TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
1. 製品開発の根拠 5
1.1. MOD-4023 について 5
1.2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症について 5
1.3. 現行の治療法とその課題 5
1.4. 開発の背景 6
1.5. 臨床開発計画および対面助言の概略 6
2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.1. MOD-4023 の剤型 11
2.2. 生体試料分析法 11
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
3.1. 小児 GHD 患者における PK 特性 12
3.1.1. 日本人と外国人小児 GHD 患者の PK および PD の比較 12
3.2. 薬物相互作用 13
3.3. 用量—反応関係および曝露量—反応関係 13
3.3.1. PK/PD 13
3.4. 小児 GHD に対する用量設定の根拠 13
3.5. 免疫原性 14
3.5.1. 小児試験における ADA の状態 14
3.5.2. 母集団 PK 解析における ADA の状態の影響 14
4. 有効性の概括評価 15
4.1. 有効性の解析方法 15
4.1.1. 有効性の評価項目 15
4.1.2. 統計解析方法 17
4.2. 試験対象集団 17
4.2.1. 被験者の内訳 17
4.2.2. 人口統計学的特性およびベースライン特性 19
4.3. 有効性の結果 19
4.3.1. 12 ヵ月後までの有効性の結果（主要評価期間） 19

4.3.1.1. 主要評価項目：12 ヵ月後の年間成長速度 19
4.3.1.2. 副次評価項目 22
4.3.2. 長期有効性 27
4.3.3. 部分集団における有効性の結果 28
4.3.3.1. ベースラインの人口統計学的特性および疾患重症度別の有効性 28
4.3.3.2. ADA 発現有無による有効性 28
5. 安全性の概括評価 29
5.1. 曝露量および被験者の内訳 29
5.2. 人口統計学的特性および他のベースライン特性 29
5.3. 有害事象 29
5.3.1. 比較的よく見られる有害事象 29
5.3.2. 重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象 31
5.3.3. 特に注目すべき有害事象（AESI：Adverse Event of Special Interest） 33
5.3.3.1. 注射部位反応 33
5.3.3.2. 免疫原性 38
5.4. 臨床検査値の評価 41
5.5. バイタルサイン，心電図および身体的所見 41
6. ベネフィットとリスクに関する結論 41
6.1. 治療の背景 41
6.1.1. 疾患または症状 41
6.1.2. 現行の治療法 41
6.2. ベネフィット 41
6.2.1. 既存治療と成長促進効果が類似している 41
6.2.2. 既存治療と比較して投与に伴う負担が小さい 42
6.3. リスク 42
6.4. ベネフィット・リスク評価 43
6.5. 補遺 43
7. 参考文献 44

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床データパッケージ 9

Table 2. Steady State Somatrogon PK in Pediatric Patients Receiving 0.66 mg/kg/week Somatrogon (N=42) 12
Table 3. CP-4-006 Efficacy Endpoints, Main Study Period 16
Table 4. CP-4-009 Efficacy Endpoints, Main Study Period 16
Table 5. CP-4-004 Annual HV (cm/year) at 12 Months, FAS Population 20
Table 6. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12 Months (ANCOVA Model Using Multiple Imputation with MNAR/FCS Method) Full Analysis Set 20
Table 7. CP-4-009 Summary of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12 Months - Full Analysis Set 21
Table 8. CP-4-004, Change in HT SDS From Screening to 12 Months, FAS Population 23
Table 9. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12 Months (ANCOVA Model Using Multiple Imputation with FCS Method) Full Analysis Set 23
Table 10. CP-4-009 Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12 Months - Full Analysis Set 24
Table 11. CP-4-009 Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising and Swelling - Safety Analysis Set 35
Table 12. CP-4-009 Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising and Swelling - OLE Period - Safety Analysis Set 36

LIST OF FIGURES

Figure 1. CP-4-006, IGF-1 SDS Through 12 Months, FAS Population 26
Figure 2. IGF-1 SDS Based on Observed (Predose) or Modeled (Postdose) Mean Values During the Dosing Interval 27

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
%CV	percent coefficient of variation
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AESI	Adverse Event of Special Interest：特に注目すべき有害事象
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
BM	bone maturation：骨成熟
CHO	Chinese Hamster Ovary：チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent clearance：見かけの全身血清クリアランス
C_{max}	peak concentration：最高血清中濃度
CSR	Clinical Study Report：総括報告書
CTP	carboxy-terminal-peptide：C末端ペプチド
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
GH	growh hormone：成長ホルモン
GHD	growth hormone deficiency：成長ホルモン分泌不全性低身長症
hCG	human Chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hGH	human Growth hormone：ヒト成長ホルモン
HT	height：身長
HT SDS	height standard deviation score：身長標準偏差スコア
HV	height velocity：成長速度
IGF-1	insulin-like growth factor-1：インスリン様成長因子-1
IGFBP-3	insulin-like growth factor-1 binding protein-3：IGF-1結合タンパク質3
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NAb	neutralizing antibodies：中和抗体
OLE	open label extension：非盲検延長試験
PD	pharmacodynamic：薬力学
PEN	個別患者用の使い捨てプレフィルドペン製剤
pGHD	pediatric growth hormone deficiency：小児成長ホルモン分泌不全性低身長症
PK	pharmacokinetics：薬物動態
QC	quality control：品質管理
QOL	quality of life：生活の質
rhGH	recombinant Human growth hormone：遺伝子組換えヒト成長ホルモン
SD	standard deviation：標準偏差
T_{max}	time to first occurrence of peak concentration：C_{max}到達時間
VIAL	シリンジを使用するバイアル製剤

1. 製品開発の根拠

1.1. MOD-4023 について

MOD-4023 は遺伝子組換え技術を用いて CHO 細胞から産生される糖タンパク質であり，hGH のアミノ酸配列の N 末端に hCG の β 鎖から CTP のアミノ酸配列を 1 コピー，同じく C 末端に 2 コピー（連続）を付加したものである。MOD-4023 は，CTP 部位を付加することにより半減期を延長し，週 1 回投与での治療が可能となるよう設計された新規の遺伝子組換え hGH 製剤（GH 製剤）である。

ファイザーと OPKO Health, Inc.（以下，OPKO 社）は，2014 年 12 月に本剤の開発および販売に関する契約を締結した。本契約に基づき，OPKO 社はすべての臨床試験を実施し，ファイザーが承認申請ならびに販売に関する権利を承継する。

1.2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症について

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）は，hGH の分泌不全を原因とする低身長症である。GHD の病因は器質性と特発性に大別されるが，器質性 GHD はおよそ 10%と報告され，大部分は特発性である[1,2]。

GHD の主症状は成長速度の低下を伴う低身長である。その他に骨密度の減少，除脂肪体重の減少および脂肪量の増加が課題となり[3]，GHD は糖尿病のリスク増加に関連することも報告されている[4]。また，低身長を呈する小児では QOL の低下や心理社会的問題を併発すること，標準身長の小児と比べて健康関連 QOL が低いことが報告されており[5,6,7]，日本人 GHD 患者においても同様の報告がある[8]。

本邦における GHD の診断基準は間脳下垂体機能障害に関する調査研究班による「成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き」に示されており，主に低身長と GH 分泌不全を確認することにより診断する[9]。海外の診断基準[10]とは GH 分泌不全を判断するためのカットオフ値に相違があるものの，低身長と GH 分泌不全の存在によって GHD を診断することは共通しており，国内外で著しい違いはない。

本邦における GHD の正確な頻度は不明であるが，6～17 歳の学童 1 万人あたり男児 2.14 人，女児 0.71 人と報告されており，希少な疾患である。また，男女比は特発性 2.2：1，器質性 1.2：1 で，特発性は男児に多いと報告されている [2]。過去に GH 分泌不全の診断基準が国際的に統一されていなかったことから GHD の頻度を直接比較することは困難である[11,12]が，GHD の有病率は，ベルギーでは 1/5600[13]，スコットランドでは 1/4018[14]，米国では少なくとも 1/3480 人と推定され[15]，地域・民族による有病率の著しい違いは報告されていない。

1.3. 現行の治療法とその課題

現在，GHD の標準治療は GH 製剤の皮下注射である [9,10]。日本を含め，自己注射が認められている国においては，患者または保護者が医療機関で指導を受け，自宅で自己投与することが一般的である。GHD 治療の主な目的は身長の増加と成人身長の正常化であり，国内外で相違はない。治療は乳幼児期から開始し，小児期の成長が完了するまで継続する。GH 製剤は GHD の治療に世界で 30 年以上，本邦においても 1988 年から使用されており，その臨床試験ならびに市販後の豊富な使用経験から，有効性および安全性プロファイルは確立されている。GH 製剤によ

る治療は低身長の改善を通じて GHD 患児の QOL も改善することが国内外で報告されており [16,17,18]，GH 製剤による治療の臨床的な意義は明確である。

上述のとおり，GH 治療の意義は確立しているものの，頻回の注射は患者やその保護者・介護者にとって大きな負担である[19,20]。また，日本人小児患者とその家族を対象とした研究においても，調査対象の 7 割が GH 治療の自己注射に負担を感じているとする報告[21]があり，さらに注射を行う家族は，子供に注射に伴う痛みを与えているとの認識があるということも報告されている[22]。これらのことより，頻回の注射を必要とする現行の治療が患者本人および保護者・介護者に与える時間的・労力的・心理的負担は大きいと考えられる。また，GHD の治療において，アドヒアランスと治療成績は相関することが確認されている[23,24]。一方，小児患者において GH 治療のアドヒアランスは良好ではないことが国内外の複数の研究で報告されている [21,25,26]。このように，長期にわたる GHD の治療においてアドヒアランスを良好に維持することは重要であるものの容易ではなく，治療における課題の一つとされている。

1.4. 開発の背景

2020 年 12 月現在，本邦で GHD に対して利用可能な GH 製剤は 5 製品であるが，いずれもその半減期が短いことから 1 週間に 6〜7 回の頻回投与が必要である。上述のとおり，アドヒアランスは現行の治療における問題点とみなされており，その解決策の一つとして投与頻度を低減することができる長期作用型 GH 製剤の開発が挙げられている [19,20,27]。GHD 患者を対象に治療レジメンや注射デバイスに関する嗜好を分析した研究においても，投与頻度は患者が最も重視する因子であることが報告されている[28]。以上のことから，半減期を延長し，投与頻度を低減した GH 製剤は，本邦の GHD 患児および保護者・介護者の時間的・労力的・心理的負荷の軽減，ならびに治療アドヒアランスの向上に資すると考え，本剤の開発に着手するに至った。現在，国内外において小児 GHD に対して承認されている長期作用型 GH 製剤はない。

1.5. 臨床開発計画および対面助言の概略

国内開発の計画にあたり独立行政法人医薬品医療機器総合機構から助言を得るため，20[redacted]年[redacted]月と同年[redacted]月に[redacted]相談および[redacted]相談を実施した。以下に，対面助言の概略を示す。なお，対面助言記録は M1.13 項に添付した。

[redacted]相談［（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，相談申込者：[redacted]（OPKO 社の代理として）］

本対面助言では，以下 3 点について相談を行った。

① [redacted]

② [redacted]

③ [redacted]

各相談事項についての機構の見解を以下に示す。

①
である。一方，
すること。

②
である。また，
である。

③
については，
である。一方
と考える。

相談［20 年 月 日実施，相談申込者：
（OPKO 社の代理として）］

本対面助言では，以下の 4 点について相談を行った。

①

②

③

④

各相談事項についての機構の見解を以下に示す。

①および②
すること。
すること。

③ [redacted]である。

④ [redacted]である。また，[redacted]すること。また，[redacted]すること。

なお，海外第 3 相試験（CP-4-006 試験）の本剤の用量は，海外第 2 相試験（CP-4-004 試験）の結果に基づき 0.66 mg/kg/週と設定した。CP-4-004 試験の結果から，本剤 0.66 mg/kg/週の投与は，ジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に匹敵する IGF-1 値の正常化，年間成長速が認められ，安全性プロファイルも良好であった。従って，CP-4-009 試験においても CP-4-006 試験と同様に用量を 0.66 mg/kg/週に設定した。

上記 2 回の対面助言における機構の見解を踏まえ，国内臨床試験（CP-4-009 試験）のデザインを最終化し，本邦における申請データパッケージを構築した。なお，国内 CP-4-009 試験の全被験者の 2 年以上の成績（主要評価期間で本剤群：本剤投与 2 年以上，ジェノトロピン群：本剤投与 1 年以上）は審査中に提出した。

本製造販売承認申請のための臨床データパッケージを Table 1 に示す。

なお，本剤は 20[redacted]年 [redacted]月に米国，11 月にカナダおよびオーストラリアにおいて小児 GHD の適応症に対する承認申請を行った。また，20[redacted] 年 [redacted] 月以降，欧州他世界各国での申請を行った。本剤は欧米において GHD を適応症としてオーファンドラッグに指定されている。

Table 1.　臨床データパッケージ

開発相	治験実施 計画書番号 （実施地域）	被験者集団 試験の目的	試験デザイン および対照の 種類	被験者数	投与 期間
評価資料					
第 1 相	CP-4-007 （外国）	日本人および外国人成人男性健康被験者 安全性，忍容性，免疫原性，PK，PD	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	42 例（日本人 21 例） MOD-4023（2.5 mg）：12 例 MOD-4023（7.5 mg）：12 例 MOD-4023（15 mg）：12 例 プラセボ：6 例	単回
第 2 相	CP-4-004 （外国）	外国人小児 GHD 患者 安全性，有効性，忍容性，PK，PD，至適用量の選択	非盲検，無作為化，実薬対照，多施設共同	主要評価期間：53 例 MOD-4023（0.25 mg/kg/週）：13 例 MOD-4023（0.48 mg/kg/週）：15 例 MOD-4023（0.66 mg/kg/週）：14 例 ジェノトロピン（0.034 mg/kg/日）：11 例 長期継続投与期間：48 例（すべて MOD-4023）	12 ヵ月 承認まで継続 （データカットオフ日:2019 年 11 月 1 日）
第 3 相	CP-4-006 （外国）	外国人小児 GHD 患者 有効性，安全性，忍容性，ユーザビリティ，ペン型注入器操作	非盲検，無作為化，実薬対象，並行群間比較，多施設共同	主要評価期間：224 例 MOD-4023（0.66 mg/kg/週）：109 例 ジェノトロピン（0.034 mg/kg/日）：115 例 長期継続投与期間：212 例（すべて MOD-4023）	12 ヵ月 承認まで継続 （データカットオフ日:2019 年 11 月 1 日）
第 3 相	CP-4-009 （国内）	日本人小児 GHD 患者 有効性，安全性，忍容性，PK，PD	非盲検，無作為化，実薬対象，並行群間比較，多施設共同	主要評価期間：44 例 MOD-4023（0.66 mg/kg/週）：22 例 ジェノトロピン（0.025 mg/kg/日）：22 例 長期継続投与期間：42 例（すべて MOD-4023）	12 ヵ月 承認まで継続 （主要評価解析データカットオフ日:2020 年 3 月 13 日，OLE 期間追加解析データカットオフ日:2021 年 3 月 22 日）
参考資料					

Table 1.　臨床データパッケージ

開発相	治験実施 計画書番号 （実施地域）	被験者集団 試験の目的	試験デザイン および対照の 種類	被験者数	投与 期間
第 1 相	CP-4-001 （外国）	外国人成人男性健康被験者 安全性，忍容性，PK，免疫原性，IGF-1 および IGFBP-3 濃度	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	24 例	単回
第 1 相	CP-4-011 （外国）	外国人成人男性健康被験者 生物学的同等性，安全性，忍容性，IGF-1 および IGFBP-3 濃度	非盲検，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー	49 例	単回
第 2 相	CP-4-003 （外国）	外国人成人 GHD 患者 安全性，忍容性，PK，PD，至適用量および至適投与頻度の選択	非盲検，並行群間，多施設共同	54 例	最長 14 ヵ月
第 3 相	CP-4-005 （外国）	外国人成人 GHD 患者 有効性，IGF-1 および IGFBP-3 濃度，安全性，忍容性	二重盲検，無作為化，並行群間，プラセボ対照，多施設共同	198 例	投与期 1：26 週間 投与期 2：26 週間 投与期 3：長期非盲検延長
第 3 相	C0311002 （外国）	外国人小児 GHD 患者 治療に伴う負担感，治療経験の比較評価，Dyad Clinical Outcome Assessment 質問票の評価，安全性，忍容性	非盲検，無作為化，クロスオーバー，多施設共同	87 例	24 週間

2. 生物薬剤学に関する概括評価

市販予定の PEN は，VIAL と生物学的に同等である。また，臨床開発プログラムを通じて用いた分析法は MOD-4023 の PK および免疫原性の評価に適していた。

2.1. MOD-4023 の剤型

臨床開発プログラムでは，MOD-4023 の皮下投与用に設計された 2 種類の剤形（PEN および VIAL）を使用した。小児を対象とした試験で使用した PEN は，市販予定のものである。PEN および VIAL の製剤の処方，製造工程および施設に関する開発中の変更については，M2.3.P.2.3「製造工程の開発経緯」の項に示す。

VIAL と PEN が生物学的に同等である結果（CP-4-011 試験）に加え，CP-4-004 試験の OLE 期の被験者のデータから，VIAL から PEN への切り替えの影響に関する有効性および安全性データが得られている。これらのデータから，VIAL から PEN への切り替えが有効性または安全性に及ぼす明らかな影響はないことが示された。

2.2. 生体試料分析法

各臨床試験で MOD-4023 濃度，IGF-1 および IGFBP-3 濃度測定，ならびに免疫原性評価用の生体試料を採取した。MOD-4023 濃度測定において，健康成人を対象とした最初の試験（CP-4-001 試験）では，ELISA 法を用い，その後のすべての試験（CP-4-003，CP-4-004，CP-4-005，CP-4-006，CP-4-007，CP-4-009 および CP-4-011）では，電気化学発光（ECL）法を使用した。IGF-1 および IGFBP-3 は化学発光を利用した固相化酵素標識イムノアッセイ法で測定した。また，血清試料中の ADA および NAb の有無を，それぞれ ECL 法およびセルベースアッセイ法で分析した。

生体試料分析法の詳細については M2.7.1 項で考察し，ADA および NAb の分析法のさらなる詳細については，M5.3 ISI に示す。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ADA の情報を含まない母集団 PK/PD 解析の結果，MOD-4023 の $t_{1/2}$ は既存の連日投与 rhGH 製剤と比較して延長され（約 28 時間），また週 1 回の投与で体内への累積は認められなかった。小児 GHD 患者に対する推奨用量は 0.66 mg/kg/週であり，各種要因による用量調節は不要である。体重以外に臨床的に重要な PK の共変量は特定されなかった。ADA の情報を含んだ母集団 PK 解析の結果，MOD-4023 を投与後 ADA 陽性の小児 GHD 患者では，ADA 陰性の小児 GHD 患者と比較して見かけのクリアランスが 25.8%低下し，それに応じて MOD-4023 濃度が上昇したが，安全性または有効性に対する影響はないと考えられた。MOD-4023 は CYP1A2 または CYP2B6 の誘導作用はなく，CYP3A4 に対しては弱い誘導作用を示した。

MOD-4023 の臨床薬理の包括的な評価を M2.7.2 項に示す。個々の試験に加えて，7 つの母集団 PK 解析および PK/PD 解析を実施した。以下の項では，小児被験者における MOD-4023 の PK/PD 特性を中心に記載する。

3.1. 小児 GHD 患者における PK 特性

第 2 相試験である CP-4-004 試験の小児 GHD 患者（MOD-4023 群合計 42 例）における MOD-4023 の PK を，母集団 PK 解析で評価し，その後 0.66 mg/kg の週 1 回投与の定常状態を想定して，個々の事後推定値を算出した。PK パラメータの推定値を Table 2 に示す。

Table 2. Steady State Somatrogon PK in Pediatric Patients Receiving 0.66 mg/kg/week Somatrogon (N=42)

Parameter		Value
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD Median min - max	690 ± 261 650 140 - 1410
C_{min} (ng/mL)	Mean ± SD Median min - max	3.89 ± 1.76 3.44 1.43 - 10.2
T_{max} (hr)	Median min - max	8 6 - 18
AUC_{ss} (ng•hr/mL)	Mean ± SD Median min - max	21800 ± 6460 20300 6110 - 35000
Accumulation factor	Mean ± SD Median min - max	1.02 ± 0.00378 1.02 1.01 - 1.03
Effective half-life (hr) †	Mean ± SD Median min - max	28.3 ± 1.52 28.5 24.6 - 32.7

†: Effective half-life = $\frac{\dots \ (2)\cdot\tau}{\log(AR)-\log(AR-1)}$, where τ represented the dose interval and AR was accumulation ratio.

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-EQDD-C031c-DP3-853 Table 16.

小児被験者で収集した MOD-4023 濃度データを用いた母集団 PK 解析では，体重以外に臨床的に重要な共変量は特定されなかったため，年齢，性別または人種に基づく用量調節は不要である。

3.1.1. 日本人と外国人小児 GHD 患者の PK および PD の比較

日本人小児 GHD 患者で実施した CP-4-009 試験の PK および PD の結果を外国人小児 GHD 患者で実施した CP-4-004 および CP-4-006 試験の結果と比較した。各試験の試験デザインは M5.3 の各 CSR 参照のこと。

日本人（CP-4-009）および外国人（CP-4-004）の用量漸増時の血清中 MOD-4023 の濃度推移は，48 時間以降ではいずれの用量でも同様であった。一方，48 時間よりも前では採血時間が異なるため直接比較は難しいが，臨床用量である 0.66 mg/kg/週では概ね同様と考えられた。ばらつきはあるものの，日本人と外国人の間に明らかな PK の差はないと考える。

有効性の指標の一つである血清中 IGF-1 SDS は，CP-4-004 試験ではほぼ 0 に達するまで徐々に用量依存的に増加し，その後 12 ヵ月間の投与期間中に IGF-1 SDS が+2 SDS を超えることなく安定化した。CP-4-006 試験では，MOD-4023 およびジェノトロピンの両群で増加し，12 ヵ月間

の投与期間中に IGF-1 SDS が 0 を超えて増加した。CP-4-009 試験でも IGF-1 SDS の中央値はほぼ 0 に達するまで用量依存的に増加し，その後 12 ヵ月間の投与期間中に安定化し，IGF-1 SDS が+2 SDS を超えることなく安定化し，その後 OLE 期間でも継続した。したがって，PD の結果に日本人と外国人の間に明らかな違いは認められなかった。

以上の 3 試験結果を踏まえると，日本人と外国人の間に PK と PD の明らかな差はないと考える（M2.7.2.3.4.4 項）。

3.2. 薬物相互作用

MOD-4023 の消失は，肝代謝酵素や低分子が基質となる腎／肝薬物トランスポーターなどの非異化経路を介さないため，これらの経路を介して消失する併用薬と薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える[29]。したがって，併用薬との臨床薬物相互作用試験は実施していない。ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験では，MOD-4023 は CYP1A2 または CYP2B6 の誘導作用はなく，CYP3A4 に対して弱い誘導作用のみであった（M2.7.2.3.4.6 項）。

3.3. 用量—反応関係および曝露量—反応関係

3.3.1. PK/PD

GHD 患者に対する治療効果は IGF-1 濃度で評価した。MOD-4023 の投与による IGF-1 濃度の増加に関するモデル解析では，成人および小児 GHD 患者を対象とした試験から得られたデータに間接モデルを適用した。そのモデルは Sun ら（1999）が適用したものと同様であった[30]（M5.3 PMAR-1104，M5.3 PMAR-1102，M5.3 PMAR-1121）。

PK/PD 解析では，MOD-4023 と IGF-1 の関係性を明らかにした。本剤週 1 回投与では，IGF-1 SDS の値は IGF-1 濃度の測定時期に依存する。CP-4-004 の IGF-1 のモデリングの結果から，投与後 48～72 時間では IGF-1 SDS のピーク値を，投与後 96 時間では週 1 回の投与間隔での IGF-1 SDS の平均値を良好に推定することができた（M 5.3 PMAR-1104 の補遺）。CP-4-006 試験に参加した被験者の IGF-1 値を推定したところ，IGF-1 SDS の平均値が+2 を超えたのは 1.9%のみであった。CP-4-004 OLE 試験で 4 年間にわたって IGF-1 SDS 値を評価したところ，その値は概ね±2 の目標範囲内に留まっており，CP-4-006 試験と同様の結果であった（詳細は M2.7.2.2.5 項）。

3.4. 小児 GHD に対する用量設定の根拠

第 3 相試験 CP-4-006 試験の用量（0.66 mg/kg/週）は，第 2 相試験 CP-4-004 試験の安全性および有効性の結果に基づいて選択した。この用量では，ジェノトロピンを 0.034 mg/kg/日の用量で連日投与したときと同程度のベネフィット／リスクが認められた。したがって，CP-4-009 試験でも 0.66 mg/kg/週を最高投与量とした。

PK/PD 解析結果は用法・用量選択を裏付けるものであった。$t_{1/2}$ の推定値は週 1 回の投与間隔を裏付けるものであり，CP-4-004/CP-4-004 OLE 試験および CP-4-006 試験における母集団 PK 解析で観察された累積および予測される曝露量の変動も許容可能であることが確認された。PK/PD 解析により，週 1 回の投与間隔で平均 IGF-1 SDS 推奨される評価時期は投与後 4 日（96 時間）であることが確認された。

3.5. 免疫原性

免疫原性検査および検体採取の方法ならびに生物学的分析法については，M5.3 ISI に記載した。CP-4-009 試験での免疫原性の結果については CSR-009 参照のこと。

3.5.1. 小児試験における ADA の状態

小児を対象とした 3 試験の免疫原性の結果を以下に要約する。

CP-4-004 試験（主要評価期間および OLE 期間）

主要評価期間では，MOD-4023 の 0.48 mg/kg/週と 0.66 mg/kg/週投与群の被験者 42 例中 10 例（23.8%）が 6 ヵ月目（26 週目）に，5 例（11.9%）が 12 ヵ月目（52 週目）に ADA 陽性と判定された。0.25 mg/kg/週の投与を受けた被験者に ADA 陽性は認められなかった。また，NAb 陽性患者は認められなかった。

OLE 期間では，MOD-4023 投与群の被験者 48 例中 18 例（37.5%）の被験者が ADA 陽性と判定された。これには主要評価期間で ADA 陽性の判定を受けた 10 例が含まれていた。OLE 期間で初めて ADA 陽性と判定された被験者 8 例中 5 例がジェノトロピンを，3 例が主要評価期間中に MOD-4023 を投与されていた。

CP-4-006 試験（主要評価期間および OLE 期間）

主要評価期間では，MOD-4023 投与群 109 例中 84 例（77.1%）はいずれかの時点で ADA 陽性であった。最初の ADA 陽性結果が得られるまでの期間の中央値は 6 ヵ月であり，84 例中 83 例の被験者で持続的な ADA 陽性が認められた。ADA 陽性は，ほとんどの被験者で投与 6 ヵ月後に最初に認められ，その後おおむね 6 ヵ月以上持続した。

本試験の OLE 期間のデータは限られている。主要評価期間に MOD-4023 を投与された被験者 38 例中 26 例（68.4%）が OLE 期間中に ADA 陽性と判定されたが，全例が主要評価期間で ADA 陽性と判定された被験者であった。

CP-4-009 試験（主要評価期間および OLE 期間）

主要評価期間では，MOD-4023 投与群 22 例中 18 例（81.8%）は主要評価期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。6 ヵ月時点で ADA 陽性を示した 16 例の被験者は，12 ヵ月の主要評価期間終了時まで陽性であった。

OLE期間では，主要評価期間からMOD-4023投与群であった被験者でいずれかの時点でADA陽性を示した被験者は22例中17例（77.3%），ジェノトロピン投与群からMOD-4023投与群に変更した被験者で20例中12例（60.0%）であった。

3.5.2. 母集団 PK 解析における ADA の状態の影響

2 つの母集団 PK 解析において，PK に対する ADA の状態の影響を評価した（PMAR-853 および PMAR-1093）。

PMAR-853 では，小児 GHD 患者（CP-4-004 試験）および成人 GHD 患者（CP-4-003 試験）の MOD-4023 のデータを併合し，一次吸収が遅延する 2 コンパートメントモデルにより PK を特徴づけた。小児データのみを考慮した場合，ADA の状態（陰性または陽性），性別，年齢および CLcr は CL/F に影響を及ぼさなかった。

PMAR-1093 では，ADA の状態の変化により，ADA 陽性の被験者で CL/F が 25.8%減少し，$C_{avg,ss}$ のシミュレーション値は約 45%高かったが，MOD-4023 濃度の増加は，臨床的に重要ではないと考えられた。CP-4-004 試験に組み入れられた小児被験者では用量依存性の副作用は認められなかった（M2.7.2.2.5 項）。

安全性および有効性に対する免疫原性の影響に関する追加の考察をそれぞれ 5.3.3.2 項および 3.5 項に，解析結果のまとめを M5.3 ISI に示す。

4. 有効性の概括評価

小児 GHD 患者における本剤の有効性は，海外第 2 相用量設定試験（CP-4-004 試験），海外第 3 相試験（CP-4-006 試験）および国内第 3 相試験（CP-4-009 試験）の 3 試験で評価した。主要評価項目である投与 12 ヵ月後の年間成長速度について，いずれの試験でも投与群間に差は認められず，3 試験とも同様の傾向であった。副次評価項目についても，両投与群でベースラインと比較した身長 SDS の変化量および身長 SDS などに改善が認められ，骨成熟の変化量についても投与群間に差は認められず，3 試験とも同様の傾向であった。

4.1. 有効性の解析方法

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験の 3 試験において，主な組み入れ基準はほぼ同様であった。いずれの試験も，ジェノトロピンを対照薬とした 12 ヵ月間の主要評価期間と，すべての被験者が本剤の投与を受ける単一群の OLE 期間から構成された。OLE 期間に移行した被験者は，本剤の承認時まで投与を継続できることとした。有効性の評価に関連するこれらの試験の詳細は M2.7.3.1 項に示す。

4.1.1. 有効性の評価項目

3 試験で主な有効性評価項目は同様であり，年間成長速度（cm/年），ベースラインからの身長 SDS の変化量等の成長促進効果，IGF-1 および IGF-1 SDS，IGFBP-3 を含む生化学マーカー，骨成熟を評価した。主要評価期間では，12 ヵ月後の年間成長速度およびベースラインと比較した身長 SDS の変化量，IGF-1 SDS ならびにベースラインと比較した骨成熟の変化量を評価した。その他のデータについては，各試験の CSR に示した。CP-4-006 試験および CP-4-009 試験での主要評価期間の有効性評価項目をそれぞれ Table 3 および Table 4 に示す。

Table 3. CP-4-006 Efficacy Endpoints, Main Study Period

Primary Efficacy Endpoint	Calculation/Derivation
Annual HV in cm/year after 12 months	(Ht at Visit 8 ー Ht at Visit 2)/((Date of Visit 8 ー Date of Visit 2)/365.25)
Secondary Efficacy Endpoints	
Growth Outcomes[a]	
Annualized HV at 6 months	Difference between HT at 6 months and Baseline (calculated as for annual HV after 12 months above)
Change in HT SDS at 6 months[b]	Difference in HT SDS between baseline and Month 6 or Month 12 (derived from the age and gender standards from 2000 CDC Growth Charts)
Change in HT SDS at 12 months[b]	
Change in bone maturation at 12 months[c]	Change in bone age from screening to the 12 month visit relative to the change in chronological age[d]
Biochemical	
Absolute IGF-1 levels across visits	
IGF-1 SDS levels across visits	Derived from Bidlingmaier et al[31]
IGFBP-3 levels across visits	
IGFBP-3 SDS levels across visits	Derived from Friedrich et al[32]
Other Efficacy-Related Endpoints	
QoL (QoLissy total and individual domain scores)	Scored based on the QoLISSY scoring manual, total score = sum of 3 dimensions/3

a. Referred to in CSR as auxology/clinical
b. From Baseline
c. From Screening
d. Results presented in Section 2.7.3.3.2.1.2.3.1 reflect a post-hoc analysis of change in bone maturation from screening. This post-hoc analysis was performed to align the definition of bone maturation with that used in Study CP-4-004.

Table 4. CP-4-009 Efficacy Endpoints, Main Study Period

Primary Efficacy Endpoint
Annual HV in cm/year after 12 months of treatment
Secondary Efficacy Endpoints
• Annualized HV after 6 months of treatment • Change in height SDS at 6 and 12 months, compared to baseline • Change in BM at the end of 12 months, compared to screening BA (calculated as BA/CA)
Biochemical marker endpoints
• Somatrogon and IGF-1 levels per dose level • PK and PD profile following somatrogon administration at escalating doses of 0.25 to 0.66 mg/kg/week separately • Absolute IGF-1 on Day 4 (-1) after somatrogon dosing across study visits (window only applies to Visits 6 to 9) • IGF-1 SDS on Day 4 (-1) after somatrogon dosing across study visits (window only applies to Visits 6 to 9) • IGFBP-3 serum levels during the PK/PD period according to the sub-block schedule

OLE 期間の有効性解析では，主要評価期間から OLE 期間までの年間成長速度（cm/年），骨成熟およびその推移，IGF-1 SDS の推移，ならびにベースラインと比較した身長 SDS の変化量および主要評価期間から OLE 期間までの身長 SDS の推移を評価した。

4.1.2. 統計解析方法

3 試験のいずれも，有効性解析対象集団は FAS とした。CP-4-004 試験では，要約統計量（算術平均値，SD，最小値，下位四分位数，中央値，上位四分位数，最大値，非欠測値の数）を投与群別に算出した。CP-4-006 および CP-4-009 試験では，成長速度および身長 SDS の変化量について ANCOVA モデルを用いて解析した。いずれの試験でも，すべての評価項目について記述統計量を示した（M2.7.3.1.2.3 項）。

CP-4-004 試験では正式な仮説検定を実施しなかった。主要評価期間および OLE 期間での成長促進評価および生化学評価項目は，記述統計量（連続変数については，平均値，SD，下位四分位数，中央値，上位四分位数および範囲，カテゴリー変数については数および割合）を要約した。成長速度については，95% CI を示した。要約は投与群別に行った。OLE 期間第 III 期（OLE 期間に移行後 1 年目）の結果は，無作為割り付けされた投与群ごとに示した。第Ⅳ期以降（第Ⅳ期：OLE 期間に移行後 2～4 年目，第 V 期：本剤の承認時まで継続）については，被験者により治験薬の切り替えのタイミングが異なるため，用量にかかわらず，12 ヵ月ごとにデータを示した。

CP-4-006 試験では，主要評価項目の解析は，ANCOVA により実施した。質的変数およびベースライン時の身長 SDS を含む ANCOVA モデルから，2 つの投与群間の平均値の差の CI を求めた。投与群間の平均値の差（本剤-ジェノトロピン）の両側 95% CI の下限が-1.8cm/年以上であった場合，ジェノトロピン連日投与に対する本剤週 1 回投与の非劣性が結論付けられるものとした。主要評価項目であるジェノトロピンに対する本剤の非劣性が検証された時点で，投与 12 ヵ月後のジェノトロピンに対する本剤の優越性の評価も実施した。本剤とジェノトロピンの HV 差の平均値の両側 95% CI の下限が 0 cm/年以上であった場合，優越性が認められることとした。

CP-4-009 試験では，主要評価項目の解析は，ANCOVA により実施した。質的変数およびベースライン時の身長 SDS を含む ANCOVA モデルから，2 つの投与群間の平均値の差の CI を求めた。

4.2. 試験対象集団

4.2.1. 被験者の内訳

3 試験のいずれも，大部分の被験者が主要評価期間を完了し，OLE 期間に移行した。本 2.5 項に示した本申請のためのデータカットオフ日時点［CP-4-004 試験および CP-4-006 試験：2019 年 11 月 1 日，CP-4-009 試験：2021 年 3 月 22 日（OLE 期間追加解析データカットオフ日）］で，多くの被験者が試験を継続中であった（M2.7.3.3.1 項，M2.7.4.1.2 項）。

CP-4-004 試験

主要評価期間：

56 例が無作為割り付けされ，そのうち 3 例が治験薬投与前に同意を撤回した。53 例が組み入れられ，治験薬の投与を受けた（本剤群：42 例，ジェノトロピン群：11 例）。本剤の 3 群すべておよびジェノトロピン群の治験薬投与期間の中央値は 12 ヵ月（52 週間）であった。

OLE 期間：

第 III 期には 48 例が移行し，そのうち 2 例が治験を中止した。第 IV 期には 44 例が移行し，そのうち 1 例が 2 年目に追跡不能となり，2 例が 3 年目に試験を中止し，1 例が 4 年目に有害事象のため試験を中止した。

OLE 期間に移行した 48 例のうち，41 例が 48 ヵ月以上，33 例が 60 ヵ月以上の治験薬投与を受けた。第 V 期に移行した 40 例のうち，35 例は 12 ヵ月間の治験薬投与を受けた。OLE 期間中，37 例が本剤（0.66 mg/kg/週）の投与を最長 5 年間受けた。第 V 期の 1 年目で 5 例が治験を中止した（被験者による中止：4 例，有害事象による中止：1 例）。第 V 期の 2 年目に移行したのは 35 例であった。

CP-4-006 試験

主要評価期間：

228 例が無作為割り付けされ，そのうち 4 例は治験薬の投与を受けなかった（親／保護者または被験者による中止：3 例，Day 1 前に追跡不能：1 例）。224 例が組み入れられ，治験薬の投与を 1 回以上受けた（本剤群：109 例，ジェノトロピン群：115 例）。222 例（99.1%）が 12 ヵ月間の主要評価期間を完了し［本剤群：108 例（99.1%），ジェノトロピン群：114 例（99.1%）］，2 例（0.9%）は治験を中止した（有害事象による中止：本剤群 1 例，親／保護者または被験者による中止：ジェノトロピン群 1 例）。本剤群およびジェノトロピン群の治験薬投与期間の中央値は，それぞれ 52 週間および 51 週間であった。本剤が減量された被験者は 12 例（11.0%）であった。

OLE 期間：

212 例が OLE 期間に移行した（本剤群：104 例，ジェノトロピン群：108 例）。OLE 期間で治験を中止した被験者 7 例のうち，5 例は有害事象，2 例は親／保護者または被験者による中止であった。

データカットオフ日時点で，OLE 期間での治験薬投与期間の中央値は 25 週間であった。本剤が減量された被験者は 18 例（8.5%）であった。データカットオフ日時点で 205 例が継続中であった。

CP-4-009 試験

主要評価期間：

日本国内で計 44 例（男児 21 例，女児 23 例）が無作為割り付けされ，本剤（22 例）またはジェノトロピン（22 例）を投与した。主要評価期間中 1 例が中止し，その理由は有害事象（ジェノトロピン群）であった。

OLE 期間：

主要評価期間を完了した 43 例中 42 例が OLE 期間に移行した。OLE 期間追加解析データカットオフ日時点で 41 例が本剤投与を継続中であった。OLE 期間で治験を中止した 1 例は親／保護者または被験者による中止であった。

4.2.2. 人口統計学的特性およびベースライン特性

3 試験のいずれも，人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性は投与群間で均衡がとれていた。CP-4-009 試験では，本剤群よりもジェノトロピン群の方で 7 歳超の被験者の割合が高く，平均年齢も若干高かった。それに伴い，身長と体重についても，ジェノトロピン群での数値が本剤群をわずかに上回っていた（M2.7.3.3.1 項）。

4.3. 有効性の結果

3 試験の主要評価期間の有効性と OLE 期間の長期有効性の結果を示す。

4.3.1. 12 ヵ月後までの有効性の結果（主要評価期間）

主要評価項目について，いずれの試験でも投与群間に差は認められず，3 試験とも同様の傾向であった。副次評価項目についても，両投与群でベースラインと比較した身長 SDS の変化量および身長 SDS などに改善が認められ，骨成熟の変化量についても投与群間に差は認められず，3 試験とも同様の傾向であった（M2.7.3.3.2.1 項）。

4.3.1.1. 主要評価項目：12 ヵ月後の年間成長速度

CP-4-004 試験では，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与により，ジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に相当する 12 ヵ月後の年間成長速度が示された。CP-4-006 試験では，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与による 12 ヵ月後の年間成長速度がジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に対して非劣性であることが示された。さらに CP-4-009 試験でも，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与により，ジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当する 12 ヵ月後の年間成長速度が示された。

CP-4-004 試験

本剤のいずれの用量においても週 1 回投与の 12 ヵ月後の年間成長速度は，ジェノトロピン 0.034 mg/kg 連日投与と同程度であった（Table 5）。本剤の用量に依存して，成長速度が増加したが，用量間の差は顕著ではなかった。本剤の各投与群の 95% CI はジェノトロピン群の 95% CI と重複しており，0.66 mg/kg/週群が最も近い平均値を示した。

Table 5. CP-4-004 Annual HV (cm/year) at 12 Months, FAS Population

	Somatrogon 0.25 mg/kg/wk N=13	Somatrogon 0.48 mg/kg/wk N=15	Somatrogon 0.66 mg/kg/wk N=14[a]	Genotropin 0.034 mg/kg/day N=11
N	13	15	14	11
Mean (cm/year)	10.4	11.0	11.4	12.5
95% CI of Mean	(8.9, 12.0)	(9.7, 12.2)	(9.2, 13.7)	(11.0, 13.9)
SD	2.6	2.3	3.9	2.1
Range (cm/year)	(6.2, 14.4)	(6.5, 14.5)	(5.0, 18.3)	(9.2, 16.0)

a. Includes one subject who was wrongly included in the study; the subject was diagnosed with psychosocial dwarfism (exclusionary condition) following study completion.
Source: CTD 2.7.3 Table 16

CP-4-006 試験

本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与による 12 ヵ月後の年間成長速度はジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に対して非劣性であることが示され，主要目的が達成された。

成長速度の最小二乗平均の差の両側 95% CI の下限値は，事前に規定した非劣性マージンである -1.8 cm/年を上回った（Table 6）。

Table 6. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12 Months (ANCOVA Model Using Multiple Imputation with MNAR/FCS Method) Full Analysis Set

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Treatment Mean Difference
Annual Height Velocity at 12 Months (cm/year)			
ANCOVA [a]			
LS Means Estimate [b]	10.10	9.78	0.33
95% CI [c]			-0.24 ,0.89
Observed			
N	108	113	
Mean (SD)	10.18 (2.42)	9.68 (2.46)	
Median	9.66	9.21	
Range (min, max)	4.57, 17.80	4.90, 17.60	

Table 6. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12 Months (ANCOVA Model Using Multiple Imputation with MNAR/FCS Method) Full Analysis Set

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Treatment Mean Difference

[a] Results based on an analysis of covariance (ANCOVA) model with classification terms for treatment, age group, gender, peak GH levels,
and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/yr.
[b] The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon – Genotropin.
[c] Non-inferiority will be concluded if the lower bound of the two-sided 95% CI is >= -1.8.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18JUN2020 (16:39) Source Data: 16.2.6.3.1 Output
File: ./c0311009/C0311009 CSR/advs s006c Date of Generation: 18JUN2020 (16:49)
Table 14.2.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.
Source: CTD 2.7.3 Table 17

投与 12 ヵ月後の年間成長速度に関する追加の感度分析の結果は，主解析の結果とおおむね一致しており，主解析の頑健性が裏付けられた。部分集団解析の結果も概して一致していた（M2.7.3.3.3 項）。

CP-4-009 試験

本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与による 12 ヵ月後の年間成長速度がジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与と比較可能であることが示され，主要目的が達成された。

投与 12 ヵ月後の成長速度の ANCOVA モデルによる最小二乗平均は，ジェノトロピン群（7.87 cm/年）と比較して本剤群（9.65 cm/年）で高かった。成長速度（cm/年）の最小二乗平均の差は両投与群間で 1.79 cm/年であった［両側 95% CI（0.97, 2.61）］。点推定値である 1.79 cm/年は，事前に規定したマージンである-1.8 cm/年を上回った（Table 7）。

Table 7. CP-4-009 Summary of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12 Months - Full Analysis Set

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)	Treatment Mean Difference
Annual Height Velocity at 12 Months (cm/year)			
ANCOVA [a]			
LS Means Estimates [b, c]	9.654	7.868	1.786
95% CI			0.966, 2.605

Table 7. CP-4-009 Summary of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12 Months - Full Analysis Set

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)	Treatment Mean Difference
Observed			
N	22	21	
Mean (SD)	9.780 (1.5940)	7.779 (1.1411)	
Median	9.765	7.670	
Range (min, max)	6.52, 12.25	6.33, 10.16	

[a] Results based on an analysis of covariance (ANCOVA) model with classification terms for treatment and gender. Baseline height SDS and peak GH included as covariates.
For the peak GH of the covariate, the value of GHRP-2 test was not used.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with MNAR/FCS Method.
The delta-adjusted pattern imputation is applied: the imputed value in the somatrogon group will be reduced by 1.8 cm/yr.
[b] The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.
[c] Comparability will be concluded if the point estimate of the LS mean treatment difference is >= -1.8.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JUN2020 (15:51) Source Data: Table 16.2.6.3.1 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/advs_s006 Date of Generation: 10JUN2020 (16:12)
Table 14.2.1.1 is for Pfizer internal use.
Source: CTD 2.7.3 Table 18

投与 12 ヵ月後の年間成長速度に関する追加の感度分析の結果は，主解析の結果とおおむね一致していた。

4.3.1.2. 副次評価項目

4.3.1.2.1. ベースラインと比較した 12 ヵ月後の身長 SDS の変化量

CP-4-004 試験では，身長 SDS の変化量は各来院時に改善し，本剤投与のうち特に 0.66 mg/kg/週群とジェノトロピン群で同程度であった。CP-4-006 試験および CP-4-009 試験でも，身長 SDS の変化量は各来院時に改善し，12 ヵ月後の改善は本剤群とジェノトロピン群で同程度であった。いずれの試験でも両投与群で改善が認められ，3 試験とも同様の傾向であった。

CP-4-004 試験

12 ヵ月後の身長 SDS の平均変化量は本剤のすべての投与群で改善され，0.66 mg/kg/週群での値がジェノトロピン群と最も近かった（Table 8）。

Table 8. CP-4-004, Change in HT SDS From Screening to 12 Months, FAS Population

	Somatrogon			Genotropin
	0.25 mg/kg/wk N=13	0.48 mg/kg/wk N=15	0.66 mg/kg/wk[a] N=14	0.034 mg/kg/day N=11
N	13	15	14	11
Mean	1.09	1.19	1.35	1.51
SD	0.53	0.49	0.69	0.47
Range	(0.32, 2.15)	(0.28, 2.05)	(0.06, 2.47)	(0.82, 2.38)

a. Lower level of height range attributable to Subject 08003, who was wrongly included in the study. The subject was diagnosed with psychosocial dwarfism (exclusionary condition) following study completion.
Source: CTD 2.7.3 Table 19

CP-4-006 試験

ベースラインと比較した 12 ヵ月後の身長 SDS の変化量は両投与群で同程度の改善を示した（Table 9）。身長 SDS は各来院時に経時的改善を示し，12 ヵ月後の時点では本剤群とジェノトロピン群で同程度の改善であった。

Table 9. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12 Months (ANCOVA Model Using Multiple Imputation with FCS Method) Full Analysis Set

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Treatment Mean Difference
Change in Height SDS at 12 Months			
ANCOVA [a]			
LS Means Estimate [b]	0.92	0.87	0.05
95% CI			-0.06, 0.16
Observed Change			
N	108	113	
Mean (SD)	0.93 (0.55)	0.84 (0.51)	
Median	0.81	0.73	
Range (min, max)	0.15, 3.92	0.03, 2.60	

Table 9. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12 Months (ANCOVA Model Using Multiple Imputation with FCS Method) Full Analysis Set

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Treatment Mean Difference

[a] Results based on an analysis of covariance (ANCOVA) model with classification terms for treatment, age group, gender, peak GH levels,
and region. Baseline height SDS included as a covariate.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method.
[b] The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18JUN2020 (16:39) Source Data: 16.2.6.3.1 Output
File: ./c0311009/C0311009_CSR/advs_s003f_qc Date of Generation: 08JUL2020 (06:52)
Table 14.2.2.1 is for Pfizer internal use.
Source: CTD 2.7.3 Table 20

CP-4-009 試験

ベースラインと比較した 12 ヵ月後の身長 SDS の変化量は両投与群で改善を示した。身長 SDS は各来院時に経時的改善を示し，12 ヵ月後の時点では本剤群でジェノトロピン群よりも大きな改善が認められた（Table 10）。

Table 10. CP-4-009 Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12 Months - Full Analysis Set

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)	Treatment Mean Difference
Change in Height SDS at 12 Months			
ANCOVA [a]			
LS Means Estimates [b]	0.939	0.523	0.417
95% CI			0.226, 0.607
Observed			
N	22	21	
Mean (SD)	0.970 (0.4061)	0.495 (0.2313)	
Median	0.974	0.452	
Range (min, max)	0.28, 1.69	0.18, 0.99	

Table 10. CP-4-009 Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12 Months - Full Analysis Set

End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)	Treatment Mean Difference

[a] Results based on an analysis of covariance (ANCOVA) model with classification terms for treatment and gender. Baseline height SDS and peak GH included as covariates.
For the peak GH of the covariate, the value of GHRP-2 test was not used.
Missing data is imputed by multiple imputation using SAS PROC MI with FCS Method.
[b] The treatment mean difference will be calculated as Somatrogon - Genotropin.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 10JUN2020 (15:51) Source Data: Table 16.2.6.3.1 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/advs_s003 Date of Generation: 10JUN2020 (16:09)
Table 14.2.2.2 is for Pfizer internal use.
Source: CTD 2.7.3 Table 21

身長 SDS の最小二乗平均は，本剤群（0.94）でジェノトロピン群（0.52）よりも高く，平均値の差は両投与群間で 0.42 であった。

4.3.1.2.2. IGF-1 SDS

CP-4-004 試験では，IGF-1 SDS 値はすべての投与群で徐々に 0 に近づき，その後 12 ヵ月間の主要評価期間をとおして目標範囲内（±2 SDS）に維持された。CP-4-006 試験では，本剤群の IGF-1 SDS 値はベースラインの 1 ヵ月後の時点で 0 に近づき，12 ヵ月後まで目標範囲内に維持されたが，ジェノトロピン群の IGF-1 SDS 値はベースライン後のすべての来院時でほぼ 0 のままであった。CP-4-009 試験では，本剤群の IGF-1 SDS 値はベースラインの 2 週間後の時点で 0 に近づき，12 ヵ月後まで 0 を超えて維持された。ジェノトロピン群の IGF-1 SDS 値は 0 未満であったが，ベースライン後は 0 に近づいた。いずれの試験でも両投与群で改善が認められ，3 試験とも同様の傾向であった。

CP-4-004 試験

本剤群の IGF-1 SDS 値は用量依存的に 0 に近づき，その後主要評価期間中は安定した（CSR Table 25）。12 ヵ月後の平均 IGF-1 SDS 値は，本剤の 0.25 mg/kg/週群，0.48 mg/kg/週群および 0.66 mg/kg/週群でそれぞれ-0.458（範囲：-2.9～1.4），-0.029（範囲：-2.6～1.5）および 0.358（範囲：-1.2～1.3）であり，ジェノトロピン群で-0.015（範囲：-3.6～1.5）であった。

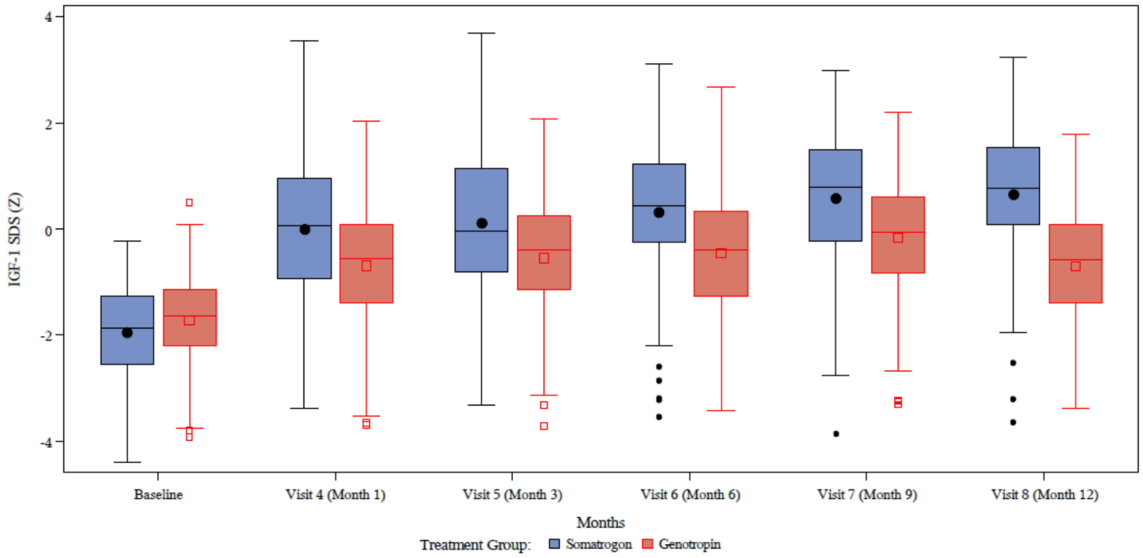
CP-4-006 試験

本剤群の平均 IGF-1 SDS 値はベースラインから 1 ヵ月後には 0 に近づき，12 ヵ月まで 0 を上回った（Figure 1）。ジェノトロピン群の平均 IGF-1 SDS 値は，ベースライン後のすべての来院時でほぼ 0 であった（範囲：-0.69 SDS～-0.16 SDS）。

ジェノトロピンは連日投与であり IGF-1 はいずれの来院時点でも測定可能であるが，本剤は週 1 回投与であり来院のタイミングにより投与時刻から検体採取までの間隔が乖離するため，投与群間での IGF-1 濃度の比較および解釈が困難である。このため両投与群間での IGF-1 の結果を

解釈できるように，投与間隔内の平均 IGF-1 SDS を推定する事後解析を実施した（PMAR EQDD C031b-DP4-1121-PKPD-SUPPLEMENT）。よって本試験では，IGF-1 および IGF-1 SDS 値の結果を実測値およびモデルによって得られた値の両方で示した。

Figure 1. CP-4-006, IGF-1 SDS Through 12 Months, FAS Population



N											
Baseline		**Visit 4**		**Visit 5**		**Visit 6**		**Visit7**		**Visit 8**	
109	115	107	115	109	113	107	113	108	113	107	110

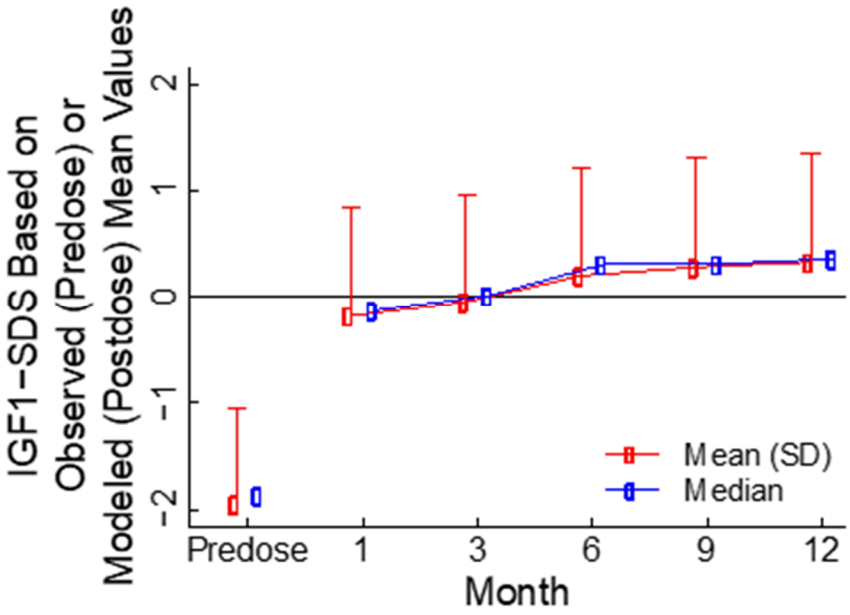
Note: The closed circles inside boxes are means, lines inside boxes are medians. The ends of each box represent lower and upper quartiles, and bars at the ends of the whiskers represent lower and upper extremes. The individual data points outside the boxes are outliers.
Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the start of study drug.
Source: CTD 2.7.3 Figure 9

IGF-1 SDS の事後解析（本剤群のみ）

本剤群の IGF-1 および IGF-1 SDS 値は，1 週平均の IGF-1 濃度推定値の post-hoc モデリングにより算出した。

投与 96 時間後の IGF-1 SDS のシミュレーションから，投与間隔内の平均 IGF-1 SDS の推定値を評価した。投与間隔内の平均 IGF-1 SDS の平均値および中央値は，試験開始後の 6 ヵ月間では徐々に上昇し，6 ヵ月後から 12 ヵ月後までは安定していた（Figure 2）（M2.7.2.5 項，M2.7.3.3.2 項）。

Figure 2. IGF-1 SDS Based on Observed (Predose) or Modeled (Postdose) Mean Values During the Dosing Interval



Mean, SD (red) and median (blue) values for observed (predose) or modeled (postdose) mean during the dosing interval IGF-1 SDS values as a function of Visit.
Source: CTD 2.7.3 Figure 10

CP-4-009 試験

本剤群の IGF-1 SDS 値は，ベースラインの 2 週間後の時点で 0 に近づき（0.25 mg/kg/週群で 0.07），12 ヵ月後まで 0 を超えた（0.66 mg/kg/週群で 1.50）。ジェノトロピン群の IGF-1 SDS 値は 0 未満であったが，ベースライン後は 0 に近づいた（範囲：-0.59～-0.25）。

4.3.1.2.3. 骨成熟

CP-4-004 試験では 12 ヵ月後の骨成熟の変化量を「骨年齢の変化」／「暦年齢の変化」として算出した。CP-4-006 試験では 12 ヵ月後の骨成熟の変化量を「骨年齢の変化」／「暦年齢の変化」，および 12 ヵ月時点の「骨年齢」／「暦年齢」とベースラインの「骨年齢」／「暦年齢」との差で算出した。CP-4-009 試験では 12 ヵ月後の骨成熟の変化量を 12 ヵ月時点の「骨年齢」／「暦年齢」とベースラインの「骨年齢」／「暦年齢」との差で算出した。いずれの試験も 12 ヵ月後の骨成熟の変化量について投与群間に差は認められず，3 試験とも同様の傾向であった。

4.3.2. 長期有効性

3 試験で OLE 期間中に収集したデータにより，本剤の長期有効性を評価した。OLE 期間では，すべての被験者が本剤の投与を受けた（M2.7.3.3.2.2 項）。

CP-4-004 試験の OLE 期間では，年間成長速度，ベースラインと比較した身長 SDS の変化量および身長 SDS などの成長に関する臨床パラメータに持続的な改善が認められた。OLE 期間には

身長 SDS が 0 に近づく傾向が認められ，本剤投与後に目標範囲内（±2 SDS）の値となることが示された。IGF-1 SDS は主要評価期間に 0 に近づき，OLE 期間をとおして目標範囲内（±2 SDS）に維持された。

CP-4-006 試験の OLE 期間では，年間成長速度，ベースラインと比較した身長 SDS の変化量および身長 SDS などの成長に関する臨床的パラメータに持続的な改善が認められ，データカットオフ日時点まで，IGF-1 SDS が目標範囲内に維持された。

CP-4-009 試験の OLE 期間では，年間成長速度はベースラインから本剤を継続投与した被験者で減少が認められたものの，身長 SDS の変化量はいずれの群でも増加しており，成長促進効果は持続していた。また，骨成熟の変化量は一定水準で推移し，IGF-1 SDS 値は引き続き目標範囲内に維持されていた。

以上のとおり，いずれの試験でも OLE 期間への移行後も成長促進効果に関する改善は維持され，3 試験とも同様の傾向であった。

なお，いずれの試験においても，データカットオフ日時点で最終身長に達した被験者はいなかった。

4.3.3. 部分集団における有効性の結果

CP-4-006 試験および CP-4-009 試験での部分集団解析結果を示す。CP-4-004 試験では部分集団解析を実施しなかった（M2.7.3.3.3 項）。

4.3.3.1. ベースラインの人口統計学的特性および疾患重症度別の有効性

CP-4-006 試験

年齢群，性別，人種，民族，GH 頂値，地域，ADA 発現有無について，部分集団解析を実施したところ，有効性の主要評価項目の解析結果とおおむね一致した。

CP-4-009 試験

性別による部分集団解析を実施したところ，有効性の副次評価項目の解析結果とおおむね一致した。

4.3.3.2. ADA 発現有無による有効性

各試験の主要評価期間での本剤群の ADA 発現について，CP-4-004 試験では 42 例中 10 例（23.8%），CP-4-006 試験では 109 例中 84 例（77.1%），CP-4-009 試験では 22 例中 18 例（81.8%）で認められた。なお，CP-4-009 試験の OLE 期間では，本剤投与 42 例中 29 例（69.0%）で ADA 発現が認められた［主要評価期間で本剤に無作為割り付けされた被験者：22 例中 17 例（77.3%），主要評価期間でジェノトロピンに無作為割り付けされた被験者：20 例中 12 例（60.0%）］。

ADA は多くの被験者で投与 6 ヵ月後に初めて検出可能となり，その後おおむね 6 ヵ月以上 ADA 陽性が持続した。

いずれの試験でも，本剤群の ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の全般的な臨床所見については，おおむね同様であった。本剤に対する ADA 発現は，IGF-1 濃度または成長の正常化に関して，本剤の有効性を減少させるものではないことが示唆された。全体として，本剤の有効性を妨げる免疫原性は認められなかった。

ADA 発現有無による本剤の有効性の詳細な解析は Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）（CP-4-004 試験および CP-4-006 試験）および CSR CP-4-009 OLE 12.3.1.3.2.1 項（CP-4-009 試験）に示した。

5. 安全性の概括評価

小児 GHD 患者における本剤の安全性は，海外第 2 相用量設定試験（CP-4-004 試験），海外第 3 相試験（CP-4-006 試験）および国内第 3 相試験（CP-4-009 試験）の 3 試験で評価した。3 試験のいずれにおいても，本剤週 1 回投与とジェノトロピン連日投与を比較した際の有害事象の発現頻度および発現傾向，臨床検査値およびバイタルサインの変動などの安全性評価項目に顕著な違いは認められず，3 試験間で比較した際もおおむね同様の傾向が認められた。本剤の推奨用量である 0.66 mg/kg 週 1 回投与の安全性，忍容性は良好であった。

5.1. 曝露量および被験者の内訳

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および両試験の OLE 期間全体での本剤の総曝露は，製剤の種類にかかわらず，データカットオフ日時点で 476.8 人年であった。投与期間の中央値は約 60 週間（約 15 ヵ月）であった（M2.7.4.1.2 項）。

被験者の内訳に関する情報を 4.2.1 項に示す。

5.2. 人口統計学的特性および他のベースライン特性

人口統計学的特性およびベースライン特性を 4.2.2 項に示す。

5.3. 有害事象

3 試験のいずれも，本剤週 1 回投与とジェノトロピン連日投与を比較した際の有害事象の発現頻度および発現傾向，臨床検査値およびバイタルサインの変動などの安全性評価項目に顕著な違いは認められず，3 試験間で比較した際もおおむね同様の傾向が認められた（M2.7.4.2.1 項）。

5.3.1. 比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象について，3 試験のいずれも投与群間での発現頻度，発現傾向に顕著な違いは認められず，3 試験間で比較した際もおおむね同様の結果が認められた。

CP-4-004 試験

主要評価期間：

本剤群で 5%以上の発現が認められた有害事象は，貧血，気道感染，頭痛，甲状腺機能低下症，発熱，気管支炎，上咽頭炎，ウイルス性気道感染および水痘であった。ジェノトロピン群では被験者数が少なく，いずれの有害事象の発現頻度も 5%以上であった。

貧血および頭痛の発現頻度はジェノトロピン群よりも本剤群で高く，一方，気道感染，気管支炎および上咽頭炎の発現頻度は本剤投与群よりもジェノトロピン群で高かった。

ほとんどの被験者（本剤群：71.4%，ジェノトロピン群：72.7%）に軽度または中等度の有害事象が 1 件以上認められた。本剤群の 2 例に重度の有害事象が認められた。

OLE 期間：

5%以上の発現が認められた有害事象は，上気道感染，気管支炎，上咽頭炎，鼻炎，水痘，耳感染，肺炎，扁桃炎，ウイルス感染，ウイルス性上気道感染，嘔吐，関節痛，発熱，頭痛およびアレルギー性鼻炎であった。

有害事象の多くは軽度（35.4%）または中等度（41.7%）であり，ほとんどは治験薬と関連なしと判断された。

CP-4-006 試験

主要評価期間：

いずれかの投与群で 5%以上の発現が認められた有害事象は，注射部位疼痛，上咽頭炎，頭痛，発熱，咳嗽，注射部位紅斑，嘔吐，気管支炎，関節痛，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，貧血，咽頭炎，甲状腺機能低下症，中耳炎，耳痛，口腔咽頭痛，鼻炎，節足動物咬傷，注射部位そう痒感，上腹部痛および扁桃炎であった。本剤群でジェノトロピン群よりも発現頻度が 5%以上高かった有害事象は，注射部位紅斑，注射部位疼痛および注射部位そう痒感であった。

本剤群およびジェノトロピン群で認められた有害事象の多くは軽度（それぞれ 54.1%および 60%）から中等度（それぞれ 24.8%および 19.1%）であった。重度の有害事象の発現頻度は本剤群 8.3%，ジェノトロピン群 5.2%であった。この発現頻度の差は，重度の注射部位疼痛の発現頻度がジェノトロピン群：2.6%（3 例）よりも，本剤群：4.6%（5 例）で高かったことが一因であった。重度の注射部位疼痛はすべて治験薬と関連ありと判断された。他の重度の事象の発現頻度はいずれも 1%未満であった。本試験では，被験者が患者日誌に疼痛評価 4 以上と記録した場合，注射部位疼痛として報告することとした。

OLE 期間：

5%以上の発現が認められた有害事象は，注射部位疼痛，上咽頭炎，発熱および頭痛であった。注射部位疼痛（22.6%）は，主要評価期間の両投与群（本剤群 11.5%，ジェノトロピン群 33.3%）で最も多く認められた。

CP-4-009 試験

主要評価期間：

10%以上の発現が認められた有害事象は，上咽頭炎，注射部位疼痛，インフルエンザ，咽頭炎，発熱，結膜炎，胃腸炎および気管支炎であった。上咽頭炎，注射部位疼痛，発熱，胃腸炎および気管支炎の発現頻度は，本剤群の方がジェノトロピン群よりも高く，咽頭炎および結膜炎の

発現頻度は，ジェノトロピン群の方が本剤群よりも高かった。これらの有害事象の多くは軽度から中等度であった。

OLE 期間：

10%以上の発現が認められた有害事象（以下，主要評価期間で本剤群であった被験者，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者の順に発現例数および割合を記載）は，注射部位疼痛［11 例（50.0%），12 例（60.0%）］，上咽頭炎［7 例（31.8%），11 例（55.0%）］，胃腸炎［2 例（9.1%），4 例（20.0%）］，インフルエンザ［3 例（13.6%），2 例（10.0%）］，頭痛［2 例（9.1%），3 例（15.0%）］であった。これらの有害事象のほとんどは軽度から中等度であった。

5.3.2. 重篤な有害事象およびその他の重要な有害事象

3 試験のいずれも，重篤な有害事象の発現頻度は低く，個別で発現した事象はあったものの 3 試験のいずれも特定の事象の発現傾向は認められなかった。3 試験のいずれも，各試験のデータカットオフ日時点（CP-4-009 試験では OLE 期間追加解析データカットオフ日時点）で死亡は認められなかった。

CP-4-004 試験

主要評価期間：

重篤な有害事象は認められなかった。また，治験薬の中断，減量または投与中止に至った有害事象は認められなかった。

OLE 期間：

第 III 期および第 IV 期にて，48 例のうち 3 例（6.3%）に重篤な有害事象が認められ，その内訳は胃障害，甲状腺膿瘍，側弯症であった。胃障害，甲状腺膿瘍は治験薬と関連なしと判断された。側弯症は，治験担当医師により予測不可能で治験薬とおそらく関連ありと判断された一方で，治験依頼者により予測不可能で治験薬と関連なしと判断された。

4 例（8.3%）が有害事象により治験薬を減量した。そのうち 2 例は IGF-1 増加によるためで，1 例は第 IV 期，1 例は第 V 期に減量した。また，側弯症および後天性竜骨胸によりそれぞれ 1 例が減量した。治験薬の減量に至ったすべての有害事象は，治験薬と関連があるかもしれないまたは関連ありと判断された。

2 例（4.2%）が有害事象により治験薬を中断し，治験の中止に至った。そのうち 1 例は治験薬を中断した後，第 V 期に骨端症のため治験を中止した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。もう 1 例は治験薬の減量の後，第 IV 期に重篤な有害事象である側弯症により治験を中止した。

CP-4-006 試験

主要評価期間：

重篤な有害事象の発現頻度は低く（2.2%，5/224 例），本剤群（2.8%，3/109 例）とジェノトロピン群（1.7%，2/115 例）で同程度であった。本剤群では胃腸炎，慢性扁桃炎および肺炎が 1 例ずつに認められ，ジェノトロピン群では扁桃炎および尿管結石症が 1 例ずつに認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の中断に至った有害事象の発現頻度は低く（2.2%，5/224 例），本剤群（2.8%，3/109 例）とジェノトロピン群（1.7%，2/115 例）で同程度であった。いずれの事象も軽度から中等度であり回復した。本剤群で発現した滑膜炎のみが治験薬と関連があるかもしれないと判断された。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

本剤群の 1 例が，注射部位紅斑および注射部位硬結のため治験薬の投与を中止した。いずれの事象も非重篤で中等度であり，無治療で消失し，治験薬と関連ありと判断された。ジェノトロピン群では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

OLE 期間：

重篤な有害事象の発現頻度は 3.3%（7 例）であり，計 10 件の事象が認められた。主要評価期間で本剤群であった被験者では虫垂炎，憩室炎，腹膜炎，レンサ球菌性咽頭炎，肺炎，副腎機能不全，川崎病が認められ，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者ではリンパ節炎，非感染性唾液腺炎および虫垂炎が認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至る重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の減量または中断に至った有害事象の発現頻度は 1.4%（3 例）であり，主要評価期間で本剤群であった被験者 2 例が減量，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例が中断に至った。

治験薬の投与中止または治験の中止に至った有害事象の発現頻度は 2.4%（5 例）であり，いずれも主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者であった。4 例が中等度の注射部位反応により治験薬の投与を中止した（紅斑およびそう痒症：1 例，紅斑：1 例，注射部位疼痛：2 例，いずれも治験薬と関連あり）。1 例は不安増加により治験薬の投与を中止した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

CP-4-009 試験

主要評価期間：

重篤な有害事象の発現頻度は低く，両投与群で 2 例ずつに 6 件認められた。本剤群では副甲状腺機能低下症，インフルエンザ，外傷性骨折，熱性痙攣が認められ，ジェノトロピン群では頭蓋咽頭腫，喘息が認められた（個々の内訳については CSR Table 14.3.2.2 参照）。主要評価解析データカットオフ日時点で，副甲状腺機能低下症および頭蓋咽頭腫（頭蓋咽頭腫を発現した被験者は主要評価期間中に試験を中止）は継続中であったが，それ以外の有害事象は消失した。頭蓋咽頭腫以外に，治験薬の中止または試験の中止に至る有害事象は認められず，いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

OLE 期間：

重篤な有害事象は 2 例に 3 件認められ，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で上気道の炎症およびてんかん，主要評価期間で本剤群であった被験者で胃腸炎が認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された（個々の内訳については CSR CP-4-009 OLE Table 14.3.2.2.s1 参照）。主要評価期間中に発現した副甲状腺機能低下症および頭蓋咽頭腫は，OLE 期間追加解析データカットオフ日時点で継続中であった。

5.3.3. 特に注目すべき有害事象（AESI：Adverse Event of Special Interest）

既存のソマトロピン含有製剤の重要な潜在的リスクとして，以下の分類に関する有害事象を AESI とした。

注射部位反応，糖代謝障害，甲状腺機能障害，副腎皮質機能低下，新生物，免疫原性，頭蓋内出血，頭蓋内動脈瘤および頭蓋内高血圧，膵炎，骨端疾患，その他

AESI について，3 試験のいずれも投与群間での発現頻度，発現傾向に顕著な違いは認められず，3 試験間で比較した際もおおむね同様の結果が認められた（M2.7.4.2.1.6 項）。

5.3.3.1. 注射部位反応

CP-4-004 試験

主要評価期間：

注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は，本剤 0.25 mg/kg/週群で 7.7%（1 例），0.66 mg/kg/週群で 7.1%（1 例）であった。0.25 mg/kg/週群の 1 例で中等度の注射部位紅斑および注射部位腫脹が認められ，0.66 mg/kg/週群の 1 例で中等度の注射部位紅斑，注射部位血腫，注射部位疼痛，注射部位そう痒感および注射部位腫脹が認められた。ジェノトロピン群では，注射部位反応に関する有害事象は認められなかった。

本剤群の 97.6%（41/42 例）に注射部位反応に関する有害事象が認められた。疼痛評価 5 の注射部位反応に関する有害事象は 20 例に認められ，0.25 mg/kg/週群で 3 例，0.48 mg/kg/週群で 9 例，0.66 mg/kg/週群で 8 例に認められた。

OLE 期間：

第 III 期および第 IV 期で注射部位反応に関する有害事象は認められなかった。第 V 期での注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は 7.5%（3 例）であり，いずれも軽度または中等度であった。1 例で認められた注射部位内出血（軽度）は，治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

注射部位疼痛を除き，報告された注射部位反応に関する有害事象はすべて軽度または中等度であった。注射部位の腫脹またはそう痒は認められなかった。

CP-4-006 試験

主要評価期間：

注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は，本剤群（43.1%，47/109 例）の方がジェノトロピン群（25.2%，29/115 例）より高かった。

両投与群で最も多く認められた注射部位反応に関する有害事象は注射部位疼痛であり，発現頻度は本剤群（39.4%，43 例）の方がジェノトロピン群（25.2%，29 例）より高かった。本剤群で次に多く認められた注射部位反応に関する有害事象は，注射部位紅斑および注射部位そう痒感であった。注射部位反応に関する有害事象の多くは軽度または中等度であった。

注射部位反応に関する有害事象は 88.8%の被験者に 1 件以上発現し，本剤群では 89.0%（97/109 例），ジェノトロピン群では 88.7%（102/115 例）に発現した。注射部位反応に関する有害事象のうち，疼痛評価 5 が認められた被験者の割合は，本剤群の方がジェノトロピン群より高かった。発赤，挫傷，硬結／腫脹およびそう痒については，いずれの投与群でも重度の事象は認められず，多くの被験者（74%以上）で紅斑／発赤，挫傷，硬結／腫脹およびそう痒は認められなかった。

注射部位疼痛の多くは両投与群で軽度または中等度であり，重度の注射部位疼痛は 8 例に認められた（本剤群：5 例，ジェノトロピン群：3 例）。注射部位疼痛が最も多く認められた部位は，両投与群ともに腕（左右とも）であり，重度の注射部位疼痛が最も多く認められたのも腕であった。注射部位疼痛は，男児の方が女児よりも多く認められた。

注射部位疼痛は多くの被験者で治療開始後の 6 ヵ月間までに認められたが，一部の被験者では 6 ヵ月を超えた後も認められた。注射部位疼痛の発現時期に関する傾向は，本剤群とジェノトロピン群で同様であった。

OLE 期間：

注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は 26.9%（57 例）であり，主要評価期間で本剤群であった被験者では 12.5%（13 例），ジェノトロピン群であった被験者では 40.7%（44 例）であった。最も多く認められた注射部位反応に関する有害事象は注射部位疼痛（22.6%，48 例）であり，発現頻度は主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者（33.3%，36 例）の方が本剤群であった被験者（11.5%，12 例）より高かった。次いで多く認められたのは注射部位紅斑および注射部位そう痒感であり，いずれも主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者の方が本剤群であった被験者よりも発現頻度が高かった。

主要評価期間と同様に OLE 期間でも，注射部位疼痛の多くは軽度（14.2%，30 例）から中等度（6.1%，13 例）であり，重度の注射部位疼痛は 5 例（2.4%）に認められた。

被験者によっては OLE 期間での治験薬投与期間は限られるものの，主要評価期間で本剤群であった被験者では，OLE 期間で注射部位疼痛の増加は認められなかった。一方，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者では，注射部位疼痛の多くが本剤投与への切り替え後 6 ヵ月間のうちに認められ，主要評価期間での本剤投与群での注射部位疼痛の発現傾向と同様であった。

注射部位反応に関する有害事象のうち，疼痛評価 5 が認められた被験者の割合は，主要評価期間で本剤群であった被験者と主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者との間で同程度

であった。多くの被験者（87.1%以上）で紅斑／発赤，挫傷，硬結／腫脹およびそう痒は認められなかった。主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例に疼痛評価 5 の紅斑／発赤が認められた。

CP-4-009 試験

主要評価期間：

注射部位反応に関する有害事象は，本剤群の方がジェノトロピン群よりも多く認められた。最も多く認められた注射部位反応に関する有害事象は注射部位疼痛であり，本剤群で 16 例（72.7%），ジェノトロピン群で 3 例（13.6%）に認められ，いずれも軽度から中等度であった。両投与群ともに注射部位疼痛の部位は臀部が最も多かった。本剤群で次いで多く認められた事象は，注射部位紅斑，注射部位そう痒感，注射部位腫脹であった（Table 11）。

注射部位反応に関する有害事象のうち，疼痛評価 5 が認められた被験者は本剤群で 9 例（40.9%）であり，ジェノトロピン群では認められなかった。また，疼痛評価 0～3 の注射部位反応に関する有害事象は，本剤群よりもジェノトロピン群の方が高かった。紅斑／発赤，挫傷，硬結／腫脹については，いずれの投与群でも重度の事象は認められず，多くの被験者で紅斑／発赤，挫傷，硬結／腫脹は認められなかった。

これらの結果は，治験担当医師が判断した注射部位反応に関する有害事象の結果と一致していた。

Table 11. CP-4-009 Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising and Swelling - Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
Subjects with Injection Site Reactions	22	20	42
Most Severe Pain Score			
0: No Hurt	0	0	0
1: Hurts a Little Bit	1 (4.5)	7 (35.0)	8 (19.0)
2: Hurts a Little More	1 (4.5)	4 (20.0)	5 (11.9)
3: Hurts Even More	4 (18.2)	6 (30.0)	10 (23.8)
4: Hurts a Whole Lot	7 (31.8)	3 (15.0)	10 (23.8)
5: Hurts Worse	9 (40.9)	0	9 (21.4)
Most Severe Erythema/Redness			
0: None	10 (45.5)	15 (75.0)	25 (59.5)
1: Mild	10 (45.5)	5 (25.0)	15 (35.7)
2: Moderate	2 (9.1)	0	2 (4.8)
3: Severe	0	0	0
Most Severe Bruising			

Table 11. CP-4-009 Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising and Swelling - Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
0: None	15 (68.2)	14 (70.0)	29 (69.0)
1: Mild	7 (31.8)	6 (30.0)	13 (31.0)
2: Moderate	0	0	0
3: Severe	0	0	0
Most Severe Induration/Swelling			
0: None	13 (59.1)	19 (95.0)	32 (76.2)
1: Mild	8 (36.4)	1 (5.0)	9 (21.4)
2: Moderate	1 (4.5)	0	1 (2.4)
3: Severe	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects with an injection site reaction in the treatment group.
A subject is deemed to have had an injection site reactions if they experienced pain, redness, bruising or swelling at the injection site.
A subject who reports more than one injection site reaction will only be counted once at the most severe level of each reaction type.
A missing pain severity is considered 5: Hurts Worse.
A missing redness, bruising, swelling severity is considered 3: Severe.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02JUL2020 (09:51) Source Data: Table 16.2.7.8 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/adsr_s001 Date of Generation: 02JUL2020 (10:35)
Table 14.3.1.12 is for Pfizer internal use.

OLE 期間：

注射部位反応に関する有害事象は注射部位疼痛のみが認められ，主要評価期間で本剤群であった被験者で 11 例（50.0%），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 12 例（60.0%）に認められた。いずれも軽度から中等度であった。このうち疼痛評価 5 が認められたのは，主要評価期間で本剤群であった被験者で 10 例（45.5%），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 7 例（38.9%）であった。紅斑／発赤，挫傷，硬結／腫脹については，いずれの投与群でも重度の事象は認められず，多くの被験者に紅斑／発赤，挫傷，硬結／腫脹は認められなかった（Table 12）。

Table 12. CP-4-009 Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising and Swelling - OLE Period - Safety Analysis Set

	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
Subjects with Injection Site Reactions	22	18	40

Table 12. CP-4-009 Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising and Swelling - OLE Period - Safety Analysis Set

	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
Most Severe Pain Score			
0: No Hurt	0	0	0
1: Hurts a Little Bit	2 (9.1)	0	2 (5.0)
2: Hurts a Little More	3 (13.6)	1 (5.6)	4 (10.0)
3: Hurts Even More	6 (27.3)	5 (27.8)	11 (27.5)
4: Hurts a Whole Lot	1 (4.5)	5 (27.8)	6 (15.0)
5: Hurts Worse	10 (45.5)	7 (38.9)	17 (42.5)
Most Severe Erythema/Redness			
0: None	19 (86.4)	16 (88.9)	35 (87.5)
1: Mild	3 (13.6)	2 (11.1)	5 (12.5)
2: Moderate	0	0	0
3: Severe	0	0	0
Most Severe Bruising			
0: None	16 (72.7)	14 (77.8)	30 (75.0)
1: Mild	6 (27.3)	4 (22.2)	10 (25.0)
2: Moderate	0	0	0
3: Severe	0	0	0
Most Severe Induration/Swelling			
0: None	18 (81.8)	16 (88.9)	34 (85.0)
1: Mild	4 (18.2)	2 (11.1)	6 (15.0)
2: Moderate	0	0	0
3: Severe	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects with an injection site reaction in the treatment group.
A subject is deemed to have had an injection site reactions if they experienced pain, redness, bruising or swelling at the injection site.
A subject who reports more than one injection site reaction will only be counted once at the most severe level of each reaction type.
A missing pain severity is considered 5: Hurts Worse.
A missing redness, bruising, swelling severity is considered 3: Severe.
Cut-off date for CP-4-009 (C0311010) OLE: 22 Mar 2021.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (11:42) Source Data: Table 16.2.7.8.s1 Output File: ./csr6 ole/C0311010 OLE/adsr s001 o Date of Generation: 24MAY2021 (12:14)
Table 14.3.1.12.s1 is for Pfizer internal use.

5.3.3.2. 免疫原性

CP-4-004 試験

主要評価期間：

免疫原性に関する有害事象の発現頻度は，本剤の 0.25 mg/kg/週群，0.48 mg/kg/週群および 0.66 mg/kg/週群でそれぞれ 15.4%（2 例），6.7%（1 例）および 14.3%（2 例）であった。アトピー性皮膚炎および眼瞼浮腫が 0.25 mg/kg/週群に各 1 例，アレルギー性鼻炎が 0.48 mg/kg/週群および 0.66 mg/kg/週群に各 2 例，蕁麻疹が 0.66 mg/kg/週群に 1 例認められた。すべての事象は，軽度から中等度であり，治験薬と関連はなしと判断された。

本剤群 42 例のうち，Month 6 時で 10 例（23.8%），Month 12 時で 5 例（11.9%）に ADA 陽性が認められ，一過性の本剤に対する ADA の発現が示唆された。

すべての ADA 陽性被験者で抗 hGH 抗体が認められたが，抗 CTP 抗体は認められなかった。本剤群では，NAb 陽性は認められなかった。ADA 陽性は，有害事象（注射部位反応に関する有害事象を含む）に対する影響はなかった。

ジェノトロピン群 11 例のうち，Month 6 時で 2 例（18.2%），Month 12 時で 1 例（9.1%）に ADA 陽性が認められ，一過性の抗 hGH 抗体の発現が示唆された。

OLE 期間：

免疫原性に関する有害事象の発現頻度は 2.3～5.0%の範囲（第 III 期～第 V 期）であり，第 III 期，第 IV 期で各 1 例に，第 V 期で 2 例にアレルギー性鼻炎が認められた。その他の免疫原性に関する有害事象は，第 III 期で眼瞼浮腫 1 例，第 IV 期でアレルギー性皮膚炎 1 例，第 V 期でアレルギー性結膜炎 1 例が認められた。すべての事象は軽度から中等度であり，治験薬と関連はなしと判断された。

48 例のうち 18 例（37.5%）で，本剤に対する ADA 陽性が認められ，3 例で新たな ADA 陽性が認められた。第 V 期で新たな ADA 陽性は認められなかった。本剤に対する ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間で，安全性に違いは認められなかった。ADA 陽性は，OLE 期間での有害事象の発現頻度に対する影響はなかった。

NAb 陽性は認められなかった。ADA 陽性被験者 18 例のうち 16 例（88.8%）で抗 hGH 抗体が認められ，3 例（16.7%）で抗 CTP 抗体が認められた。

CP-4-006 試験

主要評価期間：

免疫原性に関する有害事象の発現頻度は，本剤群で 18.3%（20 例），ジェノトロピン群で 7.8%（9 例）であった。主な有害事象は，本剤群では，アレルギー性結膜炎 2.8%（3 例），全身性皮疹 2.8%（3 例）およびアレルギー性鼻炎 2.8%（3 例），ジェノトロピン群では発疹が 2.6%（3 例）であった。その他の免疫原性に関する有害事象の発現頻度は，いずれの投与群でも 2%未満（2 例以下）であった。

多くの事象は，軽度または中等度で治験薬との関連は否定された。治験薬と関連のある有害事象は，本剤群 1 例で 2 件の眼瞼浮腫，ジェノトロピン群 1 例で 1 件の蕁麻疹が認められた。

本剤群 109 例のうち 84 例（77.1%）は，主要評価期間のいずれかの時点で本剤に対する ADA 陽性が認められた。最初の ADA 陽性が認められるまでの期間の中央値は 6 ヵ月であり，83 例（98.8%）では持続的な ADA 陽性が認められた。主要評価期間での ADA 陽性は，有害事象の発現頻度に対する影響はなかったが，注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は ADA 陽性被験者の方が ADA 陰性被験者よりも高く，本剤群で重度の注射部位反応に関する有害事象が認められた被験者 7 例のうち 6 例は ADA 陽性であった。注射部位反応に関する有害事象の発現は，ADA 陽性が認められた Month 6 より前の投与開始後数ヵ月のうちに減少した。

ADA 陽性であった多くの被験者で抗 hGH 抗体が認められ，4 例では抗 CTP 抗体が認められた。

本剤群の 2 例は NAb 陽性であり，1 例で Month 6，両例で Month 12 に陽性が認められた。

ジェノトロピン群 115 例のうち 18 例（15.7%）は，主要評価期間のいずれかの時点で hGH に対する ADA 陽性が認められた。Momth 6 時で 12 例（10.4%），Month 12 時で 7 例（6.1%）に ADA 陽性が認められた。これは抗 hGH 抗体が一過性で発現したことを示唆した。いずれの被験者も hGH に対する NAb 陽性は認められなかった。

OLE 期間：

免疫原性に関する有害事象の発現頻度は 5.2%（11 例）であり，主要評価期間で本剤群であった被験者で 3.8%（4 例），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 6.5%（7 例）であった。湿疹の発現頻度は主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 1.9%（2 例）であり，その他の有害事象はいずれも各投与群で 1%以下（1 例）であった。いずれの事象も軽度または中等度であり，多くは治験薬と関連なしと判断された。

主要評価期間で本剤群であった被験者 38 例のうち，25 例（65.8%）で OLE 期間の Month 6 時に ADA 陽性が認められた。25 例すべてで主要評価期間中に ADA 陽性が認められており，OLE 期間移行後もこれらの被験者では ADA 陽性が認められた。ADA 陽性であった多くの被験者で抗 hGH 抗体が認められ，5 例では抗 CTP 抗体が認められた。

主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 41 例のうち，8 例（19.5%）で OLE 期間の Month 6 時に ADA 陽性が認められた。

本剤に対する ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間で，安全性に違いは認められなかった。ADA 陽性は，OLE 期間での有害事象の発現頻度に対する影響はなかった。

CP-4-009 試験

主要評価期間：

免疫原性に関する有害事象の発現頻度は，本剤群で 31.8%（7/22 例），ジェノトロピン群で 13.6%（3/22 例）であった。本剤群では，アレルギー性結膜炎および湿疹が各 2 例，接触皮膚

炎，特発性蕁麻疹，アレルギー性鼻炎および蕁麻疹が各 1 例に認められ，ジェノトロピン群では，アレルギー性結膜炎，口腔アレルギー症候群およびアレルギー性鼻炎が各 1 例に認められた。いずれの事象も軽度または中等度であり，多くは治験薬と関連なしと判断された。本剤群で認められた特発性蕁麻疹は，治験薬と関連ありと判断された。

本剤群 22 例のうち 18 例（81.8%）では，主要評価期間のいずれかの時点で本剤に対する ADA 陽性が認められ，その多くで抗 hGH 抗体が認められた。主要評価期間で ADA 陽性が認められた被験者数は，時間の経過とともに増加した。18 例のうち 2 例（2.6%）は，一時的（それぞれ投与 6 ヵ月後およびベースライン）に NAb 陽性であった。

ジェノトロピン群 22 例のうち 4 例（18.2%）では，主要評価期間のいずれかの時点で hGH に対する ADA 陽性が認められた。4 例のうち，NAb 陽性は認められなかった。

本剤群では，注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は，ADA 陽性被験者（77.8%）の方が ADA 陰性被験者（50.0%）よりも高かった。ジェノトロピン群では，注射部位反応に関する有害事象は 3 例（16.7%）に認められたが，いずれも ADA 陰性被験者で認められた。注射部位反応に関する有害事象はすべて治験薬と関連ありと判断された。いずれの治療群でも，過敏症は認められなかった。

OLE 期間：

免疫原性に関する有害事象の発現頻度は，主要評価期間で本剤群であった被験者で 22.7%（5/22 例），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 20.0%（4/20 例）であった。主要評価期間で本剤群であった被験者では，湿疹が 2 例，アレルギー性結膜炎，接触皮膚炎および過敏症が各 1 例に認められ，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者では，アレルギー性鼻炎が 2 例，アレルギー性結膜炎および外陰部湿疹が各 1 例に認められた。いずれの有害事象も軽度または中等度であり，治験薬と関連なしと判断された。

主要評価期間で本剤群であった被験者 22 例のうち 17 例（77.3%）で，OLE 期間のいずれかの時点で本剤に対する ADA 陽性が認められ，その多くで抗 hGH 抗体が認められた。NAb 陽性は認められなかった。

主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 20 例のうち 12 例（60.0%）で，OLE 期間のいずれかの時点で本剤に対する ADA 陽性が認められ，その多くで抗 hGH 抗体が認められた。NAb 陽性は認められなかった。

主要評価期間で本剤群であった被験者では，注射部位反応に関する有害事象は，ADA 陽性被験者で 55.0%（11/20 例）に認められ，ADA 陰性被験者（2 例）では認められなかった。主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者では，注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は，ADA 陽性被験者で 58.3%（7/12 例），ADA 陰性被験者で 62.5%（5/8 例）に認められた。注射部位反応に関する有害事象はすべて治験薬と関連ありと判断された。なお，OLE 期間で認められた注射部位反応に関する有害事象は注射部位疼痛のみであった。

主要評価期間で本剤群であった被験者 1 例で軽度の過敏症が認められたが，治験薬と関連なしと判断された。

5.4. 臨床検査値の評価

IGF-1SDS を含む臨床検査評価，血液学的検査，生化学検査，脂質プロファイルおよび尿検査について，いずれの試験も多くの被験者で基準値内であり，投与群間での臨床検査パラメータに顕著な違いは認められず，3 試験ともにおおむね同様の結果が認められた。

AESI に関する糖代謝障害，甲状腺機能およびコルチゾール値に関連する臨床検査パラメータについても，多くの被験者で基準値内であり，投与群間での臨床検査パラメータに顕著な違いは認められず，3 試験ともにおおむね同様の結果が認められた（M2.7.4.3 項）。

5.5. バイタルサイン，心電図および身体的所見

バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について，個別に認められた値や所見はあったものの 3 試験のいずれも顕著な違いは認められず，3 試験間で比較した際もおおむね同様の結果が認められた（M2.7.4.4 項）。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

GHD は GH の分泌不全を原因とする低身長症であり，成長速度の低下を伴う低身長が主たる症状である [1,2]。低身長は体組成悪化や糖尿病のリスク増加に関連するだけでなく，QOL の低下や心理社会的問題とも関連する [3-8]。

6.1.2. 現行の治療法

GHD に対する現行の標準治療は GH 製剤の皮下投与である [9,10]。GH 製剤を用いた GHD の治療により，成長速度が増加し成人身長が標準範囲内に近づくことに加え，QOL および心理社会的状態に好ましい影響を及ぼすことが示されている [16,17,18]。

一方，現在利用可能な GH 製剤はいずれも 1 週間に 6～7 回の頻回投与が必要であり，患者や保護者・介護者の時間的・労力的・心理的負担が大きいこと，長期の治療期間にわたり良好なアドヒアランスを維持するのは困難であることが課題となっている。

6.2. ベネフィット

6.2.1. 既存治療と成長促進効果が類似している

外国人患者を対象とした CP-4-006 試験で，成長促進効果において，本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与はジェノトロピン 0.034 mg/kg 連日投与に対して非劣性であることが検証された。また，日本人患者を対象とした CP-4-009 試験でも本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与において CP-4-006 試験の本剤投与群と同様の成長促進効果が認められた（M2.7.3.2 項）。これらの臨床試験で確認された成長促進効果は，既存の GH 製剤の臨床試験[33,34]や，既存 GH 製剤の市販後データベース[35]で報告された値とも類似していた。

最長 5 年間までの長期投与時には，主要評価期間中に認められた成長促進効果が持続することが認められた（M2.7.3.2 項）。日本人患者においても 2 年間までの長期投与時に主要評価期間中に認められた成長促進効果が持続することが認められた（M.2.7.3.2 項）。

6.2.2. 既存治療と比較して投与に伴う負担が小さい

既存の GH 製剤の投与頻度は 1 週間に 6～7 回であるのに対し，本剤は週 1 回である。

外国人小児 GHD 患者を対象に本剤週 1 回投与の治療に伴う負担感を既存 GH 製剤の連日投与と比較評価することを目的とした第 3 相，非盲検，無作為化，クロスオーバー，多施設共同試験（C0311002 試験，M2.7.6 項）において，主要評価項目である全般的生活障害総スコアの平均値は本剤週 1 回投与期において既存 GH 製剤連日投与期よりも有意に低く，治療に伴う負担感が既存 GH 製剤連日投与期より小さいことが示された（M2.7.6.9.2.2.1 項）。また，注射スケジュールの利便性，投与継続の意思，家族および介護者の生活への障害，注射失念等の Dyad Clinical Outcome Assessment 1 質問票の各評価項目について投与期間のスコアを比較した結果，大部分の評価項目で，本剤週 1 回投与が既存 GH 製剤連日投与と比較して好ましいことを示す結果が得られた（M2.7.6.9.2.2.2 項）。

外国人 GHD 患者を対象に治療レジメンや注射デバイスに関する嗜好を分析した研究において，投与頻度は患者が最も重視する因子であることが報告されている [28]。日本人 GHD 患者またはその保護者・介護者 47 例を対象に治療の嗜好を分析した国内唯一の研究[36]においても，注射レジメンは治療の嗜好に関して最も重要な項目であり，週 1 回の注射レジメンは連日投与のレジメンよりも好まれることが示されている。

これらのことから，投与頻度が低減することにより，患者および保護者・介護者の時間的・労力的・心理的負担の軽減と，アドヒアランスの向上，ならびに治療成績の向上が期待される。

6.3. リスク

本剤の臨床試験で報告された主な有害事象のほとんどは軽度または中等度であり，忍容性は良好であった。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現頻度は低かった。また，CP-4-009 試験で報告された有害事象は，海外で実施した臨床試験の有害事象と同様であり，日本人特有に発現した有害事象は認められなかった（M2.7.4.2 項）。

本剤は CTP を融合させた遺伝子組換え hGH 製剤であり，遺伝子組換え hGH 製剤の安全性プロファイルは明らかになっている。CTP はヒト生体内に存在するアミノ酸配列であり，CTP を付加することによる懸念は特定されていない。糖代謝障害および新生物について，これまでに得られている本剤の臨床試験からは本剤の治療による血清 GH および IGF-I プロファイルが長期的な安全性に与える影響に関して十分に評価できていないと考えられたため，これらを安全性検討事項に設定した。糖代謝障害は本剤の非臨床試験および臨床試験において，新生物は本剤の臨床試験において，本剤との関連性を示す結果は得られていないものの，一般的に成長ホルモンが抗インスリン様作用や細胞増殖作用を有することは知られており，類薬であるソマトロピン含有医薬品の製品情報においてソマトロピン製剤の投与が糖尿病の発現および腫瘍の発現や増殖を促進する可能性について注意喚起されている。これまでに得られている本剤の情報は限られていることから，類薬の状況を踏まえ，糖代謝障害を重要な特定されたリスク，新生物を重要な潜在的リスクと設定した。

これらの安全性検討事項は，添付文書や患者向医薬品ガイドなどを用いて適切に注意喚起することでリスク最小化が可能であると考える。また，医薬品リスク管理計画に基づき，通常の医

薬品安全性監視活動とともに，追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査および長期使用に関する特定使用成績調査を実施する予定である（M1.11 項）。

6.4. ベネフィット・リスク評価

本剤週 1 回投与の成長促進効果は既存の hGH 製剤に対して非劣性であることが検証され，日本人 GHD 患者においても既存の hGH 製剤に相当する成長促進効果が確認された。本剤の安全性および忍容性は良好で，そのプロファイルは既存の GH 製剤と類似していた。本剤の使用にかかるリスクは，通常のリスク最小化活動を遂行することにより管理することが可能と考え，本剤のベネフィットはそのリスクを上回ると判断された。本剤の長期的な安全性および有効性については，通常の医薬品安全性監視活動に加え，追加の医薬品安全性監視活動を実施することにより，引き続き評価を行う予定である。

以上より，本剤は既存 GH 製剤の課題である患者および保護者・介護者の時間的・労力的・心理的負担を軽減し，アドヒアランスの向上，ならびに治療成績の向上に寄与する新たな治療薬となり得ると考える。

6.5. 補遺

該当なし

7. 参考文献

[1] 原 寿郎，武田 英二，高橋 孝雄，他. 成長ホルモン分泌不全性低身長症. In: 原 寿郎，高橋 孝雄，細井 創，編. 標準小児科学. 第 8 版. 東京: 医学書院: 2015: 228-30.

[2] 小児慢性特定疾病情報センター. Available from: https://www.shouman.jp/disease/details/05_04_006/. Accessed: 11 Dec 2020

[3] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res Paediatr 2016; 86:361-97.

[4] Asao K, Kao WH, Baptiste-Roberts K, et al. Short stature and the risk of adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes in middle age: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Diabetes Care. 2006;29:1632-7.

[5] Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol 2006; 155(1):61-71.

[6] Brod M, Alolga SL, Beck JF, et al. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. Qual Life Res 2017; 26:1673-86.

[7] Christensen TL, Djurhuus CB, Clayton P, et al. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. Clin Endocrinol. 2007;67(3):407-12.

[8] Takano K, Tanaka T, Saito T. Psychosocial adjustment in a large cohort of adults with growth hormone deficiency treated with growth hormone in childhood: summary of a questionnaire survey. Committee for the Study Group of Adult GH Deficiency. Acta Paediatr Suppl 1994;399:16-9.

[9] 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き （平成 30 年度改訂）. 日本内分泌学会雑誌 Vol. 95 Suppl. May 2019.

[10] Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(11):3990-3.

[11] Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. Curr Opin Pediatr 2017; 29(4): 466-71.

[12] Stanley T. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2012; 19(1):47-52.

[13] Thomas M, Massa G, Craen M, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. Eur J Endocrinol 2004; 151(1): 67-72.

[14] Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency. Br Med J 1977;2(6084):427-30.

[15] Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994, 125(1): 29-35.

[16] Stabler B, Siegel PT, Clopper RR, et al. Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. J Pediatr 1998; 133(3):366-73.

[17] Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, et al. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. Horm Res Paediatr 2011;75(4): 291-303.

[18] Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, et al. Effect of growth hormone treatment on quality of life in Japanese children with growth hormone deficiency: an analysis from a prospective observational study. Clin Pediatr Endocrinol 2014;23(3):83-92.

[19] Brod M, Højbjerre L, Alolga SL, et al. Understanding Treatment Burden for Children Treated for Growth Hormone Deficiency. Patient 2017;10(5):653-66. doi:10.1007/s40271-017-0237-9

[20] Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. Eur J Endocrinol 2016;174(6):C1-C8. doi:10.1530/EJE-16-0111

[21] 市江 和子，上條 隆司. 成長ホルモン治療中の小児の家族における在宅自己注射に関する意識の検討. 小児科臨床 2012;65(2): 237-42.

[22] 市江 和子，上條 隆司，安達 美奈子，他.成長障害児をもつ家族の GH 治療実施状況と負担感・満足感の検討. 小児科臨床 2008;61(10):2029-34.

[23] Koledova E, Stoyanov G, Ovbude L, et al. Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. Endocr Connect 2018;7(8):914-23. https://doi.org/10.1530/EC-18-0172.

[24] Cutfield W, LindbergA, Albertsson Wikland K, et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. Acta Paediatr Suppl 1999; 88:72-5.

[25] Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract 2008;14(2):143-54. https://doi.org/10.4158/ep.14.2.143

[26] Cutfeld WS, Derraik JG, Gunn AJ, et al. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. PLoS One 2011;6(1):e16223. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016223 org/10.1159/000357975.

[27] Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. Horm Res Paediatr 2013; 79:189-96.

[28] McNamara M, Turner-Bowker DM, Westhead H, et al. Factors Driving Patient Preferences for Growth Hormone Deficiency (GHD) Injection Regimen and Injection Device Features: A Discrete Choice Experiment. Patient Prefer Adherence 2020;14:781-93.

[29] Serra Lopez-Matencio JM, Martinez CN, Baladron AM. Drug interactions of monoclonal antibodies - clinical perspective. J Immunol Sci 2018;2(2):4-7.

[30] Sun Y-N, Lee HJ, Almon RR, et al. A pharmacokinetic/pharmacodynamics model for recombinant human growth hormone effects on induction of insulin-like growth factor I in monkeys. J Pharm Exp Ther 1999; 289(3):1523-32.

[31] Bidlingmaier M, Kim J, Savoy C, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new sustained-release growth hormone (GH), LB03002, versus daily GH in adults with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):2926-30.

[32] Friedrich N, Wolthers OD, Arafat AM, et al. Age- and sex-specific reference intervals across life span for insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) and the IGF-1 to IGFBP-3 ratio measured by new chemiluminescence assays. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(5):1675-86.

[33] Soliman AT, Abdul Khadir MM. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone (GH) deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. J Trop Pediatr 1996; 42:281-6.

[34] Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. Arch Dis Child 2004; 89:1024-7.

[35] Kaspers, S, Ranke MB, Han D, et al. Implications of a data-driven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner Syndrome. Appl Health Econ Health Policy 2013; 11:237-49.

[36] Tanaka T, Sato T, Yuasa A, et al. Patient preferences for growth hormone treatment in Japanese children. Pediatr Int. 2021 Apr 30. doi: 10.1111/ped.14760. Epub ahead of print. PMID: 33930225.