用量のうち4つの用量（0.04、0.08、0.16及び0.32 mg/kg）でIGF-I濃度が上昇し、用量増加に伴いIGF-I反応が大きくなった。最低用量（0.01 mg/kg）でのIGF-I反応は、プラセボと同程度であった。
- 反復投与パートで検討したすべての用量（0.02、0.08、0.16及び0.24 mg/kg）でIGF-I濃度が上昇し、用量増加に伴いIGF-I反応が大きくなった。この用量反応はIGF-Iの$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}に反映されていた。
- 平均IGF-I SDスコア推移プロファイルから、ソマプシタンは週1回投与に適していることが支持された。0.08 mg/kgまでの用量において、臨床的に意味のあるIGF-I反応が示された。
- IGF-Iの結果との一貫性はないが、IGFBP-3も用量増加に伴い大きくなった。
- ソマプシタン反復投与後のIGF-I反応は、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。

2.7.2.2.2.2　4237試験

健康男性被験者を対象として、ソマプシタン単回皮下投与後の吸収、代謝及び排泄を検討する1施設、非盲検試験〔4237試験（M 5.3.3.1）及び付録 2.7.2.5.1（代謝物プロファイルの検討はstudy 301202）〕

目的

主要目的：

- 健康男性被験者に[^{3}H]-ソマプシタンを単回皮下投与後のソマプシタンの吸収、代謝及び排泄を検討する。

副次的目的：

- 健康男性被験者に[^{3}H]-ソマプシタンを単回皮下投与後の[^{3}H]-ソマプシタン関連物質及びソマプシタンの薬物動態を評価する。
- 健康男性被験者に[^{3}H]-ソマプシタンを単回皮下投与のソマプシタンの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン及び方法

本試験は、健康男性被験者に[^{3}H]-ソマプシタン〔6 mg/540 μCi（20 MBq）〕を単回皮下投与し、[^{3}H]-ソマプシタン関連物質の吸収、代謝及び排泄を検討する 5 週間、1 施設、非盲検試験であった。

すべての被験者が同日に投与を受けた（Day 1）。投与後、放射能排泄量が規定の終了基準に達するまで、又は投与後 35 日目までは、放射能評価のため全血、血清、血漿、尿、糞及び呼気を採取した。終了基準は、Day 13～36 の期間に、排泄物中の総[^{3}H]回収率が 90%超に達するか、又は 2 回連続で 24 時間検体中の[^{3}H]の総排泄量（糞及び尿中排泄量の合計）が投与量の 0.5%以下となる場合のいずれかとした。

[^{3}H]-ソマプシタン関連物質の総量を求めるために、血漿、血清、全血、尿、糞及び呼気の分析を行った。さらに、代謝物プロファイルの分析及び代謝物の同定のため、一部の血漿、尿及び糞検体を使用した。ソマプシタンの吸収相と消失相をカバーするため、ソマプシタン及び[^{3}H]-ソマプシタン関連物質の薬物動態評価に用いる血液検体は最低 14 日から最大で 35 日間採取した。

試験対象集団

健康男性被験者 7 例が治験薬の投与を受けた。そのうち 6 例は白人で、1 例は「その他（白人及びアメリカンインディアン）」に分類された。年齢の範囲は 45～62 歳であった。

排泄物及び代謝物の結果

- 尿中、糞中及び呼気中の[^{3}H]-ソマプシタン関連物質の排泄量から、投与後 28 日時点で投与量の 94.0%が回収され、そのうち未処理尿検体中に 80.9%、未処理糞検体中に 12.9%、呼気中に 0.19%が排泄されることが示された。
- 3 種類の血漿中代謝物（P1、M1 及び M1B）及び 2 種類の尿中代謝物（M4 及び M5）を検出し、定量した。
- [^{3}H]-ソマプシタン関連物質の薬物動態特性は、血漿、血清、全血で一致すると考えられた。

2.7.2.2.3 AGHD 患者

2.7.2.2.3.1 3947 試験

AGHD 患者を対象として、長時間作用型成長ホルモン（ソマプシタン）の週 1 回投与の安全性、忍容性、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 回投与と比較検討する、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、反復投与、用量漸増、逐次投与試験〔3947 試験（M 5.3.3.2）〕

目的

<u>主要目的：</u>

- AGHD 患者（男女）を対象とし、ソマプシタンの週 1 回、反復皮下投与の安全性及び忍容性をノルディトロピンの 1 日 1 回皮下投与と比較して評価する。

副次的目的：

- AGHD 患者（男女）を対象とし、ソマプシタンの週 1 回、反復皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用を評価する。
- ソマプシタンの週 1 回、反復皮下投与の局所忍容性（注射部位反応）をノルディトロピンの 1 日 1 回皮下投与と比較する。

試験デザイン及び方法

本試験は、AGHD 患者にソマプシタン及びノルディトロピンを皮下投与する、4 週間、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、反復投与、用量漸増試験であった。

4 用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）のソマプシタンについて検討した。各用量コホートに 8 例の AGHD 患者を含めた。被験者は、ソマプシタンの週 1 回反復投与（6 例）又はノルディトロピンの 1 日 1 回投与（2 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。ノルディトロピンの用量は、各被験者が wash-out 期間の前 3 ヵ月間に投与した hGH 製剤の 1 日用量と同量とした。薬物動態及び薬力学的作用の評価のための採血、ならびに安全性の評価を、投与日当日から 1 回目の投与後 29 日まで、さらに 1 回目の投与後 42～49 日に実施される事後調査来院で実施した。

試験対象集団

計 34 例（男性 25 例及び女性 9 例）の AGHD 患者が治験薬の投与を受けた。33 例は白人、1 例はその他（白人／アフリカ人）と報告された。年齢の範囲は 21～69 歳であった。既往歴及び併発疾患は AGHD の患者集団を反映したものであった。すべての被験者は、本試験の組み入れ前 3 ヵ月間安定した 1 日 1 回 hGH の補充療法を実施しており、無作為割り付け前に 14 日間の GH の wash out 期間を設けた。

薬物動態及び薬力学的作用の結果

薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントの結果及び結論は、ソマプシタンの投与を受けた 26 例及びノルディトロピンの投与を受けた 8 例の AGHD 患者に基づく。

薬物動態の結果

- 反復投与後のソマプシタンの $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は用量増加に伴い大きくなり、用量比例性がみられた。

薬力学的作用の結果

- 平均 IGF-I 濃度推移プロファイルから、ソマプシタンは週 1 回投与に適していることが支持された。
- 検討したソマプシタンのすべての用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）で IGF-I 濃度（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} も含む）が上昇し、用量依存的な IGF-I 反応がみられた。
- IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} について、ソマプシタン 0.02 mg/kg 及びノルディトロピン（平均 1 日投与量は 0.004 mg/kg）間、又はソマプシタン 0.04 mg/kg 及びノルディトロピン間で統計的な有意差はみられなかった。IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は、ノルディトロピンと比較してソマプシタン 0.08 mg/kg 及び 0.12 mg/kg で大きかった。
- ソマプシタン 0.02 mg/kg 及び 0.04 mg/kg の週 1 回投与後及びノルディトロピンの 1 日 1 回投与後の IGF-I SD スコアの平均は、0～+2 の範囲であった。ソマプシタン 0.08 mg/kg 及び 0.12 mg/kg では、平均 IGF-I SD スコアのプロファイルは+2 を超えていた。
- 用量依存的な IGFBP-3 反応がみられた。IGFBP-3 の平均は、基準値下限付近（又はそれより低値）から、初期に上昇し、基準範囲内で一定に保たれた。IGFBP-3 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ に、ソマプシタンの 0.02、0.04 及び 0.08 mg/kg の各用量とノルディトロピンの間に統計的な有意差はみられなかった。

2.7.2.2.4 特別な患者集団

2.7.2.2.4.1 4297 試験

程度の異なる腎機能障害を有する被験者のソマプシタンの反復投与後の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を正常な腎機能を有する被験者と比較検討する試験〔4297 試験（M 5.3.3.3）〕

目的

主要目的：

- 程度の異なる腎機能障害（軽度、中等度、重度、血液透析を必要とする腎機能障害）を有する被験者の定常状態におけるソマプシタンの曝露量を、正常な腎機能を有する被験者と比較検討する。

副次的目的：

- 程度の異なる腎機能障害を有する被験者の定常状態におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用特性を、正常な腎機能を有する被験者と比較検討する。
- 程度の異なる腎機能障害を有する被験者に、週 1 回皮下投与を 3 回実施時のソマプシタンの安全性及び忍容性を、正常な腎機能を有する被験者と比較評価する。

試験デザイン及び方法

本試験は、程度の異なる腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者にソマプシタンを皮下投与する、6 週間、1 施設、非盲検、反復投与、並行群間試験であった。

すべての被験者に 0.08 mg/kg のソマプシタンを 3 週間、週 1 回皮下投与した。薬物動態及び薬力学的作用を評価するための採血、ならびに安全性の評価を、投与日当日から 1 回目の投与後 29 日まで、さらに 1 回目の投与後 43 日に実施される事後調査来院で実施した。

血液透析を必要とする被験者は、試験期間を通して血液透析治療を継続し、治験薬は非透析日に投与された。薬物動態及び薬力学的作用を評価するための採血は、試験デザイン通りに実施し、透析日も採血を実施した。

試験対象集団

計 44 例の被験者（男性 25 例及び女性 19 例）が治験薬の投与を受けた。すべての被験者は白人で、年齢は 28～74 歳であった。

被験者の各腎機能グループへの割り当ては GFR の測定値に基づいて実施した。軽度又は中等度の腎機能障害の群及び血液透析を必要とする被験者の群には各 8 例、重度の腎機能障害の群には 5 例、ならびに正常の腎機能を有する被験者の群には 15 例が組み入れられた。

薬物動態及び薬力学的作用の結果

ソマプシタン週 1 回皮下投与を 3 回実施後：

- ソマプシタンの曝露量は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、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大きく、GFR の減少に伴って増加する傾向がみられた。
- C_{max} は、腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者で同様であった。t_{max} の中央値は腎機能障害の程度によって異なり、一貫した傾向は認められなかった。
- IGF-I 値は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、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大きかった。
- IGFBP-3 値は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、すべての程度の腎機能障害を有する被験者で大きかった。

2.7.2.2.4.2　4298 試験

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者のソマプシタンの反復投与後の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を正常な肝機能を有する被験者と比較検討する試験〔4298 試験（M 5.3.3.3）〕

目的

主要目的：

- 軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者の定常状態におけるソマプシタンの曝露量を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。

副次的目的：

- 軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者の定常状態におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用特性を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。
- 軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者に、週 1 回皮下投与を 3 回実施時のソマプシタンの安全性及び忍容性を、正常な肝機能を有する被験者と比較評価する。

試験デザイン及び方法

本試験は、程度の異なる肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者にソマプシタンを皮下投与する、6 週間、1 施設、非盲検、反復投与、並行群間試験であった。

すべての被験者に 0.08 mg/kg のソマプシタンを 3 週間、週 1 回皮下投与した。薬物動態及び薬力学的作用を評価するための採血、ならびに安全性の評価を、投与日当日から 1 回目の投与後 29 日まで、さらに 1 回目の投与後 43 日に実施される事後調査来院で実施した。

試験対象集団

計 34 例の被験者（男性 15 例及び女性 19 例）が治験薬の投与を受けた。すべての被験者は白人で、年齢は 37～69 歳であった。

肝機能障害を有する被験者を Child-Pugh 分類に基づいて分類した。軽度又は中等度の肝機能障害の群には各 9 例、ならびに正常の肝機能を有する被験者の群には 16 例が組み入れられた。重症状態の患者を試験に組み入れることは倫理的に容認されないと考えられたため、重度の肝機能障害の被験者を試験対象としなかった。

薬物動態及び薬力学的作用の結果

- ソマプシタンの曝露量は、正常な肝機能を有する被験者と比較して、中等度の肝機能障害の被験者で大きかった。このことは、薬物動態パラメータに反映されており、正常な肝機能を有する被験者と比較して、中等度の肝機能障害の被験者では $AUC_{0\text{-}168h}$ は 4.7 倍、C_{max} は 3.5 倍大きかった。t_{max} は、中等度の肝機能障害の被験者では 15.8 時間、正常な肝機能を有する被験者では 11.9 時間であった。
- IGF-I 及び IGFBP-3 値は、正常な肝機能障害を有する被験者と比較して軽度及び中等度の肝機能障害の被験者で小さかった。これは、肝疾患を有する患者でよく知られている、成長ホルモン抵抗性によるものと考えられる。
- ソマプシタン曝露後の GHBP 濃度は肝機能の程度を通じて同程度であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 ソマプシタンの薬物動態特性を検討した臨床試験の概要

ソマプシタンの薬物動態特性の評価に寄与した臨床試験の概要を表 2.7.2.3-1 に示す。これらの試験の主要な試験デザインを表 2.7.2.1-2（臨床薬理試験）及び表 2.7.2.1-3（第 3 相試験）に示す。

表 2.7.2.3-1 ソマプシタンの薬物動態特性を検討した臨床試験

Type of evaluation	Trials contributing to the evaluation
PK in AGHD patients (including Japanese subjects)	Trial 3947 (multiple-dose) Modelling analyses based on trials 4054, 4244 and 4043
PK in healthy subjects (including Japanese subjects)[a]	Trial 3915 (single-dose and multiple-dose part) Trial 4297 (multiple-dose): the healthy subjects from the trial Trial 4298 (multiple-dose): the healthy subjects from the trial Trial 4491 (single dose, three period, complete cross-over trial)
Metabolism	Trial 4237 (single-dose)
Intrinsic and extrinsic factors	
Renal function	Trial 4297 (multiple-dose)
Hepatic function	Trial 4298 (multiple-dose)
Sex, age, race, body weight and oral oestrogen use	Pooled analyses of trials 3915[a], 3947, 4297 and 4298 (sex and age) Modelling analyses based on trials 4054, 4244 and 4043 (all)

Abbreviations: AGHD = adult growth hormone deficiency; PK = pharmacokinetics.
[a] The multiple-dose part of trial 3915.

2.7.2.3.1.2 ソマプシタンの薬物動態の結果の概要

臨床薬理試験では、健康被験者を対象にソマプシタン 0.01～0.32 mg/kg の週 1 回単回皮下投与及びソマプシタン 0.02～0.24 mg/kg の週 1 回反復皮下投与後の薬物動態、ならびに AGHD 患者を対象にソマプシタン 0.02～0.12 mg/kg の週 1 回反復皮下投与後の薬物動態を検討した。薬物動態の結果を表 2.7.2.3-2 及び付録 2.7.2.5.2 に要約する。

以下の項には、臨床薬理試験及びモデリング解析に基づくソマプシタンの薬物動態特性を要約する。内因性及び外因性民族的要因の影響については 2.7.2.3.3 に記載する。

表 2.7.2.3-2　　AGHD 患者及び健康被験者におけるソマプシタンの薬物動態

Population and trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/week)	Dose (mg/week) Mean (min; max)		$AUC_{0\text{-}168h}$[d] (ng·h/mL) Geometric mean (CV)		C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)		t_{max} (hours) median (min; max)		R_{acc} mean (SD)	
AGHD patients													
3947[a]	7	1st dose	0.02	1.69	(1.21; 2.08)	475	(94.5)	14.4	(119.5)	8.1	(3.9; 26.0)	NA	NA
	6	1st dose	0.04	3.52	(2.68; 4.29)	777	(71.3)	19.8	(115.0)	10.0	(2.0; 95.9)	NA	NA
	6	1st dose	0.08	6.23	(4.42; 9.65)	2753	(173.6)	64.2	(193.1)	11.9	(8.1; 35.7)	NA	NA
	7	1st dose	0.12	9.63	(6.50; 11.59)	6382	(71.6)	142.5	(129.1)	24.0	(6.1; 36.0)	NA	NA
3947[a]	7	4th dose	0.02	1.69	(1.21; 2.08)	666	(70.9)	14.4	(193.2)	6.0	(2.0; 30.0)	2.0	(2.0)
	6	4th dose	0.04	3.52	(2.68; 4.29)	986	(93.3)	20.6	(201.2)	4.0	(1.0; 12.0)	1.3	(0.3)
	6	4th dose	0.08	6.23	(4.42; 9.65)	2085	(102.2)	45.4	(127.6)	8.0	(2.0; 36.0)	1.3	(0.6)
	7	4th dose	0.12	9.63	(6.50; 11.59)	5431	(61.7)	114.8	(113.3)	11.9	(4.0; 35.8)	1.0	(0.2)
Healthy subjects													
3915	6	SD	0.01	0.74	(0.64; 0.84)	127	(46.4)	1.8	(54.8)	25.0	(2.0; 72.0)	NA	NA
	6	SD	0.04	3.23	(2.61; 3.48)	558	(58.8)	13.7	(89.0)	6.0	(4.0; 16.0)	NA	NA
	6	SD	0.08	6.87	(5.96; 8.04)	1608	(42.7)	45.3	(76.0)	10.0	(6.0; 36.0)	NA	NA
	6	SD	0.16	12.95	(10.05; 15.41)	9324	(113.0)	254.6	(69.5)	12.0	(12.0; 36.0)	NA	NA
	6	SD	0.32	24.57	(20.10; 28.14)	48968	(72.4)	846.9	(62.5)	36.0	(26.0; 50.0)	NA	NA
3915	6	1st dose	0.02	1.62	(1.27; 2.01)	373	(65.7)	6.9	(65.4)	6.0	(4.0; 26.0)	NA	NA
non-Asian[a]	6	1st dose	0.08	6.04	(5.03; 7.37)	2554	(88.6)	92.7	(118.0)	14.0	(8.0; 16.0)	NA	NA
	6	1st dose	0.16	13.07	(10.72; 15.41)	6966	(85.9)	182.6	(110.6)	12.0	(8.0; 12.0)	NA	NA
	7	1st dose	0.24	19.24	(15.41; 22.11)	20148	(101.2)	464.9	(72.2)	20.0	(12.0; 36.0)	NA	NA
3915	6	4th dose	0.02	1.62	(1.27; 2.01)	429	(75.8)	5.6	(79.8)	6.0	(1.0; 36.0)	1.2	0.2
non-Asian[a]	6	4th dose	0.08	6.04	(5.03; 7.37)	2623	(90.4)	69.6	(118.1)	14.0	(2.0; 16.0)	1.1	0.4
	6	4th dose	0.16	13.07	(10.72; 15.41)	11245	(60.9)	347.5	(35.5)	16.0	(12.0; 26.0)	1.7	0.9
	7	4th dose	0.24	19.24	(15.41; 22.11)	21638	(73.1)	454.4	(30.1)	30.0	(12.0; 36.0)	1.3	0.5
3915	6	1st dose	0.02	1.26	(1.21; 1.47)	352	(57.7)	6.3	(72.8)	5.0	(2.0; 20.0)	NA	NA
Japanese[a]	6	1st dose	0.08	5.15	(4.69; 5.76)	1755	(66.7)	54.7	(79.6)	9.0	(4.0; 16.0)	NA	NA
	6	1st dose	0.16	9.94	(8.71; 11.39)	7165	(72.0)	174.6	(112.4)	12.0	(4.0; 30.0)	NA	NA
	6	1st dose	0.24	15.63	(13.40;18.09)	13742	(50.4)	406.6	(45.5)	16.0	(12.0; 20.0)	NA	NA
3915	6	4th dose	0.02	1.26	(1.21; 1.47)	445	(45.2)	11.5	(63.9)	8.0	(4.0; 12.0)	1.3	(0.3)
Japanese[a]	6	4th dose	0.08	5.15	(4.69; 5.76)	2862	(61.2)	102.7	(62.0)	14.0	(6.0; 16.0)	1.9	(1.0)
	6	4th dose	0.16	9.94	(8.71; 11.39)	16238	(33.9)	439.0	(45.5)	16.0	(12.0; 26.0)	2.9	(2.3)

Population and trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/week)	Dose (mg/week) Mean (min; max)		$AUC_{0\text{-}168h}$[d] (ng·h/mL) Geometric mean (CV)		C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)		t_{max} (hours) median (min; max)		R_{acc} mean (SD)	
	6	4th dose	0.24	15.63	(13.40; 18.09)	18087	(63.5)	390.0	(52.4)	16.0	(12.0; 30.0)	1.6	(1.0)
4297[a,b]	15	3rd dose	0.08	6.41	(4.60; 9.15)	1652	(98.4)	44.91	(123.8)	8.0	(2.0; 28.0)	NA	NA
4298[a,b]	16	3rd dose	0.08	6.80	(4.65, 9.45)	1553	(65.0)	44.19	(101.4)	11.9	(2.0; 42.0)	NA	NA
4237	7	SD	6 mg	6	NA	4575	(67.7)	146.3	(71.4)	16.0	(12.0; 16.0)	NA	NA
4491[c]	32	SD 5 mg/1.5 mL	0.04	2.93	(2.35; 3.65)	641	(43.5)	10.61	(56.9)	10.0	(4.0; 36.0)	NA	NA
	32	SD 10 mg/1.5mL (1st in sequence)	0.04	2.93	(2.35; 3.65)	677	(47.4)	14.09	(76.8)	8.0	(2.0; 64.0)	NA	NA
	32	SD 10 mg/1.5 mL (2nd in sequence)	0.04	2.93	(2.35; 3.65)	705	(58.1)	13.18	(94.0)	8.0	(0.3; 80.0)	NA	NA

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation (in %); N = number of subjects in the full analysis set; t_{max} = time to reach maximum concentration; NA = not applicable; SD = single dose (or standard deviation in a statistical context).

[a] Results are after the 1st, 3rd or 4th dose in a multiple dose setting; [b] Healthy subjects from trials 4297 and 4298.

[c] In trial 4491, 32 out of 33 randomised subjects were exposed to all three treatments (one single dose of 5 mg/1.5 mL and two single doses of 10 mg/1.5 mL) and 1 subject withdrew before receiving the second single dose of somapacitan 10 mg/1.5 mL. The dose information is calculated for 33 subjects and the pharmacokinetic parameters were calculated for 32 subjects

[d] In trial 4491, the geometric mean (CV) values of the co-primary endpoint $AUC_{0\text{-}t}$ are specified in 付録 2.7.2.5.2 and in Module 2.7.1, 表 2.7.1.3-1.

2.7.2.3.1.3 単回投与後の薬物動態

健康被験者を対象として、ソマプシタン 0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg の単回皮下投与後の薬物動態特性を検討した（3915 試験及び 4491 試験）。4491 試験では、2 つのソマプシタン製剤を用いて等モルでソマプシタンを投与した。4491 試験の薬物動態に関するパラメータの要約を表 2.7.2.3-2 に示し、結果の要約を Module 2.7.1.2 に示す。

3915 試験では、検討した用量範囲内では、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は、ソマプシタンの用量の増加に伴い大きくなった（表 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-1）。

ソマプシタンの最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は投与後 6.0～36.0 時間であった（表 2.7.2.3-2）。

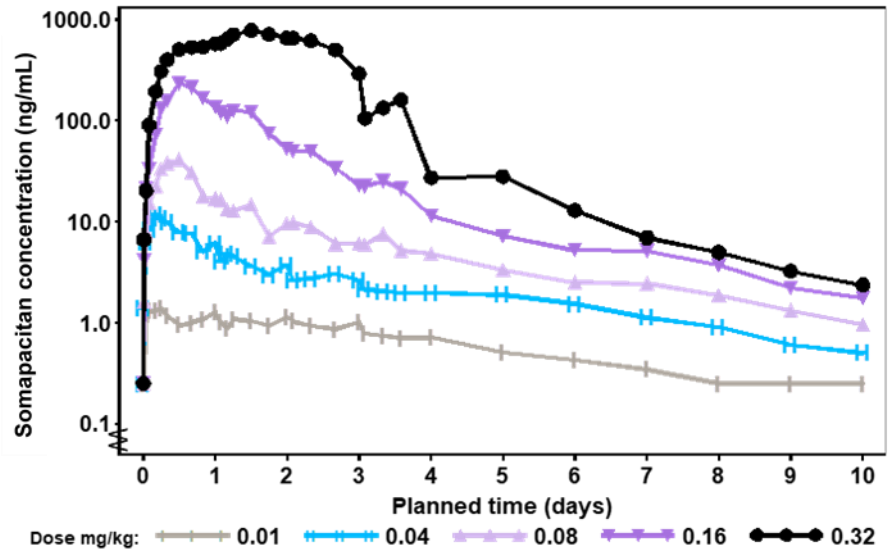


図 2.7.2.3-1　　健康被験者における単回投与後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（3915 試験）

2.7.2.3.1.4　　定常状態における薬物動態

AGHD 患者（3947 試験）、健康被験者（3915 試験）、腎機能障害を有する被験者（4297 試験）及び肝機能障害を有する被験者（4298 試験）を対象として、定常状態におけるソマプシタンの薬物動態特性を検討した。4297 試験及び 4298 試験には健康被験者も含まれた。

AGHD 患者（3947 試験）では、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は検討した用量範囲内（0.02～0.12 mg/kg）で用量依存的に増加した（表 2.7.2.3-2）。定常状態におけるソマプシタンの t_{max} の中央値は 4.0～11.9 時間であった。2 回目の投与後に安定したトラフ濃度が認められたことから、投与後 1～2 回に定常状態に到達することが示された（図 2.7.2.3-2）。累積の程度は小さく、このことは $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} が 1 回目の投与後と 4 回目の投与後で同様であったことと、累積率（R_{acc}）が小さい（1～2）（表 2.7.2.3-2）という結果に反映されている。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の変動は大きかった。詳細は 2.7.2.3.1.6 を参照のこと。

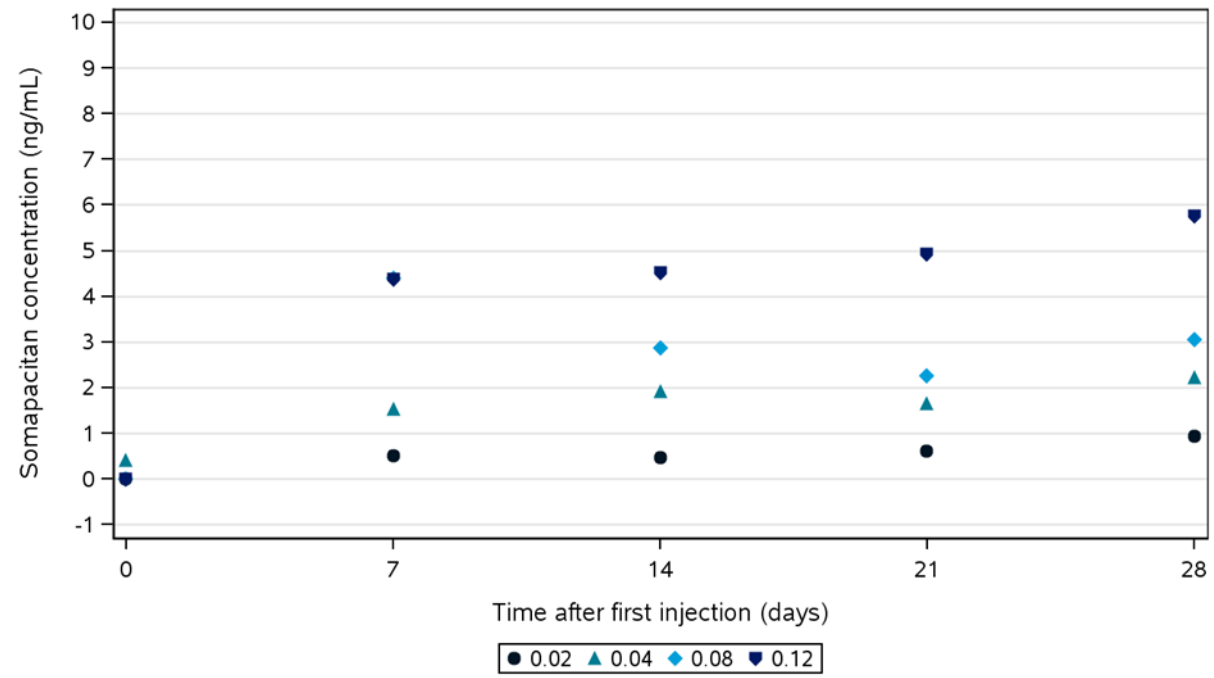


図 2.7.2.3-2　　AGHD 患者におけるソマプシタン濃度のトラフ値の平均（3947 試験）

ソマプシタン 0.08 mg/kg 投与後の定常状態における薬物動態特性は、健康被験者（3915 試験、4297 試験及び 4298 試験）と AGHD 患者（3947 試験）で同程度であった（表 2.7.2.3-2）。

ソマプシタンの 4 回目の投与後の平均濃度推移プロファイルを、AGHD 患者（3947 試験）については図 2.7.2.3-3 に、非アジア人健康被験者（3915 試験）については図 2.7.2.3-4 に、日本人健康被験者（3915 試験）については図 2.7.2.3-5 に示す。

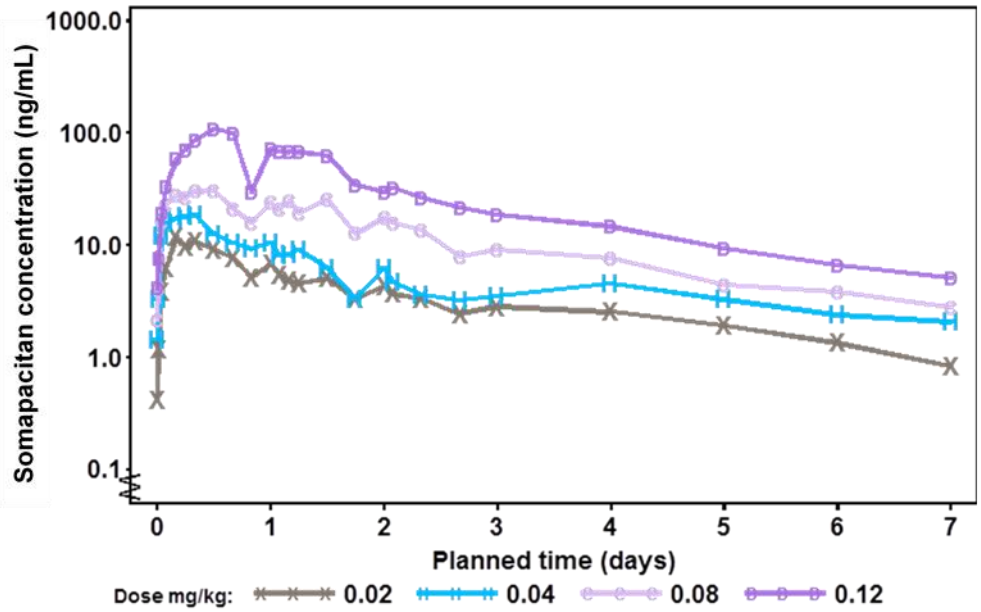


図 2.7.2.3-3　AGHD 患者における反復投与（4 回目の投与）後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（3947 試験）

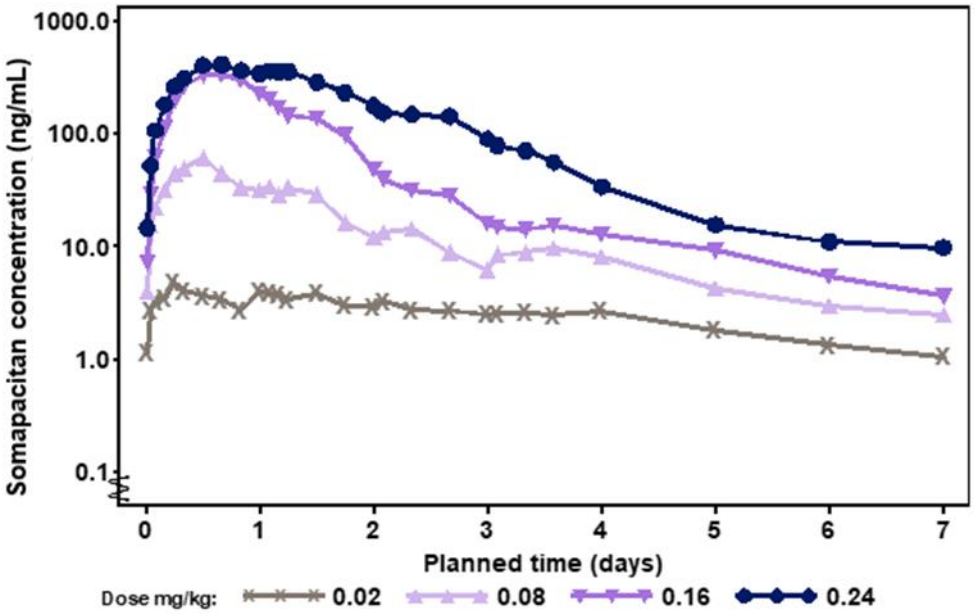


図 2.7.2.3-4　非アジア人健康被験者における反復投与（4 回目の投与）後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（3915 試験）

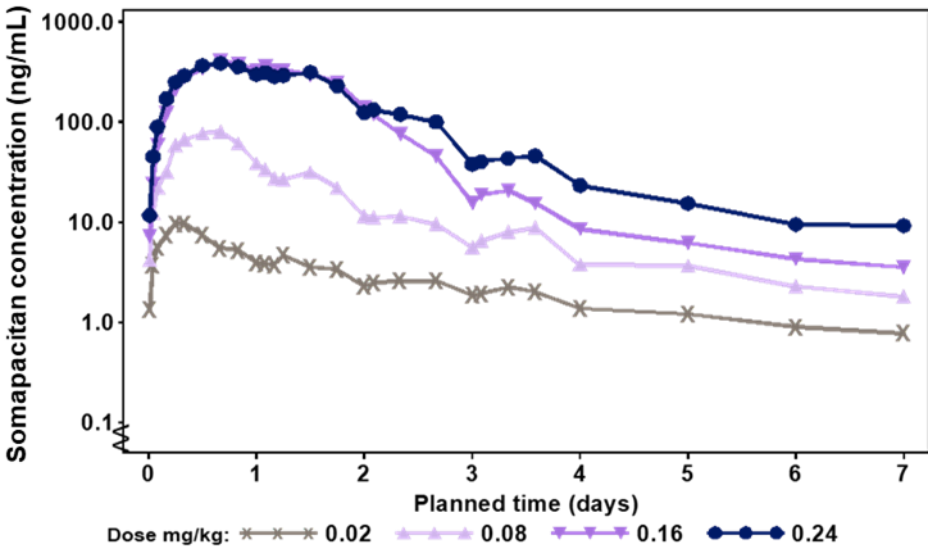
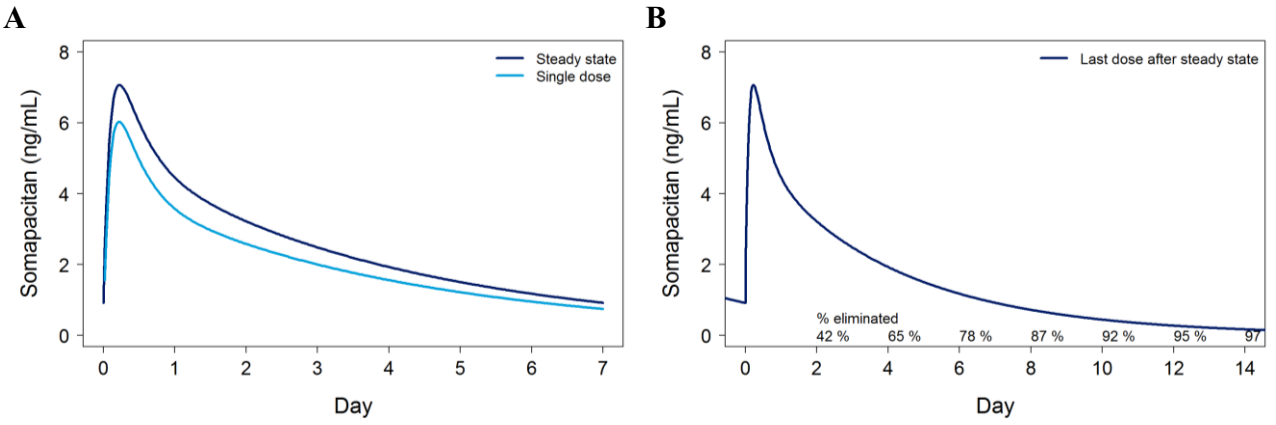


図 2.7.2.3-5　　日本人健康被験者における反復投与（4 回目の投与）後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（3915 試験）

日本人及び非アジア人健康被験者（3915 試験）に対するソマプシタン反復投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の平均は、用量の増加に伴い大きくなった（表 2.7.2.3-2）。体重当たりの用量が同じ場合では、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の平均は、日本人と非アジア人健康被験者で同様であった。

臨床薬理試験の結果は、モデリング解析でも確認された。ソマプシタンの薬物動態は消失に飽和過程（Michaelis-Menten）を仮定した 1 次吸収及び 0 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで表すことができると考えている。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が確認され、1～2 回の投与で定常状態に達し、累積の程度は小さかった〔図 2.7.2.3-6、（A）〕。定常状態ではソマプシタンの 80%超が投与後 7 日以内に循環血中から消失した〔図 2.7.2.3-6、（B）〕。C_{avg} の幾何平均は 2.7 ng/mL、C_{max} の幾何平均は 7.4 ng/mL であり、t_{max} は 5.8 時間、半減期は約 69.2 時間、累積率（R_{acc}）は 1.23 であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.1〕。



Lines are geometric means of individual predictions in the fixed dose periods after titration (average dose 2.4 mg/week) as observed in phase 3 (steady state, dark blue), and in simulated scenarios with equivalent single doses (light blue). The profiles are shown for seven days after dose in panel A and fourteen days after dose in panel B.

図 2.7.2.3-6　　初回投与後及び定常状態におけるソマプシタンの薬物動態プロファイルの予測値（A）及び定常状態後の消失の程度（B）

2.7.2.3.1.5　　薬物動態の用量依存性

ソマプシタンの薬物動態は、臨床用量（0.02～0.12 mg/kg、3947 試験）ではほぼ線形となったが、日本人及び非アジア人健康被験者を対象として、より高用量を検討した 3915 試験（反復投与パート）では非線形であった。高用量での薬物動態が非線形であったことから、ソマプシタンの消失は、飽和過程が関与していること（例えば、受容体を介した消失等）が示唆される。

AGHD 患者では、3947 試験で検討したすべての用量（0.02～0.12 mg/kg）における定常状態でのデータを用いて、用量比例性を評価した。これらの用量は、第 3 相試験で検討した週 1 回投与の臨床用量（0.1～8 mg）の範囲を網羅していた。統計解析により、$AUC_{0–168h}$ 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（表 2.7.2.3-3）。

健康被験者を対象とした検討では、3915 試験の単回投与パート（用量範囲：0.01～0.32 mg/kg）の非アジア人被験者での用量比例性を評価するとともに、反復投与パート（用量範囲：0.02～0.24 mg/kg）の日本人及び非アジア人被験者での定常状態における用量比例性を評価した（表 2.7.2.3-3）。単回投与パートでは AUC 及び C_{max} を用い、反復投与パートでは $AUC_{0–168h}$ 及び C_{max} を用いた。本試験の反復投与パートの用量範囲全体での検討では、日本人及び非アジア人健康被験者において、用量を 2 倍にした場合の AUC_{0-168h} 及び C_{max} は約 2.9～3.6 倍に増加すると推定されたため、これらのデータからは用量比例性は支持されなかった（表 2.7.2.3-3）。同様に、3915 試験の単回投与パートの結果でも、用量範囲全体では、血清中ソマプシタン濃度の増加に用量比例性はみられなかった（表 2.7.2.3-3）。

探索的な解析として、臨床用量範囲（0.08 mg/kg 以下）に限定して検討を行った。0.08 mg/kg までの用量では、日本人及び非アジア人健康被験者いずれにおいても、用量の増加に伴う AUC_{0-168h} の用量比

例的な増大がみられ、用量を 2 倍にした場合、$AUC_{0\text{-}168h}$ は約 2.5 倍大きくなると推定された（表 2.7.2.3-3）。一方、C_{max} の用量の増加に伴う増大には、日本人及び非アジア人健康被験者いずれにおいても用量比例性は示されず、用量を 2 倍にした場合、反復投与パートでは約 3.5 倍大きくなると推定された。

表 2.7.2.3-3　AGHD 患者（3947 試験）及び健康被験者（3915 試験）におけるソマプシタンの薬物動態の用量比例性

Trial/parameter	Dose no.	Min-max dose (mg)	Estimated doubling constant	p-value
AGHD patients (trial 3947)				
AUC_{0-168h} (ng·h/mL) (MD)	4	1.21 to 11.59	2.19 [1.63; 2.94]$_{95\%CI}$	0.5373
C_{max} (ng/mL) (MD)	4	1.21 to 11.59	2.18 [1.39; 3.42]$_{95\%CI}$	0.6928
Healthy subjects (trial 3915)				
Non-Asian subjects				
AUC (ng·h/mL) (SD)	1	0.64 to 28.14	3.04 [2.57; 3.61]$_{95\%CI}$	<0.0001
C_{max} (ng/mL) (SD)	1	0.64 to 28.14	3.48 [3.04; 3.98]$_{95\%CI}$	<0.0001
AUC_{0-168h} (ng·h/mL) (MD)	4	1.27 to 22.11	2.99 [2.43; 3.67]$_{95\%CI}$	0.0006
C_{max} (ng/mL)[a] (MD)	4	1.27 to 22.11	3.58 [2.94; 4.37]$_{95\%CI}$	<0.0001
Japanese subjects, MD				
AUC_{0-168h} (ng·h/mL) (MD)	4	1.21 to 18.09	2.99 [2.55; 3.50]$_{95\%CI}$	<0.0001
C_{max} (ng/mL) (MD)	4	1.21 to 18.09	2.88 [2.43; 3.41]$_{95\%CI}$	0.0002
Healthy subjects, ≤ 0.08 mg/kg (exploratory analysis)				
Non-Asian subjects				
AUC (ng·h/mL) (SD)	1	0.64 to 8.04	1.99 [1.69; 2.35]$_{95\%CI}$	0.9664
C_{max} (ng/mL) (SD)	1	0.64 to 8.04	2.89 [2.27; 3.68]$_{95\%CI}$	0.0053
AUC_{0-168h} (ng·h/mL)[a] (MD)	4	1.27 to 7.37	2.47 [1.62; 3.79]$_{95\%CI}$	0.2926
C_{max} (ng/mL)[a] (MD)	4	1.27 to 7.37	3.51 [2.16; 5.71]$_{95\%CI}$	0.0271
Japanese subjects				
AUC_{0-168h} (ng·h/mL) (MD)	4	1.21 to 5.76	2.53 [1.89; 3.40]$_{95\%CI}$	0.1035
C_{max} (ng/mL) (MD)	4	1.21 to 5.76	2.98 [2.12; 4.19]$_{95\%CI}$	0.0254

The estimated doubling constant (2^beta) is estimated from the model: ln(PK)=intercept+beta*ln(dose). p-value for test of beta =1
Abbreviations: AGHD = adult growth hormone deficiency; MD = multiple-dose; SD = single-dose.

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 2.7.2.3-4、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 2.7.2.3-4　　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.

モデリング解析に基づくと、この集団における予測される用量ー曝露関係は、0.1～8.0 mg/週の用量範囲でほぼ線形を示し、曝露量（幾何平均）の増加は用量比例的な増加をわずかに上回ると予想された〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.3 及び Figure 5-10A〕。

2.7.2.3.1.6　　変動

AGHD 患者（3947 試験）では、すべての用量（0.02～0.12 mg/kg）での定常状態における $AUC_{0\text{-}168h}$ の総変動（CV）は 61.7～102.2%であり、C_{max} の CV は 113.3～201.2%であった。非アジア人健康被験者（3915 試験）では、すべての用量（0.02～0.24 mg/kg）での定常状態における $AUC_{0\text{-}168h}$ の CV は 60.9～90.4%であり、C_{max} の CV は 30.1～118.1%であった（表 2.7.2.3-2）。日本人健康被験者（3915 試験）では、すべての用量（0.02～0.24 mg/kg）での定常状態における $AUC_{0\text{-}168h}$ の CV は 33.9～63.5%、C_{max} の CV は 45.5～63.9%であった（表 2.7.2.3-2）。

第 3 相試験のデータに基づくモデリング解析から、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〕。

2.7.2.3.1.7　薬物動態の時間依存性（投与期間との関係）

3 つの第 3 相試験の薬物動態データを用いた図による解析により、長期投与時の薬物動態の変化の程度を検討した〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.1.5〕。1 回の投与間隔内における薬物動態のピークートラフ変動を考慮すると、維持用量での投与期間に観察されたソマプシタンの血清中濃度は投与期間を通して一定であったことから、ソマプシタンの薬物動態に投与期間に依存した変化はないことが示された〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-3〕。

2.7.2.3.1.8　投与部位

投与部位（腹部及び大腿部）の違いがソマプシタンの曝露量に与える影響を検討するための臨床薬理試験は実施していない。

3 つの第 3 相試験（4054 試験、4043 試験及び 4244 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ため、第 3 相試験の薬物動態データはいずれかの部位で投与した場合で得られたものである。したがって、投与部位を相互に変えることができたため、両方の部位の薬物動態のデータが区別なく得られた。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。

2.7.2.3.1.9　分布

ソマプシタンは高い血漿タンパク結合率を有し（>99%）（2.7.2.1.3）、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。

ラットに放射能標識した（^{3}H 標識）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（Module 2.4.3.3）。

3947 試験の結果に基づき、吸収速度又は分布に制約がないと仮定した場合には、V_z/F の幾何平均は 1.6～4.3 L/kg と推定された〔治験総括報告書、3947 試験（M 5.3.3.2）EOT Table 14.2.11〕。この分布容積は、体重が 80 kg の場合には 128～344 L に相当する。しかし、母集団薬物動態モデルからは吸収が律速となることが示されており、モデリング解析に基づく分布容積（V/F）は 14.6 L と推定された〔Modelling report（M 5.3.3.5）Appendix G, Table 8-7〕。ソマプシタンの分布容積としてより信頼できる推定値は、ヒトアルブミンと同じ範囲（13.6 L）と予想される 14.6 L と考えられる[14,15,16]。

2.7.2.3.1.10　代謝及び消失

吸収、代謝及び排泄（AME）を検討する試験（4237 試験）では、健康男性被験者の血漿、尿及び糞試料を用いて、[^{3}H]-ソマプシタン 6 mg の単回皮下投与後の、ソマプシタンとその代謝物の動態を検討した。さらに、4298 試験の健康被験者から採取した検体も評価に用いた。4237 試験と 4298 試験の検体の分析及び評価は、別の非臨床試験（異なる試験番号を付与）として実施した（表 2.7.2.3-5）。主な結果及び結論を以下に要約し、Module 2.6.4.5.2 にも記載する。これらの試験の要約を個々の試験報告書への参照先とあわせて付録 2.7.2.5.1 に示す。

表 2.7.2.3-5　　4237 試験及び 4298 試験で得られた検体を用いた代謝に関する試験

Type of Study	Study no.
Metabolite profile analysis	301202 (material from trial 4237)
Metabolite structure characterisation	307681 (material from trial 4237)
Metabolite analysis (rat vs human)	310819 (material from trial 4298)
Cross-species comparison of plasma metabolic profiles	311850 (material from trial 4237)

Note: References to the individual study reports in M 5 can be found in 付録 2.7.2.5.1

AME 試験（4237 試験）に基づくと、[^{3}H]-ソマプシタン関連物質により評価したソマプシタンの主な排泄経路は尿（80.9%）及び糞（12.9%）であった。平均総回収率は 94%であった。排泄物にソマプシタン未変化体が含まれなかったことから、ソマプシタンは排泄前に完全に分解されることが示された（図 2.7.2.3-7）。

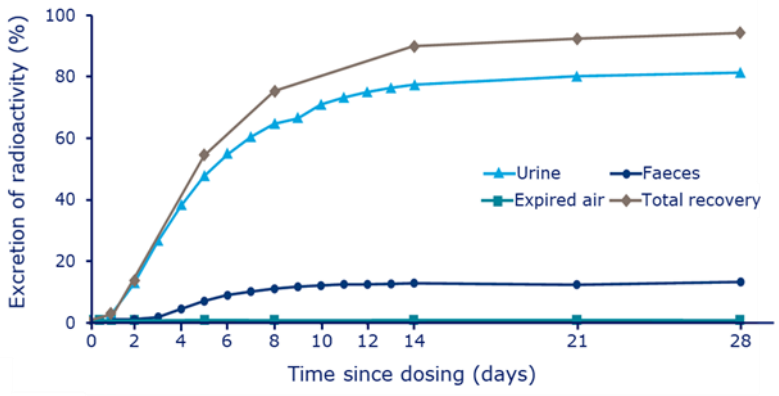


図 2.7.2.3-7　　尿、糞及び呼気中から抽出された[^{3}H]-ソマプシタン関連物質の総回収率（用量に対する割合）（4237 試験）

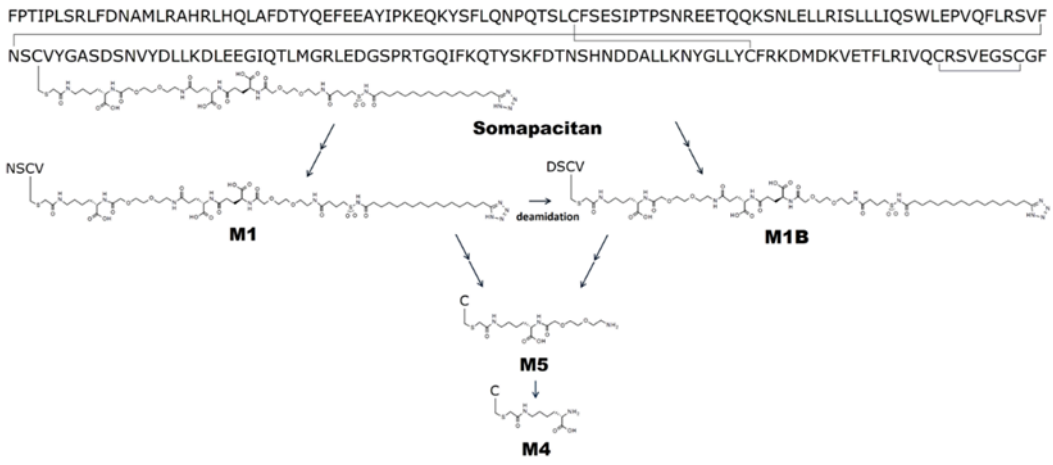
主要な 3 種類の血漿中代謝物（P1、M1 及び M1B）及び 2 種類の尿中代謝物（M4 及び M5）を検出し、定量した（301202 試験及び 307681 試験）。

ソマプシタン未変化体は、投与後最初の 1 週間（168 時間まで）は血漿中に多く存在し、この 1 週間でのソマプシタン関連物質の総曝露量の 59%を占め、最も多く認められた 2 種類の代謝物は、P1（21%）、M1 及び M1B（合計で 12%）であった（301202 試験）。これ以外の血漿中代謝物は総曝露量（AUC）の 10%未満であった。

ヒト血漿中に最も多く認められたソマプシタンの代謝物を、毒性試験に用いた動物種（ラット及びサル）の血漿検体中に認められた代謝物と比較した（311850 試験）。代謝物の HPLC 法におけるピーク保持時間を比較した結果、ヒト血漿試料中に最も多く認められた代謝物はラット及びサルの血漿中代謝物プロファイルにも認められた。

310819 試験においてラットとヒトにおける代謝物の定量結果を比較した。雄ラットのプール血漿試料及び 4298 試験においてソマプシタン（0.08 mg/kg）の反復皮下投与後に採取した男女の健康被験者のプール血清試料を用いて、LC-MS/MS 法により M1 及び M1B の曝露量を測定した。健康被験者のプール血清試料のソマプシタン用量は、ヒトにおける最高推奨臨床用量（体重 100 kg の場合 8 mg）に相当し、雄ラットのプール血漿試料は、ラットにおける無毒性量（4 mg/kg）〔26 週間慢性毒性試験（212304 試験、M 4.2.3.2）〕に相当する。M1 及び M1B のラットとヒトの曝露量の比（C_{max} 比）は 70 超であった。ラット及びヒトに対する[^{3}H]-ソマプシタンの単回皮下投与後に測定した P1 濃度の薬物動態のモデリング解析により、定常状態における P1 曝露量を推定した（301202 試験）。最高推奨臨床用量（8 mg）での反復投与後のラットとヒトの P1 曝露量の比は、C_{max} が 9.1、$AUC_{0\text{-}168h}$ が 5.2 であった。

2 種類の血漿中代謝物（M1 及び M1B）及び 2 種類の尿中代謝物（M4 及び M5）の構造は、ソマプシタンのペプチド骨格の多数のタンパク質分解及びリンカー配列の逐次分解により生成される産物であると同定された（307681 試験）（図 2.7.2.3-8）。



Plasma metabolites = M1 and M1B; urine metabolites = M4 and M5
Note that the double arrows mark a transformation pathway with several cleavages

図 2.7.2.3-8　血漿中代謝物（M1 及び M1B）及び尿中代謝物（M4 及び M5）の構造ならびに想定されるソマプシタンの代謝経路

代謝物 P1 は極性が高いため、構造を同定することはできなかった。しかし、P1 は尿中代謝物の M4 又はその抱合体と同一である考えられる。P1 及び M4 は、いずれも放射能標識されたリジンユニット（リンカーの近位に位置する）を含み、クロマトグラフィー特性も同様である。また、M4 の尿中からの緩徐な消失は P1 の血漿中からの緩徐な排泄と一致している。

ソマプシタンは、非線形の薬物動態特性を示すため（特に高用量で顕著である）、血漿における見かけの総クリアランス（CL/F）及び得られた $t_{1/2}$ の推定値の解釈にあたっては注意が必要である。3947 試験の定常状態における CL/F は 0.021～0.039 L/h/kg と推定され、その変動は大きかった（CV は 62.0～99.9%）〔治験総括報告書、3947 試験（M 5.3.3.2）EOT Table 14.2.11〕。

AGHD 患者（3947 試験）及び健康被験者（3915 試験、4297 試験、4298 試験及び 4491 試験）において、ソマプシタンの終末相半減期を推定した。血清中濃度－時間推移曲線は評価した期間の終了に近づくにつれて対数線形に近づき、終末相半減期（幾何平均）は、AGHD 患者の定常状態において 48.8～75.7 時間（2～3 日）、健康被験者で 38.7～98.6 時間と推定された（表 2.7.2.3-6）。モデリング解析から推定された終末相半減期は 69.2 時間であった〔2.7.2.3.1.4 及び Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.1〕。

表 2.7.2.3-6　　AGHD 患者及び健康被験者における終末相半減期

Population	Trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/ week)	Dose, mean (min,max) (mg/kg)	$t_{½}$ (hours) Geometric mean (CV)
AGHD	3947[a]	7	4th dose	0.02	1.69 (1.21; 2.08)	48.8 (37.4)
patients		6	4th dose	0.04	3.52 (2.68; 4.29)	75.7 (39.7)
		6	4th dose	0.08	6.23 (4.42; 9.65)	51.7 (30.2)
		7	4th dose	0.12	9.63 (6.50; 11.59)	51.8 (19.3)
Healthy	3915[b]	6	SD	0.01	0.74 (0.64; 0.84)	98.6 (37.6)
subjects		6	SD	0.04	3.23 (2.61; 3.48)	78.5 (47.5)
		6	SD	0.08	6.87 (5.96; 8.04)	67.5 (19.8)
		6	SD	0.16	12.95 (10.05; 15.41)	61.3 (25.4)
		6	SD	0.32	24.57 (20.10; 28.14)	43.5 (23.3)
	3915[a,b,]	6	4th dose	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	57.4 (13.8)
		6	4th dose	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	47.2 (15.3)
		6	4th dose	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	38.7 (17.7)
		7	4th dose	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	58.9 (22.9)
	3915[a,b,d]	6	4th dose	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	83.5 (29.1)
		6	4th dose	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	65.3 (37.1)
		6	4th dose	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	60.3 (22.7)

Population	Trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/ week)	Dose, mean (min,max) (mg/kg)	t½ (hours) Geometric mean (CV)
		6	4th dose	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	55.1 (36.8)
	4297[a,c]	15	3rd dose	0.08	6.41 (4.60; 9.15)	53.2 (29.4)
	4298[a,c]	16	3rd dose	0.08	6.80 (4.65; 9.45)	50.3 (27.7)
	4491[e]	32	SD (5 mg/1.5 mL)	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	52.7 (40.5)
		32	SD (10 mg/1.5 mL) 1st in sequence	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	53.9 (45.5)
		32	SD (10 mg/1.5 mL) 2nd in sequence	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	50.5 (42.3)

Abbreviations: N = number of subjects in the full analysis set; t½ = terminal half-life; SD = single dose.
[a] After 3rd or 4th dose in multiple dose setting. [b] Non-Asian subjects. [c] Healthy subjects from trials 4297 and 4298.
[d] Healthy Japanese subjects from the multiple dose part of trial 3915.[e] In trial 4491, the dose information (except for the second single dose of 10 mg/1.5 mL) was calculated for 33 subjects and the t½ values and the dose information of the second single dose of 10 mg/1.5 mL were calculated for 32 subjects

2.7.2.3.1.11　薬物動態特性の結論

健康被験者及び AGHD 患者に対するソマプシタンの単回投与及び反復投与により、AUC 及び C_{max} の用量依存的な増加がみられた。

AGHD 患者にソマプシタンの臨床用量（0.02～0.12 mg/kg）を投与した場合には、ほぼ線形の薬物動態を示したが、3915 試験（反復投与パート）において日本人及び非アジア人健康被験者に高用量のソマプシタンを投与した場合には非線形の薬物動態を示し、消失に飽和過程が示唆された。AGHD 患者（3947 試験）では、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} はソマプシタンの用量の増加（0.02～0.12 mg/kg/週）に伴い大きくなり、用量比例性が示された（doubling constant の推定値はそれぞれ 2.19 及び 2.18）。日本人及び非アジア人健康被験者において検討した、より幅広い用量範囲（0.02～0.24 mg/kg/週）では、$AUC_{0\text{-}168h}$ は 0.08 mg/kg/週までの用量でのみ、用量比例的な増加がみられた。

体重当たりの用量が同じ場合では、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の平均は、日本人と非アジア人健康被験者で同様であった。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。

AGHD 患者へ 0.02～0.12 mg/kg/週のソマプシタンを投与したときの t_{max} の中央値は、4.0～24 時間であった。

AGHD 患者、健康被験者のいずれでも、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、0.02～0.12 mg/kg/週を投与した AGHD 患者における平均累積率（R_{acc}）は 1～2 であった。

3 つの第 3 相試験の維持用量が投与された期間のソマプシタン曝露量は、投与期間を通して一定であった。

ソマプシタンは高い血漿タンパク結合率を有し（>99%）、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。

モデリング解析に基づく分布容積は 14.6 L であり、内因性ヒトアルブミンの分布容積と一致している。さらに、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、最終投与後約 2 週間にわたり循環血中に認められた。

ソマプシタンは、非線形の薬物動態特性を示すため、$t_{1/2}$ の推定値の解釈にあたっては注意が必要である。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。

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。

2.7.2.3.2 薬力学的作用

2.7.2.3.2.1 ソマプシタンの薬力学的作用特性を検討した臨床試験の概要

ソマプシタンの薬力学的作用特性の評価に寄与した臨床試験の概要を表 2.7.2.3-7 に示す。これらの試験の主要な試験デザインを表 2.7.2.1-2（臨床薬理試験）及び表 2.7.2.1-3（第 3 相試験）に示す。

表 2.7.2.3-7 ソマプシタンの薬力学的作用特性を検討した臨床試験

Type of evaluation	Trials contributing to the evaluation
PD in AGHD patients (including PD in Japanese AGHD patients)	Trial 3947 (multiple-dose) Modelling analyses based on trials 4054, 4244 and 4043
PD in healthy subjects (including PD in healthy Japanese subjects)[a]	Trial 3915 (single-dose and multiple-dose part) Trial 4297 (multiple-dose): the healthy subjects from the trial Trial 4298 (multiple-dose): the healthy subjects from the trial Trial 4491 (single-dose, three-period complete cross-over trial)
Intrinsic and extrinsic factors	
Renal function	Trial 4297 (multiple-dose)
Hepatic function	Trial 4298 (multiple-dose)
Sex, age, race, body weight and oral oestrogen use	Modelling analyses based on trials 4054, 4244 and 4043 (all)

Abbreviations: AGHD = adult growth hormone deficiency; PK = pharmacokinetics; PD = pharmacodynamics.

[a] The multiple-dose part of trial 3915.

2.7.2.3.2.2　　薬力学的作用の結果の概要

臨床薬理試験では、健康被験者を対象にソマプシタン 0.01～0.32 mg/kg の週 1 回単回皮下投与及びソマプシタン 0.02～0.24 mg/kg の週 1 回反復皮下投与後の薬力学的作用（IGF-I 及び IGFBP-3 により評価）、ならびに AGHD 患者を対象にソマプシタン 0.02～0.12 mg/kg の週 1 回反復皮下投与後の薬力学的作用を検討した。薬力学的作用の結果を表 2.7.2.3-8 及び付録 2.7.2.5.3 に要約する。

以下の項には、臨床薬理試験及びモデリング解析に基づくソマプシタンの薬力学的作用特性を要約する。この評価にはノルディトロピンとの比較も含まれる。内因性及び外因性民族的要因の影響については 2.7.2.3.3 に記載する。

表 2.7.2.3-8　　AGHD 患者及び健康被験者におけるソマプシタンの薬力学的作用

Populations and trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/week)	Dose (mg/week) Mean (min; max)	IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)	IGF-I C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)	IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)	IGF-I t_{max} (hours) median (min; max)
AGHD patients								
Somapacitan								
3947[a]	7	1st dose	0.02	1.69 (1.21; 2.08)	24055 (46.2)	189.5 (35.1)	1.70 (1.23)	48.1 (24.0; 119.9)
	6	1st dose	0.04	3.52 (2.68; 4.29)	21998 (41.2)	162.7 (44.8)	1.41 (1.37)	59.9 (47.8; 72.0)
	6	1st dose	0.08	6.23 (4.42; 9.65)	36744 (55.4)	286.3 (54.9)	3.82 (1.91)	83.2 (24.1; 95.8)
	7	1st dose	0.12	9.63 (6.50; 11.59)	64033 (25.3)	505.9 (26.1)	5.66 (1.41)	71.4 (47.6; 96.0)
3947[a]	7	4th dose	0.02	1.69 (1.21; 2.08)	25842 (32.8)	189.3 (24.6)	1.76 (0.95)	59.8 (24.1; 119.9)
	6	4th dose	0.04	3.52 (2.68; 4.29)	28839 (32.1)	203.4 (29.1)	2.14 (1.06)	47.9 (12.4; 167.9)
	6	4th dose	0.08	6.23 (4.42; 9.65)	39097 (65.1)	283.6 (60.2)	3.91 (2.15)	71.2 (47.8; 71.8)
	7	4th dose	0.12	9.63 (6.50; 11.59)	77808 (34.4)	559.5 (39.0)	6.31 (2.33)	83.7 (47.8; 95.9)
Norditropin								
3947[a]	8	1st dose	0.004[b]	0.30[c] (0.15; 0.50)	24001 (47.3)	170.5 (46.9)	1.46 (1.12)	119.9 (48.0; 168.3)
3947[a]	8	4th dose	0.004	0.30 (0.15; 0.50)	28502 (41.9)	191.4 (40.4)	1.84 (0.99)	83.9 (11.8; 168.3)
Healthy subjects								
Somapacitan								
3915	6	SD	0.01	0.74 (0.64; 0.84)	35152 (14.3)	240.4 (17.3)	1.58 0.59	72.0 (48.0; 721.0)
	6	SD	0.04	3.23 (2.61; 3.48)	49105 (13.9)	344.0 (16.6)	3.23 1.24	64.0 (48.0; 144.0)
	6	SD	0.08	6.87 (5.96; 8.04)	59508 (15.4)	431.2 (17.6)	4.95 0.85	96.0 (48.0; 144.0)
	6	SD	0.16	12.95 (10.05; 15.41)	91662 (9.6)	684.9 (12.8)	6.61 1.30	56.0 (56.0; 120.0)
	6	SD	0.32	24.57 (20.10; 28.14)	99874 (16.0)	796.7 (17.6)	7.47 2.28	108.0 (72.0; 144.0)
3915 non-Asian[a]	6	1st dose	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	44843 (12.7)	327.4 (10.4)	3.16 0.96	95.7 (72.0; 96.3)
	6	1st dose	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	62480 (22.5)	523.2 (20.0)	6.46 1.09	60.0 (48.0; 95.7)
	6	1st dose	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	80095 (25.3)	621.0 (20.4)	6.86 1.16	64.0 (48.0; 96.0)
	7	1st dose	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	102631 (18.7)	854.4 (18.3)	8.74 1.08	72.0 (48.0; 96.1)
3915 non-Asian[a]	6	4th dose	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	50566 (18.9)	370.7 (22.9)	3.78 1.65	72.0 (48.0; 120.5)

Populations and trial	N	Regimen	Dose (mg/kg/week)	Dose (mg/week) Mean (min; max)	IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)	IGF-I C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)	IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)	IGF-I t_{max} (hours) median (min; max)
	6	4th dose	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	69678 (17.1)	521.4 (17.0)	6.42 0.89	56.0 (24.0; 95.7)
	6	4th dose	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	95835 (25.0)	755.8 (23.0)	8.16 1.64	56.0 (48.0; 72.0)
	7	4th dose	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	113153 (10.7)	862.8 (9.1)	8.86 0.61	48.0 (36.0; 96.3)
3915 Japanese[a]	6	1st dose	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	42720 (23.3)	290.4 (20.4)	2.52 0.73	95.9 (72.0; 96.0)
	6	1st dose	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	50791 (20.7)	370.1 (24.2)	3.80 0.84	60.0 (48.0; 72.0)
	6	1st dose	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	80264 (10.9)	665.3 (7.4)	6.55 1.22	84.0 (48.0; 118.8)
	6	1st dose	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	97892 (14.3)	746.5 (18.3)	7.19 1.75	72.0 (56.0 ; 96.0)
3915 Japanese[a]	6	4th dose	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	43792 (15.8)	315.4 (9.9)	2.86 0.44	56.0 (48.0; 72.0)
	6	4th dose	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	62290 (16.8)	449.7 (20.1)	4.76 0.80	72.0 (36.0; 96.0)
	6	4th dose	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	96511 (8.1)	781.7 (9.9)	7.51 1.32	56.0 (48.0; 72.0)
	6	4th dose	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	106842 (20.3)	818.7 (15.6)	7.74 1.70	72.0 (48.0; 95.7)
4297[a,d]	15	3rd dose	0.08	6.41 (4.60; 9.15)	45134 (40.0)	330.5 (41.3)	4.24 (1.92)	56.0 (36.0; 145.1)
4298[a, d]	16	3rd dose	0.08	6.80 (4.65; 9.45)	54915 (33.7)	393.2 (32.5)	5.58 (1.61)	48.0 (47.7; 95.6)
4491[e]	32	SD 5 mg/1.5 mL	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46400 (17.8)	322.1 (19.1)	NA NA	96 (48.0; 145.0)
	32	SD 10 mg/1.5 mL 1st in sequence	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46118 (18.2)	316.4 (18.7)	NA NA	96 (48.0; 120.5)
	32	SD 10 mg/1.5 mL 2nd in sequence	0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46520 (18.4)	323.8 (20.1)	NA NA	96 (24.0; 145.6)

Abbreviations: AGHD = adult growth hormone deficiency; $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; IGF-I = insulin-like growth factor I; N = number of subjects in the full analysis set; SD = single dose. SDS = standard deviation score.

[a] Results are after the 1st, 3rd or 4th doses in a multiple dose setting. [b] For Norditropin, the dose is mg/kg/day. [c] For Norditropin, the dose is mg/day. [d] Healthy subjects from trials 4297 and 4298.

[e]In trial 4491, 32 out of 33 randomized subjects were exposed to all three treatments (one single dose of 5 mg/1.5 mL and two single doses of 10 mg/1.5 mL) and 1 subject withdrew before receiving the second single dose of somapacitan 10 mg/1.5 mL. The dose information is calculated for 33 subjects and the pharmacokinetic parameters were calculated for 32 subjects

2.7.2.3.2.3 用量－反応関係及び曝露－反応関係

2.7.2.3.2.3.1 IGF-I

AGHD 患者（3947 試験）を対象としたソマプシタンの反復投与において、検討したすべての用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）でベースラインと比較して IGF-I は大きくなった（図 2.7.2.3-9）。

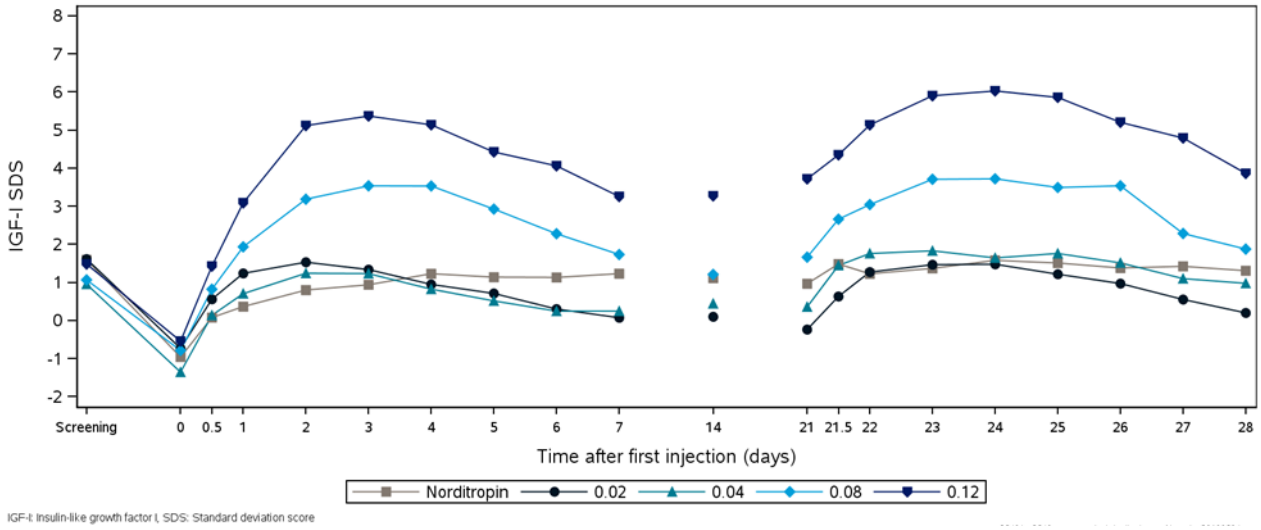


図 2.7.2.3-9　　AGHD 患者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3947 試験）

AGHD 患者における IGF-I 反応の用量依存的な増加は、IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} ならびに IGF-I C_{max} SD スコアをはじめ、IGF-I に関連するすべての薬力学的作用に関するエンドポイントでも同様にみられた（表 2.7.2.3-8）。

AGHD 患者（3947 試験）を対象に、0.02 mg/kg に対する 0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg 投与後の IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} を対比較した結果、0.08 mg/kg 及び 0.12 mg/kg 投与後において統計的な有意差がみられ、IGF-I は用量依存的に大きくなった（表 2.7.2.3-9）。

表 2.7.2.3-9　　AGHD 患者における IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の対比較の結果（3947 試験）

IGF-I parameter	Dose no	Dose comparison	Estimated ratio and 95% CI		p-value for test of ratio = 1
IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL)	4	0.12 mg/kg/0.02 mg/kg	2.68	[2.0135; 3.5630]	<0.0001
		0.08 mg/kg/0.02 mg/kg	1.59	[1.1795; 2.1366]	0.0037
		0.04 mg/kg/0.02 mg/kg	1.25	[0.9264; 1.6841]	0.1377
IGF-I C_{max} (ng/mL)	4	0.12 mg/kg/0.02 mg/kg	2.66	[1.9892; 3.5591]	<0.0001
		0.08 mg/kg/0.02 mg/kg	1.56	[1.1558; 2.1180]	0.0055
		0.04 mg/kg/0.02 mg/kg	1.19	[0.8766; 1.6123]	0.2527

Abbreviations: AGHD = adults growth hormone deficiency; $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum serum concentration; IGF-I = insulin-like growth factor I.
Notes: Analysis using an analysis of covariance (ANCOVA) model on log transformed data with ln (baseline value) as covariate and treatment as a factor.

健康被験者（3915 試験）における、ソマプシタン単回投与後（0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg）、ならびに反復投与後（0.02、0.08、0.16 及び 0.24 mg/kg）の IGF-I 反応は、用量増加に伴

い大きくなった（表 2.7.2.3-8 及び付録 2.7.2.5.4、Figure 14 ならびに図 2.7.2.3-10 及び図 2.7.2.3-11）。健康被験者における IGF-I 反応は、4491 試験でも検討しており、本試験では、2 つのソマプシタン製剤（5 mg 製剤及び 10 mg 製剤）を用いて、0.04 mg/kg のソマプシタンを等モルで単回投与した。4491 試験の IGF-I 反応の要約を表 2.7.2.3-8 に示し、結果を Module 2.7.1.2 に示す。

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、日本人及び非アジア人健康被験者で同様であった（図 2.7.2.3-10 及び図 2.7.2.3-11）。さらに、ソマプシタン反復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（表 2.7.2.3-8）。

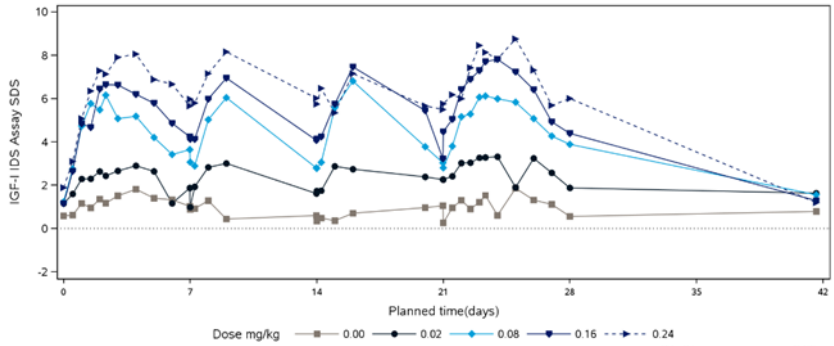


図 2.7.2.3-10　　非アジア人健康被験者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3915 試験）

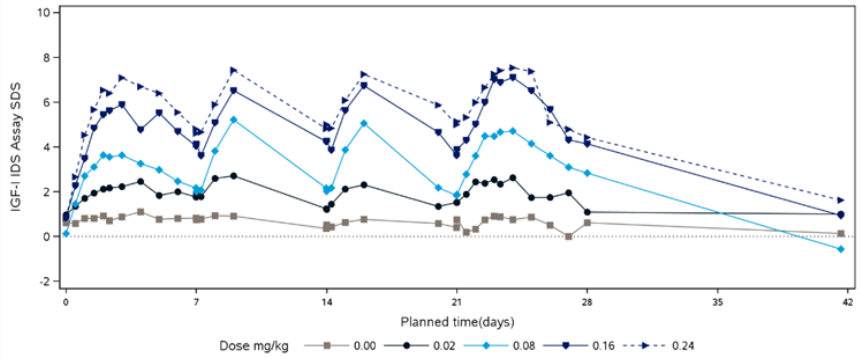


図 2.7.2.3-11　　日本人健康被験者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（3915 試験）

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 2.7.2.3-10、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 2.7.2.3-10　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.

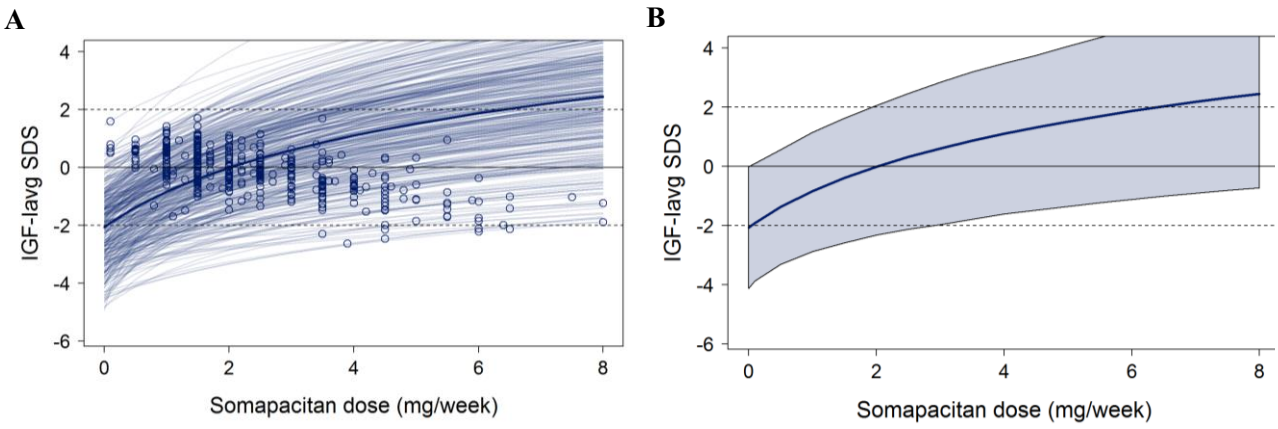
Test for no trial_part by dose interaction: Dose 4 p-value (AUC)=0.4906, p-value (Cmax) = 0.2628.

これらの結果は第 3 相試験のデータに基づくモデリング解析の結果と一致しており、日本人 AGHD 患者における IGF-I 反応は、検討した用量範囲におけるソマプシタンの曝露量はやや大きかったものの、白人 AGHD 患者と同様であることが示唆された（2.7.2.3.3.1.5）。

臨床薬理試験に基づく用量－反応関係の評価に加え、第 3 相試験のデータに基づくモデリング解析により IGF-I の用量－反応関係及び曝露－反応関係も評価した。第 3 相試験において用量調整（増量又は減量）を行った被験者の IGF-I データより、IGF-I の用量－反応関係が示された〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-4〕。

個々の薬物動態／薬力学的作用パラメータの推定値を用いて、0.1～8 mg の用量範囲で用量調整後の維持用量におけるソマプシタンの曝露量（C_{avg}）及び IGF-I（$IGF\text{-}I_{avg}$）（図 2.7.2.3-12、A）の平均を求めた。

IGF-I の目標値に達するまで用量を調整したため（表 2.7.2.1-3 参照）、調整後の実際の用量は個々の被験者における必要量によって異なる。そのため、ソマプシタン 1 mg あたりの曝露量（ng/mL）が小さい被験者、ベースラインの IGF-I 濃度が低い被験者及びソマプシタンの曝露量（ng/mL）あたりの IGF-I 反応が小さい被験者で、用量が多い傾向がみられた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.2〕。その結果、最高用量まで増量した被験者では、用量調整後の IGF-I 濃度が低くなり、IGF-I について認められた用量－反応関係は 0.1～8 mg の用量範囲で予想された用量－反応関係と見かけ上は逆になった（図 2.7.2.3-12、A）。IGF-I 濃度が目標値を下回った被験者（高用量でベネフィットが得られる可能性がある被験者）の大部分は、観測された用量範囲では高用量側の範囲に入っていた。



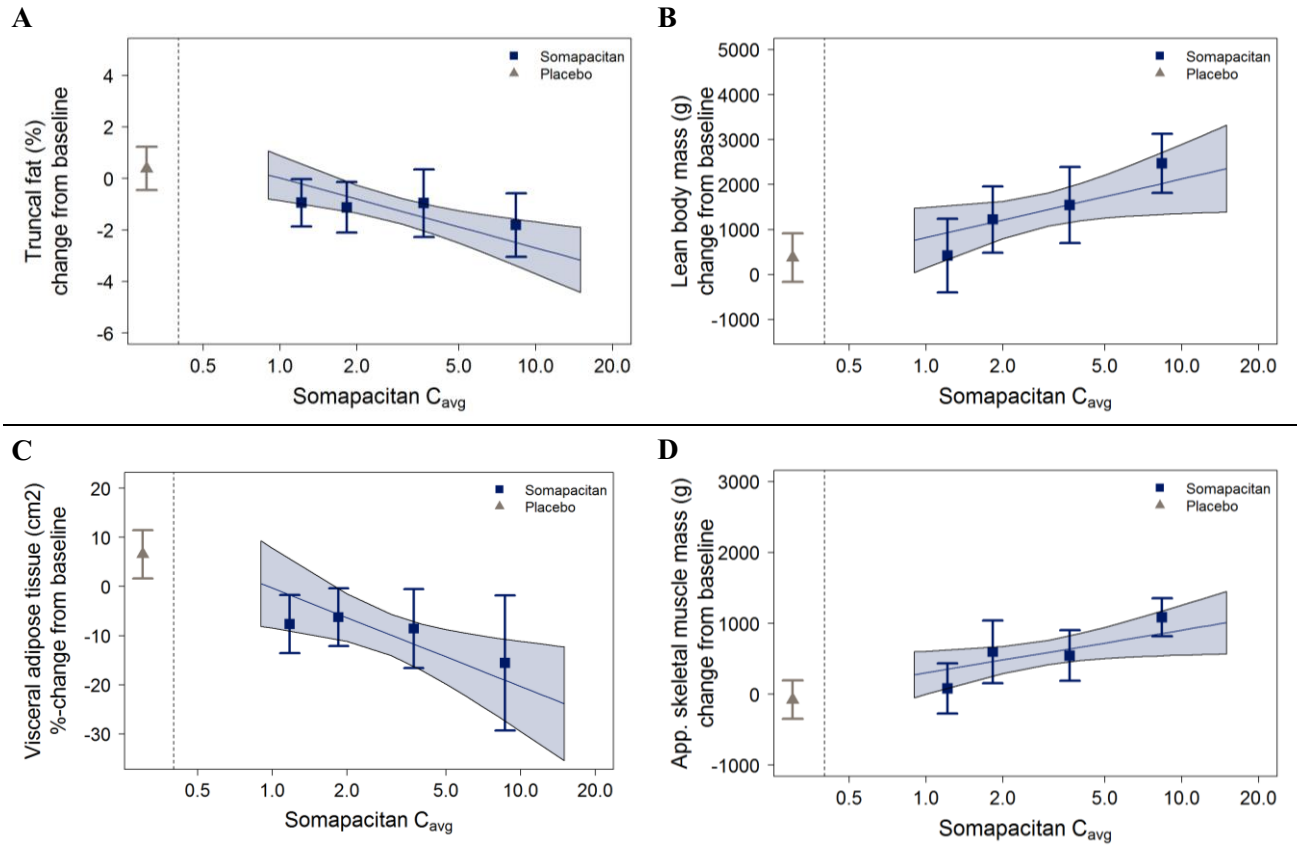
A) Individual observed dose-response (open circles) at the fixed dose levels after titration in phase 3 with overlay of estimated individual dose-response relationships (thin lines) with mean (thick line) across the dose range 0.1-8 mg.
B) Mean with 90% ranges of the individual dose-response relationships across the dose range 0.1-8 mg.

図 2.7.2.3-12　AGHD 患者におけるソマプシタンに用量に対する IGF-I_{avg} の推定値（第 3 相試験のデータに基づく）

IGF-I_{avg} の用量－反応関係から、0.1～8 mg の用量範囲では、IGF-I_{avg} の平均値が 0～2 SD スコアの範囲となることが示された（図 2.7.2.3-12、B）。

2.7.2.3.2.3.2 DXA に関するエンドポイント

有効性を評価する検証的試験（4054 試験）では、IGF-I SD スコアの目標値を達成するために必要な用量が被験者によって異なるため、体組成に関連するエンドポイントについて、用量－反応関係の評価を実施しなかった。しかし、4054 試験のデータを用いたモデリング解析により得られた曝露量（C_{avg}）及び IGF-I 反応（IGF-I_{avg}）の推定値に基づいて、DXA で測定した反応エンドポイント（躯幹部体脂肪率、除脂肪体重、内臓脂肪組織及び体肢骨格筋量）について曝露－反応関係を評価した。これらのエンドポイントをそれぞれソマプシタンの曝露量（C_{avg}）に対する（主要試験期間の投与期間の終了時の）ベースラインからの変化量として検討した。その結果、ソマプシタンの曝露量の増加に伴い、躯幹部体脂肪率（%）及び内臓脂肪組織（cm^2）は減少し（図 2.7.2.3-13、A 及び C）、除脂肪体重（g）及び体肢骨格筋量（g）は増加した（図 2.7.2.3-13、B 及び D）。IGF-I 反応のベースラインからの変化量（IGF-I_{avg}）と DXA で測定した反応エンドポイントとの関係をプラセボのデータを含めて評価した場合、より明確な関係が認められた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.5.2〕。



Symbols with error bars are mean observed response values with 95% CIs for each quantile of somapacitan C_{avg}.
Lines with shaded areas are population predicted exposure-response relationships with 95% CIs. Trial 4054 main phase.

図 2.7.2.3-13　　ソマプシタンの曝露量（C_{avg}）に対する躯幹部体脂肪率（A）、除脂肪体重（B）、内臓脂肪組織（C）及び体肢骨格筋量（D）のベースラインからの変化量

2.7.2.3.2.3.3 IGFBP-3

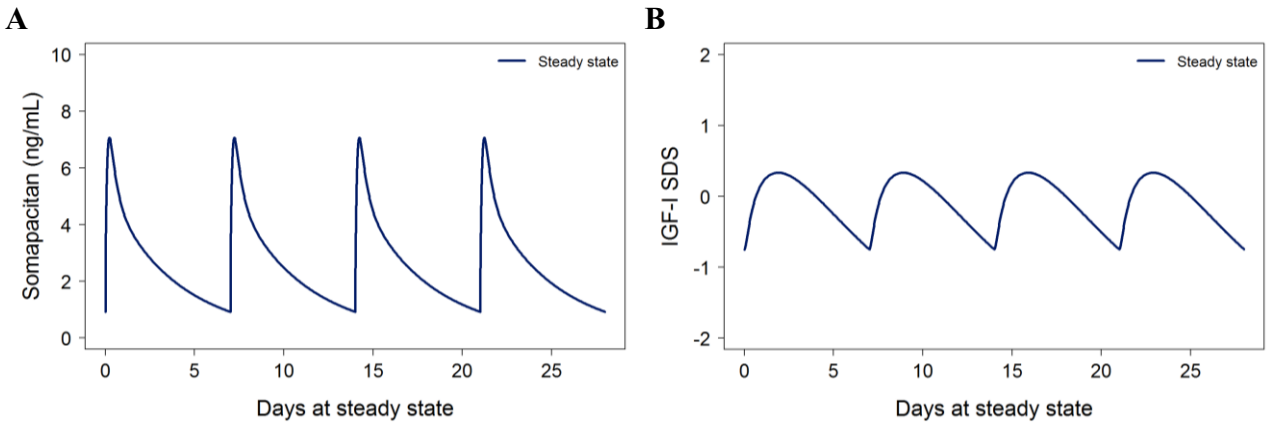
AGHD 患者に対しソマプシタンを反復投与したところ、IGFBP-3 反応も用量依存的に大きくなった〔治験総括報告書、3947 試験（M 5.3.3.2）Figure 11-8～11-10〕。また、健康被験者に対しソマプシタンを単回投与及び反復投与したところ、IGFBP-3 反応は用量の増加に伴い大きくなった〔3915 試験（M 5.3.3.1）EOT Figure 14.2.117～14.2.119 及び Figure 11-15～11-17〕。IGFBP-3 の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} について、日本人及び非アジア人健康被験者間で統計的な有意差はみられなかった〔治験総括報告書、3915 試験（M 5.3.3.1）Table 11-10〕。

2.7.2.3.2.4　　IGF-I 反応の経時推移

AGHD 患者における平均 IGF-I SD スコア推移プロファイル（図 2.7.2.3-9）と平均ソマプシタン濃度推移プロファイル（図 2.7.2.3-3）との比較（3947 試験）により、IGF-I 反応はソマプシタンの曝露量の

増加よりも遅れてみられることが示された。4 回目の投与後の定常状態では、ソマプシタンの t_{max} は投与後 1 日以内にみられたが（表 2.7.2.3-2）、IGF-I の t_{max} は投与後 2～4 日以内に認められた（表 2.7.2.3-8）。

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（図 2.7.2.3-14）。ソマプシタンの濃度プロファイルでは投与後約 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。



Lines are geometric means (panel A) and means (panel B) of individual predictions in the fixed dose periods after titration as observed in phase 3 (average dose 2.4 mg weekly).

図 2.7.2.3-14　AGHD 患者における用量調整後のソマプシタン週 1 回投与でのソマプシタン濃度及び IGF-I SD スコアのプロファイル（第 3 相試験のデータに基づく）

ソマプシタン投与に伴う IGF-I SD スコアの増加は、検討したすべての用量で投与後 1 週間持続したことから、ソマプシタンが週 1 回投与に適していることが示された（図 2.7.2.3-9、図 2.7.2.3-10、図 2.7.2.3-11 及び付録 2.7.2.5.4、Figure 14）。

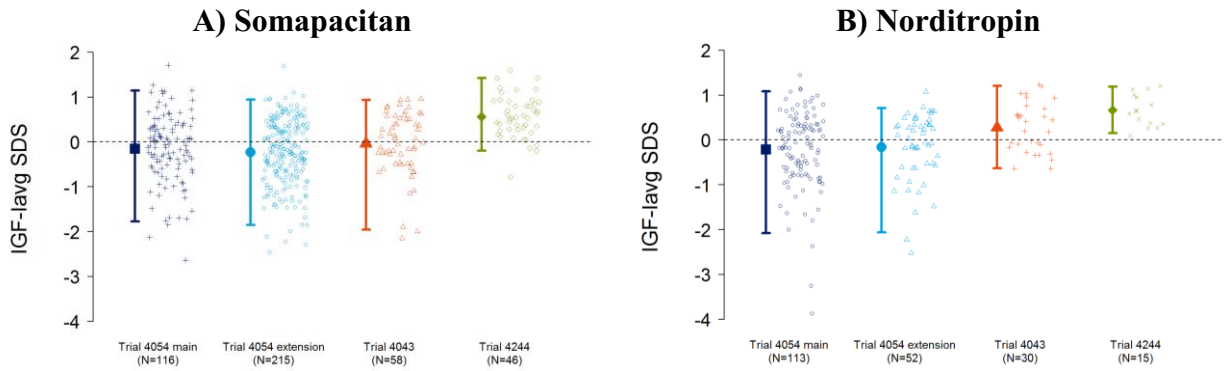
ソマプシタンの薬物動態特性と一致して、IGF-I 反応はソマプシタンの週 1 回投与を 1～2 回実施後に比較的安定した定常状態に達した。このことは、平均 IGF-I SD スコア推移プロファイルが 1 回目の投与後と 4 回目の投与後で同様であること（図 2.7.2.3-9）、IGF-I SD スコアのトラフ値が週 1 回投与を 4 回実施した反復投与期間を通して一定であったことから示されている（付録 2.7.2.5.4、Figure 17）。

2.7.2.3.2.5　ノルディトロピンとの比較

AGHD 患者を対象とした 3947 試験では、実薬対照としてノルディトロピンを用いた。ノルディトロピンの平均投与量は 0.3 mg/日（0.004 mg/kg/日）であり、本投与量は欧州及び米国のノルディトロピンの添付文書[17,18]に記載された、AGHD 患者における承認された推奨開始用量に相当する。ノルディトロ

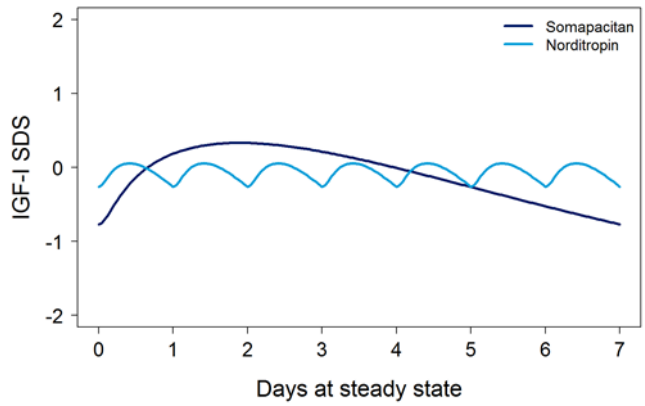
ピンの 1 日 1 回投与での定常状態（4 週）における IGF-I 反応は、ソマプシタン 0.02 mg/kg 及び 0.04 mg/kg の週 1 回投与後の IGF-I 反応と同程度であった（図 2.7.2.3-9 及び表 2.7.2.3-8）。IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} について、ノルディトロピン 0.004 mg/kg の 1 日 1 回投与とソマプシタン 0.02 mg/kg 及び 0.04 mg/kg の週 1 回投与の間で統計的な有意差はみられなかった〔治験総括報告書、3947 試験（M 5.3.3.2）Table 11-6〕。

AGHD 患者を対象とした 3947 試験の結果と同様に、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（$IGF\text{-}I_{avg}$ 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 2.7.2.3-15）。ただし、IGF-I のピーク値とトラフ値の差は、ノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較してソマプシタンの週 1 回投与で大きかった（図 2.7.2.3-16）。また、ソマプシタンの安全性及び忍容性のプロファイルは、ノルディトロピンと同様であった（Module 2.7.4）。ソマプシタンの週当たりの平均投与量（2.4 mg/週）は、同様の IGF-I 反応を示すノルディトロピンの 1 日当たりの平均投与量（0.3 mg/日）の 8 倍であり、ノルディトロピンの 1 日投与量の 1 週間分の合計にほぼ相当した〔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 2.7.2.3-15　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）



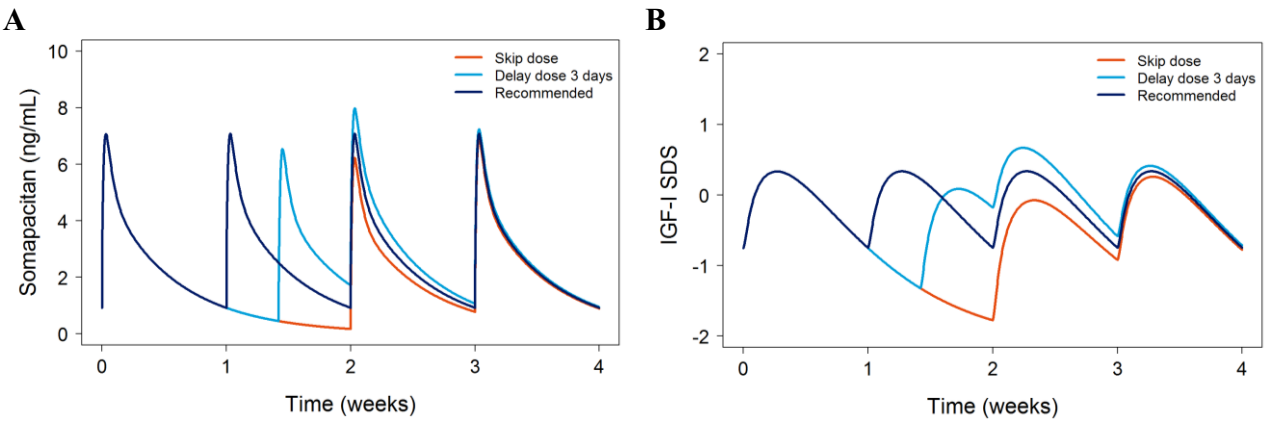
Data are means of individual IGF-I SDS profiles using the final PK/PD models of somapacitan (average dose 2.4 mg weekly) and Norditropin (average dose 0.3 mg daily). Data from trials 4054, 4043 and 4244.

図 2.7.2.3-16　　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）

2.7.2.3.2.6　　投与を忘れた場合

ソマプシタンの投与を忘れた場合及び投与が遅れた場合の影響を評価するため、第 3 相試験から得られたデータを用いてシミュレーションを行った〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.5〕。

投与を 1 回忘れた場合、ソマプシタン濃度は低下するが、投与を忘れた時点から 2 週間で、すなわち、3 週目には完全に回復すると予想される（図 2.7.2.3-17、A の赤線）。IGF-I 濃度も低下すると考えられるが、投与を忘れた時点から 2 週間で定期的に投与した場合の定常状態におけるプロファイルに完全に回復すると予想される（図 2.7.2.3-17、B の赤線）。



Lines are geometric means (A) and means (B) of individual predictions in the fixed dose periods after titration as observed in phase 3 (recommended, dark blue), and in simulated scenarios with a skipped dose (red) or a delayed dose (light blue).

図 2.7.2.3-17　　投与が遅延、又は投与を忘れた場合のソマプシタンの薬物動態（A）及び IGF-I プロファイル（B）（定期的に投与した場合のシミュレーションとの比較、第 3 相試験データに基づく）

投与が 3 日間遅れた場合（図 2.7.2.3-17、A の水色線）、ソマプシタンの最高濃度はやや低くなると予想されるが、トラフ濃度は、定期的に投与した場合の定常状態における濃度よりも高くなる。ソマプシタン濃度は、投与が遅れた時点から 2 週間（3 週目）で完全に回復する。投与が遅れた場合の IGF-I のトラフ値も、定期的に投与した場合の定常状態における値よりも低くなると予想されるが、その後に続く 2 回の投与後のピーク値は、定期的に投与した場合の定常状態における値と比較して、1 回目ではやや低値、2 回目ではやや高値となる（図 2.7.2.3-17、B の水色線）。IGF-I 濃度は 3 週目の投与後（すなわち、投与が遅れた時点から 2 週間後）に回復する。

したがって、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、連続した 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（Module 2.7.3.4.2.5）。

2.7.2.3.2.7　　薬力学的作用特性の結論

AGHD 患者にソマプシタンを反復投与したとき、検討したソマプシタンのすべての用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）で IGF-I SD スコアはベースラインより大きかった。また、定常状態ではソマプシタンの用量増加に伴い IGF-I 反応は大きくなり、各用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）における IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均は、それぞれ 25842、28839、39097 及び 77808 ng· h/mL であった。

ソマプシタンの投与に伴う IGF-I SD スコアの増加は、投与間隔（1 週間）の間持続していた。

AGHD 患者では、ソマプシタン投与後に平均 IGF-I SD スコアがピーク値に達するまでの時間（t_{max}）は 2～4 日であり、ソマプシタンの最高曝露量に達するまでの時間（中央値）の約 24 時間（1 日）よりも遅かった。

ソマプシタンの薬物動態特性に一致して、IGF-I 反応はソマプシタンの週 1 回投与を 1～2 回実施後には定常状態に達し、比較的安定した IGF-I 反応が得られた。これは、AGHD 患者においてソマプシタンの 4 週間の投与期間にわたりトラフ濃度が安定していたことからも支持される。

ソマプシタン反復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。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。

ソマプシタン週 1 回投与後の IGF-I 反応では、ノルディトロピンの 1 日 1 回投与後の IGF-I 反応と比較して、ピーク値とトラフ値の差が大きかったが、定常状態における IGF-I SD スコアの平均は両製剤間で同様であった。

2.7.2.3.3 内因性及び外因性民族的要因の検討

2.7.2.3.3.1 内因性民族的要因

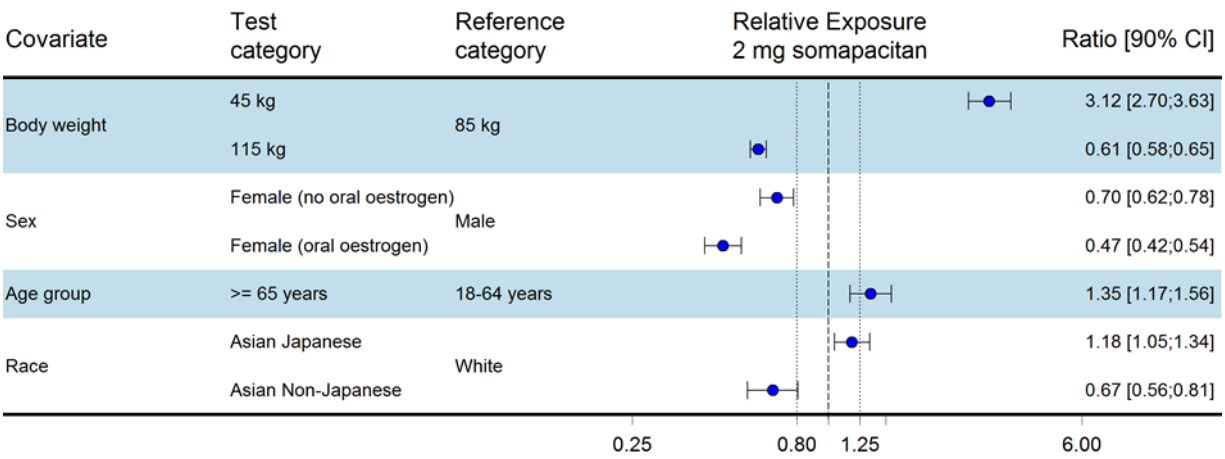
2.7.2.3.3.1.1 内因性民族的要因の概要

性別及び年齢がソマプシタン曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}）に与える影響を探索的に検討するため、健康被験者（3915 試験、4297 試験及び 4298 試験）及び AGHD 患者（3947 試験）において 0.08 mg/kg 投与後の定常状態での薬物動態の併合データに基づく追加解析を実施した（2.7.2.1.4.6.2）。

腎機能及び肝機能がソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応に与える影響は、臨床薬理試験（4297 試験及び 4298 試験）で評価した。

さらに、内因性民族的要因（体重、性別、年齢及び人種）がソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応に与える影響の程度について、AGHD 患者を対象とした 3 つの第 3 相試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）から得られたデータに基づくモデリング解析で検討した（2.7.2.1.4.7）。

モデリング解析の結果は、基準となる被験者（reference subject）の曝露量に対する相対的な曝露量として、各共変量のカテゴリーごとに図 2.7.2.3-18 に示した。検討したすべての共変量が、ソマプシタンの曝露量に影響を与えることが示された。これらの共変量のうち大きな影響を与える共変量は、体重、性別及び経口エストロゲンの投与であり、年齢及び人種の影響は小さかった。ソマプシタンの用量は個別に調整されるため、これらの内因性民族的要因が与える影響は臨床的に問題とはならないと考えられた。



Data are average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady state for a 2 mg dose in a reference subject (White male below 65 years and a body weight of 85 kg). The plot and right column show means and 90% CIs. Body weight categories (45 and 115 kg) represent the approximate 5% and 95% percentiles in the data. Vertical dotted lines indicate the [0.80–1.25] interval.

図 2.7.2.3-18 AGHD 患者におけるソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）

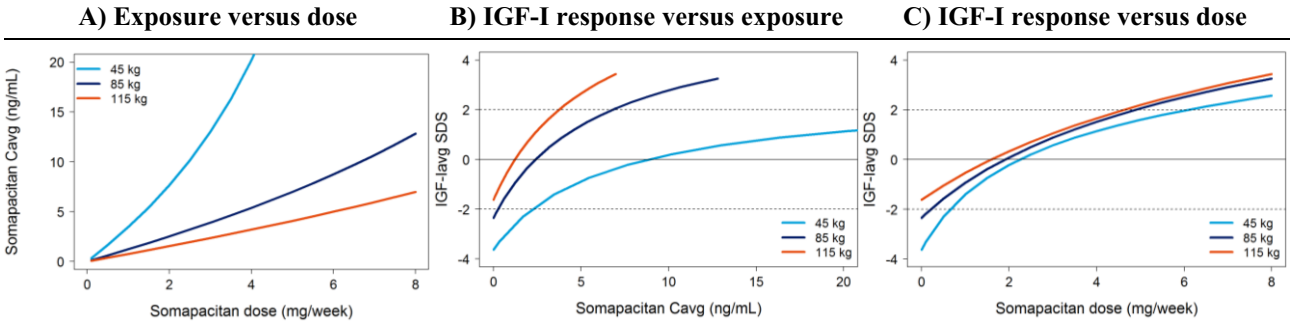
臨床薬理試験及びモデリング解析に基づいて、各内因性民族的要因の結果を以下の 2.7.2.3.3.1.2～2.7.2.3.3.1.7 に要約した。

2.7.2.3.3.1.2 体重

体重の影響をモデリング解析により評価した。評価対象とした被験者の体重は、34.5～150.5 kg の範囲であった〔Modelling report（M.5.3.3.5）Section 5.1.1〕。

体重は曝露量に影響を与え、体重 85 kg の基準となる被験者（reference subject）と比較して体重が軽い（45 kg）被験者では曝露量が大きく、体重が重い（115 kg）被験者では曝露量が小さかった（図 2.7.2.3-18）。曝露量と体重の関係は、反対の関係であった。この曝露量及び体重の関係は、曝露量を用量で補正した場合でも、性別、経口エストロゲンの投与の有無、年齢及び人種によらず一貫して認められた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 8-10〕。

0.1～8 mg/週の用量範囲で予測された用量－曝露関係は、体重が重い被験者と比較して体重が軽い被験者でより急峻な勾配となった（図 2.7.2.3-19、A）。一方、ベースラインの IGF-I 値（IGF-I SD スコア）と同様に、ソマプシタンによる IGF-I 反応は、体重が重いほど大きくなった（図 2.7.2.3-19、B）。薬物動態と薬力学的作用に対する体重の影響が逆になるという結果により、0.1～8 mg/週の用量範囲での用量－反応関係（用量と IGF-I SD スコアの関係）は、体重が重い被験者と軽い被験者で同程度となった（図 2.7.2.3-19、C）。モデリング解析によると、性別及び経口エストロゲンの投与の影響を考慮した場合、IGF-I の目標値の範囲に到達するためには、体重に関係なく同程度の用量が必要であることが示唆された。



Lines are estimated typical subject relationships using modelling data (population PK and PK/PD models). All profiles are for a reference subject (male, white, 85 kg, age 40 years) except for the investigated covariate.

図 2.7.2.3-19　体重カテゴリー別の用量に対する曝露量（A）、曝露量に対する IGF-I 反応（B）及び用量に対する IGF-I 反応（C）（第 3 相試験のデータに基づく）

2.7.2.3.3.1.3 性別

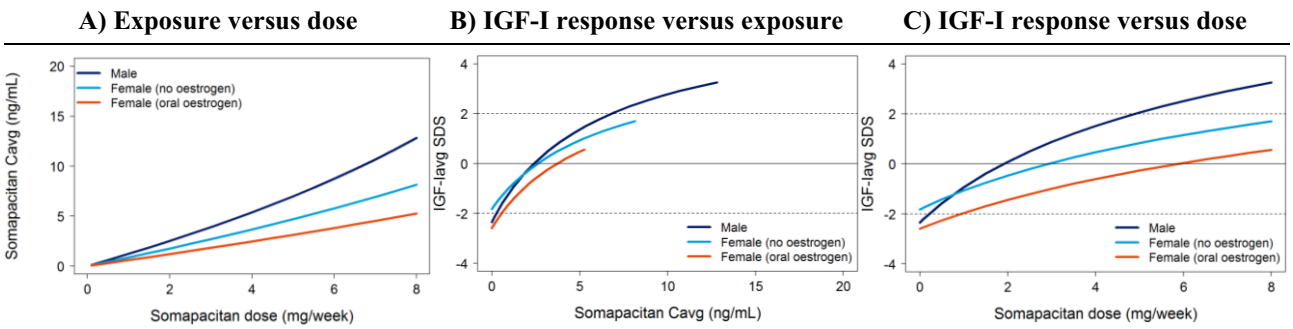
0.08 mg/kg の用量での定常状態における薬物動態の併合データ（臨床薬理試験から得られたデータ）の統計解析の結果、男性被験者に対する女性被験者の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比は 0.70 であり、その 90%信頼区間

（0.47; 1.05）は同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲に含まれず、男性被験者と比較して女性被験者では曝露量が小さいことが示唆された（付録 2.7.2.5.4、Table 7）。C_{max} についても同様の結果が得られ、男性被験者に対する女性被験者の比は 0.77、その 90%信頼区間は（0.46; 1.28）であった（付録 2.7.2.5.4、Table 8）。薬力学的作用に関するデータについて、男女別の併合解析は行わなかった。

さらに、性別の影響をモデリング解析により評価した。本解析に含められた男性被験者及び女性被験者の数は概ね同程度であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.1.1〕。経口エストロゲンの投与は GH 投与後の GH 曝露量に影響を与えることが知られているため、女性被験者については経口エストロゲンの投与の有無で分類して評価した。

性別及び経口エストロゲンの投与はソマプシタン曝露量に影響を与えることが示された（図 2.7.2.3-18）。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曝露量が小さかった。性別及び経口エストロゲンの投与の影響は、体重に依存しないと考えられた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 8-10B〕。

0.1～8 mg の用量範囲で予測された用量－曝露関係では、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、用量範囲全体にわたり曝露量が小さかった（図 2.7.2.3-20、A）。曝露－反応関係から、ベースラインの IGF-I SD スコアと同様に、ソマプシタン曝露量に対する IGF-I 反応には、男性被験者と女性被験者（経口エストロゲンを投与している女性被験者を含む）でほとんど差がないことが示された（図 2.7.2.3-20、B）。結果として、ソマプシタンの用量が同じ場合、IGF-I 反応は男性被験者より女性被験者で小さく、経口エストロゲンを投与している女性被験者で最も小さかった（図 2.7.2.3-20、C）。したがって、男性と同程度の IGF-I の目標値に到達するためには、女性、特に経口エストロゲンを投与している女性では、より高用量のソマプシタンが必要になると考えられた。



Lines are estimated typical subject relationships using modelling data (population PK and PK/PD models). All profiles are for a reference subject (male, white, 85 kg, age 40 years) except for the investigated covariate.

図 2.7.2.3-20　男女別の用量に対する曝露量（A）、曝露量に対する IGF-I 反応（B）及び用量に対する IGF-I 反応（C）（第 3 相試験のデータに基づく）

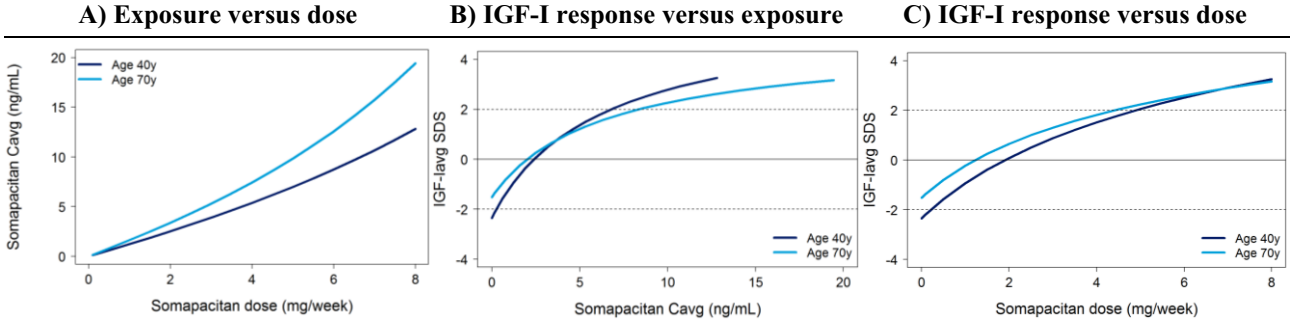
2.7.2.3.3.1.4 年齢

0.08 mg/kg 投与での定常状態における薬物動態の併合データ（臨床薬理試験から得られたデータ）に基づき、65 歳以上（3 例）と 65 歳未満（43 例）の 2 つの年齢グループを比較した結果、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}（いずれも幾何平均）が大きかった〔$AUC_{0\text{-}168h}$ は、65 歳以上の被験者で 2184 ng·h/mL、65 歳未満の被験者で 1873 ng·h/mL、C_{max} は、65 歳以上の被験者で 85.80 ng/mL、65 歳未満の被験者で 50.98 ng/mL（付録 2.7.2.5.4、Table 3）〕。薬力学的作用に関するデータについて、年齢グループ別の併合解析は行わなかった。

さらに、年齢の影響をモデリング解析により評価した。評価対象とした被験者の年齢は、19～77 歳の範囲であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.1.1〕。

65 歳以上と 65 歳未満の 2 つの年齢グループを比較したモデリング解析により、同用量の場合、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で曝露量が大きいことが示された（図 2.7.2.3-18）。

0.1～8 mg の用量範囲で予測された用量－曝露関係では、用量範囲全体にわたり、高齢（70 歳）被験者と比較して非高齢（40 歳）被験者で曝露量が小さかった（図 2.7.2.3-21、A）。また、曝露－反応関係により、非高齢被験者と比較して高齢被験者ではベースラインの IGF-I SD スコアは高いが、ソマプシタンに対する IGF-I 反応は小さいことが示された（図 2.7.2.3-21、B）。結果として、この用量範囲内では IGF-I 反応は非高齢被験者と高齢被験者でほぼ同様であったが、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（図 2.7.2.3-21、C）。



Lines are estimated typical subject relationships using modelling data (population PK and PK/PD models). All profiles are for a reference subject (male, white, 85 kg, age 40 years) except for the investigated covariate.

図 2.7.2.3-21　年齢グループ別の用量に対する曝露量（A）、曝露量に対する IGF-I 反応（B）及び用量に対する IGF-I 反応（C）（第 3 相試験のデータに基づく）

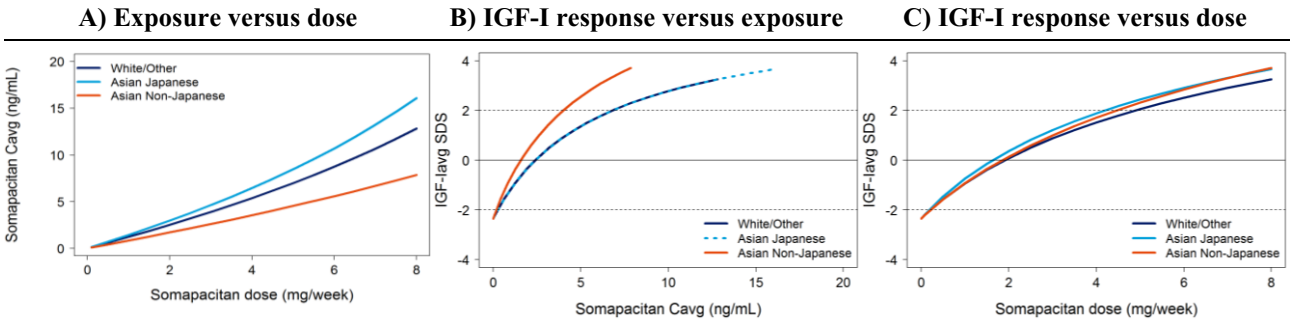
2.7.2.3.3.1.5 人種

臨床薬理試験の 3915 試験の反復投与パートでは、日本人健康被験者と非アジア人健康被験者を比較した。非アジア人被験者はすべて白人であった。当該試験では、体重当たりの用量が同じ場合では、ソマプシタン曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）及び IGF-I 反応（IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）は日本人と非アジア人健康被験者で同様であった（2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.2）。

モデリング解析では、白人（63.0%）、日本人（28.2%）及び非日本人アジア人（8.8%）の 3 つのカテゴリーにより人種の影響を評価した〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.1.1〕。

ソマプシタンの曝露量は、白人被験者と比較して、日本人被験者でやや大きく、非日本人アジア人被験者で小さかった（図 2.7.2.3-18）。このパターンは、曝露量を用量で補正した場合でも、体重によらず一貫して認められた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 8-10D〕。

0.1～8 mg の用量範囲で予測された用量－曝露関係では、曝露量は白人被験者と比較して日本人被験者でやや大きく、非日本人アジア人被験者で最も小さかった（図 2.7.2.3-22、A）。しかし、ソマプシタンの曝露量が同程度の場合では、IGF-I 反応は非日本人アジア人被験者で大きく、曝露－反応関係は日本人と白人被験者で類似していたことから（図 2.7.2.3-22、B）、IGF-I 反応は、用量範囲全体にわたり、人種カテゴリーを通じて同様であった（図 2.7.2.3-22、C）。したがって、モデリング解析に基づき、性別及び経口エストロゲンの投与の影響を考慮した場合、IGF-I の目標値に到達するためには、日本人、白人、及びその他の人種の AGHD 患者で同様の用量が必要となる。



All profiles are for a reference subject (male, white, 85 kg, age 40 years) except for the investigated covariate. White/Other refers to the group that includes Black or African Americans (N=4), Native Hawaiian or other Pacific Islander (N=1), Unknown (N=15) and Others (N=3) (referred to as White in the text).

図 2.7.2.3-22　人種グループ別の用量に対する曝露量（A）、曝露量に対する IGF-I 反応（B）及び用量に対する IGF-I 反応（C）（第 3 相試験のデータに基づく）

2.7.2.3.3.1.6 腎機能障害

4297 試験では、正常な腎機能を有する被験者、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者〔外因性 sinistrin（Inutest®）を濾過マーカーとして用いて測定した GFR に基づいて分類〕又は血液透析を必要とする被験者を対象として、ソマプシタン 0.08 mg/kg 週 1 回の投与を 3 週間で 3 回実施し、腎機能障害が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。さらに、血清クレアチニンを用いて、eGFR 及び CLcr をそれぞれ CKD-EPI 式及び Cockcroft-Gault 式で算出した。

薬物動態及び薬力学的作用のすべての評価は、週 1 回投与を 3 回実施後の血清中プロファイルに基づいて行った。試験デザイン（腎機能のカテゴリーを含む）及び統計解析の詳細については、2.7.2.1.4

及び治験総括報告書〔4297 試験（M 5.3.3.3）〕を参照のこと。薬物動態及び薬力学的作用の結果を以下に要約する。

ソマプシタンの曝露量

定常状態（3 回目の投与実施後）における平均ソマプシタン濃度－時間推移曲線から、正常な腎機能を有する被験者と比較して腎機能障害を有する被験者でソマプシタン濃度が高く、トラフ値も高かった〔図 2.7.2.3-23 及び治験総括報告書、4297 試験（M 5.3.3.3）Table 14.2.4〕。

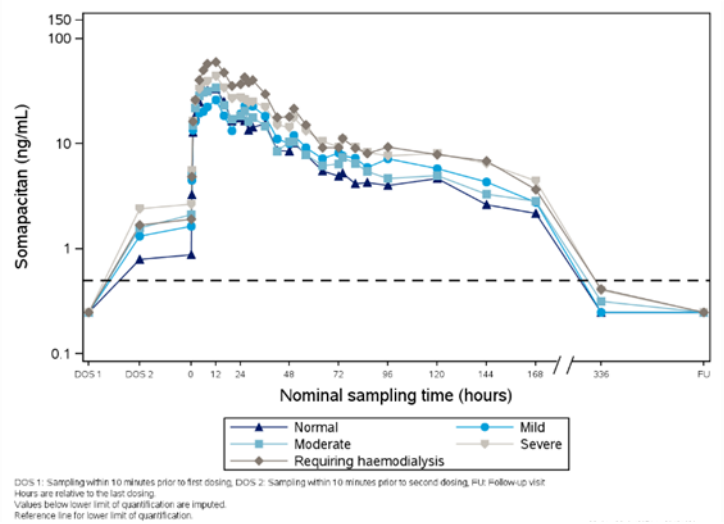


図 2.7.2.3-23　正常な腎機能を有する被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者における平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（4297 試験）

$AUC_{0\text{-}168h}$ は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者のすべての群で大きかったが、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（表 2.7.2.3-11）。

定常状態における $AUC_{0\text{-}168h}$ は、GFR、eGFR 及び CLcr の低下に伴って大きくなる傾向がみられた〔表 2.7.2.3-11 及び 4297 試験（M 5.3.3.3）Section 11.2.1 及び 11.2.2〕。

C_{max} は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者のすべての群で高い傾向がみられたが、その差は小さかった（表 2.7.2.3-11）。

腎機能障害を有する被験者では、GFR の低下と相関して GH のクリアランスが低下することが文献で報告されているが[19]、ソマプシタンでも一致した結果がみられた。

表 2.7.2.3-11　正常な腎機能を有する被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者における $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の統計解析（4297 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI	90% CI	p-value
AUC (0-168h) (ng*h/mL)						
Geometric mean						
Normal	15	13	1566	[1095; 2240]		
Mild	8	8	1956	[1205; 3177]		
Moderate	8	8	1982	[1256; 3127]		
Severe	5	5	2738	[1556; 4819]		
Requiring haemodialysis	8	8	2545	[1587; 4083]		
Ratio						
Mild/Normal			1.25		[0.74 ; 2.11]	0.4794
Moderate/Normal			1.27		[0.77 ; 2.07]	0.4246
Severe/Normal			1.75		[1.00 ; 3.06]	0.1001
Requiring haemodialysis/Normal			1.63		[1.01 ; 2.61]	0.0930
Cmax (ng/mL)						
Geometric mean						
Normal	15	13	38.18	[25.26; 57.69]		
Mild	8	8	49.83	[28.48; 87.19]		
Moderate	8	8	53.38	[31.54; 90.35]		
Severe	5	5	56.22	[29.28; 107.95]		
Requiring haemodialysis	8	8	51.10	[29.62; 88.15]		
Ratio						
Mild/Normal			1.31		[0.71 ; 2.39]	0.4629
Moderate/Normal			1.40		[0.79 ; 2.47]	0.3254
Severe/Normal			1.47		[0.77 ; 2.81]	0.3172
Requiring haemodialysis/Normal			1.34		[0.77 ; 2.32]	0.3749

N: Number of subjects, AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, Cmax: maximum serum concentration, FAS: full analysis set. The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of covariance model with renal function group and gender as factors and log(weight) and age assessed at baseline as covariates allowing for different variation in each renal function group.
Pharmacokinetic endpoints for subject 101026 is based on the median lambda value of the mild renal function group as it cannot be estimated directly due to withdrawal. T½ is not calculated for this subject.

IGF-I 及び IGFBP-3

腎機能障害を有する被験者のすべての群でソマプシタンの曝露量が大きかったことと一致して、IGF-I SD スコアの平均も正常な腎機能を有する被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で大きかった（図 2.7.2.3-24）。定常状態における IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ は、中等度又は重度の腎機能障害の被験者、ならびに血液透析を有する被験者で顕著に大きかった。正常な腎機能を有する被験者に対する腎機能障害を有する被験者における IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比の推定値は、軽度、中等度及び重度の腎機能障害の被験者で、それぞれ、1.14（90%信頼区間：0.90; 1.43）、1.35（90%信頼区間：1.09; 1.66）及び 1.40（90%信頼区間：1.10; 1.78）、血液透析を必要とする被験者で 1.24（90%信頼区間：1.01; 1.52）であった〔治験総括報告書、4297 試験（M 5.3.3.3）Table 11-7〕。

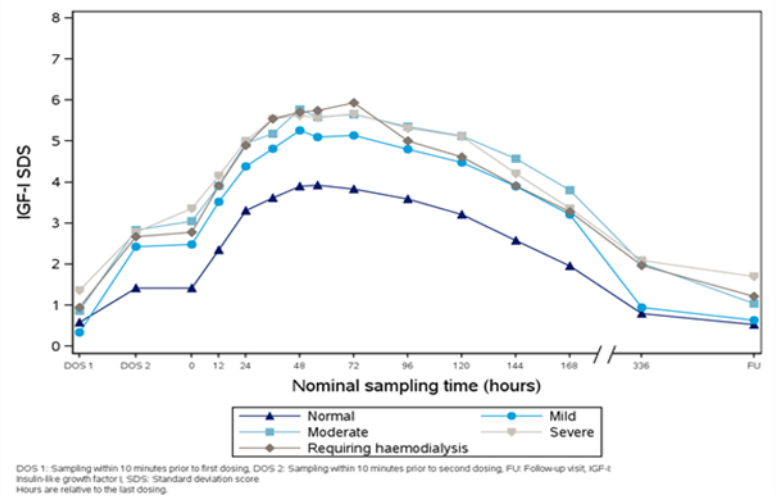


図 2.7.2.3-24　　正常な腎機能を有する被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者における平均 IGF-I SD スコアのプロファイル（4297 試験）

IGFBP-3 SD スコアの平均も腎機能障害を有する被験者のすべての群で大きくなった〔治験総括報告書、4297 試験（M 5.3.3.3）Figure 11-12〕。定常状態における IGFBP-3 の $AUC_{0\text{-}168h}$ は、中等度又は重度の腎機能障害の被験者、ならびに血液透析を有する被験者で顕著に大きくなった。正常な腎機能を有する被験者に対する腎機能障害を有する被験者における IGFBP-3 の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比の推定値は、軽度、中等度及び重度の腎機能障害の被験者で、それぞれ、1.12（90%信頼区間：0.99; 1.27）、1.18（90%信頼区間：1.06; 1.32）及び 1.36（90%信頼区間：1.20; 1.55）、血液透析を必要とする被験者で 1.53（90%信頼区間：1.37; 1.70）であった〔治験総括報告書、4297 試験（M 5.3.3.3）Table 11-8〕。

このように、正常な腎機能を有する被験者と比較して、腎機能障害を有する被験者ではソマプシタンの曝露量は大きくなり、IGF-I 及び IGFBP-3 濃度も上昇した。これらは、重度の腎機能障害の被験者及び血液透析が必要な被験者で最も顕著であった。しかし、ソマプシタンの用量は IGF-I 濃度、安全性及び有効性に基づいて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することは不要と考えられる。

2.7.2.3.3.1.7 肝機能障害

4298 試験では、正常な肝機能を有する被験者及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類により定義）を対象として、ソマプシタン 0.08 mg/kg 週 1 回の投与を 3 週間で 3 回実施し、肝機能障害が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。さらに、ソマプシタン曝露量と血清アルブミン、血清総ビリルビン及び血漿中プロトロンビン時間延長との関連を評価した。

薬物動態及び薬力学的作用のすべての評価は、週 1 回投与を 3 回実施後の血清中プロファイルに基づいて行った。試験デザイン（肝機能のカテゴリーを含む）及び各評価項目における統計解析の詳細については、2.7.2.1.4 及び治験総括報告書〔4298 試験（M 5.3.3.3）〕を参照のこと。

ソマプシタンの曝露量

定常状態（3 回目の投与実施後）におけるソマプシタンの $AUC_{0\text{-}168h}$ は、肝機能障害の程度により影響を受けた。平均ソマプシタン濃度－時間推移曲線は、正常な肝機能を有する被験者及び軽度の肝障害障害の被験者と比較して、中等度の肝機能障害の被験者では高値で推移した（図 2.7.2.3-25）。

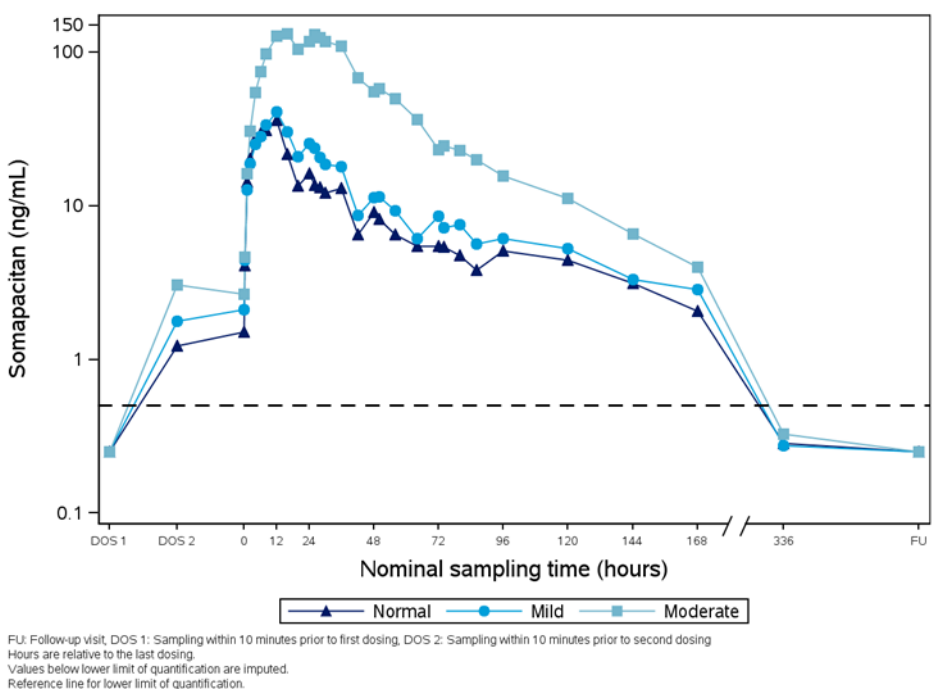


図 2.7.2.3-25　正常な肝機能を有する被験者、ならびに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者における平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（4298 試験）

$AUC_{0\text{-}168h}$ は、正常の肝機能を有する被験者と比較して中等度の肝機能障害の被験者で 4.7 倍大きかったが、軽度の肝機能障害の被験者では正常の肝機能を有する被験者と同程度であった（表 2.7.2.3-12）。

同様に C_{max} は、正常の肝機能を有する被験者と比較して中等度の肝機能障害の被験者で 3.5 倍高かったが、軽度の肝機能障害の被験者では正常の肝機能を有する被験者と同程度であった（表 2.7.2.3-12）。

表 2.7.2.3-12　正常な肝機能を有する被験者、ならびに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者における $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の統計解析（4298 試験）

	N	Estimate	95% CI	90% CI	p-value
AUC (0-168h) (ng*h/mL)					
Geometric mean					
Normal	16	1601	[1139; 2251]		
Mild	9	1722	[1090; 2722]		
Moderate	9	7510	[4803; 11742]		
Ratio					
Mild/Normal		1.08		[0.66 ; 1.75]	0.8017
Moderate/Normal		4.69		[2.92 ; 7.52]	<0.0001
Cmax (ng/mL)					
Geometric mean					
Normal	16	44.90	[29.50; 68.34]		
Mild	9	42.78	[24.33; 75.22]		
Moderate	9	158.26	[91.20; 274.62]		
Ratio					
Mild/Normal		0.95		[0.52 ; 1.74]	0.8920
Moderate/Normal		3.52		[1.97 ; 6.31]	0.0010

N: Number of subjects in the full analysis set, AUC: Area under the curve, Cmax: Maximum serum concentration of somapacitan, CI: Confidence interval
The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of covariance model with hepatic function group and gender as factors and log(weight) and age assessed at baseline as covariates allowing for different variation in each hepatic function group.

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〔治験総括報告書、4298 試験（M 5.3.3.3）Section 11.4〕。

IGF-I 及び IGFBP-3

ベースライン時と定常状態いずれにおいても、正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では、IGF-I SD スコアの平均が小さかった（図 2.7.2.3-26）。正常な肝機能を有する被験者と比較して、中等度の肝機能障害の被験者では IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ は小さく、比の推定値は 0.75（90%信頼区間：0.60; 0.95）であった〔治験総括報告書、4298 試験（M 5.3.3.3）Table 11-5〕。

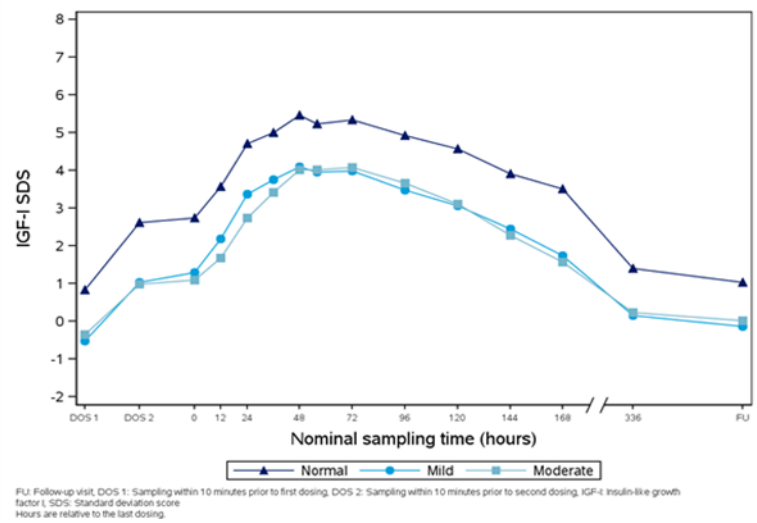


図 2.7.2.3-26　正常な肝機能を有する被験者、ならびに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者における平均 IGF-I SD スコアのプロファイル（4298 試験）

IGFBP-3 SD スコアの平均も、ベースライン時と定常状態いずれにおいても、正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者で小さかった〔治験総括報告書、4298 試験（M 5.3.3.3）EOT Figure 14.2.32〕。正常な肝機能を有する被験者と比較して、中等度の肝機能障害の被験者では IGFBP-3 の $AUC_{0\text{-}168h}$ は小さく、比の推定値は 0.68（90%信頼区間：0.57; 0.81）であった〔治験総括報告書、4298 試験（M 5.3.3.3）Table 11-8〕。

いずれの肝機能分類においても IGF-I 及び IGFBP-3 のベースラインから上昇がみられ、その程度は正常な肝機能を有する被験者と肝機能障害を有する被験者で同程度であった。

このように、ソマプシタンの曝露量は、正常な肝機能を有する被験者と比較して、肝機能障害を有する被験者では大きくなったが、IGF-I 及び IGFBP-3 濃度は低下した。ソマプシタンの曝露量が大きくなったにも関わらず、IGF-I 及び IGFBP-3 濃度が低下したことから、肝機能障害を有する患者で十分な治療効果を得るためには、正常な肝機能を有する患者と比較して、より高用量のソマプシタンが必要であると考えられる。しかし、ソマプシタンの用量は IGF-I 濃度、安全性及び有効性に基づいて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することは不要と考えられる。

GHBP 濃度

GHBP 濃度の違いがソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用に影響を与えるか否かの知見を得るため、3 つの程度の異なる肝機能を有する被験者で GHBP 濃度の比較を探索的に行った。

血漿中 GHBP 濃度は安定して推移しており、正常な肝機能を有する被験者、ならびに軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者で同程度であった。正常な肝機能を有する被験者に対する軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者における GHBP 濃度の $AUC_{0\text{-}168h}$ の比の推定値は、それぞれ 0.96

（90%信頼区間：0.86; 1.07）及び 0.98（90%信頼区間：0.88; 1.09）であった〔治験総括報告書、4298 試験（M 5.3.3.3）Table 11-9〕。したがって、正常な肝機能を有する被験者と肝機能障害を有する被験者間の薬物動態及び薬力学的作用の違いを、GHBP 濃度の違いから説明することはできなかった。

2.7.2.3.3.2　外因性民族的要因

2.7.2.3.3.2.1 薬物相互作用

ソマプシタンは、hGH に類似した分子構造を有し、hGH に類似した GH 受容体への結合を介した作用機序ならびに薬力学的作用を有している（2.7.2.1.1 及び 2.7.2.3.2）。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。

医薬品の潜在的な薬物相互作用はその消失機序に依存し、タンパク質性医薬品はヒトシトクロム P450（CYP450）の直接的な阻害剤ではないとされている[20]。

ソマプシタンは、分子量約 23.3 kDa の比較的大きなタンパク質性医薬品であり、アルブミンに共有結合する結合部位を有する。分子の大きさからみて、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ている。さらに、ソマプシタンの主な消失機序は、標的介在性の消失によると考えられる。そのため、ソマプシタンが CYP450 の活性や発現を直接変化させる可能性は低いと考えられる。最後に、ソマプシタンの GH ペプチド骨格は、市販の hGH（ソマトロピン）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（101 位におけるロイシンがシステインに置換）のみであり、両者は非常に類似している。

非臨床開発プログラムの一部として、ソマプシタンが CYP450 の活性及び発現に影響を与える可能性を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。

In vitro では、いずれの動物種の培養肝細胞（マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞）でもソマプシタンの代謝は認められなかったため、ソマプシタンの *in vitro* での肝代謝を動物種間で比較することができなかった（Module 2.6.4.5.1）。

In vivo では、高用量のソマプシタンをラット及びサルに投与したところ（13 週間及び 26 週間の慢性毒性試験）、CYP450 の活性の変化が認められた（Module 2.6.4.7）。CYP450 のアイソフォームの構成及び発現は動物種間で保存されておらず[21]、動物からヒトへの外挿は難しいため、これらの知見の臨床的意義は不明である。しかし、hGH がヒト CYP450 活性の変化を誘導する可能性があるという報告があり、市販の GH 製剤のクラスラベリングでは、CYP450 の基質との併用療法について注意喚起がなされている[22]。

2.7.2.3.1.10 で述べたように、ソマプシタンの主代謝物のいくつかは、ソマプシタンのペプチド部分がタンパク質分解により広範囲に切断された結果生じたものである。ソマプシタンのこれらの代謝物は GH 受容体に結合することができず、作用には寄与しないと考えられる。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でも記載されており、ソマプシタンにも当該記載が適用されると考えられる。

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。

上記に基づく科学的な妥当性を考慮すると、薬物相互作用に特化した試験を実施する必要はないと考えられ、この見解は FDA にも支持されている（2016 年 9 月 8 日に実施された FDA との協議に基づく）。

以上より、ソマプシタンが他のソマトロピン（hGH）製剤と異なる薬物相互作用を有することは示唆されず、ソマプシタンの潜在的な薬物相互作用は、以下に示すような GH 製剤の薬物相互作用と同様であると考えられる。

- 11β-水酸化ステロイド脱水素酵素 1 型（11βHSD-1）阻害薬。糖質コルチコイドの投与開始又は増量が必要となる可能性がある。
- CYP450 により代謝される薬剤。CYP450 肝酵素により代謝される化合物のクリアランスを変化させる可能性がある。
- 経口エストロゲン薬。hGH と同様に血清 IGF-I 反応を減少させる可能性がある。
- インスリン及びその他の血糖降下薬。特に高用量の場合、インスリン感受性を低下させる可能性がある。

上記の薬剤をソマプシタンと併用する場合は、必要に応じて適切に用量を調整できるよう、慎重なモニタリングを実施する必要がある。

2.7.2.3.3.2.2 経口エストロゲンの投与

経口エストロゲンを投与している女性は、男性と同程度の IGF-I 反応を得るためにより高用量が必要になると考えられる（2.7.2.3.3.1.3）。

2.7.2.3.3.3 内因性及び外因性民族的要因の検討の要約

臨床薬理試験で得られた薬物動態の併合データに基づくサブグループでの評価より、女性被験者より男性被験者で、非高齢被験者（65 歳未満）より高齢被験者（65 歳以上）でソマプシタンの曝露量が大きくなることが示された。薬力学的作用に関するデータについて、男女別又は年齢別の併合解析は行わなかった。

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。

0.1～8 mg/週の臨床用量範囲を用いた第 3 相試験における、体重、性別、経口エストロゲンの投与、年齢及び人種がソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応に与える影響をモデリング解析により評価した。

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 スコアが高く、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かった。

性別及び経口エストロゲンの投与は、女性でのソマプシタン曝露量に影響を与えることが示された。特に、経口エストロゲンを投与している女性では、体重に関係なく男性より曝露量が小さかった。IGF-I 反応についても同じ傾向がみられるため、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。

年齢もソマプシタン曝露量に影響を与え、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。そのため、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。

人種の影響の検討では、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。

ソマプシタンの曝露量は、腎機能障害を有する患者で大きくなり、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。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。IGF-I 濃度の上昇はわずかであり、臨床現場ではソマプシタンの投与は低用量から開始し、その後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。

ソマプシタンの曝露量は、肝機能障害を有する被験者で大きくなり、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。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、ソマプシタン投与後にみられた 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。IGF-I 濃度の低下はわずかであり、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。

ソマプシタンは、比較的大きなタンパク質性医薬品であり、主に標的介在性の消失によって消失する可能性が高く、CYP450 の活性及び発現に直接影響する可能性は低いと考えられる。さらに、ソマプシタンのペプチド骨格は、市販の hGH（ソマトロピン）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いる。そのため、ソマプシタンの薬物相互作用は、hGH（ソマトロピン）製剤のクラスラベリングと共通の表示が適切であると考えられる。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 抗体

5 つの臨床薬理試験及び 3 つの第 3 相試験では、健康成人被験者及び AGHD 患者へのソマプシタン投与後に抗ソマプシタン抗体は検出されなかった（Module 2.7.3.5.2）。

免疫原性の詳細については、Module 2.7.1.1.3.4 及び Integrated summary of immunogenicity（M 5.3.5.3）を参照のこと。

2.7.2.4.2 心電図

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可能性について検討した。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可能性に関する臨床的評価について」[23]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。[redacted]

4054 試験の主要試験期間では、スクリーニング来院、投与後 25 週（来院 13）及び投与後 35 週（来院 15、wash-out 後の来院）、延長期間では、投与後 64 週（来院 26）及び投与後 88 週（来院 29、事後調査来院）で、標準的な 12 誘導心電図検査を実施した〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）Section 9.5.1 及び Section 9.5.9.2〕。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。C_{max} 到達時点での心電図の評価は、治験実施計画書の改訂により追加した〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）Section 9.8.1〕。心電図の臨床的評価を治験責任医師が実施し、さらに、解釈の一貫性を確保するために[redacted]による中央判定を行った。

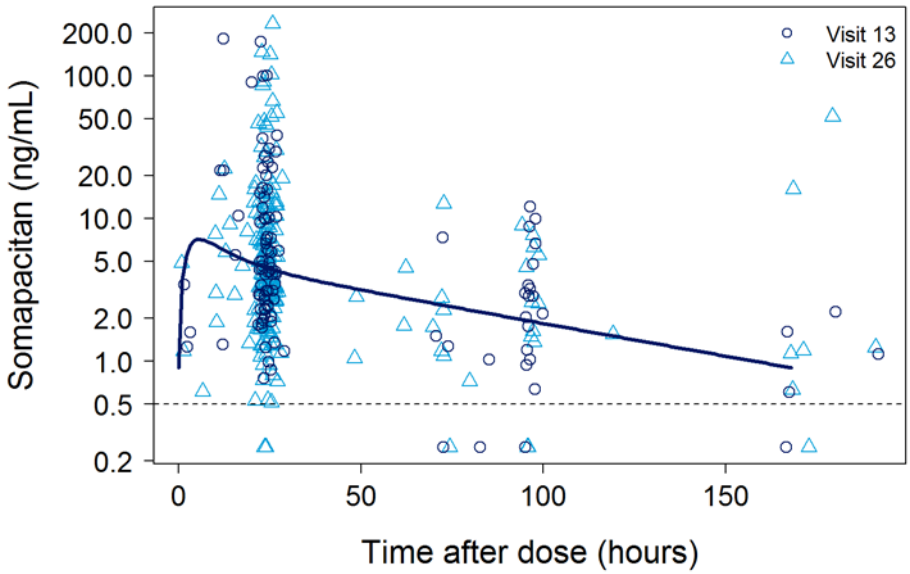
QTc データの評価では以下を検討した：

- C_{max} 到達時点に近い 2 回の来院における最終投与からの経過時間に対するソマプシタン濃度の散布図
- 来院ごとの QTc 間隔の絶対値及び QTc 間隔のベースラインからの変化量の箱ひげ図
- C_{max} 到達時点に近い来院におけるソマプシタン濃度に対する QTc 間隔のベースラインからの変化量の散布図
- QTc 間隔の絶対値のカテゴリー別の要約
  - QTc 間隔が 450 msec 超
  - QTc 間隔が 480 msec 超
  - QTc 間隔が 500 msec 超
- QTc 間隔のベースラインからの変化量：
  - ベースライン値からの QTc 間隔延長が 30 msec 超

– ベースライン値からの QTc 間隔延長が 60 msec 超

QTc 間隔は、Fridericia 法の補正式及び Bazett 法の補正式により心拍数で補正した。ICH E14 Q&As (R3), Q1.5, 2016[24]によると、Bazett 法の補正式は成人においては劣った補正方法であるため、Fridericia 法で補正した値（QTcF）を用いて評価を行った。

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。図 2.7.2.4-1 に示すように、被験者の大多数が、投与後 24 時間付近又はそれ以前、すなわちソマプシタンの C_{max} 到達が予測される時間内に来院していた。AGHD 患者を対象とした臨床薬理試験（3947 試験）では、定常状態におけるソマプシタンの t_{max} の中央値は、0.02～0.12 mg/kg/週の用量範囲で 4.0～12 時間の範囲であった（表 2.7.2.3-2）。図 2.7.2.4-1 には、第 3 相試験における用量調整後の維持用量（平均で 2.4 mg/週）で予測されるソマプシタン濃度推移プロファイルを重ねて表示した。モデリング解析に基づくと、C_{max} には投与後 6 時間付近で到達すると予測された〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.1〕。

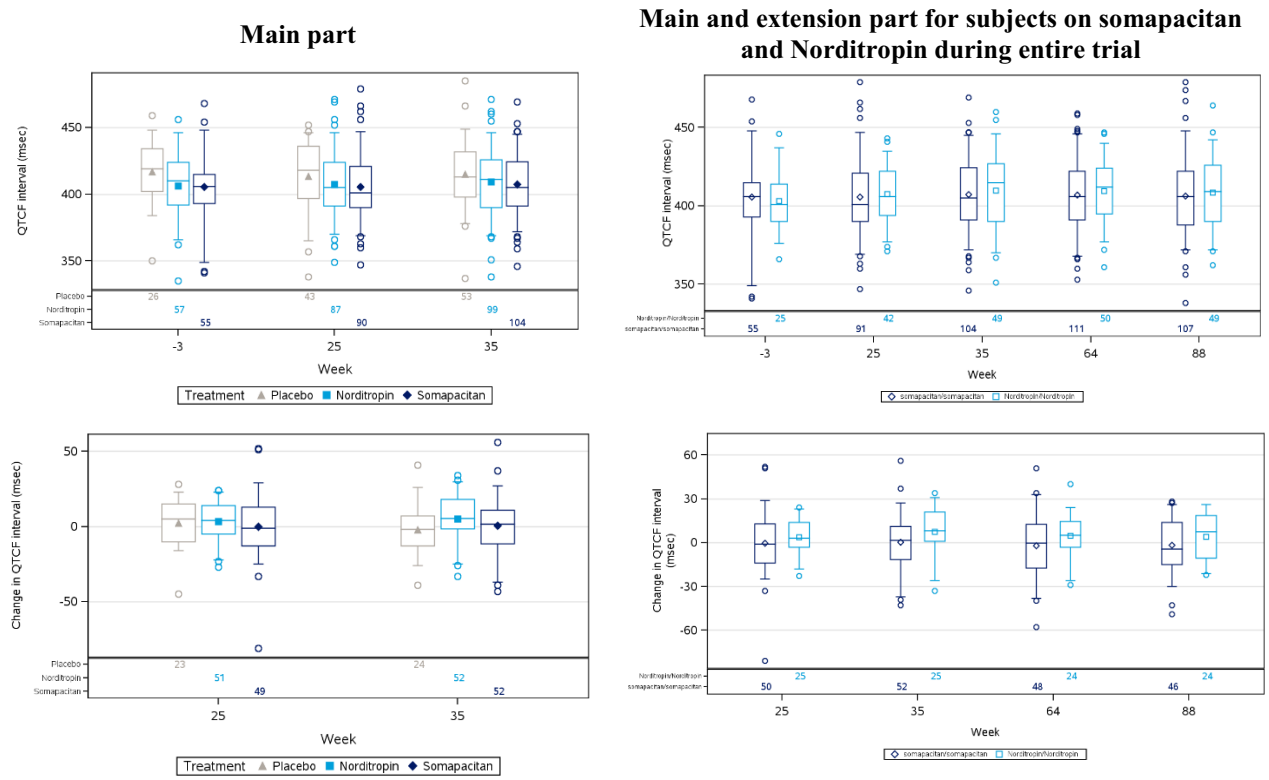


Points are individual somapacitan concentrations measured at visit 13 and visit 26 in trial 4054. Four samples with missing or ambiguous dosing record prior to sample are not included. The line is the geometric mean of individual predictions in the fixed dose periods after titration as observed in phase 3 (average dose 2.4 mg weekly). Dotted line denotes the lower limit of quantification for somapacitan.

図 2.7.2.4-1　心電図実施時のソマプシタン濃度（モデルにより予測される最高血中ソマプシタン濃度を重ねて表示）（4054 試験）

来院ごとの 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平均（図 2.7.2.4-2）より、AGHD 患者において、プラセボ群及びノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で 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、QTcF 間隔が 450 msec 超又はベースライ

ンからの変化が 50 msec 超であった被験者はソマプシタン群で少数であったが、ノルディトロピン群と比較してやや多かった。



Observed data. Mean (triangle, square, diamond), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box); outliers (circles); 5th and 95th percentiles (whiskers). Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

図 2.7.2.4-2　　QTcF 間隔の絶対値（上）及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量（下）（来院及び投与群別）（4054 試験）

来院ごとの QTcF 間隔の絶対値（表 2.7.2.4-1）及び対応する来院ごとの QTcF 間隔のベースラインからの変化量（表 2.7.2.4-2）のカテゴリー別の要約でも、プラセボ群及びノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で QTcF 延長のリスクが大きくなることは示唆されなかった。

- すべての投与群において、被験者の大多数（96%超）の QTcF 間隔は 450 msec 以下であり、QTcF 間隔が 500 msec を超える被験者はいなかった。
- プラセボ群の 1 例は、QTcF 間隔が 481～500 msec であった。当該被験者では QTcF 間隔がベースラインから 26 msec 延長した。QTcF 間隔が 480 msec 超へ延長したことは、当該被験者が使用した併用薬（活動電位持続時間を延長させることが知られている抗不整脈薬であるアミオダロン）に起因している可能性が考えられた。

- すべての投与群において、被験者の大部分（96%以上）で、QTcF 間隔のベースラインからの変化量は 30 msec 以下であり、QTcF 間隔の増加が 60 msec を超えた被験者はいなかった。

表 2.7.2.4-1　　QTcF 間隔の絶対値のカテゴリー別の要約（4054 試験）

	<=450 msec N (%)	450< msec <=480 N (%)	480< msec <=500 N (%)	>500 msec N (%)
Placebo exposure				
- Visit 13	42 (97.7)	1 (2.3)	0	0
- Visit 15	51 (96.2)	1 (1.9)	1 (1.9)	0
Norditropin exposure				
- Visit 13	83 (95.4)	4 (4.6)	0	0
- Visit 15	95 (96.0)	4 (4.0)	0	0
- Visit 26	52 (100.0)	0	0	0
- Visit 29	48 (98.0)	1 (2.0)	0	0
somapacitan exposure				
- Visit 13	87 (95.6)	4 (4.4)	0	0
- Visit 15	102 (98.1)	2 (1.9)	0	0
- Visit 26	207 (97.2)	6 (2.8)	0	0
- Visit 29	199 (96.1)	8 (3.9)	0	0

N: Number of subjects with an ECG assessment

表 2.7.2.4-2　　QTcF 間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー別の要約（4054 試験）

Change from baseline	<=30 msec N (%)	30< msec <=60 N (%)	>60 msec N (%)
Placebo exposure			
- Visit 13	23 (100.0)	0	0
- Visit 15	23 (95.8)	1 (4.2)	0
Norditropin exposure			
- Visit 13	51 (100.0)	0	0
- Visit 15	50 (96.2)	2 (3.8)	0
- Visit 26	24 (96.0)	1 (4.0)	0
- Visit 29	24 (100.0)	0	0
somapacitan exposure			
- Visit 13	48 (96.0)	2 (4.0)	0
- Visit 15	50 (96.2)	2 (3.8)	0
- Visit 26	91 (96.8)	3 (3.2)	0
- Visit 29	89 (97.8)	2 (2.2)	0

N: Number of subjects with an ECG assessment

最後に、心電図及びソマプシタン濃度測定を、ソマプシタンの C_{max} 到達時点に近い来院 13 及び 26 で実施したところ、これらの時点での 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（図 2.7.2.4-3）。

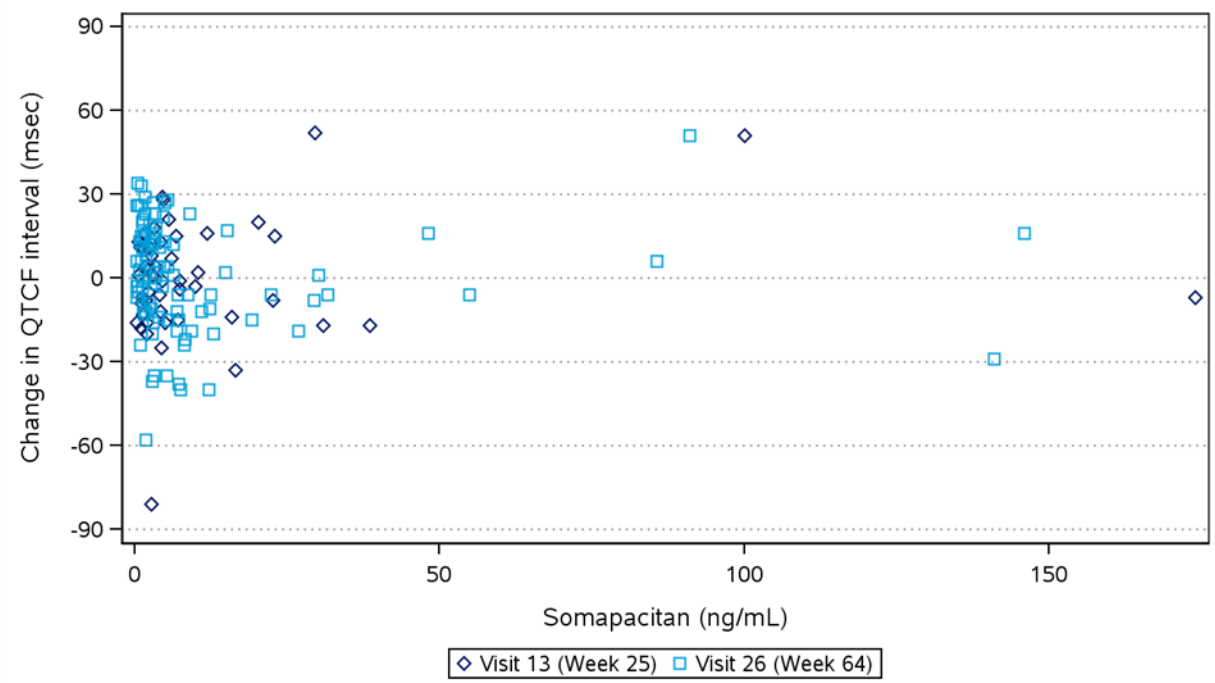


図 2.7.2.4-3　来院 13 及び 26 におけるソマプシタン濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量（心電図実施前にソマプシタンの投与を受けた被験者を含む）（4054 試験）

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の結果については、Module 2.7.4.4.2 に記述する。これらの結果より、安全性シグナルを示唆する所見は得られなかった。

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 Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, Draft Guidance. 22 Mar 2010.
4 European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function (EMA/CHMP/83874/2014). 17 Dec 2015.
5 FDA Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 2003.
6 EMA guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.
7 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Cinical Practice E6. Geneva, Switzerland. 01 May 1996.
8 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.
9 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.
10 Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(5):1621-34.
11 Bidlingmaier M, Friedrich N, Rebecca T, Emeny JS, Wolthers OD, Roswall J, et al. Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1712-21.
12 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.
13 European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1). 20 January 2010.
14 Katz J, Bonorris G, Sellers AL. Extravascular albumin in human tissues. Clinical Science. 1970;39:725-9.
15 Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharmaceutical research. 1993;10(7):1093-5.
16 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.
17 Novo Nordisk A/S. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Apr 2018.
18 Novo Nordisk A/S. Norditropin® (somaptropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Feb 2018.
19 Kaskel F. Chronic renal disease: A growing problem. Kidney International. 2003;64:1141-51.
20 Zhou H, Meibohm M. Drug interactions for therapeutic proteins: a journey just beginning. In: Zhou and Meibohm, editors. Drug-drug interactions for therapeutic biologics. 1st edition ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 1-4.

[21] Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):875-94.

[22] Huang SM, Zhao H, Lee JI, Reynolds K, Zhang L, Temple R, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(4):497-503.

[23] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.

[24] 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.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.2.5 付録

1. ヒト生体試料を用いた *in vivo* 及び *in vitro* 試験の叙述

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

Table of contents **2**

List of abbrevations **3**

1 Summary of individual *in vivo* and *in vitro* studies with human biomaterials **4**

1.1 Study 211127: *In vitro* plasma protein binding 4
1.2 Study 211343: *In vitro* metabolism in hepatocytes 5
1.3 Study 311850: Cross-species comparison of plasma metabolic profiles 6
1.4 Study 301202: Metabolite profile analysis (material from trial 4237) 7
1.5 Study 307681: Metabolite structure characterisation in human plasma and urine samples (material from trial 4237) 8
1.6 Study 310819: Metabolite analysis (rat vs human) (material from trial 4298) 9

List of abbrevations

AUC	area under the curve
C_{max}	maximum concentration
CI	confidence interval
CTD	common technical document
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
F	female
Frel	relative bioavailability
fμ	percentage fraction unbound
HAS	human serum albumin
HPLC	high performance liquid chromatography
K_D	dissociation constant
M	male
SD	standard deviation
SPR	surface plasmon resonance

1 Summary of individual *in vivo* and *in vitro* studies with human biomaterials

1.1 Study 211127: *In vitro* plasma protein binding

Study Title: *In vitro* binding to mouse, rat, rabbit, pig, monkey and human plasma proteins	**Location in CTD:** 5.3.2.1 **Study ID:** 211127
Study system: Surface plasmon resonance (SPR) biosensor technology was used to determine a dissociation constant, K_D, and percentage fraction unbound of somapacitan in each species of plasma	
Target entity: Somapacitan, batch no. 001056457-3	
Test system: Pooled EDTA plasma from at least five male and five female CD-1 mice, Sprague Dawley rats, Wistar Hannover rats, cynomolgus monkeys and humans as well as from female New Zealand White rabbits and female LYD (Landrace/Yorkshire/Duroc) pigs	
Metbod: SPR technology, using a Biacore T200 instrument, was used to investigate binding between somapacitan and plasma proteins. Somapacitan was immobilised to flow cells of CM5 sensor chips. Plasma was passed over the flow cells in nine dilutions in the range of 0.005%-10%. Binding assays were run at 37°C. A kinetic analysis based on the 1:1 binding model was performed to determine the dissociation constant, K_D, and percentage fraction unbound of somapacitan in each pool of plasma.	

Species	Gender	N	Fraction unbound (%)			Plasma albumin K_D (µM)[a]		
			Mean	**±**	**SD**	**Mean**	**±**	**SD**
Mouse (CD-1)	M	6	0.020	±	0.008	0.08	±	0.03
	F	6	0.011	±	0.003	0.04	±	0.01
Rat (Wistar Hannover)	M	6	0.129	±	0.181	0.55	±	0.77
	F	6	0.508	±	0.034	2.37	±	0.16
Rat (Sprague Dawley)	M	6	0.017	±	0.008	0.07	±	0.03
	F	6	0.030	±	0.010	0.13	±	0.04
Rabbit (New Zealand White)	F	6	0.012	±	0.001	0.05	±	0.00
Pig (LYD)	F	8	0.862	±	0.147	4.44	±	0.76
Monkey (Cynomolgus)	M	6	0.022	±	0.006	0.10	±	0.03
	F	8	0.019	±	0.002	0.09	±	0.01
Human	M	6	0.026	±	0.004	0.14	±	0.02
	F	6	0.051	±	0.044	0.28	±	0.24

[a]Assuming all 1:1 binding of somapacitan in plasma was to albumin. Concentration of albumin was determined for each pool of plasma.
Additional Information: The majority of somapacitan was bound to plasma constituents with more than 99% bound for all species.[1)] [Tissue]/[Plasma]

1.2 Study 211343: *In vitro* metabolism in hepatocytes

Study Title: [^{3}H]-Somapacitan: Metabolism in mouse, rat, monkey and human hepatocytes, a cross-species comparison **Location in CTD:** 5.3.2.2

Study ID: 211343

Species **Test concentrations**	Sprague Dawley rats, CD-1 mouse, Cynomolgus monkey and human hepatocytes 10nM and 1µM somapacitan incubated with 1.0 x 10^6 hepatocyte cells/ml in monolayers. Incubation buffer: Williams E medium supplemented with 1 nM insulin, 0.1 µM dexamethasone, 2 mM glutamine, 50µg/ml gentamicin and 5% foetal bovine serum (FBS).
Time Points	Monolayers with hepatocytes were incubated in CO_2 incubator for 4, 24 and 48 hours at 37°C.
Samples	Acetonitrile was added to the test solution from the incubation (1:5) and centrifuged prior to analysis. Acetonitrile was added to the cells (0.1 ml to each well) in order to extract drug related material, mixed with Williams E medium (1:3) and centrifuged prior to analysis.
Analytical method	The hepatocyte samples were analysed by HPLC with radioactivity detection
Results	No metabolic turn-over of somapacitan was observed in any of the hepatocyte incubations and consequently the hepatic *in vitro* metabolism of somapacitan was not possible to compare across species

1.3 Study 311850: Cross-species comparison of plasma metabolic profiles

Study Title: Cross-species comparison of metabolite profiles from rat, monkey and human plasma

Location in CTD: 4.2.2.4

Study ID: 311850

Species and gender:	Han Wistar rat, cynomolgus monkey, healthy human subjects
Doses of [^{3}H]-somapacitan:	Rat: 9 mg/kg and 56 MBq/kg; Monkey: 0.6 mg/kg and 14 MBq/kg; Human: 6 mg and 20 MBq per subject
Vehicle:	Rat: 1.55 mg/mL histidine, 36 mg/mL mannitol, 21 mg/mL sucrose, pH 7 Monkey: 0.68 mg/mL histidine, 1.0 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol , 4.0 mg/mL phenol, pH 6.8 Human: 0.68 mg/mL histidine, 0.83 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol , 4.0 mg/mL phenol, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous single dose
Assay/methods:	HPLC analysis with radiochemical detection
Gender / Number of animals:	Male Rat (n=1), male monkeys (n=3) and male humans (n=7)
Sampling:	Rat plasma 36 h, monkey plasma 120 h (pool of 3 samples), human plasma 32 h (pool of 7 samples)

	Retention time (min)			
Human plasma peaks	**Rat (36 h)**	**Monkey (120 h)**	**Human (32 h)**	**Matching peaks (human vs animals)**
P1	3.2	3.2	3.2	X
P2	48.8	49.2	48.8	X
P3	55.8	55.8	56.2	X
[a]P4	-	-	-	-
P5	65.5	65.5	65.5	X
Somapacitan	66.5	66.5	66.8	X

[a]The minor human metabolites P4 was 0.078% of the total AUC of circulating metabolites and was not in scope for nonclinical characterisation (<10% of total AUC).

1.4 Study 301202: Metabolite profile analysis (material from trial 4237)

Study Title: Metabolite profile analysis of human plasma, urine and faeces collected from healthy male subjects following single subcutaneous administration of [^{3}H]-somapacitan in Trial NN8640-4237

Location in CTD: 5.3.3.1
Study ID: 301202

Species and gender:	Healthy human male subjects
Dose:	6 mg and 20 MBq of [^{3}H]-somapacitan per subject
Vehicle:	Histidine 0.68 mg/mL, poloxamer 188, 0.83 mg/mL, mannitol 44 mg/mL, phenol 4.0 mg/mL, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous single dose
Assay/methods:	HPLC analysis with radiochemical detection
Gender / Number of subjects:	7M
Sampling:	Plasma from 9 time points, 0 to 504 h post-dose, were selected and pooled per time point (plasma from 7 subjects in each pool)

			Concentrations (nmol/L)								
Plasma peak components (metabolite names in brackets)	**mean retention time (min)**	**[A]relative retention time**	**0 h**	**8 h**	**16 h**	**32 h**	**48 h**	**96 h**	**168 h**	**336 h**	**504 h**
P1	3.2	0.05	0.00	-	-	0.127	0.144	0.142	0.162	0.108	0.0596
P2 ([B]M1 + M1B)	48.9	0.73	0.00	-	-	0.0762	0.0718	0.0569	0.0941	0.0740	0.0503
P3	56.2	0.84	0.00	-	-	0.0511	0.0574	0.0447	0.0523	-	-
P4	64.8	0.97	0.00	-	0.0552	-	-	-	-	-	-
P5	65.5	0.98	0.00	-	0.0426	0.0511	-	-	-	-	-
Somapacitan	66.8	1.00	0.00	2.64	4.16	3.56	0.727	0.191	0.104	-	-

PHARMACOKINETICS

Plasma peak components	**C_{max} (nmol/L)**	**t_{max} (h)**	**t_{last} (h)**	**C_{last} (nmol/L)**	**AUC_{last} (h*nmol/L)**	**% of AUC_{last}**
P1	0.162	168	504	0.0596	57.8	21
P2 ([B]M1 + M1B)	0.0941	168	504	0.0503	34.9	12
P3	0.0574	48	168	0.0523	7.22	2.6
P4	0.0552	16	16	0.0552	0.221	0.078
P5	0.0511	32	32	0.0511	0.920	0.33
Somapacitan	4.16	16	168	0.104	167	59

[A]Ratio between retention times for the metabolite and somapacitan peaks (66.8 min)
[B]The metabolites in peak P2 were structurally identified and named M1 and M1B in Study 307681.

1.5 Study 307681: Metabolite structure characterisation in human plasma and urine samples (material from trial 4237)

Study Title: Structure characterisation of metabolites in plasma and urine collected from healthy human male subjects in Trial NN8640-4237

Location in CTD: 5.3.3.1

Study ID: 307681

Species and gender:	Healthy human male subjects
Dose:	6 mg and 20 MBq of [^{3}H]-somapacitan per subject
Vehicle:	Histidine 0.68 mg/mL, poloxamer 188, 0.83 mg/mL, mannitol 44 mg/mL, phenol 4.0 mg/mL, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous
Assays/methods	Analysis of HPLC fractions of plasma and urine samples with UPLC-MS and UPLC-RAM, and processing of mass spectrometry data with MassLynx v4.1 software for calculation of the mono isotopic molecular weights
Number of subjects	7
Sampling times	Pooled plasma and pooled urine from samples collected 32-168 h and 72-96 h post-dose, respectively.

Biologic matrix	**Metabolite/ test substance** (peak names in brackets)	**[A]MS-peak retention time (min)**	**[A]Radio-peak retention time (min)**	**Mass of protonated ion**	**Type of ion and charge state**	**[B,C,D]Obtained mass in neutral state (amu)**	**Chemical formula from proposed structure**	**Mass of proposed structure (amu)**	**[E]Mass Accuracy (ppm)**
Plasma	**M1** (P2)	22.57	22.33	1611.7577	[B] $[M+H^+]^+$	1610.7504	$C_{66}H_{114}N_{16}O_{26}S_2$	1610.7532	1.7
	M1B (P2)	23.55	23.33	1612.7396	[B] $[M+H^+]^+$	1611.7323	$C_{66}H_{113}N_{15}O_{27}S_2$	1611.7372	3.0
	M1B isomer (P2)	23.08	[F]23.33	1612.7394	[B] $[M+H^+]^+$	1611.7321	$C_{66}H_{113}N_{15}O_{27}S_2$	1611.7372	3.2
	Somapacitan	36.71	37.00	NA	[D] M	23305.40	$C_{1038}H_{1609}N_{273}O_{319}S_9$	23305.43	1.3
Urine	**M4** (U2)	11.03	11.00	308.1286	[C] $[M+H^+]^+$	307.1213	$C_{11}H_{21}N_3O_5S$	307.1202	-3.6
				330.1072	[C] $[M+Na^+]^+$	307.1174	$C_{11}H_{21}N_3O_5S$	307.1202	9.1
				346.0864	[C] $[M+K^+]^+$	307.1227	$C_{11}H_{21}N_3O_5S$	307.1202	-8.1
	M5 (U7)	15.25	15.33	453.2040	[C] $[M+H^+]^+$	452.1967	$C_{17}H_{32}N_4O_8S$	452.1941	-5.7

[A]Matching retention times from radio- and MS-peaks (within an acceptable time difference of <0.3 min)

[B]Monoisotopic mass of $[M+H^+]^+$ ions obtained from MS data following MaxEnt3 deconvolution of multiply charged positive ions

[C]Monoisotopic mass of M from $[M+H^+]^+$, $[M+Na^+]^+$ or $[M+K^+]^+$ ions, after subtracting the mass of 1.0073 amu (H^+), 22.9898 amu (Na) or 38.9637 amu (K)

[D]Average mass of M obtained from MS data following MaxEnt1 deconvolution of multiply charged positive ions

[E]Mass accuracy = [(matched mass - M)/matched mass] × 10^6

[F]Most likely detected in the same radio-peak as M1B

Ultra performance chromatography with mass spectrometry (UPLC-MS) and with radioactivity monitoring (UPLC-RAM)

1.6 Study 310819: Metabolite analysis (rat vs human) (material from trial 4298)

Study Title: Metabolite analysis in rat plasma and human serum from healthy subjects in clinical Trial: NN8640-4298

Location in CTD: 5.3.3.1

Study ID: 310819

Species and gender:	Male Han Wistar rat, healthy male and female human subjects
Dose:	Rat: 4 mg/kg twice weekly; Human: 0.08 mg/kg once weekly
Vehicle:	Rat: 20 mg/mL Glycine, 2 mg/mL mannitol, 2.4 mg/mL $NaHCO_3$, pH 8.2 Human: 0.68 mg/mL histidine, 0.83 mg/mL poloxamer 188, 44 mg/mL mannitol , 4.0 mg/mL phenol, pH 6.8
Route of Administration:	Subcutaneous
Assay/methods:	Quantitative analysis with LC-MS/MS (liquid chromatography and mass spectrometry with collision induced dissociation) LLOQ: 0.01 nmol/L (human assay) and 0.1 nmol/L (rat assay)
Gender / Number of subjects:	Male Human: pools from 7 male and 1 female subjects (representative samples for human male serum) Female Human: pools from 7 female subjects Male rat: pools from male rats (n=12)
Sampling:	Rat plasma and human serum at time points specified in the table

	Concentration (nmol/L)											
	Male Human						**Female Human**					
Dosing day	**1**	**15**	**17**	**19**	**20**	**22**	**1**	**15**	**17**	**19**	**20**	**22**
Time after dosing (h)	**0**	**0**	**48**	**96**	**120**	**168**	**0**	**0**	**48**	**96**	**120**	**168**
Metabolite name												
M1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	**0.0515**	<0.01	<0.01
M1B	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

	Concentration (nmol/L)			
	Male Rat			
Dosing day	**1**	**1**	**15**	**28**
Time after dosing (h)	**0**	**24**	**24**	**24**
Metabolite name				
M1	<0.1	5.30	3.11	3.70
M1B	<0.1	0.780	0.544	0.708

ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.2.5 付録

2. 臨床薬理試験における
薬物動態に関するエンドポイント

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

Table of contents **2**

1 Pharmacokinetic endpoints **3**

1.1 Healthy subjects 3

1.1.1 Summary of pharmacokinetics in healthy subjects – single-dose and multiple-dose - trials 3915, 4297, 4298 and 4491 3

1.2 AGHD patients 7

1.2.1 Summary of pharmacokinetics in patients with AGHD - trial 3947 7

1.3 Special populations – renal and hepatic impairment 8

1.3.1 Summary of multiple-dose pharmacokinetics and intrinsic factors - renal and hepatic impairment - trials 4297 and 4298 8

1 Pharmacokinetic endpoints

1.1 Healthy subjects

1.1.1 Summary of pharmacokinetics in healthy subjects – single-dose and multiple-dose - trials 3915, 4297, 4298 and 4491

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**$t_{½}$ (hours) Geometric mean (CV)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}t}$ (ng h/mL) Geometric mean (CV)**	**R_{acc} = $AUC_{0\text{-}168h}$ (Dose 4) /$AUC_{0\text{-}168h}$, (Dose 1) (ng·h/mL) Mean (SD)**
3915[b] M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Non-Asian Single-dose	30 (30/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**							
	6 (6/0)	0.01	0.74 (0.64; 0.84)	127 (46.4)	1.8 (54.8)	98.6 (37.6)	25.0 (2.0; 72.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.04	3.23 (2.61; 3.48)	558 (58.8)	13.7 (89.0)	78.5 (47.5)	6.0 (4.0; 16.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.08	6.87 (5.96; 8.04)	1608 (42.7)	45.3 (76.0)	67.5 (19.8)	10.0 (6.0; 36.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.16	12.95 (10.05; 15.41)	9324 (113.0)	254.6 (69.5)	61.3 (25.4)	12.0 (12.0; 36.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.32	24.57 (20.10; 28.14)	48968 (72.4)	846.9 (62.5)	43.5 (23.3)	36.0 (26.0; 50.0)	Not applicable	Not applicable
3915[b] M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Non-Asian Multiple-dose	25 (25/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**							
	6 (6/0)	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	373 (65.7)	6.9 (65.4)	48.9 (35.9)	6.0 (4.0; 26.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	2554 (88.6)	92.7 (118.0)	53.0 (22.9)	14.0 (8.0; 16.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	6966 (85.9)	182.6 (110.6)	48.3 (27.2)	12.0 (8.0; 12.0)	Not applicable	Not applicable

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**$t_{½}$ (hours) Geometric mean (CV)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}t}$ (ng h/mL) Geometric mean (CV)**	**R_{acc} = $AUC_{0\text{-}168h}$ (Dose 4) /$AUC_{0\text{-}168h}$, (Dose 1) (ng·h/mL) Mean (SD)**
	7 (7/0)	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	20148 (101.2)	464.9 (72.2)	45.2 (48.1)	20.0 (12.0; 36.0)	Not applicable	Not applicable
	25 (25/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **4th dose**							
	6 (6/0)	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	429 (75.8)	5.6 (79.8)	57.4 (13.8)	6.0 (1.0; 36.0)	Not applicable	1.2 (0.2)
	6 (6/0)	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	2623 (90.4)	69.6 (118.1)	47.2 (15.3)	14.0 (2.0; 16.0)	Not applicable	1.1 (0.4)
	6 (6/0)	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	11245 (60.9)	347.5 (35.5)	38.7 (17.7)	16.0 (12.0; 26.0)	Not applicable	1.7 (0.9)
	7 (7/0)	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	21638 (73.1)	454.4 (30.1)	58.9 (22.9)	30.0 (12.0; 36.0)	Not applicable	1.3 (0.5)
3915[b] M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Japanese Multiple-dose	24 (24/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**							
	6 (6/0)	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	352 (57.7)	6.3 (72.8)	49.8 (21.6)	5.0 (2.0; 20.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	1755 (66.7)	54.7 (79.6)	73.3 (30.8)	9.0 (4.0; 16.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	7165 (72.0)	174.6 (112.4)	68.7 (49.4)	12.0 (4.0; 30.0)	Not applicable	Not applicable
	6 (6/0)	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	13742 (50.4)	406.6 (45.5)	72.6 (47.4)	16.0 (12.0; 20.0)	Not applicable	Not applicable
	24 (24/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **4th dose**							

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**$t_{½}$ (hours) Geometric mean (CV)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}t}$ (ng h/mL) Geometric mean (CV)**	**R_{acc} = $AUC_{0\text{-}168h}$ (Dose 4) /$AUC_{0\text{-}168h}$, (Dose 1) (ng·h/mL) Mean (SD)**
	6 (6/0)	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	445 (45.2)	11.5 (63.9)	83.5 (29.1)	8.0 (4.0; 12.0)	Not applicable	1.3 (0.3)
	6 (6/0)	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	2862 (61.2)	102.7 (62.0)	65.3 (37.1)	14.0 (6.0; 16.0)	Not applicable	1.9 (1.0)
	6 (6/0)	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	16238 (33.9)	439.0 (45.5)	60.3 (22.7)	16.0 (12.0; 26.0)	Not applicable	2.9 (2.3)
	6 (6/0)	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	018087 (63.5)	390.0 (52.4)	55.1 (36.8)	16.0 (12.0; 30.0)	Not applicable	1.6 (1.0)
4297[b,c] M 5.3.3.3 Open-label Healthy Multiple-dose	15 (8/7)	10 mg/1.5 mL ([redacted]) **3rd dose** 0.08	6.413 (4.60; 9.15)	1652 (98.4)	44.91 (123.8)	53.2 (29.4)	8.0 (2.0; 28.0)	Not applicable	Not applicable
4298[b,c] M 5.3.3.3 Open-label Healthy Multiple-dose	16 (7/9)	10 mg/1.5 mL ([redacted]) **3rd dose** 0.08	6.800 (4.65; 9.45)	1553 (65.0)	44.19 (101.4)	50.3 (27.7)	11.9 (2.0; 42.0)	Not applicable	Not applicable
4237 M 5.3.3.1 Open-label Healthy Single-dose	7 (7/0)	7.5 mg/mL ([redacted]) 6 mg (one dose ^{3}H-somapacitan)	6 mg	4575 (67.7)	146.3 (71.4)	51.4 (33.6)	16.0 (12.0; 32.0)	Not applicable	Not applicable
4491[d] M 5.3.1.2 Double-blind, Healthy,	32/7	5 mg/1.5 mL ([redacted]) 0.04	2.93 (2.35; 3.65)	641 (43.5)	10.61 (56.9)	52.7 (40.5)	10.0 (4.0; 36.0)	820 (40.2)	Not applicable
		10 mg/1.5 mL	2.93 (2.35; 3.65)	677 (47.4)	14.09 (76.8)	53.9 (45.5)	8.0 (2.0; 64.0)	839 (41.0)	Not applicable

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**$t_{½}$ (hours) Geometric mean (CV)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}t}$ (ng h/mL) Geometric mean (CV)**	**R_{acc} = $AUC_{0\text{-}168h}$ (Dose 4) /$AUC_{0\text{-}168h}$, (Dose 1) (ng·h/mL) Mean (SD)**
three-period, single dose, complete cross-over		([redacted]) 0.04 (1st in sequence)							
		10 mg/1.5 mL ([redacted]) 0.04 (2nd in sequence)	2.93 (2.35; 3.65)	705 (58.1)	13.18 (94.0)	50.5 (42.3)	8.0 (0.3; 80.0)	894 (50.4)	Not applicable

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; C_{max} = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; F = female; FAS = full analysis set; ^3H = tritium-labelled; LLOQ = lower limit of quantification; M = male; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; R_{acc} = accumulation index; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to maximum serum concentration;

Notes: [a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual PK endpoint estimates. In trial 4491, N is the total number of subjects randomised and exposed to two single doses of somapacitan 10 mg/1.5 mL and one single dose of somapacitan 5 mg/1.5 mL (FAS). Thus in the trial 4491, 33 randomised subjects received at least two administrations, but 32 randomised subjects were exposed to all three treatments (one single dose of 5 mg/1.5 mL and two single doses of 10 mg/1.5 mL) and 1 subject withdrew before receiving the second single dose of somapacitan 10 mg/1.5 mL.

[b] Results are after the 1st, 3rd or 4th dose in a multiple dose setting. [c] Healthy subjects from trial 4297 and 4298.

[d] The dose information (except for the second single dose of 10 mg/1.5 mL) was calculated for 33 subjects and the pharmacokinetic parameters and the dose information of the second single dose of 10 mg/1.5 mL were calculated for 32 subjects.

Cross-references: Trial 3915 (M 5.3.3.1), EOT Tables 14.2.4 to 14.2.9, 14.3.1.1 to 14.3.1.3 and Appendix 16.1.6;
Trial 4297 (M 5.3.3.3), EOT Tables 14.2.2, 14.2.3 and Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 9;
Trial 4298 (M 5.3.3.3), EOT Tables 14.2.2, 14.2.3 and Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 10;
Trial 4237 (M 5.3.3.1), EOT Tables 14.2.56, 14.2.57 and Appendix 16.1.6.
Trial 4491 (M 5.3.1.2), EOT Tables 14.2.1; 14.2.2, 14.2.3 and Appendix 16.1.6

1.2 AGHD patients

1.2.1 Summary of pharmacokinetics in patients with AGHD - trial 3947

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no)/ Dose number/ Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**$t_{½}$ (hours) Geometric mean (CV)**	**t_{max} (hours) Median min; max)**	**R_{acc} = $AUC_{0\text{-}168h}$ (Dose 4) /$AUC_{0\text{-}168h}$ (Dose 1) (ng·h/mL) Mean (SD)**
3947[b] M 5.3.3.2 Open-label AGHD patients Multiple-dose	26 (19/7)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**						
	7 (7/0)	0.02	1.685 (1.206; 2.077)	475 (94.5)	14.4 (119.5)	40.0 (31.1)	8.1 (3.9; 26.0)	Not applicable
	6 (3/3)	0.04	3.518 (2.680; 4.288)	777 (71.3)	19.8 (115.0)	59.5 (49.5)	10.0 (2.0; 95.9)	Not applicable
	6 (3/3)	0.08	6.231 (4.422; 9.648)	2753 (173.6)	64.2 (193.1)	41.3 (32.0)	11.9 (8.1; 35.7)	Not applicable
	7 (6/1)	0.12	9.629 (6.499; 11.591)	6382 (71.6)	142.5 (129.1)	40.3 (35.5)	24.0 (6.1; 36.0)	Not applicable
	26 (19/7)	6.7 mg/vial ([redacted]) **4th dose**						
	7 (7/0)	0.02	1.685 (1.206, 2.077)	666 (70.9)	14.4 (193.2)	48.8 (37.4)	6.0 (2.0; 30.0)	2.0 (2.0)
	6 (3/3)	0.04	3.518 (2.680; 4.288)	986 (93.3)	20.6 (201.2)	75.7 (39.7)	4.0 (1.0; 12.0)	1.3 (0.3)
	6 (3/3)	0.08	6.231 (4.422; 9.648)	2085 (102.2)	45.4 (127.6)	51.7 (30.2)	8.0 (2.0; 36.0)	1.3 (0.6)
	7 (6/1)	0.12	9.629 (6.499; 11.591)	5431 (61.7)	114.8 (113.3)	51.8 (19.3)	11.9 (4.0; 35.8)	1.0 (0.2)

Abbreviations: AGHD = adult growth hormone deficiency; $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max} = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; F = female; FAS = full analysis set; LLOQ = lower limit of quantification; M = male; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; R_{acc} = accumulation index; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = terminal half-life; t_{max} = time to maximum serum concentration;

Notes: [a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual pharmacokinetic endpoint estimates. [b] Results are after the 1st or 4th dose in a multiple dose setting.

Cross-references: Trial 3947 (M 5.3.3.2), EOT Tables 14.2.2, 14.2.11, 14.2.12 and Appendix 16.1.6.

1.3 Special populations – renal and hepatic impairment

1.3.1 Summary of multiple-dose pharmacokinetics and intrinsic factors - renal and hepatic impairment - trials 4297 and 4298

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**$t_{½}$ (hours) Geometric mean (CV)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**
4297[b] M 5.3.3.3 Open-label Renal Impairment Multiple-dose	44 (25/19)	10 mg/1.5 mL ([redacted])					
	Normal (8/7)	0.08 (3 doses)	6.262 (4.60; 9.15)	1652 (98.4)	44.91 (123.8)	53.2 (29.4)	8.0 (2.0; 28.0)
	Mild (6/2)	0.08 (3 doses)	7.094 (5.10; 8.70)	1766 (55.6)	35.27 (80.3)	47.7 (23.9)	27.0 (2.0; 28.0)
	Moderate (4/4)	0.08 (3 doses)	6.956 (5.25; 9.35)	1722 (80.8)	42.60 (107.3)	61.8 (20.5)	12.0 (4.0; 12.0)
	Severe (2/3)	0.08 (3 doses)	6.070 (5.25; 7.60)	2521 (82.3)	50.54 (103.9)	57.4 (30.2)	12.0 (4.0; 30.0)
	Requiring haemodialysis (5/3)	0.08 (3 doses)	6.231 (3.95; 8.65)	3134 (31.3)	74.26 (55.1)	50.5 (27.0)	14.0 (4.0; 55.6)
4298[b] M 5.3.3.3 Open-label Hepatic impairment Multiple-dose	34 (15/19)	10 mg/1.5 mL ([redacted])					
	Normal (7/9)	0.08 (3 doses)	6.800 (4.65; 9.45)	1553 (65.0)	44.19 (101.4)	50.3 (27.7)	11.9 (2.0; 42.0)
	Mild (5/4)	0.08 (3 doses)	6.061 (4.45; 7.50)	1889 (82.4)	45.24 (117.6)	53.4 (26.3)	11.8 (1.9; 26.0)
	Moderate (3/6)	0.08 (3 doses)	6.200 (4.00; 8.00)	7231 (77.2)	153.94 (48.8)	39.5 (37.3)	15.8 (11.8; 28.0)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration time curve from 0 to 168 hours; C_{max} = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; F = female; M = male; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time to maximum concentration.

Notes: [a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual pharmacokinetic endpoint estimates. [b] Results are after the 3rd dose in a multiple dose setting.

Cross-references: Trial 4297 (M 5.3.3.3), EOT Tables 14.2.2, 14.2.3 and Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 9:
Trial 4298 (M 5.3.3.3), EOT Tables 14.2.2, 14.2.3 and Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 10.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.2.5 付録

3. 臨床薬理試験における
薬力学的作用に関するエンドポイント

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

Table of contents **2**

1 Pharmacodynamic endpoints **3**

1.1 Healthy subjects 3

1.1.1 Summary of pharmacodynamic parameters in healthy subjects – IGF-I – trials 3915, 4297, 4298 and 4491 3

1.1.2 Summary of pharmacodynamic parameters of somapacitan in healthy subjects – IGFBP-3 – trials 3915, 4297 and 4298 7

1.2 AGHD patients 10

1.2.1 Summary of pharmacodynamic parameters in patients with AGHD - IGF-I - trial 3947 10

1.2.2 Summary of pharmacodynamic parameters in patients with AGHD - IGFBP-3 - trial 3947 11

1.3 Special populations – renal and hepatic impairment 12

1.3.1 Summary of pharmacodynamic parameters and intrinsic factors – renal and hepatic impairment - IGF-I after the last dosing on day 15 - trials 4297 and 4298 12

1.3.2 Summary of pharmacodynamic parameters and intrinsic factors – renal and hepatic impairment – IGFBP-3 after the last dosing on day 15 - trials 4297 and 4298 14

1 Pharmacodynamic endpoints

1.1 Healthy subjects

1.1.1 Summary of pharmacodynamic parameters in healthy subjects – IGF-I – trials 3915, 4297, 4298 and 4491

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number/ Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**
3915 M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Non-Asian Single-dose	30 (30/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**					
	6 (6/0)	0.01	0.74 (0.64; 0.84)	35152 (14.3)	240.4 (17.3)	1.58 (0.59)	72.0 (48.0; 721.0)
	6(6/0)	0.04	3.23 (2.61; 3.48)	49105 (13.9)	344.0 (16.6)	3.23 (1.24)	64.0 (48.0; 144.0)
	6 (6/0)	0.08	6.87 (5.96; 8.04)	59508 (15.4)	431.2 (17.6)	4.95 (0.85)	96.0 (48.0; 144.0)
	6 (6/0)	0.16	12.95 (10.05; 15.41)	91662 (9.6)	684.9 (12.8)	6.61 (1.30)	56.0 (56.0; 120.0)
	6 (6/0)	0.32	24.57 (20.10; 28.14)	99874 (16.0)	796.7 (17.6)	7.47 (2.28)	108.0 (72.0; 144.0)
3915[b] M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Non-Asian Multiple-dose	25 (25/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**					
	6 (6/0)	0.02	1.62 (1.27, 2.01)	44843 (12.7)	327.4 (10.4)	3.16 (0.96)	95.7 (72.0; 96.3)
	6 (6/0)	0.08	6.04 (5.03, 7.37)	62480 (22.5)	523.2 (20.0)	6.46 (1.09)	60.0 (48.0; 95.7)
	6 (6/0)	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	80095 (25.3)	621.0 (20.4)	6.86 (1.16)	64.0 (48.0; 96.0)
	7 (7/0)	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	102631 (18.7)	854.4 (18.3)	8.74 (1.08)	72.0 (48.0; 96.1)

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number/ Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**
	25 (25/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **4th dose**					
	6 (6/0)	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	50566 (18.9)	370.7 (22.9)	3.78 (1.65)	72.0 (48.0; 120.5)
	6 (6/0)	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	69678 (17.1)	521.4 (17.0)	6.42 (0.89)	56.0 (24.0; 95.7)
	6 (6/0)	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	95835 (25.0)	755.8 (23.0)	8.16 (1.64)	56.0 (48.0; 72.0)
	7 (6/0)	0.24	19.24 (15.41,; 22.11)	113153 (10.7)	862.4 (9.1)	8.86 (0.61)	48.0 (36.0; 96.3)
3915[b] M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Japanese Multiple-dose	24 (24/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**					
	6 (6/0)	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	42720 (23.3)	290.4 (20.4)	2.52 (0.73)	95.9 (72.0; 96.0)
	6 (6/0)	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	50791 (20.7)	370.1 (24.2)	3.80 (0.84)	60.0 (48.0; 72.0)
	6 (6/0)	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	80264 (10.9)	665.3 (7.4)	6.55 (1.22)	84.0 (48.0; 118.8)
	6 (6/0)	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	97892 (14.3)	746.5 (18.3)	7.19 (1.75)	72.0 (56.0; 96.0)
		4th dose					
	6 (6/0)	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	43792 (15.8)	315.4 (9.9)	2.86 (0.44)	56.0 (48.0; 72.0)
	6 (6/0)	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	62290 (16.8)	449.7 (20.1)	4.76 (0.80)	72.0 (36.0; 96.0)
	6 (6/0)	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	96511 (8.1)	781.7 (9.9)	7.51 (1.32)	56.0 (48.0; 72.0)
	6 (6/0)	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	106842 (20.3)	818.7 (15.6)	7.74 (1.70)	72.0 (48.0; 95.7)

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number/ Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**
4297[b,c] M 5.3.3.3 Open-label Healthy Multiple-dose	15 (8/7)	10 mg/1.5 mL ([redacted]) **3rd dose** 0.08	6.413 (4.60; 9.15)	45134 (40.0)	330.5 (41.3)	4.24 (1.92)	56.0 (36.0; 145.1)
4298[b,c] M 5.3.3.3 Open-label Healthy Multiple-dose	16 (7/9)	10 mg/1.5 mL ([redacted]) **3rd dose** 0.08	6.800 (4.65; 9.45)	54915 (33.7)	393.2 (32.5)	5.58 (1.61)	48.0 (47.7; 95.6)
4491[d] M 5.3.1.2 Double-blind Healthy three-period, single-dose, complete cross-over	32 (27/5)	5 mg/1.5mL ([redacted]) 0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46400 (17.8)	322.1 (19.1)	Not applicable	96.0 (48.0; 145.0)
		10 mg/1.5 mL ([redacted]) (1st in sequence) 0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46118 (18.2)	316.4 (18.7)	Not applicable	96.0 (48.0; 120.5)
		10 mg/1.5 mL ([redacted]) (2nd in sequence) 0.04	2.93 (2.35; 3.65)	46520 (18.4)	323.8 (20.1)	Not applicable	96.0 (24.0; 145.6)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours after adminisration; C_{max} = maximum serum concentration; FAS = full analysis set; IGF-I = insulin-like growth factor I; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation; SDS: standard deviation score; t_{max} = time to maximum concentration.

Notes:[a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual pharmacodynamics endpoint estimates. In bioequivalence trial (4491), N is the total number of subjects randomised and exposed to two single doses of somapacitan 10 mg/1.5 mL and one single dose of somapacitan 5 mg/1.5 mL (FAS). Thus in trial 4491, 33 randomised subjects received at least two administrations, but 32 randomised subjects were exposed to all three treatments (one single dose of 5 mg/1.5 mL and two single doses of 10 mg/1.5 mL) and 1 subject withdrew before receiving the second single dose of somapacitan 10 mg/1.5 mL

[b] Results are after the 1st, 3rd or 4th dose in a multiple dose setting. [c] Healthy subjects from trials 4297 and 4298.

[d] The dose information (except for the second single dose of 10 mg/1.5 mL) was calculated for 33 subjects and the pharmacodynamic parameters and the dose information of the second single dose of 10 mg/1.5 mL were calculated for 32 subjects.

Cross-references: Trial 3915 (M 5.3.3.1), EOT Tables 14.2.49 to 14.2.54, EOT Tables 14.3.1.1 to 14.3.1.3, Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 19

Trial 4297 (M 5.3.3.3), EOT Tables 14.2.15, 14.2.16, Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 9

Trial 4298 (M 5.3.3.3), EOT Tables 14.2.14, 14.2.15, Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 10.

Trial 4491 (M 5.3.1.2), EOT Tables 14.2.1, 14.2.16 and 14.2.17 and Appendix 16.1.6.

1.1.2 Summary of pharmacodynamic parameters of somapacitan in healthy subjects – IGFBP-3 – trials 3915, 4297 and 4298

Trial ID **Report location/** **Design/** **Population/** **Regimen**	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no)** **Dose number** **Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week)** **Mean (minimum, maximum)**	**IGFBP-3** **$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL)** **Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3** **C_{max} (ng/mL)** **Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3 C_{max} SDS** **Mean (SD)**	**t_{max} (hours)** **Median (min; max)**
3915 M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Non-Asian Single-dose	30 (30/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**					
	6 (6/0)	0.01	0.74 (0.64; 0.84)	801790 (12.8)	5350.2 (10.6)	0.37 (0.76)	144.0 (72.0; 168.0)
	6(6/0)	0.04	3.23 (2.61; 3.48)	923186 (7.3)	7258.0 (8.3)	2.16 (0.47)	156.0 (96.0; 192.4)
	6 (6/0)	0.08	6.87 (5.96; 8.04)	921580 (8.4)	6412.8 (9.5)	1.61 (0.63)	120.0 (36.0; 192.9)
	6 (6/0)	0.16	12.95 (10.05; 15.41)	1146876 (10.1)	8248.3 (13.0)	2.78 (0.63)	120.0 (120.0; 168.0)
	6 (6/0)	0.32	24.57 (20.10; 28.14)	1044150 (12.2)	7793.6 (18.7)	2.45 (1.19)	120.0 (96.0; 168.0)
3915[b] M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Non-Asian Multiple-dose	25 (25/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**					
	6 (6/0)	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	866775 (6.1)	5856.6 (3.8)	1.00 (0.35)	108.0 (48.0; 167.5)
	6 (6/0)	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	956395 (13.4)	6665.2 (15.4)	1.97 (0.92)	95.7 (48.0; 119.3)
	6 (6/0)	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	973550 (11.9)	6673.0 (12.1)	1.78 (0.82)	96.0 (72.0; 120.7)
	7 (7/0)	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	1102987 (12.3)	7714.5 (9.7)	2.55 (0.57)	96.1 (72.0; 145.6)
	25 (25/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **4th dose**					
	6 (6/0)	0.02	1.62 (1.27; 2.01)	962326 (6.9)	6724.3 (10.4)	1.75 (0.56)	120.8 (24.0; 167.7)

Trial ID **Report location/** **Design/** **Population/** **Regimen**	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no)** **Dose number** **Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week)** **Mean (minimum, maximum)**	**IGFBP-3** **$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL)** **Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3** **C_{max} (ng/mL)** **Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3 C_{max} SDS** **Mean (SD)**	**t_{max} (hours)** **Median (min; max)**
	6 (6/0)	0.08	6.04 (5.03; 7.37)	1038998 (12.3)	7486.8 (20.4)	2.64 (1.19)	95.7 (56.0; 168.3)
	6 (6/0)	0.16	13.07 (10.72; 15.41)	1033720 (13.9)	6898.0 (12.0)	1.99 (0.84)	95.8 (95.8; 96.3)
	7 (7/0)	0.24	19.24 (15.41; 22.11)	1144767 (7.8)	7655.7 (7.4)	2.59 (0.68)	95.8 (72.0; 120.6)
3915[b] M 5.3.3.1 Double-blind Healthy Japanese Multiple-dose	24 (24/0)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**					
	6 (6/0)	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	863898 (5.0)	5811.5 (7.9)	0.75 (0.52)	95.9 (36.0; 143.7)
	6 (6/0)	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	946838 (11.5)	6624.9 (15.2)	1.70 (0.85)	95.9 (48.0; 119.9)
	6 (6/0)	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	1019043 (6.8)	7122.6 (9.3)	1.91 (0.58)	196.0 (72.0; 167.9)
	6 (6/0)	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	1104190 (11.7)	7516.8 (11.5)	2.29 (0.73)	96.0 (72.0; 120.1)
	24 (24/0)	**4th dose**					
	6 (6/0)	0.02	1.26 (1.21; 1.47)	889347 (6.4)	6160.8 (9.1)	1.07 (0.56)	72.0 (56.0; 167.1)
	6 (6/0)	0.08	5.15 (4.69; 5.76)	970689 (11.2)	6834.1 (11.0)	1.88 (0.61)	72.0 (12.0; 72.0)
	6 (6/0)	0.16	9.94 (8.71; 11.39)	1050546 (8.9)	7095.4 (9.4)	1.89 (0.64)	64.0 (48.0; 119.4)
	6 (6/0)	0.24	15.63 (13.40; 18.09)	1157744 (11.2)	7982.7 (17.9)	2.67 (1.23)	95.7 (72.0; 143.8)
4297[b,c] M 5.3.3.3 Open-label, Healthy, Multiple-dose	15 (8/7)	10 mg/1.5 mL ([redacted]) **3rd dose** 0.08	6.413 (4.60; 9.15)	720152 (13.6)	4813.1 (13.6)	0.88 (0.78)	72.0 (47.9; 119.5)

Trial ID **Report location/** **Design/** **Population/** **Regimen**	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no)** **Dose number** **Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week)** **Mean (minimum, maximum)**	**IGFBP-3** **$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL)** **Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3** **C_{max} (ng/mL)** **Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3 C_{max} SDS** **Mean (SD)**	**t_{max} (hours)** **Median (min; max)**
4298[b,c] M 5.3.3.3 Open-label, Healthy, Multiple-dose	16 (7/9)	10 mg/1.5 mL ([redacted]) **3rd dose** 0.08	6.800 (4.65; 9.45)	806882 (14.7)	5335.1 (15.1)	1.51 (0.78)	95.5 (24.1; 120.1)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours after administraion; C_{max} = maximum serum concentration, IGFBP-3 = insulin-like growth factor binding protein 3; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation; SDS = standard deviation score; t_{max} = time to maximum concentration.

Notes: [a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual pharmacodynamics endpoint estimates. [b] Results are after the 1st , 3rd or 4th dose in a multiple dose setting. [c] Healthy subjects from trials 4297 and 4298

Cross-references: Trial 3915 (M 5.3.3.1), EOT Tables 14.2.101 to 14.2.106, Appendix 16.1.6, EOT Tables 14.3.1.1 to 14.3.1.3 and Appendix 5.4, Table 19

Trial 4297 (M 5.3.3.3), EOT Tables 14.2.27, 14.2.28, Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 9

Trial 4298 (M 5.3.3.3) EOT, Tables 14.2.25, 14.2.26, Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 10.

1.2 AGHD patients

1.2.1 Summary of pharmacodynamic parameters in patients with AGHD - IGF-I - trial 3947

Trial ID Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min; max)**	**IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**
3947[b] M 5.3.3.2 Open-label AGHD patients Multiple-dose	26 (19/7)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**					
	7 (7/0)	0.02	1.685 (1.206; 2.077)	24055 (46.2)	189.5 (35.1)	1.70 (1.23)	48.1 (24.0; 119.9)
	6 (3/3)	0.04	3.518 (2.680; 4.288)	21998 (41.2)	162.7 (44.8)	1.41 (1.37)	59.9 (47.8; 72.0)
	6 (3/3)	0.08	6.231 (4.422; 9.648)	36744 (55.4)	286.3 (54.9)	3.82 (1.91)	83.2 (24.1; 95.8)
	7 (6/1)	0.12	9.629 (6.499; 11.591)	64033 (25.3)	505.9 (26.1)	5.66 (1.41)	71.4 (47.6; 96.0)
3947[b] M 5.3.3.2 Open-label Multiple-dose AGHD patients	26 (19/7)	6.7 mg/vial ([redacted]) **4th dose**					
	7 (7/0)	0.02	1.685 (1.206; 2.077)	25842 (32.8)	189.3 (24.6)	1.76 (0.95)	59.8 (24.1; 119.9)
	6 (3/3)	0.04	3.518 (2.680; 4.288)	28839 (32.1)	203.4 (29.1)	2.14 (1.06)	47.9 (12.4; 167.9)
	6 (3/3)	0.08	6.231 (4.422; 9.648)	39097 (65.1)	283.6 (60.2)	3.91 (2.15)	71.2 (47.8; 71.8)
	7 (6/1)	0.12	9.629 (6.499; 11.591)	77808 (34.4)	559.3 (39.0)	6.31 (2.33)	83.7 (47.8; 95.9)

Abbreviations: AGHD = adult growth hormone deficiency; $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours after administraion; C_{max} = maximum serum concentration, IGF-I = insulin-like growth factor I; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; SDS = standard deviation score; t_{max} = time to maximum concentration.

Notes: [a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual pharmacodynamics endpoint estimates. [b] Results are after the 1st or 4th dose in a multiple dose setting.

Cross-references: Trial 3947 (M 5.3.3.2), EOT Tables 14.2.2, 14.2.30, 14.2.31, 14.2.44 and Appendix 16.1.6.

1.2.2 Summary of pharmacodynamic parameters in patients with AGHD - IGFBP-3 - trial 3947

Trial ID Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose number Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min, max)**	**IGFBP-3 $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3 C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3 C_{max} SDS Mean (SD)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**
3947[b] M 5.3.3.2 Open-labelled AGHD patients Multiple-dose	26 (19/7)	6.7 mg/vial ([redacted]) **1st dose**					
	7 (7/0)	0.02	1.685 (1.206; 2.077),	530642 (29.7)	3714.2 (27.2)	-0.22 (1.33)	95.8 (48.1; 167.9)
	6 (3/3)	0.04	3.518 (2.680; 4.288)	492613 (35.7)	3447.8 (32.0)	-0.29 (0.99)	84.0 (71.7; 143.8)
	6 (3/3)	0.08	6.231 (4.422; 9.648)	645346 (24.2)	4410.0 (22.2)	0.61 (0.85)	94.9 (71.7; 168.0)
	7 (6/1)	0.12	9.629 (6.499; 11.591)	788254 (16.1)	5446.2 (15.9)	1.38 (0.76)	96.0 (71.7; 168.0)
3947[b] M 5.3.3.2 Open-label AHGD patients Multiple-dose	26 (19/7)	6.7 mg/vial ([redacted]) **4th doses**					
	7 (7/0)	0.02	1.685 (1.206; 2.077)	563453 (23.7)	3877.3 (22.6)	0.02 (1.12)	71.4 (47.9; 95.6)
	6 (3/3)	0.04	3.518 (2.680; 4.288)	607258 (30.3)	4030.7 (27.5)	0.26 (1.05)	95.8 (47.9; 143.6)
	6 (3/3)	0.08	6.231 (4.422; 9.648)	703306 (25.6)	4627.1 (24.2)	0.79 (0.95)	71.9 (71.8; 168.0)
	7 (6/1)	0.12	9.629 (6.499, 11.591)	862526 (19.8)	5571.5 (20.0)	1.54 (0.95)	119.6 (71.5; 144.5)

Abbreviations: AGHD = adult growth hormone deficiency; $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours after administration; C_{max} = maximum serum concentration, IGFBP-3 = insulin-like growth factor binding protein 3; max = maximum; min – minimum; SD = standard deviation; SDS = standard deviation score; t_{max} = time to maximum concentration.

Notes: [a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual pharmacodynamics endpoint estimates.[b] Results are after the 1st or 4th dose in a multiple dose setting.

Cross-references: Trial 3947 (M 5.3.3.2) EOT Tables 14.2.2, 14.2.51, 14.2.52, 14.2.65, 14.2.44 and Appendix 16.1.6.

1.3 Special populations – renal and hepatic impairment

1.3.1 Summary of pharmacodynamic parameters and intrinsic factors – renal and hepatic impairment - IGF-I after the last dosing on day 15 - trials 4297 and 4298

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)a**	**Formulation (batch no) Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (minimum; maximum)**	**IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} Geometric mean (CV)**	**IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)**	**t_{max} (hours) Median (minimum; maximum)**
4297[b] M 5.3.3.3 Open-label Renal impairment Multiple-dose	44 (25/19)	10 mg/1.5 mL ([redacted])					
	Normal (8/7)	0.08 (3 doses)	6.413 (4.60; 9.15)	45134 (40.0)	330.5 (41.3)	4.24 (1.92)	56.0 (36.0; 145.1)
	Mild (6/2)	0.08 (3 doses)	7.094 (5.10; 8.70)	51995 (41.5)	381.8 (36.3)	5.46 (1.73)	56.0 (36.0; 96.1)
	Moderate (4/4)	0.08 (3 doses)	6.956 (5.25; 9.35)	59941 (31.6)	419.2 (32.8)	5.89 (1.57)	60.0 (48.0; 119.1)
	Severe (2/3)	0.08 (3 doses)	6.070 (5.25; 7.60)	57633 (40.6)	411.1 (40.2)	5.99 (1.91)	56.0 (36.0; 120.7)
	Requiring haemodialysis (5/3)	0.08 (3doses)	6.231 (3.95; 8.65)	61976 (37.9)	460.9 (39.9)	6.13 (2.45)	48.0 (36.0; 72.0)
4298[b] M 5.3.3.3 Open-label Hepatic impairment Multiple-dose	34 (15/19)	10 mg/1.5 mL ([redacted])					
	Normal (7/9)	0.08 (3 doses)	6.800 (4.65; 9.45)	54915 (33.7)	393.2 (32.5)	5.58 (1.61)	48.0 (47.7; 95.6)
	Mild (5/4)	0.08 (3 doses)	6.061 (4.45; 7.50)	41161 (19.7)	305.6 (22.0)	4.24 (0.86)	48.0 (35.7; 71.9)
	Moderate (3/6)	0.08 (3 doses)	6.200 (4.00; 8.00)	36403 (67.5)	278.7 (62.2)	4.20 (2.78)	71.7 (47.8; 95.5)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours after administration; C_{max} = maximum serum concentration, CV = coefficient of variation; IGF-I = insulin-like growth factor I; N = number of subjects; SD = standard deviation; SDS = standard deviation score; t_{max} = time to maximum concentration.

Notes: [a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual pharmacodynamics endpoint estimates. [b] Results are after the 3rd dose in a multiple dose setting.

Cross-references: Trial 4297 (M 5.3.3.3) EOT Tables 14.2.15, 14.2.16 and Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 9

Trial 4298 (M 5.3.3.3) EOT Tables 14.2.14, 14.2.15 and Appendix 16.1.6 and Appendix 5.4, Table 10.

1.3.2 Summary of pharmacodynamic parameters and intrinsic factors – renal and hepatic impairment – IGFBP-3 after the last dosing on day 15 - trials 4297 and 4298

Trial ID/ Report location/ Design/ Population/ Regimen	**N[a] (M/F)**	**Formulation (batch no) Dose (mg/kg/week)**	**Dose (mg/week) Mean (min, max)**	**IGFBP-3 $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3 C_{max} Geometric mean (CV)**	**IGFBP-3 C_{max} SDS Mean (SD)**	**t_{max} (hours) Median (min; max)**
4297[b] M 5.3.3.3 Open-label Renal impairment Multiple-dose	44 (25/19)	10 mg/1.5 mL ([redacted])					
	Normal (8/7)	0.08 (3 doses)	6.413 (4.60; 9.15)	720152 (13.6)	4813.1 (13.6)	0.88 (0.78)	72.0 (47.9; 119.5)
	Mild (6/2)	0.08 (3 doses)	7.094 (5.10; 8.70)	780647 (13.9)	5142.5 (14.1)	1.49 (0.71)	96.3 (48.1; 143.8)
	Moderate (4/4)	0.08 (3 doses)	6.956 (5.25; 9.35)	835506 (15.5)	5456.8 (13.3)	1.75 (0.72)	96.1 (72.0; 120.0)
	Severe (2/3)	0.08 (3 doses)	6.070 (5.25; 7.60)	956064 (15.8)	6210.6 (15.8)	2.36 (0.83)	119.8 (72.0; 121.7)
	Requiring haemodialysis (5/3)	0.08 (3 doses)	6.231 (3.95; 8.65)	1120652 (13.0)	7381.6 (14.9)	3.32 (0.99)	72.0 (48.0; 144.2)
4298[b] M 5.3.3.3 Open-label Hepatic impairment Multiple-dose	34 (15/19)	10 mg/1.5 mL ([redacted])					
	Normal (7/9)	0.08 (3 doses)	6.800 (4.65; 9.45)	806882 (14.7)	5335.1 (15.1)	1.51 (0.78)	95.5 (24.1; 120.1)
	Mild (5/4)	0.08 (3 doses)	6.061 (4.45; 7.50)	619670 (19.6)	4266.3 (19.8)	0.46 (0.99)	71.8 (47.8; 95.6)
	Moderate (3/6)	0.08 (3 doses)	6.200 (4.00; 8.00)	535626 (37.7)	3609.1 (34.3)	-0.09 (1.51)	95.5 (71.7; 119.8)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$ = area under the serum concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max} = maximum serum concentration; CV = coefficient of variation; IGFBP-3 = insulin-like growth factor binding factor 3; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation; SDS = standard deviation score; t_{max} = time to maximum concentration.

Notes: [a] N is the total number of subjects randomised and exposed to at least one dose of trial product (FAS) and can deviate from the number of subjects used for the individual pharmacodynamics endpoint estimates. [b] Results are after the 3rd dose in a multiple dose setting.

Cross-references: Trial 4297 (M 5.3.3.3) EOT Tables 14.2.27, 14.2.28 and Appendix 5.4, Table 9
Trial 4298 (M 5.3.3.3) EOT Tables 14.2.25, 14.2.26 and Appendix 5.4, Table 10.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.2.5 付録

4. 本臨床概要で実施した
薬物動態及び薬力学的作用に関する追加解析

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1 Summary of baseline characteristics - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set 3
2 Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set 4
3 Summary of somapacitan pk endpoints after last dosing - by age group - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set....5
4 Summary of Time to maximum serum concentration (Tmax) for somapacitan after last dosing - by age group - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set 5
5 Summary of somapacitan pk endpoints after last dosing - by sex - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set....6
6 Summary of Time to maximum serum concentration (Tmax) for somapacitan after last dosing - by sex - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set 6
7 AUC(0-168h) of somapacitan - statistical analysis - gender comparison - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set....7
8 Cmax of somapacitan - statistical analysis - gender comparison - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set....8
9 Summary of actual dose by visit (mg per week) - trial 4297 - safety analysis set....9
10 Summary of actual dose by visit (mg per week) - trial 4298 - safety analysis set....10
11 Actual dose by visit (mg per week) - box plot - trials 4297 - safety analysis set....11
12 Actual dose by visit (mg per week) - box plot - trial 4298 - safety analysis set....12
13 Mean IGF-I SDS curves - trial 3947 - full analysis set....13
14 Mean IGF-I IDS assay SDS curves, s.c., single dose - trial 3915 - full analysis set....14
15 Mean IGF-I IDS assay SDS curves, s.c., multiple dose, Japanese subjects - trial 3915 - full analysis set....15
16 Mean IGF-I IDS assay SDS curves, s.c., multiple dose, non-Asian subjects - trial 3915 - full analysis set....16
17 Mean IGF-I SDS at trough levels - trial 3947 - full analysis set....17
18 Mean somapacitan concentration (ng/mL) at trough levels - trial 3947 - full analysis set....17
19 Summary of SDS values of Cmax IGF-I and IGFBP-3 - trial 3915 - full analysis set....18
20 Summary of QTcF - 4054 trial - safety analysis set....20
21 Summary of change from baseline in QTcF - >30 and >60 msec - 4054 trial - safety analysis set....21
22 Box plot of QTcF interval (msec) by visit - non-switch treatment arms - 4054 entire trial - safety analysis set....22
23 Box plot of change from baseline QTcF interval (msec) by visit - non-switch treatment arms - 4054 entire trial - safety analysis set....23
24 Change from baseline in QTcF vs somapacitan concentration at visits 13 and 26 - including subjects exposed to somapacitan prior to ECG reading - 4054 entire trial - safety analysis set....24

25 Statistical analysis of IGF-I endpoints - Cmax and AUC(0-504h) - trial 4491 - full analysis set 25

Summary of clinical pharmacology trials

1 Summary of baseline characteristics - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set

	NN8640-3915 N (%)	NN8640-3947 N (%)	NN8640-4297 N (%)	NN8640-4298 N (%)	Total N (%)
Number Of Subjects	12	6	15	16	49
Sex					
Female	0	3 (50.0)	7 (46.7)	9 (56.3)	19 (38.8)
Male	12 (100.0)	3 (50.0)	8 (53.3)	7 (43.8)	30 (61.2)
Age group					
< 65 Years	12 (100.0)	4 (66.7)	15 (100.0)	14 (87.5)	45 (91.8)
>= 65 Years	0	2 (33.3)	0	2 (12.5)	4 (8.2)
Ethnicity					
Not Reported	12 (100.0)	0	0	0	12 (24.5)
Not Hispanic Or Latino	0	6 (100.0)	15 (100.0)	16 (100.0)	37 (75.5)
Race					
Japanese	6 (50.0)	0	0	0	6 (12.2)
White	6 (50.0)	5 (83.3)	15 (100.0)	16 (100.0)	42 (85.7)
Other	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.0)
Country					
Denmark	0	3 (50.0)	0	0	3 (6.1)
Germany	12 (100.0)	0	15 (100.0)	0	27 (55.1)
Slovakia	0	0	0	16 (100.0)	16 (32.7)
Sweden	0	3 (50.0)	0	0	3 (6.1)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects
From trial 3915 only subjects from the multiple dose part are included.
From trial 4297 and 4298 only healthy subjects are included.

2 Demographics and baseline characteristics - descriptive statistics - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set

	NN8640-3915	NN8640-3947	NN8640-4297	NN8640-4298	Total
Age (yrs)					
N	12	6	15	16	49
Mean (SD)	38.3 (5.2)	55.3 (12.8)	46.3 (12.6)	54.3 (9.6)	48.1 (12.0)
Median	37.0	56.5	47.0	57.0	45.0
Min ; Max	30.0 ; 45.0	41.0 ; 69.0	28.0 ; 64.0	37.0 ; 65.0	28.0 ; 69.0
Height (m)					
N	12	6	15	16	49
Mean (SD)	1.75 (0.07)	1.73 (0.10)	1.74 (0.10)	1.71 (0.11)	1.73 (0.10)
Median	1.74	1.73	1.75	1.74	1.74
Min ; Max	1.64 ; 1.87	1.61 ; 1.87	1.59 ; 1.90	1.50 ; 1.83	1.50 ; 1.90
Body weight (kg)					
N	12	6	15	16	49
Mean (SD)	70.2 (10.0)	77.8 (23.2)	80.2 (19.6)	84.9 (17.7)	79.0 (17.9)
Median	69.3	71.4	74.5	86.0	72.5
Min ; Max	58.6 ; 93.5	55.5 ; 120.5	57.6 ; 114.6	58.0 ; 118.0	55.5 ; 120.5
BMI (kg/m^2)					
N	12	6	15	16	49
Mean (SD)	23.0 (2.8)	25.5 (4.7)	26.1 (4.2)	29.0 (5.0)	26.2 (4.7)
Median	23.3	24.0	25.5	28.9	25.4
Min ; Max	19.0 ; 26.7	21.4 ; 34.5	19.5 ; 32.1	21.7 ; 35.6	19.0 ; 35.6

N: Number of subjects, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, yrs: Years
From trial 3915 only subjects from the multiple dose part are included.
From trial 4297 and 4298 only healthy subjects are included.

3 Summary of somapacitan pk endpoints after last dosing - by age group - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set

PK Parameter	Group	N	Geometric Mean	CV (%)	Min	Median	Max
AUC (0-168h) (ng*h/mL) of somapacitan	< 65 years	43	1873	83.1	426	1611	8495
	>= 65 years	3	2184	96.6	1158	1649	5454
Cmax (ng/mL) of somapacitan	< 65 years	43	50.98	107.7	9.15	48.40	275.00
	>= 65 years	3	85.80	161.3	43.70	45.60	317.00
Thalf (hrs) of somapacitan	< 65 years	43	53.5	28.4	30.9	52.3	102.0
	>= 65 years	3	41.2	28.2	31.9	39.7	55.2

N: Number of subjects, AUC: Area under the curve, CV: Coefficient of variation, Cmax: Maximum serum concentration, PK: Pharmacokinetic, Thalf: Terminal half-life
From trial 3915 only subjects from the multiple dose part are included.
From trial 4297 and 4298 only healthy subjects are included.

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:49 - t_pp.sas/t_pc_endp1_agegrp_pool.txt

4 Summary of Time to maximum serum concentration (Tmax) for somapacitan after last dosing - by age group - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set

PK Parameter	Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Tmax (hrs) of somapacitan	< 65 years	43	12.0	8.8	2.0	12.0	42.0
	>= 65 years	3	9.4	2.4	8.0	8.0	12.2

N: Number of subjects, PK: Pharmacokinetic, SD: Standard deviation, Tmax: Time to maximum serum concentration
From trial 3915 only subjects from the multiple dose part are included.
From trial 4297 and 4298 only healthy subjects are included.

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:50 - t_pp.sas/t_pc_endp2_agegrp_pool.txt

5 Summary of somapacitan pk endpoints after last dosing - by sex - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set

PK Parameter	Group	N	Geometric Mean	CV (%)	Min	Median	Max
AUC (0-168h) (ng*h/mL) of somapacitan	Female	19	1448	78.4	426	1377	5589
	Male	27	2284	78.5	915	1743	8495
Cmax (ng/mL) of somapacitan	Female	19	40.78	96.4	9.15	45.60	122.00
	Male	27	63.20	114.3	13.40	48.40	317.00
Thalf (hrs) of somapacitan	Female	19	52.7	28.3	31.8	52.3	78.3
	Male	27	52.6	29.8	30.9	51.7	102.0

N: Number of subjects, AUC: Area under the curve, CV: Coefficient of variation, Cmax: Maximum serum concentration, PK: Pharmacokinetic, Thalf: Terminal half-life
From trial 3915 only subjects from the multiple dose part are included.
From trial 4297 and 4298 only healthy subjects are included.

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:51 - t_pp.sas/t_pc_endp1_sex_pool.txt

6 Summary of Time to maximum serum concentration (Tmax) for somapacitan after last dosing - by sex - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set

PK Parameter	Group	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Tmax (hrs) of somapacitan	Female	19	8.8	5.6	2.0	8.0	23.8
	Male	27	13.9	9.7	2.0	12.0	42.0

N: Number of subjects, PK: Pharmacokinetic, SD: Standard deviation, Tmax: Time to maximum serum concentration
From trial 3915 only subjects from the multiple dose part are included.
From trial 4297 and 4298 only healthy subjects are included.

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:51 - t_pp.sas/t_pc_endp2_sex_pool.txt

7 AUC(0-168h) of somapacitan - statistical analysis - gender comparison - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set

	N	Estimate	95% CI	90% CI
AUC (0-168h) (ng*h/mL) of somapacitan				
Geometric mean				
Female	19	1536	[1077 ; 2189]	
Male	27	2192	[1640 ; 2928]	
Ratio				
Female/Male		0.70		[0.47 ; 1.05]

N: Number of subjects, AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval
The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of covariance model with gender and study ID as factors and age assessed at baseline as a continuous covariate.
From trial 3915 only subjects from the multiple dose part are included.
From trial 4297 and 4298 only healthy subjects are included.

8 Cmax of somapacitan - statistical analysis - gender comparison - restricted to dose level 0.08 mg/kg - trials 3915, 3947, 4297 and 4298 - full analysis set

	N	Estimate	95% CI	90% CI
Cmax (ng/mL) of somapacitan				
Geometric mean				
Female	19	45.20	[29.02 ; 70.41]	
Male	27	58.78	[40.92 ; 84.44]	
Ratio				
Female/Male		0.77		[0.46 ; 1.28]

N: Number of subjects, CI: Confidence interval, Cmax: Maximum serum concentration of somapacitan
The endpoint is logarithmic transformed and analysed using an analysis of covariance model with gender and study ID as factors and age assessed at baseline as a continuous covariate.
From trial 3915 only subjects from the multiple dose part are included.
From trial 4297 and 4298 only healthy subjects are included.

9 Summary of actual dose by visit (mg per week) - trial 4297 - safety analysis set

	Normal	Mild	Moderate	Severe	Requiring haemodialysis
Number of subjects	15	8	8	5	8
Average weekly dose (mg per week)					
Visit 2 (Day 1)					
N	15	8	8	5	8
Mean (SD)	6.413 (1.569)	7.094 (1.260)	6.956 (1.332)	6.070 (0.963)	6.231 (1.512)
Median	5.950	7.650	6.850	5.700	6.100
Min; Max	4.60 ; 9.15	5.10 ; 8.70	5.25 ; 9.35	5.25 ; 7.60	3.95 ; 8.65
Visit 3 (Day 8)					
N	13	8	8	5	8
Mean (SD)	6.262 (1.601)	7.094 (1.260)	6.956 (1.332)	6.070 (0.963)	6.269 (1.520)
Median	5.550	7.650	6.850	5.700	6.250
Min; Max	4.60 ; 9.15	5.10 ; 8.70	5.25 ; 9.35	5.25 ; 7.60	3.95 ; 8.65
Visit 4 (Day 15)					
N	13	8	8	5	8
Mean (SD)	6.262 (1.601)	7.094 (1.260)	6.956 (1.332)	6.070 (0.963)	6.269 (1.520)
Median	5.550	7.650	6.850	5.700	6.250
Min; Max	4.60 ; 9.15	5.10 ; 8.70	5.25 ; 9.35	5.25 ; 7.60	3.95 ; 8.65

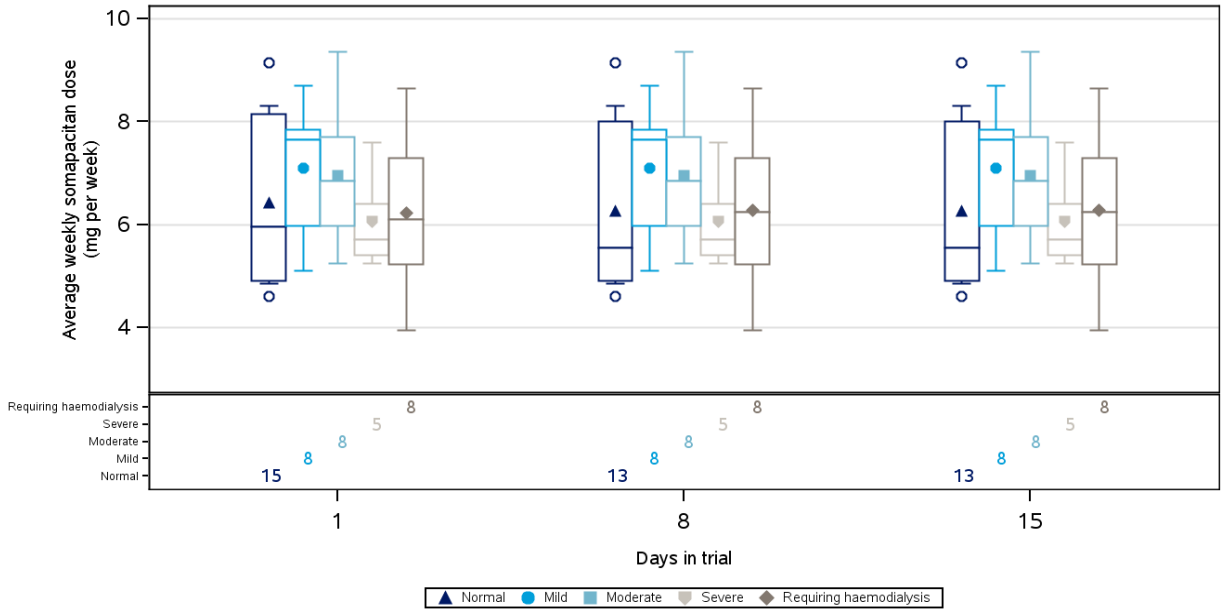
N: Number of subjects, SD: Standard deviation

10 Summary of actual dose by visit (mg per week) - trial 4298 - safety analysis set

	Normal	Mild	Moderate
Number of subjects	16	9	9
Average weekly dose (mg per week)			
Visit 2 (day 1)			
N	16	9	9
Mean (SD)	6.800 (1.423)	6.061 (1.175)	6.200 (1.238)
Median	6.900	6.000	6.300
Min; Max	4.65 ; 9.45	4.45 ; 7.50	4.00 ; 8.00
Visit 3 (day 8)			
N	16	9	9
Mean (SD)	6.800 (1.423)	6.061 (1.175)	6.200 (1.238)
Median	6.900	6.000	6.300
Min; Max	4.65 ; 9.45	4.45 ; 7.50	4.00 ; 8.00
Visit 4 (day 15)			
N	16	9	9
Mean (SD)	6.800 (1.423)	6.061 (1.175)	6.200 (1.238)
Median	6.900	6.000	6.300
Min; Max	4.65 ; 9.45	4.45 ; 7.50	4.00 ; 8.00

N: Number of subjects, SD: Standard deviation

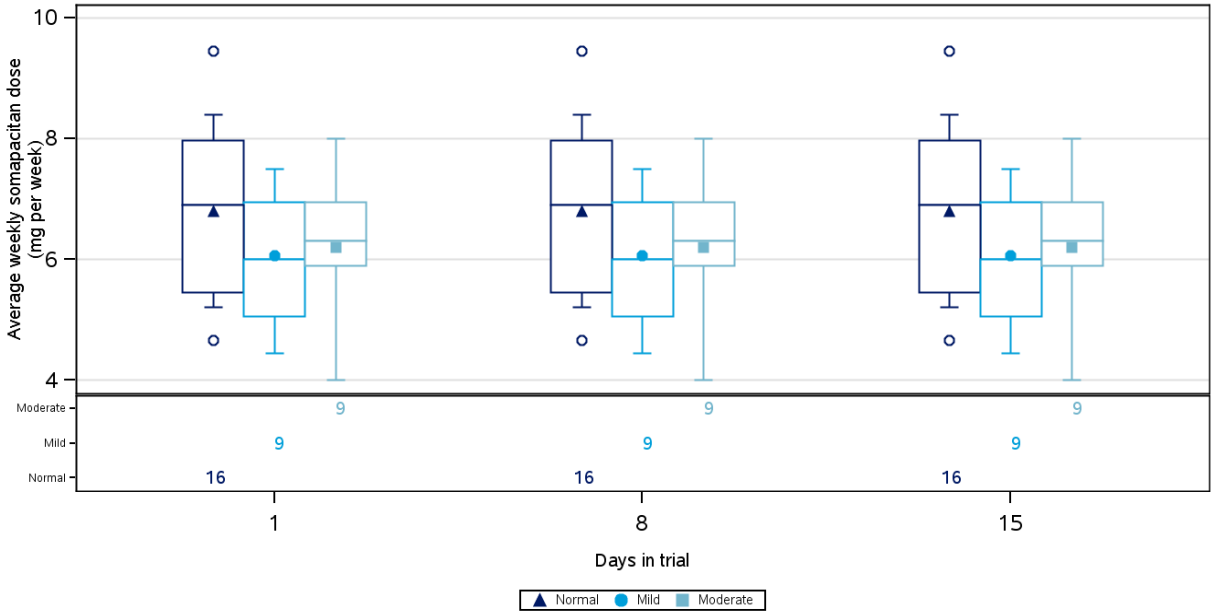
11 Actual dose by visit (mg per week) - box plot - trials 4297 - safety analysis set



Observed data.
Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.
Mean (triangle, circle, square, homedown and diamond), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 10th and 90th percentiles (whiskers).

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:46 - f_sum_box.sas/f_exposure_sum_4297.png

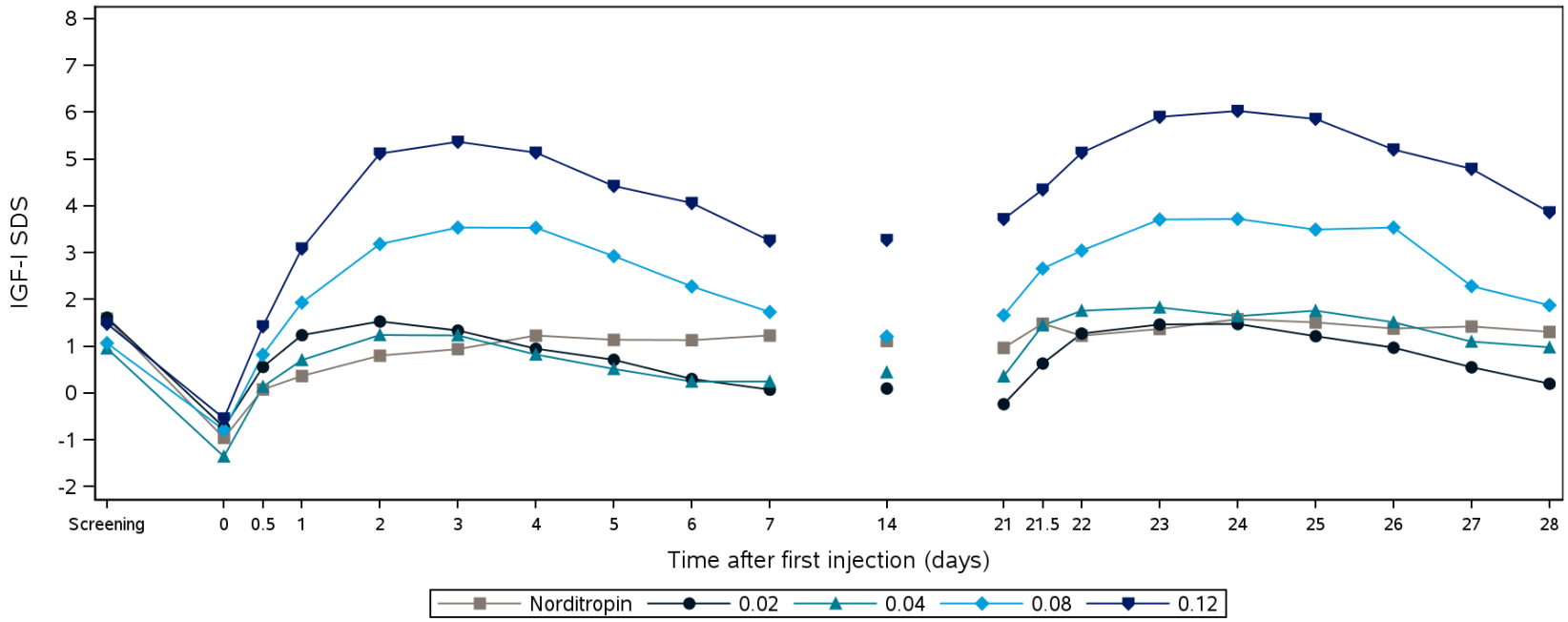
12 Actual dose by visit (mg per week) - box plot - trial 4298 - safety analysis set



Observed data.
Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.
Mean (triangle, circle, square), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 10th and 90th percentiles (whiskers).

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:53 - f_sum_box.sas/f_exposure_sum_4298.png

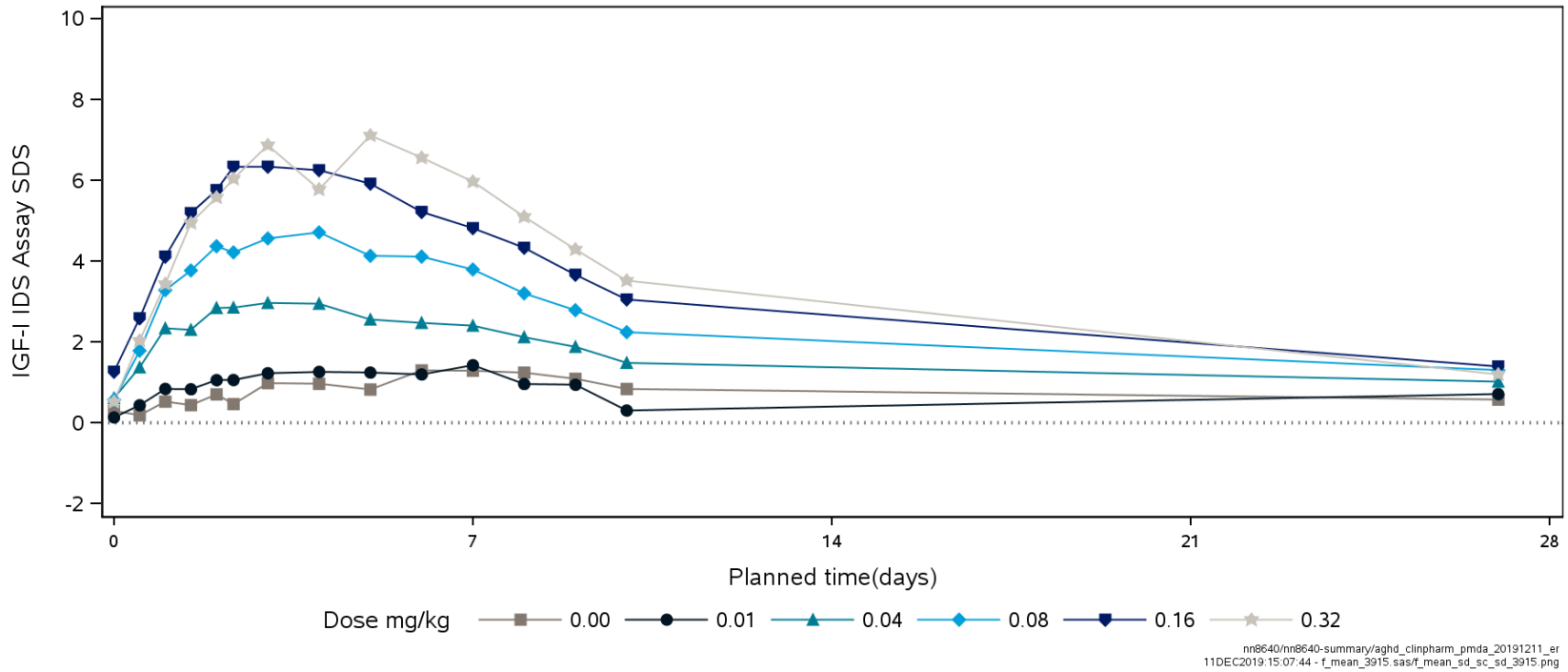
13 Mean IGF-I SDS curves - trial 3947 - full analysis set



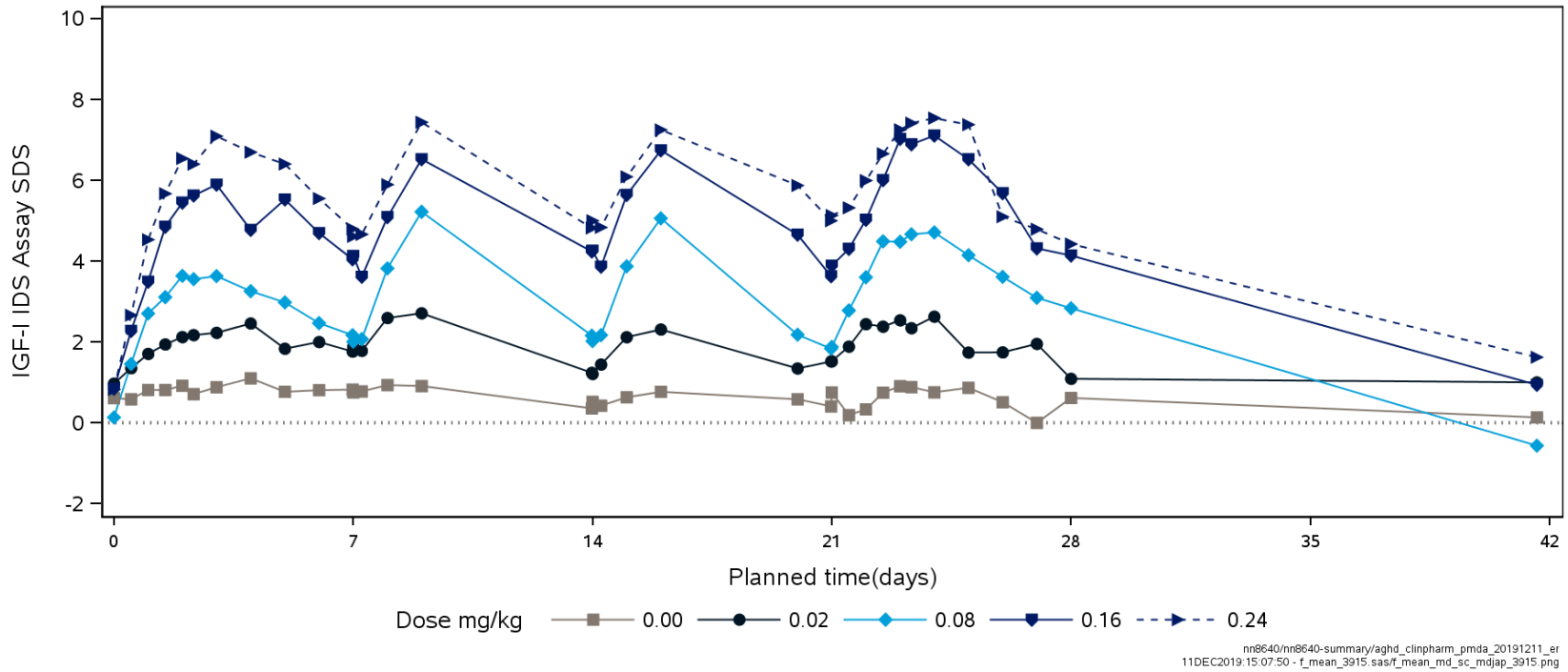
IGF-I: Insulin-like growth factor I, SDS: Standard deviation score

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:51 - f_mean_uc.sas/f_muc_igf1sds_3947_fas.png

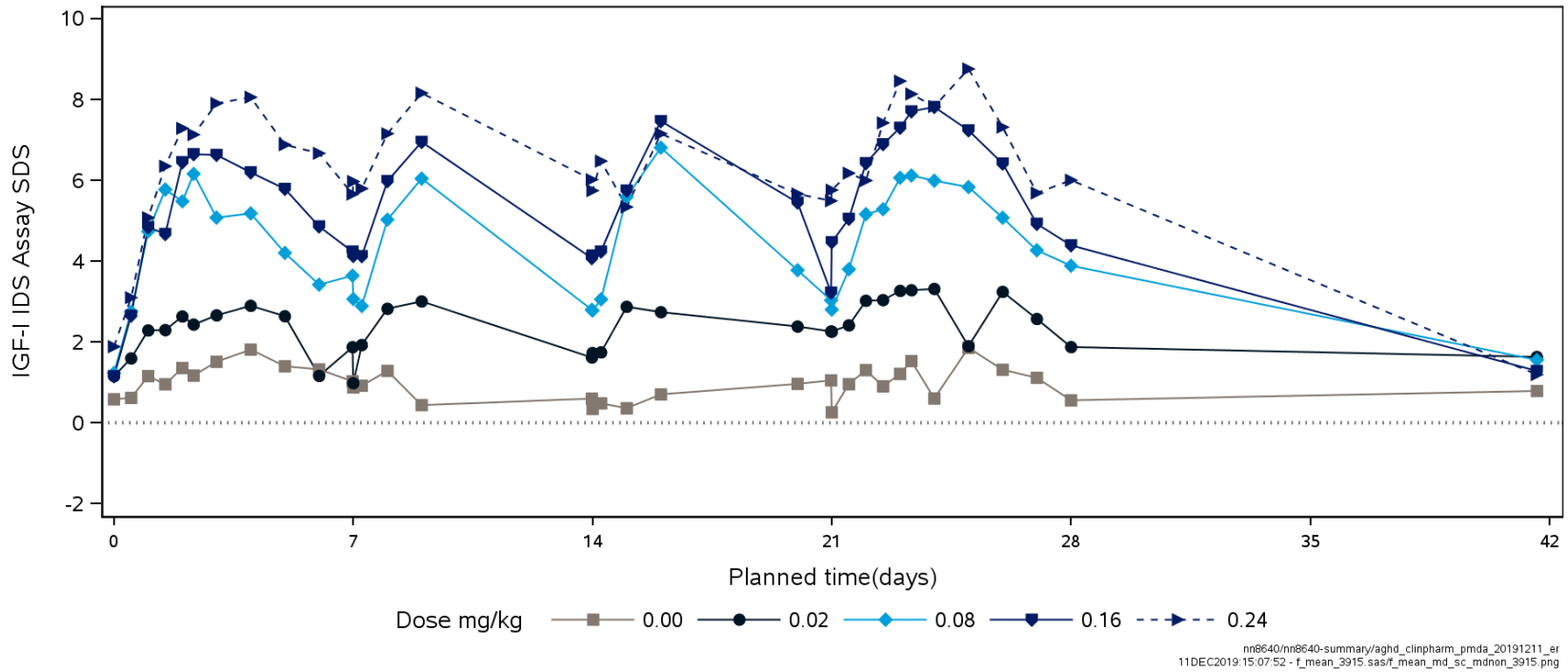
14 Mean IGF-I IDS assay SDS curves, s.c., single dose - trial 3915 - full analysis set



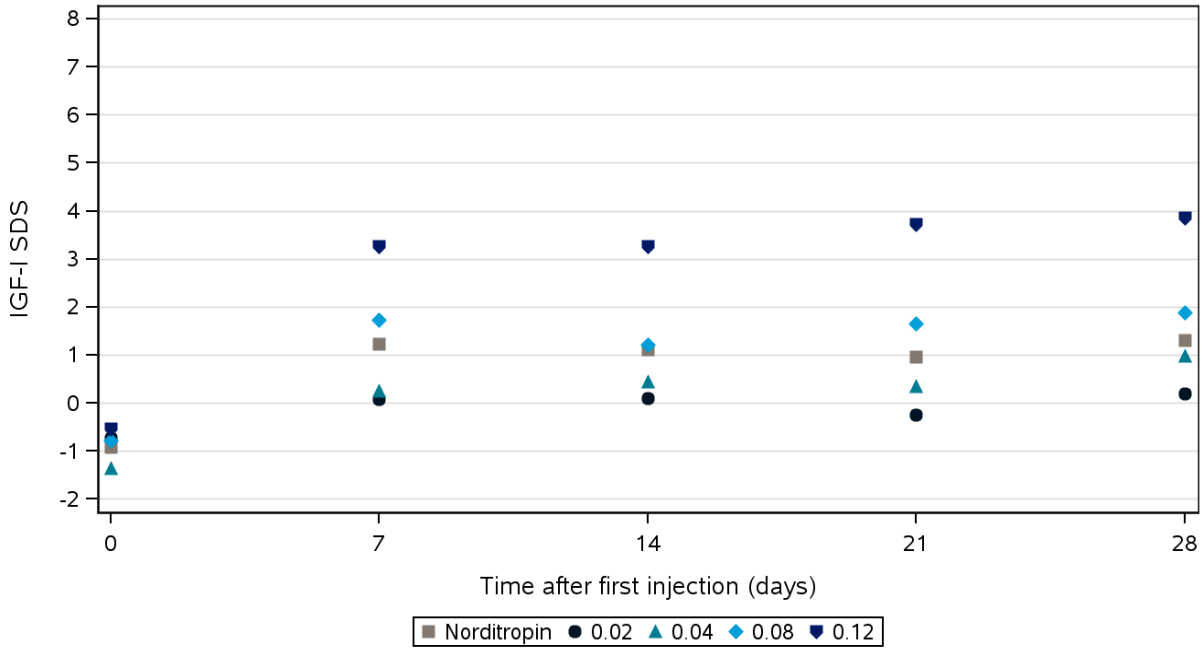
15 Mean IGF-I IDS assay SDS curves, s.c., multiple dose, Japanese subjects - trial 3915 - full analysis set



16 Mean IGF-I IDS assay SDS curves, s.c., multiple dose, non-Asian subjects - trial 3915 - full analysis set



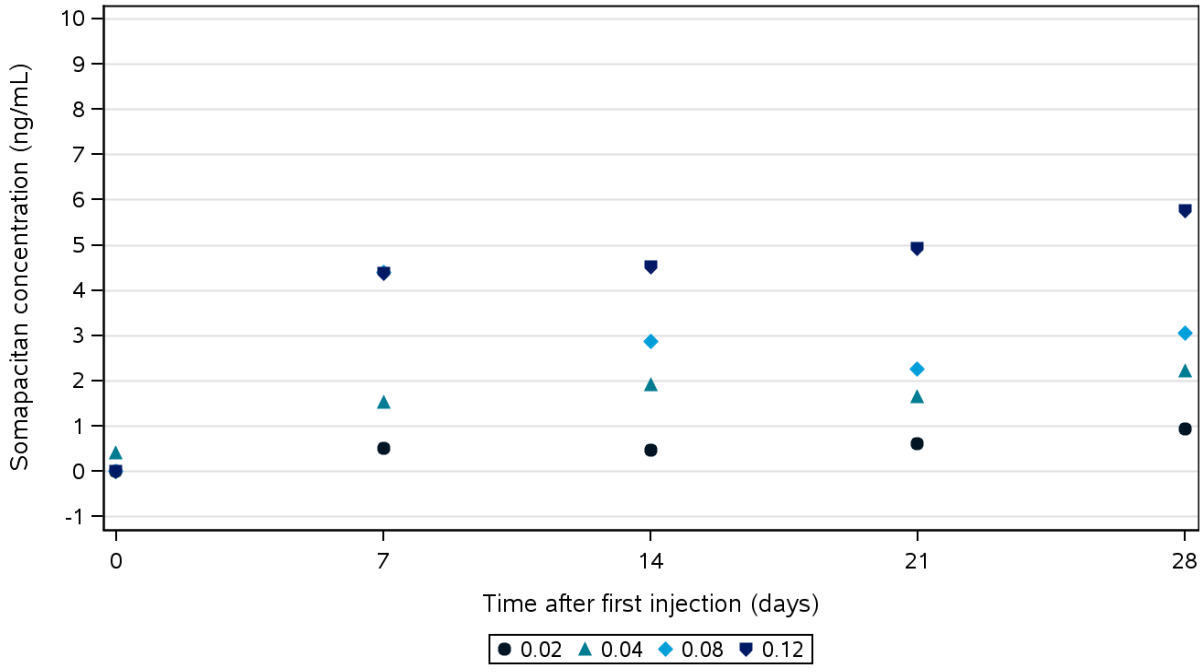
17 Mean IGF-I SDS at trough levels - trial 3947 - full analysis set



IGF-I: Insulin-like growth factor I, SDS: Standard deviation score

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:51 - f_mean_trough.sas/f_mean_igf1sds_trough_3947.png

18 Mean somapacitan concentration (ng/mL) at trough levels - trial 3947 - full analysis set



nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:56 - f_mean_trough.sas/f_mean_pk_trough_3947.png

19 Summary of SDS values of Cmax IGF-I and IGFBP-3 - trial 3915 - full analysis set

	Dose No.	Dose Level (mg/kg)	N	Mean	SD	Max	Median	Min
IGF-I SDS at Cmax								
SD	1	0	10	1.57	0.68	2.98	1.38	0.72
		0.01	6	1.58	0.59	2.38	1.53	0.89
		0.04	6	3.23	1.24	5.26	3.06	1.89
		0.08	6	4.95	0.85	5.94	5.05	3.50
		0.16	6	6.61	1.30	7.91	7.00	4.60
		0.32	6	7.47	2.28	10.07	8.05	4.05
MD JAP	1	0	8	1.44	1.00	3.20	1.40	0.10
		0.02	6	2.52	0.73	3.15	2.83	1.17
		0.08	6	3.80	0.84	5.33	3.31	3.29
		0.16	6	6.55	1.22	7.89	6.78	4.58
		0.24	6	7.19	1.75	9.22	7.21	4.89
	4	0	8	1.21	0.73	2.47	1.12	0.35
		0.02	6	2.86	0.44	3.42	2.84	2.30
		0.08	6	4.76	0.80	5.84	4.79	3.83
		0.16	6	7.51	1.32	9.39	7.41	5.63
		0.24	6	7.74	1.70	9.73	7.50	5.07
N-A	1	0	8	2.07	0.38	2.83	1.99	1.66
		0.02	6	3.16	0.96	4.43	3.39	1.78
		0.08	6	6.46	1.09	7.95	6.54	4.68
		0.16	6	6.86	1.16	8.48	6.65	5.78
		0.24	7	8.74	1.08	10.55	8.88	7.00
	4	0	8	2.14	0.73	3.42	2.06	1.15
		0.02	6	3.78	1.65	6.77	3.38	2.40
		0.08	6	6.42	0.89	7.18	6.79	5.11
		0.16	5	8.16	1.64	10.16	8.71	5.86
		0.24	5	8.86	0.61	9.69	8.50	8.36
IGFBP-3 SDS at Cmax								
SD	1	0	10	0.90	1.37	3.32	0.69	-1.20
		0.01	6	0.37	0.76	1.34	0.20	-0.47
		0.04	6	2.16	0.47	2.80	2.05	1.67
		0.08	6	1.61	0.63	2.15	1.84	0.51
		0.16	6	2.78	0.63	3.44	2.83	1.92
		0.32	6	2.45	1.19	4.62	1.90	1.57
MD JAP	1	0	8	0.43	1.21	2.57	0.31	-1.32
		0.02	6	0.75	0.52	1.56	0.66	0.02
		0.08	6	1.70	0.85	2.95	1.73	0.67
		0.16	6	1.91	0.58	2.71	1.87	1.14
		0.24	6	2.29	0.73	3.14	2.25	1.45

N: Number of subjects, Cmax: Maximum serum concentration, IGF-I: Insulin-like growth factor I, IGFBP-3: Insulin-like growth factor binding protein 3, JAP: Japanese, MD: Multiple dose, N-A: Non-asian, SD: Single dose, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

		Dose No.	Dose Level (mg/kg)	N	Mean	SD	Max	Median	Min
MD	JAP	4	0	8	0.23	0.74	1.22	0.19	-1.10
			0.02	6	1.07	0.56	1.59	1.29	0.28
			0.08	6	1.88	0.61	2.61	1.93	0.79
			0.16	6	1.89	0.64	2.89	1.84	1.17
			0.24	6	2.67	1.23	4.24	2.64	1.05
	N-A	1	0	8	0.94	0.71	1.95	0.80	0.06
			0.02	6	1.00	0.35	1.38	0.97	0.60
			0.08	6	1.97	0.92	3.53	1.80	1.02
			0.16	6	1.78	0.82	3.00	1.56	0.84
			0.24	7	2.55	0.57	3.19	2.73	1.48
		4	0	8	0.81	0.66	2.25	0.70	-0.11
			0.02	6	1.75	0.56	2.70	1.48	1.30
			0.08	6	2.64	1.19	4.72	2.59	1.40
			0.16	5	1.99	0.84	2.92	1.74	0.97
			0.24	5	2.59	0.68	3.16	2.79	1.47

N: Number of subjects, Cmax: Maximum serum concentration, IGF-I: Insulin-like growth factor I, IGFBP-3: Insulin-like growth factor binding protein 3, JAP: Japanese, MD: Multiple dose, N-A: Non-asian, SD: Single dose, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

20 Summary of QTcF - 4054 trial - safety analysis set

	<=450 msec N (%)	450< msec <=480 N (%)	480< msec <=500 N (%)	>500 msec N (%)	Total N (%)
Placebo exposure					
- Visit 13	42 (97.7)	1 (2.3)	0	0	43 (100.0)
- Visit 15	51 (96.2)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	53 (100.0)
Norditropin exposure					
- Visit 13	83 (95.4)	4 (4.6)	0	0	87 (100.0)
- Visit 15	95 (96.0)	4 (4.0)	0	0	99 (100.0)
- Visit 26	52 (100.0)	0	0	0	52 (100.0)
- Visit 29	48 (98.0)	1 (2.0)	0	0	49 (100.0)
somapacitan exposure					
- Visit 13	87 (95.6)	4 (4.4)	0	0	91 (100.0)
- Visit 15	102 (98.1)	2 (1.9)	0	0	104 (100.0)
- Visit 26	207 (97.2)	6 (2.8)	0	0	213 (100.0)
- Visit 29	199 (96.1)	8 (3.9)	0	0	207 (100.0)

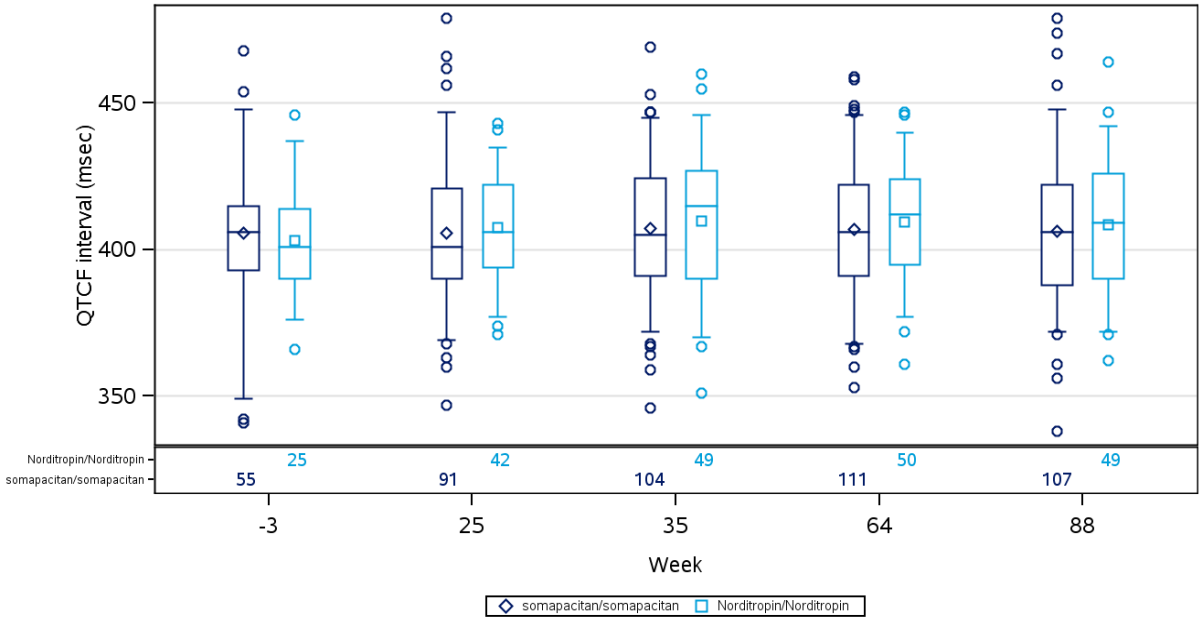
N: Number of subjects with an ECG assessment

21 Summary of change from baseline in QTcF - >30 and >60 msec - 4054 trial - safety analysis set

Change from baseline	<=30 msec N (%)	30< msec <=60 N (%)	>60 msec N (%)	Total N (%)
Placebo exposure				
- Visit 13	23 (100.0)	0	0	23 (100.0)
- Visit 15	23 (95.8)	1 (4.2)	0	24 (100.0)
Norditropin exposure				
- Visit 13	51 (100.0)	0	0	51 (100.0)
- Visit 15	50 (96.2)	2 (3.8)	0	52 (100.0)
- Visit 26	24 (96.0)	1 (4.0)	0	25 (100.0)
- Visit 29	24 (100.0)	0	0	24 (100.0)
somapacitan exposure				
- Visit 13	48 (96.0)	2 (4.0)	0	50 (100.0)
- Visit 15	50 (96.2)	2 (3.8)	0	52 (100.0)
- Visit 26	91 (96.8)	3 (3.2)	0	94 (100.0)
- Visit 29	89 (97.8)	2 (2.2)	0	91 (100.0)

N: Number of subjects with an ECG assessment

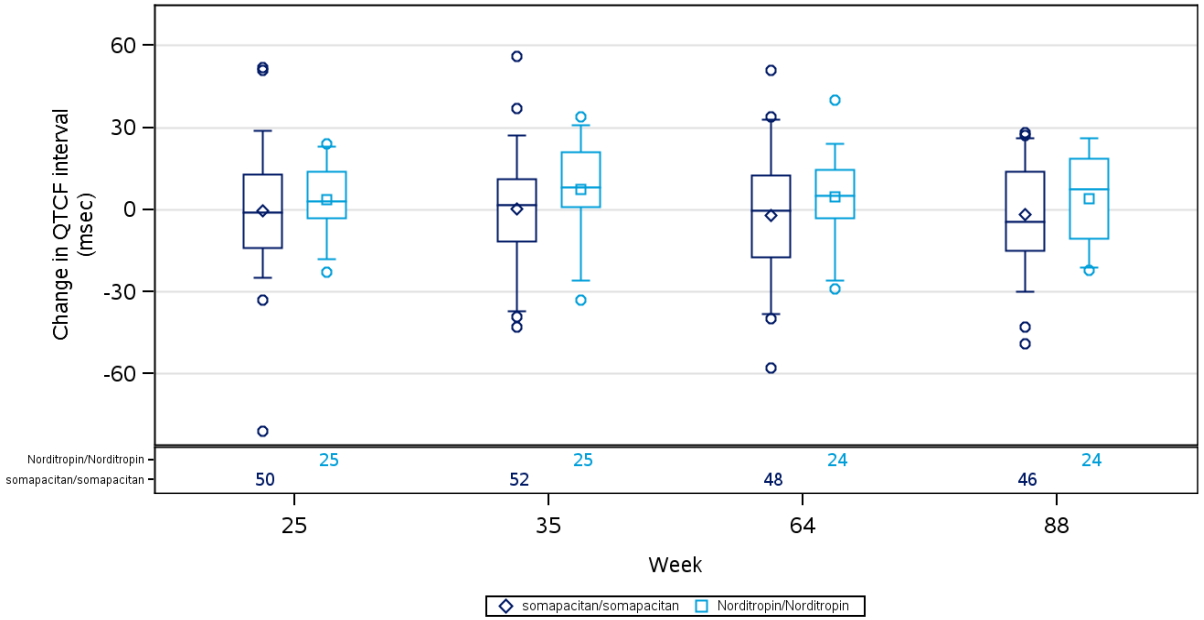
22 Box plot of QTcF interval (msec) by visit - non-switch treatment arms - 4054 entire trial - safety analysis set



Observed data.
Mean (diamond and square), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles). 5th and 95th percentiles (whiskers).
Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:45 - f_sum_box_ecg.sas/f_qtcf_4054_box_sas.png

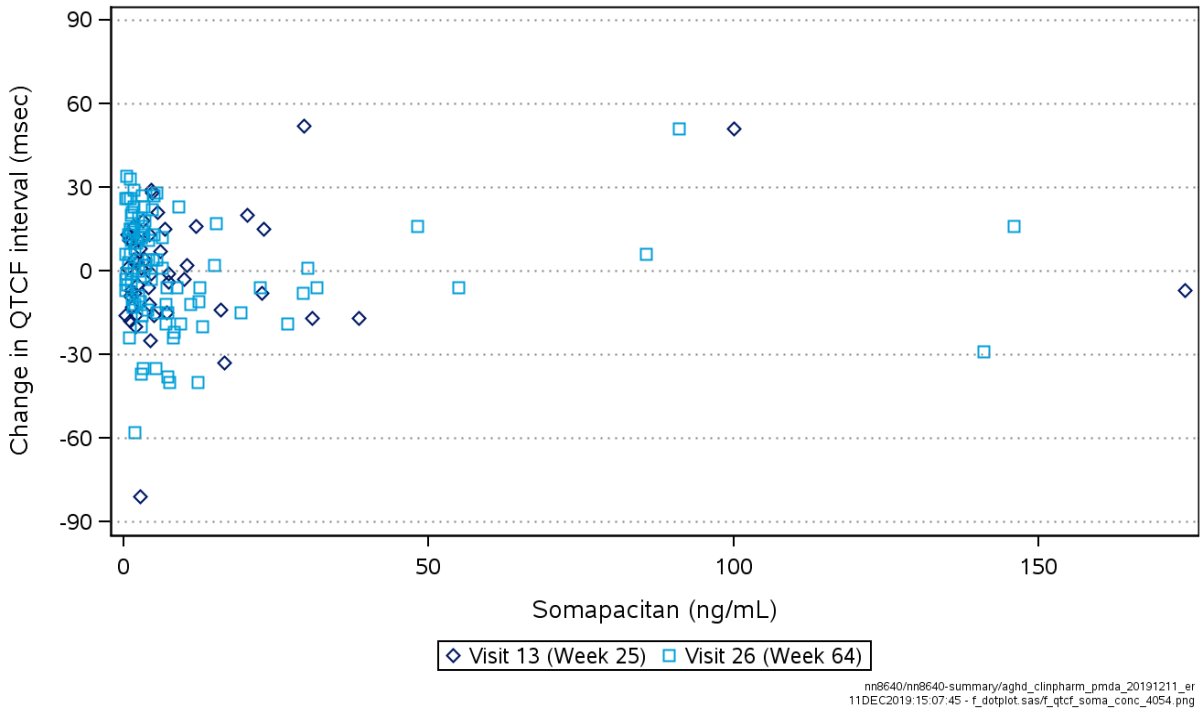
23 Box plot of change from baseline QTcF interval (msec) by visit - non-switch treatment arms - 4054 entire trial - safety analysis set



Observed data.
Mean (diamond and square), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles). 5th and 95th percentiles (whiskers).
Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

nn8640/nn8640-summary/aghd_clinpharm_pmda_20191211_er
11DEC2019:15:07:51 - f_sum_box_ecg.sas/f_qtcf_chb_4054_box_sas.png

24 Change from baseline in QTcF vs somapacitan concentration at visits 13 and 26 - including subjects exposed to somapacitan prior to ECG reading - 4054 entire trial - safety analysis set



25 Statistical analysis of IGF-I endpoints - Cmax and AUC(0-504h) - trial 4491 - full analysis set

	Number of subjects in full analysis set	N	Estimate	90% CI
AUC (0-504h) (ng*h/mL) of IGF-I				
Geometric mean				
Somapacitan(5mg/1.5mL)	32	32	115102	
Somapacitan(10mg/1.5mL)	32	32	114455	
Ratio				
Somapacitan(5mg/1.5mL) / Somapacitan(10mg/1.5mL)			1.01	[0.98 ; 1.03]
Cmax (ng/mL) of IGF-I				
Geometric mean				
Somapacitan(5mg/1.5mL)	32	32	321.9	
Somapacitan(10mg/1.5mL)	32	32	320.1	
Ratio				
Somapacitan(5mg/1.5mL) / Somapacitan(10mg/1.5mL)			1.01	[0.98 ; 1.03]

AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval, Cmax: Maximum serum concentration, IGF-I: Insulin-like growth factor I, N: Number of subjects included in the analysis
The endpoint was logarithmic transformed and analysed using an analysis of variance model (ANOVA) with product, period, sequence, and subject within sequence as fixed effects. The variance was allowed to depend on product.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.3 臨床的有効性

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 5
略語一覧 8
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 背景 10
2.7.3.1.2 ソマプシタンの臨床的有効性を評価した試験の概要 11
2.7.3.1.3 試験デザイン及び方法 15
2.7.3.1.3.1 各試験の有効性に関する目的 15
2.7.3.1.3.1.1 4054 試験（検証的試験） 15
2.7.3.1.3.1.2 4244 試験（国内試験） 15
2.7.3.1.3.1.3 4043 試験 15
2.7.3.1.3.2 試験デザイン 16
2.7.3.1.3.2.1 4054 試験（検証的試験） 16
2.7.3.1.3.2.2 4244 試験（国内試験） 17
2.7.3.1.3.2.3 4043 試験 18
2.7.3.1.3.3 対照薬の選択 18
2.7.3.1.3.4 無作為割り付け及び盲検化 18
2.7.3.1.3.5 試験対象集団 19
2.7.3.1.3.5.1 組み入れ基準 19
2.7.3.1.3.5.2 治験薬の早期投与中止 21
2.7.3.1.3.5.3 試験からの中止・脱落 22
2.7.3.1.3.6 投与方法及び投与計画 22
2.7.3.1.3.7 投与期間 26
2.7.3.1.3.8 有効性に関するエンドポイント 27
2.7.3.1.4 データの提示及び統計手法 28
2.7.3.1.4.1 臨床試験における統計手法 28
2.7.3.1.4.1.1 統計解析に関する一般的考察 28
2.7.3.1.4.1.2 解析対象集団の定義 28
2.7.3.1.4.1.3 4054 試験（検証的試験） 29
2.7.3.1.4.1.4 4244 試験（国内試験） 31
2.7.3.1.4.1.5 4043 試験 31

2.7.3.1.4.2 本臨床概要における統計手法 32
2.7.3.1.4.2.1 部分集団での有効性の評価 32
2.7.3.1.4.2.2 処方投与量の調整 33
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 34
2.7.3.2.1 概要 34
2.7.3.2.2 4054 試験（検証的試験） 34
2.7.3.2.3 4244 試験（国内試験） 37
2.7.3.2.4 4043 試験 38
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.3.3.1 試験対象集団 40
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 40
2.7.3.3.1.2 ベースラインの被験者背景及び疾患の特性 43
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 48
2.7.3.3.2.1 体組成に関連するパラメータ 48
2.7.3.3.2.1.1 4054 試験（国際共同、検証的試験） 48
2.7.3.3.2.1.2 4244 試験（国内試験） 55
2.7.3.3.2.2 IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア 56
2.7.3.3.2.2.1 hGH 製剤による治療歴のない AGHD 患者（4054 試験） 56
2.7.3.3.2.2.2 hGH 製剤で治療中の AGHD 患者（4244 試験及び 4043 試験） 59
2.7.3.3.2.3 心代謝関連パラメータ 60
2.7.3.3.2.4 PRO 60
2.7.3.3.2.4.1 概要 60
2.7.3.3.2.4.2 TSQM-9 61
2.7.3.3.2.4.3 TRIM-AGHD 調査票（疾患特異的） 62
2.7.3.3.2.4.4 SF-36 63
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 63
2.7.3.3.3.1 部分集団における解析 63
2.7.3.3.3.2 年齢 64
2.7.3.3.3.3 GHD 発症型（小児期又は成人期の発症） 65
2.7.3.3.3.4 性別 65
2.7.3.3.4 投与量及び治療遵守率 66
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.4.1 ソマプシタンで適用となる治療の方針 67
2.7.3.4.2 ソマプシタンの用量の解析結果 67

2.7.3.4.2.1 開始用量、用量範囲及び用量調整 67
2.7.3.4.2.1.1 hGH 製剤の 1 日 1 回投与から切り替える際の開始用量 69
2.7.3.4.2.2 用量－反応関係 72
2.7.3.4.2.3 特別な患者集団における用量 74
2.7.3.4.2.4 日本人 AGHD 患者における用量 74
2.7.3.4.2.5 投与を忘れた場合 75
2.7.3.4.3 ソマプシタンの推奨臨床用量及び用法 75
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 76
2.7.3.5.1 投与後 86 週の有効性 76
2.7.3.5.2 抗体の産生 79
参考文献 80

2.7.3.6 付録
2.7.3.6.1 第 3 相試験結果に基づく解析帳票
2.7.3.6.2 第 3 相試験結果に基づく解析帳票（日本人集団の結果を含む）

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1　試験デザイン（4054 試験）.....16
図 2.7.3.1-2　試験デザイン（4244 試験）.....17
図 2.7.3.1-3　試験デザイン（4043 試験）.....18
図 2.7.3.3-1　ベースラインから投与後 34 週の IGF-I SD スコアの箱ひげ図（来院ごと）（4054 試験）.....57
図 2.7.3.3-2　投与後 34 週における IGF-I SD スコアの経験分布関数（4054 試験）.....58
図 2.7.3.4-1　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の関係（4054 試験のノルディトロピン/ソマプシタン群）.....70
図 2.7.3.4-2　hGH 製剤で治療中の被験者の開始用量（1.5～4.0 mg/週）での平均 IGF-I SD スコアの予測値及び 90%範囲.....71
図 2.7.3.4-3　ソマプシタン用量に対する $IGF\text{-}I_{avg}$ の推定値（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）.....72
図 2.7.3.4-4　ソマプシタンの曝露量（C_{avg}）に対する体組成に関連するパラメータのベースラインからの変化量（4054 試験）.....73
図 2.7.3.5-1　ベースラインから投与後 88 週までの IGF-I SD スコアの箱ひげ図（来院ごと）（4054 試験）.....79

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1　ソマプシタンの有効性を評価した第 3 相試験の概要.....13
表 2.7.3.1-2　4054 試験、4244 試験及び 4043 試験における主な選択基準.....20
表 2.7.3.1-3　ソマプシタン、プラセボ又はノルディトロピンの開始用量（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）.....23
表 2.7.3.1-4　ソマプシタン及びプラセボの用量調整アルゴリズム（4054 試験）.....24
表 2.7.3.1-5　ノルディトロピンの用量調整アルゴリズム（4054 試験）.....25
表 2.7.3.1-6　ソマプシタン及びノルディトロピンの用量調整アルゴリズム（4244 試験及び 4043 試験）.....26
表 2.7.3.1-7　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）.....27

表 2.7.3.1-8　部分集団のカテゴリー（4054 試験）.....32
表 2.7.3.2-1　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）.....35
表 2.7.3.2-2　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）.....38
表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（4054 試験）.....41
表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（4244 試験）.....42
表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（4043 試験）.....43
表 2.7.3.3-4　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（4054 試験）.....44
表 2.7.3.3-5　高頻度（10%以上）で報告された併発疾患（4054 試験）.....45
表 2.7.3.3-6　高頻度（10%以上）で報告された併用薬剤（4054 試験）.....45
表 2.7.3.3-7　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（4244 試験）.....46
表 2.7.3.3-8　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（4043 試験）.....47
表 2.7.3.3-9　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）.....48
表 2.7.3.3-10　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）.....49
表 2.7.3.3-11　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）.....51
表 2.7.3.3-12　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）.....52
表 2.7.3.3-13　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）（ノルディトロピン/ソマプシタン群）（4054 試験）.....55
表 2.7.3.3-14　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）.....56
表 2.7.3.3-15　ベースラインから投与後 34 週までの IGF-I SD スコア（投与群別）（4054 試験）.....58
表 2.7.3.3-16　ベースラインから試験終了時までの IGF-I SD スコア（投与群別）（4244 試験及び 4043 試験）.....60
表 2.7.3.3-17　TSQM-9 の各ドメインのスコア（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）.....62
表 2.7.3.3-18　年齢別の躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験）.....64
表 2.7.3.3-19　GHD 発症型別の躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験）.....65

表 2.7.3.3-20　男女別の躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験）.....66
表 2.7.3.4-1　用量調整期間の用量調整開始時から終了時までの処方投与量の調整（4054 試験）.....68
表 2.7.3.5-1　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 週及び投与後 87 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）.....77

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
ANCOVA	:	analysis of covariance （共分散分析）
ASMM	:	appendicular skeletal muscle mass（体肢骨格筋量）
ATC	:	anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system
BMC	:	bone mineral content（総骨塩量）
BMD	:	bone mineral density（総骨密度）
BMI	:	body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CT	:	computed tomography（コンピュータ断層撮影法）
DXA	:	dual energy x-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収法）
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）
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）
GHRH	:	growth hormone releasing hormone（成長ホルモン放出ホルモン）
GHRP-2	:	growth hormone releasing peptide-2（成長ホルモン放出ペプチド-2）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin A1c（グリコヘモグロビン A1c）
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）
ITT	:	insulin tolerance test（インスリン負荷試験）
MAR	:	missing at random
MD	:	multiple-dose（反復投与）
MID	:	minimal important difference（最小重要差）
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）
PRO	:	patient reported outcome（患者報告アウトカム）
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
SmPC	:	summary of product characteristics
$t_{1/2}$	:	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）

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

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

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、成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（小児 GHD 患者）及び small for gestational age 性低身長症の小児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。成人患者を対象としたソマプシタンの開発プログラムは完了しており、今般、AGHD の適応症の承認取得を目的として申請を行うこととした。小児患者を対象とした開発プログラムは進行中であり、本臨床概要では当該プログラムに関するデータは提示しない。

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）を含むアミノ酸骨格とアルブミン結合部位からなる。アルブミン結合部位（側鎖）は、親水性のスペーサー及びアルブミンバインダーから構成され、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。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）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]。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。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。

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症候群として知られている。AGHD は体組成異常をきたし、特に、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伴う。また、未治療の AGHD 患者では、早期の心血管系疾患の発症や心血管死との関連が報告されている[3,4,5]。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り、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[3,6]。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[7,8]、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。筋肉量増加の臨床的な重要性は、代謝系に対する筋肉の好ましい効果により死亡率が抑制され、かつ筋肉量又は筋力の低下と心血管系リスク因子や死亡率との関連がみられることからも支持される[9,10]。

本臨床概要には、AGHD におけるソマプシタンの臨床開発プログラムにおいて完了したすべての第 3 相試験に基づき、AGHD の治療におけるソマプシタンの臨床的有効性に関するデータを提示する。

2.7.3.1.2　　ソマプシタンの臨床的有効性を評価した試験の概要

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（表 2.7.3.1-1）。

- 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

4054 試験は、AGHD 患者におけるソマプシタンの有効性を評価した第 3 相検証的試験である。当該試験は、プラセボに対するソマプシタンの優越性を検証することを目的とした、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と比較し、副次的な評価として Norditropin FlexPro（ノボ ノルディスク社が市販しているソマトロピン製剤。以下、ノルディトロピン）との比較も行った。当該試験では、標準治療である hGH 製剤の 1 日 1 回投与と比較するために、ノルディトロピン群を設定した。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＋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 週間の投与期間及び 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。

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、他の 2 つの第 3 相試験〔4244 試験（日本のみで実施）及び 4043 試験〕で得られた薬力学的作用及び有効性に関連する追加のデータを本臨床概要に含めた。両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。

有効性及び安全性を評価した検証的試験である 4054 試験は、日本人 AGHD 患者を含む国際共同試験として実施した。当該試験に組み入れられる日本人 AGHD 患者数については、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（機構）の助言に基づき設定した。当該国際共同試験は、「国際共同治験に関する基本的考え方」[11]に基づき、民族的要因を考慮の上、計画された[11,12]。4054 試験では有効性について日本人集団と全集団間で一貫性を検討した。有効性の結果に日本人集団と全集団間で一貫性がみられた場合、全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切であると考えられる。なお、4244 試験は日本国内で実施され、日本人 AGHD 患者のみを対象とした。

すべての臨床試験は、ICH-GCP[13]、関連規制要件及びヘルシンキ宣言[14]を遵守して実施された。

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。本臨床概要では、4 桁の固有の番号を用いて「XXXX 試験」（例：3915 試験）と表記する。

各治験総括報告書は Module 5 に提示する。第 3 相試験の個々の試験結果の要約を 2.7.3.2 に示す。

表 2.7.3.1-1　ソマプシタンの有効性を評価した第 3 相試験の概要

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 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 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 ソマプシタン及びプラセボ：週 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [a] 用量調整：IGF-I 標準偏差（SD）スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [b] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 8 週間の用量調整期間＋26 週間の用量維持期間 延長期間 ソマプシタン：週 1 回皮下投与 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 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 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 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 開始用量：年齢別に設定 [a] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [b] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 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 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 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 開始用量：年齢別に設定 [a] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 ノルディトロピン：1 日 1 回皮下投与 開始用量：年齢別に設定 [b] 用量調整：IGF-I SD スコアに基づき個別に実施 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.

2.7.3.1.3　試験デザイン及び方法

2.7.3.1.3.1　各試験の有効性に関する目的

2.7.3.1.3.1.1　4054 試験（検証的試験）

4054 試験の主要目的は以下のとおりである。

- AGHD 患者を対象として、投与後 34 週のソマプシタンの週 1 回投与の有効性をプラセボと比較して検証する。

4054 試験の有効性に関する副次的目的は以下のとおりである。

- AGHD 患者を対象として、最大 86 週間（主要試験期間及び延長期間）の投与におけるソマプシタンの有効性を評価する。

2.7.3.1.3.1.2　4244 試験（国内試験）

4244 試験の主要目的は以下のとおりである。

- 1 日 1 回投与の hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象として、52 週間投与におけるソマプシタンの週 1 回投与の安全性を評価する（Module 2.7.4 に提示）。

4244 試験の有効性に関する副次的目的は以下のとおりである。

- 1 日 1 回投与の hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象として、腹部脂肪組織に対する作用を指標とした、52 週間投与におけるソマプシタンの週 1 回投与の有効性を評価する。
- 1 日 1 回投与の hGH 製剤で治療中の日本人 AGHD 患者を対象として、52 週間投与におけるソマプシタンの週 1 回投与の治療満足度を評価する。

2.7.3.1.3.1.3　4043 試験

4043 試験の主要目的は以下のとおりである。

- 1 日 1 回投与の hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象として、26 週間投与におけるソマプシタンの週 1 回投与の臨床的安全性を評価する。（Module 2.7.4 に提示）。

4043 試験の有効性に関する副次的目的は以下のとおりである。

- 1 日 1 回投与の hGH 製剤で治療中の AGHD 患者を対象として、26 週間投与におけるソマプシタンの週 1 回投与の治療満足度を評価する。

2.7.3.1.3.2　　試験デザイン

2.7.3.1.3.2.1　　4054 試験（検証的試験）

4054 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。当該試験は、hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者又は無作為割り付け前 180 日以内に hGH 製剤又は GH 分泌促進剤の投与を受けていない AGHD 患者におけるソマプシタンの週 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 回投与と比較するよう計画された。

試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示す。当該試験は、以下の期間からなる。

- 2 週間のスクリーニング期間
- 35 週間の無作為割り付け、二重盲検の主要試験期間。当該期間は、8 週間の用量調整期間及び 26 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。
- 53 週間の非盲検の延長期間。当該期間は、8 週間の用量調整期間及び 44 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。

被験者は、主要試験期間において 34 週間、延長期間において 52 週間治験薬の投与を受けた。全投与期間は 86 週間であった。

抗体を測定するため、1 週間の wash-out 期間を設定したが、1 日 1 回投与の GH の半減期は短いため、実臨床では 1 日の wash-out で許容可能と考えられる。

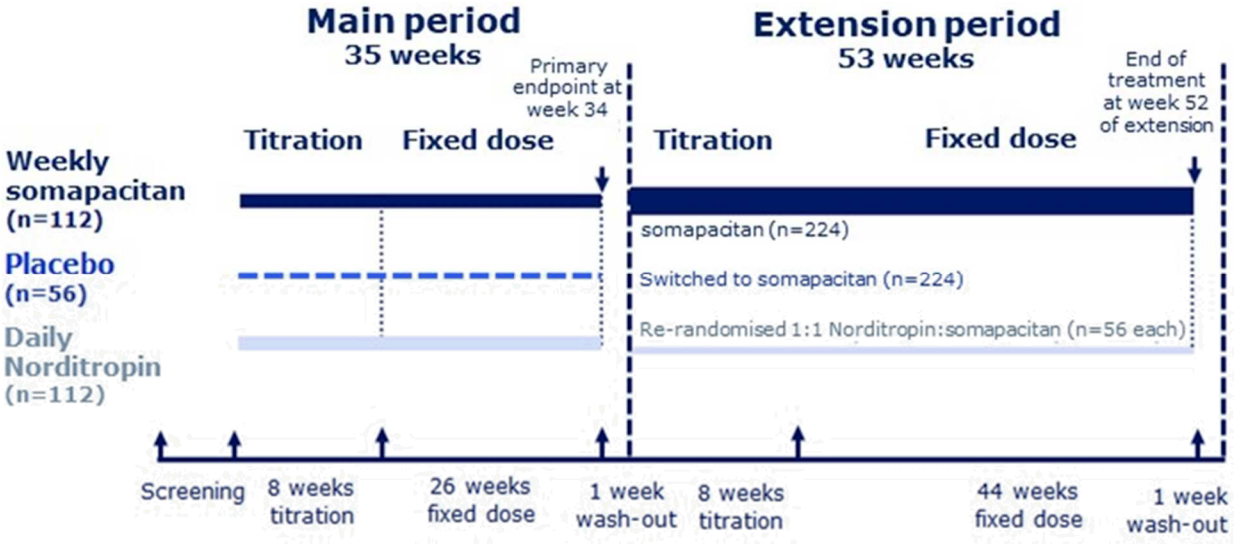


図 2.7.3.1-1　　試験デザイン（4054 試験）

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。35 週間の主要試験期間を完了し、治験薬の投与を中止しなかったすべての被験者は、53 週間の延長期間で試験を継続することを可とした。

- ソマプシタンを投与していた被験者は、ソマプシタンの週 1 回投与を継続した。
- 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。

試験デザインの詳細は、治験総括報告書を参照のこと〔4054 試験（M 5.3.3.1）Section 9.1 及び 4054 試験（延長期間）（M 5.3.3.1）Section 9.1〕。

2.7.3.1.3.2.2　4244 試験（国内試験）

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 回投与の安全性を比較するよう計画された。

試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示す。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。

試験デザインの詳細は、治験総括報告書を参照のこと〔4244 試験（M 5.3.3.1）Section 9.1〕。

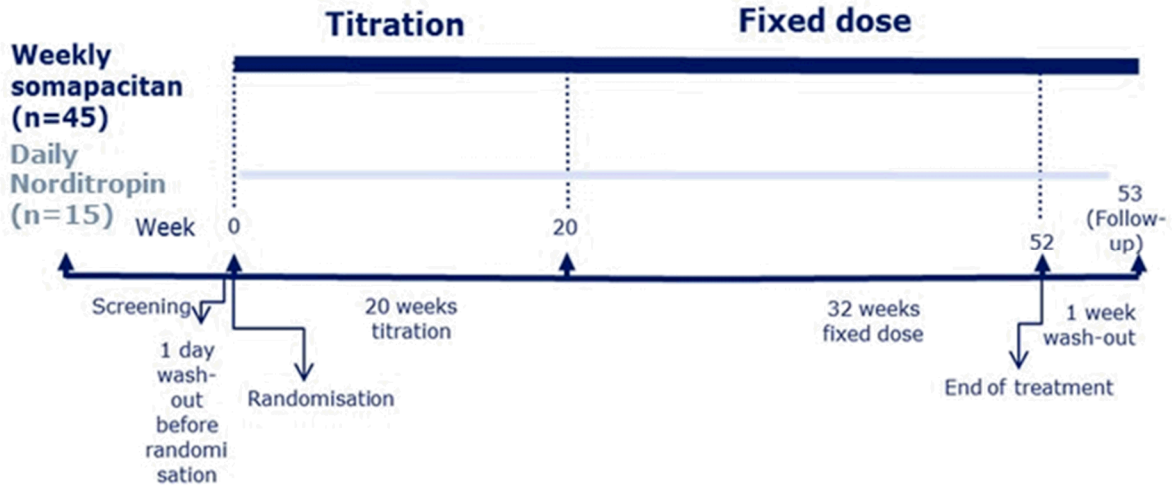


図 2.7.3.1-2　試験デザイン（4244 試験）

2.7.3.1.3.2.3　4043 試験

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 回投与の安全性を比較するよう計画された。

試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。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。

試験デザインの詳細は、治験総括報告書を参照のこと〔4043 試験（M 5.3.3.1）Section 9.1〕。

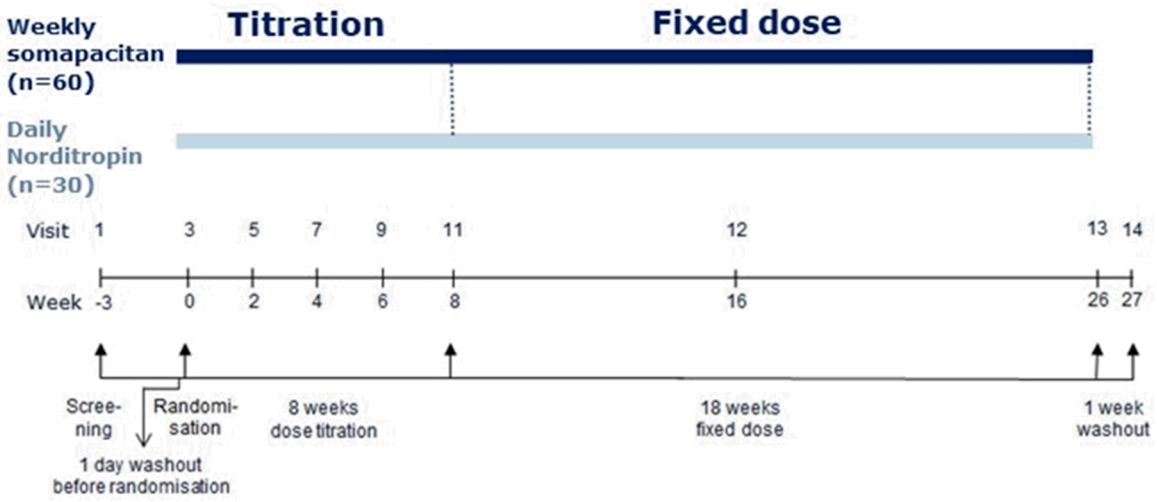


図 2.7.3.1-3　試験デザイン（4043 試験）

2.7.3.1.3.3　対照薬の選択

4054 試験（主要試験期間）では、ソマプシタンの治療効果を評価するために、ソマプシタンとプラセボを比較検討した。

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 回投与と比較するため、3 つの第 3 相試験ではいずれも、ノルディトロピンを実薬対照として選択した。

2.7.3.1.3.4　無作為割り付け及び盲検化

4054 試験（検証的試験）では、被験者は、ソマプシタン、ノルディトロピン（ソマプシタン及びプラセボに対し非盲検）又はプラセボ（ソマプシタンに対し二重盲検）の投与を受ける 3 つの並行群のいずれか 1 つに 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、最初にプラセボ群に無作為割り付けされた被験者はソマプシタン投与に切り替えられ、最初にノルディトロピン群に無作

為割り付けされた被験者は、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。

2 つの非盲検試験である 4244 試験及び 4043 試験では、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、それぞれ 3：1 及び 2：1 の比率で無作為割り付けされた。

層別化

第 3 相試験では、無作為割り付け時に以下の層別因子を用いて被験者を層別した。

- 4054 試験及び 4043 試験：2 つの地域（日本／その他の国）、性別（男性／女性）及び糖尿病の状態（糖尿病の診断の有無）で層別した。4054 試験の延長期間で再割り付けでは、最初の無作為割り付け時と同じ層を用いて層別した。
- 4244 試験：性別（男性／女性）で層別した。

2.7.3.1.3.5　試験対象集団

2.7.3.1.3.5.1　組み入れ基準

いずれの第 3 相試験でも、AGHD（成人期又は小児期発症）患者を対象患者とした。成人の定義は、4054 試験（検証的試験）では 23 歳以上、4244 試験及び 4043 試験では 18 歳以上とした。4054 試験及び 4043 試験はいずれも国際共同試験（日本を含む）であったが、4244 試験は国内で実施された。4054 試験では、該当するガイドラインに基づき日本人被験者と日本人以外の被験者に対して AGHD 診断基準を個別に設定した（表 2.7.3.1-2）。また、4054 試験では、hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者、又は無作為割り付け前 6 ヵ月（180 日）以内に hGH 製剤の投与を受けておらず、成人期に移行後も GHD を有する患者を選択した。本基準は、プライマリーエンドポイントである躯幹部体脂肪率（%）の変化量を評価するために必要な基準と考えた。4244 試験及び 4043 試験ではいずれも、スクリーニングの 6 ヵ月以上前から hGH 製剤の投与を受けている患者を組み入れた。安全性を評価する試験である 4244 試験及び 4043 試験（2.7.3.1.3.1）の参加前に、安定した治療効果が得られている被験者を組み入れるために、試験参加の 6 ヵ月以上前から hGH 製剤の投与を受けていることが必要であると考えた。

ソマプシタン投与における有効性及び安全性に関する情報をいずれの性別においても収集するために、性別を問わずに患者を組み入れた。同様に、特別な患者集団である高齢者における評価のために、65 歳以上の患者を組み入れた。

試験に参加する患者が、ソマプシタンによる治療を受けることが想定される対象患者集団を代表する集団となるよう組み入れ基準を設定した。

選択基準

4054 試験、4244 試験及び 4043 試験における主な選択基準を表 2.7.3.1-2 に示す。各試験におけるすべての選択基準については、各 3 試験の治験総括報告書を参照のこと〔4054 試験（M 5.3.5.1）、4244 試験（M 5.3.5.1）及び 4043 試験（M 5.3.5.1）〕。

表 2.7.3.1-2　　4054 試験、4244 試験及び 4043 試験における主な選択基準

主な選択基準（4054 試験、検証的試験）

- 性別不問、年齢：23 歳以上、79 歳以下（同意取得時点）
- AGHD と確定診断されている

日本以外：

以下の基準のいずれか 1 つ以上に該当する場合。

- インスリン負荷試験（ITT）又はグルカゴン負荷試験：GH 頂値が 3 ng/mL（3 μg/L）未満
- 成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）負荷＋アルギニン負荷試験（BMI 別に GH 頂値を設定 [a]）
- 3 つ以上の下垂体ホルモン欠乏症を有しており、かつ IGF-I SD スコアが-2.0 未満

日本のみ：

成人期発症：器質性の疾患が原因であり、かつ複数の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、以下の基準のいずれか 1 つ以上に該当する。ただし、GH 単独欠損の場合は 2 つ以上に該当する。

小児期発症：以下の基準のいずれか 2 つ以上に該当する。ただし、器質性の疾患が原因であり、かつ複数の下垂体ホルモン分泌不全がある場合は、1 つ以上に該当する。

- ITT：GH 頂値が 1.8 ng/mL 以下
- グルカゴン負荷試験：GH 頂値が 1.8 ng/mL 以下
- 成長ホルモン放出ペプチド-2（GHRP-2）負荷試験：GH 頂値が 9 ng/mL 以下

- hGH 製剤による治療歴がない、又は無作為割り付け前 180 日以内に hGH 製剤又は GH 分泌促進剤（市販薬及び治験薬）の投与を受けていない。
- 無作為割り付けの 90 日以上前から、その他のホルモン欠乏症に対する適切かつ安定したホルモン補充療法を受けている（治験責任医師の判断による）（該当する場合）
- スクリーニング時の IGF-I SD スコアが-0.5 未満（該当する年齢及び性別の平均値に基づく）（中央測定による）
- 糖尿病に罹患していない（もしくは糖尿病と診断されており、かつ脚注 b に記載した基準をすべて満たす [b]）

主な選択基準（4244 試験、国内試験）

- 性別不問、年齢：18 歳以上、79 歳以下（同意取得時点）
- スクリーニングの 6 ヵ月（180 日）以上前に、GHD と診断されている
- スクリーニングの 6 ヵ月（180 日）以上前から、継続的に hGH 製剤の投与を受けている
- IGF-I SD スコアが-2 以上+2 以下の範囲内である
- 無作為割り付けの 90 日以上前から、その他のホルモン欠乏症に対する適切かつ安定した補充療法を受けている（治験責任医師の判断による）（該当する場合）

主な選択基準（4043 試験）

- 性別不問、年齢：18 歳以上、79 歳以下（同意取得時点）
- 以下の基準のいずれかに該当する GHD 患者：

成人期発症：下垂体疾患、視床下部疾患、外科的処置、放射線療法又は外傷性脳損傷（TBI）などにより GHD と診断された被験者〔単独、又は他のホルモン欠乏症（下垂体機能低下症）との併発のいずれか〕

小児期発症：小児期に先天性、遺伝性、後天性又は特発性要因により GHD と診断された被験者

- スクリーニングの 6 ヵ月（180 日と定義）以上前に、AGHD と診断されている
- スクリーニングの 6 ヵ月（180 日と定義）以上前から、hGH 製剤の投与を受けている

- 無作為割り付けの 90 日以上前から、その他のホルモン欠乏症に対する適切かつ安定したホルモン補充療法を受けている（治験責任医師の判断による）（該当する場合）
- 糖尿病に罹患していない（日本以外[b]：もしくは糖尿病と診断されており、かつ脚注 b に記載した基準をすべて満たす）

略語：GHD=成長ホルモン分泌不全症、GHRH=成長ホルモン放出ホルモン、GHRP-2=成長ホルモン放出ペプチド-2、IGF-I=インスリン様成長因子-I、IGF-I SDS=インスリン様成長因子-I 標準偏差スコア、ITT=インスリン負荷試験、hGH=ヒト成長ホルモン、SD=標準偏差。

a BMI 25 kg/m^{2}未満：GH 頂値が 11 ng/mL（11 µg/L）未満、BMI 25～30 kg/m^2：GH 頂値が 8 ng/mL（8 µg/L）未満、BMI 30 kg/m^{2}超：GH 頂値が 4 ng/mL（4 µg/L）未満。b 日本以外では、糖尿病と診断されており、以下の基準をすべて満たしている場合組み入れを可とした「スクリーニングの 6 ヵ月以上前から糖尿病と診断されている」「スクリーニングの 90 日以上前から経口糖尿病薬による安定した治療を受けている」「糖尿病の注射薬による治療歴がない」「スクリーニング時の HbA1c が 7.0%未満」「スクリーニング時点で糖尿病合併症を有していない」「無作為割り付け前 90 日以内に撮影された眼底写真で、増殖網膜症又は重症非増殖糖尿病網膜症が確認されていない」。日本では糖尿病患者に対する GH 製剤の投与は禁忌であるため、日本の治験実施医療機関では、糖尿病を有する患者の組み入れは不可とした。

すべての選択基準とその具体的な詳細については、これら 3 試験の治験総括報告書を参照のこと〔4054 試験（M 5.3.5.1）、4244 試験（M 5.3.5.1）及び 4043 試験（M 5.3.5.1）〕

主な除外基準

4054 試験、4244 試験及び 4043 試験に共通した除外基準は、悪性腫瘍の既往／併発であった。この除外基準の例外は、a）子宮頚部上皮内癌が切除された場合と及び皮膚の有棘細胞癌又は基底細胞癌が局所切除により根治している場合、b）頭蓋内悪性腫瘍又は白血病の治療に起因する GHD 患者であり、過去 5 年以内に再発がみられないことが当該被験者の診療記録により確認できる場合とした。

日本では糖尿病患者に対する GH 製剤の投与は禁忌であるため、日本の治験実施医療機関では、糖尿病を有する患者の組み入れは不可とした。

各試験におけるすべての除外基準については、これら 3 試験の治験総括報告書を参照のこと〔4054 試験（M 5.3.5.1）、4244 試験（M 5.3.5.1）及び 4043 試験（M 5.3.5.1）〕。

2.7.3.1.3.5.2　治験薬の早期投与中止

4054 試験、4244 試験及び 4043 試験いずれの試験においても、被験者の自由意思により、あるいは治験責任医師が、安全性の懸念がある、又は試験の手順を遵守しないと判断した場合には、治験薬の投与中止を可とした。

以下の基準のいずれかに該当した場合、治験薬の投与を中止することとした。

- 選択基準又は除外基準のいずれかに抵触
- 妊娠又は妊娠の意思
- 治験薬に関連する安全性の懸念
- ソマプシタンに対する中和抗体の産生（4054 試験及び 4043 試験）
- 糖尿病と確定診断された場合（4244 試験）

2.7.3.1.3.5.3　試験からの中止・脱落

4054 試験、4244 試験及び 4043 試験に参加した被験者は、いつでも自由意思により試験への参加の中止が許容されていた。

割り付けられた治療や来院スケジュールへの不遵守がみられたり、評価の欠測がみられた場合であっても、被験者に対し試験を継続するよう勧めた。同意を撤回した、又は追跡不能となった被験者のみが試験を中止した。4054 試験、4244 試験及び 4043 試験いずれの試験においても、試験の中止に至った被験者に対する補充は行わなかった。

2.7.3.1.3.6　投与方法及び投与計画

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治療アルゴリズムに従って実施された。

投与法及び投与間隔

第 3 相試験を通じて得られる薬物動態／薬力学的作用の一貫性を確保し、これまでに実施された第 1 相臨床薬理試験〔3915 試験（健康被験者における単回投与試験）及び 3947 試験（AGHD 患者における反復投与試験）〕との薬物動態／薬力学的作用の一貫性を保つため、いずれの第 3 相試験においてもソマプシタン（4054 試験ではプラセボも含む）は週 1 回、午前中（午前 10 時まで）に皮下投与することとした。ノルディトロピンは、一般的な治療方針、ならびにその時点での承認用法・用量（もしくは何らかの更新情報）に従って、1 日 1 回皮下投与することとしていた[15]。注射は大腿部又は腹部に行い、投与のたびにこれらの部位の中でローテーションさせることとした。

開始用量

ソマプシタン、プラセボ及びノルディトロピンの開始用量は固定とし、3 つの第 3 相試験で同一とした（表 2.7.3.1-3）。開始用量は、臨床薬理試験の 3947 試験（AGHD 患者における反復投与試験）の結果と併せて、成人成長ホルモン分泌不全症の治療に関するガイドライン「Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GHD」（以降、「コンセンサスガイドライン」と表記する）[16]に従い、年齢に応じて、また、女性被験者の場合は経口エストロゲンを投与しているかどうかによって設定した。開始用量の設定根拠に関する詳細は 2.7.3.4.2.1 を参照のこと。

GH 治療を必要な維持用量で実施している AGHD 患者では、治験薬投与開始時に維持用量を投与すると、GH 作用に対して過剰に反応し、体液貯留に関連する副作用（浮腫又は関節痛など）を発現する可能性が考えられた。このため、すべての試験で開始用量を低く設定することとし、この開始用量は、大部分の被験者で IGF-I SD スコアの目標値に到達するために理想的と考えられる維持用量を下回る用量であった。

表 2.7.3.1-3　　ソマプシタン、プラセボ又はノルディトロピンの開始用量（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）

Group	Starting dose[a] of somapacitan or placebo	Starting dose[a] of Norditropin
Patients 23−60 years of age (18−60 years of age in trials 4244 and 4043)	1.5 mg/week	0.2 mg/day
Females on oral oestrogen irrespective of age	2.0 mg/week	0.3 mg/day
Patients > 60 year of age	1.0 mg/week	0.1 mg/day

Abbreviations: IGF-I = insulin-like growth factor I; IGF-I SDS = insulin-like growth factor I standard deviation score.
a The starting doses are expected to be below the ideal maintenance dose for IGF-I SDS target for most patients. Individual dose adjustment based on individual IGF-I response could be performed during the first 8 weeks (trials 4054 and 4043) or 20 weeks (trial 4244).

日本におけるノルディトロピンの添付文書では、ノルディトロピンの用法・用量は体重当たりの用量（mg/kg/日）であり、開始用量を 0.021 mg/kg/週（0.003 mg/kg/日に相当）としているが、第 3 相試験では、ノルディトロピンの開始用量を個体当たりの用量（mg/日）で設定した。第 3 相試験でのノルディトロピンの開始用量（0.1～0.3 mg/日）を、体重当たりの 1 日用量（mg/kg/日）に換算すると（体重 60 kg の場合）、0.0017～0.0050 mg/kg/日となり、日本におけるノルディトロピンの添付文書での開始用量が含まれる。

用量調整及び用量範囲

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[17]、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[18,19]。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[20]、血清中 IGF-I SD スコアを用量調整の指標として選択した。

ソマプシタン（4054 試験ではプラセボも含む）及びノルディトロピンの用量は、IGF-I SD スコアを指標として最適な維持用量となるよう、各試験の用量調整期間内に個別に調整した。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。hGH 製剤による治療歴のない被験者を対象とした 4054 試験では、IGF-I SD スコア目標値の上限を 1.75 以下とした。治療効果が得られ、目標値の範囲内

ではあるものの、IGF-I SD スコアが+2 を超える被験者数を少数に抑えるために、当該範囲を設定した。hGH 製剤で治療中の被験者は、GH 関連の有害事象を発現しにくいと考えられるため、4244 試験及び 4043 試験では IGF-I SD スコア目標値の上限を 4054 試験（1.75 以下）よりも高く設定し、2 以下とした。

ソマプシタンの用量増減量は、臨床薬理試験（3947 試験、AGHD 患者における反復投与試験）で得られたデータの薬物動態／薬力学的作用に関する解析に基づいて算出した。ノルディトロピンの用量調整は、臨床経験、ノルディトロピンの 1 日 1 回投与を対照とした 3947 試験の結果、及び文献で報告されている用量調整アルゴリズム[21]に基づいて設定した。用量増量の根拠に関する詳細は、2.7.3.4.2.1 を参照のこと。

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。

各試験で適用した用量調整アルゴリズムを以下に記載する。

4054 試験（検証的試験）におけるソマプシタン、プラセボ又はノルディトロピンの用量調整

4054 試験（検証的試験）では、最初の 8 週間に盲検化された IGF-I SD スコアに基づいて 2 週間ごとにソマプシタン、プラセボ又はノルディトロピンの用量調整を行うこととしており、用量調整の回数を 4 回としていた（投与後 2、4、6 及び 8 週）。前回の用量調整のための来院から 1 週間+3 日後に IGF-I 測定用の血液検体を採取した。したがって、用量調整は、用量調整のための IGF-I 測定用検体の採取から 4 日後に実施した。

4054 試験で適用したソマプシタン（及びプラセボ）及びノルディトロピンの用量調整アルゴリズムをそれぞれ表 2.7.3.1-4 及び表 2.7.3.1-5 に示す。IGF-I SD スコアの目標値は-0.5 超 1.75 以下とし、用量調整は、週当たりのソマプシタン（又はプラセボ）又は 1 日当たりのノルディトロピンの用量（IGF-I SD スコア及び IGF-I SD スコアのスクリーニングからの変化量により決定）を増減することにより実施した。

表 2.7.3.1-4　　ソマプシタン及びプラセボの用量調整アルゴリズム（4054 試験）

IGF-I SDS Interval (1 week and 3 days after last dose adjustment)	**somapacitan or placebo Increment/reduction of weekly dose**	
	Δ IGF-I SDS > 1	Δ IGF-I SDS ≤ 1
IGF-I SDS > 3	Decrease by 1 mg/week	*No adjustment*
1.75 < IGF-I SDS ≤ 3	Decrease by 0.5 mg/week	*No adjustment*
-0.5 < IGF-I SDS ≤ 1.75	*No adjustment*	Increase by 0.5 mg/week
-2 < IGF-I SDS ≤ -0.5	Increase by 0.5 mg/week	Increase by 0.5 mg/week
IGF-I SDS ≤ -2	Increase by 1 mg/week	Increase by 1.5 mg/week

Abbreviations: IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score.
Notes: Δ: change in IGF-I SDS from screening.

表 2.7.3.1-5　　ノルディトロピンの用量調整アルゴリズム（4054 試験）

IGF-I SDS Interval (1 week and 3 days after last dose adjustment)	**Norditropin Increment/reduction of daily dose**	
	Δ IGF-I SDS > 1	Δ IGF-I SDS ≤ 1
IGF-I SDS > 3	Decrease by 0.1 mg/day	*No adjustment*
1.75 < IGF-I SDS ≤ 3	Decrease by 0.05 mg/day	*No adjustment*
-0.5 < IGF-I SDS ≤ 1.75	*No adjustment*	Increase by 0.05 mg/day
-2 < IGF-I SDS ≤ -0.5	Increase by 0.05 mg/day	Increase by 0.05 mg/day
IGF-I SDS ≤ -2	Increase by 0.1 mg/day	Increase by 0.2 mg/day

Abbreviations: IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score.
Notes: Δ: change in IGF-I SDS from screening.

プラセボ投与を受けた被験者の用量調整法は、盲検性を維持するためソマプシタン投与を受けた被験者と同一とした。ソマプシタン投与を受けた被験者の用量調整法のパターンに近づけるため、プラセボ投与を受けた被験者にも用量調整に関する指導を行った。

主要試験期間終了後、延長期間に移行するすべての被験者は、同じ用量調整法に従って再度用量調整を行った。これは、延長期間においてソマプシタンの週 1 回投与を受けた被験者が主要試験期間にプラセボと実薬のいずれの投与を受けていたかの盲検性を維持するためであった。

用量調整アルゴリズムに従って算出されたソマプシタンの用量が 0.1 mg 未満になった場合、ソマプシタンの週 1 回投与の最小用量は 0.1 mg とした。ソマプシタンの週 1 回投与の最大用量は 8 mg とした。したがって、ソマプシタンの週 1 回投与の用量範囲は 0.1～8 mg であった。ソマプシタンの最大用量の根拠に関する詳細は、2.7.3.4.2.1 を参照のこと。

ノルディトロピン（1 日 1 回投与）については、最小用量を 0.05 mg、最大用量を 1.1 mg とした。日本では、日本におけるノルディトロピンの添付文書に従って、最大用量を 1.0 mg/日とした。

4244 試験及び 4043 試験におけるソマプシタン又はノルディトロピンの用量調整

4244 試験及び 4043 試験では、IGF-I SD スコアに基づいてソマプシタン又はノルディトロピンの用量調整を行うこととしており、2 つの試験で異なる用量調整期間の長さ及び用量調整の頻度を設定していた。

- 4244 試験：最初の 20 週間に、4 週間ごとにソマプシタン又はノルディトロピンの用量調整を行うこととしており、用量調整の回数を 5 回としていた。前回の用量調整のための来院から 3 週間＋3 日後に用量調整のための IGF-I 測定用検体を採取した。
- 4043 試験：最初の 8 週間に、2 週間ごとにソマプシタン又はノルディトロピンの用量調整を行うこととしており、用量調整の回数を 4 回としていた。前回の用量調整のための来院から 1 週間＋3 日後に用量調整のための IGF-I 測定用検体を採取した。

4043 試験の薬物動態データ及び IGF-I SD スコアデータに基づき、4244 試験の用量調整期間を 20 週間に延長し、用量調整のための来院を 1 回追加した。4244 試験及び 4043 試験で適用したソマプシタン及びノルディトロピンの用量調整アルゴリズムを表 2.7.3.1-6 に示す。IGF-I SD スコアの目標値は 0 超 2 以下とし、2 を超える場合には用量を減量し、0 以下の場合は増量した。

表 2.7.3.1-6　　ソマプシタン及びノルディトロピンの用量調整アルゴリズム（4244 試験及び 4043 試験）

IGF-I SDS interval[a]	**Somapacitan**	**Norditropin**
	Increment/reduction of weekly dose	Increment/reduction of daily dose
IGF-I SDS > 3	Decrease by 1 mg/week	Decrease by 0.1 mg/day
2 < IGF-I SDS ≤ 3	Decrease by 0.5 mg/week	Decrease by 0.05 mg/day
0 < IGF-I SDS ≤ 2	*No adjustment*	*No adjustment*
-2 < IGF-I SDS ≤ 0	Increase by 0.7 mg/week	Increase by 0.1 mg/day
IGF-I SDS ≤ -2	Increase by 1.5 mg/week	Increase by 0.2 mg/day

Abbreviations: IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score.
a Trial 4244: 3 weeks and 3 days after last dose adjustment; Trial 4043: 1 week and 3 days after last dose adjustment.

4054 試験（検証的試験）と同じく、4043 試験及び 4244 試験でも、ソマプシタンの週 1 回投与の用量範囲は 0.1～8 mg であった。ノルディトロピン（1 日 1 回投与）については、4043 試験では最小用量を 0.05 mg、最大用量を 1.1 mg とした。4244 試験及び 4043 試験の日本人被験者では、日本におけるノルディトロピンの添付文書に従って、最大用量を 1.0 mg/日とした。

2.7.3.1.3.7　　投与期間

4054 試験の主要試験期間における投与期間は 34 週（8 週間の用量調整期間と 26 週間の用量維持期間）であった。26 週間の用量維持期間は体組成の変化に必要な最短期間と考えられた。これよりも長期間の有効性の結果が得られた他の試験では、約 6 ヵ月で体脂肪に対する GH の最大の効果が得られることが示唆されている [21,22]。

4054 試験では、主要試験期間に続いて 52 週間の延長期間を設けた（8 週間の用量調整期間及び 44 週間の用量維持期間）。延長期間を設定することで、ソマプシタンの長期有効性及び長期安全性の評価が可能と考えた。

4244 試験の投与期間は 52 週間（20 週間の用量調整期間及び 32 週間の用量維持期間）であった。当該投与期間は、機構からの助言に基づき、日本人 AGHD 患者におけるソマプシタンの安全性、及び既存の hGH 製剤からソマプシタンに切り替えた後の有効性を十分に評価できるよう設定された。

4043 試験の投与期間は 26 週（8 週間の用量調整期間及び 18 週間の用量維持期間）とした。

2.7.3.1.3.8　有効性に関するエンドポイント

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 2.7.3.1-7 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。

表 2.7.3.1-7　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) Visceral adipose tissue（内臓脂肪組織） Truncal fat mass（躯幹部体脂肪量） Android fat mass〔アンドロイド（男性型）脂肪量〕 Gynoid fat mass〔ガイノイド（女性型）脂肪量〕 Total fat mass（総脂肪量） Truncal lean body mass（躯幹部除脂肪体重） Appendicular skeletal muscle mass（体肢骨格筋量） Total lean body mass（総除脂肪体重） Total bone mineral content（総骨塩量）(at week 87) Total bone mineral density（総骨密度）(at week 87)	Total adipose tissue compartments（総脂肪組織）(TAT) Subcutaneous adipose tissue compartments（皮下脂肪組織）(SAT) Intra-abdominal or visceral adipose tissue compartments（腹腔内又は内臓脂肪組織）(VAT)	-
Body weight related parameters	Body weight Waist circumference	-	-
Pharmacodynamics	IGF-I SDS IGFBP-3 SDS	IGF-I SDS IGFBP-3 SDS	IGF-I SDS IGFBP-3 SDS
Cardiometabolic parameters	Blood lipids IL-6 hsCRP	-	-
Patient-reported outcomes	TSQM-9 TRIM-AGHD 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.

4054 試験の有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは、その他の体組成パラメータ（DXA を用いて測定）、体重パラメータ（体重及びウエスト周囲径）、IGF-I SD スコア、IGFBP-3（インスリン様成長因子結合蛋白 3）SD スコア、心代謝関連パラメータ〔血中脂質、インターロイキン-6（IL-6）及び高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）〕及び患者報告アウトカム（PRO）〔治療満足度関連（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication、TSQM-9）[23]及び健康状態関連（疾患特異的：Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency、TRIM-AGHD[24]及び一般的：Short Form 36、SF-36[25]）〕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。ただし、主要目的を支持するための治療満足度（TSQM-9 を用いて評価）については、4054 試験では hGH 製剤による治療歴のない患者を対象としており、治療満足度のベースラインからの変化量を評価することはできなかったため、34 週間の投与終了後に評価した。

主要試験期間（投与後 34 週、TSQM-9 を除く）で評価したすべての有効性エンドポイントのベースラインから延長期間終了時（投与後 87 週）までの変化量は、延長期間における有効性の副次的目的を支持するために評価した。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[26,27]、骨に関連するパラメータ〔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のみ評価した。

4244 試験及び 4043 試験では、有効性の評価は副次的目的としていた。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。4244 試験及び 4043 試験では、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアを有効性のエンドポイントとして定義していないが、ソマプシタンの全体的な有効性の評価を補足するため、これらのエンドポイントのベースラインから投与期間終了時までの変化量を評価し、本臨床概要に提示した。いずれの試験でも、副次的目的を支持するために治療満足度（TSQM-9 により評価）を評価した。

2.7.3.1.4　データの提示及び統計手法

2.7.3.1.4.1　臨床試験における統計手法

2.7.3.1.4.1.1　統計解析に関する一般的考察

ノボ ノルディスク社が統計解析の責任を有する。統計解析は ICH E9[28]に従って実施した。

統計解析の詳細ついては、Module 5 の個々の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.1.4.1.2　解析対象集団の定義

解析対象集団を ICH E9[28] 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最大の解析対象集団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。延長期間に参加しなかった被験者は、主要試験期間で無作為割り付けされた治療に基づいて解析に含め、ノルディトロピン群で延長期間に参加しなかった被験者は、ノルディトロピン/ー群とした。

2.7.3.1.4.1.3　4054 試験（検証的試験）

プライマリーエンドポイント

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。

主要試験期間において、被験者が無作為割り付けされた治療を続けた場合、躯幹部体脂肪率のベースラインからの経過時間関数は、単調であると期待される。この仮定の下、プライマリーエンドポイントの主要解析は、中止被験者の最終観測値が得られた後の推移をプラセボ群からのデータに基づき補完する多重補完法を用いて実施した。プラセボ群のみについて、GHD 発症型（成人期又は小児期）、性別、地域、糖尿病の状態、ならびに性別、地域及び糖尿病の状態の交互作用を因子、ベースラインの躯幹部体脂肪率（%）を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを、躯幹部体脂肪率のベースラインから投与後 34 週までの変化量に当てはめた。このモデルから推定されたパラメータ及びそれらの分散を用い、全投与群の被験者に対する投与後 34 週の欠測データを、これらの被験者の性別、地域、糖尿病の状態、GHD 発症型及びベースラインの躯幹部体脂肪率に基づいて補完した。

躯幹部体脂肪率のベースラインから投与後 34 週までの変化量を、事前に規定した、治療、GHD 発症型、地域、性別、糖尿病の状態、ならびに性別、地域及び糖尿病の状態の交互作用を因子、ベースラインの躯幹部体脂肪率を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。治療間差（ソマプシタンープラセボ）の両側 95%信頼区間の上限が 0 未満〔すなわち、ソマプシタン群における躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの減少がプラセボ群よりも大きいことを意味する〕、ソマプシタンのプラセボに対する優越性が検証されるものとした。

副次的な比較として、投与後 34 週でのソマプシタンとノルディトロピンの治療間差を推定し、対応する 95%信頼区間を計算した。このソマプシタンとノルディトロピンの副次的な比較は、ソマプシタンとプラセボの群間差の推定値の臨床的意味を評価する際の補足として用いられた。

プライマリーエンドポイントの副次的解析

プライマリーエンドポイントの副次的解析は、欠測データが missing at random（MAR）の仮定の下、（このエンドポイントの）投与後 34 週のデータがある被験者のみを含めて実施した。感度分析により、本副次的解析の結果の MAR の仮定からの乖離に対する安定性を評価した。

プライマリーエンドポイントの探索的解析

プライマリーエンドポイントの主要解析で用いたモデルに、治療と性別、治療と地域、治療と GHD 発症型の交互作用をそれぞれ 1 ずつ追加した探索的解析を実施した。プライマリーエンドポイントの探索的な部分集団解析として、主要解析と同様のモデルを用いて地域別の解析を実施した。モデルには、治療、GHD 発症型、性別、糖尿病の状態、及び性別と糖尿病の状態の交互作用項を因子、ベースライン値を共変量として含めた。

セカンダリーエンドポイント

補足的セカンダリーエンドポイント（DXA を用いて測定した体組成、ウエスト周囲径及び血中脂質のベースラインから投与後 34 週までの変化量）については、プライマリーエンドポイントの主要解析で用いたものと同じ多重補完法に基づき、治療、GHD 発症型、地域、性別、糖尿病の状態、ならびに性別、地域及び糖尿病の状態の交互作用を因子、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析した。

IGF-I SD スコア、IGFBP-3 SD スコア、TRIM-AGHD スコア（トータルスコア及びドメインスコア）及び SF-36（身体的側面と精神的側面のサマリースコア及びドメインスコア）、心血管系パラメータ（IL-6 及び hsCRP）の変化量は、治療、GHD 発症型、性別、地域、糖尿病の状態、ならびに性別、地域及び糖尿病の状態の交互作用を因子、ベースライン値を共変量として、これらすべてを来院内で入れ子構造とする繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）で解析した。被験者内の繰り返し測定に対する変動に対し、無構造共分散行列を仮定した。TSQM-9 スコア（治療の効果、利便性、及び全般的な治療満足度）も MMRM を用いて解析したが、ベースライン値を共変量として含めなかった。解析するエンドポイントの無作為割り付け後のデータがない被験者は解析に含めなかった。

セカンダリーエンドポイント（TSQM-9 以外）のベースラインから延長期間の終了時（投与後 87 週）までの変化量は、記述統計量を用いて評価した。この評価は、主要試験期間のデータの解析と同様の MMRM に基づく、ベースラインから延長期間の終了時（投与後 87 週）までの変化量に関する探索的解析で補足され、ソマプシタン/ソマプシタン群及びノルディトロピン/ノルディトロピン群を比較した。TSQM-9 スコアは、ベースラインからの変化量ではなく投与後 87 週のデータを用いて解析した。これらの解析結果の解釈において、選択バイアスを含む延長期間からのデータ解析に内在する複雑さを考慮する必要がある。

欠測データ

MMRM を用いて解析した有効性セカンダリーエンドポイントに関し、無作為割り付け後のデータを有する被験者におけるベースラインの欠測値の補完には、すべての被験者のベースラインの平均値を用いた。ANCOVA を用いて解析した有効性セカンダリーエンドポイントに関し、ベースラインの欠測値の補完には、すべての被験者のベースラインの平均値を用いた〔内臓脂肪組織、アンドロイド（男性型）脂肪量及びガイノイド（女性型）脂肪量に基づくエンドポイントについては、解析したエンドポイントの無作為割り付け後のデータが入手可能な場合のみ〕。

2.7.3.1.4.1.4　4244 試験（国内試験）

腹部の各脂肪組織量（TAT、SAT 及び VAT）及び TSQM-9 スコアのベースラインから投与期間終了時（投与後 52 週）までの変化量を補足的セカンダリーエンドポイントとした。

腹部の各脂肪組織量（TAT、SAT 及び VAT）のベースラインから 52 週までの変化量は、治療、GHD 発症型及び性別を因子とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。解析されるエンドポイントの 52 週時点のデータがない被験者は、解析に含めなかった。

投与後 32 及び 52 週で測定された TSQM-9 のスコア（治療の効果、利便性及び全般的な治療満足度）の変化量は、治療、GHD 発症型及び性別を因子、ベースライン値を共変量として、これらすべてを来院内で入れ子構造とする、繰り返し測定に対する MMRM で解析した。被験者内の繰り返し測定に対する変動に対し、無構造共分散行列を仮定した。解析されるエンドポイントに対する無作為割り付け後のデータがない被験者は、解析に含めなかった。

血清中 IGF-I 濃度及び IGF-I SD スコアの評価は、記述統計量を用いて行った。

2.7.3.1.4.1.5　4043 試験

投与後 17 及び 26 週で測定された TSQM-9 のスコアの変化量は、治療、GHD 発症型、性別、地域、及び性別と地域の交互作用を因子、ベースライン値を共変量として、これらすべてを来院内で入れ子構造とする、繰り返し測定に対する MMRM で解析した。性別、地域及び糖尿病の状態の交互作用は、この交互作用の因子水準数に対して被験者数が少なかったため、モデルに含めなかった。被験者内の繰り返し測定に対する変動に対し、無構造共分散行列を仮定した。解析したエンドポイントの無作為割り付け後のデータがない被験者は解析に含めなかった。

血清中 IGF-I 濃度及び IGF-I SD スコアの評価は、記述統計量を用いて行った。

2.7.3.1.4.2　本臨床概要における統計手法

2.7.3.1.4.2.1　部分集団での有効性の評価

有効性の評価－被験者背景の要因及び疾患の要因

上述した、4054 試験の事前に規定した解析に加え、ソマプシタンの全体的な治療効果が様々な部分集団を通じて一貫しているかどうかを評価するため、表 2.7.3.1-8 に示す部分集団におけるプライマリーエンドポイント〔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〕に対するソマプシタンの治療効果を評価した。これらの部分集団解析（事後解析）は、事前に規定されたものではなかった〔ただし、GHD 発症型、地域及び性別により定義される部分集団に関しては、治療効果が集団間で異なる傾向を示すかどうか（治療との交互作用）を検討する解析は事前に計画していた（2.7.3.1.4.1.3）〕。部分集団の各水準について、主要解析と同じモデルを用いて、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（ソマプシタン対プラセボ）を解析した。この解析には最大の解析対象集団を用いた。

表 2.7.3.1-8　部分集団のカテゴリー（4054 試験）

Subgroup variable	Categories
Age	Age ≤ 64 years of age (23−64 years of age) Age ≥ 65 years of age
GHD onset	Childhood onset Adult onset
Sex	Male Female

Abbreviations: GHD = growth hormone deficiency.

経口エストロゲンを投与している女性被験者における有効性の評価

経口エストロゲンの投与は GH の治療効果に拮抗することがよく知られている[29]。このため、事後解析として、躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量について、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）別で解析を実施し、経口エストロゲンを投与している女性被験者が、GH の治療効果の評価に、どの程度影響を及ぼしたかを検討した。主要解析と同じモデルを用いて、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（ソマプシタン対プラセボ、及びソマプシタン対ノルディトロピン）を解析した。この解析には最大の解析対象集団を用いた。

4054 試験（検証的試験）における日本人集団に対する一貫性の評価

プライマリーエンドポイントの解析（2.7.3.1.4.1.3）に基づいて、日本人集団と全集団間の有効性に関する一貫性の評価を実施した。日本人集団と全集団間との一貫性の評価では、日本人集団と全集団

間のベースライン特性の違いも評価した。特定の項目（年齢、性別及びGHD発症型）について日本人集団と全集団との間に違いがみられた場合には、その項目に関し、プライマリーエンドポイントを日本人集団と全集団別に記述統計量を用いて検討した。

2.7.3.1.4.2.2　　処方投与量の調整

4054試験（主要試験期間）、4244試験及び4043試験において、用量調整期間の初回投与から最後の投与までに実施された用量調整（処方投与量）の評価を、記述統計量を用いて行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 概要

本項では、本臨床概要に記載したソマプシタンの有効性の評価に含めた 3 つの第 3 相試験を叙述する（表 2.7.3.1-1）。この叙述では主要な結果を提示する。試験別の安全性（有害事象）の結果は Module 2.7.4.2.1.1 に記載する。

2.7.3.2.2 4054 試験（検証的試験）

hGH 製剤による治療歴のない AGHD 患者を対象として、86 週までのソマプシタンの週 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 回投与と比較検討する、多施設共同、国際共同、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〔4054 試験（M 5.3.5.1）及び 4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）〕

目的及び試験デザイン

本試験の目的及び試験デザインを 2.7.3.1.3.1 及び 2.7.3.1.3.2 にそれぞれ示す。

hGH 製剤による治療歴のない AGHD 患者計 301 例が、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。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）までの変化量であった。

試験対象集団

計 300 例の AGHD 患者が治験薬の投与を受けた（男性被験者：48.3%、女性被験者：51.7%）。66.7%が白人、28.7%がアジア人、2.3%が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。年齢の範囲は、23～77 歳であった。

有効性の結果

体組成

- 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 2.7.3.2-1）。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。
- さらに、体組成に関連する一部のパラメータ〔内臓脂肪組織（cm^2）、アンドロイド（男性型）脂肪量、総除脂肪体重、躯幹部除脂肪体重、及び体肢骨格筋量〕において、プラセボと比較してソマプシタンが良好な結果が得られた（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1　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）

Change from baseline	Somapacitan (N = 120)	Placebo (N = 61)	ETD	[95% CI]	P-value
Primary endpoint					
Truncal fat %	-1.06	0.47	-1.53	[-2.68; -0.38]	0.0090
Secondary endpoints					
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
ASMM (g)	558	-121	679	[340; 1019]	0.0001
Total lean body mass (g)	1394	250	1144	[459; 1829]	0.0011

Abbreviations: ASMM = appendicular skeletal muscle mass; CI = confidence interval; ETD = estimated treatment differences; 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.

- 投与後 34 週における躯幹部体脂肪率（%）の減少は、ノルディトロピン群（-2.23%）と比較してソマプシタン群（-1.06%）で小さかった〔群間差の推定値：1.17%（95%信頼区間：0.23; 2.11）〕。
- 投与後 34 週における内臓脂肪組織（cm^2）の減少は、ソマプシタン群（-10 cm^2）とノルディトロピン群（-9 cm^2）で同程度であった〔群間差の推定値：-1 cm^2（95%信頼区間：-7; 4）〕。
- 投与後 34 週における躯幹部体脂肪量（ソマプシタン群：-123 g 及びノルディトロピン群：-534 g）、アンドロイド（男性型）脂肪量（ソマプシタン群：-68 g 及びノルディトロピン群：-143 g）及び総脂肪量（ソマプシタン群：-31 g 及びノルディトロピン群：-755 g）の減少の程度は、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。群間差の推定値は、躯幹部体脂肪量で 411 g（95%信頼区間：-41; 864）、アンドロイド（男性型）脂肪量で 74 g（95%信頼区間：-12; 161）、総脂肪量で 724 g（95%信頼区間：-39; 1487）であった。
- 投与後 34 週における総除脂肪体重（ソマプシタン群：1394 g 及びノルディトロピン群：1345 g）及び躯幹部除脂肪体重（ソマプシタン群：804 g 及びノルディトロピン群：843 g）の増加（良好な効果）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。群間差の推定値は、総除脂肪体重で 49 g（95%信頼区間：-513; 610）、躯幹部除脂肪体重で-38 g（95%信頼区間：-388; 311）であった。

- 投与後 34 週における体肢骨格筋量（g）の増加（良好な効果）の程度は、ノルディトロピン群（462 g）と比較してソマプシタン群（558 g）で顕著であった〔群間差の推定値：96 g（95%信頼区間：-182; 374）〕。
- ソマプシタン投与後の躯幹部体脂肪率（%）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、こ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効果は、投与後 86 週でも同程度で維持されていた。

IGF-I SD スコア

- 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）内まで増加した（ソマプシタン群で-2.54 から-0.17、ノルディトロピン群で-2.53 から-0.23）。プラセボ群の IGF-I SD スコアの平均について、ベースラインから投与後 34 週までに変化はみられなかった（-2.64 から-2.62）。IGF-I SD スコアのベースラインから投与後 34 週までの変化量（増加量）の推定値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〔群間差の推定値：0.02（95%信頼区間：-0.23; 0.28）〕。
- 投与後 86 週の IGF-I SD スコアの平均はソマプシタン群で-0.22、ノルディトロピン群で-0.24 であった。

PRO

- 投与後 34 週及び投与後 86 週時点の治療満足度の評価（TSQM-9）では、利便性のスコアは、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群の方が高かったが、治療の効果及び全般的な治療満足度のスコアは低かった。投与後 34 週における TSQM-9 の 3 つのドメイン（利便性、治療の効果及び全般的な治療満足度）のスコアは、プラセボ群と比較してソマプシタン群で良好であった。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。
- TRIM-AGHD 及び SF-36 の評価では、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、わずかに改善が認められた。ソマプシタン群とプラセボ群の比較では、SF-36 及び疾患特異的な TRIM-AGHD のスコアは、ソマプシタン群で良好であったが、最小重要差の基準を満たすほど大きくなかった。ソマプシタン群とノルディトロピン群では、SF-36 及び疾患特異的な TRIM-AGHD のスコアは、ノルディトロピン群の方が良好であったが、最小重要差の基準を満たすほど大きくなかった。

2.7.3.2.3　4244 試験（国内試験）

hGH で治療中の日本人 AGHD 患者を対象として、52 週間におけるソマプシタンの週 1 回投与の安全性をノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較検討する、多施設共同、国内、無作為割り付け、非盲検、並行群間、実薬対照試験〔4244 試験（M 5.3.5.1）〕

目的及び試験デザイン

本試験の目的及び試験デザインを 2.7.3.1.3.1 及び 2.7.3.1.3.2 にそれぞれ示す。

hGH で治療中の日本人 AGHD 患者計 62 例が、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、3：1 の比率で無作為割り付けされた。プライマリーエンドポイントは、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）の発現頻度であった。有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは、腹部脂肪組織（TAT、SAT 及び VAT）コンパートメント、ならびに TSQM-9 のスコアのベースライン（無作為割り付け）から投与期間終了時まで（52 週間）の変化量であった。その他の評価項目には、IGF-I 及び IGFBP-3 を含めた。

試験対象集団

計 62 例の日本人 AGHD 患者が治験薬の投与を受けた（男性被験者：53.2%、女性被験者：46.8%）。年齢の範囲は、20～75 歳であった。

有効性の結果

腹部脂肪組織コンパートメント

- 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 週まで維持されていた。腹部脂肪組織のいずれの評価項目についても、ベースラインからの変化量にソマプシタン群及びノルディトロピン群間で統計的に有意な差はみられなかった（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　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.

IGF-I SD スコア

- IGF-I は両群とも試験期間を通して維持されていた。投与後 52 週の IGF-I SD スコアの平均は、ソマプシタン群及びノルディトロピン群で同様であった（ソマプシタン群：0.61、ノルディトロピン群：0.52）。

PRO

- TSQM-9 の 3 つのすべてのドメイン（治療の効果、利便性及び全般的な治療満足度）について、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、投与後 52 週でベースラインからの改善がみられた。3 つのすべてのドメインについて、改善の程度はノルディトロピン群よりもソマプシタン群で大きかった。

2.7.3.2.4　4043 試験

hGH で治療中の AGHD 患者を対象として、26 週間におけるソマプシタンの週 1 回投与の安全性をノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較検討する、多施設共同、国際共同、無作為割り付け、非盲検、並行群間、実薬対照試験〔4043 試験（M 5.3.5.1）〕

目的及び試験デザイン

本試験の目的及び試験デザインを 2.7.3.1.3.1 及び 2.7.3.1.3.2 にそれぞれ示す。

hGH で治療中の AGHD 患者計 92 例が、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、2：1 の比率で無作為割り付けされた。プライマリーエンドポイントは、有害事象（注射部位反応を含む）のベースラインから投与期間終了時まで（26 週間）の発現頻度であった。有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは、TSQM-9 のスコアのベースライン（無作為割り付け）から投与期間終了時まで（26 週間）の変化量であった。その他の評価項目には、IGF-I 及び IGFBP-3 を含めた。

試験対象集団

計 92 例の AGHD 患者が治験薬の投与を受けた（男性被験者：54.3%、女性被験者：45.7%）。58.7%が白人、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 例の人種及び民族は、規制により報告されなかった。年齢の範囲は、19～77 歳であった。

有効性の結果

PRO

- TSQM-9 の 3 つのすべてのドメイン（治療の効果、利便性及び全般的な治療満足度）について、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、投与後 26 週でベースラインからの改善がみられた。3 つのすべてのドメインについて、改善の程度はノルディトロピン群よりもソマプシタン群で大きかった。

IGF-I SD スコア

- IGF-I は両群とも試験期間を通して維持されていた。投与後 26 週の IGF-I SD スコアの平均は、ソマプシタン群及びノルディトロピン群で同様であった（ソマプシタン群：0.22、ノルディトロピン群：0.35）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

4054 試験（国際共同、検証的試験）

4054 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。457 例の被験者がスクリーニングを受け、301 例を割り付け比率 2：2：1 でソマプシタン群、ノルディトロピン群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。主要試験期間ではソマプシタン群に割り付けられた 1 例が治験薬の投与を受けなかったため、治験薬の投与を受けた被験者は 300 例となった。

無作為割り付けされた 301 例中 272 例（90.4%）が延長期間に移行し、治験薬の投与を受けた。このうち、114 例は主要試験期間で割り付けられたソマプシタンの投与を延長期間で継続した被験者であり、55 例はプラセボからソマプシタンに切り替えた被験者であった。さらに、主要試験期間においてノルディトロピン群に無作為割り付けされ、延長期間に移行した被験者を、割り付け比率 1：1 でソマプシタン群（51 例）又はノルディトロピン群（52 例）に再度無作為に割り付けた。

試験終了時（投与後 88 週）、257 例（85.4%）が試験を完了し、252 例（83.7%）が治験薬の投与を完了した。試験の中止・脱落に至った被験者は 44 例であり、このうち 27 例（9.0%）が主要試験期間、17 例（5.6%）が延長期間において試験を中止・脱落した。試験の中止・脱落に至った被験者数はソマプシタンの投与を受けた被験者（17 例）とノルディトロピンの投与を受けた被験者（21 例）で同様であった。被験者の内訳の詳細は、治験総括報告書〔4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）Section 10.1〕を参照のこと。

4054 試験における日本人集団と全集団との一貫性の評価

4054 試験では、日本人被験者 46 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。無作為割り付けされた 46 例中 45 例（97.8%）が延長期間に移行し、治験薬の投与を受けた。日本人集団と全集団間で、試験の中止・脱落に至った被験者の傾向に違いはなく、試験を完了した被験者の割合は、日本人集団（93.5%）と全集団で同様であった（付録 2.7.3.6.2、Table 1 及び 2）。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（4054 試験）

	Placebo/ somapacitan N (%)	somapacitan/ somapacitan N (%)	Norditropin/ Norditropin N (%)	Norditropin/ somapacitan N (%)	Norditropin/ - N (%)	Total N (%)
Screened*						457
Randomised	61 (100.0)	121 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	16 (100.0)	301 (100.0)
Exposed in main	61 (100.0)	120 (99.2)	52 (100.0)	51 (100.0)	16 (100.0)	300 (99.7)
Exposed in extension	55 (90.2)	114 (94.2)	52 (100.0)	51 (100.0)	0	272 (90.4)
Completed trial	53 (86.9)	109 (90.1)	47 (90.4)	48 (94.1)	0	257 (85.4)
Completed treatment	51 (83.6)	107 (88.4)	47 (90.4)	47 (92.2)	0	252 (83.7)
Discontinued trial product in main	1 (1.6)	0	0	0	4 (25.0)	5 (1.7)
- Adverse event	1 (1.6)	0	0	0	4 (25.0)	5 (1.7)
Discontinued trial product in extension	2 (3.3)	3 (2.5)	0	4 (7.8)	0	9 (3.0)
- Adverse event	1 (1.6)	1 (0.8)	0	2 (3.9)	0	4 (1.3)
- Other	0	0	0	2 (3.9)	0	2 (0.7)
- Withdrawal by subject	1 (1.6)	2 (1.7)	0	0	0	3 (1.0)
Withdrawn in main	6 (9.8)	7 (5.8)	0	0	14 (87.5)	27 (9.0)
- Lost to follow-up	0	0	0	0	1 (6.3)	1 (0.3)
- Other	2 (3.3)	0	0	0	1 (6.3)	3 (1.0)
- Protocol violation	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (0.7)
- Withdrawal by subject	4 (6.6)	5 (4.1)	0	0	12 (75.0)	21 (7.0)
Withdrawn in extension	2 (3.3)	5 (4.1)	5 (9.6)	3 (5.9)	2 (12.5)	17 (5.6)
- Lost to follow-up	0	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	0	3 (1.0)
- Other	1 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (12.5)	5 (1.7)
- Withdrawal by subject	1 (1.6)	4 (3.3)	3 (5.8)	1 (2.0)	0	9 (3.0)
Full analysis set	61 (100.0)	120 (99.2)	52 (100.0)	51 (100.0)	16 (100.0)	300 (99.7)
Safety analysis set	61 (100.0)	120 (99.2)	52 (100.0)	51 (100.0)	16 (100.0)	300 (99.7)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects
*Re-screened subjects are counted only once.

Notes: placebo/somapacitan = patients in the placebo group reallocated to somapacitan in the extension period; somapacitan/somapacitan = patients continuing treatment with somapacitan in the extension period; Norditropin/Norditropin = patients continuing treatment with Norditropin in the extension period; Norditropin/somapacitan = patients re-randomised to somapacitan in extension period; Norditropin/- = patients treated with Norditropin in the main period who did not participate in the extension period were not re-randomised.

4244 試験（国内試験）

4244 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。無作為割り付けされた 62 例全例（ソマプシタン群 46 例、ノルディトロピン群 16 例）が割り付けられた治験薬の投与を受け、60 例（96.8%）が試験を完了した。2 例（各群 1 例）が試験の中止・脱落に至った（試験の中止・脱落に至った被験者の割合：ソマプシタン群 2.2%、ノルディトロピン群 6.3%）。被験者の内訳の詳細は、治験総括報告書〔4244 試験（M 5.3.5.1）Section 10.1〕を参照のこと。

表 2.7.3.3-2　　被験者の内訳（4244 試験）

	Norditropin N (%)	Somapacitan N (%)	Total N (%)
Screened*			74
Randomised	16 (100.0)	46 (100.0)	62 (100.0)
Exposed	16 (100.0)	46 (100.0)	62 (100.0)
Completed trial period	15 (93.8)	45 (97.8)	60 (96.8)
Completed treatment period	14 (87.5)	45 (97.8)	59 (95.2)
Discontinued trial product	1 (6.3)	0	1 (1.6)
- Diagnosis of diabetes mellitus	1 (6.3)	0	1 (1.6)
Withdrawn from trial	1 (6.3)	1 (2.2)	2 (3.2)
- Withdrawal by subject	1 (6.3)	1 (2.2)	2 (3.2)
Full analysis set	16 (100.0)	46 (100.0)	62 (100.0)
Safety analysis set	16 (100.0)	46 (100.0)	62 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects
*Re-screened subjects are counted only once.

4043 試験（国際共同試験）

4043 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示す。無作為割り付けされた 92 例全例（ソマプシタン群 61 例、ノルディトロピン群 31 例）が割り付けられた治験薬の投与を受け、86 例（93.5%）が試験を完了した。各群 3 例が試験の中止・脱落に至った（試験の中止・脱落に至った被験者の割合：ソマプシタン群 4.9%、ノルディトロピン群 9.7%）。被験者の内訳の詳細は、治験総括報告書〔4043 試験（M 5.3.5.1）Section 10.1〕を参照のこと。

4043 試験における日本人集団と全集団との一貫性の評価

4043 試験では、日本人被験者 17 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。日本人集団と全集団間で、試験の中止・脱落に至った被験者の傾向に違いはなく、試験を完了した被験者の割合は、日本人集団（94.1%、16 例）と全集団で同様であった（付録 2.7.3.6.2、Table 3）。

表 2.7.3.3-3　　被験者の内訳（4043 試験）

	Norditropin N (%)	Somapacitan N (%)	Total N (%)
Screened*			98
Randomised	31 (100.0)	61 (100.0)	92 (100.0)
Exposed	31 (100.0)	61 (100.0)	92 (100.0)
Completed trial	28 (90.3)	58 (95.1)	86 (93.5)
Completed treatment	28 (90.3)	57 (93.4)	85 (92.4)
Withdrawn from trial	3 (9.7)	3 (4.9)	6 (6.5)
- Adverse event	1 (3.2)	1 (1.6)	2 (2.2)
- Withdrawal by subject	2 (6.5)	2 (3.3)	4 (4.3)
Full analysis set	31 (100.0)	61 (100.0)	92 (100.0)
Safety analysis set	31 (100.0)	61 (100.0)	92 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects
* Re-screened subjects are counted only once.

2.7.3.3.1.2　　ベースラインの被験者背景及び疾患の特性

4054 試験（国際共同、検証的試験）

無作為割り付けされた全被験者の被験者背景及びベースライン特性を表 2.7.3.3-4 に要約する。本試験の対象集団は、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。本試験の選択基準（スクリーニング時の IGF-I SD スコアが-0.5 未満、2.7.3.1.3.5.1）を反映し、ベースラインにおいて大部分の被験者の 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。このことからも、本試験の対象集団は AGHD 患者を代表する集団であると考えられた。

本試験では、16 ヵ国から被験者を組み入れ、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〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.1.5〕。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。

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 2.7.3.3-4　　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（4054 試験）

	Somapacitan (N = 120)	Placebo (N = 61)	Norditropin (N = 119)	Total (N = 300)
Age (years) (min; max)	44.6 (23; 75)	45.0 (23; 76)	45.7 (23; 77)	45.1 (23; 77)
Age categories (N [%])				
23−64 years	107 (89.2)	51 (83.6)	101 (84.9)	259 (86.3)
≥ 65 years	13 (10.8)	10 (16.4)	18 (15.1)	41 (13.7)
Sex (%, females/males)	51.7/48.3	52.5/47.5	51.3/48.7	51.7/48.3
Ethnicity (%, Hisp or Lat/ not Hisp or Lat)	5.0/95.0	6.6/93.4	6.7/91.6	6.0/93.3
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	66.7/2.3/28.7
Body weight (kg) (min; max)	76.2 (44.5; 134.1)	69.8 (38.0; 114.9)	76.0 (22.5; 140.9)	74.8 (22.5; 140.9)
BMI (kg/m^2) (min; max)	27.9 (17.6; 47.2)	26.1 (13.3; 44.3)	27.7 (17.0; 45.0)	27.4 (13.3; 47.2)
Waist circumference (cm) (min; max)	93.9 (66.9; 135.5)	88.5 (61.1; 119.0)	94.0 (45.8; 151.1)	92.8 (45.8; 151.1)
GHD onset (N [%])				
Childhood (idiopathic)	21 (17.5)	13 (21.3)	21 (17.6)	55 (18.3)
Childhood (organic)	17 (14.2)	7 (11.5)	12 (10.1)	36 (12.0)
Adulthood	82 (68.3)	41 (67.2)	86 (72.3)	209 (69.7)
IGF-I SDS at screening (min; max)	-2.58 (-5.23; -0.50)	-2.68 (-5.36; -0.62)	-2.53 (-5.56; -0.51)	*Not available*

Abbreviations: BMI = body mass index; GHD = growth hormone deficiency; Hisp or Lat = Hispanic or Latino; IGF-I SDS = insulin-like growth factor I standard deviation score; N = number of patients; not Hisp or Lat = not Hispanic or Latino.

Notes: Mean values presented for continuous parameters.

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。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（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5　　高頻度（10%以上）で報告された併発疾患（4054 試験）

	Placebo N (%)	Norditropin N (%)	Somapacitan N (%)	Total N (%)
Adrenal insufficiency	13 (21.3)	17 (14.3)	16 (13.3)	46 (15.3)
Diabetes insipidus	11 (18.0)	12 (10.1)	27 (22.5)	50 (16.7)
Growth hormone deficiency	6 (9.8)	23 (19.3)	22 (18.3)	51 (17.0)
Hypogonadism	9 (14.8)	16 (13.4)	17 (14.2)	42 (14.0)
Hypopituitarism	26 (42.6)	55 (46.2)	63 (52.5)	144 (48.0)
Hypothyroidism	18 (29.5)	37 (31.1)	31 (25.8)	86 (28.7)
Secondary hypogonadism	14 (23.0)	13 (10.9)	17 (14.2)	44 (14.7)
Secondary hypothyroidism	11 (18.0)	13 (10.9)	11 (9.2)	35 (11.7)
Dyslipidaemia	9 (14.8)	16 (13.4)	20 (16.7)	45 (15.0)
Hyperlipidaemia	5 (8.2)	16 (13.4)	15 (12.5)	36 (12.0)
Vitamin D deficiency	9 (14.8)	19 (16.0)	23 (19.2)	51 (17.0)
Headache	4 (6.6)	14 (11.8)	13 (10.8)	31 (10.3)
Depression	3 (4.9)	13 (10.9)	15 (12.5)	31 (10.3)
Hypertension	8 (13.1)	20 (16.8)	16 (13.3)	44 (14.7)

Abbreviations: N = number of patients; % = percentage of patients.

併用薬剤は、試験対象集団である AGHD 患者を反映したものであった。予想された通り、AGHD 患者の併発疾患の治療でよく使用される、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（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-6　　高頻度（10%以上）で報告された併用薬剤（4054 試験）

	Placebo N (%)	Norditropin N (%)	Somapacitan N (%)	Total N (%)
Testosterone	4 (6.6)	15 (12.6)	20 (16.7)	39 (13.0)
Testosterone undecanoate	7 (11.5)	20 (16.8)	9 (7.5)	36 (12.0)
Paracetamol	9 (14.8)	16 (13.4)	15 (12.5)	40 (13.3)
Desmopressin	9 (14.8)	7 (5.9)	16 (13.3)	32 (10.7)
Desmopressin acetate	6 (9.8)	12 (10.1)	17 (14.2)	35 (11.7)
Hydrocortisone	36 (59.0)	59 (49.6)	59 (49.2)	154 (51.3)
Ibuprofen	8 (13.1)	28 (23.5)	8 (6.7)	44 (14.7)
Prednisolone	7 (11.5)	13 (10.9)	14 (11.7)	34 (11.3)
Levothyroxine	14 (23.0)	32 (26.9)	32 (26.7)	78 (26.0)
Levothyroxine sodium	41 (67.2)	73 (61.3)	74 (61.7)	188 (62.7)
Colecalciferol	7 (11.5)	22 (18.5)	20 (16.7)	49 (16.3)

Abbreviation: N = number of patients; % = percentage of patients.

被験者背景、ベースライン特性（糖尿病の状態、空腹時血糖値及びインスリン等）、既往歴及び併発疾患の詳細は、治験総括報告書〔4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）〕を参照のこと。

4054 試験における日本人集団と全集団との一貫性の評価

本試験に組み入れられた日本人被験者 46 例では、全集団と比較して成人期に初めて診断された被験者の割合が高く（91.3%）、平均年齢が高く（53.9 歳）、より痩せていた（平均 BMI：23.9 kg/m^2）ことを除き、被験者背景及びベースラインの特性に日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった（付録 2.7.3.6.2、Table 5）。

4244 試験（国内試験）

本試験の対象集団は、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 2.7.3.3-7）。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。被験者背景、ベースライン特性（糖尿病の状態、空腹時血糖値及びインスリン等）、既往歴及び併発疾患の詳細は、治験総括報告書〔4244 試験（M 5.3.5.1）〕を参照のこと。

表 2.7.3.3-7　　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（4244 試験）

	Somapacitan (N = 46)	**Norditropin (N = 16)**	**Total (N = 62)**
Age (years) (min; max)	54.1 (20; 75)	49.3 (32; 71)	52.8 (20; 75)
Sex (%, females/men)	47.8/ 52.2	43.8/ 56.3	46.8/53.2
Ethnicity (%, not Hisp or Lat)	100	100	100
Race (%, Asian)	100	100	100
Body weight (kg) (min; max)	69.4 (34.5; 150.5)	67.9 (54.0; 93.3)	69.0 (34.5; 150.5)
BMI (kg/m^2) (min; max)	26.4 (17.0; 51.9)	24.8 (19.2; 32.8)	26.0 (17.0; 51.9)
GHD onset (N [%])			
Childhood (idiopathic)	4 (8.7)	1 (6.3)	5 (8.1)
Childhood (organic)	5 (10.9)	1 (6.3)	6 (9.7)
Adulthood	37 (80.4)	14 (87.5)	51 (82.3)
IGF-I SDS at baseline (min; max)	0.64 (-0.79; 2.04)	0.88 (-1.00; 1.68)	Not calculated
GH dose level at baseline (mg)	0.31	0.29	0.31
Time since GHD diagnosis (years) (min; max)	6.38 (0.79; 16.95)	6.36 (1.75; 11.92)	6.37 (0.79; 16.95)

Abbreviations: BMI = body mass index; GH = growth hormone; GHD = growth hormone deficiency; IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score; N = number of patients; not Hisp or Lat = not Hispanic or Latino.
Notes: Mean values presented for continuous parameters.

4043 試験（国際共同試験）

本試験の対象集団は、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 2.7.3.3-8）。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〕。本試験では、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。被験者背景、ベースライン特性（糖尿病の状態、空腹時血糖値及びインスリン等）、既往歴及び併発疾患の詳細は、治験総括報告書〔4043 試験（M 5.3.5.1）〕を参照のこと。

表 2.7.3.3-8　　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（4043 試験）

	Somapacitan (N = 61)	**Norditropin (N = 31)**	**Total (N = 92)**
Age (years) (min: max)	48.1 (19; 77)	51.7 (20; 72)	49.3 (19; 77)
Sex (%, females/men)	45.9/ 54.1	45.2/ 54.8	45.7/ 54.3
Ethnicity[a] (%, not Hisp or Lat/ NA[a])	78.7/ 21.3	77.4/ 22.6	78.3/ 21.7
Race[a] (%, White/Asian)	59.0/ 19.7	58.1/ 19.4	58.7/ 19.6
Body weight (kg) (min; max)	82.1 (46.8; 121.8)	81.0 (50.5; 151.2)	81.7 (46.8; 151.2)
BMI (kg/m^2) (min; max)	28.6 (19.3; 42.3)	28.5 (21.0; 42.4)	28.6 (19.3; 42.4)
GHD onset (N [%])			
Childhood (idiopathic)	6 (9.8)	3 (9.7)	9 (9.8)
Childhood (organic)	18 (29.5)	7 (22.6)	25 (27.2)
Adulthood	37 (60.7)	21 (67.7)	58 (63.0)
IGF-I SDS (min; max)	0.28 (-4.23; 2.80)	0.91 (-1.63; 3.10)	Not calculated
GH dose level at screening (mg) (min; max)	0.47 (0.10; 2.10)	0.53 (0.10; 5.00)	0.49 (0.10; 5.00)

Abbreviations: BMI = body mass index; GH = growth hormone; GHD = growth hormone deficiency; IGF-I SDS = insulin-like growth factor I standard deviation score; N = number of patients; not Hisp or Lat = not Hispanic or Latino.

Notes: Mean values presented for continuous parameters.

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

4043 試験における日本人集団と全集団との一貫性の評価

本試験に組み入れられた日本人被験者 17 例では、全集団と比較して女性被験者の割合が高かった（女性被験者 64.7%、男性被験者 35.3%）ことを除き、被験者背景及びベースラインの特性に日本人集団と全集団間で明らかな違いはなかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 体組成に関連するパラメータ

2.7.3.3.2.1.1 4054 試験（国際共同、検証的試験）

ソマプシタンとプラセボの比較

4054 試験（検証的試験）のプライマリーエンドポイントは、hGH 製剤による治療歴がない AGHD 患者における躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量であった。本試験は、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投与後 34 週までの変化量におけるソマプシタンとプラセボとの治療間差を検出するため（主要目的）の検出力を有するようデザインされた。

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 2.7.3.3-9）。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 2.7.3.3-9）。

表 2.7.3.3-9 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）

Truncal fat %	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.

躯幹部体脂肪率（%）のほかに、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。これらの結果は、腹部脂肪組織の減少に対し、ソマプシタンが良好な効果をもたらすことを示唆している（表 2.7.3.3-10）。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、内臓脂肪量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[7,8]。総脂肪量は、プラセボ群と比較してソマプシタン群で減少する傾向がみられた。一方、ソマプシタン群ではプラセボ群と比較してガイノイド（女性型）脂肪量はわずかに増加した（表 2.7.3.3-10）。腹部肥満の身体計測の指標であるウエスト周囲径のベースラインから投与後 34 週までの変化量については、ソマプシタン群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.54〕。なお、セカンダリーエンドポイントの解析で検定順序等は特に設けず、多重性の調整は行わなかった。

表 2.7.3.3-10　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）

Change from baseline	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
ASMM (g)	558	-121	679	[340; 1019]	0.0001
Total lean body mass (g)	1394	250	1144	[459; 1829]	0.0011

Abbreviations: ASMM = appendicular skeletal muscle mass; 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.

躯幹部除脂肪体重、総除脂肪体重及び体肢骨格筋量等の除脂肪体重に関するパラメータ全般にわたり、ベースラインから投与後 34 週までの変化量について、プラセボ群と比較してソマプシタン群で良好な効果（増加）がみられた（表 2.7.3.3-10）。体重のベースラインから投与後 34 週までの変化量につ

いては、臨床的に意味のある変化はみられなかった〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.50〕。

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、ソマプシタンは、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。

主要試験期間の投与後 34 週で認められた、体組成に関連するパラメータに対するソマプシタンの効果は、投与後 86 週まで（全試験期間）維持された（表 2.7.3.5-1）。投与後 86 週まで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効果及び有効性の持続に関する評価については、2.7.3.5 を参照のこと。

4054 試験における日本人集団と全集団との一貫性の評価

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の群間差の推定値は、日本人被験者で-1.76%であり、全集団と同様であった（表 2.7.3.3-9）。プライマリーエンドポイントである投与後 34 週での評価で、全集団と日本人集団で類似した結果がみられたことから、全集団の結果を日本人集団に外挿することが可能と考えられる。

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

主要試験期間（34 週間の投与期間＋1 週間の wash-out 期間）終了後、プラセボ群の被験者を延長期間開始時にソマプシタンを 52 週間投与する群（プラセボ/ソマプシタン群）に割り当てた。

プラセボ群の被験者が、延長期間でソマプシタンを 52 週間投与した結果、ソマプシタン投与による体組成の変化が認められた。このことは、ソマプシタンが AGHD の臨床的特徴である体組成異常を改善させることを示唆している。

87 週の評価では、52 週間のソマプシタン投与により躯幹部体脂肪率（%）及び事後的に定義したエンドポイントの内臓脂肪組織（%）で、ベースラインと比較して減少がみられた（それぞれ、2.28%及び 16%減少）。同様に、52 週間のソマプシタン投与後（投与後 87 週）に、腹部脂肪組織コンパートメント〔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〕及び総脂肪量が、ベースラインと比較して減少した（表 2.7.3.3-11）。ソマプシタンの除脂肪体重への良好な効果はこの投与群でも認められ、ベースラインから投与後 87 週までに躯幹部除脂肪体重、総除脂肪体重及び体肢骨格筋量が増加した。ソマプシタンが、腹部脂肪組織の減少及び除脂肪体重の増加に対し、良好な効果をもたらすという主要試験期間で示された結果は、プラセボ/ソマプシタン群で得られた結果からも支持される。

最初の 34 週間の投与期間終了後に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）の体組成に関連するパラメータの変化量（推定値）は、ベースラインから試験期間終了時（投与後 87 週）までの変化量を表していることに注意する必要がある。そのため、ベースラインから投与後

34 週（52 週間のソマプシタン投与を開始する時点）までの、プラセボ投与中の体組成の変化については考慮されていない。すなわち、87 週時のみの結果の評価では、最初の 34 週間のプラセボ投与の影響（体組成に関連するパラメータの悪化）に対して、その後の 52 週間のソマプシタン投与による影響（効果）が説明できないので、表 2.7.3.3-11 には、ベースライン、投与後 34 週及び投与後 87 週の平均（実測値）をあわせて示す。

表 2.7.3.3-11　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[b]	Week 87[c]	
Truncal fat %	37.00	37.86	35.59	-2.28
Visceral adipose tissue (cm^2)	107	111	93	-10
Visceral adipose tissue %[d]	-	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
ASMM (g)	18958	18904	19256	411
Total lean body mass (g)	42492	42893	43758	1661
Total bone mineral content (corrected) (g)	2244	2261	2217	-27
Total bone mineral density (corrected) (g/cm^2)	1.11	1.12	1.10	-0.006

Abbreviations: ASMM = appendicular skeletal muscle mass; 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.

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

ソマプシタンとノルディトロピンの比較

投与後 34 週における躯幹部体脂肪率（%）の減少の程度は、ノルディトロピン群（-2.23%）と比較してソマプシタン群（-1.06%）で小さかった〔群間差の推定値：1.17%（95%信頼区間：0.23; 2.11）〕。本試験に参加した日本人被験者における躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量

の群間差（推定値）（ソマプシタン群ーノルディトロピン群）は全集団と比較して小さかった〔群間差の推定値：0.21%（95%信頼区間：-1.96; 2.38）〕（表 2.7.3.3-12）。

投与後 34 週における内臓脂肪組織の減少は、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同程度であった（表 2.7.3.3-12）。投与後 34 週における総脂肪量、躯幹部体脂肪量及びアンドロイド（男性型）脂肪量の減少の程度はソマプシタン群と比較してノルディトロピン群で大きかった。

投与後 34 週における総除脂肪体重及び躯幹部除脂肪体重の増加（良好な効果）は、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同程度であった。体肢骨格筋量については、ベースラインから投与後 34 週まで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。体重及びウエスト周囲径については、いずれの投与群においてもベースラインから投与後 34 週までに臨床的に意味のある変化はみられなかった〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.50 及び 14.2.54〕。

表 2.7.3.3-12　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.

投与後 34 週に認められた、一部の脂肪組織パラメータ〔躯幹部体脂肪率（%）、総脂肪量、躯幹部体脂肪量及びアンドロイド（男性型）脂肪量〕に対する効果は、ノルディトロピンよりもソマプシタンで小さかったが、この結果を IGF-I SD スコアに対する反応の群間での違いで説明することはできなかった。用量調整期間終了時（すなわち、用量維持期間で最初に維持用量が処方された時点）と主要試験期間終了時の IGF-I SD スコアの平均は、ソマプシタン群（用量調整期間終了時：0.10、主要試験期間終了時：-0.17）とノルディトロピン群（用量調整期間終了時：-0.14、主要試験期間終了時：-0.23）で同様であった（表 2.7.3.3-15）。さらに、投与後 34 週（主要試験期間終了時）の IGF-I SD スコアの分布もソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった（図 2.7.3.3-2）。

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[29]。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（付録 2.7.3.6.1、Table 4）。ソマプシタン投与による躯幹部体脂肪率（%）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（ベースラインからの変化量の推定値：-1.41%）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（ベースラインからの変化量の推定値：-0.15%）で小さかったが、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群とプラセボ群の群間差〔群間差の推定値：-1.44%（95%信頼区間：-3.97; 1.09）〕（付録 2.7.3.6.1、Table 4）は主要解析の結果〔群間差の推定値：-1.53%（95 信頼区間：-2.68; -0.38）〕（表 2.7.3.3-9）と一貫性がみられた。このことは、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、ソマプシタンが良好な効果をもたらすことを支持している。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%）。経口エストロゲンを投与している女性被験者では、躯幹部体脂肪率（%）の減少の程度が、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ことから〔群間差の推定値：2.21%（95%信頼区間：0.29; 4.14）〕、この部分集団ではノルディトロピンの方がソマプシタンよりも効果が高い可能性がある。このことは、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における事後解析の結果からも支持されている。この事後解析では、躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量におけるソマプシタン群とノルディトロピン群の群間差が、全集団と比較して〔群間差の推定値：1.17%（95%信頼区間：0.23; 2.11）〕（表 2.7.3.3-12）、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小さかった〔群間の推定値：0.84%（95%信頼区間：-0.28; 1.96）〕（付録 2.7.3.6.1、Table 4）。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及びそれ以外の被験者の被験者背景及びベースライン特性を付録 2.7.3.6.1, Table 11 及び 12 に示す。

結論として、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[30]と一致している。また、主要試験期間終了後にソマプシタンを 52 週間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、体組成に関連するパラメータ〔躯幹部体脂肪率（%）を含む〕全般に対する改善の程度（表 2.7.3.3-11）は、ノルディトロピン（表 2.7.3.3-12）と同程度であった。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。

延長期間において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

主要試験期間（34 週間の投与期間＋1 週間の wash-out 期間）終了後、ノルディトロピン群の被験者は、延長期間開始時に、1：1 の比率でソマプシタン（ノルディトロピン/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/ノルディトロピン群）のいずれかを追加で 52 週間投与するよう、再度無作為に割り付けられた。

延長期間でソマプシタンを 52 週間投与する群に再度無作為割り付けされたノルディトロピン群の被験者（ノルディトロピン/ソマプシタン群）における、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 週までの変化量の推定値を表 2.7.3.3-13 に示す。投与後 87 週までの変化量の推定値はノルディトロピン（前半の 34 週間）の治療効果とソマプシタン（後半の 52 週間）の治療効果を合わせたものであることに留意する必要がある。投与後 87 週において、ベースラインと比較して躯幹部体脂肪率（%）、内臓脂肪組織（cm^2）及びアンドロイド（男性型）脂肪量は減少し、総除脂肪体重、躯幹部除脂肪体重及び体肢骨格筋量は増加したことは、体組成に対する GH 治療の全般的な効果を支持している。ベースライン、投与後 34 週及び投与後 87 週の体組成に関連するパラメータの平均（実測値）を表 2.7.3.3-13 に示す。ノルディトロピンを 34 週間投与した後、躯幹部体脂肪率（%）の平均は 35.98%まで減少した。その後、ソマプシタンへ切り替え、52 週間投与したところ、投与後 87 週における躯幹部体脂肪率（%）の平均は 37.21%まで増加したが、ベースラインの躯幹部体脂肪率（%）の平均（38.26%）と比較すると小さかった。その他の体組成に関連するパラメータのうち、投与後 34 週に認められたノルディトロピンによる内臓脂肪組織（cm^2）、総除脂肪体重、躯幹部除脂肪体重及び体肢骨格筋量の改善は、ソマプシタンの投与後 52 週（投与後 87 週）時点で維持されていた。

延長期間においてノルディトロピンの投与を継続した群の有効性の結果は 2.7.3.5 に記載する。

表 2.7.3.3-13　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）（ノルディトロピン/ソマプシタン群）（4054 試験）

	Norditropin/somapacitan			Estimated change from baseline to week 87 (N = 51)
	Baseline	Week 34[a]	Week 87[b]	
Truncal fat %	38.26	35.98	37.21	-1.35
Visceral adipose tissue (cm^2)[c]	123	114	113	-9
Visceral adipose tissue %[c,d]	-	92.2	99.1	-1.9
Truncal fat mass (g)	14001	13399	14110	141
Android fat mass (g)	2405	2263	2344	-33
Gynoid fat mass (g)	4171	4054	4331	122
Total fat mass (g)	26823	26076	27521	539
Truncal lean body mass (g)	21966	22731	22593	1062
ASMM (g)	19987	20645	20534	576
Total lean body mass (g)	44683	46127	45911	1708
Total bone mineral content (corrected) (g)	2267	2282	2316	32
Total bone mineral density (corrected) (g/cm^2)	1.10	1.10	1.12	0.014

Abbreviations: ASMM = appendicular skeletal muscle mass; N = number of patients in full analysis set. 'Norditropin/somapacitan' = Norditropin treated patients from main period that were re-randomised 1:1 to somapacitan treatment in extension period. 'Norditropin/-' = patients treated with Norditropin in the main period who did not participate in the extension period were not re-randomised.

Notes: Baseline, week 34 and week 87 are observed means. The exploratory analysis of changes from baseline to end of extension period (week 87) data was based on MMRM analysis models. Patients from the treatment group Norditropin/- contribute to the analysis with measurements from main trial period.

[a] Week 34: end of main period. [b] Week 87: end of extension period including 86 weeks of treatment + 1 week washout between main and extension period. [c] Only 49 patients included in analysis due to DXA capabilities. [d] Visceral adipose tissue in % is a *post hoc* defined endpoint.

2.7.3.3.2.1.2　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 週まで維持されていた。腹部脂肪組織のいずれの評価項目についても、ベースラインからの変化量にソマプシタン群及びノルディトロピン群間で統計的に有意な差はみられなかった（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14　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]

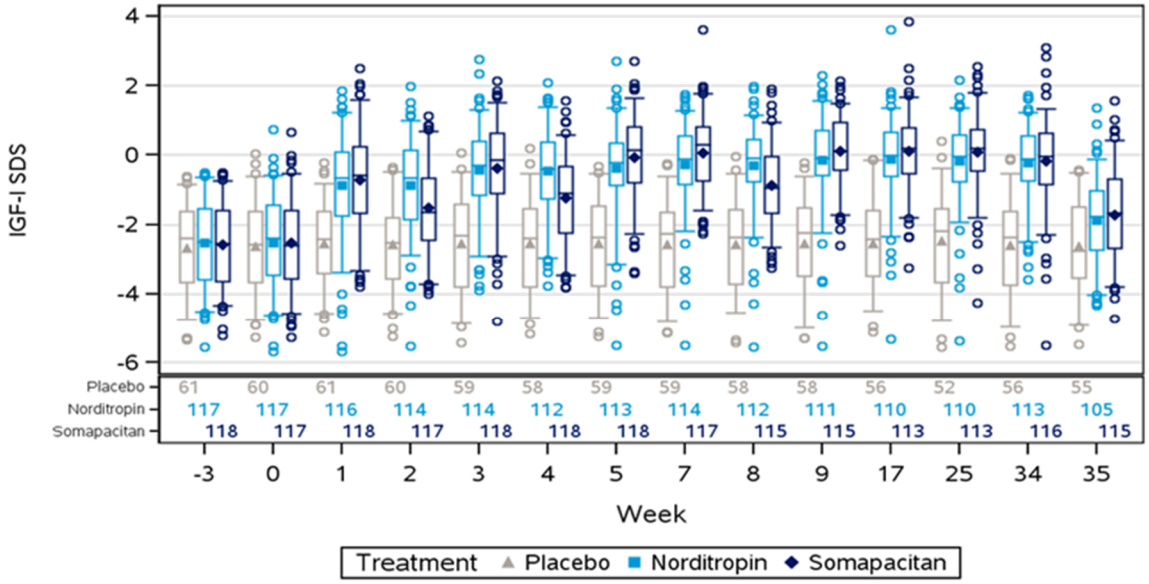
Abbreviations: CI = confidence interval; GHD = growth hormone deficiency; ETD = estimated treatment difference; N = number of patients in full analysis set; SAT = subcutaneous adipose tissue compartments; TAT = cross-sectional total adipose tissue compartments; VAT = intra-abdominal or visceral adipose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

2.7.3.3.2.2　IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア

2.7.3.3.2.2.1　hGH 製剤による治療歴のない AGHD 患者（4054 試験）

4054 試験では、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインから投与後 34 週までの変化量を有効性の補足的セカンダリーエンドポイントとしていた。8 週間（1～8 週）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）。用量調整アルゴリズムの詳細については、2.7.3.1.3.6 を参照のこと。IGF-I 及び IGFBP-3 に関する安全性についての結果は Module 2.7.4.3.3.2.1 に示す。

予想された通り、hGH 製剤による治療歴のない患者集団では IGF-I SD スコアはソマプシタン及びノルディトロピンの投与開始後初期にベースラインから増加した。ソマプシタン群及びノルディトロピン群ともに、IGF-I SD スコアの平均は用量調整期間（1～8 週）中に増加し、その後の用量維持期間（9～34 週）中は目標値の範囲（-0.5 超 1.75 以下）内で安定していた〔図 2.7.3.3-1 及び治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.59〕。なお、図 2.7.3.3-1 に示す IGF-I 測定用の血液検体は、ソマプシタンの投与直前又は投与間に採取した。ソマプシタンの投与間隔は週 1 回であり、IGF-I のピーク値とトラフ値の差が比較的大きくなるため（Module 2.7.2.3.2.4）、IGF-I トラフ値（0、2、4、8 及び 35 週の投与前）は投与間（1、3、5、7、9、17、25 及び 34 週）に測定された IGF-I 値より小さくなると予想された。



In relation to dosing schedule of somapacitan sampling done at visit 2, 4, 6, 10 and 15 just before dosing, at visit 3, 5, 7, 9, 11, 12, 13 and 14 in between planned dosings IGF-I: Insulin-like growth factor - I, Observed data, Legend: Mean (triangle, square and diamond), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 5th and 95th percentiles (whiskers). Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

Abbreviations: IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score.

Notes: IGF-I SDS by visit excluding visits performed on planned dosing days for weekly dosing.

Week -3 and 0: screening/baseline values; week 1-8: dose titration; beyond week 8: fixed doses. IGF-I samples were taken either just before dosing or between dosing with somapacitan. As the IGF-I displays a relatively large peak to trough difference over the weekly dosing interval with somapacitan (Clinical Summary 2.7.2, Section 3.2.4), the IGF-I trough levels (before dosing at weeks 0, 2, 4, 8 and 35) were expected to be lower than the IGF-I levels between dosings (weeks 1, 3, 5, 7, 9, 17, 25 and 34).

図 2.7.3.3-1　　ベースラインから投与後 34 週の IGF-I SD スコアの箱ひげ図（来院ごと）（4054 試験）

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）内まで増加した。プラセボ群の IGF-I SD スコアの平均について、ベースラインから投与後 34 週までに変化はみられなかった（表 2.7.3.3-15）。IGF-I SD スコアのベースラインから投与後 34 週までの変化量（増加量）の推定値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（表 2.7.3.3-15）。投与後 34 週における IGF-I SD スコアの分布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（図 2.7.3.3-2）。

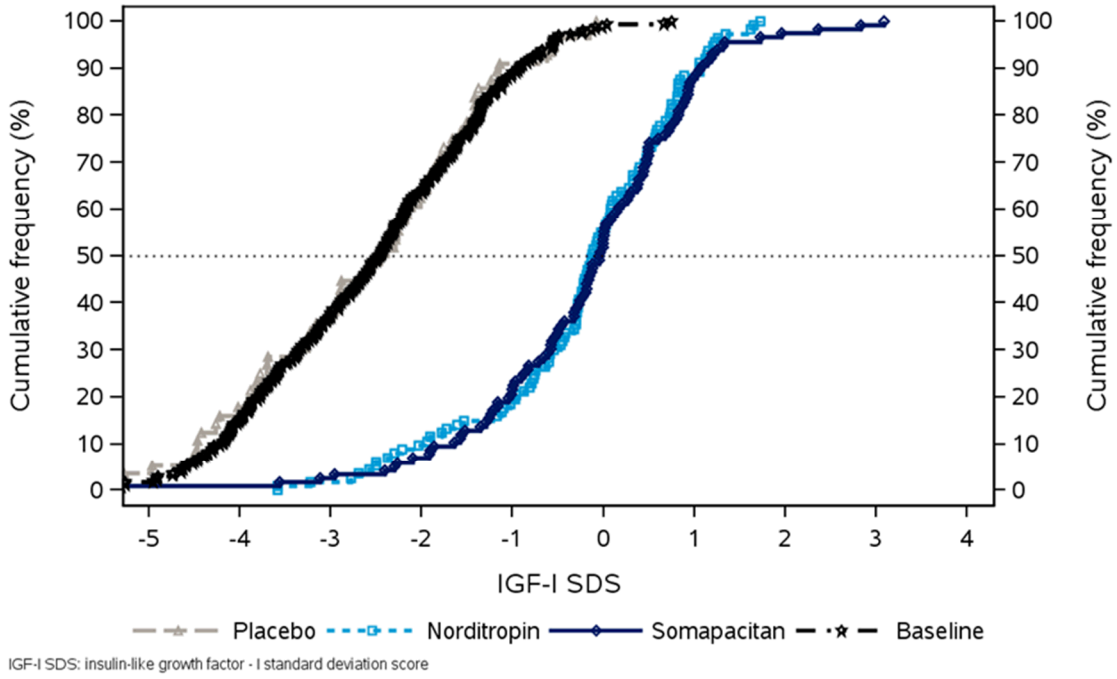
表 2.7.3.3-15　　ベースラインから投与後 34 週までの IGF-I SD スコア（投与群別）（4054 試験）

	Somapacitan (N = 120)	Placebo (N = 61)	Norditropin (N = 119)	Somapacitan vs placebo ETD [95% CI]	Somapacitan vs Norditropin ETD [95% CI]
Observed means					
Baseline	-2.54	-2.64	-2.53		
End of titration[a]	0.10	-2.56	-0.14		
End of main period (week 34)	-0.17	-2.62	-0.23		
Estimated change from baseline	2.40	-0.01	2.37	2.40 [2.09; 2.72]	0.02 [-0.23; 0.28]

Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; GHD = growth hormone deficiency; IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score; N = number of patients in full analysis set.

Notes: Changes from baseline to the 1, 3, 5, 7, 9, 16, 25, 33 and 35 week's measurements were analysed using a mixed-effect model for repeated measurements including treatment, GHD onset type, sex, region, diabetic status and sex by region by diabetic status interaction as factors and baseline as a covariate, all nested within week as a factor.

[a] End of titration means week 9 (visit 11) which correspond to first visit in the fixed-dose period.



Abbreviations: IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score.

図 2.7.3.3-2　　投与後 34 週における IGF-I SD スコアの経験分布関数（4054 試験）

ベースラインから投与後 34 週までの IGFBP-3 SD スコアの平均についても、IGF-I SD スコアと同様の傾向がみられたが、予想された通り、ベースラインから投与後 34 週までの増加量はソマプシタン群及びノルディトロピン群ともに IGF-I SD スコアの増加量よりも小さかった〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.69 及び EOT Table 14.2.68〕。IGFBP-3 SD スコアのベースラインから投

与後 34 週までの変化量について、ソマプシタン群及びノルディトロピン群で群間差はみられなかった〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.71〕。

ソマプシタン又はノルディトロピンの投与を 86 週まで延長したときの IGF-I SD スコアの評価については、2.7.3.5 に記載する。

延長期間において新しい投与群に割り当てられた、又は再度無作為割り付けされた被験者

34 週間の主要試験期間終了後、プラセボ群の被験者を、延長期間においてソマプシタンを 52 週間投与する群（プラセボ/ソマプシタン群）に割り当てた。また、ノルディトロピン群の被験者を、割り付け比率 1：1 でソマプシタン（ノルディトロピン/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/ノルディトロピン群）のいずれかを追加で 52 週間投与する群に無作為に割り付けた。すべての被験者は、延長期間の最初の 8 週間に用量調整を行った。

主要試験期間の結果と同様に、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（36～43 週）開始後初期に増加し、その後の用量維持期間（44～86 週）中は目標値の範囲内で安定していた〔4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.2.64〕。延長期間に治療を切り替えた被験者における投与後 52 週（87 週）の IGF-I SD スコアの平均は、最初に割り付けられた治療を延長期間で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、ノルディトロピン/ソマプシタン群：-0.44）〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.62〕。

2.7.3.3.2.2.2　hGH 製剤で治療中の AGHD 患者（4244 試験及び 4043 試験）

補足的な第 3 相試験である 4244 試験及び 4043 試験については、IGF-I SD スコアの有効性に関する結果を本項に記載し、安全性に関する結果を Module 2.7.4.3.3.2.1 に示す。4054 試験（検証的試験）と同様に、4043 試験では 8 週間、4244 試験では 20 週間の用量調整期間中に、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。用量調整アルゴリズムの詳細については、2.7.3.1.3.6 を参照のこと。

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及び投与終了後（4244 試験で 52 週、4043 試験で 26 週）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（表 2.7.3.3-16）。このことは、被験者が、試験参加前に hGH 製剤による治療を受けており、試験中も試験参加前と同程度の治療を受けていたことを反映したものである。IGF-I SD スコアの平均は両群とも試験期間を通して維持されていた〔治験総括報告書、4244 試験（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.3.5.127 及び 4043 試験（M 5.3.5.1）EOT Figure 14.3.5.7〕。IGFBP-3 SD スコアの平均についても同様の結果が得られた〔治験総括報告書、4244 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.3.5.133 及び 4043 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.3.5.13〕。

表 2.7.3.3-16　ベースラインから試験終了時までの IGF-I SD スコア（投与群別）（4244 試験及び 4043 試験）

IGF-I SDS (observed means)	Somapacitan	Norditropin
Trial 4244[a]		
Baseline[b]	0.64	0.88
End of titration (week 19)	0.76	0.77
End of treatment (week 52)	0.61	0.52
Trial 4043[c]		
Baseline[b]	0.28	0.91
End of titration (week 7)	0.27	0.46
End of treatment (week 26)	0.22	0.35

Abbreviations: IGF-I SDS = insulin-like growth factor - I standard deviation score.

Notes: 'End of titration' is the last dose adjustment visit upon which the dose is fixed for rest of the trial period.

[a] Number of patients in safety analysis set for somapacitan: 46; Norditropin: 16. [b] IGF-I SDS screening value was considered as the baseline. [c] Number of patients in safety analysis set for somapacitan: 61; Norditropin: 31.

2.7.3.3.2.3　心代謝関連パラメータ

心代謝関連パラメータ（血中脂質及び心血管系パラメータ）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（hsCRP 及び IL-6）の平均は、ベースラインから主要試験期間終了時（投与後 34 週）まで変化はなく、群間差はみられなかった〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）Section 11.2.4（血中脂質）及び 11.2.5（心血管系パラメータ）〕。いずれの投与群においてもベースラインから延長期間終了時（投与後 87 週）までに心代謝関連パラメータに明らかな変化はみられなかった〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）Section 11.1.4（血中脂質）及び 11.1.5（心血管系パラメータ）〕。

2.7.3.3.2.4　PRO

2.7.3.3.2.4.1　概要

すべての第 3 相試験において TSQM-9 調査票を用いた。なお、治療歴のない被験者集団ではベースライン時に「治療満足度」を評価できないため、4054 試験ではベースライン時の TSQM-9 を評価できなかった。したがって 4054 試験では、TSQM-9 による評価は、投与後 34 週及び投与後 87 週でのみ実施した。hGH 製剤で治療中の患者を対象とした 4043 試験及び 4244 試験では、ベースライン時及び投与終了時の両方で TSQM-9 による評価を実施した。SF-36 及び疾患特異的な TRIM-AGHD 調査票は、4054 試験においてのみ用いた。

いずれの PRO についても、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。4054 試験では、主要試験期間においてソマプシタン群の被験者で

は、割り付けられた治療（ソマプシタン又はプラセボ）は盲検化されていたが、ノルディトロピンの 1 日 1 回投与については非盲検であった。4244 試験及び 4043 試験では、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 回投与は非盲検であった。

2.7.3.3.2.4.2　TSQM-9

治療満足度を治療の効果、利便性及び全般的な治療満足度の側面から評価するため、TSQM-9 調査票を用いた。スコア（範囲：0～100）が大きいほど、治療満足度が高いことを示している。

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高い利便性を有することが示唆された。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（表 2.7.3.3-17）。4054 試験の結果では、投与後 34 週及び投与後 86 週における利便性のスコアは、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群の方が高かった。4244 試験及び 4043 試験では、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、利便性のスコアはベースラインと比較して投与後で改善し、その改善の程度はノルディトロピン群よりもソマプシタン群で大きかった。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。

表 2.7.3.3-17　　TSQM-9 の各ドメインのスコア（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）

	Convenience		Effectiveness		Global satisfaction	
	Estimate	ETD [95%CI]	Estimate	ETD [95%CI)	Estimate	ETD [95%CI]
Trial 4054[a]						
Week 34[b]						
Somapacitan	77.84		57.13		63.77	
Placebo	74.98	2.86 [-2.54; 8.27)	50.52	6.60 [-0.47; 13.67]	55.32	8.45 [0.66; 16.24]
Norditropin	73.84	4.00 [-0.40; 8.39]	67.86	-10.74 [-16.49; -4.98]	69.22	-5.45 [-11.80; 0.89]
Week 87[c]						
Somapacitan	79.71		65.56		67.34	
Norditropin	72.62	7.09 [1.7; 12.4]	70.18	-4.62 [-11.8; 2.6]	71.53	-4.19 [-11.8; 3.4]
	Convenience		**Effectiveness**		**Global satisfaction**	
	Change from baseline	ETD [95%CI]	Change from baseline	ETD [95%CI]	Change from baseline	ETD [95%CI]
Trial 4244[a]						
Week 52						
Somapacitan	14.01		7.99		10.07	
Norditropin	7.22	6.79 [-1.04;14.61]	3.12	4.87 [-3.46;13.20]	3.18	6.88 [-1.08;14.85]
Trial 4043[a]						
Week 26						
Somapacitan	15.3		9.7		5.4	
Norditropin	3.0	8.22 [1.51; 14.93]	3.8	3.30 [-4.14; 10.75]	-1.2	3.07 [-4.70; 10.83]

Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; 'Norditropin/-' = patients treated with Norditropin in the main period who did not participate in the extension period were not re-randomised; TSQM-9 = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.

Notes: Trial 4054: TSQM scores at the 25 and 34 week's measurement were analysed using a mixed model for repeated measurements (MMRM) with treatment, GHD onset type, sex, region and sex by region interaction term as factors, all nested within week as a factor. TSQM-9 scores at week 87 was based on a MMRM model similar to the main period analysis. Patients from the treatment group Norditropin/- contribute to the analysis with measurements from main period. Trials 4244 and 4043: change from baseline in TSQM-9 scores was analysed using a MMRM model, with treatment, GHD onset type and sex as factors and baseline as a covariate, all nested within week as factor. Trial 4043: Change from baseline for each treatment group is observed mean.

[a] Number of patients in full analysis set; Trial 4054, week 34/87: somapacitan: 120/120; placebo: 61/-, Norditropin: 119/52; Trial 4244: somapacitan: 46; Norditropin: 16; Trial 4043: somapacitan: 61; Norditropin: 31. [b] Week 34: end of main period. [c] Week 87: end of extension period including 86 weeks of treatment + 1 week washout between main and extension period.

2.7.3.3.2.4.3　　TRIM-AGHD 調査票（疾患特異的）

4054 試験では、GH 治療が AGHD 患者の機能及び健康状態に及ぼす影響を評価するため、疾患特異的な TRIM-AGHD 調査票を用いた。スコア（範囲：0～100）が小さいほど、機能及び健康状態が良好であることを示す。

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 4 つのドメイン（認知、エネルギー、身体及び心理）及びトータルスコアにベースラインからの改善がみられた。ソマプシタン群とプラセボ群間、及びソマプシタン群とノルディトロピン群間でベースラインからの変化量を比較した際に、いくつかのドメイン及びトータルスコアで、群間差がみられたが、これらの差はいずれも最小重要差の基準[31]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〔治験総括報告書、4054 試験（M.5.3.5.1）EOT Table 14.2.112 及び 4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.132〕。

2.7.3.3.2.4.4　SF-36

4054 試験では、患者の機能及び健康状態を評価するため、一般的な調査票である SF-36 を用いた。スコア（範囲：0～100）が大きいほど、機能及び健康状態が良好であることを示す。

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 SF-36 の 8 つのドメイン〔日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、身体機能、社会生活機能、活力、日常役割機能（精神）、心の健康〕及び 2 つのサマリースコア（身体的側面と精神的側面のコンポーネント）にベースラインからの改善がみられた。ソマプシタン群とプラセボ群間、及びソマプシタン群とノルディトロピン群間でベースラインからの変化量を比較した際に、いくつかのドメインで、群間差がみられたが、これらの差はいずれも最小重要差の基準[32]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〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.99 及び 4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.114〕。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　部分集団における解析

部分集団における解析の目的は、ソマプシタンの全般的な治療効果が各部分集団で一貫しているかどうか、すなわちソマプシタンを AGHD 患者集団に広く適用できるかどうかを評価することである。

プライマリーエンドポイント〔躯幹部体脂肪率（%）の変化量〕に対するソマプシタンの有効性を、被験者背景の要因（年齢及び性別）及び疾患の要因（GHD 発症型）を含む内因性民族的要因に基づく部分集団で評価した。外因性民族的要因については評価しなかった。本検討は、部分集団別に、4054 試験における躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量をソマプシタンとプラセボ間で比較することで実施した。

4054 試験の被験者背景及びベースライン特性の日本人集団と全集団間の比較に基づき、日本人集団と全集団における躯幹部体脂肪率（%）のベースラインからの変化量を、年齢別及び GHD 発症型別に記述的に要約した。

各部分集団の被験者背景及びベースライン特性については、付録 2.7.3.6.1、Table 5～10 を参照のこと。

2.7.3.3.3.2 年齢

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 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で大きな減少がみられた。いずれの年齢カテゴリーにおいても、プラセボ群と比較してソマプシタン群の躯幹部体脂肪率（%）の減少は大きかった（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%）（表 2.7.3.3-18）。躯幹部体脂肪率（%）におけるプラセボと比較したソマプシタンの治療効果は、いずれの年齢カテゴリーでも一貫して認められた。なお、65 歳以上の被験者数は少なく、信頼区間の幅は広くなった。

75 歳以上の被験者は少数であったため（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。

表 2.7.3.3-18 年齢別の躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験）

Truncal fat %	Somapacitan	Placebo	ETD	[95% CI]
Age ≤ 64 years				
N	107	51		
Change from baseline	-0.98	0.73	-1.71	[-2.99; -0.43]
Age ≥ 65 years				
N	13	10		
Change from baseline	-2.16	-0.65	-1.52	[-4.31; 1.28]

Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; N = number of patients.

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.

4054 試験における日本人集団と全集団の一貫性の評価

日本人集団では、いずれの年齢カテゴリー（65 歳以上又は 65 歳未満）においても、プラセボ群に対するソマプシタン群の躯幹部体脂肪率（%）の減少がみられた。この結果は、全集団での結果と一貫していた（付録 2.7.3.6.2、Table 9～12）。日本人集団と全集団いずれにおいても、年齢は躯幹部体脂肪率（%）に対するソマプシタンの治療効果に影響を与えなかった。なお、いずれの投与群でも 65 歳以上の年齢グループの被験者は少なかった。

2.7.3.3.3.3　GHD 発症型（小児期又は成人期の発症）

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、GHD 発症型（小児期又は成人期の発症）による差はみられなかった。いずれの GHD 発症型においても、プラセボ群と比較してソマプシタン群の躯幹部体脂肪率（%）の減少は大きかった（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%）（表 2.7.3.3-19）。躯幹部体脂肪率（%）におけるプラセボと比較したソマプシタンの治療効果は、いずれの GHD 発症型でも一貫して認められた。

表 2.7.3.3-19　GHD 発症型別の躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験）

Truncal fat %	Somapacitan	Placebo	ETD	[95% CI]
GHD childhood onset				
N	38	20		
Change from baseline	-1.07	0.90	-1.97	[-4.30; 0.36]
GHD adult onset				
N	82	41		
Change from baseline	-1.09	0.32	-1.41	[-2.72; -0.10]

Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; N = number of patients.
Notes: Changes in truncal fat % from baseline to the 34 week's measurements was analysed using an analysis of covariance model with treatment, 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.

4054 試験における日本人集団と全集団の一貫性の評価

日本人集団でも、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減少について、GHD 発症型（小児期又は成人期の発症）による差はみられなかった。この結果は、全集団での結果と一貫していた（付録 2.7.3.6.2、Table 13～16）。なお、プラセボ群には小児期発症の日本人被験者がいなかったため、GHD 発症型による治療効果の差について意味のある結論を得ることは困難であった。日本人集団と全集団いずれにおいても、GHD 発症型は躯幹部体脂肪率（%）に対するソマプシタンの治療効果に影響を与えないと考えられる。

2.7.3.3.3.4　性別

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、女性被験者と比較して男性被験者で大きな減少がみられた。いずれの性別でも、プラセボ群と比較してソマプシタン群で躯幹部体脂肪率（%）は減少したが（群間差の推定値：女性被験者で-0.92%、男性被験者で-2.49%）、プラセボとソマプシタンの治療効果の差は、男性被験者で大きい傾向がみられた（表 2.7.3.3-20）。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 [18,33]、

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。

表 2.7.3.3-20　男女別の躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量（ソマプシタンとプラセボの比較）（4054 試験）

Truncal fat %	Somapacitan	Placebo	ETD	[95% CI]
Female patients				
N	62	32		
Change from baseline	-0.57	0.35	-0.92	[-2.50; 0.66]
Male patients				
N	58	29		
Change from baseline	-1.69	0.80	-2.49	[-4.19; -0.79]

Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; N = number of patients.
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, region, diabetic status and 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.

2.7.3.3.4　投与量及び治療遵守率

4054 試験の主要試験期間における 8 週間の用量調整期間後、ソマプシタンの平均投与量は 2.56 mg/週（範囲：0.50～8.00 mg/週）であった。実薬対照であるノルディトロピンの平均投与量は 0.33 mg/日（範囲：0.10～1.10 mg/日）であった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 1）。被験者の大部分は計画された通りの治療を受け、治療遵守率は、ソマプシタン群で 95.5%、プラセボ群で 93.9%、ノルディトロピン群で 90.6%であった〔治験総括報告書、4054 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.5〕。

4244 試験の用量調整期間後、ソマプシタンの平均投与量は 1.78 mg/週（範囲：0.10～4.80 mg/週）であった。実薬対照であるノルディトロピンの平均投与量は 0.20 mg/日（範囲：0.10～0.40 mg/日）であった〔治験総括報告書、4244 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.1〕。被験者の大部分は計画された通りの治療を受け、治療遵守率は、ソマプシタン群で 98.7%、ノルディトロピン群で 92.2%であった〔治験総括報告書、4244 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.6〕。

4043 試験の用量調整期間後、ソマプシタン平均投与量は 2.06 mg/週（範囲：0.10～8.00 mg/週）であった。実薬対照であるノルディトロピンの平均投与量は 0.20 mg/日（範囲：0.05～0.70 mg/日）であった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 5）。被験者の大部分は計画された通りの治療を受け、治療遵守率はソマプシタン群で 93%、ノルディトロピン群で 90%であった〔治験総括報告書、4043 試験（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.5〕。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 ソマプシタンで適用となる治療の方針

実臨床では、AGHD 治療における GH の用量は個々の患者の必要量に基づき決定する。低用量から開始して臨床的反応や有害事象の発現状況に応じて徐々に用量調整する。血清中 IGF-I 濃度を用量調整の指針とすることができる。第 3 相試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）では、実施可能性の観点から一定の用量調整期間を設け、ソマプシタン及びノルディトロピンについて事前に規定した IGF-I SD スコアの目標値に到達するよう、被験者ごとに用量を調整した。第 3 相試験を通して適用された開始用量は、AGHD の治療に関するコンセンサスガイドライン[16]に従い、年齢に応じて、また、女性被験者の場合はエストロゲンを経口投与しているかどうかによって設定した。

第 3 相試験におけるソマプシタン投与及び治療の方針は、2.7.3.1.3.6 を参照のこと。

2.7.3.4.2 ソマプシタンの用量の解析結果

2.7.3.4.2.1 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（Module 2.7.2.3.2.5）、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。したがって、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、この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（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（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。

表 2.7.3.4-1 用量調整期間の用量調整開始時から終了時までの処方投与量の調整（4054 試験）

	Somapacitan (1 mg)	Somapacitan (1.5 mg)	Somapacitan (2 mg)	Somapacitan Combined	Norditropin (0.1 mg)	Norditropin (0.2 mg)	Norditropin (0.3 mg)	Norditropin Combined
Number of exposed subjects	18	64	38	120	24	72	23	119
Number of subjects completing titration period (%)	18 (100)	59 (100)	37 (100)	114 (100)	22 (100)	68 (100)	23 (100)	113 (100)
No change in prescribed dose (mg)								
N (%)	9 (50.0)	23 (39.0)	3 (8.1)	35 (30.7)	2 (9.1)	19 (27.9)	2 (8.7)	23 (20.4)
Increase in prescribed dose (mg)								
N (%)	7 (38.9)	32 (54.2)	29 (78.4)	68 (59.6)	20 (90.9)	42 (61.8)	21 (91.3)	83 (73.5)
Mean (SD)*	2.07 (0.61)	2.77 (0.93)	4.38 (1.28)	3.38 (1.38)	0.24 (0.11)	0.39 (0.20)	0.52 (0.15)	0.39 (0.20)
Median*	2.00	2.50	4.00	3.00	0.20	0.30	0.50	0.35
Min; Max*	1.50; 3.00	2.00; 6.00	2.50; 8.00	1.50; 8.00	0.15; 0.45	0.25; 1.00	0.40; 1.10	0.15; 1.10
Decrease in prescribed dose (mg)								
N (%)	2 (11.1)	4 (6.8)	5 (13.5)	11 (9.6)		7 (10.3)		7 (6.2)
Mean (SD)*	0.50 (0.00)	0.88 (0.25)	1.46 (0.09)	1.07 (0.42)		0.14 (0.02)		0.14 (0.02)
Median*	0.50	1.00	1.50	1.00		0.15		0.15
Min; Max*	0.50; 0.50	0.50; 1.00	1.30; 1.50	0.50; 1.50		0.10; 0.15		0.10; 0.15

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects with prescribed dose at last titration visit, Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation
*Last prescribed dose in the titration period.

すべての第 3 相試験では、ソマプシタンの用量は最大で 8 mg/週まで調整可能であった。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。用量調整後、hGH 製剤による治療歴がない患者におけるソマプシタンの平均投与量は 2.56 mg/週であり（4054 試験）、hGH 製剤で治療中の患者の平均投与量は 1.78 mg/週（4244 試験）及び 2.06 mg/週（4043 試験）であった（2.7.3.3.4）。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。4054 試験及び 4043 試験の日本人集団における最高投与量は、それぞれ 5.0 mg/週及び 6.0 mg/週であった〔Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 8 及び 9、ならびに治験総括報告書、4043 試験（M 5.3.5.1）Appendix 16.2.5、Listing 16.2.5.2〕。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。

ソマプシタンの用量は、簡便な用量調整アルゴリズムに従って、事前に規定した IGF-I SD スコアの目標値に到達するよう調整した（2.7.3.1.3.6）。hGH 製剤による治療歴がない患者（4054 試験）では、IGF-I SD スコアの平均は、用量調整期間中にベースライン（-2 未満）から増加し、ソマプシタン投与後 34 週の平均は目標値の範囲（-0.5 超 1.75 以下）内となった（表 2.7.3.3-15）。hGH 製剤で治療中の患者（4244 試験及び 4043 試験）では、スクリーニング時の IGF-I SD スコアの平均が維持され、用量調整後も目標値の範囲（0 超 2 以下）内であった（4244 試験：スクリーニング時 0.64 及び用量調整終了時 0.76、4043 試験：スクリーニング時 0.28 及び用量調整終了時 0.27）（表 2.7.3.3-16）。要約すると、これらの結果は、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、適用した用量調整アルゴリズムが臨床的に意味のある IGF-I SD スコアに到達するために有用であり、かつ有効であったことを示唆している。

2.7.3.4.2.1.1　hGH 製剤の 1 日 1 回投与から切り替える際の開始用量

臨床試験で適用された開始用量は低用量で、hGH 製剤による治療歴がない患者と治療中の患者の試験対象集団で同一であった。モデリング解析に基づくと、本開始用量は、治療に用いられる用量範囲内でも低い用量であり、用量調整前の IGF-I SD スコアの平均は-0.43、被験者の 10.3%で IGF-I SD スコアが-2 未満であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.4.3〕。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、治療に用いられる用量範囲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の検討を行った。例えば、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）では、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との間に相関がみられた（図 2.7.3.4-1）。一方で、ノルディトロピンとソマプシタンの用量調整後の投与量の比には、被験者間でかなりのばらつきが認められた〔ソマプシタン投与量（mg/週）／ノルディトロピン投与量（mg/日）の比の平均：9.3、範囲：4.3～65）。このことは、ノルディトロピンからソマプシタンに切り替える患者において、治療中のノルディトロピンの投与量は、ソマプシタンの投与量の目安として直接利用するには適していない可能性を示唆している。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。

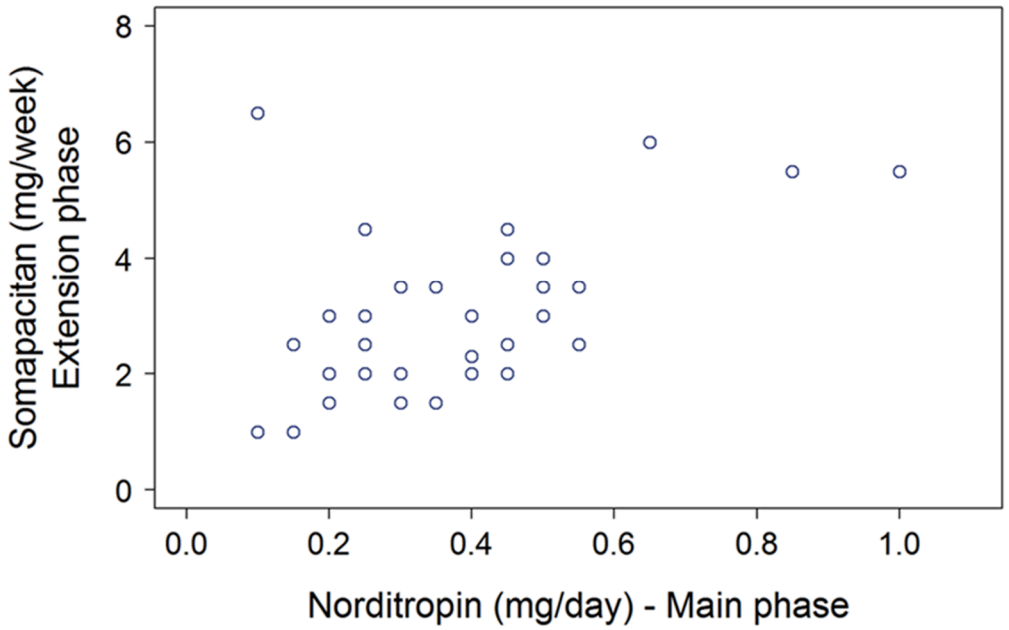
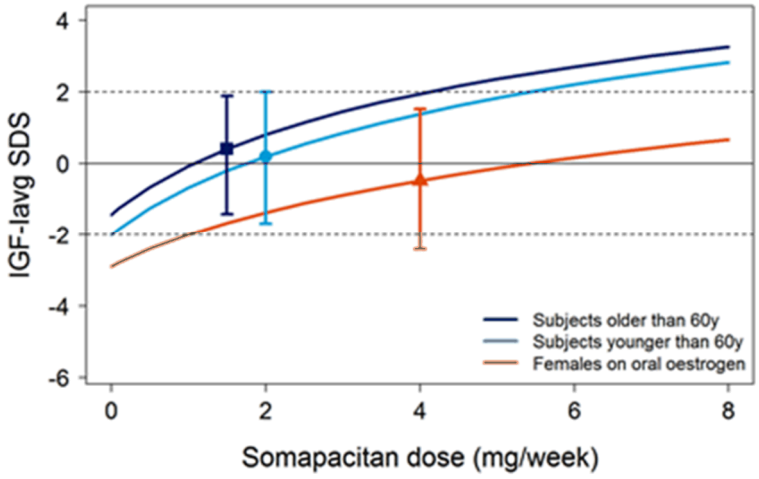


図 2.7.3.4-1　主要試験期間での用量調整後のノルディトロピンの投与量と、延長期間での用量調整後のソマプシタンの投与量の関係（4054 試験のノルディトロピン/ソマプシタン群）

3 つの第 3 相試験を通して、用量調整後の維持用量の平均は、60 歳超の被験者で 1.4 mg/週、60 歳以下の被験者で 2.1 mg/週、経口エストロゲンを投与している女性被験者で 3.8 mg/週であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.1.3〕。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。その結果、用量調整前の IGF-I SD スコアの平均は基準範囲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〕。各開始用量のグループで予測される IGF-I SD スコアをより明確に示すために、Modelling report の Figure 8-20 B～D に hGH 製剤で治療中の患者に推奨する開始用量について、予測される IGF-I SD スコアを付記して示した（図 2.7.3.4-2）。



Note: Data is mean (thick line) of all estimated individual dose-response relationships in phase 3 by start dose group. Points with bars show the mean and 90% range of predicted IGF-I average SDS at steady state at recommended starting dose level for each group (a starting dose of 1.5 mg/week for patients older than 60 years, 2.0 mg/week for patients younger than 60 years and 4.0 mg/week for female patients on oral oestrogen).

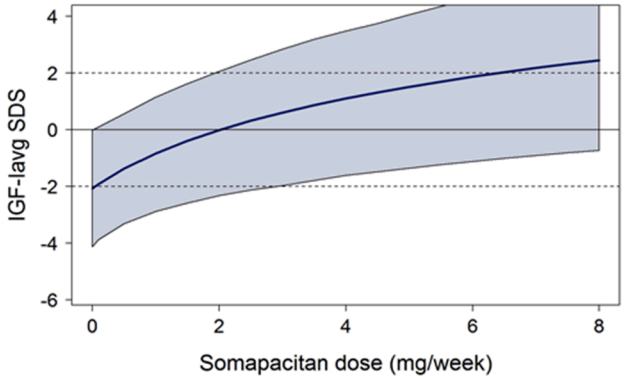
図 2.7.3.4-2　hGH 製剤で治療中の被験者の開始用量（1.5～4.0 mg/週）での平均 IGF-I SD スコアの予測値及び 90%範囲

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。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/週であるため、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。例えば、経口エストロゲンを投与している女性患者で、維持用量が 5.5 mg/週の場合、ソマプシタンの投与を 4.0 mg/週で開始すると 1 回の用量調整で維持用量に到達できる（4.0 mg/週→5.5 mg/週）。一方、ソマプシタンの投与を 2.0 mg/週で開始すると、維持用量に到達するためには、3 回の用量調整が必要となる（2.0 mg/週→3.5 mg/週→5.0 mg/週→5.5 mg/週）。

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〔治験総括報告書、3947 試験（M 5.3.3.2）EOT Table 14.2.2〕。3947 試験では、IGF-I SD スコアの目標範囲に到達するような用量漸増を実施しなかったが、収集した 4 週間（第 3 相試験の投与開始来院と初回の用量調整を行う来院の間隔である 2～4 週間に相当）の安全性データは、GH 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場合に設定した、より高い開始用量の安全性を評価する場合に意味があるものと考えられる。3947 試験では、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[34,35]。

2.7.3.4.2.2　　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〔3947 試験（M 5.3.3.2）Section 11.3.1〕。この結果は、さらに第 3 相試験（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）のデータに基づく母集団薬物動態／薬力学解析の用量－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（図 2.7.3.4-3 及び Module 2.7.2.3.2.3.1）。

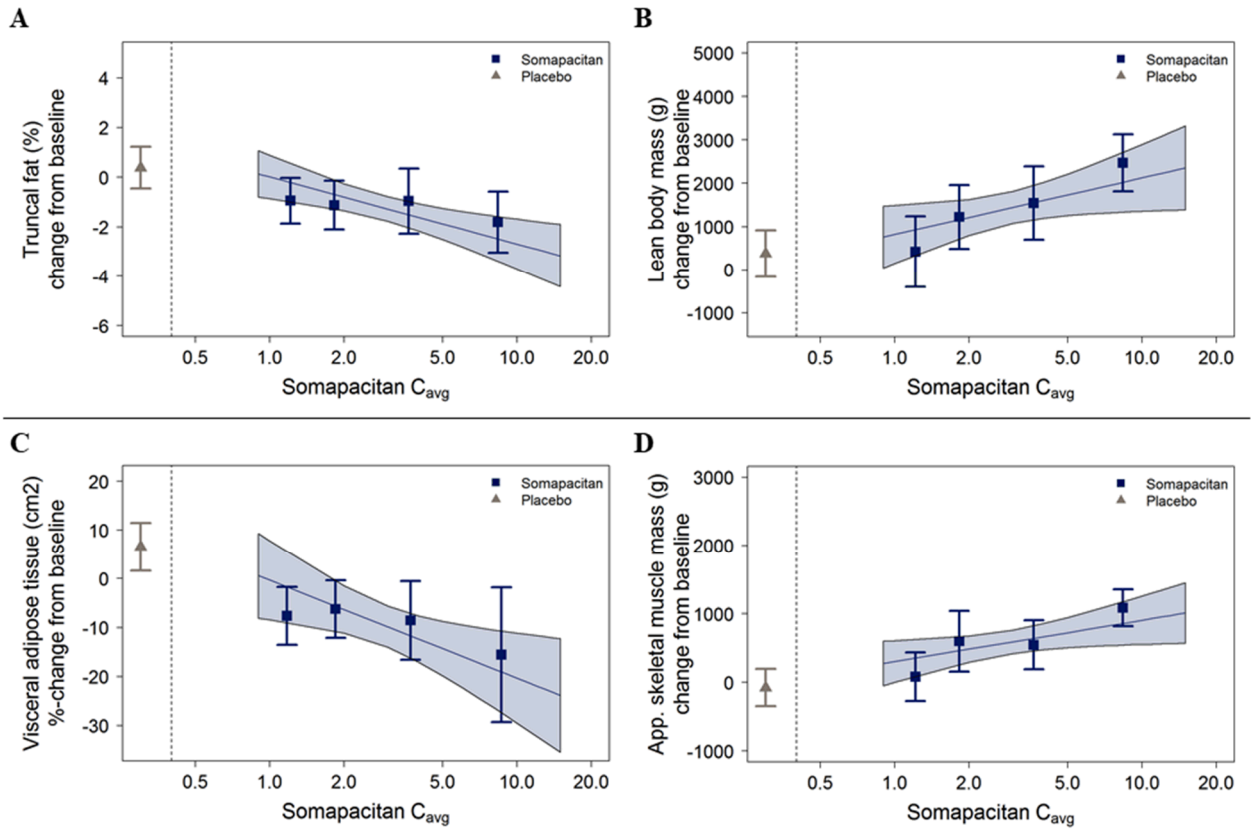


Abbreviations: IGF-Iavg SDS = insulin-like growth factor - I average standard deviation score.
Notes: Data represent mean with 90% ranges of the individual dose-response relationships across the dose range 0.1−8 mg.

図 2.7.3.4-3　　ソマプシタン用量に対する IGF-I_{avg} の推定値（4054 試験、4244 試験及び 4043 試験）

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（同じ 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（図 2.7.3.4-4）、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唆された（Module 2.7.2.3.2.3.2）。



(A) Truncal fat %, (B) total lean body mass, (C) visceral adipose tissue and (D) appendicular skeletal muscle (D) change from baseline. Symbols with error bars are mean observed response values with 95% CIs for each quantile of somapacitan C_{avg}. Lines with shaded areas are population predicted exposure-response relationships with 95% CIs. Data from trial 4054 main period.

図 2.7.3.4-4　　ソマプシタンの曝露量（C_{avg}）に対する体組成に関連するパラメータのベースラインからの変化量（4054 試験）

4054 試験の有効性データに基づき、hGH 製剤による治療歴がない患者において、プライマリーエンドポイントの躯幹部体脂肪率（%）のベースラインから投与後 34 週までの変化量に関して、ソマプシタンのプラセボに対する優越性が検証された。ソマプシタン投与により、躯幹部体脂肪率（%）の減少に加え、腹部脂肪に関するその他の体組成に関連するパラメータも減少し、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がみられた。これに伴い、除脂肪体重（体肢骨格筋量を含む）の増加がみられた。これらの結果を総合的にみると、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。

hGH 製剤で治療中の患者（4244 試験）では、これまでの hGH 製剤による脂肪組織に対する効果がソマプシタンの投与後 52 週まで維持された。

2.7.3.4.2.3　特別な患者集団における用量

1 日 1 回投与の GH 製剤と同様に、ソマプシタンの用量は個々の患者の必要量に基づき決定し、低用量から開始して臨床的反応に応じて徐々に用量調整する。

母集団薬物動態／薬力学解析の結果、IGF-I 濃度の目標値に到達するために必要な用量は、非高齢被験者（65 歳未満）よりも高齢被験者（65 歳以上）でやや少なかった（Module 2.7.2.3.3.1.4）。4054 試験のデータに基づく部分集団解析の結果、躯幹部体脂肪率（%）に対するソマプシタンの有効性は年齢カテゴリーを通して一貫していた（2.7.3.3.3.2）。第 3 相試験を通じて、高齢者には低い開始用量を適用しており、市販後の使用でも同様の措置が取られる予定である。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、これ以外の推奨を設定する必要はないと考えられる。

躯幹部体脂肪率（%）に対するソマプシタンの有効性は GHD 発症型（小児期又は成人期）間で一貫していると考えられるため（2.7.3.3.3.3）、GHD 発症型別に推奨用量を設定する必要はないと考えられる。

母集団薬物動態／薬力学解析に基づくと、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、IGF-I 濃度が目標値の範囲に到達するためにより高用量が必要であった（Module 2.7.2.3.3.1.3）。4054 試験のデータに基づく部分集団解析の結果では、予想された通り[18,32]、女性被験者と比較して男性被験者で躯幹部体脂肪率（%）の減少が大きかった（2.7.3.3.3.4）。第 3 相試験を通じて、経口エストロゲンを投与している女性被験者には高い開始用量を適用しており、市販後の使用でも同様の措置が取られる予定である。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、これ以外の推奨用量を設定する必要はないと考えられる。

腎機能障害を有する被験者におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性の検討では、正常な腎機能を有する被験者と比較して腎機能障害を有する被験者では、ソマプシタンの曝露量が大きく、IGF-I 濃度も高かった。これは重度の腎機能障害を有する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（Module 2.7.2.3.3.1.6）。肝機能障害を有する患者では、正常な肝機能を有する被験者と比較してソマプシタンの曝露量は増加したが、IGF-I 濃度は低かった（Module 2.7.2.3.3.1.7）。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、これらの特別な患者集団に対する推奨用量を設定する必要はないと考えられる。

2.7.3.4.2.4　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（2.7.3.3.2.1.1）。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。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。

2.7.3.4.2.5　投与を忘れた場合

ソマプシタンの投与を忘れた場合及び投与が遅れた場合の影響を評価するため、第 3 相試験から得たデータを用いてシミュレーションを行った（Module 2.7.2.3.2.6）。

上述の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。

2.7.3.4.3　ソマプシタンの推奨臨床用量及び用法

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 回投与に適していることが支持されている（Module 2.7.2.3.1 及び 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。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。

ソマプシタンの添付文書に提示される推奨用量は、AGHD 患者を対象とした第 3 相試験から得られたデータに基づいている。ソマプシタンの推奨される開始用量は 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 の範囲で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 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はないと考えられる。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　　投与後 86 週の有効性

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（主要試験期間における 34 週間の投与に 52 週間の投与を追加して得られた結果）に基づいて実施した。

有効性の持続に関するエビデンスは、試験期間を通して同じ治療を受けた被験者における投与後 86 週の体組成の変化及び IGF-I SD スコアが維持されているかどうかを評価することで示す。

投与後 86 週の体組成パラメータの変化量

4054 試験の 86 週間の投与期間における体組成に関連するエンドポイントの変化量を、34 週間の主要試験期間における結果とあわせて表 2.7.3.5-1 に示す。プライマリーエンドポイント〔躯幹部体脂肪率（%）〕については、投与後 34 週にみられたソマプシタンによる治療効果は、86 週までの延長期間中も維持された。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 週でも同程度で維持されており、86 週までの投与においてソマプシタンの有効性が持続することは、この結果によっても支持される。4054 試験の主要試験期間終了後、ソマプシタン投与に切り替えたプラセボ群の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 2.7.3.3-11）。

投与後 34 週と同様に、投与後 86 週でも主な体組成パラメータである内臓脂肪組織、ならびに除脂肪体重／筋量にソマプシタンとノルディトロピン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（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。

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。投与後 86 週で、血中脂質及び心血管系パラメータには両群で変化はみられなかった〔4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）Section 11.1.4 及び 11.1.5〕。

表 2.7.3.5-1　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 週及び投与後 87 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）

Endpoints	Week	Somapacitan (N = 120/120)	Norditropin (N = 119/52)	ETD	[95% CI]
Truncal fat %	Week 34	-1.06	-2.23	1.17	[0.23; 2.11]
	Week 87[a]	-1.52	-2.67	1.15	[-0.10; 2.40]
Visceral adipose tissue (cm^2)	Week 34	-10	-9	-1	[-7; 4]
	Week 87[a]	-6.6	-6.9	0.2	[-10; 10]
Visceral adipose tissue %[b]	Week 34	N/A	N/A	N/A	N/A
	Week 87[a]	-5.16	-7.32	2.16	[-9.68; 13.99]
Truncal fat mass (g)	Week 34	-123	-534	411	[-41; 864]
	Week 87[a]	-175	-781	606	[-90; 1303]
Android fat mass (g)	Week 34	-68	-143	74	[-12; 161]
	Week 87[a]	-37	-134	97	[-41; 235]
Gynoid fat mass (g)	Week 34	26	-120	146	[16; 276]
	Week 87[a]	7	-134	142	[-68; 351]
Total fat mass (g)	Week 34	-31	-755	724	[-39; 1487]
	Week 87[a]	-78	-1058	980	[-249; 2209]
Truncal lean body mass (g)	Week 34	804	843	-38	[-388; 311]
	Week 87[a]	1160	891	269	[-183; 721]
ASMM (g)	Week 34	558	462	96	[-182; 374]
	Week 87[a]	546	449	97	[-362; 556]
Total lean body mass (g)	Week 34	1394	1345	49	[-513; 610]
	Week 87[a]	1739	1306	433	[-404; 1271]
Total bone mineral content (corrected) (g)	Week 87[a]	4.67	-11.41	16.07	[-16.00; 48.15]
Total bone mineral density (corrected) (g/cm^2)	Week 87[a]	-0.006	-0.015	0.009	[-0.01; 0.02]

Abbreviations: ASMM = appendicular skeletal muscle mass; CI = confidence interval; N = number of patients in full analysis set for main/extension period; 'Norditropin/-' = patients treated with Norditropin in the main period not participating in extension period were not re-randomised. **Notes:** Change from baseline to 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. Changes from baseline to end of extension period (week 87) was analysed based on MMRM analysis models. Patients from the Norditropin/- group contribute to the analysis with measurements from main period. [a] Week 87: end of extension period (86 weeks of treatment + 1 week washout between main and extension). Small variation in the number of patients included in the analysis across the secondary endpoints due to limitations in DXA capabilities. [b] Visceral adipose tissue in % is a *post hoc* defined endpoint.

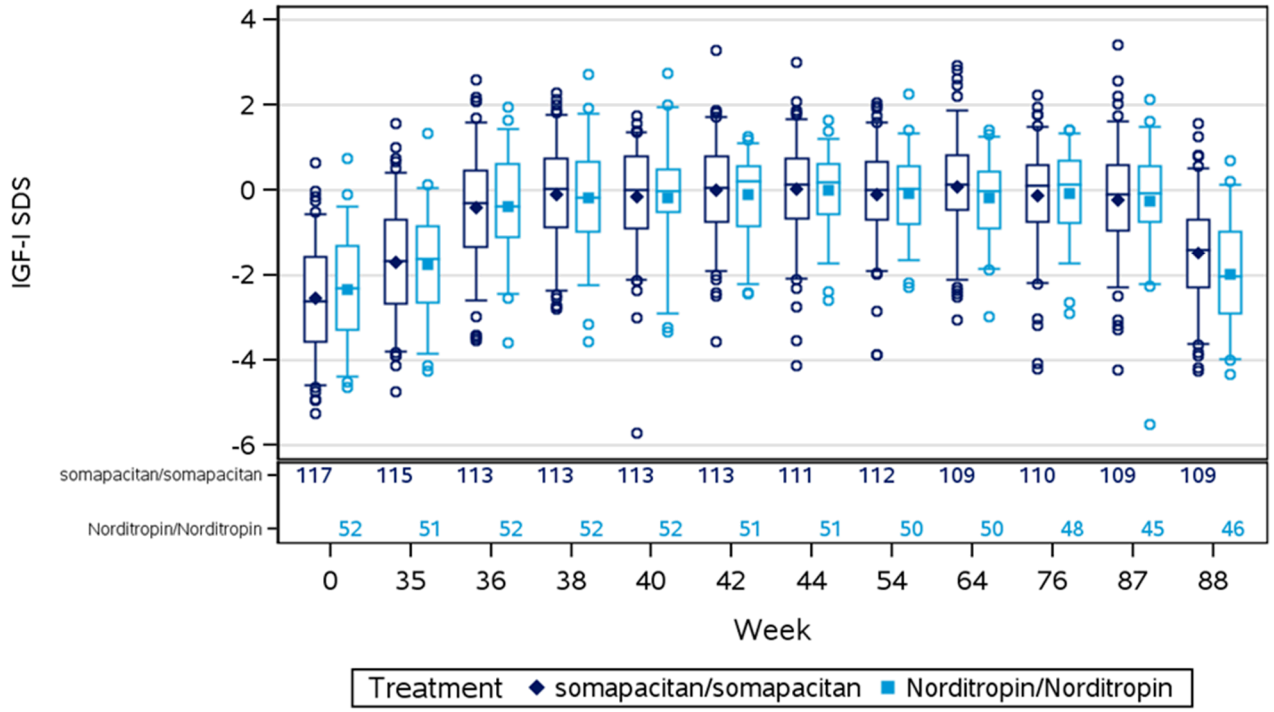
投与後 86 週の IGF-I SD スコア

主要試験期間及び延長期間中の IGF-I SD スコアを投与群ごとに図 2.7.3.5-1 に示す。

ソマプシタンによる IGF-I SD スコアの平均の増加は、86 週間のうち、用量維持期間（9～34 週及び 44～86 週）中で維持されていた（図 2.7.3.5-1）。

35 週間の主要試験期間と同様に延長期間でも、用量調整期間（延長期間では 35～43 週）において、IGF-I SD スコアはソマプシタンの投与開始後初期に増加し、その後の用量維持期間中は目標値の範囲（-0.5 超 1.75 以下）内で安定していた。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（-2.54）から投与後 86 週（-0.22）に目標値の範囲内まで増加した〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.62〕。

ノルディトロピンの投与を追加で 52 週間継続した被験者でも、IGF-I SD スコアの反応に同様の傾向がみられた。用量維持期間中、IGF-I SD スコアの平均は安定して推移した。IGF-I SD スコアは、ベースライン（-2.33）から 87 週（-0.24）で増加した〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.62〕。投与後 34 週と同様に、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインから投与後 86 週までの変化量について、ソマプシタン群とノルディトロピン群で群間差はみられなかった〔治験総括報告書、4054 試験（延長期間）（M 5.3.5.1）EOT Table 14.2.76〕。



IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score
Observed data.
Mean (diamond and square), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles). 5th and 95th percentiles (whiskers).
Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

Abbreviations: 'somapacitan/somapacitan' = patients continuing treatment with somapacitan in the extension period; 'Norditropin/Norditropin' = patients continuing treatment with Norditropin in the extension period.

Notes: IGF-I SDS by visit for somapacitan/somapacitan and Norditropin/Norditropin excluding visits performed on planned dosing days for weekly dosing. Week 0 corresponds to IGF-I SDS at baseline.

図 2.7.3.5-1　　ベースラインから投与後 88 週までの IGF-I SD スコアの箱ひげ図（来院ごと）（4054 試験）

2.7.3.5.2　　抗体の産生

抗ソマプシタン抗体が産生すると、薬物曝露量が減少し、中和作用のため効果が減弱する可能性がある。3 つの第 3 相試験では、抗ソマプシタン抗体の産生について、試験期間を通して評価した。

3 つの第 3 相試験では、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。また、ノルディトロピンの投与後も、1 回（一過性）抗 GH 抗体陽性となった 1 例（4054 試験）を除き、抗 GH 抗体は検出されなかった。詳細は Module 2.7.4.3.1 を参照のこと。

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 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.

4 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.

5 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.

6 Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(6):335-45.

7 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.

8 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.

9 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).

10 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.

11 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）

12 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.

13 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Cinical Practice E6. Geneva, Switzerland. 01 May 1996.

14 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.

15 Novo Nordisk A/S. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Aug 2012.

16 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.

17 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.

18 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.

19 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.

20 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.

21 Hoffman AR, Biller BM, Cook D, Baptista J, Silverman BL, Dao L, et al. Efficacy of a long-acting growth hormone (GH) preparation in patients with adult GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(12):6431-40.

22 Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2048-56.

23 Atkinson MJ, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004;2:12.

24 Brod M, Hojbjerre L, Adalsteinsson JE, Rasmussen MH. Assessing the impact of growth hormone deficiency and treatment in adults: development of a new disease-specific measure. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(4):1204-12.

25 Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB, Turner-Bowker DM, Gandek B, Maruish ME. User's Manual for the SF-36v2(R) Health Survey. 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.

26 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.

27 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.

28 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9, Current Step 4 version. 05 Feb 1998.

29 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.

30 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.

31 Brod M, Beck JF, Højbjerre L, Bushnell DM, Adalsteinsson JE, Wilkinson L, et al. Assessing the Impact of Growth Hormone Deficiency (GHD) in Adults: Interpreting Change of the Treatment-Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency (TRIM-AGHD). Pharmacoecon Open. 2019;3(1):71-80.

32 John E. Ware, Jr., Mark Kosinski, Jakob B. Bjorner, Diane Turner-Bowker, Barbara Gandek, Mark E. Maruish; SF-36v2 Health Survey: Administration Guide for Clinical Trial Investigators. QualityMetric, Incorporated, 2008.

33 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.

34 Novo Nordisk A/S. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Apr 2018.

35 Novo Nordisk Inc. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Feb 2018.

ソマプシタン（遺伝子組換え）

2.7.3.6 付録

1. 第 3 相試験結果に基づく解析帳票

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1 Analysis of change from baseline in truncal fat percentage (%) by agegroup after 34 weeks of treatment - full analysis set....2
2 Analysis of change from baseline in truncal fat percentage (%) by growth hormone deficiency onset after 34 weeks of treatment - full analysis set....3
3 Analysis of change from baseline in truncal fat percentage (%) by sex after 34 weeks of treatment - full analysis set....4
4 Analysis of change from baseline in truncal fat percentage (%) oral oestrogen vs rest of population after 34 weeks of treatment - full analysis set....5
5 Summary of baseline characteristics - adulthood onset subgroup - 4054 - full analysis set....6
6 Summary of baseline characteristics - childhood onset subgroup - 4054 - full analysis set....9
7 Summary of baseline characteristics - female subgroup - 4054 - full analysis set....12
8 Summary of baseline characteristics - male subgroup - 4054 - full analysis set....15
9 Summary of baseline characteristics - agegroup 23-64 - 4054 - full analysis set....18
10 Summary of baseline characteristics - agegroup >=65 - 4054 - full analysis set....21
11 Summary of baseline characteristics - females on oral oestrogen - 4054 - full analysis set....24
12 Summary of baseline characteristics - subjects not on oral oestrogen - 4054 - full analysis set....27
13 Box plot of IGF-I SDS by visit for somapacitan/somapacitan and Norditropin/Norditropin excluding visits performed on planned dosing days for weekly dosing- 4054 - full analysis set....30
14 Adjustment of prescribed dose from first dose to last dose in the titration period - safety analysis set - 4244....31
15 Adjustment of prescribed dose from first dose to last dose in the titration period - safety analysis set - 4043....32
16 Adjustment of prescribed dose from first dose to last dose in the titration period - safety analysis set - 4054 main....33

1 Analysis of change from baseline in truncal fat percentage (%) by agegroup after 34 weeks of treatment - full analysis set

Endpoint	FAS	N	Estimate	[95% CI]	p-value
Truncal fat percentage (%)					
Age 23 to 64					
Change from baseline at week 34					
Placebo	51	51	0.73		
Norditropin	101	101	-2.16		
Somapacitan	107	107	-0.98		
Treatment difference at week 34					
Somapacitan - Placebo			-1.71	[-2.99 ; -0.43]	0.0090
65 and above					
Change from baseline at week 34					
Placebo	10	10	-0.65		
Norditropin	18	18	-2.48		
Somapacitan	13	13	-2.16		
Treatment difference at week 34					
Somapacitan - Placebo			-1.52	[-4.31 ; 1.28]	0.2873

N: Number of subjects, CI: Confidence interval, FAS: Full analysis set
Changes in truncal fat percentage from baseline to the 34 week's measurements was analysed using an analysis of covariance model with treatment, GHD onset type, sex, region, DM and sex by region by DM interaction as factors and baseline as a covariate.
DM: Diabetes mellitus.

2 Analysis of change from baseline in truncal fat percentage (%) by growth hormone deficiency onset after 34 weeks of treatment - full analysis set

Endpoint	FAS	N	Estimate	[95% CI]	p-value
Truncal fat percentage (%)					
Childhood onset					
Change from baseline at week 34					
Placebo	20	20	0.90		
Norditropin	33	33	-4.21		
Somapacitan	38	38	-1.07		
Treatment difference at week 34					
Somapacitan - Placebo			-1.97	[-4.30 ; 0.36]	0.0978
Adulthood onset					
Change from baseline at week 34					
Placebo	41	41	0.32		
Norditropin	86	86	-1.48		
Somapacitan	82	82	-1.09		
Treatment difference at week 34					
Somapacitan - Placebo			-1.41	[-2.72 ; -0.10]	0.0348

N: Number of subjects, CI: Confidence interval, FAS: Full analysis set
Changes in truncal fat percentage from baseline to the 34 week's measurements was analysed using an analysis of covariance model with treatment, sex, region, DM and sex by region by DM interaction as factors and baseline as a covariate.
DM: Diabetes mellitus.

3 Analysis of change from baseline in truncal fat percentage (%) by sex after 34 weeks of treatment - full analysis set

Endpoint	FAS	N	Estimate	[95% CI]	p-value
Truncal fat percentage (%)					
Female					
Change from baseline at week 34					
Placebo	32	32	0.35		
Norditropin	61	61	-1.58		
Somapacitan	62	62	-0.57		
Treatment difference at week 34					
Somapacitan - Placebo			-0.92	[-2.50 ; 0.66]	0.2527
Male					
Change from baseline at week 34					
Placebo	29	29	0.80		
Norditropin	58	58	-2.92		
Somapacitan	58	58	-1.69		
Treatment difference at week 34					
Somapacitan - Placebo			-2.49	[-4.19 ; -0.79]	0.0041

N: Number of subjects, CI: Confidence interval, FAS: Full analysis set
Changes in truncal fat percentage from baseline to the 34 week's measurements was analysed using an analysis of covariance model with treatment, GHD onset type, region, DM and region by DM interaction as factors and baseline as a covariate.
DM: Diabetes mellitus.

4 Analysis of change from baseline in truncal fat percentage (%) oral oestrogen vs rest of population after 34 weeks of treatment - full analysis set

Endpoint	FAS	N	Estimate	[95% CI]	p-value
Truncal fat percentage (%)					
Women having oral oestrogen replacement					
Change from baseline at week 34					
Placebo	10	10	1.29		
Norditropin	23	23	-2.37		
Somapacitan	38	38	-0.15		
Treatment difference at week 34					
Somapacitan - Placebo			-1.44	[-3.97 ; 1.09]	0.2645
Somapacitan - Norditropin			2.21	[0.29 ; 4.14]	
Population with no oral oestrogen replacement					
Change from baseline at week 34					
Placebo	51	51	0.27		
Norditropin	96	96	-2.25		
Somapacitan	82	82	-1.41		
Treatment difference at week 34					
Somapacitan - Placebo			-1.67	[-3.02 ; -0.33]	0.0149
Somapacitan - Norditropin			0.84	[-0.28 ; 1.96]	

N: Number of subjects, CI: Confidence interval, FAS: Full analysis set
Changes in truncal fat percentage from baseline to the 34 week's measurements was analysed using an analysis of covariance model with treatment, GHD onset type, sex, region, DM and sex by region by DM interaction as factors and baseline as a covariate.
DM: Diabetes mellitus.

5 Summary of baseline characteristics - adulthood onset subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Adulthood onset				
Number of Subjects	41	86	82	209
Age (years), N	41	86	82	209
Mean (SD)	51.3 (14.8)	50.8 (13.9)	49.7 (13.1)	50.5 (13.8)
Median	52.0	50.0	49.5	51.0
Min ; Max	23.0 ; 76.0	25.0 ; 77.0	23.0 ; 75.0	23.0 ; 77.0
Agegroup, N (%)	41 (100.0)	86 (100.0)	82 (100.0)	209 (100.0)
23-64 years	31 (75.6)	68 (79.1)	69 (84.1)	168 (80.4)
>= 65 years	10 (24.4)	18 (20.9)	13 (15.9)	41 (19.6)
Sex, N (%)	41 (100.0)	86 (100.0)	82 (100.0)	209 (100.0)
Female	27 (65.9)	47 (54.7)	44 (53.7)	118 (56.5)
Male	14 (34.1)	39 (45.3)	38 (46.3)	91 (43.5)
Ethnicity, N (%)	41 (100.0)	86 (100.0)	82 (100.0)	209 (100.0)
Hispanic or Latino	3 (7.3)	6 (7.0)	5 (6.1)	14 (6.7)
Not Hispanic or Latino	38 (92.7)	78 (90.7)	77 (93.9)	193 (92.3)
NA	0	2 (2.3)	0	2 (1.0)
Race, N (%)	41 (100.0)	86 (100.0)	82 (100.0)	209 (100.0)
Asian	15 (36.6)	28 (32.6)	24 (29.3)	67 (32.1)
Black or African American	2 (4.9)	3 (3.5)	2 (2.4)	7 (3.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
White	23 (56.1)	51 (59.3)	54 (65.9)	128 (61.2)
Other	1 (2.4)	2 (2.3)	1 (1.2)	4 (1.9)
NA	0	2 (2.3)	0	2 (1.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - adulthood onset subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Country, N (%)	41 (100.0)	86 (100.0)	82 (100.0)	209 (100.0)
Australia	5 (12.2)	9 (10.5)	9 (11.0)	23 (11.0)
Germany	2 (4.9)	2 (2.3)	3 (3.7)	7 (3.3)
India	5 (12.2)	6 (7.0)	6 (7.3)	17 (8.1)
Japan	10 (24.4)	17 (19.8)	15 (18.3)	42 (20.1)
Lithuania	1 (2.4)	1 (1.2)	0	2 (1.0)
Malaysia	0	1 (1.2)	2 (2.4)	3 (1.4)
Poland	1 (2.4)	1 (1.2)	5 (6.1)	7 (3.3)
Romania	2 (4.9)	7 (8.1)	8 (9.8)	17 (8.1)
Russian Federation	1 (2.4)	1 (1.2)	2 (2.4)	4 (1.9)
South Africa	1 (2.4)	4 (4.7)	4 (4.9)	9 (4.3)
Sweden	0	2 (2.3)	0	2 (1.0)
Turkey	1 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (1.4)
Ukraine	0	0	1 (1.2)	1 (0.5)
United Kingdom	0	6 (7.0)	1 (1.2)	7 (3.3)
United States	12 (29.3)	28 (32.6)	25 (30.5)	65 (31.1)
Height (m), N	41	86	82	209
Mean (SD)	1.62 (0.09)	1.67 (0.11)	1.66 (0.10)	1.65 (0.10)
Median	1.63	1.67	1.65	1.65
Min ; Max	1.46 ; 1.82	1.43 ; 1.93	1.43 ; 1.87	1.43 ; 1.93
Body Weight (kg), N	41	86	82	209
Mean (SD)	72.2 (18.5)	80.5 (23.4)	78.2 (21.4)	78.0 (21.8)
Median	72.5	75.7	74.2	74.4
Min ; Max	39.1 ; 113.4	35.3 ; 140.9	44.8 ; 134.1	35.3 ; 140.9
BMI (kg/m^2), N	41	86	82	209
Mean (SD)	27.4 (6.4)	28.6 (6.5)	28.2 (6.1)	28.2 (6.3)
Median	27.3	27.9	27.5	27.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - adulthood onset subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Min ; Max	18.1 ; 44.3	17.0 ; 45.0	18.6 ; 47.2	17.0 ; 47.2
Waist circumference (cm), N	41	86	82	209
Mean (SD)	91.6 (13.4)	97.1 (16.3)	95.1 (14.8)	95.2 (15.2)
Median	91.8	97.1	93.9	94.6
Min ; Max	68.0 ; 119.0	68.4 ; 151.1	68.3 ; 135.5	68.0 ; 151.1
GHD Onset, N (%)	41 (100.0)	86 (100.0)	82 (100.0)	209 (100.0)
Adulthood	41 (100.0)	86 (100.0)	82 (100.0)	209 (100.0)
Diabetes Mellitus, N (%)	41 (100.0)	86 (100.0)	82 (100.0)	209 (100.0)
Diabetic	3 (7.3)	5 (5.8)	5 (6.1)	13 (6.2)
Non-Diabetic	38 (92.7)	81 (94.2)	77 (93.9)	196 (93.8)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

6 Summary of baseline characteristics - childhood onset subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Childhood onset				
Number of Subjects	20	33	38	91
Age (years), N	20	33	38	91
Mean (SD)	32.1 (7.4)	32.4 (9.8)	33.5 (9.9)	32.8 (9.3)
Median	33.0	28.0	30.0	30.0
Min ; Max	23.0 ; 52.0	23.0 ; 64.0	23.0 ; 63.0	23.0 ; 64.0
Agegroup, N (%)	20 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	91 (100.0)
23-64 years	20 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	91 (100.0)
Sex, N (%)	20 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	91 (100.0)
Female	5 (25.0)	14 (42.4)	18 (47.4)	37 (40.7)
Male	15 (75.0)	19 (57.6)	20 (52.6)	54 (59.3)
Ethnicity, N (%)	20 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	91 (100.0)
Hispanic or Latino	1 (5.0)	2 (6.1)	1 (2.6)	4 (4.4)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0)	31 (93.9)	37 (97.4)	87 (95.6)
Race, N (%)	20 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	91 (100.0)
Asian	1 (5.0)	8 (24.2)	10 (26.3)	19 (20.9)
White	19 (95.0)	25 (75.8)	28 (73.7)	72 (79.1)
Country, N (%)	20 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	91 (100.0)
Australia	2 (10.0)	1 (3.0)	4 (10.5)	7 (7.7)
Germany	0	1 (3.0)	0	1 (1.1)
India	1 (5.0)	5 (15.2)	5 (13.2)	11 (12.1)
Japan	0	1 (3.0)	3 (7.9)	4 (4.4)
Latvia	2 (10.0)	1 (3.0)	0	3 (3.3)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - childhood onset subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Lithuania	3 (15.0)	2 (6.1)	1 (2.6)	6 (6.6)
Malaysia	0	2 (6.1)	2 (5.3)	4 (4.4)
Poland	0	1 (3.0)	3 (7.9)	4 (4.4)
Romania	0	7 (21.2)	4 (10.5)	11 (12.1)
Russian Federation	4 (20.0)	5 (15.2)	5 (13.2)	14 (15.4)
Turkey	2 (10.0)	0	3 (7.9)	5 (5.5)
Ukraine	4 (20.0)	1 (3.0)	2 (5.3)	7 (7.7)
United States	2 (10.0)	6 (18.2)	6 (15.8)	14 (15.4)
Height (m), N	20	33	38	91
Mean (SD)	1.66 (0.12)	1.58 (0.17)	1.62 (0.11)	1.62 (0.14)
Median	1.68	1.59	1.62	1.62
Min ; Max	1.39 ; 1.83	1.07 ; 1.88	1.38 ; 1.83	1.07 ; 1.88
Body Weight (kg), N	20	33	38	91
Mean (SD)	64.8 (21.6)	64.4 (16.1)	71.8 (19.6)	67.6 (19.0)
Median	61.1	61.0	65.3	64.0
Min ; Max	38.0 ; 114.9	22.5 ; 88.1	44.5 ; 119.9	22.5 ; 119.9
BMI (kg/m^2), N	20	33	38	91
Mean (SD)	23.3 (5.7)	25.5 (4.6)	27.3 (6.8)	25.7 (6.0)
Median	22.3	24.6	25.9	24.4
Min ; Max	13.3 ; 35.3	17.6 ; 36.4	17.6 ; 41.2	13.3 ; 41.2
Waist circumference (cm), N	20	33	38	91
Mean (SD)	82.3 (14.2)	85.8 (12.7)	91.4 (14.3)	87.4 (14.0)
Median	81.4	86.0	86.5	85.7
Min ; Max	61.0 ; 119.0	45.8 ; 106.2	66.9 ; 116.8	45.8 ; 119.0
GHD Onset, N (%)	20 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	91 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - childhood onset subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Childhood - Idiopathic	13 (65.0)	21 (63.6)	21 (55.3)	55 (60.4)
Childhood - Organic	7 (35.0)	12 (36.4)	17 (44.7)	36 (39.6)
Diabetes Mellitus, N (%)	20 (100.0)	33 (100.0)	38 (100.0)	91 (100.0)
Diabetic	0	1 (3.0)	2 (5.3)	3 (3.3)
Non-Diabetic	20 (100.0)	32 (97.0)	36 (94.7)	88 (96.7)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

7 Summary of baseline characteristics - female subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Female				
Number of Subjects	32	61	62	155
Age (years), N	32	61	62	155
Mean (SD)	44.3 (15.1)	46.6 (13.6)	42.8 (13.0)	44.6 (13.7)
Median	46.0	47.0	42.0	44.0
Min ; Max	23.0 ; 76.0	24.0 ; 76.0	23.0 ; 74.0	23.0 ; 76.0
Agegroup, N (%)	32 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)	155 (100.0)
23-64 years	29 (90.6)	53 (86.9)	59 (95.2)	141 (91.0)
>= 65 years	3 (9.4)	8 (13.1)	3 (4.8)	14 (9.0)
Sex, N (%)	32 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)	155 (100.0)
Female	32 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)	155 (100.0)
Ethnicity, N (%)	32 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)	155 (100.0)
Hispanic or Latino	3 (9.4)	6 (9.8)	2 (3.2)	11 (7.1)
Not Hispanic or Latino	29 (90.6)	54 (88.5)	60 (96.8)	143 (92.3)
NA	0	1 (1.6)	0	1 (0.6)
Race, N (%)	32 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)	155 (100.0)
Asian	7 (21.9)	20 (32.8)	15 (24.2)	42 (27.1)
Black or African American	1 (3.1)	3 (4.9)	1 (1.6)	5 (3.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (1.6)	1 (0.6)
White	24 (75.0)	37 (60.7)	44 (71.0)	105 (67.7)
Other	0	0	1 (1.6)	1 (0.6)
NA	0	1 (1.6)	0	1 (0.6)
Country, N (%)	32 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)	155 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - female subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Australia	3 (9.4)	6 (9.8)	6 (9.7)	15 (9.7)
Germany	2 (6.3)	0	0	2 (1.3)
India	2 (6.3)	9 (14.8)	3 (4.8)	14 (9.0)
Japan	5 (15.6)	8 (13.1)	9 (14.5)	22 (14.2)
Lithuania	1 (3.1)	1 (1.6)	0	2 (1.3)
Malaysia	0	2 (3.3)	2 (3.2)	4 (2.6)
Poland	1 (3.1)	0	6 (9.7)	7 (4.5)
Romania	2 (6.3)	4 (6.6)	7 (11.3)	13 (8.4)
Russian Federation	3 (9.4)	3 (4.9)	5 (8.1)	11 (7.1)
South Africa	1 (3.1)	4 (6.6)	4 (6.5)	9 (5.8)
Sweden	0	1 (1.6)	0	1 (0.6)
Turkey	0	0	3 (4.8)	3 (1.9)
Ukraine	1 (3.1)	1 (1.6)	2 (3.2)	4 (2.6)
United Kingdom	0	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.3)
United States	11 (34.4)	21 (34.4)	14 (22.6)	46 (29.7)
Height (m), N	32	61	62	155
Mean (SD)	1.59 (0.09)	1.57 (0.09)	1.60 (0.09)	1.59 (0.09)
Median	1.59	1.59	1.60	1.59
Min ; Max	1.39 ; 1.78	1.30 ; 1.75	1.38 ; 1.81	1.30 ; 1.81
Body Weight (kg), N	32	61	62	155
Mean (SD)	68.3 (20.1)	70.6 (21.0)	70.1 (19.8)	69.9 (20.3)
Median	69.0	68.7	65.9	67.1
Min ; Max	38.3 ; 113.4	35.3 ; 122.4	44.5 ; 123.8	35.3 ; 123.8
BMI (kg/m^2), N	32	61	62	155
Mean (SD)	26.8 (7.2)	28.2 (6.7)	27.4 (6.9)	27.6 (6.9)
Median	25.6	28.3	26.4	26.8
Min ; Max	17.7 ; 44.3	17.0 ; 45.0	17.6 ; 47.2	17.0 ; 47.2

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - female subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Waist circumference (cm), N	32	61	62	155
Mean (SD)	87.4 (14.9)	93.1 (16.0)	90.1 (15.2)	90.7 (15.5)
Median	86.2	92.6	88.9	88.1
Min ; Max	65.4 ; 119.0	68.4 ; 139.3	66.9 ; 135.5	65.4 ; 139.3
GHD Onset, N (%)	32 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)	155 (100.0)
Childhood - Idiopathic	2 (6.3)	8 (13.1)	10 (16.1)	20 (12.9)
Childhood - Organic	3 (9.4)	6 (9.8)	8 (12.9)	17 (11.0)
Adulthood	27 (84.4)	47 (77.0)	44 (71.0)	118 (76.1)
Diabetes Mellitus, N (%)	32 (100.0)	61 (100.0)	62 (100.0)	155 (100.0)
Diabetic	2 (6.3)	3 (4.9)	4 (6.5)	9 (5.8)
Non-Diabetic	30 (93.8)	58 (95.1)	58 (93.5)	146 (94.2)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

8 Summary of baseline characteristics - male subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Male				
Number of Subjects	29	58	58	145
Age (years), N	29	58	58	145
Mean (SD)	45.7 (16.6)	44.7 (16.9)	46.4 (15.5)	45.6 (16.2)
Median	41.0	40.0	47.0	46.0
Min ; Max	23.0 ; 70.0	23.0 ; 77.0	23.0 ; 75.0	23.0 ; 77.0
Agegroup, N (%)	29 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	145 (100.0)
23-64 years	22 (75.9)	48 (82.8)	48 (82.8)	118 (81.4)
>= 65 years	7 (24.1)	10 (17.2)	10 (17.2)	27 (18.6)
Sex, N (%)	29 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	145 (100.0)
Male	29 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	145 (100.0)
Ethnicity, N (%)	29 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	145 (100.0)
Hispanic or Latino	1 (3.4)	2 (3.4)	4 (6.9)	7 (4.8)
Not Hispanic or Latino	28 (96.6)	55 (94.8)	54 (93.1)	137 (94.5)
NA	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
Race, N (%)	29 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	145 (100.0)
Asian	9 (31.0)	16 (27.6)	19 (32.8)	44 (30.3)
Black or African American	1 (3.4)	0	1 (1.7)	2 (1.4)
White	18 (62.1)	39 (67.2)	38 (65.5)	95 (65.5)
Other	1 (3.4)	2 (3.4)	0	3 (2.1)
NA	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
Country, N (%)	29 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	145 (100.0)
Australia	4 (13.8)	4 (6.9)	7 (12.1)	15 (10.3)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - male subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Germany	0	3 (5.2)	3 (5.2)	6 (4.1)
India	4 (13.8)	2 (3.4)	8 (13.8)	14 (9.7)
Japan	5 (17.2)	10 (17.2)	9 (15.5)	24 (16.6)
Latvia	2 (6.9)	1 (1.7)	0	3 (2.1)
Lithuania	3 (10.3)	2 (3.4)	1 (1.7)	6 (4.1)
Malaysia	0	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (2.1)
Poland	0	2 (3.4)	2 (3.4)	4 (2.8)
Romania	0	10 (17.2)	5 (8.6)	15 (10.3)
Russian Federation	2 (6.9)	3 (5.2)	2 (3.4)	7 (4.8)
Sweden	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
Turkey	3 (10.3)	1 (1.7)	1 (1.7)	5 (3.4)
Ukraine	3 (10.3)	0	1 (1.7)	4 (2.8)
United Kingdom	0	5 (8.6)	0	5 (3.4)
United States	3 (10.3)	13 (22.4)	17 (29.3)	33 (22.8)
Height (m), N	29	58	58	145
Mean (SD)	1.67 (0.10)	1.72 (0.14)	1.70 (0.09)	1.70 (0.11)
Median	1.69	1.74	1.70	1.71
Min ; Max	1.45 ; 1.83	1.07 ; 1.93	1.49 ; 1.87	1.07 ; 1.93
Body Weight (kg), N	29	58	58	145
Mean (SD)	71.4 (19.4)	81.7 (23.2)	82.6 (20.4)	80.0 (21.7)
Median	73.0	79.0	81.3	78.8
Min ; Max	38.0 ; 114.9	22.5 ; 140.9	48.0 ; 134.1	22.5 ; 140.9
BMI (kg/m^2), N	29	58	58	145
Mean (SD)	25.3 (5.5)	27.2 (5.7)	28.4 (5.6)	27.3 (5.7)
Median	25.1	26.1	28.2	26.5
Min ; Max	13.3 ; 37.5	17.6 ; 40.7	18.4 ; 42.5	13.3 ; 42.5

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - male subgroup - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Waist circumference (cm), N	29	58	58	145
Mean (SD)	89.7 (13.7)	95.0 (16.4)	97.9 (13.0)	95.1 (14.8)
Median	89.7	95.6	97.6	95.9
Min ; Max	61.0 ; 119.0	45.8 ; 151.1	71.3 ; 122.9	45.8 ; 151.1
GHD Onset, N (%)	29 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	145 (100.0)
Childhood - Idiopathic	11 (37.9)	13 (22.4)	11 (19.0)	35 (24.1)
Childhood - Organic	4 (13.8)	6 (10.3)	9 (15.5)	19 (13.1)
Adulthood	14 (48.3)	39 (67.2)	38 (65.5)	91 (62.8)
Diabetes Mellitus, N (%)	29 (100.0)	58 (100.0)	58 (100.0)	145 (100.0)
Diabetic	1 (3.4)	3 (5.2)	3 (5.2)	7 (4.8)
Non-Diabetic	28 (96.6)	55 (94.8)	55 (94.8)	138 (95.2)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, NA: Not applicable, SD: Standard deviation

9 Summary of baseline characteristics - agegroup 23-64 - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Agegroup (23-64)				
Number of Subjects	51	101	107	259
Age (years), N	51	101	107	259
Mean (SD)	40.3 (12.6)	41.4 (12.3)	41.6 (12.0)	41.2 (12.2)
Median	39.0	39.0	42.0	41.0
Min ; Max	23.0 ; 64.0	23.0 ; 64.0	23.0 ; 64.0	23.0 ; 64.0
Agegroup, N (%)	51 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	259 (100.0)
23-64 years	51 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	259 (100.0)
Sex, N (%)	51 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	259 (100.0)
Female	29 (56.9)	53 (52.5)	59 (55.1)	141 (54.4)
Male	22 (43.1)	48 (47.5)	48 (44.9)	118 (45.6)
Ethnicity, N (%)	51 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	259 (100.0)
Hispanic or Latino	3 (5.9)	8 (7.9)	5 (4.7)	16 (6.2)
Not Hispanic or Latino	48 (94.1)	92 (91.1)	102 (95.3)	242 (93.4)
NA	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
Race, N (%)	51 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	259 (100.0)
Asian	12 (23.5)	31 (30.7)	30 (28.0)	73 (28.2)
Black or African American	0	3 (3.0)	2 (1.9)	5 (1.9)
White	39 (76.5)	64 (63.4)	74 (69.2)	177 (68.3)
Other	0	2 (2.0)	1 (0.9)	3 (1.2)
NA	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
Country, N (%)	51 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	259 (100.0)
Australia	5 (9.8)	7 (6.9)	10 (9.3)	22 (8.5)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - agegroup 23-64 - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Germany	2 (3.9)	3 (3.0)	2 (1.9)	7 (2.7)
India	6 (11.8)	11 (10.9)	11 (10.3)	28 (10.8)
Japan	6 (11.8)	15 (14.9)	14 (13.1)	35 (13.5)
Latvia	2 (3.9)	1 (1.0)	0	3 (1.2)
Lithuania	4 (7.8)	3 (3.0)	1 (0.9)	8 (3.1)
Malaysia	0	2 (2.0)	4 (3.7)	6 (2.3)
Poland	1 (2.0)	2 (2.0)	8 (7.5)	11 (4.2)
Romania	2 (3.9)	12 (11.9)	12 (11.2)	26 (10.0)
Russian Federation	5 (9.8)	6 (5.9)	7 (6.5)	18 (6.9)
South Africa	0	4 (4.0)	4 (3.7)	8 (3.1)
Sweden	0	1 (1.0)	0	1 (0.4)
Turkey	3 (5.9)	1 (1.0)	4 (3.7)	8 (3.1)
Ukraine	4 (7.8)	1 (1.0)	3 (2.8)	8 (3.1)
United Kingdom	0	4 (4.0)	1 (0.9)	5 (1.9)
United States	11 (21.6)	28 (27.7)	26 (24.3)	65 (25.1)
Height (m), N	51	101	107	259
Mean (SD)	1.63 (0.11)	1.64 (0.14)	1.64 (0.10)	1.64 (0.12)
Median	1.65	1.64	1.64	1.64
Min ; Max	1.39 ; 1.83	1.07 ; 1.93	1.38 ; 1.84	1.07 ; 1.93
Body Weight (kg), N	51	101	107	259
Mean (SD)	69.6 (20.7)	74.1 (21.1)	74.9 (20.6)	73.5 (20.8)
Median	69.0	73.6	71.6	70.9
Min ; Max	38.0 ; 114.9	22.5 ; 122.4	44.5 ; 134.1	22.5 ; 134.1
BMI (kg/m^2), N	51	101	107	259
Mean (SD)	25.9 (6.6)	27.3 (6.0)	27.6 (6.4)	27.1 (6.3)
Median	24.9	26.7	26.6	26.4
Min ; Max	13.3 ; 44.3	17.0 ; 45.0	17.6 ; 47.2	13.3 ; 47.2

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - agegroup 23-64 - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Waist circumference (cm), N	51	101	107	259
Mean (SD)	87.9 (14.8)	92.5 (15.1)	92.7 (14.3)	91.7 (14.8)
Median	86.8	93.8	91.8	91.8
Min ; Max	61.0 ; 119.0	45.8 ; 139.3	66.9 ; 135.5	45.8 ; 139.3
GHD Onset, N (%)	51 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	259 (100.0)
Childhood - Idiopathic	13 (25.5)	21 (20.8)	21 (19.6)	55 (21.2)
Childhood - Organic	7 (13.7)	12 (11.9)	17 (15.9)	36 (13.9)
Adulthood	31 (60.8)	68 (67.3)	69 (64.5)	168 (64.9)
Diabetes Mellitus, N (%)	51 (100.0)	101 (100.0)	107 (100.0)	259 (100.0)
Diabetic	2 (3.9)	2 (2.0)	6 (5.6)	10 (3.9)
Non-Diabetic	49 (96.1)	99 (98.0)	101 (94.4)	249 (96.1)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

10 Summary of baseline characteristics - agegroup >=65 - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Agegroup (>= 65)				
Number of Subjects	10	18	13	41
Age (years), N	10	18	13	41
Mean (SD)	68.7 (3.4)	69.8 (4.2)	69.4 (3.3)	69.4 (3.7)
Median	67.5	68.5	69.0	68.0
Min ; Max	65.0 ; 76.0	65.0 ; 77.0	65.0 ; 75.0	65.0 ; 77.0
Agegroup, N (%)	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)
>= 65 years	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)
Sex, N (%)	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)
Female	3 (30.0)	8 (44.4)	3 (23.1)	14 (34.1)
Male	7 (70.0)	10 (55.6)	10 (76.9)	27 (65.9)
Ethnicity, N (%)	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)
Hispanic or Latino	1 (10.0)	0	1 (7.7)	2 (4.9)
Not Hispanic or Latino	9 (90.0)	17 (94.4)	12 (92.3)	38 (92.7)
NA	0	1 (5.6)	0	1 (2.4)
Race, N (%)	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)
Asian	4 (40.0)	5 (27.8)	4 (30.8)	13 (31.7)
Black or African American	2 (20.0)	0	0	2 (4.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (7.7)	1 (2.4)
White	3 (30.0)	12 (66.7)	8 (61.5)	23 (56.1)
Other	1 (10.0)	0	0	1 (2.4)
NA	0	1 (5.6)	0	1 (2.4)
Country, N (%)	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - agegroup >=65 - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Australia	2 (20.0)	3 (16.7)	3 (23.1)	8 (19.5)
Germany	0	0	1 (7.7)	1 (2.4)
Japan	4 (40.0)	3 (16.7)	4 (30.8)	11 (26.8)
Malaysia	0	1 (5.6)	0	1 (2.4)
Romania	0	2 (11.1)	0	2 (4.9)
South Africa	1 (10.0)	0	0	1 (2.4)
Sweden	0	1 (5.6)	0	1 (2.4)
United Kingdom	0	2 (11.1)	0	2 (4.9)
United States	3 (30.0)	6 (33.3)	5 (38.5)	14 (34.1)
Height (m), N	10	18	13	41
Mean (SD)	1.62 (0.08)	1.68 (0.12)	1.69 (0.10)	1.67 (0.11)
Median	1.61	1.69	1.67	1.67
Min ; Max	1.52 ; 1.75	1.43 ; 1.88	1.48 ; 1.87	1.43 ; 1.88
Body Weight (kg), N	10	18	13	41
Mean (SD)	71.1 (14.5)	86.8 (28.8)	86.4 (22.2)	82.8 (24.3)
Median	69.1	82.9	92.6	81.6
Min ; Max	42.5 ; 90.0	45.0 ; 140.9	45.6 ; 117.9	42.5 ; 140.9
BMI (kg/m^2), N	10	18	13	41
Mean (SD)	27.1 (5.5)	30.1 (7.0)	29.9 (5.8)	29.3 (6.3)
Median	27.4	28.0	30.6	28.0
Min ; Max	18.1 ; 37.5	19.6 ; 40.7	21.0 ; 40.7	18.1 ; 40.7
Waist circumference (cm), N	10	18	13	41
Mean (SD)	91.8 (10.8)	102.5 (19.4)	104.0 (14.4)	100.4 (16.5)
Median	90.8	100.7	105.4	99.3
Min ; Max	70.5 ; 105.0	68.4 ; 151.1	83.8 ; 129.5	68.4 ; 151.1

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - agegroup >=65 - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
GHD Onset, N (%)	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)
Adulthood	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)
Diabetes Mellitus, N (%)	10 (100.0)	18 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)
Diabetic	1 (10.0)	4 (22.2)	1 (7.7)	6 (14.6)
Non-Diabetic	9 (90.0)	14 (77.8)	12 (92.3)	35 (85.4)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

11 Summary of baseline characteristics - females on oral oestrogen - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Females on oral oestrogen				
Number of Subjects	10	23	38	71
Age (years), N	10	23	38	71
Mean (SD)	31.6 (8.5)	38.7 (12.2)	37.5 (11.5)	37.0 (11.4)
Median	29.0	35.0	37.5	35.0
Min ; Max	23.0 ; 47.0	24.0 ; 73.0	23.0 ; 68.0	23.0 ; 73.0
Agegroup, N (%)	10 (100.0)	23 (100.0)	38 (100.0)	71 (100.0)
23-64 years	10 (100.0)	22 (95.7)	37 (97.4)	69 (97.2)
>= 65 years	0	1 (4.3)	1 (2.6)	2 (2.8)
Sex, N (%)	10 (100.0)	23 (100.0)	38 (100.0)	71 (100.0)
Female	10 (100.0)	23 (100.0)	38 (100.0)	71 (100.0)
Ethnicity, N (%)	10 (100.0)	23 (100.0)	38 (100.0)	71 (100.0)
Hispanic or Latino	2 (20.0)	1 (4.3)	2 (5.3)	5 (7.0)
Not Hispanic or Latino	8 (80.0)	22 (95.7)	36 (94.7)	66 (93.0)
Race, N (%)	10 (100.0)	23 (100.0)	38 (100.0)	71 (100.0)
Asian	2 (20.0)	9 (39.1)	8 (21.1)	19 (26.8)
Black or African American	0	0	1 (2.6)	1 (1.4)
White	8 (80.0)	14 (60.9)	28 (73.7)	50 (70.4)
Other	0	0	1 (2.6)	1 (1.4)
Country, N (%)	10 (100.0)	23 (100.0)	38 (100.0)	71 (100.0)
Australia	0	2 (8.7)	5 (13.2)	7 (9.9)
India	2 (20.0)	6 (26.1)	3 (7.9)	11 (15.5)
Japan	0	1 (4.3)	3 (7.9)	4 (5.6)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - females on oral oestrogen - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Lithuania	0	1 (4.3)	0	1 (1.4)
Malaysia	0	2 (8.7)	2 (5.3)	4 (5.6)
Poland	1 (10.0)	0	3 (7.9)	4 (5.6)
Romania	1 (10.0)	3 (13.0)	2 (5.3)	6 (8.5)
Russian Federation	3 (30.0)	2 (8.7)	5 (13.2)	10 (14.1)
South Africa	0	3 (13.0)	4 (10.5)	7 (9.9)
Turkey	0	0	2 (5.3)	2 (2.8)
Ukraine	0	0	1 (2.6)	1 (1.4)
United Kingdom	0	0	1 (2.6)	1 (1.4)
United States	3 (30.0)	3 (13.0)	7 (18.4)	13 (18.3)
Height (m), N	10	23	38	71
Mean (SD)	1.58 (0.13)	1.54 (0.12)	1.60 (0.09)	1.58 (0.11)
Median	1.57	1.55	1.62	1.59
Min ; Max	1.39 ; 1.78	1.30 ; 1.75	1.42 ; 1.81	1.30 ; 1.81
Body Weight (kg), N	10	23	38	71
Mean (SD)	58.9 (16.3)	65.2 (17.4)	69.4 (19.8)	66.6 (18.7)
Median	58.4	59.5	65.5	64.1
Min ; Max	38.3 ; 84.8	39.0 ; 113.0	44.5 ; 123.8	38.3 ; 123.8
BMI (kg/m^2), N	10	23	38	71
Mean (SD)	23.5 (5.8)	27.2 (5.5)	26.9 (6.7)	26.5 (6.3)
Median	22.2	27.7	26.0	26.1
Min ; Max	17.7 ; 34.0	19.1 ; 39.8	17.6 ; 47.2	17.6 ; 47.2
Waist circumference (cm), N	10	23	38	71
Mean (SD)	82.2 (12.5)	91.0 (16.4)	88.4 (14.0)	88.3 (14.7)
Median	79.6	88.0	87.2	86.2
Min ; Max	65.4 ; 103.5	68.4 ; 139.3	66.9 ; 128.6	65.4 ; 139.3

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - females on oral oestrogen - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
GHD Onset, N (%)	10 (100.0)	23 (100.0)	38 (100.0)	71 (100.0)
Childhood - Idiopathic	1 (10.0)	8 (34.8)	8 (21.1)	17 (23.9)
Childhood - Organic	2 (20.0)	3 (13.0)	7 (18.4)	12 (16.9)
Adulthood	7 (70.0)	12 (52.2)	23 (60.5)	42 (59.2)
Diabetes Mellitus, N (%)	10 (100.0)	23 (100.0)	38 (100.0)	71 (100.0)
Diabetic	2 (20.0)	1 (4.3)	3 (7.9)	6 (8.5)
Non-Diabetic	8 (80.0)	22 (95.7)	35 (92.1)	65 (91.5)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

12 Summary of baseline characteristics - subjects not on oral oestrogen - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Subjects not on oral oestrogen				
Number of Subjects	51	96	82	229
Age (years), N	51	96	82	229
Mean (SD)	47.6 (15.5)	47.4 (15.5)	47.9 (14.4)	47.6 (15.1)
Median	50.0	47.0	48.5	48.0
Min ; Max	23.0 ; 76.0	23.0 ; 77.0	23.0 ; 75.0	23.0 ; 77.0
Agegroup, N (%)	51 (100.0)	96 (100.0)	82 (100.0)	229 (100.0)
23-64 years	41 (80.4)	79 (82.3)	70 (85.4)	190 (83.0)
>= 65 years	10 (19.6)	17 (17.7)	12 (14.6)	39 (17.0)
Sex, N (%)	51 (100.0)	96 (100.0)	82 (100.0)	229 (100.0)
Female	22 (43.1)	38 (39.6)	24 (29.3)	84 (36.7)
Male	29 (56.9)	58 (60.4)	58 (70.7)	145 (63.3)
Ethnicity, N (%)	51 (100.0)	96 (100.0)	82 (100.0)	229 (100.0)
Hispanic or Latino	2 (3.9)	7 (7.3)	4 (4.9)	13 (5.7)
Not Hispanic or Latino	49 (96.1)	87 (90.6)	78 (95.1)	214 (93.4)
NA	0	2 (2.1)	0	2 (0.9)
Race, N (%)	51 (100.0)	96 (100.0)	82 (100.0)	229 (100.0)
Asian	14 (27.5)	27 (28.1)	26 (31.7)	67 (29.3)
Black or African American	2 (3.9)	3 (3.1)	1 (1.2)	6 (2.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (1.2)	1 (0.4)
White	34 (66.7)	62 (64.6)	54 (65.9)	150 (65.5)
Other	1 (2.0)	2 (2.1)	0	3 (1.3)
NA	0	2 (2.1)	0	2 (0.9)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - subjects not on oral oestrogen - 4054 - full analysis set

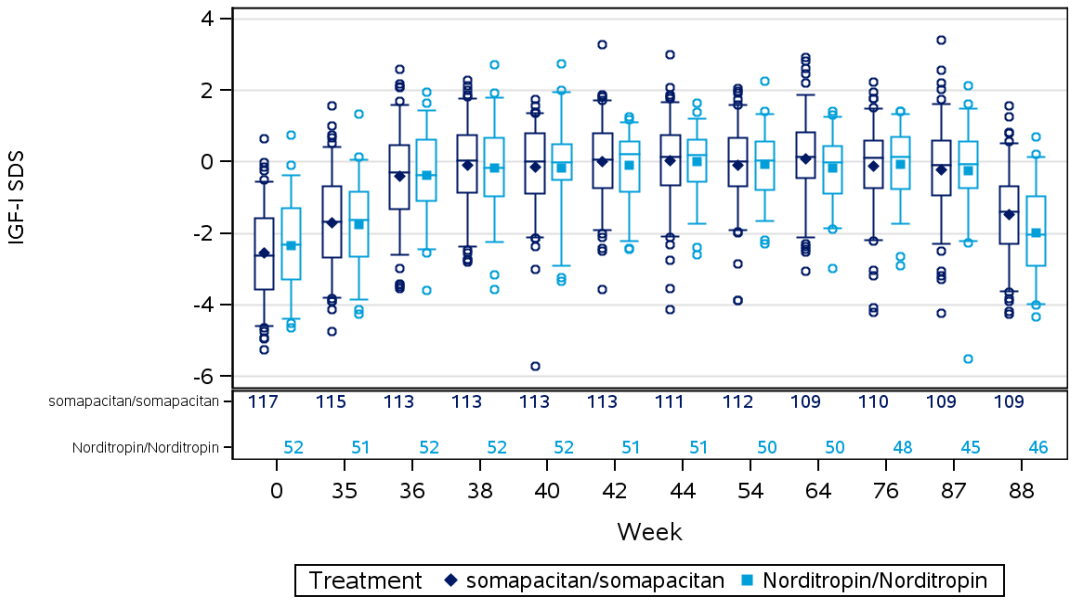
	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Country, N (%)	51 (100.0)	96 (100.0)	82 (100.0)	229 (100.0)
Australia	7 (13.7)	8 (8.3)	8 (9.8)	23 (10.0)
Germany	2 (3.9)	3 (3.1)	3 (3.7)	8 (3.5)
India	4 (7.8)	5 (5.2)	8 (9.8)	17 (7.4)
Japan	10 (19.6)	17 (17.7)	15 (18.3)	42 (18.3)
Latvia	2 (3.9)	1 (1.0)	0	3 (1.3)
Lithuania	4 (7.8)	2 (2.1)	1 (1.2)	7 (3.1)
Malaysia	0	1 (1.0)	2 (2.4)	3 (1.3)
Poland	0	2 (2.1)	5 (6.1)	7 (3.1)
Romania	1 (2.0)	11 (11.5)	10 (12.2)	22 (9.6)
Russian Federation	2 (3.9)	4 (4.2)	2 (2.4)	8 (3.5)
South Africa	1 (2.0)	1 (1.0)	0	2 (0.9)
Sweden	0	2 (2.1)	0	2 (0.9)
Turkey	3 (5.9)	1 (1.0)	2 (2.4)	6 (2.6)
Ukraine	4 (7.8)	1 (1.0)	2 (2.4)	7 (3.1)
United Kingdom	0	6 (6.3)	0	6 (2.6)
United States	11 (21.6)	31 (32.3)	24 (29.3)	66 (28.8)
Height (m), N	51	96	82	229
Mean (SD)	1.64 (0.09)	1.67 (0.13)	1.67 (0.10)	1.66 (0.11)
Median	1.66	1.67	1.67	1.67
Min ; Max	1.45 ; 1.83	1.07 ; 1.93	1.38 ; 1.87	1.07 ; 1.93
Body Weight (kg), N	51	96	82	229
Mean (SD)	71.9 (19.7)	78.6 (23.1)	79.3 (20.9)	77.4 (21.7)
Median	69.0	75.7	75.8	74.4
Min ; Max	38.0 ; 114.9	22.5 ; 140.9	45.4 ; 134.1	22.5 ; 140.9
BMI (kg/m^2), N	51	96	82	229
Mean (SD)	26.6 (6.5)	27.8 (6.4)	28.3 (6.1)	27.7 (6.3)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation

Summary of baseline characteristics - subjects not on oral oestrogen - 4054 - full analysis set

	Placebo	Norditropin	Somapacitan	Total
Median	26.3	26.6	28.0	26.8
Min ; Max	13.3 ; 44.3	17.0 ; 45.0	18.4 ; 42.5	13.3 ; 45.0
Waist circumference (cm), N	51	96	82	229
Mean (SD)	89.8 (14.3)	94.7 (16.1)	96.5 (14.3)	94.2 (15.2)
Median	89.4	95.6	94.7	94.2
Min ; Max	61.0 ; 119.0	45.8 ; 151.1	70.5 ; 135.5	45.8 ; 151.1
GHD Onset, N (%)	51 (100.0)	96 (100.0)	82 (100.0)	229 (100.0)
Childhood - Idiopathic	12 (23.5)	13 (13.5)	13 (15.9)	38 (16.6)
Childhood - Organic	5 (9.8)	9 (9.4)	10 (12.2)	24 (10.5)
Adulthood	34 (66.7)	74 (77.1)	59 (72.0)	167 (72.9)
Diabetes Mellitus, N (%)	51 (100.0)	96 (100.0)	82 (100.0)	229 (100.0)
Diabetic	1 (2.0)	5 (5.2)	4 (4.9)	10 (4.4)
Non-Diabetic	50 (98.0)	91 (94.8)	78 (95.1)	219 (95.6)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, GHD: Growth hormone deficiency, SD: Standard deviation



IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score
Observed data.
Mean (diamond and square), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles). 5th and 95th percentiles (whiskers).
Number of subjects contributing to the data points appear in the bottom panel.

nn8640/nn8640-summary/aghd_ise_fda_nda_20190503_er
06MAY2019:01:44:15 - f_sum_box_igf.sas/f_igf1sds_soma_nord_box.png

13 Box plot of IGF-I SDS by visit for somapacitan/somapacitan and Norditropin/Norditropin excluding visits performed on planned dosing days for weekly dosing- 4054 - full analysis set

14 Adjustment of prescribed dose from first dose to last dose in the titration period - safety analysis set - 4244

	Somapacitan (1 mg)	Somapacitan (1.5 mg)	Somapacitan (2 mg)	Somapacitan Combined	Norditropin (0.1 mg)	Norditropin (0.2 mg)	Norditropin (0.3 mg)	Norditropin Combined
Number of exposed subjects	16	26	4	46	4	12		16
Number of subjects completing titration period (%)	16 (100)	26 (100)	4 (100)	46 (100)	4 (100)	11 (100)		15 (100)
No change in prescribed dose (mg)								
N (%)	6 (37.5)	11 (42.3)		17 (37.0)	3 (75.0)	5 (45.5)		8 (53.3)
Increase in prescribed dose (mg)								
N (%)	7 (43.8)	9 (34.6)	4 (100.0)	20 (43.5)	1 (25.0)	3 (27.3)		4 (26.7)
Mean (SD)*	1.73 (0.35)	2.82 (0.82)	3.85 (0.66)	2.65 (1.01)	0.20 ( )	0.33 (0.06)		0.30 (0.08)
Median*	1.70	2.20	3.60	2.20	0.20	0.30		0.30
Min; Max*	1.20; 2.40	2.20; 4.30	3.40; 4.80	1.20; 4.80	0.20; 0.20	0.30; 0.40		0.20; 0.40
Decrease in prescribed dose (mg)								
N (%)	3 (18.8)	6 (23.1)		9 (19.6)		3 (27.3)		3 (20.0)
Mean (SD)*	0.37 (0.23)	0.90 (0.41)		0.72 (0.44)		0.15 (0.00)		0.15 (0.00)
Median*	0.50	1.00		1.00		0.15		0.15
Min; Max*	0.10; 0.50	0.10; 1.30		0.10; 1.30		0.15; 0.15		0.15; 0.15

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects with prescribed dose at last titration visit, Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation
*Last prescribed dose in the titration period.

15 Adjustment of prescribed dose from first dose to last dose in the titration period - safety analysis set - 4043

	Somapacitan (1 mg)	Somapacitan (1.5 mg)	Somapacitan (2 mg)	Somapacitan Combined	Norditropin (0.1 mg)	Norditropin (0.2 mg)	Norditropin (0.3 mg)	Norditropin Combined
Number of exposed subjects	16	36	9	61	14	13	4	31
Number of subjects completing titration period (%)	16 (100)	33 (100)	9 (100)	58 (100)	14 (100)	13 (100)	3 (100)	30 (100)
No change in prescribed dose (mg)								
N (%)	6 (37.5)	9 (27.3)		15 (25.9)	10 (71.4)	5 (38.5)		15 (50.0)
Increase in prescribed dose (mg)								
N (%)	8 (50.0)	10 (30.3)	9 (100.0)	27 (46.6)	2 (14.3)	5 (38.5)	3 (100.0)	10 (33.3)
Mean (SD)*	2.24 (1.01)	3.02 (1.24)	4.58 (1.73)	3.31 (1.63)	0.25 (0.07)	0.32 (0.04)	0.50 (0.17)	0.36 (0.13)
Median*	1.70	2.55	4.20	2.70	0.25	0.30	0.40	0.30
Min; Max*	1.70; 4.60	1.70; 5.90	2.70; 8.00	1.70; 8.00	0.20; 0.30	0.30; 0.40	0.40; 0.70	0.20; 0.70
Decrease in prescribed dose (mg)								
N (%)	2 (12.5)	14 (42.4)		16 (27.6)	2 (14.3)	3 (23.1)		5 (16.7)
Mean (SD)*	0.50 (0.00)	0.70 (0.35)		0.68 (0.34)	0.05 (0.00)	0.10 (0.05)		0.08 (0.04)
Median*	0.50	0.75		0.50	0.05	0.10		0.05
Min; Max*	0.50; 0.50	0.10; 1.10		0.10; 1.10	0.05; 0.05	0.05; 0.15		0.05; 0.15

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects with prescribed dose at last titration visit, Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation
*Last prescribed dose in the titration period.

16 Adjustment of prescribed dose from first dose to last dose in the titration period - safety analysis set - 4054 main

	Somapacitan (1 mg)	Somapacitan (1.5 mg)	Somapacitan (2 mg)	Somapacitan Combined	Norditropin (0.1 mg)	Norditropin (0.2 mg)	Norditropin (0.3 mg)	Norditropin Combined
Number of exposed subjects	18	64	38	120	24	72	23	119
Number of subjects completing titration period (%)	18 (100)	59 (100)	37 (100)	114 (100)	22 (100)	68 (100)	23 (100)	113 (100)
No change in prescribed dose (mg)								
N (%)	9 (50.0)	23 (39.0)	3 (8.1)	35 (30.7)	2 (9.1)	19 (27.9)	2 (8.7)	23 (20.4)
Increase in prescribed dose (mg)								
N (%)	7 (38.9)	32 (54.2)	29 (78.4)	68 (59.6)	20 (90.9)	42 (61.8)	21 (91.3)	83 (73.5)
Mean (SD)*	2.07 (0.61)	2.77 (0.93)	4.38 (1.28)	3.38 (1.38)	0.24 (0.11)	0.39 (0.20)	0.52 (0.15)	0.39 (0.20)
Median*	2.00	2.50	4.00	3.00	0.20	0.30	0.50	0.35
Min; Max*	1.50; 3.00	2.00; 6.00	2.50; 8.00	1.50; 8.00	0.15; 0.45	0.25; 1.00	0.40; 1.10	0.15; 1.10
Decrease in prescribed dose (mg)								
N (%)	2 (11.1)	4 (6.8)	5 (13.5)	11 (9.6)		7 (10.3)		7 (6.2)
Mean (SD)*	0.50 (0.00)	0.88 (0.25)	1.46 (0.09)	1.07 (0.42)		0.14 (0.02)		0.14 (0.02)
Median*	0.50	1.00	1.50	1.00		0.15		0.15
Min; Max*	0.50; 0.50	0.50; 1.00	1.30; 1.50	0.50; 1.50		0.10; 0.15		0.10; 0.15

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects with prescribed dose at last titration visit, Max: Maximum, Min: Minimum, SD: Standard deviation
*Last prescribed dose in the titration period.