

## ソマプシタン（遺伝子組換え）

### 2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

# 目次

	<b>Page</b>
目次.....	2
2.7.6.1 NN8640-3915.....	3
2.7.6.2 NN8640-3947.....	20
2.7.6.3 NN8640-4237.....	27
2.7.6.4 NN8640-4297.....	33
2.7.6.5 NN8640-4298.....	40
2.7.6.6 NN8640-4054.....	46
2.7.6.7 NN8640-4054-ext.....	100
2.7.6.8 NN8640-4043.....	222
2.7.6.9 NN8640-4244.....	249
2.7.6.10 NN8640-4491.....	274

## 2.7.6.1 NN8640-3915

## 2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial registration ID-number : NCT01514500	UTN : U1111-1119-0539 EudraCT number : 2011-000146-38
<b>治験の標題 :</b> 健康被験者を対象とした NNC0195-0092 のヒトへの初回投与試験。健康被験者を対象として、NNC0195-0092 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	
<b>治験責任医師名 :</b> [Redacted] (署名責任を有する医師) [Redacted] Germany.	
<b>治験実施施設 :</b> [Redacted] (ドイツ)	
<b>公表文献 (引用文献) :</b> 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
<b>治験期間 :</b> 最初の被験者の初回来院 : 2012 年 1 月 16 日 (ヒトへの初回投与 : 2012 年 1 月 23 日) 最後の被験者の最終来院 : 2013 年 3 月 18 日	<b>開発のフェーズ :</b> 第 1 相
<b>Cut-off date :</b> ここに提示する結果は、2013 年 4 月 29 日時点での臨床データベースに基づいている。	
<b>目的 :</b> <b>主要目的 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>健康男性被験者を対象として NNC0195-0092 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。</li> </ul> <b>副次的目的 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>健康男性被験者を対象として NNC0195-0092 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。</li> <li>健康男性被験者を対象として NNC0195-0092 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。</li> </ul>	
<b>治験方法 :</b> ヒトへの初回投与 (FHD) 試験は、健康男性被験者に NNC0195-0092 を皮下投与する、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与、用量漸増試験であった。本試験では、健康男性被験者における NNC0195-0092 の単回及び反復皮下投与後の安全性、忍容性 (注射部位反応)、薬物動態及び薬力学的作用をプラセボと比較して検討した。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。 <b>単回投与パート :</b> 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。これら 5 用量における IGF-I 反応の評価後、ノボ ノルディスク社の安全性グループは、0.32 mg/kg までの薬力学的作用は将来的に治療で使用する際に期待される IGF-I 反応を超えていると判断した。そのため、予定された最終用量 (0.64 mg/kg) への漸増を中止した。 各用量コホートに 8 例の被験者が含まれ、6 例は実薬 (NNC0195-0092)、2 例はプラセボの投与を受けた。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、被験者は治験実施医療機関に 8 日間入院し、その後 3 日間は毎日通院した。臨床上的安全性及び臨床検査における安全性を評価するため、被験者を注意深く観察した。	

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。安全性グループにより、浮腫（グレード2以上）の増加を避けるために、予定していた0.32 mg/kgではなく、中間用量

（0.24 mg/kg）に漸増することが推奨された。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。各用量コホートに8例の被験者が含まれ、6例は実薬（NNC0195-0092）、2例はプラセボの投与を受けた。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週間の投与間隔を空けて4回の投与を受けた（Day 1、8、15及び22）。1回目及び4回目の投与後、被験者は治験実施医療機関に3日間入院し、その後3日間は毎日通院した。2回目及び3回目の投与後は、2日間毎日通院した。

#### 用量漸増

各用量の投与終了後、次の用量へ進むことを許可するために、安全性グループによる安全性データ、薬物動態及び薬力学的作用データの盲検下レビューが実施された。用量漸増前に、以下の品質チェックを実施していない盲検下データに基づき安全性を評価した。

- 安全性に関する臨床検査（血液学、血液生化学及び尿検査）：単回投与のDay 9まで、反復投与のDay 29まで
- 臨床上の安全性（心電図、バイタルサイン及び有害事象）：単回投与のDay 11まで、反復投与のDay 29まで
- 薬物動態及び薬力学的作用（IGF-I）：単回投与の投与後96時間、反復投与の4回目の投与後96時間を含む

日本人及び非アジア人被験者の用量漸増は、同時並行で実施した。

#### 計画及び解析された被験者数：

112例の被験者を本試験に組み入れるため、十分な数の健康男性被験者をスクリーニングした。単回投与パートの最終用量を中止した（0.64 mg/kg、安全性の結果を参照）際に、組み入れ予定被験者数を104例に修正した。したがって、予定完了被験者数は104例であった〔単回投与パート40例（5つの各コホートに8例ずつ）、反復投与パート64例：非アジア人被験者32例及び日本人被験者32例（4つの各コホートに8例ずつ）〕。各コホートに8例の被験者が含まれ、6例はNNC0195-0092、2例はプラセボの投与を受けた。各被験者は、いずれか1つの用量にのみ割り当てられた。

- 予定被験者数：健康男性被験者112例
- 修正後の予定被験者数：健康男性被験者104例
- 解析対象被験者数：健康男性被験者105例
- 完了被験者数：健康男性被験者102例

#### 診断及び主要な組入れ基準：

##### 主な選択基準：

- 健康男性被験者（非喫煙者）
- 年齢：20歳以上、45歳以下
- BMI：18.0 kg/m<sup>2</sup>以上、28.0 kg/m<sup>2</sup>以下
- 体重：50 kg以上、100 kg以下
- （日本人被験者）日本のパスポートを有し、両親が日本生まれ（反復投与を行う被験者のみに適用）
- （非アジア人被験者）両親がアジア以外の生まれ（反復投与を行う被験者のみに適用）

##### 主な除外基準：

- 投与前4日以内に、激しい運動を行った被験者
- 無作為割り付け前3ヵ月以内に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者

<p><b>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b>  NNC0195-0092 (6.7 mg/バイアル)、使い捨てバイアルに充填された凍結乾燥粉末製剤、皮下投与、ロット番号：■■■■■</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 単回投与の5つの用量：0.01、0.04、0.08、0.16及び0.32 mg/kg</li> <li>● 反復投与の4つの用量：0.02、0.08、0.16及び0.24 mg/kg</li> </ul>
<p><b>投与期間：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 単回投与パート：Day 40 までの事後調査を含む単回投与</li> <li>● 反復投与パート：Day 49 までの事後調査を含む反復投与</li> </ul>
<p><b>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b>  NNC0195-0092 プラセボ (0.0 mg/バイアル)、有効成分以外は NNC0195-0092 と同様の凍結乾燥粉末製剤、ロット番号：■■■■■</p>
<p><b>評価基準：薬物動態及び薬力学的作用</b></p> <p><u>セカンダリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 薬物動態に関するエンドポイント：AUC<sub>0-168h</sub>、AUC<sub>0-240h</sub> (単回投与パートのみ)、AUC (単回投与パートのみ)、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>、MRT、CL/f、V<sub>z</sub>/f及びR<sub>acc</sub> (反復投与パートのみ)。薬物動態に関するエンドポイントは、血清中 NNC0195-0092 濃度に基づく。</li> <li>● 薬力学的作用に関するエンドポイント：AUC<sub>0-168h</sub>、AUC<sub>0-240h</sub> (単回投与パートのみ)、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub> 及び 168 時間におけるΔIGF-I。薬力学的作用に関するエンドポイントは、IGF-I 及び IGFBP-3 の血清中プロファイルに基づいて評価した。</li> </ul>
<p><b>評価基準：安全性</b></p> <p><u>プライマリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験薬の初回投与から Day 40 (単回投与パート) 又は Day 49 (反復投与パート) までの有害事象の発現頻度</li> </ul> <p><u>セカンダリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 有害事象 (発現頻度及び重症度)</li> <li>● 臨床検査項目 (血液学、血液生化学及び尿検査のベースラインからの変化)</li> <li>● バイタルサイン</li> <li>● 心電図</li> <li>● 身体所見</li> <li>● 抗 NNC0195-0092 抗体</li> <li>● 注射部位反応 [初回投与から Day 40 (単回投与パート) 又は Day 49 (反復投与パート) までの注射部位反応の発現件数]</li> </ul> <p>局所忍容性は、疼痛又は圧痛、そう痒、発疹、発赤 (mm)、硬結 (mm)、皮膚のえくぼ症状 [小さな窪み (mm)] の触診、その他の症状に基づき、注射部位を目視検査と触診で評価した。それぞれの評価では、スケール (0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度) について報告された。臨床的に問題となる所見の場合、有害事象として報告された。</p>
<p><b>統計手法：</b></p> <p>以下 2 つの解析集団を定義した：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 最大の解析対象集団：無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けたすべての被験者 (測定項目の評価が少なくとも 1 回行われた)</li> <li>● 安全性解析対象集団：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者</li> </ul> <p>すべての検定は有意水準 5% の両側検定とした。</p>

記述統計量及び正式な統計解析では、プラセボの投与を受けた被験者は、割り付けられた用量に関係なく、試験パート（単回投与パート、日本人被験者の反復投与パート及び非アジア人被験者の反復投与パート）ごとに1つの群として併合した。また、用量間での比較は、試験パートごとに個別に行った。主要目的及び局所忍容性の比較についての副次的目的のいずれかに関連するプライマリーエンドポイント及びすべての補足的セカンダリーエンドポイントの解析は、安全性解析対象集団に基づき実施した。その他のすべてのエンドポイントの検討は、最大の解析対象集団に基づき実施した。

エンドポイントの評価は、主に要約及び一覧を用いて記述的に行った。治験薬の初回投与から Day 40（単回投与パート）又は Day 49（反復投与パート）までに発現した有害事象については、試験パート（単回投与パート、日本人被験者の反復投与パート及び非アジア人被験者の反復投与パート）、用量、MedDRA 器官別大分類及び基本語ごとに要約して評価し、さらに一覧表で示した。安全性の結果の結論は、安全性解析対象集団から得られたものである。薬物動態に関するエンドポイントの主な結論は、最大の解析対象集団における結果に基づいている（著しい外れ値は除外している）。

#### 被験者背景：

組み入れられた非アジア人健康被験者 40 例（NNC0195-0092 群 30 例及びプラセボ群 10 例）全例が、本試験の単回投与パートを完了した。

組み入れられた日本人健康被験者 32 例全例が、反復投与パートを完了した。また、非アジア人健康被験者 33 例のうち、30 例が反復投与パートを完了した。日本人被験者 24 例及び非アジア人被験者 25 例が、4 つの用量のいずれかの週 1 回投与を受けた。反復投与のプラセボ群には 8 例が組み入れられ、各用量の NNC0195-0092 群には 6 例ずつが組み入れられた（0.24 mg/kg については 7 例）。NNC0195-0092 群の計 3 例が試験を中止した。1 例は同意を撤回し、2 例は有害事象（心電図の異常及び発熱を伴う鼻咽頭炎／感冒）のために試験を中止した。両被験者とも、当該有害事象から完全に回復した。

心電図の異常は「心電図 QT 延長」として報告された。重症度は軽度であったが、治験責任医師により、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。当該被験者における心電図の 13 の所見のうち、12 の所見については「異常、臨床的に問題なし」として報告された。単発に報告された QTc 延長は、QTc の正常変動の範囲内と判断された。

#### 薬物動態及び薬力学的作用の結果：

健康男性被験者における NNC0195-0092 の単回及び反復皮下投与後の薬物動態パラメータを検討した：

- 健康男性被験者における NNC0195-0092 の投与後の平均血清中濃度は用量依存的に高くなった。本試験で検討したすべての用量に基づく統計解析（NNC0195-0092 の AUC、AUC<sub>0-168h</sub> 及び C<sub>max</sub>）からは、用量比例性は確認されなかった。
- 予想される臨床用量（0.08 mg/kg 以下）のみに限定した探索的な統計解析では、NNC0195-0092 の AUC 及び AUC<sub>0-168h</sub> について用量比例性が示された。用量の増加に伴う C<sub>max</sub> の増大については、用量比例性はみられなかった。
- 主な薬物動態パラメータ（AUC<sub>0-168h</sub> 及び C<sub>max</sub>）について、日本人と非アジア人被験者の間で違いはみられなかった。

健康男性被験者における NNC0195-0092 の単回及び反復皮下投与後の薬力学的作用パラメータを検討した：

- 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、用量依存的な IGF-I 反応がみられた。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、用量依存的な IGF-I 反応がみられた。この用量反応は AUC<sub>0-168h</sub> 及び C<sub>max</sub> に反映されていた。
- IGF-I SD スコアの平均プロファイルから、NNC0195-0092 は週 1 回投与に適していることが示唆された。0.08 mg/kg までの用量において、臨床的に意味のある IGF-I 反応がみられた。
- IGF-I の結果との一貫性はないが、IGFBP-3 についても用量依存的な反応が確認された。

**安全性の結果：**

- 本試験で得られた臨床データに基づくと、健康被験者においてNNC0195-0092（及びプラセボ）の単回及び反復皮下投与の忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。
- 重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象の報告はなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。有害事象は主に最高用量で認められ、GH製剤でよく知られている有害事象（「末梢性浮腫」、「頭痛」、「筋肉痛」及び「関節痛」）と同様であった。
- 2例が有害事象（心電図の異常及び発熱を伴う鼻咽頭炎／感冒）のため試験を中止した。
- 空腹時血糖値に対するNNC0195-0092の影響はみられなかった。数例において空腹時インスリンの一過性の変化がみられたが、高用量のGH製剤を投与したときに予想される範囲内のものであった。インスリン高値は、実薬及びプラセボの両群で認められた。
- いずれの投与群においても、バイタルサイン及び身体所見について、スクリーニング以降に臨床的に問題となる異常へと変化したものはなかった。

**局所忍容性**

- 臨床的に問題となる局所忍容性の懸念は認められなかった。NNC0195-0092の投与を受けた79例中20例において一過性の注射部位反応が報告された。注射部位反応は、最高用量において最も多くみられた。重症度が中等度と判定された4件〔Day 10（単回投与、0.16 mg/kg）で報告された1件の疼痛／圧痛反応、ならびにDay 17（反復投与、0.24 mg/kg）で報告された1件の硬結及び2件の発赤反応〕を除き、大部分の注射部位反応は軽度と判定された。プラセボの投与を受けた26例中3例において注射部位反応が報告された。
- 健康被験者におけるNNC0195-0092投与の臨床安全性データからは、その後の健康被験者及び患者での反復投与を妨げるような安全性上の問題は認められなかった。

**全体の結論：**

- 日本人及び非アジア人健康男性被験者において、検討した NNC0195-0092 のすべての用量（単回投与：0.01～0.32 mg/kg、反復投与：0.02～0.24 mg/kg）の単回及び反復皮下投与の忍容性は良好であり、重大な安全性上の問題及び臨床的に問題となる局所忍容性の懸念は認められなかった。
- NNC0195-0092 の AUC、AUC<sub>0-168h</sub> 及び C<sub>max</sub> は用量の増加に伴い大きくなったが、用量比例性からの乖離が認められた。
- 用量依存的な IGF-I 反応がみられた。IGF-I プロファイルから、NNC0195-0092 は週 1 回投与に適しており、その臨床用量は 0.08 mg/kg 以下であることが示唆された。
- 主な薬物動態及び薬力学的作用パラメータについて、日本人と非アジア人被験者の間で違いはみられなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2008年10月）及びICH-GCP（1996年5月）及び21 CFR 312.120を遵守して実施された。

### 2.7.6.1.2 有害事象に関する表

3915 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。



**1: AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, single dose**

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.01 mg/kg NNC0195-0092			0.04 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.32 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	10			6			6			6			6			6			30		
Adverse Events	5	50%	7	3	50%	3	4	67%	8	5	83%	7	5	83%	11	4	67%	15	21	70%	44
神経系障害	2	20%	2	3	50%	3			0	2	33%	2	4	67%	5	3	50%	4	12	40%	14
頭痛	2	20%	2	2	33%	2			0	1	17%	1	4	67%	5	3	50%	4	10	33%	12
錯感覚			0			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1
浮動性めまい			0	1	17%	1			0			0			0			0	1	3%	1
筋骨格系および結合組織障害	1	10%	1			0	1	17%	1	3	50%	3	1	17%	3	3	50%	4	8	27%	11
筋肉痛			0			0			0	3	50%	3	1	17%	3	2	33%	2	6	20%	8
関節痛			0			0			0			0			2	33%	2	2	7%	2	
四肢痛			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
背部痛	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	10%	1			0			0	1	17%	1	3	50%	5	4	13%	5	4	13%	6
カテーテル留置部位静脈炎			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
全身性浮腫			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
注射部位紅斑			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
注射部位疼痛			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1	1	3%	1
浮腫			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
末梢性浮腫			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
注射部位血腫	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
胃腸障害			0			0	1	17%	2			0	2	33%	2			0	3	10%	4
悪心			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1	1	3%	1
下痢			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1	1	3%	1
歯痛			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1	1	3%	1
嘔吐			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1	1	3%	1
臨床検査	1	10%	1			0	1	17%	1			0			0	2	33%	2	3	10%	3
体重増加			0			0			0			0	2	33%	2	2	7%	2	2	7%	2
C-反応性蛋白増加			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1	1	3%	1
心電図QT延長	1	10%	1			0			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

Module 2.7.6

AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, single dose

(continued)

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.01 mg/kg NNC0195-0092			0.04 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.32 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
眼障害			0			0	1	17%	1	1	17%	1			0			0	2	7%	2
眼瞼浮腫			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
霧視			0			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1
感染症および寄生虫症	1	10%	1			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1
鼻炎			0			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1
ウイルス感染	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
血管障害			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
静脈炎			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
生殖系および乳房障害			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
勃起増強			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
皮膚および皮下組織障害	1	10%	1			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
多汗症			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
紅斑	1	10%	1			0			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - t\_aesoc\_3915.sas/t\_aesoc\_sd\_3915.txt

**2: AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, japanese subjects**

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	8			6			6			6			6			24		
Adverse Events	3	38%	4		0	2	33%	3	1	17%	2	2	33%	4	5	21%	9	
神経系障害			0		0			0			0	2	33%	3	2	8%	3	
体位性めまい			0		0			0			0	1	17%	2	1	4%	2	
錯感覚			0		0			0			0	1	17%	1	1	4%	1	
皮膚および皮下組織障害			0		0	2	33%	2			0			0	2	8%	2	
皮膚刺激			0		0	1	17%	1			0			0	1	4%	1	
蕁麻疹			0		0	1	17%	1			0			0	1	4%	1	
胃腸障害			0		0			0			0	1	17%	1	1	4%	1	
下痢			0		0			0			0	1	17%	1	1	4%	1	
感染症および寄生虫症	1	13%	1		0	1	17%	1			0			0	1	4%	1	
鼻咽頭炎	1	13%	1		0	1	17%	1			0			0	1	4%	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0		0			0	1	17%	1			0	1	4%	1	
口腔咽頭痛			0		0			0	1	17%	1			0	1	4%	1	
臨床検査	2	25%	2		0			0	1	17%	1			0	1	4%	1	
体温上昇			0		0			0	1	17%	1			0	1	4%	1	
心電図QT延長	2	25%	2		0			0			0			0		0	0	
傷害、中毒および処置合併症	1	13%	1		0			0			0			0		0	0	
歯牙破折	1	13%	1		0			0			0			0		0	0	

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - t\_aesoc\_3915.sas/t\_aesoc\_mdjap\_3915.txt

**3: AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, non-asian subjects**

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo		0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092			
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	8			6			6			6			7			25		
Adverse Events	5	63%	9	3	50%	4	5	83%	10	6	100%	23	7	100%	22	21	84%	59
一般・全身障害および投与部位の状態			0			0	1	17%	1	5	83%	9	3	43%	6	9	36%	16
末梢性浮腫			0			0			0	3	50%	4	2	29%	2	5	20%	6
注射部位紅斑			0			0			0			0	1	14%	3	1	4%	3
疲労			0			0			0	1	17%	1	1	14%	1	2	8%	2
カテーテル留置部位炎症			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
悪寒			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
顔面浮腫			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
注射部位刺激感			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
注射部位疼痛			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
筋骨格系および結合組織障害			0	1	17%	2	1	17%	3	5	83%	8	2	29%	2	9	36%	15
関節痛			0			0	1	17%	2	3	50%	3			0	4	16%	5
筋肉痛			0			0			0	2	33%	3	2	29%	2	4	16%	5
関節腫脹			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
筋痙縮			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
頸部痛			0	1	17%	1			0			0			0	1	4%	1
四肢痛			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
背部痛			0	1	17%	1			0			0			0	1	4%	1
神経系障害	3	38%	4			0	1	17%	2	2	33%	2	5	71%	5	8	32%	9
頭痛	3	38%	3			0	1	17%	2	1	17%	1	3	43%	3	5	20%	6
錯感覚			0			0			0	1	17%	1	2	29%	2	3	12%	3
下肢静止不能症候群	1	13%	1			0			0			0			0			0
臨床検査	1	13%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	5	4	16%	8
心電図Q T延長			0	1	17%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	1	4	16%	4
心電図2相性T波			0			0			0			0	1	14%	2	1	4%	2
心電図T波逆転			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
心電図異常T波			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	13%	1			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - t\_aesoc\_3915.sas/t\_aesoc\_mdnon\_3915.txt

Module 2.7.6

AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, non-asian subjects

(continued)

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
感染症および寄生虫症	1	13%	1			0	1	17%	1	2	33%	2	2	29%	2	5	20%	5
鼻咽頭炎	1	13%	1			0	1	17%	1	1	17%	1	2	29%	2	4	16%	4
爪囲炎			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
血管障害			0	1	17%	1	1	17%	1			0			0	2	8%	2
血腫			0	1	17%	1			0			0			0	1	4%	1
静脈炎			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
精神障害			0			0	1	17%	1			0	1	14%	1	2	8%	2
不安			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
落ち着きのなさ			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
胃腸障害	1	13%	1			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
上腹部痛			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
下痢	1	13%	1			0			0			0			0			0
皮膚および皮下組織障害	1	13%	1			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
皮膚刺激	1	13%	1			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	13%	1			0			0			0			0			0
口腔咽頭痛	1	13%	1			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - t\_aesoc\_3915.sas/t\_aesoc\_mdnon\_3915.txt

**4: Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, single dose**

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.01 mg/kg NNC0195-0092			0.04 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.32 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	10			6			6			6			6			6			30		
Adverse Events	4	40%	5	2	33%	2	3	50%	6	3	50%	4	4	67%	10	4	67%	14	16	53%	36
神経系障害	2	20%	2	2	33%	2			0			0	4	67%	5	3	50%	4	9	30%	11
頭痛	2	20%	2	2	33%	2			0			0	4	67%	5	3	50%	4	9	30%	11
筋骨格系および結合組織障害	1	10%	1			0			0	3	50%	3	1	17%	3	3	50%	4	7	23%	10
筋肉痛			0			0			0	3	50%	3	1	17%	3	2	33%	2	6	20%	8
関節痛			0			0			0			0			0	2	33%	2	2	7%	2
背部痛	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	10%	1			0			0	1	17%	1	3	50%	4	4	13%	4	4	13%	5
全身性浮腫			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
注射部位紅斑			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
注射部位疼痛			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1	1	3%	1
浮腫			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
末梢性浮腫			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1	1	3%	1
注射部位血腫	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
胃腸障害			0			0	1	17%	2			0	1	17%	1			0	2	7%	3
悪心			0			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1
下痢			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
嘔吐			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
臨床検査	1	10%	1			0	1	17%	1			0			0	2	33%	2	3	10%	3
体重増加			0			0			0			0	2	33%	2	2	7%	2	2	7%	2
C-反応性蛋白増加			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1	1	3%	1
心電図QT延長	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
眼障害			0			0	1	17%	1	1	17%	1			0			0	2	7%	2
眼瞼浮腫			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
霧視			0			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

AE causality is based on judgement of investigators.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - t\_aesoc\_3915.sas/t\_aerel\_sd\_3915.txt

Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, single dose

(continued)

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.01 mg/kg NNC0195-0092			0.04 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.32 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
生殖系および乳房障害			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1			
勃起増強			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1			
皮膚および皮下組織障害			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1			
多汗症			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1			

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

AE causality is based on judgement of investigators.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - t\_aesoc\_3915.sas/t\_aerel\_sd\_3915.txt

**5: Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, japanese subjects**

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	8			6			6			6			6			24		
Adverse Events	2	25%	2			0			0			0	1	17%	2	1	4%	2
胃腸障害 下痢			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
神経系障害 錯感覚			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
臨床検査 心電図QT延長	2	25%	2			0			0			0			0			0
	2	25%	2			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

AE causality is based on judgement of investigators.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - t\_aesoc\_3915.sas/t\_aerel\_mdjap\_3915.txt



**6: Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, non-asian subjects**

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo		0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092			
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	8			6			6			6			7			25		
Adverse Events	2	25%	3	1	17%	1	4	67%	7	6	100%	20	7	100%	17	18	72%	45
一般・全身障害および投与部位の状態			0			0	1	17%	1	4	67%	8	3	43%	5	8	32%	14
末梢性浮腫			0			0			0	3	50%	4	2	29%	2	5	20%	6
注射部位紅斑			0			0			0			0	1	14%	3	1	4%	3
悪寒			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
顔面浮腫			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
注射部位刺激感			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
注射部位疼痛			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
疲労			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
筋骨格系および結合組織障害			0			0	1	17%	3	5	83%	8	2	29%	2	8	32%	13
関節痛			0			0	1	17%	2	3	50%	3			0	4	16%	5
筋肉痛			0			0			0	2	33%	3	2	29%	2	4	16%	5
関節腫脹			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
筋痙縮			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
四肢痛			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
臨床検査			0	1	17%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	5	4	16%	8
心電図QT延長			0	1	17%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	1	4	16%	4
心電図2相性T波			0			0			0			0	1	14%	2	1	4%	2
心電図T波逆転			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
心電図異常T波			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
神経系障害	2	25%	2			0	1	17%	1	2	33%	2	3	43%	3	6	24%	6
錯感覚			0			0			0	1	17%	1	2	29%	2	3	12%	3
頭痛	1	13%	1			0	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	1	3	12%	3
下肢静止不能症候群	1	13%	1			0			0			0			0			0
精神障害			0			0	1	17%	1			0	1	14%	1	2	8%	2
不安			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
落ち着きのなさ			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

AE causality is based on judgement of investigators.

Module 2.7.6

Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, non-asian subjects

(continued)

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
胃腸障害	1	13%	1			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
上腹部痛			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
下痢	1	13%	1			0			0			0			0			0
皮膚および皮下組織障害			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
皮膚刺激			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.

E is defined as the number of adverse events reported.

% is the percentage of exposed subjects having the event.

AE causality is based on judgement of investigators.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - t\_aesoc\_3915.sas/t\_aerel\_mdnon\_3915.txt

**7: Adverse events leading to withdrawal from trial product - randomised subjects, multiple dose, non-asian subjects**

Cohort/ Dose (mg/kg)/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (Y)/ BMI (kg/m <sup>2</sup> )	No.	Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class	Onset Date: Time	Study Day /Duration (days)	Recovered (Y/N)	Serious /MESI (Y/N)	Severity /Causality	Action Taken
4/0.24/201184	M/42/25.5	1	Biphasic t-wave changes lead v3 and v4/ 心電図2相性T波/ 臨床検査	08JAN13: 08:00	2/ 7	Y	N/ N	Mild/ POSSIBLE	NA
		2	T-wave negativity lead v3 and v4/ 心電図T波逆転/ 臨床検査	14JAN13: 10:51	8/ 8	Y	N/ N	Mild/ POSSIBLE	NA
		3	Biphasic t-wave changes in lead v5 and v6/ 心電図2相性T波/ 臨床検査	14JAN13: 10:51	8/ 3	Y	N/ N	Mild/ POSSIBLE	PRODUCT WITHDRAWN PERMANENT LY
4/0.24/201190	M/26/26.2	4	Common cold/ 鼻咽頭炎/ 感染症および寄生虫症	25JAN13: 10:00	19/ 8	Y	N/ N	Moderate/ UNLIKELY	PRODUCT WITHDRAWN PERMANENT LY

AE causality is based on judgement of investigators.

nn8640-3915/susae002\_20191119\_er - 20/11/2019 - l\_ae\_3915.sas/l\_aewtd\_mdnon\_3915.txt

## 2.7.6.2 NN8640-3947

## 2.7.6.2.1 臨床試験概要

Trial registration ID-number : NCT01706783	UTN : U1111-1125-7331 EudraCT number : 2011-005484-24
<b>治験の標題 :</b> 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) 患者を対象として、長時間作用型成長ホルモン (NNC0195-0092) 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 Norditropin NordiFlex 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	
<b>治験責任医師名 :</b> [REDACTED]	
<b>治験実施施設 :</b> デンマーク及びスウェーデンの 4 施設	
<b>公表文献 (引用文献) :</b> 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし。	
<b>治験期間 :</b> 最初の被験者の初回来院 : 2012 年 10 月 12 日 最後の被験者の最終来院 : 2013 年 11 月 18 日	<b>開発のフェーズ :</b> 第 1 相
<b>目的 :</b> <b>主要目的 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>AGHD患者 (男女) を対象とし、NNC0195-0092の週1回、反復皮下投与の安全性及び忍容性を Norditropin NordiFlexの1日1回皮下投与と比較して評価する</li> </ul> <b>副次的目的 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>AGHD患者 (男女) を対象とし、NNC0195-0092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。</li> <li>NNC0195-0092の週1回、反復皮下投与の局所忍容性 (注射部位反応) をNorditropin NordiFlexの1日1回皮下投与と比較する。</li> </ul>	
<b>治験方法 :</b> 本試験は、NNC0195-0092 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、反復投与、用量漸増、逐次投与試験であった。 本試験は、スクリーニング前来院 (来院 0 : 同意取得、来院 1 の 1 日以上前)、スクリーニング来院 (来院 1 : 本試験への組み入れに関し、AGHD 患者の適格性確認)、これまでのヒト成長ホルモン (hGH) 補充療法で得られている IGF-I 濃度を測定する来院 (来院 2)、無作為割り付け (来院 3) 前の 14 (+2) 日間の成長ホルモン (GH) wash-out 期間、治験実施医療機関に 3 泊入院する 2 回の投与来院 (来院 3 及び 9) とその後の 4 日間の通院 (来院 4~7 及び 10~13)、外来での 2 回の投与来院 (来院 7 及び 8)、ならびに試験終了時来院 (来院 14) から構成された。 4 用量 (0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg) の NNC0195-0092 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。各コホートにおいて、被験者は、NNC0195-0092 の週 1 回反復投与 (6 例) 又は Norditropin NordiFlex 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。各用量で安全性評価を実施した。前の用量の安全性が確認された後に、次の用量へ移行した。Norditropin NordiFlex 投与に割り付けられた被験者は、Norditropin NordiFlex の 1 日 1 回投与を 28 日間実施した。Norditropin NordiFlex の用量は、各被験者が wash-out 期間の前 3 ヶ月間に投与した hGH 製剤の 1 日用量と同量とした。 NNC0195-0092 及び hGH に対する抗体の分析に用いる血液検体は、ベースライン、Day 29 (最終投与から 168 時間後) 及び試験終了時 (Day 29 から 2 週間後) に採取した。NNC0195-0092 の 1 回目及び 4 回目の投与後に、安全性に関する臨床検査、薬物動態及び薬力学的作用を評価するための採血を 7 日間行った。	

**計画及び解析された被験者数：**

- 予定被験者数：AGHD 患者 32 例
  - 無作為割り付け被験者数：AGHD 患者 35 例（NNC0195-0092 投与 26 例、Norditropin NordiFlex 投与 9 例）
  - 治験薬の投与を受けた被験者数：AGHD 患者 34 例（NNC0195-0092 投与 26 例、Norditropin NordiFlex 投与 8 例）
  - 解析対象被験者数：AGHD 患者 34 例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団に含まれた。
  - 試験完了被験者数：AGHD 患者 30 例（NNC0195-0092 投与 22 例、Norditropin NordiFlex 投与 8 例）
  - 中止・脱落した被験者数：AGHD 患者 5 例（NNC0195-0092 投与 4 例、Norditropin NordiFlex 投与 1 例）
- 2 例は、有害事象〔「胃腸炎」（NNC0195-0092 0.02 mg/kg 群の 1 例：重篤な有害事象、因果関係「なし」）、「体重増加」及び「浮腫」（NNC0195-0092 0.08 mg/kg 群の 1 例：軽度、因果関係「あり」）〕により試験を中止した。両被験者ともに、当該有害事象から回復した。1 例は中止基準に該当したため試験を中止し（NNC0195-0092 0.12 mg/kg 群：6.4 週に投与日除外基準に抵触）、2 例はその他の理由により試験を中止した（NNC0195-0092 0.04 mg/kg 群の 1 例：1.1 週に同意撤回、Norditropin NordiFlex 群の 1 例：採血困難）。中止症例は 5 つの群で均等に分布しており、各群で 1 例ずつが試験を中止した。
- 計 26 例が NNC0195-0092 の投与を受けた（2 つの用量では、7 例が NNC0195-0092 の投与を受けた）：0.02 mg/kg（7 例）、0.04 mg/kg（6 例）、0.08 mg/kg（6 例）、0.12 mg/kg（7 例）。

**診断及び主要な組入れ基準：**

診断：成長ホルモン分泌不全症（GHD）

- 試験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について文書による同意が得られている
- 「Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with GHD」での定義に準じた AGHD 患者（男女）
- GH 補充療法を 3 ヶ月以上受けている
- BMI：18.0 kg/m<sup>2</sup> 以上、35.0 kg/m<sup>2</sup> 以下
- 年齢：20 歳以上、70 歳以下

**被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：**

NNC0195-0092 は、週 1 回皮下投与のための、長時間作用型ヒト成長ホルモン（hGH）アナログである。NNC0195-0092 の投与は、1 週間の投与間隔を空けて 4 回実施した（Day 1、8、15 及び 22）。すべての投与は、大腿部の皮膚をつまんだ箇所への皮下注射により行われた。局所忍容性のフォローアップのため、投与に先立って注射部位にペンで印を付けた。

ロット番号は [REDACTED] であった。

各用量段階の投与量（mg/kg）の平均は、予定された用量と一致していた。大部分の被験者は、予定された 4 回の NNC0195-0092 の投与を受けた。各用量で 1 例ずつが試験を中止し、これらの被験者は予定された 4 回の NNC0195-0092 の投与を完了しなかった（3 例は 1 回の投与、1 例は 3 回の投与）。

**投与期間：**

曝露期間の平均は、NNC0195-0092 投与では 25～27 日、Norditropin NordiFlex 投与では 28 日であった。全体的な曝露量は、NNC0195-0092 投与では 0.4～0.5 人・年及び Norditropin NordiFlex 投与では 0.6 人・年であった。

**対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：**

Norditropin NordiFlex の 1 日 1 回、28 日間皮下投与。Norditropin NordiFlex の用量は、各被験者が wash-out 期間の前 3 ヶ月間に投与した hGH 製剤の 1 日用量と同量とした。

すべての投与は、NordiFlex ペン型注入器を用いて、大腿部の皮膚をつまんだ箇所への皮下注射により行われた。局所忍容性のフォローアップのため、投与に先立って注射部位にペンで印を付けた。

ロット番号は [REDACTED] であった。

Norditropin NordiFlex の 1 日 1 回投与は計 27～28 回行われた。

<p><b>評価基準：薬物動態及び薬力学的作用</b></p> <p><u>薬物動態</u>  薬物動態に関するエンドポイントは、NNC0195-0092 の 1 回目及び 4 回目の投与後の NNC0195-0092 の血清中プロファイル、又は Norditropin NordiFlex の 1 回目（Day 1）及び Day 22 での投与後の血清中プロファイルに基づき算出した。  薬物動態に関するエンドポイント：AUC<sub>0-168h</sub>（NNC0195-0092 投与のみ）、AUC<sub>0-24h</sub>（Norditropin NordiFlex 投与のみ）、AUC（初回投与後のみ）、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>、MRT、CL/f、V<sub>d</sub>/f 及び R<sub>acc</sub></p> <p><u>薬力学的作用</u>  薬力学的作用に関するエンドポイントは、NNC0195-0092 の 1 回目及び 4 回目の投与後の IGF-I 及び IGFBP-3 の血清中プロファイル、又は Norditropin NordiFlex の 1 回目（Day 1）及び Day 22 での投与後の IGF-I 及び IGFBP-3 の血清中プロファイルに基づき算出した。  IGF-I：AUC<sub>0-168h</sub>、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、168 時間におけるΔIGF-I（IGF-I 濃度のベースラインからの変化量）、168 時間における IGF-I SD スコア及び C<sub>max</sub> SD スコア  IGFBP-3：AUC<sub>0-168h</sub>、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、168 時間におけるΔIGFBP-3（IGFBP-3 濃度のベースラインからの変化量）及び 168 時間における IGFBP-3 SD スコア及び C<sub>max</sub> SD スコア  ΔIGF-I 及び ΔIGFBP-3 については、投与後の値とベースラインの値（初回投与前の最後の測定値）の差と定義した。最終投与では、投与後の値は最終投与後 168 時間に測定された値とした。</p>
<p><b>評価基準：安全性</b></p> <p><u>プライマリーエンドポイント（安全性）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の初回投与から Day 49 までの有害事象の発現頻度</li> </ul> <p><u>その他のエンドポイント（安全性）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>身体所見</li> <li>体重、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化</li> <li>安全性に関する臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、空腹時血糖値及び空腹時インスリン）のベースラインからの変化</li> <li>抗 NNC0195-0092 抗体及び抗 hGH 抗体</li> </ul> <p><u>その他</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治験薬の初回投与から Day 49 までの注射部位反応の発現件数</li> </ul>
<p><b>統計手法：</b></p> <p>4 つの用量コホートそれぞれで、8 例の AGHD 患者が投与を受けることとした（NNC0195-0092 投与 6 例及び Norditropin NordiFlex 投与 2 例）。なお、NNC0195-0092 の 0.02 及び 0.12 mg/kg の用量では、7 例が NNC0195-0092 の投与を受けた（計画及び解析された被験者数の項参照）。</p> <p>正式な検出力の算出はしていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最大の解析対象集団：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</li> <li>安全性解析対象集団：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者</li> </ul> <p>主要目的及び局所忍容性の比較に関する副次的目的のいずれかに関連するプライマリーエンドポイント及びすべての補足的セカンダリーエンドポイントの解析は、安全性解析対象集団に基づき実施した。その他すべてのエンドポイントの解析は、最大の解析対象集団に基づき実施した。実際に受けた用量が解析に使用された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Norditropin NordiFlex の投与を受けた被験者は、用量コホートに関係なく、1 つの群として併合した。</li> <li>エンドポイントの評価は、主に要約及び一覧を用いて記述的に行った。薬物動態パラメータの 95%信頼区間は、対数変換したデータに正規分布を仮定して算出した。濃度-時間推移曲線は、個々の被験者及び平均の推移として提示した。</li> </ul>
<p><b>被験者背景：</b></p> <p>計 34 例（男性 25 例及び女性 9 例）の AGHD 患者について検討した。33 例は白人、1 例はその他（白人／ア</p>

フリカ人)と報告された。本試験はデンマーク (27例、79%)及びスウェーデン (7例、21%)で実施した。すべての被験者について、民族は「非ヒスパニック/ラテン系」と報告された。すべての群を通じた年齢の平均の範囲は43~57歳(最小~最大:21~69歳)であった。なお、NNC0195-0092 0.12 mg/kg群の年齢の平均は43歳であった(年齢の中央値は35歳)。性別及び用量群を通じた体重の平均は82.3 kg(最小~最大:54~121 kg)であり、BMIの平均は27.1 kg/m<sup>2</sup>(最小~最大:20~35 kg/m<sup>2</sup>)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。内分泌障害(下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症等)及び心血管障害に関連する疾患(高血圧等)が高頻度に認められた。NNC0195-0092群の26例中7例(0.04 mg/kg群2例、0.08 mg/kg群3例及び0.12 mg/kg群2例)で尿崩症が報告された。糖尿病は2例(0.04 mg/kg群及びNorditropin NordiFlex群)で報告された。その他に、用量群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。ベースラインで用量群間を比較する統計解析は実施していない。

#### 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、最大の解析対象集団(NNC0195-0092群26例及びNorditropin NordiFlex群8例)に基づいている。

#### 薬物動態の要約

AGHD患者におけるNNC0195-0092の反復皮下投与後の薬物動態パラメータを検討した：

- 反復投与後、血清中NNC0195-0092濃度の平均は用量依存的に増加した。4回目の投与後の平均血清中濃度の経時推移(log-scale)を図1に示す。
- 反復投与後のNNC0195-0092のAUC<sub>0-tau</sub>及びC<sub>max</sub>の平均は用量依存的に大きくなり、用量比例性が示された。

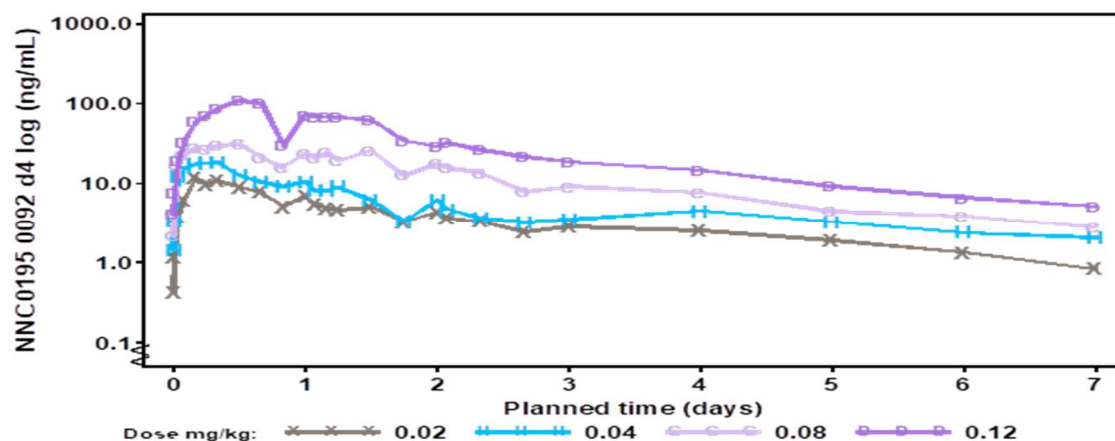


図1 平均血清中 NNC0195-0092 濃度の経時推移 (log-scale) -4 回目の投与後 (Week 4) -AGHD 患者

#### 薬力学的作用の要約

AGHD患者におけるNNC0195-0092の反復皮下投与後の薬力学的作用パラメータを検討した：

- 検討した NNC0195-0092 のすべての用量 (0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg) で IGF-I 濃度が増加し、用量依存的な IGF-I 反応がみられた。4 回目の投与後 (Day 22) の平均 IGF-I 濃度 (ng/mL) の経時推移を図 2 に示す。この用量反応は AUC<sub>0-168h</sub> 及び C<sub>max</sub> に反映されていた。
- NNC0195-0092 (0.02 及び 0.04 mg/kg) の週 1 回投与後の IGF-I 反応と Norditropin NordiFlex の 1 日 1 回投与後の IGF-I 反応は同様であると考えられる。NNC0195-0092 の 0.02 及び 0.04 mg/kg の各用量と Norditropin NordiFlex の間に、それぞれ統計的な有意差はみられなかった [比=1 に対する検定 (探索的な解析)]。
- 平均 IGF-I の経時推移から、NNC0195-0092 は週 1 回投与に適していることが示唆された。0.08 mg/kg までの用量において、臨床的に意味のある IGF-I 反応がみられた。
- NNC0195-0092 (0.02 及び 0.04 mg/kg) の週 1 回投与後及び Norditropin NordiFlex 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。0.08 mg/kg では、IGF-I SD スコアのピークが+2 を超えていた。0.12 mg/kg では、IGF-I SD スコアは薬理学的な範囲を超えていた。平均 IGF-I SD スコアの経時推移を図 3 に示す。

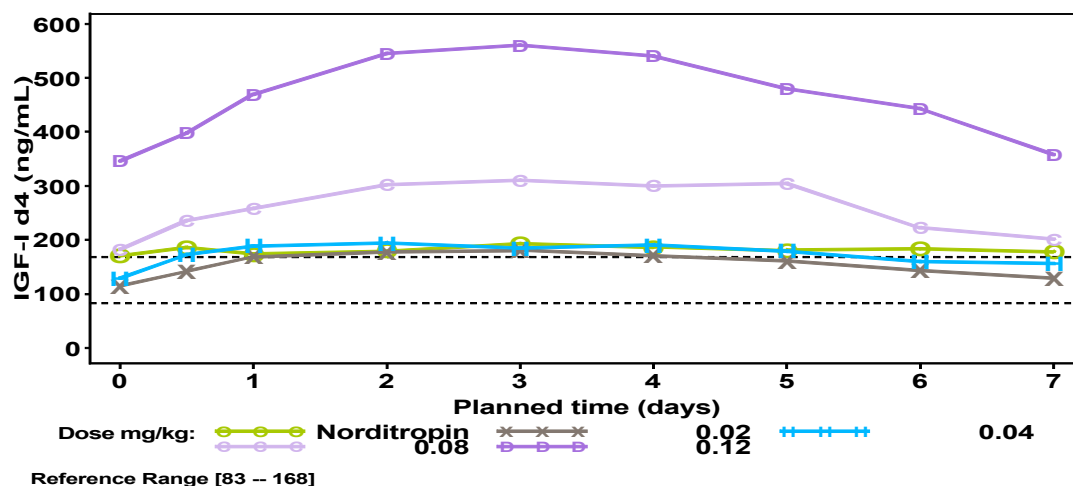


図 2 用量別の平均 IGF-I 濃度 (ng/mL) の経時推移-4 回目の投与後 (Week 4) -AGHD 患者

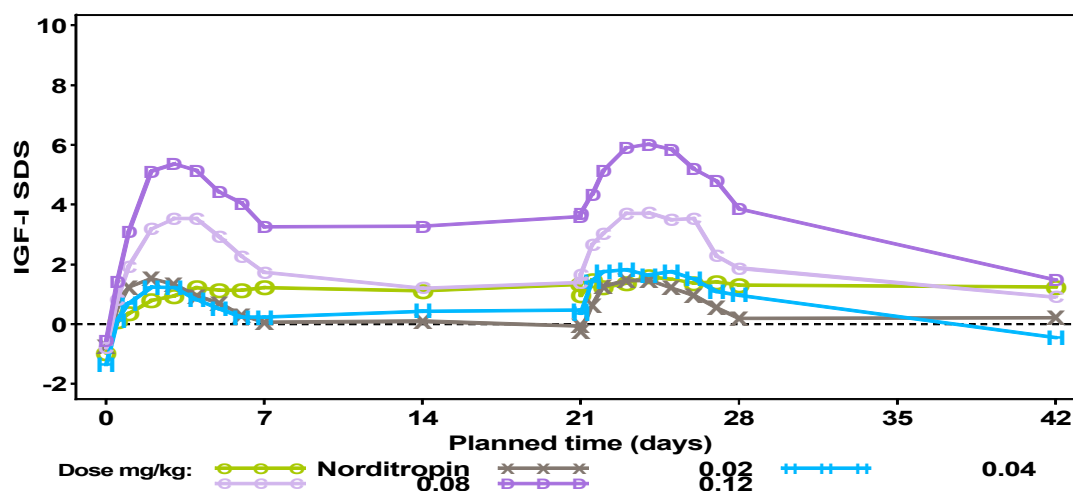


図 3 用量別の平均 IGF-I SD スコアの経時推移-AGHD 患者

- 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。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-168h</sub>に基づくと、NNC0195-0092の0.02、0.04及び0.08 mg/kgの各用量とNorditropin NordiFlexの間に、それぞれ統計的な有意差はみられなかった。

#### 安全性の結果：

安全性データは、安全性解析対象集団（NNC0195-0092 群 26 例及び Norditropin NordiFlex 群 8 例）に基づいている。予想されたとおり、各用量群の投与量の平均は、用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）と一致していた。

- 検討した NNC0195-0092 のすべての用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）において、AGHD 患者に対する NNC0195-0092 週 1 回の反復皮下投与の忍容性は良好であり、臨床的に問題となる安全性上及び局所忍容性の懸念は認められなかった。



- 0.08 mg/kg 群の男性被験者 2 例で軽度～中等度の浮腫が認められたため、中間用量である 0.12 mg/kg を最終用量とした。
- AGHD 患者に対する NNC0195-0092 の週 1 回の反復皮下投与後に死亡は報告されなかった。NNC0195-0092 投与後に、4 例において 5 件の重篤な有害事象が報告された。すべての被験者がこれらの重篤な有害事象から回復した。
  - 0.02 mg/kg 群：「胃腸炎」（因果関係「なし」）、「国際標準比減少」（因果関係「可能性あり」）
  - 0.04 mg/kg 群：「敗血症」（因果関係「なし」、生命を脅かす事象）、「心房細動」（因果関係「なし」）
  - 0.12 mg/kg 群：「腎癌」（因果関係「なし」）  
因果関係は治験責任医師の判定に基づく
- NNC0195-0092 群の 2 例が有害事象により試験を中止した。両被験者ともに、当該有害事象から回復した。
  - 0.02 mg/kg 群：「胃腸炎」（重篤な有害事象、因果関係「なし」）
  - 0.08 mg/kg 群：「体重増加」、「浮腫」（非重篤な有害事象、重症度「軽度」、因果関係「あり」）
- NNC0195-0092 の反復投与後に 18 例（69%）79 件の有害事象が報告され、Norditropin NordiFlex の 1 日 1 回投与後に 5 例（63%）8 件の有害事象が報告された。大部分の有害事象は 1 例又は 2 例で 1 件ずつ報告されたものであり、重症度は軽度（76%）又は中等度（18%）であった。全体の 1/3 の有害事象は、治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と治験責任医師により判定された（0.02 mg/kg 群 1 件、0.08 mg/kg 群 7 件、0.12 mg/kg 群 16 件）。因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象のうち、高頻度に報告された事象は以下の通りであった：「体重増加」（5 例 6 件）、「血中ブドウ糖増加」（4 例 5 件）、「浮腫」（3 例 3 件）及び「末梢性浮腫」（1 例 2 件）。
- 用量依存的な有害事象の発現頻度の増加及び重症度の悪化がみられた。有害事象の発現頻度は、NNC0195-0092 の高用量（0.08 及び 0.12 mg/kg）で最も多かった。いくつかの事象は、GH 製剤でよく知られている有害事象であった（すなわち、「末梢性浮腫」及び「体重増加」）。
- 有害事象を発現した被験者の割合は、NNC0195-0092（0.02～0.08 mg/kg）群と Norditropin NordiFlex 群で同様であった。
- AGHD 患者において、NNC0195-0092 投与後に抗 NNC0195-0092 抗体は検出されなかった。また、Norditropin NordiFlex 投与後に抗 hGH 抗体は検出されなかった。
- NNC0195-0092 の空腹時血糖値に対する明らかな影響はみられなかった。空腹時インスリンの平均は概して基準範囲内であった。空腹時インスリンの変化がみられたが、GH 製剤の投与時に予想される範囲内であった。
- バイタルサイン及び身体所見について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- 臨床的に問題となる局所忍容性の懸念はみられなかった。NNC0195-0092 群で 2 件の注射部位反応（0.04 mg/kg 群：青色変色、0.12 mg/kg 群：発赤）が報告されたが、両事象ともに重症度は軽度であった。


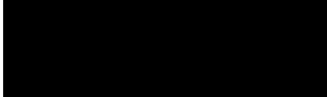
#### 全体の結論：

- AGHD 患者において、検討した NNC0195-0092 のすべての用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.12 mg/kg）の反復皮下投与の忍容性は良好であり、重大な安全性上の問題及び臨床的に問題となる局所忍容性の懸念は認められなかった。
- AGHD 患者における反復皮下投与後に、血清中 NNC0195-0092 濃度の平均は用量依存的に大きくなった。同様に、NNC0195-0092 の AUC<sub>0-168h</sub> 及び C<sub>max</sub> の平均についても用量依存的に大きくなり、用量比比例性が示された。
- 用量依存的な IGF-I 反応がみられた。平均 IGF-I の経時推移から、NNC0195-0092 は週 1 回投与に適していることが示されている。0.08 mg/kg までの用量において、臨床的に意味のある IGF-I 反応がみられた。
- NNC0195-0092（0.02 及び 0.04 mg/kg）の週 1 回投与後の IGF-I 反応と Norditropin NordiFlex の 1 日 1 回投与後の IGF-I 反応は同様であると考えられる。IGF-I 反応について、NNC0195-0092（0.02 及び 0.04 mg/kg）と

Norditropin NordiFlexの間に統計的な有意差はみられなかった。

## 2.7.6.3 NN8640-4237

## 2.7.6.3.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
有効成分名： [ <sup>3</sup> H]-ソマプシタン B 7.5 mg/mL	
Trial ID： NN8640-4237	
Trial registration ID-number： NCT02962440	UTN：U1111-1178-1251 IND number：Not applicable EudraCT number：2016-000096-24
治験の標題： 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	
治験責任医師名：  The Netherlands	
治験実施施設： 本試験はオランダの1施設で実施された。  The Netherlands	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし。	
治験期間： 試験開始日：2016年11月14日 試験終了日：2017年1月11日	開発のフェーズ： 第1相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2017年6月7日時点での臨床データベースに基づいている。	
報告日： 2017年10月13日	
目的： 主要目的： <ul style="list-style-type: none"> <li>健康男性被験者に[<sup>3</sup>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。</li> </ul> 副次的目的： <ul style="list-style-type: none"> <li>健康男性被験者に[<sup>3</sup>H]-ソマプシタンを単回皮下投与後の[<sup>3</sup>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。</li> <li>健康男性被験者に[<sup>3</sup>H]-ソマプシタンを単回皮下投与後のソマプシタンの安全性及び忍容性を評価する。</li> </ul>	

**治験方法：**

本試験は、健康男性被験者にトリチウム<sup>[3H]</sup>標識ソマプシタン [6 mg/540 μCi (20 MBq)] を単回皮下投与し、<sup>[3H]</sup>-ソマプシタン関連物質の吸収、代謝及び排泄 (AME) を検討する1施設、非盲検試験であった。組み入れ予定被験者数は合計7例であった。被験者は、年齢45歳以上64歳以下、BMI 20.0 kg/m<sup>2</sup>以上29.9 kg/m<sup>2</sup>以下の健康な成人男性とした。

被験者は、以下の通り治験実施医療機関に最高で5回通院した：スクリーニング来院 (来院1)、Day -1 からDay 15までの16日間治験実施医療機関に入院 (15泊) する投与来院 (来院2)、薬物動態及び安全性評価来院 (来院3：Day 21~22、及び来院4：Day 28~29)、事後調査来院 (来院5：Day 35~36)。

すべての被験者が同日に投与を受けた (来院2のDay 1)。投与後、被験者は治験実施医療機関に15日間入院した (来院2)。その後、週1回の24時間観察 (来院3及び4) のため、投与後35日目 (来院5) まで治験実施医療機関に通院した。1日の尿中及び糞中の放射能排泄量を測定し、来院5の前 (すなわちDay 15、22又は29) に放射能排泄量が規定の終了基準に達した場合、追加の24時間検体採取来院は実施せず、外来で事後調査来院を実施することとした。

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<sup>[3H]</sup>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<sup>[3H]</sup>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。<sup>[3H]</sup>-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、<sup>[3H]</sup>-ソマプシタン関連物質の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 (代謝物プロファイルの分析結果は本報告には含まなかった)。

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<sup>[3H]</sup>-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。前回の採取時点で終了基準に満たなかった場合のみ、Day 15の後に (すなわちDay 22、29及び36に) 血液検体を採取することとした。各被験者の合計試験期間はスクリーニング (来院1) から事後調査 (来院5) まで、最長9週間であった。

**計画及び解析された被験者数：**

健康男性被験者7例に<sup>[3H]</sup>-ソマプシタン 540 μCi/20 MBq を含有するソマプシタン 6 mg を単回皮下投与した。

**診断及び主要な組み入れ基準：****主な選択基準：**

- 男性、年齢：45歳以上、64歳以下 (同意取得時点)
- BMI：20.0 kg/m<sup>2</sup>以上、29.9 kg/m<sup>2</sup>以下
- 既往歴及び身体所見、ならびにスクリーニング来院で実施したバイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果に基づき、治験責任医師が概ね健康と判断した被験者

**主な除外基準：**

- 本人又はそのパートナーが適切な避妊法 (現地の法規制又は慣行により要求される適切な避妊手段) を使用する意思がない、又は投与後最低4ヵ月間の精子提供を控える意思がない生殖可能年齢の男性。容認される避妊の形態としては、完全な禁欲、避妊手術、被験者による性交中のコンドーム使用、又はパートナーによる適切な避妊法の実施などがある (妊娠のリスクは1%未満でなければならない)。
- スクリーニング前14日以内に処方薬、あるいは漢方薬/薬用植物製剤や非常用のビタミン剤を含む非処方薬を使用した場合。なお、パラセタモールは投与の24時間前までであれば随時使用を可とした。
- 過去30日間に25 mLを超える採血をした、あるいはスクリーニング前90日以内に400 mLを超える全血又は血漿の献血をした場合。
- 排便パターンが一定でない、又は排便が2日に1回未満の場合。

<b>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b>			
<b>治験薬</b>	<b>用量</b>	<b>ロット番号</b>	<b>有効期限</b>
[ <sup>3</sup> H]-ソマプシタン B 7.5 mg/mL	6.0 mg	██████████ <sup>3</sup> H-ソマプシタン	2016年12月9日
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ソマプシタン 15 mg/1.5 mL、皮下投与、注射液、1.5 mLカートリッジ</li> <li>● ソマプシタンプラセボ、皮下投与、注射液、1.5 mLカートリッジ</li> <li>● 放射標識したソマプシタン：[<sup>3</sup>H]-ソマプシタン原薬液、7.5～12.5 mg/mL（目標：9.5 mg/mL）、1.5 mLカートリッジ</li> </ul> <p>治験薬の最終製剤は、治験実施機関で[<sup>3</sup>H]-ソマプシタン原薬、ソマプシタン製剤15 mg/1.5 mL及びソマプシタンプラセボを混合後、滅菌ろ過することにより作製した。治験薬の作製は医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）に準拠した。治験薬の交付前に最終製剤の正確な濃度及び放射能含量を測定した。</p>			
<b>投与期間：</b>			
治験薬投与後最長 35 日間。			
<b>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b>			
本試験は 1 群の試験であり、対照薬を使用していない。			
<b>評価基準：有効性</b>			
<u>プライマリーエンドポイント</u>			
プライマリーエンドポイントは、治験薬投与後 35 日間に尿中、糞中及び呼気中に排泄された総放射能（投与量に対する割合）とした。			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● [<sup>3</sup>H]-ソマプシタン関連物質の尿中総排泄量（投与量に対する割合）</li> <li>● [<sup>3</sup>H]-ソマプシタン関連物質の糞中総排泄量（投与量に対する割合）</li> <li>● [<sup>3</sup>H]-ソマプシタン関連物質の呼気中総排泄量（投与量に対する割合）</li> </ul> <p>[<sup>3</sup>H]-物質の尿中及び糞中排泄量は 24 時間間隔で測定し、[<sup>3</sup>H]-ソマプシタン関連物質の呼気中の排泄量は 3 分間隔で測定した。</p>			
<u>薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント</u>			
薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイントは、治験薬の初回投与から Day 36（最終来院）までのデータに基づき計算した。			
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 投与した[<sup>3</sup>H]標識の総回収率（尿、糞及び呼気の合計）</li> <li>● [<sup>3</sup>H]-ソマプシタン関連物質の全血／血漿比</li> <li>● 全血、血清、血漿及び凍結乾燥血漿中[<sup>3</sup>H]-ソマプシタン関連物質ならびに血清中ソマプシタンの薬物動態パラメータ <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0～168 時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>0-168h</sub>）</li> <li>- 0～定量可能な最終時点までの濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>0-t</sub>）</li> <li>- 0～無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>0-inf</sub>）</li> <li>- 最高血中濃度（C<sub>max</sub>）</li> <li>- 最高血中濃度到達時間（t<sub>max</sub>）</li> <li>- 終末相半減期（t<sub>1/2</sub>）</li> </ul> </li> <li>● その他の血清中ソマプシタンの薬物動態パラメータ <ul style="list-style-type: none"> <li>- クリアランス（CL/F）</li> <li>- 終末相における見かけの分布容積（V<sub>d</sub>/F）</li> </ul> </li> </ul> <p>血漿中、尿中及び糞中の主なソマプシタン代謝物はラジオクロマトグラフィーにより評価する。</p>			
<b>評価基準：安全性</b>			
安全性の評価は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見及び体重を含む。			
安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイントは、治験薬の初回投与から Day 36 までの有害事象の発現頻度ならびに治験薬の初回投与から Day 36 までの血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、バイタル			

サイン、心電図、身体所見及び体重の変化とした。

#### 統計手法：

正式な検出力の算出は行っていないが、7例は AME 試験で標準的な被験者数の範囲内であり、治験薬の動態を良好に予測できると考えられた。

最大の解析対象集団：治験薬の投与を1回受けたすべての被験者。

安全性解析対象集団：治験薬の投与を1回受けたすべての被験者。

最大の解析対象集団と安全性解析対象集団は同一の集団であり、全7例の被験者を2つの解析対象集団に含めた。薬物動態に関するプライマリーエンドポイント及び補足的セカンダリーエンドポイントは最大の解析対象集団を用いて解析した。安全性に関するセカンダリーエンドポイントは安全性解析対象集団を用いて検討した。

プライマリーエンドポイント： $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の総放射エネルギーに関するエンドポイントを採取時点ごとに要約し、被験者別及び平均の推移曲線を提示した。累積プロファイルも平均及び被験者ごとに提示し、未処理糞／尿及び乾燥糞／尿検体を同じ図に記載した。平均累積量の計算にあたり、最終来院後の累積量は、最後に得られた累積量を用いて補完した。

薬物動態に関するエンドポイント：投与した $^3\text{H}$ 標識の総回収率は、未処理尿検体中、未処理糞検体中及び呼気中に排泄された累積量の合計として算出して採取時点ごとに要約し、さらに被験者別及び平均の推移曲線を提示した。平均総回収率の計算にあたり、最終来院後の総回収率は、最後に得た総回収率を用いて補完した。

治験薬投与後の全血、血清、血漿及び凍結乾燥血漿中の $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質プロファイルならびに血清中ソマプシタンプロファイルに基づき、薬物動態に関するエンドポイントの評価も実施した。血漿、血清及び全血の $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の濃度及び全血／血漿比を採取時点ごとに要約し、被験者別及び平均プロファイルをグラフで提示した。薬物動態に関するエンドポイント（AUC、 $C_{\text{max}}$ 、 $t_{\text{max}}$ 、 $t_{1/2}$ 、CL/F 及び  $V_z/F$ ）はノンコンパートメント解析により $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質又はソマプシタンの「濃度対時間」データから導出した。エンドポイントは記述統計量により評価した。

すべての安全性に関するセカンダリーエンドポイントは、記述統計量を用いて評価した。

#### 被験者背景：

被験者7例は健康な男性被験者であり、そのうち6例（85.7%）は白人で、非ヒスパニック／ラテン系であった。1例（14.3%）の人種は「その他」（白人及びアメリカンインディアン）に分類され、ヒスパニック／ラテン系であった。平均年齢は53.7歳、平均体重は84.3 kg、平均 BMI は25.1 kg/m<sup>2</sup>であった。

#### 有効性の結果：

Day 15に4例、Day 22に1例（Day 29にも評価を実施）、Day 29に2例（Day 22の評価は実施せず）が終了基準を満たした。

#### プライマリーエンドポイント

- 尿中の $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の総排泄量の被験者別の推移曲線は、未処理尿及び乾燥尿検体と同様であった。投与後、 $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の総排泄量は7例すべてで増加した。未処理尿及び乾燥尿検体における $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の排泄量が最大に達した時期は、投与後3日（Day 4）が5例、投与後4日（Day 5）が1例、投与後3日及び5日（それぞれDay 4及び6）が1例であった。尿中の $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の総排泄量に関して、未処理尿及び乾燥尿検体の差はごくわずかであった。
- 未処理尿及び乾燥尿検体中に排泄された $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の平均累積量は、投与後28日（Day 29）の時点で、それぞれ投与量の80.9%及び79.4%であった。
- 未処理糞及び乾燥糞検体中における $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の総排泄量の被験者別の推移曲線では、未処理尿及び乾燥尿検体における $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の被験者別の推移曲線と比較して、大きな被験者間変動が認められた。糞中の $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の総排泄量の被験者別の推移曲線は、未処理糞及び乾燥糞検体と同様であった。投与後、未処理糞及び乾燥糞検体における $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の総排泄量は7例すべてで増加し、 $^3\text{H}$ -ソマプシタン関連物質の排泄量が最大に達した時期は、投与後4日（Day 5）が4例、投与後5日（Day 6）が1例、投与後6日（Day 7）が2例であった。未処

理尿及び乾燥尿検体と比較して糞検体では、遅い採取時点で最大の $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質総排泄量に達し、数値は小さかった。糞中の $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の総排泄量に関して、未処理糞及び乾燥糞検体の差はごくわずかであった。

- 未処理糞及び乾燥糞検体中に排泄された $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の平均累積量は、投与後 28 日 (Day 29) の時点で、それぞれ投与量の 12.9%及び 12.8%であった。
- 呼気中の $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の総排泄量 (3 分間で採取した量) の被験者別の推移曲線から、7 例とも初期の時点で呼気中に $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質が排泄されなかったことが示され、投与後 2 日 (Day 3) まで $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の総排泄量は確認されなかった。呼気中の $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の排泄が最初に確認された時点は 7 例とも投与後 5 日 (Day 6) であった。尿中及び糞中の場合は $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質総排泄量の採取間隔が 24 時間であったのに対し、呼気中では 3 分間であったため、呼気中の $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の総排泄量の数値は尿中及び糞中より少ないことに注意する必要がある。
- 呼気中に排泄された $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の平均累積量は、投与後 28 日 (Day 29) の時点で、投与量の 0.19%であった。

#### 薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント

- 投与後 28 日 (Day 29) までの $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の平均総回収率は、投与量の 94.0% (範囲: 90.8~103.5%) であった。 $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の大部分は尿中に排泄され、一部は糞中に排泄され、呼気中にはほとんど排泄されなかった。
- 未処理血漿及び乾燥血漿検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の被験者別の推移曲線から、プロファイルの最初の部分 (ピーク時を含む) の曝露量は同程度であるが、消失相に入ると未処理血漿検体でやや大きかった。これは、未処理血漿と乾燥血漿検体の  $C_{\max}$  及び  $t_{\max}$  が同程度であること、ならびに未処理血漿検体の  $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-t}$  及び  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  が乾燥血漿検体より大きいことと一致した。
- 未処理血漿及び乾燥血漿検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の被験者別の推移曲線で、5 例は初期の採取時点の範囲内でピークが 2 つ認められ、2 例は初期の採取時点の範囲内でピークが 1 つ認められた。未処理血漿及び乾燥血漿検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質濃度は投与後 7 例とも増加し、1 例は投与後 12 時間 (Day 1) に  $C_{\max}$  に達し、2 例は投与後 16 時間 (Day 2)、3 例は投与後 32 時間 (Day 2) に達した。1 例に関しては、乾燥血漿検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の  $C_{\max}$  到達時間は投与後 16 時間 (Day 2)、未処理血漿検体では投与後 32 時間 (Day 2) であった。全 7 例の $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の  $C_{\max}$  は、未処理血漿検体で 49.6~233.0 ng Eq/mL、乾燥血漿検体で 54.1~232.0 ng Eq/mL の範囲であった。未処理血漿及び乾燥血漿検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の被験者別の推移曲線に大きな被験者間変動が認められた。
- 未処理血漿及び乾燥血漿検体では、 $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の被験者別の推移曲線のほとんどで 2 つのピークが認められたが、乾燥全血検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の被験者別の推移曲線では、7 例とも初期の採取時点の範囲内で 1 つのピーク (最高濃度に相当) が認められた。これは、未処理血漿及び乾燥血漿検体に比べて、乾燥全血検体の採取時点が少なかったためと考えられる。投与後、乾燥全血検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質濃度は増加し、6 例は投与後 1 日 (Day 2) 以内に、1 例は投与後 3 日 (Day 4) 以内に  $C_{\max}$  に達した。全 7 例の  $C_{\max}$  は 13.8~103.0 ng Eq/mL の範囲であった。
- 未処理血漿及び乾燥血漿検体では、 $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の被験者別の推移曲線のほとんどで 2 つのピークが認められたが、乾燥血清検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の被験者別の推移曲線では、7 例とも初期の採取時点の範囲内で 1 つのピーク (最高濃度に相当) が認められた。これは、未処理血漿及び乾燥血漿検体に比べて、乾燥血清検体の採取時点が少なかったためと考えられる。乾燥血漿検体と乾燥血清検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質に大きな差は認められなかった。投与後、乾燥血清検体における $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質濃度は増加し、6 例は投与後 1 日 (Day 2) 以内に、1 例は投与後 3 日 (Day 4) 以内に  $C_{\max}$  に達した。全 7 例の  $C_{\max}$  は 21.1~168.0 ng Eq/mL の範囲であった。
- 全血/血漿比の被験者別の推移曲線から、投与後 7 例すべての全血/血漿比が上昇したことが示された。採血期間中、全 7 例の $^3\text{H}$ -ソマブシタン関連物質の全血/血漿比 [全血又は血漿の数値が定量下限

<p>値（LLOQ）未満の時点を除く）は0.61～0.95の範囲であった。全血／血漿比の最高値は、全血の<math>^3\text{H}</math>-ソマプシタン関連物質濃度がLLOQに近づいた後半で認められた。<math>^3\text{H}</math>-ソマプシタン関連物質の全血／血漿比と全血<math>^3\text{H}</math>-ソマプシタン関連物質の散布図から、<math>^3\text{H}</math>-ソマプシタン関連物質が後の時点で血球に分布していることが明らかになった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清中ソマプシタンの被験者別の推移曲線で、5例は初期の採取時点の範囲内でピークが2つ認められ、2例は初期の採取時点の範囲内でピークが1つ認められた。投与後、7例とも血清中ソマプシタン濃度が増加し、2例は投与後12時間（Day 1）で、3例は投与後16時間（Day 2）で、2例は投与後32時間（Day 2）で<math>C_{\max}</math>に達した。全7例の血清中ソマプシタンの<math>C_{\max}</math>は64.1～306.0 ng/mLの範囲であった。血清中ソマプシタンの被験者別の推移曲線に大きな被験者間変動が認められた。</li> <li>血清中ソマプシタン濃度は、初期の時点（投与後約2日まで）で未処理血漿及び乾燥血漿検体ならびに乾燥血清検体の<math>^3\text{H}</math>-ソマプシタン関連物質濃度を上回っていたが、その後の時点（投与後約3日から28日まで）でそれらを下回った。</li> </ul> <p><u>薬力学的作用評価の結論：</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>インスリン様成長因子-I（IGF-I）及びインスリン様成長因子結合蛋白-3（IGFBP-3）の曲線は、健康被験者として予測された通りであった。</li> </ul>
<p><b>安全性の結果：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2例の被験者に6件の有害事象が発現し、いずれも軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。被験者2例はこれらの有害事象から回復した。</li> <li>死亡した被験者の報告はなく、重篤な有害事象の報告もなかった。試験中に報告された有害事象で、試験の中止に至ったものはなかった。</li> <li>臨床検査結果（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン、心電図、身体所見ならびに体重に関して、臨床的に問題となる変化はみられなかった。</li> </ul>
<p><b>全体の結論：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>尿中、糞中及び呼気中の<math>^3\text{H}</math>-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。</li> <li>血漿、血清、全血における<math>^3\text{H}</math>-ソマプシタン関連物質の薬物動態特性は、すべてにおいて一致すると考えられた。</li> <li>健康男性被験者に単回皮下投与した<math>^3\text{H}</math>-ソマプシタン（540 <math>\mu\text{Ci}/20 \text{ MBq}</math>）を含有するソマプシタン6 mgの忍容性は良好であり、安全性上の問題は認められなかった。</li> </ul> <p>本試験は、ヘルシンキ宣言（2013年10月）及びICH-GCP（1996年6月）及びFDA 21 CFR 312.120を遵守して実施された。</p>



## 2.7.6.4 NN8640-4297

## 2.7.6.4.1 臨床試験概要

<b>治験依頼者名 :</b> Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
<b>最終治験薬名 :</b> ソマップシタン PDS290 (10 mg/1.5 mL)	
<b>有効成分名 :</b> Developmental name: ソマップシタン Approved product code: NNC0195-0092	
Trial ID : NN8640-4297	
<b>Clinicaltrials.gov identifier :</b> NCT01706783 <b>Paediatric status :</b> 該当せず	<b>UTN :</b> U1111-1187-9141 <b>EudraCT number :</b> 2016-003910-29
<b>治験の標題 :</b> 程度異なる腎機能障害を有する被験者のソマッ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	
<b>治験責任医師名 :</b> 1つの治験実施医療機関で1名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師は、署名責任を有する医師で、治験総括報告書をレビューし署名した。 	
<b>治験実施施設 :</b> 本試験はドイツの1施設で実施された。  Germany	
<b>公表文献 (引用文献) :</b> 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし。	
<b>治験期間 :</b> 試験開始日 : 2017年6月20日 試験完了日 : 2018年5月17日	<b>開発のフェーズ :</b> 第1相
<b>Cut-off date :</b> ここに提示する結果は、2018年7月3日時点での臨床データベースに基づいている。	
<b>報告日 :</b> 2018年12月4日	

**本試験の科学的背景及び根拠：**

本試験は、ソマプシタンの臨床薬理開発プログラムの一部として実施され、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した。すべての被験者は試験のリスクとベネフィットについて説明を受けた。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

**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。

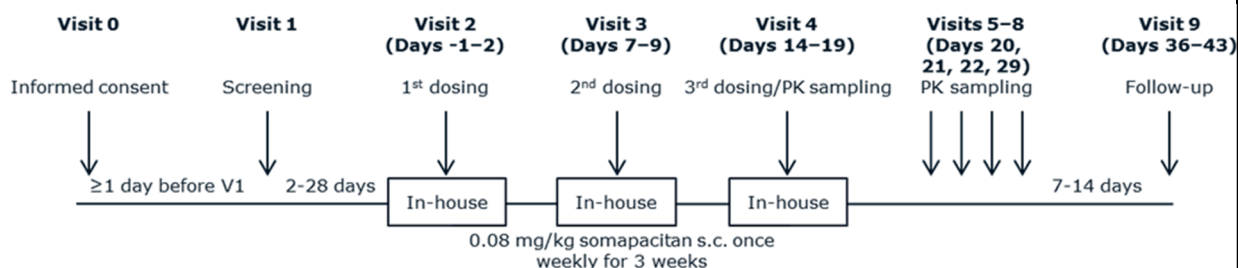
**副次的目的：**

- 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。

**治験方法：**

- 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特性ならびに安全性及び忍容性を検討する1施設、非盲検、反復投与、並行群間試験であった。
- 本試験は、以下の10回の来院からなる。
  - 同意取得を得るための情報来院（来院0）
  - 被験者の適格性を確認するためのスクリーニング来院（来院1）
  - 投与来院及び薬物動態を評価するための採血来院（来院2～4）
  - 薬物動態を評価するための採血来院（来院5～7）及び、追加で薬物動態を評価するための1週間後の採血来院（来院8）
  - 事後調査来院／試験終了来院（来院9）。本来院においても薬物動態を評価するための採血を行った。

治験デザインの概略図は下図を参照のこと。



PK: pharmacokinetic

- 腎機能障害を有する被験者の組み入れは、測定した糸球体濾過量（GFR）に基づいて行った。さらに、クレアチニンに基づき、CKD-EPI式を用いて推算糸球体濾過量（eGFR）を算出し、Cockcroft-Gault式を用いてクレアチニクリアランス（CLcr）を算出した。無作為割り付けは行わなかった。すべての被験者に0.08 mg/kgのソマプシタンを週1回、連続で3回（来院2、3及び4）、前夜絶食下で皮下投与した。薬物動態及び薬力学的作用を評価するための採血は、投与10分前に加え、すべての被験者で採血実施期間中に投与後の採血を実施した。

<ul style="list-style-type: none"> <li>血液透析を必要とする被験者は、標準的な治療方法に従って、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。</li> </ul>
<p><b>計画及び解析された被験者数：</b></p> <p>本試験への組み入れ予定被験者は48例であり、正常な腎機能：軽度の腎機能障害：中等度の腎機能障害：重度の腎機能障害：血液透析を必要とする被験者の比率を16：8：8：8：8とする予定であった。計94例の被験者がスクリーニングを受け、そのうち50例がスクリーニング不適格であり、44例がソマプシタンの投与を受けた。計44例の被験者が本試験に組み入れられた。この時点で製造販売業者がInutest<sup>®</sup>の販売を中止したため、被験者のリクルートを中止した。他の業者からイヌリンを購入することができなかつたため、腎機能障害の程度別の一部の群で、被験者を計画通りに組み入れることができなかった。総被験者数は44例であり、各群の内訳は15：8：8：5：8となった。正常な腎機能を有する被験者2例がソマプシタンの初回投与後に同意を撤回し、軽度の腎機能障害を有する被験者1例が「治験実施医療機関における不遵守」のため試験期間中に試験を中止した。したがって、試験を完了した被験者は計41例であり、各群の内訳は13：7：8：5：8であった。</p>
<p><b>診断及び主要な組入れ基準：</b></p> <p><u>主な選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>年齢：18歳以上、75歳以下（同意取得時点）の男女</li> <li>BMI：18.5 kg/m<sup>2</sup>以上、34.9 kg/m<sup>2</sup>以下</li> <li>事前に規定された糸球体濾過量の基準に従った、腎機能障害の程度が1～4の分類〔濾過標識として外因性シニストリン（Inutest<sup>®</sup>）を用いて測定した糸球体濾過量に基づく〕に合致する被験者、又は血液透析による治療を受けている被験者。</li> </ul> <p><u>主な除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>妊婦、授乳婦、もしくは妊娠を希望している、もしくは妊娠の可能性があり、適切な避妊法（各国の規制又は慣例により適切と考えられる避妊法）を使用していない女性被験者。本人又はそのパートナーが適切な避妊法（各国の規制又は慣例により適切と考えられる避妊法）を使用していないか、もしくは最後の治験薬投与後少なくとも16日間に精子提供を控える意思がない生殖年齢の男性被験者。</li> <li>腎機能が低下した被験者における腎機能障害に関連する疾患を除き、被験者の安全を脅かす、結果の評価、又は治験実施計画書の遵守を困難にする可能性があると判断された疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）。例えば、腎機能障害を有する被験者では、動脈性高血圧、貧血、耐糖能障害、又は2型糖尿病を有する場合でも参加は可とした。</li> </ul>
<p><b>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b></p> <p>治験薬はソマプシタン PDS290（10 mg/1.5 mL）であり、ノボノルディスク社より提供された。PDS290 ペン型注入器は治験医療機器であった。本試験では治験医療機器として評価は行わず医療機器に関連するエンドポイントは設定しなかった。ソマプシタン PDS290（10 mg/1.5 mL）のロット番号は■■■■■■■■■■であり、有効期限は2019年5月30日であった。</p>
<p><b>投与期間：</b></p> <p>初回投与（Day 1、来院2）から事後調査来院（Days 36～43、来院9）までの各被験者の予定投与期間は36～43日であった。実際の投与期間と予定投与期間には差がなかった。</p>
<p><b>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b></p> <p>対照薬の使用はなかった。</p>
<p><b>評価基準：薬物動態</b></p> <p>主要評価項目は、Day 15の最終投与後0～168時間における血清中ソマプシタン濃度－時間推移曲線下面積（AUC<sub>0-168h</sub>）とした。</p> <p>以下の薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイントは、Day 15の最終投与からDay 43（事後調査来院）までの血清中ソマプシタン濃度－時間推移曲線下面積から導出した。</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>C_{max}</math> : 最高血清中ソマブシタン濃度</li> <li>● <math>t_{max}</math> : 最高血清中ソマブシタン濃度到達時間</li> </ul>
<p><b>評価基準：安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験薬の初回投与から Day 43（事後調査来院）までの有害事象の発現頻度</li> <li>● ベースラインから Day 43（事後調査来院）までの抗ソマブシタン抗体の産生</li> </ul>
<p><b>統計手法：</b></p> <p><u>被験者数の算出</u></p> <p>計画した被験者数は正式な検出力の算出に基づくものではなかったが、腎機能障害を有する被験者を対象に薬物動態を検討した試験における標準的な被験者数の範囲内であり、腎機能障害を有する被験者におけるソマブシタンの曝露を良好に予測できると考えられた。</p> <p><u>解析対象集団及び除外されたデータ</u></p> <p>最大の解析対象集団：ソマブシタンの投与を少なくとも1回受けたすべての被験者と定義し、44例が含まれた。プライマリーエンドポイント及び薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイントの解析は、最大の解析対象集団に基づき実施した。薬物動態及び薬力学的作用に関連する解析から除外された被験者及びデータはなかった。</p> <p>安全性解析対象集団：ソマブシタンの投与を少なくとも1回受けたすべての被験者と定義し、44例が含まれた。安全性に関する補足的なセカンダリーエンドポイントの検討は、安全性解析対象集団に基づき実施した。</p> <p><u>統計解析</u></p> <p><u>薬物動態</u></p> <p>プライマリーエンドポイントの <math>AUC_{0-168h}</math> は、線形台形法を用いて近似した。</p> <p>定量可能な最終時点 (t) が 92 時間より後かつ 168 時間より前であった場合、<math>t \sim 168</math> 時間までの面積は推定消失速度定数 (<math>\lambda_z</math>) を用いて算出し、和として <math>AUC_{0-168h}</math> を算出した：</p> $AUC_{0-168h} = AUC_{0-t} + \hat{C}_t * (1 - \exp(-\lambda_z * (168 - t))) / \lambda_z$ <p>ここで <math>\hat{C}_t</math> は定量可能な最終時点の濃度の推定値とした。</p> <p>定量可能な最終時点 (t) が 92 時間より前で、被験者のプロファイルから <math>\lambda_z</math> を推定できなかった場合、対応する腎機能障害群の <math>\lambda_z</math> の推定値の中央値を、当該被験者の <math>\lambda_z</math> の推定値として用いることとした。この場合、該当する被験者の実測値を推定値 (<math>\hat{C}_t</math>) として用いることとした。</p> <p>薬物動態に関するエンドポイント (<math>AUC_{0-168h}</math>、<math>C_{max}</math> 及び <math>t_{max}</math>) は、5つの腎機能の程度別に、記述統計量を用いて要約した。<math>AUC_{0-168h}</math> 及び <math>C_{max}</math> については、記述統計量の補足として、共分散分析 (ANCOVA) を用いて腎機能障害を有する被験者の正常な腎機能を有する被験者に対する群間差 (比) を対応する両側 90%信頼区間とともに推定した。</p> <p>血液透析を必要とする被験者以外の、すべての腎機能障害を有する被験者のデータに基づく <math>AUC_{0-168h}</math> の解析は、腎機能障害の程度の因子を推算糸球体濾過量 (eGFR) の対数値で置き換えたモデルを用いて繰り返し実施した。本解析より、傾きの推定値が対応する両側 95%信頼区間とともに得られた。</p> <p>eGFR と <math>AUC_{0-168h}</math> の関係式が、経験的に血液透析を必要とする被験者と必要のない被験者間で同一であると仮定できないため、この補足的な解析には血液透析を必要とする被験者を含めなかった。血液透析を必要とする被験者の eGFR と <math>AUC_{0-168h}</math> の関連に対する影響を評価するために、これらの被験者を含めた解析も行った。対数変換したクレアチニンクリアランス (<math>CL_{cr}</math>) の推定値を説明変数として用いた、同様の解析の結果も提示した。<math>AUC_{0-168h}</math> と eGFR (CKD-EPI 式で算出したベースライン値；連続変数)、及び <math>AUC_{0-168h}</math> と <math>CL_{cr}</math> (Cockcroft-Gault 式で算出したベースライン値；連続変数) の関係も図を用いて示した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象及び抗ソマブシタン抗体の産生は、記述統計量を用いて示した。ソマブシタンの初回投与から Day 43 (来院 9、事後調査来院) までに発現したすべての有害事象を解析に含めた。有害事象は、重症度、ソマブシタンとの関連性及び被験者背景データとともに、被験者及び腎機能障害群別に一覧で示した。</p>

計画された統計解析手法からの変更はなかった。

#### 被験者背景：

組み入れられた被験者は、正常な腎機能を有する被験者又は程度の異なる腎機能障害を有する被験者〔男性（25例、56.8%）、女性（19例、43.2%）〕であった。被験者の性別は、腎機能の程度を通じてほぼ均等に分布していた。

被験者のベースライン特性を下表に示す。

#### ベースライン特性の要約（最大の解析対象集団）

	Normal	Mild	Moderate	Severe	Requiring haemodialysis	Total
No of subjects	15	8	8	5	8	44
Age (yrs)						
N	15	8	8	5	8	44
Mean (SD)	46.3(12.6)	62.9(8.1)	57.0(8.6)	53.8(13.2)	44.5(10.6)	51.8(12.6)
Median	47.0	63.0	57.0	58.0	51.0	53.0
Min ; Max	28.0;64.0	48.0;74.0	44.0;68.0	32.0;66.0	28.0;55.0	28.0;74.0
Height (m)						
N	15	8	8	5	8	44
Mean (SD)	1.74(0.10)	1.73(0.08)	1.69(0.09)	1.70(0.12)	1.74(0.09)	1.72(0.09)
Median	1.75	1.73	1.68	1.69	1.76	1.71
Min ; Max	1.59;1.90	1.59;1.85	1.57;1.85	1.55;1.84	1.57 ; 1.83	1.55;1.90
Body weight (kg)						
N	15	8	8	5	8	44
Mean (SD)	80.2(19.6)	88.8(15.6)	86.9(16.7)	75.7(12.1)	78.4(19.1)	82.1(17.4)
Median	74.5	95.9	85.5	71.1	78.3	81.0
Min ; Max	57.6;114.6	64.0;108.5	65.5;116.9	65.5;95.0	49.2;108.0	49.2;116.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )						
N	15	8	8	5	8	44
Mean (SD)	26.1(4.2)	29.6(4.4)	30.3(3.1)	26.1(3.2)	25.7(5.4)	27.4(4.5)
Median	25.5	29.6	29.7	27.3	23.7	27.0
Min ; Max	19.5;32.1	24.8;35.0	26.0;34.2	20.5;28.1	20.0;34.8	19.5;35.0
Glomerular filtration rate (mL/min)						
N	15	8	8	5	NA	36
Mean (SD)	121(16)	74(12)	44(9)	22(3)	NA	80(41)
Median	125	70	40	21	NA	80
Min ; Max	98;149	63;89	34;59	19;26	NA	19;149
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )						
N	15	8	8	5	8	44
Mean (SD)	105(12)	54(10)	31(9)	15(3)	10(6)	55(40)
Median	104	55	29	15	9	45
Min ; Max	81;124	40;68	21;49	11;18	4;25	4;124
Estimated creatinine clearance (mL/min)						
N	15	8	8	5	8	44
Mean (SD)	126(23)	69(14)	44(6)	22(6)	17(8)	69(47)
Median	125	67	44	23	15	56
Min ; Max	97;179	56;91	35;55	15;32	8;35	8;179

N: Number of subjects, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, yrs: Years

#### 薬物動態の結果：

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ならびに血液透析を必要とする被験者を対象としてソマブシタン週1回皮下投与を3回実施後に、薬物動態に関するプライマリーエンドポイント及び補足的セカンダリーエンドポイントに関する以下の結論が得られた。

- プライマリーエンドポイントの  $AUC_{0-168h}$  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かった。正常な腎機能を有する被験者に対する  $AUC_{0-168h}$  の比の推定値は、重度の腎機能障害の被験者で 1.75 (90%信頼区間：1.00; 3.06)、血液透析を必要とする被験者で 1.63 (90%信頼区間：1.01; 2.61) であった。軽度及び中等度の腎機能障害の被験者の  $AUC_{0-168h}$  は、正常な腎機能を有する被験者と同様であった。正常な腎機能を有する被験者に対する  $AUC_{0-168h}$  の比の推定値は、軽度の腎機能障害の被験者で 1.25 (90%信頼区間：0.74; 2.11)、中等度の腎機能障害の被験者で 1.27 (90%信頼区間：0.77; 2.07) であった。
- eGFR 及び  $CL_{cr}$  が低下した場合に  $AUC_{0-168h}$  が大きくなった。
  - 血液透析を必要とする被験者を除外した場合の  $\log(eGFR)$  及び  $\log(CL_{cr})$  に対する  $AUC_{0-168h}$  の傾きの推定値は、それぞれ、-0.30 [ (95%信頼区間：-0.63; 0.03)、 $p=0.0738$  ] 及び -0.34 [ (95%信頼区間：-0.73; 0.04)、 $p=0.0800$  ] であった。eGFR 及び  $CL_{cr}$  の低下に伴う  $AUC_{0-168h}$  の増大は、血液透析を必要とする被験者を除外した場合、統計的に有意ではなかった。
  - 血液透析を必要とする被験者を含めた場合の  $\log(eGFR)$  及び  $\log(CL_{cr})$  に対する  $AUC_{0-168h}$  の傾きの推定値は、それぞれ、-0.22 [ (95%信頼区間：-0.41; -0.03)、 $p=0.0234$  ] 及び -0.26 [ (95%信頼区間：-0.48; -0.03)、 $p=0.0247$  ] であった。eGFR 及び  $CL_{cr}$  の低下に伴う  $AUC_{0-168h}$  の増大は、血液透析を必要とする被験者を含めた場合、統計的に有意であった。
- 補足的セカンダリーエンドポイントの結果は以下のとおりであった。
  - 腎機能障害を有する被験者の  $C_{max}$  は、正常な腎機能を有する被験者と同様であった。正常な腎機能を有する被験者に対する  $C_{max}$  の比の推定値は、軽度の腎機能障害の被験者で 1.31 (90%信頼区間：0.71; 2.39)、中等度の腎機能障害の被験者で 1.40 (90%信頼区間：0.79; 2.47)、重度の腎機能障害の被験者で 1.47 (90%信頼区間：0.77; 2.81)、血液透析を必要とする被験者で 1.34 (90%信頼区間：0.77; 2.32) 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。 $t_{max}$  の中央値は、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の被験者、ならびに血液透析を必要とする被験者で、それぞれ 8 時間、27 時間、12 時間、12 時間及び 14 時間であった。

#### 安全性の結果：

- 治験薬投与下で発現した有害事象は、すべての群を通じて 24 例 (54.5%) 65 件報告された。大部分の有害事象は軽度 (50 件) であり、22 例 (50.0%) で報告された。その他の 15 件の有害事象は中等度であり、9 例 (20.5%) で報告された。重度の有害事象は報告されなかった。治験責任医師によりソマプシタンとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象は 18 例 37 件であった。その他の 17 例 (38.6%) 28 件の有害事象は、治験責任医師によりソマプシタンとの因果関係が「なし」と判定された。有害事象によるソマプシタンの投与量の変更はなく、有害事象によるその他の処置も行われなかった。すべての被験者は有害事象より回復した。
- 死亡は報告されなかった。事後調査までの試験中に重篤な有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象 1 件が事後調査後に報告されたが、ソマプシタンとの関連性はなかった。
- 高頻度で報告された有害事象 (器官別大分類) は「一般・全身障害および投与部位の状態」 (16 件)、「神経系障害」 (14 件) 及び「筋骨格系および結合組織障害」 (11 件) であった。器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象のうち、高頻度で報告された有害事象は「末梢性浮腫」 (6 件) 及び「注射部位疼痛」 (4 件) であった。器官別大分類「神経系障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類される有害事象のうち、高頻度で報告された有害事象は、それぞれ「頭痛」 (14 件) 及び「関節痛」 (6 件) であった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。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との間で、有害事象の分布に明らかな違いは認められなかった。
- 器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される、注射部位反応に関連する有害事象が 2 例 (4.5%) 5 件認められた。

- 本試験では、いずれの被験者でも抗ソマブシタン抗体は検出されなかった。

**全体の結論：**

ソマブシタン週 1 回皮下投与を 3 回実施後：

- ソマブシタンの曝露量は、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 の低下に伴って大きくなる傾向がみられた。
- 腎機能障害を有する被験者の  $C_{max}$  は、正常な腎機能を有する被験者と同様であった。 $C_{max}$  について、被験者間変動がみられた。 $t_{max}$  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。
- 本試験では、新たな安全性や忍容性の問題は示されなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言、ICH-GCP（必須文書の保管を含む）及び EN ISO 14155 及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

## 2.7.6.5 NN8640-4298

## 2.7.6.5.1 臨床試験概要

<b>治験依頼者名：</b> Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.	
<b>最終治験薬名：</b> ソマップシタン (NNC0195-0092)	
<b>有効成分名：</b> ソマップシタン (NNC0195-0092)	
<b>Trial ID：</b> NN8640-4298	
<b>Clinicaltrials.gov identifier：</b> NCT03212131	<b>UTN：</b> UTN-U1111-1187-9247 <b>EudraCT number：</b> 2016-003911-36
<b>治験の標題：</b> 軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者のソマッ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	
<b>治験責任医師名：</b> 1つの治験実施医療機関で1名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師は、署名責任を有する医師で、治験総括報告書をレビューし署名した。 	
<b>治験実施施設：</b> ho 試験はスロバキアの以下の施設で実施された。  Slovakia	
<b>公表文献（引用文献）：</b> 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし。	
<b>治験期間：</b> 試験開始日：2017年8月16日 試験完了日（completion date）：2018年3月8日	<b>開発のフェーズ：</b> 第1相
<b>Cut-off date：</b> ここに提示する結果は、2018年12月13日時点での臨床データベースに基づいている。	
<b>報告日：</b> 2019年1月11日	
<b>本試験の科学的背景及び根拠：</b> 本試験は、ソマップシタンの臨床薬理開発プログラムの一部として実施され、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者のソマッ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した。すべての被験者は試験のリスクとベネフィットについて説明を受けた。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。	



**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の定常状態におけるソマプシタンの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。

**治験方法：**

本試験は、以下の10回の来院からなる。

- 同意取得を得るための来院
- スクリーニング来院
- 3回の投与来院及び薬物動態を評価するための5回の採血来院
- 試験終了時の事後調査来院

各被験者の試験期間は38~71日〔来院2 (Day -1) 前2~28日にスクリーニングを実施、Day 1からの試験期間は36~43日〕であった。来院頻度とタイミング、及び各来院時に実施した評価を要約した詳細なフローチャートについては、図1を参照のこと。

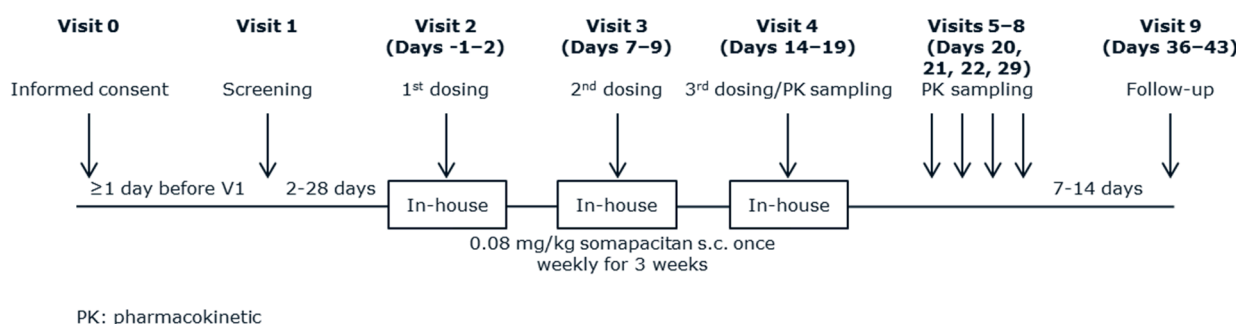


図1 試験デザイン

被験者は、Day 1、8及び15の投与前及び採血前8時間以上絶食（水は可）とした。特定された来院時に、薬物動態及び薬力学的作用ならびに安全性臨床検査項目を評価するための採血を行った。

**計画及び解析された被験者数：**

本試験への組み入れ予定被験者は34例であり、正常な肝機能：軽度の肝機能障害：中等度の肝機能障害の被験者の比率を16：9：9とする予定であった。被験者の肝機能の分類はChild-Pughスコアに従って行った。

**診断及び主要な組入れ基準：****主な選択基準**

1. 年齢：18歳以上、75歳以下の男女
2. BMI：18.5 kg/m<sup>2</sup>以上、39.9 kg/m<sup>2</sup>以下
3. 正常な肝機能を有する被験者又は肝機能障害（軽度又は中等度）を有する被験者

**主な除外基準**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 妊婦、授乳婦、もしくは妊娠を希望している、もしくは妊娠の可能性があり、適切な避妊法（各国の規制又は慣例により適切と考えられる避妊法）を最後の治験薬投与後少なくとも16日間まで使用しない女性被験者</li> <li>2. 本人又はそのパートナーが適切な避妊法（各国の規制又は慣例により適切と考えられる避妊法）を使用していないか、もしくは最後の治験薬投与後少なくとも16日間に精子提供を控える意思がない生殖年齢の男性被験者</li> <li>3. 過去30日間に25 mLを超える採血、またはスクリーニング前90日以内に400 mLを超える全血又は血漿献血を実施した被験者</li> <li>4. 肝機能が低下した被験者における肝機能障害に関連する疾患を除き、被験者の安全を脅かす、結果の評価、又は治験実施計画書の遵守を困難にする可能性があるると判断された疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）</li> </ol>
<p><b>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b>  治験薬はソマプシタン PDS290（10 mg/1.5 mL）であり、ノボ ノルディスク社より提供された。  ロット番号は ████████ であった。</p>
<p><b>投与期間：</b>  各被験者の試験期間は38~71日〔来院2（Day -1）前2~28日にスクリーニングを実施し、Day 1からの試験期間は36~43日〕であった。各被験者の来院回数は計10回であった。</p>
<p><b>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b>  該当せず。</p>
<p><b>評価基準：薬物動態</b></p> <p><u>薬物動態に関するプライマリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Day 15の最終投与後0~168時間における血清中ソマプシタン濃度-時間推移曲線下面積（<math>AUC_{0-168h}</math>）</li> </ul> <p><u>薬物動態に関するセカンダリーエンドポイント〔Day 15の最終投与からDay 43（事後調査来院）までに採血された検体〕</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>C_{max}</math>：最高血清中ソマプシタン濃度</li> <li>● <math>t_{max}</math>：最高血清中ソマプシタン濃度到達時間</li> </ul> <p><u>薬物動態に関する探索的エンドポイント</u></p> <p>以下の薬物動態に関する探索的エンドポイントは、Day 15の最終投与からDay 43（事後調査来院）までの血清中ソマプシタン濃度-時間推移曲線下面積から導出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>AUC_{0-\infty}</math>：0~無限大時間における血清中ソマプシタン濃度-時間曲線下面積</li> <li>● <math>C_{trough}</math>：トラフ血清中濃度</li> <li>● <math>t_{1/2}</math>：終末相半減期</li> <li>● MRT：平均滞留時間</li> <li>● CL/F：見かけの総クリアランス</li> <li>● <math>V_z/F</math>：見かけの分布容積</li> </ul> <p><u>薬力学的作用に関する探索的なエンドポイント</u></p> <p>インスリン様成長因子-I（IGF-I）及びインスリン様成長因子結合蛋白-3（IGFBP-3）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>AUC_{IGF-I/IGFBP-3, 0-168h}</math>：最終投与後0~168時間における血清中IGF-I又はIGFBP-3濃度-時間曲線下面積</li> <li>● <math>C_{max}</math>：最終投与後における最高血清中濃度</li> <li>● <math>t_{max}</math>：最終投与後における最高血清中濃度到達時間</li> <li>● 168時間における<math>\Delta IGF-I</math>又は<math>\Delta IGFBP-3</math>：IGF-I又はIGFBP-3の血清中濃度のベースラインから最終投与後168時間までの変化量</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>168 時間における IGF-I 又は IGFBP-3 SD スコア：最終投与後 168 時間における IGF-I 標準偏差 (SD) スコア又は IGFBP-3 SD スコア</li> <li><math>C_{max}</math> SD スコア：最終投与後の IGF-I 又は IGFBP-3 の <math>C_{max}</math> に対する SD スコア</li> </ul> <p>成長ホルモン結合蛋白 (GHBP) (治験実施計画書の改訂により以下を追加)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>AUC_{GHBP, 0-168h}</math>：最終投与後 0~168 時間における血清中 GHBP 濃度-時間曲線下面積</li> <li><math>C_{max}</math>：最終投与後における最高血清中濃度</li> <li><math>t_{max}</math>：最終投与後における最高血清中濃度到達時間</li> <li>168 時間における <math>\Delta GHBP</math>：血清中 GHBP 濃度のベースラインから最終投与後 168 時間までの変化量</li> <li>ベースラインの GHBP</li> </ul>
<p><b>評価基準：安全性</b></p> <p><u>補足的セカンダリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインから Day 43 (事後調査来院) までの有害事象の発現頻度</li> <li>ベースラインから Day 43 (事後調査来院) までの抗ソマプシタン抗体の産生</li> </ul> <p><u>探索的セカンダリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>初回投与から Day 43 (事後調査来院) までの注射部位反応の発現件数</li> <li>ベースラインから Day 43 (事後調査来院) までの身体所見</li> <li>以下の項目のベースラインから Day 43 (事後調査来院) までの変化： <ul style="list-style-type: none"> <li>体重</li> <li>バイタルサイン</li> <li>心電図</li> <li>安全性に関する臨床検査項目 (血液学的検査、血液生化学的検査、空腹時血糖値及び空腹時インスリン)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>統計手法：</b></p> <p>最大の解析対象集団には治験薬の投与を受けたすべての被験者を含め、安全性解析対象集団と最大の解析対象集団は同一であった。<math>AUC_{0-168h}</math>は、線形台形法を用いて近似した。定量可能な最終時点 (t) が 92 時間より後かつ 168 時間より前であった場合、t-168 時間までの AUC の面積は推定消失速度定数 (<math>\lambda_z</math>) を用いて算出し、和として <math>AUC_{0-168h}</math> を算出した。肝機能の程度別に記述統計量で示し、プライマリーエンドポイントのグラフには、<math>AUC_{0-168h}</math> と血清アルブミン (ベースライン) (連続変数) との関連についての提示も含めた。記述統計量の補足として、共分散分析 (ANCOVA) を用いて軽度又は中等度の肝機能障害の被験者と正常な肝機能を有する被験者に対する群間差 (比) を推定した。終末相半減期は、<math>t_{1/2} = \log(2)/\lambda_z</math> として計算した。<math>\lambda_z</math> は、終末相のデータについて、対数変換後の濃度を応答変数、時間を説明変数とした線形回帰の傾きとして推定した。算出には、曲線の最後の部分の有効な観測値 (ほぼ直線) を使用した。<math>AUC_{last}</math> は線形台形法により近似し、<math>AUC_{0-\infty}</math> は <math>AUC_{last} + AUC_{extrapolated}</math> として計算した。<math>AUC_{extrapolated} = \hat{C}_t / \lambda_z</math> とし、ここで、t は定量可能な最終時点、<math>\hat{C}_t</math> は定量可能な最終時点の濃度の推定値である。クリアランス (CL/F) は用量/<math>AUC_{0-168h}</math> として計算した。終末相における見かけの分布容積 (<math>V_d/F</math>) は、<math>CL/F/\lambda_z</math> で推定した。</p> <p>薬物動態、安全性及び探索的エンドポイントはすべて、記述統計量を用いて示した。薬力学的作用に関するエンドポイントは、最終投与後の IGF-I、IGFBP-3 及び GHBP の血清プロファイルに基づいて評価した。<math>AUC</math> に関するエンドポイントは線形台形法を用いて近似した。</p>

**被験者背景：**

本試験の被験者のベースライン特性を下表に示す。

## ベースライン特性の要約（最大の解析対象集団）

	Normal N (%)	Mild N (%)	Moderate N (%)	Total N (%)
Number of subjects	16	9	9	34
Sex				
Female	9 ( 56.3)	4 ( 44.4)	6 ( 66.7)	19 ( 55.9)
Male	7 ( 43.8)	5 ( 55.6)	3 ( 33.3)	15 ( 44.1)
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	16 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	34 (100.0)
Race				
White	16 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	34 (100.0)
Country				
Slovakia	16 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	34 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects

**薬物動態及び薬力学的作用の結果：**

正常な肝機能を有する被験者ならびに軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象としてソマブシタン週1回皮下投与を3回実施後に、以下の薬物動態に関する結果が得られた。

- プライマリーエンドポイントの  $AUC_{0-168h}$  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。正常な肝機能を有する被験者に対する  $AUC_{0-168h}$  の比の推定値は、軽度の肝機能障害の被験者で 1.08 (90%信頼区間：0.66; 1.75)、中等度の肝機能障害の被験者で 4.69 (90%信頼区間：2.92; 7.52) であった。
- 軽度及び中等度の肝機能障害の被験者におけるセカンダリーエンドポイントの  $C_{max}$  では、 $AUC_{0-168h}$  と同様の傾向がみられた。 $C_{max}$  の比の推定値は、中等度の肝機能障害の被験者で 3.52 (90%信頼区間：1.97; 6.31)、軽度の肝機能障害の被験者で 0.95 (90%信頼区間：0.52; 1.74) であった。
- $t_{max}$  の中央値は、正常な肝機能を有する被験者及び軽度の肝機能障害の被験者でそれぞれ、11.9 時間及び 11.8 時間であった。一方、中等度の肝機能障害の被験者では 15.8 時間であり、正常な肝機能を有する被験者と比較して大きかった。
- 補足的セカンダリーエンドポイントでは以下の結果が得られた。
  1.  $AUC_{0-\infty}$  (ng\*h/mL) の幾何平均は、正常な肝機能を有する被験者で 1870 ng\*h/mL、軽度の肝機能障害の被験者で 2279 ng\*h/mL、中等度の肝機能障害の被験者で 7728 ng\*h/mL であった。
  2.  $C_{trough}$  (ng/mL) の幾何平均は、正常な肝機能を有する被験者で 1.51 ng/mL、軽度の肝機能障害の被験者で 2.12 ng/mL、中等度の肝機能障害の被験者で 2.67 ng/mL であった。
  3.  $t_{1/2}$  (時間) の幾何平均は、正常な肝機能を有する被験者で 50.3 時間、軽度の肝機能障害の被験者で 53.4 時間、中等度の肝機能障害の被験者で 39.5 時間であった。
  4. MRT (時間) の中央値は、正常な肝機能を有する被験者で 85.7 時間、軽度の肝機能障害の被験者で 85.9 時間、中等度の肝機能障害の被験者で 55.5 時間であった。
  5. 見かけのクリアランス (L/h/kg) の幾何平均は、正常な肝機能を有する被験者で 0.052 L/h/kg、軽度の肝機能障害の被験者で 0.042 L/h/kg、中等度の肝機能障害の被験者で 0.011 L/h/kg であった。
  6. 見かけの分布容積 (L/kg) の幾何平均は、正常な肝機能を有する被験者で 3.743 L/kg、軽度の肝機能障害の被験者で 3.258 L/kg、中等度の肝機能障害の被験者で 0.630 L/kg であった。

- 薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I 及び IGFBP-3）の傾向は、プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントの傾向と同様であった。 $C_{max}$ 、 $C_{max}$  SD スコア、 $t_{max}$  は、軽度の肝機能障害の被験者と正常な肝機能を有する被験者間で大きな違いはみられなかったが、中等度の肝機能障害の被験者では正常な肝機能を有する被験者と比較した場合で差が大きかった。168 時間における  $\Delta$ IGF-I 及び IGF-I SD スコアについては、ベースライン値は正常な肝機能を有する被験者と比較すると肝機能障害を有する被験者で低かったが、軽度及び中等度の肝機能障害の被験者での反応はほぼ同程度であった。
- ソマプシタン週 1 回皮下投与を 3 回実施後の GHBP の  $AUC_{0-168h}$  は、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の被験者で同様であった。また、GHBP の平均プロファイルは正常な肝機能を有する被験者、軽度及び中等度の肝機能障害の被験者で同様であり、定義した薬力学的作用に関するエンドポイントは肝機能の程度を通じて同程度であった。
- IGFBP-3 の探索的エンドポイントでは、IGF-I での結果と同様の傾向がみられた。

#### 安全性の結果：

- 重篤な有害事象は報告されなかった。
- 5 例で 9 件の有害事象が発現した。
- 大部分の有害事象は軽度であり（6 件）、その他の 3 件は中等度であった。
- すべての注射部位反応（4 件）は、中等度の肝機能障害の被験者 2 例で発現し、ソマプシタンとの因果関係は「あり」と判定された。
- すべての被験者は試験期間中に有害事象より回復した。
- 本試験では、抗ソマプシタン抗体はみられなかった。
- 身体所見、体重、バイタルサイン、心電図及び安全性臨床検査項目について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。一方、血糖値及びインスリンに関するパラメータで変化が観察されたが、試験前より耐糖能障害又は 2 型糖尿病の状態であった可能性が考えられた。
- 新たな安全性の問題は示されなかった。

#### 全体の結論：


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。
- IGF-I 及び IGFBP-3 は、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の被験者で低かった。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 は肝機能の程度を通じて同程度であった。
- ソマプシタンの安全性及び忍容性は、肝機能の程度を通じて同様であった。
- 中等度の肝機能障害の被験者では曝露量が大きくなったが、ソマプシタンの投与量を減量する必要はないと考えられる。肝機能障害を有する被験者ではベースラインで IGF-I が低く、十分な治療反応を得るためには、肝機能障害を有さない被験者と比較してより高用量の成長ホルモンが必要になる可能性がある。しかしながら、ソマプシタンの投与量は安全性及び有効性に基づいて個別に増減される予定であるため、肝機能障害を有する患者への一般的な推奨は必要ないと考えられる。

本試験は、ヘルシンキ宣言、ICH-GCP（必須文書の保管を含む）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

## 2.7.6.6 NN8640-4054（主要試験期間）

## 2.7.6.6.1 臨床試験概要

<p>Trial registration ID-number : NCT02229851</p>	<p>UTN : U1111-1145-0211 IND number : 116327 EudraCT number : 2013-002892-16 Japanese registration number : JapicCTI-152767</p>
<p><b>治験の標題 :</b> 成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者を対象として、35 週間（53 週間の非盲検の延長期間あり）におけるソマップシタンの週 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 Norditropin FlexPro 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。 備考：34 週間の投与期間及び 1 週間の wash-out 期間、ならびに延長期間は 52 週間の投与期間及び 1 週間の wash-out 期間。投与期間は合計で 86 週間。</p>	
<p><b>治験責任医師名 :</b> 本試験の署名責任を有する医師（signatory investigator）／治験調整医師（co-ordinating investigator）は以下の通り：  Sweden.</p>	
<p><b>治験実施施設 :</b> 本試験は 16 カ国 92 施設（投与群への無作為割り付け／割り当てを行った施設数）で実施した。国と地域は以下の通り：欧州、ロシア、オーストラリア、インド、マレーシア、南アフリカ、米国及び日本。</p>	
<p><b>公表文献（引用文献） :</b> 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし。</p>	
<p><b>治験期間 :</b> 試験開始日（最初の被験者の初回来院）：2014 年 10 月 31 日 試験終了日（主要試験期間での最後の被験者の最終来院）：2017 年 5 月 1 日</p>	<p><b>開発のフェーズ :</b> 第 3a 相</p>
<p><b>Cut-off date :</b> 主要試験期間（34 週間）の解析 ここに提示する結果は、2017 年 6 月 23 日時点での臨床データベースに基づいている（34 週間の投与期間のデータを含む主要試験期間のデータベースロック日）。 重要な試験実施計画書からの逸脱を含めた cut-off date は 2017 年 7 月 26 日。</p>	
<p><b>目的 :</b> <b>主要目的 :</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>AGHD患者を対象として、投与後34週のソマップシタンの週1回投与の有効性をプラセボと比較して検証する。</li> </ul> <b>副次的目的 :</b></p>	

- AGHD患者を対象として、34週間投与におけるソマブシタンの週1回投与の臨床的安全性を評価する。
- 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ブシタンの有効性及び安全性を評価する。

#### 治験方法：

本試験は、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）試験であった。本試験では、AGHD患者を対象として、34+1週間の主要試験期間（8週間の用量調整期間、26週間の用量維持期間及び1週間のwash-out期間）のソマブシタンの週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Norditropin FlexProの1日1回投与と比較検討した。本試験は、主要試験期間に続いて52+1週間の非盲検の延長期間（8週間の用量調整期間、44週間の用量維持期間及び1週間のwash-out期間）を設けた。総投与期間は86週であった。

AGHD患者を、割り付け比率2:2:1で、ソマブシタン群、Norditropin FlexPro群（他の投与群に対して非盲検）又はプラセボ群（ソマブシタンに対して二重盲検）のいずれかに無作為に割り付けた。

無作為割り付けにおいては、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\*（糖尿病の診断あり/なし）で層別した。

\* 経口糖尿病薬（OAD）による安定した治療を受けている糖尿病患者で、一連の追加基準（詳細は治験実施計画書の選択基準11を参照）を満たした場合組み入れることを可としていた（日本を除く）。

主要試験期間の終了後、プラセボ群の被験者はソマブシタンの投与に切り替えられ、Norditropin FlexPro群の被験者は再度ソマブシタン群又はNorditropin FlexPro群に1:1の比率で無作為に割り付けられた（無作為割り付けにあたっては、最初の無作為割り付けと同じ層を用いて層別した）。延長期間では、被験者に対し有害事象、安全性に関する臨床検査及び有効性について定期的に調査した。

#### 計画及び解析された被験者数：

AGHD患者280例が無作為割り付けされるよう計画され、301例が無作為割り付けされ、300例が治験薬の投与を受けた。1例の被験者が無作為割り付けされたものの治験薬の投与を受けなかった。このうち277例（92%）が投与を完了した（34週間の投与期間/来院15まで）。計28例（9.3%）が試験を中止・脱落した（ソマブシタン群5.8%、プラセボ群9.8%、Norditropin FlexPro群12.6%）。中止の多くは、被験者からの申し出によるものであった。「その他」の理由で試験を中止した被験者の中には、本試験の23.9週に死亡したプラセボ群の1例が含まれた。有害事象のため5例（プラセボ群1例、Norditropin FlexPro群4例）が治験薬の投与を中止した（安全性の結果の項参照）。

被験者の内訳と解析対象集団：

	Placebo N (%)	Norditropin N (%)	Somapacitan N (%)	Total N (%)
Screened*				510
Randomised	61 (100.0)	119 (100.0)	121 (100.0)	301 (100.0)
Exposed	61 (100.0)	119 (100.0)	120 (99.2)	300 (99.7)
Completed treatment	55 (90.2)	107 (89.9)	115 (95.0)	277 (92.0)
Discontinued trial product	1 (1.6)	4 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.7)
- Adverse event	1 (1.6)	4 (3.4)	0 (0.0)	5 (1.7)
Withdrawn	6 (9.8)	15 (12.6)	7 (5.8)	28 (9.3)
- Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
- Other	2 (3.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.3)
- Protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.7)
- Withdrawal by subject	4 (6.6)	12 (10.1)	5 (4.1)	21 (7.0)
Full analysis set	61 (100.0)	119 (100.0)	120 (99.2)	300 (99.7)
Safety analysis set	61 (100.0)	119 (100.0)	120 (99.2)	300 (99.7)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects

\* Re-screened subjects are counted only once.

**診断及び主要な組入れ基準：**

**主な選択基準：**

- 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（以下の基準のいずれか1つに該当する被験者）：
  - 日本以外：
    - AGHDと確定診断されている〔以下の基準のいずれか1つ以上に該当する場合。無作為割り付け前に検査結果が文書化されていなければならない（被験者の診療記録又は新たな検査結果のいずれか）〕：
      - インスリン負荷試験（ITT）又はグルカゴン負荷試験：成長ホルモン（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）：
        - i. BMI 25 kg/m<sup>2</sup>未満：GH頂値が11 ng/mL（11 µg/L）未満
        - ii. BMI 25～30 kg/m<sup>2</sup>：GH頂値が8 ng/mL（8 µg/L）未満
        - iii. BMI 30 kg/m<sup>2</sup>超：GH頂値が4 ng/mL（4 µg/L）未満
      - 3つ以上の下垂体ホルモン欠乏症を有しており、かつインスリン様成長因子-I（IGF-I）標準偏差（SD）スコアが-2.0未満
    - 日本のみ：
      - AGHDと確定診断されている（成人期発症の場合、以下の基準のいずれか1つ以上に該当し、小児期発症の場合、以下の基準のいずれか2つ以上に該当）：
        - ITT：GH頂値が1.8 ng/mL以下（リコンビナントGHを標準品として用いる測定）
        - グルカゴン負荷試験：GH頂値が1.8 ng/mL以下（リコンビナントGHを標準品として用いる測定）
        - GHRP-2負荷試験：GH頂値が9 ng/mL以下（リコンビナントGHを標準品として用いる測定）
  - ヒト成長ホルモン（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）

**主な除外基準：**

- 悪性腫瘍の既往／併発がある被験者。ただし、以下の場合を除く：
  - 子宮頸部上皮内癌の切除
  - 皮膚の有棘細胞癌又は基底細胞癌の根治
  - 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、無再発生存期間が5年以上あることが当該被験者の診療記録に記載されている場合

**被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：**

ソマプシタン PDS290（10 mg/1.5 mL）は、週1回、朝に皮下投与された（盲検化された製剤）。開始用量を1.5 mg/週〔60歳超の被験者は1.0 mg/週、経口エストロゲンを投与している女性被験者（年齢によらない）は2.0 mg/週〕とし、IGF-I SDスコアに基づき個々に用量調整を行った。

本試験の延長期間においては、治験薬であるソマプシタン PDS290（10 mg/1.5 mL）は非盲検とした。

ロット番号：[REDACTED]

曝露量：用量調整期間後、26週間の用量維持期間におけるソマプシタンの用量の平均は0.037 mg/kg/週であった。



<p><b>投与期間：</b>          主要試験期間：34週間の投与期間（最終投与は33週）。34週に治験薬の投与はなし。          延長期間：52週間の投与期間（35週～86週）。87週に治験薬の投与はなし。          被験者あたりの投与期間は最大で86週間（主要試験期間及び延長期間）であった。</p>
<p><b>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b>          ソマプシタン PDS290 プラセボ、朝に皮下投与。盲検性を保つために、プラセボ群の被験者の用量調整は、ソマプシタン群の被験者の用量調整と同様に行った。ロット番号：[REDACTED] 及び [REDACTED]。          Norditropin FlexPro（10 mg/1.5 mL）（実対照薬、非盲検）は、1日1回、夜に皮下投与された（通常の治療法を反映するため）。ただし、来院時に治験薬を投与する場合は、午前中に投与された。23～60歳の被験者の開始用量は0.2 mg/日〔60歳超の被験者は0.1 mg/日、経口エストロゲンを投与している女性被験者（年齢によらない）は0.3 mg/日〕であった。ロット番号：[REDACTED] 及び [REDACTED]。          曝露量：Norditropin FlexPro（1日1回投与）の平均は0.035 mg/kg/週であった。</p>
<p><b>評価基準：有効性</b>          プライマリーエンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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</li> </ul> <p>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）及び躯幹部除脂肪体重（kg）の和で除した値の100倍と定義した。</p> <p><b>補足的セカンダリーエンドポイント</b></p> <p>以下の項目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）までの変化量は、主要目的の評価に用いられた：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● DXAで測定した体組成の評価項目：躯幹部体脂肪量、躯幹部除脂肪体重、総脂肪量、内臓脂肪組織、アンドロイド（男性型）脂肪量、ガインイド（女性型）脂肪量、体肢骨格筋量及び除脂肪体重</li> <li>● IGF-I SDスコア及びインスリン様成長因子結合蛋白-3（IGFBP-3）SDスコア</li> <li>● 患者報告アウトカム（PRO）のスコア〔Short Form 36 version 2（SF-36v2）、治療関連影響度尺度-成人成長ホルモン分泌不全症（TRIM-AGHD）及び治療満足度の調査票（TSQM）-9〕</li> <li>● 脂質プロファイル（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）</li> <li>● 心血管系パラメータ〔高感度C反応性タンパク（hsCRP）及びインターロイキン-6（IL-6）〕</li> <li>● 体重及びウエスト周囲径</li> </ul>
<p><b>評価基準：安全性</b>          補足的セカンダリーエンドポイント</p> <p>以下のエンドポイントは、主要試験期間（35週まで）及び延長期間（88週まで）における安全性評価に関する副次的目的を補足するために用いられた：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 有害事象（注射部位反応を含む）の発現頻度</li> <li>● 抗ソマプシタン抗体の産生（hGHに対する交叉抗体及び<i>in vitro</i>における中和抗体反応の評価を含む）</li> <li>● 臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、空腹時血糖値、空腹時インスリン、定常状態でのβ細胞機能（%B）、インスリン抵抗性（IR）（HOMA指数）及びHbA1c〕のベースラインからの変化</li> <li>● 身体所見、心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化</li> <li>● 局所忍容性を含む有害事象、抗hGH抗体の評価（<i>in vitro</i>における中和抗体反応の評価を含む）</li> </ul>
<p><b>統計手法：</b></p>

検出力の算出：試験からの中止・脱落を最大で7%と仮定し、280例の被験者を本試験に組み入れるよう計画された（260例が主要試験期間を完了すると仮定：ソマプシタン群104例、プラセボ群52例、Norditropin FlexPro群104例）。検出力の算出では、プライマリーエンドポイントにおけるソマプシタンとプラセボの真の平均の差を2.5%、標準偏差を4.5%とし、有意水準5%の両側2標本t検定を用い、ソマプシタン及びプラセボの割り付け比率を2:1とした。ソマプシタンとプラセボとの差を検出するための検出力90%を確保するには、主要試験期間を完了する被験者数はソマプシタン群104例及びプラセボ群52例が必要である。試験からの中止・脱落を7%、主要試験期間を完了しない被験者の50%が無作為割り付け後のDXAデータを用いた主要解析に寄与するとの仮定の下でのシミュレーションによると、ソマプシタン群112例及びプラセボ群56例の場合でソマプシタンとプラセボの差を検出するための検出力は89%であった。

#### 日本人被験者数の考察

日本人被験者数は、ソマプシタンとプラセボとの比較に対し、以下の2つの確率を求めて検討した（ガイドライン「国際共同試験に関する基本的考え方」で例示されている方法2の考え方に基づく）：

##### A. Unconditional probability: Prob ( $\Delta J < 0\%$ and $\Delta NJ < 0\%$ )

日本人及び日本人以外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〕の群差（ソマプシタン-プラセボ）をそれぞれ $\Delta J$ 及び $\Delta NJ$ としたとき、 $\Delta J < 0\%$ かつ $\Delta NJ < 0\%$ となる確率。

##### B. Conditional probability: Prob ( $\Delta J < 0\%$ and $\Delta NJ < 0\%$ | significant difference in all subjects)

全集団においてソマプシタンとプラセボとの統計的な有意差が示されたという条件の下で、 $\Delta J < 0\%$ かつ $\Delta NJ < 0\%$ となる確率。全集団で統計的な有意差が示されたときのみ、日本人におけるソマプシタンとプラセボとの差を検討するという考えに基づく。

日本人被験者を15例（ソマプシタン群10例、プラセボ群5例）とした場合、Conditional probability、Unconditional probabilityともに80%以上の確率が確保される。なお、参考として、同じ被験者数において、全集団での群差に対する日本人での群差の比が1/2より大きくなる確率（同ガイドラインの方法1の考え方に相当）は少なくとも70%である。本検討及び中止脱落例を考慮し、集団間で一貫した結果を得るために必要な日本人被験者数を少なくとも18例（ソマプシタン群12例、プラセボ群6例）とした。Norditropin FlexPro群にはソマプシタン群と同程度の被験者数が割り付けられるため、この場合に必要日本人被験者数は、少なくとも30例（ソマプシタン群12例、Norditropin FlexPro群12例、プラセボ群6例）である。本考察及び医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえ、日本人患者における長期安全性をより多くの被験者で評価するため、最終的に計42~52例の日本人被験者を本試験に組み入れることとした。

最大の解析対象集団（FAS）：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回受けた被験者であり、「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与する。

安全性解析対象集団（SAS）：上記と同じ被験者だが、「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与する。

35週（主要試験期間終了時）までに得られた全データの部分的なデータベースロックに基づき解析を実施する。

延長期間の有効性解析のデータは、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される。

#### プライマリーエンドポイントの解析

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（成人又は小児）、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、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共分散分析モデルを用いて解析した。このモデルから、投与後 34 週でのソマプシタンとプラセボの治療間差を推定し、対応する 95%信頼区間及び p 値を計算した。副次的な比較として、投与後 34 週でのソマプシタンと Norditropin FlexPro の治療間差を推定し、対応する 95%信頼区間及び p 値を計算した。
- さらに、プライマリーエンドポイントの副次的解析は、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。
- 感度分析により結果の安定性を評価した。

#### 有効性のセカンダリーエンドポイントの解析

DXA を用いて測定した体組成、ウエスト周囲径及び脂質：ベースラインから投与後 34 週までの変化量は、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く共分散分析モデルを用いて解析した。ベースライン及び投与後 34 週での脂質データは、解析の前に対数変換した。

#### その他のセカンダリーエンドポイントの解析

- IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア：ベースラインから投与後 34 週までの変化量は、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。
- PRO 調査票 (TSQM-9、TRIM-AGHD 及び SF-36v2)：PRO スコアのベースラインから投与後 34 週までの変化量は、MMRM で解析した（上記参照）。
- 心血管系パラメータ (hsCRP 及び IL-6)：ベースラインから投与後 34 週までの変化量は、MMRM で解析した。ベースライン及び無作為割り付け後来院での測定値は解析の前に対数変換された。

#### 延長期間の解析

- 上記のすべての項目 (TSQM-9 を除く)、骨塩量及び骨密度 (延長期間のみ) のベースラインから投与後 87 週までの変化量は、延長期間の有効性の副次的目的の評価のために用いる。TSQM-9 については、投与後 87 週で評価されるスコアを解析する。データは記述統計量を用いて評価する。
- ソマプシタン及び hGH の血清中濃度データの解析は、記述統計量を用いて行う。

#### 安全性の解析

すべての安全性のエンドポイントの評価は、記述統計量を用いて行った。本報告書では、主要試験期間 (35 週まで) における安全性について提示し、最終の総括報告書では延長期間 (88 週まで) の安全性を含める。

#### 被験者背景：

計 300 例の AGHD 患者が治験薬の投与を受けた（男性：48.3%、女性：51.7%）。91 例 (30%) の被験者が小児期発症 GHD であり [器質性：36 例 (12%)、特発性：55 例 (18%)]、209 例 (70%) は成人期に初めて診断された。ベースラインの IGF-I SD スコアの平均は -2 未満であった (ソマプシタン群 -2.54、プラセボ群 -2.64 及び Norditropin FlexPro 群 -2.53)。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。予測された通り、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。

平均年齢（標準偏差）は 45.1（15.0）歳であり、被験者の大部分は 23～64 歳に含まれた。平均 BMI（標準偏差）は 27.4（6.3）kg/m<sup>2</sup> であり、やや過体重の集団であることが示唆された。BMI 及びウエスト周囲径の平均は、ソマプシタン群及び Norditropin FlexPro 群よりもプラセボ群で小さかった。被験者が組み入れられた主な国は、米国（26%）、日本（15%）、オーストラリア（10%）、インド（9.3%）及びルーマニア（9.3%）であった。多くの被験者が白人（66.7%）又はアジア人（28.7%）であった。計 16 例（5.3%）〔ソマプシタン群 7 例（5.8%）、プラセボ群 3 例（4.9%）及び Norditropin FlexPro 群 6 例（5.0%）〕がベースライン時に糖尿病を合併していた。ベースラインの空腹時血糖値〔平均（標準偏差）〕〔ソマプシタン群 4.94（0.67）mmol/L、プラセボ群 4.91（0.59）mmol/L 及び Norditropin FlexPro 群 5.03（0.70）mmol/L〕及び空腹時インスリン〔平均（標準偏差）〕〔ソマプシタン群 79.9（76.6）pmol/L、プラセボ群 62.1（43.0）pmol/L 及び Norditropin FlexPro 群 73.6（52.0）pmol/L〕は基準範囲内であったが、ベースラインのインスリン値はソマプシタン群及び Norditropin FlexPro 群で基準範囲より高かった。すべての投与群を通じて HbA1c の平均は 5.4% であった。BMI 及びウエスト周囲径の平均がプラセボ群で明らかに小さかったことを除いては、ベースラインにおいて投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった（バイタルサイン、心電図、身体所見等）。

#### 有効性の結果：

結果及び結論は最大の解析対象集団に基づいている（ソマプシタン群：120 例、プラセボ群：61 例、Norditropin FlexPro 群：119 例）。

- 躯幹部体脂肪率：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）までの変化量の平均（推定値）は、プラセボ（0.47%）と比較してソマプシタンの週 1 回投与（-1.06%）で大きかった。躯幹部体脂肪率について、ソマプシタンとプラセボ間で統計的な有意差がみられ、プラセボに対するソマプシタンの優越性が検証された〔群間差の推定値：-1.53%（95%信頼区間：-2.68; -0.38）、p 値：0.0090〕。

ソマプシタンの週 1 回投与と Norditropin FlexPro の 1 日 1 回投与間で副次的な比較を行なったところ、躯幹部体脂肪率に対する効果は Norditropin FlexPro で明らかに大きかった〔群間差の推定値：1.17%（95%信頼区間：0.23; 2.11）〕。
- DXA を用いて測定した体組成の評価項目：内臓脂肪組織及びアンドロイド（男性型）脂肪量は、ソマプシタン群ではベースラインから投与後 34 週までで減少したが、躯幹部除脂肪体重、体肢骨格筋量及び除脂肪体重はプラセボ群と比較して増加し、その差は統計的に有意であった。躯幹部体脂肪量、総脂肪量及びガイノイド（女性型）脂肪量には統計的な有意差はみられなかった。ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間で副次的な比較を行なったところ、ガイノイド（女性型）脂肪量に統計的な有意差がみられ、Norditropin FlexPro 群で減少量がより大きかった。その他の DXA に関する補足的セカンダリーエンドポイント〔内臓脂肪組織、アンドロイド（男性型）脂肪量、躯幹部体脂肪量、総脂肪量、躯幹部除脂肪体重、体肢骨格筋量及び除脂肪体重〕では、統計的な有意差はみられなかった。
- IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア：IGF-I SD スコアの平均はベースラインの -2 未満から増加し、投与後 34 週の平均は基準範囲内となった（ソマプシタン群：-2.54 から -0.17、プラセボ群：-2.64 から -2.62、Norditropin FlexPro 群：-2.53 から -0.23）。投与後 34 週における IGF-I SD スコアの増加量の平均（推定値）は、ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群で同様であった（ソマプシタン群：2.40、プラセボ群：-0.01、Norditropin FlexPro 群：2.37）。ベースラインから投与後 34 週の IGFBP-3 SD スコアの増加量の平均についても同様の傾向がみられたが（ソマプシタン群：1.60、プラセボ群：0.09、Norditropin FlexPro 群：1.52）、その増加量は IGF-I SD スコアよりも小さかった。

IGF-I SD スコアと 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、ソマプシタン群とプラセボ群間で統計的な有意差がみられた。ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群では統計的な有意差はみられなかった。

ベースラインでは基準値又はそれよりも低い値であったが、実薬投与群の数例（ソマプシタン群 3 例、Norditropin FlexPro 群 2 例）で、試験期間（用量調整期間及び用量維持期間）中に IGF-I SD スコアが 2 回以上+2 を超えていた。

- PRO：ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間の比較では、Norditropin FlexPro 群は非盲検の 1 日 1 回投与であり、盲検下の週 1 回投与であるソマプシタン群よりも PRO に対して大きな影響を与える可能性が非常に高く、バイアスがかかるかもしれないことに注意が必要である。
  - － SF-36v2：心の健康及び社会生活機能についてベースラインから投与後 34 週までの変化量は、プラセボ群よりもソマプシタン群で大きく、その差は統計的に有意であった。総スコア及びその他のスコアでは差はみられなかった。活力及び全体的健康感のスコアのベースラインから投与後 34 週までの変化量は、Norditropin FlexPro 群よりもソマプシタン群で小さく、その差は統計的に有意であった。総スコア及びその他のスコアでは統計的な有意差はみられなかった。
  - － TRIM-AGHD（疾患特異的）：いずれのスコアにおいてもソマプシタン群とプラセボ群間で統計的な有意差はみられなかった。5 つのスコアのうち 4 つにおいて、ベースラインから投与後 34 週までの変化量は Norditropin FlexPro 群よりもソマプシタン群で小さく、投与群間差は統計的に有意であった。しかしながらいずれの比較においても、総スコアにおける差は臨床における最小重要差（総スコアで 10）を満たさなかった。
  - － TSQM-9（34 週のスコア）：投与後 34 週では、全般的な治療満足度のスコアはプラセボ群よりもソマプシタン群で大きく、その差は統計的に有意であった。治療の効果及び利便性のスコアでは統計的な有意差はみられなかった。投与後 34 週では、治療の効果のスコアは Norditropin FlexPro 群よりもソマプシタン群で小さく、投与群間差は統計的に有意であった。利便性及び全般的な治療満足度のスコアでは統計的な有意差はみられなかった。
- その他（脂質プロファイル、心血管系パラメータ、体重及びウエスト周囲径）：脂質プロファイル（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）、心血管系パラメータ（hsCRP 及び IL-6）、又は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、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変化はなく、投与群間で統計的な有意差はみられなかった。ベースラインから投与後 34 週までの体重の変化量について、いずれの投与群においても臨床的に意味のある変化はみられなかった。ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間で体重について統計的な有意差がみられ、ソマプシタン群で体重の増加量が大きかった。

#### 安全性の結果：

AGHD 患者に対するソマプシタンの週 1 回の反復皮下投与（34 週間）の忍容性は良好であり、安全性又は局所忍容性について臨床的に意味のある問題は認められなかった。

- AGHD 患者にソマプシタンの週 1 回投与及び Norditropin FlexPro の 1 日 1 回投与した際に報告された有害事象は同様であった（「頭痛」、「関節痛」、「末梢性浮腫」及び「疲労」等）。大部分の有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、試験薬との因果関係は「なし」と判定された（ソマプシタン群 76%、プラセボ群 89%、Norditropin FlexPro 群 82%）。
- プラセボ群の 1 例は「急性副腎皮質機能不全」により死亡した。試験責任医師により試験薬との因果関係は「なし」と判定された（主要試験期間、34 週間）。
- 計 23 例（7.7%）で 32 件の重篤な有害事象が報告された〔ソマプシタン群 7 例（5.8%）12 件、プラセボ群 5 例（8.2%）7 件、Norditropin FlexPro 群 11 例（9.2%）13 件〕。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与群を通じて同様であった（ソマプシタン群 15 件/100 人・年、プラセボ群 17.6 件/100 人・年、Norditropin FlexPro 群 16.8 件/100 人・年）。Norditropin FlexPro 群の 1 例で発現した 1 件の重篤な有害事象「血液濃縮」が試験薬との因果関係が「あり」と判定されたことを除き（試験薬の投与は中止）、すべての重篤な有害事象が試験責任医師により試験薬との因果関係が「なし」と判定された。ソマプシタン群で 2 件の「胃腸炎」が報告されたことを除いては、重篤な有害事象は単回の報告であった。

- 5例（プラセボ群1例、Norditropin FlexPro群4例）が有害事象のために治験薬の投与を中止した〔プラセボ群：「肝酵素増加」、Norditropin FlexPro群：「糖尿病」（治験薬との因果関係「あり」）、「胃腸炎」、「血液濃縮」（重篤な有害事象、治験薬との因果関係「あり」）及び「アトピー性皮膚炎」（重篤な有害事象）〕。
- 主要試験期間（34週間）に、特に注目すべき医学的事象（MESI）は報告されなかった。
- 有害事象を発現した被験者の割合はソマプシタン群及びプラセボ群で同様であり、Norditropin FlexPro群よりも低かった〔ソマプシタン群87例（72.5%）385件、プラセボ群46例（75.4%）184件、Norditropin FlexPro群95例（79.8%）426件〕。ソマプシタン群における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、プラセボ群よりもやや多く、Norditropin FlexPro群よりも少なかった（ソマプシタン群482件/100人・年、プラセボ群462件/100人・年、Norditropin FlexPro群549件/100人・年）。
- 78例（26%）189件の有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（「頭痛」、「末梢性浮腫」及び「関節痛」等）〔ソマプシタン群29例（24%）93件、プラセボ群13例（21%）21件、Norditropin FlexPro群36例（30%）75件〕。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の大部分はソマプシタン群又はNorditropin FlexPro群で発現し、その単位時間あたりの発現件数は同様であった（ソマプシタン群116.4件/100人・年、プラセボ群52.7件/100人・年、Norditropin FlexPro群96.7件/100人・年）。
- 投与群を通じて、空腹時血糖値及びHbA1cの平均にベースラインからの変化はみられなかった。空腹時インスリンの平均は基準範囲内であった。空腹時インスリンでみられた変化は、GH製剤を投与した時に予測される範囲内であった。Norditropin FlexPro群2例が糖尿病と診断された（34週まで）。
- いずれの投与群においても、身体所見、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び脈拍数）、心電図又は臨床検査項目について、スクリーニングから臨床的に意味のある明らかな変化はみられなかった。全体で、各投与群の1～2例が治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された臨床検査値の有害事象（CLAE）（血糖値及びHbA1cの上昇、ならびにCPK上昇を含む）を発現した。
- 局所忍容性について、臨床的に問題となる所見はみられなかった。すべての注射部位反応は軽度又は中等度と評価された。
- 主要試験期間（34週まで）で、抗ソマプシタン抗体又は抗hGH抗体は検出されなかった。
- テクニカルな苦情に関する有害事象は報告されなかった。

#### 全体の結論：

- 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指標として、AGHD患者の治療におけるソマプシタンの週1回投与のプラセボに対する優越性が検証された。
- さらに以下の項目について、プラセボと比較したソマプシタンの統計的に有意な好ましい効果が認められた：内臓脂肪組織、アンドロイド（男性型）脂肪量、除脂肪体重、躯幹部除脂肪体重及び体肢骨格筋量。
- ソマプシタンを投与された被験者における有害事象の発現頻度及び重症度は、Norditropin FlexProを投与された被験者で認められた有害事象と同様であった。
- 注射部位反応の発現はわずかであり、重症度は軽度又は中等度であった。
- 主要試験期間で、抗ソマプシタン抗体又は抗hGH抗体は検出されなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013年10月）及びICH-GCP（1996年5月）、ISO 14155及びFDA 21 CFR 312.120を遵守して実施された。

#### 2.7.6.6.2 有害事象に関する表

4054 試験（主要試験期間）の有害事象に関する表を次ページより示す。

**1: Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			119			120			300		
Total patient years	39.82			77.54			79.88			197.24		
All adverse events	46 (75.4)	184	462.1	95 (79.8)	426	549.4	87 (72.5)	385	482.0	228 (76.0)	995	504.5
感染症および寄生虫症	35 (57.4)	49	123.0	53 (44.5)	80	103.2	51 (42.5)	91	113.9	139 (46.3)	220	111.5
ウイルス性上気道感染	10 (16.4)	13	32.6	20 (16.8)	25	32.2	24 (20.0)	30	37.6	54 (18.0)	68	34.5
上気道感染	6 (9.8)	6	15.1	9 (7.6)	10	12.9	6 (5.0)	7	8.8	21 (7.0)	23	11.7
胃腸炎	2 (3.3)	2	5.0	3 (2.5)	4	5.2	5 (4.2)	6	7.5	10 (3.3)	12	6.1
副鼻腔炎	3 (4.9)	6	15.1	2 (1.7)	2	2.6	2 (1.7)	2	2.5	7 (2.3)	10	5.1
インフルエンザ	2 (3.3)	3	7.5	1 (0.8)	1	1.3	3 (2.5)	3	3.8	6 (2.0)	7	3.5
気管支炎	3 (4.9)	3	7.5	3 (2.5)	3	3.9	1 (0.8)	1	1.3	7 (2.3)	7	3.5
帯状疱疹	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	2 (1.7)	5	6.3	4 (1.3)	7	3.5
尿路感染	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	5 (4.2)	5	6.3	7 (2.3)	7	3.5
扁桃炎	1 (1.6)	1	2.5	2 (1.7)	2	2.6	4 (3.3)	4	5.0	7 (2.3)	7	3.5
耳感染	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	2 (1.7)	3	3.8	4 (1.3)	5	2.5
ウイルス性胃腸炎	2 (3.3)	2	5.0	1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	4 (1.3)	4	2.0
咽頭炎	1 (1.6)	1	2.5	3 (2.5)	3	3.9	0			4 (1.3)	4	2.0
下気道感染	0			1 (0.8)	2	2.6	2 (1.7)	2	2.5	3 (1.0)	4	2.0
気道感染	2 (3.3)	2	5.0	2 (1.7)	2	2.6	0			4 (1.3)	4	2.0
膀胱炎	2 (3.3)	2	5.0	0			1 (0.8)	2	2.5	3 (1.0)	4	2.0
ウイルス性気道感染	0			2 (1.7)	2	2.6	1 (0.8)	1	1.3	3 (1.0)	3	1.5
歯感染	0			2 (1.7)	2	2.6	1 (0.8)	1	1.3	3 (1.0)	3	1.5
歯髄炎	0			3 (2.5)	3	3.9	0			3 (1.0)	3	1.5
クロストリジウム・ディフ	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
イシレ感染												
レンサ球菌性咽頭炎	0			0			1 (0.8)	2	2.5	1 (0.3)	2	1.0
口腔ヘルペス	0			0			2 (1.7)	2	2.5	2 (0.7)	2	1.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0



Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
真菌感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
虫垂炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
鼻咽頭炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
鼻炎	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
ウイルス感染	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
カンジダ感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
ヘルペスウイルス感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
外陰部腔カンジダ症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
憩室炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
喉頭炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
細菌性上気道感染	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
細菌性肺炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
歯周炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
歯肉炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
歯膿瘍	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
処置後感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
単純ヘルペス	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
中耳炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
爪囲炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
伝染性軟属腫	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
膿皮症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
敗血症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
白癬感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
麦粒腫	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
蜂巣炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
毛巣嚢胞	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
毛包炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
腔感染	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
神経系障害	14 (23.0)	26	65.3	17 (14.3)	69	89.0	22 (18.3)	60	75.1	53 (17.7)	155	78.6
頭痛	10 (16.4)	15	37.7	10 (8.4)	49	63.2	10 (8.3)	45	56.3	30 (10.0)	109	55.3
浮動性めまい	1 (1.6)	1	2.5	4 (3.4)	7	9.0	4 (3.3)	5	6.3	9 (3.0)	13	6.6
錯感覚	2 (3.3)	2	5.0	1 (0.8)	1	1.3	3 (2.5)	4	5.0	6 (2.0)	7	3.5
感覚鈍麻	1 (1.6)	1	2.5	3 (2.5)	4	5.2	1 (0.8)	1	1.3	5 (1.7)	6	3.0
片頭痛	1 (1.6)	3	7.5	1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	3 (1.0)	5	2.5
過眠症	0			0			2 (1.7)	3	3.8	2 (0.7)	3	1.5
振戦	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	2	2.6	0			2 (0.7)	3	1.5
味覚異常	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	0			2 (0.7)	2	1.0
痙攣発作	0			1 (0.8)	2	2.6	0			1 (0.3)	2	1.0
記憶障害	1 (1.6)	1	2.5	0			0			1 (0.3)	1	0.5
坐骨神経痛	0			0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.3)	1	0.5
灼熱感	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5
部分発作	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5
嗜眠	1 (1.6)	1	2.5	0			0			1 (0.3)	1	0.5
胃腸障害	13 (21.3)	24	60.3	30 (25.2)	44	56.7	19 (15.8)	38	47.6	62 (20.7)	106	53.7
下痢	5 (8.2)	8	20.1	5 (4.2)	5	6.4	4 (3.3)	5	6.3	14 (4.7)	18	9.1
悪心	1 (1.6)	1	2.5	6 (5.0)	8	10.3	2 (1.7)	2	2.5	9 (3.0)	11	5.6
嘔吐	1 (1.6)	2	5.0	4 (3.4)	5	6.4	4 (3.3)	4	5.0	9 (3.0)	11	5.6
歯痛	1 (1.6)	1	2.5	4 (3.4)	4	5.2	2 (1.7)	4	5.0	7 (2.3)	9	4.6
消化不良	1 (1.6)	2	5.0	4 (3.4)	4	5.2	2 (1.7)	2	2.5	7 (2.3)	8	4.1
上腹部痛	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	4 (3.3)	5	6.3	6 (2.0)	7	3.5
腹痛	1 (1.6)	1	2.5	2 (1.7)	2	2.6	3 (2.5)	4	5.0	6 (2.0)	7	3.5
齲歯	0			3 (2.5)	4	5.2	0			3 (1.0)	4	2.0
心窩部不快感	0			0			1 (0.8)	3	3.8	1 (0.3)	3	1.5
胃炎	1 (1.6)	1	2.5	0			1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
鼓腸	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
口内炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
口内乾燥	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
食中毒	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
腹部圧痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
腹部不快感	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
腹部膨満	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
便秘	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
胃食道逆流性疾患	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
下腹部痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
急性膵炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
口唇腫脹	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
大腸ポリープ	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
直腸ポリープ	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
潰瘍性食道炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
腹水	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
裂孔ヘルニア	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
鼠径ヘルニア	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	11 (18.0)	16	40.2	30 (25.2)	43	55.5	29 (24.2)	40	50.1	70 (23.3)	99	50.2
関節痛	1 ( 1.6)	1	2.5	10 ( 8.4)	10	12.9	8 ( 6.7)	8	10.0	19 ( 6.3)	19	9.6
背部痛	2 ( 3.3)	2	5.0	4 ( 3.4)	4	5.2	11 ( 9.2)	11	13.8	17 ( 5.7)	17	8.6
筋肉痛	3 ( 4.9)	3	7.5	3 ( 2.5)	3	3.9	1 ( 0.8)	1	1.3	7 ( 2.3)	7	3.5
四肢痛	1 ( 1.6)	1	2.5	4 ( 3.4)	4	5.2	2 ( 1.7)	2	2.5	7 ( 2.3)	7	3.5
筋力低下	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	3	3.8	3 ( 1.0)	4	2.0
筋痙縮	2 ( 3.3)	3	7.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	4	2.0
滑液包炎	1 ( 1.6)	3	7.5	0			0			1 ( 0.3)	3	1.5
関節硬直	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
関節腫脹	0			2 ( 1.7)	3	3.9	0			2 ( 0.7)	3	1.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腱炎	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
顎痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
筋骨格系胸痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
筋骨格痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
頸部痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
肩回旋筋腱板症候群	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
椎間板変性症	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
外骨腫	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
関節周囲炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
関節摩擦音	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
関節滲出液	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋骨格硬直	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
筋攣縮	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
結節性変形性関節症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
四肢の変形	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
四肢不快感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
脊椎痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
足底筋膜炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
足変形	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
椎間板突出	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
変形性関節症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
肋軟骨炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
腱鞘炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の 状態	10 (16.4)	14	35.2	26 (21.8)	45	58.0	18 (15.0)	27	33.8	54 (18.0)	86	43.6
末梢性浮腫	0			6 ( 5.0)	8	10.3	4 ( 3.3)	6	7.5	10 ( 3.3)	14	7.1

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
疲労	3 ( 4.9)	3	7.5	7 ( 5.9)	7	9.0	3 ( 2.5)	3	3.8	13 ( 4.3)	13	6.6
注射部位内出血	2 ( 3.3)	3	7.5	6 ( 5.0)	6	7.7	1 ( 0.8)	1	1.3	9 ( 3.0)	10	5.1
発熱	0			1 ( 0.8)	2	2.6	3 ( 2.5)	4	5.0	4 ( 1.3)	6	3.0
インフルエンザ様疾患	0			2 ( 1.7)	2	2.6	1 ( 0.8)	2	2.5	3 ( 1.0)	4	2.0
注射部位疼痛	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	3 ( 1.0)	4	2.0
末梢腫脹	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	3	3.9	0			4 ( 1.3)	4	2.0
疼痛	0			3 ( 2.5)	3	3.9	1 ( 0.8)	1	1.3	4 ( 1.3)	4	2.0
顔面浮腫	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
倦怠感	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
注射部位反応	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
無力症	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
悪寒	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
胸痛	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
熱感	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
非心臓性胸痛	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
胸部不快感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
小結節	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
先行疾患の改善	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
注射部位血腫	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
潰瘍	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
歩行障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
腋窩痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
臨床検査	7 (11.5)	10	25.1	17 (14.3)	28	36.1	14 (11.7)	28	35.1	38 (12.7)	66	33.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			4 ( 3.3)	6	7.5	4 ( 1.3)	6	3.0
体重増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	4 ( 3.3)	4	5.0	5 ( 1.7)	5	2.5
遊離サイロキシン減少	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	3 ( 1.0)	4	2.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
グリコヘモグロビン増加	0			1 ( 0.8)	2	2.6	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	3	1.5
肝酵素上昇	2 ( 3.3)	2	5.0	0			1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
血中テストステロン減少	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
心拍数増加	0			1 ( 0.8)	3	3.9	0			1 ( 0.3)	3	1.5
トリヨードチロニン減少	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
眼圧上昇	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
血中クレアチニン増加	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
血中ブドウ糖増加	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
血中尿酸増加	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
コルチゾール増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
サイロキシン減少	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
ヘマトクリット増加	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
リンパ節触知	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血圧上昇	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血小板数増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中インスリン減少	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中カリウム減少	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中コレステロール増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中テストステロン増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中ビリルビン増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
甲状腺ホルモン減少	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
糸球体濾過率増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
心電図P R延長	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
心電図異常	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
心電図異常T波	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
腎クレアチニン・クリアランス増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
体温上昇	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
体重減少	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
白血球数増加	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	12 (19.7)	16	40.2	12 (10.1)	17	21.9	20 (16.7)	24	30.0	44 (14.7)	57	28.9
発疹	2 ( 3.3)	2	5.0	2 ( 1.7)	3	3.9	3 ( 2.5)	3	3.8	7 ( 2.3)	8	4.1
そう痒症	0			4 ( 3.4)	4	5.2	1 ( 0.8)	1	1.3	5 ( 1.7)	5	2.5
皮膚乾燥	2 ( 3.3)	2	5.0	0			2 ( 1.7)	2	2.5	4 ( 1.3)	4	2.0
接触皮膚炎	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
後天性リポジトロフィー	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
脂肪肥大症	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
湿疹	2 ( 3.3)	2	5.0	0			0			2 ( 0.7)	2	1.0
全身性そう痒症	1 ( 1.6)	2	5.0	0			0			1 ( 0.3)	2	1.0
皮下出血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
皮膚炎	2 ( 3.3)	2	5.0	0			0			2 ( 0.7)	2	1.0
皮膚潰瘍	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
蕁麻疹	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ざ瘡	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
アトピー性皮膚炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
アレルギー性皮膚炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
過角化	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
丘疹	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
丘疹性皮膚	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
紅斑性皮膚	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
全身性皮膚	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
脱毛症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
爪破損	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
膿疱性乾癬	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
剥脱性発疹	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
斑状丘疹状皮膚	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
斑状出血	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
斑状皮膚	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚びらん	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚灼熱感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚腫瘍	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚病変	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
嵌入爪	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
痒疹	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 ( 6.6)	5	12.6	13 (10.9)	19	24.5	10 ( 8.3)	15	18.8	27 ( 9.0)	39	19.8
咳嗽	3 ( 4.9)	3	7.5	5 ( 4.2)	6	7.7	3 ( 2.5)	3	3.8	11 ( 3.7)	12	6.1
口腔咽頭痛	2 ( 3.3)	2	5.0	1 ( 0.8)	1	1.3	5 ( 4.2)	5	6.3	8 ( 2.7)	8	4.1
呼吸困難	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
アレルギー性鼻炎	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
鼻出血	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0



Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
副鼻腔分泌過多	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
喘息	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
いびき	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
咽頭紅斑	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
気道うっ血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
上気道うっ血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
発作性夜間呼吸困難	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
鼻閉	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
副鼻腔うっ血	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	3 ( 4.9)	3	7.5	15 (12.6)	19	24.5	9 ( 7.5)	12	15.0	27 ( 9.0)	34	17.2
挫傷	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	4	5.2	2 ( 1.7)	2	2.5	6 ( 2.0)	7	3.5
転倒	0			2 ( 1.7)	2	2.6	2 ( 1.7)	3	3.8	4 ( 1.3)	5	2.5
歯牙破折	1 ( 1.6)	1	2.5	2 ( 1.7)	2	2.6	0			3 ( 1.0)	3	1.5
肉離れ	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
節足動物咬傷	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
足骨折	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
裂傷	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
四肢損傷	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
手首関節骨折	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
処置による疼痛	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
処置後合併症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
処方せんなしでの処方薬の 使用	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
節足動物刺傷	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
調剤過誤	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
熱傷	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
橈骨骨折	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
脛骨骨折	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
代謝および栄養障害	5 ( 8.2)	6	15.1	8 ( 6.7)	8	10.3	6 ( 5.0)	8	10.0	19 ( 6.3)	22	11.2
痛風	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	3	3.8	3 ( 1.0)	4	2.0
高カリウム血症	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
脂質異常症	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
体液貯留	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
低ナトリウム血症	1 ( 1.6)	2	5.0	0			0			1 ( 0.3)	2	1.0
糖尿病	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
ビタミンD欠乏	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
高コレステロール血症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
高トリグリセリド血症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
高脂血症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
脱水	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
低カルシウム血症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
低血糖	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
肥満	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
眼障害	2 ( 3.3)	2	5.0	6 ( 5.0)	8	10.3	3 ( 2.5)	4	5.0	11 ( 3.7)	14	7.1
霧視	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
白内障	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
加齢黄斑変性	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
眼そう痒症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
眼乾燥	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
眼瞼障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
強膜障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
結膜出血	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
視力障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
視力低下	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
緑内障	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
腎および尿路障害	1 ( 1.6)	1	2.5	7 ( 5.9)	8	10.3	3 ( 2.5)	4	5.0	11 ( 3.7)	13	6.6
頻尿	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
血尿	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
腎結石症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
腎嚢胞	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
多尿	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
尿失禁	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
尿路結石	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
尿路閉塞	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
排尿異常	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
慢性腎臓病	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
夜間頻尿	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
膀胱痛	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
内分泌障害	2 ( 3.3)	2	5.0	4 ( 3.4)	5	6.4	6 ( 5.0)	6	7.5	12 ( 4.0)	13	6.6
甲状腺機能低下症	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
副腎機能不全	0			0			3 ( 2.5)	3	3.8	3 ( 1.0)	3	1.5
急性副腎皮質機能不全	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
続発性甲状腺機能低下症	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
アジソン病	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
甲状腺腫瘍	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
続発性副腎皮質機能不全	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血管障害	1 ( 1.6)	1	2.5	5 ( 4.2)	6	7.7	5 ( 4.2)	5	6.3	11 ( 3.7)	12	6.1

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
高血圧	1 ( 1.6)	1	2.5	4 ( 3.4)	4	5.2	4 ( 3.3)	4	5.0	9 ( 3.0)	9	4.6
ほてり	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
起立性低血圧	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
精神障害	2 ( 3.3)	2	5.0	3 ( 2.5)	3	3.9	5 ( 4.2)	6	7.5	10 ( 3.3)	11	5.6
睡眠障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			3 ( 2.5)	3	3.8	4 ( 1.3)	4	2.0
情動障害	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
うつ病	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
神経過敏	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
注意欠陥多動性障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
不安	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
不眠症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
耳および迷路障害	0			7 ( 5.9)	9	11.6	1 ( 0.8)	1	1.3	8 ( 2.7)	10	5.1
耳痛	0			5 ( 4.2)	6	7.7	0			5 ( 1.7)	6	3.0
回転性めまい	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
耳不快感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
耳鳴	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	0			3 ( 2.5)	3	3.9	6 ( 5.0)	6	7.5	9 ( 3.0)	9	4.6
貧血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
リンパ節症	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
血液濃縮	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血小板減少症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
赤血球増加症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
鉄欠乏性貧血	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
心臓障害	1 ( 1.6)	1	2.5	2 ( 1.7)	2	2.6	3 ( 2.5)	5	6.3	6 ( 2.0)	8	4.1

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
右脚ブロック	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
左室機能不全	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
心血管障害	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
心不快感	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
僧帽弁閉鎖不全症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
大動脈弁閉鎖不全症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
動悸	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
洞性不整脈	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
免疫系障害	2 ( 3.3)	2	5.0	2 ( 1.7)	2	2.6	2 ( 1.7)	2	2.5	6 ( 2.0)	6	3.0
季節性アレルギー	1 ( 1.6)	1	2.5	0			2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
ワクチンアレルギー	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
植物アレルギー	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
食物アレルギー	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
生殖系および乳房障害	2 ( 3.3)	2	5.0	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	4 ( 1.3)	4	2.0
月経困難症	2 ( 3.3)	2	5.0	0			0			2 ( 0.7)	2	1.0
子宮頸部上皮異形成	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
乳頭痛	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
外科および内科処置	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
抜歯	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
皮膚手術	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
肝胆道系障害	0			2 ( 1.7)	3	3.9	0			2 ( 0.7)	3	1.5
胆石症	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
肝硬変	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
メラノサイト性母斑	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
形質細胞性骨髄腫	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血管筋脂肪腫	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
製品の問題	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
医療機器機能不良	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
先天性筋緊張症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

---

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

**2: Serious adverse events by system organ class, preferred term, and treatment group - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			119			120			300		
Total patient years	39.82			77.54			79.88			197.24		
All serious adverse events	5 ( 8.2)	7	17.6	11 ( 9.2)	13	16.8	7 ( 5.8)	12	15.0	23 ( 7.7)	32	16.2
感染症および寄生虫症	1 ( 1.6)	1	2.5	2 ( 1.7)	2	2.6	4 ( 3.3)	7	8.8	7 ( 2.3)	10	5.1
ウイルス性胃腸炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
胃腸炎	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
虫垂炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
ウイルス性上気道感染	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
クロストリジウム・ディフ	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
イシレ感染												
単純ヘルペス	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
敗血症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
胃腸障害	2 ( 3.3)	3	7.5	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 2.5)	3	3.8	6 ( 2.0)	7	3.5
嘔吐	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
下痢	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
急性膵炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
口内炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
腹痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
単径ヘルニア	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	0			2 ( 1.7)	3	3.9	0			2 ( 0.7)	3	1.5
調剤過誤	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
転倒	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
脛骨骨折	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Serious adverse events by system organ class, preferred term, and treatment group - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
内分泌障害	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
急性副腎皮質機能不全	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
続発性副腎皮質機能不全	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
腎および尿路障害	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
腎結石症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
慢性腎臓病	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
臨床検査	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
血中テストステロン増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
心電図異常T波	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の 状態	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
発熱	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血液濃縮	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
代謝および栄養障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
低ナトリウム血症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
アトピー性皮膚炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
良性、悪性および詳細不明の新生 物 (嚢胞およびポリープを含む)	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
形質細胞性骨髄腫	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0



**3: Severe adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			119			120			300		
Total patient years	39.82			77.54			79.88			197.24		
All severe adverse events	4 ( 6.6)	6	15.1	9 ( 7.6)	10	12.9	7 ( 5.8)	11	13.8	20 ( 6.7)	27	13.7
胃腸障害	2 ( 3.3)	3	7.5	3 ( 2.5)	3	3.9	0			5 ( 1.7)	6	3.0
歯痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
下痢	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
急性膵炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
腹痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
嘔吐	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
感染症および寄生虫症	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	4	5.0	4 ( 1.3)	6	3.0
ウイルス性胃腸炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
クロストリジウム・ディフ ィシレ感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
胃腸炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
単純ヘルペス	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
虫垂炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
敗血症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
筋痙縮	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
椎間板突出	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
転倒	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
脛骨骨折	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

## Severe adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
神経系障害	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
頭痛	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
内分泌障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
急性副腎皮質機能不全	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
臨床検査	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
発熱	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血液濃縮	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
アトピー性皮膚炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
形質細胞性骨髄腫	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

**4: Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			119			120			300		
Total patient years	39.82			77.54			79.88			197.24		
All moderate adverse events	17 (27.9)	33	82.9	42 (35.3)	136	175.4	34 (28.3)	101	126.4	93 (31.0)	270	136.9
神経系障害	5 (8.2)	5	12.6	8 (6.7)	43	55.5	9 (7.5)	37	46.3	22 (7.3)	85	43.1
頭痛	4 (6.6)	4	10.0	6 (5.0)	36	46.4	5 (4.2)	32	40.1	15 (5.0)	72	36.5
浮動性めまい	0			2 (1.7)	2	2.6	1 (0.8)	1	1.3	3 (1.0)	3	1.5
過眠症	0			0			1 (0.8)	2	2.5	1 (0.3)	2	1.0
片頭痛	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
痙攣発作	0			1 (0.8)	2	2.6	0			1 (0.3)	2	1.0
感覚鈍麻	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5
坐骨神経痛	0			0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.3)	1	0.5
振戦	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5
嗜眠	1 (1.6)	1	2.5	0			0			1 (0.3)	1	0.5
感染症および寄生虫症	6 (9.8)	8	20.1	17 (14.3)	23	29.7	14 (11.7)	18	22.5	37 (12.3)	49	24.8
ウイルス性上気道感染	2 (3.3)	2	5.0	4 (3.4)	5	6.4	4 (3.3)	5	6.3	10 (3.3)	12	6.1
胃腸炎	0			2 (1.7)	3	3.9	2 (1.7)	2	2.5	4 (1.3)	5	2.5
上気道感染	1 (1.6)	1	2.5	2 (1.7)	2	2.6	1 (0.8)	1	1.3	4 (1.3)	4	2.0
膀胱炎	2 (3.3)	2	5.0	0			1 (0.8)	2	2.5	3 (1.0)	4	2.0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	3 (1.0)	3	1.5
下気道感染	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
気管支炎	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	0			2 (0.7)	2	1.0
扁桃炎	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
ウイルス感染	0			0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.3)	1	0.5
ウイルス性気道感染	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5
ヘルペスウイルス感染	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
細菌性肺炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
歯髄炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
歯肉炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
歯膿瘍	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
耳感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
処置後感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
带状疱疹	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
虫垂炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
尿路感染	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
副鼻腔炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
蜂巣炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
毛巣嚢胞	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
胃腸障害	3 ( 4.9)	4	10.0	8 ( 6.7)	16	20.6	5 ( 4.2)	9	11.3	16 ( 5.3)	29	14.7
歯痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	1 ( 0.8)	3	3.8	3 ( 1.0)	5	2.5
嘔吐	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	4	5.2	0			4 ( 1.3)	5	2.5
悪心	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	3	3.9	0			4 ( 1.3)	4	2.0
上腹部痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
腹痛	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
下痢	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
口内炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
齲歯	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
下腹部痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
腹部圧痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
単径ヘルニア	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	4 ( 6.6)	4	10.0	8 ( 6.7)	10	12.9	7 ( 5.8)	10	12.5	19 ( 6.3)	24	12.2
関節痛	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	3	3.9	2 ( 1.7)	2	2.5	6 ( 2.0)	6	3.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋力低下	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
背部痛	2 ( 3.3)	2	5.0	1 ( 0.8)	1	1.3	0			3 ( 1.0)	3	1.5
顎痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
関節硬直	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
筋痙縮	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
肩回旋筋腱板症候群	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
四肢の変形	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
脊椎痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
足底筋膜炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
足変形	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
変形性関節症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
肋軟骨炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
腱炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
腱鞘炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の 状態	2 ( 3.3)	3	7.5	6 ( 5.0)	8	10.3	5 ( 4.2)	8	10.0	13 ( 4.3)	19	9.6
発熱	0			1 ( 0.8)	2	2.6	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	4	2.0
疲労	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
インフルエンザ様疾患	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
末梢性浮腫	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
疼痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
悪寒	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
胸痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
注射部位内出血	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
注射部位疼痛	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
無力症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
腋窩痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	0			5 ( 4.2)	7	9.0	4 ( 3.3)	6	7.5	9 ( 3.0)	13	6.6
転倒	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
肉離れ	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
歯牙破折	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
手首関節骨折	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
処置後合併症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
足骨折	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
裂傷	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
橈骨骨折	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
臨床検査	1 ( 1.6)	1	2.5	5 ( 4.2)	6	7.7	2 ( 1.7)	3	3.8	8 ( 2.7)	10	5.1
肝酵素上昇	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
グリコヘモグロビン増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
眼圧上昇	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中カリウム減少	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中テストステロン増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中ブドウ糖増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
心拍数増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
体重増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	0			3 ( 2.5)	4	5.2	3 ( 2.5)	3	3.8	6 ( 2.0)	7	3.5
皮膚潰瘍	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
そう痒症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
後天性リポジトロフィー	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
全身性皮疹	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚乾燥	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚灼熱感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
眼障害	2 ( 3.3)	2	5.0	2 ( 1.7)	4	5.2	0			4 ( 1.3)	6	3.0
白内障	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
加齢黄斑変性	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
強膜障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
視力低下	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
霧視	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
代謝および栄養障害	2 ( 3.3)	2	5.0	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 2.5)	3	3.8	6 ( 2.0)	6	3.0
痛風	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
低カルシウム血症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
低ナトリウム血症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
低血糖	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 ( 1.6)	2	5.0	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	4	2.0
口腔咽頭痛	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
咳嗽	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
呼吸困難	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血管障害	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
高血圧	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
腎および尿路障害	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
腎結石症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
尿路結石	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
慢性腎臓病	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
内分泌障害	0			2 ( 1.7)	2	2.6	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
アジソン病	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
甲状腺腫瘍	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
続発性副腎皮質機能不全	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
免疫系障害	1 ( 1.6)	1	2.5	2 ( 1.7)	2	2.6	0			3 ( 1.0)	3	1.5
ワクチンアレルギー	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
植物アレルギー	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
食物アレルギー	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
外科および内科処置	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
抜歯	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚手術	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
耳および迷路障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
耳痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
心臓障害	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
心不快感	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
生殖系および乳房障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
月経困難症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
精神障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
注意欠陥多動性障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0



**5: Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			119			120			300		
Total patient years	39.82			77.54			79.88			197.24		
All mild adverse events	41 (67.2)	145	364.1	81 (68.1)	280	361.1	75 (62.5)	273	341.8	197 (65.7)	698	353.9
感染症および寄生虫症	30 (49.2)	40	100.4	38 (31.9)	56	72.2	41 (34.2)	69	86.4	109 (36.3)	165	83.7
ウイルス性上気道感染	9 (14.8)	11	27.6	16 (13.4)	20	25.8	20 (16.7)	25	31.3	45 (15.0)	56	28.4
上気道感染	5 (8.2)	5	12.6	7 (5.9)	8	10.3	5 (4.2)	6	7.5	17 (5.7)	19	9.6
副鼻腔炎	3 (4.9)	6	15.1	1 (0.8)	1	1.3	2 (1.7)	2	2.5	6 (2.0)	9	4.6
インフルエンザ	2 (3.3)	3	7.5	1 (0.8)	1	1.3	3 (2.5)	3	3.8	6 (2.0)	7	3.5
胃腸炎	2 (3.3)	2	5.0	1 (0.8)	1	1.3	2 (1.7)	3	3.8	5 (1.7)	6	3.0
帯状疱疹	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	4	5.0	3 (1.0)	6	3.0
尿路感染	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	4 (3.3)	4	5.0	6 (2.0)	6	3.0
気管支炎	2 (3.3)	2	5.0	2 (1.7)	2	2.6	1 (0.8)	1	1.3	5 (1.7)	5	2.5
扁桃炎	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	3 (2.5)	3	3.8	5 (1.7)	5	2.5
咽頭炎	1 (1.6)	1	2.5	3 (2.5)	3	3.9	0			4 (1.3)	4	2.0
気道感染	2 (3.3)	2	5.0	2 (1.7)	2	2.6	0			4 (1.3)	4	2.0
耳感染	1 (1.6)	1	2.5	0			2 (1.7)	3	3.8	3 (1.0)	4	2.0
歯感染	0			2 (1.7)	2	2.6	1 (0.8)	1	1.3	3 (1.0)	3	1.5
ウイルス性気道感染	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
レンサ球菌性咽頭炎	0			0			1 (0.8)	2	2.5	1 (0.3)	2	1.0
下気道感染	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
口腔ヘルペス	0			0			2 (1.7)	2	2.5	2 (0.7)	2	1.0
歯髄炎	0			2 (1.7)	2	2.6	0			2 (0.7)	2	1.0
真菌感染	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
鼻咽頭炎	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
鼻炎	0			2 (1.7)	2	2.6	0			2 (0.7)	2	1.0
カンジダ感染	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
クロストリジウム・ディフ ィシレ感染	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
外陰部膣カンジダ症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
憩室炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
喉頭炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
細菌性上気道感染	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
歯周炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
中耳炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
爪囲炎	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
伝染性軟属腫	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
膿皮症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
白癬感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
麦粒腫	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
毛包炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
膣感染	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	9 (14.8)	11	27.6	23 (19.3)	33	42.6	21 (17.5)	29	36.3	53 (17.7)	73	37.0
背部痛	0			3 ( 2.5)	3	3.9	11 ( 9.2)	11	13.8	14 ( 4.7)	14	7.1
関節痛	0			7 ( 5.9)	7	9.0	6 ( 5.0)	6	7.5	13 ( 4.3)	13	6.6
筋肉痛	3 ( 4.9)	3	7.5	3 ( 2.5)	3	3.9	1 ( 0.8)	1	1.3	7 ( 2.3)	7	3.5
四肢痛	1 ( 1.6)	1	2.5	4 ( 3.4)	4	5.2	2 ( 1.7)	2	2.5	7 ( 2.3)	7	3.5
滑液包炎	1 ( 1.6)	3	7.5	0			0			1 ( 0.3)	3	1.5
関節腫脹	0			2 ( 1.7)	3	3.9	0			2 ( 0.7)	3	1.5
関節硬直	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
筋骨格系胸痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
筋骨格痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
筋痙縮	2 ( 3.3)	2	5.0	0			0			2 ( 0.7)	2	1.0
頸部痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
椎間板變性症	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
腱炎	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
外骨腫	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
顎痛	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
關節周圍炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
關節摩擦音	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
關節滲出液	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋骨格硬直	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
筋力低下	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
筋攣縮	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
結節性變形性關節症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
肩回旋筋腱板症候群	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
四肢不快感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
胃腸障害	9 (14.8)	17	42.7	22 (18.5)	25	32.2	16 (13.3)	29	36.3	47 (15.7)	71	36.0
下痢	4 ( 6.6)	6	15.1	4 ( 3.4)	4	5.2	4 ( 3.3)	5	6.3	12 ( 4.0)	15	7.6
消化不良	1 ( 1.6)	2	5.0	4 ( 3.4)	4	5.2	2 ( 1.7)	2	2.5	7 ( 2.3)	8	4.1
惡心	0			4 ( 3.4)	5	6.4	2 ( 1.7)	2	2.5	6 ( 2.0)	7	3.5
嘔吐	0			1 ( 0.8)	1	1.3	4 ( 3.3)	4	5.0	5 ( 1.7)	5	2.5
上腹部痛	1 ( 1.6)	1	2.5	0			3 ( 2.5)	3	3.8	4 ( 1.3)	4	2.0
心窩部不快感	0			0			1 ( 0.8)	3	3.8	1 ( 0.3)	3	1.5
腹痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
胃炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
鼓腸	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
口内乾燥	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
齒痛	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
食中毒	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腹部不快感	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
腹部膨満	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
便秘	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
齲歯	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
胃食道逆流性疾患	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
口唇腫脹	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
大腸ポリープ	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
直腸ポリープ	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
潰瘍性食道炎	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
腹水	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
腹部圧痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
裂孔ヘルニア	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
神経系障害	10 (16.4)	21	52.7	14 (11.8)	26	33.5	16 (13.3)	21	26.3	40 (13.3)	68	34.5
頭痛	7 (11.5)	11	27.6	7 ( 5.9)	13	16.8	7 ( 5.8)	11	13.8	21 ( 7.0)	35	17.7
浮動性めまい	1 ( 1.6)	1	2.5	4 ( 3.4)	5	6.4	4 ( 3.3)	4	5.0	9 ( 3.0)	10	5.1
錯感覚	2 ( 3.3)	2	5.0	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 2.5)	4	5.0	6 ( 2.0)	7	3.5
感覚鈍麻	1 ( 1.6)	1	2.5	2 ( 1.7)	3	3.9	1 ( 0.8)	1	1.3	4 ( 1.3)	5	2.5
片頭痛	1 ( 1.6)	3	7.5	0			0			1 ( 0.3)	3	1.5
振戦	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
味覚異常	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
過眠症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
記憶障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
灼熱感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
部分発作	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の 状態	9 (14.8)	11	27.6	23 (19.3)	37	47.7	14 (11.7)	18	22.5	46 (15.3)	66	33.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
末梢性浮腫	0			6 ( 5.0)	8	10.3	3 ( 2.5)	4	5.0	9 ( 3.0)	12	6.1
疲労	2 ( 3.3)	2	5.0	6 ( 5.0)	6	7.7	2 ( 1.7)	2	2.5	10 ( 3.3)	10	5.1
注射部位内出血	2 ( 3.3)	2	5.0	6 ( 5.0)	6	7.7	1 ( 0.8)	1	1.3	9 ( 3.0)	9	4.6
末梢腫脹	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	3	3.9	0			4 ( 1.3)	4	2.0
顔面浮腫	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
倦怠感	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
注射部位反応	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
注射部位疼痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
インフルエンザ様疾患	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
熱感	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
非心臓性胸痛	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
無力症	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
疼痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
悪寒	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
胸痛	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
胸部不快感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
小結節	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
先行疾患の改善	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
注射部位血腫	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
潰瘍	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
発熱	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
歩行障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
臨床検査	6 ( 9.8)	9	22.6	14 (11.8)	22	28.4	12 (10.0)	23	28.8	32 (10.7)	54	27.4
体重増加	0			0			4 ( 3.3)	4	5.0	4 ( 1.3)	4	2.0
遊離サイロキシン減少	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	2	2.5	3 ( 1.0)	4	2.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			3 ( 2.5)	3	3.8	3 ( 1.0)	3	1.5
血中テストステロン減少	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
グリコヘモグロビン増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
トリヨードチロニン減少	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
血中クレアチニン増加	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
血中尿酸増加	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
心拍数増加	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
コルチゾール増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
サイロキシン減少	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
ヘマトクリット増加	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
リンパ節触知	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
肝酵素上昇	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
眼圧上昇	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血圧上昇	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血小板数増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中インスリン減少	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中コレステロール増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中ビリルビン増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中ブドウ糖増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
甲状腺ホルモン減少	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
糸球体濾過率増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
心電図P R延長	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
心電図異常	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
心電図異常T波	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
腎クレアチニン・クリアランス増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
体温上昇	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
体重減少	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
白血球数増加	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	12 (19.7)	16	40.2	10 ( 8.4)	12	15.5	17 (14.2)	21	26.3	39 (13.0)	49	24.8
発疹	2 ( 3.3)	2	5.0	2 ( 1.7)	3	3.9	3 ( 2.5)	3	3.8	7 ( 2.3)	8	4.1
そう痒症	0			3 ( 2.5)	3	3.9	1 ( 0.8)	1	1.3	4 ( 1.3)	4	2.0
接触皮膚炎	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
皮膚乾燥	2 ( 3.3)	2	5.0	0			1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
脂肪肥大症	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
湿疹	2 ( 3.3)	2	5.0	0			0			2 ( 0.7)	2	1.0
全身性そう痒症	1 ( 1.6)	2	5.0	0			0			1 ( 0.3)	2	1.0
皮下出血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
皮膚炎	2 ( 3.3)	2	5.0	0			0			2 ( 0.7)	2	1.0
蕁麻疹	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
ざ瘡	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
アレルギー性皮膚炎	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
過角化	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
丘疹	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
丘疹性皮膚疹	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
後天性リポジストロフィー	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
紅斑性皮膚疹	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
脱毛症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
爪破損	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
膿疱性乾癬	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
剥脱性発疹	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
斑状丘疹状皮膚疹	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
斑状出血	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
斑状皮膚疹	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚びらん	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚腫瘍	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚病変	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
嵌入爪	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
痒疹	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 ( 4.9)	3	7.5	11 ( 9.2)	17	21.9	9 ( 7.5)	14	17.5	23 ( 7.7)	34	17.2
咳嗽	2 ( 3.3)	2	5.0	5 ( 4.2)	6	7.7	3 ( 2.5)	3	3.8	10 ( 3.3)	11	5.6
口腔咽頭痛	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	4 ( 3.3)	4	5.0	6 ( 2.0)	6	3.0
アレルギー性鼻炎	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
呼吸困難	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
鼻出血	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
副鼻腔分泌過多	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
喘息	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
いびき	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
咽頭紅斑	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
気道うっ血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
上気道うっ血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0



## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
発作性夜間呼吸困難	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
鼻閉	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
副鼻腔うっ血	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	3 ( 4.9)	3	7.5	9 ( 7.6)	10	12.9	6 ( 5.0)	6	7.5	18 ( 6.0)	19	9.6
挫傷	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	4	5.2	2 ( 1.7)	2	2.5	6 ( 2.0)	7	3.5
節足動物咬傷	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
四肢損傷	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
歯牙破折	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
処置による疼痛	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
処方せんなしでの処方薬の使用	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
節足動物刺傷	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
足骨折	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
調剤過誤	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
転倒	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
熱傷	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
裂傷	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
代謝および栄養障害	4 ( 6.6)	4	10.0	7 ( 5.9)	7	9.0	4 ( 3.3)	5	6.3	15 ( 5.0)	16	8.1
高カリウム血症	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	0			2 ( 0.7)	2	1.0
脂質異常症	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
体液貯留	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
糖尿病	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
ビタミンD欠乏	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
高コレステロール血症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
高トリグリセリド血症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
高脂血症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脱水	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
痛風	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
低ナトリウム血症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
肥満	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
腎および尿路障害	1 ( 1.6)	1	2.5	4 ( 3.4)	5	6.4	3 ( 2.5)	4	5.0	8 ( 2.7)	10	5.1
頻尿	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
血尿	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
腎嚢胞	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
多尿	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
尿失禁	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
尿路閉塞	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
排尿異常	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
夜間頻尿	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
膀胱痛	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
精神障害	2 ( 3.3)	2	5.0	2 ( 1.7)	2	2.6	5 ( 4.2)	6	7.5	9 ( 3.0)	10	5.1
睡眠障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			3 ( 2.5)	3	3.8	4 ( 1.3)	4	2.0
情動障害	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
うつ病	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
神経過敏	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
不安	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
不眠症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血管障害	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	3	3.9	5 ( 4.2)	5	6.3	9 ( 3.0)	9	4.6
高血圧	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	4 ( 3.3)	4	5.0	6 ( 2.0)	6	3.0
ほてり	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
起立性低血圧	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
耳および迷路障害	0			6 ( 5.0)	8	10.3	1 ( 0.8)	1	1.3	7 ( 2.3)	9	4.6
耳痛	0			4 ( 3.4)	5	6.4	0			4 ( 1.3)	5	2.5
回転性めまい	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
耳不快感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
耳鳴	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
眼障害	0			4 ( 3.4)	4	5.2	3 ( 2.5)	4	5.0	7 ( 2.3)	8	4.1
霧視	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
眼そう痒症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
眼乾燥	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
眼瞼障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
結膜出血	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
視力障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
緑内障	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	0			2 ( 1.7)	2	2.6	6 ( 5.0)	6	7.5	8 ( 2.7)	8	4.1
貧血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
リンパ節症	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
血小板減少症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
赤血球増加症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
鉄欠乏性貧血	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
内分泌障害	1 ( 1.6)	1	2.5	3 ( 2.5)	3	3.9	4 ( 3.3)	4	5.0	8 ( 2.7)	8	4.1
甲状腺機能低下症	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
副腎機能不全	0			0			3 ( 2.5)	3	3.8	3 ( 1.0)	3	1.5
続発性甲状腺機能低下症	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
心臓障害	1 ( 1.6)	1	2.5	2 ( 1.7)	2	2.6	2 ( 1.7)	4	5.0	5 ( 1.7)	7	3.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
右脚ブロック	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
左室機能不全	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
心血管障害	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
僧帽弁閉鎖不全症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
大動脈弁閉鎖不全症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
動悸	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
洞性不整脈	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
肝胆道系障害	0			2 ( 1.7)	3	3.9	0			2 ( 0.7)	3	1.5
胆石症	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
肝硬変	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
生殖系および乳房障害	1 ( 1.6)	1	2.5	1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	3 ( 1.0)	3	1.5
月経困難症	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
子宮頸部上皮異形成	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
乳頭痛	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
免疫系障害	1 ( 1.6)	1	2.5	0			2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
季節性アレルギー	1 ( 1.6)	1	2.5	0			2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
メラノサイト性母斑	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血管筋脂肪腫	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
外科および内科処置	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
抜歯	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
製品の問題	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
医療機器機能不良	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
先天性筋緊張症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

---

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 20.0

**6: Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			119			120			300		
Total patient years	39.82			77.54			79.88			197.24		
All possible or probably related adverse events	13 (21.3)	21	52.7	36 (30.3)	75	96.7	29 (24.2)	93	116.4	78 (26.0)	189	95.8
神経系障害	4 (6.6)	4	10.0	6 (5.0)	8	10.3	9 (7.5)	42	52.6	19 (6.3)	54	27.4
頭痛	2 (3.3)	2	5.0	3 (2.5)	4	5.2	6 (5.0)	37	46.3	11 (3.7)	43	21.8
浮動性めまい	1 (1.6)	1	2.5	2 (1.7)	3	3.9	1 (0.8)	2	2.5	4 (1.3)	6	3.0
過眠症	0			0			1 (0.8)	2	2.5	1 (0.3)	2	1.0
錯感覚	1 (1.6)	1	2.5	0			1 (0.8)	1	1.3	2 (0.7)	2	1.0
感覚鈍麻	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.2)	8	20.1	16 (13.4)	22	28.4	6 (5.0)	9	11.3	27 (9.0)	39	19.8
末梢性浮腫	0			6 (5.0)	8	10.3	3 (2.5)	3	3.8	9 (3.0)	11	5.6
注射部位内出血	2 (3.3)	3	7.5	4 (3.4)	4	5.2	1 (0.8)	1	1.3	7 (2.3)	8	4.1
疲労	2 (3.3)	2	5.0	2 (1.7)	2	2.6	1 (0.8)	1	1.3	5 (1.7)	5	2.5
注射部位疼痛	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	2	2.5	3 (1.0)	4	2.0
注射部位反応	0			1 (0.8)	1	1.3	1 (0.8)	2	2.5	2 (0.7)	3	1.5
顔面浮腫	1 (1.6)	1	2.5	1 (0.8)	1	1.3	0			2 (0.7)	2	1.0
末梢腫脹	0			2 (1.7)	2	2.6	0			2 (0.7)	2	1.0
インフルエンザ様疾患	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5
先行疾患の改善	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5
注射部位血腫	1 (1.6)	1	2.5	0			0			1 (0.3)	1	0.5
疼痛	0			1 (0.8)	1	1.3	0			1 (0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 20.0

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	2 ( 3.3)	2	5.0	12 (10.1)	19	24.5	9 ( 7.5)	10	12.5	23 ( 7.7)	31	15.7
関節痛	1 ( 1.6)	1	2.5	6 ( 5.0)	6	7.7	4 ( 3.3)	4	5.0	11 ( 3.7)	11	5.6
関節腫脹	0			2 ( 1.7)	3	3.9	0			2 ( 0.7)	3	1.5
背部痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
関節硬直	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
筋肉痛	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
筋力低下	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
関節摩擦音	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
筋骨格硬直	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
筋骨格痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
筋痙縮	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
四肢の変形	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
四肢痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
四肢不快感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
椎間板突出	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
臨床検査	3 ( 4.9)	3	7.5	4 ( 3.4)	8	10.3	4 ( 3.3)	9	11.3	11 ( 3.7)	20	10.1
グリコヘモグロビン増加	0			1 ( 0.8)	2	2.6	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	3	1.5
遊離サイロキシン減少	1 ( 1.6)	1	2.5	0			1 ( 0.8)	2	2.5	2 ( 0.7)	3	1.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
血中ブドウ糖増加	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
体重増加	0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 0.7)	2	1.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 20.0

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中インスリン減少	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
血中テストステロン減少	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血中ビリルビン増加	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
体重減少	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
白血球数増加	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	3 ( 4.9)	4	10.0	2 ( 1.7)	2	2.6	6 ( 5.0)	7	8.8	11 ( 3.7)	13	6.6
脂肪肥大症	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
全身性そう痒症	1 ( 1.6)	2	5.0	0			0			1 ( 0.3)	2	1.0
ざ瘡	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
後天性リポジストロフィー	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
脱毛症	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
膿疱性乾癬	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
剥脱性発疹	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
斑状出血	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮下出血	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚乾燥	1 ( 1.6)	1	2.5	0			0			1 ( 0.3)	1	0.5
皮膚腫瘍	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
胃腸障害	0			3 ( 2.5)	3	3.9	4 ( 3.3)	9	11.3	7 ( 2.3)	12	6.1
心窩部不快感	0			0			1 ( 0.8)	3	3.8	1 ( 0.3)	3	1.5
口内乾燥	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
上腹部痛	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
悪心	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
下痢	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 20.0



Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
鼓腸	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
腹部不快感	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
便秘	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
代謝および栄養障害	0			2 ( 1.7)	2	2.6	1 ( 0.8)	2	2.5	3 ( 1.0)	4	2.0
体液貯留	0			0			1 ( 0.8)	2	2.5	1 ( 0.3)	2	1.0
糖尿病	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
肥満	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血管障害	0			3 ( 2.5)	3	3.9	0			3 ( 1.0)	3	1.5
ほてり	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
起立性低血圧	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
高血圧	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
挫傷	0			1 ( 0.8)	1	1.3	2 ( 1.7)	2	2.5	3 ( 1.0)	3	1.5
眼障害	0			2 ( 1.7)	2	2.6	0			2 ( 0.7)	2	1.0
霧視	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
緑内障	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
耳および迷路障害	0			1 ( 0.8)	2	2.6	0			1 ( 0.3)	2	1.0
耳痛	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
耳鳴	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
内分泌障害	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0
副腎機能不全	0			0			2 ( 1.7)	2	2.5	2 ( 0.7)	2	1.0

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 20.0

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo			Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
感染症および寄生虫症	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
真菌感染	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
血液濃縮	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
いびき	0			1 ( 0.8)	1	1.3	0			1 ( 0.3)	1	0.5
生殖系および乳房障害	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5
乳頭痛	0			0			1 ( 0.8)	1	1.3	1 ( 0.3)	1	0.5

---

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 20.0

**7: Adverse events leading to withdrawal from trial product - randomised subjects**

Treatment group/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI** (kg/m <sup>2</sup> )	No.	System organ class/ Preferred term/ Reported term	Onset Date: Time	Study Day /Duration (days)	Recovered or Recovering (Y/N)	Serious /MESI (Y/N)	Severity /Causality*	Action Taken
Placebo/ 126005	M/66/28.0	9	臨床検査/ 肝酵素上昇/ Elevated liver enzymes 3x upper limit	28AUG15	185/	N	N/N	Moderate/ Unlikely	Drug Withdrawn
Norditropin/ 216003	M/60/28.0	1	代謝および栄養障害/ 糖尿病/ Diabetes mellitus	14FEB17: 09:17	177/60	Y	N/N	Mild/ Probable	Drug Withdrawn
Norditropin/ 303005	F/39/26.7	2	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ Acute gastroenteritis	09DEC15: 08:00	87/17	Y	N/N	Moderate/ Unlikely	Drug Withdrawn
Norditropin/ 455004	M/45/34.2	8	血液およびリンパ系障害/ 血液濃縮/ Hemoconcentration (high hematocrit, hemoglobin and red blood cell count)	18DEC15: 08:30	236/21	Y	Y/N	Severe/ Probable	Drug Withdrawn
Norditropin/ 505004	M/49/25.7	1	皮膚および皮下組織障害/ アトピー性皮膚炎/ Exacerbation of atopic dermatitis	08OCT15	10/16	Y	Y/N	Severe/ Unlikely	Drug Withdrawn

M: Male, F: Female, yrs: Years, BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>), Y: Yes, N: No, MESI: Medical event of special interest

\* AE causality is based on judgement of investigators.

\*\* BMI at baseline.

MedDRA version 20.0

nn8640/nn8640-exploratory/susae002\_20191119\_er  
19NOV2019:09:59:17 - l\_ae\_list\_4054.sas/l\_ae\_withdraw\_rs\_4054.txt

## 2.7.6.7 NN8640-4054 (延長期間)

## 2.7.6.7.1 臨床試験概要

<b>治験依頼者名 :</b> Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark. Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452); email address: clinicaltrials@novonordisk.com	
<b>最終治験薬名 :</b> ソマプシタン PDS290 (10 mg/1.5 mL)	
<b>有効成分名 :</b> ソマプシタン	
<b>Trial ID : NN8640-4054</b> 本臨床試験概要は、主要試験期間を完了し、それに続く延長期間に参加したすべての被験者の試験終了 (88 週) までのデータに基づく解析結果を示す。最終データベースロック日 (2018 年 6 月 25 日) までに記録されたすべてのデータを含める。 主要試験期間の治験総括報告書にはプライマリーエンドポイントの結果及び最初の 34 週の結果を示す。	
<b>Trial registration ID-number :</b> NCT02229851 <b>Paediatric status :</b> 該当せず	<b>UTN : U1111-1145-0211</b> <b>IND number : 116327</b> <b>EudraCT number : 2013-002892-16</b> <b>Japanese registration number : JapicCTI-152767</b>
<b>治験の標題 :</b> 成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) 患者を対象として、35 週間 (53 週間の非盲検の延長期間あり) 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 Norditropin FlexPro 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。	
<b>治験責任医師名 :</b> 本試験は 92 の治験実施医療機関で実施し、各治験実施医療機関で 1 名の治験責任医師が任命された。以下の治験責任医師は、署名責任を有する医師 (signatory investigator) で、治験総括報告書をレビューし署名した。 Gudmundur Johannsson MD, PhD, Professor of Endocrinology. Vice-director, Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg. Senior consultant Department of Endocrinology Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden.	
<b>治験実施施設 :</b> 本試験は、以下の 16 カ国 92 施設 (イスラエルでは無作為割り付けされた被験者はいなかった) で実施した。	

Country	No. of sites that screened patients	No. of sites that randomised patients	No. of sites approved by IEC/IRB but did not screen patients
Australia	8	8	0
Germany	4	4	1
India	5	5	3
Israel	1 (site 982 only screened)	0	2
Japan	15 (site 202 only screened)	14	1
Latvia	1	1	0
Lithuania	2	2	0
Malaysia	3	3	0
Poland	6 (site 507 only screened)	5	0
Romania	6 (site 454 only screened)	5	0
Russian Fed.	6	6	1
South Africa	3	3	1
Sweden	2 (site 851 only screened)	1	1
Turkey	4	4	1
Ukraine	1	1	1
United Kingdom	4	4	3
United States	27 (site 135 only screened)	26	2
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>92</b>	<b>17</b>

**公表文献（引用文献）：**

本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし。

**治験期間：**

試験開始日：2014年10月31日

試験終了日（Primary completion date）：2017年4月21日

試験終了日：2018年5月7日

中間報告（主要試験期間の解析）：主要試験期間の解析のためのカットオフ日を2017年6月23日とした。本試験はカットオフ日時点で延長期間を継続していた。

**開発のフェーズ：**

第3a相

**Cut-off date：**

ここに提示する結果は、2018年6月25日時点での臨床データベースに基づいている。本臨床試験概要は、主要試験期間を完了し、それに続く延長期間に参加したすべての被験者の試験終了（88週）までのデータに基づく解析結果を示す。最終データベースロック日（2018年6月25日）までに記録されたすべてのデータを含める。

主要試験期間の治験総括報告書にはプライマリーエンドポイントの結果及び最初の34週の結果を示す。

<p><b>報告日：</b> 2018年12月12日</p>
<p><b>本試験の科学的背景及び根拠：</b> ソマプシタンは、長時間作用型ヒト成長ホルモン（hGH）であり、週1回皮下投与される。予定している適応症は、成長ホルモン分泌不全性低身長症及びAGHDである。ソマプシタンは、1日1回投与のhGH製剤と同程度の有効性及び安全性プロファイルを有すると期待される。 本試験の目的は、AGHD患者を対象として、ソマプシタンを週1回反復皮下投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討することであった。本試験は、AGHD患者におけるソマプシタンの製造販売承認を取得するための主要な試験である。 すべての被験者は試験のリスクとベネフィットについて説明を受けた。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。</p>
<p><b>目的：</b> <b>主要目的：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> <p><b>副次的目的：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AGHD患者を対象として、34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。</li> <li>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及び安全性を評価する。</li> </ul>
<p><b>治験方法：</b> 本試験は、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）試験であった。本試験では、AGHD患者を対象として、34+1週間の主要試験期間（8週間の用量調整期間、26週間の用量維持期間及び1週間のwash-out期間）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Norditropin FlexProの1日1回投与と比較検討した。本試験は、主要試験期間に続いて52+1週間の非盲検の延長期間（8週間の用量調整期間、44週間の用量維持期間及び1週間のwash-out期間）を設けた。総投与期間は86週であった。 AGHD患者を、割り付け比率2:2:1で、ソマプシタン群、Norditropin FlexPro群（他の投与群に対して非盲検）又はプラセボ群（ソマプシタンに対して二重盲検）のいずれかに無作為に割り付けた。 無作為割り付けにおいては、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*（糖尿病の診断あり/なし）で層別した。 * 経口糖尿病薬（OAD）による安定した治療を受けている糖尿病患者で、一連の追加基準（詳細は治験実施計画書の選択基準11を参照）を満たした場合組み入れることを可としていた（日本を除く）。 主要試験期間の終了後、プラセボ群の被験者はソマプシタンの投与に切り替えられ、Norditropin FlexPro群の被験者は再度ソマプシタン群又はNorditropin FlexPro群に1:1の比率で無作為に割り付けられた（無作為割り付けにあたっては、最初の無作為割り付けと同じ層を用いて層別した）。延長期間では、被験者に対し有害事象、安全性に関する臨床検査及び有効性について定期的に調査した。</p>
<p><b>計画及び解析された被験者数：</b> AGHD患者280例が無作為割り付けされるよう計画され、301例が無作為割り付けされ、300例が主要試験期間で、272例が延長期間で治験薬の投与を受けた。1例の被験者が無作為割り付けされたものの治験薬の投与を受けず（当該被験者は膝手術が予定されたため試験を中止・脱落した）、本被験者はいずれの解析にも含まなかった。計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。</p>

計 44 例 (14.6%) が試験を中止・脱落した [27 例 (9.0%) が主要試験期間中、17 例 (5.6%) が延長期間中]。試験を中止・脱落した 44 例のうち、30 例が被験者の申し出、4 例が追跡不能、2 例が治験実施計画書の逸脱、8 例が「その他」の理由 (試験中に死亡した 5 例を含む) により試験を中止した。

被験者の内訳と解析対象集団：

	Placebo/ somapacitan N (%)	somapacitan/ somapacitan N (%)	Norditropin/ Norditropin N (%)	Norditropin/ somapacitan N (%)	Norditropin N (%)	Total N (%)
Screened*						57
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 TP 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 TP 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, TP: trial product

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 性別不問、年齢：23 歳以上、79 歳以下 (同意取得時点)
- AGHD の確定診断がついている (以下の基準のいずれか 1 つに該当する被験者)：
  - 日本以外：
    - AGHD と確定診断されている [以下の基準のいずれか 1 つ以上に該当する場合。無作為割り付け前に検査結果が文書化されていなければならない (被験者の診療記録又は新たな検査結果のいずれか)]：
      - インスリン負荷試験 (ITT) 又はグルカゴン負荷試験：成長ホルモン (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)：
        - i. BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 未満：GH 頂値が 11 ng/mL (11 µg/L) 未満

<p>ii. BMI 25～30 kg/m<sup>2</sup> : GH 頂値が 8 ng/mL (8 µg/L) 未満</p> <p>iii. BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 超 : GH 頂値が 4 ng/mL (4 µg/L) 未満</p> <p>➤ 3つ以上の下垂体ホルモン欠乏症を有しており、かつインスリン様成長因子-I (IGF-I) 標準偏差 (SD) スコアが-2.0 未満</p> <p><u>日本のみ :</u></p> <p>- AGHD と確定診断されている (成人期発症の場合、以下の基準のいずれか 1 つ以上に該当し、小児期発症の場合、以下の基準のいずれか 2 つ以上に該当) :</p> <p>➤ ITT : GH 頂値が 1.8 ng/mL 以下 (リコンビナント GH を標準品として用いる測定)</p> <p>➤ グルカゴン負荷試験 : GH 頂値が 1.8 ng/mL 以下 (リコンビナント GH を標準品として用いる測定)</p> <p>➤ GHRP-2 負荷試験 : GH 頂値が 9 ng/mL 以下 (リコンビナント GH を標準品として用いる測定)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ヒト成長ホルモン (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。</li> <li>● 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)</li> </ul> <p><u>主な除外基準 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 悪性腫瘍の既往/併発がある被験者。ただし、以下の場合を除く : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 子宮頸部上皮内癌の切除</li> <li>- 皮膚の有棘細胞癌又は基底細胞癌の根治</li> <li>- 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、無再発生存期間が 5 年以上あることが当該被験者の診療記録に記載されている場合</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 :</b></p> <p>ソマプシタン PDS290 (10 mg/1.5 mL) は、週 1 回、朝に皮下投与された (主要試験期間中は盲検化)。開始用量を 1.5 mg/週 [60 歳超の被験者は 1.0 mg/週、経口エストロゲンを投与している女性被験者 (年齢によらない) は 2.0 mg/週] とし、IGF-I SD スコアに基づき個々に用量調整を行った。本試験の延長期間においては、治験薬であるソマプシタン PDS290 (10 mg/1.5 mL) は非盲検とした。ロット番号 : DY50199、EY50048、FY50046、GY50021 及び FY50271。</p> <p>曝露量 : 主要試験期間における 26 週間の用量維持期間及び延長期間における 44 週間の用量維持期間の治験薬の用量の平均は以下の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ソマプシタン/ソマプシタン群のソマプシタンの用量の平均は、主要試験期間では 2.52 mg/週 (0.037 mg/kg/週)、延長期間では 2.33 mg/週 (0.034 mg/kg/週) であった。</li> <li>● Norditropin FlexPro/ソマプシタン群のソマプシタンの用量の平均は、延長期間では 2.61 mg/週 (0.041 mg/kg/週) であった。</li> <li>● プラセボ/ソマプシタン群のソマプシタンの用量の平均は、延長期間では 2.56 mg/週 (0.042 mg/kg/週) であった。</li> </ul>
<p><b>投与期間 :</b></p> <p>主要試験期間 : 34 週間の投与期間 (最終投与は 33 週)。34 週に治験薬の投与はなし。</p> <p>延長期間 : 52 週間の投与期間 (35 週～86 週)。87 週に治験薬の投与はなし。</p> <p>被験者あたりの投与期間は最大で 86 週間 (主要試験期間及び延長期間) であった。</p>
<p><b>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 :</b></p> <p>ソマプシタン PDS290 プラセボは、朝に皮下投与された。盲検性を保つために、プラセボ群の被験者の用量調整は、ソマプシタン群の被験者の用量調整と同様に行った。ロット番号 : DY50202 及び FY50272。</p>



Norditropin FlexPro (10 mg/1.5 mL) (実対照薬、非盲検) は、1日1回、夜に皮下投与された (通常の治療法を反映するため)。ただし、来院時に治験薬を投与する場合は、午前中に投与した。23～60歳の被験者の開始用量は0.2 mg/日 [60歳超の被験者は0.1 mg/日、経口エストロゲンを投与している女性被験者 (年齢によらない) は0.3 mg/日] であった。ロット番号：DY50221、EY50111、EY50173、FY50146、FY50245 及び GY50072。

曝露量：主要試験期間における26週間の用量維持期間及び延長期間における44週間の用量維持期間の治験薬の用量の平均は以下の通り。

- Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群の Norditropin FlexPro の用量の平均は、主要試験期間では0.31 mg/日 (0.004 mg/kg×7日/週)、延長期間では0.27 mg/日 (0.004 mg/kg×7日/週) であった。
- ソマブシタン/Norditropin FlexPro 群の Norditropin FlexPro の用量の平均は、主要試験期間では0.33 mg/日 (0.005 mg/kg×7日/週) であった。
- Norditropin FlexPro/一群の被験者の26週間の用量維持期間における Norditropin FlexPro の用量の平均は0.42 mg/日 (0.009 mg/kg/週) であった。

#### 評価基準：有効性

##### 有効性の補足的セカンダリーエンドポイント

以下の項目のベースラインから延長期間の投与終了時 (投与後87週) までの変化量は、副次的目的の評価に用いられた：

- 軀幹部体脂肪率
- 軀幹部体脂肪量
- 軀幹部除脂肪体重
- 総脂肪量
- 内臓脂肪組織 (VAT)
- アンドロイド (男性型) 脂肪量
- ガイノイド (女性型) 脂肪量
- 体肢骨格筋量
- 除脂肪体重
- 骨塩量 (BMC)
- 骨密度 (BMD)
- IGF-I SD スコア
- インスリン様成長因子結合蛋白-3 (IGFBP-3) SD スコア
- 以下の患者報告アウトカム (PRO) のスコア
  - 治療関連影響度尺度-成人成長ホルモン分泌不全症 (TRIM-AGHD) (トータルスコア及びドメインスコア)
  - Short Form 36 version 2 (SF-36v2) (総スコア及びドメインスコア)
  - 治療満足度の調査票 (TSQM) -9 (ベースラインからの変化量ではなく、87週のデータを用いて解析する)
- 脂質プロファイル (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)
- 心血管系パラメータ [高感度C反応性タンパク (hsCRP) 及びインターロイキン-6 (IL-6) ]
- 体重及びウエスト周囲径

治療遵守状況は Ecap (単独の電子データ自動記録の非介入装置) の時刻印 (延長期間) 及び被験者日誌データ (主要試験期間及び延長期間) に基づき評価された。

#### 評価基準：安全性

##### 補足的セカンダリーエンドポイント

以下の安全性に関するセカンダリーエンドポイントは、延長期間終了 (88週) までにおけるソマブシタンの週1回投与の安全性評価に関する副次的目的を補足するために用いられた：

- 有害事象（注射部位反応を含む）の発現頻度
- 抗ソマプシタン抗体の産生
- 身体所見、心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化
- 臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、空腹時血糖値、空腹時インスリン、定常状態でのβ細胞機能（%B）、インスリン抵抗性（IR）（HOMA 指数）及びHbA1c〕のベースラインからの変化

#### 統計手法：

##### 延長期間終了時の有効性に関するエンドポイントの解析

- すべての変数〔DXAで測定した体組成の評価項目（骨塩量及び骨密度を含む）、ウエスト周囲径、脂質プロファイル、IGF-I SD スコア、IGFBP-3 SD スコア、心血管系パラメータ（hsCRP 及び IL-6）、PRO のスコア（TSQM-9 を除く）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、延長期間の有効性評価に関する副次的目的を補足するために用いられた。TSQM-9 について、副次的目的を補足するための類似のエンドポイントは、投与後 87 週で評価されるスコアとした。
- データは記述統計量を用いて評価した。この評価は、主要試験期間の解析と同様の繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）に基づき、ベースラインから延長期間の終了時（投与後 87 週）までの変化量に対する探索的な解析で補完され、ソマプシタン/ソマプシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間を比較した。
- TSQM 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。
- 血漿中ソマプシタン及び hGH 濃度は、記述統計量を用いて評価した。これらのデータは母集団薬物動態解析にも使用された。
- 治療遵守状況は Ecap の時刻印（延長期間）及び被験者日誌データ（主要試験期間及び延長期間）に基づき評価された。これらのデータは記述統計量を用いて評価した。

中止までの時間の Kaplan-Meier プロットを治療群ごとに提示し、治験総括報告書では有効性解析における顕著な違いとの関連を記述した。

##### 延長期間終了時の安全性に関するエンドポイントの解析

すべての安全性のエンドポイントの評価は、記述統計量を用いて行った。

#### 被験者背景：

計 300 例の AGHD 患者が治験薬の投与を受けた（男性：48.3%、女性：51.7%）。91 例（30.3%）の被験者が小児期発症 GHD であり〔器質性：36 例（12.0%）、特発性：55 例（18.3%）〕、209 例（69.7%）は成人期に初めて診断された。

選択基準のひとつとして「スクリーニング時の IGF-I SD スコアが-0.5 未満」が設定されていた。大部分の被験者は、ベースラインの IGF-I SD スコアが-2 未満であった（ベースラインの IGF-I SD スコアの平均：ソマプシタン/ソマプシタン群 -2.54、プラセボ/ソマプシタン群 -2.64、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群 -2.33、Norditropin FlexPro/ソマプシタン群 -2.75 及び Norditropin FlexPro/群 -2.44）。平均年齢（標準偏差）は 45.1（15.0）歳であり、被験者の大部分は 23～64 歳であった。平均 BMI（標準偏差）は 27.4（6.3）kg/m<sup>2</sup> であり、やや過体重の集団であることが示唆された。このことは、試験対象集団が AGHD 患者を代表する集団であることを支持していた。BMI 及びウエスト周囲径の平均は、他の投与群と比較してプラセボ/ソマプシタン群で小さかった。

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（9.3%）及びルーマニア（9.3%）であった。多くの被験者が白人（66.7%）又はアジア人（28.7%）であった。

BMI 及びウエスト周囲径の平均がプラセボ/ソマブシタン群で明らかに小さかったことを除いては、ベースラインにおいて投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。ベースラインで投与群間を比較する統計解析は実施しなかった。

#### 有効性の結果：

##### 補足的セカンダリーエンドポイント

DXA で測定した体組成の評価項目の変化量

- DXA に関するエンドポイントいずれについても、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差はみられなかった〔軀幹部体脂肪 (%及び g)、軀幹部除脂肪体重、総脂肪量 (g)、アンドロイド (男性型) 脂肪量 (g)、ガイノイド (女性型) 脂肪量 (g)、体肢骨格筋量 (g)、除脂肪体重 (g)、内臓脂肪組織 (cm<sup>2</sup>)、内臓脂肪組織 (%)、骨塩量 (g) 及び骨密度 (g/cm<sup>2</sup>)〕。体組成に対する良好な効果は、投与群間を通じて 86 週まで維持されていた。

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア

- 用量調節を行った結果、いずれの投与群においても目標とする IGF-I SD スコア (IGF-I SD スコアの平均が-0.5~1.75 の範囲) に到達した (ソマブシタン/ソマブシタン群 -2.54 から-0.22、プラセボ/ソマブシタン群 -2.64 から-0.31、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群 -2.33 から-0.24 及び Norditropin FlexPro/ソマブシタン群 -2.75 から-0.39)。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 87 週までの変化量について、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差はみられなかった。

PRO

- TRIM-AGHD (疾患特異的) : 5つのスコアすべてにおいて、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差がみられ、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群で良好な結果であった。しかしながら、総スコアにおける差は臨床における最小重要差を満たさなかった。
- SF-36v2 : 心の健康、活力及び精神的側面のサマリースコアのベースラインから投与後 87 週までの変化量 (推定値) について、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差がみられ、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群で良好な結果であった。しかしながら、群間差は臨床における最小重要差を満たさなかった。その他のスコアでは統計的な有意差はみられなかった。
- TSQM-9 : 投与後 87 週の利便性のスコアについて、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差がみられ、ソマブシタン/ソマブシタン群で良好な結果であった。治療の効果及び全般的な治療満足度のスコアでは、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差はみられなかった。

脂質プロファイル

- 脂質プロファイル (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) について、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差はみられなかった。

心血管系パラメータ

- 心血管系パラメータ (hsCRP 及び IL-6) について、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差はみられなかった。

体重及びウエスト周囲径

- 体重のベースラインから投与後 87 週までの変化量 (推定値) について、ソマブシタン/ソマブシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差はみられなかった。
- ソマブシタン/ソマブシタン群では、ウエスト周囲径についてベースラインから投与後 87 週までの変化量 (推定値) について、変化はみられなかったが (0.65 cm)、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群では減少した (-1.88 cm)。2つの群間で統計的な有意差がみられた。

**安全性の結果：**

- 試験期間中に計 254 例 (84.7%) の AGHD 患者で 1912 件の有害事象が発現した。ソマプシタン/ソマプシタン群の有害事象の単位時間あたりの発現件数はすべての投与群を通じて最も少なかった (359.3 件/100 人・年)。
- ソマプシタン/ソマプシタン群において高頻度で発現した有害事象 (5%以上発現) は、「上咽頭炎」、「頭痛」、「背部痛」、「胃腸炎」「上部呼吸器感染」、「関節痛」、「めまい」及び「末梢性浮腫」であった。試験期間中に AGHD 患者で報告された有害事象のパターンは、ソマプシタンの週 1 回投与と Norditropin FlexPro の 1 日 1 回投与で同様であった。
- 主要試験期間及び延長期間中に、計 103 例で報告された 316 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象を発現した被験者の割合は、投与群を通じて同様であった。高頻度で発現した治験薬との因果関係は「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象は、「頭痛」、「末梢性浮腫」及び「関節痛」であった。
- 1912 件の有害事象のうち、1366 件が軽度、486 件が中等度、60 件が重度であった。重度の有害事象を発現した被験者の割合は、ソマプシタン/ソマプシタン群 (9.2%)、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群 (9.6%) 及び Norditropin FlexPro/ソマプシタン群 (9.8%) で同様であった。
- 試験期間中に 5 例の死亡が報告された。いずれの死亡例についても、治験責任医師より治験薬との因果関係は「なし」と判定された。転帰「死亡」の有害事象は、「心室細動」/「心原性ショック」/「誤嚥性肺炎」、「急性副腎皮質機能不全」、「肺炎」、「死亡 (不明)」、「インフルエンザ」であった。
- 計 37 例 (12.3%) で 68 件の重篤な有害事象が報告された。68 件中 66 件の重篤な有害事象が治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、ソマプシタン/ソマプシタン群 [13 例 (10.8%) 24 件] 及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群 [5 例 (9.6%) 9 件] で同様であった。ソマプシタン/ソマプシタン群で 2 件の「胃腸炎」、プラセボ/ソマプシタン群で各 2 件の「嘔吐」及び「急性副腎皮質機能不全」が報告されたことを除いては、多くの重篤な有害事象は 1 件の報告であった。
- 1 例 (被験者 ID : 126005) が、有害事象のために試験の中止に至った (臨床検査項目の ALT/AST 上昇のため)。また、1 例 (被験者 ID : 204012) が有害事象「肺炎」のために試験を中止し (被験者は本事象により死亡)、その他に 4 例が試験期間中に死亡した (計 5 例の死亡が報告された)。これら 6 例の試験中止の理由は「end-of-trial form」の構成上、「その他」として報告された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は計 12 件であり、11 例 (3.7%) から報告された。
  - － プラセボ/ソマプシタン群 : 2 例 (「肝酵素増加」及び「下垂体腫瘍」)
  - － ソマプシタン/ソマプシタン群 : 2 例 (「グリコヘモグロビン増加」、「脂肪肝」及び「甲状腺障害」)
  - － Norditropin FlexPro/ソマプシタン群 : 3 例 (「下垂体の良性腫瘍」、「形質細胞性骨髄腫」及び「疲労」)
  - － Norditropin FlexPro/-群 : 4 例 (「糖尿病」、「血液濃縮」、「アトピー性皮膚炎」及び「胃腸炎」)
- 治験薬の投与中断に至った有害事象は 12 例 21 件であった [プラセボ/ソマプシタン群 (4 例 8 件)、ソマプシタン/ソマプシタン群 (1 例 1 件)、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群 (5 例 8 件) 及び Norditropin FlexPro/ソマプシタン群 (2 例 4 件)]。治験薬の投与量減量に至った有害事象は 13 例 17 件であった。9 件は主要試験期間で、8 件は延長期間で発現し、プラセボ/ソマプシタン群で 2 件、ソマプシタン/ソマプシタン群で 6 件、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群で 5 件、Norditropin FlexPro/ソマプシタン群で 3 件及び Norditropin FlexPro/-群で 1 件であった。
- テクニカルな苦情に関する有害事象は報告されなかった。

- 基本語「注射部位内出血」、「注射部位疼痛」、「注射部位反応」、「注射部位血種」、「注射部位萎縮」及び「注射部位肥厚」に基づき報告された注射部位に関連する有害事象は21件であった。6件がソマプシタン/ソマプシタン群、4件が Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群で報告された。21件中19件の注射部位に関連する有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。重篤な有害事象に分類される注射部位に関連する有害事象はなかった。
- 器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される有害事象は計10件であり、プラセボ/ソマプシタン群で2例2件、Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群で3例4件及び Norditropin FlexPro/ソマプシタン群で4例4件であった。ソマプシタン/ソマプシタン群では報告されなかった。Norditropin FlexPro/ソマプシタン群で報告された3件の新生物（有害事象「下垂体の良性腫瘍」、重篤な有害事象「膀胱移行上皮癌」及び有害事象「基底細胞癌」）が、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。
- 心電図異常に関連する有害事象が7例7件報告された。7件のうち、1件の心電図異常T波が重篤な有害事象として報告された（プラセボ投与、治験薬との因果関係は「なし」）。各1件の心電図異常がソマプシタン投与又は Norditropin FlexPro 投与との因果関係が「可能性あり」と判定された。心電図異常に関連する有害事象は、いずれも軽度又は中等度に分類された。中央検査機関における心電図の評価に基づく、プラセボ/ソマプシタン群の1例で、スクリーニング時での心電図評価は「正常」であったが、試験終了時の評価では「異常、臨床的に問題あり」と変化した。Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群の1例で、ベースライン時での心電図評価は「異常、臨床的に問題なし」であったが、投与後88週の評価では「異常、臨床的に問題あり」と変化した。計13件の心電図が、治験薬初回投与後に、治験責任医師により「異常、臨床的に問題あり」と評価され、2件の心電図のみが、治験責任医師による評価及び中央検査機関における心電図の評価いずれにおいても「異常、臨床的に問題あり」と評価された。治験薬初回投与後に、心電図のQTcF間隔が450 msec超となった被験者は計21例であった。21例中1例では、QTcF間隔が480 msec超となった。
- いずれの投与群においても、血液学的検査及び血液生化学的検査について、ベースラインからの臨床的に意味のある変化はみられなかった。
- いずれの投与群においても、空腹時血糖値及びHbA1cの平均にベースラインからの変化はみられなかった。
- 試験期間中に抗ソマプシタン抗体は検出されなかった。Norditropin FlexPro/-群の1例の1検体で、抗hGH抗体が陰性から陽性となったが、擬陽性1%となる新規のカットポイントを用いたところ中和作用は認められなかった。
- 血圧及び脈拍数（バイタルサイン）について、ベースラインから試験終了時に明らかな変化はみられなかった。体重の平均について、ベースラインから試験終了時に明らかな変化はみられなかった。

#### 全体の結論：

AGHD患者を対象としてソマプシタンを86週まで投与したときの有効性及び安全性を評価した延長期間で得られた結果により、以下の知見が得られた。

- ソマプシタンの週1回投与及び Norditropin FlexPro の1日1回投与いずれにおいても、投与後86週での全般的な体組成の変化は好ましいものであった。
- ベースラインから投与後86週の変化について、DXAに関するエンドポイントのいずれについても、ソマプシタン/ソマプシタン群及び Norditropin FlexPro/Norditropin FlexPro 群間で統計的な有意差はみられなかった。
- 投与後87週の治療満足度（TSQM-9）の評価では、被験者がソマプシタンの週1回投与の利便性は Norditropin FlexPro1日1回投与と比較して高いと評価していることが示された。SF-36v2及び TRIM-AGHD（疾患特異的）の評価では、群間差は臨床における最小重要差を満たさなかった。

- ソマプシタンを 86 週まで投与した後に、糖代謝に関連する変化を含め、安全性又は忍容性に関する明らかで、かつ予期せぬ問題は認められなかった。
- 試験期間を通じて、ソマプシタンを投与された被験者における有害事象の発現頻度及び重症度は、Norditropin FlexPro を投与された被験者で認められた有害事象と同様であった。
- 注射部位反応の発現はわずかであり、重症度は軽度又は中等度であった。
- 試験期間中に抗ソマプシタン抗体は検出されなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）及び ICH-GCP（必須文書の保管を含む）（1996 年 5 月）を遵守して実施された。

### 2.7.6.7.2 有害事象に関する表

4054 試験（延長期間）の有害事象に関する表を次ページより示す。

**1: Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			120			52			51			16		
Total patient years	94.83			194.53			86.79			85.77			9.04		
All adverse events	49 (80.3)	395	416.5	101 (84.2)	699	359.3	46 (88.5)	384	442.5	46 (90.2)	385	448.9	12 (75.0)	49	542.0
感染症および寄生虫症	41 (67.2)	97	102.3	67 (55.8)	165	84.8	37 (71.2)	84	96.8	29 (56.9)	77	89.8	5 (31.3)	7	77.4
上咽頭炎	14 (23.0)	25	26.4	32 (26.7)	48	24.7	15 (28.8)	21	24.2	12 (23.5)	20	23.3	1 (6.3)	1	11.1
上気道感染	10 (16.4)	14	14.8	11 (9.2)	13	6.7	8 (15.4)	13	15.0	6 (11.8)	8	9.3	0		
インフルエンザ	4 (6.6)	8	8.4	5 (4.2)	5	2.6	1 (1.9)	2	2.3	5 (9.8)	6	7.0	1 (6.3)	1	11.1
胃腸炎	3 (4.9)	3	3.2	11 (9.2)	15	7.7	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	2	22.1
尿路感染	4 (6.6)	4	4.2	6 (5.0)	9	4.6	2 (3.8)	3	3.5	3 (5.9)	6	7.0	0		
副鼻腔炎	4 (6.6)	8	8.4	2 (1.7)	3	1.5	4 (7.7)	4	4.6	3 (5.9)	4	4.7	0		
気管支炎	4 (6.6)	5	5.3	4 (3.3)	4	2.1	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
扁桃炎	3 (4.9)	3	3.2	5 (4.2)	5	2.6	3 (5.8)	4	4.6	1 (2.0)	1	1.2	0		
帯状疱疹	1 (1.6)	1	1.1	3 (2.5)	8	4.1	0			2 (3.9)	2	2.3	0		
耳感染	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	5	2.6	1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
咽頭炎	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	3 (5.8)	5	5.8	0			0		
気道感染	3 (4.9)	3	3.2	1 (0.8)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
ウイルス感染	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
ウイルス性気道感染	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	2 (3.9)	2	2.3	0		
下気道感染	0			3 (2.5)	3	1.5	0			2 (3.9)	3	3.5	0		
菌膿瘍	0			2 (1.7)	2	1.0	3 (5.8)	3	3.5	1 (2.0)	1	1.2	0		
ウイルス性胃腸炎	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
ウイルス性上気道感染	1 (1.6)	1	1.1	3 (2.5)	3	1.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
レンサ球菌性咽頭炎	0			3 (2.5)	4	2.1	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
菌感染	0			1 (0.8)	2	1.0	1 (1.9)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
膀胱炎	3 (4.9)	3	3.2	1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
口腔ヘルペス	0			3 (2.5)	4	2.1	0			0			0		
真菌感染	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	0			0		
菌髄炎	0			0			0			2 (3.9)	2	2.3	1 (6.3)	1	11.1
鼻炎	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
蜂巣炎	0			1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	0			0		
ウイルス性気管支炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.



Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
クロストリジウム・ディフ ィンレ感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
喉頭炎	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
創傷感染	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
中耳炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
虫垂炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
尿路性敗血症	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
肺炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
白癬感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
ウイルス性髄膜炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
ウイルス性肺炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
カンジダ感染	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
ダニ皮膚炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
ブドウ球菌性汗孔周囲炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
ヘリコバクター感染	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
ヘルペスウイルス感染	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
ロタウイルス感染	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
外陰部腔カンジダ症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
外耳炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
眼感染	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
眼帯状疱疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
腮室炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
股部白癬	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
口腔カンジダ症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
細菌性上気道感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
細菌性肺炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
歯周炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
歯肉炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
耳下腺炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
処置後感染	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
消化管感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
足部白癬	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
大腸菌感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
単純ヘルペス	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
爪囲炎	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
爪真菌症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
伝染性軟属腫	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
頭部白癬	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
膿皮症	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
敗血症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
肺結核	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
麦粒腫	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
毛巣嚢胞	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
毛包炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
脛感染	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
神経系障害	24 (39.3)	67	70.7	33 (27.5)	84	43.2	16 (30.8)	80	92.2	12 (23.5)	32	37.3	2 (12.5)	4	44.2
頭痛	15 (24.6)	44	46.4	17 (14.2)	56	28.8	11 (21.2)	65	74.9	7 (13.7)	16	18.7	1 (6.3)	1	11.1
浮動性めまい	3 (4.9)	3	3.2	9 (7.5)	12	6.2	2 (3.8)	2	2.3	3 (5.9)	7	8.2	2 (12.5)	3	33.2
感覚鈍麻	3 (4.9)	3	3.2	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	2	2.3	3 (5.9)	3	3.5	0		
錯感覚	2 (3.3)	2	2.1	4 (3.3)	5	2.6	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
片頭痛	1 (1.6)	5	5.3	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
傾眠	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
過眠症	0			2 (1.7)	3	1.5	0			0			0		
振戦	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
痙攣発作	0			0			1 (1.9)	3	3.5	0			0		
失神	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
味覚異常	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
肋間神経痛	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
嗜眠	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
意識レベルの低下	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
運動失調	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
感覚異常性大腿神経痛	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
記憶障害	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
坐骨神経痛	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
灼熱感	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
手根管症候群	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
神経痛	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
水頭症	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
前庭性片頭痛	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
部分発作	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
嗅覚錯誤	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
胃腸障害	22 (36.1)	45	47.5	38 (31.7)	71	36.5	20 (38.5)	32	36.9	17 (33.3)	55	64.1	4 (25.0)	10	110.6
下痢	9 (14.8)	15	15.8	7 (5.8)	9	4.6	6 (11.5)	6	6.9	5 (9.8)	10	11.7	2 (12.5)	2	22.1
悪心	2 (3.3)	2	2.1	5 (4.2)	6	3.1	1 (1.9)	1	1.2	4 (7.8)	15	17.5	1 (6.3)	1	11.1
嘔吐	4 (6.6)	5	5.3	8 (6.7)	9	4.6	2 (3.8)	3	3.5	4 (7.8)	6	7.0	1 (6.3)	2	22.1
腹痛	2 (3.3)	3	3.2	3 (2.5)	4	2.1	2 (3.8)	2	2.3	2 (3.9)	3	3.5	1 (6.3)	2	22.1
歯痛	1 (1.6)	1	1.1	3 (2.5)	5	2.6	2 (3.8)	2	2.3	3 (5.9)	3	3.5	0		
消化不良	1 (1.6)	2	2.1	3 (2.5)	3	1.5	2 (3.8)	2	2.3	3 (5.9)	4	4.7	0		
上腹部痛	1 (1.6)	1	1.1	4 (3.3)	7	3.6	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
齲齒	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	3 (5.8)	4	4.6	1 (2.0)	1	1.2	0		
便秘	1 (1.6)	1	1.1	0			2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	3	3.5	0		
心窩部不快感	1 (1.6)	2	2.1	1 (0.8)	3	1.5	0			0			0		
胃炎	1 (1.6)	1	1.1	3 (2.5)	3	1.5	0			0			0		
胃食道逆流性疾患	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
腹部圧痛	0			1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
腹部膨満	0			3 (2.5)	4	2.1	0			0			0		
口内炎	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
食中毒	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
急性膵炎	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
鼓腸	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
口唇腫脹	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
口内乾燥	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
腹部不快感	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
スピゲリウスヘルニア	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
レッチング	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
胃ポリープ	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
胃腸障害	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
下腹部痛	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
過敏性腸症候群	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
口腔内潰瘍形成	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
歯嚢胞	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
痔核	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
十二指腸潰瘍	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
小腸炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
食道炎	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
大腸ポリープ	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
大腸炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
直腸ポリープ	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
潰瘍性食道炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
潰瘍性大腸炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
腹水	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
腹部ヘルニア	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
腹壁腫瘍	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
変色便	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
慢性胃炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
裂孔ヘルニア	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
単径ヘルニア	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	16 (26.2)	37	39.0	40 (33.3)	66	33.9	19 (36.5)	42	48.4	20 (39.2)	34	39.6	2 (12.5)	2	22.1
関節痛	5 ( 8.2)	5	5.3	9 ( 7.5)	9	4.6	8 (15.4)	9	10.4	7 (13.7)	9	10.5	0		
背部痛	5 ( 8.2)	7	7.4	13 (10.8)	13	6.7	1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	2 (12.5)	2	22.1
筋肉痛	4 ( 6.6)	4	4.2	5 ( 4.2)	7	3.6	4 ( 7.7)	4	4.6	2 ( 3.9)	2	2.3	0		
四肢痛	1 ( 1.6)	1	1.1	5 ( 4.2)	5	2.6	5 ( 9.6)	7	8.1	2 ( 3.9)	2	2.3	0		
滑液包炎	2 ( 3.3)	5	5.3	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
筋力低下	0			2 ( 1.7)	5	2.6	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
筋痙縮	3 ( 4.9)	4	4.2	1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
変形性関節症	0			2 ( 1.7)	2	1.0	2 ( 3.8)	3	3.5	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
関節硬直	2 ( 3.3)	2	2.1	0			2 ( 3.8)	2	2.3	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
筋骨格痛	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
頸部痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	3	3.5	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
顎痛	1	( 1.6)	2 2.1	1	( 0.8)	1 0.5	0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
関節腫脹	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	2	( 3.9)	3 3.5	0		
筋骨格硬直	1	( 1.6)	1 1.1	2	( 1.7)	2 1.0	0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
筋骨格系胸痛	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			2	( 3.9)	2 2.3	0		
肩回旋筋腱板症候群	0			0			2	( 3.8)	3 3.5	0			0		
椎間板変性症	0			2	( 1.7)	3 1.5	0			0			0		
腱炎	1	( 1.6)	1 1.1	1	( 0.8)	1 0.5	0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
腱鞘炎	1	( 1.6)	1 1.1	0			1	( 1.9)	2 2.3	0			0		
関節炎	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	1	( 2.0)	1 1.2	0		
筋攣縮	0			1	( 0.8)	1 0.5	1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
椎間板突出	0			2	( 1.7)	2 1.0	0			0			0		
外骨腫	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
関節リウマチ	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
関節雑音	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
関節周囲炎	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
関節滲出液	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
筋炎	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
筋緊張	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
筋障害	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
頸変形	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
結節性変形性関節症	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
腰部脊柱管狭窄症	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
骨折痛	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
四肢の変形	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
四肢不快感	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
脊椎痛	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
足底筋膜炎	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
足変形	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
軟部組織腫瘍	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
軟部組織障害	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
肋軟骨炎	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
鼠径部痛	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (27.9)	26	27.4	29 (24.2)	61	31.4	14 (26.9)	27	31.1	19 (37.3)	42	49.0	3 (18.8)	7	77.4
末梢性浮腫	3 (4.9)	4	4.2	8 (6.7)	19	9.8	4 (7.7)	7	8.1	3 (5.9)	3	3.5	0		
疲労	4 (6.6)	4	4.2	7 (5.8)	9	4.6	4 (7.7)	4	4.6	7 (13.7)	8	9.3	0		
発熱	1 (1.6)	1	1.1	5 (4.2)	7	3.6	0			2 (3.9)	2	2.3	1 (6.3)	2	22.1
無力症	2 (3.3)	2	2.1	3 (2.5)	3	1.5	2 (3.8)	3	3.5	2 (3.9)	3	3.5	0		
注射部位内出血	2 (3.3)	3	3.2	1 (0.8)	1	0.5	3 (5.8)	3	3.5	3 (5.9)	3	3.5	0		
末梢腫脹	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	2	1.0	2 (3.8)	2	2.3	2 (3.9)	2	2.3	0		
疼痛	1 (1.6)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	3 (18.8)	3	33.2
インフルエンザ様疾患	0			1 (0.8)	3	1.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	2	2.3	0		
顔面浮腫	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	2	2.3	0		
胸痛	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
倦怠感	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0		0			
脂肪組織減少	0			0			0			2 (3.9)	4	4.7	0		
注射部位反応	0			1 (0.8)	3	1.5	1 (1.9)	1	1.2	0		0			
注射部位疼痛	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	2	1.0	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
熱感	0			0			1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
非心臓性胸痛	0			3 (2.5)	3	1.5	0			0		0			
悪寒	0			0			0			0		1 (6.3)	2	22.1	
小結節	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
ワクチン接種部位疼痛	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0		0			
胸部不快感	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
空腹	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
死亡	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
腫脹	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0		0			
先行疾患の改善	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0		0			
注射部位萎縮	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0		0			
注射部位血腫	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0		0			
注射部位肥厚	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
貯留嚢胞	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0		0			
粘膜浮腫	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
嚢胞	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
浮腫	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0		0			

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歩行障害	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
腋窩痛	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
臨床検査	13 (21.3)	28	29.5	19 (15.8)	51	26.2	10 (19.2)	21	24.2	14 (27.5)	26	30.3	2 (12.5)	2	22.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.3)	2	2.1	7 (5.8)	9	4.6	0			0			0		
体重増加	1 (1.6)	1	1.1	4 (3.3)	5	2.6	0			2 (3.9)	2	2.3	0		
グリコヘモグロビン増加	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	3	1.5	1 (1.9)	2	2.3	0			0		
血中テストステロン減少	1 (1.6)	1	1.1	0			2 (3.8)	2	2.3	3 (5.9)	3	3.5	0		
遊離サイロキシン減少	3 (4.9)	3	3.2	1 (0.8)	2	1.0	0			0			1 (6.3)	1	11.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.3)	4	4.2	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	2	2.1	2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
コルチゾール減少	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
血中ブドウ糖増加	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	3	3.5	0			0		
血中尿酸増加	0			1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			3 (2.5)	3	1.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
サイロキシン減少	0			1 (0.8)	3	1.5	0			0			0		
肝酵素上昇	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
眼圧上昇	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
血小板数増加	0			0			1 (1.9)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
心拍数増加	0			0			0			1 (2.0)	3	3.5	0		
トリヨードチロニン減少	0			0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
ヘマトクリット増加	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
肝機能検査異常	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
血中インスリン増加	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
血中カリウム減少	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
血中クレアチニン増加	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
体重減少	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
白血球数増加	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
コルチゾール増加	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
サイロキシン増加	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
ビタミンD減少	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
リンパ節触知	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
血圧上昇	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
血圧低下	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
血小板数減少	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
血中アルカリホスファター ゼ減少	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
血中インスリン減少	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
血中カリウム増加	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
血中クレアチニン減少	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
血中コレステロール増加	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
血中テストステロン増加	0			0			0			0			1	( 6.3)	1 11.1
血中ビリルビン増加	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
血中リン増加	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
甲状腺ホルモン減少	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
糸球体濾過率増加	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
心雑音	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
心電図P R延長	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
心電図Q T延長	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
心電図T波逆転	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
心電図異常	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
心電図異常T波	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
腎クレアチニン・クリアラ ンス増加	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
体温上昇	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
胆管造影	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
尿検査異常	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.



Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
尿中ノルメタネフリン増加	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
肺機能検査値低下	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	18 (29.5)	31	32.7	25 (20.8)	37	19.0	14 (26.9)	21	24.2	9 (17.6)	13	15.2	1 (6.3)	1	11.1
発疹	3 (4.9)	3	3.2	4 (3.3)	4	2.1	5 (9.6)	7	8.1	1 (2.0)	1	1.2	0		
蕁麻疹	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	3	1.5	1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
そう痒症	1 (1.6)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	2 (3.9)	2	2.3	0		
皮膚乾燥	3 (4.9)	3	3.2	3 (2.5)	3	1.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
湿疹	2 (3.3)	4	4.2	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
ざ瘡	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	3	1.5	0			0			0		
皮膚炎	2 (3.3)	3	3.2	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
接触皮膚炎	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
全身性皮疹	0			1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	0			0		
アトピー性皮膚炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			1 (6.3)	1	11.1
過角化	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
汗疹	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
顔面腫脹	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
後天性リポジトロフィー	0			2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
脂肪肥大症	0			2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
全身性そう痒症	1 (1.6)	2	2.1	0			0			0			0		
膿疱性乾癬	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
斑状出血	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
皮下出血	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
皮膚潰瘍	0			0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
皮膚変色	0			0			1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
表皮肥厚	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
嵌入爪	1 (1.6)	2	2.1	0			0			0			0		
アレルギー性皮膚炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
丘疹	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
丘疹性皮疹	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
紅斑	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
紅斑性皮疹	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
水疱	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
脱毛症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
爪破損	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
剥脱性発疹	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
斑状丘疹状皮膚	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
斑状皮膚	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
皮膚欠乏性湿疹	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
皮膚びらん	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
皮膚灼熱感	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
皮膚腫瘍	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚熱感	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚病変	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
薬疹	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
痒疹	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	7 (11.5)	7	7.4	17 (14.2)	26	13.4	9 (17.3)	18	20.7	13 (25.5)	20	23.3	2 (12.5)	2	22.1
挫傷	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	3	1.5	3 (5.8)	5	5.8	2 (3.9)	2	2.3	0		
転倒	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	3	1.5	3 (5.8)	4	4.6	0			0		
歯牙破折	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	2	1.0	2 (3.8)	2	2.3	0			0		
節足動物咬傷	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	2	2.3	1 (6.3)	1	11.1
外傷後疼痛	0			1 (0.8)	3	1.5	0			0			0		
処置による疼痛	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
処置後合併症	0			0			0			2 (3.9)	3	3.5	0		
足骨折	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			1 (6.3)	1	11.1
肉離れ	0			1 (0.8)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
裂傷	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	2	2.3	0			0		
靭帯捻挫	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
胸部損傷	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
四肢損傷	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
脊椎圧迫骨折	0			2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
節足動物刺傷	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
頭部損傷	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
引っかき傷	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
各種物質毒性	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋損傷	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
誤用量投与	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
手首関節骨折	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
処置によるめまい	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
処方せんなしでの処方薬の 使用	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
多発骨折	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
調剤過誤	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
熱傷	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
橈骨骨折	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
脛骨骨折	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
靭帯断裂	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (13.1)	10	10.5	19 (15.8)	30	15.4	6 (11.5)	9	10.4	8 (15.7)	19	22.2	3 (18.8)	3	33.2
咳嗽	4 (6.6)	4	4.2	6 (5.0)	8	4.1	2 (3.8)	2	2.3	4 (7.8)	5	5.8	0		
口腔咽頭痛	4 (6.6)	4	4.2	6 (5.0)	6	3.1	0			2 (3.9)	3	3.5	0		
アレルギー性鼻炎	0			0			1 (1.9)	2	2.3	2 (3.9)	2	2.3	0		
呼吸困難	0			0			0			1 (2.0)	2	2.3	2 (12.5)	2	22.1
上気道うっ血	0			1 (0.8)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
鼻出血	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
上気道咳症候群	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
鼻閉	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
副鼻腔うっ血	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
副鼻腔分泌過多	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
喘息	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
いびき	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
くしゃみ	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
咽頭紅斑	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
気道うっ血	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
呼吸障害	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
誤嚥性肺炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
高粘稠性上気道分泌物	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
上気道の炎症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
発作性夜間呼吸困難	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
鼻漏	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
副鼻腔ポリープ	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
労作性呼吸困難	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
代謝および栄養障害	9 (14.8)	10	10.5	13 (10.8)	18	9.3	4 ( 7.7)	5	5.8	9 (17.6)	11	12.8	1 ( 6.3)	1	11.1
痛風	0			2 ( 1.7)	4	2.1	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
ビタミンD欠乏	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	2	2.3	0		
鉄欠乏	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		
高リン酸塩血症	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
体液貯留	0			2 ( 1.7)	3	1.5	0			0			0		
低カリウム血症	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
低カルシウム血症	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
高カリウム血症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
高コレステロール血症	0			0			0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		
高脂血症	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
脂質異常症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
低ナトリウム血症	1 ( 1.6)	2	2.1	0			0			0			0		
低血糖	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
糖尿病	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			1 ( 6.3)	1	11.1
ビタミンB群欠乏	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
高トリグリセリド血症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
高血糖	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
食欲減退	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
脱水	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
肥満	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
眼障害	2 ( 3.3)	2	2.1	7 ( 5.8)	9	4.6	5 ( 9.6)	8	9.2	5 ( 9.8)	6	7.0	2 (12.5)	2	22.1
視力障害	0			0			3 ( 5.8)	3	3.5	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
霧視	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
眼乾燥	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
結膜出血	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
白内障	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
アレルギー性結膜炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
加齢黄斑変性	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
眼そう痒症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
眼球乾燥症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
眼刺激	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
眼瞼障害	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
眼瞼浮腫	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
強膜障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
視力低下	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
複視	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
緑内障	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
精神障害	2 ( 3.3)	3	3.2	9 ( 7.5)	10	5.1	4 ( 7.7)	4	4.6	6 (11.8)	9	10.5	0		
不安	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			2 ( 3.9)	5	5.8	0		
不眠症	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	2	2.3	0		
睡眠障害	1 ( 1.6)	1	1.1	3 ( 2.5)	3	1.5	0			0			0		
情動障害	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
注意欠陥多動性障害	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
うつ病	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
気分動揺	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
神経過敏	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
抑うつ気分を伴う適応障害	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
譫妄	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
血管障害	2 ( 3.3)	2	2.1	13 (10.8)	13	6.7	3 ( 5.8)	3	3.5	5 ( 9.8)	7	8.2	0		
高血圧	2 ( 3.3)	2	2.1	7 ( 5.8)	7	3.6	3 ( 5.8)	3	3.5	4 ( 7.8)	4	4.7	0		
ほてり	0			3 ( 2.5)	3	1.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
低血圧	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
起立性低血圧	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
血管脆弱化	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
動脈硬化症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血液およびリンパ系障害	4 (6.6)	5	5.3	8 (6.7)	10	5.1	4 (7.7)	6	6.9	0			1 (6.3)	1	11.1
貧血	3 (4.9)	3	3.2	4 (3.3)	4	2.1	2 (3.8)	2	2.3	0			0		
リンパ節症	1 (1.6)	2	2.1	2 (1.7)	4	2.1	0			0			0		
血液濃縮	0			0			1 (1.9)	2	2.3	0			1 (6.3)	1	11.1
赤血球増加症	0			0			1 (1.9)	2	2.3	0			0		
血小板減少症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
鉄欠乏性貧血	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
心臓障害	4 (6.6)	6	6.3	6 (5.0)	11	5.7	3 (5.8)	3	3.5	1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
動悸	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			1 (6.3)	1	11.1
頻脈	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
第一度房室ブロック	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
右脚ブロック	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
左室機能不全	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
徐脈	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
心筋虚血	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
心筋症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
心血管障害	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
心原性ショック	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
心室細動	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
心室性期外収縮	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
心不快感	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
僧帽弁閉鎖不全症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
大動脈弁閉鎖不全症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
洞性不整脈	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
不安定狭心症	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
耳および迷路障害	2 (3.3)	2	2.1	4 (3.3)	4	2.1	3 (5.8)	4	4.6	7 (13.7)	11	12.8	0		
耳痛	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	3 (5.8)	3	3.5	2 (3.9)	4	4.7	0		
回転性めまい	0			1 (0.8)	1	0.5	0			4 (7.8)	4	4.7	0		
外耳痛	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
耳の障害	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
耳管機能障害	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
耳垢栓塞	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
耳不快感	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
耳鳴	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
中耳の炎症	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
内分泌障害	4	( 6.6)	4 4.2	7	( 5.8)	8 4.1	3	( 5.8)	3 3.5	4	( 7.8)	6 7.0	0		
急性副腎皮質機能不全	2	( 3.3)	2 2.1	2	( 1.7)	2 1.0	0			0			0		
甲状腺機能低下症	1	( 1.6)	1 1.1	1	( 0.8)	1 0.5	1	( 1.9)	1 1.2	1	( 2.0)	1 1.2	0		
続発性甲状腺機能低下症	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	2	( 3.9)	2 2.3	0		
副腎機能不全	0			3	( 2.5)	3 1.5	0			0			0		
グルコルチコイド欠乏症	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
下垂体機能低下症	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
甲状腺機能亢進症	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
甲状腺腫瘍	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
甲状腺障害	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
続発性副腎皮質機能不全	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
尿崩症	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
腎および尿路障害	1	( 1.6)	1 1.1	6	( 5.0)	7 3.6	2	( 3.8)	3 3.5	5	( 9.8)	5 5.8	2	(12.5)	3 33.2
頻尿	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			1	( 2.0)	1 1.2	1	( 6.3)	1 11.1
血尿	0			1	( 0.8)	1 0.5	1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
腎嚢胞	0			1	( 0.8)	1 0.5	1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
夜間頻尿	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			1	( 6.3)	1 11.1
腎結石症	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
多尿	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
尿管結石症	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
尿失禁	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
尿路結石	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
尿路閉塞	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
排尿異常	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
排尿困難	0			0			0			0			1	( 6.3)	1 11.1
慢性腎臓病	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
膀胱痛	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
生殖系および乳房障害	4 (6.6)	5	5.3	4 (3.3)	4	2.1	3 (5.8)	3	3.5	3 (5.9)	3	3.5	0		
月経困難症	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
女性化乳房	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
外陰腫そう痒症	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
月経遅延	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
子宮ポリープ	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
子宮頸部上皮異形成	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
前立腺炎	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
乳頭痛	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
不規則月経	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
膣出血	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
膣分泌物	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
免疫系障害	2 (3.3)	2	2.1	5 (4.2)	6	3.1	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
季節性アレルギー	1 (1.6)	1	1.1	4 (3.3)	5	2.6	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
ワクチンアレルギー	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
植物アレルギー	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
食物アレルギー	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
複合アレルギー	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (3.3)	2	2.1	0			3 (5.8)	4	4.6	4 (7.8)	4	4.7	0		
脂肪腫	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
メラノサイト性母斑	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
下垂体の良性腫瘍	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
下垂体腫瘍	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
基底細胞癌	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
形質細胞性骨髄腫	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
血管筋脂肪腫	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
軟部組織新生物	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
肝胆道系障害	1 (1.6)	1	1.1	3 (2.5)	3	1.5	0			2 (3.9)	2	2.3	1 (6.3)	2	22.1

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.



Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胆石症	0			0			0			0			1 ( 6.3)	2	22.1
胆道仙痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
肝硬変	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
肝腫大	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
肝障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
脂肪肝	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
外科および内科処置	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	4	2.1	2 ( 3.8)	2	2.3	0			0		
拔牙	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
胆嚢切除	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
動脈ステント挿入	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚手術	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
臍ヘルニア修復	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
ラトケ嚢胞	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
先天性筋緊張症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
製品の問題	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
医療機器機能不良	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

**2: Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	55			114			52			51			2*		
Total patient years	55.16			114.97			51.55			51.13			1.66		
All adverse events	41 (74.5)	213	386.2	77 (67.5)	311	270.5	41 (78.8)	172	333.6	37 (72.5)	207	404.8	2 (100)	5	301.4
感染症および寄生虫症	30 (54.5)	47	85.2	43 (37.7)	73	63.5	22 (42.3)	43	83.4	19 (37.3)	44	86.0	1 (50.0)	1	60.3
上咽頭炎	12 (21.8)	13	23.6	15 (13.2)	19	16.5	6 (11.5)	8	15.5	6 (11.8)	9	17.6	0		
上気道感染	6 (10.9)	7	12.7	6 (5.3)	6	5.2	3 (5.8)	6	11.6	5 (9.8)	5	9.8	0		
インフルエンザ	3 (5.5)	5	9.1	2 (1.8)	2	1.7	1 (1.9)	1	1.9	5 (9.8)	6	11.7	1 (50.0)	1	60.3
尿路感染	3 (5.5)	3	5.4	3 (2.6)	4	3.5	2 (3.8)	3	5.8	3 (5.9)	5	9.8	0		
胃腸炎	1 (1.8)	1	1.8	8 (7.0)	9	7.8	0			0			0		
副鼻腔炎	2 (3.6)	2	3.6	1 (0.9)	1	0.9	2 (3.8)	2	3.9	3 (5.9)	4	7.8	0		
気管支炎	2 (3.6)	2	3.6	3 (2.6)	3	2.6	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
扁桃炎	2 (3.6)	2	3.6	1 (0.9)	1	0.9	2 (3.8)	3	5.8	0			0		
ウイルス感染	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	2 (3.9)	2	3.9	0		
歯膿瘍	0			1 (0.9)	1	0.9	3 (5.8)	3	5.8	1 (2.0)	1	2.0	0		
耳感染	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	2	1.7	1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
咽頭炎	0			2 (1.8)	2	1.7	2 (3.8)	2	3.9	0			0		
帯状疱疹	0			2 (1.8)	3	2.6	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
ウイルス性気道感染	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
レンサ球菌性咽頭炎	0			2 (1.8)	2	1.7	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
気道感染	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
ウイルス性気管支炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
下気道感染	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
口腔ヘルペス	0			2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
歯感染	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
真菌感染	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
創傷感染	0			0			1 (1.9)	2	3.9	0			0		
尿路性敗血症	0			0			1 (1.9)	2	3.9	0			0		
肺炎	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
蜂巣炎	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 ( 1.9)		1 1.9	0			0		
ウイルス性上気道感染	0			1 ( 0.9)		1 0.9	0			0			0		
ウイルス性髄膜炎	0			0			1 ( 1.9)		1 1.9	0			0		
ウイルス性肺炎	1 ( 1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
ダニ皮膚炎	0			0			1 ( 1.9)		1 1.9	0			0		
ブドウ球菌性汗孔周囲炎	1 ( 1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
ヘリコバクター感染	1 ( 1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
ロタウイルス感染	1 ( 1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
外耳炎	0			0			0			1 ( 2.0)		1 2.0	0		
眼感染	0			0			0			1 ( 2.0)		1 2.0	0		
眼帯状疱疹	0			0			1 ( 1.9)		1 1.9	0			0		
股部白癬	0			1 ( 0.9)		1 0.9	0			0			0		
口腔カンジダ症	0			0			0			1 ( 2.0)		1 2.0	0		
喉頭炎	1 ( 1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
耳下腺炎	0			0			0			1 ( 2.0)		1 2.0	0		
消化管感染	0			1 ( 0.9)		1 0.9	0			0			0		
足部白癬	0			1 ( 0.9)		1 0.9	0			0			0		
大腸菌感染	0			1 ( 0.9)		1 0.9	0			0			0		
中耳炎	0			0			0			1 ( 2.0)		1 2.0	0		
頭部白癬	1 ( 1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
肺結核	0			1 ( 0.9)		1 0.9	0			0			0		
白癬感染	0			1 ( 0.9)		1 0.9	0			0			0		
鼻炎	0			1 ( 0.9)		1 0.9	0			0			0		
膀胱炎	1 ( 1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
神経系障害	16 (29.1)		41 74.3	18 (15.8)		23 20.0	9 (17.3)		29 56.3	10 (19.6)		17 33.2	0		
頭痛	9 (16.4)		29 52.6	11 ( 9.6)		11 9.6	6 (11.5)		23 44.6	6 (11.8)		9 17.6	0		
浮動性めまい	2 ( 3.6)		2 3.6	5 ( 4.4)		7 6.1	2 ( 3.8)		2 3.9	2 ( 3.9)		3 5.9	0		
感覚鈍麻	2 ( 3.6)		2 3.6	0			0			1 ( 2.0)		1 2.0	0		
傾眠	1 ( 1.8)		1 1.8	1 ( 0.9)		1 0.9	1 ( 1.9)		1 1.9	0			0		
片頭痛	1 ( 1.8)		2 3.6	0			0			1 ( 2.0)		1 2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
失神	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
肋間神経痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
意識レベルの低下	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
運動失調	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
感覚異常性大腿神経痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
錯感覚	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
手根管症候群	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
神経痛	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
水頭症	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
前庭性片頭痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
嗅覚錯誤	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
嗜眠	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
痙攣発作	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
胃腸障害	13 (23.6)	21	38.1	26 (22.8)	33	28.7	10 (19.2)	13	25.2	11 (21.6)	37	72.4	1 (50.0)	2	120.5
下痢	5 (9.1)	7	12.7	4 (3.5)	4	3.5	3 (5.8)	3	5.8	5 (9.8)	10	19.6	0		
悪心	1 (1.8)	1	1.8	3 (2.6)	4	3.5	0			1 (2.0)	9	17.6	0		
嘔吐	3 (5.5)	3	5.4	4 (3.5)	5	4.3	2 (3.8)	2	3.9	2 (3.9)	4	7.8	0		
腹痛	1 (1.8)	2	3.6	0			1 (1.9)	1	1.9	2 (3.9)	3	5.9	0		
便秘	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	2	3.9	0		
齲歯	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
消化不良	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	2	3.9	0		
上腹部痛	0			1 (0.9)	2	1.7	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
胃炎	0			2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
歯痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
心窩部不快感	1 (1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
腹部圧痛	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
腹部膨満	0			1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
スピゲリウスヘルニア	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
レッチング	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		

?: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃ポリープ	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
胃腸障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
過敏性腸症候群	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
急性膵炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
口腔内潰瘍形成	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
口唇腫脹	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
口内炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
歯嚢胞	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
痔核	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
十二指腸潰瘍	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
小腸炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
食中毒	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
食道炎	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
大腸炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
潰瘍性大腸炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
腹部ヘルニア	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
腹壁腫瘍	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
変色便	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
慢性胃炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	11 (20.0)	23	41.7	17 (14.9)	26	22.6	12 (23.1)	22	42.7	9 (17.6)	11	21.5	0		
関節痛	4 (7.3)	4	7.3	1 (0.9)	1	0.9	3 (5.8)	4	7.8	2 (3.9)	3	5.9	0		
筋肉痛	1 (1.8)	1	1.8	4 (3.5)	6	5.2	3 (5.8)	3	5.8	0			0		
四肢痛	0			3 (2.6)	3	2.6	1 (1.9)	3	5.8	1 (2.0)	1	2.0	0		
背部痛	3 (5.5)	5	9.1	2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
変形性関節症	0			1 (0.9)	1	0.9	2 (3.8)	3	5.8	1 (2.0)	1	2.0	0		
滑液包炎	2 (3.6)	3	5.4	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋骨格硬直	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
筋骨格痛	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
筋痙縮	2 (3.6)	2	3.6	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
頸部痛	0			0			0			2 (3.9)	3	5.9	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
顎痛	1 ( 1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
関節炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
関節硬直	2 ( 3.6)	2	3.6	0			0			0			0		
筋力低下	0			1 ( 0.9)	2	1.7	0			0			0		
腱鞘炎	0			0			1 ( 1.9)	2	3.9	0			0		
関節リウマチ	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
関節腫脹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
筋緊張	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋骨格系胸痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋障害	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋攣縮	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
頸変形	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
肩回旋筋腱板症候群	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
腰部脊柱管狭窄症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
骨折痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
椎間板突出	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
椎間板変性症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
軟部組織腫瘍	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
軟部組織障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
単径部痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	10 (18.2)	13	23.6	18 (15.8)	33	28.7	5 ( 9.6)	6	11.6	14 (27.5)	24	46.9	0		
末梢性浮腫	3 ( 5.5)	4	7.3	3 ( 2.6)	12	10.4	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
疲労	2 ( 3.6)	2	3.6	5 ( 4.4)	6	5.2	0			4 ( 7.8)	5	9.8	0		
無力症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	2 ( 3.8)	3	5.8	1 ( 2.0)	2	3.9	0		
発熱	1 ( 1.8)	1	1.8	3 ( 2.6)	3	2.6	0			2 ( 3.9)	2	3.9	0		
末梢腫脹	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
胸痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
脂肪組織減少	0			0			0			1 ( 2.0)	3	5.9	0		
疼痛	1 ( 1.8)	2	3.6	0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
インフルエンザ様疾患	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
顔面浮腫	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
ワクチン接種部位疼痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
空腹	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
倦怠感	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
死亡	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
腫脹	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
注射部位萎縮	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
注射部位反応	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
注射部位肥厚	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
貯留嚢胞	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
熱感	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
粘膜浮腫	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
嚢胞	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
非心臓性胸痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
浮腫	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
臨床検査	9 (16.4)	18	32.6	12 (10.5)	23	20.0	8 (15.4)	11	21.3	6 (11.8)	9	17.6	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 ( 3.6)	2	3.6	3 ( 2.6)	3	2.6	0			0			0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 ( 3.6)	3	5.4	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
コルチゾール減少	2 ( 3.6)	2	3.6	1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
グリコヘモグロビン増加	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	2	1.7	0			0			0		
血中テストステロン減少	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			2 ( 3.9)	2	3.9	0		
体重増加	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
サイロキシン減少	0			1 ( 0.9)	2	1.7	0			0			0		
肝機能検査異常	0			1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
血小板数増加	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
血中インスリン増加	1	( 1.8)	1 1.8	0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
血中ブドウ糖増加	1	( 1.8)	1 1.8	0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
血中尿酸増加	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			1	( 2.0)	1 2.0	0		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			2	( 1.8)	2 1.7	0			0			0		
遊離サイロキシン減少	2	( 3.6)	2 3.6	0			0			0			0		
サイロキシン増加	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			0			0		
ビタミンD減少	0			0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
ヘマトクリット増加	0			0			0			1	( 2.0)	1 2.0	0		
眼圧上昇	0			0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
血圧低下	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			0			0		
血小板数減少	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			0			0		
血中アルカリホスファターゼ減少	0			0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1	( 1.8)	1 1.8	0			0			0			0		
血中カリウム減少	0			0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
血中カリウム増加	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			0			0		
血中クレアチニン減少	1	( 1.8)	1 1.8	0			0			0			0		
血中リン増加	0			0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			0			0		
心雑音	0			0			0			1	( 2.0)	1 2.0	0		
心電図QT延長	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			0			0		
心電図T波逆転	0			0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
体重減少	1	( 1.8)	1 1.8	0			0			0			0		
胆管造影	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			0			0		
尿検査異常	0			0			1	( 1.9)	1 1.9	0			0		
肺機能検査値低下	0			1	( 0.9)	1 0.9	0			0			0		
白血球数増加	0			0			0			1	( 2.0)	1 2.0	0		
皮膚および皮下組織障害	10	(18.2)	15 27.2	11	( 9.6)	13 11.3	9	(17.3)	12 23.3	5	( 9.8)	5 9.8	0		

?: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.



Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
発疹	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	3 (5.8)	4	7.8	0			0		
蕁麻疹	2 (3.6)	2	3.6	2 (1.8)	2	1.7	1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
ざ瘡	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
湿疹	1 (1.8)	2	3.6	0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
皮膚乾燥	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
そう痒症	1 (1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
汗疹	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
顔面腫脹	0			1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
全身性皮疹	0			0			2 (3.8)	2	3.9	0			0		
皮膚炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
皮膚変色	0			0			1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
表皮肥厚	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
アトピー性皮膚炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
過角化	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
紅斑	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
水疱	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
膿疱性乾癬	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
斑状出血	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
皮膚熱感	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
薬疹	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
嵌入爪	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.3)	4	7.3	10 (8.8)	14	12.2	6 (11.5)	8	15.5	10 (19.6)	13	25.4	0		
挫傷	0			1 (0.9)	1	0.9	2 (3.8)	2	3.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
外傷後疼痛	0			1 (0.9)	3	2.6	0			0			0		
歯牙破折	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
転倒	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	2	3.9	0			0		
靭帯捻挫	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
胸部損傷	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
処置による疼痛	0			0			0			1 (2.0)	2	3.9	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
処置後合併症	0			0			0			1 (2.0)	2	3.9	0		
脊椎圧迫骨折	0			2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
筋足動物咬傷	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
頭部損傷	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
引っかき傷	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
各種物質毒性	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋損傷	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
誤用量投与	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
四肢損傷	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
処置によるめまい	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
筋足動物刺傷	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
足骨折	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
多発骨折	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
裂傷	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
靭帯断裂	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (7.3)	5	9.1	13 (11.4)	15	13.0	2 (3.8)	3	5.8	4 (7.8)	9	17.6	0		
咳嗽	1 (1.8)	1	1.8	4 (3.5)	5	4.3	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
口腔咽頭痛	2 (3.6)	2	3.6	1 (0.9)	1	0.9	0			2 (3.9)	2	3.9	0		
アレルギー性鼻炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
上気道うっ血	0			1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
上気道咳症候群	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
くしゃみ	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
呼吸困難	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
呼吸障害	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
誤嚥性肺炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
高粘稠性上気道分泌物	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
上気道の炎症	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
鼻出血	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
鼻閉	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
鼻漏	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
副鼻腔うっ血	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
副鼻腔ポリープ	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
労作性呼吸困難	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
代謝および栄養障害	4 ( 7.3)	4	7.3	10 ( 8.8)	10	8.7	2 ( 3.8)	2	3.9	5 ( 9.8)	7	13.7	0		
鉄欠乏	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			2 ( 3.9)	2	3.9	0		
ビタミンD欠乏	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	2 ( 3.9)	2	3.9	0		
高リン酸塩血症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
低カリウム血症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
低カルシウム血症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
ビタミンB群欠乏	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
高血糖	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
高脂血症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
食欲減退	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
体液貯留	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
痛風	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
低血糖	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
精神障害	1 ( 1.8)	1	1.8	4 ( 3.5)	4	3.5	1 ( 1.9)	1	1.9	6 (11.8)	9	17.6	0		
不安	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			2 ( 3.9)	5	9.8	0		
不眠症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			2 ( 3.9)	2	3.9	0		
気分動揺	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
注意欠陥多動性障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
抑うつ気分を伴う適応障害	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
譫妄	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
心臓障害	3 ( 5.5)	5	9.1	4 ( 3.5)	6	5.2	2 ( 3.8)	2	3.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
頻脈	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
第一度房室ブロック	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
動悸	0			1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
徐脈	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
心筋虚血	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
心筋症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
心原性ショック	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
心室細動	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
心室性期外収縮	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
不安定狭心症	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
眼障害	0			5 ( 4.4)	5	4.3	4 ( 7.7)	4	7.8	4 ( 7.8)	4	7.8	0		
視力障害	0			0			3 ( 5.8)	3	5.8	0			0		
眼乾燥	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
アレルギー性結膜炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
眼球乾燥症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
眼刺激	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
眼瞼浮腫	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
結膜出血	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
複視	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
霧視	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	4 ( 7.3)	5	9.1	3 ( 2.6)	4	3.5	3 ( 5.8)	4	7.8	0			0		
貧血	3 ( 5.5)	3	5.4	2 ( 1.8)	2	1.7	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
リンパ節症	1 ( 1.8)	2	3.6	1 ( 0.9)	2	1.7	0			0			0		
血液濃縮	0			0			1 ( 1.9)	2	3.9	0			0		
赤血球増加症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
血管障害	1 ( 1.8)	1	1.8	8 ( 7.0)	8	7.0	3 ( 5.8)	3	5.8	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
高血圧	1 ( 1.8)	1	1.8	3 ( 2.6)	3	2.6	3 ( 5.8)	3	5.8	0			0		
ほてり	0			2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
低血圧	0			2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血管脆弱化	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
動脈硬化症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
耳および迷路障害	2 ( 3.6)	2	3.6	3 ( 2.6)	3	2.6	0			5 ( 9.8)	6	11.7	0		
回転性めまい	0			0			0			3 ( 5.9)	3	5.9	0		
耳痛	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
外耳痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
耳の障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
耳管機能障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
耳垢栓塞	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
中耳の炎症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
生殖系および乳房障害	2 ( 3.6)	3	5.4	3 ( 2.6)	3	2.6	2 ( 3.8)	2	3.9	2 ( 3.9)	2	3.9	0		
月経困難症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
女性化乳房	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
外陰腫そう痒症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
月経遅延	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
子宮ポリープ	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
前立腺炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
不規則月経	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
膣出血	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
内分泌障害	2 ( 3.6)	2	3.6	2 ( 1.8)	2	1.7	2 ( 3.8)	2	3.9	2 ( 3.9)	2	3.9	0		
急性副腎皮質機能不全	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
下垂体機能低下症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
甲状腺機能低下症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
甲状腺機能亢進症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
甲状腺障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
続発性甲状腺機能低下症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
尿崩症	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		

?: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 ( 3.6)	2	3.6	0			1 ( 1.9)	2	3.9	3 ( 5.9)	3	5.9	0		
脂肪腫	1 ( 1.8)	1	1.8	0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
下垂体の良性腫瘍	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
下垂体腫瘍	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
基底細胞癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
軟部組織新生物	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
腎および尿路障害	0			3 ( 2.6)	3	2.6	1 ( 1.9)	1	1.9	0			1 (50.0)	2	120.5
血尿	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
腎嚢胞	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
尿管結石症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
排尿困難	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
頻尿	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
夜間頻尿	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
免疫系障害	0			4 ( 3.5)	4	3.5	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
季節性アレルギー	0			3 ( 2.6)	3	2.6	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
複合アレルギー	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
肝胆道系障害	1 ( 1.8)	1	1.8	3 ( 2.6)	3	2.6	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
胆道仙痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
肝腫大	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
肝障害	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
脂肪肝	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
外科および内科処置	0			1 ( 0.9)	3	2.6	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
胆嚢切除	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
動脈ステント挿入	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
抜歯	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
膈ヘルニア修復	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害 ラトケ嚢胞	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

**3: Serious adverse events by system organ class, preferred term and treatment group - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			120			52			51			16		
Total patient years	94.83			194.53			86.79			85.77			9.04		
All serious adverse events	8 (13.1)	21	22.1	13 (10.8)	24	12.3	5 (9.6)	9	10.4	7 (13.7)	9	10.5	4 (25.0)	5	55.3
感染症および寄生虫症	2 (3.3)	3	3.2	5 (4.2)	8	4.1	3 (5.8)	5	5.8	0			2 (12.5)	2	22.1
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
胃腸炎	0			2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
虫垂炎	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
尿路感染	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
尿路性敗血症	0			0			1 (1.9)	2	2.3	0			0		
インフルエンザ	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
ウイルス感染	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
ウイルス性上気道感染	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
ウイルス性肺炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
クロストリジウム・ディフ	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
イシレ感染	0			0			0			0			0		
単純ヘルペス	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
敗血症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
肺炎	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
胃腸障害	3 (4.9)	5	5.3	3 (2.5)	3	1.5	1 (1.9)	2	2.3	0			0		
嘔吐	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
急性膵炎	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
下痢	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
口内炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
歯嚢胞	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
腹痛	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
単径ヘルニア	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
各種物質毒性	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
歯牙破折	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.



Serious adverse events by system organ class, preferred term and treatment group - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脊椎圧迫骨折	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
調剤過誤	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
転倒	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
脛骨骨折	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
内分泌障害	3 ( 4.9)	3	3.2	1 ( 0.8)	1	0.5	0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		
急性副腎皮質機能不全	2 ( 3.3)	2	2.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
下垂体機能低下症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
続発性副腎皮質機能不全	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
尿崩症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		
疲労	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
死亡	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
発熱	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
非心臓性胸痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
外科および内科処置	0			1 ( 0.8)	3	1.5	0			0			0		
胆嚢切除	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
動脈ステント挿入	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
膺ヘルニア修復	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 ( 3.3)	2	2.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
誤嚥性肺炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
労作性呼吸困難	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
心臓障害	1 ( 1.6)	2	2.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
心原性ショック	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
心室細動	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
心室性期外収縮	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Serious adverse events by system organ class, preferred term and treatment group - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
臨床検査	1	( 1.6)	1 1.1	1	( 0.8)	1 0.5	0		0				1	( 6.3)	1 11.1
血中テストステロン増加	0			0			0		0				1	( 6.3)	1 11.1
心電図異常T波	1	( 1.6)	1 1.1	0			0		0				0		
胆管造影	0			1	( 0.8)	1 0.5	0		0				0		
神経系障害	1	( 1.6)	2 2.1	0			0		0				0		
意識レベルの低下	1	( 1.6)	1 1.1	0			0		0				0		
頭痛	1	( 1.6)	1 1.1	0			0		0				0		
腎および尿路障害	0			0			0		2	( 3.9)	2 2.3	0			
腎結石症	0			0			0		1	( 2.0)	1 1.2	0			
慢性腎臓病	0			0			0		1	( 2.0)	1 1.2	0			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			0		2	( 3.9)	2 2.3	0			
形質細胞性骨髄腫	0			0			0		1	( 2.0)	1 1.2	0			
膀胱移行上皮癌	0			0			0		1	( 2.0)	1 1.2	0			
血液およびリンパ系障害	0			0			0		0				1	( 6.3)	1 11.1
血液濃縮	0			0			0		0				1	( 6.3)	1 11.1
血管障害	0			1	( 0.8)	1 0.5	0		0				0		
高血圧	0			1	( 0.8)	1 0.5	0		0				0		
精神障害	0			1	( 0.8)	1 0.5	0		0				0		
譫妄	0			1	( 0.8)	1 0.5	0		0				0		
代謝および栄養障害	1	( 1.6)	1 1.1	0			0		0				0		
低ナトリウム血症	1	( 1.6)	1 1.1	0			0		0				0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0		0				1	( 6.3)	1 11.1
アトピー性皮膚炎	0			0			0		0				1	( 6.3)	1 11.1

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

**4: Serious adverse events with start date in extension by system organ class, preferred term and treatment arm - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	55			114			52			51			2*		
Total patient years	55.16			114.97			51.55			51.13			1.66		
All serious adverse events	5 ( 9.1)	14	25.4	7 ( 6.1)	12	10.4	3 ( 5.8)	5	9.7	3 ( 5.9)	4	7.8	1 (50.0)	1	60.3
感染症および寄生虫症	2 ( 3.6)	2	3.6	1 ( 0.9)	1	0.9	2 ( 3.8)	4	7.8	0			1 (50.0)	1	60.3
尿路感染	1 ( 1.8)	1	1.8	0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
尿路性敗血症	0			0			1 ( 1.9)	2	3.9	0			0		
インフルエンザ	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
ウイルス感染	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
ウイルス性肺炎	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
肺炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			2 ( 3.9)	2	3.9	0		
疲労	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
死亡	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
非心臓性胸痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
胃腸障害	1 ( 1.8)	2	3.6	0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
急性膵炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
歯嚢胞	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
嘔吐	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
外科および内科処置	0			1 ( 0.9)	3	2.6	0			0			0		
胆嚢切除	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
動脈ステント挿入	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
臍ヘルニア修復	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 ( 3.6)	2	3.6	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
誤嚥性肺炎	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Serious adverse events with start date in extension by system organ class, preferred term and treatment arm - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
労作性呼吸困難	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)		1 1.8	2 (1.8)		2 1.7	0			0			0		
各種物質毒性	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
歯牙破折	1 (1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
脊椎圧迫骨折	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
心臓障害	1 (1.8)		2 3.6	1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
心原性ショック	1 (1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
心室細動	1 (1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
心室性期外収縮	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
内分泌障害	2 (3.6)		2 3.6	0			0			1 (2.0)		1 2.0	0		
下垂体機能低下症	0			0			0			1 (2.0)		1 2.0	0		
急性副腎皮質機能不全	1 (1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
尿崩症	1 (1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
神経系障害	1 (1.8)		2 3.6	0			0			0			0		
意識レベルの低下	1 (1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
頭痛	1 (1.8)		1 1.8	0			0			0			0		
血管障害	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
高血圧	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
精神障害	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
譫妄	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0			0			0			1 (2.0)		1 2.0	0		
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 (2.0)		1 2.0	0		
臨床検査	0			1 (0.9)		1 0.9	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Serious adverse events with start date in extension by system organ class, preferred term and treatment arm - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胆管造影	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		

?: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

**5: Severe adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			120			52			51			16		
Total patient years	94.83			194.53			86.79			85.77			9.04		
All severe adverse events	10 (16.4)	21	22.1	11 (9.2)	21	10.8	5 (9.6)	9	10.4	5 (9.8)	5	5.8	3 (18.8)	4	44.2
感染症および寄生虫症	2 (3.3)	3	3.2	2 (1.7)	4	2.1	2 (3.8)	4	4.6	0			1 (6.3)	1	11.1
尿路性敗血症	0			0			1 (1.9)	2	2.3	0			0		
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
ウイルス性肺炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
クロストリジウム・ディフ	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
イシレ感染															
胃腸炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
気管支炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
単純ヘルペス	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
虫垂炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
尿路感染	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
敗血症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
肺炎	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
胃腸障害	3 (4.9)	5	5.3	0			2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
歯痛	0			0			1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
嘔吐	2 (3.3)	2	2.1	0			0			0			0		
下痢	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
急性膵炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
歯嚢胞	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
腹痛	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
神経系障害	3 (4.9)	3	3.2	2 (1.7)	3	1.5	0			0			0		
頭痛	3 (4.9)	3	3.2	2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
浮動性めまい	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	0			3 (2.5)	3	1.5	0			2 (3.9)	2	2.3	0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

## Severe adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
死亡	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
発熱	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
疲労	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
非心臓性胸痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
無力症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	2 ( 3.3)	2	2.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
筋緊張	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
筋骨格痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
筋痙縮	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
椎間板突出	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
各種物質毒性	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
歯牙破折	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
転倒	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
脛骨骨折	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
内分泌障害	3 ( 4.9)	3	3.2	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
急性副腎皮質機能不全	2 ( 3.3)	2	2.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
尿崩症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
臨床検査	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	3	1.5	0			0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
コルチゾール減少	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
胆管造影	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
外科および内科処置	0			1 ( 0.8)	3	1.5	0			0			0		
胆嚢切除	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
動脈ステント挿入	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
膺ヘルニア修復	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

## Severe adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
誤嚥性肺炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
心臓障害	1 (1.6)	2	2.1	0			0			0			0		
心原性ショック	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
心室細動	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			0			2 (3.9)	2	2.3	0		
形質細胞性骨髄腫	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
血液およびリンパ系障害	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
血液濃縮	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
腎および尿路障害	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
頻尿	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
精神障害	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
譫妄	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
アトピー性皮膚炎	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.



**6: Severe adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	55			114			52			51			2*		
Total patient years	55.16			114.97			51.55			51.13			1.66		
All severe adverse events	7 (12.7)	15	27.2	6 (5.3)	10	8.7	2 (3.8)	4	7.8	3 (5.9)	3	5.9	1 (50.0)	1	60.3
感染症および寄生虫症	2 (3.6)	2	3.6	0			2 (3.8)	4	7.8	0			0		
尿路性敗血症	0			0			1 (1.9)	2	3.9	0			0		
ウイルス性肺炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
気管支炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
尿路感染	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
肺炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	0			2 (1.8)	2	1.7	0			2 (3.9)	2	3.9	0		
死亡	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
疲労	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
非心臓性胸痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
無力症	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
神経系障害	3 (5.5)	3	5.4	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
頭痛	3 (5.5)	3	5.4	0			0			0			0		
浮動性めまい	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
外科および内科処置	0			1 (0.9)	3	2.6	0			0			0		
胆嚢切除	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
動脈ステント挿入	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
膈ヘルニア修復	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
胃腸障害	1 (1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
歯嚢胞	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
嘔吐	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Severe adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋緊張	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋骨格痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
各種物質毒性	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
歯牙破折	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
心臓障害	1 (1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
心原性ショック	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
心室細動	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
内分泌障害	2 (3.6)	2	3.6	0			0			0			0		
急性副腎皮質機能不全	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
尿崩症	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
臨床検査	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
コルチゾール減少	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
胆管造影	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
誤嚥性肺炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
腎および尿路障害	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
頻尿	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
精神障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
譫妄	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Severe adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

**7: Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			120			52			51			16		
Total patient years	94.83			194.53			86.79			85.77			9.04		
All moderate adverse events	25 (41.0)	63	66.4	47 (39.2)	179	92.0	27 (51.9)	135	155.6	22 (43.1)	88	102.6	7 (43.8)	21	232.3
神経系障害	7 (11.5)	8	8.4	13 (10.8)	44	22.6	6 (11.5)	59	68.0	7 (13.7)	11	12.8	1 (6.3)	2	22.1
頭痛	6 (9.8)	6	6.3	6 (5.0)	34	17.5	5 (9.6)	54	62.2	5 (9.8)	5	5.8	1 (6.3)	1	11.1
浮動性めまい	0			2 (1.7)	3	1.5	0			3 (5.9)	4	4.7	1 (6.3)	1	11.1
痙攣発作	0			0			1 (1.9)	3	3.5	0			0		
過眠症	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
片頭痛	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
意識レベルの低下	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
運動失調	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
感覚鈍麻	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
坐骨神経痛	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
錯感覚	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
失神	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
振戦	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
嗅覚錯誤	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
嗜眠	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
感染症および寄生虫症	11 (18.0)	17	17.9	21 (17.5)	34	17.5	14 (26.9)	29	33.4	10 (19.6)	19	22.2	2 (12.5)	3	33.2
上咽頭炎	5 (8.2)	6	6.3	5 (4.2)	7	3.6	5 (9.6)	7	8.1	3 (5.9)	4	4.7	0		
胃腸炎	0			3 (2.5)	3	1.5	0			1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	2	22.1
上気道感染	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	3	3.5	0		
歯膿瘍	0			1 (0.8)	1	0.5	3 (5.8)	3	3.5	1 (2.0)	1	1.2	0		
ウイルス性胃腸炎	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
扁桃炎	0			2 (1.7)	2	1.0	2 (3.8)	2	2.3	0			0		
膀胱炎	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
インフルエンザ	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			1 (6.3)	1	11.1
下気道感染	0			1 (0.8)	1	0.5	0			2 (3.9)	2	2.3	0		
気道感染	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
尿路感染	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
蜂巣炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	2 ( 3.8)	2	2.3	0			0		
ウイルス感染	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
ウイルス性気道感染	0			0			2 ( 3.8)	2	2.3	0			0		
咽頭炎	0			0			2 ( 3.8)	2	2.3	0			0		
気管支炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
耳感染	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
創傷感染	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
副鼻腔炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
ウイルス性上気道感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
ダニ皮膚炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
ヘルペスウイルス感染	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
レンサ球菌性咽頭炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
ロタウイルス感染	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
外耳炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
口腔カンジダ症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
口腔ヘルペス	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
細菌性肺炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
歯感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
歯髄炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
歯肉炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
処置後感染	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
消化管感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
帯状疱疹	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
中耳炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
虫垂炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
肺炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
肺結核	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
毛巣嚢胞	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
胃腸障害	6 ( 9.8)	8	8.4	7 ( 5.8)	14	7.2	7 (13.5)	9	10.4	5 ( 9.8)	10	11.7	3 (18.8)	6	66.4
嘔吐	2 ( 3.3)	2	2.1	1 ( 0.8)	1	0.5	2 ( 3.8)	2	2.3	2 ( 3.9)	2	2.3	1 ( 6.3)	2	22.1
悪心	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			2 ( 3.9)	3	3.5	1 ( 6.3)	1	11.1
歯痛	0			1 ( 0.8)	3	1.5	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	2	2.3	0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腹痛	2 ( 3.3)	3	3.2	1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
上腹部痛	0			1 ( 0.8)	4	2.1	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
下痢	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			1 ( 6.3)	1	11.1
口内炎	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
齲齒	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
胃食道逆流性疾患	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
下腹部痛	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
急性膵炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
痔核	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
腹部圧痛	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
単径ヘルニア	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	3 ( 4.9)	4	4.2	8 ( 6.7)	22	11.3	2 ( 3.8)	2	2.3	5 ( 9.8)	5	5.8	3 (18.8)	5	55.3
末梢性浮腫	0			4 ( 3.3)	13	6.7	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
疲労	2 ( 3.3)	2	2.1	3 ( 2.5)	3	1.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
発熱	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			1 ( 6.3)	2	22.1
無力症	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
インフルエンザ様疾患	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
胸痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
疼痛	0			0			0			0			2 (12.5)	2	22.1
悪寒	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
注射部位内出血	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
注射部位疼痛	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
嚢胞	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
腋窩痛	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
筋骨格系および結合組織障害	8 (13.1)	8	8.4	10 ( 8.3)	13	6.7	4 ( 7.7)	6	6.9	4 ( 7.8)	8	9.3	1 ( 6.3)	1	11.1
関節痛	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	4	4.7	0		
筋力低下	0			1 ( 0.8)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
背部痛	2 ( 3.3)	2	2.1	0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
顎痛	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
筋痙縮	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
肩回旋筋腱板症候群	0			0			1 ( 1.9)		2 2.3	0			0		
変形性関節症	0			1 ( 0.8)		1 0.5	1 ( 1.9)		1 1.2	0			0		
関節炎	0			0			0			1 ( 2.0)		1 1.2	0		
関節硬直	0			0			0			1 ( 2.0)		1 1.2	0		
筋骨格痛	1 ( 1.6)		1 1.1	0			0			0			0		
筋障害	1 ( 1.6)		1 1.1	0			0			0			0		
筋肉痛	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
四肢の変形	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
四肢痛	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
脊椎痛	0			0			1 ( 1.9)		1 1.2	0			0		
足底筋膜炎	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
足変形	0			0			0			1 ( 2.0)		1 1.2	0		
椎間板突出	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
肋軟骨炎	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
腱炎	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
腱鞘炎	1 ( 1.6)		1 1.1	0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1 ( 1.6)		1 1.1	10 ( 8.3)		15 7.7	4 ( 7.7)		8 9.2	2 ( 3.9)		2 2.3	0		
転倒	1 ( 1.6)		1 1.1	1 ( 0.8)		2 1.0	2 ( 3.8)		2 2.3	0			0		
外傷後疼痛	0			1 ( 0.8)		3 1.5	0			0			0		
肉離れ	0			1 ( 0.8)		2 1.0	1 ( 1.9)		1 1.2	0			0		
歯牙破折	0			0			2 ( 3.8)		2 2.3	0			0		
脊椎圧迫骨折	0			2 ( 1.7)		2 1.0	0			0			0		
足骨折	0			1 ( 0.8)		1 0.5	1 ( 1.9)		1 1.2	0			0		
裂傷	0			0			1 ( 1.9)		2 2.3	0			0		
挫傷	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
手首関節骨折	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
処置後合併症	0			0			0			1 ( 2.0)		1 1.2	0		
多発骨折	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
橈骨骨折	0			0			0			1 ( 2.0)		1 1.2	0		
靭帯断裂	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		
靭帯捻挫	0			1 ( 0.8)		1 0.5	0			0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
臨床検査	4 (6.6)	4	4.2	5 (4.2)	6	3.1	3 (5.8)	4	4.6	3 (5.9)	3	3.5	1 (6.3)	1	11.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
肝酵素上昇	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
グリコヘモグロビン増加	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
ビタミンD減少	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
眼圧上昇	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
血圧低下	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
血中カリウム減少	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
血中テストステロン増加	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
血中ブドウ糖増加	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
心電図T波逆転	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
心拍数増加	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
体重減少	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
体重増加	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
肺機能検査値低下	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.3)	3	3.2	4 (3.3)	4	2.1	1 (1.9)	2	2.3	3 (5.9)	4	4.7	1 (6.3)	1	11.1
口腔咽頭痛	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
咳嗽	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
呼吸困難	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
呼吸障害	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
上気道の炎症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
副鼻腔うっ血	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
副鼻腔ポリープ	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
労作性呼吸困難	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			5 (4.2)	5	2.6	3 (5.8)	3	3.5	3 (5.9)	5	5.8	0		
皮膚乾燥	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
皮膚潰瘍	0			0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
そう痒症	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
後天性リポジストロフィー	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.



Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
湿疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
水疱	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
全身性皮疹	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
膿疱性乾癬	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
皮膚灼熱感	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
蕁麻疹	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
眼障害	2 ( 3.3)	2	2.1	1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	3	3.5	1 ( 2.0)	2	2.3	0		
白内障	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
加齢黄斑変性	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
眼乾燥	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
強膜障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
視力低下	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
霧視	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
心臓障害	1 ( 1.6)	1	1.1	3 ( 2.5)	5	2.6	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
心筋症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
心室性期外収縮	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
心不快感	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
第一度房室ブロック	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
動悸	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
頻脈	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
不安定狭心症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
精神障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	5	5.8	0		
不安	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	4	4.7	0		
注意欠陥多動性障害	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
代謝および栄養障害	2 ( 3.3)	2	2.1	3 ( 2.5)	3	1.5	1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
痛風	0			2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
低カルシウム血症	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
低ナトリウム血症	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
低血糖	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
血管障害	0			3 (2.5)	3	1.5	0			3 (5.9)	3	3.5	0		
高血圧	0			1 (0.8)	1	0.5	0			3 (5.9)	3	3.5	0		
低血圧	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
動脈硬化症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
内分泌障害	0			2 (1.7)	3	1.5	1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
グルココルチコイド欠乏症	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
下垂体機能低下症	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
急性副腎皮質機能不全	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
甲状腺腫瘍	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
甲状腺障害	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
続発性副腎皮質機能不全	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
耳および迷路障害	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			2 (3.9)	2	2.3	0		
耳痛	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
耳管機能障害	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
耳垢栓塞	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
中耳の炎症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
腎および尿路障害	0			0			1 (1.9)	1	1.2	3 (5.9)	3	3.5	1 (6.3)	1	11.1
腎結石症	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
尿管結石症	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
尿路結石	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
排尿困難	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
慢性腎臓病	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
生殖系および乳房障害	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
月経困難症	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
外陰腫そう痒症	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
月経遅延	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
子宮ポリープ	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
血液およびリンパ系障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
血液濃縮	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
貧血	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
免疫系障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			1 ( 6.3)	1	11.1
ワクチンアレルギー	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
植物アレルギー	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
食物アレルギー	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
外科および内科処置	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
抜歯	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚手術	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
肝胆道系障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
胆道仙痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
良性、悪性および詳細不明の新生 物 (嚢胞およびポリープを含む)	0			0			0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		
下垂体の良性腫瘍	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
基底細胞癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

**8: Moderate adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	55			114			52			51			2*		
Total patient years	55.16			114.97			51.55			51.13			1.66		
All moderate adverse events	15 (27.3)	31	56.2	30 (26.3)	78	67.8	21 (40.4)	62	120.3	13 (25.5)	43	84.1	2 (100)	2	120.5
感染症および寄生虫症	7 (12.7)	9	16.3	11 (9.6)	16	13.9	10 (19.2)	17	33.0	5 (9.8)	10	19.6	1 (50.0)	1	60.3
上咽頭炎	4 (7.3)	4	7.3	3 (2.6)	3	2.6	4 (7.7)	4	7.8	1 (2.0)	2	3.9	0		
歯膿瘍	0			0			3 (5.8)	3	5.8	1 (2.0)	1	2.0	0		
インフルエンザ	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			1 (50.0)	1	60.3
気道感染	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
咽頭炎	0			0			2 (3.8)	2	3.9	0			0		
上気道感染	0			0			0			2 (3.9)	2	3.9	0		
創傷感染	0			0			1 (1.9)	2	3.9	0			0		
尿路感染	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
蜂巣炎	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
扁桃炎	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
ウイルス感染	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
ウイルス性気道感染	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
ダニ皮膚炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
レンサ球菌性咽頭炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
ロタウイルス感染	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
胃腸炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
下気道感染	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
外耳炎	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
口腔カンジダ症	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
口腔ヘルペス	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
歯感染	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
耳感染	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
消化管感染	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
中耳炎	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Moderate adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
肺炎	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
肺結核	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
副鼻腔炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
神経系障害	3 ( 5.5)	3	5.4	5 ( 4.4)	7	6.1	4 ( 7.7)	23	44.6	4 ( 7.8)	6	11.7	0		
頭痛	2 ( 3.6)	2	3.6	2 ( 1.8)	2	1.7	4 ( 7.7)	21	40.7	3 ( 5.9)	3	5.9	0		
浮動性めまい	0			1 ( 0.9)	2	1.7	0			2 ( 3.9)	3	5.9	0		
意識レベルの低下	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
運動失調	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
錯感覚	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
失神	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
嗅覚錯誤	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
痙攣発作	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	2 ( 3.6)	2	3.6	5 ( 4.4)	14	12.2	1 ( 1.9)	1	1.9	3 ( 5.9)	3	5.9	0		
末梢性浮腫	0			2 ( 1.8)	11	9.6	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
疲労	2 ( 3.6)	2	3.6	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
無力症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
胸痛	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
嚢胞	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
胃腸障害	3 ( 5.5)	4	7.3	3 ( 2.6)	5	4.3	4 ( 7.7)	5	9.7	3 ( 5.9)	3	5.9	0		
嘔吐	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	2 ( 3.8)	2	3.9	0			0		
悪心	0			2 ( 1.8)	2	1.7	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
上腹部痛	0			1 ( 0.9)	2	1.7	0			0			0		
腹痛	1 ( 1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
胃食道逆流性疾患	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
下痢	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
急性膵炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
口内炎	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Moderate adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯痛	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
痔核	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	1 ( 1.8)	1	1.8	6 ( 5.3)	9	7.8	2 ( 3.8)	3	5.8	0			0		
外傷後疼痛	0			1 ( 0.9)	3	2.6	0			0			0		
脊椎圧迫骨折	0			2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
転倒	1 ( 1.8)	1	1.8	0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
挫傷	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
足骨折	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
多発骨折	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
裂傷	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
靭帯断裂	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
靭帯捻挫	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	4 ( 7.3)	4	7.3	3 ( 2.6)	3	2.6	2 ( 3.8)	2	3.9	2 ( 3.9)	3	5.9	0		
関節痛	0			0			0			1 ( 2.0)	2	3.9	0		
顎痛	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
関節炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
筋骨格痛	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋障害	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋肉痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋痙縮	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
肩回旋筋腱板症候群	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
四肢痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
椎間板突出	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
変形性関節症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 ( 1.8)	1	1.8	3 ( 2.6)	3	2.6	1 ( 1.9)	2	3.9	3 ( 5.9)	4	7.8	0		
口腔咽頭痛	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
咳嗽	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
呼吸困難	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Moderate adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
呼吸障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
上気道の炎症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
副鼻腔うっ血	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
副鼻腔ポリープ	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
労作性呼吸困難	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
臨床検査	3 ( 5.5)	3	5.4	3 ( 2.6)	3	2.6	2 ( 3.8)	2	3.9	0			0		
血中クリアチンホスホキナーゼ増加	2 ( 3.6)	2	3.6	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
ビタミンD減少	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
血圧低下	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
心電図T波逆転	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
体重減少	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
肺機能検査値低下	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
心臓障害	1 ( 1.8)	1	1.8	3 ( 2.6)	4	3.5	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
心筋症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
心室性期外収縮	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
第一度房室ブロック	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
動悸	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
頻脈	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
不安定狭心症	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
精神障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			2 ( 3.9)	5	9.8	0		
不安	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	4	7.8	0		
注意欠陥多動性障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
皮膚および皮下組織障害	0			2 ( 1.8)	2	1.7	2 ( 3.8)	2	3.9	2 ( 3.9)	2	3.9	0		
湿疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
水疱	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Moderate adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
膿疱性乾癬	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
皮膚炎	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
皮膚乾燥	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
蕁麻疹	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
耳および迷路障害	2 (3.6)	2	3.6	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
耳管機能障害	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
耳垢栓塞	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
耳痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
中耳の炎症	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
外陰陰そう痒症	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
月経困難症	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
月経遅延	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
子宮ポリープ	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
血液およびリンパ系障害	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	2	3.9	0			0		
血液濃縮	0			0			1 (1.9)	2	3.9	0			0		
貧血	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
血管障害	0			3 (2.6)	3	2.6	0			0			0		
高血圧	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
低血圧	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
動脈硬化症	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
内分泌障害	0			2 (1.8)	2	1.7	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
下垂体機能低下症	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
急性副腎皮質機能不全	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
甲状腺障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.



Moderate adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
肝胆道系障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
胆道仙痛	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
眼障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
眼乾燥	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
腎および尿路障害	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			1 (50.0)	1	60.3
尿管結石症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
排尿困難	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			0			2 ( 3.9)	2	3.9	0		
下垂体の良性腫瘍	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
基底細胞癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
代謝および栄養障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

**9: Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			120			52			51			16		
Total patient years	94.83			194.53			86.79			85.77			9.04		
All mild adverse events	45 (73.8)	311	328.0	92 (76.7)	499	256.5	42 (80.8)	240	276.5	44 (86.3)	292	340.4	9 (56.3)	24	265.5
感染症および寄生虫症	37 (60.7)	77	81.2	55 (45.8)	127	65.3	28 (53.8)	51	58.8	25 (49.0)	58	67.6	2 (12.5)	3	33.2
上咽頭炎	12 (19.7)	19	20.0	28 (23.3)	41	21.1	12 (23.1)	14	16.1	10 (19.6)	16	18.7	1 (6.3)	1	11.1
上気道感染	9 (14.8)	13	13.7	10 (8.3)	12	6.2	7 (13.5)	12	13.8	5 (9.8)	5	5.8	0		
インフルエンザ	4 (6.6)	7	7.4	4 (3.3)	4	2.1	1 (1.9)	2	2.3	5 (9.8)	6	7.0	0		
尿路感染	3 (4.9)	3	3.2	5 (4.2)	8	4.1	1 (1.9)	1	1.2	3 (5.9)	6	7.0	0		
副鼻腔炎	4 (6.6)	8	8.4	2 (1.7)	3	1.5	3 (5.8)	3	3.5	2 (3.9)	3	3.5	0		
胃腸炎	3 (4.9)	3	3.2	9 (7.5)	11	5.7	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
気管支炎	2 (3.3)	3	3.2	4 (3.3)	4	2.1	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
帯状疱疹	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	7	3.6	0			2 (3.9)	2	2.3	0		
扁桃炎	3 (4.9)	3	3.2	3 (2.5)	3	1.5	1 (1.9)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
耳感染	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	5	2.6	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
咽頭炎	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	3 (5.8)	3	3.5	0			0		
ウイルス感染	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
ウイルス性気道感染	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			2 (3.9)	2	2.3	0		
ウイルス性上気道感染	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
レンサ球菌性咽頭炎	0			2 (1.7)	3	1.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
気道感染	2 (3.3)	2	2.1	0			1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
歯感染	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
真菌感染	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	0			0		
下気道感染	0			2 (1.7)	2	1.0	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
口腔ヘルペス	0			2 (1.7)	3	1.5	0			0			0		
鼻炎	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
ウイルス性気管支炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
喉頭炎	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
歯髄炎	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
白癬感染	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
ウイルス性髄膜炎	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
カンジダ感染	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
クロストリジウム・ディフ インレ感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
ブドウ球菌性汗孔周囲炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
ヘリコバクター感染	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
外陰部膣カンジダ症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
眼感染	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
眼帯状疱疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
憩室炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
股部白癬	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
細菌性上気道感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
歯周炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
歯膿瘍	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
耳下腺炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
足部白癬	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
大腸菌感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
中耳炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
爪囲炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
爪真菌症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
伝染性軟属腫	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
頭部白癬	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
膿皮症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
麦粒腫	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
毛包炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
膀胱炎	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
膣感染	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
胃腸障害	16 (26.2)	32	33.7	33 (27.5)	57	29.3	17 (32.7)	21	24.2	14 (27.5)	44	51.3	2 (12.5)	4	44.2
下痢	9 (14.8)	13	13.7	7 ( 5.8)	9	4.6	5 ( 9.6)	5	5.8	5 ( 9.8)	10	11.7	1 ( 6.3)	1	11.1
悪心	1 ( 1.6)	1	1.1	3 ( 2.5)	4	2.1	1 ( 1.9)	1	1.2	3 ( 5.9)	12	14.0	0		
嘔吐	1 ( 1.6)	1	1.1	7 ( 5.8)	8	4.1	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	4	4.7	0		
消化不良	1 ( 1.6)	2	2.1	3 ( 2.5)	3	1.5	2 ( 3.8)	2	2.3	3 ( 5.9)	4	4.7	0		
腹痛	0			2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	3	3.5	1 ( 6.3)	1	11.1
便秘	1 ( 1.6)	1	1.1	0			2 ( 3.8)	2	2.3	1 ( 2.0)	3	3.5	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
齲齒	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
上腹部痛	1 (1.6)	1	1.1	3 (2.5)	3	1.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
心窩部不快感	1 (1.6)	2	2.1	1 (0.8)	3	1.5	0			0			0		
胃炎	1 (1.6)	1	1.1	3 (2.5)	3	1.5	0			0			0		
腹部膨満	0			3 (2.5)	4	2.1	0			0			0		
胃食道逆流性疾患	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
歯痛	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
食中毒	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
腹部圧痛	0			1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	0			0		
鼓腸	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
口唇腫脹	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
口内乾燥	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
腹部不快感	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
スピゲリウスヘルニア	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
レッチング	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
胃ポリープ	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
胃腸障害	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
過敏性腸症候群	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
口腔内潰瘍形成	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
十二指腸潰瘍	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
小腸炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
食道炎	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
大腸ポリープ	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
大腸炎	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
直腸ポリープ	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
潰瘍性食道炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
潰瘍性大腸炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
腹水	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
腹部ヘルニア	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
腹壁腫瘍	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
変色便	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
慢性胃炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
裂孔ヘルニア	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	13 (21.3)	27	28.5	33 (27.5)	51	26.2	16 (30.8)	36	41.5	19 (37.3)	26	30.3	1 (6.3)	1	11.1
関節痛	4 (6.6)	4	4.2	7 (5.8)	7	3.6	7 (13.5)	8	9.2	5 (9.8)	5	5.8	0		
背部痛	3 (4.9)	5	5.3	13 (10.8)	13	6.7	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
筋肉痛	4 (6.6)	4	4.2	5 (4.2)	6	3.1	4 (7.7)	4	4.6	2 (3.9)	2	2.3	0		
四肢痛	1 (1.6)	1	1.1	4 (3.3)	4	2.1	5 (9.6)	7	8.1	2 (3.9)	2	2.3	0		
滑液包炎	2 (3.3)	5	5.3	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
頸部痛	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	3	3.5	0		
関節硬直	2 (3.3)	2	2.1	0			2 (3.8)	2	2.3	0			0		
関節腫脹	0			0			1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	3	3.5	0		
筋骨格硬直	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
変形性関節症	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
筋骨格系胸痛	0			1 (0.8)	1	0.5	0			2 (3.9)	2	2.3	0		
筋骨格痛	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
筋力低下	0			1 (0.8)	3	1.5	0			0			0		
筋痙縮	2 (3.3)	2	2.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
椎間板変性症	0			2 (1.7)	3	1.5	0			0			0		
顎痛	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
筋攣縮	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
腱炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
腱鞘炎	0			0			1 (1.9)	2	2.3	0			0		
外骨腫	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
関節リウマチ	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
関節炎	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
関節雑音	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
関節周囲炎	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
関節滲出液	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
筋炎	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
頸変形	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
結節性変形性関節症	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
肩回旋筋腱板症候群	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
骨折痛	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
四肢不快感	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
軟部組織腫瘍	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
軟部組織障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
単径部痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
神経系障害	21 (34.4)	56	59.1	26 (21.7)	37	19.0	13 (25.0)	21	24.2	8 (15.7)	21	24.5	2 (12.5)	2	22.1
頭痛	10 (16.4)	35	36.9	15 (12.5)	20	10.3	8 (15.4)	11	12.7	3 ( 5.9)	11	12.8	0		
浮動性めまい	3 ( 4.9)	3	3.2	7 ( 5.8)	8	4.1	2 ( 3.8)	2	2.3	2 ( 3.9)	3	3.5	2 (12.5)	2	22.1
感覚鈍麻	3 ( 4.9)	3	3.2	1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	2	2.3	2 ( 3.9)	2	2.3	0		
錯感覚	2 ( 3.3)	2	2.1	3 ( 2.5)	4	2.1	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
片頭痛	1 ( 1.6)	5	5.3	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
傾眠	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
振戦	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
味覚異常	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
肋間神経痛	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
過眠症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
感覚異常性大腿神経痛	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
記憶障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
失神	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
灼熱感	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
手根管症候群	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
神経痛	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
水頭症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
前庭性片頭痛	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
部分発作	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
嗜眠	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (24.6)	22	23.2	23 (19.2)	36	18.5	14 (26.9)	25	28.8	16 (31.4)	35	40.8	1 ( 6.3)	2	22.1
末梢性浮腫	3 ( 4.9)	4	4.2	5 ( 4.2)	6	3.1	4 ( 7.7)	6	6.9	3 ( 5.9)	3	3.5	0		
疲労	2 ( 3.3)	2	2.1	4 ( 3.3)	6	3.1	4 ( 7.7)	4	4.6	5 ( 9.8)	6	7.0	0		
注射部位内出血	2 ( 3.3)	2	2.1	1 ( 0.8)	1	0.5	3 ( 5.8)	3	3.5	3 ( 5.9)	3	3.5	0		
末梢腫脹	2 ( 3.3)	2	2.1	2 ( 1.7)	2	1.0	2 ( 3.8)	2	2.3	2 ( 3.9)	2	2.3	0		
発熱	1 ( 1.6)	1	1.1	3 ( 2.5)	4	2.1	0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
無力症	2 (3.3)	2	2.1	0			2 (3.8)	3	3.5	2 (3.9)	2	2.3	0		
顔面浮腫	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	2	2.3	0		
疼痛	1 (1.6)	2	2.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
インフルエンザ様疾患	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	2	2.3	0		
倦怠感	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
脂肪組織減少	0			0			0			2 (3.9)	4	4.7	0		
注射部位反応	0			1 (0.8)	3	1.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
胸痛	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
注射部位疼痛	0			1 (0.8)	2	1.0	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
熱感	0			0			1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
小結節	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
非心臓性胸痛	0			2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
ワクチン接種部位疼痛	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
悪寒	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
胸部不快感	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
空腹	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
腫脹	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
先行疾患の改善	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
注射部位萎縮	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
注射部位血腫	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
注射部位肥厚	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
貯留嚢胞	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
粘膜浮腫	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
浮腫	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
歩行障害	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
臨床検査	8 (13.1)	23	24.3	15 (12.5)	42	21.6	8 (15.4)	17	19.6	12 (23.5)	23	26.8	1 (6.3)	1	11.1
体重増加	1 (1.6)	1	1.1	4 (3.3)	5	2.6	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
血中テストステロン減少	1 (1.6)	1	1.1	0			2 (3.8)	2	2.3	3 (5.9)	3	3.5	0		
遊離サイロキシン減少	3 (4.9)	3	3.2	1 (0.8)	2	1.0	0			0			1 (6.3)	1	11.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.3)	4	4.2	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アラニンアミノトランスフ ェラーゼ増加	1 (1.6)	2	2.1	2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
グリコヘモグロビン増加	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	3	1.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
血中クレアチンホスホキナ ーゼ増加	0			5 (4.2)	5	2.6	0			0			0		
血中尿酸増加	0			1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
腎クレアチニン・クリアラ ンス減少	0			3 (2.5)	3	1.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
コルチゾール減少	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
サイロキシン減少	0			1 (0.8)	3	1.5	0			0			0		
血小板数増加	0			0			1 (1.9)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
血中ブドウ糖増加	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	2	2.3	0			0		
トリヨードチロニン減少	0			0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
ヘマトクリット増加	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
肝機能検査異常	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
眼圧上昇	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
血中アルカリホスファター ゼ増加	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
血中インスリン増加	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
血中クレアチニン増加	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
心拍数増加	0			0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
白血球数増加	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
コルチゾール増加	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
サイロキシン増加	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
リンパ節触知	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
肝酵素上昇	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
血圧上昇	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
血小板数減少	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
血中アルカリホスファター ゼ減少	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.



Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
血中インスリン減少	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
血中カリウム減少	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
血中カリウム増加	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
血中クレアチニン減少	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
血中コレステロール増加	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
血中ビリルビン増加	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
血中リン増加	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
甲状腺ホルモン減少	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
糸球体濾過率増加	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
心雑音	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
心電図P R延長	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
心電図Q T延長	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
心電図異常	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
心電図異常T波	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
腎クレアチニン・クリアランス増加	0			1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
体温上昇	1	( 1.6)	1 1.1	0			0			0			0		
体重減少	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
尿検査異常	0			0			1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
尿中フルメタネフリン増加	0			0			0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
皮膚および皮下組織障害	18	(29.5)	31 32.7	22	(18.3)	32 16.4	12	(23.1)	18 20.7	7	(13.7)	8 9.3	0		
発疹	3	( 4.9)	3 3.2	4	( 3.3)	4 2.1	5	( 9.6)	7 8.1	1	( 2.0)	1 1.2	0		
蕁麻疹	2	( 3.3)	2 2.1	1	( 0.8)	2 1.0	1	( 1.9)	1 1.2	2	( 3.9)	2 2.3	0		
そう痒症	1	( 1.6)	2 2.1	1	( 0.8)	1 0.5	1	( 1.9)	1 1.2	2	( 3.9)	2 2.3	0		
皮膚乾燥	3	( 4.9)	3 3.2	2	( 1.7)	2 1.0	0			0			0		
さ瘡	1	( 1.6)	1 1.1	2	( 1.7)	3 1.5	0			0			0		
湿疹	2	( 3.3)	4 4.2	0			0			0			0		
接触皮膚炎	1	( 1.6)	1 1.1	1	( 0.8)	1 0.5	0			1	( 2.0)	1 1.2	0		
皮膚炎	2	( 3.3)	3 3.2	0			0			0			0		
過角化	1	( 1.6)	1 1.1	1	( 0.8)	1 0.5	0			0			0		
汗疹	0			1	( 0.8)	1 0.5	1	( 1.9)	1 1.2	0			0		
顔面腫脹	0			1	( 0.8)	2 1.0	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
脂肪肥大症	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
全身性そう痒症	1 ( 1.6)		2 2.1	0			0			0			0		
全身性皮疹	0			0			2 ( 3.8)	2	2.3	0			0		
斑状出血	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
皮下出血	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
皮膚変色	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
表皮肥厚	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
嵌入爪	1 ( 1.6)	2	2.1	0			0			0			0		
アトピー性皮膚炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
アレルギー性皮膚炎	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
丘疹	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
丘疹性皮疹	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
後天性リポジストロフィー	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
紅斑	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
紅斑性皮疹	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
脱毛症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
爪破損	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
膿疱性乾癬	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
剥脱性発疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
斑状丘疹状皮疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
斑状皮疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
皮脂欠乏性湿疹	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
皮膚びらん	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
皮膚腫瘤	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚熱感	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚病変	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
葉疹	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
痒疹	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 ( 8.2)	6	6.3	16 (13.3)	26	13.4	4 ( 7.7)	6	6.9	6 (11.8)	15	17.5	2 (12.5)	2	22.1
咳嗽	3 ( 4.9)	3	3.2	6 ( 5.0)	8	4.1	1 ( 1.9)	1	1.2	4 ( 7.8)	5	5.8	0		
口腔咽頭痛	2 ( 3.3)	2	2.1	5 ( 4.2)	5	2.6	0			1 ( 2.0)	2	2.3	0		
アレルギー性鼻炎	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	2 ( 3.9)	2	2.3	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
上気道うっ血	0			1 (0.8)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
鼻出血	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
呼吸困難	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	1	11.1
上気道咳症候群	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
鼻閉	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
副鼻腔分泌過多	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
喘息	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
いびき	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
くしゃみ	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
咽頭紅斑	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
気道うっ血	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
高粘稠性上気道分泌物	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
発作性夜間呼吸困難	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
鼻漏	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
副鼻腔うっ血	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	5 (8.2)	5	5.3	10 (8.3)	10	5.1	6 (11.5)	8	9.2	13 (25.5)	18	21.0	2 (12.5)	2	22.1
挫傷	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	3 (5.8)	5	5.8	2 (3.9)	2	2.3	0		
節足動物咬傷	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	2	2.3	1 (6.3)	1	11.1
歯牙破折	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	0			0			0		
処置による疼痛	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
胸部損傷	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
四肢損傷	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
処置後合併症	0			0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
節足動物刺傷	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
転倒	0			1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
頭部損傷	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
靭帯捻挫	0			0			1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
引っかき傷	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
筋損傷	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
誤用量投与	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
処置によるめまい	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
処方せんなしでの処方薬の使用	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
足骨折	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
調剤過誤	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
熱傷	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
裂傷	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
代謝および栄養障害	8 (13.1)	8	8.4	12 (10.0)	15	7.7	3 ( 5.8)	4	4.6	8 (15.7)	10	11.7	1 ( 6.3)	1	11.1
ビタミンD欠乏	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	2	2.3	0		
鉄欠乏	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		
高リン酸塩血症	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
体液貯留	0			2 ( 1.7)	3	1.5	0			0			0		
低カリウム血症	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
高カリウム血症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
高脂血症	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
脂質異常症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
痛風	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
低カルシウム血症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
糖尿病	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			1 ( 6.3)	1	11.1
ビタミンB群欠乏	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
高トリグリセリド血症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
高血糖	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
食欲減退	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
脱水	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
低ナトリウム血症	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
低血糖	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
肥満	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
眼障害	0			6 ( 5.0)	8	4.1	4 ( 7.7)	5	5.8	4 ( 7.8)	4	4.7	2 (12.5)	2	22.1
視力障害	0			0			3 ( 5.8)	3	3.5	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
霧視	0			2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
眼乾燥	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
結膜出血	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
アレルギー性結膜炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
眼そう痒症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
眼球乾燥症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
眼刺激	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
眼瞼障害	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
眼瞼浮腫	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
複視	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
緑内障	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
血管障害	2 ( 3.3)	2	2.1	10 ( 8.3)	10	5.1	3 ( 5.8)	3	3.5	4 ( 7.8)	4	4.7	0		
高血圧	2 ( 3.3)	2	2.1	6 ( 5.0)	6	3.1	3 ( 5.8)	3	3.5	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
ほてり	0			3 ( 2.5)	3	1.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
起立性低血圧	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
血管脆弱化	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
低血圧	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	4 ( 6.6)	5	5.3	7 ( 5.8)	9	4.6	3 ( 5.8)	4	4.6	0			0		
貧血	3 ( 4.9)	3	3.2	3 ( 2.5)	3	1.5	2 ( 3.8)	2	2.3	0			0		
リンパ節症	1 ( 1.6)	2	2.1	2 ( 1.7)	4	2.1	0			0			0		
赤血球増加症	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
血小板減少症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
鉄欠乏性貧血	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
精神障害	2 ( 3.3)	3	3.2	7 ( 5.8)	8	4.1	3 ( 5.8)	3	3.5	4 ( 7.8)	4	4.7	0		
不眠症	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	2	2.3	0		
睡眠障害	1 ( 1.6)	1	1.1	3 ( 2.5)	3	1.5	0			0			0		
情動障害	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
不安	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
うつ病	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
気分動揺	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
神経過敏	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
抑うつ気分を伴う適応障害	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
耳および迷路障害	0			3 ( 2.5)	3	1.5	3 ( 5.8)	4	4.6	6 (11.8)	9	10.5	0		
耳痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	3 ( 5.8)	3	3.5	1 ( 2.0)	3	3.5	0		
回転性めまい	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			4 ( 7.8)	4	4.7	0		
外耳痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
耳の障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
耳不快感	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
耳鳴	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
心臓障害	3 ( 4.9)	3	3.2	3 ( 2.5)	6	3.1	2 ( 3.8)	2	2.3	1 ( 2.0)	1	1.2	1 ( 6.3)	1	11.1
動悸	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
頻脈	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
右脚ブロック	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
左室機能不全	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
徐脈	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
心筋虚血	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
心血管障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
僧帽弁閉鎖不全症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
大動脈弁閉鎖不全症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
第一度房室ブロック	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
洞性不整脈	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
腎および尿路障害	1 ( 1.6)	1	1.1	6 ( 5.0)	7	3.6	1 ( 1.9)	2	2.3	2 ( 3.9)	2	2.3	1 ( 6.3)	1	11.1
血尿	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
腎嚢胞	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
頻尿	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
夜間頻尿	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
多尿	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
尿失禁	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
尿路閉塞	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
排尿異常	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
膀胱痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
内分泌障害	1 ( 1.6)	1	1.1	4 ( 3.3)	4	2.1	2 ( 3.8)	2	2.3	3 ( 5.9)	4	4.7	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
甲状腺機能低下症	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
続発性甲状腺機能低下症	0			0			1 (1.9)	1	1.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
副腎機能不全	0			3 (2.5)	3	1.5	0			0			0		
甲状腺機能亢進症	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
生殖系および乳房障害	3 (4.9)	3	3.2	2 (1.7)	2	1.0	2 (3.8)	2	2.3	3 (5.9)	3	3.5	0		
月経困難症	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
女性化乳房	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
子宮頸部上皮異形成	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
前立腺炎	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
乳頭痛	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
不規則月経	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
陰出血	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
陰分泌物	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
免疫系障害	1 (1.6)	1	1.1	5 (4.2)	6	3.1	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
季節性アレルギー	1 (1.6)	1	1.1	4 (3.3)	5	2.6	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
複合アレルギー	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
肝胆道系障害	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	2	1.0	0			1 (2.0)	1	1.2	1 (6.3)	2	22.1
胆石症	0			0			0			0			1 (6.3)	2	22.1
肝硬変	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
肝腫大	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
肝障害	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
脂肪肝	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (3.3)	2	2.1	0			3 (5.8)	4	4.6	0			0		
脂肪腫	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
メラノサイト性母斑	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
下垂体腫瘍	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
血管筋脂肪腫	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
軟部組織新生物	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
MedDRA version 21.0.

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
外科および内科処置	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
抜歯	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
ラトケ嚢胞	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
先天性筋緊張症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
製品の問題	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
医療機器機能不良	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.



**10: Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	55			114			52			51			2*		
Total patient years	55.16			114.97			51.55			51.13			1.66		
All mild adverse events	37 (67.3)	167	302.8	71 (62.3)	223	194.0	35 (67.3)	106	205.6	35 (68.6)	161	314.9	1 (50.0)	2	120.5
感染症および寄生虫症	26 (47.3)	36	65.3	35 (30.7)	57	49.6	14 (26.9)	22	42.7	16 (31.4)	34	66.5	0		
上咽頭炎	9 (16.4)	9	16.3	12 (10.5)	16	13.9	4 (7.7)	4	7.8	5 (9.8)	7	13.7	0		
上気道感染	6 (10.9)	7	12.7	6 (5.3)	6	5.2	3 (5.8)	6	11.6	3 (5.9)	3	5.9	0		
インフルエンザ	3 (5.5)	4	7.3	1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	5 (9.8)	6	11.7	0		
尿路感染	2 (3.6)	2	3.6	3 (2.6)	4	3.5	1 (1.9)	1	1.9	3 (5.9)	5	9.8	0		
胃腸炎	1 (1.8)	1	1.8	7 (6.1)	8	7.0	0			0			0		
副鼻腔炎	2 (3.6)	2	3.6	1 (0.9)	1	0.9	2 (3.8)	2	3.9	2 (3.9)	3	5.9	0		
気管支炎	1 (1.8)	1	1.8	3 (2.6)	3	2.6	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
ウイルス感染	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	2 (3.9)	2	3.9	0		
耳感染	0			1 (0.9)	2	1.7	1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
帯状疱疹	0			2 (1.8)	3	2.6	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
扁桃炎	2 (3.6)	2	3.6	0			1 (1.9)	2	3.9	0			0		
ウイルス性気管支炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
ウイルス性気道感染	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
レンサ球菌性咽頭炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
咽頭炎	0			2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
真菌感染	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
ウイルス性上気道感染	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
ウイルス性髄膜炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
ブドウ球菌性汗孔周囲炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
ヘリコバクター感染	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
下気道感染	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
眼感染	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
眼帯状疱疹	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
股部白癬	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
口腔ヘルペス	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
喉頭炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
歯感染	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
歯膿瘍	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
耳下腺炎	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
足部白癬	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
大腸菌感染	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
頭部白癬	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
白癬感染	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
鼻炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
膀胱炎	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
胃腸障害	10 (18.2)	15	27.2	23 (20.2)	28	24.4	8 (15.4)	8	15.5	10 (19.6)	34	66.5	1 (50.0)	2	120.5
下痢	5 (9.1)	7	12.7	4 (3.5)	4	3.5	2 (3.8)	2	3.9	5 (9.8)	10	19.6	0		
悪心	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	2	1.7	0			1 (2.0)	8	15.6	0		
嘔吐	1 (1.8)	1	1.8	3 (2.6)	4	3.5	0			2 (3.9)	4	7.8	0		
腹痛	0			0			1 (1.9)	1	1.9	2 (3.9)	3	5.9	0		
便秘	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	2	3.9	0		
齲歯	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
消化不良	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	2	3.9	0		
胃炎	0			2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
心窩部不快感	1 (1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
腹部圧痛	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
腹部膨満	0			1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
スピゲリウスヘルニア	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
レッチング	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
胃ポリープ	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
胃腸障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
過敏性腸症候群	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
口腔内潰瘍形成	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
口唇腫脹	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
歯痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
十二指腸潰瘍	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
小腸炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
上腹部痛	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
食中毒	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
食道炎	0			0			0			0			1 (50.0)	1	60.3
大腸炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
潰瘍性大腸炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
腹部ヘルニア	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
腹壁腫瘍	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
変色便	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
慢性胃炎	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	8 (14.5)	18	32.6	16 (14.0)	22	19.1	11 (21.2)	20	38.8	7 (13.7)	8	15.6	0		
関節痛	4 (7.3)	4	7.3	1 (0.9)	1	0.9	3 (5.8)	4	7.8	1 (2.0)	1	2.0	0		
筋肉痛	1 (1.8)	1	1.8	4 (3.5)	5	4.3	3 (5.8)	3	5.8	0			0		
背部痛	3 (5.5)	5	9.1	2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
四肢痛	0			2 (1.8)	2	1.7	1 (1.9)	3	5.8	1 (2.0)	1	2.0	0		
滑液包炎	2 (3.6)	3	5.4	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
変形性関節症	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	2	3.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
筋骨格硬直	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
頸部痛	0			0			0			2 (3.9)	3	5.9	0		
関節硬直	2 (3.6)	2	3.6	0			0			0			0		
筋力低下	0			1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
筋痙縮	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
腱鞘炎	0			0			1 (1.9)	2	3.9	0			0		
顎痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
関節リウマチ	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
関節炎	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
関節腫脹	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
筋骨格系胸痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋攣縮	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
頸変形	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
腰部脊柱管狭窄症	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
骨折痛	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
椎間板変性症	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
軟部組織腫瘍	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
軟部組織障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
単径部痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
神経系障害	13 (23.6)	35	63.5	13 (11.4)	15	13.0	5 (9.6)	6	11.6	7 (13.7)	11	21.5	0		
頭痛	5 (9.1)	24	43.5	9 (7.9)	9	7.8	2 (3.8)	2	3.9	3 (5.9)	6	11.7	0		
浮動性めまい	2 (3.6)	2	3.6	3 (2.6)	4	3.5	2 (3.8)	2	3.9	0			0		
感覚鈍麻	2 (3.6)	2	3.6	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
傾眠	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
片頭痛	1 (1.8)	2	3.6	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
肋間神経痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
感覚異常性大腿神経痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
失神	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
手根管症候群	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
神経痛	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
水頭症	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
前庭性片頭痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
嗜眠	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.5)	11	19.9	14 (12.3)	17	14.8	4 (7.7)	5	9.7	12 (23.5)	19	37.2	0		
疲労	0			3 (2.6)	4	3.5	0			3 (5.9)	4	7.8	0		
発熱	1 (1.8)	1	1.8	3 (2.6)	3	2.6	0			2 (3.9)	2	3.9	0		
末梢性浮腫	3 (5.5)	4	7.3	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
無力症	1 (1.8)	1	1.8	0			2 (3.8)	3	5.8	1 (2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
末梢腫脹	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
脂肪組織減少	0			0			0			1 (2.0)	3	5.9	0		
疼痛	1 (1.8)	2	3.6	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
インフルエンザ様疾患	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
顔面浮腫	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
胸痛	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
ワクチン接種部位疼痛	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
空腹	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
倦怠感	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
腫脹	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
注射部位萎縮	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
注射部位反応	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
注射部位肥厚	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
貯留嚢胞	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
熱感	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
粘膜浮腫	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
浮腫	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
臨床検査	5 (9.1)	14	25.4	8 (7.0)	19	16.5	6 (11.5)	9	17.5	6 (11.8)	9	17.6	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	3	5.4	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
グリコヘモグロビン増加	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
コレステロール減少	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
血中テストステロン減少	1 (1.8)	1	1.8	0			0			2 (3.9)	2	3.9	0		
体重増加	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
サイロキシン減少	0			1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
肝機能検査異常	0			1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
血小板数増加	0			0			1 (1.9)	1	1.9	1 (2.0)	1	2.0	0		
血中インスリン増加	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
血中ブドウ糖増加	1 ( 1.8)	1	1.8	0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
血中尿酸増加	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
遊離サイロキシン減少	2 ( 3.6)	2	3.6	0			0			0			0		
サイロキシン増加	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
ヘマトクリット増加	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
眼圧上昇	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
血小板数減少	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
血中アルカリホスファターゼ減少	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
血中カリウム減少	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
血中カリウム増加	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
血中クレアチニン減少	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
血中リン増加	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
心雑音	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
心電図QT延長	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
尿検査異常	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
白血球数増加	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
皮膚および皮下組織障害	10 (18.2)	15	27.2	9 ( 7.9)	11	9.6	7 (13.5)	10	19.4	3 ( 5.9)	3	5.9	0		
発疹	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	3 ( 5.8)	4	7.8	0			0		
蕁麻疹	2 ( 3.6)	2	3.6	1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
ざ瘡	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
そう痒症	1 ( 1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
汗疹	0			1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
顔面腫脹	0			1 ( 0.9)	2	1.7	0			0			0		
湿疹	1 ( 1.8)	2	3.6	0			0			0			0		
全身性皮疹	0			0			2 ( 3.8)	2	3.9	0			0		
皮膚乾燥	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
皮膚変色	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
表皮肥厚	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
アトピー性皮膚炎	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
過角化	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
紅斑	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
斑状出血	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
皮脂欠乏性湿疹	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
皮膚炎	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
皮膚熱感	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
薬疹	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
嵌入爪	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	2 ( 3.6)	2	3.6	4 ( 3.5)	4	3.5	5 ( 9.6)	5	9.7	10 (19.6)	13	25.4	0		
挫傷	0			0			2 ( 3.8)	2	3.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
胸部損傷	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
歯牙破折	0			2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
処置による疼痛	0			0			0			1 ( 2.0)	2	3.9	0		
処置後合併症	0			0			0			1 ( 2.0)	2	3.9	0		
節足動物咬傷	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
頭部損傷	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
靭帯捻挫	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
引っかき傷	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
筋損傷	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
誤用量投与	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
四肢損傷	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
処置によるめまい	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
節足動物刺傷	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
転倒	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
代謝および栄養障害	4 ( 7.3)	4	7.3	10 ( 8.8)	10	8.7	2 ( 3.8)	2	3.9	4 ( 7.8)	6	11.7	0		
鉄欠乏	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			2 ( 3.9)	2	3.9	0		
ビタミンD欠乏	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	2 ( 3.9)	2	3.9	0		
高リン酸塩血症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
低カリウム血症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
低カルシウム血症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
ビタミンB群欠乏	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
高血糖	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
高脂血症	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
食欲減退	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
体液貯留	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
痛風	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
低血糖	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 ( 3.6)	3	5.4	10 ( 8.8)	12	10.4	1 ( 1.9)	1	1.9	2 ( 3.9)	5	9.8	0		
咳嗽	1 ( 1.8)	1	1.8	4 ( 3.5)	5	4.3	0			0			0		
口腔咽頭痛	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
アレルギー性鼻炎	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
上気道うっ血	0			1 ( 0.9)	2	1.7	0			0			0		
上気道咳症候群	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
くしゃみ	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
高粘稠性上気道分泌物	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
鼻出血	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
鼻閉	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
鼻漏	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
眼障害	0			4 ( 3.5)	4	3.5	4 ( 7.7)	4	7.8	3 ( 5.9)	3	5.9	0		
視力障害	0			0			3 ( 5.8)	3	5.8	0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.



Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アレルギー性結膜炎	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
眼乾燥	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
眼球乾燥症	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
眼刺激	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
眼瞼浮腫	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
結膜出血	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
複視	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
霧視	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	4 (7.3)	5	9.1	2 (1.8)	3	2.6	2 (3.8)	2	3.9	0			0		
貧血	3 (5.5)	3	5.4	1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
リンパ節症	1 (1.8)	2	3.6	1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
赤血球増加症	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
血管障害	1 (1.8)	1	1.8	5 (4.4)	5	4.3	3 (5.8)	3	5.8	1 (2.0)	1	2.0	0		
高血圧	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	3 (5.8)	3	5.8	0			0		
ほてり	0			2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
血管脆弱化	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
低血圧	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
精神障害	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	1 (1.9)	1	1.9	4 (7.8)	4	7.8	0		
不眠症	1 (1.8)	1	1.8	2 (1.8)	2	1.7	0			2 (3.9)	2	3.9	0		
気分動揺	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
不安	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
抑うつ気分を伴う適応障害	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
耳および迷路障害	0			2 (1.8)	2	1.7	0			4 (7.8)	5	9.8	0		
回転性めまい	0			0			0			3 (5.9)	3	5.9	0		
耳痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
外耳痛	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
耳の障害	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
心臓障害	2 ( 3.6)	2	3.6	1 ( 0.9)	2	1.7	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
頻脈	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
徐脈	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
心筋虚血	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
第一度房室ブロック	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
動悸	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
生殖系および乳房障害	2 ( 3.6)	2	3.6	1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	2 ( 3.9)	2	3.9	0		
女性化乳房	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
月経困難症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
前立腺炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
不規則月経	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
陰出血	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
免疫系障害	0			4 ( 3.5)	4	3.5	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
季節性アレルギー	0			3 ( 2.6)	3	2.6	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
複合アレルギー	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 ( 3.6)	2	3.6	0			1 ( 1.9)	2	3.9	0			0		
脂肪腫	1 ( 1.8)	1	1.8	0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
下垂体腫瘍	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
軟部組織新生物	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
肝胆道系障害	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
肝腫大	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
肝障害	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
脂肪肝	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
腎および尿路障害	0			3 ( 2.6)	3	2.6	0			0			0		
血尿	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Mild adverse events with start date in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腎嚢胞	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
夜間頻尿	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
内分泌障害	0			0			2 ( 3.8)	2	3.9	1 ( 2.0)	1	2.0	0		
甲状腺機能低下症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
甲状腺機能亢進症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
続発性甲状腺機能低下症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
外科および内科処置	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
抜歯	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
ラトケ嚢胞	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		

?: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

**11: Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			120			52			51			16		
Total patient years	94.83			194.53			86.79			85.77			9.04		
All possibly or probably related adverse events	20 (32.8)	47	49.6	39 (32.5)	135	69.4	20 (38.5)	50	57.6	20 (39.2)	79	92.1	4 (25.0)	5	55.3
神経系障害	6 (9.8)	12	12.7	10 (8.3)	46	23.6	2 (3.8)	6	6.9	6 (11.8)	13	15.2	1 (6.3)	1	11.1
頭痛	2 (3.3)	7	7.4	6 (5.0)	38	19.5	2 (3.8)	6	6.9	2 (3.9)	7	8.2	0		
浮動性めまい	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	3	1.5	0			2 (3.9)	4	4.7	1 (6.3)	1	11.1
感覚鈍麻	2 (3.3)	2	2.1	0			0			2 (3.9)	2	2.3	0		
過眠症	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
傾眠	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
錯感覚	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	8 (13.1)	14	14.8	10 (8.3)	23	11.8	8 (15.4)	15	17.3	10 (19.6)	16	18.7	1 (6.3)	1	11.1
末梢性浮腫	2 (3.3)	3	3.2	5 (4.2)	14	7.2	4 (7.7)	7	8.1	2 (3.9)	2	2.3	0		
注射部位内出血	2 (3.3)	3	3.2	1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	2 (3.9)	2	2.3	0		
疲労	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	2	1.0	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	2	2.3	0		
顔面浮腫	2 (3.3)	2	2.1	0			0			1 (2.0)	2	2.3	0		
脂肪組織減少	0			0			0			2 (3.9)	4	4.7	0		
注射部位反応	0			1 (0.8)	3	1.5	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
注射部位疼痛	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	2	1.0	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
末梢腫脹	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
インフルエンザ様疾患	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
先行疾患の改善	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
注射部位萎縮	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
注射部位血腫	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
注射部位肥厚	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
熱感	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
疼痛	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.6)	5	5.3	9 (7.5)	10	5.1	5 (9.6)	8	9.2	8 (15.7)	15	17.5	0		
関節痛	2 (3.3)	2	2.1	4 (3.3)	4	2.1	1 (1.9)	1	1.2	5 (9.8)	7	8.2	0		
関節硬直	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
関節腫脹	0			0			0			2 (3.9)	3	3.5	0		
筋肉痛	0			0			2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	1	1.2	0		
背部痛	0			2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
筋骨格硬直	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
筋力低下	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
関節炎	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
関節雑音	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
筋骨格痛	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
筋痙縮	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
四肢の変形	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
四肢痛	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
四肢不快感	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
椎間板突出	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
臨床検査	5 (8.2)	9	9.5	9 (7.5)	19	9.8	3 (5.8)	8	9.2	2 (3.9)	2	2.3	0		
グリコヘモグロビン増加	1 (1.6)	1	1.1	2 (1.7)	3	1.5	1 (1.9)	2	2.3	0			0		
血中ブドウ糖増加	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	3	3.5	0			0		
遊離サイロキシン減少	2 (3.3)	2	2.1	1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			2 (1.7)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			3 (2.5)	3	1.5	0			0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
体重減少	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
体重増加	0			1 (0.8)	1	0.5	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
肝機能検査異常	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
血小板数減少	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
血中インスリン減少	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
血中インスリン増加	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
血中テストステロン減少	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
血中ビリルビン増加	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
血中尿酸増加	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
心電図QT延長	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
心電図T波逆転	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
白血球数増加	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
胃腸障害	0			5 ( 4.2)	10	5.1	1 ( 1.9)	1	1.2	3 ( 5.9)	20	23.3	0		
悪心	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			2 ( 3.9)	10	11.7	0		
下痢	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	5	5.8	0		
心窩部不快感	0			1 ( 0.8)	3	1.5	0			0			0		
口内乾燥	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
上腹部痛	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
腹痛	0			0			0			1 ( 2.0)	2	2.3	0		
嘔吐	0			0			0			1 ( 2.0)	2	2.3	0		
鼓腸	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
腹部不快感	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
便秘	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
皮膚および皮下組織障害	3 ( 4.9)	4	4.2	8 ( 6.7)	12	6.2	2 ( 3.8)	3	3.5	0			0		
ざ瘡	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
顔面腫脹	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
脂肪肥大症	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
全身性そう痒症	1 ( 1.6)	2	2.1	0			0			0			0		
膿疱性乾癬	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
斑状出血	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
後天性リポジストロフィー	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
脱毛症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
剥脱性発疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
皮下出血	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
皮膚乾燥	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
皮膚腫瘍	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
蕁麻疹	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			3 ( 2.5)	4	2.1	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	3	3.5	0		
挫傷	0			2 ( 1.7)	3	1.5	1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
処置後合併症	0			0			0			1 ( 2.0)	2	2.3	0		
靭帯捻挫	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
代謝および栄養障害	1 ( 1.6)	1	1.1	3 ( 2.5)	4	2.1	0			2 ( 3.9)	2	2.3	1 ( 6.3)	1	11.1
高リン酸塩血症	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
体液貯留	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
糖尿病	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
肥満	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
眼障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	1 ( 6.3)	1	11.1
眼乾燥	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
霧視	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
緑内障	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
血管障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			3 ( 5.9)	3	3.5	0		
高血圧	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
ほてり	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
起立性低血圧	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血液およびリンパ系障害	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			1 ( 6.3)	1	11.1
血液濃縮	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			1 ( 6.3)	1	11.1
内分泌障害	0			2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
副腎機能不全	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
続発性甲状腺機能低下症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0			0			0			3 ( 5.9)	3	3.5	0		
下垂体の良性腫瘍	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
基底細胞癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
肝胆道系障害	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
肝障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
脂肪肝	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
いびき	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
耳および迷路障害	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
耳痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
耳鳴	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
感染症および寄生虫症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
真菌感染	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
腎および尿路障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
夜間頻尿	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.



Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
生殖系および乳房障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
乳頭痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
精神障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
気分動揺	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

**12: Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	61			120			52			51			16		
Total patient years	94.83			194.53			86.79			85.77			9.04		
All possibly or probably related adverse events	17 (27.9)	38	40.1	37 (30.8)	121	62.2	19 (36.5)	42	48.4	20 (39.2)	49	57.1	4 (25.0)	5	55.3
神経系障害	5 (8.2)	11	11.6	10 (8.3)	45	23.1	2 (3.8)	2	2.3	5 (9.8)	8	9.3	1 (6.3)	1	11.1
頭痛	2 (3.3)	7	7.4	6 (5.0)	37	19.0	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	2	2.3	0		
浮動性めまい	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	3	1.5	0			2 (3.9)	4	4.7	1 (6.3)	1	11.1
感覚鈍麻	1 (1.6)	1	1.1	0			0			2 (3.9)	2	2.3	0		
過眠症	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
傾眠	0			1 (0.8)	2	1.0	0			0			0		
錯感覚	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	1	0.5	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	6 (9.8)	10	10.5	8 (6.7)	11	5.7	8 (15.4)	14	16.1	9 (17.6)	12	14.0	1 (6.3)	1	11.1
末梢性浮腫	0			4 (3.3)	4	2.1	4 (7.7)	6	6.9	2 (3.9)	2	2.3	0		
注射部位内出血	2 (3.3)	3	3.2	1 (0.8)	1	0.5	2 (3.8)	2	2.3	2 (3.9)	2	2.3	0		
疲労	2 (3.3)	2	2.1	2 (1.7)	2	1.0	2 (3.8)	2	2.3	1 (2.0)	2	2.3	0		
注射部位疼痛	1 (1.6)	1	1.1	1 (0.8)	2	1.0	0			1 (2.0)	1	1.2	0		
注射部位反応	0			1 (0.8)	2	1.0	1 (1.9)	1	1.2	0			0		
末梢腫脹	1 (1.6)	1	1.1	0			1 (1.9)	1	1.2	1 (2.0)	1	1.2	0		
顔面浮腫	1 (1.6)	1	1.1	0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
脂肪組織減少	0			0			0			2 (3.9)	2	2.3	0		
インフルエンザ様疾患	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
先行疾患の改善	0			0			1 (1.9)	1	1.2	0			0		
注射部位萎縮	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
注射部位血腫	1 (1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
注射部位肥厚	0			0			0			1 (2.0)	1	1.2	0		
疼痛	0			0			0			0			1 (6.3)	1	11.1
臨床検査	4 (6.6)	6	6.3	8 (6.7)	18	9.3	3 (5.8)	8	9.2	2 (3.9)	2	2.3	0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
グリコヘモグロビン増加	0			2 ( 1.7)	3	1.5	1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
遊離サイロキシン減少	2 ( 3.3)		2 2.1	1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			3 ( 2.5)	3	1.5	0			0			0		
血中ブドウ糖増加	0			0			1 ( 1.9)	3	3.5	0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 ( 1.6)		1 1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
体重減少	1 ( 1.6)		1 1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
体重増加	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
肝機能検査異常	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
血小板数減少	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
血中インスリン減少	1 ( 1.6)		1 1.1	0			0			0			0		
血中テストステロン減少	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
血中ビリルビン増加	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
心電図QT延長	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
心電図T波逆転	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
白血球数増加	1 ( 1.6)		1 1.1	0			0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	3 ( 4.9)		4 4.2	9 ( 7.5)	10	5.1	5 ( 9.6)	7	8.1	7 (13.7)	12	14.0	0		
関節痛	1 ( 1.6)		1 1.1	4 ( 3.3)	4	2.1	1 ( 1.9)	1	1.2	5 ( 9.8)	5	5.8	0		
関節硬直	1 ( 1.6)		1 1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
関節腫脹	0			0			0			2 ( 3.9)	3	3.5	0		
背部痛	0			2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
筋骨格硬直	1 ( 1.6)		1 1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
筋肉痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
筋力低下	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
関節雑音	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
筋骨格痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
筋痙縮	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
四肢の変形	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
四肢痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
四肢不快感	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
椎間板突出	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	3 ( 4.9)	4	4.2	8 ( 6.7)	12	6.2	2 ( 3.8)	3	3.5	0			0		
ざ瘡	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
顔面腫脹	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
脂肪肥大症	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
全身性そう痒症	1 ( 1.6)	2	2.1	0			0			0			0		
膿疱性乾癬	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
斑状出血	1 ( 1.6)	1	1.1	0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
後天性リポジストロフィー	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
脱毛症	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
剥脱性発疹	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
皮下出血	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
皮膚乾燥	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
皮膚腫瘍	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
蕁麻疹	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
胃腸障害	0			5 ( 4.2)	10	5.1	1 ( 1.9)	1	1.2	3 ( 5.9)	3	3.5	0		
悪心	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		
心窩部不快感	0			1 ( 0.8)	3	1.5	0			0			0		
口内乾燥	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
上腹部痛	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
下痢	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
鼓腸	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
腹部不快感	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
便秘	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	0			3 ( 2.5)	4	2.1	1 ( 1.9)	1	1.2	2 ( 3.9)	3	3.5	0		
挫傷	0			2 ( 1.7)	3	1.5	1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	0		
処置後合併症	0			0			0			1 ( 2.0)	2	2.3	0		
靱帯捻挫	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
代謝および栄養障害	1 ( 1.6)	1	1.1	3 ( 2.5)	4	2.1	0			2 ( 3.9)	2	2.3	1 ( 6.3)	1	11.1
高リン酸塩血症	1 ( 1.6)	1	1.1	2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
体液貯留	0			1 ( 0.8)	2	1.0	0			0			0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
糖尿病	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
肥満	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
眼障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	1 ( 2.0)	1	1.2	1 ( 6.3)	1	11.1
眼乾燥	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
霧視	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
緑内障	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
血管障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			3 ( 5.9)	3	3.5	0		
高血圧	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
ほてり	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
起立性低血圧	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
内分泌障害	0			2 ( 1.7)	2	1.0	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
副腎機能不全	0			2 ( 1.7)	2	1.0	0			0			0		
続発性甲状腺機能低下症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
肝胆道系障害	1 ( 1.6)	1	1.1	1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
肝障害	1 ( 1.6)	1	1.1	0			0			0			0		
脂肪肝	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
いびき	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
耳および迷路障害	0			0			1 ( 1.9)	2	2.3	0			0		
耳痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
耳鳴	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			0			2 ( 3.9)	2	2.3	0		
基底細胞癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
感染症および寄生虫症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
真菌感染	0			0			1 ( 1.9)	1	1.2	0			0		
血液およびリンパ系障害	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
血液濃縮	0			0			0			0			1 ( 6.3)	1	11.1
腎および尿路障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
夜間頻尿	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
生殖系および乳房障害	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
乳頭痛	0			1 ( 0.8)	1	0.5	0			0			0		
精神障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		
気分動揺	0			0			0			1 ( 2.0)	1	1.2	0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

### 13: Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	55			114			52			51			2*		
Total patient years	55.16			114.97			51.55			51.13			1.66		
All possibly or probably related adverse events	13 (23.6)	28	50.8	20 (17.5)	41	35.7	9 (17.3)	13	25.2	11 (21.6)	45	88.0	0		
一般・全身障害および投与部位の 状態	5 (9.1)	7	12.7	5 (4.4)	14	12.2	1 (1.9)	1	1.9	5 (9.8)	8	15.6	0		
末梢性浮腫	2 (3.6)	3	5.4	2 (1.8)	11	9.6	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
疲労	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	2	3.9	0		
脂肪組織減少	0			0			0			1 (2.0)	3	5.9	0		
顔面浮腫	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
末梢腫脹	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
注射部位萎縮	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
注射部位反応	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
注射部位肥厚	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
熱感	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
神経系障害	3 (5.5)	8	14.5	3 (2.6)	3	2.6	1 (1.9)	4	7.8	4 (7.8)	8	15.6	0		
頭痛	1 (1.8)	5	9.1	1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	4	7.8	2 (3.9)	5	9.8	0		
浮動性めまい	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	2	3.9	0		
感覚鈍麻	2 (3.6)	2	3.6	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
傾眠	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
胃腸障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	18	35.2	0		
悪心	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	9	17.6	0		
下痢	0			0			0			1 (2.0)	5	9.8	0		
腹痛	0			0			0			1 (2.0)	2	3.9	0		
嘔吐	0			0			0			1 (2.0)	2	3.9	0		
臨床検査	3 (5.5)	6	10.9	7 (6.1)	10	8.7	2 (3.8)	2	3.9	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
グリコヘモグロビン増加	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
血中ブドウ糖増加	1 (1.8)	1	1.8	0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
肝機能検査異常	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
血小板数減少	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
血中インスリン増加	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
血中尿酸増加	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
心電図QT延長	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
心電図T波逆転	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
体重減少	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
遊離サイロキシン減少	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.5)	4	7.3	0			1 (1.9)	1	1.9	2 (3.9)	3	5.9	0		
関節痛	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	2	3.9	0		
関節炎	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
関節硬直	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋骨格硬直	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋肉痛	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
筋痙縮	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			4 (3.5)	5	4.3	1 (1.9)	1	1.9	0			0		
顔面腫脹	0			1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
ざ瘡	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
膿疱性乾癬	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.



Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
斑状出血	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
蕁麻疹	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			2 ( 1.8)	2	1.7	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	2	3.9	0		
挫傷	0			1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
処置後合併症	0			0			0			1 ( 2.0)	2	3.9	0		
靭帯捻挫	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
代謝および栄養障害	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
高リン酸塩血症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0			0			0			3 ( 5.9)	3	5.9	0		
下垂体の良性腫瘍	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
基底細胞癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
肝胆道系障害	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
肝障害	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
脂肪肝	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
眼障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
眼乾燥	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
血液およびリンパ系障害	0			0			1 ( 1.9)	2	3.9	0			0		
血液濃縮	0			0			1 ( 1.9)	2	3.9	0			0		
血管障害	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
高血圧	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in main or extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
腎および尿路障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
夜間頻尿	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
精神障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
気分動揺	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
内分泌障害	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
続発性甲状腺機能低下症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		

?: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

**14: Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	55			114			52			51			2*		
Total patient years	55.16			114.97			51.55			51.13			1.66		
All possibly or probably related adverse events	10 (18.2)	19	34.4	16 (14.0)	27	23.5	5 (9.6)	5	9.7	8 (15.7)	15	29.3	0		
臨床検査	2 (3.6)	3	5.4	6 (5.3)	9	7.8	2 (3.8)	2	3.9	0			0		
グリコヘモグロビン増加	0			1 (0.9)	2	1.7	0			0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			2 (1.8)	2	1.7	0			0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
肝機能検査異常	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
血小板数減少	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
血中ブドウ糖増加	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
心電図QT延長	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
心電図T波逆転	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
体重減少	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
遊離サイロキシン減少	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
神経系障害	2 (3.6)	7	12.7	2 (1.8)	2	1.7	0			2 (3.9)	3	5.9	0		
頭痛	1 (1.8)	5	9.1	0			0			0			0		
浮動性めまい	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	2	3.9	0		
感覚鈍麻	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
傾眠	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	3 ( 5.5)	3	5.4	2 ( 1.8)	2	1.7	0			3 ( 5.9)	4	7.8	0		
疲労	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	2	3.9	0		
脂肪組織減少	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
注射部位萎縮	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
注射部位肥厚	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
末梢腫脹	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
末梢性浮腫	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			4 ( 3.5)	5	4.3	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
顔面腫脹	0			1 ( 0.9)	2	1.7	0			0			0		
ざ瘡	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
膿疱性乾癬	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
斑状出血	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
蕁麻疹	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			2 ( 1.8)	2	1.7	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	2	3.9	0		
挫傷	0			1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		
処置後合併症	0			0			0			1 ( 2.0)	2	3.9	0		
靱帯捻挫	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0			0		
代謝および栄養障害	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
高リン酸塩血症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0			0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0	0		
筋骨格系および結合組織障害	2 ( 3.6)	3	5.4	0			0			0			0		
関節硬直	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋骨格硬直	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
筋痙縮	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃腸障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
悪心	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
肝胆道系障害	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
肝障害	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
脂肪肝	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
眼障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	1	2.0	0		
眼乾燥	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			0			2 (3.9)	2	3.9	0		
基底細胞癌	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
血管障害	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
高血圧	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
腎および尿路障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
夜間頻尿	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0			0		
精神障害	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
気分動揺	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0	0		
内分泌障害	0			0			1 (1.9)	1	1.9	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in main by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan			Norditropin/ -		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
続発性甲状腺機能低下症	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0			0		

%: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or  
 an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 AE causality is based on judgement of investigators.  
 MedDRA version 21.0.

\*Subjects 216003 and 455004 in the Norditropin/- treatment arm discontinued trial drug in main and were not exposed to trial drug in extension.

**15: Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	55			114			52			51		
Total patient years	55.16			114.97			51.55			51.13		
All possibly or probably related adverse events	13 (23.6)	28	50.8	20 (17.5)	41	35.7	8 (15.4)	12	23.3	10 (19.6)	43	84.1
一般・全身障害および投与部位の 状態	5 (9.1)	7	12.7	5 (4.4)	14	12.2	1 (1.9)	1	1.9	5 (9.8)	8	15.6
末梢性浮腫	2 (3.6)	3	5.4	2 (1.8)	11	9.6	1 (1.9)	1	1.9	0		
疲労	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	2	3.9
脂肪組織減少	0			0			0			1 (2.0)	3	5.9
顔面浮腫	1 (1.8)	1	1.8	0			0			1 (2.0)	1	2.0
末梢腫脹	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0		
注射部位萎縮	1 (1.8)	1	1.8	0			0			0		
注射部位反応	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0		
注射部位肥厚	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0
熱感	0			0			0			1 (2.0)	1	2.0
神経系障害	3 (5.5)	8	14.5	3 (2.6)	3	2.6	1 (1.9)	4	7.8	3 (5.9)	6	11.7
頭痛	1 (1.8)	5	9.1	1 (0.9)	1	0.9	1 (1.9)	4	7.8	2 (3.9)	5	9.8
感覚鈍麻	2 (3.6)	2	3.6	0			0			1 (2.0)	1	2.0
浮動性めまい	1 (1.8)	1	1.8	1 (0.9)	1	0.9	0			0		
傾眠	0			1 (0.9)	1	0.9	0			0		
胃腸障害	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	18	35.2
悪心	0			1 (0.9)	1	0.9	0			1 (2.0)	9	17.6
下痢	0			0			0			1 (2.0)	5	9.8
腹痛	0			0			0			1 (2.0)	2	3.9
嘔吐	0			0			0			1 (2.0)	2	3.9
臨床検査	3 (5.5)	6	10.9	7 (6.1)	10	8.7	2 (3.8)	2	3.9	0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
グリコヘモグロビン増加	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	2	1.7	0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			2 ( 1.8)	2	1.7	0			0		
血中ブドウ糖増加	1 ( 1.8)	1	1.8	0			1 ( 1.9)	1	1.9	0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
肝機能検査異常	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
血小板数減少	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
血中インスリン増加	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
血中尿酸増加	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
心電図QT延長	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
心電図T波逆転	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0		
腎クレアチニン・クリアランス減少	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
体重減少	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
遊離サイロキシン減少	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	3 ( 5.5)	4	7.3	0			1 ( 1.9)	1	1.9	2 ( 3.9)	3	5.9
関節痛	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			1 ( 2.0)	2	3.9
関節炎	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0
関節硬直	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
筋骨格硬直	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
筋肉痛	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0		
筋痙縮	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			4 ( 3.5)	5	4.3	1 ( 1.9)	1	1.9	0		
顔面腫脹	0			1 ( 0.9)	2	1.7	0			0		
ざ瘡	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
膿疱性乾癬	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		

#: Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.



Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
斑状出血	0			0			1 ( 1.9)	1	1.9	0		
蕁麻疹	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			2 ( 1.8)	2	1.7	1 ( 1.9)	1	1.9	1 ( 2.0)	2	3.9
挫傷	0			1 ( 0.9)	1	0.9	1 ( 1.9)	1	1.9	0		
処置後合併症	0			0			0			1 ( 2.0)	2	3.9
靭帯捻挫	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
代謝および栄養障害	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			1 ( 2.0)	1	2.0
高リン酸塩血症	1 ( 1.8)	1	1.8	2 ( 1.8)	2	1.7	0			0		
高コレステロール血症	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			0			3 ( 5.9)	3	5.9
下垂体の良性腫瘍	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0
基底細胞癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0
膀胱移行上皮癌	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0
肝胆道系障害	1 ( 1.8)	1	1.8	1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
肝障害	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
脂肪肝	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
眼障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			1 ( 2.0)	1	2.0
眼乾燥	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
新生血管加齢黄斑変性	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0
血液およびリンパ系障害	0			0			1 ( 1.9)	2	3.9	0		
血液濃縮	0			0			1 ( 1.9)	2	3.9	0		
血管障害	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		
高血圧	1 ( 1.8)	1	1.8	0			0			0		

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events with start date in extension possibly or probably related to trial drug given in extension by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo/ somapacitan			somapacitan/ somapacitan			Norditropin/ Norditropin			Norditropin/ somapacitan		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
腎および尿路障害	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
夜間頻尿	0			1 ( 0.9)	1	0.9	0			0		
精神障害	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0
気分動揺	0			0			0			1 ( 2.0)	1	2.0

%; Percentage of exposed subjects having the event, E: Number of adverse events reported, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

**16: Adverse events leading to withdrawal from trial product - randomised subjects**

Treatment group (Main/ extension)/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	AE no.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date: Time	Study Day/ Study period/ Duration (days)	Recovered or Recovering (Y/N)	Serious /MESI (Y/N)	Severity /Causality main** /Causality ext**	Action Taken main/extension
Placebo/ somapacitan 126005	M/66/28.0	9	臨床検査/ 肝酵素上昇/ Elevated liver enzymes 3x upper limit	28AUG15	185/main/ /	N	N/N	Moderate/ Unlikely/	Drug Withdrawn/
Placebo/ somapacitan 204008	M/52/29.2	12	良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）/ 下垂体腫瘍/ Enlargement of the residual pituitary tumor	29NOV16	558/extension /	N	N/N	Mild/ Unlikely/ Unlikely	Not Applicable/ Drug Withdrawn
somapacitan/ somapacitan 109004	F/29/41.2	8 9	臨床検査/ グリコヘモグロビン増加/ Increased hgb alc 肝胆道系障害/ 脂肪肝/ Worsening of fatty liver	26JUL16 26JUL16	457/extension / 457/extension /	N N	N/N N/N	Mild/ Possible/ Possible Mild/ Possible/ Possible	Not Applicable/ Drug Withdrawn Not Applicable/ Drug Withdrawn
somapacitan/ somapacitan 552001	F/35/29.5	14	内分泌障害/ 甲状腺障害/ Unspecified follicular lesion at thyroid	20SEP16	376/extension /	N	N/N	Moderate/ Unlikely/ Unlikely	Not Applicable/ Drug Withdrawn
Norditropin/ somapacitan 116006	M/73/39.9	10	良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）/ 下垂体の良性腫瘍/ Interval increase 78% in size of residual pituitary adenoma	18AUG16	298/extension /64	Y	N/N	Moderate/ Unlikely/ Possible	Not Applicable/ Drug Withdrawn

AE no.: Adverse event number, BMI: Body mass index, Ext: Extension, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years

\*BMI at baseline.

\*\*AE causality to trial product given in main and extension respectively is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events leading to withdrawal from trial product - randomised subjects

Treatment group (Main/ extension)/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	AE no.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date: Time	Study Day/ Study period/ Duration (days)	Recovered or Recovering (Y/N)	Serious /MESI (Y/N)	Severity /Causality main** /Causality ext**	Action Taken main/extension
Norditropin/ somapacitan 211004	M/68/23.3	2	良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）/ 形質細胞性骨髄腫/ Multiple myeloma	27APR16: 10:30	146/main/	N	Y/N	Severe/ Unlikely/ Unlikely	Dose Not Changed/ Drug Withdrawn
Norditropin/ somapacitan 403001	M/29/34.6	4	一般・全身障害および投与部 位の状態/ 疲労/ Fatigue temporally related to growth hormone administration (worse just prior to next dose)	01APR16	330/extension /201	Y	N/N	Mild/ Probable/ Probable	Not Applicable/ Drug Withdrawn
Norditropin/ - 216003	M/60/28.0	1	代謝および栄養障害/ 糖尿病/ Diabetes mellitus	14FEB17: 09:17	177/main/ 60	Y	N/N	Mild/ Probable/	Drug Withdrawn/
Norditropin/ - 303005	F/39/26.7	2	感染症および寄生虫症/ 胃腸炎/ Acute gastroenteritis	09DEC15: 08:00	87/main/ 17	Y	N/N	Moderate/ Unlikely/	Drug Withdrawn/
Norditropin/ - 455004	M/45/34.2	8	血液およびリンパ系障害/ 血液濃縮/ Hemoconcentration (high hematocrit, hemoglobin and red blood cell count)	18DEC15: 08:30	236/main/ 21	Y	Y/N	Severe/ Probable/	Drug Withdrawn/

AE no.: Adverse event number, BMI: Body mass index, Ext: Extension, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years

\*BMI at baseline.

\*\*AE causality to trial product given in main and extension respectively is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

Adverse events leading to withdrawal from trial product - randomised subjects

Treatment group (Main/ extension)/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	AE no.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date: Time	Study Day/ Study period/ Duration (days)	Recovered or Recovering (Y/N)	Serious /MESI (Y/N)	Severity /Causality main** /Causality ext**	Action Taken main/extension
Norditropin/ - 505004	M/49/25.7	1	皮膚および皮下組織障害/ アトピー性皮膚炎/ Exacerbation of atopic dermatitis	08OCT15	10/main/ 16	Y	Y/N	Severe/ Unlikely/	Drug Withdrawn/

---

AE no.: Adverse event number, BMI: Body mass index, Ext: Extension, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years

\*BMI at baseline.

\*\*AE causality to trial product given in main and extension respectively is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.



計 92 例の被験者を割り付け比率 2:1（ソマブシタン：Norditropin FlexPro）で、ソマブシタン又は Norditropin FlexPro の 26 週間の投与（8 週間の用量調整期間後、18 週間の用量維持期間）に無作為に割り付けた。無作為割り付けにおいては、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（糖尿病の診断あり／なし）で層別した。

最初の 8 週間において、2 週以降、2 週間ごとに用量調整を行った。最終用量調整は 8 週で実施した。すなわち、用量調整の機会は 4 回あった（2 週、4 週、6 週及び 8 週）。用量調整は、インスリン様成長因子 -I（IGF-I）標準偏差（SD）スコアに基づいており、IGF-I SD スコアは、中央検査機関から次回用量を算出するインタラクティブウェブ応答システム（IWRS）にアップロードされた。試験期間中、IGF-I の結果は治験責任医師に報告されなかった。被験者は、前回の用量調整来院から 1 週間+3 日後に IGF-I 及びインスリン様成長因子結合蛋白-3（IGFBP-3）測定用の血液検体採取のために来院した。8 週の最終の用量調整後は（用量調整を行った場合）、各被験者の用量を固定とした。有害事象が発現した場合、治験責任医師はソマブシタン又は Norditropin FlexPro の用量の減量を可とした（現在の用量から 25%ずつ、連続的な減量も可）。

#### 計画及び解析された被験者数：

計 92 例の AGHD 患者が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。このうち 86 例が試験を完了した（1 例は海外旅行のために投与を中止したため、治験薬の投与を完了した被験者は 85 例であった。なお、当該被験者は試験を完了した。）。

試験を中止・脱落した被験者は計 6 例であった。各群 3 例であり、群間で偏りはなかった。2 例は有害事象のため中止し（下記の安全性の結果の項を参照）、4 例は被験者の申し出により中止した。

#### 被験者の内訳と解析対象集団：

	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

#### 診断及び主要な組入れ基準：

##### 主な選択基準：

- 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：
  - a. 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〕
  - b. 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 ヶ月（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 ヶ月（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）

<p><b>主な除外基準：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍の既往／併発がある被験者。ただし、以下の場合を除く： <ul style="list-style-type: none"> <li>子宮頸部上皮内癌の切除、もしくは皮膚の有棘細胞癌又は基底細胞癌の局所完全切除を受けた場合</li> <li>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、無再発生存期間が 5 年以上あることが当該被験者の診療記録に記載されている場合</li> </ul> </li> <li>過去 5 年以内に、下垂体腺腫又はその他の良性頭蓋内腫瘍に対する外科的切除又は腫瘍減量手術を受け、かつ以下に該当する被験者：無作為割り付け前 12 ヶ月（365 日と定義）以内に、下垂体腺腫又はその他の良性頭蓋内腫瘍の増大の徴候が認められた被験者。増大がないことは、術後の 2 回の MRI 又は CT スキャンにより確認され、文書化されていなければならない。直近の MRI 又は CT スキャンは、無作為割り付け前 9 ヶ月（270 日と定義）以内に実施されていなければならない</li> </ul> <p><b>試験対象集団の設定の根拠</b></p> <p>AGHD 患者は、ソマップシタンによる治療の対象となる集団の 1 つと考えられることから、本試験に組み入れられた。本安全性試験への参加前に有効性の指標が安定化していることを保証するために、少なくとも 6 ヶ月間 hGH 製剤の投与を受けている AGHD 患者のみを組み入れた。男性及び女性に対するソマップシタン投与の安全性及び忍容性に関する情報を得るため、性別を問わずに AGHD 患者を組み入れた。</p>
<p><b>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b></p> <p>治験薬：ソマップシタン PDS290（10 mg/1.5 mL）、皮下投与。ソマップシタンは、PDS290（ノボ ノルディスク社により開発されたプレフィルドペン型注入器）を用いて週 1 回皮下投与した。</p> <p>投与方法：8 週間の用量調整実施後に固定用量にて 18 週間投与を行った。8 週目の最終の用量調整後は（用量調整を行った場合）、各被験者の用量を固定とした。用量調整については、治験方法の項を参照。ロット番号：■■■■■</p>
<p><b>投与期間：</b></p> <p>ソマップシタン： 26 週間（週 1 回）</p> <p>Norditropin FlexPro： 26 週間（1 日 1 回）</p>
<p><b>対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：</b></p> <p>実対照薬：Norditropin FlexPro（10 mg/1.5 mL）、皮下投与（ソマトロピン）。Norditropin FlexPro（ノボ ノルディスク社により開発されたプレフィルドペン型注入器）を用いて 1 日 1 回皮下投与した。</p> <p>投与方法：8 週間の用量調整実施後に固定用量にて 18 週間投与を行った。8 週目の最終の用量調整後は（用量調整を行った場合）、各被験者の用量を固定とした。用量調整については、治験方法の項を参照。ロット番号：■■■■■</p>
<p><b>評価基準：有効性</b></p> <p><b>セカンダリーエンドポイント</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治療満足度の調査票（TSQM）のスコア（治療の効果、利便性及び全般的な治療満足度スコア）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</li> </ul>
<p><b>評価基準：安全性</b></p> <p><b>プライマリーエンドポイント</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul> <p><b>セカンダリーエンドポイント</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下の項目のベースラインから投与期間終了時まで（26 週間）の変化： <ul style="list-style-type: none"> <li>身体所見</li> <li>体重</li> <li>バイタルサイン</li> <li>心電図</li> <li>臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、空腹時血糖値、空腹時インスリン、定常状態での β</li> </ul> </li> </ul>



細胞機能 (%B)、インスリン抵抗性 (IR) (HOMA 指数) 及び HbA1c]		
<ul style="list-style-type: none"> <li>抗ソマプシタン抗体の産生</li> <li>テクニカルな苦情の報告頻度</li> </ul>		
<p><b>統計手法：</b>            正式な検出力の算出はしていない。中止・脱落を考慮に入れ、両群で最大 15%が中止・脱落すると仮定し、90 例の被験者がソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群に割り付け比率 2:1 で無作為割り付けされるよう計画した。            最大の解析対象集団には 92 例 (ソマプシタン群：61 例、Norditropin FlexPro 群：31 例) を含めた。安全性解析対象集団は、最大の解析対象集団と同一であった。</p> <p><b>プライマリーエンドポイント (安全性)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>プライマリーエンドポイントの評価は、記述統計量を用いて行った [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]。治験薬の初回投与から試験期間終了 (27 週間) までに発現したすべての有害事象を評価に含めた。有害事象は、投与群、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 器官別大分類及び基本語別に要約した。重症度、治験薬との因果関係及び被験者背景データを含む有害事象の一覧を投与群及び被験者ごとに作成した。</li> </ul> <p><b>安全性のセカンダリーエンドポイント</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>すべての安全性のセカンダリーエンドポイントの評価は、記述統計量を用いて行った。</li> </ul> <p><b>有効性のセカンダリーエンドポイント</b></p> <p>TSQM 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) の変化量は、hGH 製剤で治療を受けている AGHD 患者において、26 週間のソマプシタンの週 1 回投与の治療満足度を評価する (副次的目的) ために用いられた。投与後 17 及び 26 週で測定された TSQM スコア (治療の効果、利便性及び全般的な治療満足度スコア) の変化量は、投与群、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混合モデル (MMRM) で解析された。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。この MMRM から、投与終了時点 (投与後 26 週) でのソマプシタン及び Norditropin FlexPro 間の治療間差を推定し、対応する 95%信頼区間及び p 値を各エンドポイントについて計算した。さらに、TSQM (PRO 調査票) のすべての結果について記述統計量を用いて評価した。</p> <p><b>他の評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ソマプシタン及び hGH の血清中濃度 (薬物動態の評価) ならびに IGF-I 及び IGFBP-3 (薬力学的作用の評価) について、記述統計量を用いて評価した。</li> </ul>		
<p><b>被験者背景：</b>            計 92 例の AGHD 患者が治験薬の投与を受けた (男性 50 例/女性 42 例)。34 例 (37%) の被験者が小児期発症 GHD であり [器質性：25 例 (27.2%)、特発性：9 例 (9.8%) ]、58 例 (63.0%) は成人期に初めて診断された。被験者の試験前の hGH 用量は 0.5 mg/日であった。被験者はデンマーク、スウェーデン、ドイツ、フランス、英国及び日本から組み入れられた。AGHD 患者の 54 例が白人、18 例がアジア人であった (このうち 17 例が日本人被験者)。フランス人被験者 20 例の人種及び民族は、規制により報告されなかった。            平均年齢：49.3 歳 (最小値：19 歳、最大値：77 歳)、平均体重：81.7 kg (最小値：46.8 kg、最大値：151.2 kg)、平均 BMI：28.6 kg/m<sup>2</sup> (最小値：19.3 kg/m<sup>2</sup>、最大値：42.4 kg/m<sup>2</sup>)            ベースライン値について、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。平均空腹時血糖値及びインスリン値は基準範囲内であった。Norditropin FlexPro 群の 1 例がベースライン時に糖尿病を報告した。</p>		
	Norditropin FlexPro	ソマプシタン
Glucose mean (SD)	5.39 (0.72) mmol/L	5.34 (0.69) mmol/L
Insulin mean (SD)	77 (54) pmol/L	90 (79) pmol/L

ベースライン時に抗ソマプシタン抗体又は抗hGH抗体は検出されなかった。  
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。

#### 有効性の結果：

結果及び結論は最大の解析対象集団に基づいている（ソマプシタン群：61例、Norditropin FlexPro群：31例）。

- 両投与群とも IGF-I の平均は試験期間を通して維持され、ソマプシタンの週 1 回投与を支持するものであった。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 Norditropin FlexPro 群で同様であった〔ソマプシタン群：0.22 (0.89)、Norditropin FlexPro 群：0.35 (0.82)〕。IGF-I SD スコアの平均は+2 を超えなかった。
- 投与後 26 週において、1 日 1 回投与の hGH 製剤で治療中の AGHD 患者では Norditropin FlexPro の 1 日 1 回投与と比較してソマプシタンの週 1 回投与はより利便性に優れていると考えられた。TSQM の利便性スコア（ベースラインから投与期間終了時までの変化量）の投与群間の差は統計的に有意であった。
- 投与後 26 週において、TSQM の治療の効果及び全般的な治療満足度のスコアは投与群間で同様であった。治療の効果及び全般的な満足度のスコア（ベースラインから投与期間終了時までの変化量）について、投与群間で統計的な有意差はみられなかった。

#### 安全性の結果：

- AGHD 患者に対するソマプシタンの週 1 回の反復皮下投与（26 週間）の忍容性は良好であり、臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の懸念は認められなかった。
- AGHD 患者でみられた有害事象は、ソマプシタンの週 1 回投与及び Norditropin FlexPro の 1 日 1 回投与で同様であった（「頭痛」、「疲労」及び「関節痛」等）。大部分の有害事象は、1 例又は 2 例の被験者で 1 件ずつ報告され、重症度は軽度又は中等度であった。大部分の有害事象（198 件、83%）は、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 死亡は報告されなかった。特に注目すべき医学的事象（MESI）又は予測できない重篤な副作用の疑い（SUSAR）は報告されなかった。
- 7 件の重篤な有害事象が報告され（6 例）、ソマプシタン群（4 件）と Norditropin FlexPro 群（3 件）の間に明らかな違いはみられなかった。すべての重篤な有害事象において、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。「腸管虚血」を発現した 1 例が、後に「腸症候群」を発現したことを除き、重篤な有害事象を 2 件以上発現した被験者はいなかった。
- 2 例が有害事象のために試験を中止した（各群 1 例、ソマプシタン群：「無力症」及び「注意力障害」、Norditropin FlexPro 群：「無力症」、「傾眠」、「注意力障害」及び「頭痛」）。試験を中止した有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された。用量の減量に至った有害事象はなかった。
- 有害事象を報告した被験者の割合は、Norditropin FlexPro 群と比較してソマプシタン群で高かった〔ソマプシタン群：53 例（86.9%）159 件、Norditropin FlexPro 群：21 例（67.7%）81 件〕。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、Norditropin FlexPro 群と比較してソマプシタン群でやや少なかった（ソマプシタン群：514.2 件/100 人・年、Norditropin FlexPro 群：530.8 件/100 人・年）。高頻度で報告された有害事象（10%以上）は、両群とも「鼻咽頭炎」、「頭痛」及び「疲労」であり、これらの事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン群と比較して Norditropin FlexPro 群で高かった。ソマプシタン群で最も高頻度で報告された事象は「関節痛」（8.2%）であった。
- 計 42 件（18%）の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（高頻度で報告された事象は、「疲労」、「無力症」及び「体重増加」）。各投与群において、すべての有害事象に対する治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象の割合は同様であった（ソマプシタン群：159 件中 29 件、18%、Norditropin FlexPro 群：81 件中 13 件、16%）。治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象を発現した被験者の割合が、Norditropin FlexPro 群（9.7%）と比較してソマプシタン群（14.8%）で高かった。こ

<p>のため、治験薬との因果関係が「可能性あり」及び「あり」と判定された有害事象を合わせた場合、これらの有害事象を発現した被験者の割合は Norditropin FlexPro 群（19.4%）と比較してソマプシタン群（26.2%）で高くなった。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>空腹時血糖値、インスリン又は HbA1c のベースラインからの変化は認められず、投与群間で同様であった。試験期間中に新たに糖尿病を発症した被験者の報告はなかった。</li><li>いずれの投与群においても、身体所見、体重、バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び脈拍数）、心電図又は臨床検査項目について、スクリーニング時からの臨床的に意味のある変化は認められなかった。</li><li>本試験では、抗ソマプシタン抗体又は抗 hGH 抗体は検出されなかった。</li><li>局所忍容性：ソマプシタン群の61例中2例において2件の軽度の注射部位反応が報告された（「血腫」及び「内出血」）。いずれの事象についても臨床的に問題となるものではないと判定された。</li></ul>
<p><b>全体の結論：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>AGHD 患者に対するソマプシタンの週 1 回の反復皮下投与（26 週間）の忍容性は良好であり、臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の懸念は認められなかった。</li><li>安全性プロファイルは、これまでに完了したソマプシタンの臨床試験及び Norditropin FlexPro 1 日 1 回投与と同様であった。</li><li>本試験では、抗ソマプシタン抗体又は抗 hGH 抗体は検出されなかった。</li><li>両投与群とも IGF-I の平均は試験期間を通して維持され、ソマプシタンの週 1 回投与を支持するものであった。</li><li>1 日 1 回投与の hGH 製剤で治療中の AGHD 患者では Norditropin FlexPro の 1 日 1 回投与と比較してソマプシタンの週 1 回投与はより利便性に優れていた。TSQM の利便性のスコアの投与群間の差は統計的に有意であった。TSQM の治療の効果及び全般的な治療満足度スコアは投与群間で同様であった。</li></ul>
<p>本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）及び ICH-GCP（1996 年 5 月）、ISO 14155 及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。</p>

#### 2.7.6.8.2 有害事象に関する表

4043 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

**1: Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	31			61			92		
Total patient years	15.26			30.92			46.18		
All Adverse Events	21 (67.7)	81	530.8	53 (86.9)	159	514.2	74 (80.4)	240	519.7
感染症および寄生虫症	12 (38.7)	18	117.9	23 (37.7)	30	97.0	35 (38.0)	48	103.9
鼻咽頭炎	8 (25.8)	11	72.1	12 (19.7)	13	42.0	20 (21.7)	24	52.0
尿路感染	0			2 (3.3)	3	9.7	2 (2.2)	3	6.5
インフルエンザ	0			2 (3.3)	2	6.5	2 (2.2)	2	4.3
胃腸炎	0			2 (3.3)	2	6.5	2 (2.2)	2	4.3
麦粒腫	1 (3.2)	1	6.6	1 (1.6)	1	3.2	2 (2.2)	2	4.3
副鼻腔炎	0			2 (3.3)	2	6.5	2 (2.2)	2	4.3
ウイルス性胃腸炎	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
医療機器関連敗血症	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
下気道感染	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
外陰腔真菌感染	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
気管支炎	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
結膜炎	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
耳下腺炎	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
上気道感染	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
真菌感染	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
帯状疱疹	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
中耳炎	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
膿瘍	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
肺感染	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
神経系障害	10 (32.3)	17	111.4	13 (21.3)	19	61.4	23 (25.0)	36	78.0
頭痛	6 (19.4)	10	65.5	7 (11.5)	11	35.6	13 (14.1)	21	45.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
坐骨神経痛	0			4 ( 6.6)	4	12.9	4 ( 4.3)	4	8.7
浮動性めまい	3 ( 9.7)	3	19.7	1 ( 1.6)	1	3.2	4 ( 4.3)	4	8.7
注意力障害	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
感覚鈍麻	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
傾眠	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
錯感覚	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
手根管症候群	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
嗅覚減退	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (29.0)	9	59.0	15 (24.6)	20	64.7	24 (26.1)	29	62.8
疲労	5 (16.1)	5	32.8	6 ( 9.8)	7	22.6	11 (12.0)	12	26.0
無力症	1 ( 3.2)	1	6.6	4 ( 6.6)	5	16.2	5 ( 5.4)	6	13.0
倦怠感	1 ( 3.2)	1	6.6	2 ( 3.3)	2	6.5	3 ( 3.3)	3	6.5
先行疾患の改善	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
発熱	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
疼痛	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
インフルエンザ様疾患	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
炎症性疼痛	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
胃腸障害	3 ( 9.7)	4	26.2	17 (27.9)	23	74.4	20 (21.7)	27	58.5
腹痛	0			4 ( 6.6)	4	12.9	4 ( 4.3)	4	8.7
下痢	0			2 ( 3.3)	3	9.7	2 ( 2.2)	3	6.5
上腹部痛	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
嘔吐	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
齲歯	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
バレット食道	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
悪心	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
胃食道逆流性疾患	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
過敏性腸症候群	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
逆流性胃炎	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
口内乾燥	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
歯痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
大腸ポリープ	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
大腸炎	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
短腸症候群	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
腸管虚血	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
軟便	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腹部不快感	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
便秘	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
筋骨格系および結合組織障害	5 (16.1)	7	45.9	14 (23.0)	18	58.2	19 (20.7)	25	54.1
関節痛	2 ( 6.5)	2	13.1	5 ( 8.2)	5	16.2	7 ( 7.6)	7	15.2
背部痛	1 ( 3.2)	2	13.1	3 ( 4.9)	3	9.7	4 ( 4.3)	5	10.8
筋骨格痛	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
筋肉痛	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
筋痙縮	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
関節腫脹	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
筋力低下	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
四肢痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
尾骨痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
変形性関節症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
腱鞘炎	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腱痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
臨床検査	3 ( 9.7)	7	45.9	8 (13.1)	11	35.6	11 (12.0)	18	39.0
体重増加	1 ( 3.2)	1	6.6	3 ( 4.9)	3	9.7	4 ( 4.3)	4	8.7

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			3 ( 4.9)	3	9.7	3 ( 3.3)	3	6.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 ( 6.5)	2	13.1	0			2 ( 2.2)	2	4.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
ホルモン値異常	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
血中インスリン増加	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
血中カリウム減少	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
血中カルシウム減少	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
血中コルチコトロピン減少	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
糸球体濾過率減少	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
傷害、中毒および処置合併症	2 ( 6.5)	2	13.1	7 (11.5)	8	25.9	9 ( 9.8)	10	21.7
肉離れ	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
処置合併症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
脊柱損傷	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
創傷	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
転倒	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
熱中症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
脳振盪	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
半月板損傷	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
膝蓋骨骨折	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
精神障害	2 ( 6.5)	3	19.7	4 ( 6.6)	4	12.9	6 ( 6.5)	7	15.2
睡眠障害	1 ( 3.2)	1	6.6	2 ( 3.3)	2	6.5	3 ( 3.3)	3	6.5
うつ病	2 ( 6.5)	2	13.1	0			2 ( 2.2)	2	4.3
初期不眠症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1



Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
不安	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
皮膚および皮下組織障害	2 ( 6.5)	2	13.1	4 ( 6.6)	5	16.2	6 ( 6.5)	7	15.2
脱毛症	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
発疹	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
そう痒症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
爪破損	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
毛髪障害	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
内分泌障害	3 ( 9.7)	3	19.7	3 ( 4.9)	3	9.7	6 ( 6.5)	6	13.0
甲状腺機能低下症	2 ( 6.5)	2	13.1	1 ( 1.6)	1	3.2	3 ( 3.3)	3	6.5
急性副腎皮質機能不全	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
続発性甲状腺機能低下症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
副腎機能不全	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 ( 6.5)	4	26.2	1 ( 1.6)	1	3.2	3 ( 3.3)	5	10.8
鼻出血	1 ( 3.2)	3	19.7	0			1 ( 1.1)	3	6.5
口腔咽頭痛	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
耳および迷路障害	1 ( 3.2)	1	6.6	3 ( 4.9)	3	9.7	4 ( 4.3)	4	8.7
回転性めまい	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
耳鳴	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
頭位性回転性めまい	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
外科および内科処置	0			3 ( 4.9)	3	9.7	3 ( 3.3)	3	6.5
デンタルケア	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
歯科手術	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
乳房形成	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腎および尿路障害	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	2	6.5	2 ( 2.2)	3	6.5
排尿困難	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
腎結石症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
生殖系および乳房障害	0			3 ( 4.9)	3	9.7	3 ( 3.3)	3	6.5
月経困難症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
乳房障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
不規則月経	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
代謝および栄養障害	0			3 ( 4.9)	3	9.7	3 ( 3.3)	3	6.5
脂肪再分布	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
食欲亢進	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
低カリウム血症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
肝胆道系障害	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
胆石症	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
眼障害	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
眼乾燥	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
眼部腫脹	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
心臓障害	1 ( 3.2)	2	13.1	0			1 ( 1.1)	2	4.3
心房粗動	1 ( 3.2)	2	13.1	0			1 ( 1.1)	2	4.3

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

**2: Serious adverse events by system organ class, preferred term, and treatment group - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	31			61			92		
Total patient years	15.26			30.92			46.18		
All Serious Adverse Events	2 ( 6.5)	3	19.7	4 ( 6.6)	4	12.9	6 ( 6.5)	7	15.2
胃腸障害	1 ( 3.2)	2	13.1	0			1 ( 1.1)	2	4.3
短腸症候群	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
腸管虚血	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
傷害、中毒および処置合併症	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
処置合併症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
膝蓋骨骨折	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
外科および内科処置	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
乳房形成	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
肝胆道系障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
胆石症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腎および尿路障害	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
腎結石症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

**3: Severe adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	31			61			92		
Total patient years	15.26			30.92			46.18		
All severe adverse events	2 ( 6.5)	4	26.2	5 ( 8.2)	8	25.9	7 ( 7.6)	12	26.0
胃腸障害	1 ( 3.2)	2	13.1	1 ( 1.6)	2	6.5	2 ( 2.2)	4	8.7
悪心	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
短腸症候群	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
腸管虚血	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
嘔吐	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
無力症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
外科および内科処置	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
乳房形成	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
感染症および寄生虫症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
医療機器関連敗血症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
肝胆道系障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
胆石症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
傷害、中毒および処置合併症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
処置合併症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
神経系障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
坐骨神経痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Severe adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
腎および尿路障害	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
腎結石症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
内分泌障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
急性副腎皮質機能不全	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

---

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

**4: Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	31			61			92		
Total patient years	15.26			30.92			46.18		
All moderate adverse events	8 (25.8)	19	124.5	16 (26.2)	32	103.5	24 (26.1)	51	110.4
感染症および寄生虫症	1 (3.2)	2	13.1	6 (9.8)	7	22.6	7 (7.6)	9	19.5
鼻咽頭炎	1 (3.2)	2	13.1	2 (3.3)	3	9.7	3 (3.3)	5	10.8
胃腸炎	0			2 (3.3)	2	6.5	2 (2.2)	2	4.3
インフルエンザ	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
ウイルス性胃腸炎	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
神経系障害	2 (6.5)	4	26.2	4 (6.6)	5	16.2	6 (6.5)	9	19.5
注意力障害	1 (3.2)	1	6.6	1 (1.6)	1	3.2	2 (2.2)	2	4.3
頭痛	1 (3.2)	1	6.6	1 (1.6)	1	3.2	2 (2.2)	2	4.3
傾眠	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
坐骨神経痛	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
錯感覚	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
手根管症候群	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
浮動性めまい	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.5)	2	13.1	3 (4.9)	5	16.2	5 (5.4)	7	15.2
無力症	1 (3.2)	1	6.6	2 (3.3)	2	6.5	3 (3.3)	3	6.5
疲労	1 (3.2)	1	6.6	1 (1.6)	1	3.2	2 (2.2)	2	4.3
疼痛	0			2 (3.3)	2	6.5	2 (2.2)	2	4.3
臨床検査	1 (3.2)	1	6.6	3 (4.9)	4	12.9	4 (4.3)	5	10.8
体重増加	1 (3.2)	1	6.6	1 (1.6)	1	3.2	2 (2.2)	2	4.3

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
血中コルチコトロピン減少	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
胃腸障害	1 ( 3.2)	1	6.6	3 ( 4.9)	3	9.7	4 ( 4.3)	4	8.7
過敏性腸症候群	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
歯痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腹痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
嘔吐	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
筋骨格系および結合組織障害	2 ( 6.5)	3	19.7	0			2 ( 2.2)	3	6.5
関節腫脹	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
筋肉痛	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
変形性関節症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
傷害、中毒および処置合併症	2 ( 6.5)	2	13.1	1 ( 1.6)	1	3.2	3 ( 3.3)	3	6.5
脳振盪	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
半月板損傷	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
膝蓋骨骨折	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
精神障害	1 ( 3.2)	1	6.6	2 ( 3.3)	2	6.5	3 ( 3.3)	3	6.5
うつ病	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
睡眠障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
不安	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
耳および迷路障害	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
回転性めまい	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頭位性回転性めまい	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
心臓障害	1 ( 3.2)	2	13.1	0			1 ( 1.1)	2	4.3
心房粗動	1 ( 3.2)	2	13.1	0			1 ( 1.1)	2	4.3
外科および内科処置	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
歯科手術	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
眼障害	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
眼部腫脹	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
内分泌障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
甲状腺機能低下症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
皮膚および皮下組織障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
脱毛症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1



**5: Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	31			61			92		
Total patient years	15.26			30.92			46.18		
All mild adverse events	18 (58.1)	58	380.1	44 (72.1)	119	384.8	62 (67.4)	177	383.3
感染症および寄生虫症	11 (35.5)	15	98.3	18 (29.5)	23	74.4	29 (31.5)	38	82.3
鼻咽頭炎	8 (25.8)	9	59.0	10 (16.4)	10	32.3	18 (19.6)	19	41.1
尿路感染	0			2 (3.3)	3	9.7	2 (2.2)	3	6.5
麦粒腫	1 (3.2)	1	6.6	1 (1.6)	1	3.2	2 (2.2)	2	4.3
副鼻腔炎	0			2 (3.3)	2	6.5	2 (2.2)	2	4.3
インフルエンザ	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
下気道感染	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
外陰腔真菌感染	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
気管支炎	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
結膜炎	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
耳下腺炎	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
上気道感染	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
真菌感染	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
带状疱疹	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
中耳炎	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
膿瘍	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
肺感染	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
神経系障害	8 (25.8)	13	85.2	8 (13.1)	13	42.0	16 (17.4)	26	56.3
頭痛	5 (16.1)	9	59.0	6 (9.8)	10	32.3	11 (12.0)	19	41.1
浮動性めまい	2 (6.5)	2	13.1	1 (1.6)	1	3.2	3 (3.3)	3	6.5
坐骨神経痛	0			2 (3.3)	2	6.5	2 (2.2)	2	4.3
感覚鈍麻	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
嗅覚減退	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
筋骨格系および結合組織障害	3 ( 9.7)	4	26.2	14 (23.0)	18	58.2	17 (18.5)	22	47.6
関節痛	2 ( 6.5)	2	13.1	5 ( 8.2)	5	16.2	7 ( 7.6)	7	15.2
背部痛	1 ( 3.2)	2	13.1	3 ( 4.9)	3	9.7	4 ( 4.3)	5	10.8
筋骨格痛	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
筋痙縮	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
筋肉痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
筋力低下	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
四肢痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
尾骨痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腱鞘炎	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腱痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (22.6)	7	45.9	12 (19.7)	14	45.3	19 (20.7)	21	45.5
疲労	4 (12.9)	4	26.2	5 ( 8.2)	6	19.4	9 ( 9.8)	10	21.7
倦怠感	1 ( 3.2)	1	6.6	2 ( 3.3)	2	6.5	3 ( 3.3)	3	6.5
先行疾患の改善	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
発熱	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
無力症	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
インフルエンザ様疾患	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
炎症性疼痛	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
胃腸障害	1 ( 3.2)	1	6.6	14 (23.0)	18	58.2	15 (16.3)	19	41.1
下痢	0			2 ( 3.3)	3	9.7	2 ( 2.2)	3	6.5
腹痛	0			3 ( 4.9)	3	9.7	3 ( 3.3)	3	6.5
上腹部痛	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
齲歯	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
バレット食道	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
胃食道逆流性疾患	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
逆流性胃炎	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
口内乾燥	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
大腸ポリープ	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
大腸炎	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
軟便	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腹部不快感	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
便秘	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
臨床検査	3 ( 9.7)	6	39.3	5 ( 8.2)	7	22.6	8 ( 8.7)	13	28.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 ( 6.5)	2	13.1	0			2 ( 2.2)	2	4.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
体重増加	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
ホルモン値異常	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
血中インスリン増加	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
血中カリウム減少	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
血中カルシウム減少	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
糸球体濾過率減少	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
傷害、中毒および処置合併症	0			5 ( 8.2)	6	19.4	5 ( 5.4)	6	13.0
肉離れ	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
脊柱損傷	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
創傷	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
転倒	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
熱中症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

## Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	2 ( 6.5)	2	13.1	3 ( 4.9)	4	12.9	5 ( 5.4)	6	13.0
発疹	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
そう痒症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
脱毛症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
爪破損	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
毛髪障害	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 ( 6.5)	4	26.2	1 ( 1.6)	1	3.2	3 ( 3.3)	5	10.8
鼻出血	1 ( 3.2)	3	19.7	0			1 ( 1.1)	3	6.5
口腔咽頭痛	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
睡眠時無呼吸症候群	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
精神障害	1 ( 3.2)	2	13.1	2 ( 3.3)	2	6.5	3 ( 3.3)	4	8.7
睡眠障害	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
うつ病	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
初期不眠症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
内分泌障害	3 ( 9.7)	3	19.7	1 ( 1.6)	1	3.2	4 ( 4.3)	4	8.7
甲状腺機能低下症	2 ( 6.5)	2	13.1	0			2 ( 2.2)	2	4.3
続発性甲状腺機能低下症	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
副腎機能不全	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
生殖系および乳房障害	0			3 ( 4.9)	3	9.7	3 ( 3.3)	3	6.5
月経困難症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
乳房障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
不規則月経	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
代謝および栄養障害	0			3 ( 4.9)	3	9.7	3 ( 3.3)	3	6.5

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

Mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
脂肪再分布	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
食欲亢進	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
低カリウム血症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
耳および迷路障害	1 ( 3.2)	1	6.6	1 ( 1.6)	1	3.2	2 ( 2.2)	2	4.3
回転性めまい	1 ( 3.2)	1	6.6	0			1 ( 1.1)	1	2.2
耳鳴	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
腎および尿路障害	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
排尿困難	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
外科および内科処置	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
デンタルケア	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
肝胆道系障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
胆石症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
眼障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
眼乾燥	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

%: Percentage of exposed subjects having the event

MedDRA version 18.1

**6: Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Subjects exposed	31			61			92		
Total patient years	15.26			30.92			46.18		
All possible or probably related adverse events	6 (19.4)	13	85.2	16 (26.2)	29	93.8	22 (23.9)	42	90.9
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (19.4)	6	39.3	10 (16.4)	13	42.0	16 (17.4)	19	41.1
疲労	4 (12.9)	4	26.2	5 (8.2)	6	19.4	9 (9.8)	10	21.7
無力症	1 (3.2)	1	6.6	3 (4.9)	3	9.7	4 (4.3)	4	8.7
倦怠感	1 (3.2)	1	6.6	1 (1.6)	1	3.2	2 (2.2)	2	4.3
先行疾患の改善	0			1 (1.6)	2	6.5	1 (1.1)	2	4.3
疼痛	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
神経系障害	2 (6.5)	4	26.2	4 (6.6)	5	16.2	6 (6.5)	9	19.5
頭痛	2 (6.5)	2	13.1	2 (3.3)	2	6.5	4 (4.3)	4	8.7
注意力障害	1 (3.2)	1	6.6	1 (1.6)	1	3.2	2 (2.2)	2	4.3
傾眠	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
錯感覚	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
浮動性めまい	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
臨床検査	2 (6.5)	3	19.7	3 (4.9)	5	16.2	5 (5.4)	8	17.3
体重増加	1 (3.2)	1	6.6	3 (4.9)	3	9.7	4 (4.3)	4	8.7
ホルモン値異常	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.2)	1	6.6	0			1 (1.1)	1	2.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2
糸球体濾過率減少	0			1 (1.6)	1	3.2	1 (1.1)	1	2.2

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 18.1

Possibly or probably related adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃腸障害	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
下痢	0			1 ( 1.6)	2	6.5	1 ( 1.1)	2	4.3
代謝および栄養障害	0			2 ( 3.3)	2	6.5	2 ( 2.2)	2	4.3
脂肪再分布	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
低カリウム血症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
感染症および寄生虫症	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
胃腸炎	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
筋骨格系および結合組織障害	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2
関節痛	0			1 ( 1.6)	1	3.2	1 ( 1.1)	1	2.2

---

N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once,

E: Number of adverse events reported, R: Event rate per 100 patient years,

#: Percentage of exposed subjects having the event

AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 18.1

**7: Adverse events leading to withdrawal from trial product - randomised subjects**

Treatment group/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI** (kg/m <sup>2</sup> )	No.	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Onset Date: Time	Study Day /Duration (days)	Recovered (Y/N)	Serious /MESI (Y/N)	Severity /Causality*	Action Taken
Norditropin 303004	F/46/22.8	1	Asthenia/ 無力症/ 一般・全身障害および投与部位 の状態	30MAY15	2/	N	N/N	Moderate/ Probable	Drug Withdrawn
		2	Sleepiness/ 傾眠/ 神経系障害	30MAY15	2/	N	N/N	Moderate/ Probable	Drug Withdrawn
		3	Concentration impaired/ 注意力障害/ 神経系障害	30MAY15	2/	N	N/N	Moderate/ Probable	Drug Withdrawn
		4	Headache/ 頭痛/ 神経系障害	30MAY15	2/	N	N/N	Moderate/ Probable	Drug Withdrawn
Somapacitan 303006	M/57/20.7	1	Asthenia/ 無力症/ 一般・全身障害および投与部位 の状態	22JUN15	1/88	N	N/N	Moderate/ Probable	Drug Withdrawn
		4	Impaired concentration/ 注意力障害/ 神経系障害	22JUN15	1/88	N	N/N	Moderate/ Probable	Drug Withdrawn

M: Male, F: Female, yrs: Years, BMI: Body mass index (kg/m<sup>2</sup>), Y: Yes, N: No, MESI: Medical event of special interest

\* AEcausality is based on judgement of investigators.

\*\* BMI at baseline.

MedDRA version 18.1



## 2.7.6.9 NN8640-4244

## 2.7.6.9.1 臨床試験概要

<b>治験依頼者名 :</b> Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.	
<b>最終治験薬名 :</b> ソマップシタン PDS290 (10 mg/1.5 mL)	
<b>有効成分名 :</b> ソマップシタン	
Trial ID : NN8640-4244	
<b>Trial registration ID-number :</b> NCT03075644 <b>Paediatric status :</b> 該当せず	<b>UTN :</b> U1111-1181-1618 <b>IND number :</b> 116327 <b>Japanese registration number :</b> JapicCTI-173534
<b>治験の標題 :</b> ヒト成長ホルモン (hGH) で治療中の日本人成人成長ホルモン分泌不全症 (AGHD) 患者を対象として、52 週間におけるソマップシタン (NNC0195-0092) の週 1 回投与の安全性を Norditropin FlexPro の 1 日 1 回投与と比較検討する、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	
<b>治験責任医師名 :</b> 本試験の治験責任医師は 12 名であった (各施設 1 名)。以下の治験責任医師は、署名責任を有する医師 (signatory investigator) で、治験総括報告書をレビューし署名した。 [REDACTED]	
<b>治験実施施設 :</b> 本試験は日本の 12 施設で実施された。12 施設すべてで被験者のスクリーニング、組み入れ及び投与群への無作為割り付け/割り当てが行われた。	
<b>公表文献 (引用文献) :</b> 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし。	
<b>治験期間 :</b> 試験開始日 (最初の被験者の初回来院) : 2017 年 3 月 3 日 試験終了日 (Primary completion date) : 2018 年 10 月 4 日 終了日 (最後の被験者の最終来院) : 2018 年 10 月 4 日	<b>開発のフェーズ :</b> 第 3a 相
<b>Cut-off date :</b> ここに提示する結果は、2018 年 11 月 22 日時点での臨床データベースに基づいている。	
<b>報告日 :</b> 2019 年 3 月 22 日	
<b>本試験の科学的背景及び根拠 :</b> ソマップシタンは、長時間作用型ヒト成長ホルモン (hGH) であり、週 1 回皮下投与する製剤である。予定される適応症は小児成長ホルモン分泌不全性低身長及び AGHD である。ソマップシタンは、1 日 1 回投与の hGH と少なくとも同程度の有効性及び安全性プロファイルを有すると期待される。 本試験の目的は、日本人の AGHD 患者におけるソマップシタンの週 1 回、反復皮下投与の安全性、忍容性、有効性及び治療満足度を検討することであった。 すべての被験者は試験のリスクとベネフィットについて説明を受けた。試験に関連する何らかの手順を実	

施する前に、被験者から文書による同意を得た。被験者は各国の法的な要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

**目的：**

**主要目的：**

- 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ピシタンの週1回投与の安全性を評価する。

**副次的目的：**

- 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ピシタンの週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ピシタンの週1回投与の治療満足度を評価する。

**治験方法：**

本試験は、hGH製剤で治療中の日本人AGHD患者を対象として、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）投与におけるソマピシタンの週1回投与の安全性をNorditropin FlexPro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、実薬対照試験であった。52週間の後に1週間のwash-out期間を設けた。AGHD患者を、割り付け比率3:1で、ソマピシタン又はNorditropin FlexProいずれかの投与を52週間受けるよう、無作為に割り付けた。無作為割り付けにおいては、性別（男性／女性）で層別した。中止例の補充は行わなかった。

**計画及び解析された被験者数：**

計60例の被験者が、52週間のソマピシタン投与（約45例）又はNorditropin FlexPro投与（約15例）に3:1の比率で無作為に割り付けられるよう計画された。計74例のAGHD患者がスクリーニングを受け、この内62例が無作為に割り付けられ（3:1の比率）、治験薬の投与を受けた〔ソマピシタンの週1回投与（46例）及びNorditropin FlexProの1日1回投与（16例）〕。60例が試験を完了し、59例が治験薬の投与を完了した。

試験を中止・脱落した被験者は2例であった（Norditropin FlexPro群の1例：治験実施計画書の要求事項の遵守が精神的負担となったため、ソマピシタン群の1例：同意撤回のため）。1例（Norditropin FlexPro群）が来院13時に糖尿病と診断された後に治験薬の投与を中止したが、本被験者は試験を完了した。

	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 patients, %: Percentage of subjects

\*Re-screened patients are counted only once.

**診断及び主要な組入れ基準：****主な選択基準：**

- 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
- 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）

**主な除外基準：**

- 悪性腫瘍の既往／併発がある被験者。ただし、以下の場合を除く：
  - 子宮頸部上皮内癌の切除、もしくは皮膚の有棘細胞癌又は基底細胞癌の局所完全切除を受けた場合
  - 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、無再発生存期間が5年以上あることが当該被験者の診療記録に記載されている場合
- 過去5年以内に、下垂体腺腫又はその他の良性頭蓋内腫瘍に対する外科的切除又は腫瘍減量手術を受け、かつ以下に該当する被験者：無作為割り付け前12ヵ月（365日と定義）以内に、下垂体腺腫又はその他の良性頭蓋内腫瘍の増大の徴候が認められた被験者。増大がないことは、術後の2回のMRI又はCTスキャンにより確認され、文書化されていなければならない。直近のMRI又はCTスキャンは、無作為割り付け前9ヵ月（270日と定義）以内に実施されていなければならない

**被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：**

ソマップシタン（10 mg/1.5 mL）（NNC0195-0092）は、週1回、朝（午前10:00まで）に皮下投与された。初回投与は、Day 0（無作為割り付け時）に被験者が行った。各被験者の開始用量は固定されており、電子症例報告書（eCRF）に示された。最初の20週間において、4週以降、4週間ごとに用量調整を行った。最終用量調整は20週に行った。用量調整の機会は5回あった（4、8、12、16及び20週）。開始用量は1.5 mg/週〔60歳超の被験者では1.0 mg/週、経口エストロゲンを投与している女性被験者（年齢によらない）では2.0 mg/週〕であり、IGF-I SDスコアに基づき用量調整を行い、次回投与量を算出した。ソマップシタン群の被験者はソマップシタンの週1回投与を行い、曝露期間の平均は約52週（360日）及び総曝露期間は45.4人・年であった。

**治験薬**

Trial Product	Strength	Batch Number	Expiry Date
Somapacitan PDS290 10 mg/1.5 mL	10mg/1.5 mL	██████████	05 September 2017
		██████████	27 May 2019
		██████████	30 March 2020

**投与期間：**

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）であり、各被験者は週1回のソマップシタン又は1日1回のNorditropin FlexProの投与を受けた。投与期間の後に1週間のwash-out期間を設けた。

**対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：**

Norditropin FlexPro（10 mg/1.5 mL）（実薬対照、非盲検）は試験期間を通じて、1日1回、夜に皮下投与された（通常の治療法を反映するため）。ただし、来院時に治験薬を投与する場合は、朝（正午12:00まで、かつ前日夜の投与から12時間以上空ける）に投与された。18～60歳の被験者の開始用量は0.2 mg/日〔60歳超の被験者では0.1 mg/日、経口エストロゲンを投与している女性被験者（年齢によらない）では0.3 mg/日〕であった。Norditropin FlexPro群の被験者はNorditropin FlexProの1日1回投与を行い、曝

露期間の平均は約 48 週（339 日）及び総曝露期間は 14.8 人・年であった。			
IMP reference therapy	Strength	Batch Number	Expiry Date
Norditropin FlexPro	10mg/1.5 mL	■■■■■■■■■■	16 December 2017
		■■■■■■■■■■	01 June 2018
		■■■■■■■■■■	25 December 2018
<p><b>評価基準：有効性</b></p> <p><u>有効性の補足的セカンダリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>定量的 CT スキャン（クロスセクション画像）により測定した以下の項目のベースライン（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 <ul style="list-style-type: none"> <li>総脂肪組織（TAT）のコンパートメント</li> <li>皮下脂肪組織（SAT）のコンパートメント</li> <li>腹腔内又は内臓脂肪組織（VAT）のコンパートメント</li> </ul> </li> <li>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）の治療満足度の調査票（TSQM）-9 のスコアの変化量 <ul style="list-style-type: none"> <li>治療の効果</li> <li>利便性</li> <li>全般的な治療満足度</li> </ul> </li> </ul>			
<p><b>評価基準：安全性</b></p> <p><u>プライマリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul> <p><u>安全性の補足的セカンダリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下の項目のベースラインから投与期間終了時まで（52 週間）の変化： <ul style="list-style-type: none"> <li>身体所見</li> <li>体重</li> <li>バイタルサイン</li> <li>心電図</li> <li>臨床検査〔血液学的検査、血液生化学的検査、空腹時血糖値、空腹時インスリン、定常状態での <math>\beta</math> 細胞機能（%B）、インスリン抵抗性（IR）（HOMA 指数）及び HbA1c〕</li> </ul> </li> <li>ソマップシタン群に割り付けられた被験者における、無作為割り付け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）の抗ソマップシタン抗体の産生</li> <li>Norditropin FlexPro 群に割り付けられた被験者における、無作為割り付け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）の抗 hGH 抗体の産生</li> <li>テクニカルな苦情の報告頻度</li> </ul>			
<p><b>統計手法：</b></p> <p><b>被験者数の設定</b></p> <p>被験者数は正式な統計的な算出に基づくものではない。</p> <p><b>解析対象集団</b></p> <p>最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団には、試験期間中に治験薬の投与を受けた 62 例すべての被験者を含めた。いずれの解析対象集団についても、除外された被験者はいなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最大の解析対象集団は、無作為化され、無作為割り付けされた治療を少なくとも 1 回受けた被験者からなり、有効性エンドポイントの評価に用いられた。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に（as randomised）の評価に</li> </ul>			

<p>寄与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象集団は、無作為化され、無作為割り付けされた治療を少なくとも1回受けた被験者からなり、安全性エンドポイントの評価に用いられた。被験者は治療されたとおり (as treated) の評価に寄与した。</li> </ul> <p><b>統計解析手法</b></p> <p><u>プライマリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象は、投与群、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) の器官別大分類及び MedDRA 基本語別に要約した。記述統計量は、有害事象を発現した被験者数及び割合、有害事象の発現件数及び100人・年あたりの有害事象発現件数を含めた。重症度、治療薬との因果関係及び被験者背景データを含む有害事象の一覧を投与群及び被験者ごとに作成した。</li> </ul> <p><u>有効性の補足的セカンダリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、投与群、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共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて解析した。このモデルにより、各エンドポイントについて、52週時点でのソマプシタンと Norditropin FlexPro との治療間差を推定し、対応する95%信頼区間及びp値を計算した。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。52週時点でのCTスキャンに基づくエンドポイントのデータがない被験者は7%未満であると予測された。</li> <li>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、投与群、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混合モデル (MMRM) で解析した。</li> </ul> <p><u>安全性のセカンダリーエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>すべての安全性のセカンダリーエンドポイントの評価は、記述統計量を用いて行った。</li> <li>ソマプシタン及びhGHの血清中濃度について、記述統計量を用いて評価した。</li> </ul>
<p><b>被験者背景：</b></p> <p>計62例のAGHD患者のうち、33例 (53.2%) が男性で、29例 (46.8%) が女性であった。ベースラインの年齢について、48例が「18歳以上64歳以下」、14例が「65歳以上」に分類された。ベースラインの体重の平均は、69.0 kg、BMIの平均は26.0 kg/m<sup>2</sup>であった。ベースライン時に、臨床的に問題となる身体所見はみられなかった。大部分の被験者 (51例、82.3%) が成人期発症GHDであり、11例は小児期よりGHDと診断されていた [器質性：6例 (9.7%)、特発性：5例 (8.1%) ]。ベースライン時において、最も多く報告された既往歴及び併発疾患は、下垂体機能低下症、尿崩症、脂質異常症、肥満、高脂血症、骨粗しょう症及び高血圧症等であった。ベースライン値について、投与群間 (ソマプシタン群及び Norditropin FlexPro 群) で臨床的に意味のある違いはみられなかった。</p>
<p><b>有効性の結果：</b></p> <p><u>CTスキャンに基づくエンドポイント</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>いずれの脂肪組織量のエンドポイントにおいても、ベースラインから52週までの変化量にソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間で統計的に有意な差はみられなかった。</li> <li>脂肪組織量に関するパラメータの評価に基づく、これまでにhGH治療を実施していた日本人AGHD患者では、試験開始前に実施していた成長ホルモンの脂肪組織量に対する治療効果は維持され、ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間で違いはなかった。</li> </ul> <p><u>TSQM-9</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>いずれのスコアにおいても、ベースラインから52週までの変化量に、ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間で統計的に有意な差はみられなかった。</li> </ul>
<p><b>安全性の結果：</b></p> <p>有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン群 (312.7件/100人・年) と Norditropin FlexPro 群 (309.8件/100人・年) で同様であった。</li> </ul>

- 1例が糖尿病と診断されたために Norditropin（治験薬）の投与を中止した。しかしながら、本被験者は、投与中止以降に1日1回のhGH（非治験薬の Norditropin）による治療を開始し、試験を完了した。
- 高頻度で報告された有害事象（4%以上）は、「上咽頭炎」、「インフルエンザ」、「胃腸炎」、「歯肉炎」、「鼻炎」、「関節痛」、「背部痛」、「頭痛」、「感覚鈍麻」及び「発疹」であった。試験期間中に報告された有害事象のパターンは、ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間で同様であった。
- 計10例で報告された計21件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（ソマプシタン群：7例（15.2%）で25.9件/100人・年、Norditropin FlexPro 群：3例（18.8%）で59.3件/100人・年）。
- 死亡は報告されなかった。
- ソマプシタン群では、4例4件の重篤な有害事象が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- ソマプシタン群で報告された2件の非重篤の有害事象（「腭管内乳頭粘液性腫瘍」及び「下垂体の良性腫瘍」）が、器官別大分類「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類された。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 本試験で、テクニカルな苦情に関連する有害事象の報告はなかった。

#### 局所忍容性

- 2件（ソマプシタン群及び Norditropin FlexPro 群各1件）の注射部位反応が報告された。いずれの事象も軽度かつ非重篤であり、被験者は、完全に回復した。

以下の観察項目について、明らかな変化はみられなかった。

- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図
- 臨床検査項目

#### 体重

- 体重の平均は、ベースラインから試験終了まで変化はみられなかった。しかしながら、3例（すべてソマプシタン群）で、臨床的に意味のある4.5%以上の体重減少がみられた。これらの体重減少について、明らかな原因はみられなかった。

#### 抗体

- 投与開始前に抗ソマプシタン抗体が陽性となった検体が1件みられた。
- 投与開始後に抗ソマプシタン抗体が陽性となった検体はみられなかった。
- 本試験では、抗hGH抗体は検出されなかった。

#### 全体の結論：

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 Norditropin FlexPro 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、実薬対照試験で得られた結果は以下のとおりである。

- 日本人 AGHD 患者に対するソマプシタンの週1回投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは、Norditropin の1日1回投与と同様であった。臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の懸念は認められなかった。
- 予想されたとおり、hGH製剤で治療中の日本人 AGHD 患者において、各脂肪組織のコンパートメント（クロスセクション画像）に関するエンドポイント（TAT、SAT 及び VAT のベースラインからの変化量）について、ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間で統計的に有意な差はみられなかった。
- TSQM-9のいずれのスコアについても、ソマプシタン群と Norditropin FlexPro 群間で統計的に有意な差はみられなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013年10月）、ICH-GCP（必須文書の保管を含む）（1996年5月）及びCFR 312.120（2010）を遵守して実施された。

### 2.7.6.9.2 有害事象に関する表

4244 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。



**1: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of exposed subjects	16			46			62		
Total patient years at risk	15.2			46.4			61.5		
All adverse events	11 (68.8)	47	309.8	43 (93.5)	145	312.7	54 (87.1)	192	312.0
感染症および寄生虫症	8 (50.0)	16	105.4	32 (69.6)	67	144.5	40 (64.5)	83	134.9
上咽頭炎	5 (31.3)	9	59.3	22 (47.8)	46	99.2	27 (43.5)	55	89.4
インフルエンザ	1 (6.3)	1	6.6	3 (6.5)	3	6.5	4 (6.5)	4	6.5
胃腸炎	0			3 (6.5)	3	6.5	3 (4.8)	3	4.9
気道感染	1 (6.3)	2	13.2	1 (2.2)	1	2.2	2 (3.2)	3	4.9
歯肉炎	0			3 (6.5)	3	6.5	3 (4.8)	3	4.9
鼻炎	0			3 (6.5)	3	6.5	3 (4.8)	3	4.9
咽頭炎	1 (6.3)	1	6.6	1 (2.2)	1	2.2	2 (3.2)	2	3.2
歯周炎	0			2 (4.3)	2	4.3	2 (3.2)	2	3.2
上気道感染	1 (6.3)	2	13.2	0			1 (1.6)	2	3.2
ウイルス感染	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
気管支炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
結膜炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
口腔ヘルペス	1 (6.3)	1	6.6	0			1 (1.6)	1	1.6
扁桃炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
膀胱炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
胃腸障害	1 (6.3)	3	19.8	11 (23.9)	19	41.0	12 (19.4)	22	35.7
口内炎	0			1 (2.2)	4	8.6	1 (1.6)	4	6.5
胃炎	0			2 (4.3)	3	6.5	2 (3.2)	3	4.9
下痢	0			2 (4.3)	2	4.3	2 (3.2)	2	3.2
歯状態不良	0			1 (2.2)	2	4.3	1 (1.6)	2	3.2
歯痛	0			1 (2.2)	2	4.3	1 (1.6)	2	3.2
大腸ポリープ	0			2 (4.3)	2	4.3	2 (3.2)	2	3.2

?: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
悪心	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
胃ポリープ	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
胃食道逆流性疾患	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
小腸炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
裂孔ヘルニア	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
嘔吐	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
単径ヘルニア	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
筋骨格系および結合組織障害	3 (18.8)	4	26.4	11 (23.9)	14	30.2	14 (22.6)	18	29.2
関節痛	1 ( 6.3)	1	6.6	3 ( 6.5)	4	8.6	4 ( 6.5)	5	8.1
背部痛	1 ( 6.3)	2	13.2	2 ( 4.3)	2	4.3	3 ( 4.8)	4	6.5
四肢不快感	0			1 ( 2.2)	2	4.3	1 ( 1.6)	2	3.2
関節炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
筋骨格硬直	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
筋肉痛	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
筋痙縮	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
頸部痛	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
骨粗鬆症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
弾発指	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
神経系障害	2 (12.5)	3	19.8	7 (15.2)	8	17.3	9 (14.5)	11	17.9
頭痛	1 ( 6.3)	2	13.2	4 ( 8.7)	4	8.6	5 ( 8.1)	6	9.7
感覚鈍麻	1 ( 6.3)	1	6.6	2 ( 4.3)	3	6.5	3 ( 4.8)	4	6.5
肋間神経痛	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	4	26.4	6 (13.0)	6	12.9	8 (12.9)	10	16.2
胸痛	1 ( 6.3)	1	6.6	1 ( 2.2)	1	2.2	2 ( 3.2)	2	3.2
口渇	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
血管穿刺部位内出血	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6

?: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
倦怠感	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
注射部位出血	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
注射部位疼痛	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
発熱	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
疲労	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5)	2	13.2	7 (15.2)	8	17.3	9 (14.5)	10	16.2
頭部損傷	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
角膜擦過傷	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
骨挫傷	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
挫傷	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
手骨折	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
転倒	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
動物咬傷	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
半月板損傷	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
靭帯捻挫	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚および皮下組織障害	5 (31.3)	6	39.5	4 ( 8.7)	4	8.6	9 (14.5)	10	16.2
発疹	3 (18.8)	3	19.8	0			3 ( 4.8)	3	4.9
アトピー性皮膚炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
汗疹	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
湿疹	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
皮脂欠乏症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚乾燥	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚色素過剰	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚嚢腫	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (18.8)	6	39.5	2 ( 4.3)	3	6.5	5 ( 8.1)	9	14.6
鼻出血	1 ( 6.3)	4	26.4	0			1 ( 1.6)	4	6.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アレルギー性鼻炎	1 ( 6.3)	1	6.6	1 ( 2.2)	1	2.2	2 ( 3.2)	2	3.2
口腔咽頭痛	1 ( 6.3)	1	6.6	1 ( 2.2)	1	2.2	2 ( 3.2)	2	3.2
咳嗽	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
精神障害	0			2 ( 4.3)	4	8.6	2 ( 3.2)	4	6.5
不眠症	0			2 ( 4.3)	4	8.6	2 ( 3.2)	4	6.5
代謝および栄養障害	1 ( 6.3)	1	6.6	2 ( 4.3)	3	6.5	3 ( 4.8)	4	6.5
多飲症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
脱水	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
低カリウム血症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
糖尿病	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
眼障害	1 ( 6.3)	1	6.6	2 ( 4.3)	2	4.3	3 ( 4.8)	3	4.9
眼充血	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
白内障	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
緑内障	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
血管障害	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
高血圧	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
下垂体の良性腫瘍	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
血液およびリンパ系障害	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
貧血	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6

?: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
耳および迷路障害	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
耳鳴	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
免疫系障害	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
季節性アレルギー	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
臨床検査	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増 加	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

**2: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of exposed subjects	16			46			62		
Total patient years at risk	15.2			46.4			61.5		
All serious adverse events	0			4 ( 8.7)	4	8.6	4 ( 6.5)	4	6.5
胃腸障害	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
大腸ポリープ	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
単径ヘルニア	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
感染症および寄生虫症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
胃腸炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
傷害、中毒および処置合併症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
頭部損傷	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

**3: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

---

There are no data for this output.

---

nn8640/nn8640-exploratory/susae002\_20191119\_er  
19NOV2019:10:06:27 - t\_ae\_socpt\_sum\_4244.sas/t\_sevae\_org\_cl\_sum\_sas\_4244.txt

**4: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of exposed subjects	16			46			62		
Total patient years at risk	15.2			46.4			61.5		
All moderate adverse events	1 ( 6.3)	1	6.6	8 (17.4)	10	21.6	9 (14.5)	11	17.9
感染症および寄生虫症	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
胃腸炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
歯周炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
筋骨格系および結合組織障害	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
骨粗鬆症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
背部痛	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
傷害、中毒および処置合併症	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
骨挫傷	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
手骨折	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚および皮下組織障害	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
アトピー性皮膚炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚嚢腫	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
胃腸障害	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
胃食道逆流性疾患	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
神経系障害	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
感覚鈍麻	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6

#: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.



Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
下垂体の良性腫瘍	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

**5: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of exposed subjects	16			46			62		
Total patient years at risk	15.2			46.4			61.5		
All mild adverse events	11 (68.8)	46	303.2	42 (91.3)	135	291.1	53 (85.5)	181	294.1
感染症および寄生虫症	8 (50.0)	16	105.4	32 (69.6)	65	140.2	40 (64.5)	81	131.6
上咽頭炎	5 (31.3)	9	59.3	22 (47.8)	46	99.2	27 (43.5)	55	89.4
インフルエンザ	1 (6.3)	1	6.6	3 (6.5)	3	6.5	4 (6.5)	4	6.5
気道感染	1 (6.3)	2	13.2	1 (2.2)	1	2.2	2 (3.2)	3	4.9
歯肉炎	0			3 (6.5)	3	6.5	3 (4.8)	3	4.9
鼻炎	0			3 (6.5)	3	6.5	3 (4.8)	3	4.9
胃腸炎	0			2 (4.3)	2	4.3	2 (3.2)	2	3.2
咽頭炎	1 (6.3)	1	6.6	1 (2.2)	1	2.2	2 (3.2)	2	3.2
上気道感染	1 (6.3)	2	13.2	0			1 (1.6)	2	3.2
ウイルス感染	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
気管支炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
結膜炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
口腔ヘルペス	1 (6.3)	1	6.6	0			1 (1.6)	1	1.6
歯周炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
扁桃炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
膀胱炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
胃腸障害	1 (6.3)	2	13.2	11 (23.9)	19	41.0	12 (19.4)	21	34.1
口内炎	0			1 (2.2)	4	8.6	1 (1.6)	4	6.5
胃炎	0			2 (4.3)	3	6.5	2 (3.2)	3	4.9
下痢	0			2 (4.3)	2	4.3	2 (3.2)	2	3.2
歯状態不良	0			1 (2.2)	2	4.3	1 (1.6)	2	3.2
歯痛	0			1 (2.2)	2	4.3	1 (1.6)	2	3.2
大腸ポリープ	0			2 (4.3)	2	4.3	2 (3.2)	2	3.2

?: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

## Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
悪心	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
胃ポリープ	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
小腸炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
裂孔ヘルニア	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
嘔吐	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
臁径ヘルニア	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
筋骨格系および結合組織障害	3 (18.8)	4	26.4	9 (19.6)	12	25.9	12 (19.4)	16	26.0
関節痛	1 ( 6.3)	1	6.6	3 ( 6.5)	4	8.6	4 ( 6.5)	5	8.1
背部痛	1 ( 6.3)	2	13.2	1 ( 2.2)	1	2.2	2 ( 3.2)	3	4.9
四肢不快感	0			1 ( 2.2)	2	4.3	1 ( 1.6)	2	3.2
関節炎	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
筋骨格硬直	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
筋肉痛	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
筋痙縮	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
頸部痛	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
弾発指	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	4	26.4	6 (13.0)	6	12.9	8 (12.9)	10	16.2
胸痛	1 ( 6.3)	1	6.6	1 ( 2.2)	1	2.2	2 ( 3.2)	2	3.2
口渇	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
血管穿刺部位内出血	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
倦怠感	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
注射部位出血	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
注射部位疼痛	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
発熱	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
疲労	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
神経系障害	2 (12.5)	3	19.8	7 (15.2)	7	15.1	9 (14.5)	10	16.2

?: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

## Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頭痛	1 ( 6.3)	2	13.2	4 ( 8.7)	4	8.6	5 ( 8.1)	6	9.7
感覚鈍麻	1 ( 6.3)	1	6.6	2 ( 4.3)	2	4.3	3 ( 4.8)	3	4.9
肋間神経痛	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (18.8)	6	39.5	2 ( 4.3)	3	6.5	5 ( 8.1)	9	14.6
鼻出血	1 ( 6.3)	4	26.4	0			1 ( 1.6)	4	6.5
アレルギー性鼻炎	1 ( 6.3)	1	6.6	1 ( 2.2)	1	2.2	2 ( 3.2)	2	3.2
口腔咽頭痛	1 ( 6.3)	1	6.6	1 ( 2.2)	1	2.2	2 ( 3.2)	2	3.2
咳嗽	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5)	2	13.2	5 (10.9)	6	12.9	7 (11.3)	8	13.0
頭部損傷	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
角膜擦過傷	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
挫傷	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
転倒	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
動物咬傷	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
半月板損傷	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
靭帯捻挫	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚および皮下組織障害	5 (31.3)	6	39.5	2 ( 4.3)	2	4.3	7 (11.3)	8	13.0
発疹	3 (18.8)	3	19.8	0			3 ( 4.8)	3	4.9
汗疹	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
湿疹	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
皮脂欠乏症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚乾燥	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
皮膚色素過剰	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
精神障害	0			2 ( 4.3)	4	8.6	2 ( 3.2)	4	6.5
不眠症	0			2 ( 4.3)	4	8.6	2 ( 3.2)	4	6.5

?: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

## Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
代謝および栄養障害	1 ( 6.3)	1	6.6	2 ( 4.3)	3	6.5	3 ( 4.8)	4	6.5
多飲症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
脱水	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
低カリウム血症	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
糖尿病	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
眼障害	1 ( 6.3)	1	6.6	2 ( 4.3)	2	4.3	3 ( 4.8)	3	4.9
眼充血	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
白内障	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
緑内障	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
血管障害	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
高血圧	0			2 ( 4.3)	2	4.3	2 ( 3.2)	2	3.2
血液およびリンパ系障害	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
貧血	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6
耳および迷路障害	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
耳鳴	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
免疫系障害	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
季節性アレルギー	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6
臨床検査	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6

?: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0			1 ( 2.2)	1	2.2	1 ( 1.6)	1	1.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.

**6: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - safety analysis set**

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of exposed subjects	16			46			62		
Total patient years at risk	15.2			46.4			61.5		
All possibly or probably related adverse events	3 (18.8)	9	59.3	7 (15.2)	12	25.9	10 (16.1)	21	34.1
感染症および寄生虫症	2 (12.5)	6	39.5	2 (4.3)	2	4.3	4 (6.5)	8	13.0
上咽頭炎	2 (12.5)	5	33.0	2 (4.3)	2	4.3	4 (6.5)	7	11.4
口腔ヘルペス	1 (6.3)	1	6.6	0			1 (1.6)	1	1.6
筋骨格系および結合組織障害	0			5 (10.9)	8	17.3	5 (8.1)	8	13.0
関節痛	0			2 (4.3)	3	6.5	2 (3.2)	3	4.9
四肢不快感	0			1 (2.2)	2	4.3	1 (1.6)	2	3.2
関節炎	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
筋骨格硬直	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
弾発指	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1	6.6	1 (2.2)	1	2.2	2 (3.2)	2	3.2
注射部位疼痛	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
疲労	1 (6.3)	1	6.6	0			1 (1.6)	1	1.6
神経系障害	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
感覚鈍麻	0			1 (2.2)	1	2.2	1 (1.6)	1	1.6
代謝および栄養障害	1 (6.3)	1	6.6	0			1 (1.6)	1	1.6
糖尿病	1 (6.3)	1	6.6	0			1 (1.6)	1	1.6
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	1	6.6	0			1 (1.6)	1	1.6

#: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk

MedDRA version 21.0.

Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin			Somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚色素過剩	1 ( 6.3)	1	6.6	0			1 ( 1.6)	1	1.6

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once, R: Event rate per 100 patient years at risk  
 MedDRA version 21.0.



**7: Listing of adverse events leading to premature discontinuation of trial product - safety analysis set**

Treatment group/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m <sup>2</sup> )	AE no.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day /Duration (days)	Serious (Y/N)	Severity /Causality*	Technical complaint (Y/N)	Action taken
Norditropin/ 111006	F/62.7/32.8	5	代謝および栄養障害/ 糖尿病/ Diabetes	12MAY2018/ Not Recovered/ Not Resolved	236/	N	Mild/ Possible	N	Drug Withdrawn

AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years

\*AE causality is based on judgement of investigators.

MedDRA version 21.0.

nn8640/nn8640-exploratory/susae002\_20191119\_er  
19NOV2019:09:59:31 - l\_ae\_list\_4244.sas/l\_ae\_discon\_sas\_4244.txt



**本試験の科学的背景及び根拠：**

本試験は、ソマブシタンの臨床薬理開発プログラムの一部として実施され、薬物動態パラメータ〔投与後0～最終定量可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{0-t}$ ）及び最高血清中濃度（ $C_{max}$ ）〕を指標として、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検討した。2つの製剤を用いて、0.04 mg/kgのソマブシタンを等モルで皮下投与した。欧州医薬品庁（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では、 $C_{max}$ の大きな違いが、臨床的に意味が小さいと考えられる場合において、幅広い基準範囲の使用を許容している。副作用の発現と $C_{max}$ が特に関連しておらず、むしろ総曝露量（AUC）に関連していると考えられるソマブシタンでは、このケースに該当すると考えられる。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 $AUC_{0-t}$ 及び $C_{max}$ が生物学的同等性の基準を満たす必要があった。

すべての被験者は試験のリスクとベネフィットについて説明を受けた。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、被験者から文書による同意を得た。

**目的：****主要目的：**

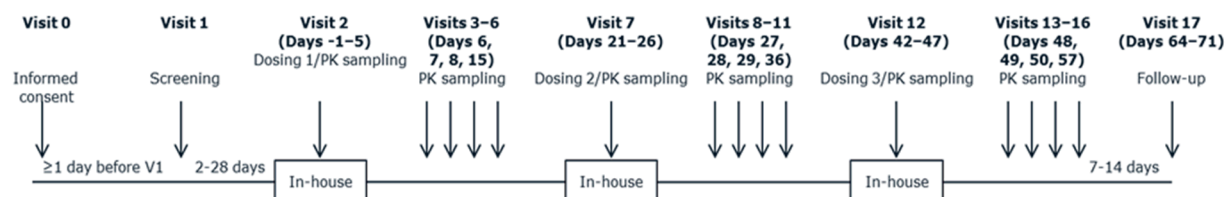
- 2つのソマブシタン製剤（5 mg製剤及び10 mg製剤）を等モルで皮下投与した場合のソマブシタンの総曝露量及び $C_{max}$ を指標として、2製剤間の生物学的同等性を検証する。

**副次的目的：**

- 2つのソマブシタン製剤（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つのソマブシタンの製剤（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。

**治験方法：**

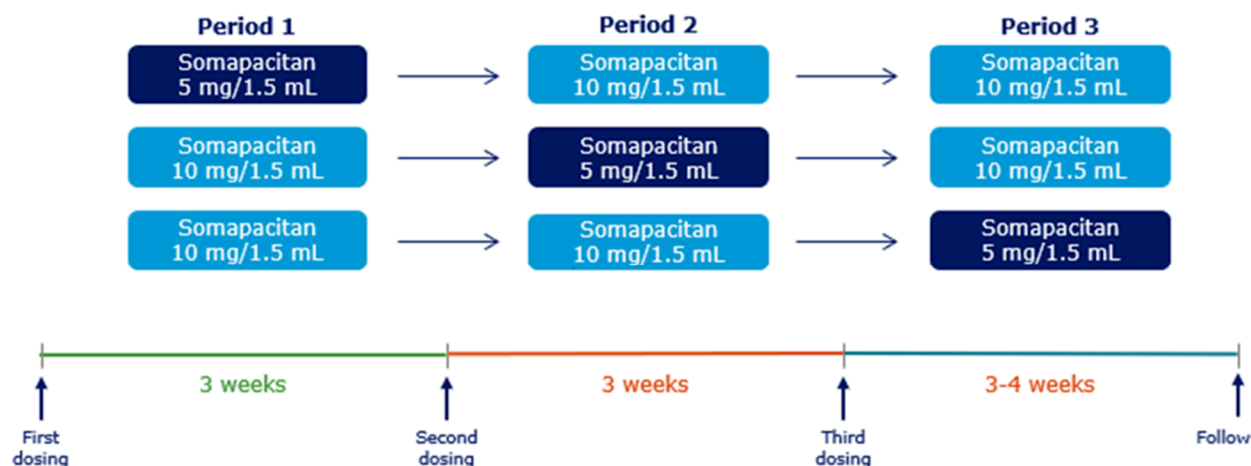
本試験は、健康被験者を対象として、ソマブシタン5 mg 製剤及び10 mg 製剤の皮下投与の薬物動態を検討する、介入、無作為割り付け、二重盲検、1施設、単回投与、3期完備型クロスオーバー試験であった。本試験の目的は、0.04 mg/kgのソマブシタンを等モルで投与した場合の、ソマブシタン5 mg 製剤及び10 mg 製剤の生物学的同等性を評価することであった。本試験の来院スケジュールは以下のとおり。



本試験は17回の来院からなる。

- 同意取得を得るための来院（来院0）
- 被験者の適格性を確認するためのスクリーニング来院（来院1）の後、初回投与来院（来院2、Day 1）に無作為割り付けを行う。
- 3回の投与と薬物動態及び薬力学的作用の評価のための採血を行うための来院（来院2、7及び12）。次の投与前にソマブシタンを確実に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。
- 薬物動態及び薬力学作用を評価するための連日の採血を行うための来院として来院3～5、来院8～10及び来院13～15を実施した。さらに、薬物動態及び薬力学作用を評価するための採血を行うために、来院5、10及び15の1週間後にそれぞれ来院6、11及び16（+/-1日間の来院許容期間を設けた）を実施した。
- 試験終了時の事後調査来院（来院17、来院16の7～14日後に実施）

被験者は、初回投与来院時（来院2）に、来院2、7及び12に行う標準製剤（ソマブシタン 10 mg 製剤）の2回の単回投与及び試験製剤（ソマブシタン 5 mg 製剤）の1回の単回投与からなる3つの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。投与順序を以下に示す。



投与以外の試験手順に関与していない、適切な資格を有する、非盲検の治験実施医療機関のスタッフが、無作為割り付けコードに従って 0.04 mg/kg の治験薬を等モルで投与した。投与される製剤について、被験者及び治験責任医師は盲検化された。

被験者は空腹状態で投与来院を行った。来院2、7及び12では治験薬投与10分前～投与後0分及び投与後に、来院3～6、来院8～11及び来院13～16、ならびに事後調査来院（来院17）に、薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを評価するための採血を行った。投与来院において、薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを評価するために、被験者は治験実施医療機関内に5日間滞在した。薬物動態及び薬力学的作用プロファイルを評価するための採血を行うために、被験者が、Day 5、26及び47（それぞれ、来院2、7及び12）、Day 6、27及び48（それぞれ、来院3、8及び13）、Day 7、28及び49（それぞれ、来院4、9及び14）に、治験実施医療機関内に一晚滞在することも可としていた。

#### 計画及び解析された被験者数：

被験者が中止・脱落（治験薬の投与中止、又は試験を中止する被験者）することを考慮し、計33例の性別を問わない健康被験者を、上図に示した3つの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るよう計画した。本試験では、中止・脱落例の補充を可とした。プライマリーエンドポイント及びセカンダリーエンドポイントにおける統計解析を実施するために、評価可能な薬物動態データを有する被験者として、少なくとも27例の試験完了例を確保する必要があった。

被験者の内訳は以下のとおりである。計50例の被験者がスクリーニングを受け、そのうち14例がスクリーニング不適格例であった。スクリーニングを受けた被験者のうち、無作為割り付け前に2例が試験を中止し、1例が投与日除外基準7に抵触したため、スクリーニング適格と判定された被験者のうち、3例が無作為割り付けされなかった。合計33例が、1：1：1の比率で無作為割り付けされ、上図の投与順序には、それぞれ11例が含まれた。投与順序が、10 mg 製剤－5 mg 製剤－10 mg 製剤であった1例（被験者ID：101011）が、3回目の投与を受ける前に試験を中止し、計32例が試験を完了した。最大の解析対象集団（FAS）には32例、安全性解析対象集団（SAS）には33例が含まれた。

被験者の内訳	
	Total N (%)
Screened	50
Screening failures	14
Withdrawn / discontinued before randomisation	3 ( 9.1)
Failure to meet randomization criteria*	1 <sup>a</sup> ( 3.0)
Withdrawal by subject	2 ( 6.1)
Randomised	33 (100.0)
Exposed	33 (100.0)
Somapacitan (5mg/1.5mL)	33 (100.0)
Somapacitan (10mg/1.5mL) _1	33 (100.0)
Somapacitan (10mg/1.5mL) _2	32 ( 97.0)
Withdrawn / discontinued after randomisation	1 ( 3.0)
Withdrawal by subject	1 ( 3.0)
Completed trial	32 ( 97.0)
Full analysis set	32 ( 97.0)
Safety analysis set	33 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects  
\*Due to dosing day criteria failure.  
<sup>a</sup> During the reporting of the trial, it was confirmed by the site that the subject had fulfilled dosing day exclusion criterion 7 (email correspondence).

**診断及び主要な組入れ基準：**

主な選択基準

- 年齢18歳以上、45歳以下（同意取得時点）の男女
- BMI：18.5 kg/m<sup>2</sup>以上、24.9 kg/m<sup>2</sup>以下
- 既往歴及び身体所見、ならびにスクリーニング来院時に実施されたバイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果に基づき、治験責任医師が一般的に健康であると判断した被験者

主な除外基準

- スクリーニング前の45日又は投与を受けた治験薬の半減期の5倍のいずれか長い期間以内に、既承認又は未承認の治験薬を用いた他の臨床試験に参加した被験者
- 体重が100 kg超の被験者
- 成長ホルモン分泌不全症の既往を有する被験者（被験者自身の報告に基づく）
- これまでにGH治療を受けたことのある被験者（被験者自身の報告に基づく）

主な中止基準

- 被験者はいつでも自由意思により治験薬の投与を中止することができる
- 被験者は、安全性の懸念から、あるいは本試験の手順を遵守しないと判断される場合、治験責任医師により治験薬の投与が中止されることがある

以下に該当する場合は、試験を中止しなければならない

1. 投与日の除外基準に抵触した場合
2. 妊娠した場合
3. 妊娠を希望した場合

4. 既承認又は未承認の治験薬を用いた他の臨床試験に同時に参加した場合
5. 有害事象：被験者又は治験責任医師により許容できないと判断される徴候が報告された場合、治験薬との因果関係の有無に関わらず、治験薬の中止しなければならない
6. 治験実施計画書からの逸脱、併発疾患、又は併用薬剤の使用で、治験の結果が無効となる可能性がある場合（治験責任医師又はノボ ノルディスク社の判断による）

**被験薬及び対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：**

以下を治験薬とし、いずれもノボ ノルディスク社より提供された。

Investigational medicinal product	Strength	Dosage form	Route of administration	Batch Number	Expiry Date
Somapacitan 5 mg/1.5 mL (test product)	5 mg/1.5 mL	Solution for injection	Subcutaneous	██████████	28-Mar-2020
Somapacitan 10 mg/1.5 mL (reference product)	10 mg/1.5 mL	Solution for injection	Subcutaneous	██████████	08-Jun-2021

治験薬は、PDS290 ペン型注入器に充填されたリキッドタイプ製剤として提供された。ソマプシタンは、澄明でほぼ無色でない場合には使用は不可とした。有効期限内の治験薬を使用した。

健康被験者に対し、来院 2、7 及び 12 の 3 回の投与来院時の朝（7:00～9:00）に 0.04 mg/kg の治験薬を空腹状態で投与した。治験薬はすべて、同じ大腿部の皮膚をつまみ上げて投与された。

**投与期間：**

予定試験期間は、Day 1（来院 2）から 64～71 日（来院間隔を除く）であり、各被験者の予定試験期間は 66～99 日〔来院 2（Day 1）前 2～28 日にスクリーニングを実施〕であった。実際の投与期間は予定された期間と差がなかった。

投与方法は週 1 回投与であったため、3 回の投与に対する各投与期間の平均曝露日数は 7 日間であった。

**評価基準：薬物動態及び薬力学的作用**

以下の薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントを評価した。

薬物動態に関するプライマリーエンドポイント

主要目的を評価するために、以下の薬物動態に関するプライマリーエンドポイントを血清中ソマプシタン濃度－時間推移曲線下面積から導出した。

Endpoint (unit)	Endpoint title	Time frame
AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)	Area under the somapacitan serum concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	0 to 504 hours after investigational medicinal product administration
C <sub>max</sub> (ng/mL)	Maximum serum concentration of somapacitan	0 to 504 hours after investigational medicinal product administration

薬物動態に関する補足的なセカンダリーエンドポイント

薬物動態に関する副次的目的を評価するために、以下の薬物動態に関するセカンダリーエンドポイントを血清中ソマプシタン濃度－時間推移曲線下面積から導出した。

Endpoint (unit)	Endpoint title	Time frame
AUC <sub>0-168h</sub> (ng*h/mL)	Area under the somapacitan serum concentration-time curve from time 0 to 168 hours after dosing	0 to 168 hours after investigational medicinal product administration
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*h/mL)	Area under the somapacitan serum concentration-time curve from time 0 to infinity	0 to 504 hours after investigational medicinal product administration
t <sub>max</sub> (hours)	Time to maximum serum concentration of somapacitan	0 to 504 hours after investigational medicinal product administration
t <sub>½</sub> (hours)	Terminal half-life of somapacitan	0 to 504 hours after investigational medicinal product administration
<p><u>薬力学的作用に関する補足的なセカンダリーエンドポイント</u>  薬力学的作用に関する副次的目的を評価するために、以下の薬力学的作用に関する補足的なセカンダリーエンドポイントを血清中インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度-時間推移曲線下面積から導出した。</p>		
Endpoint (unit)	Endpoint title	Time frame
AUC <sub>IGF-I,0-168h</sub> (ng*h/mL)	Area under the insulin-like growth factor (IGF-I) serum concentration-time curve from time 0 to 168 hours after dosing	0 to 168 hours after investigational medicinal product administration
C <sub>max</sub> (ng/mL)	Maximum serum concentration of IGF-I after dosing	0 to 504 hours after investigational medicinal product administration
t <sub>max</sub> (hours)	Time to maximum serum concentration of IGF-I after dosing	0 to 504 hours after investigational medicinal product administration
<p><b>評価基準：安全性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>初回投与から事後調査来院 (day 71) までの有害事象の発現頻度</li> </ul>		
<p><b>統計手法：</b>  被験者数の算出：被験者数は、C<sub>max</sub>の被験者内変動 (CV) の推定値 (45%) に基づいて算出した。試験製剤と標準製剤の真の差がない (幾何平均の真の比が 1) と仮定すると、80%の検出力を得るためには、EMA の生物学的同等性に関するガイドラインの評価方法を用いた場合には 27 例、FDA の生物学的同等性に関するガイドラインの評価方法を用いた場合には 22 例の被験者が必要である。被験者数を 27 例とし、AUC<sub>0-t</sub>の被験者内変動 (CV) を 26%と仮定すると、AUC<sub>0-t</sub>の 90%信頼区間が生物学的同等性の評価における標準的な許容範囲 (0.8; 1.25) に含まれるための検出力は 93%であった。AUC<sub>0-t</sub>と C<sub>max</sub>に高い相関が予想されることを考慮すると、AUC<sub>0-t</sub>及び C<sub>max</sub>に基づく生物学的同等性を同時に示すための検出力は 74~80%である (相関性がない場合から相関性が高い場合の仮定に基づく)。中止・脱落率を最大で 18%と予測したとき、3つの投与順序への割り付け比率を 1:1:1とし、3つのすべての投与を完了する被験者 27 例を確保するためには、被験者数を 33 例とした。</p> <p><b>解析対象集団及び除外されるデータ：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最大の解析対象集団は、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 (標準製剤の投与回数は2回、試験製剤の投与回数は1回) を受けたすべての被験者と定義される。薬物動態に関するプライマリーエンドポイント、ならびに薬物動態及び薬力学的作用に関する補足的なセカンダリーエンドポイントの評価は、最大の解析対象集団に基づいて解析した。10 mg製剤-5 mg製剤-10 mg製剤の投与順序で投与するように割り付けられた被験者1例 (被験者 ID: 101011) は、3回目の投与前に試験を中止したため、最大の解析対象集団には含まれなかった。したがって、最大の解析対象集団には32例を含めた。</li> </ul>		

- 安全性解析対象集団は、無作為割り付けされた被験者のうち、2つの治験薬（標準製剤及び試験製剤）のいずれかの投与を少なくとも1回投与を受けたすべての被験者と定義される。有害事象、ならびに心電図、身体所見、バイタルサイン及び臨床検査を含む安全性評価項目は、安全性解析対象集団に基づいて要約した。安全性解析対象集団には33例を含めた。

#### 統計解析

##### 薬物動態に関するプライマリーエンドポイント

プライマリーエンドポイント（ $AUC_{0-t}$ 及び $C_{max}$ ）は、記述統計量を用いて要約した。

$AUC_{0-t}$ の解析： $AUC_{0-t}$ は、線形台形法を用いて近似した。解析前に $AUC_{0-t}$ を対数変換し、製剤、時期、投与順序及び投与順序内で被験者を固定効果とした分散分析モデルを用いて解析した。分散は製剤に依存するものとした。このモデルを用いて製剤間の差を推定し、推定値を元のスケールに逆変換し、製剤間の比を対応する90%信頼区間とともに提示した。

##### $C_{max}$ の解析及び生物学的同等性の評価：

EMAの生物学的同等性に関するガイドラインの評価方法： $C_{max}$ を対数変換し、 $AUC_{0-t}$ の解析で記述した方法と同じ方法で解析した。 $C_{max}$ の生物学的同等性の許容範囲を決定する際には、このモデルで推定される標準製剤の被験者内標準偏差 [ $s(C_{max}, \text{reference})$ ] を用いた。被験者内変動 [ $CV(C_{max}, \text{reference})$ ] が30%超の場合、EMAのガイドラインにおける方法では(U; L)は $\exp[\pm k \cdot s(C_{max}, \text{reference})]$ である（ここで、Uは許容範囲上限、Lは許容範囲下限、kは0.760で与えられる定数である）。EMAの生物学的同等性に関するガイドラインの評価方法では、 $C_{max}$ の製剤間の比の90%信頼区間が上記の(U; L)の範囲内、点推定値が(0.8; 1.25)の範囲内であり、かつ $AUC_{0-t}$ の製剤間の比の90%信頼区間が、標準的な許容範囲である(0.8; 1.25)の範囲内であれば、両製剤の生物学的同等性が検証される。

FDA生物学的同等性に関するガイドラインの評価方法：FDAが提唱する段階的評価方法（step-by-step approach）に従って、2つのソマプシタン製剤の生物学的同等性を評価した。第1段階では、 $s(C_{max}, \text{reference})$ の決定を行う。 $s(C_{max}, \text{reference})$ が0.294以上の場合、 $((\mu_T - \mu_R)^2 - K \cdot \sigma_{C_{max}, \text{reference}}^2)$ の片側95%信頼区間の上限が0以下である必要があり、かつ $C_{max}$ の製剤間の比の点推定値が(0.8; 1.25)の範囲内であるべきである。ここで、Kは $(\log(1.25)/0.25)^2$ で与えられる定数、 $\mu_T$ 及び $\mu_R$ は、それぞれ試験製剤（ソマプシタン5 mg製剤）及び標準製剤（ソマプシタン10 mg製剤）の対数変換後の $C_{max}$ の平均であり、 $\sigma_{C_{max}, \text{reference}}$ は標準製剤の被験者内分散である。さらに、 $AUC_{0-t}$ の製剤間の比の90%信頼区間が、標準的な許容範囲である(0.8; 1.25)の範囲内であれば、両製剤の生物学的同等性が検証される。

##### 薬物動態及び薬力学的作用に関する補足的なセカンダリーエンドポイント

- 薬物動態及び薬力学的作用に関する補足的なセカンダリーエンドポイントは、記述統計量を用いて要約した。
- 終末相半減期は、 $t_{1/2} = \log(2)/\lambda_z$ として計算した。 $\lambda_z$ は、終末相のデータについて、対数変換後の濃度を応答変数、時間を説明変数とした線形回帰の傾きとして推定した。算出には、推移曲線の最後の部分の利用可能な観測値（直線で近似可能）を使用した。
- $AUC_{0-168h}$ 及びIGF-Iの $AUC_{0-168h}$ は、線形台形法を用いて近似した。 $AUC_{0-\infty}$ は $AUC_{0-t} + AUC_{\text{extrapolated}}$ として計算した。 $AUC_{\text{extrapolated}} = \hat{C}_t / \lambda_z$ とし、ここで、tは定量可能な最終時点、 $\hat{C}_t$ は定量可能な最終時点の濃度の推定値である。クリアランス (CL/F) は用量/ $AUC_{0-168h}$ として計算した。 $AUC_{0-168h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及びIGF-Iの $AUC_{0-168h}$ は、 $AUC_{0-t}$ の解析に用いた分散分析モデルを用いて解析し、推定値（幾何平均の比）は $AUC_{0-t}$ と同様に示した。盲検解除後、 $AUC_{0-168h}$ の解析に対する事前に規定した統計モデルが収束しなかったため、モデルの変更を行った。変更したモデルでは、製剤に依存した分散を許容せず、2つの製剤（5 mg製剤及び10 mg製剤）で等分散を仮定した。

#### 安全性評価



初回投与から事後調査来院 (Day 71) までの有害事象の発現頻度は、記述的な要約統計量 (有害事象を発現した被験者数及び被験者の割合ならびに有害事象の発現件数及び単位時間あたりの発現件数) を用いて評価した。有害事象は、2つの製剤 (ソマブシタン 5 mg 製剤及び 10 mg 製剤)、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別に要約した。有害事象は、投与順序、時期及び被験者別に、重症度、治験薬との因果関係、及び被験者背景に関する情報とともに被験者別に一覧表で示した。

#### 被験者背景：

本試験の被験者のベースライン特性を下表に示す。

被験者の大部分は白人 (31 例、96.9%) であり、男性 (27 例、84.4%) であった。本試験にはヒスパニック/ラテン系の被験者の登録はなかった。平均年齢は 35.1 歳 (範囲：22.0~45.0 歳)、来院 2 における平均 BMI は 22.8 kg/m<sup>2</sup> (範囲：18.4~25.1 kg/m<sup>2</sup>) であった。

子宮摘出術の既往歴を有する被験者が 1 例報告された。スクリーニングにおいて併発疾患を有する被験者は少なく (4 例)、報告された疾患は、器官別大分類「免疫系障害」、「先天性、家族性および遺伝性障害」、「内分泌障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に含まれていた。ジルベール症候群及びチリダニアルルギーの 2つの併発疾患を有する被験者が 1 例 (被験者 ID：101012) 報告された。

スクリーニング来院において併用薬剤を使用していた被験者はいなかった。試験期間中、4 例が併用薬剤の投与を受けた。最も多く使用された併用薬剤は、パラセタモールであり、3 例 (9.4%) が投与を受けた。

平均推算糸球体濾過量は、スクリーニング来院と事後調査来院で同様であり、変化量

は -1.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> であった。このことは、被験者が健康であり、推算糸球体濾過量は治験薬の投与による影響を受けなかったことを示す。

#### 薬物動態及び薬力学的作用の結果：

2つのソマブシタン製剤 (5 mg 製剤及び 10 mg 製剤) を用いて等モルで皮下投与したときの生物学的同等性は検証できず、2つのプライマリーエンドポイントのうち、AUC<sub>0-t</sub> においてのみ生物学的同等性の基準を満たしていた。C<sub>max</sub> については、10 mg 製剤と比較して 5 mg 製剤では 23%低いと推定された。統計解析を用いた生物学的同等性の評価の結果を以下に示す。

- AUC<sub>0-t</sub> について、ソマブシタン 10 mg 製剤に対する 5 mg 製剤の比の推定値に対する 90%信頼区間 [0.95 (0.89; 1.01)] が、生物学的同等性の許容範囲 (0.80; 1.25) 内であったことから、AUC<sub>0-t</sub> 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。
- C<sub>max</sub> を指標とした場合、EMA 及び FDA のガイドラインが推奨するいずれの方法を用いても、2つの製剤は生物学的同等性の基準を満たさなかった。
  - EMA の生物学的同等性に関するガイドラインの評価方法を用いて C<sub>max</sub> を指標とした生物学的同等性を評価した場合：ソマブシタン 10 mg 製剤の被験者内変動 (CV) は 54.30%と推定されたため、許容範囲は (0.70; 1.43) と広くなった。C<sub>max</sub> について、2つの製剤間の比 (5 mg 製剤/10 mg 製剤) の推定値及び 90%信頼区間は 0.77 (0.68; 0.89) であった。点推定値は許容範囲 (0.80; 1.25) 内ではなく、90%信頼区間の下限は広くなった許容範囲 (0.70; 1.43) 内に含まれなかった。C<sub>max</sub> を指標とした 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。
  - FDA の生物学的同等性に関するガイドラインの評価方法を用いて C<sub>max</sub> を指標とした生物学的同等性を評価した場合：ソマブシタン 10 mg 製剤の被験者内の標準偏差は 0.520 と推定された。C<sub>max</sub> について、2つの製剤間の比 (5 mg 製剤/10 mg 製剤) の推定値は 0.77 であり、生物学的同等性の判定基準とする片側 95%信頼区間の上限は -0.04 であった。点推定値は許容範囲 (0.80; 1.25) 内ではなく、C<sub>max</sub> を指標とした 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。

薬物動態に関する補足的なセカンダリーエンドポイントの結果は以下のとおりである。

- $AUC_{0-168h}$  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) であり、0.80~1.25 の範囲内であった。
- $t_{1/2}$  の幾何平均は、5 mg 製剤 (52.7 時間) 及び 10 mg 製剤 (1 回目及び 2 回目の投与で、それぞれ 53.9 時間及び 50.5 時間) で同程度であった。
- $t_{max}$  の中央値は、5 mg 製剤 (10 時間) 及び 10 mg 製剤 (1 回目及び 2 回目の投与いずれにおいても 8 時間) で同程度であった。

薬力学的作用に関する補足的なセカンダリーエンドポイントの結果は以下のとおりである。

- IGF-I 及び IGF-I SD スコアの平均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。
- IGF-I の  $AUC_{0-168h}$  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。
- IGF-I の  $t_{max}$  の中央値は、5 mg 製剤及び 10 mg 製剤 (1 回目及び 2 回目の投与) で同じであった (96 時間)。
- IGF-I の  $C_{max}$  の幾何平均は、5 mg 製剤 (322.1 ng/mL) 及び 10 mg 製剤 (1 回目及び 2 回目の投与で、それぞれ 316.4 ng/mL 及び 323.8 ng/mL) で同様であった。

#### 安全性の結果：

- 試験期間中に 17 例 34 件の有害事象が発現した。有害事象の大部分は軽度に分類され (16 例 30 件)、中等度に分類された有害事象はわずかであった (4 例 4 件)。重度に分類される有害事象を発現した被験者はいなかった。治験責任医師によりソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は 9 例 22 件であり、「なし」と判定された有害事象は 10 例 12 件であった。有害事象の発現時に、ソマプシタン投与の変更を行った被験者はいなかった。試験終了時では、2 例を除くすべての被験者が有害事象から回復した。その後の試験期間中に、これら 2 例が有害事象から回復したことが治験実施医療機関で確認された。
- 最も発現頻度の高かった有害事象 (基本語別、5%以上の被験者で報告された事象) は、「頭痛」 [5 例 8 件 (15.2%) ]、 「背部痛」 [3 例 3 件 (9.1%) ] 及び「嘔吐」 [2 例 2 件 (6.1%) ] であった。
- 有害事象の分布について、2 つの製剤間で明らかな違いはみられず、有害事象の単位時間あたりの発現件数は 5 mg 製剤と 10 mg 製剤で同程度であった。
- 死亡、重篤な有害事象、治験の中止に至った有害事象、ソマプシタンの投与中止に至った有害事象はなかった。本試験では、妊娠、投薬過誤及びテクニカルな苦情 (有害事象としての報告を含む) の報告はなかった。
- 注射部位反応に関連する有害事象 4 件が 2 例でみられた。いずれも軽度で、非重篤であり、ソマプシタンとの因果関係は「なし」と判定された。
  - 「末梢腫脹」 2 件を発現した 1 例 (被験者 ID : 101048) では、5 mg 製剤投与後に 1 件目、10 mg 製剤投与後に 2 件目を発現した。1 件目の有害事象の転帰は「回復」であったが、2 件目の転帰は試験終了時点では「軽快」であった。
  - 他の 1 例 (被験者 ID : 101027) は、10 mg 製剤の 1 回目の投与後に「脂肪組織萎縮症」を発現し、10 mg 製剤の 2 回目の投与後に別の部位で「注射部位萎縮」が認められた。試験終了時における転帰は「軽快」であった。
  - その後の試験期間中に、いずれの被験者とも有害事象の転帰は「回復」となった。

#### 全体の結論：

- 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とき、 $AUC_{0-t}$  を指標とした場合、2 つの製剤は同等性の基準を満たしていたが、 $C_{max}$  を指標とした場合では、同等性の基準を満たしておらず、2 製剤間の生物学的同等性は検証できなかった。等モルで投与したときの  $C_{max}$  は、10 mg 製剤と比較して 5 mg 製剤で約 20%低いと推定された。
- 薬物動態に関する補足的なセカンダリーエンドポイントである  $AUC_{0-168h}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、製剤間の比の推定値は、 $AUC_{0-t}$  と同様であった。

- IGF-I 及び IGF-I SD スコアの平均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。
- 2つの製剤の安全性プロファイルは同様であり、新たな安全性上の問題は確認されなかった。

AUC<sub>0-t</sub>が同様であり、IGF-I プロファイルが同様であったことから、2つの製剤間でみられた C<sub>max</sub> の違いには、臨床的な意味はないと考えられる。したがって、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。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013）及びICH-GCP（必須文書の保管を含む）（2016）を遵守して実施された。