TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 6
1. 背景および概観 7
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1. 第 1 相試験 15
2.1.1. CP-4-001 試験 15
2.1.1.1. デザインおよび投与群 15
2.1.1.2. PK および PD の結果 15
2.1.1.3. PK および PD の結果についての考察 17
2.1.2. CP-4-007 試験 17
2.1.2.1. 試験デザインおよび投与群 17
2.1.2.2. PK および PD の結果 18
2.1.2.3. PK および PD の結果についての考察 20
2.2. 第 2 相および第 3 相試験 20
2.2.1. 小児 GHD 対象試験 20
2.2.1.1. CP-4-004 および OLE 試験（外国第 2 相試験および非盲検延長試験） 20
2.2.1.2. CP-4-006 試験（外国第 3 相試験） 23
2.2.1.3. CP-4-009 および OLE 試験（国内第 3 相試験および非盲検延長試験） 24
2.2.2. 成人 GHD 対象試験 27
2.2.2.1. CP-4-003 試験（外国第 2 相試験） 27
2.2.2.2. CP-4-005 試験（外国第 3 相試験） 29
2.3. ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験 30
2.4. ヒト血液および尿を用いた in vitro 試験 30
2.5. 母集団 PK および PK/PD 解析 30
2.5.1. PMAR-EQDD-C031b-DP4-1103（PMAR-1103） 30
2.5.1.1. 解析の詳細 30
2.5.1.2. PK および PD の結果 31
2.5.2. PMAR-EQDD-C031-DP4-1104（PMAR-1104）および補遺 31

2.5.2.1. 解析の詳細 31
2.5.2.2. PK および PD の結果 33
2.5.3. PMAR-EQDD-C031c-DP3-853（PMAR-853） 33
2.5.3.1. 解析の詳細 33
2.5.3.2. PK の結果 36
2.5.4. PMAR-EQDD-C031b-DP3-1002（PMAR-1002） 36
2.5.4.1. 解析の詳細 36
2.5.4.2. PK および PD の結果 37
2.5.5. PMAR-EQDD-C031b-DP4-1121（PMAR-1121）および補遺 37
2.5.5.1. 解析の詳細 37
2.5.5.2. PK および PD の結果 40
2.5.6. PMAR-EQDD-C031b-DP3-1093（PMAR-1093） 40
2.5.6.1. 解析の詳細 40
2.5.6.2. PK の結果 43
2.5.7. PMAR-EQDD-C031b-regulatory-response-1302（PMAR-1302） 43
2.5.7.1. 解析の詳細 43
2.5.7.2. PK および PD の結果 46
2.5.7.3. 日本人（CP-4-009 試験）および外国人（CP-4-004 および CP-4-006 試験）試験の PK および PD の比較 47
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 50
3.1. 単回および反復投与時の PK 50
3.2. 吸収，分布，代謝および排泄 50
3.2.1. 吸収 50
3.2.2. 分布 50
3.2.3. 代謝 50
3.2.4. 排泄 50
3.3. 用量-反応関係および曝露量-反応関係 51
3.3.1. QT/QTc 間隔 51
3.3.2. PK/PD 51
3.3.3. 用量設定の根拠 52
3.4. 内因性要因および外因性要因による用量調節 52
3.4.1. 体重 52

3.4.2. 年齢 52
3.4.3. 性別 52
3.4.4. 人種 52
3.4.5. 腎機能障害 52
3.4.6. 併用薬 53
3.4.7. 免疫原性 53
4. 特別な試験 54
5. MOD-4023 の臨床薬理に関する結論 54
6. 付録 54
6.1. Appendix 55
7. REFERENCES 57

LIST OF TABLES

Table 1. Somatrogon Studies Contributing PK and PD Data 8
Table 2. Key PK and PD Results from Individual Studies 10
Table 3. Key PK and PD Results from Population Analyses 12
Table 4. Single-Dose Somatrogon PK in Healthy Adult Male Subjects 16
Table 5. IGF-1 PD Parameters Following Subcutaneous Administration of Somatrogon in Healthy Adult Male Subjects 17
Table 6. Somatrogon PK Parameters After Single Dose Administration in Healthy Adult Male Japanese and White Subjects 19
Table 7. Somatrogon Baseline-Corrected IGF-1 Parameters after Single Dose Administration in Healthy Adult Male Japanese and White Subjects 20
Table 8. PK/PD Sampling Scheme of the MOD-4023 Population（CP-4-004） 21
Table 9. PK/PD Sampling Scheme of the Genotropin Population（CP-4-004） 21
Table 10. Somatrogon PK Parameters after 6 Weeks Administration in Pediatric Subjects with hGH Deficiency Naïve to Treatment 21
Table 11. PK/PD sampling sub-block allocation 24
Table 12. CP-4-003 Somatrogon PK Parameters after 4 Weeks Administration in Adults with hGH Deficiency Previously Stabilized on rhGH 28
Table 13. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacokinetic Model for Somatrogon in Children with GHD 32
Table 14. Parameter Estimates for the Optimal PD Model for IGF-1 in Children with GHD 32
Table 15. Parameter Estimates: Model 3 (Final Model) 34

Table 16. Summary of Simulated Steady State Somatrogon PK in Pediatric Patients Receiving 0.66 mg/kg/week Somatrogon (N=42) 35
Table 17. Parameter Estimates of the Final Model 37
Table 18. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacokinetic Model 38
Table 19. Parameter Estimates for the Optimal PD Model with Two Covariates: Baseline IGF-1 increased with age and BMI 38
Table 20. Parameter Estimates for the Optimal PD Model with Two Covariates 39
Table 21. Summary of IGF-1 SDS Values Used in the Analysis (N = 535) 39
Table 22. Parameter Estimates: Model 4 (Final Model) 41
Table 23. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacokinetic Model for the Dose-Escalation Period 44
Table 24. Parameter Estimates for the Optimal One-Compartment Pharmacokinetic Model for the Entire Year 44
Table 25. Parameter Estimates for the Optimal Two-Compartment Pharmacokinetic Model for the Entire Year 45
Table 26. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacodynamic Model for the Entire Year Based on the One-compartment Pharmacokinetic Model 45
Table 27. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacodynamic Model for the Entire Year Based on the Two-compartment Pharmacokinetic Model 46
Table 28. Estimates for Apparent Clearance in Three Pediatric Studies 47
Table 29. Estimates for Baseline IGF-1 (ng/mL) in Three Pediatric Studies 48
Table 30. Pharmacokinetic Parameters Derived from Population Pharmacokinetic Analysis 50
Table 31. Distribution Pharmacokinetic Parameters Derived from Population Pharmacokinetic Analysis (N=42) 50

LIST OF FIGURES

Figure 1. Mean Serum MOD-4023 Concentration versus Time Following Single 4 mg, 7 mg, or 21 mg Doses in Healthy Adult Male Subjects 15
Figure 2. Mean Serum IGF-1 Change from Baseline Concentration Profiles in Healthy Adult Male Subjects Following Single Doses of Placebo or Somatrogon 4 mg, 7 mg, or 21 mg 16
Figure 3. Mean MOD-4023 Concentrations After SC Injection of a Single 2.5 mg, 7.5 mg, or 15 mg Dose in Healthy Adult Male White and Japanese Subjects 18
Figure 4. Mean Baseline Corrected IGF-1 Concentrations after Single 2.5 mg, 7.5 mg, or 15 mg Dose of Somatrogon to Healthy Adult Male White and Japanese Subjects 19

Figure 5. Mean IGF-1 SDS after the Somatrogon SC administration by dose for CP-4-004 22
Figure 6. CP-4-004 Mean IGF-1 SDS – 12 Month Trend 22
Figure 7. Individual serum concentration of Somatrogon after the 0.66/mg/kg/week administration 26
Figure 8. Median IGF-1 SDS after the Somatrogon SC administration by dose for CP-4-009 27
Figure 9. Mean Somatrogon Concentrations following Once Weekly Dosing to GHD Adults 28
Figure 10. Mean Baseline Corrected IGF-1 Concentrations after SC Administration of Somatrogon to GHD Adults 29
Figure 11. Values for apparent clearance (L/hr) predicted by the optimal pharmacokinetic models for each of the three studies 33
Figure 12. Exposure Ratios in Patients with Various Body Weights to Patient with Body Weight of 15 kg 36
Figure 13. Mean, SD (red) and median (blue) values for observed (pre-dose) or modeled (post-dose) mean during the dosing interval IGF-1 SDS values as a function of Visit 40
Figure 14. Impact of Individual Intrinsic Factor on Somatrogon Exposure 42
Figure 15. Mean, SD (red) and median (blue) values for observed (pre-dose) or modeled (post-dose) mean during the dosing interval 43
Figure 16. Baseline values for IGF-1 (left) and IGF-1 SDS (calculated with Isojima) in CP-4-009 48
Figure 17. Baseline values for IGF-1 for CP-4-004 and CP-4-009 49
Figure 18. IGF-1 values for subjects with IGF-1 equal to zero 49

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：%変動係数
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AUC	area under the concentration-time curve：血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to time infinity：0時間から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve during a dosing interval：投与間隔（tau）の血清中濃度 - 時間曲線下面積
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
CLcr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
C_{max}	peak concentration：最高血清中濃度
C_{min}	minimum concentration：最小血清中濃度
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTP	carboxy-terminal-peptide：C末端ペプチド
EC_{50}	concentration corresponding to 50% of maximum effect：50%有効濃度
EOW	every other week：隔週
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
11β-HSD-1	11β-hydroxy steroid dehydrogenase-1：11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型
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
IGF-1 SDS	insulin-like growth factor-1 standard deviation score：インスリン様成長因子-1標準偏差スコア
IGFBP-3	insulin-like growth factor binding protein 3：IGF結合タンパク質3
MOD-4023	Somatrogon
NAb	neutralizing antibodies：中和抗体
OBL	OPKO Biologics, Ltd.
OLE	open label extension：非盲検延長試験
PD	pharmacodynamic：薬力学
PK	pharmacokinetic：薬物動態
rhGH	recombinant Human growth hormone：遺伝子組換えヒト成長ホルモン
SC	subcutaneous：皮下
SD	standard deviation：標準偏差
$t_{½}$	terminal phase half-life：消失半減期
T_{max}	time of peak concentration：C_{max}到達時間
V_z/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積

1. 背景および概観

GH は IGF-1 の合成および分泌を刺激するため，IGF-1 および IGFBP-3 濃度は GH 治療法のバイオマーカーとなる。国際的なガイドライン[1]では，GH 製剤による治療中には，成長パラメータを評価するとともに，GH の投与量の変更に応じて IGF-1 濃度を用いてアドヒアランスおよび IGF-1 産生をモニタリングすることが推奨されている。IGF-1 濃度が患者の年齢または思春期ステージの基準値範囲（+2 SDS）を超えて上昇した場合は rhGH の投与量を減量する必要がある。

臨床薬理試験としては，8 つの臨床試験（健康成人を対象に 3 試験，成人 GHD を対象に 2 試験および小児 GHD を対象に 3 試験）および 2 つの in vitro 試験（8307138 および CD-04-0129 試験）から得られた PK および PD データが含まれる。これらの試験の詳細および要約を Table 1 および Table 2 に，試験結果の詳細を 2 項に示す。また，個々の試験の CSR を M5.3 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。解析の要約を Table 3 に，解析別のデータを 2.5 項に示す。詳細については，M5.3（PMAR-1103，PMAR-1104，PMAR-853，PMAR-1002，PMAR-1121，PMAR-1093 および PMAR-1302）に示す。

全試験で血清試料を採取して somatrogon（MOD-4023）濃度を測定するとともに，ADA および NAb の有無を検査した。臨床プログラムを通じて，IGF-1 濃度は中央検査機関で測定され，IGF-1 SDS への変換は，外国人の場合 Bidlingmaier et al[2] の表を用いて，日本人の場合 Isojima et al[3] の表を用いて実施した。分析法の詳細については，M2.7.1 に示す。

Table 1. Somatrogon Studies Contributing PK and PD Data

Study	Study Design	Treatment Groups	Number of Subjects with PK/PD Data*	Treatment Duration
Studies in Healthy Adults Subjects				
Phase 1 Studies (Males Only)				
CP-4-001	Randomized, double-blind, placebo-controlled, single dose, dose escalation study	somatrogon 4 mg	6	single dose
		somatrogon 7 mg	6	
		somatrogon 21 mg	6	
		placebo	6	
CP-4-007	Randomized, double-blind, vehicle-controlled, single dose trial in Japanese and White subjects	somatrogon 2.5 mg	10 (5 Japanese, 5 White)[a]	single dose
		somatrogon 7.5 mg	12 (6 Japanese, 6 White)	
		somatrogon 15 mg	12 (6 Japanese, 5 White)	
		vehicle	6	
CP-4-011	Randomized cross-over trial with 2 different somatrogon drug product presentations	somatrogon 12 mg pen & vial[b]	48	single dose of each presentation
Studies in Adults with GHD				
Phase 2 Study				
CP-4-003	Randomized, open-label, placebo controlled, multicenter, parallel-group, dose and frequency finding study	*Stage 1, Period 2*[c]*:*		Stage 1, Period 2: 4 weeks
		somatrogon (1.23 mg - Cohort 2) weekly	13	
		somatrogon (1.29 mg - Cohort 3) weekly	13	
		somatrogon (5.62 mg - Cohort 1A) weekly	13	
		somatrogon (5.62 mg - Cohort 4A) EOW	6	
		Stage 2, Period 1[c]*:* Starting dose: somatrogon (2.81 mg) weekly, followed by individual dose titration	54	Stage 2, Period 1: 16 weeks
Phase 3 Study				
CP-4-005 & OLE	Randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, parallel-group, efficacy and safety study	somatrogon starting dose male: ≤50 years: 2.5 mg/week >50 years: 2 mg/week female not on oral estrogen (transdermal estrogen was acceptable) ≤50 years: 3 mg/week >50 years: 2.5 mg/week female on oral estrogens ≤50 years: 4 mg/week >50 years: 3.5 mg/week	133 (main)	Main: 52 week

Table 1. Somatrogon Studies Contributing PK and PD Data

Study	Study Design	Treatment Groups	Number of Subjects with PK/PD Data*	Treatment Duration
Studies in Children with GHD				
Phase 2 Study				
CP-4-004 & OLE	Randomized, open-label, active-controlled, multicenter, parallel-group dose finding study	*Periods I and II*: somatrogon		Periods 1 and 2*:* 12 months in total
		0.25 mg/kg/week	13	
		0.48 mg/kg/week	15	
		0.66 mg/kg/week	14	
		Genotropin® 0.034 mg/kg/day	11	
		Period III (OLE) somatrogon		Period 3: 12 months
		0.25 mg/kg/week	16	
		0.48 mg/kg/week	17	
		0.66 mg/kg/week	15	
		Period IV (long term OLE) 0.66 mg/kg/week	44	
		Period V (long term OLE on pen)	NA	
Phase 3 Study				
CP-4-006 & OLE	Randomized, open-label, active-controlled, multicenter, parallel-group safety and efficacy study	somatrogon 0.66 mg/kg/week Genotropin 0.034 mg/kg daily	109 115	12 months (main)
CP-4-009 & OLE	Randomized, open-label, active-controlled, multicenter, parallel-group, safety and efficacy study in Japanese pre-pubertal GHD patients	somatrogon 3 stepwise escalating doses (0.25 mg/kg/week, 0.48 mg/kg/week and 0.66 mg/kg/week) Genotropin 0.025 mg/kg daily	22 22	12 months (main)
In Vitro Study Using Human Biomaterials				
8307138	In vitro study to assess and compare the induction potential of somatrogon and Genotropin on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA and enzyme activity	NA	NA	NA
CD-04-0129	Detection of somatrogon in pregnancy tests (blood and urine)	NA	NA	NA

a. Two (2) subjects in the 2.5 mg cohort, 1 White and 1 Japanese, had pre-dose somatrogon concentrations that were >5% of the corresponding C_{max} and were, therefore, excluded from the descriptive statistics for PK and PD evaluations.
b. Somatrogon pen is a disposable, prefilled pen device for Test Product; vial is needle and syringe as a single-use vial for Reference Product.
c. For CP-4-003, Stage 1 Period 1 was for the optimization of rhGH Dose for 3 – 9 Weeks, Stage 2 Period 2 was a 2-week washout period.
* PK/PD data for somatrogon treated subjects only.
Source: M5.3 CSR CP-4-001, CSR CP-4-007, CSR CP-4-011, CSR CP-4-003, CSR CP-4-005 & OLE, CSR CP-4-004 & OLE, CSR CP-4-006, CSR CP-4-009, CD-04-0129 and M4.2 Study 8307138

Table 2. Key PK and PD Results from Individual Studies

Study	Key PK and PD Results
Studies in Adults	
Phase 1	
CP-4-001	• PK were not linear over range of doses (4, 7, 21 mg); CL/F decreased with increasing doses. • The mean $t_{½}$ observed (23.6 hour after 21 mg) validated CTP technology to extend half-life of rhGH. • PD response (increase in IGF-1 over baseline) persisted for at least 168 hours at all dose levels.
CP-4-007	• There were no apparent differences in somatrogon PK between Japanese and White healthy subjects. • There were no apparent differences in IGF-1 and IGFBP-3 responses to single dose somatrogon between Japanese and White healthy subjects.
CP-4-011	• PK AUC results demonstrated equivalence in overall exposure between the prefilled pen and the vial presentations with a modest departure for ratio of C_{max} (90% CI 74.24, 109.84). • PD results showed bioequivalence for IGF-1 and IGFBP-3 exposure between prefilled pen and vial presentations.
Phase 2	
CP-4-003	• The PK of somatrogon was linear over a range of doses (~1.23 to 5.62 mg/week). • The mean $t_{½}$ (32.7 to 36.9 hours) supports weekly dosing in adults with GHD. • IGF-1 levels measured on Day 4 provide the most accurate estimate of mean IGF-1 SDS over the weekly dosing interval while those measured on Day 2 or 3 corresponded to peak IGF-1 SDS levels. • No mean IGF-1 SDS in excess of +2 was observed.
Phase 3	
CP-4-005 & OLE	• Normalization of IGF-1 SDS was achieved in almost all somatrogon-treated subjects during Treatment Period 1, compared with 6% of placebo-treated patients and this treatment effect was sustained throughout the duration of dosing in Treatment Periods 1 and 2 of the study.
Studies in Pediatric Patients with Growth Hormone Deficiency	
Phase 2	
CP-4-004 & OLE	• Somatrogon showed an approximate mean $t_{1/2}$ estimated between 18 - 36 hours after doses of 0.24 mg/kg/wk - 0.66 mg/kg/wk. • The mean IGF-1 SDS values provided an adequate IGF-1 response well within the normal range, reaching an optimal average value of 0 and not exceeding +2.
Phase 3	
CP-4-006 & OLE	• Mean absolute serum IGF-1 values were increased at 0.66 mg/kg/wk. Subjects in the somatrogon treatment group transitioned from negative IGF-1 SDS values to positive IGF-1 SDS during the 12-month treatment period. The mean IGF-1 SDS values provided an adequate IGF-1 response well within the normal range, reaching an optimal average value of 0 and not exceeding +2.
CP-4-009 & OLE	• The concentration of somatrogon was increased with increasing dosage. • The mean IGF-1 SDS values provided an adequate IGF-1 response well within the normal range, approaching an optimal average value of 0 and not exceeding +2.
In Vitro Using Human Biomaterials	
8307138	• Somatrogon is not an inducer of CYP1A2 or CYP2B6 but may be considered a weak inducer of CYP3A4.

Table 2. Key PK and PD Results from Individual Studies

Study	Key PK and PD Results
CD-04-0129	• No cross reactivity was observed with somatrogon in standard pregnancy tests (blood and urine) up to 4 µg/mL of somatrogon. • No interference was found with somatrogon at concentration up to 467 ng/mL when tested using a simulation positive test sample containing 25 mIU/mL of hCG.

Source: M5.3 CSR CP-4-001, CSR CP-4-007, CSR CP-4-011, CSR CP-4-003, CSR CP-4-005 & OLE, CSR CP-4-004 & OLE, M4.2 Study 8307138 and M5.3 CSR CD-04-0129

Table 3. Key PK and PD Results from Population Analyses

Name	Title	Contributing Studies	Key PK and PD Results
PMAR-EQDD-C031b-DP4-1103	A Phase 2, Dose and Frequency Finding Study of MOD-4023 in GHDA Protocol CP-4-003. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Report: Pharmacometric Analysis	CP-4-001 CP-4-003	• A two-compartment PK model with extravascular input and lag time linked to an indirect response model, for stimulation of IGF-1 production, was found to fit the data in an unbiased and precise manner. • BMI was a significant covariate for EC_{50}. • Day 4 post dose was identified as the most appropriate timepoint for measurement of IGF-1 as it was the mean value between C_{max} and C_{min} for IGF-1.
PMAR-EQDD-C031b-DP4-1104	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of MOD-4023 and Pharmacokinetic Modeling of rhGH in Two Clinical Trials in Adults and One in Pediatric Subjects	CP-4-001 CP-4-003 CP-4-004	• A two-compartment model fit the data well when applied separately to the observations from each individual study. • For pediatric subjects with GHD, weight-normalized parameters were preferred over non-normalized or allometric-scaled models. • CL/F in pediatric GHD subjects was lower than extrapolated values from either healthy adults or adults with GHD. • An indirect-response model linking somatrogon concentrations to increased IGF-1 production fit the observed data well.
	Supplement – Estimation of Mean and Peak Values of MOD-4023 and IGF-1 as a Function of Samples Obtained at Different Post-Dose Intervals	CP-4-003 CP-4-004	• Peak IGF-1 SDS was predicted well by values obtained on Day 2 post dose. • Mean IGF-1 SDS over the dosing interval was predicted well by values obtained on Day 4 post dose.
PMAR-EQDD-C031c-DP3-853	Population Pharmacokinetics of Somatrogon (MOD-4023)	CP-4-003 CP-4-004 CP-4-004 OLE	• A two-compartment model with delayed first order absorption fit the pooled data obtained from pediatric and adult GHD subjects for up to 5 years after study start. • Weight was included as a covariate for CL/F, Q/F Vc/F and Vss/F in the base model. • The final model included two separate residual error components for samples collected before and after Month 6 as well as a different bioavailability for pediatric GHD and adult GHD subjects.

Table 3. Key PK and PD Results from Population Analyses

Name	Title	Contributing Studies	Key PK and PD Results
			• The relative bioavailability in adult GHD was 45.2% compared with pediatric GHD subjects. • NCA parameters were derived from simulated concentration time profiles.
PMAR-EQDD-C031b-DP3-1002	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic of Somatrogon (MOD-4023)	CP-4-004 CP-4-004 OLE	• Pop PK/PD of IGF-1 concentration following administration of somatrogon to GHD patients was appropriately characterized by an indirect response model in which the production rate of IGF-1 was stimulated by somatrogon. • Two covariate effects were essential in the PK/PD model; a baseline height effect on baseline IGF-1 (IGF-1 production in the absence of somatrogon) and an increase of the model predicted baseline IGF-1 with time. • The frequency of meeting clinical target (IGF-1 SDS between +/-2) at trough IGF-1, peak IGF-1 and 4 days post dose after 4 years of somatrogon administration were 77.4, 58.1 and 90.3%.
PMAR-EQDD-C031b-PD3-1093	Population PK Analysis of MOD-4023 in GHD Children	CP-4-006	• The PopPK modeled developed in PMAR-853 fit the concentration data collected in CP-4-006 despite a 6.6% factional increase in CL/F. • Body weight was a structural covariate on CL/F and Vc/F and both increase over time as pediatric subjects grow. • Older, larger children (6 - 12 yr) were observed to have lower $C_{avg,ss}$ than younger, smaller children (2 - <6 yr). • Time varying ADA status (positive versus negative) decreased CL/F by 25.8%. • A one-time change in day of weekly dose administration of up to 3 days was predicted to result in a change in AUC_{tau} that normalized in less than 4 weeks.
PMAR-EQDD-C031b-DP4-1121	Phase 3, Open-Label, Randomized, Multicenter, 12 Months, Efficacy and Safety Study of Weekly MOD-4023 Compared to Daily Genotropin Therapy in Pre-Pubertal Children with Growth Hormone	CP-4-006	• A two-compartment linear PopPK model with first-order absorption and an absorption lag fit the somatrogon concentration data well. Systemic parameters scaled by weight. At Day 125, there was a step decrease in CL/F. (ADA data were not available at the time of this analysis.)

Table 3. Key PK and PD Results from Population Analyses

Name	Title	Contributing Studies	Key PK and PD Results
	Deficiency – Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses		• An indirect response PD model fit the IGF-1 data well. Two optimal PD models were identified, both of which included a term for an increase in baseline IGF-1 over time within- and between- subjects. • The influence of BMI on the PK/PD model could be explained by either a BMI associated increase in baseline IGF-1 or associated with an increase in E_{max}.
	Supplement - Randomized, Multicenter, 12 Months, Efficacy and Safety Study of Weekly MOD-4023 Compared to Daily Genotropin Therapy in Pre-Pubertal Children with Growth Hormone Deficiency – IGF-1 SDS Analysis	CP-4-006	• IGF-1 SDS at 96 hours post-dose provided the best approximation of mean IGF-1 SDS over the dosing interval. • IGF-1 samples obtained on Day 2 or Day 3, less than 72 hours post-dose, may overestimate the mean IGF-1 SDS. • Few (1.9%) mean IGF-1 SDS over the dosing interval above + 2 were observed among the 281 modeled estimates made over the main study

PMAR-EQDD-C031b-regulatory-response-1302-pkpd （PMAR-1302）	A Phase 3, Open-Label, Randomized, Multicenter, 12 Month, Efficacy and Safety Study of Weekly MOD-4023 Compared to Daily Genotropin Therapy in Japanese Pre-Pubertal Children with Growth Hormone Deficiency – Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses	CP-4-009	• Pharmacokinetics:
			  • Dose-Escalation Period: A two-compartment model in which systemic parameters were weight-proportional fit the data well. There is no evidence of pharmacokinetic non-linearity with respect to dose.
			  • Entire Year: A one-compartment model with allometric scaling of systemic parameters fit the data. The apparent clearance generally overlapped values for non-Japanese subjects. However, lower somatrogon concentrations were not well estimated. A two-compartment model with no scaling for body size fit the data, but yielded values for clearance that were at the low end of values for non-Japanese subjects. Derived parameter estimates such as elimination half-life were unrealistic.
			• Pharmacodynamics: Baseline IGF-1, both observed and modeled values, were higher in Japanese children compared to non-Japanese children. Baseline IGF-1 increased with age (consistent with the finding in non-Japanese subjects).

Source: M5.3 PMAR-1103, PMAR-1104, PMAR-853, PMAR-1002, PMAR-1093, PMAR-1121, PMAR-1302

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 第 1 相試験

2.1.1. CP-4-001 試験

CP-4-001 試験は，外国人健康成人男性被験者を対象に MOD-4023 の安全性および PK を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与試験であった。

2.1.1.1. デザインおよび投与群

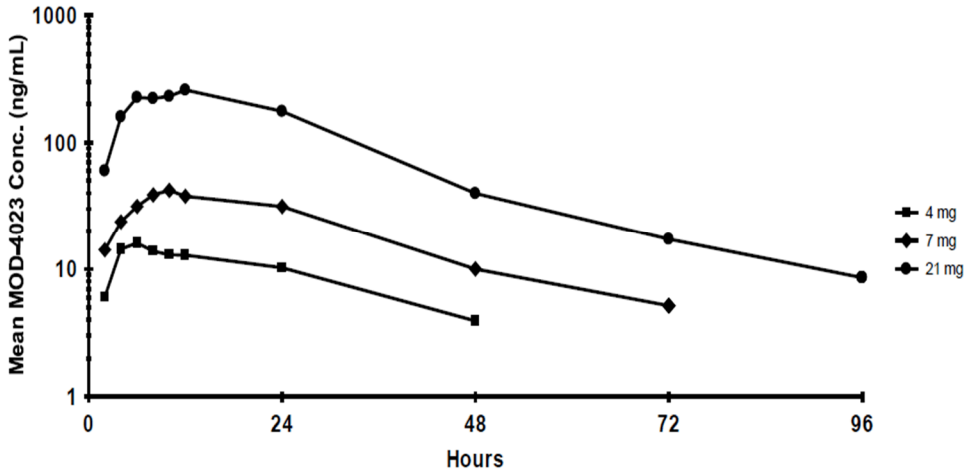
本試験では，24 例の健康被験者を 4，7 および 21 mg の 3 用量群（各用量群 8 例）に組み入れ，6 例に MOD-4023 を 2 例にプラセボを皮下投与した。薬剤は 20 mg/mL の注射用溶液を含有する凍結バイアル製剤として提供した。

MOD-4023 の PK 測定用の血清試料は，MOD-4023 投与前,投与後 2，4，6，8，10，12，24 時間および 2，3，4，7，10，14 日に採取した。IGF-1 および IGFBP-3 濃度測定用の血清試料は，MOD-4023 投与前，投与後 6，12，24 時間および 2，3，4，7，10，14 日に採取した。

2.1.1.2. PK および PD の結果

各用量における MOD-4023 の濃度-時間推移を Figure 1 に，PK パラメータを Table 4 に示す。CL/F は用量の増加に伴って減少し，線形性からの逸脱がみられた。各用量群の IGF-1 濃度のベースラインからの平均変化量を Figure 2 に示す。

Figure 1. Mean Serum MOD-4023 Concentration versus Time Following Single 4 mg, 7 mg, or 21 mg Doses in Healthy Adult Male Subjects



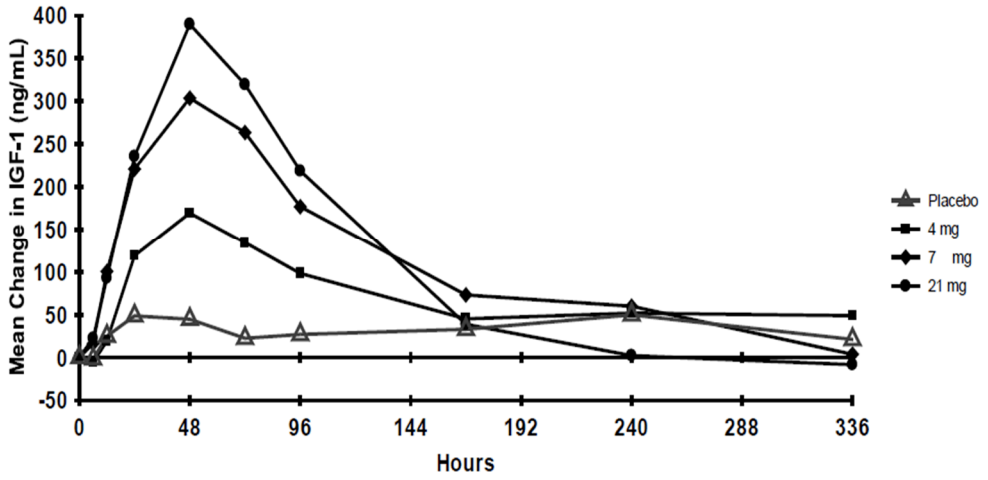
Source: M5.3 CP-4-001 CSR Figure 11.1-1

Table 4. Single-Dose Somatrogon PK in Healthy Adult Male Subjects

	Somatrogon 4 mg (N=6)			Somatrogon 7 mg (N=6)			Somatrogon 21 mg (N=6)		
Parameter (unit)	**Mean**	**SD**	**Median**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Mean**	**SD**	**Median**
C_{max} (ng/mL)	18.7	9.6	19.6	46.4	27.5	34.6	268.6	111.9	237.0
T_{max} (hr)	12	9	7	14	8	10	11	2	12
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	493	153	449	1429	744	1298	7918	1552	7305
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	592	133	582	1533	761	1339	8034	1574	7392
CL/F (mL/hr/kg)	85.8	15.2	90.7	68.9	22.7	69.7	37.1	6.6	39.3
$t_{1/2}$ (hr)	21.5	9.8	18.5	20.8	8.1	19.0	23.6	4.8	23.7

Source: M5.3 CP-4-001 CSR Amendment 2 Table 11.1-1

Figure 2. Mean Serum IGF-1 Change from Baseline Concentration Profiles in Healthy Adult Male Subjects Following Single Doses of Placebo or Somatrogon 4 mg, 7 mg, or 21 mg



Source: M5.3 CP-4-001 CSR Figure 11.2-2

IGF-1 濃度から算出したパラメータを Table 5 に示す。MOD-4023 群のすべての被験者で，プラセボ群と比較して IGF-1 濃度の上昇が認められた。IGF-1 濃度は用量に依存して上昇したが，用量比例的ではなかった。本資料には含まれていないが，IGFBP-3 濃度はすべての用量で投与後に上昇し，用量間に明らかな差は認められなかった。

Table 5. IGF-1 PD Parameters Following Subcutaneous Administration of Somatrogon in Healthy Adult Male Subjects

Dose (N)	Parameter (unit)	C_{max} (µg/L)	T_{max} (hr)	AUC_t (µg•hr/L)	AUC_{168} (µg•hr/L)
Placebo (6)	Mean	75	100	11,243	5,161
	SD	37	88	8,527	3,936
	Median	70	72	9,167	3,582
Somatrogon 4 mg (6)	Mean	175	48	24,178	15,882
	SD	30	15	11,137	5,167
	Median	176	48	20,988	16,514
Somatrogon 7 mg (6)	Mean	304	48	36,768	29,696
	SD	59	0	10,646	5,939
	Median	331	48	36,107	30,161
Somatrogon 21 mg (6)	Mean	390	48	35,656	34,118
	SD	100	0	10,162	8,586
	Median	393	48	38,904	38,166

Source: M5.3 CP-4-001 CSR Table 11.2-1; placebo data CP-4-001 SAP Table 9

2.1.1.3. PK および PD の結果についての考察

MOD-4023 を 4，7 または 21 mg の用量で皮下投与したとき，MOD-4023 の血清中濃度は用量比を上回る上昇が認められた。観察された $t_{1/2}$（21 mg 投与で 23.6 時間）は，既存の連日投与する rhGH の $t_{1/2}$ と比較して明らかに延長しており，本薬剤の遺伝子組換え法（CTP 法）の妥当性が確認された。

IGF-1 濃度のベースラインからの上昇は，すべての用量で MOD-4023 投与後 168 時間以上持続した。IGF-1 濃度は 3 用量すべてで投与 48 時間後にピークに達した。7 mg 投与時の IGF-1 濃度は 4 mg 投与時と比較して高かったが，7 mg 投与時と 21 mg 投与時の IGF-1 濃度の変化はわずかであった。

いずれの MOD-4023 群でも ADA 陽性の被験者はいなかった。

2.1.2. CP-4-007 試験

CP-4-007 試験は，日本人および外国人健康成人被験者を対象に，MOD-4023 の安全性，忍容性，PK および PD を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，単回投与試験であった。

2.1.2.1. 試験デザインおよび投与群

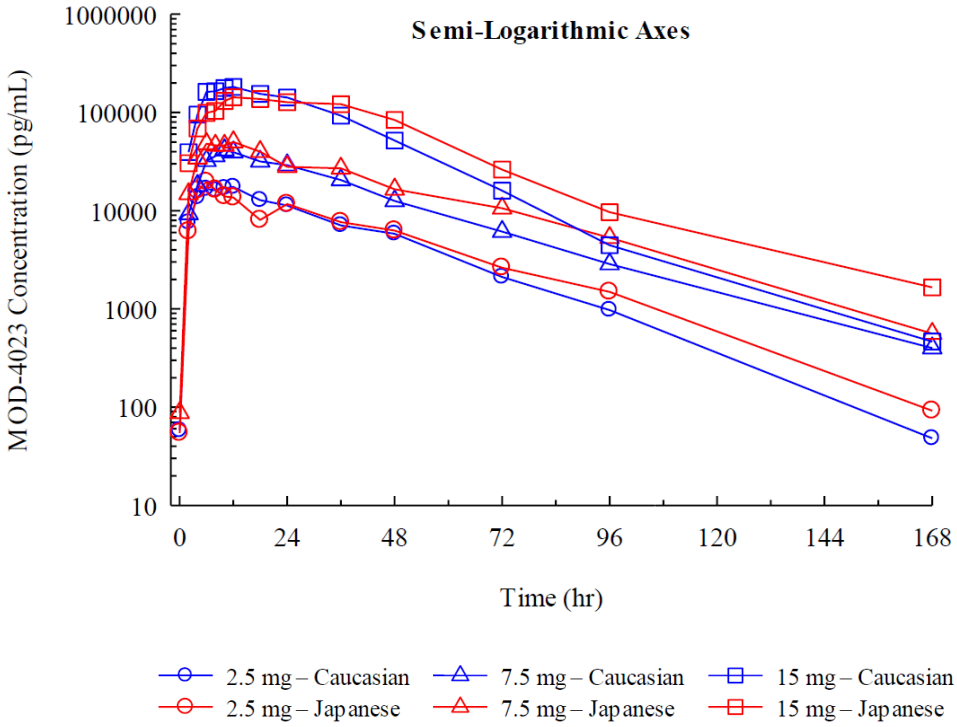
本試験では，42 例の健康被験者を 2.5，7.5 および 15 mg の 3 群（各用量群 14 例）に組み入れた。各用量群内で，12 例（日本人，外国人各 6 例）に MOD-4023 を，2 例（日本人，外国人各 1 例）にプラセボを皮下投与した。薬剤は 20 mg/mL の注射用溶液を含有する凍結バイアル製剤として提供した。

MOD-4023 および IGF-1 濃度を測定するための血清試料は，MOD-4023 投与前，投与後 2，4，6，8，10，12，18，24 時間および 2，3，4，7，14 日に採取した。

2.1.2.2. PK および PD の結果

2 期目の投与前に MOD-4023 濃度が 42 例中 2 例（2.5 mg 群の日本人および外国人各 1 例ずつ）で C_{max} の 5%を超える濃度を示したため，それらの被験者を PK および PD の解析から除いた。40 例から得られた日本人および外国人の平均血清中 MOD-4023 濃度を Figure 3 に示す。

Figure 3. Mean MOD-4023 Concentrations After SC Injection of a Single 2.5 mg, 7.5 mg, or 15 mg Dose in Healthy Adult Male White and Japanese Subjects



Source: M5.3 CP-4-007 CSR Figure 2

日本人および外国人被験者の PK パラメータを Table 6 に示す。15 mg 群で外国人被験者と比較して日本人被験者で T_{max} が延長し C_{max} が低値を示したが，全体を通して日本人と外国人被験者で PK パラメータに明確な差は認められなかった。

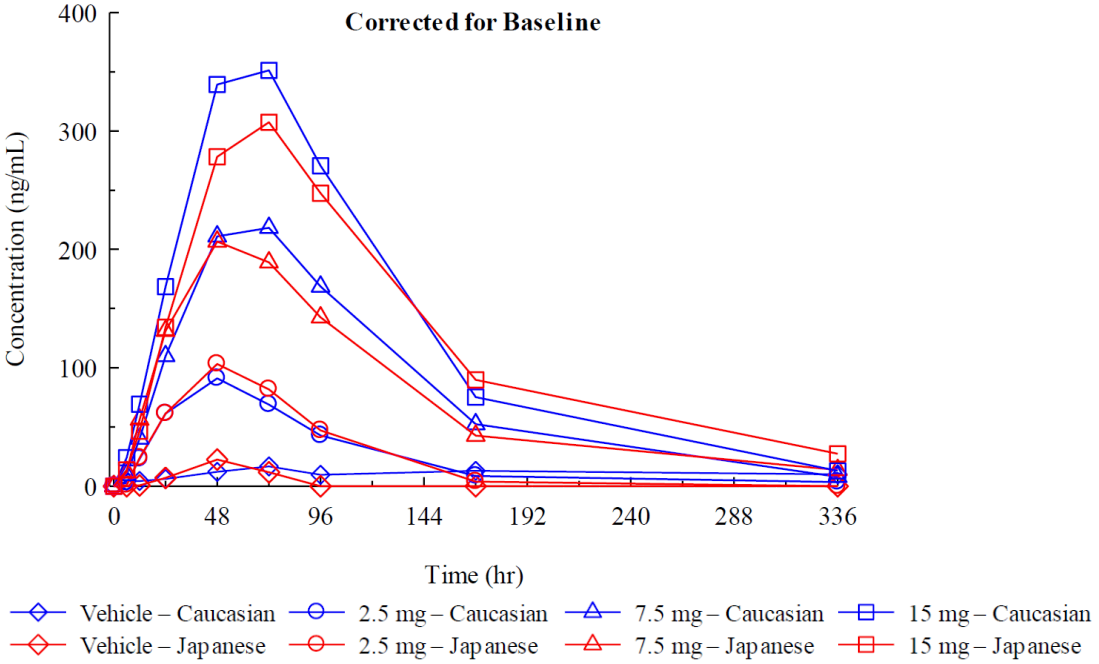
Table 6. Somatrogon PK Parameters After Single Dose Administration in Healthy Adult Male Japanese and White Subjects

Parameter	Somatrogon 2.5 mg (n)	Somatrogon 7.5 mg (n)	Somatrogon 15 mg (n)
Japanese Subjects			
C_{max} (ng/mL)	17.5 (76.3) (5)	50.6 (39.2) (6)	107 (147) (6)
T_{max} (hr)	6 (4 - 24) (5)	12 (6 - 18) (6)	15 (10 - 48) (6)
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	487 (44.5) (3)	2164 (33.8) (5)	6017 (92.1) (6)
CL/F (L/hr)	5.13 (44.5) (3)	3.47 (33.8) (5)	2.49 (92.1) (6)
$t_{½}$ (hr)	21.0 (42.0) (3)	22.3 (9.1) (5)	20.9 (34.2) (6)
V_z/F (L)	156 (98.7) (3)	112 (39.5) (5)	75.2 (151) (6)
White Subjects			
C_{max} (ng/mL)	16.8 (66.7) (5)	37.7 (104) (6)	184 (34.5) (6)
T_{max} (hr)	10 (4 - 24) (5)	15 (6 - 24) (6)	10 (6 - 12) (6)
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	505 (63.6) (3)	1552 (47.6) (6)	6264 (35.7) (5)
CL/F (L/hr)	4.95 (63.6) (3)	4.83 (47.6) (6)	2.39 (35.7) (5)
$t_{½}$ (hr)	20.7 (5.67) (3)	24.5 (18.5) (6)	18.2 (7.64) (5)
V_z/F (L)	148 (70.5) (3)	171 (66.3) (6)	62.8 (40.3) (5)

Geometric mean (%CV) except T_{max} for which the median (range) is reported.
Note: 'n' is the number of subjects with values contributing to the pharmacokinetic analysis.
Source: M5.3 CP-4-007 CSR Table 11.4-1

Figure 4 および Table 7 に示すように，すべての MOD-4023 投与被験者で，MOD-4023 投与後にベースラインからの変化量で算出した血清中 IGF-1 濃度の上昇が認められた。IGF-1 濃度推移は，日本人と外国人被験者で同様であった。

Figure 4. Mean Baseline Corrected IGF-1 Concentrations after Single 2.5 mg, 7.5 mg, or 15 mg Dose of Somatrogon to Healthy Adult Male White and Japanese Subjects



Source: M5.3 CP-4-007 CSR Figure 4

Table 7. Somatrogon Baseline-Corrected IGF-1 Parameters after Single Dose Administration in Healthy Adult Male Japanese and White Subjects

Parameter (unit)	Somatrogon Dose		
	2.5 mg (n)	7.5 mg (n)	15 mg (n)
Japanese Subjects			
C_{max} (ng/mL)	99.4 (31.5) (5)	207 (19.7) (6)	307 (26.1) (6)
T_{max} (hr)	48 (48 - 48) (5)	48 (48 - 72) (6)	72 (48 - 96) (6)
AUEC (ng•hr/mL)	9522 (64.3) (5)	24566 (32.3) (6)	40893 (18.2) (6)
White Subjects			
C_{max} (ng/mL)	89.9 (17.5) (5)	221 (25.1) (6)	360 (7.87) (6)
T_{max} (hr)	48 (48 - 48) (5)	72 (48 - 73) (6)	72 (48 - 72) (6)
AUEC (ng•hr/mL)	8267 (33.5) (5)	26969 (26.5) (6)	43268 (15.2) (6)

Geometric mean (%CV) except for T_{max} for which median (range) is reported.
Note: 'n' is the number of subjects with values contributing to the pharmacokinetic analysis.
AUEC: area under the effect concentration time curve from time 0 to infinity.
Source: M5.3 CP-4-007 CSR Table 11.4-2

2.1.2.3. PK および PD の結果についての考察

MOD-4023 の PK または IGF の濃度推移に明らかな民族間の差は認められなかった。MOD-4023 を 15 mg にて投与を受けた日本人被験者 1 例が ADA 陽性であったが NAb は陰性であった。

2.2. 第 2 相および第 3 相試験

2.2.1. 小児 GHD 対象試験

2.2.1.1. CP-4-004 および OLE 試験（外国第 2 相試験および非盲検延長試験）

CP-4-004 試験は，第 2 相，非盲検，無作為化，多施設共同，並行群間比較，用量設定試験であった。本試験は，rhGH 治療歴のない外国人小児 GHD 患者を対象に，MOD-4023 週 1 回投与の安全性，忍容性および PK/PD の推移を rhGH の連日投与と比較することを目的とした。主要評価期間の完了後，被験者は継続中の非盲検延長（OLE）試験への参加が可能であった。

2.2.1.1.1. デザインおよび投与群

12 ヵ月間の主要評価期間（第 I および II 期）では，rhGH 治療歴のない小児 GHD 患者を MOD-4023（0.25，0.48 または 0.66 mg/kg/週のいずれか）群またはジェノトロピン（0.034 mg/kg/日を連日投与）群のいずれかに無作為に割り付けた。53 例（男性 36 例，女性 17 例）が組み入れられ，被験者の年齢の範囲は，男性が 3.0～11.2 歳，女性が 4.3～9.2 歳であった。

MOD-4023 に割り付けられたすべての被験者に MOD-4023 0.25 mg/kg/週の投与を開始した。2 週間後，0.25 mg/kg/週群に割り付けられた被験者は同一用量で継続投与し，0.48 mg/kg/週または 0.66 mg/kg/週群に割り付けられた被験者はいずれの投与群も MOD-4023 0.48 mg/kg/週に用量を増量した。さらに 2 週間後，0.25 mg/kg/週および 0.48 mg/kg/週群は同一用量を継続投与し，0.66 mg/kg/週群に割り付けられた被験者は 0.66 mg/kg/週に用量を増量した。その後，すべての被験者が主要評価期間の残りの期間，割り付けられた用量を継続したが，IGF-1 SDS が 2 を超えた場合は用量の減量が許可された。

主要評価期間の第 I および II 期を完了した被験者は，12 ヵ月の OLE 期間（第 III 期）の継続を適格とした。第 III 期では，主要評価期間でジェノトロピンに無作為に割り付けられた被験者を MOD-4023 の 3 用量群（0.25，0.48 または 0.66 mg/kg/週）のいずれかに無作為に割り付けた。MOD-4023 に無作為割り付けされていた被験者は割り付けられた用量で投与を継続した。12 ヵ月後に第 III 期を終了した 44 例が第 IV 期に移行し，全被験者が MOD-4023 の 0.66 mg/kg/週の投与を受けた。MOD-4023 は，第 I～IV 期には 20 mg/mL または 40 mg/mL 含有する凍結バイアル製剤として提供されたが，第 V 期では市販予定のペン型製剤に移行した。ジェノトロピンは，複数回投与用の使い捨てプレフィルドカートリッジで提供した。

MOD-4023 群では，各被験者は各ブロックに割り付けられて限定的な（母集団解析を考慮した）PK および PD 用試料を 2 回目の投与後に採取した（Table 8）。ジェノトロピン群では，6 週間の投与後に限定的な PK および PD 用試料を採取した（Table 9）。

Table 8. PK/PD Sampling Scheme of the MOD-4023 Population（CP-4-004）

Visit (V2, V3, V4)	**a**			**b**	**c**	**d**	**e**	**f**	**g**
Time after dosing:	**0 h**	**6 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**96 h**	**120 h**	**168 h**
Block 1	X			X	X		X		
Block 2		X			X	X		X	
Block 3			X	X		X			X

Table 9. PK/PD Sampling Scheme of the Genotropin Population（CP-4-004）

Time after dosing:	**0 h**	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**6 h**	**12 h**	**16 h**	**20 h**	**24 h**
Block 1	X		X	X			X		
Block 2		X		X	X			X	
Block 3			X		X	X			X

2.2.1.1.2. PK および PD の結果

CP-4-004 試験の PK パラメータの推定値を Table 10 に示す。

Table 10. Somatrogon PK Parameters after 6 Weeks Administration in Pediatric Subjects with hGH Deficiency Naïve to Treatment

Group	**0.25 mg/kg/week (n=13)**	**0.48 mg/kg/week (n=15)**	**0.66 mg/kg/week (n=14)**
C_{max} (ng/mL)	460	810	1151
T_{max} (hr)	12	12	6
AUC_{inf} (ng•hr/mL)	10930	20492	28085
$t_{½}$ (hr)	36.1	18.3	22.4

Arithmetic mean values ± standard deviation except T_{max} (median) is reported.
Note: 'n' is the number of subjects with values contributing to the pharmacokinetic analysis.
Source: M5.3 CSR CP-4-004 Table 28

2.2.1.1.2.1. PK 解析

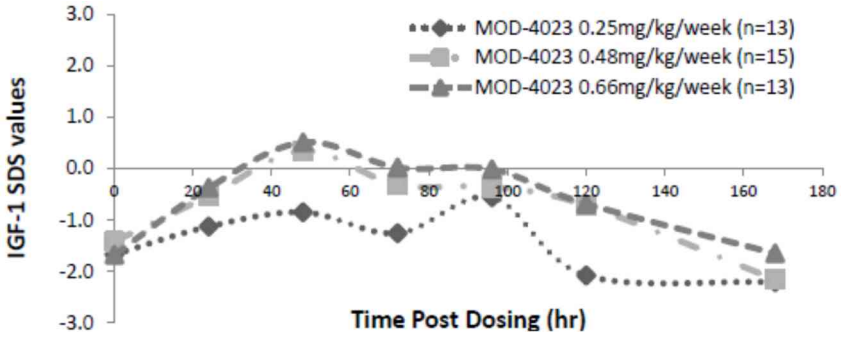
M5.3 CP-4-004 CSR に示した併合 PK 解析に加え，本試験で得られたデータをもとに 2 種の母集団 PK 解析を実施した（PMAR-1104 および PMAR-853）。PMAR-1104 では，主要評価期間に収集した濃度データを用いて解析し，PMAR-853 では，本試験の OLE 期間で収集した薬物濃度および ADA データも使用した。これらの結果は 2.5.2 項および 2.5.3 項に記載した。

2.2.1.1.2.2. IGF-1 SDS の解析

投与群ごとの投与後 168 時間までの IGF-1 SDS の推移は，ベースラインから投与後 48 時間まで増加し，その後安定化した後に減少した（Figure 5）。

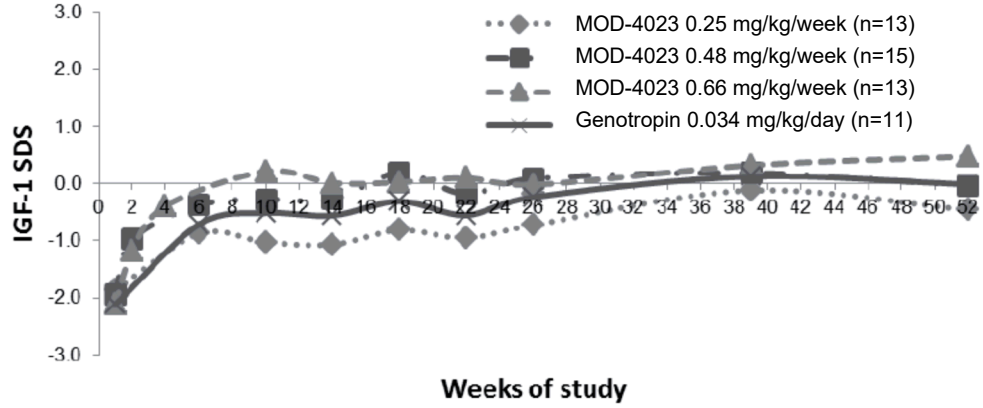
12 ヵ月間の試験期間中においては，いずれの投与も IGF-1 SDS は，おおむねほぼ 0 SDS に達するまで用量依存的に徐々に上昇した後，試験期間中に+2 SDS を超えることなく正常範囲で安定した（Figure 6）。ただし，0.66 mg/kg/週群の 1 例で+2 SDS を超えたために減量された。

Figure 5. Mean IGF-1 SDS after the Somatrogon SC administration by dose for CP-4-004



Source: M5.3 CSR CP-4-004 Figure 7

Figure 6. CP-4-004 Mean IGF-1 SDS – 12 Month Trend



Source: M5.3 CSR CP-4-004 Figure 8

PK および PD データならびに結果の詳細は M5.3 CP-4-004 CSR に示す。本試験の免疫原性に関する詳細については M5.3 Integrated Summary of Immunogenisity (ISI)，母集団 PK 解析および PK/PD 解析に関する詳細については，2.5.2 項，2.5.3 項および 2.5.4 項に記載した。

2.2.1.1.3. PK および PD の結果についての考察

MOD-4023 の平均 $t_{1/2}$ は 18.3～36.1 時間であり，週 1 回投与が支持された。MOD-4023 の 2 用量（0.48 mg/kg/週および 0.66 mg/kg/週）を投与したときの IGF-1 濃度は，連日投与するジェノトロピン（0.034 mg/kg/日）と同程度の値を示した。

2.5.2 項に記載した母集団 PK/PD 解析に基づき，投与後 4 日目の IGF-1 SDS の平均値は，投与間隔内の IGF-1 SDS の平均値に近い値と考えられたが，投与 2 日目の IGF-1 SDS の予測値は最高濃度に近かった。

ADA 発現率は MOD-4023 群全体の 23.8%（10/42 例）であり，このうち 5/15 例は 0.48 mg/kg/週群，5/14 例は 0.66 mg/kg/週群であった。NAb 陽性の被験者は認められなかった。2.5.3 項に記載するとおり，本試験および CP-4-003 試験の併合データの母集団 PK 解析において，ADA は被験者間変動を説明する有意な共変量として特定されなかった。

2.2.1.2. CP-4-006 試験（外国第 3 相試験）

CP-4-006 試験は，rhGH 治療歴がない前思春期の外国人 GHD 患者を対象に，MOD-4023 の安全性および有効性をジェノトロピンの連日投与と比較する第 3 相，非盲検，無作為化，多施設共同，12 ヵ月間試験であった。本試験の目的は，前思春期の GHD 患者に対する MOD-4023 の週 1 回 12 ヵ月投与後の安全性および有効性がジェノトロピンの連日投与に対して臨床的に非劣性であることを検証することであった。

2.2.1.2.1. デザインおよび投与群

主要評価期間は 12 ヵ月間の投与期で，被験者を MOD-4023（0.66 mg/kg/週）群またはジェノトロピン（0.034 mg/kg/日）群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けた。主要評価期間完了後，被験者は継続中の OLE への参加が可能であった。主要評価期間で MOD-4023 の投与を受けた被験者は，OLE で同じ用量の MOD-4023 の投与を継続した。主要評価期間でジェノトロピンの投与を受けた被験者は MOD-4023 に切り替え，0.66 mg/kg/週の用量で投与を開始した。

MOD-4023 は，市販予定製剤である複数回投与用使い捨てプレフィルドペン中に 20 mg/mL または 50 mg/mL を含有する注射用溶液として提供した。

MOD-4023 の濃度測定用試料は，投与開始前，開始後 0.5，6 および 12 ヵ月の投与直前に，ADA を評価するための試料とともに採取した。また IGF-1 濃度，IGF-1 SDS，IGFBP-3 および IGFBP-3 SDS を評価するための試料とともに投与開始後 1，3 および 9 ヵ月の投与 4 日後に採取した。

本試験で観察された免疫原性に関する詳細については，M5.3 ISI を参照のこと。

2.2.1.2.2. PK および PD の結果

本試験のデータを用いた母集団 PK 解析の結果は 2.5.6 項（PMAR-1093）に示し，母集団 PK/PD 解析の結果は 2.5.5 項（PMAR-1121）に示す。

2.2.1.2.3. PK および PD の結果についての考察

本試験において PK および PD 解析は実施したが，主目的ではなかった。副次評価項目には，MOD-4023 投与後 3 日または 4 日目の IGF-1 濃度，IGF-1 SDS および IGFBP-3 の値を含めた。安全性評価項目のうち，血清中 IGF-1 濃度および SDS は CSR で個別に報告する。

得られたデータで母集団 PK 解析および PK/PD 解析を実施し，主な結果を 2.5.5 項および 2.5.6 項に示す。

2.2.1.3. CP-4-009 および OLE 試験（国内第 3 相試験および非盲検延長試験）

CP-4-009 試験は，rhGH 治療歴がない日本人前思春期の GHD 患者を対象に，MOD-4023 の安全性および有効性をジェノトロピン連日投与と比較する第 3 相，非盲検，無作為化，多施設共同，12 ヵ月間試験であった。本試験の目的は，前思春期の GHD 患者に対する MOD-4023 の週 1 回 12 ヵ月投与後の安全性および有効性がジェノトロピンの連日投与に対して臨床的に同様の効果があるかを示すことであった。主要評価期間の完了後，被験者は継続中の OLE 試験への参加が可能であった。

MOD-4023 は，20 mg/mL または 50 mg/mL 含有する市販予定のペン型製剤を提供した。ジェノトロピンは，複数回投与用の使い捨てプレフィルドカートリッジで提供した。

2.2.1.3.1. デザインおよび投与群

主要評価期間は 12 ヵ月間の投与期で，被験者を MOD-4023 またはジェノトロピン（0.025 mg/kg/日）群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けた。MOD-4023 群では最初の 6 週間は 2 週間ごとに 0.25，0.48 および 0.66 mg/kg/週に漸増投与し，その後 46 週間 0.66 mg/kg/週を投与した。MOD-4023 群のそれぞれの患者は，4 つのブロックのいずれかに割り当てた（Table 11）。また，主要評価期間でジェノトロピンを投与された群は OLE 期間では MOD-4023 を 0.66 mg/kg/週で投与された。

Table 11. PK/PD sampling sub-block allocation

	0.25 mg/kg/week		0.48 mg/kg/week		0.66 mg/kg/week	
Sub-Block	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5	Sample 6
	Visit 3	Visit 3.1	Visit 4	Visit 4.1	Visit 5	Visit 5.1
I	Pre-dose	48 hr	36 hr	120 hr	18 hr	96 hr
II	12hr	72 hr	Pre-dose	48 hr	36 hr	120 hr
III	18 hr	96 hr	12 hr	72 hr	Pre-dose	48 hr
IV	36 hr	120 hr	18 hr	96 hr	12 hr	72 hr

各患者から少数回の採血を実施し，MOD-4023 投与後の血清中 MOD-4023 濃度推移および IGF-I SDS の変化を主要評価期間およびその後 12 ヵ月の OLE 期間で検討した。主要評価期間では Table 11 に従って 6 週間採血後，3，6，9 および 12 ヵ月に採血し，OLE 期間では 15，18，21 お

よび 24 ヵ月に採血した。また，ADA の評価を主要評価期間の 1，3，6，9 および 12 ヵ月，OLE 期間の 15，18，21 および 24 ヵ月に実施した。ADA が陽性の試料について NAb の評価を実施した。

2.2.1.3.2. PK および PD の結果

PK：MOD-4023 の血清中濃度は，投与量の増加に伴って上昇し，各投与量群共に 12 時間～18 時間で C_{max} に到達した。また，0.66 mg/kg/週投与時の血清中濃度は各投与後 120 時間（第 5 日）で定量可能であり，この値は CP-4-004 試験の結果と類似していたことから $t_{1/2}$ は週 1 回投与の裏付けとして十分であると推定された。OLE 期間でジェノトロピンから MOD-4023 に切り替え後の投与後 4 日目の血清中 MOD-4023 濃度は 34～86 ng/mL であり，主要評価期間から MOD-4023 を投与された群の血清中 MOD-4023 濃度である 55～74 ng/mL と類似していた。

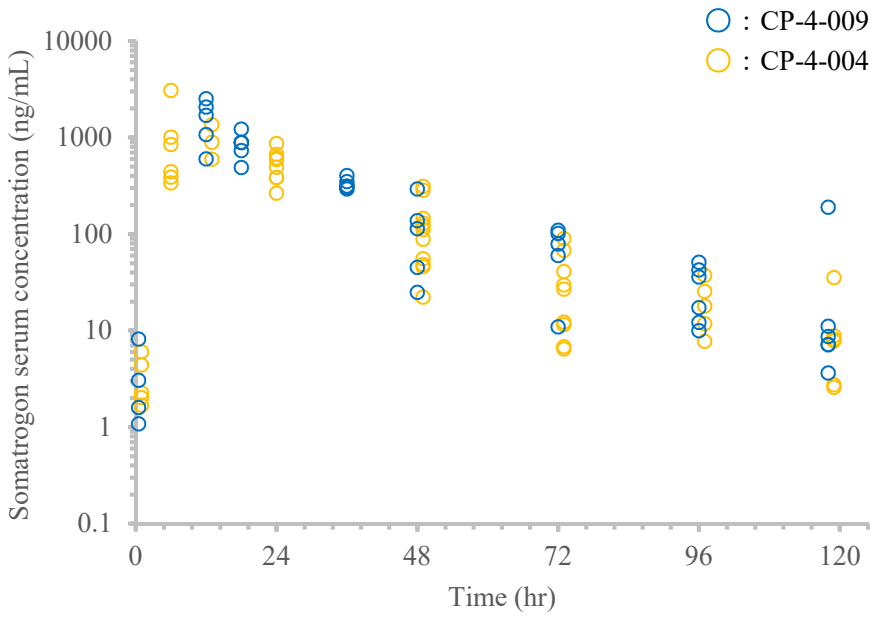
PD：MOD-4023 群の IGF-1 SDS のベースラインからの変化量は，ジェノトロピン群よりも高かった。MOD-4023 群は同一被験者で用量を漸増したため，ベースラインからの変化量について用量との関連性を正確に評価することは困難であった。IGF-1 SDS の最高値は，0.25，0.48 および 0.66 mg/kg/週投与時でそれぞれ-0.20, -0.08 および 1.14 であった。IGF-1 SDS の中央値は+2 SDS を超えず，12 ヵ月まで安定して推移した。主要評価期間から MOD-4023 を投与された群の IGF-1 SDS は，OLE 期間中は連続的に中央値で 1.7～1.9 を示した。OLE 期間においてジェノトロピンから MOD-4023 に切り替えた群の IGF-1 SDS は，切り替え 1 ヵ月後以降 1.3～1.5 であり，主要評価期間から MOD-4023 を投与された群とほぼ同様の値を示した。

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。 MOD-4023投与群の1例は6ヵ月目でNAb陽性であったが，その後は陰性であった。
OLE期間で，主要評価期間からMOD-4023を投与された群の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%）であった。主要評価期間でジェノトロピン群，OLE期間でMOD-4023投与群に切り替えた被験者では20例中12例（60.0%）がいずれかの時点でADA陽性であった。なお、OLE期間中にNAb陽性を示した被験者はいなかった。
本試験の主要評価期間の結果を用いた母集団 PK 解析結果を 2.5.7 項に示す。

2.2.1.3.3. 日本人（CP-4-009 試験）および外国人（CP-4-004 および CP-4-006 試験）小児 GHD 患者の PK および PD の比較

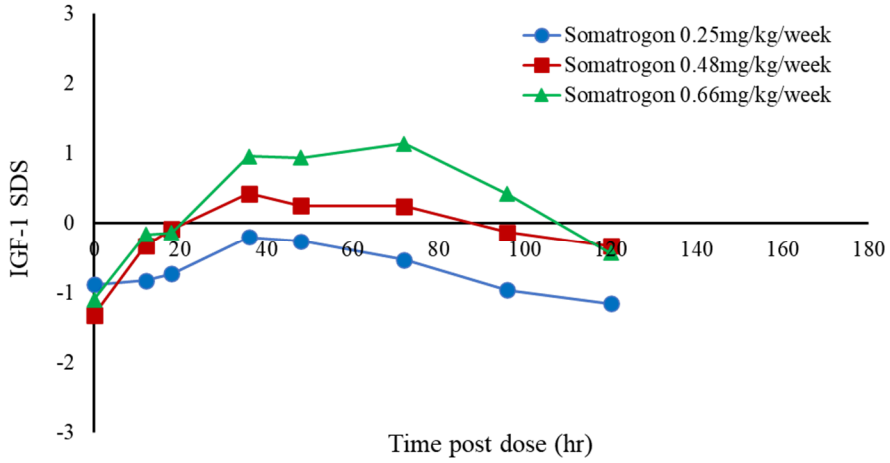
日本人（CP-4-009 試験）および外国人（CP-4-004 試験）小児 GHD 患者に予定臨床用量である 0.66 mg/kg/週を皮下投与した時の被験者の個々の血清中 MOD-4023 濃度推移を Figure 7 に示す。本剤投与後 48 時間より前の時点では採血時間が異なるため直接比較することは難しいものの，おおむね同様の推移を示した。また，本剤投与後 48 時間以降の MOD-4023 濃度推移は同様であった。ばらつきはあるものの，日本人と外国人の間に明らかな PK の差はないと考える。

Figure 7. Individual serum concentration of Somatrogon after the 0.66/mg/kg/week administration



IGF-1 SDS については，CP-4-004 試験において血清中 IGF-1 SDS がほぼ 0 に達するまで用量依存的に徐々に上昇した後，試験期間中に IGF-1 SDS が+2 SDS を超えることなく安定化した（2.2.1.1.2 項）。CP-4-006 試験では，血清中 IGF-1 の平均値が MOD-4023 およびジェノトロピンの両群で上昇し，12 ヵ月間の投与期間中に IGF-1 SDS が 0 を超えて上昇した。CP-4-009 試験でも投与群ごとの投与後 168 時間までの IGF-1 SDS の推移は，ベースラインから投与後 48 時間まで増加し，その後安定化した後に減少した（Figure 8）。12 ヵ月間の試験期間においては，IGF-1 SDS の中央値は約 0 に達するまで用量依存的に上昇し，試験期間中に安定化し，IGF-1 SDS が+2 SDS を超えることなく安定化した。したがって，IGF-1 SDS の結果に日本人と外国人の間に明らかな違いはないと考える。

Figure 8. Median IGF-1 SDS after the Somatrogon SC administration by dose for CP-4-009



Source: M5.3 CSR CP-4-009 Figure 9

また，CP-4-009 試験の主要評価期間において日本人 GHD 患者の 81.8%（22 例中 18 例）がいずれかの時点で ADA 陽性であった。CP-4-006 試験では MOD-4023 群の 77.1%（84/109 例）がいずれかの時点で ADA 陽性であり類似していた（3.4.7 項参照）。NAb 陽性の被験者は 1 例（1 例はベースラインのみで陽性だったので，擬陽性と判断）認められた。免疫原性の結果の詳細は総括報告書（M5.3 CP-4-009 CSR）に示す。

以上の 3 試験の結果を踏まえ，日本人と外国人小児 GHD 患者の間に PK と PD に明らかな差はないと考える。

2.2.2. 成人 GHD 対象試験

2.2.2.1. CP-4-003 試験（外国第 2 相試験）

CP-4-003 試験は，rhGH 治療歴のある外国人成人 GHD 患者を対象に，MOD-4023 を週 1 回 4 週間皮下投与したときおよびその後 16 週間の継続投与期における，安全性，忍容性および PK/PD の推移を評価する第 2 相，多施設共同，反復投与，非盲検試験であった。

2.2.2.1.1. デザインおよび投与群

54 例（男性 46 例および女性 8 例）が MOD-4023 の 4 週間投与に組み入れられて投与を完了し，そのうち 43 例（男性 35 例および女性 8 例）が 16 週間延長試験に移行した。MOD-4023 は，5 mg/mL を含有する凍結バイアル製剤として提供した。試験デザインの詳細は CSR に示す（M5.3 CP-4-003 CSR）。

2.2.2.1.2. PK および PD の結果

各被験者の現在の治療用量の累積週間投与量（モル当量）の37%（コホート2, 1.23 mg），55.5%（コホート3, 1.29 mg）および123.4%（コホート1A, 5.62 mg）のPKパラメータをTable 12に，平均血清中濃度推移をFigure 9に示す。C_{max}およびAUC_{tau}の平均値は，コホート2，コホート3およ

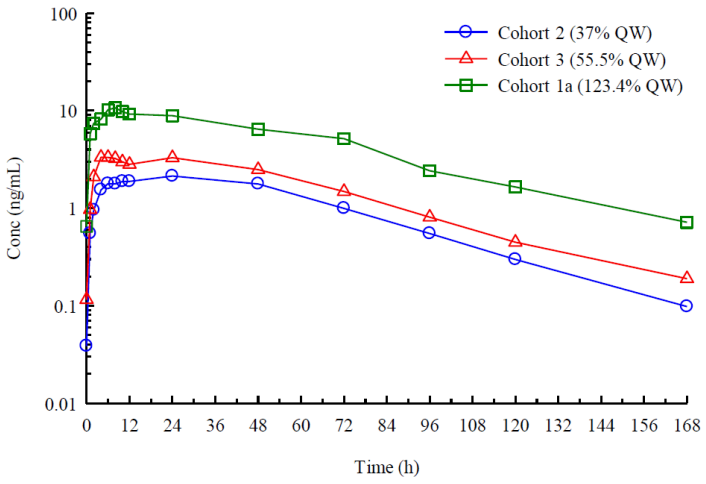
びコホート1Aの順で用量依存的に増加した（Figure 9）。MOD-4023投与後の$t_{1/2}$（32.7～36.9時間）は，ジェノトロピン投与後（3.76～5.36時間，未記載）よりも大幅に延長した。

Table 12. CP-4-003 Somatrogon PK Parameters after 4 Weeks Administration in Adults with hGH Deficiency Previously Stabilized on rhGH

	Somatrogon 1.23 mg Cohort 2 (n=13)	Somatrogon 1.29 mg Cohort 3 (n=13)	Somatrogon 5.62 mg Cohort 1A (n=13)
C_{max} (ng/mL)	2.65±2.77	4.06±4.27	14.4±14.71
T_{max} (hr)	12	10	8
C_{min} (ng/mL)	0.038±0.13	0.106±0.24	0.638±1.39
AUC_{tau} (ng•hr/mL)	160 ±186	245±303	717±813
CL/F (L/hr)	13.6±10.2	11.5±7.2	12.5±6.1
$t_{½}$ (hr)	32.7±6.42	34.0±8.92	36.9±9.92
V_z/F (L)	675±626	574±464	671±407

Arithmetic mean ± standard deviation except T_{max} (median) is reported.
Note: 'n' is the number of subjects with values contributing to the pharmacokinetic analysis.
Source: M5.3 CP-4-003 CSR Table 24

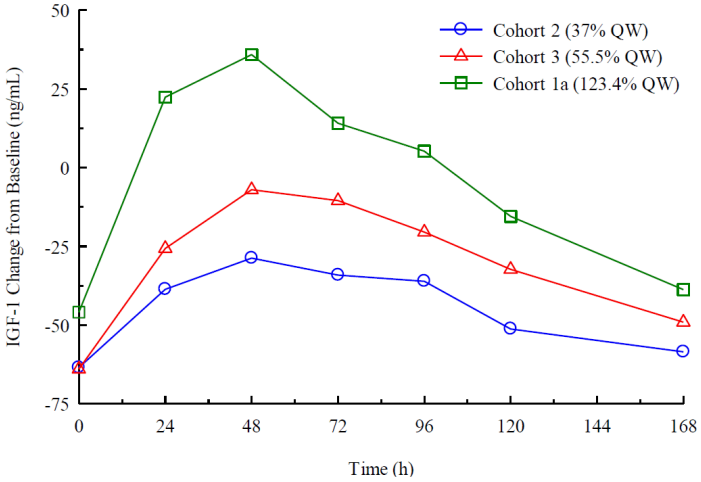
Figure 9. Mean Somatrogon Concentrations following Once Weekly Dosing to GHD Adults



Source: M5.3 CP-4-003 CSR Figure 5

ベースラインからの変化量で算出した血清中 IGF-1 濃度は，用量依存的な上昇が認められた（Figure 10）。

Figure 10. Mean Baseline Corrected IGF-1 Concentrations after SC Administration of Somatrogon to GHD Adults



Source: M5.3 CP-4-003 CSR Figure 7

2.2.2.1.3. PK および PD の結果についての考察

MOD-4023 の PK は，試験を実施した用量範囲で線形性を示した。MOD-4023 投与後の C_{avg} は，コホート 2 およびコホート 3 のいずれにおいても rhGH と投与量換算で同程度であったが，コホート 1A では rhGH 投与と比較して約 2 倍であった。また，大部分の被験者（62%）では，IGF-1 濃度を目標範囲内に維持できたために 16 週間の延長試験の期間終了まで用量を変更する必要はなかった。16 週間延長試験では，43 例中 5 例（11.6%）で MOD-4023 に対する ADA 陽性が認められた。ADA 陽性の被験者の抗体価はいずれも低く，NAb 陽性の被験者はいなかった。

2.2.2.2. CP-4-005 試験（外国第 3 相試験）

CP-4-005 試験は，外国人成人 GHD 患者を対象に MOD-4023 の有効性および安全性をプラセボと比較する非盲検，第 3 相，多施設共同，無作為化，並行群間試験であった。

2.2.2.2.1. デザインおよび投与群

被験者を MOD-4023 群またはプラセボ群に 2:1 の割合で無作為に割り付けた。本試験は，26 週間の二重盲検期，26 週間の OLE 期および最初の OLE 期後約 3 年間の非盲検延長試験（LT-OLE）期の 3 つの投与期で構成された。最初の二重盲検期では MOD-4023 またはプラセボを週 1 回投与した。OLE および LT-OLE では MOD-4023 のみを投与した。

MOD-4023 を 10 mg/mL または 20 mg/mL 含有する凍結バイアル製剤を用いて皮下投与した。開始用量は性別，年齢および女性被験者ではエストロゲン療法で調整し，2～4 mg の範囲で週 1 回投与した。

2.2.2.2.2. PK および PD の結果

血清中 MOD-4023 濃度，IGF-1 濃度および免疫原性の結果は CSR（M5.3 CP-4-005 CSR）に示す。

2.2.2.2.3. PK および PD の結果についての考察

MOD-4023 群ではほぼすべての被験者で IGF-1 SDS の正常化が認められたのに対し，プラセボ群での正常化率はわずか 6%であった。

ADA の発現率は，最初の二重盲検期および OLE 期の終了時にそれぞれ 8.3%（11/133 例）および 7.1%（14/198 例）であった。被験者 1 例が 14 週目から NAb 陽性となり，OLE 期の終了時まで持続した。

2.3. ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験

8307138 試験では，ヒト初代培養肝細胞を用いてヒト CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の誘導に対する MOD-4023（最大 1000 ng/mL）とジェノトロピン（最大 726 ng/mL）の作用を比較した。これらの作用を，典型的な誘導剤（オメプラゾール，フェノバルビタールおよびリファンピシン）の作用と比較した。試験デザインおよび考察の詳細については，8307138 試験報告書を参照のこと。

MOD-4023 とジェノトロピンの CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の誘導は同程度であり，MOD-4023 およびジェノトロピンは，CYP1A2 および CYP2B6 の誘導剤ではなく，CYP3A4 の弱い誘導剤であると考えられた。

2.4. ヒト血液および尿を用いた in vitro 試験

CD-04-0129 試験では，妊娠検査における血中および尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）を定量する際の MOD-4023 の交差反応性および干渉の可能性を定量的妊娠血液検査法であるインタクト hCG β サブユニット（Roche 社）を用いて評価した。使用した自宅用妊娠検査キットは，約 25 mIU/mL の hCG を検出することが可能であった。試験デザインおよび考察の詳細については，M5.3 CD-04-0129 試験報告書を参照のこと。

この結果から，MOD-4023 は一般的な妊娠検査に使用される hCG 抗体と交差反応して偽陽性反応を引き起こすことはなく，また血中または尿中の hCG の検出に干渉して偽陰性の結果をもたらすこともないという結論が得られた。

2.5. 母集団 PK および PK/PD 解析

2.5.1. PMAR-EQDD-C031b-DP4-1103（PMAR-1103）

2.5.1.1. 解析の詳細

CP-4-001 試験（第 1 相）および CP-4-003 試験（第 2 相）に登録された成人 GHD 患者の MOD-4023 および IGF-1 SDS データを用いて母集団解析を実施した（PMAR-1103）。解析の目的は，MOD-4023 投与による IGF-1 の反応を推定するモデルを構築すること，および他の試験で評価すべき用量を検討することであった。本報告書は成人の結果にもとづいており，小児

GHD 患者における MOD-4023 の使用に直接関連するものではないが，MOD-4023 について得られている情報として記載した。

成人を対象とした上述の試験から，MOD-4023 の PK を記述する最適なモデルは，投与量とラグタイムを組み込んだ 2 コンパートメントモデルであった。性別，年齢，身長，体重，rhGH の初回投与量など，評価した共変量のいずれも統計的に有意ではなかった。最適な PD モデルは，MOD-4023 が IGF-1 産生を刺激すると仮定した間接反応モデルであり，次の式で表される。

$$\frac{dX_{IGF\text{-}1}}{dt} = K_{in} \cdot \left(1 + \frac{E_{max} \cdot C_{drug}}{C_{drug} + EC_{50}}\right) - K_{out} \cdot X_{IGF\text{-}1}$$

ここで，X_{IGF-1} は IGF-1 濃度，K_{in} は内因性 IGF-1 の産生量，E_{max} は IGF-1 産生の最大増加率，C_{drug} は各時点の MOD-4023 濃度，EC_{50} は IGF-1 産生の増加が E_{max} の半分に等しい MOD-4023 の濃度および K_{out} は IGF-1 の消失速度定数である。E_{max} および EC_{50} の共変量として，体重，小児期の GHD 発症時期，rhGH 初回投与量，BMI および年齢を評価した。本モデルで保持された共変量は，EC_{50} に対する BMI の影響のみであった。

シミュレーションによる IGF-1 濃度の定常状態の評価により，投与後 4 日目が IGF-1 濃度の C_{max} および C_{min} の平均値付近であったことから，投与後 4 日目は IGF-1 濃度を評価するのに適切な時間であることが確認された。

2.5.1.2. PK および PD の結果

PK は 2-コンパートメントモデル，IGF-1 についてはラグタイムを組み込んだ間接反応モデルを適用することにより，データの偏りなく。BMI は EC_{50} の有意な共変量であった。

投与後 4 日目の IGF-1 濃度が C_{max} と C_{min} の平均値付近であったことから，投与後 4 日目が IGF-1 濃度の評価に最も適した時点として特定された。

2.5.2. PMAR-EQDD-C031-DP4-1104（PMAR-1104）および補遺

2.5.2.1. 解析の詳細

健康成人男性被験者を対象とした CP-4-001 試験，成人 GHD 患者を対象とした CP-4-003 試験および小児 GHD 患者を対象とした CP-4-004 試験の 3 つの臨床試験で得られた， PK および PD データを用いて解析した（PMAR-1104）。各試験で収集した MOD-4023 のデータを用いて，それぞれ異なる母集団 PK 解析を実施した。その後，母集団 PK/PD 解析は，適切な PK モデルから得られた個々の事後パラメータを用いて実施した。

すべての試験で，MOD-4023 の PK データに適合する 2-コンパートメントモデルが得られた。CP-4-001 試験では，コホート 3（用量 21 mg）の相対的バイオアベイラビリティが 0.68 であり，バイオアベイラビリティが PK に及ぼす有意な因子であることが示された。成人 GHD 患者を対象とした試験（CP-4-003 試験）および小児 GHD 患者を対象とした試験（CP-4-004 試験）のいずれにおいても，共変量は特定されなかった。小児および健康成人については，アロメトリックスケーリングを適用したモデルよりも，体重で補正したモデルがデータに適合した。小児 GHD 患者での最適な PK モデルで得られた PK パラメータを Table 13 に示す。

Table 13. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacokinetic Model for Somatrogon in Children with GHD

Parameter	Estimate	Standard Error	Inter-individual Variability*
CL/F (L/hr)	2.20077 • KG/77†	0.151755	0.3682‡
V1/F (L)	53.3394 • KG/77†	5.69329	0.4998§
Distributional clearance/F (L/hr)	0.0830071 • KG/77†	0.0277278	0.3682‡
V2/F (L)	5.29237 • KG/77†	1.00201	0.4998§
Absorption Rate (/hr)	0.356689	0.195624	-
Absorption Lag (hr)	1.38494	0.203909	-

* Calculated as sqrt(omega2) where omega2 is the variance of the corresponding eta term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† KG is weight in kg; 77 is applied to permit comparison of the parameter estimates to values from studies in adults.
‡ In the optimal model, the same term for inter-individual variability was applied to apparent clearance and apparent distributional clearance.
§ In the optimal model, the same term for inter-individual variability was applied to the two apparent distribution volumes.
Distribution clearance: intercompartmental clearance.
¶ Inter-individual variability was not permitted for this term in the optimal model.
Source: M5.3 PMAR-1104 Table 3

すべての試験で，間接反応モデルは IGF-1 データによく適合した。成人 GHD 患者を対象とした試験（CP-4-003 試験）では，ベースライン時の IGF-1 濃度（MOD-4023 を投与していない状態）が，CLcr の増加に伴い上昇した。小児 GHD 患者を対象とした試験（CP-4-004 試験）では，ベースライン時の IGF-1 濃度が年齢とともに上昇した。小児 GHD 患者における PD パラメータを Table 14 に示す。

Table 14. Parameter Estimates for the Optimal PD Model for IGF-1 in Children with GHD

Description	Estimate	Standard Error	Inter-individual Variability*
Decay rate (hr^{-1})	0.0117121	0.00203536	†
Age Factor	1 + 0.24792 • (AGE – 6)‡	0.0312201	†
Baseline IGF-1 (ng/mL)	11.2993	8.40587	0.4031
E_{max}	21.2217	18.7946	†
EC_{50} (ng/mL)	77.7917	31.3116	0.3506
Power term	2.50353	1.83781	†

*Calculated as sqrt(omega2) where omega2 is the variance of the corresponding eta term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† Inter-individual variability was not permitted for this term.
‡ AGE is age in years; 6 is the median value.
Source: M5.3 PMAR-1104 Table 6

小児 GHD 患者を対象とした週 1 回反復投与のシミュレーションでは，MOD-4023 は体内に蓄積しないことが示されたが，初期（2，4 または 6 週目）の試料から得られた曝露に関する PK パラメータは定常状態の予測濃度をわずかに上回っていた。また，初期の試料では定常状態の IGF-1 濃度の予測が十分ではなかった。

成人および小児 GHD 患者を対象に開発された PK および PD モデルを用いて，投与後の異なる間隔で測定した IGF-1 濃度（SDS 単位に変換）と，週 1 回の投与間隔中の IGF-1 SDS のピーク値および平均値との関係を探索的に検討した。

小児のデータから作成したモデルを用いたシミュレーションの結果，投与 2 日目（投与 48 時間後）の IGF-1 SDS の予測値は多くの被験者で最高の値に近いことが示された。一方，4 日目の IGF-1 SDS は，多くの被験者でほぼ平均値付近であった。

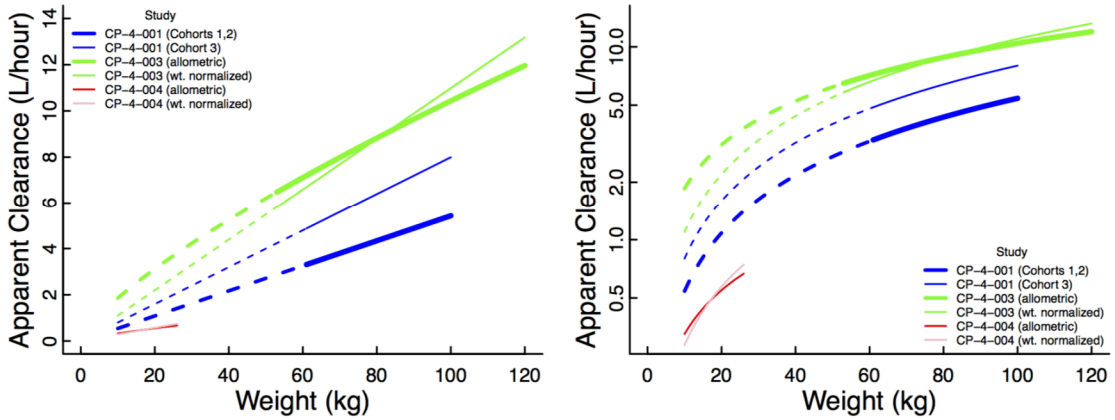
母集団 PK および PD 解析の詳細な方法および結果を，M5.3 PMAR-1104 に，シミュレーションの詳細な方法および結果を M5.3 PMAR-1104-Supplement に示す。

2.5.2.2. PK および PD の結果

健康成人男性被験者を対象とした試験（CP-4-001 試験），成人 GHD 患者を対象とした試験（CP-4-003 試験）および小児 GHD 患者を対象とした試験（CP-4-004 試験）から得られた結果を，2 コンパートメントモデルにあてはめて解析した。

小児 GHD 患者では，体重で補正したパラメータが，補正していないモデルやアロメトリックスケーリングを適用したモデルよりも望ましいと考えられた。小児 GHD 患者の CL/F は，健康成人被験者または成人 GHD 患者から外挿した値よりも低かった（Figure 11）。MOD-4023 濃度と IGF-1 産生増加を関連付けた間接反応モデルは，観察されたデータに適合していた。

Figure 11. Values for apparent clearance (L/hr) predicted by the optimal pharmacokinetic models for each of the three studies



Panels differ by the scale of the y-axis (left: linear; right: log). Solid blue and green lines show the predictions over the range of weights in each study; dashed lines extrapolate the adult values to the smallest predicted value in children.

2.5.3. PMAR-EQDD-C031c-DP3-853（PMAR-853）

2.5.3.1. 解析の詳細

成人 GHD 患者を対象とした臨床試験 1 試験（CP-4-003 試験）および小児 GHD 患者を対象とした臨床試験 1 試験（CP-4-004 試験）から構築した MOD-4023 の PK モデルを，対応する OLE

（CP-4-004 OLE）試験結果とともに解析した（PMAR-853）。詳細な方法および結果は，M5.3 PMAR-853 に示す。

MOD-4023 の PK は，小児 GHD 患者（CP-4-004 試験）および成人 GHD 患者（CP-4-003 試験）の併合データを用い，一次吸収が遅延する 2 コンパートメントモデルにより特徴づけられた（Table 15）。小児 GHD 患者に対する成人 GHD 患者の相対的バイオアベイラビリティをブートストラップ法で解析したところ 45.2%であった。

ADA の状態（陰性または陽性），性別，年齢および CLcr は CL/F に有意な影響を及ぼさなかった。

小児が 0.66 mg/kg/週の投与を受けたと仮定して，得られた個々の事後 PK パラメータを算出した（Table 16）。

Table 15. Parameter Estimates: Model 3 (Final Model)

Parameter	Estimates	Standard error	Relative standard error (%)	CV (%)	Shrinkage (%)
CL/F (L/hr)	0.472	0.0404	8.57		
Vc/F (L)	10.9	1.34	12.3		
Q/F (L/hr)	0.0135	0.00256	19		
Vp/F (L)	2.37	1.25	52.7		
Ka(1/hr)	0.313	0.0521	16.7		
Lag time (hr)	0.353	0.103	29.1		
Weight effect on CL/F & Q/F	1.26	0.162	12.8		
Weight effect on Vc/F & Vp/F	1.74	0.169	9.69		
Fraction of F in adults vs pediatric	0.44	0.116	26.4		
Variance on CL/F	0.247	0.0628	25.4	53	6.67
Covariance CL/F & Vc/F	0.278	0.068	24.5		
Correlation (CL/F & Vc/F)	0.953	0.0166	1.75		
Variance on Vc/F	0.343	0.0791	23.1	64	10.4
Variance on Ka	0.449	0.158	35.1	75.3	34.9
Residual SD prior to 6 months	0.55	0.0458	8.34	59.4	
Residual SD after 6 months	0.946	0.113	11.9	120	

Repository artifact ID FI-2009911. Line 1 substituted.
Source: M5.3 PMAR-853 Table 11

Table 16. Summary of Simulated Steady State Somatrogon PK in Pediatric Patients Receiving 0.66 mg/kg/week Somatrogon (N=42)

Parameter		Value
C_{max} (ng/mL)	Mean ± sd	690 ± 261
	Median	650
	min - max	140 - 1410
C_{min} (ng/mL)	Mean ± sd	3.89 ± 1.76
	Median	3.44
	min - max	1.43 - 10.2
T_{max} (hr)	Median	8
	min - max	6 - 18
AUC_{ss} (ng*hr/mL)	Mean ± sd	21800 ± 6460
	Median	20300
	min - max	6110 - 35000
CL/F (L/hr/kg)	Mean ± sd	0.0336 ± 0.0142
	Median	0.0325
	min - max	0.0188 - 0.108
Accumulation factor	Mean ± sd	1.02 ± 0.00378
	Median	1.02
	min - max	1.01 - 1.03
Effective half-life (hr) †	Mean ± sd	28.3 ± 1.52
	Median	28.5
	min - max	24.6 - 32.7

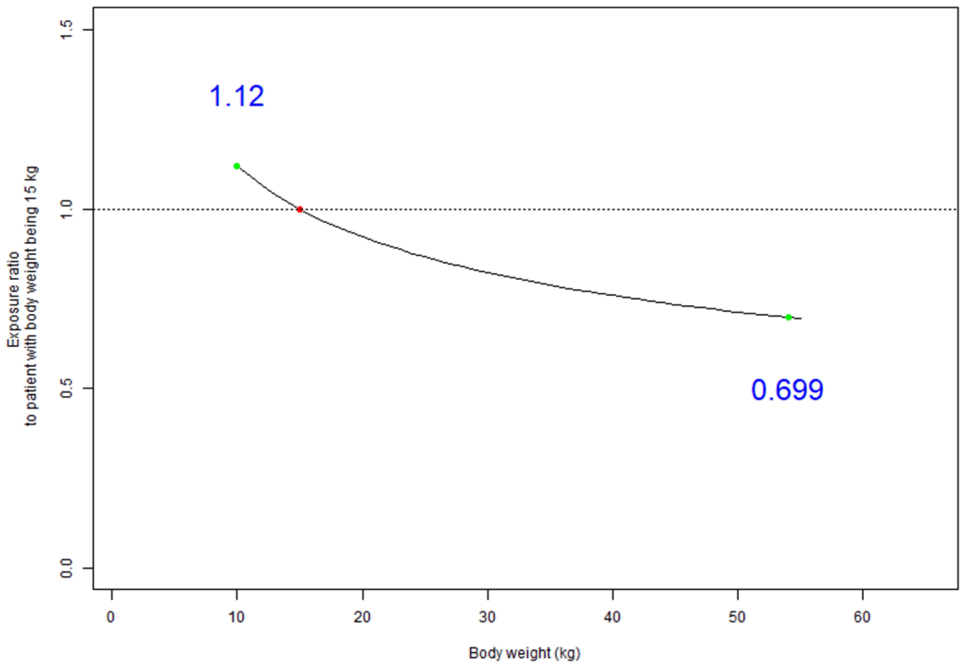
Repository artifact ID FI-2922906. Line 1 substituted.

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

Source: M5.3 PMAR-853 Table 16

体重は CL/F に対して有意な影響を及ぼし，小児では年齢および MOD-4023 投与に伴い体重が増加するため，体重が異なる患者では曝露量が異なり，成長に伴って経時的に変化すると考えられる。得られた母集団 PK パラメータを用いてシミュレーションを行い，曝露量と体重の関係を検討した。体重 10～55 kg の被験者でモデル化した AUC と，本試験の体重の中央値（15 kg）の被験者でモデル化した AUC の比を用いて用量 0.66 mg/kg/週について算出した結果を Figure 12Figure 12 に示す。その結果，体重が 10 kg から 55 kg まで約 5 倍変化したとしても，AUC の比は最小の被験者で 1.12，最大の被験者で 0.699 であった。したがって，0.66 mg/kg/週の用量では，想定される患者の体重範囲で一貫した曝露量が得られると考える。

Figure 12. Exposure Ratios in Patients with Various Body Weights to Patient with Body Weight of 15 kg



Repository artifact ID FI-3326167.
blue numbers and green points were the exposure ratios for patients with body weights of 10 kg and 54 kg to patient with body weight of 15 kg; red dot is the reference for patient with a body weight of 15 kg
Source: M5.3 PMAR-853 Figure 16

2.5.3.2. PK の結果

0.66 mg/kg/週の用量では，想定される患者の体重範囲で一貫した曝露量が得られると予測される。小児 GHD 患者と比較した成人 GHD 患者の相対的バイオアベイラビリティをブートストラップ法で解析したところ 45.2%であった。ADA の状態（陰性または陽性），性別，年齢（小児・成人）および CLcr は CL/F に影響を及ぼさなかった。

2.5.4. PMAR-EQDD-C031b-DP3-1002（PMAR-1002）

2.5.4.1. 解析の詳細

小児 GHD 患者を対象とした第 2 相臨床試験（CP-4-004 試験）での IGF-1 の PK/PD モデリング解析を実施した（PMAR-1002）。この試験では，試験開始から最長 4 年間にわたって収集した結果を含める（CP-4-004 OLE，第 III 期および第 IV 期）。詳細な方法および結果は，M5.3 PMAR-1002 に示す。

ベースライン時の IGF-1 に対する身長の影響，ベースライン時の E_{max} に対する時間の影響，ベースライン時の EC_{50} に対する時間の影響のパラメータを追加した間接的モデルを用いたところ，本試験開始から最長 4 年後までの OLE の結果を含む IGF-1 のデータに適合した。最終モデルのパラメータ推定値を Table 17 に示す。投与開始から 4 年後の IGF-1 SDS が±2 の目標範囲［トラフ時，IGF-1 ピーク時および投与 4 日後（96 時間後）］と予測された割合は，それぞれ 77.4%，58.1%および 90.3%であった。

Table 17. Parameter Estimates of the Final Model

Parameter	Estimates	Standard error	Relative standard error (%)	CV (%)	Shrinkage (%)
Kout (1/hr)	0.0249	0.00136	5.44		
Baseline IGF-1 (ng/mL)	30	2.61	8.67		
E_{max}	3.66	0.391	10.7		
EC_{50} (ng/mL)	54.9	5.19	9.46		
Gamma	3.26	0.866	26.6		
Residual SD	0.321	0.014	4.36	32.1	3.82
Height effect on baseline IGF-1	3.37	0.562	16.7		
Time effect on baseline (E_{max})	179	57	31.9		
Time effect on baseline (EC_{50})	64600	31500	48.8		
Variance on baseline IGF-1	0.224	0.0485	21.6	50.1	4.49
Covariance of baseline & EC_{50}	0.317	0.0815	25.7		
Variance on EC_{50}	0.674	0.168	25	98.1	12
Variance on E_{max}	0.028	0.0263	93.7	16.7	53.9
Correlation (Baseline & EC_{50})	0.815	0.0843	10.3		

Source: M5.3 PMAR-1002 Table 12

MOD-4023 の用量および血清中濃度と投与 12 ヵ月後の年間 HV との関係を評価するため，別の解析を実施した。0.25，0.48 および 0.66 mg/kg/週投与後の平均 HV（95% CI）は，10.4（8.9–12.0），11.0（9.7–12.2）および 11.4（9.2–13.7）cm/年であり，HV の値は MOD-4023 の投与量間で明確な差はなかった。同様に，MOD-4023 の $C_{ave,ss}$ と HV との間にわずかな正の相関関係が認められたものの，相関係数は 0.01168 と低かった。

2.5.4.2. PK および PD の結果

試験開始から最長 4 年間の MOD-4023 および IGF-1 濃度の測定値を用いた母集団 PK/PD 解析で，MOD-4023 投与後の小児 GHD 患者の IGF-1 濃度データは，MOD-4023 によって IGF-1 産生速度が刺激される間接的モデルによって適切に特徴づけられた。PK/PD モデルではベースライン時の IGF-1 およびモデルで予測したベースライン時の IGF-1 の経時的変化の 2 つの共変量効果が不可欠であった。MOD-4023 投与 4 年後の IGF-1 のトラフ時，IGF-1 のピーク時および投与 4 日後に IGF-1 SDS が±2 以内で推移した被験者の割合は，77.4%，58.1%および 90.3%であった。

2.5.5. PMAR-EQDD-C031b-DP4-1121（PMAR-1121）および補遺

2.5.5.1. 解析の詳細

小児 GHD 患者を対象とした第 3 相臨床試験（CP-4-006 試験）における IGF-1 の母集団 PK 解析およびその後の PK/PD 解析を実施した（PMAR-1121）。

CP-4-006 試験で得られたデータを用いて，2 段階の母集団 PK/PD 解析を実施した。本母集団 PK/PD 解析の目的は，PK と PD 解析を併せて使用できるモデルを構築することであった。2 コンパートメントモデルが濃度データに適合し，アロメトリックスケーリングを適用したモデルよりも，クリアランスと分布容積を体重で補正したモデルの方が良く適合した。本解析実施時点では ADA の結果は得られていなかったが，曝露量の増加が認められた時点とほぼ同時期に

ADA 陽性が認められたことが判明している。体重以外の共変量はモデルに含めなる必要はなかった。最終モデルから得られたパラメータを Table 18 に示す。

Table 18. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacokinetic Model

Parameter	Estimate	Inter-individual Variability*
FCTR		—†
Through Day 125	1.0	
After Day 125	0.890255	
SCALE	KG/77	—†
Clearance/F (L/hr)	1.62012 • SCALE • FCTR	1.091
V_1/F (L)	35.8774 • SCALE	1.251
Distributional Clearance/F (L/hr)	0.0793539 • SCALE	0.748
V_2/F (L)	357.084 • SCALE	0.8744
Absorption Rate (/hr)	0.416988	1.043
Absorption Lag (hr)	0.998283	—†

* Calculated as sqrt(omega2) where omega2 is the variance of the corresponding eta term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† Inter-individual variability was not permitted for this term.
‡ KG is weight in kg; the value of 77 kg (median value in adults) is applied to center the parameter estimates.
FCTR = Factor for time-related step-change in apparent clearance, SCALE = Scaling term for systemic parameters.
Standard errors were not obtained.
Source: M5.3 PMAR-1121 Table 1

PD に関しては間接反応 E_{max} モデルがデータに適合し，下記に示す 2 つの共変量を有する 2 つのモデルで，ほぼ同様の適合性および目的関数が得られた。

モデル 1：ベースライン時の IGF-1 濃度は年齢および BMI に伴って上昇するとしたモデル。このモデルから得られたパラメータを Table 19 に示す。

Table 19. Parameter Estimates for the Optimal PD Model with Two Covariates: Baseline IGF-1 increased with age and BMI

Parameter	Estimate	Inter-individual Variability*
Decay rate (hr^{-1})	0.0493103	—†
AGE	1 + 0.13479 • (AGE‡ - 6)	—†
BMI	1 + 0. 06765 • (BMI§ - 15.2)	—†
Baseline IGF-1 (ng/mL)	10.15 • FACT2 • FACT5	—†
E_{max}	27.547	—†
EC_{50} (ng/mL)	56.6426	1.593
Power term	0.538326	—†

Standard errors were not obtained.
*Calculated as sqrt($omega^2$) where $omega^2$ is the variance of the corresponding *eta* term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† Inter-individual variability was not permitted for this term.
‡ AGE is time-varying age in years; 6 is the median value.
§ BMI is time-varying BMI (mg/m^2); 15.2 is the median value.
Source: M5.3 PMAR-1121 Table 2

モデル 2：ベースライン時の IGF-1 濃度は年齢とともに上昇し，IGF-1 産生の E_{max} は BMI とともに上昇するとしたモデル。このモデルから得られたパラメータを Table 20 に示す。

Table 20. Parameter Estimates for the Optimal PD Model with Two Covariates

Parameter	Estimate	Inter-individual Variability*
Decay rate (hr^{-1})	0.049638	—†
AGE	1 + 0.13489• (AGE‡ - 6)	—†
Baseline IGF-1 (ng/mL)	10.15 • FACT2	—†
BMI	1 + 0. 07155 • (BMI§ - 15.2)	—†
E_{max}	27.5552• FACT5	—†
EC_{50} (ng/mL)	56.6832	1.60
Power term	0.536872	—†

Standard errors were not obtained.
*Calculated as sqrt(omega2) where omega2 is the variance of the corresponding eta term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† Inter-individual variability was not permitted for this term.
‡ AGE is time-varying age in years; 6 is the median value.
§ BMI is time-varying BMI (mg/m^2); 15.2 is the median value.
Source: M5.3 PMAR-1121 Table 3

IGF-1 のモデルは，血液試料が得られた時点でのデータに加え，投与期間において 6 時間間隔での個別 IGF-1 推定値をシミュレーションしたデータも用いて構築した。

IGF-1 濃度の実測値，モデルから算出した 6 時間間隔での推定値および追加の予測値について，Bidlingmaier の式（IGF-1，年齢および性別に基づく）[2] を用いて IGF-1 SDS 値を算出した。算出した IGF-1 SDS からは，投与間隔中（台形法より）の平均 IGF-1 SDS，試料採取時点［投与後 4 日（96 時間）］および投与後のその他の IGF-1 SDS を算出することができた（Table 21）。

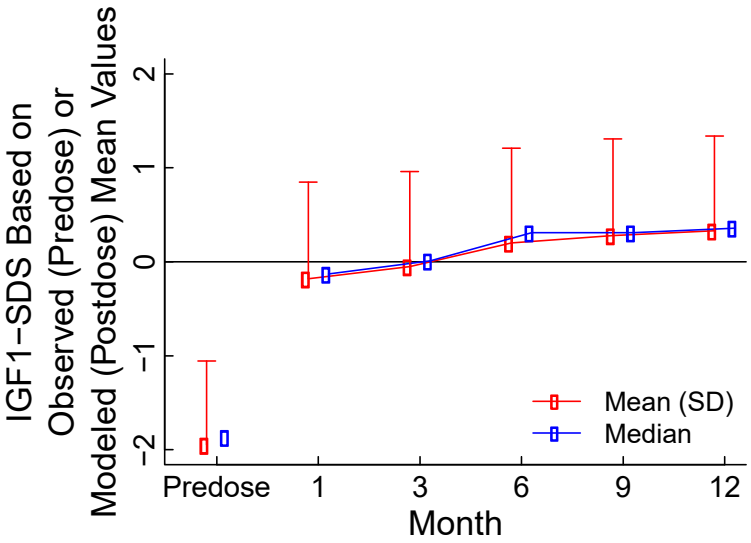
Table 21. Summary of IGF-1 SDS Values Used in the Analysis (N = 535)

Metric	Observed	Modeled	Mean	96 hr	Minimum	Maximum
Mean (SD)	0.34 (1.37)	0.36 (1.15)	0.01 (0.98)	0.12 (1.04)	-1.25 (1.11)	0.93 (0.87)
Median	0.47	0.51	0.04	0.16	-1.27	1
Minimum	-3.86	-3.31	-3.06	-3.21	-3.83	-2.19
Maximum	3.69	2.68	2.51	2.6	1.87	3.08
>+2 (N (%))	49 (9.2)	28 (5.2)	10 (1.9)	11 (2.1)	0 (0)	52 (9.7)
<0 (N (%))	192 (35.9)	175 (32.7)	256 (47.9)	223 (41.7)	457 (85.4)	71 (13.3)
<-2 (N (%))	32 (6.0)	22 (4.1)	15 (2.8)	20 (3.7)	136 (25.4)	4 (0.7)

Standard errors were not obtained.
*Calculated as sqrt(omega2) where omega2 is the variance of the corresponding eta term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† Inter-individual variability was not permitted for this term.
‡ AGE is time-varying age in years; 6 is the median value.
§ BMI is time-varying BMI (mg/m^2); 15.2 is the median value.
Source: M5.3 PMAR-1121-Supplement Table 1

シミュレーションにより推定したIGF-1濃度の平均値および中央値は，投与期間中に経時的に上昇した（Figure 13Figure 13）。

Figure 13. Mean, SD (red) and median (blue) values for observed (pre-dose) or modeled (post-dose) mean during the dosing interval IGF-1 SDS values as a function of Visit



Source: M5.3 PMAR-1121 Figure 1

上述の詳細な方法および結果は，M5.3 PMAR-1121に示し，IGF-1 SDSおよび試料採取時間を探索するシミュレーションの詳細な方法および結果はM5.3 PMAR-1121-Supplementに示す。

2.5.5.2. PKおよびPDの結果

本解析では一次吸収および吸収の遅延を伴う2コンパートメント線形モデルを適合させ，クリアランスと分布容積は体重で補正した。投与開始後125日目のCL/Fは大幅に減少した。この解析の時点でADAデータは得られていなかった。

試料として得られたIGF-1のデータを利用した解析には間接反応モデルが適合した。2種類のモデルが確立され，その両方に経時的なベースライン時のIGF-1濃度の上昇が含まれた。いずれのモデルにもBMIと年齢の効果が含まれ，モデル1ではBMIがベースライン時のIGF-1濃度の上昇と関連し，モデル2ではBMIがE_{max}の上昇と関連した。

2.5.6. PMAR-EQDD-C031b-DP3-1093（PMAR-1093）

2.5.6.1. 解析の詳細

小児GHD患者を対象とした臨床試験1試験（CP-4-006試験）で得られたMOD-4023のPKの結果をもとに解析を実施した（PMAR-1093）。小児GHD患者を対象としたCP-4-004試験およびOLE試験から構築したPKモデル（PMAR-853）と比較して，CL/Fが6.6%増加した。ほとんどのパラメータは固定したが，ADAの経時変化（陰性または陽性）の影響を定量化するため新たなパラメータを推定した。最終モデルのパラメータの推定値をTable 22に示す。

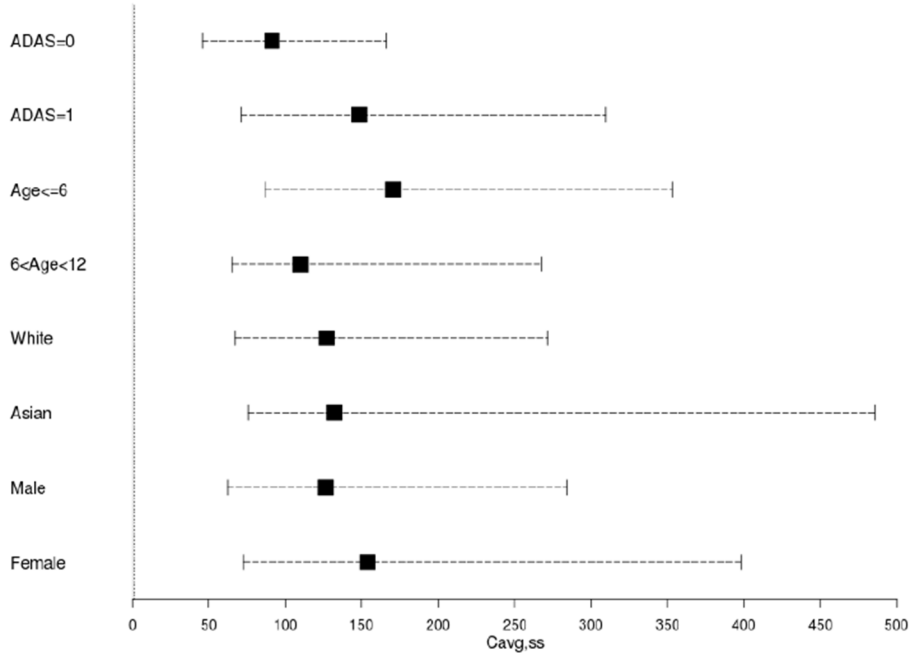
Table 22. Parameter Estimates: Model 4 (Final Model)

Parameter	Fixed	Estimate	SE	RSE (%)	CV (%)	Shrinkage (%)
CL/F (L/hr)	0.472					
Vc/F (L)	10.9					
Q/F (L/hr)	0.0135					
Vp/F (L)	2.37					
Ka (1/hr)	0.313					
Lag time (hr)	0.353					
Body Weight on CL/F & Q/F	1.26					
Body Weight on Vc/F & Vp/F	1.74					
Proportional Change in Clearance for Positive ADA Status		-0.258	0.01	-3.876		
Proportional Change in Clearance for Study CP-4-006 Compared to Study CP-4-004		0.0661	0.00309	4.675		
Variance on CL/F		0.295	0.0814	27.6	58.6	26.0
Covariance on CL/F & Vc/F		0.35	0.124	35.4		
Variance on Vc/F		0.456	0.192	42.1	76.0	36.3
Variance on Ka	0.449				75.3	57.6
Variance on ADAT		0.0301	0.0172	57.1	17.5	43.6
Correlation (CL/F & Vc/F)		0.955	0.0125	1.31		
Residual SD		0.815	0.00836	1.026	112.2	

Source: M5.3 PMAR-1093 Table 7

個々の内因性要因が MOD-4023 曝露に及ぼす影響を Figure 14 に示す。

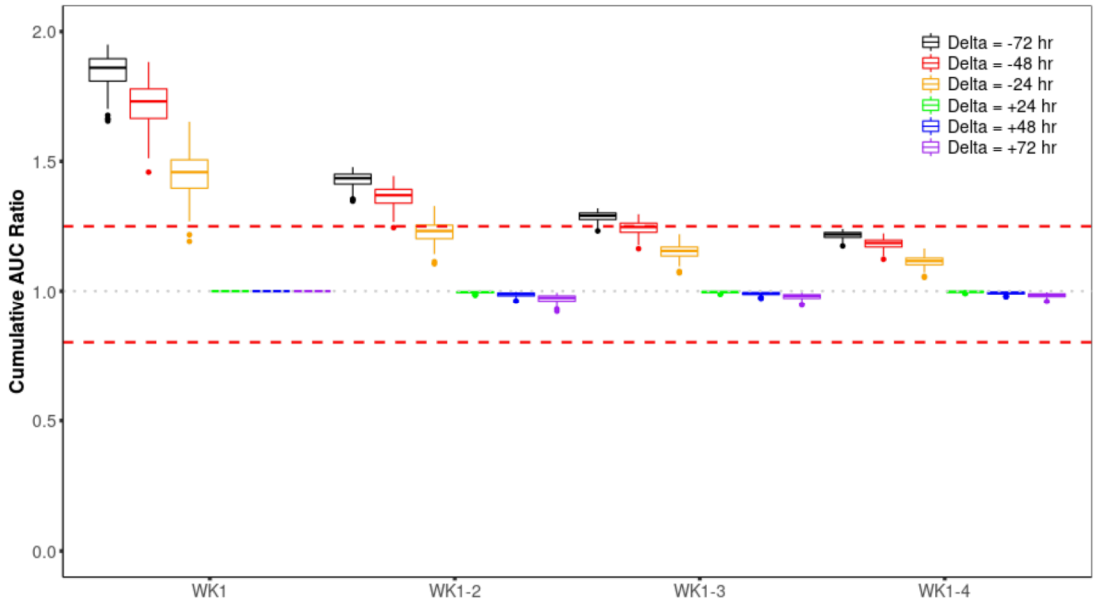
Figure 14. Impact of Individual Intrinsic Factor on Somatrogon Exposure



Abbreviations: ADAS = ADA status, 0 = negative, 1 = positive
Source: M5.3 PMAR-1093 Figure 28

CP-4-006 試験に参加した小児 109 例の個々の PK パラメータを用いて，週 1 回投与の投与日変更の影響を累積 AUC でシミュレーションした。事前に予定された投与より 1 日（-24 時間），2 日（-48 時間）もしくは 3 日（-72 時間）投与を早める，または同様に投与を延期する 3 条件を含む 6 条件で評価した。その結果を Figure 15 に示す。投与を早めた週（-72～-24 時間）では曝露量が増加したが，元の投与法に戻されると，曝露量も減少し，第 4 週目の時点で影響は消失した。なお，投与日の遅延（+24～+72 時間）の場合には，第 2 回目投与から累積 AUC に影響は認められないと考えられた。

Figure 15. Mean, SD (red) and median (blue) values for observed (pre-dose) or modeled (post-dose) mean during the dosing interval



Delta is the one time change in day of dosing in Week 1; the adjusted day of dosing is 168 + delta hr; red dashed lines represent the bioequivalence margin (80% and 125%)
Source: M5.3 PMAR-1093 Figure 32

2.5.6.2. PK の結果

CP-4-004 試験および CP-4-004 OLE 試験で確立した PPK モデルをもとに，CP-4-006 試験のデータを用い，PK 特性を明らかにした（PMAR-1093）。

体重補正した CL/F および Vc/F についても体重の増加とともに増加する傾向が認められ，小児 GHD 患者の成長に伴う体重の増加とともに CL/F および Vc/F は増加し，年長の小児は CL/F が大きく，6～12 歳の小児の $C_{avg,ss}$ は 6 歳未満の小児より 35%低かった。

ADA 陽性被験者の CL/F は 25.8%減少した。

2.5.7. PMAR-EQDD-C031b-regulatory-response-1302（PMAR-1302）

2.5.7.1. 解析の詳細

PMAR-1302 では，rhGH による治療歴のない日本人前思春期の小児 GHD 患者（44 例）を対象とした臨床試験 1 試験（CP-4-009 試験）で得られた MOD-4023 の PK および PD の結果をもとに解析を実施した。PK 解析は用量漸増期（投与開始～6 週間後）と 1 年間の投与期間で分けて実施し，IGF-1 の解析は 1 年間の投与期間で実施した。現在までに実施した解析では，用量漸増期（Table 23）および 1 年間の投与期間での PK 解析（Table 24）は，2 コンパートメントモデルでの解析を支持していたが，1 年間の投与期間での 2 コンパートメントモデル解析では，消失半減期の値が非現実的な値を算出した。したがって，1 年間の投与期間については 1 コンパートメントモデルでの解析も実施した（Table 25）。また，IGF-1 の解析は，薬物動態の解析で適切

なモデルを選択できなかったため，1 コンパートメントモデルと 2 コンパートメントモデルの両方で実施した（Table 26 および Table 27）。

用量漸増期（PK）：

Table 23. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacokinetic Model for the Dose-Escalation Period

Parameter	Estimate	Inter-individual Variability*
SCALE	WT‡/77	—†
CL/F (L/hr)	1.71431• $SCALE^{0.75}$	0.2344
V_1/F (L)	4.67234• SCALE	1.233
Distributional CL/F (L/hr)	0.147491• $SCALE^{0.75}$	0.9522
V_2/F (L)	11.4308• SCALE	0.5919
Absorption Rate (/hr)	0.0654981	—†
Absorption Lag (hr)	10.8022	—†

Standard errors were not obtained.
* Calculated as sqrt(*omega*^{2}) where *omega*^{2} is the variance of the corresponding *eta* term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† Inter-individual variability was not permitted for this term.
‡ WT is time-varying weight in kg; the value of 77 kg (median value in adults) is applied to center the parameter estimates.
Source: M5.3 PMAR-1302 Table 1

1 年間の投与期間（PK）：

1 コンパートメントモデルによる解析

Table 24. Parameter Estimates for the Optimal One-Compartment Pharmacokinetic Model for the Entire Year

Parameter	Estimate	Standard Error	Inter-individual Variability*
SCALE	WT‡/77	—	—†
CL/F (L/hr)	1.68482 • $SCALE^{0.75}$	0.140021	0.4891
V_1/F (L)	64.1957 • SCALE	5.81221	0.378
Absorption Rate (/hr)	3.2699	3.17444	—
Absorption Lag (hr)	11.1167	0.145443	—

* Calculated as sqrt(*omega*^{2}) where *omega*^{2} is the variance of the corresponding *eta* term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† Inter-individual variability was not permitted for this term.
‡ WT is time-varying weight in kg; the value of 77 kg (median value in adults) is applied to center the parameter estimates.
Source: M5.3 PMAR-1302 Table 2

2 コンパートメントモデルによる解析

Table 25. Parameter Estimates for the Optimal Two-Compartment Pharmacokinetic Model for the Entire Year

Parameter	Estimate	Standard Error	Inter-individual Variability*
CL/F (L/hr)	0.30403	0.112911	0.227228
V_1/F (L)	1.26681	0.499021	0.308984
Distributional CL/F (L/hr)	0.0160469	0.008279	0.0505593
V_2/F (L)	18.7799	14.2974	1.18723
Absorption Rate (/ hr)	0.0521898	0.00296139	0.0207656

* Calculated as sqrt(*omega*^{2}) where *omega*^{2} is the variance of the corresponding *eta* term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
Source: M5.3 PMAR-1302 Table 3

1 年間の投与期間（IGF-1）：

1 コンパートメントモデルによる解析

Table 26. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacodynamic Model for the Entire Year Based on the One-compartment Pharmacokinetic Model

Parameter	Estimate	Inter-individual Variability*
Decay rate (hr^{-1})	0.0261416	0.2956
FACTOR4	1 + 0.30682 • (AGE - 5) †	—‡
Baseline IGF-1 (ng/mL)	63.7834 • FACTOR4	0.3805
E_{max}	10.4708	1.124
EC_{50} (ng/mL)	821.577	1.344
Power term	0.987108	—‡

*Calculated as sqrt(omega2) where omega2 is the variance of the corresponding eta term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† AGE is time-varying age (in years), and 5 was the median age, used to center the variable.
‡ Inter-individual variability was not permitted for this term.
Source: M5.3 PMAR-1302 Table 4

2 コンパートメントモデルによる解析

Table 27. Parameter Estimates for the Optimal Pharmacodynamic Model for the Entire Year Based on the Two-compartment Pharmacokinetic Model

Parameter	Estimate	Inter-individual Variability*
Decay rate (hr^{-1})	0.0163566	0.1515
FACTOR4	1 + 0.26552• (AGE - 5) †	—‡
Baseline IGF-1 (ng/mL)	59.5103 • FACTOR4	0.3435
E_{max}	7.11766	0.723
EC_{50} (ng/mL)	513.534	1.012
Power term	1.08814	—‡

*Calculated as sqrt(*omega*^{2}) where *omega*^{2} is the variance of the corresponding *eta* term; 68% of the population lies within this range of the typical value.
† AGE is time-varying age (in years), and 5 was the median age, used to center the variable.
‡ Inter-individual variability was not permitted for this term.
Source: M5.3 PMAR-1302 Table 5

2.5.7.2. PK および PD の結果

PKの結果
用量漸増期：用量を増加させた 6 週間に得られたデータは体重を共変量とした 2 コンパートメントモデルに適合した。3 用量群での CL/F または相対的バイオアベイラビリティの差を検出するための共変量をモデルに加えたが，モデルの適合性は改善しなかったため，用量に関して非線形性は認められないと考える（Table 23）。

1 年間の投与期間：この期間においては 1 コンパートメントモデルと 2 コンパートメントモデルで評価したが，以下に示すとおり，いずれのモデルも評価には限界があり，最適ではなかった。

1 コンパートメントモデルは，2 コンパートメントモデルよりも変動が大きかった。モデルは体重または体格の影響を推定するよりも，アロメトリックなパラメータで固定した方が推奨された。また，他の共変量は組み込まれなかった。本モデルから求めたパラメータを Table 24 に示す。尤度プロファイルによる CL/F の 90%の予測区間は 1.36 – 2.13* $(WT/77)^{0.75}$ L/hr であり，ブートストラップによる CL/F の 90%の予測区間は 1.17 – 1.92* $(WT/77)^{0.75}$ L/hr であった。2 コンパートメントモデルはデータに適合していた。モデルはアロメトリックなパラメータで固定するよりも固定しないモデルが推奨された。他の共変量は組み込まれなかった。本モデルから求めたパラメータを Table 25 に示す。尤度プロファイルによる CL/F の 90%の予測区間は 0.233 – 0.397 L/hr であり，ブートストラップによる CL/F の 90%の予測区間は 0.249 – 0.395 L/hr であった。

以上のとおり，1 年間の投与期における PK の評価には，1 コンパートメントモデルと 2 コンパートメントモデルを適用したが，1 コンパートメントモデルでは低濃度でバイアスを示し，2 コンパートメントモデルでは特に消失半減期で非現実的なパラメータを推定し，いずれのモデルにも限界があり，最適ではなかった。

PD の結果

ベースライン IGF-1 濃度は，実測値でもモデル推定値でも日本人小児の方が外国人小児よりも高かったが，外国人小児と同様にベースライン IGF-1 濃度は年齢と共に上昇した。日本人小児ではベースライン IGF-1 濃度は男性と女性で差は認められなかった。

2.5.7.3. 日本人（CP-4-009 試験）および外国人（CP-4-004 および CP-4-006 試験）試験の PK および PD の比較

PK：
日本人（CP-4-009試験）および外国人（CP-4-004およびCP-4-006試験）試験のCL/FをTable 28に示す。本解析の結果，1コンパートメントモデルで求めたCL/Fは外国人の値と類似していた。一方，2コンパートメントモデルで求めたCL/Fは，外国人で求めたCL/Fの低体重での値と類似していた。

Table 28. Estimates for Apparent Clearance in Three Pediatric Studies

			CL/F(L/hr)		
				By weight	
Study	**Population**	**Number of Subjects**	**Esttimate**	10 kg	24 kg
CP-4-004	non-Japanese	41	2.20077 • WT*/77	0.2858	0.6860
CP-4-006	non-Japanese	109	1.62012 • WT*/77†	0.2104	0.5050
CP-4-009	Japanese (1 compartment model)	22	1.68482 • $(WT*/77)^{0.75}$	0.3645	0.7028
	Japanese (2 compartment model)	22	0.3040	0.3040	0.3040

* WT is weight in kg; 77 is the median value in adults.
† In CP-4-006, CL/F decreased by ~ 11% after Day 125.
Source: M5.3 PMAR-1302 Table 69

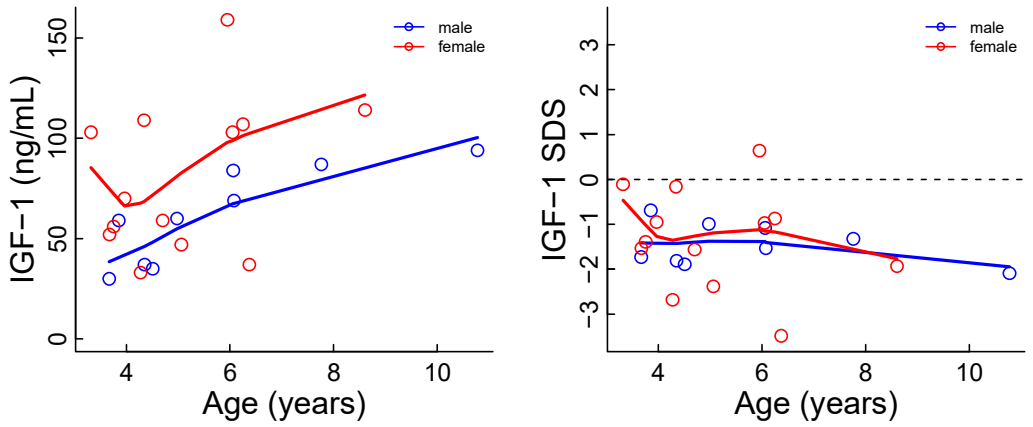
IGF-1：
日本人（CP-4-009試験）および外国人（CP-4-004およびCP-4-006試験）試験で推定したパラメータで最も大きな差が認められたのはベースラインIGF-1濃度であった（Table 29）。これらの値は年齢とともに増加したが（Figure 16，左図），男女間でも差が認められた。しかし，ベースラインIGF-1 SDS（Figure 16，右図）は年齢に伴って変化せず男女間で差は認められなかった。

Table 29. Estimates for Baseline IGF-1 (ng/mL) in Three Pediatric Studies

Study	Population	Number of Subjects	Baseline IGF-1 (units)
CP-4-004	non-Japanese	41	11.2993 • (1 + 0.24792 • (AGE - 6)‡)
CP-4-006	non-Japanese	109	
model 1			10.15 • (1 + 0.13479 • (AGE‡ - 6)) • (1 + 0.06765 • (BMI§ - 15.2))
model 2			10.15 • (1 + 0.13479 • (AGE‡ - 6)
CP-4-009	Japanese	22	
1 compartment model			63.7834 • (1 + 0.30682 • (AGE - 5))
2 compartment model			59.5103 • (1 + 0.26552 • (AGE - 5))

* WT is weight in kg; 77 is the median value in adults.
‡ AGE is time-varying age in years; 6 is the median value in CP-4-004 and CP-4-006, 5 in CP-4-009.
§ BMI is time-varying BMI (mg/m^2); 15.2 is the median value.
Source: M5.3 PMAR-1302 Table 73

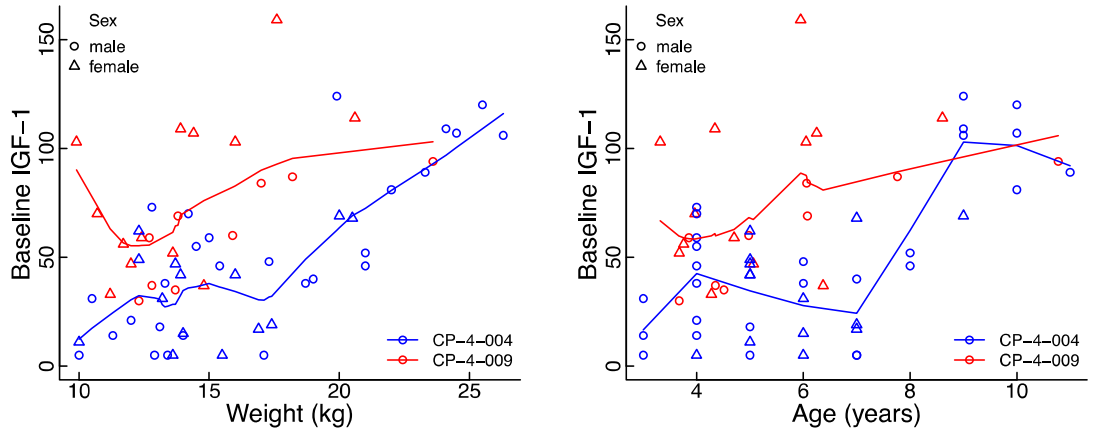
Figure 16. Baseline values for IGF-1 (left) and IGF-1 SDS (calculated with Isojima) in CP-4-009



Source: M5.3 PMAR-1302 Figure 66

CP-4-009 試験と CP-4-004 試験のベースライン IGF-1 濃度に対する体重と年齢の関係を Figure 17 に示す。ベースライン IGF-1 濃度は 9 歳未満の日本人被験者で大きい値を示した（右図）。

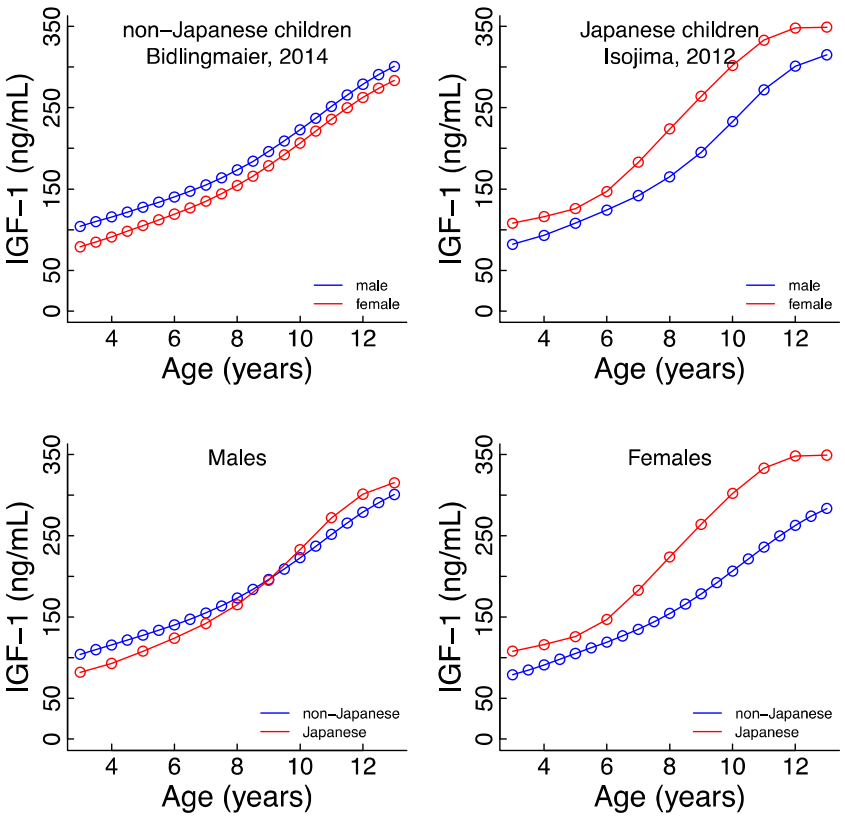
Figure 17. Baseline values for IGF-1 for CP-4-004 and CP-4-009



Source: M5.3 PMAR-1302 Figure 67

IGF-1 濃度が日本人と外国人で差があることは，Bidlingmaier らの報告[2]（外国人の結果）および Isojima らの報告[3]（日本人の結果）を比較することにより確認可能である（Figure 18）。

Figure 18. IGF-1 values for subjects with IGF-1 equal to zero



Values are obtained from the "median" column from tables provided in Bidlingmaier et al. and Isojima et al.

Source: M5.3 PMAR-1302 Figure 68

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 単回および反復投与時の PK

CP-4-004 試験に参加した小児 GHD 患者のデータの母集団 PK 解析の個々の事後推定値から算出した $t_{1/2}$ は 28.3±1.52 時間（平均値±SD，最小値～最大値：24.6～32.7 時間）であった。これに対応する累積比は 1.01～1.03 となる。したがって，本剤を週 1 回の頻度で反復投与した場合に蓄積はほとんどないと考えられた。

3.2. 吸収，分布，代謝および排泄

3.2.1. 吸収

CP-4-004 試験で得られた小児 GHD 患者 42 例のデータをもとに母集団 PK 解析を実施し，算出された MOD-4023 の PK パラメータの推定値を Table 30 に要約する。

Table 30. Pharmacokinetic Parameters Derived from Population Pharmacokinetic Analysis

PK Parameter	Somatrogon 0.66 mg/kg/week		
	Mean ± SD	Median	Min - Max
C_{max} (ng/mL)	690 ± 261	650	140 - 1410
T_{max} (hr)	-	8	6 - 18
AUC (ng.hr/mL)	21800 ± 6460	20300	6110 - 35000
Accumulation factor	1.02 ± 0.004	1.02	1.01 - 1.03

Source: M5.3 PMAR-853 Table 16

3.2.2. 分布

CP-4-004試験で得られた小児GHD患者42例のデータをもとに母集団PK解析を実施し，算出されたMOD-4023の分布容積の推定値をTable 31に要約する。

Table 31. Distribution Pharmacokinetic Parameters Derived from Population Pharmacokinetic Analysis (N=42)

PK Parameter	Somatrogon 0.66 mg/kg/week		
	Mean ± SD	Median	Min - Max
Vc/F (L/kg)	0.812 ± 0.528	0.716	0.317 – 3.77
Vp/F (L/kg)	0.169 ± 0.0389	0.157	0.109 – 0.243

Source: M5.3 PMAR-853 Table 15

3.2.3. 代謝

代謝試験は実施しなかった。MOD-4023 は主としてタンパク質分解により分解されると考えられる [4,5]。

3.2.4. 排泄

MOD-4023 は，hCG のβ鎖の 3 つの CTP を hGH に融合させて合成している。融合させた CTP がグリコシル化を受けることにより，腎クリアランスが減少，またはアシアロ糖タンパク質受容

体を介したクリアランスが減少し，これにより血清中半減期が延長すると考えられている[6,7,8,9]。

健康成人を対象とした単回投与試験（CP-4-001 試験）では，単回投与の用量範囲（4～21 mg）で，CL/F は用量の増加に伴って減少したが，小児 GHD 患者で用いた用量（0.25, 0.48 および 0.66 mg/kg/週）では CL/F に用量依存性は認められなかった。

3.3. 用量-反応関係および曝露量-反応関係

3.3.1. QT/QTc 間隔

非臨床毒性試験で QT 間隔を測定した結果からは全時点で基準範囲内であった。MOD-4023 はタンパク製剤であり，主に血管内に局在しているため，QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考え（Vargas et al., 2008），Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。なお，現時点までの臨床試験で実施した心電図検査では QT 延長を疑う臨床所見は認められていない（M2.7.4）。

3.3.2. PK/PD

IGF-1 濃度を用いて GHD の治療効果を評価するため，MOD-4023 濃度が IGF-1 濃度に及ぼす影響を探索的に検討した。MOD-4023 に関連する IGF-1 濃度の上昇は，rhGH 投与に対する IGF-1 の反応[10]と同様，間接モデルの適用により説明された。しかしながら，MOD-4023 濃度と HV の関連は明らかにできていない（PMAR-1002）。

PMAR-1104 では健康成人被験者（CP-4-001 試験），成人（CP-4-003 試験）および小児（CP-4-004 試験）GHD 患者を対象とした試験から得られたデータを，PMAR-1002 では小児 GHD 患者（CP-4-004 試験および CP-4-004 OLE 試験）から得られたデータを，PMAR-1121 では小児 GHD 患者（CP-4-006 試験）から得られたデータを同様のモデルを用いて解析した。

PK/PD 解析の結果は，IGF-1 濃度に対する MOD-4023 の作用を裏付けていた。また，MOD-4023 投与後の血清中 IGF-1 の $t_{1/2}$ は 28.3 時間（CP-4-004 試験）および 32 時間（CP-4-006 試験）であり，各推定値は MOD-4023 の週 1 回投与で IGF-1 が蓄積しないという結果と一致する。ベースライン時の IGF-1 濃度は，CP-4-004 試験では年齢によって，CP-4-004 OLE 試験では試験開始からの時間および身長によって，CP-4-006 試験では年齢および BMI によって変動した。MOD-4023 によって誘発される IGF-1 産生および放出の最大増加の 50%をもたらす薬物濃度である EC_{50} 値は，CP-4-004 試験，CP-4-004 OLE 試験および CP-4-006 試験それぞれ 77.8，54.9 および 56.6 ng/mL であり，モデルから求めた C_{max}（690 ng/mL）より低かった。

IGF-1 濃度と時間の関係から，種々の IGF-1（およびその結果として得られる IGF-1 SDS）濃度の関係を算出した。Table 21 に示したように，CP-4-006 試験の投与期間の平均 IGF-1 SDS のうち+2 を上回ったのは 1.9%（10 件），3 例のみであった。投与後 72 時間未満に採取された試料は IGF-1 濃度の最高値を測定する可能性が高く，必要以上に投与量が減量してしまう可能性がある。CP-4-004 OLE 試験においても 4 年間にわたって IGF-1 SDS 値を評価したところ，その値はおおむね±2 の目標範囲内に留まっており，ジェノトロピン投与群と同様の結果が認められた。

投与 4 日後の IGF-1 濃度は投与期間全体の平均 IGF-1 SDS に近似していることが判明しているため（PMAR-1103，PMAR-1121 および PMAR-1093），IGF-1 濃度測定用の試料を採取する最適な時点として投与 4 日後が推奨された。

3.3.3. 用量設定の根拠

CP-4-004 試験の安全性，有効性，PK および PD 解析結果に基づき，CP-4-006 試験の用量として 0.66 mg/kg の週 1 回投与を選択した。$t_{1/2}$ 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 試験結果をもとにした母集団 PK 解析から観察された累積比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。

3.4. 内因性要因および外因性要因による用量調節

3.4.1. 体重

本剤は体重に基づき用量を設定する。小児 GHD 患者で収集した MOD-4023 濃度データの母集団 PK 解析は，アロメトリックスケーリングを用いる場合より体重をモデルに組み込んだモデルの方がデータに適合した（2.5.5.1 項）。

3.4.2. 年齢

年齢に応じた用量調節は不要である（2.5 項）。

小児および成人 GHD 患者から収集したデータを用いた母集団 PK 解析では，小児と比較した成人のバイオアベイラビリティをブートストラップ法で解析したところ 45.2%であった。

3.4.3. 性別

性別による用量調節は不要である（2.5 項）。

3.4.4. 人種

人種による用量調節は不要である。日本人および外国人健康成人に単回投与したときの PK および PD は類似していた（2.1.2 項）。日本人および外国人小児 GHD 患者で実施した試験の PK および PD ならびに母集団 PK/PD または母集団 PK 解析においても，PK および PD は類似していた（2.2.1.3.3 項，2.5.6 項および 2.5.7 項）。

3.4.5. 腎機能障害

本剤の小児 GHD 患者を対象とした臨床試験では腎機能障害を有する被験者は除外されていたため，GHD と腎機能障害を併存する小児における用量調節に関する情報は得られていない。

しかし，CP-4-003 試験では，血清クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍未満である成人 GHD 患者が組み入れられた。母集団 PK 解析の結果，Cockcroft-Gault 式を用いて算出した成人の推定 CLcr の平均値±SD は 126.6±42.2 mL/分（最小値～最大値は 65～291.1 mL/分）であった。本試験の結果を腎機能が正常な小児 GHD 患者とともに組み入れた母集団 PK 解析では（2.5.3 項），ベースライン時の CLcr の影響は MOD-4023 の PK に対する有意な共変量ではなかった。

3.4.6. 併用薬

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験では，MOD-4023 は CYP1A2 または CYP2B6 の誘導を引き起こさないが，CYP3A4 の弱い誘導剤であることが示唆された（2.3 項）。

ミクロソーム酵素 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型（11β-HSD-1）は，コルチゾンからその活性代謝物であるコルチゾールへの変換を触媒する。11β-HSD-1 は，プレドニゾンとプレドニゾロンの活性化において同じ役割を果たす[11]。MOD-4023 が 11β-HSD-1 の活性に及ぼす影響を評価する試験は実施されていないが，連日の rhGH 投与が 11β-HSD-1 を阻害することにより，コルチゾール濃度が低下し，中枢性副腎機能低下症のマスキングまたは外因性グルココルチコイド療法の効果が低下する可能性がある[12,13]。

GH がインスリン活性に及ぼす影響は複雑であるが，概してインスリンに対して拮抗的である[14]。インスリンまたは経口血糖降下薬でコントロールされている 1 型または 2 型糖尿病患者を対象とした，MOD-4023 併用投与が血糖コントロールに及ぼす潜在的影響を評価する試験は実施していない。

3.4.7. 免疫原性

CP-4-004 試験では MOD-4023 群の 10/42 例（23.8%），CP-4-006 試験では MOD-4023 群の 84/109 例（77.1%），CP-4-009 試験では 18/22 例（81.8%）が ADA 陽性であった。ADA 陽性となったほとんどの被験者で投与 6 ヵ月後までに ADA が認められ，その後おおむね 6 ヵ月以上持続した。

PMAR-853 では，CP-4-003 試験（5/54 例，9.3%が ADA 陽性）の成人 GHD 患者ならびに CP-4-004 試験および CP-4-004 OLE 試験の小児 GHD 患者で測定された MOD-4023 および ADA のデータを解析した。本母集団 PK 解析では，ADA の有無は CL/F の有意な共変量ではなかった（Table 15）。

CP-4-006 試験に組み入れられた小児 GHD 患者の MOD-4023 濃度データを用いて，母集団 PK 解析を実施した結果，ADA 陽性であった被験者の CL/F は 25.8%低下したことが示された。

CP-4-004 試験に組み入れられた小児 GHD 患者では用量依存性の副作用は認められず，同じ被験者で投与 1 年目の MOD-4023 の平均濃度と HV の間に明らかな関連はなかったことから，ADA の発現による MOD-4023 濃度の増加は臨床的に重要ではないと考えられる。

免疫原性が安全性および有効性に及ぼす影響の包括的解析を M5.3 ISI に示す。

CP-4-009試験では，MOD-4023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ヵ月の主要期間終了時まで陽性であった。MOD-4023投与群の1例は6ヵ月目でNAb陽性であったが，その後は陰性であった。OLE期間で，主要評価期間からMOD-4023を投与された群の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%）であった。主要評価期間でジェノトロピン群，OLE期間でMOD-4023投与群に切り替えた被験者では20例中12例（60.0%）がいずれかの時点でADA陽性であった。なお、OLE期間中にNAb陽性を示した被験者はいなかった。

4. 特別な試験

該当なし。

5. MOD-4023 の臨床薬理に関する結論

- MOD-4023 は長時間作用型 rhGH であり，体内へ累積することなく週 1 回の投与が可能である。

- 小児 GHD 患者（3～11 歳）では，追加の用量調節は不要であることが確認された。

- MOD-4023 を 0.66 mg/kg で週 1 回投与した小児 GHD 患者では，12 ヵ月間の主要評価期間をとおして IGF-1 濃度は目標範囲内（±2 SDS）に維持された。

- MOD-4023 の PK および PD 特性は，人種や性別によらず類似していた。

- CP-4-009 試験の結果から，日本人小児 GHD 患者の PK および PD は外国人小児 GHD 患者の結果と類似していた。

- OLE 期間でジェノトロピンから MOD-4023 に切り替え後の投与後 4 日目の血清中 MOD-4023 濃度は，主要評価期間から MOD-4023 を投与された群の血清中 MOD-4023 濃度と類似していた。

- CP-4-006 試験に組み入れられた小児 GHD 患者の MOD-4023 濃度データを用いて，母集団 PK 解析を実施した結果，ADA 陽性であった被験者の CL/F は 25.8%低下し，それに伴い血中の MOD-4023 濃度の上昇が認められた。

- CP-4-009 試験では，MOD-4023 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。MOD-4023 投与群の 1 例は 6 ヵ月目で NAb 陽性であったが，その後は陰性であった。OLE 期間で，主要評価期間から MOD-4023 を投与された群の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%）であった。主要評価期間でジェノトロピン群，OLE 期間で MOD-4023 投与群に切り替えた被験者では 20 例中 12 例（60.0%）がいずれかの時点で ADA 陽性であった。なお、OLE 期間中に NAb 陽性を示した被験者はいなかった。

- IGF-1 SDS のモニタリングを必要とする処方医は，投与から 4 日（96 時間）後に IGF-1 濃度測定用試料を採取することで，用量調節に必要な IGF-1 SDS の値が得られる。

- MOD-4023 は一般的な妊娠検査に使用される hCG 抗体と交差反応して偽陽性反応を示さず，血中または尿中の hCG の検出に干渉しない。

6. 付録

6.1. Appendix

Appendix 1. Summary of Human PK Studies

Protocol Number	Study Design Demographics Number Evaluated	Mean PK Parameters							
		Dose	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{av} (ng/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Phase 1 Studies									
CP-4-001	Single Dose Healthy adult males 6 (18 – 38 years) 6 (20 – 44 years) 6 (20 – 44 years)	 4 (mg) 7 (mg) 21 (mg)	 18.7 46.4 269	 12 14 11	 592 1533 8034	 	 21.5 20.8 23.6	 (6.92)* (5.36)* (2.69)*	 NR NR NR
CP-4-007	Single Dose Healthy Japanese 5 (21 – 45 years) 6 (25 – 45 years) 6 (29 – 44 years) Healthy White 5 (22 – 34 years) 6 (22 – 40 years) 6 (22 – 32 years)	 2.5 (mg) 7.5 (mg) 15 (mg) 2.5 (mg) 7.5 (mg) 15 (mg)	 17.5 50.6 107 16.8 37.7 184	 6 12 15 10 15 10	 487 2164 6017 505 1552 6264	 	 21.0 22.3 20.9 20.7 24.5 18.2	 5.13 3.47 2.49 4.95 4.83 2.39	 156 112 75.2 148 171 62.8
CP-4-011	Single Dose Healthy adult males 48 (pen – test) 46 (vial – reference)	 12 (mg) 12 (mg)	 101 106	 14 15	 3239 3045	 	 25.5 20.3	 5.07 5.45	 193 166
Phase 2 Study in Adults									
CP-4-003	Multiple Dose 13 (25 – 60 years) 13 (25 – 58 years) 13 (23 – 59 years)	 1.23 (mg) 1.29 (mg) 5.62 (mg)	 2.65 4.06 14.4	 12 10 8	 160 245 717	 0.954 1.46 4.27	 32.7 34.0 36.9	 13.6 11.5 12.5	 675 574 671
Phase 2 Study in Children									
CP-4-004 (Main)	Multiple Dose 13 (4 – 11 years) 15 (3 – 10 years) 14 (3 – 11 years)	 0.25 mg/kg 0.48 mg/kg 0.66 mg/kg	 460 810 1151	 12 12 6	 10930 20492 28085	 	 36.1 18.3 22.4	 	
PMAR-853 (simulated)	42 (3 – 11 years)	0.66 mg/kg	690	8	21800		28.5		

Protocol Number	Study Design Demographics Number Evaluated		Mean PK Parameters							
			Dose	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	C_{av} (ng/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
PMAR-1093 (mean simulated)	109 (3 – 12 years)	All	0.66 mg/kg	593	8	25200	150	33.1		
		ADA -		466	8	16400	97.9	28.9		
		ADA+		629	8	27700	165	34.2		
*to allow comparison with other studies; estimated as product of mean wt for dose group (kg) and mean reported CL (mL/h/kg)										

7. REFERENCES

1. 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(6):361-97.

2. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(5):1712-21.

3. Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, et al. Standardized central curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocrine Journal 2012, 59 (9), 771-80

4. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68.

5. Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol 2007;47(5):553-65.

6. Birken S, Canfield RE. Isolation and amino acid sequence of COOH-terminal fragments from the beta subunit of human choriogonadotropin. J Biol Chem 1977;252(15):5386-92.

7. Stefanich EG, Ren S, Danilenko DM, et al. Evidence for an asialoglycoprotein receptor on nonparenchymal cells for O-linked glycoproteins. J Pharmacol Exp Ther 2008;327(2):308-15.

8. Fares F, Guy R, Bar-Ilan A, et al. Designing a long-acting human growth hormone (hGH) by fusing the carboxyl-terminal peptide of human chorionic gonadotropin beta-subunit to the coding sequence of hGH. Endocrinology 2010;151(9):4410-7.

9. Fares F, Azzam N. Development of long-acting recombinant glycoprotein hormones by increasing the carbohydrate content. Drug Discov Today. 2019;24(4):1017-22.

10. 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.

11. Zhou HY, Hu GX, Lian QQ, et al. The metabolism of steroids, toxins and drugs by 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1. Toxicology 2012;292(1):1-12.

12. Weaver JU, Thaventhiran L, Noonan K, et al. The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;41(5):639-48.

13. Swords FM, Carroll PV, Kisalu J, et al. The effects of growth hormone deficiency and replacement on glucocorticoid exposure in hypopituitary patients on cortisone acetate and hydrocortisone replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59(5):613-20.

14. Yuen KC, Chong LE, Riddle MC. Influence of glucocorticoids and growth hormone on insulin sensitivity in humans. Diabet Med 2013;30(6):651-63.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 6
1.1. 背景 6
1.2. 臨床的有効性の概要 6
1.2.1. 小児を対象とする開発プログラムの概要 6
1.2.2. 試験デザイン 8
1.2.2.1. CP-4-004 試験 8
1.2.2.2. CP-4-006 試験 11
1.2.2.3. CP-4-009 試験 12
1.2.3. 統計解析方法 13
1.2.3.1. CP-4-004 試験 14
1.2.3.2. CP-4-006 試験 15
1.2.3.3. CP-4-009 試験 17
1.2.4. 薬物動態および薬力学の解析 19
2. 個々の試験結果の要約 19
2.1. CP-4-004 試験 19
2.2. CP-4-006 試験 20
2.3. CP-4-009 試験 21
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1. 試験対象集団 21
3.1.1. CP-4-004 試験 22
3.1.2. CP-4-006 試験 24
3.1.3. CP-4-009 試験 27
3.1.4. 治験実施計画書からの逸脱 30
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 30
3.2.1. 12 ヵ月後までの有効性の結果（主要評価期間） 30
3.2.1.1. 主要評価項目：12 ヵ月後の年間成長速度 30
3.2.1.2. 副次評価項目 35
3.2.2. 長期有効性 43

3.2.2.1. CP-4-004 試験の OLE 期間 44
3.2.2.2. CP-4-006 試験の OLE 期間 48
3.2.2.3. CP-4-009 試験の OLE 期間 50
3.2.2.4. ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者での有効性 54
3.3. 部分集団における結果の比較 55
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 55
3.3.2. ADA 発現有無による有効性 58
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 58
5. 効果の持続，耐薬性 59
6. 参考文献 60

LIST OF TABLES

Table 1. Studies Contributing Efficacy Data to the SCE 7
Table 2. CP-4-004 Efficacy Endpoints, Main Study Period 14
Table 3. CP-4-006 Efficacy Endpoints, Main Study Period 15
Table 4. Study CP-4-006 Efficacy Endpoints and Statistical Analysis Methods 16
Table 5. CP-4-009 Efficacy Endpoints, Main Study Period 18
Table 6. CP-4-004 Subject Disposition (All Randomized Subjects; Main Study, Periods I and II) 22
Table 7. CP-4-004 OLE Subject Disposition, Period III (Year 1 OLE) 22
Table 8. CP-4-004 OLE Subject Disposition, Period IV (Years 2-4 OLE) and Period V (Year 1 Pen) 23
Table 9. CP-4-004 Demographic and Other Baseline Characteristics, Main Study Period (SAS Population) 23
Table 10. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Disposition Events Summary Safety Analysis Set 24
Table 11. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) - OLE Disposition Events Summary Safety Analysis Set 25
Table 12. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Demographic Characteristics Safety Analysis Set 25
Table 13. CP-4-009 Subject Disposition Events Summary - Safety Analysis Set 27
Table 14. CP-4-009 Subject Disposition Events Summary - OLE Period - Safety Analysis Set 28
Table 15. CP-4-009 Demographic Characteristics - Safety Analysis Set 29
Table 16. CP-4-004 Annual HV (cm/year) at 12 Months, FAS Population 30

Table 17. 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 31
Table 18. CP-4-009 Summary of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12 Months - Full Analysis Set 34
Table 19. CP-4-004, Change in HT SDS From Screening to 12 Months, FAS Population 36
Table 20. 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 36
Table 21. CP-4-009 Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12 Months - Full Analysis Set 37
Table 22. CP-4-004 Bone Age Change From Screening to 12 Months Relative to Chronological Age, FAS Population 42
Table 23. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Change in Bone Age relative to the Change in Chronological Age at Month 12 - Full Analysis Set 42
Table 24. CP-4-009 Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Bone Maturation at 12 Months - Full Analysis Set 43
Table 25. CP-4-009 Summary of Height Velocity and Height SDS Over Time - OLE Period - Full Analysis Set 51
Table 26. CP-4-009 Summary of Change in Height Velocity and Height SDS at Every 12 Months - OLE Period - Full Analysis Set 53

LIST OF FIGURES

Figure 1. CP-4-004 Study Plan 10
Figure 2. CP-4-006 Study Plan 11
Figure 3. CP-4-009 Study Plan 13
Figure 4. CP-4-006 Annual HV at 12 Months, Full Analysis Set 32
Figure 5. CP-4-006 HV (cm/year) at 12 Months, Sensitivity Analyses 33
Figure 6. CP-4-009 Scatter Plot of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12-Months - Full Analysis Set 35
Figure 7. CP-4-006 HT SDS Over 12 Months, FAS Population 37
Figure 8. CP-4-009 Scatter Plot of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12-Months - Full Analysis Set 38
Figure 9. CP-4-006, IGF-1 SDS Through 12 Months, FAS Population 40

Figure 10. IGF-1 SDS Based on Observed (Predose) or Modeled (Postdose) Mean Values During the Dosing Interval 41
Figure 11. CP-4-004 OLE Annualized HV (cm/year), Main Study Through OLE Periods (FAS Population) 45
Figure 12. CP-4-004 OLE HT SDS and Change in HT SDS, Main Study Through OLE Periods (FAS Population) 46
Figure 13. CP-4-004 OLE IGF-1 SDS, Main Study Through OLE Periods (FAS Population) 47
Figure 14. CP-4-006 OLE Annualized HV (cm/year), Main Study Through OLE Periods (FAS Population) 48
Figure 15. CP-4-006 OLE HT SDS and Change in HT SDS, Main Study Through OLE Periods (FAS Population) 49
Figure 16. CP-4-006 OLE IGF-1 SDS, Main Study Through OLE Periods (FAS Population) 50
Figure 17. CP-4-006 Annual HV (cm/year) at 12 Months in Subpopulations 56

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
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
BA	bone age：骨年齢
BM	bone maturation：骨成熟
CI	confidence interval：信頼区間
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
CTP	carboxy-terminal-peptide：C 末端ペプチド
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FCS	fully conditional specification
GH	growth hormone：成長ホルモン
GHD	growth hormone deficiency：成長ホルモン分泌不全性低身長症
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	insulin-like growth factor：インスリン様成長因子
IGFBP-3	insulin-like growth factor-1 binding protein-3：IGF-1 結合タンパク質 3
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
LHCFA	last height carried forward approach
LOCF	Last Observation Carried Forward
MNAR	missing not at random
OLE	open-label extension：非盲検延長試験
PD	pharmacodynamic：薬力学
pGHD	pediatric growth hormone deficiency：小児成長ホルモン分泌不全性低身長症
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PMAR	population modeling analysis report：ポピュレーションモデリング解析報告書
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
QoL	quality of life：生活の質
QoLISSY	Quality of Life in Short Stature Youth
rhGH	recombinant human growth hormone：遺伝子組換えヒト成長ホルモン
SAS	safety analysis set：安全性の解析対象集団
SCE	Summary of Clinical Efficacy
SCS	Summary of Clinical Safety
SD	standard deviation：標準偏差
SDS	standard deviation score：標準偏差スコア

小児GHD患者におけるソムアトロゴン（MOD-4023，以下本剤）週1回投与の有効性を，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回投与の有効性はジェノトロピン®連日投与に相当するものであり，日本人小児GHDに対する本剤の推奨用法・用量を0.66 mg/kgの週1回投与と設定することは適切であることが示された。

1. 背景および概観

1.1. 背景

本剤は，hGH 受容体への結合特性があり，hGH に類似した作用機序を有する長時間作用型 rhGH である。本剤は，遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖タンパク質であり，そのアミノ酸配列は，hGH に CTP ドメイン（hCG のβ鎖の C 末端ペプチド）が N 末端に 1 コピーおよび C 末端に 2 コピー，直列に結合した構造になっている。糖鎖および CTP ドメインの付加は本剤の半減期を延長するため，週 1 回投与が可能である。

1.2. 臨床的有効性の概要

本 2.7.3 項では小児 GHD 患者における有効性評価項目である成長促進効果および生化学マーカーの結果を記載した。なお，参考資料である成人 GHD を対象とした試験については M2.7.6 項の個々の試験のまとめ，および各試験の CSR に示した（成人 GHD 患者の臨床症状は小児 GHD と異なる[1,2]ため，有効性評価項目も小児 GHD 対象試験とは異なる）。

1.2.1. 小児を対象とする開発プログラムの概要

本 2.7.3 項に記載した小児を対象とした 3 試験の概要を Table 1 に示す。

CP-4-004 試験については，海外の小児 GHD 患者を対象に 12 ヵ月間の主要評価期間（第 I 期および第 II 期），非盲検延長試験（OLE）期間（第 III，IV，V 期）（データカットオフ日：2019 年 11 月 1 日）に収集した有効性データを示した。

CP-4-006 試験については，海外の小児 GHD 患者を対象に 12 ヵ月間の主要評価期間および OLE 期間（データカットオフ日：2019 年 11 月 1 日）に収集した有効性データを示した。

CP-4-009 試験については，日本人小児 GHD 患者を対象に，12 ヵ月間の主要評価期間および 12 ヵ月間の OLE 期間［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］に収集した有効性データを示した。

Table 1. Studies Contributing Efficacy Data to the SCE

Study Number	Design/ Treatment Duration	Treatment Groups/ Dosing Regimen/ Number Subjects Enrolled	Efficacy Endpoints
Phase 2 CP-4-004			
Main study (Periods I, II) Completed	Open-label Randomized Active-controlled Multicenter Parallel-group 12 months	Somatrogon 0.25 mg/kg weekly, N=14 Somatrogon 0.48 mg/kg weekly, N=15 Somatrogon 0.66 mg/kg weekly, N=14 Genotropin 0.034 mg/kg daily, N=13	Primary: annual HV at 12 months Secondary: annualized HV at 6 months, change in HT SDS at 6 and 12 months, IGF-1 and IGF-1 SDS across visits, bone maturation at 12 months Other: IGFBP-3 across visits, target HT
OLE Period III Completed	12 months	Somatrogon 0.25 mg/kg weekly, N=16 Somatrogon 0.48 mg/kg weekly, N=17 Somatrogon 0.66 mg/kg weekly, N=15	Growth Outcomes Annualized HV Change in HT SDS Annual bone maturation
Period IV Completed	24-36 months through switch to pen	Somatrogon 0.66 mg/kg weekly, N=44 (Year 2 OLE) N=43 (Year 3 OLE) N=38 (Year 4 OLE)	
Period V[a] Ongoing; data cut-off: 01 Nov 2019	Start on pen through registration	Somatrogon 0.66 mg/kg weekly, N=40	
Phase 3 CP-4-006			
Main study period Completed	Open-label Randomized Active-controlled Multicenter Parallel-group 12 months	Somatrogon 0.66 mg/kg weekly, N=109 Genotropin 0.034 mg/kg daily, N=115	Primary: annual HV at 12 months Secondary: annualized HV at 6 months, change in HT SDS at 6 and 12 months, change in bone maturation at 12 months, IGF-1 and IGF-1 SDS across visits, IGFBP-3 and IGFBP-3 SDS across visits Other: QoL
OLE period[a] Ongoing; data cut-off: 01 Nov 2019	Open-label Multicenter Through registration	Somatrogon 0.66 mg/kg weekly, N=212	Growth Outcomes Annualized HV Change in HT SDS Annual bone maturation

Table 1. Studies Contributing Efficacy Data to the SCE

Study Number	Design/ Treatment Duration	Treatment Groups/ Dosing Regimen/ Number Subjects Enrolled	Efficacy Endpoints
Phase 3 CP-4-009 (Japan study)			
Main study period Completed	Open-label Randomized Active-controlled Multicenter Parallel-group 12 months	Somatrogon 3 stepwise escalating doses (0.25 mg/kg/week, 0.48 mg/kg/week and 0.66 mg/kg/week), each for 2 weeks. Remaining 46 weeks, 0.66 mg/kg/week. N=22 (Japanese) Genotropin 0.025 mg/kg daily, N=22 (Japanese)	Primary: annual HV at 12 months Secondary: annualized HV at 6 months, change in HT SDS at 6 and 12 months, change in bone maturation at 12 months, IGF-1 and IGF-1 SDS across visits, IGFBP-3 and IGFBP-3 SDS across visits
OLE period[a] Ongoing; data cut-off: 22 Mar 2021	Open-label Multicenter Through registration	Somatrogon 0.66 mg/kg weekly, N=42 (Japanese)	Growth Outcomes Annualized HV Change in HT SDS Annual bone maturation

a. OLE ongoing
Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-006 Table 14.1.1.2; Module 5.3.5.3 SCS Table 14.1.1.2a; Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 Table 14.1.1; Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 OLE Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2; CSR CP-4-009 Section 8, 10.1, Protocol CP-4-009 Section 3, Appendix D

1.2.2. 試験デザイン

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験の対象患者は，いずれも rhGH による治療歴のない前思春期の小児 GHD 患者であり，主な組み入れ基準は 3 試験でほぼ同様であった。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。これら 3 試験では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。CP-4-006 試験では IGFBP-3 SDS の評価も行った。

以下に，各試験のデザインの概要を示す。

1.2.2.1. CP-4-004 試験

被験者の選択：

主な組み入れ基準および除外基準を以下に示す。組み入れ基準の詳細な一覧は治験実施計画書に示した。

主な組み入れ基準

- 前思春期の 3～11 歳の男児および 3～10 歳の女児
- 単独 GHD，または複数の下垂体ホルモン欠損に起因する GH 分泌不全の診断を受けた患者
- 2 種類の GH 誘発試験で血漿 GH 頂値が 10 ng/mL 以下であることが確認されている患者
- 骨年齢が暦年齢以下で，女児は 9 歳以下，男児は 10 歳以下
- rhGH による治療歴がない患者
- 身長および成長速度に障害があり，成長速度が暦年齢および同性の 25 パーセンタイル未満の患者
- ベースラインの IGF-1 濃度が性別および年齢に応じて標準化された平均 IGF-1 濃度を 1 SD 以上下回る（IGF-1 SDS が-1.0 以下）患者

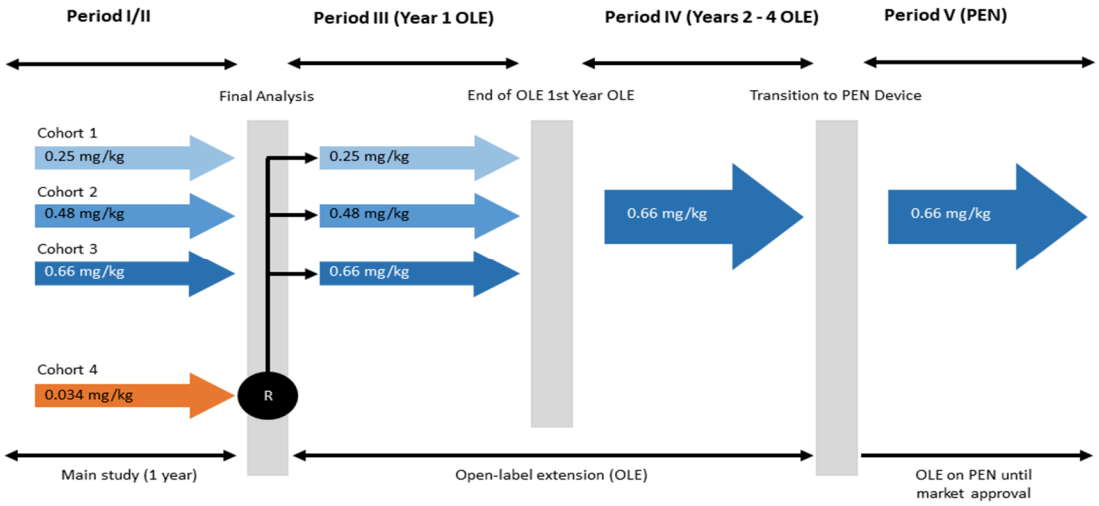
主な除外基準

- 放射線療法または化学療法の治療歴がある患者
- 心理社会性低身長症を有する小児または在胎不当過小児
- スクリーニング時に抗 hGH 抗体が陽性であった患者
- 成長または成長の評価に影響を及ぼす可能性がある臨床的に重要な異常を有する患者
- 骨端線閉鎖が認められた患者

試験デザイン：

試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1. CP-4-004 Study Plan



各投与群の投与方法を本剤群：青色矢印，ジェノトロピン群：橙色矢印で示す。
本剤群では 0.25 mg/kg/週から投与を開始した。本剤の 0.48 または 0.66 mg/kg/週に割り付けられた被験者の用量漸増は 2 週間隔で行った。

主要評価期間（第 I 期および第 II 期）では，被験者を本剤の 3 つの用量群（0.25，0.48 または 0.66 mg/kg/週）のいずれかまたはジェノトロピン（0.034 mg/kg/日）群に 1:1:1:1 の比で無作為割り付けした。割り付け時に暦年齢，身長 SDS－目標身長 SDS，GH 頂値で層別化した。本試験は，投与群間差を統計的に示すようには設計されなかった。

本剤群のいずれかに割り付けられた被験者は 0.25 mg/kg/週から投与を開始した。本剤の 0.48 または 0.66 mg /kg/週の用量群に割り付けられた被験者の用量漸増は 2 週間隔で行った。ジェノトロピン群に割り付けられた被験者には試験開始から終了まで 0.034 mg/kg/日を投与した。

本剤は，20 または 40 mg/mL の MOD-4023 を含有する凍結液剤として，注射針とシリンジを使用するガラス製バイアル（充填量 1.0 mL）に充填して供給した。対照薬であるジェノトロピンは，充填済みカートリッジ（ジェノトロピンペン®）を供給した。本剤およびジェノトロピンは皮下投与し，投与部位は順次変更することとした。

主要評価期間の完了後，OLE 期間の組み入れ基準を満たし適格と判断された被験者は OLE 期間（第 III 期～第 V 期）に移行した。まず第 III 期（12 ヵ月間）では，主要評価期間で本剤群のいずれかに割り付けられた被験者は無作為割り付け時の用量を維持し，ジェノトロピン群であった被験者は本剤の 3 用量のいずれかに無作為割り付けした。12 ヵ月後，適格と判断された被験者は第 IV 期に移行し，すべての被験者に本剤 0.66 mg/kg/週を投与した。第 IV 期としてさらに 12～36 ヵ月間投与を継続した。その後，第 V 期に移行した被験者は，治験薬の剤型を凍結バイアル製剤から使い捨てプレフィルドペン型注入器（以下，ペン型注入器）に切り替え，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：

主な有効性評価項目は身長，骨年齢ならびに生化学マーカーの IGF-1 および IGFBP-3 であった。

身長は，校正済みの壁掛け身長計を用いて測定し，Week 2，Week 4，Week 6 および Week 23 を除く各来院時に測定した。

骨年齢は，中央検査機関の測定担当者が X 線画像を用いた Greulich-Pyle 法[3]により評価した。X 線画像はスクリーニングおよび Month 12 時に撮影した。

IGF-1 および IGFBP-3 は，スクリーニング，ベースライン，主要評価期間の Week 1，Week 2，Week 3（本剤群のみ），Week 4，Week 6，Week 10，Week 14，Week 18，Week 22，Week 23（本剤群のみ），Week 26，Month 9 および Month 12 時ならびに OLE 期間の Month 13，Month 15，Month 18，Month 21 および Month 24 時に採取した。

1.2.2.2. CP-4-006 試験

被験者の選択：

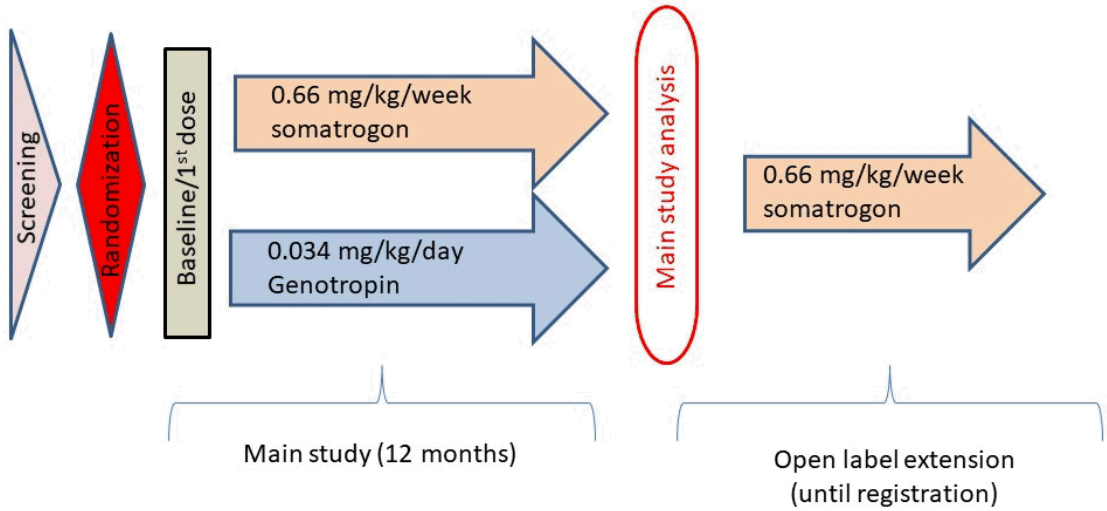
主な組み入れ基準および除外基準は，CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験でほぼ同様であった（1.2.2.1 項参照）。CP-4-006 試験のみで異なる基準を示す。組み入れ基準の詳細な一覧は治験実施計画書に示した。

- 骨年齢が暦年齢以下で，3～11 歳の男児，3～10 歳の女児

試験デザイン：

試験デザインを Figure 2 に示す。

Figure 2. CP-4-006 Study Plan



主要評価期間では，被験者を本剤 0.66 mg/kg/週またはジェノトロピン 0.034 mg/kg/日に 1:1 の比で無作為割り付けし，12 ヵ月間にわたり治験薬を投与した。本剤の用法・用量は，CP-4-004 試験の結果に基づき設定した。割り付け時に，地域，スクリーニング時の GH 頂値，暦年齢の 3 つの因子で層別化した。

主要評価期間の完了後，OLE 期間の組み入れ基準を満たし適格と判断された被験者は OLE 期間に移行した。OLE 期間はすべての被験者に本剤 0.66 mg/kg/週を投与し，本剤の承認時まで投与を継続できることとした。

本剤は，20 または 50 mg/mL の MOD-4023 を含有する注射液として，ペン型注入器で供給した。ジェノトロピンは充填済みカートリッジ（ジェノトロピンペン）を用いて投与した。本剤およびジェノトロピンは皮下投与し，注射部位は順次変更することとした。

有効性の評価：

主な有効性評価項目は他の 2 試験と同様であった（1.2.2.1 項参照）。

1.2.2.3. CP-4-009 試験

被験者の選択：

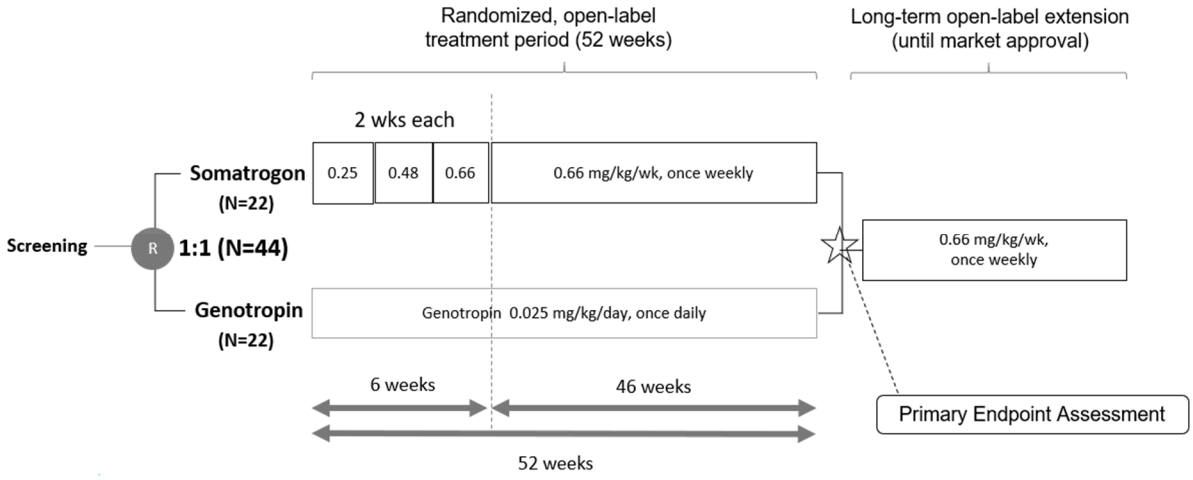
主な組み入れ基準および除外基準は，CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験でほぼ同様であった（1.2.2.1 項参照）。CP-4-009 試験のみで異なる基準を示す。組み入れ基準の詳細な一覧は治験実施計画書に示した。

- 前思春期の 3～10 歳の日本人男児，3～9 歳の日本人女児
- GH 誘発試験で血漿 GH 頂値が 6.0 ng/mL 以下または GH releasing peptide-2 誘発試験で血漿 GH 頂値 16 ng/mL 以下であることが確認されている患者

試験デザイン：

試験デザインを Figure 3 に示す。

Figure 3. CP-4-009 Study Plan



主要評価期間では，被験者を本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与またはジェノトロピン 0.025 mg/kg/日（本邦における pGHD に対するジェノトロピンの承認用量）に 1:1 の比で無作為割り付けし，12 ヵ月間にわたり治験薬を投与した。層別化割り付けは実施しなかった。本剤群に割り付けられた被験者は，0.25 mg/kg から投与を開始し，2 週間隔で 0.48 mg/kg，0.66 mg/kg へと漸増した。

主要評価期間の完了後，適格と判断された被験者は OLE 期間に移行した。OLE 期間はすべての被験者に本剤 0.66 mg/kg/週を投与し，本剤の承認時まで投与を継続できることとした。

本剤は，20 または 50 mg/mL の MOD-4023 を含有する注射液として，ペン型注入器で供給した。ジェノトロピンは充填済みカートリッジ（ジェノトロピンペン）を用いて投与した。本剤およびジェノトロピンは皮下投与し，注射部位は順次変更することとした。

有効性の評価：

主な有効性評価項目は CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験で同様であった。（1.2.2.1 項参照）。

1.2.3. 統計解析方法

3 試験のいずれにおいても，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，欠測値の補完には Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いた。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，欠測値の補完には多重代入法（MNAR/FCS 法）を用いた。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。

1.2.3.1. CP-4-004 試験

解析対象集団：

FAS：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者のうち，有効性の主要評価項目のデータ（Visit 5/Week 10 以降）がある被験者

PPS：無作為割り付けされ，重大な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者

SAS：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者が実際に受けた治療に従って解析した。

有効性の評価項目：

主要評価期間の有効性評価項目を Table 2 に示す。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，CSR CP-4-004 に示した。

Table 2. CP-4-004 Efficacy Endpoints, Main Study Period

Primary Efficacy Endpoint
Annual HV in cm/year after 12 months
Secondary Efficacy Endpoints
Growth Outcomes[a]
Annualized HV at 6 months
Change in HT SDS at 6 months[b,c]
Change in HT SDS at 12 months[b,c]
Biochemical
Absolute IGF-1 levels across visits
IGF-1 SDS levels across visits
Other Efficacy Endpoints
IGFBP-3 levels across visits
BM after 12 months of treatment
Predicted adult HT[d]

a. Referred to as auxology/clinical in CSR.
b. From Screening
c. Referred to as delta HT SDS in the study Protocol and CSR.
d. Calculated for subjects above 7 years of CA using Bayley-Pinneau tables for children with BA > 6 years and a modified Bayley-Pinneau table for children with a BA of 4-6 years (Bayley N, 1952).4 SD scores for PAHT were based on normative data for adults.

OLE 期間の有効性解析では以下を含めた。

- 年間成長速度（cm/年）
- 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
- 主要評価期間から OLE 期間までの IGF-1 SDS の推移

統計解析：

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。

1.2.3.2. CP-4-006 試験

解析対象集団：

FAS：無作為割り付けされ，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者。被験者は無作為割り付けされた投与群に従って解析した。

PPS：無作為割り付けされ，重大な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者

SAS：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者が実際に受けた治療に従って解析した。

有効性の評価項目：

主要評価期間の有効性評価項目を Table 3 に示す。主要評価期間では，成長促進効果の最も意味のある指標として，主要評価項目である 12 ヵ月後の年間成長速度，副次評価項目であるベースラインと比較した身長 SDS の変化量および 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。6 ヵ月後の成長促進効果，IGF-1 の絶対値，IGFBP-3 濃度および IGFBP-3 SDS のデータについては，CSR CP-4-006 に示した。

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 − Ht at Visit 2)/(Date of Visit 8 − 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[5]
IGFBP-3 levels across visits	
IGFBP-3 SDS levels across visits	Derived from Friedrich et al[6]
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 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.

OLE 期間の有効性解析では以下を含めた。

- 主要評価期間から OLE 期間までの年間成長速度（cm/年）の推移
- 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
- 主要評価期間から OLE 期間までの IGF-1 SDS の推移

統計解析：

有効性評価項目の解析方法を Table 4 に示す。

Table 4. Study CP-4-006 Efficacy Endpoints and Statistical Analysis Methods

Efficacy Variables	Method 1	Method 2	Method 3
Annual HV at 12 Months	ANCOVA, 95% CI	Descriptive stats	
Annualized HV at 6 Months	ANCOVA, 95% CI	Descriptive stats	
Change in Height SDS at 6 and 12 Months	ANCOVA, 95% CI	Descriptive stats	
Change in BM at 12 Months		Descriptive stats	Univariate 95% CI
Biochemical Markers		Descriptive stats	
QoL Endpoints		Descriptive stats	

Source: Module 5.3.5.1 CP-4-006 SAP Table 8-1

記述統計量は，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を，カテゴリー変数については数および割合を示した。要約は投与群別に行った。

主要評価項目の解析は，MNAR を仮定した多重代入法を用いて欠測値を補完し，ANCOVA により実施した。補完は投与群別に行った。補完モデルには，投与群，年齢層，性別，GH 頂値の水準を質的変数，ベースライン時の身長 SDS を量的変数として含めた。主要評価項目である年間成長速度については，本剤群の補完値には非劣性マージンである 1.8 cm/年を引き，共通の平均を補完することを避けた。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（本剤群-ジェノトロピン群）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。

投与 12 ヵ月後の年間 HV の実測値およびベースラインからの変化量について記述統計量を要約した。また，年齢群，性別および GH 頂値の水準別に ANCOVA に基づく統計量を要約した。

ANCOVA に基づく有効性の主解析を，PPS を用いて実施した。他にも，主解析の結果の頑健性を評価するため，以下のように異なる欠測値処理法または解析対象集団で ANCOVA モデルを用いて，解析を実施した。

- MNAR/Monotone 法による多重補完―FAS（感度分析）
- MNAR/FCS 法による多重補完―PPS（感度分析）
- MNAR/Monotone 法による多重補完―PPS（感度分析）
- 測定データ（補完なし）―FAS（感度分析）
- LHCFA―FAS（感度分析）

OLE期間では，評価項目（成長速度の推移，ベースラインと比較した身長SDSの変化量，身長SDSの推移およびIGF-1 SDSの推移）の記述統計量を要約した。OLE期間に作成した要約表については，主要評価期間の最初の無作為割り付け群ごとに記述統計量を要約した。正式な仮説検定は実施しなかった。すべての要約は記述的に示し，必要に応じて95% CIを含めた。

1.2.3.3. CP-4-009 試験

解析対象集団：

FAS：無作為割り付けされ，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者。被験者は無作為割り付けされた投与群に従って解析した。

PPS：無作為割り付けされ，重大な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者

SAS：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は実際に受けた治療に従って解析した。

有効性の評価項目：

主要評価期間の有効性評価項目を Table 5 に示す。主要評価期間では，主要評価項目である 12 ヵ月後の年間成長速度，副次評価項目であるベースラインと比較した身長 SDS の変化量および 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。6 ヵ月後の成長促進効果，IGF-1 の絶対値，IGFBP-3 濃度のデータについては，CSR CP-4-009 に示した。

Table 5. 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

Source：CSR CP-4-009 Table 2

OLE 期間の有効性解析では以下を含めた。

- 主要評価期間から OLE 期間までの年間成長速度（cm/年）の推移
- 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
- 主要評価期間から OLE 期間までの骨成熟の推移
- 主要評価期間から OLE 期間までの IGF-1 SDS の推移

統計解析：

記述統計量は，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を，カテゴリー変数については数および割合を示した。要約は投与群別に行った。

主要評価項目の解析は，MNAR を仮定した多重代入法を用いて欠測値を補完し，ANCOVA により実施した。補完は投与群別に行った。補完モデルには，投与群，性別，GH ピーク値の水準を質的変数，ベースライン時の身長 SDS を量的変数として含めた。主要評価項目である年間成長

速度については，本剤群の補完値にはマージンである 1.8 cm/年を引き，共通の平均を補完することを避けた。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。

ANCOVA に基づく有効性の主解析を，PPS を用いて実施したが，結果的に FAS と PPS は同一集団であったため，同じ結果であった。他にも，主解析の結果の頑健性を評価するため，以下のように異なる欠測値処理法または共変量を用いた ANCOVA モデルを用いて，解析を実施した。

- 主解析と異なる共変量[a]—FAS（感度分析）
- LHCFA—FAS（感度分析）

OLE 期間では，評価項目（成長速度の推移，ベースラインと比較した身長 SDS の変化量，身長 SDS の推移および IGF-1 SDS の推移）の記述統計量を要約した。

1.2.4. 薬物動態および薬力学の解析

本剤の PK および PD は，MOD-4023，IGF-1 および IGFBP-3 の血清中濃度を測定することにより評価した。CP-4-004 試験のデータはポピュレーションモデリング解析報告書（PMAR）-1104，PMAR-853 および PMAR-1002，CP-4-006 試験のデータは PMAR-1121 および PMAR-1093，CP-4-009 試験のデータは PMAR-1302 に示した（M2.7.2.2 項）。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. CP-4-004 試験

海外 7 ヵ国 14 施設で計 56 例が無作為割り付けされた。3 例は無作為割り付けされたものの治験薬投与は受けなかった。53 例（男児 36 例，女児 17 例）に本剤（42 例，0.25 mg/kg/週群：13 例，0.48 mg/kg/週群：15 例，0.66 mg/kg/週群：14 例）またはジェノトロピン（11 例）を投与した。早期の脱落，中止はなかった。

主要評価項目である 12 ヵ月後の年間成長速度は，本剤 0.25 mg/kg/週群で 10.4 cm/年（95% CI：8.9, 12.0），0.48 mg/kg/週群で 11.0 cm/年（95% CI：9.7, 12.2），0.66 mg/kg/週群で 11.4 cm/年（95% CI：9.2, 13.7）であった。ジェノトロピン群の年間成長速度は 12.5 cm/年（95% CI：11.0, 13.9）であり，本剤 0.66 mg/kg/週群において，ジェノトロピンの連日投与に相当する成長促進効果が認められた。

副次評価項目である本剤群の身長 SDS の変化量は 6 ヵ月後時点で最も大きな値を示し，12 ヵ月後までに身長 SDS の変動が減少した。この変動は，Schönau ら[7]の報告と一致する。全般的に，本剤群での変動はジェノトロピン群より大きかった。ほとんどの被験者では SDS が負の値か

[a] An analysis of covariance (ANCOVA) model with classification terms for treatment, peak GH level (low vs high, based on: <= 3 ng/mL or > 3 to <= 6 ng/mL) and chronological age (3-7 years old or above 7 years old). Height SDS included as a covariate.

ら，正の値に転じたことから，本剤の投与により成長速度の正常化だけでなく，多くの被験者において，同じ年齢層に比べて成長が加速したことが示された。

生化学的な副次評価項目である IGF-1 の推移は，本剤の 0.48 mg/kg/週群および 0.66 mg/kg/週群でジェノトロピン群と同様であった。血清中 IGF-1 濃度はこの 2 用量の本剤によって最適な値に維持され，性別および年齢で調整した目標範囲（±2 SDS）の中央部に位置する値（ほぼ 0 SDS）であった。0.25 mg/kg/週群では，週の後半に正常な血清中 IGF-1 濃度を維持することができなかったことから，この用量で投与した場合，IGF-1 濃度は目標範囲の下限値となるか，または下限値を下回ると考えられた。

有効性の結果から，本剤 0.66 mg/kg/週投与時の有効性は，ジェノトロピン 0.034 mg/kg を小児 GHD 患者に連日投与した場合と同程度であることが示された。得られたデータから，第 3 相臨床試験の用法・用量として 0.66 mg/kg/週を選択した。

本申請のためのデータカットオフ日時点で，OLE 期間のデータとして，最長 5 年間までの投与データが得られている。OLE 期間において，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は持続的に改善していることが確認された。身長 SDS は，OLE 期間（第 III 期～第 V 期）中に 0 に近づく傾向が認められた。IGF-1 SDS は主要評価期間中に 0 に近づき，OLE 期間をとおして目標治療域に維持された。データカットオフ日時点で，最終身長[b]に達した被験者はいなかった。

2.2. CP-4-006 試験

海外 18 ヵ国 84 施設で計 228 例が無作為割り付けされた。そのうち 4 例が無作為割り付けされたものの治験薬投与は受けなかった。224 例（男児 161 例，女児 63 例）に本剤（109 例）またはジェノトロピン（115 例）を投与した。1 年目に 2 例が試験を中止し，その内訳は有害事象 1 例（本剤群），親／保護者および被験者による中止 1 例（ジェノトロピン群）であった。主要評価期間を完了した 222 例のうち，212 例が OLE 期間に移行し，投与を継続した。

12 ヵ月後の年間成長速度の最小二乗平均は本剤群で 10.10 cm/年，ジェノトロピン群で 9.78 cm/年であり，投与群間の平均の差（本剤群 - ジェノトロピン群）は 0.33 cm/年（95% CI：-0.24, 0.89）であった。投与群間の平均の差の 95% CI の下限値（-0.24）は，事前に規定した非劣性マージンである-1.8 cm/年を上回り，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与はジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に対して非劣性であることが示された。投与群間の平均の差の 95% CI の下限値（-0.24）は，0 cm/年を上回らなかったため，優越性を示すことはできなかった。

有効性の副次評価項目については，ベースラインと比較した 12 ヵ月時点の身長 SDS の変化量および IGF-1 SDS ならびにベースラインと比較した 12 ヵ月時点の骨成熟の変化量は本剤群とジェノトロピン群で同程度であった。

本申請のためのデータカットオフ日時点で，OLE 期間のデータとして，最長 2.5 年間までの投与データが得られている。OLE 期間の年間成長速度は治療開始時のベースライン値を上回って推移した。また，主要評価期間中に認められた本剤の成長促進効果（ベースラインと比較した

[b] 来院日までの 6 ヵ月間の成長速度が 1 cm/年未満であった場合，最終身長に到達したと定義した。

身長 SDS の変化量，身長 SDS および IGF-1 SDS の改善）は，OLE 期間でも維持された。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。

2.3. CP-4-009 試験

日本国内 24 施設で計 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。主要評価期間を完了した 43 例のうち，42 例が OLE 期間に移行し，投与を継続した。

12 ヵ月後の年間成長速度の最小二乗平均は本剤群で 9.65 cm/年，ジェノトロピン群で 7.87 cm/年であった。投与群間の平均の差（本剤群 - ジェノトロピン群）は 1.79 cm/年（95% CI：0.97, 2.61）であった。投与群間の平均の差の点推定値（1.79 ）は，事前に規定したマージンである−1.8 cm/年を上回り，本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当する結果であることが示された。

ベースラインと比較した身長 SDS の変化量および IGF-1 SDS の改善は，本剤群でジェノトロピン群を上回った。12 ヵ月後の骨成熟の変化量は本剤群とジェノトロピン群で同程度であった。

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ることが示された。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。OLE 期間追加解析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。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験に組み入れられた被験者集団および有効性評価項目の解析を示す。本項では試験別に結果を示し，試験間の類似点および相違点を適宜記載する。

3.1. 試験対象集団

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験の主要評価期間（12 ヵ月間）では，計 321 例が無作為割り付けされ，173 例に本剤が，148 例にジェノトロピンが投与された。いずれの試験でも，大部分の被験者が主要投与期間を完了し，OLE 期間に移行した（CP-4-004 試験：48 例，CP-4-006 試験：212 例，CP-4-009 試験：42 例）。本 2.7.3 項に示した本申請のためのデータカットオフ日時点で，多くの被験者が試験を継続中であった。

3 試験の対象集団では，被験者数および人種に相違はあったが，主な組み入れ基準および有効性の評価項目は 3 試験ともにおおむね同様で，試験間での有効性の評価，比較が可能であった。

3.1.1. CP-4-004 試験

被験者の内訳：

56 例の被験者が無作為割り付けされた。そのうち 3 例は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（Table 6）。投与後，試験を早期に脱落または中止した被験者はいなかった。

Table 6. CP-4-004 Subject Disposition (All Randomized Subjects; Main Study, Periods I and II)

	Somatrogon Dose			Genotropin
	0.25 mg/kg/wk	0.48 mg/kg/wk	0.66 mg/kg/wk	0.034 mg/kg/day
Number (%) of Subjects		n (%)		
Randomized	14	15	14	13
Treated	13 (92.9)	15 (100.0)	14 (100.0)	11 (84.6)
Study Completion Status				
N	13	15	14	11
Completed	13 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	11 (100.0)

Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 Table 14.1.1

主要評価期間を完了した 53 例中 48 例が OLE 期間に移行し，第 III 期に移行した（Table 7）。第 III 期に 2 例が試験を中止したが，いずれも有害事象による中止ではなかった。

Table 7. CP-4-004 OLE Subject Disposition, Period III (Year 1 OLE)

	Somatrogon Dose			Total
	0.25 mg/kg/wk N=16	0.48 mg/kg/wk N=17	0.66 mg/kg/wk N=15	N=48
Number (%) of Subjects		n (%)		
Subjects Entered Year 1	16 (100.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	48 (100.0)
Subjects Discontinued Year 1	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (4.2)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.1)
Other[a]	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Subjects Completed Year 1	15 (93.8)	17 (100.0)	14 (93.3)	46 (95.8)

a. Due to war activities in the country, somatrogon was not available in the country. The subject was not able to finish participation in the study.
Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 OLE Table 14.1.1.1

第 IV 期には 44 例が移行し，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（Table 8）。第 V 期には 40 例が移行し，うち 5 例が試験を中止し，そのうち 1 例が有害事象のため試験を中止した。

Table 8. CP-4-004 OLE Subject Disposition, Period IV (Years 2-4 OLE) and Period V (Year 1 Pen)

	Year 2 (N=44)	Year 3 (N=43)	Year 4 (N=38)	Pen (N=40)
Number (%) of Subjects		n (%)		
Subjects Entered	44 (100.0)	43 (100.0)	38 (100.0)	40 (100.0)
Subjects Discontinued	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (2.6)	5 (12.5)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)
Lost to Follow-up	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	4 (10.0)
Subjects Completed All Visits through Month 12	43 (97.7)	41 (95.3)	37 (97.4)	35 (87.5)
Subjects Switched to 0.66 mg/kg/wk	4 (9.1)	16 (37.2)	7 (18.4)	0

Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 OLE In-Text Figure 2 and Table 14.1.1.2

人口統計学的特性：

ベースラインの人口統計学的および他の基準値の特性は投与群間で均衡がとれていた。被験者の多くは男児，白人，7 歳未満であった。平均年齢，体重，身長，身長 SDS，BMI および BMI SDS は，すべての投与群間で均衡していた。すべての投与群で，被験者の多くは GH 頂値が 7 ng/mL 以下であった（Table 9）。

Table 9. CP-4-004 Demographic and Other Baseline Characteristics, Main Study Period (SAS 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	Genotropin 0.034 mg/kg/day N=11
Age (years)				
N	13	15	14	11
Mean (SD)	6.7 (2.2)	6.2 (2.2)	6.6 (2.4)	6.2 (1.8)
Minimum, Maximum	4.1, 11.2	3.1, 10.3	3.0, 10.8	4.3, 9.5
Age Group, n (%)				
≤7 years	7 (53.8)	10 (66.7)	9 (64.3)	8 (72.7)
>7 years	6 (46.2)	5 (33.3)	5 (35.7)	3 (27.3)
Sex, n (%)				
Male	10 (76.9)	9 (60.0)	9 (64.3)	8 (72.7)
Female	3 (23.1)	6 (40.0)	5 (35.7)	3 (27.3)
Race, n (%)				
White	12 (92.3)	14 (93.3)	14 (100)	10 (90.9)
Black or African American	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Peak GH Level Group, n (%)				
≤2 ng/mL	5 (38.5)	4 (26.7)	4 (28.6)	3 (27.3)
>2 and ≤7 ng/mL	6 (46.2)	9 (60.0)	8 (57.1)	7 (63.6)
>7 and ≤10 ng/mL	2 (15.4)	2 (13.3)	2 (14.3)	1 (9.1)
Height (SDS) (z)				
N	13	15	14	11
Mean (SD)	-3.7 (1.0)	-3.8 (0.9)	-4.2 (1.5)	-4.3 (1.6)
Minimum, Maximum	-5.5, -2.3	-5.1, -2.4	-7.5, -2.4	-6.9, -2.7

Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 Tables 14.1.2.1, 14.1.4.1, and 14.1.5.1

OLE 期間では，第 III 期開始時，被験者 48 例のうち多くが 7 歳未満（52.1%），男児（66.7%），白人（93.8%）であり，タナーステージ I であった（97.9%）（CSR CP-4-004 OLE Table 14.1.2.1）。第 IV 期および第 V 期の開始時では，試験の進行に伴って被験者の平均年齢は上昇し，思春期の成熟状態は進行した。他の人口統計学的特性は，試験が進行しても同様であった（CSR CP-4-004 OLE Table 14.1.2.2）。

3.1.2. CP-4-006 試験

被験者の内訳：

228 例の被験者が無作為割り付けされた。そのうち 4 例（本剤群 3 例とジェノトロピン群 1 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 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。そのうち 2 例は主要評価期間中に治験を中止した（本剤群の 1 例は有害事象による中止，ジェノトロピン群の 1 例は親／保護者または被験者による中止）（Table 10）。

Table 10. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Disposition Events Summary Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)
Number (%) of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)
Discontinued	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Adverse Event	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Death	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian or Subject	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Other, specify	0	0	0
Completed, rolled over to Open Label Extension (OLE)	104 (95.4)	108 (93.9)	212 (94.6)
Completed, not rolled over to OLE	4 (3.7)	6 (5.2)	10 (4.5)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13FEB2020 (10:46) Source Data: Table 16.2.1.3 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adds_s001 Date of Generation: 18JUN2020 (16:23)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

主要評価期間を完了した 222 例中 212 例が OLE 期間に移行した。データカットオフ日時点で，205 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[c]。

Table 11. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) - OLE Disposition Events Summary Safety Analysis Set

	Originally Randomized to Somatrogon (N=104)	Originally Randomized to Genotropin (N=108)	Total (N=212)
Number (%) of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)
Discontinued	2 (1.9)	3 (2.8)	5 (2.4)
Adverse Event	0	3 (2.8)	3 (1.4)
Death	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian or Subject	2 (1.9)	0	2 (0.9)
Other, specify	0	0	0

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17MAY2020 (18:07) Source Data: Table 16.2.1.3.1 Output File: ./c0311009/006-OLE/adds_s001 Date of Generation: 17JUL2020 (14:09)
Table 14.1.1.2a is for Pfizer internal use.

人口統計学的特性：

ベースラインの人口統計学的特性は，両投与群間で均衡がとれていた（Table 12）。ほとんどの被験者は男児，白人，7 歳超であった。

ベースラインの疾患特性は両投与群間で均衡がとれていた（CSR CP-4-006 Table 14.1.2.2）。過半数の被験者で GH 頂値が 7 ng/mL 以下であり，平均身長 SDS 値は- 2.86，平均骨成熟度は 0.66 であった。

Table 12. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Demographic Characteristics Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)

[c] なお，有害事象により中止した 5 例のうち 2 例は当初ジェノトロピン群に無作為割り付けされていたが，これら 2 例の症例報告書の被験者要約ページの日付がデータカットオフ日である 2019 年 11 月 1 日より後であったため，Table 11 では中止例として集計していない。

Table 12. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Demographic Characteristics Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)
Age (Years):			
N	109	115	224
Mean (SD)	7.83 (2.66)	7.61 (2.37)	7.72 (2.51)
Median	7.92	7.84	7.87
Range (min,max)	(3.01, 11.96)	(3.05, 11.85)	(3.01, 11.96)
>3 years to =<7	43 (39.4)	47 (40.9)	90 (40.2)
>7 years	66 (60.6)	68 (59.1)	134 (59.8)
Sex			
Male	82 (75.2)	79 (68.7)	161 (71.9)
Female	27 (24.8)	36 (31.3)	63 (28.1)
Race			
White	81 (74.3)	86 (74.8)	167 (74.6)
Black or African American	0	2 (1.7)	2 (0.9)
Asian	24 (22.0)	21 (18.3)	45 (20.1)
American Indian or Alaska Native	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Other	3 (2.8)	5 (4.3)	8 (3.6)
Unknown	0	0	0
MULTIRACIAL	0	0	0
Not reported	0	0	0
Ethnicity			
Hispanic or Latino	11 (10.1)	13 (11.3)	24 (10.7)
Not Hispanic or Latino	98 (89.9)	102 (88.7)	200 (89.3)
Height (cm)			
N	109	115	224
Mean (SD)	110.0 (15.33)	109.9 (13.90)	109.9 (14.58)
Median	109.8	110.5	110.3
Range (min,max)	(75.10, 139.6)	(77.10, 144.3)	(75.10, 144.3)
Weight (kg)			
N	109	115	224
Mean (SD)	19.70 (7.12)	19.16 (5.66)	19.42 (6.40)
Median	19.30	18.10	18.60
Range (min,max)	(8.00, 46.10)	(8.30, 42.80)	(8.00, 46.10)

Table 12. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Demographic Characteristics Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)
BMI (kg/m**2)			
N	109	115	224
Mean (SD)	15.76 (2.22)	15.56 (1.69)	15.66 (1.97)
Median	15.18	15.22	15.20
Range (min,max)	(12.29, 26.44)	(12.47, 22.17)	(12.29, 26.44)

Percentages are based on the number of subjects in the treatment group.
Data are n (%) unless otherwise indicated.
The denominator to calculate subjects aged 7 years and 0 days is stratified into the >=3 years to
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18JUN2020 (09:53) Source Data: Table 16.2.4.1.1 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adsl_s001 Date of Generation: 18JUN2020 (16:37)
Table 14.1.2.1 is for Pfizer internal use.

OLE 期間開始時の被験者の平均年齢は 8.79 歳であった。他の人口統計学的特性は主要評価期間と同様であり，被験者の多くは男児（70.8%）および白人（76.4%）であった（SCS Table 14.1.2.1a）。その他の特性については，平均身長 SDS 値が-1.97，平均骨成熟度が 0.71，平均 IGF-1 SDS 値が-0.04 であった。被験者の多く（91.51%）はタナーステージ I であった（SCS Table 14.1.2.2a）。

3.1.3. CP-4-009 試験

被験者の内訳：

44 例の被験者が無作為割り付けされ，すべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。そのうちジェノトロピン群の 1 例が有害事象により主要評価期間中に治験を中止した（Table 13）。

Table 13. CP-4-009 Subject Disposition Events Summary - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
Discontinued	0	1 (4.5)	1 (2.3)
Adverse Event	0	1 (4.5)	1 (2.3)
Death	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian or Subject	0	0	0
Other, specify	0	0	0
Completed, rolled over to Open Label Extension (OLE)	22 (100.0)	20 (90.9)	42 (95.5)

Table 13. CP-4-009 Subject Disposition Events Summary - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
Completed, not rolled over to OLE	0	1 (4.5)	1 (2.3)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (17:41) Source Data: Table 16.2.1.3 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/adds_s001 Date of Generation: 05JUN2020 (12:53)
Table 14.1.1.2 is for Pfizer internal use.

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（Table 14）。

Table 14. CP-4-009 Subject Disposition Events Summary - OLE Period - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
Discontinued	0	1 (5.0)	1 (2.4)
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian or Subject	0	1 (5.0)	1 (2.4)
Other, specify	0	0	0
Completed Visit 17 (Month 24)	22 (100.0)	19 (95.0)	41 (97.6)

Cut-off date for CP-4-009 (C0311010) OLE: 22 Mar 2021.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (11:42) Source Data: Table 16.2.1.3.s1 Output File: ./csr6_ole/C0311010_OLE/adds_s001_o Date of Generation: 24MAY2021 (12:14)
Table 14.1.1.2.s1 is for Pfizer internal use.

ベースラインの人口統計学的特性は，両投与群間で均衡がとれていた。年齢について，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（Table 15）。

ベースラインの疾患特性は両投与群間で均衡がとれていた。平均最高血漿中 GH 濃度は 4.68 ng/mL，平均身長 SDS 値は- 2.57，平均骨成熟度は 0.76 であった。

Table 15. CP-4-009 Demographic Characteristics - Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)	Total (N=44)
Age (Years):			
N	22	22	44
Mean (SD)	5.27895 (1.836279)	6.78080 (2.342290)	6.02987 (2.214298)
Median	4.74060	6.55715	5.63860
Range (min,max)	(3.1869, 10.6913)	(3.2608, 10.9213)	(3.1869, 10.9213)
>=3 years to =<7	19 (86.4)	12 (54.5)	31 (70.5)
>7 years	3 (13.6)	10 (45.5)	13 (29.5)
Sex			
Male	9 (40.9)	12 (54.5)	21 (47.7)
Female	13 (59.1)	10 (45.5)	23 (52.3)
Race			
Asian	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
Height (cm)			
N	22	22	44
Mean (SD)	96.930 (9.9711)	105.160 (12.9717)	101.045 (12.1678)
Median	94.400	102.020	98.835
Range (min,max)	(85.27, 122.80)	(86.73, 127.27)	(85.27, 127.27)
Weight (kg)			
N	22	22	44
Mean (SD)	14.49 (3.325)	17.87 (4.853)	16.18 (4.452)
Median	13.75	16.00	15.00
Range (min,max)	(9.9, 23.6)	(11.3, 28.7)	(9.9, 28.7)
BMI (kg/m**2)			
N	22	22	44
Mean (SD)	15.273 (1.3006)	15.887 (1.0881)	15.580 (1.2251)
Median	15.595	15.955	15.720
Range (min,max)	(13.09, 17.79)	(13.84, 18.10)	(13.09, 18.10)

Percentages are based on the number of subjects in the treatment group.
Data are n (%) unless otherwise indicated.
Height (cm), Weight (kg) and BMI (kg/m**2) is summarized at baseline.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03JUN2020 (17:20) Source Data: Table 16.2.4.1.1 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/adsl_s001 Date of Generation: 10JUN2020 (16:07)
Table 14.1.2.1 is for Pfizer internal use.

OLE 期間開始時の平均身長 SDS 値は-1.84，平均骨成熟度は 0.80 であった。

3.1.4. 治験実施計画書からの逸脱

重大な治験実施計画書からの逸脱は，CP-4-004 試験で 1 件，CP-4-006 試験で 11 件が記録され，CP-4-009 試験では該当なしであった。これらの治験実施計画書からの逸脱は，いずれの試験の有効性の結論にも影響を及ぼさなかった（詳細は各試験の CSR を参照）。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 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。

3.2.1. 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。

3.2.1.1. 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。

3.2.1.1.1. CP-4-004 試験

本剤週 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 連日投与に相当する程度であった（Table 16）。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 16. CP-4-004 Annual HV (cm/year) at 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 N=14[a]	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: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 Table 14.2.1.1

3.2.1.1.2. CP-4-006 試験

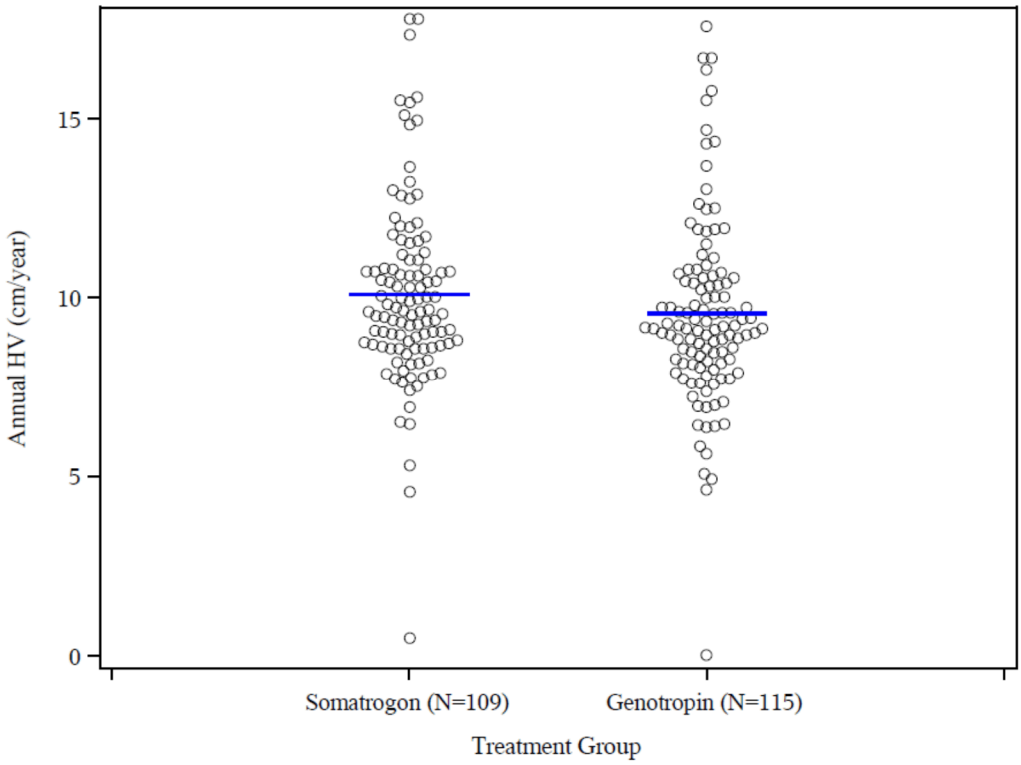
本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与による 12 ヵ月後の年間成長速度はジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与に対して非劣性であることが示され，主要目的が達成された。成長速度の最小二乗平均の差の両側 95% CI の下限値は，事前に規定した非劣性マージンである-1.8 cm/年を上回った（Table 17）。12 ヵ月後の個々の被験者の成長速度は，両投与群で平均値の周辺に分布していた（Figure 4）。

Table 17. 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	

[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.

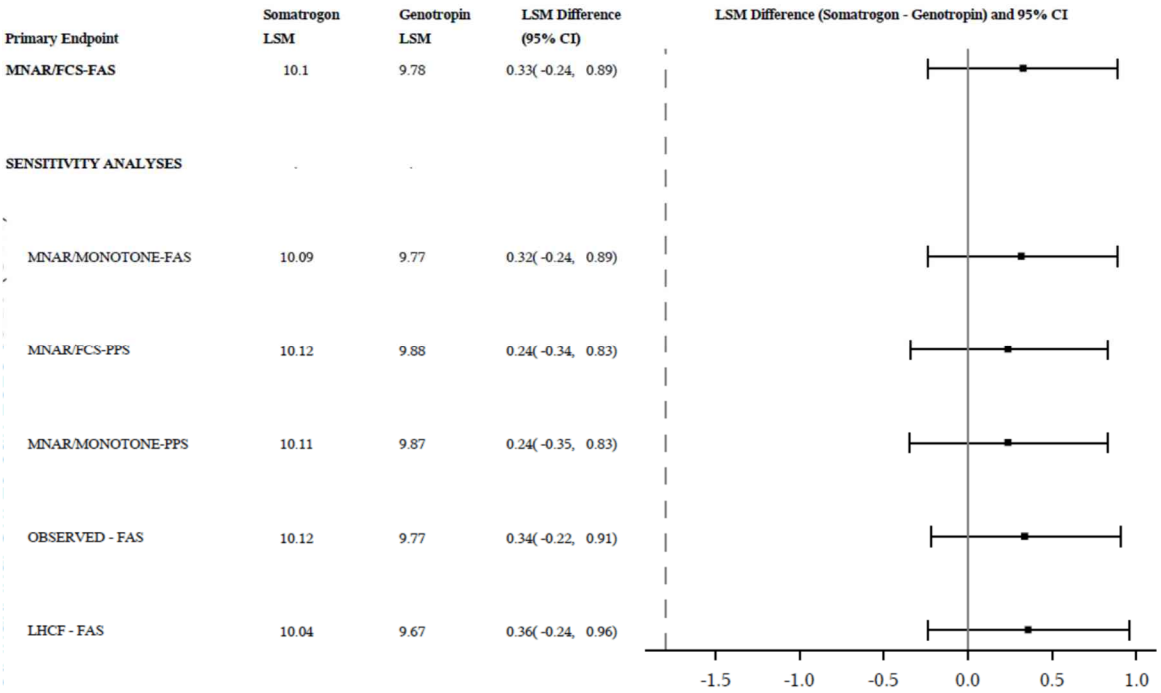
Figure 4. CP-4-006 Annual HV at 12 Months, Full Analysis Set



Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-006 Figure 14.2.1.1 (reference: Table 14.2.1.1)

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（Figure 5）。

Figure 5. CP-4-006 HV (cm/year) at 12 Months, Sensitivity Analyses



MNAR=Missing not at random; FCS=Fully conditional specification; FAS=Full Analysis Set; PPS=Per Protocol Set; LHCF=Last height carried forward
Note: Dotted line represents Non-inferiority margin = -1.8.
Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-006 Figure 14.2.1.1.1 (reference: Tables 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.1.2, 14.2.1.1.2.1, 14.2.1.1.2.2, 14.2.1.1.1, and 14.2.1.1.4)

3.2.1.1.3. 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 の連日投与に相当することが示され，主要目的が達成された。

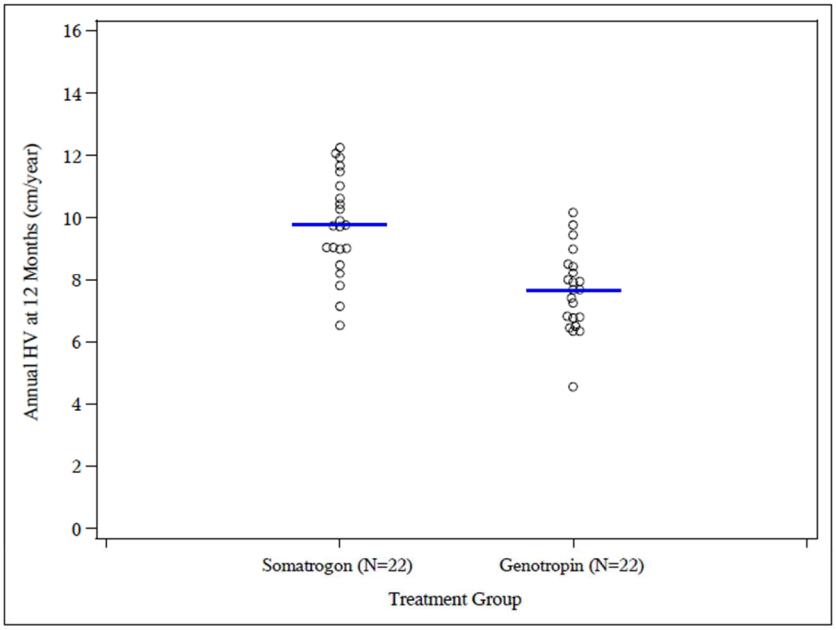
投与 12 ヵ月後の年間成長速度の ANCOVA モデルによる最小二乗平均は，ジェノトロピン群（7.87 cm/年）と比較して本剤群（9.65 cm/年）で高かった。年間成長速度（cm/年）の最小二乗平均の差は両投与群間で 1.79 cm/年であった［両側 95% CI（0.97, 2.61）］。点推定値である 1.79 cm/年は，事前に規定したマージンである-1.8 cm/年を上回り，本剤週 1 回投与による 12 ヵ月後の年間成長速度はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当するものであった（Table 18，Figure 6）。

Table 18. 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
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.

Figure 6. CP-4-009 Scatter Plot of Primary Efficacy Outcome - Annual HV at 12-Months - Full Analysis Set



Missing data for subjects without endpoint results imputed using last height carried forward.
Blue line represents mean for the treated group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (17:41) Source Data: Table 16.2.6.3.1 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN_update/scat_hv12 Date of Generation: 14OCT2021 (18:07)

Source: CSR CP-4-009 Figure 2

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（CSR CP-4-009 Table 14.2.3.4.1）。

3.2.1.2. 副次評価項目

3.2.1.2.1. 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 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。

3.2.1.2.1.1. 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群で改善され，0.66 mg/kg 群での値がジェノトロピン群と最も近かった（Table 19）。

Table 19. CP-4-004, Change in HT SDS From Screening to 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[a] N=14	Genotropin 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: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 Table 14.2.2.3.1

3.2.1.2.1.2. CP-4-006 試験

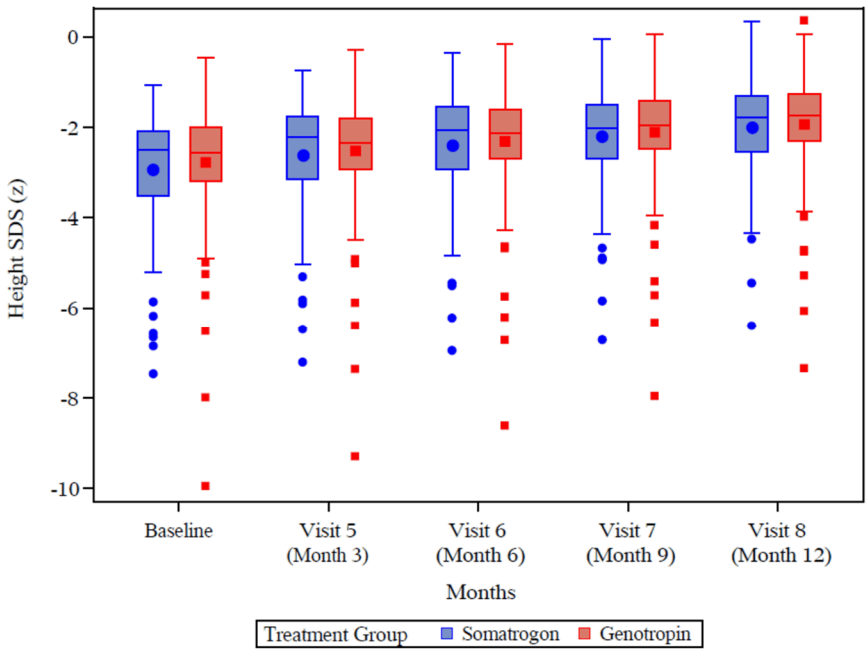
ベースラインと比較した 12 ヵ月後の身長 SDS の変化量は両投与群で同程度の改善を示した（Table 20）。身長 SDS は各来院時に経時的改善を示し（Figure 7），12 ヵ月後の時点では本剤群とジェノトロピン群で同程度の改善であった（SCE Table 14.2.1.1.6）。

Table 20. 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	

[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.

Figure 7. CP-4-006 HT SDS Over 12 Months, FAS Population



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.
Missing values are not imputed.
Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-006 Figure 14.2.4.1 (reference: Table 14.2.4.1)

3.2.1.2.1.3. 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 21，Figure 8）。

Table 21. CP-4-009 Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12 Months - Full Analysis Set

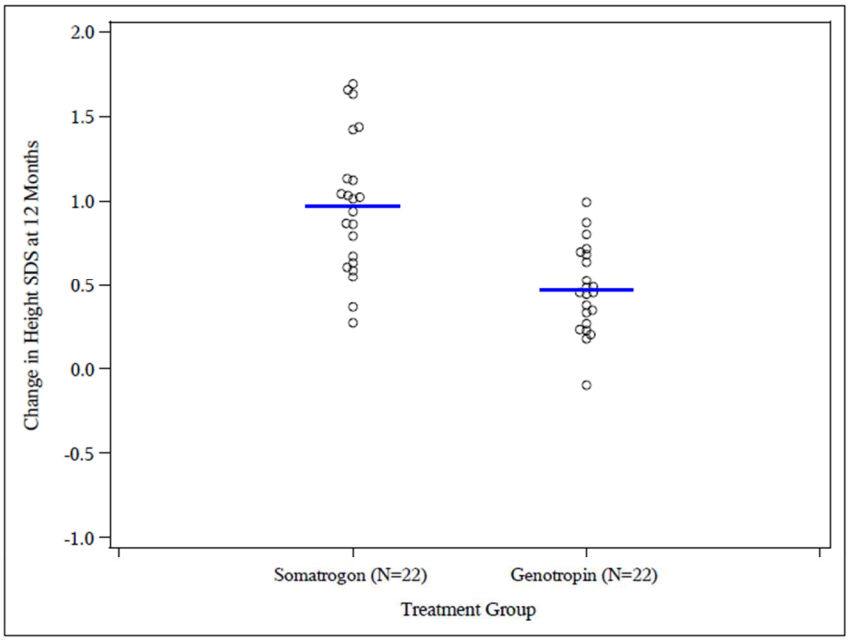
End Point Analysis Method Statistics	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)	Treatment Mean Difference
Change in Height SDS at 12 Months			
ANCOVA [a]			
LS Means Estimates [b]	0.939	0.523	0.417
95% CI			0.226, 0.607
Observed			

Table 21. 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
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	

[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.

Figure 8. CP-4-009 Scatter Plot of Secondary Efficacy Outcome - Change in Height SDS at 12-Months - Full Analysis Set



Missing data for subjects without endpoint results imputed using last height carried forward.
Blue line represents mean for the treated group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (17:41) Source Data: Table 16.2.6.3.1 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN_update/scat_htc Date of Generation: 14OCT2021 (18:07)
Source: CSR CP-4-009 Figure 5

12 ヵ月後の身長 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。

3.2.1.2.2. 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。

3.2.1.2.2.1. CP-4-004 試験

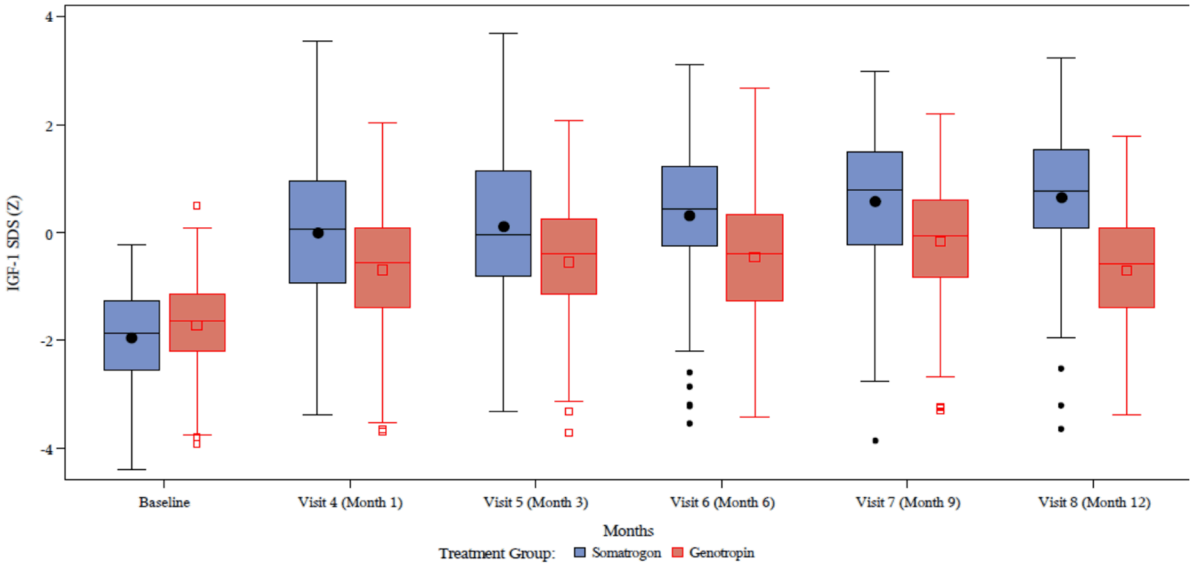
本剤群の IGF-1 SDS 値は用量依存的に 0 に近づき，その後主要評価期間中は安定した（CSR CP-4-004 Table 25）。12 ヵ月後の平均 IGF-1 SDS 値は，本剤の 0.25 mg/kg/週群，0.48 mg/kg/週群および 0.66 mg/kg/週群でそれぞれ-0.458（範囲：-2.9～1.4），-0.029（範囲：-2.6～1.5）および 0.358（範囲：-1.2～1.3）であり，ジェノトロピン群で-0.015（範囲：-3.6～1.5）であった。

3.2.1.2.2.2. 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，最長 12 ヵ月まで 0 を上回った（Figure 9）。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 9. 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: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-006 Figure 14.2.6 (reference: Table 14.2.6.1)

IGF-1 SDS の事後解析（本剤群のみ）

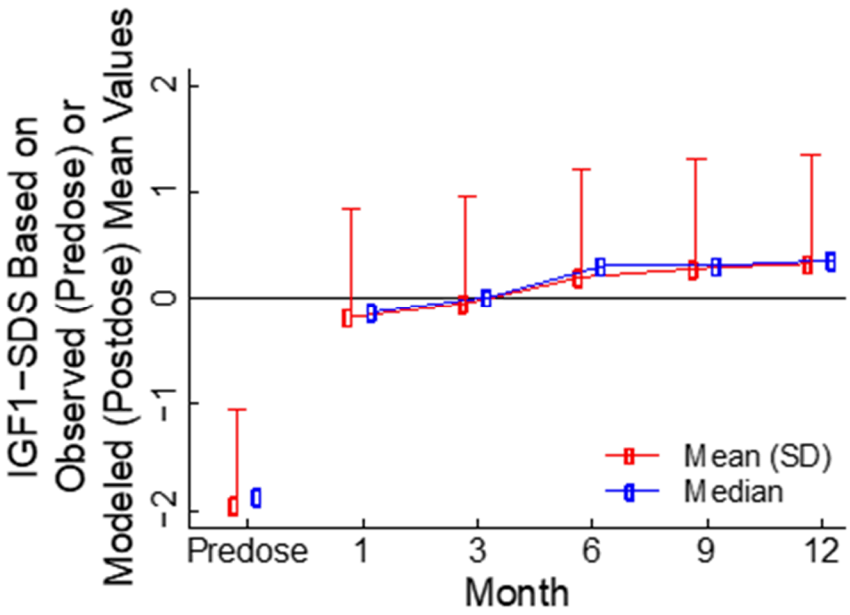
本剤群の IGF-1 および IGF-1 SDS 値は，1 週平均の IGF-1 濃度推定値の post-hoc モデリングにより算出した。

本剤群のすべての被験者の MOD-4023 および IGF-1 濃度を併合し，ポピュレーション PK/PD 解析を実施した。個々の被験者の IGF-1 濃度時間推移をモデルからシミュレーションし，被験者ごとに Day 4（96 時間後）の IGF-1 SDS および投与間隔内の平均 IGF-1 SDS を算出した。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 10）。

- 1 ヵ月後のモデルによって得られた投与間隔内の IGF-1 SDS 値の平均（SD）は-0.32（0.94）（中央値：-0.3），実測した IGF-1 SDS の平均（SD）は 0.00（1.38）（中央値：0.07）であった。

- 12 ヵ月後のモデルによって得られた投与間隔内の平均（SD）IGF-1 SDS は 0.25（0.97）（中央値：0.28），実測した IGF-1 SDS の平均（SD）は 0.66（1.30）（中央値：0.77）であった。

Figure 10. 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: Module 5.3.3.5 PMAR-EQDD-C031b-DP4-1121-PKPD-SUPPLEMENT Figure 1

3.2.1.2.2.3. 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）（CSR CP-4-009 Table 14.2.6.1）。

3.2.1.2.3. 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 ヵ月後の「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 ヵ月後の「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。

3.2.1.2.3.1. CP-4-004 試験

スクリーニングから 12 ヵ月来院時までの暦年齢の変化量と比較した骨年齢の変化量について，本剤群とジェノトロピン群で臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 22）。

Table 22. CP-4-004 Bone Age Change From Screening to 12 Months Relative to Chronological Age, FAS Population

	Somatrogon			Genotropin
	0.25 mg/kg/wk N=13	0.48 mg/kg/wk N=15	0.66 mg/kg/wk N=14	0.034 mg/kg/day N=11
N	13	14	14	11
Mean	1.2	1.3	1.2	1.4
SD	0.8	0.9	0.7	1.1
Median	1.0	1.2	0.9	1.2
Range	(0.0, 3.2)	(0.0, 3.3)	(0.0, 2.9)	(0.3, 3.8)

Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 Table 14.2.3.2.1

3.2.1.2.3.2. CP-4-006 試験

ベースラインから 12 ヵ月来院時までの暦年齢の変化量と比較した骨年齢の変化量は本剤群とジェノトロピン群で同程度であった（Table 23）。

Table 23. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Change in Bone Age relative to the Change in Chronological Age at Month 12 - Full Analysis Set

	Somatrogon (N=109)	Genotropin (N=115)
Change in Bone Age Relative to the Change in Chronological Age		
N	104	102
Mean (SD)	1.07 (0.73)	1.12 (0.75)
Median	0.95	1.01
Range (min, max)	(0.00, 3.27)	(0.00, 3.16)
95% CI [a]	0.93, 1.21	0.97, 1.26

[a] The confidence interval is calculated using univariate methods.
Change in Bone Age(BA) relative to the change in Chronological Age(CA) at month 12 is (BA at month 12 - BA at baseline) divided by
(CA at month 12 - CA at baseline). Chronological age was determined based on the assessment date.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13FEB2020 (10:47) Source Data: 16.2.6.4.1 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/admo_s002 Date of Generation: 06AUG2020 (17:25)
Table 14.2.3.1.1 is for Pfizer internal use.

3.2.1.2.3.3. CP-4-009 試験

ベースラインから 12 ヵ月来院時までの暦年齢の変化量と比較した骨年齢の変化量について，本剤群とジェノトロピン群で同程度であった（Table 24）。

Table 24. CP-4-009 Summary of Secondary Efficacy Outcome - Change in Bone Maturation at 12 Months - Full Analysis Set

	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)
Bone Maturation at 12 Months		
Observed		
N	22	21
Mean (SD)	0.8021 (0.13546)	0.8009 (0.11686)
Median	0.7966	0.8198
Range (min, max)	(0.554, 1.083)	(0.634, 1.004)
95% CI [a]	0.7420, 0.8622	0.7477, 0.8541
Change from Baseline		
N	22	21
Mean (SD)	0.0524 (0.06493)	0.0349 (0.06194)
Median	0.0399	0.0404
Range (min, max)	(-0.071, 0.163)	(-0.081, 0.155)
95% CI [a]	0.0236, 0.0812	0.0067, 0.0631

[a] The bone maturation confidence interval is calculated using univariate methods.
Bone maturation is calculated as bone age divided by chronological age. Chronological age was determined based on the assessment date.
Missing data for subjects without bone maturation results not imputed.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (17:41) Source Data: Table 16.2.6.4 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/admo_s001 Date of Generation: 11JUN2020 (09:38)
Table 14.2.2.4 is for Pfizer internal use.

3.2.2. 長期有効性

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験の 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。

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成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。

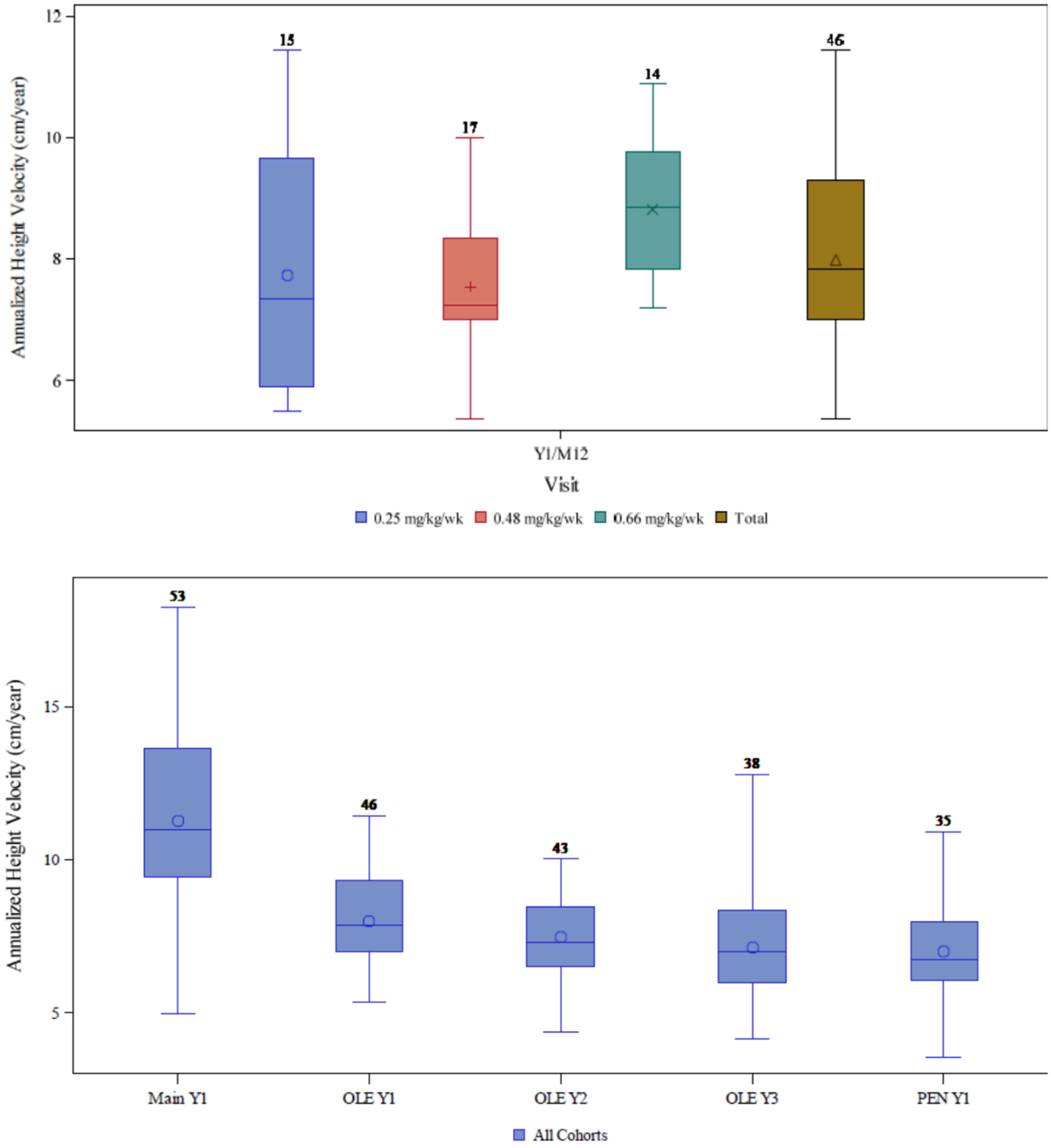
3.2.2.1. CP-4-004 試験の OLE 期間

第 III 期完了時（主要評価期間の開始時から 24 ヵ月後），平均年間成長速度の実測値は，本剤の 0.25 mg/kg/週群と 0.48 mg/kg/週群で同程度であり，0.66 mg/kg/週群でより高値であった（Figure 11）。これらの結果は，主要評価期間終了時に本剤のすべての用量群で報告された結果と同様であった。

平均年間成長速度は OLE 期間の 1 年目に最大となり，その後は毎年ベースラインを上回っていた。主要評価期間でジェノトロピンの投与を受け，OLE 期間の 1 年目に本剤に切り替えた被験者の平均年間成長速度は，主要評価期間および OLE 期間をとおして本剤の投与を受けた被験者と同様であった。

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（SCE Table 16.2.6.1b）。

Figure 11. CP-4-004 OLE Annualized HV (cm/year), Main Study Through OLE Periods (FAS Population)



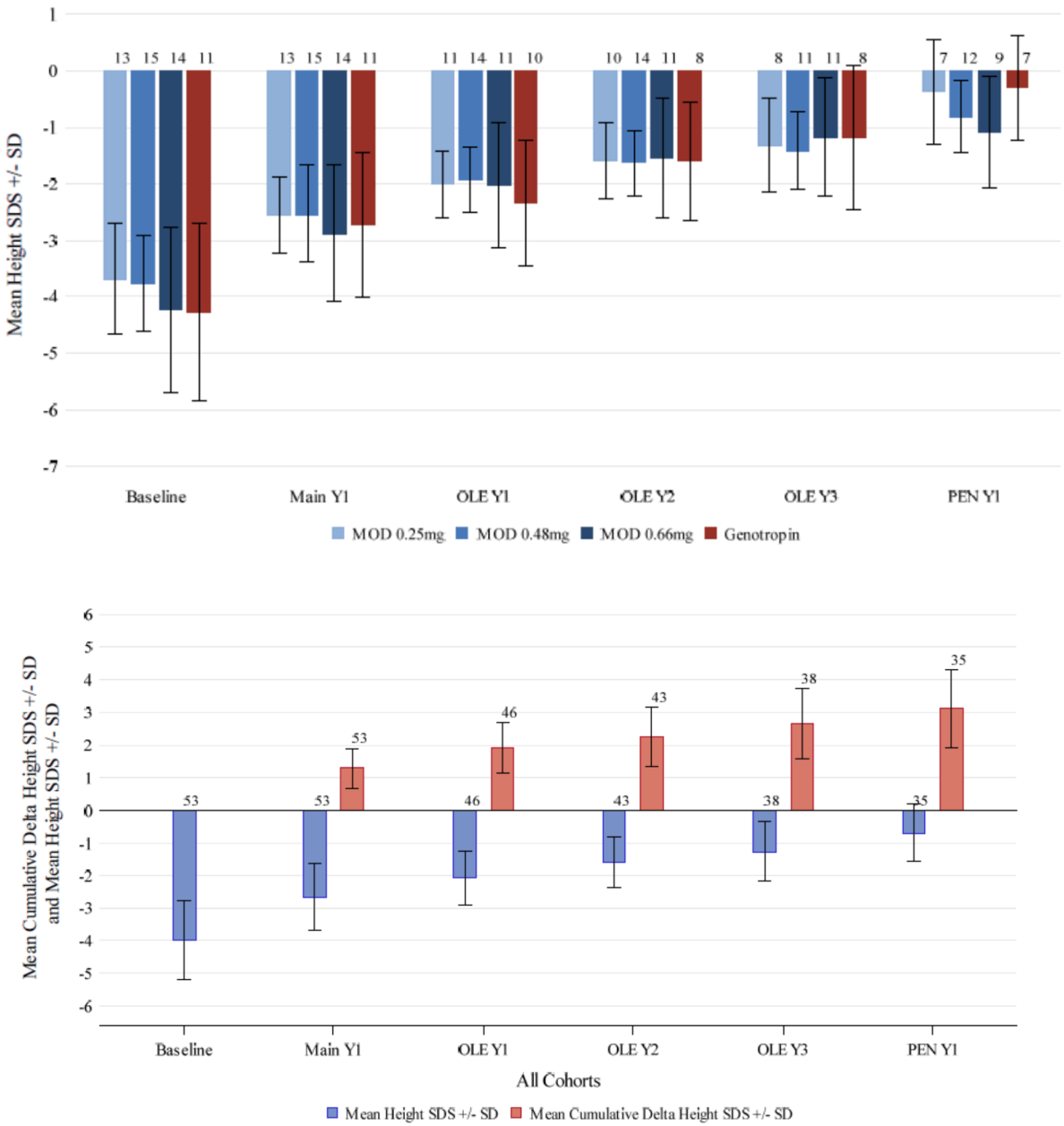
Note: The upper and lower whiskers represent maximum and minimum, respectively. The symbols within boxes represent means, and the lines within boxes are medians. The boxes represent first and third quartiles.
Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 OLE Figure 14.2.1.1&2 (Top panel; reference: Tables 14.2.1.1 and 14.2.1.2) and Figure 14.2.1.3 (Bottom panel; reference: Table 14.2.1.3)

OLE 期間では，平均年間身長 SDS の実測値が，ベースラインからペン型注入器を用いた 1 年間の投与期間である第Ⅴ期終了時まで徐々に増加した（Figure 12）。最初にジェノトロピン群で

あった被験者を含め，主要評価期間での本剤の用量群別での比較に臨床的に意味のある差は認められなかった。

身長 SDS の平均変化量は，ベースラインから第Ⅴ期終了時まで徐々に改善した。この改善は，主要評価期間の最初の投与群にかかわらず認められた。

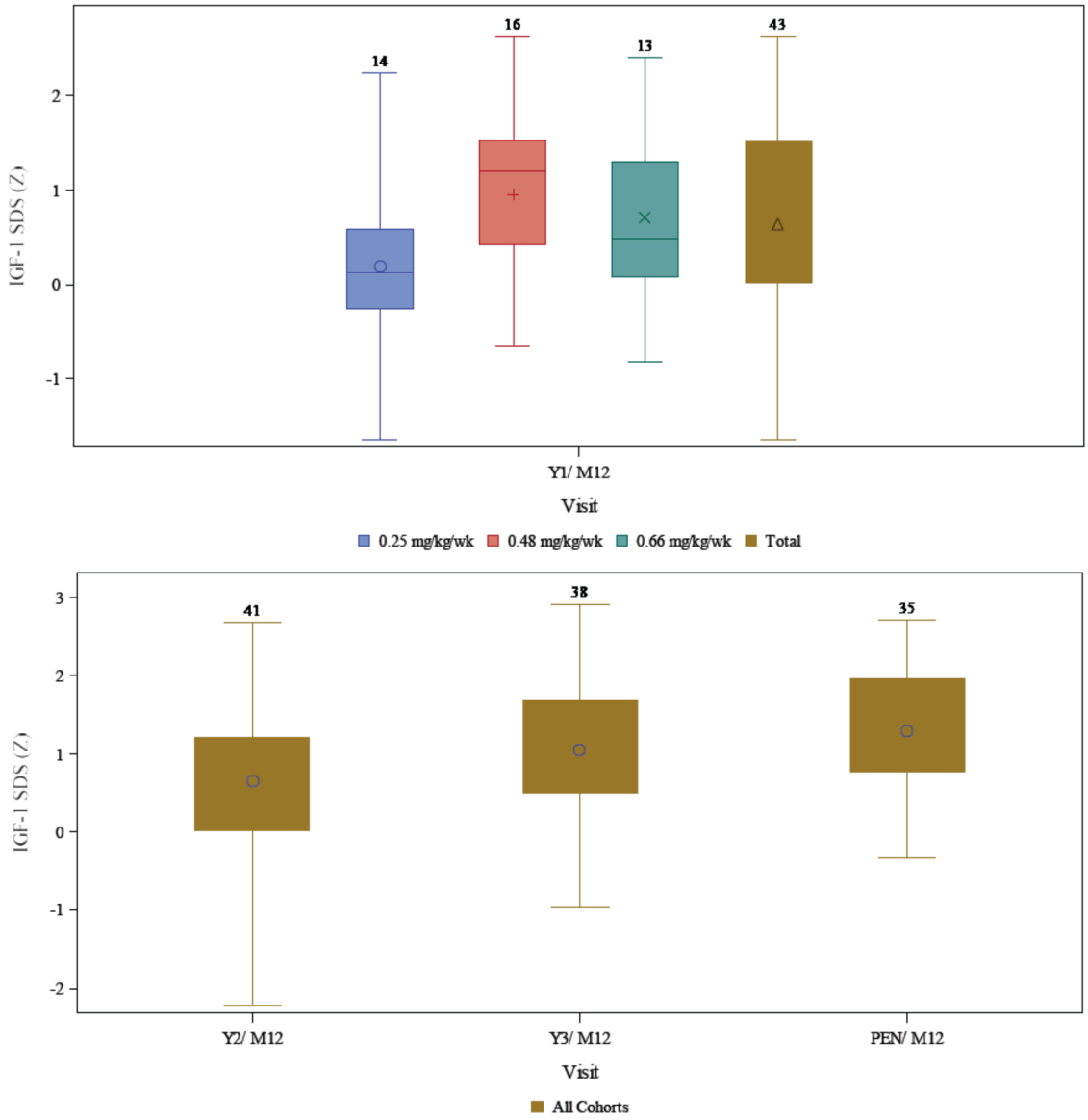
Figure 12. CP-4-004 OLE HT SDS and Change in HT SDS, Main Study Through OLE Periods (FAS Population)



Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 OLE Figure 14.2.2.2A (Top panel; reference: Table 14.2.2.2) and Figure 14.2.2.2C (Bottom panel; reference: Tables 14.2.2.2 and 14.2.3.3)

OLE 期間の 1 年目終了時，平均 IGF-1 SDS の実測値は本剤 0.25 mg/kg/週群で最も低かった（Figure 13）。平均 IGF-1 SDS 値は，第 III 期～第 V 期のすべての時点で，一貫して目標範囲内（±2 SDS）に位置する値であった。

Figure 13. CP-4-004 OLE IGF-1 SDS, Main Study Through OLE Periods (FAS Population)



Note: The upper and lower whiskers represent maximum and minimum, respectively. The symbols within boxes represent means, and the lines within boxes are medians. The boxes represent first and third quartiles.
Source: Module 5.3.5.1 CSR CP-4-004 OLE Figure 14.3.5.1 (reference: Table 14.3.5.1)

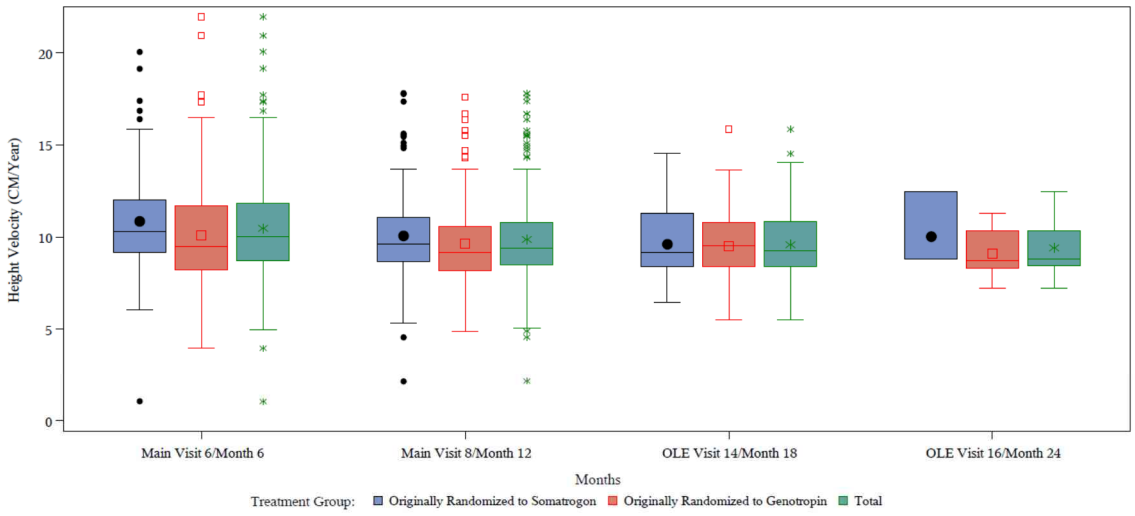
3.2.2.2. CP-4-006 試験の OLE 期間

主要評価期間を完了した 222 例中 212 例が OLE 期間に移行した。データカットオフ日時点で，94 例で 18 ヵ月時点（OLE 期間の 6 ヵ月時点），9 例で 24 ヵ月時点（OLE 期間の 12 ヵ月時点）の有効性データが得られた。

年間成長速度は，OLE 期間をとおしてベースラインを上回っていた（Figure 14）。OLE 期間開始時にジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者の年間成長速度は，主要評価期間および OLE 期間をとおして本剤投与を受けた被験者と同様であった。

なお，CP-4-006 試験の OLE 期間中，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（SCE Table 16.2.6.1b）。

Figure 14. CP-4-006 OLE Annualized HV (cm/year), Main Study Through OLE Periods (FAS Population)

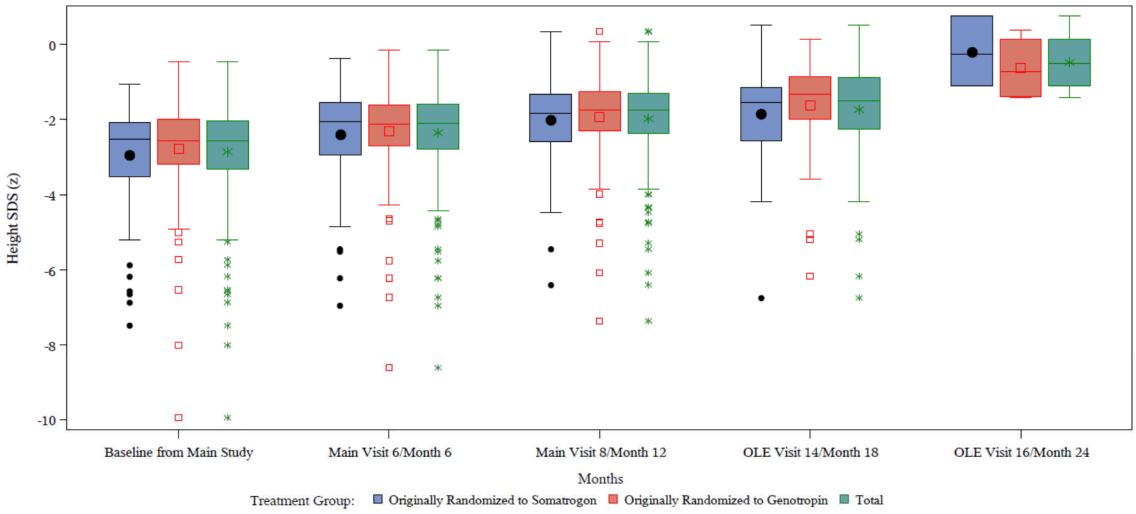


	Main Visit 6/Month 6	Main Visit 8/Month 12	OLE Visit 14/Month 18	OLE Visit 16/Month 24
Treatment	N	N	N	N
Originally Randomized to Somatrogon	108	109	47	3
Originally Randomized to Genotropin	114	114	47	6
Total	222	223	94	9

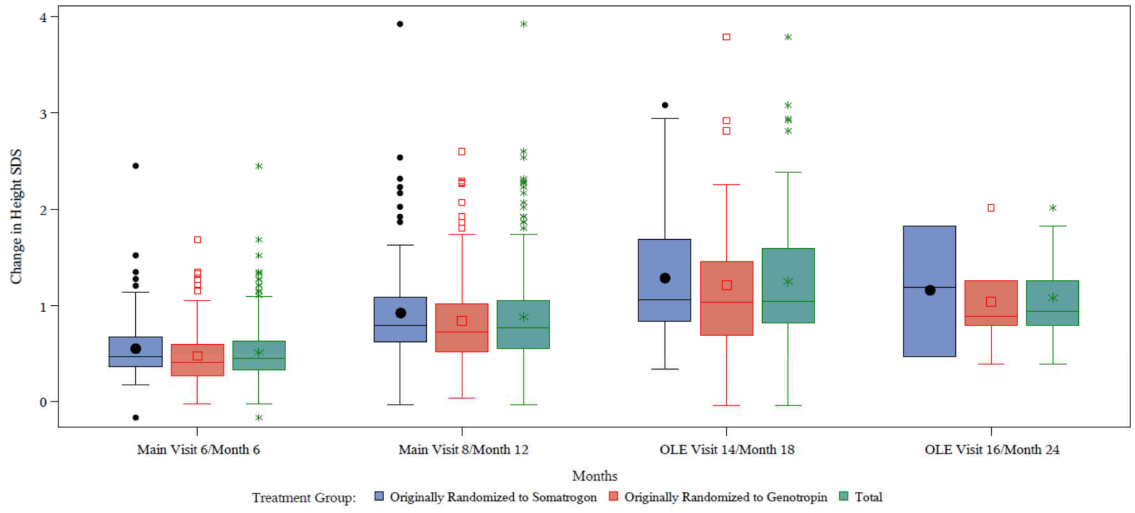
Note: The closed circles inside boxes are means, lines inside boxes are medians. The ends of each box represent lower and upper quartiles, and bars at the ends of the whiskers represent lower and upper extremes. The individual data points outside the boxes are outliers.
Source: Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.2.1b (reference: Table 14.2.2.1b)

ベースラインと比較した身長 SDS の変化量は，主要評価期間中に持続的な改善を示し，OLE 期間をとおして持続した（Figure 15）。主要評価期間の身長 SDS 値も改善し，OLE 期間をとおして維持された。OLE 期間開始時にジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者のベースラインと比較した身長 SDS の変化量および身長 SDS の改善は，主要評価期間および OLE 期間をとおして本剤投与を受けた被験者と同様の傾向であった。

Figure 15. CP-4-006 OLE HT SDS and Change in HT SDS, Main Study Through OLE Periods (FAS Population)



	Baseline from Main Study	Main Visit 6/Month 6	Main Visit 8/Month 12	OLE Visit 14/Month 18	OLE Visit 16/Month 24
Treatment	N	N	N	N	N
Originally Randomized to Somatrogon	109	108	109	46	3
Originally Randomized to Genotropin	115	114	113	47	6
Total	224	222	222	93	9

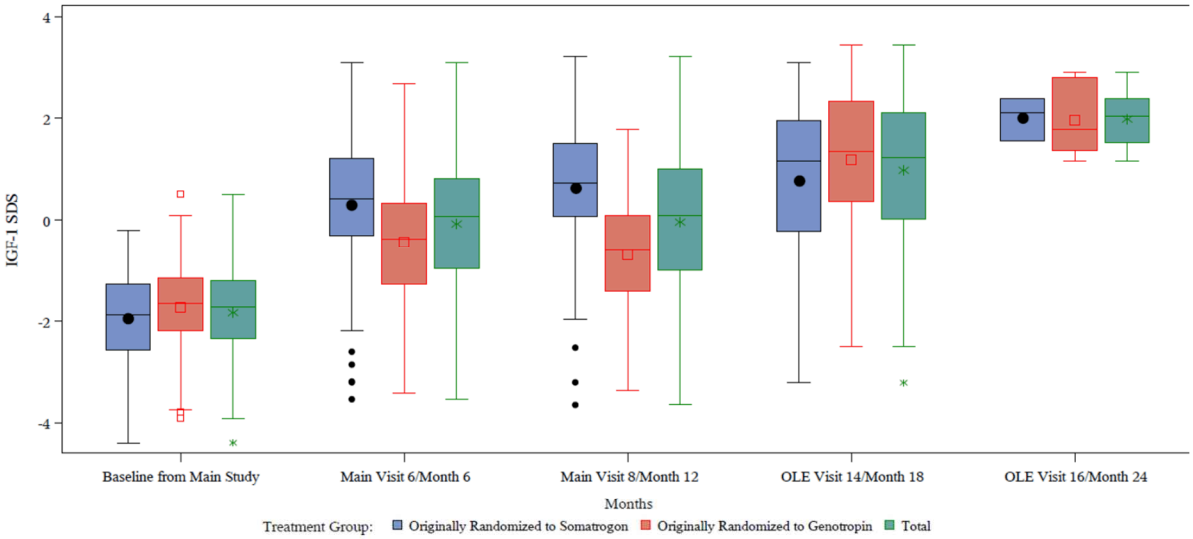


	Main Visit 6/Month 6	Main Visit 8/Month 12	OLE Visit 14/Month 18	OLE Visit 16/Month 24
Treatment	N	N	N	N
Originally Randomized to Somatrogon	108	109	46	3
Originally Randomized to Genotropin	114	113	47	6
Total	222	222	93	9

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.
Source: Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.2.2b (reference: Table 14.2.2.2b)

IGF-1 SDS 値は，主要評価期間の早期に 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（Figure 16）。OLE 期間開始時にジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者の IGF-1 SDS 値は，主要評価期間および OLE 期間をとおして本剤投与を受けた被験者と同様の傾向であった。

Figure 16. CP-4-006 OLE IGF-1 SDS, Main Study Through OLE Periods (FAS Population)



	Baseline from Main Study	Main Visit 6/Month 6	Main Visit 8/Month 12	OLE Visit 14/Month 18	OLE Visit 16/Month 24
Treatment	N	N	N	N	N
Originally Randomized to Somatrogon	109	107	109	48	3
Originally Randomized to Genotropin	115	113	111	47	6
Total	224	220	220	95	9

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.
Source: Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.2.3b (reference: Table 14.2.2.3b)

3.2.2.3. CP-4-009 試験の OLE 期間

主要評価解析データカットオフ日時点では，OLE 期間に移行したすべての被験者で，主要評価期間と比較して年間成長速度は減少したものの身長 SDS では持続的な改善が認められた。年間成長速度および身長 SDS は，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者と比較して，ベースラインから本剤を継続投与した被験者のほうがより数値的に高い改善が認められた（CSR CP-4-009 Table 20）。

OLE 期間追加解析データカットオフ日時点では，OLE 期間移行後 1 年間の年間成長速度の平均は，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者では 7.94 cm/year，ベースラインから本剤を継続投与した被験者では 7.55 cm/year であり，主要評価解析データカットオフ日時点での傾向は認められなかった。身長 SDS の平均は，Month 12 以降のすべての Visit において，ベースラインから本剤を継続投与した被験者と比較して，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者の方でより数値的に低かった（Table 25）。

Table 25. CP-4-009 Summary of Height Velocity and Height SDS Over Time - OLE Period - Full Analysis Set

Parameter Visit (Time point) Result Statistics	Originally Randomized to somatrogon (N=22)	Originally Randomized to Genotropin (N=20)	Total (N=42)
Annualized Height Velocity (cm/year)			
Visit 9 (Month 12)			
Observed			
N	22	20	42
Mean (SD)	9.780 (1.5940)	7.696 (1.1029)	8.787 (1.7247)
Median	9.765	7.665	8.515
Range (min, max)	(6.52, 12.25)	(6.33, 10.16)	(6.33, 12.25)
Visit 14 (Month 15)			
Observed			
N	20	20	40
Mean (SD)	8.056 (2.4962)	7.557 (2.2045)	7.807 (2.3382)
Median	8.138	7.324	7.615
Range (min, max)	(3.78, 12.27)	(2.98, 13.57)	(2.98, 13.57)
Visit 15 (Month 18)			
Observed			
N	20	20	40
Mean (SD)	7.957 (1.0652)	8.015 (1.2824)	7.986 (1.1640)
Median	7.909	7.964	7.909
Range (min, max)	(5.30, 9.41)	(4.94, 10.13)	(4.94, 10.13)
Visit 16 (Month 21)			
Observed			
N	22	20	42
Mean (SD)	8.058 (1.0300)	7.941 (1.1336)	8.002 (1.0689)
Median	8.181	8.411	8.231
Range (min, max)	(5.87, 9.63)	(5.62, 9.34)	(5.62, 9.63)
Visit 17 (Month 24)			
Observed			
N	22	19	41
Mean (SD)	7.551 (1.0498)	7.942 (1.0770)	7.732 (1.0676)
Median	7.599	8.002	7.709
Range (min, max)	(5.12, 9.05)	(6.03, 9.70)	(5.12, 9.70)
Height SDS (Z)			
OLE Baseline			
Observed			
N	22	20	42
Mean (SD)	-1.643 (0.4268)	-2.066 (0.4264)	-1.844 (0.4727)
Median	-1.668	-2.055	-1.828
Range (min, max)	(-2.71, -0.96)	(-3.10, -1.29)	(-3.10, -0.96)
Visit 14 (Month 15)			
Observed			
N	20	20	40
Mean (SD)	-1.511 (0.4876)	-1.940 (0.4639)	-1.725 (0.5177)
Median	-1.568	-1.884	-1.698
Range (min, max)	(-2.70, -0.80)	(-2.99, -1.03)	(-2.99, -0.80)
Change from Baseline			

Table 25. CP-4-009 Summary of Height Velocity and Height SDS Over Time - OLE Period - Full Analysis Set

Parameter Visit (Time point) Result Statistics	Originally Randomized to somatrogon (N=22)	Originally Randomized to Genotropin (N=20)	Total (N=42)
N	20	20	40
Mean (SD)	0.137 (0.1305)	0.126 (0.1218)	0.132 (0.1247)
Median	0.140	0.110	0.119
Range (min, max)	(-0.08, 0.38)	(-0.10, 0.47)	(-0.10, 0.47)
Visit 15 (Month 18)			
Observed			
N	20	20	40
Mean (SD)	-1.381 (0.4841)	-1.797 (0.4148)	-1.589 (0.4922)
Median	-1.377	-1.759	-1.531
Range (min, max)	(-2.63, -0.70)	(-2.68, -1.11)	(-2.68, -0.70)
Change from Baseline			
N	20	20	40
Mean (SD)	0.240 (0.1105)	0.270 (0.1495)	0.255 (0.1306)
Median	0.220	0.231	0.223
Range (min, max)	(0.02, 0.44)	(0.02, 0.52)	(0.02, 0.52)
Visit 16 (Month 21)			
Observed			
N	22	20	42
Mean (SD)	-1.280 (0.4776)	-1.692 (0.4984)	-1.476 (0.5248)
Median	-1.353	-1.650	-1.389
Range (min, max)	(-2.46, -0.52)	(-2.61, -0.73)	(-2.61, -0.52)
Change from Baseline			
N	22	20	42
Mean (SD)	0.363 (0.1479)	0.374 (0.1968)	0.368 (0.1708)
Median	0.350	0.443	0.415
Range (min, max)	(0.08, 0.62)	(-0.07, 0.68)	(-0.07, 0.68)
Visit 17 (Month 24)			
Observed			
N	22	19	41
Mean (SD)	-1.259 (0.4977)	-1.563 (0.4868)	-1.400 (0.5102)
Median	-1.270	-1.485	-1.354
Range (min, max)	(-2.43, -0.46)	(-2.55, -0.64)	(-2.55, -0.46)
Change from Baseline			
N	22	19	41
Mean (SD)	0.384 (0.2135)	0.488 (0.2069)	0.432 (0.2144)
Median	0.403	0.519	0.447
Range (min, max)	(-0.03, 0.73)	(0.18, 0.92)	(-0.03, 0.92)

Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the start of study drug in the OLE period.
Height velocity was calculated relative to the Visit 9 (Month 12).
Cut-off date for CP-4-009 (C0311010) OLE: 22 Mar 2021.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (12:06) Source Data: Table 16.2.6.3.1.s1 Output File: ./csr6_ole/C0311010_OLE/advs_s002_o Date of Generation: 24MAY2021 (14:57)
Table 14.2.3.1.s1 is for Pfizer internal use.

年間成長速度の平均は，Month 12 から Month 24 において，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者では増加したが，ベースラインから本剤を継続投与した被験者では減少した。身長 SDS の変化量は Month 12 から Month 24 において増加したが，増加量はベースラインから本剤を継続投与した被験者の方が，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者よりも低かった（Table 26）。

Table 26. CP-4-009 Summary of Change in Height Velocity and Height SDS at Every 12 Months - OLE Period - Full Analysis Set

Parameter Visit (Time point) Result Statistics	Originally Randomized to somatrogon (N=22)	Originally Randomized to Genotropin (N=20)	Total (N=42)
Annualized Height Velocity (cm/year)			
Visit 9 (Month 12)			
Observed			
N	22	20	42
Mean (SD)	9.780 (1.5940)	7.696 (1.1029)	8.787 (1.7247)
Median	9.765	7.665	8.515
Range (min, max)	(6.52, 12.25)	(6.33, 10.16)	(6.33, 12.25)
Visit 17 (Month 24)			
Observed			
N	22	19	41
Mean (SD)	7.551 (1.0498)	7.942 (1.0770)	7.732 (1.0676)
Median	7.599	8.002	7.709
Range (min, max)	(5.12, 9.05)	(6.03, 9.70)	(5.12, 9.70)
Height SDS (Z)			
OLE Baseline			
Observed			
N	22	20	42
Mean (SD)	-1.643 (0.4268)	-2.066 (0.4264)	-1.844 (0.4727)
Median	-1.668	-2.055	-1.828
Range (min, max)	(-2.71, -0.96)	(-3.10, -1.29)	(-3.10, -0.96)
Visit 17 (Month 24)			
Observed			
N	22	19	41
Mean (SD)	-1.259 (0.4977)	-1.563 (0.4868)	-1.400 (0.5102)
Median	-1.270	-1.485	-1.354
Range (min, max)	(-2.43, -0.46)	(-2.55, -0.64)	(-2.55, -0.46)
Change from Visit 9 (Month 12)			
N	22	19	41
Mean (SD)	0.384 (0.2135)	0.488 (0.2069)	0.432 (0.2144)
Median	0.403	0.519	0.447
Range (min, max)	(-0.03, 0.73)	(0.18, 0.92)	(-0.03, 0.92)

Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the start of study drug in the OLE period.
Height velocity was calculated relative to the baseline of the preceding 12-month period.
Cut-off date for CP-4-009 (C0311010) OLE: 22 Mar 2021.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (12:06) Source Data: Table 16.2.6.3.1.s1 Output File: ./csr6_ole/C0311010_OLE/advs_s0021_o Date of Generation: 24MAY2021 (19:36)
Table 14.2.3.2.1.s1 is for Pfizer internal use.

Month 12 から Month 24 までの暦年齢の変化量と比較した骨年齢の変化量は，両群で同程度であり，いずれもベースラインから Month 12 までの期間における変化量より増加した。Month 12 および Month 24 での変化量の平均値は全被験者で 1 を上回った（CSR CP-4-009 OLE Table 24）。

IGF-1 SDS 値は，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者およびベースラインから本剤を継続投与した被験者で，Month 12 以降のすべての Visit において 1 付近で維持され，両群で同様の傾向であった（CSR CP-4-009 OLE Table 14.2.6.1.s1）。

以上のことから，OLE 期間においては，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。

3.2.2.4. ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者での有効性

いずれの試験でも，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は，OLE 期間開始時に本剤に切り替えた。この投与切り替えは，以降の年間成長速度を妨げるような影響を及ぼさないと考えられ，ベースラインと比較した身長 SDS の変化量，身長 SDS および IGF-1 SDS の改善は，OLE 期間をとおしてデータカットオフ日まで維持された。

CP-4-004 試験：

OLE 期間で本剤を最長 5 年間投与した被験者では，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た（3.2.2.1 項）。第 III 期～第 V 期には身長 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）の値となった。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：

主要評価期間完了時でのジェノトロピン 0.034 mg/kg の連日投与から本剤週 1 回投与への切り替えにより，以降の年間成長速度を妨げるような影響は認められず，OLE 期間の被験者ではベースラインと比較した身長 SDS の変化量，身長 SDS および IGF-1 SDS の持続的な改善が認められた（3.2.2.2 項）。

CP-4-009 試験：

主要評価期間完了時でのジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与から本剤週 1 回投与への切り替えにより，以降の年間成長速度を妨げるような影響は認められず，OLE 期間の被験者ではベースラインと比較した身長 SDS の持続的な改善が認められた。OLE 期間追加解析データカットオフ日時点では，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ることが示された。Month 12 から Month 24 までの暦年齢の変化量と比較した骨年齢の変化量は増加を示し，骨成熟の変化量は一定水準で推移していた。IGF-1 SDS 値は OLE 期間をとおして 1 付近で維持され，引き続き目標範囲内に維持されていた（3.2.2.3 項）。

3.3. 部分集団における結果の比較

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。

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

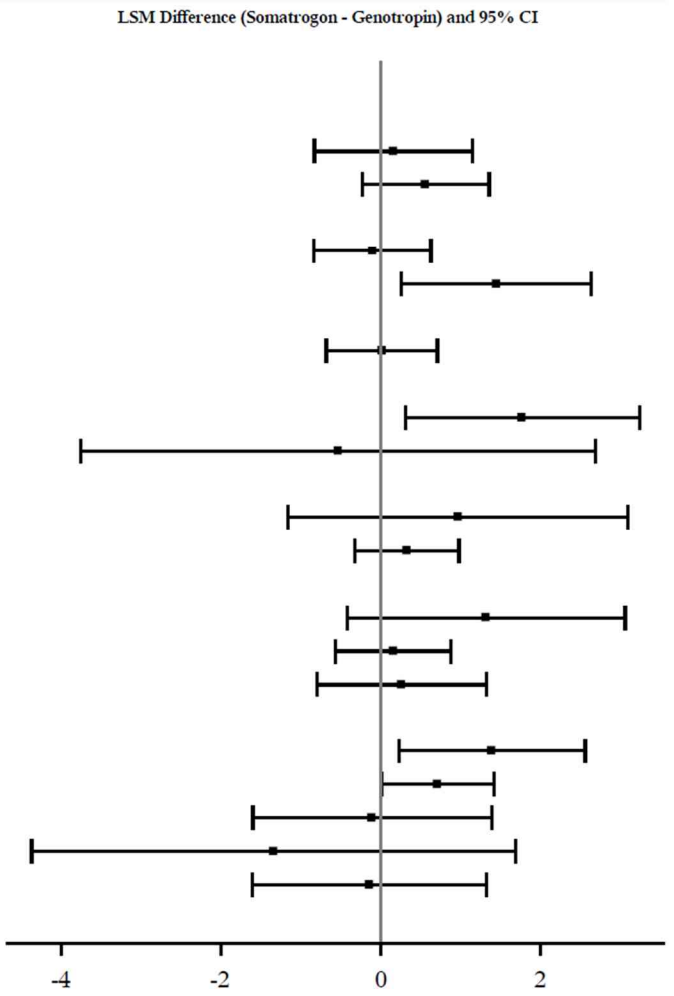
CP-4-006 試験：

以下の項目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（Figure 17 および Table 17）。

年齢群，性別，人種，民族，GH 頂値，地域，ADA 発現有無（3.3.2 項）

Figure 17. CP-4-006 Annual HV (cm/year) at 12 Months in Subpopulations

Group	Somatrogon LSM	Genotropin LSM	LSM Difference (95% CI)
Age Group			
>3 years to =<7 [43 , 47]	10.45	10.29	0.16 (-0.83, 1.15)
>7 years [65 , 66]	9.91	9.35	0.56 (-0.23, 1.36)
Gender			
Male [82 , 77]	9.88	9.98	-0.10 (-0.84, 0.63)
Female [26 , 36]	10.76	9.32	1.45 (0.26, 2.64)
Race			
White [80 , 85]	10.04	10.03	0.02 (-0.68, 0.71)
Black or African American [0 , 2]		10.06	
Asian [24 , 20]	10.80	9.03	1.77 (0.31, 3.24)
Other [4 , 6]	7.48	8.01	-0.53 (-3.76, 2.69)
Ethnicity			
Hispanic or Latino [11 , 13]	9.75	8.78	0.97 (-1.16, 3.10)
Not Hispanic or Latino [97 ,100]	10.18	9.85	0.33 (-0.32, 0.98)
Peak GH Level Group			
<=3 ng/mL [22 , 21]	12.70	11.38	1.32 (-0.42, 3.06)
>3 to <=7 ng/mL [52 , 55]	9.47	9.31	0.16 (-0.57, 0.88)
>7 to <10 ng/mL [34 , 37]	9.58	9.32	0.26 (-0.80, 1.33)
Region			
Region 1 [19 , 26]	10.27	8.88	1.39 (0.23, 2.56)
Region 2 [31 , 35]	9.85	9.14	0.71 (0.01, 1.42)
Region 3 [13 , 9]	9.15	9.26	-0.11 (-1.60, 1.39)
Region 4 [7 , 6]	8.80	10.14	-1.34 (-4.37, 1.69)
Region 5 [38 , 37]	10.84	10.98	-0.14 (-1.61, 1.32)



Note: [n1,n2] represent sample sizes for Somatrogon and Genotropin within each sub-group, respectively.
Region 1 - US and Canada
Region 2 - Europe (includes Bulgaria, Greece, Poland, Spain, UK, Belarus, Turkey, Israel)
Region 3 - Asia/ Pacific (includes Australia, New Zealand, Korea, Taiwan)

Region 4 - Latin America (includes Argentina, Columbia, Mexico)
Region 5 - Central Asia (includes Russia, India, Ukraine, Georgia).
Subjects age 7 years and 0 days are stratified into the >3 years to ≤7 years group.
'American Indian or Alaska Native(n=1)' and 'Native Hawaiian or Other Pacific Islander (n=1)' were included in 'Other' category.
Reference: Module 5.3.5.3 SCE Figure 14.2.5.1.1b (reference: Table 14.2.5.1.1b)

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主解析の結果とおおむね一致した（CSR CP-4-009 Table 14.2.1.1.1）。

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，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 濃度または成長の標準化に関して，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。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内における小児 GHD に対する用法・用量（案）は，CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験の結果に基づき以下のとおり設定した。

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

CP-4-004 試験では，0.25，0.48 または 0.66 mg/kg/週の用量が評価され，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 の連日投与に相当する結果であった（2.1 項）。本剤群の IGF-1 SDS 値は用量依存的に 0 に近づく傾向が確認された。本剤 0.66 mg/kg/週群の安全性および忍容性はジェノトロピン群と同様であり良好であった（M2.7.4.1 項）。以上より，第 3 相試験の用法・用量として本剤 0.66 mg/kg/週が選択された。

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（2.2 項）。また，本剤群の IGF-1 SDS 値は緩徐に上昇し，6 ヵ月時点以降安定して目標範囲内に維持された。本剤群の安全

性および忍容性は良好であり，ジェノトロピンと比較して著しい安全性上の懸念は認められなかった（M.2.7.4.1 項）。

CP-4-009 試験において，日本人小児 GHD における本剤の有効性と安全性，ならびに PK/PD を評価した。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 0.025 mg/kg の連日投与に相当していた（2.3 項）。本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与の安全性および忍容性は良好であり，ジェノトロピン群と比較して著しい安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.4.1 項）。本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与後の血清中薬物濃度は日本人 GHD および非日本人 GHD 患者で類似していた。また，IGF-1 SDS 値は IGF-1 SDS が約 0 に達するまで用量依存的に徐々に増加し，12 ヵ月時点まで安定して目標範囲内に維持された。これらの結果は，CP-4-004 試験および CP-4-006 試験で報告された結果と大きく異ならなかった（M2.7.2 項）。

以上のとおり，小児 GHD 患者における国内外の PK/PD の類似性が認められたこと，外国人患者を対象とした CP-4-006 試験で本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与のジェノトロピン 0.034 mg/kg 連日投与に対する非劣性が検証されたこと，ならびに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 試験に相当する有効性および安全性が認められたことから，日本人小児 GHD に対する推奨用法・用量を 0.66 mg/kg の週 1 回投与と設定することは適切であると考える。

5. 効果の持続，耐薬性

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験にて，小児 GHD に対する本剤の長期にわたる成長促進効果の持続が認められた。CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および各試験の 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。ペン型注入器での本剤の総曝露は 272.4 人年であった。

CP-4-004 試験の OLE 期間に本剤を最長 5 年間投与した被験者 35 例では，主要評価期間中に認められた身長 SDS および IGF-1 SDS の改善など，成長促進効果の持続的な改善が認められた（3.2.2.1 項）。CP-4-006 試験の主要評価期間の 12 ヵ月間の投与期間中，本剤は身長 SDS（Figure 7）および IGF-1 SDS（Figure 9）をジェノトロピンと同程度に改善した。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 の変化量はベースラインから本剤を継続投与した被験者およびジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者のいずれでも増加しており，成長促進効果は持続していた（3.2.2.3 項）。

6. 参考文献

1 Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, et al. Growth hormone therapy in children and adults. Pharmacol Rep 2007;59(5):500-16.

2 Thomas JD, Monson JP. Adult GH deficiency throughout lifetime. Eur J Endocrinol 2009;161(Suppl 1):S97-S106.

3 Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. In: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford CA: Stanford University Press;1959:p.1-228.

4 Bayley N. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. J Pediatr 1952;40(4):423-41.

5 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.

6 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.

7 Schönau E, Westermann F, Rauch F, et al. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. Eur J Endrocrinol 2001;144(1):13-20.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 医薬品への曝露 7
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 7
1.1.1. 開発計画の概要 7
1.1.2. 安全性の評価 10
1.1.2.1. 有害事象の収集および報告 10
1.1.2.2. 安全性の解析方法 11
1.1.3. 安全性評価試験の要約 11
1.1.3.1. CP-4-004 試験 11
1.1.3.2. CP-4-006 試験 13
1.1.3.3. CP-4-009 試験 14
1.2. 全般的な曝露状況 15
1.2.1. CP-4-004 試験 16
1.2.2. CP-4-006 試験 16
1.2.3. CP-4-009 試験 17
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 17
1.3.1. CP-4-004 試験 17
1.3.2. CP-4-006 試験 18
1.3.3. CP-4-009 試験 18
2. 有害事象 18
2.1. 有害事象の解析 18
2.1.1. 有害事象の要約 18
2.1.1.1. CP-4-004 試験 19
2.1.1.2. CP-4-006 試験 20
2.1.1.3. CP-4-009 試験 21
2.1.2. 比較的よく見られる有害事象 23
2.1.2.1. CP-4-004 試験 23
2.1.2.2. CP-4-006 試験 24
2.1.2.3. CP-4-009 試験 27

2.1.3. 死亡 28
2.1.4. 重篤な有害事象 28
2.1.4.1. CP-4-004 試験 28
2.1.4.2. CP-4-006 試験 29
2.1.4.3. CP-4-009 試験 30
2.1.5. その他の重要な有害事象 31
2.1.5.1. CP-4-004 試験 31
2.1.5.2. CP-4-006 試験 32
2.1.5.3. CP-4-009 試験 33
2.1.6. 器官別または症候群別有害事象の解析 33
2.1.6.1. 特に注目すべき有害事象（AESI） 33
2.2. 個別有害事象の文章による説明 60
3. 臨床検査値の評価 60
3.1. IGF-1 SDS 61
3.1.1. CP-4-004 試験 61
3.1.2. CP-4-006 試験 61
3.1.3. CP-4-009 試験 62
3.2. 血液学的検査 66
3.2.1. CP-4-004 試験 66
3.2.2. CP-4-006 試験 67
3.2.3. CP-4-009 試験 68
3.3. 生化学検査 68
3.3.1. CP-4-004 試験 68
3.3.2. CP-4-006 試験 68
3.3.3. CP-4-009 試験 69
3.4. 脂質プロファイル 69
3.4.1. CP-4-004 試験 69
3.4.2. CP-4-006 試験 70
3.4.3. CP-4-009 試験 70
3.5. 尿検査 71
3.5.1. CP-4-004 試験 71
3.5.2. CP-4-006 試験 71

3.5.3. CP-4-009 試験 71
4. 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 72
4.1. CP-4-004 試験 72
4.2. CP-4-006 試験 72
4.3. CP-4-009 試験 73
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 73
5.1. 内因性要因 73
5.1.1. ベースラインの年齢 73
5.1.2. 性別 73
5.1.3. 人種 74
5.1.4. スクリーニング時の GH 頂値 74
5.2. 外因性要因 75
5.3. 薬物相互作用 75
5.4. 妊娠および授乳時の使用 76
5.5. 過量投与 76
5.6. 薬物乱用 76
5.7. 離脱症状および反跳現象 76
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 76
6. 市販後データ 76
7. 付録 76
8. 参考文献 78

LIST OF TABLES

Table 1. Pediatric Studies Included in the Summary of Clinical Safety 8
Table 2. MedDRA Version Used in the Somatrogon Studies 11
Table 3. Overall Exposure to Somatrogon in CP-4-004 and CP-4-006 (Main and OLE Periods) Safety Analysis Set 15
Table 4. CP-4-004 Brief Summary of AEs (SAS Population; Periods I and II) 19
Table 5. CP-4-004 OLE Overall Summary of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events During OLE: Full Analysis Set 19
Table 6. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) Safety Analysis Set 20

Table 7. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) - OLE Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set 21
Table 8. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set 21
Table 9. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - OLE Period - Safety Analysis Set 22
Table 10. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in >=2% of Subjects in any Treatment Group (All Causalities) Safety Analysis Set 24
Table 11. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in >=5% of Subjects in any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set..... 27
Table 12. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) Safety Analysis Set..... 29
Table 13. CP-4-009 Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set..... 30
Table 14. CP-4-009 Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - OLE Period - Safety Analysis Set 31
Table 15. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Reduction or Interruption by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) Safety Analysis Set..... 32
Table 16. Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest in Study CP-4-004 Main Study Period - Safety Analysis Set 33
Table 17. CP-4-004 OLE Annual Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Type and Preferred Term: Full Analysis Set..... 34
Table 18. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Safety Analysis Set..... 35
Table 19. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) - OLE Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Safety Analysis Set..... 37
Table 20. CP-4-009 Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - Safety Analysis Set 38
Table 21. CP-4-009 Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - OLE Period - Safety Analysis Set..... 39
Table 22. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising, Swelling and Itching Safety Analysis Set..... 41
Table 23. CP-4-009 Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising and Swelling - Safety Analysis Set 45

Table 24. CP-4-009 Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising and Swelling - OLE Period - Safety Analysis Set 46

Table 25. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of IGF-1 SDS > 2 - Full Analysis Set 61

Table 26. CP-4-009 Summary of IGF-1 SDS > 2 - Full Analysis Set 62

Table 27. CP-4-009 Summary of IGF-1 SDS > 2 - OLE Period - Full Analysis Set 65

LIST OF FIGURES

Figure 1. Summary of Injection Site Pain TEAEs in Somatrogon Treated Subjects: Study CP-4-006 (Main and OLE) 43

Figure 2. Summary of Injection Site Pain TEAEs in Genotropin Treated Subjects: Study CP-4-006 (Main and OLE) 43

Figure 3. Box Plot of Clinical Laboratory Summary: Endocrinology Safety Analysis Set - Free T4 (Thyroxine) (pmol/L) 51

Figure 4. Clinical Laboratory Summary: Endocrinology Safety Analysis Set - Thyroid Stimulating Hormone (mIU/L) 52

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
ACTH	adrenocorticotropic hormone：副腎皮質刺激ホルモン
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AESI	adverse events of special interest：特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパルギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index：体格指数
CRH	corticotropin-releasing hormone：副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
CSR	Clinical Study Report：治験総括報告書
CTP	carboxy-terminal peptide：C 末端ペプチド
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FT3	tri-iodothyronine：トリヨードサイロニン
FT4	free thyroxine：遊離サイロキシン
GH	growth hormone：成長ホルモン
GHD	growth hormone deficiency：成長ホルモン分泌不全性低身長症
hCG	human chorionic gonadotropin：ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HDL	high-density lipoprotein：高比重リポ蛋白
hGH	human growth hormone：ヒト成長ホルモン
HR	heart rate：心拍数
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
ISI	Integrated Summary of Immunogenecity
LDL	low-density lipoprotein：低比重リポ蛋白
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MNAR	missing not at random
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
OLE	open-label extension：非盲検延長試験
PD	pharmacodynamic：薬力学
pGHD	pediatric growth hormone deficiency：小児成長ホルモン分泌不全性低身長症
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PR 間隔	the period that extends from the beginning of the onset of atrial depolarization until the beginning of the onset of ventricular depolarization：心房の脱分極の開始と心室の脱分極の開始の間の時間
QRS 間隔	time from the start of ecg q wave to the end of the s wave corresponding to ventricle depolarization QT time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram：心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTcF	QTc corrected using Fridericia's formula：Fridericia 法の補正式を用いて補正した QT 間隔
rhGH	recombinant human growth hormone：遺伝子組換えヒト成長ホルモン
SCS	Summary of Clinical Safety
SDS	standard deviation score：標準偏差スコア
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン

小児 GHD 患者におけるソムアトロゴン（MOD-4023，以下本剤）週 1 回投与の安全性を，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。

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 開発計画の概要

本 2.7.4 項では小児 GHD 患者対象の試験について記載した。3 試験の概要を Table 1 に示す。なお，参考資料である成人 GHD を対象とした試験については 2.7.6 項の個々の試験のまとめ，および各試験の CSR に示した。PK/PD データについては 2.7.2.2 項に示した。

CP-4-004 試験については，海外の小児 GHD 患者を対象に 12 ヵ月間の主要評価期間（第 I 期および第 II 期），非盲検延長試験（OLE）期間（第 III，IV，V 期）（データカットオフ日：2019 年 11 月 1 日）に収集した安全性データを示した。

CP-4-006 試験については，海外の小児 GHD 患者を対象に 12 ヵ月間の主要評価期間および OLE 期間（データカットオフ日：2019 年 11 月 1 日）に収集した安全性データを示した。

CP-4-009 試験については，日本人小児 GHD 患者を対象に，12 ヵ月間の主要評価期間および 12 ヵ月間の OLE 期間［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］に収集した安全性データを示した。

Table 1. Pediatric Studies Included in the Summary of Clinical Safety

Study Status	Description	Treatment Groups	Number of Subjects Exposed	Treatment Duration
Phase 2 CP-4-004 Pediatric GHD Study				
CP-4-004 Main study (Periods I, II) Completed	Open label, randomized, active-controlled study evaluating the safety, tolerability and PK/PD	Period I (6 months repeated dosing) Period II (additional 6 months of continuous repeated dosing) Somatrogon titrated to final dose of: 0.25 mg/kg/wk 0.48 mg/kg/wk 0.66 mg/kg/wk Somatrogon was provided as a solution in a frozen vial. Genotropin® 0.034 mg/kg/day	Total: 53 13 15 14 11	12 months
CP-4-004 OLE (Periods III, IV, V)[a] Ongoing	Open label extension, evaluating long-term safety and efficacy, switch from frozen vial to pen and long-term use of pen	Period III (Year 1): Somatrogon 0.25 mg/kg/wk 0.48 mg/kg/wk 0.66 mg/kg/wk Period IV (Years 2-4): Somatrogon 0.66 mg/kg/wk Period V (pen): Somatrogon 0.66 mg/kg/wk Somatrogon was provided as a solution in a frozen vial in period III and IV and provided as a pre-filled pen device in period V.	Total: 48 16 17 15 44 40	Until registration Period III-12 months Period IV-Years 2-4 (through switch to pen) Period V- through registration

Table 1. Pediatric Studies Included in the Summary of Clinical Safety

Study Status	Description	Treatment Groups	Number of Subjects Exposed	Treatment Duration
Phase 3 CP-4-006 Pediatric GHD Study				
CP-4-006 Main study period Completed	Open label, randomized, active-controlled safety and efficacy	Somatrogon 0.66 mg/kg /wk Somatrogon was provided as a pre-filled pen device. or Genotropin® 0.034 mg/kg daily for 12 months	Total: 224 somatrogon n=109 Genotropin n=115	12 months
CP-4-006 OLE period Ongoing	Open label extension study evaluating long-term safety and efficacy	Somatrogon 0.66 mg/kg /wk Somatrogon was provided as a pre-filled pen device.	Total: 212 n=108 switched from Genotropin to somatrogon.	Until registration
Phase 3 CP-4-009 Pediatric GHD Study (Japan study)				
CP-4-009 Main study period Completed	Open label, randomized, active-controlled safety and efficacy	Somatrogon 3 stepwise escalating doses (0.25 mg/kg/week, 0.48 mg/kg/week and 0.66 mg/kg/week), each for 2 weeks. Remaining 46 weeks, 0.66 mg/kg/week. Somatrogon was provided as a pre-filled pen device. or Genotropin 0.025 mg/kg daily for 12 months	Total: 44 somatrogon n=22 Genotropin n=22	12 months
CP-4-009 OLE period Ongoing data cut-off: 22 Mar 2021	Open label extension study evaluating long-term safety and efficacy	Somatrogon 0.66 mg/kg /wk Somatrogon was provided as a pre-filled pen device.	Total: 42 n=20 switched from Genotropin to somatrogon.	Until registration

Table 1. Pediatric Studies Included in the Summary of Clinical Safety

Study Status	Description	Treatment Groups	Number of Subjects Exposed	Treatment Duration

a. Period V started when a subject switched from the vial to the prefilled pen, regardless of when the switch occurred. At the time of the CP-4-004 OLE CSR, all subjects had been using the somatrogon prefilled pen for at least 12 months. Also, Periods III, IV and V refer to Year 1, Years 2-4 & pen, respectively.
Source: Module 5.3.5.1, CSR CP-4-006, Table 14.1.1.2; Module 5.3.5.3, SCS, Table 14.1.1.2a; Module 5.3.5.1, CSR CP-4-004, Table 14.1.1; Module 5.3.5.1, CSR CP-4-004 OLE, Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2; CSR CP-4-009 Section 9.1 and 10.1

1.1.2. 安全性の評価

有害事象，重篤な有害事象，死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象（AESI），有害事象による治験中止，親／保護者または被験者による中止について記述的に要約した。臨床検査値，バイタルサインおよび心電図のベースラインからの変化量などの連続変数についても記述的に要約した。試験別に結果を示し，試験間の類似点および相違点を適宜記載した。

ADA 発現有無による本剤の安全性については 2.1.6.1.6 項に要約した。詳細な解析は Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）に示した。

1.1.2.1. 有害事象の収集および報告

本 2.7.4 項では，主に治験薬との因果関係を問わない有害事象について述べた。有害事象は，治験薬との因果関係を問わずベースライン以降に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事とした。治験登録前から存在し，治験中に悪化していない安定した慢性的な状態は有害事象とみなさず，疾患の進行のうち予測される状態よりも悪化したものを有害事象とした。有害事象の重症度は，「軽度」，「中等度」，「重度」に分類した。CP-4-004 試験ではこれらに「生命を脅かす」を追加した 4 分類とした。有害事象と治験薬との関連については，特に記載がない限り，治験担当医師による評価を指すこととした。

有害事象データの収集および報告の方法は 3 試験でほぼ同様であった。注射部位疼痛については，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験では，患者日誌での疼痛評価（疼痛の程度に応じて 0～5 で評価）が 4 以上の場合に有害事象として報告したが，CP-4-004 試験ではこの規定はなかった。

治験薬との因果関係にかかわらず，以下に至る事象を重篤な有害事象と定義した：死亡，生命を脅かす有害事象，入院または入院期間の延長，永続的または顕著な障害・機能不全，先天異常または先天性欠損。また，これらの事象に至らなくとも，患者を危機に至らす事象，内科的または外科的処置を必要とするような重大な事象については，重篤な有害事象とすることとした。

有害事象は MedDRA を用いて分類し，各試験の CSR で使用した Version を本 2.7.4 項にも適用した（Table 2）。日本語への読み替えには MedDRA-J（ver.23.0）を用いた。

Table 2. MedDRA Version Used in the Somatrogon Studies

Study	MedDRA Version
Pediatric GHD	
CP-4-004 Main study period	15.0
CP-4-004 OLE	20.1
CP-4-006 Main study period	22.0
CP-4-006 OLE	22.0
CP-4-009 Main study period	22.1
CP-4-009 OLE	22.1

Source: Module 5.3.5.1, CSR CP-4-006, Table 14.1.1.2; Module 5.3.5.3, SCS, Table 14.1.1.2a; Module 5.3.5.1, CSR CP-4-004, Table 14.1.1; Module 5.3.5.1, CSR CP-4-004 OLE, Tables 14.1.1.1 and 14.1.1.2

1.1.2.2. 安全性の解析方法

解析は，安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。欠測値の補完は実施しなかった。

主な組み入れ基準および安全性の評価項目は 3 試験ともにおおむね同様で，試験間での安全性の評価は比較可能であると考えられた。

CP-4-006 試験の主要評価期間では，内因性および外因性要因別の安全性について，部分集団解析を実施した（5 項）。

臨床的に重要な臨床検査値異常は有害事象とした。臨床的に重要な臨床検査値異常については，消失もしくは安定するまで，または原因が特定されるまで繰り返し追跡した。

特に注目すべき有害事象（AESI：Adverse Events 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，頭蓋内出血および頭蓋内動脈瘤，頭蓋内高血圧，膵炎，骨端疾患，その他

IGF-1 SDS が 2 を超えた場合の治験薬の減量：

本剤群では投与後 4 日目で 2 回連続して IGF-1 SDS が 2 を超えた場合（以下，IGF-1 SDS >2），治験薬の減量を必須とした。ジェノトロピン群では 2 回連続して IGF-1 SDS >2 が認められた場合，治験薬の減量をしてもよいこととした。いずれの群も 15%の減量とした。少なくとも 4 週間は減量後の用量を継続し，その後測定した IGF-1 値により，さらに用量変更を検討した。IGF-1 SDS >2 が認められ治験薬の減量に至った被験者数について評価し，3.1 項に示す。

1.1.3. 安全性評価試験の要約

1.1.3.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

本剤の忍容性はおおむね良好であった。有害事象の発現頻度は 71.4%（30/42 例）であり，本剤群（0.25 mg/kg/週群：76.9%，0.48 mg/kg/週群：66.7%，0.66 mg/kg/週群：71.4%）とジェノトロピン群（0.034 mg/kg/日：72.7%）で同程度であった。両投与群のほとんどの被験者に有害事象

が発現し，その多くは軽度から中等度であった（本剤群：71.4%，ジェノトロピン群：72.7%）。

重度の有害事象は 2 例に認められた。0.25 mg/kg/週群の 1 例（ID：17008）に気道感染が発現し，重度となって 5 日間継続し，治験薬と関連なしと判断された。また 0.66 mg/kg/週群の 1 例（ID：32014）に注射部位疼痛が 6 分間持続し，治験薬と関連ありと判断された。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は認められず，有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

AESI について，本剤に起因する糖代謝（血糖値，HbA1c およびインスリン）への重要な所見は認められなかった。軽度の副腎機能不全 1 例（0.25 mg/kg/週群）および中等度の続発性副腎皮質機能不全 1 例（0.48 mg/kg/週群）は，治験薬の投与と関連があるかもしれないと判断された。甲状腺機能低下症は，本剤投与の 3 群で各 1 例，ジェノトロピン群で 1 例，計 4 例に認められた。

本剤群 42 例のうち，10 例（23.8%）が Month 6，5 例（11.9%）が Month 12 時に ADA 陽性であり，いずれも hGH に特異的で本剤または hGH に対する NAb が発現した被験者は認められなかった。ジェノトロピン群 11 例のうち，2 例（18.2%）が Month 6，1 例（9.1%）が Month 12 時に ADA 陽性であり，hGH に対する Nab が発現した被験者はいなかった。全体として，安全性パラメータに対する ADA 陽性の影響は認められなかった。

臨床検査では本剤の忍容性が裏付けられた。1 例で IGF-1 SDS >2 が認められ，Week 14 前に 0.66 mg/kg/週から 0.48 mg/kg/週へ減量した。IGF-1 増加に伴う有害事象は認められなかった。好酸球およびリンパ球の相対値を除き，血液生化学検査および血液学的検査の平均値の大部分は正常値であった。好酸球およびリンパ球の相対値についてはスクリーニング時から高かった。バイタルサインの平均値に臨床的に有意な変化は認められなかった。

OLE 期間：

有害事象の発現頻度は 81.3%（39/48 例）であった。そのほとんどは軽度または中等度で治験薬と関連なしと判断された。

重篤な有害事象は，第 III～IV期では 3 例（6.3%）に 1 件以上認められ，第 V 期では認められなかった。試験中止に至った有害事象は，第 IV 期で 1 例に側弯症が認められ，治験薬とおそらく関連ありと判断され，第 V 期で 1 例に骨端症が認められ，治験薬と関連なしと判断された。

AESI については，第 IV 期では 2 例で側弯症が認められ，1 例は軽度で治験薬との関連は否定できないと判断され，1 例は重度で治験薬とおそらく関連ありと判断された。第 V 期では 1 例で軽度の高コレステロール血症，1 例で軽度の注射部位内出血が認められ，いずれも治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

OLE 期間に移行した 48 例のうち 18 例（37.5%）が OLE 期間中のいずれかの時点で ADA 陽性であり，主要評価期間で本剤群であり ADA 陽性であった 10 例は OLE 期間でも ADA 陽性であった（ISI 7.1.2 項）。18 例のうち 16 例は hGH に特異的であり，3 例は CTP に特異的であった。NAb 陽性の被験者はいなかった（CSR CP-4-004 OLE 12.2.2.3.2 項）。

臨床検査のプロファイルは，主要評価期間での結果と同様であった。糖代謝，甲状腺機能，コルチゾール値，脂質パラメータ，血液学的／生化学的検査の値は正常値であった。注目すべき身体的所見，バイタルサインまたは心電図異常は認められなかった。

1.1.3.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

本剤の忍容性はおおむね良好であった。有害事象の発現頻度は本剤群（95/109 例，87.2%）およびジェノトロピン群（97/115 例，84.3%）で同程度であった。ほとんどの被験者に有害事象が認められ，重症度は軽度（本剤群：54.1%，ジェノトロピン群：60.0%）または中等度（本剤群：24.8%，ジェノトロピン群：19.1%）であった。重度の有害事象の発現頻度はジェノトロピン群（5.2%）よりも本剤群（8.3%）で数値的に高かったが，これは注射部位疼痛の発現頻度がジェノトロピン群（2.6%）よりも本剤群（4.6%）で高いことによるものであった。注射部位疼痛は，両投与群で最も多く認められた重度の有害事象であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は両投与群ともに低く（本剤群：2.8%，ジェノトロピン群：1.7%），いずれも治験薬と関連なしと判断された。有害事象により試験を中止した被験者は本剤群の 1 例のみであった（注射部位紅斑および注射部位硬結）。本剤群の 12 例（11.0%）は，IGF-1SDS >2 が認められたため治験薬を減量した。

AESI については投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかったが，注射部位反応（本剤群：43.1%，ジェノトロピン群：25.2%）および免疫原性（本剤群：18.3%，ジェノトロピン群：7.8%）の発現頻度はジェノトロピン群よりも本剤群で高かった。

本剤群では，84 例（77.1%）が ADA 陽性であった。ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の臨床評価項目の結果を比較解析したところ，ADA は安全性に影響しないことが示された。ジェノトロピン群では，18 例（15.7%）が ADA 陽性であった。

本剤群では，糖尿病または高血糖の新規発現はなく糖代謝異常は認められなかった。甲状腺機能，脂質，バイタルサインの評価または身体的所見について，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。Hy’s Law は認められなかった。両投与群で，臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。

OLE 期間：

OLE 期間でも主要評価期間に引き続き本剤の忍容性は全般的に良好であった。有害事象の発現頻度は 58.0%（123/212 例）であった。主要評価期間で本剤群であった被験者での有害事象の発現頻度は 47.1%（49/104 例）であり，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者での有害事象の発現頻度は 68.5%（74/108 例）であった。全体でほとんどの有害事象は軽度（37.7%）から中等度（15.1%）であり，重度の有害事象の発現頻度は 5.2%であった。

治験薬との因果関係によらず最も多く認められた有害事象は注射部位疼痛であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 7 例（3.3%）に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は，注射部位そう痒感および注射部位紅斑（治験薬と関連あり）：1 例，注射部位紅斑（治験薬と関

連あり）：1 例，注射部位疼痛（治験薬と関連あり）：2 例，不安増加：1 例（治験薬との因果関係なし，他に注射部位紅斑および注射部位そう痒感も発現）であった。

AESI については，主要評価期間で無作為割り付けされた投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかったが，注射部位反応および免疫原性の発現頻度はジェノトロピン群よりも本剤群で高かった。注射部位反応および免疫原性の発現頻度は，全体でそれぞれ 26.9%および 5.2%であった。

OLE 期間において免疫原性の結果は 79 例（主要評価期間で本剤群であった被験者 38 例，ジェノトロピン群であった被験者 41 例）から得られた。主要評価期間で本剤群であった被験者 38 例のうち，26 例（68.4%）が OLE 期間の Month 6 時に ADA 陽性であった。これらの被験者は，主要評価期間でも ADA 陽性であった。主要評価期間にて ADA 陰性であった被験者は，OLE 期間でも ADA 陰性であった。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%）が OLE 期間の Month 6 時に ADA 陽性であった。

臨床検査プロファイルは，主要評価期間で認められた結果と同様であった。OLE 期間中に臨床的に重要な臨床検査異常は認められなかった。データカットオフ日時点で，Hy's Law は認められなかった。バイタルサイン異常，身体的所見，臨床的に重要な心電図の変化に一定の傾向は認められなかった（Table 7，Table 19）。

1.1.3.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

本剤の忍容性はおおむね良好であった。有害事象の発現頻度は両投与群で同程度であり（本剤群：100%，22/22 例，ジェノトロピン群：86.4%，19/22 例），多くは軽度から中等度であった。ジェノトロピン群の 1 例で，有害事象（頭蓋咽頭腫）による治験の中止が認められた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は，両投与群ともに低かった。重篤な有害事象は 6 件認められ（本剤群：2 例 4 件，ジェノトロピン群：2 例 2 件），そのうちジェノトロピン群の 1 件は治験薬と関連ありと判断された。

注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は，本剤群の方がジェノトロピン群よりも高かった。注射部位疼痛は両治療群で最も多く認められ，多くは軽度から中等度であった。

本剤群では，5 例で 2 回連続して IGF 1 SDS >2 が認められ，治験薬の減量に至った。ジェノトロピン群では，2 回連続で IGF 1 SDS >2 が認められた被験者はいなかった。

糖代謝，血液学的検査，生化学検査，甲状腺機能，脂質プロファイル，尿検査パラメータについては，両投与群で臨床的に有意な差は認められなかった。Hy's law，高ビリルビン血症，Temple's Corollary は認められなかった。

両投与群とも心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められず，身体的所見に一貫したパターンは認められなかった。

OLE 期間：

OLE 期間でも主要評価期間に引き続き本剤の忍容性は全般的に良好であった。有害事象の発生頻度および傾向は，主要評価期間での結果と同様であった。有害事象が認められた被験者数は，主要評価期間で本剤群であった被験者と主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者

で同程度［それぞれ 22 例（100%），18 例（90.0%）］であった。有害事象による治験中止は認められなかった。

死亡は認められなかった。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。

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。

主要評価期間で本剤群であった被験者で 7 例（31.8%），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 2 例（10.0%）に IGF-1 SDS >2 が 2 回連続で認められ，治験薬の減量に至った。

糖代謝，血液学的検査，生化学検査，甲状腺機能，脂質プロファイル，尿検査パラメータ，身体的所見，バイタルサインおよび心電図について，臨床的に重要な異常は認められなかった。

1.2. 全般的な曝露状況

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および両試験の OLE 期間全体で 269 例に本剤が投与され，本剤の総曝露（製剤の種類を問わない）は，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（Table 3）。

Table 3. Overall Exposure to Somatrogon in CP-4-004 and CP-4-006 (Main and OLE Periods) Safety Analysis Set

Study Phase Presentation Dosage	CP-4-004 Main Vial <=0.66 mg/kg/wk (N=42)	CP-4-004 OLE Vial <=0.66 mg/kg/wk (N=48)	CP-4-004 OLE[1] Pen 0.66 mg/kg/wk (N=40)	CP-4-006 Main Pen 0.66 mg/kg/wk (N=109)	CP-4-006 OLE Pen 0.66 mg/kg/wk (N=212)	Total[2] Pen on Somatrogon (N=257)	Total Somatrogon (Vial + Pen) (N=269)
Treatment duration							
0 - 6 months	0(0.00)	0(0.00)	1 (2.5)	1 (0.92)	112 (52.83)	60 (23.35)	59 (21.93)
>6 - 12 months	38 (90.48)	4 (8.33)	4 (10)	56 (51.38)	88 (41.51)	50 (19.46)	51 (18.96)
>12 - 18 months	4 (9.52)	0(0.00)	32 (80)	52 (47.71)	12 (5.66)	96 (37.35)	64 (23.79)
>18 - 24 months	0(0.00)	2 (4.17)	3 (7.5)	0(0.00)	0(0.00)	46 (17.9)	46 (17.1)
>24 - 30 months	0(0.00)	1 (2.08)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	5 (1.95)	6 (2.23)
>30 - 36 months	0(0.00)	3 (6.25)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1 (0.37)
>36 - 42 months	0(0.00)	9 (18.75)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1 (0.37)
>42 - 48 months	0(0.00)	18 (37.5)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>48 - 54 months	0(0.00)	11 (22.92)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1 (0.37)
>54 - 60 months	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4 (1.49)
>60 - 66 months	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	6 (2.23)
>66 - 72 months	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	14 (5.2)
>72 - 78 months	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	12 (4.46)

Table 3. Overall Exposure to Somatrogon in CP-4-004 and CP-4-006 (Main and OLE Periods) Safety Analysis Set

Study Phase Presentation Dosage	CP-4-004 Main Vial <=0.66 mg/kg/wk (N=42)	CP-4-004 OLE Vial <=0.66 mg/kg/wk (N=48)	CP-4-004 OLE[1] Pen 0.66 mg/kg/wk (N=40)	CP-4-006 Main Pen 0.66 mg/kg/wk (N=109)	CP-4-006 OLE Pen 0.66 mg/kg/wk (N=212)	Total[2] Pen on Somatrogon (N=257)	Total Somatrogon (Vial + Pen) (N=269)
>78 - 84 months	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	4 (1.49)
Duration (in Months)							
Mean (SD)	12.0 (0.08)	40.3 (11.53)	15.6 (3.19)	11.9 (1.04)	6.3 (3.08)	12.7 (6.44)	21.3 (21.71)
Median	11.9	43.4	16.3	11.9	5.7	14.7	14.9
Minimum, Maximum	(11.7, 12.2)	(6.4, 51.7)	(4.6, 19.9)	(2.1, 13.6)	(2.3, 16.7)	(2.1, 25.0)	(2.1, 81.3)
Patient Years	41.9	161.3	51.9	108.1	111.0	272.4	476.8

[1]Data used from the time subjects started on pen in Period V ie. LT-OLE-PEN in CP-4-004.
[2]Overall includes data of CP-4-004 OLE on pen, CP-4-006 Main on pen and CP-4-006 OLE on pen.
Cut-off date for CP-4-006 OLE and CP-4-004 OLE: 1 Nov 2019.
Patient years = Sum all duration in months / 12.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 20FEB2020 (05:49) Source Data: Tables 16.2.5.2; 16.2.9.5; 16.2.5.1; 16.2.5.1.1 Output File: ./BLA_Submission/Integrated_studies/adex_t001 Date of Generation: 04AUG2020 (14:29)
Table 2a is for Pfizer internal use.

1.2.1. 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 例が治験薬を投与した（本剤群：42 例，ジェノトロピン群：11 例）。

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 に移行した 48 例のうち，41 例が 48 ヵ月以上の治験薬投与を受け，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。

1.2.2. 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 例が治験薬の投与を受けた（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：本剤投与群 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。IGF-1 SDS >2 により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 試験に移行した（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[a]。

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。IGF-1 SDS >2 により本剤が減量された被験者は 18 例（8.5%）であった[b]。

1.2.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

44 例の被験者が無作為割り付けされ，すべての被験者が治験薬を 1 回以上投与した。そのうちジェノトロピン群の 1 例が有害事象（頭蓋咽頭腫）により主要評価期間中に治験を中止した。

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。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験，CP-4-009 試験では，主要評価期間および OLE 期間開始時のベースラインの人口統計学的特性は，投与群間でおおむね一致していた。

1.3.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

人口統計学的特性および他のベースライン特性は投与群間で均衡がとれていた。被験者の多くは男児，白人，7 歳未満であった。平均年齢，体重，身長，身長 SDS，BMI および BMI SDS は，すべての投与群間で均衡していた。平均身長 SDS の範囲は本剤投与群全体で-4.2～-3.7 であり，ジェノトロピン群では-4.3 であった。

---

[a] 有害事象により中止した 5 例のうち 2 例は主要評価期間でジェノトロピン群であったが，これら 2 例の症例報告書の被験者要約ページの日付がデータカットオフ日である 2019 年 11 月 1 日より後であったため，中止例として計上していない。

[b] CP-4-006 試験の主要評価期間終了時と OLE 期間開始時との間に重複が認められたため，OLE 期間（5～15 日）では 6 例での投与データを集計した。これらの被験者はすべて主要評価期間で本剤群であった。主要評価期間の曝露データに対する影響はなかった。

OLE 期間：

第 III 期開始時の被験者 48 例の平均年齢は 7.7 歳であり，多くは男児（66.7%）であった。第 V 期開始時の被験者 40 例の平均年齢は 11.3 歳であり，多くは男児（70%）であった。

1.3.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

ベースラインの人口統計学的特性は，両投与群間で均衡がとれていた。被験者の多くは男児，白人，7 歳超であった。

ベースラインの疾患特性は両投与群間で均衡がとれていた（CSR CP-4-006 Table 10）。過半数の被験者で最高血漿中 GH 濃度が 7 ng/mL 以下であり，平均身長 SDS 値は- 2.86，平均骨成熟度は 0.66 であった。

OLE 期間：

主要評価期間と同様に，OLE 期間開始時のベースラインの人口統計学的特性は，主要評価期間で無作為割り付けされた投与群間でおおむね均衡がとれていた。

被験者の多くは男児（70.8%）および白人（76.4%）であった（SCS Table 14.1.2.1a）。その他の特性については，平均身長 SDS 値が-1.97，平均骨年齢が 0.71，平均 IGF-1 SDS 値が-0.04 であった。被験者の多く（91.51%）はタナーステージ I であった（SCS Table 14.1.2.2a）。

1.3.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

ベースラインの人口統計学的特性は，両投与群間で均衡がとれていた。全体では，男児が 21 例（47.7%），女児が 23 例（52.3%）であった。年齢について，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。ベースラインの疾患特性は両投与群間で均衡がとれていた。全体の平均最高血漿中 GH 濃度は 4.68 ng/mL，平均身長 SDS 値は- 2.57，平均骨成熟度は 0.76 であった。

OLE 期間：

主要評価期間と同様に，OLE 期間開始時のベースラインの人口統計学的特性は，主要評価期間で無作為割り付けされた投与群間でおおむね均衡がとれていた。全体では，男児が 20 例（47.6%），女児が 22 例（52.4%）であった。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 有害事象の要約

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。

2.1.1.1. CP-4-004 試験

主要評価期間（第Ⅰ期および第Ⅱ期）：

有害事象の発現頻度は本剤投与群の 3 群全体で同程度であり，本剤投与群全体（71.4%，30/42 例）およびジェノトロピン群（72.7%，8/11 例）で同程度であった（Table 4）。有害事象の多くが軽度から中等度であり（本剤投与群：71.4%，ジェノトロピン群：72.2%），重度の事象は認められなかった。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。

Table 4. CP-4-004 Brief Summary of AEs (SAS Population; Periods I and II)

Number of Subjects	Somatrogon				Genotropin
	Cohort 1 0.25 mg/kg/wk N = 13	Cohort 2 0.48 mg/kg/wk N = 15	Cohort 3 0.66 mg/kg/wk N = 14	Total N = 42	Cohort 4 0.034 mg/kg/day N = 11
With at Least One Adverse Event	10 (76.9)	10 (66.7)	10 (71.4)	30 (71.4)	8 (72.7)
With at Least One Mild or Moderate Adverse Event	10 (76.9)	10 (66.7)	10 (71.4)	30 (71.4)	8 (72.7)
With at Least One Severe Adverse Event	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (4.8)	0 (0.0)
With at Least One Serious Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
With at Least One Unrelated or Unlikely Related Adverse Event	10 (76.9)	9 (60.0)	9 (64.3)	28 (66.7)	8 (72.7)
With at Least One Possibly, Probably, or Definitely Related Adverse Event	3 (23.1)	2 (13.3)	4 (28.6)	9 (21.4)	0 (0.0)

Note: There were no deaths among subjects participating in this study or permanent discontinuations due to an AE in any treatment group.
Source: Module 5.3.5.1, CSR CP-4-004, Table 14.3.1.1

OLE 期間（第 III～第 V 期）：

有害事象の発現頻度は 81.3%（39/48 例）であった（Table 5）。試験中止に至った有害事象は，第 IV 期および第 V 期でそれぞれ 1 例ずつ認められた。OLE 期間と主要評価期間で有害事象の発現傾向に違いは認められなかった。

Table 5. CP-4-004 OLE Overall Summary of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events During OLE: Full Analysis Set

	Overall (N=48) n (%) [AEs]	Year 1 (N=48) n (%) [AEs]	Year 2 (N=44) n (%) [AEs]	Year 3 (N=43) n (%) [AEs]	Year 4 (N=38) n (%) [AEs]	PEN[1] (N=40) n (%) [AEs]
TEAEs	39 (81.3) [257]	25 (52.1) [78]	22 (50.0) [48]	18 (41.9) [39]	15 (39.5) [25]	24 (60.0) [67]
Serious TEAEs	3 (6.3) [4]	2 (4.2) [2]	1 (2.3) [1]	0	1 (2.6) [1]	0
Study Drug Related TEAE	7 (14.6) [14]	0	1 (2.3) [1]	1 (2.3) [4]	2 (5.3) [6]	3 (7.5) [3]
TEAE Leading to Study Drug Withdrawal	2 (4.2) [2]	0	0	0	1 (2.6) [1]	1 (2.5) [1]
TEAE Leading to Study Drug Reduction or Interruption	4 (8.3) [4]	0	1 (2.3) [1]	0	2 (5.3) [2]	1 (2.5) [1]
TEAE Leading to Study Discontinuation	2 (4.2) [2]	0	0	0	1 (2.6) [1]	1 (2.5) [1]
Deaths	0	0	0	0	0	0

[1.] Subjects entered the pen period when the pen presentation became available and received regulatory and IRB/EC approval at each site.
Note: [AEs] denotes the number of AEs reported in each category.
Source: Module 5.3.5.1, CP-4-004 OLE, CSR Table 14.3.1.1

2.1.1.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

有害事象の発現頻度は 85.7%（192/224 例）であり，本剤群（87.2%，95/109 例）およびジェノトロピン群（84.3%，97/115 例）で同程度であった（Table 6）。有害事象の多くが軽度（本剤群：54.1%，ジェノトロピン群：60.0%）から中等度（本剤群：24.8%，ジェノトロピン群：19.1%）であり，重度の事象は本剤群 8.3%，ジェノトロピン群 5.2%に認められた。有害事象による試験の中止は本剤群の 1 例に認められ，治験薬の中断は本剤群 3 例，ジェノトロピン群 2 例に認められた。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

Table 6. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	109	115	224
Number of adverse events	868	570	1438
Subjects with adverse events	95 (87.2)	97 (84.3)	192 (85.7)
Subjects with serious adverse events	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
Subjects with severe adverse events	9 (8.3)	6 (5.2)	15 (6.7)
Subjects discontinued from study due to adverse events a	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study b	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)

Number of Adverse Events are based on all Events including cases with subjects having the same event.
AEs were counted only once to avoid duplicate counts due to the cartesian product of AEs and exposure data.
Except for the Number of Adverse Events, subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events are according to the investigator's assessment.
[a] Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[b] Subjects who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued
from study.
MedDRA 22 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13FEB2020 (10:46) Source Data: Table 16.2.7.1 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adae_s010 Date of Generation: 24JUN2020 (09:22)
Table 14.3.1.1 is for Pfizer internal use.

OLE 期間：

有害事象の発現頻度は 58.0%（123/212 例）であり，主要評価期間で本剤に無作為割り付けされた被験者では 47.1%（49/104 例），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では 68.5%（74/108 例）であった（Table 7）。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では，OLE 期間での注射部位疼痛の発現頻度が高く，有害事象の発現頻度が高かったと考えられる。

主要評価期間で本剤に無作為割り付けされた被験者では，多くが軽度（30.8%）から中等度（11.5%）であり，重度の事象は少なかった（4.8%）。ジェノトロピンに無作為割り付けされた被験者でも同様に，多くが軽度（44.4%）から中等度（18.5%）であり，重度の事象は少なかった（5.6%）。OLE 期間と主要評価期間で有害事象の発現傾向に違いは認められなかった。

Table 7. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) - OLE Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Originally Randomized to Somatrogon n (%)	Originally Randomized to Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	104	108	212
Number of adverse events	250	433	683
Subjects with adverse events	49 (47.1)	74 (68.5)	123 (58.0)
Subjects with serious adverse events	5 (4.8)	2 (1.9)	7 (3.3)
Subjects with severe adverse events	5 (4.8)	6 (5.6)	11 (5.2)
Subjects discontinued from study due to adverse events a	0	5 (4.6)	5 (2.4)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study b	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)

Number of Adverse Events are based on all Events including cases with subjects having the same event.
Except for the Number of Adverse Events subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
(a) Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study
(b) Subjects who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Subject to be discontinued from Study
MedDRAv22.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17MAY2020 (18:07) Source Data: Table 16.2.7.1.1 Output File: ./c0311009/006-OLE/adae_s010 Date of Generation: 08SEP2020 (18:17)
Table 14.3.1.1a is for Pfizer internal use.

2.1.1.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

有害事象が認められた被験者数は両投与群で同程度であったが（本剤群 22 例，ジェノトロピン群 19 例），注射部位疼痛については，本剤群（16 例，205 件）の方がジェノトロピン群（3 例，8 件）よりも多く認められ，有害事象全体の発現件数としては，本剤群（359 件）の方がジェノトロピン群（106 件）よりも多く認められた。

有害事象の多くは軽度（本剤群 18.2%，ジェノトロピン群 13.6%）から中等度（本剤群 72.7%，ジェノトロピン群 63.6%）であった。重篤な有害事象は，本剤群およびジェノトロピン群で各 2 例に認められた。ジェノトロピン群の 1 例は有害事象（頭蓋咽頭腫）により試験を中止した。治験薬の減量，中断に至った有害事象は認められなかった（Table 8）。

Table 8. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	22	22	44
Number of adverse events	359	106	465

Table 8. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects with adverse events	22 (100.0)	19 (86.4)	41 (93.2)
Subjects with serious adverse events	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)
Subjects with severe adverse events	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)
Subjects discontinued from study due to adverse events [a]	0	1 (4.5)	1 (2.3)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [b]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Number of Adverse Events are based on all Events including cases with subjects having the same event.
Except for the Number of Adverse Events, subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events are according to the investigator's assessment.
[a] Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[b] Subjects who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (17:41) Source Data: Table 16.2.7.1 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/adae_s010 Date of Generation: 05JUN2020 (12:42)
Table 14.3.1.1 is for Pfizer internal use.

OLE 期間：

40 例に 427 件の有害事象が認められた。有害事象が認められた被験者数は，主要評価期間で本剤群であった被験者と主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で同程度［それぞれ 22 例（100%），18 例（90.0%）］であったが，有害事象全体の発現件数としては，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者（237 件）の方が主要評価期間で本剤群であった被験者（190 件）よりも多く認められた。注射部位疼痛については，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者（157 件）の方が主要評価期間で本剤群であった被験者（109 件）よりも多く認められた（CSR CP-4-009 OLE Table 14.3.1.2.3.s1）。注射部位疼痛以外の有害事象については，主要評価期間で本剤群であった被験者と主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で，発現傾向や発現頻度に違いは認められなかった。

有害事象の重症度は，主要評価期間でジェノトロピン群であった 1 例で認められたてんかん（重度，重篤な有害事象として報告）を除き，いずれも軽度から中等度であった。重篤な有害事象は 2 例で 3 件認められた。治験薬の減量，中断および中止に至った有害事象は認められなかった（Table 9）。OLE 期間と主要評価期間で有害事象の発現傾向の違いは認められなかった。

Table 9. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - OLE Period - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Originally Randomized to somatrogon n (%)	Originally Randomized to Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	22	20	42
Number of adverse events	190	237	427
Subjects with adverse events	22 (100.0)	18 (90.0)	40 (95.2)
Subjects with serious adverse events	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (4.8)
Subjects with severe adverse events	0	1 (5.0)	1 (2.4)

Table 9. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - OLE Period - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Originally Randomized to somatrogon n (%)	Originally Randomized to Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects discontinued from study due to adverse events [a]	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [b]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Number of Adverse Events are based on all Events including cases with subjects having the same event.
Except for the Number of Adverse Events, subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events are according to the investigator's assessment.
[a] Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[b] Subjects who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
Adverse events are summarized that were starting or worsening at the time of or after the OLE period.
Genotropin Switched to Somatrogon.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied.
Cut-off date for CP-4-009 (C0311010) OLE: 22 Mar 2021.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (11:42) Source Data: Table 16.2.7.1.s1 Output File: ./csr6_ole/C0311010_OLE/adae_s010_o Date of Generation: 24MAY2021 (12:13)
Table 14.3.1.1.s1 is for Pfizer internal use.

2.1.2. 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。

2.1.2.1. 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：30/42 例，71.4%，ジェノトロピン群：8/11 例，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。0.25 mg/kg/週群の 1 例（ID：17008）に気道感染が発現し，重度となって 5 日間継続し，治験薬と関連なしと判断された。また 0.66 mg/kg/週群の 1 例（ID：32014）に注射部位疼痛が 6 分間持続し，治験薬と関連ありと判断された。

治験薬と関連があるかもしれない，おそらく関連あり，または関連ありと判断された有害事象は本剤群のみに 9 例 23 件が発現し，そのうち 2 例 12 件（0.25 mg/kg/週群，0.66 mg/kg/週群）に注射部位反応が認められた。さらに 5 件は貧血であった。貧血は小児 GHD 患者によく認められる病態である。

なお，データベースロック後に 4 件の有害事象（上咽頭炎，上気道感染，水痘，遊離サイロキシン減少）が追加報告されており，これらの事象については CSR CP-4-004 Errata に示した。

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。

注射部位反応は第 III～IV 期では認められず，第 V 期に 3 例（7.5%）で認められた。重症度は軽度または中等度であった。

2.1.2.2. 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（Table 10）。

Table 10. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in >=2% of Subjects in any Treatment Group (All Causalities) Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
With Any Adverse Event	92 (84.4)	90 (78.3)	182 (81.3)
血液およびリンパ系障害	10 (9.2)	11 (9.6)	21 (9.4)
貧血	7 (6.4)	7 (6.1)	14 (6.3)
鉄欠乏性貧血	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
血小板減少症	0	3 (2.6)	3 (1.3)
耳および迷路障害	2 (1.8)	7 (6.1)	9 (4.0)
耳痛	2 (1.8)	7 (6.1)	9 (4.0)
内分泌障害	7 (6.4)	3 (2.6)	10 (4.5)
甲状腺機能低下症	7 (6.4)	3 (2.6)	10 (4.5)
眼障害	3 (2.8)	0	3 (1.3)
アレルギー性結膜炎	3 (2.8)	0	3 (1.3)
胃腸障害	13 (11.9)	19 (16.5)	32 (14.3)
腹痛	4 (3.7)	2 (1.7)	6 (2.7)
上腹部痛	2 (1.8)	6 (5.2)	8 (3.6)
便秘	2 (1.8)	4 (3.5)	6 (2.7)
下痢	3 (2.8)	4 (3.5)	7 (3.1)
悪心	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.8)

Table 10. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in >=2% of Subjects in any Treatment Group (All Causalities) Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
嘔吐	8 (7.3)	9 (7.8)	17 (7.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	51 (46.8)	38 (33.0)	89 (39.7)
注射部位紅斑	9 (8.3)	0	9 (4.0)
注射部位硬結	4 (3.7)	1 (0.9)	5 (2.2)
注射部位疼痛	43 (39.4)	29 (25.2)	72 (32.1)
注射部位そう痒感	6 (5.5)	0	6 (2.7)
注射部位腫脹	5 (4.6)	0	5 (2.2)
発熱	18 (16.5)	16 (13.9)	34 (15.2)
感染症および寄生虫症	51 (46.8)	52 (45.2)	103 (46.0)
気管支炎	3 (2.8)	9 (7.8)	12 (5.4)
結膜炎	3 (2.8)	3 (2.6)	6 (2.7)
蟯虫症	4 (3.7)	2 (1.7)	6 (2.7)
胃腸炎	4 (3.7)	3 (2.6)	7 (3.1)
ウイルス性胃腸炎	0	3 (2.6)	3 (1.3)
インフルエンザ	5 (4.6)	3 (2.6)	8 (3.6)
伝染性軟属腫	3 (2.8)	0	3 (1.3)
上咽頭炎	25 (22.9)	29 (25.2)	54 (24.1)
外耳炎	4 (3.7)	4 (3.5)	8 (3.6)
中耳炎	4 (3.7)	7 (6.1)	11 (4.9)
急性中耳炎	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.8)
咽頭炎	7 (6.4)	5 (4.3)	12 (5.4)
鼻炎	6 (5.5)	1 (0.9)	7 (3.1)
扁桃炎	5 (4.6)	6 (5.2)	11 (4.9)
傷害，中毒および処置合併症	6 (5.5)	1 (0.9)	7 (3.1)
節足動物咬傷	6 (5.5)	1 (0.9)	7 (3.1)
臨床検査	5 (4.6)	12 (10.4)	17 (7.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.8)	8 (7.0)	10 (4.5)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	3 (2.6)	3 (1.3)
遊離脂肪酸増加	5 (4.6)	1 (0.9)	6 (2.7)
代謝および栄養障害	8 (7.3)	6 (5.2)	14 (6.3)
高トリグリセリド血症	3 (2.8)	0	3 (1.3)
低インスリン血症	4 (3.7)	3 (2.6)	7 (3.1)
鉄欠乏	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	10 (9.2)	11 (9.6)	21 (9.4)
関節痛	5 (4.6)	8 (7.0)	13 (5.8)
四肢痛	5 (4.6)	5 (4.3)	10 (4.5)
神経系障害	18 (16.5)	25 (21.7)	43 (19.2)
頭痛	18 (16.5)	25 (21.7)	43 (19.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	19 (17.4)	19 (16.5)	38 (17.0)
咳嗽	9 (8.3)	9 (7.8)	18 (8.0)
鼻閉	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.8)
口腔咽頭痛	6 (5.5)	4 (3.5)	10 (4.5)
アレルギー性鼻炎	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.8)
鼻漏	3 (2.8)	4 (3.5)	7 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	6 (5.5)	8 (7.0)	14 (6.3)

Table 10. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in >=2% of Subjects in any Treatment Group (All Causalities) Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
紅斑	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.8)
発疹	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)
全身性皮疹[a]	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
MedDRA22 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
a. Lowest Level. Term（LLT）
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13FEB2020 (10:46) Source Data: Table 16.2.7.1 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adae_s053 Date of Generation: 18JUN2020 (17:21)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

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 60.0%）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，注射部位疼痛を有害事象として報告することとした。

いずれかの投与群で 2%以上の発現が認められた有害事象は，注射部位疼痛，注射部位紅斑，注射部位そう痒感，注射部位腫脹，注射部位硬結，低インスリン血症，頭痛，貧血，遊離脂肪酸増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加および四肢痛であった。本剤群で発現した主な有害事象は，注射部位疼痛であった［39.4%（43 例）］。ジェノトロピン群で発現した主な有害事象は，注射部位疼痛および上咽頭炎であった［いずれも 25.2%（29 例）］。注射部位疼痛については 2.1.6.1.1 項で考察する。

本剤群およびジェノトロピン群で認められた治験薬と関連のある有害事象の多くは軽度（それぞれ 35.8%および 30.4%）および中等度（それぞれ 11.9%および 5.2%）であった。治験薬と関連のある重度の有害事象は 11 例（4.9%）に認められ，その内訳は本剤群 7 例（6.4%）（注射部位疼痛：5 例，注射部位紅斑：1 例，注射部位出血：1 例），ジェノトロピン群 4 例（3.5%）（注射部位疼痛：3 例，血小板減少症：1 例）であった。治験薬と関連のある有害事象はいずれも重篤な有害事象ではなかった。

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。

2%以上の発現が認められた治験薬と関連のある有害事象は，注射部位疼痛，注射部位紅斑および注射部位そう痒感であった。治験薬と関連のある有害事象の多くは軽度（20.8%）または中等度（9.0%）であった。治験薬と関連のある重度の有害事象は 6 例（2.8%）に認められ，その内訳は，主要評価期間で本剤群であった被験者 1 例（注射部位疼痛），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 5 例（注射部位疼痛：4 例，注射部位変形：1 例）であった。

2.1.2.3. 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（Table 11）。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。

Table 11. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in >=5% of Subjects in any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
With Any Adverse Event	22 (100.0)	17 (77.3)	39 (88.6)
眼障害	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
アレルギー性結膜炎	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
胃腸障害	8 (36.4)	1 (4.5)	9 (20.5)
上腹部痛	2 (9.1)	0	2 (4.5)
悪心	2 (9.1)	0	2 (4.5)
口内炎	2 (9.1)	0	2 (4.5)
嘔吐	3 (13.6)	1 (4.5)	4 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (72.7)	5 (22.7)	21 (47.7)
注射部位紅斑	2 (9.1)	0	2 (4.5)
注射部位疼痛	16 (72.7)	3 (13.6)	19 (43.2)
発熱	4 (18.2)	3 (13.6)	7 (15.9)
感染症および寄生虫症	21 (95.5)	16 (72.7)	37 (84.1)
気管支炎	4 (18.2)	1 (4.5)	5 (11.4)
結膜炎	1 (4.5)	5 (22.7)	6 (13.6)
伝染性紅斑	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
胃腸炎	4 (18.2)	2 (9.1)	6 (13.6)
手足口病	2 (9.1)	0	2 (4.5)
インフルエンザ	6 (27.3)	6 (27.3)	12 (27.3)
上咽頭炎	12 (54.5)	11 (50.0)	23 (52.3)
中耳炎	0	2 (9.1)	2 (4.5)
咽頭炎	3 (13.6)	4 (18.2)	7 (15.9)
鼻炎	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
傷害，中毒および処置合併症	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (6.8)
外傷性骨折	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (6.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.4)
湿疹	2 (9.1)	0	2 (4.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	3 (13.6)	3 (6.8)

Table 11. CP-4-009 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in >=5% of Subjects in any Treatment Group (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)

CSR CP-4-009 OLE Table 14.3.1.2.1
解析時のコーディングには MedDRA（ver.22.1）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。

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（CSR CP-4-009 OLE Table 14.3.1.2.3.s1，14.3.1.8.1.s1）。

2.1.3. 死亡

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 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。

2.1.4. 重篤な有害事象

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。

2.1.4.1. 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。

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（ID：11005），甲状腺膿瘍（ID：10027），側弯症（ID：11001）であった。胃障害，甲状腺膿瘍は治験薬との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（CSR CP-4-004 OLE Table 16.2.7.2）。治験依頼者は，診断によると側弯症は本剤投与前の幼少期から軽度の状態で存在していた可能性が高く，本剤投与により良好な成長促進効果が得られた結果，側弯症が悪化した可能性があるとした。よって治験依頼者は，側弯症は身長の伸びに関連するが，本剤投与に関連するものではないと判断した（CSR CP-4-004

OLE Safety Narratives）。当該被験者は本事象の発現により治験を中止した（CSR CP-4-004 OLE Table 16.2.7.3）。

第 V 期では重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を CSR CP-4-004 OLE 14.3.3 項に示した。

2.1.4.2. 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（Table 12）。本剤群では胃腸炎（ID：101-290），慢性扁桃炎（ID：231-2009）および肺炎（ID：303-330）が各 1 例に認められ，ジェノトロピン群では扁桃炎（ID：304-336）および尿管結石症（ID：415-323）が各 1 例に認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至る重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を CSR CP-4-006 14.3.3 項に示した。

Table 12. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
With Any adverse event	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
感染症および寄生虫症	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.8)
慢性扁桃炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
肺炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
扁桃炎	0	1 (0.9)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
尿管結石症	0	1 (0.9)	1 (0.4)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
MedDRA22 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13FEB2020 (10:46) Source Data: Table 16.2.7.2 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adae_s031_ser Date of Generation: 18JUN2020 (17:19)
Table 14.3.1.4 is for Pfizer internal use.

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。

2.1.4.3. 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，両投与群で各 2 例に 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 CP-4-009 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[c]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（Table 13，CSR CP-4-009 OLE Table 14.3.2.2.s1，Table 14.3.1.4.1，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.7.1）。

Table 13. CP-4-009 Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
With Any Adverse Event	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)
内分泌障害	1 (4.5)	0	1 (2.3)
副甲状腺機能低下症	1 (4.5)	0	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)	0	1 (2.3)
インフルエンザ	1 (4.5)	0	1 (2.3)
傷害，中毒および処置合併症	1 (4.5)	0	1 (2.3)
外傷性骨折	1 (4.5)	0	1 (2.3)
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	1 (4.5)	1 (2.3)
頭蓋咽頭腫	0	1 (4.5)	1 (2.3)
神経系障害	1 (4.5)	0	1 (2.3)
熱性痙攣	1 (4.5)	0	1 (2.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (4.5)	1 (2.3)
喘息	0	1 (4.5)	1 (2.3)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (17:41) Source Data: Table 14.3.2.2 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/adae_s031_ser Date of Generation: 08JUN2020 (13:52)
Table 14.3.1.4 is for Pfizer internal use.

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（Table 14）（個々の内訳については CSR CP-4-009 OLE

[c] 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した。

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[d]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。

Table 14. CP-4-009 Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - OLE Period - Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
With Any Adverse Event	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (4.8)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)	0	1 (2.4)
胃腸炎	1 (4.5)	0	1 (2.4)
神経系障害	0	1 (5.0)	1 (2.4)
てんかん	0	1 (5.0)	1 (2.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (5.0)	1 (2.4)
上気道の炎症	0	1 (5.0)	1 (2.4)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
Adverse events are summarized that were starting or worsening at the time of or after the OLE period.
Genotropin Switched to Somatrogon.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
Cut-off date for CP-4-009 (C0311010) OLE: 22 Mar 2021.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (11:42) Source Data: Table 14.3.2.2.s1 Output File: ./csr6_ole/C0311010_OLE/adae_s031_ser_o Date of Generation: 24MAY2021 (12:14)
Table 14.3.1.4.s1 is for Pfizer internal use.

2.1.5. その他の重要な有害事象

治験薬の中断，減量，投与中止に至った有害事象の発現頻度は 3 試験のいずれも低かった。

2.1.5.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

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：

4 例（8.3%）が有害事象により治験薬を減量した（Table 5）。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。

[d] 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した。

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（ID：10014）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（ID：11001）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。本事象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。

2.1.5.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

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（Table 15）。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。

Table 15. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Reduction or Interruption by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) Safety Analysis Set

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
With Any adverse event	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
胃腸障害	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
便秘	0	1 (0.9)	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.9)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9)	0	1 (0.4)
発熱	1 (0.9)	0	1 (0.4)
臨床検査	0	1 (0.9)	1 (0.4)
体温上昇	0	1 (0.9)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	0	1 (0.4)
滑膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0	1 (0.9)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	0	1 (0.4)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.9)	0	1 (0.4)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
MedDRA22 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13FEB2020 (10:46) Source Data: Table 16.2.7.5 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adae_s031_sdri Date of Generation: 18JUN2020 (17:18)
Table 14.3.1.6 is for Pfizer internal use.

OLE 期間：

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の被験者であった。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。

2.1.5.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

ジェノトロピン群の 1 例が重篤な有害事象である頭蓋咽頭腫により試験を中止した。治験薬の中断，減量に至った有害事象は認められなかった。

OLE 期間：

治験薬の中断，減量，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.1.6. 器官別または症候群別有害事象の解析

2.1.6.1. 特に注目すべき有害事象（AESI）

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験で認められた AESI の要約（Table 16，Table 17，Table 18，Table 19，Table 20，Table 21）および分類別評価を示す。

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。

AESI の部分集団解析を 5.1 項に示した。

Table 16. Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest in Study CP-4-004 Main Study Period - Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Somatrogon 0.25 mg/kg/wk (N=13) n(%)	Somatrogon 0.48 mg/kg/wk (N=15) n(%)	Somatrogon 0.66 mg/kg/wk (N=14) n(%)	Genotropin 0.034 mg/kg/day (N=11) n(%)
Number of Subjects with an Adverse Event of Special Interest	6 (46.2)	3 (20.0)	4 (28.6)	2 (18.2)
副腎皮質機能低下	1 (7.7)	1 (6.7)	0	0
副腎機能不全	1 (7.7)	0	0	0
続発性副腎皮質機能不全	0	1 (6.7)	0	0
関節痛	1 (7.7)	0	0	0
関節痛	1 (7.7)	0	0	0
骨端疾患	0	0	0	0
糖代謝障害	1 (7.7)	0	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (7.7)	0	0	0
免疫原性	2 (15.4)	1 (6.7)	2 (14.3)	0

Table 16. Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest in Study CP-4-004 Main Study Period - Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Somatrogon 0.25 mg/kg/wk (N=13) n(%)	Somatrogon 0.48 mg/kg/wk (N=15) n(%)	Somatrogon 0.66 mg/kg/wk (N=14) n(%)	Genotropin 0.034 mg/kg/day (N=11) n(%)
アトピー性皮膚炎	1 (7.7)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (7.7)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (6.7)	1 (7.1)	0
蕁麻疹	0	0	1 (7.1)	0
プロテインキナーゼ増加	0	0	0	0
注射部位反応	1 (7.7)	0	1 (7.1)	0
注射部位紅斑	1 (7.7)	0	1 (7.1)	0
注射部位血腫	0	0	1 (7.1)	0
注射部位疼痛	0	0	1 (7.1)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (7.1)	0
注射部位腫脹	1 (7.7)	0	1 (7.1)	0
脂肪組織萎縮症	0	0	0	0
皮膚ジストロフィー	0	0	0	0
頭蓋内出血および頭蓋内動脈瘤	0	0	0	0
頭蓋内高血圧	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)
四肢痛	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)
新生物	1 (7.7)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (7.7)	0	0	0
浮腫	1 (7.7)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (7.7)	0	0	0
膵炎	1 (7.7)	1 (6.7)	0	1 (9.1)
腹痛	0	1 (6.7)	0	1 (9.1)
悪心	1 (7.7)	0	0	0
嘔吐	0	1 (6.7)	0	0
甲状腺機能障害	1 (7.7)	1 (6.7)	2 (14.3)	2 (18.2)
甲状腺機能低下症	1 (7.7)	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (9.1)
サイロキシン減少	0	0	1 (7.1)	1 (9.1)

MedDRA15 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06SEP2019 (09:08) Source Data: Table 16.2.7.9 Output File: ./BLA_Submission/CP-4-004_main/adae_si Date of Generation: 31AUG2020 (16:46)
Table 14.3.1.16.1a is for Pfizer internal use.

Table 17. CP-4-004 OLE Annual Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Type and Preferred Term: Full Analysis Set

Number (%) of subjects: Type of AE of special interest Preferred Term	Year 1 (N=48) n (%)	Year 2 (N=44) n (%)	Year 3 (N=43) n (%)	Year 4 (N=38) n (%)	PEN (N=40) n (%)
With Any Special Interest Adverse Event	3 (6.3)	2 (4.5)	4 (9.3)	2 (5.3)	8 (20.0)
免疫原性	2 (4.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.6)	2 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (2.1)	1 (2.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (5.0)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)

Table 17. CP-4-004 OLE Annual Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Type and Preferred Term: Full Analysis Set

Number (%) of subjects: Type of AE of special interest Preferred Term	Year 1 (N=48) n (%)	Year 2 (N=44) n (%)	Year 3 (N=43) n (%)	Year 4 (N=38) n (%)	PEN (N=40) n (%)
眼瞼浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能障害	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (5.0)
アレルギー性鼻炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
関節痛	1 (2.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
関節痛	1 (2.1)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.5)
注射部位内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
糖代謝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.5)
高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
側弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Subjects are counted once per event per year. Totals for the number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.
MedDRA 20.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
Source: CP-4-004 OLE CSR Table 14.3.2.5.

Table 18. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
Number of Subjects with an Adverse Event of Special Interest	68 (62.4)	63 (54.8)	131 (58.5)
副腎皮質機能低下	0	1 (0.9)	1 (0.4)
急性副腎皮質機能不全	0	1 (0.9)	1 (0.4)
関節痛	5 (4.6)	8 (7.0)	13 (5.8)
関節痛	5 (4.6)	8 (7.0)	13 (5.8)
骨端疾患	0	0	0
糖代謝障害	0	3 (2.6)	3 (1.3)
血中ブドウ糖増加	0	2 (1.7)	2 (0.9)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.9)	1 (0.4)
免疫原性	20 (18.3)	9 (7.8)	29 (12.9)

Table 18. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
気管支痙攣	1 (0.9)	0	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	3 (2.8)	0	3 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
眼瞼浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.4)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.9)	0	1 (0.4)
過敏症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
特発性蕁麻疹	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Nab 陽性	2 (1.8)	0	2 (0.9)
発疹	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)
全身性皮疹 [a]	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
アレルギー性鼻炎	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.8)
顔面腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.4)
眼瞼腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
プロテインキナーゼ増加	2 (1.8)	8 (7.0)	10 (4.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.8)	8 (7.0)	10 (4.5)
注射部位反応	47 (43.1)	29 (25.2)	76 (33.9)
注射部位内出血	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
注射部位紅斑	9 (8.3)	0	9 (4.0)
注射部位出血	2 (1.8)	0	2 (0.9)
注射部位肥厚	1 (0.9)	0	1 (0.4)
注射部位硬結	4 (3.7)	1 (0.9)	5 (2.2)
注射部位炎症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
注射部位疼痛	43 (39.4)	29 (25.2)	72 (32.1)
注射部位そう痒感	6 (5.5)	0	6 (2.7)
注射部位腫脹	5 (4.6)	0	5 (2.2)
注射部位熱感	2 (1.8)	0	2 (0.9)
脂肪組織萎縮症	0	0	0
皮膚ジストロフィー	0	0	0
頭蓋内出血および頭蓋内動脈瘤	0	0	0
頭蓋内高血圧	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.6)	5 (4.3)	10 (4.5)
四肢痛	5 (4.6)	5 (4.3)	10 (4.5)
新生物	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.8)
メラノサイト性母斑	1 (0.9)	0	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
浮腫	0	1 (0.9)	1 (0.4)
末梢性浮腫	0	1 (0.9)	1 (0.4)
膵炎	12 (11.0)	14 (12.2)	26 (11.6)
腹部膨満	0	1 (0.9)	1 (0.4)
腹痛	4 (3.7)	2 (1.7)	6 (2.7)
上腹部痛	2 (1.8)	6 (5.2)	8 (3.6)
悪心	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.8)
嘔吐	8 (7.3)	9 (7.8)	17 (7.6)
甲状腺機能障害	10 (9.2)	11 (9.6)	21 (9.4)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	3 (2.6)	3 (1.3)

Table 18. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	2 (1.7)	2 (0.9)
先天性甲状腺機能低下症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
甲状腺機能低下症	7 (6.4)	3 (2.6)	10 (4.5)
原発性甲状腺機能低下症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
甲状腺障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
遊離サイロキシン減少	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)

MedDRA22 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
a. Lowest Level. Term（LLT）
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 13FEB2020 (10:46) Source Data: Table 16.2.7.9 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adae_si_s001 Date of Generation: 04SEP2020 (17:45)
Table 14.3.1.16.1 is for Pfizer internal use.

Table 19. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) - OLE Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Originally Randomized to Somatrogon (N=104) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=108) n (%)	Total (N=212) n (%)
Number of Subjects with an Adverse Event of Special Interest	17 (16.3)	56 (51.9)	73 (34.4)
注射部位反応	13 (12.5)	44 (40.7)	57 (26.9)
注射部位疼痛	12 (11.5)	36 (33.3)	48 (22.6)
注射部位紅斑	1 (1.0)	6 (5.6)	7 (3.3)
注射部位そう痒感	1 (1.0)	4 (3.7)	5 (2.4)
注射部位内出血	0	2 (1.9)	2 (0.9)
注射部位変形	0	2 (1.9)	2 (0.9)
注射部位硬結	1 (1.0)	0	1 (0.5)
注射部位腫脹	0	1 (0.9)	1 (0.5)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.9)	1 (0.5)
脂肪組織萎縮症	0	0	0
皮膚ジストロフィー	0	0	0
免疫原性	4 (3.8)	7 (6.5)	11 (5.2)
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
湿疹	0	2 (1.9)	2 (0.9)
眼瞼浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)
特発性蕁麻疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)
そう痒性皮疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.9)	1 (0.5)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.9)	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.9)	1 (0.5)
物理的蕁麻疹	0	1 (0.9)	1 (0.5)
Nab 陽性	0	0	0
膵炎	3 (2.9)	8 (7.4)	11 (5.2)
嘔吐	3 (2.9)	6 (5.6)	9 (4.2)

Table 19. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) - OLE Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Originally Randomized to Somatrogon (N=104) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=108) n (%)	Total (N=212) n (%)
腹痛	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.4)
悪心	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
上腹部痛	0	2 (1.9)	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	3 (2.8)	4 (1.9)
四肢痛	1 (1.0)	3 (2.8)	4 (1.9)
関節痛	0	3 (2.8)	3 (1.4)
関節痛	0	3 (2.8)	3 (1.4)
副腎皮質機能低下	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
副腎機能不全	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
プロテインキナーゼ増加	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
新生物	0	2 (1.9)	2 (0.9)
皮膚乳頭腫	0	2 (1.9)	2 (0.9)
甲状腺機能障害	0	2 (1.9)	2 (0.9)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.9)	1 (0.5)
遊離サイロキシン減少	0	1 (0.9)	1 (0.5)
骨端疾患	0	0	0
糖代謝障害	0	0	0
頭蓋内出血および頭蓋内動脈瘤	0	0	0
頭蓋内高血圧	0	0	0
浮腫	0	0	0

MedDRA22 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17MAY2020 (18:07) Source Data: Table 16.2.7.9.1 Output File: ./c0311009/006-OLE/adae_si_s001 Date of Generation: 23SEP2020 (18:18)
Table 14.3.1.16.1a is for Pfizer internal use.

Table 20. CP-4-009 Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
Number of Subjects with an Adverse Event of Special Interest	11 (50.0)	5 (22.7)	16 (36.4)
新生物	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (6.8)
頭蓋咽頭腫	0	1 (4.5)	1 (2.3)
メラノサイト性母斑	1 (4.5)	0	1 (2.3)
皮膚乳頭腫	0	1 (4.5)	1 (2.3)
免疫原性	7 (31.8)	3 (13.6)	10 (22.7)
アレルギー性結膜炎	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
接触皮膚炎	1 (4.5)	0	1 (2.3)
湿疹	2 (9.1)	0	2 (4.5)
特発性蕁麻疹	1 (4.5)	0	1 (2.3)
口腔アレルギー症候群	0	1 (4.5)	1 (2.3)
アレルギー性鼻炎	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.5)
蕁麻疹	1 (4.5)	0	1 (2.3)

Table 20. CP-4-009 Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
膵炎	6 (27.3)	1 (4.5)	7 (15.9)
上腹部痛	2 (9.1)	0	2 (4.5)
悪心	2 (9.1)	0	2 (4.5)
嘔吐	3 (13.6)	1 (4.5)	4 (9.1)
その他	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.5)
関節痛	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.5)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2020 (17:41) Source Data: Table 16.2.7.1 Output File: ./csr6_unblinded/C0311010_MAIN/adae_si_s001 Date of Generation: 05JUN2020 (12:51)
Table 14.3.1.16 is for Pfizer internal use.

Table 21. CP-4-009 Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - OLE Period - Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
Number of Subjects with an Adverse Event of Special Interest	5 (22.7)	7 (35.0)	12 (28.6)
新生物	0	1 (5.0)	1 (2.4)
皮膚乳頭腫	0	1 (5.0)	1 (2.4)
免疫原性	5 (22.7)	4 (20.0)	9 (21.4)
アレルギー性結膜炎	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (4.8)
接触皮膚炎	1 (4.5)	0	1 (2.4)
湿疹	2 (9.1)	0	2 (4.8)
過敏症	1 (4.5)	0	1 (2.4)
アレルギー性鼻炎	0	2 (10.0)	2 (4.8)
外陰部湿疹	0	1 (5.0)	1 (2.4)
膵炎	1 (4.5)	2 (10.0)	3 (7.1)
悪心	1 (4.5)	0	1 (2.4)
嘔吐	0	2 (10.0)	2 (4.8)
その他	0	1 (5.0)	1 (2.4)
四肢痛	0	1 (5.0)	1 (2.4)

Table 21. CP-4-009 Adverse Events of Special Interest (All Causalities) - OLE Period - Safety Analysis Set

Event Type Preferred Term	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)

Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different
adverse events within the higher level category.
Adverse events are summarized that were starting or worsening at the time of or after the OLE period.
Genotropin Switched to Somatrogon.
MedDRA v22.1 coding dictionary applied. MedDRA/J v23.0 applied to translation.
Cut-off date for CP-4-009 (C0311010) OLE: 22 Mar 2021.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (11:42) Source Data: Table 16.2.7.1.s1 Output File: ./csr6_ole/C0311010_OLE/adae_si_s001_o Date of Generation: 24MAY2021 (12:14)
Table 14.3.1.16.s1 is for Pfizer internal use.

2.1.6.1.1. 注射部位反応

2.1.6.1.1.1. 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（ID：17008）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（ID：32014）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。

2.1.6.1.1.2. 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の症状および重症度の要約を Table 22 に示す。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。

Table 22. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising, Swelling and Itching Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
Subjects with Injection Site Reactions	97	102	199
Most Severe Pain Score			
0: No Hurt	1(1.0%)	0	1(0.5%)
1: Hurts a Little Bit	17(17.5%)	27(26.5%)	44(22.1%)
2: Hurts a Little More	19(19.6%)	32(31.4%)	51(25.6%)
3: Hurts Even More	17(17.5%)	15(14.7%)	32(16.1%)
4: Hurts a Whole Lot	14(14.4%)	14(13.7%)	28(14.1%)
5: Hurts Worse	29(29.9%)	14(13.7%)	43(21.6%)
Most Severe Erythema/Redness			
0: None	72(74.2%)	97(95.1%)	169(84.9%)
1: Mild	15(15.5%)	5(4.9%)	20(10.1%)
2: Moderate	10(10.3%)	0	10(5.0%)
3: Severe	0	0	0
Most Severe Bruising			
0: None	73(75.3%)	83(81.4%)	156(78.4%)
1: Mild	21(21.6%)	18(17.6%)	39(19.6%)
2: Moderate	3(3.1%)	1(1.0%)	4(2.0%)
3: Severe	0	0	0
Most Severe Induration/Swelling			
0: None	83(85.6%)	100(98.0%)	183(92.0%)
1: Mild	7(7.2%)	1(1.0%)	8(4.0%)
2: Moderate	7(7.2%)	1(1.0%)	8(4.0%)
3: Severe	0	0	0
Most Severe Itching			
0: None	83(85.6%)	100(98.0%)	183(92.0%)
1: Mild	8(8.2%)	2(2.0%)	10(5.0%)
2: Moderate	6(6.2%)	0	6(3.0%)
3: Severe	0	0	0

Table 22. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of Subjects with Injection Site Reactions by Most Severe Pain, Redness, Bruising, Swelling and Itching Safety Analysis Set

	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)

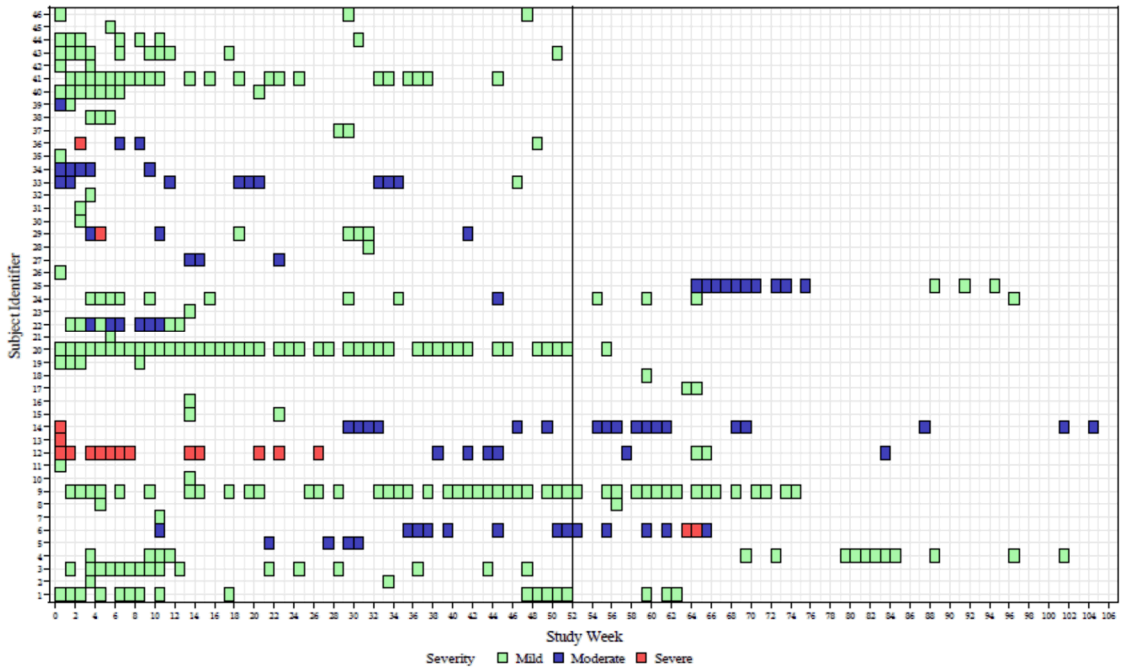
Percentages are based on the number of subjects with an injection site reaction in the treatment group.
A subject is deemed to have had an injection site reactions if they experienced pain, redness, bruising, swelling or itching at the injection site.
A subject who reports more than one injection site 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, itching severity is considered 3: Severe.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 14FEB2020 (06:00) Source Data: Table 16.2.7.8 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adsr_s001 Date of Generation: 18JUN2020 (17:47)
Table 14.3.1.12 is for Pfizer internal use.

前述のとおり，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った。被験者別の注射部位疼痛の発現時期および重症度を示す（Figure 1，Figure 2）。

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）。5 例で複数回の注射部位疼痛が認められ（本剤群：4 例，ジェノトロピン群：1 例），回数の範囲は 22 件から 51 件であった。そのうち 4 例（本剤群：3 例，ジェノトロピン群：1 例）では，注射部位反応に関する有害事象の重症度は経時的に低下した。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。

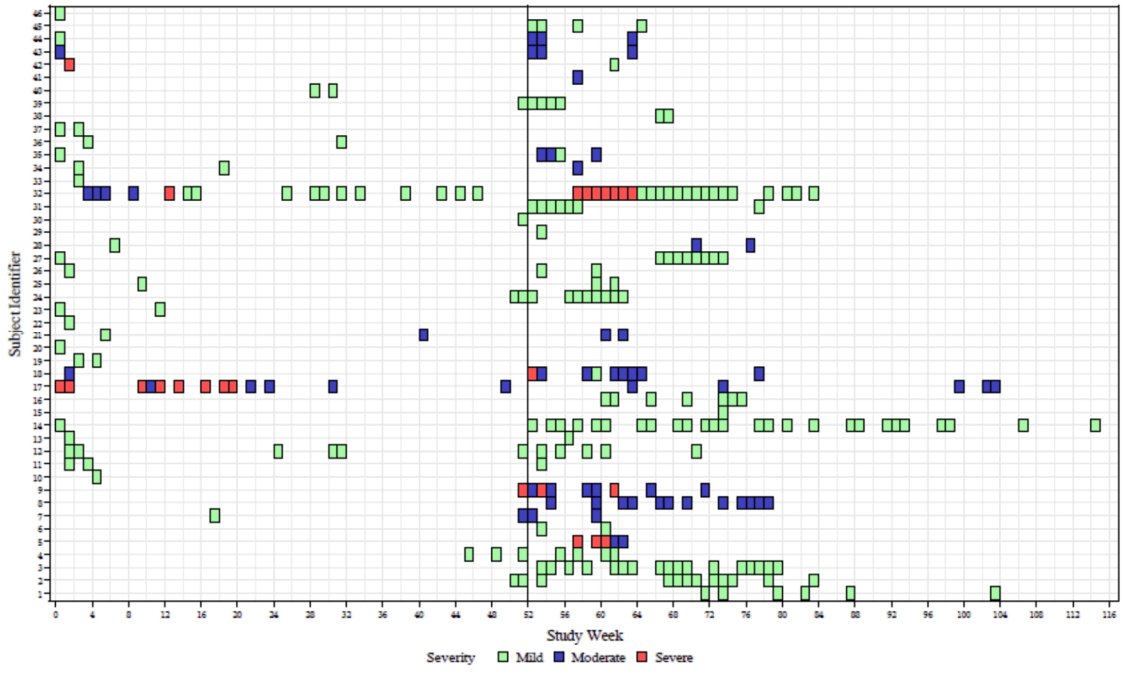
注射部位疼痛は多くの被験者で治療開始後の 6 ヵ月間までに認められたが，一部の被験者では 6 ヵ月を超えた後も認められた。注射部位疼痛の発現時期に関する傾向は，本剤群とジェノトロピン群で同様であった。

Figure 1. Summary of Injection Site Pain TEAEs in Somatrogon Treated Subjects: Study CP-4-006 (Main and OLE)



After Week 52 (end of main study), all subjects under both treatment groups received Somatrogon in the Open Label Extension period.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18SEP2020 (15:43) Source Data: Table 16.2.7.1; Table 16.2.7.1.1 Output File: ./c0311009/006-OLE/adae_heatmap Date of Generation: 23SEP2020 (13:00)

Figure 2. Summary of Injection Site Pain TEAEs in Genotropin Treated Subjects: Study CP-4-006 (Main and OLE)



After Week 52 (end of main study), all subjects under both treatment groups received Somatrogon in the Open Label Extension period.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18SEP2020 (15:43) Source Data: Table 16.2.7.1; Table 16.2.7.1.1 Output File: ./c0311009/006-OLE/adae_heatmap Date of Generation: 23SEP2020 (13:00)

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よりも本剤群であった被験者よりも発現頻度が高かった（Table 19）。

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。

主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例（ID：461-348）に中等度の注射部位紅斑，注射部位疼痛および注射部位そう痒感が認められ，治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。これらの事象は投与の約 28 時間後に発現し，約半日間持続した。その後の発現は認められなかった。また他の 1 例に注射部位反応に関する有害事象が認められ，5 週間持続し，後遺症なく消失した。

重度の注射部位疼痛が認められた 5 例のうち，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例（ID：040-026）に，重度の注射部位変形／脂肪分布の変化が認められ，治験薬と関連があるかもしれないと判断された。他の 4 例［ID：217-193，010-377，016-256（主要評価期間でジェノトロピン群），ID：016-250（主要評価期間で本剤群）］では，重度の注射部位疼痛が 1 回または複数回認められ，いずれも持続期間は 1 日以下で後遺症なく消失し，治験薬の減量はなく，治験薬と関連ありと判断された。

主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 2 例（ID：021-009，205-172）に，紅斑またはそう痒症を伴う注射部位反応に関する有害事象が認められ，治験薬の投与を中止した。

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。

2.1.6.1.1.3. 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 23）。

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 23. 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			
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

Table 23. 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 (%)

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（CSR CP-4-009 OLE Table 14.3.1.10.s1）。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 24）。

Table 24. 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
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

Table 24. 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 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.

2.1.6.1.2. 糖代謝障害

糖代謝障害に関する有害事象の発現は少なく，本剤投与では CP-4-004 試験の主要評価期間（0.25 mg/kg/週群）で 1 例（7.7%），OLE 期間の第IV期および第V期でそれぞれ 1 例（2.3%，2.5%），ジェノトロピン投与では CP-4-006 試験の主要評価期間で 3 例に認められ，CP-4-006 試験の OLE 期間および CP-4-009 試験では認められなかった。またいずれの試験もインスリン感受性を含む糖代謝に臨床的に重要な変化は認められなかった。本剤の投与により糖代謝障害に関する有害事象の発現が増加する傾向は認められず，また長期間にわたって投与を継続した場合にもその傾向は認められなかった。

2.1.6.1.2.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

糖代謝障害に関する有害事象は，本剤 0.25 mg/kg/週群で 1 例（7.7%）に発現した。軽度の空腹時血糖不良が報告され，治験薬と関連あるかもしれないと判断されたが，試験の中止には至らなかった。

ベースラインおよび Month 12 時点の空腹時血糖値の平均値は投与群間で同程度であった。平均血糖値のベースラインからの変動および来院間の変動は，いずれも臨床的に重要でないと考えられ，用量依存性または時間依存性の明らかな傾向は認められなかった。ベースラインで空腹時血糖値が異常値であった被験者は，本剤の 0.25 mg/kg/週群 2 例（15.4%），0.48 mg/kg/週群 3 例（20.0%），0.66 mg/kg/週群 2 例（14.3%），ジェノトロピン群 2 例（18.2%）であった。異常値の多く（低値 34 件，高値 8 件）は複数の来院時に認められたが，一過性であり臨床的に重要ではないと判断された。1 例を除くすべての被験者で，Month 12 までには正常値となった。

平均 HbA1c 値は，すべての投与群で正常値であった。平均 HbA1c 値のベースラインからの変動および来院間の変動は，いずれも臨床的に重要でないと考えられ，用量依存性または時間依存性の明らかな傾向は認められなかった。

本剤群では 4 例に HbA1c の高値が認められたが，いずれも臨床的に重要でないと判断された。0.66 mg/kg/週群の 1 例でベースライン時に低値が認められたが，その後はすべて正常値であり，ベースラインの結果は臨床的に重要でないと判断された。0.48 mg/kg/週群の 1 例でベースライン時に高値が認められたが，その後はすべて正常値であった。ジェノトロピン群の 1 例で Week 26 に異常値が認められたがそれ以外は正常値であり，Week 26 での異常値は臨床的に重要ではないと判断された。

OLE 期間：

糖代謝障害の有害事象の発現頻度は第 VI 期で 2.3%（肥満 1 例），第 V 期で 2.5%（高コレステロール血症 1 例）であり，いずれも軽度で試験の中止には至らなかった。高コレステロール血症は治験薬との因果関係が否定できないと判断され，肥満は治験薬との因果関係が否定された。平均血糖値および平均 HbA1c は正常値であり，インスリン感受性を含む糖代謝に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.1.6.1.2.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

糖代謝障害に関する有害事象の発現頻度は 1.3%（3 例）で，いずれもジェノトロピン群での発現であった。そのうち 2 例で血糖増加，1 例で空腹時血糖不良が認められた。いずれも軽度であり，試験の中止には至らなかった。血糖増加が認められた 1 例は治験薬との因果関係が否定できなかったが，他の 2 例では治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与中の平均空腹時血糖値，平均 HbA1c 値および平均インスリン値は，ベースラインと比較して，両投与群で同程度またはわずかに増加したが，これらの増加は臨床的に重要なものではないと判断された。

血糖パラメータが正常値から低値または高値へ変動した被験者の割合は低く，両投与群で同程度であった。ベースライン後のいずれかの来院時に空腹時血糖値が正常値から低値へ変動した被験者の割合は，本剤群で 4%（4 例），ジェノトロピン群で 2%（2 例）であり，正常値から高値へ変動した被験者の割合は，本剤群で 4%（4 例），ジェノトロピン群で 6.1%（6 例）であった。インスリン値が正常値から高値へ変動した被験者の割合についても，それぞれの投与群で空腹時血糖値での傾向と同様であった。本剤群では，ベースライン後のいずれの来院時でインスリン値が正常値から低値へ変動した被験者はいなかったが，ジェノトロピン群では 11.7%（9 例）で正常値から低値へ変動した。

本剤群の 5 例に臨床的に重要なインスリン値の異常が 1 件以上認められた。そのうち 4 例（ID：224-056，224-061，224-418，224-491）に臨床的に重要な低インスリン値が認められ，それぞれ 1 件の低インスリン血症が認められた。これらの事象は軽度から中等度であり，2 件は治験薬と関連ありと判断された。いずれも治験薬の減量には至らなかった。もう 1 例（ID：040-024）ではスクリーニング時の空腹時血糖値が低値（2.8305 mmol/L）であったが，治験期間中の値はすべて正常値であった。

ジェノトロピン群の 9 例に臨床的に重要なインスリン値の異常が 1 件以上認められた。そのうち 5 例に臨床的に重要な空腹時血糖値異常が認められた。この 5 例のうち 3 例（ID：040-026,

205-172，217-193）では軽度の空腹時血糖高値が認められ，治験薬と関連なしと判断された。いずれも治験薬の減量には至らなかった。他の 1 例（ID：334-077）ではスクリーニング時に軽度の血糖減少が認められ，治験薬と関連なしと判断された。この被験者は，スクリーニング時のインスリン値が低値であったが，治験期間中の値はすべて正常値であった。もう 1 例（ID：415-323）ではスクリーニング時に空腹時血糖値が高値であったが，治験期間中の値は Month 6 で低値だったことを除き，すべて正常値であった。

空腹時血糖値異常が認められた 5 例以外の被験者では，3 例（ID：224-055，224-067，224-269）に軽度から中等度の低インスリン血症が認められ，このうち 2 件は，治験薬と関連があるかもしれないと判断された。いずれも治験薬の減量には至らなかった。もう 1 例（ID：458-497）はスクリーニング時のインスリン値が低値であったが，治験期間中の値はすべて正常値であった。

OLE 期間：

糖代謝障害に関する有害事象は認められなかった。インスリン感受性を含む糖代謝に臨床的に重要な変化は認められなかった。血糖パラメータは，ベースラインと比較して両投与群で経時的に同程度で増加した。

2.1.6.1.2.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

糖代謝障害に関する有害事象は認められなかった。

空腹時血糖のベースラインからの平均変化量の増加は，本剤群で 0.08～0.12 mmol/L，ジェノトロピン群で-0.02～0.13 mmol/L であった。HbA1c のベースラインからの平均変化率の増加は，本剤群で 0.11%～0.12%，ジェノトロピン群で 0.10%であった。インスリン値のベースラインからの平均変化量の増加は，本剤群で 16.26～27.07 pmol/L，ジェノトロピン群で 11.10～11.62 pmol/L であった。

両投与群の多くの被験者で，空腹時血糖および HbA1c は基準値内の変動であった。インスリン値は両投与群とも，Month 6 時点で多くの被験者で低値であったが，Month 9 時点では本剤群での多くの被験者で基準値内であり，ジェノトロピン群では低値を維持していた。

OLE 期間：

糖代謝障害に関する有害事象は認められなかった。

空腹時血糖のベースラインからの平均変化量の増加は，主要評価期間で本剤群であった被験者で 0.02～0.26 mmol/L，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 0.11～0.49 mmol/L であった。HbA1c のベースラインからの平均変化率の増加は，主要評価期間で本剤群であった被験者で-0.16%～-0.02%，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で-0.05%～0.07%であった。インスリン値のベースラインからの平均変化量の増加は，主要評価期間で本剤群であった被験者で-5.60～2.53 pmol/L，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 9.90～26.04 pmol/L であった。多くの被験者（50%以上）で，空腹時血糖（Month 15，Month 18，Month 21，Month 24），HbA1c（Month 15，Month 18，Month 24）およびインスリン値（Month 15，Month 24）は基準値内の変動であった。

2.1.6.1.3. 甲状腺機能障害

2.1.6.1.3.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

甲状腺機能障害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），0.48 mg/kg/週群で 6.7%（1 例），0.66 mg/kg/週群で 14.3%（2 例）であり，ジェノトロピン群では 18.2%（2 例）であった。

甲状腺機能低下症は，本剤の各投与群でそれぞれ 1 例，ジェノトロピン群の 1 例で計 4 例に認められた。4 例すべてでベースラインでの副腎刺激検査（インスリン負荷試験または ACTH 負荷試験）での異常が認められ，コルチゾール補充が必要であった。

本剤 0.66 mg/kg/週群の 1 例に軽度の FT4 減少が認められ，レボチロキシンの用量を調整した。本事象は治験薬の減量なく回復し，治験薬と関連なしと判断された。

平均 FT3 値および平均 FT4 値は，すべての投与群で正常値の変動であり，臨床的に重要な変動は認められなかった。TSH のベースラインから Month 12 までの平均変化量は，本剤の 0.25 mg/kg/週群で-0.31 mIU/L，0.48 mg/kg/週群で 0.42 mIU/L，0.66 mg/kg/週群で-0.55 mIU/L，ジェノトロピン群で-0.14 mIU/L であった。

OLE 期間：

甲状腺機能障害に関する有害事象の発現頻度は，第 III 期で 2.1%（1 例），第 IV 期で 2.3%（1 例），第 V 期で 5.0%（2 例）であった。甲状腺機能低下症は第 III 期で 2.1%（1 例），第 V 期で 2.5%（1 例）に認められた。続発性甲状腺機能低下症は第 IV 期で 2.3%（1 例）に認められた。FT4 減少は第 V 期で 2.5%（1 例）に認められた。いずれも軽度から中等度であり，治験薬との因果関係は否定された。

平均 FT3 値，平均 FT4 値および平均 TSH 値は，すべて基準値内の変動であった。

2.1.6.1.3.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

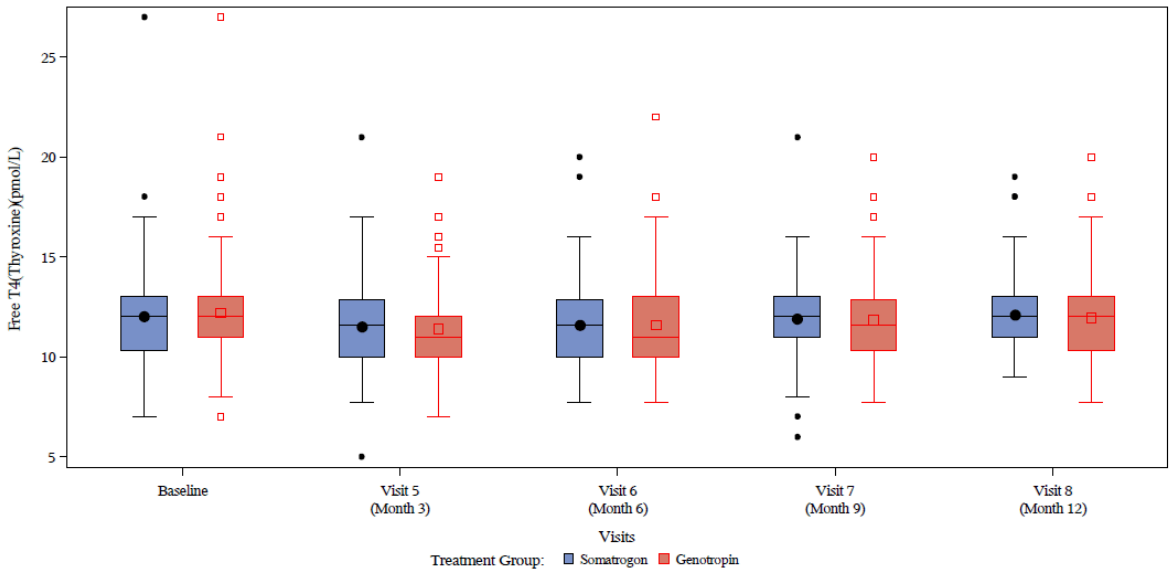
甲状腺機能障害に関する有害事象の発現頻度は，本剤群で 9.2%（10 例），ジェノトロピン群で 9.6%（11 例）であった。認められた主な甲状腺機能障害は，本剤群では甲状腺機能低下症（6.4%，7 例）であり，ジェノトロピン群では甲状腺機能低下症および血中甲状腺刺激ホルモン減少（それぞれ 2.6%，3 例）であった。その他の甲状腺機能障害に関する有害事象の発現頻度は，各投与群で 2.0%未満（2 例以下）であった。

本剤群で認められた甲状腺機能低下症 7 例，FT4 減少 2 例，先天性甲状腺機能低下症 1 例はすべて軽度であり，先天性甲状腺機能低下症 1 例以外は治験薬と関連なしと判断された。

ジェノトロピン群では，3 例に軽度の甲状腺機能低下症が認められ，そのうち 2 例は治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断された。また 2 例に軽度および中等度の血中甲状腺刺激ホルモン増加が認められ，治験薬と関連なしと判断された。

FT4 および TSH の Box Plot を示す（Figure 3，Figure 4）。平均 FT4 値および平均 TSH 値の変動は経時的に一定であり，両投与群で同様であった。

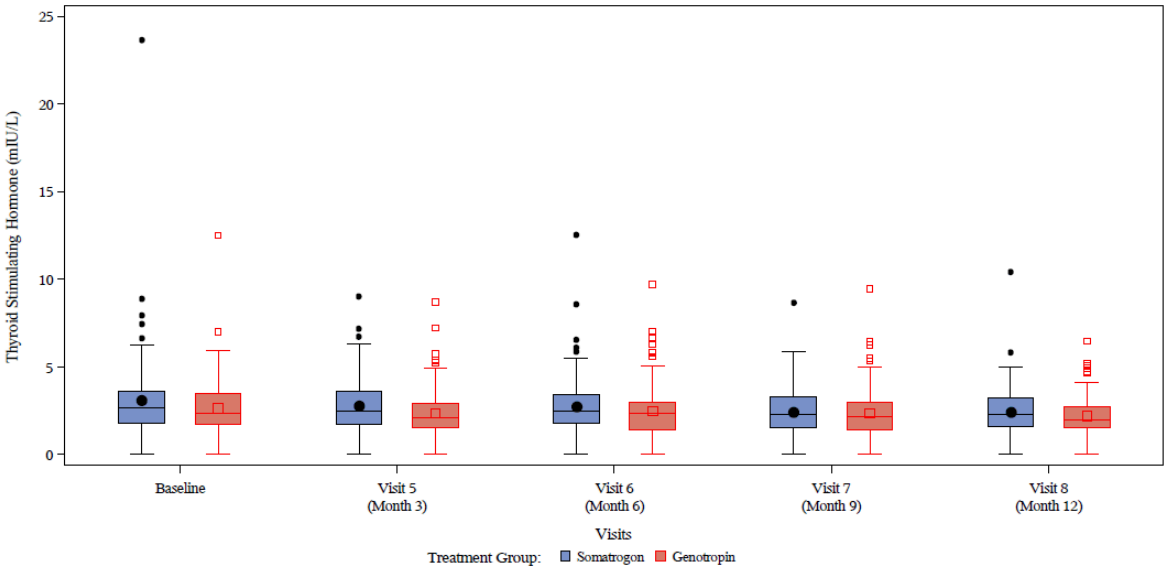
Figure 3. Box Plot of Clinical Laboratory Summary: Endocrinology Safety Analysis Set - Free T4 (Thyroxine) (pmol/L)



	Baseline	Visit 5 (Month 3)	Visit 6 (Month 6)	Visit 7 (Month 9)	Visit 8 (Month 12)
Treatment	N	N	N	N	N
Somatrogon	109	107	106	108	107
Genotropin	115	113	113	113	111

Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the start of study drug.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15JUN2020 (13:12) Source Data: Table 16.2.8.2.5 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/bplot_labs_endo Date of Generation: 18JUN2020 (17:56)

Figure 4. Clinical Laboratory Summary: Endocrinology
Safety Analysis Set - Thyroid Stimulating Hormone (mIU/L)



	Baseline	Visit 5 (Month 3)	Visit 6 (Month 6)	Visit 7 (Month 9)	Visit 8 (Month 12)
Treatment	N	N	N	N	N
Somatrogon	109	107	106	108	107
Genotropin	115	113	113	113	111

Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the start of study drug.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15JUN2020 (13:12) Source Data: Table 16.2.8.2.5 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/bplot_labs_endo Date of Generation: 18JUN2020 (17:56)

本剤群 6 例（ID：002-153，040-024，040-036，025-207，227-145，415-366），ジェノトロピン群 4 例（ID：401-360，334-077，060-280，205-216）に，甲状腺機能に関する検査値において臨床的に重要な異常値が認められた。

本剤群 3 例（ID：002-153，040-024，040-036）に軽度の FT4 低値が認められ，治験薬と関連なしと判断され，治験薬の減量には至らなかった。他の 1 例（ID：025-207）にベースライン時で FT4 低値（7.722 pmol/L）が認められたが，その後はすべて正常値であった。当被験者は甲状腺機能低下症および異所性下垂体後葉の病歴があり Month 3 で TSH が低値（0.019 mIU/L）となったが，関連の有害事象は認められなかった。1 例（ID：227-145）に Month 9 で FT4 低値（8 pmol/L）が認められた。1 例（ID：415-366）にベースライン時で TSH 高値（23.66 mIU/L）が認められたが，その後はすべて正常値であった。

ジェノトロピン群 4 例に臨床的に意義のある TSH 値異常が認められた。1 例に Day 1（治験薬投与前）で甲状腺機能低下症が認められた。1 例に血中甲状腺刺激ホルモン増加の事象が認められた。1 例に Month 3 で血中甲状腺刺激ホルモン減少およびコルチゾール減少が認められた。いずれも軽度であり，治験薬と関連なしと判断され，治験薬の減量には至らなかった。

1 例に臨床的に重要な TSH 高値が認められたが，有害事象とは認められなかった。

OLE 期間：

甲状腺機能障害に関する有害事象は 2 例に 2 件認められた。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，それぞれ軽度の甲状腺機能低下症 1 例および遊離サイロキシン減少 1 例が認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.1.6.1.3.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

甲状腺機能障害に関する有害事象は認められなかった。

OLE 期間：

甲状腺機能障害に関する有害事象は認められなかった。

2.1.6.1.4. 副腎皮質機能低下

2.1.6.1.4.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

副腎皮質機能低下に関する有害事象は，本剤 0.25 mg/kg/週群 1 例で軽度の副腎皮質機能不全，0.48 mg/kg/週群 1 例で中等度の続発性副腎皮質機能不全が認められた。いずれの事象も治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

本剤群 11 例およびジェノトロピン群 3 例でコルチゾール高値が認められ，本剤群 3 例およびジェノトロピン群 1 例で，コルチゾール低値が認められた。

OLE 期間：

副腎皮質機能低下に関する有害事象は認められなかった。OLE 期間をとおしてコルチゾール値は正常値であった。

2.1.6.1.4.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

副腎皮質機能低下に関する有害事象は，ジェノトロピン群 1 例（0.9%）で急性副腎皮質機能不全が認められた。

臨床的に重要なコルチゾール値の変動は，本剤群で 3 例，ジェノトロピン群で 7 例に認められた。

本剤群の 3 例ではスクリーニング時のコルチゾール値が低値であった。1 例（ID：227-145）はスクリーニング時のコルチゾール値が低値で（54.999 nmol/L），続発性の副腎皮質機能不全の病歴があり，ヒドロコルチゾンの投与を受けていた。1 例（ID：025-395）はスクリーニング時のコルチゾール値が低値で，ACTH 負荷試験または CRH 負荷試験を実施しなかった。当被験者の副腎機能およびコルチゾール値については，治験依頼者の医学的専門家の判断に基づき，組み入れ可能と判断された。1 例（ID：226-087）はスクリーニング時のコルチゾール値が低値であったが，ACTH 値（190 nmol/L 超）は組み入れ基準を満たしていた。その後のコルチゾール値は正常値であった。

ジェノトロピン群では，6 例（ID：004-337，036-161，040-034，403-098，403-273，403-310）にスクリーニング時のコルチゾール低値が認められ，1 例（ID：334-077）に Month 3 での軽度のコルチゾール値減少（治験薬と関連なし）が認められた。

OLE 期間：

副腎皮質機能低下に関する有害事象は 2 例に認められ，主要評価期間で本剤群であった被験者 1 例（ID：040-036）で重篤で重度の副腎機能不全，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例（ID：037-325）で軽度の副腎機能不全が認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断され，試験の中止には至らなかった。重篤な副腎機能不全は，下部尿路感染に対するステロイドの不十分な投与に起因すると判断された。

2.1.6.1.4.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

副腎皮質機能低下に関する有害事象は認められなかった。

OLE 期間：

副腎皮質機能低下に関する有害事象は認められなかった。

2.1.6.1.5. 新生物

2.1.6.1.5.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

新生物に関する有害事象は，本剤 0.25 mg/kg/週群 1 例で軽度の皮膚乳頭腫が認められ，治験薬と関連なしと判断された。

OLE 期間：

新生物に関する有害事象は認められなかった。

2.1.6.1.5.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

新生物に関する有害事象は，本剤群 2 例，ジェノトロピン群 2 例に認められた。このうち本剤群 1 例，ジェノトロピン群 2 例に皮膚乳頭腫が認められたが，これらの事象は良性かつ軽度であり，試験中止には至らず，治験薬との関連はなかった。本剤群 1 例（ID：224-491）に軽度のメラノサイト性母斑が認められ，治験薬との因果関係ありと判断された。

OLE 期間：

新生物に関する有害事象は，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 2 例（0.9%）で皮膚乳頭腫が認められた。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

2.1.6.1.5.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

新生物に関する有害事象は，3 例に認められた。本剤群 1 例で軽度のメラノサイト性母斑が認められ，治験薬と関連なしと判断された。ジェノトロピン群では 2 例で良性，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）が認められた。そのうち 1 例では中等度の皮膚乳頭腫が認められ，治験薬との関連なしと判断された。1 例では重篤な有害事象として頭蓋咽頭腫が認められた。本事象は治験薬との関連があるかもしれないと判断され，試験の中止に至った。

OLE 期間：

主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例で中等度の皮膚乳頭腫が認められ，治験薬との関連なしと判断された。

2.1.6.1.6. 免疫原性

2.1.6.1.6.1. 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（ISI）。

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（ISI）。

2.1.6.1.6.2. 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%）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。Month 6 時点で 12 例（10.4%），Month 12 時点で 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（ISI）。

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 時点に 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 時点に 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（ISI）。

2.1.6.1.6.3. 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。いずれの有害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 例に 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。

2.1.6.1.7. 頭蓋内出血，頭蓋内動脈瘤および頭蓋内高血圧

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験のいずれも，頭蓋内出血，頭蓋内動脈瘤および頭蓋内高血圧は認められなかった。CP-4-009 試験では，頭蓋内高血圧症の兆候は認められず，眼底鏡検査は実施されなかった。

2.1.6.1.8. 膵炎

2.1.6.1.8.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

膵炎に関する有害事象の発現頻度は，本剤の 0.25 mg/kg/週群で 7.7%（悪心 1 例），0.48 mg/kg 群で 6.7%（腹痛および嘔吐各 1 例）であった。膵酵素（アミラーゼ，リパーゼなど）上昇に関する有害事象は認められなかった。膵炎に関する有害事象が認められた被験者のうち，未報告の膵炎を示唆する臨床検査値異常は認められなかった。なお，膵炎または急性膵炎は認められなかった。

OLE 期間：

膵炎に関する有害事象は認められなかった。

2.1.6.1.8.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

膵炎に関する有害事象の発現頻度は，本剤群で 11.0%（12 例），ジェノトロピン群で 12.2%（14 例）であった。主な有害事象は，本剤群では，嘔吐（7.3%，8 例），腹痛（3.7%，4 例）および悪心（2.8%，3 例），ジェノトロピン群では嘔吐（7.8%，9 例），上腹部痛（5.2%，6 例）であった。その他の有害事象の発現頻度は 2%未満（2 例以下）であり，腹部膨満（両投与群），腹痛（ジェノトロピン群），悪心（ジェノトロピン群）が認められた。膵酵素（アミラーゼ，リパーゼなど）上昇に関する有害事象は認められなかった。膵炎の症状に関する有害事象が認められた被験者のうち，未報告の膵炎を示唆する臨床検査値異常は認められなかった。なお，膵炎または急性膵炎は認められなかった。

OLE 期間：

膵炎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 2.9%（3 例），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 7.4%（8 例）であった。主な有害事象は嘔吐で，主要評価期間で本剤群であった被験者で 2.9%（3 例），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 5.6%（6 例）に認められた。腹痛，悪心および上腹部痛を含むその他の有害事象の発現頻度は 2%未満であった。膵炎に関する有害事象が認められた被験者のうち，未報告の膵炎を示唆する臨床検査値異常は認められなかった。なお，膵炎または急性膵炎は認められなかった。

2.1.6.1.8.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

膵炎に関する有害事象は認められなかった。

OLE 期間：

膵炎に関する有害事象は認められなかった。

2.1.6.1.9. 骨端疾患

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験のいずれも，骨端線離断または大腿骨頭すべり症は認められなかった。

2.1.6.1.10. その他

2.1.6.1.10.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

関節痛：本剤 0.25 mg/kg/週群の 1 例（7.7%）で認められた。

四肢痛：本剤 0.25 mg/kg/週群で 1 例（7.7%），ジェノトロピン群で 1 例（9.1%）に認められた。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加：認められなかった。

浮腫：本剤 0.25 mg/kg/週群の 1 例（7.7%）で認められた。

OLE 期間：

関節痛：第Ⅲ期で 1 例（2.1%），第Ⅳ期で 1 例（2.3%），第Ⅴ期で 1 例（2.5%）に認められた（いずれも主要評価期間で本剤群であった被験者）。

四肢痛：認められなかった。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加：認められなかった。

浮腫：第Ⅲ期で 1 例（2.1%）に認められた（主要評価期間で本剤群であった被験者）。

2.1.6.1.10.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

関節痛：本剤群で 5 例（4.6%），ジェノトロピン群で 8 例（7.0%）に認められた。

四肢痛：本剤群で 5 例（4.6%），ジェノトロピン群で 5 例（4.3%）に認められた。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加：本剤群で 2 例（1.8%），ジェノトロピン群で 8 例（7.0%）に認められた。

浮腫：ジェノトロピン群の 1 例（0.9%）で認められた。

OLE 期間：

関節痛：主要評価期間で本剤群であった被験者では認められず，主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 3 例（2.8%）に認められた。

四肢痛：主要評価期間で本剤群であった被験者で 1 例（1.0%），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 3 例（2.8%）に認められた。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加：主要評価期間で本剤群であった被験者で 1 例（1.0%），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 1 例（0.9%）に認められた。

浮腫：認められなかった。

2.1.6.1.10.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

関節痛：本剤群およびジェノトロピン群で各 1 例に認められた。

四肢痛：ジェノトロピン群の 2 例で認められた。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加および浮腫は認められなかった。

OLE 期間：

四肢痛：主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例に認められた。

関節痛，血中クレアチンホスホキナーゼ増加および浮腫のいずれも認められなかった。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

各試験の被験者の安全性に関する叙述を各試験の CSR に示した。

- 死亡の叙述
- 重篤な有害事象の叙述
- 永続的な中止に至った重篤な有害事象の叙述
- 特に注目すべき重篤な有害事象の叙述
- その他の有害事象の叙述
- 投与中止に至った非重篤な有害事象の叙述
- 特に注目すべき非重篤な有害事象の叙述

3. 臨床検査値の評価

IGF-1SDS を含む臨床検査評価（3.1 項），血液学的検査（3.2 項），生化学検査（3.3 項），脂質プロファイル（3.4 項）および尿検査（3.5 項）の要約を示す。

AESI に関する糖代謝障害，甲状腺機能およびコルチゾールの変化については，2.1.6.1 項に示した。

いずれの試験でも，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。

3.1. IGF-1 SDS

3.1.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

IGF-1 SDS >2 は，本剤の 0.25 mg/kg/週群および 0.48 mg/kg 週群では認められなかった。0.66 mg/kg/週群の 1 例で 5 回認められ，当被験者は Week 14 の前に治験薬の減量に至った。

OLE 期間：

IGF-1 SDS の平均値は，第 III～V 期のすべての時点で 2 未満であった。試験期間中のいずれかの時点で，4 例で IGF-1 SDS >2 が認められたが，いずれも治験薬の減量には至らなかった。

3.1.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

主要評価期間のいずれかの時点で，本剤群 26 例およびジェノトロピン群 3 例で IGF-1 SDS >2 が認められた。IGF-1SDS 値の要約を Table 25 に示す。

本剤群では，14 例で継続的な（2 回連続で）IGF-1 SDS >2 が認められ，そのうち 12 例で治験薬の減量に至った。他の 2 例は Month 9 および Month 12 時点での連続した IGF-1 SDS >2 であったため，主要評価期間には治験薬の減量は行わなかった。

本剤群での IGF-1 SDS >2 の事象を解釈するためモデルにより事後解析した（PMAR-1121-SUPPLEMENT）。IGF-1 SDS >2 の頻度は，実測値では 9.2%，モデル解析では 5.2%であった。モデル解析の結果，IGF-1 SDS >2 の頻度は投与後 72 時間より以前では 16.6%（28/169 検体）であったのに対し，72 時間以降では，5.7%（21/366 検体）であり，投与間隔の後半に試料を採取した場合に IGF-1 SDS >2 の頻度は低下した。

臨床的に重要な IGF-1 値の異常値は，本剤群で 22 例，ジェノトロピン群で 9 例に 1 回以上認められた。

Table 25. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of IGF-1 SDS > 2 - Full Analysis Set

Visit (Time point) Result	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
Visit 4 (Month 1)	107	115	222
IGF-1 SDS <= 2	102 (95.3)	114 (99.1)	216 (97.3)
IGF-1 SDS > 2	5 (4.7)	1 (0.9)	6 (2.7)
Visit 5 (Month 3)	109	113	222
IGF-1 SDS <= 2	101 (92.7)	112 (99.1)	213 (95.9)
IGF-1 SDS > 2	8 (7.3)	1 (0.9)	9 (4.1)
Visit 6 (Month 6)	107	113	220
IGF-1 SDS <= 2	99 (92.5)	112 (99.1)	211 (95.9)
IGF-1 SDS > 2	8 (7.5)	1 (0.9)	9 (4.1)
Visit 7 (Month 9)	108	113	221
IGF-1 SDS <= 2	95 (88.0)	112 (99.1)	207 (93.7)
IGF-1 SDS > 2	13 (12.0)	1 (0.9)	14 (6.3)
Visit 8 (Month 12)	107	110	217
IGF-1 SDS <= 2	93 (86.9)	110 (100.0)	203 (93.5)
IGF-1 SDS > 2	14 (13.1)	0	14 (6.5)

Table 25. Somatrogon Protocol CP-4-006 (C0311009) Summary of IGF-1 SDS > 2 - Full Analysis Set

Visit (Time point) Result	Somatrogon (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
Anytime Post-baseline	109	115	224
IGF-1 > 2 on Consecutive Assessments	14 (12.8)	1 (0.9)	15 (6.7)

Percentages are based on the number of subjects with data at the timepoint.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 15JUN2020 (13:12) Source Data: Table 16.2.6.6 Output File: ./c0311009/C0311009_CSR/adlb_s903 Date of Generation: 18JUN2020 (17:09)
Table 14.2.6.3 is for Pfizer internal use.

OLE 期間：

治験薬の減量に至った被験者は 18 例（8.5%）であった。1 例（ID：040-034）では，治験薬の減量に至った IGF-1 値上昇が軽度の有害事象として報告され，治験薬と関連ありと判断された。1 例（ID：021-010）では，IGF-1 高値に起因する頭痛が認められた。

3.1.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

主要評価期間のいずれかの時点で，本剤群 5 例で IGF-1 SDS >2 が認められた。ジェノトロピン群で IGF-1 SDS >2 は認められなかった。IGF-1 SDS 値の要約を Table 26 に示す。

本剤群では 5 例（22.7%）で IGF-1 SDS >2 が 2 回連続で認められ，治験薬の減量に至った。

Table 26. CP-4-009 Summary of IGF-1 SDS > 2 - Full Analysis Set

Visit (Time point)	Sub-block	Result	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
Baseline			22	22	44
		IGF-1 SDS <= 2	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
Visit 3 (Week 2)	Sub-block 1		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 2		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 3		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 4		5	0	5

Table 26. CP-4-009 Summary of IGF-1 SDS > 2 - Full Analysis Set

Visit (Time point)	Sub-block	Result	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
Visit 3.1 (Week 2)	Sub-block 1		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 2		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	5 (83.3)	0	5 (83.3)
		IGF-1 SDS > 2	1 (16.7)	0	1 (16.7)
	Sub-block 3		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 4		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
Visit 4 (Month 1)			0	22	22
		IGF-1 SDS <= 2	0	22 (100.0)	22 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 1		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 2		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 3		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 4		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
Visit 4.1 (Month 1)	Sub-block 1		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 2		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0

Table 26. CP-4-009 Summary of IGF-1 SDS > 2 - Full Analysis Set

Visit (Time point)	Sub-block	Result	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
	Sub-block 3		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 4		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
Visit 5 (Week 6)	Sub-block 1		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 2		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	4 (66.7)	0	4 (66.7)
		IGF-1 SDS > 2	2 (33.3)	0	2 (33.3)
	Sub-block 3		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 4		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
Visit 5.1 (Week 6)	Sub-block 1		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 2		6	0	6
		IGF-1 SDS <= 2	6 (100.0)	0	6 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 3		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
	Sub-block 4		5	0	5
		IGF-1 SDS <= 2	5 (100.0)	0	5 (100.0)
		IGF-1 SDS > 2	0	0	0
Visit 6 (Month 3)			22	22	44
		IGF-1 SDS <= 2	19 (86.4)	22 (100.0)	41 (93.2)
		IGF-1 SDS > 2	3 (13.6)	0	3 (6.8)
Visit 7 (Month 6)			22	21	43
		IGF-1 SDS <= 2	18 (81.8)	21 (100.0)	39 (90.7)

Table 26. CP-4-009 Summary of IGF-1 SDS > 2 - Full Analysis Set

Visit (Time point)	Sub-block	Result	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
		IGF-1 SDS > 2	4 (18.2)	0	4 (9.3)
Visit 8 (Month 9)			22	21	43
		IGF-1 SDS <= 2	17 (77.3)	21 (100.0)	38 (88.4)
		IGF-1 SDS > 2	5 (22.7)	0	5 (11.6)
Visit 9 (Month 12)			22	21	43
		IGF-1 SDS <= 2	16 (72.7)	21 (100.0)	37 (86.0)
		IGF-1 SDS > 2	6 (27.3)	0	6 (14.0)
Anytime Post-baseline			22	22	44
		IGF-1 > 2 on Consecutive Assessments	5 (22.7)	0	5 (11.4)

Percentages are based on the number of subjects with data at the timepoint.
Anytime Post-baseline : The number of subject who maintained IGF-1 SDS> 2 for two or more consecutive time post baseline to Visit 9 (Month 12).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (11:42) Source Data: Table 16.2.6.6 Output File: ./csr6_ole/C0311010_MAIN_update/adlb_s903 Date of Generation: 15OCT2021 (10:12)
Table 14.2.6.3 is for Pfizer internal use.

OLE 期間：

主要評価期間よりも OLE 期間で 2 回連続での IGF-1>2 が多く認められた。IGF-1 SDS 値の要約を Table 27 に示す。主要評価期間で本剤群であった被験者で 7 例（31.8%），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 2 例（10.0%）に IGF-1 SDS >2 が 2 回連続で認められ，治験薬の減量に至った。

Table 27. CP-4-009 Summary of IGF-1 SDS > 2 - OLE Period - Full Analysis Set

Visit (Time point)	Result	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
Visit 12 (Month 13)		0	20	20
	IGF-1 SDS <= 2	0	13 (65.0)	13 (65.0)
	IGF-1 SDS > 2	0	7 (35.0)	7 (35.0)
Visit 14 (Month 15)		22	20	42
	IGF-1 SDS <= 2	14 (63.6)	14 (70.0)	28 (66.7)
	IGF-1 SDS > 2	8 (36.4)	6 (30.0)	14 (33.3)
Visit 15 (Month 18)		22	20	42
	IGF-1 SDS <= 2	13 (59.1)	14 (70.0)	27 (64.3)
	IGF-1 SDS > 2	9 (40.9)	6 (30.0)	15 (35.7)
Visit 16 (Month 21)		22	20	42
	IGF-1 SDS <= 2	12 (54.5)	15 (75.0)	27 (64.3)
	IGF-1 SDS > 2	10 (45.5)	5 (25.0)	15 (35.7)
Visit 17 (Month 24)		22	19	41
	IGF-1 SDS <= 2	16 (72.7)	12 (63.2)	28 (68.3)

Table 27. CP-4-009 Summary of IGF-1 SDS > 2 - OLE Period - Full Analysis Set

Visit (Time point)	Result	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
Anytime Post-OLE baseline	IGF-1 SDS > 2	6 (27.3) 22	7 (36.8) 20	13 (31.7) 42
	IGF-1 > 2 on Consecutive Assessments	8 (36.4)	7 (35.0)	15 (35.7)

Percentages are based on the number of subjects with data at the timepoint.
Anytime Post-OLE baseline : The number of subject who maintained IGF-1 SDS> 2 for two or more consecutive time post OLE baseline.
Cut-off date for CP-4-009 (C0311010) OLE: 22 Mar 2021.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24MAY2021 (11:42) Source Data: Table 16.2.6.6.s1 Output File: ./csr6 ole/C0311010 OLE/adlb s903 o Date of Generation: 25MAY2021 (10:27)
Table 14.2.6.3.s1 is for Pfizer internal use.

3.2. 血液学的検査

3.2.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

血液学的検査の平均値の大部分は，好酸球数およびリンパ球数を除き，正常値であった。これらの値はスクリーニング時も高かった。rhGH に関する臨床研究にて，小児では rhGH がリンパ球数および白血球数を低下させることが認められているが，好酸球数に対する影響はこれまで報告されていない[1]。

8 例（本剤群：7 例，ジェノトロピン群 1 例）で軽度の貧血が認められ，本剤群の 4 例は治験薬と関連があるかもしれないまたはおそらく関連ありと判断された。その他の貧血は一過性であった。

13 例で好酸球数の絶対値および相対値の異常が認められた。本剤群の 11 例（26.2%）では好酸球数の絶対値が基準値を超えていた。また基準値を超える好酸球数は 24 例で認められ，本剤群で 57.1%，ジェノトロピン群で 54.5%に認められた。

治験薬投与期間中に好酸球数が基準値を超えた被験者の多くは，スクリーニングおよびベースライン来院時にも基準値を超えていた。好酸球数の基準値外への変動の多くは一過性であった。

全体として，好酸球の絶対値および相対値が上昇した。好酸球の絶対値増加では用量依存の可能性が認められたが，基準値外への変動の多くは一過性であり，その後の来院時に正常値に戻った。好酸球の相対値の持続的な増加はなく，用量依存は認められなかった。これらの基準値からの逸脱は，いずれも臨床的に重要とは判断されなかった。軽度の好酸球増加症は GHD の症状として知られている。リンパ球の絶対値はすべての被験者で正常値であったが，リンパ球の相対値については少数の被験者で基準値外の結果も認められ，多くは基準値の 28%～48%を上回っていた。本剤の 0.25 mg/kg/週群で 8 例（61.5%），0.48 mg/kg 週群で 12 例（80.0%），0.66 mg/kg/週群で 11 例（78.6%）が基準値を超えており，そのうち 0.25 mg/kg/週群 4 例，

0.48 mg/kg 週群 5 例，0.66 mg/kg/週群 5 例では，治療前も高値であった。ジェノトロピン群では 10 例（90.9%）が基準値を超えており，このうち 5 例は治療前も高値であった。基準値外への変動の多くは一過性であり，その後の来院時に正常値に戻った。

OLE 期間：

血液学的検査結果は主要評価期間での結果と同様であり，第 III～V 期をとおして白血球，リンパ球，赤血球およびヘモグロビンの平均値はほぼ一定であり，正常値であった。

3.2.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

血液学的パラメータの臨床検査値は，両投与群で類似していた。

血液学的検査パラメータが正常値から基準値外に変動した被験者は少なかった。Month 12 で好酸球が正常値から高値に変動した被験者は，本剤群（20 例，29.4%）の方がジェノトロピン群（9 例，12.2%）より多かった。Month 12 時で好酸球／白血球が正常値から高値へ変動した被験者は，本剤群（24 例，33.3%）の方がジェノトロピン群（18 例，23.1%）よりも多かった。

本剤群の 7 例に臨床的に重要な血液学的検査異常が 1 件以上認められた。そのうち 4 例に軽度から中等度の貧血が 1 件以上認められた。いずれも治験薬と関連はなく，治験薬の減量には至らなかった。1 例は Month 1 で好酸球増加が認められ，約 330 日間持続した。本事象は軽度であり，治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断された。本事象は治験薬の減量には至らなかった。1 例は Month 1 で好酸球数および白血球数の高値，赤血球数およびヘマトクリット値の低値が認められたが，有害事象としては報告されなかった。1 例は赤血球ヘモグロビン濃度（スクリーニング，ベースライン，Month 1），赤血球ヘモグロビン量および赤血球容積（スクリーニング，ベースライン，Month 1 および Month 3）ヘモグロビン（スクリーニング，ベースラインおよび Month 1）の低値および赤血球数（スクリーニング）の高値が認められたが，有害事象としては報告されなかった。

ジェノトロピン群の 11 例に臨床的に重要な血液学的検査値異常が 1 件以上認められた。そのうち 6 例に軽度の貧血が 1 件以上認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された。その他の事象もすべて軽度で，治験薬と関連なしと判断された。1 例は Month 6 でヘモグロビン，白血球，単球および血小板の低値が認められ，軽度の貧血，白血球減少症および単球減少症が 7 日間持続し，治験薬と関連があるかもしれないと判断された。また当被験者には重度の血小板減少症も認められた。これらの事象はいずれも治験薬の減量には至らなかった。1 例は Month 3 および Month 6 で血小板数の値が低く，Month 3 で軽度の血小板減少症が認められ，189 日間持続した。本事象は治験薬の減量には至らず，治験薬と関連あるかもしれないと判断された。1 例は，Day 12 に軽度の血小板減少症が認められ 91 日間持続した。本事象は治験薬の減量には至らず，治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断された。さらに当被験者では，Day 12 および Day 33 に血小板数減少が認められた。1 例は軽度の好酸球数増加が認められ，治験薬と関連なしと判断された。1 例はスクリーニング時に好酸球の高値，好中球の低値が認められた。

OLE 期間：

主要評価期間でいずれの投与群であった被験者でも，ヘモグロビン平均値が経時的に上昇した。ヘマトクリット，赤血球，白血球，好中球，好酸球については，わずかな変動があったが一定していた。血小板数は Month 12 で減少した。

3.2.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

血液学的検査パラメータが正常値から基準値外に変動した被験者は少なかった。Month 12 でリンパ球数およびリンパ球／白血球数が正常値から基準値外に変動した被験者は，本剤群で 3 例（18.8%），ジェノトロピン群で 2 例（11.8%）であった。Month 12 での好中球数および好中球／白血球数が正常値から低値へ変動した被験者数は，本剤群［好中球数 5 例（26.3%），好中球／白血球数 5 例（26.3%）］の方がジェノトロピン群［好中球数 1 例（5.9%），好中球／白血球数 1 例（5.9%）よりも多かった。

臨床的に重要な血液学的検査パラメータの異常は認められなかった。

OLE 期間：

主要評価期間と同様に，血液学的検査パラメータの正常値から基準値外への変動は主要評価期間でいずれの投与群であった被験者でも少なく，臨床的に重要な血液学的検査パラメータの異常は認められなかった。

3.3. 生化学検査

3.3.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

血液生化学検査の平均値のほとんどは正常値であり，臨床的に重要な変動は認められなかった。

OLE 期間：

血液生化学検査の結果は，主要評価期間での結果と同様であった。

3.3.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

生化学的検査値が正常値から基準値外に変動した被験者の割合は両投与群間でおおむね同程度であったが，リン酸塩に関しては，Month 6，9 および 12 で正常値から高値への変動が認められた被験者は，本剤群の方がジェノトロピン群よりも多かった。正常値から高値への変動が認められた被験者の割合は，Month 6 で本剤群 17.6%（19 例），ジェノトロピン群 7.0%（8 例），Month 9 で本剤群 18.5%（20 例），ジェノトロピン群 11.4%（13 例），Month 12 で本剤群 13.9%（15 例），ジェノトロピン群 10.5%（12 例）であった。

本剤群の 25 例に臨床的に重要な生化学検査異常が 1 件以上認められた。22 例に 1 回以上の基準値外の IGF-1 値が認められた。治験依頼者の医学的専門家と協議した結果，基準値外の IGF-1 値については徴候または症状を伴う場合を除き，有害事象として報告する必要はないと判断された。1 例に Month 1 でアルブミン高値およびカルシウム高値が認められた。アルブミンはベースライン時に正常値であったが，Month （50 g/L），Month 6（53 g/L），Month 9（48 g/L）に高値であった。カルシウム値もスクリーニング時に正常値であったが，Month 1（2.64 mmol/L），Month 6（2.63 mmol/L），Month 9（2.59 mmol/L）に高値であった。これらは有害事象としては報告されなかった。3 例にスクリーニング時でコルチゾール低値が認められた。IGF-1 SDS >2，コルチゾール値の変化に関する詳細は 3.1 項に示した。

ジェノトロピン群の 24 例に臨床的に重要な生化学検査異常が 1 件以上認められた。9 例に基準値外の IGF-1 値が 1 件以上認められた。6 例に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 件以上認められ，そのうち 1 例は軽度の血中乳酸脱水素酵素増加も発現したが，治験薬と関連なしと判断され，別の 1 例には高クレアチニン血症の病歴があった。これら 6 例の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は軽度から中等度であり，2 例は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。7 例にコルチゾール低値が認められた。1 例に軽度の肝酵素上昇が認められ，治験薬と関連なしと判断された。1 例に軽度の血中アルカリホスファターゼ増加が認められ，治験薬との関連は否定できないと判断された。1 例は Month 9 で ALT 値が上昇したが，有害事象としては報告されなかった。

いずれの投与群でも，Hy's law の基準に合致する被験者は認められなかった。ジェノトロピン群の 2 例で，Temple's Corollary の基準に合致する軽度の ALT 増加が認められ，治験薬と関連なしと判断された。

OLE 期間：

血液生化学的検査の結果は主要評価期間での結果と同様であった。

1 例は肝機能検査値が上昇し，軽度の E 型肝炎が認められた。1 例は Month 6 で血清カルシウム濃度上昇が認められた。

主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例は，主要評価期間の開始時に 600 を超える LDH の上昇が認められ高値が持続し，OLE 期間開始時に有害事象として報告された。1 例は Month 1 で ALT および AST が基準値上限の 3 倍を超えたが，Month 3 までに正常値に戻った。当被験者では Temple's Corollary の基準に合致する ALT 増加および AST 増加が認められた。1 例は軽度の ALT 増加が認められたが持続期間は約 3 ヵ月で治験薬の減量には至らず，治験薬とおそらく関連なしと判断された。

3.3.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

生化学的検査値が正常値から基準値外に変動した被験者の割合は少なく，両投与群間でおおむね同程度であった。臨床的に重要な生化学的検査パラメータの異常は認められなかった。

OLE 期間：

主要評価期間と同様に，生化学的検査値の正常値から基準値外への変動は主要評価期間でいずれの投与群であった被験者でも少なく，臨床的に重要な生化学的検査パラメータの異常は認められなかった。

3.4. 脂質プロファイル

3.4.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

ベースラインの平均総コレステロール値および平均 LDL コレステロール値は正常値より高かった。Month 12 で，平均総コレステロール値は本剤の 0.25 mg/kg/週群，0.48 mg/kg 週群，0.66 mg/kg/週群でそれぞれ 4.46 mmol/L，4.06 mmol/L および 4.11 mmol/L で維持されており，ジェノトロピン群では 4.56 mmol/L に維持されていた。

ベースラインの平均 LDL コレステロール値は，本剤の 0.25 mg/kg/週群，0.48 mg/kg 週群，0.66 mg/kg/週群でそれぞれ 2.82 mmol/L，2.84 mmol/L および 2.54 mmol/L，ジェノトロピン群で 2.89 mmol/L であり，Month 12 では本剤でそれぞれ 2.72 mmol/L，2.54 mmol/L および 2.48 mmol/L とわずかに低下し，ジェノトロピン群では 2.89 mmol/L で維持された。

リポタンパク A の平均値（基準値：0～30 mg/dL）は，本剤 0.48 mg/kg 週群でベースライン時には正常値（24.71 mg/dL）であったものの他の本剤群よりも高く，Month 6（46.27 mg/dL）および Month 12（45.9 mg/dL）で正常値よりも高かった。

OLE 期間：

脂質パラメータに関する検査の結果は，主要評価期間での結果と同様であった。

3.4.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

脂質パラメータ（コレステロール，トリグリセリド，遊離脂肪酸，HDL コレステロール，LDL コレステロール）の変動は全般的に小さく，両投与群間で同様であった。

脂質パラメータが正常値から基準値外に変動した被験者の割合は両投与群間でおおむね同程度であったが，遊離脂肪酸に関しては，Month 3，6，9 で正常値から高値に変動した被験者は，本剤群よりもジェノトロピン群の方が多かった。

本剤群の 5 例に 7 件の臨床的に重要な脂質パラメータの異常が認められた。1 例に血中トリグリセリド増加および遊離脂肪酸増加，1 例に高トリグリセリド血症，1 例に低比重リポ蛋白増加および血中コレステロール増加が認められた。いずれの事象も軽度で，治験薬と関連なしと判断された。

臨床的に重要な脂質パラメータの変動として，1 例に Month 3 で HDL コレステロール高値，1 例に Month 9 で LDL コレステロール低値が認められたが，いずれも有害事象としては報告されなかった。

ジェノトロピン群では，臨床的に重要な脂質パラメータの異常は認められなかった。

OLE 期間：

脂質パラメータに関する検査結果は，主要評価期間での結果と同様であった。主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者 1 例は，主要評価期間の開始時に 600 を超える LDH の上昇が認められ高値が持続し，OLE 期間開始時に有害事象として報告された。

3.4.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

脂質パラメータが正常値から基準値外に変動した被験者は少なく両投与群間でおおむね同程度であったが，中性脂肪に関しては Month 12 で正常値から低値への変動がジェノトロピン群で 3 例（14.3%）に認められ，本剤群では認められなかった。

OLE 期間：

主要評価期間と同様に，脂質パラメータの正常値から基準値外への変動は主要評価期間でいずれの投与群であった被験者でも少なく，臨床的に重要な脂質パラメータの異常は認められなかった。

3.5. 尿検査

3.5.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

尿検査パラメータに臨床的に重要な変動は認められなかった。

OLE 期間：

主要評価期間と同様に，尿検査パラメータに臨床的に重要な変動は認められなかった。

3.5.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

尿検査では，正常値から低値に変動はいずれの投与群でも認められず，正常値から高値への変動は少なく両投与群で同程度であった。

本剤群 2 例に臨床的に重要な尿検査パラメータの異常が 1 件以上認められた。1 例に尿中白血球陽性および尿中白血球高値の細菌検査陽性が認められた。当被験者は尿中細菌検査も陽性であった。いずれの事象も中等度であり，治験薬と関連なしと判断された。1 例は，スクリーニング時の尿糖が 3+であったが，その後はすべて陰性であった。

ジェノトロピン群の 2 例に臨床的に重要な尿検査パラメータの異常が 1 件以上認められた。1 例にスクリーニング時および Month 1 で尿中白血球が認められ，Month 3 で高値であったが Month 9 では正常値に戻った。白血球エステラーゼはスクリーニング時，Month 1 および Month 3 で 3+であったが，Month 6，9，12 では陰性であった。また，スクリーニング時に尿中赤血球高値が認められた。当被験者は尿路感染の病歴があり（CSR CP-4-006 Table 16.2.4.3.1），重篤な有害事象として重度の尿管結石症が認められたが，治験薬との因果関係は否定された。1 例は，スクリーニング時にケトン体が 1+であり，血糖減少が認められた。

OLE 期間：

ほとんどの尿検査値が正常値であり，臨床的に重要な変動は認められなかった。

3.5.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

尿検査パラメータに臨床的に重要な異常は認められなかった。

OLE 期間：

主要評価期間と同様に，尿検査パラメータに臨床的に重要な異常は認められなかった。

4. 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

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変動は認められず，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。

4.1. CP-4-004 試験

主要評価期間：

バイタルサインの平均値はすべて正常値であり，ベースラインからの臨床的に重要な変動は認められなかった。

心電図パラメータに関して，スクリーニング時および Month 12 で臨床的に重要な異常所見は認められなかった。本剤群では 42 例のうち 23 例（54.8%）にスクリーニング時の異常所見が認められ，19 例（45.2%）に Month 12 時の異常所見が認められたが，いずれも臨床的に重要ではないと判断された。ジェノトロピン群では 11 例のうち中 7 例（63.6%）にスクリーニング時の異常所見が認められ，Month 12 で測定を実施した 10 例中 6 例（60.0%）で異常が認められたが，いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

6 件の新たな臨床的に重要な身体的所見が認められたが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。本剤 0.25 mg/kg 週群では，1 例に Week 10 および Week 14 時点で臨床的に重要な軽度の眼炎症および眼瞼浮腫，Week 18 時点で軽度の点状出血が認められたが，いずれも治験薬と関連なしと評価された。また 1 例に Week 26 時点で臨床的に重要な軽度の気管支炎が認められた。さらに 1 例では Week 18 および Week 26 時点で軽度の蕁麻疹が認められたが，治験薬と関連なしと判断され，有害事象としては報告されなかった。

OLE 期間：

バイタルサインおよび心電図パラメータに関してベースラインからの臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床的に重要な身体的所見の異常は認められなかった。

4.2. CP-4-006 試験

主要評価期間：

バイタルサインの変動は本剤群とジェノトロピン群で同程度であった。心電図パラメータ（HR，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，RR 間隔，QTc 間隔および QTcF 間隔）のベースライン値およびベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった。4 例（本剤投与群 2 例，ジェノトロピン投与群 2 例）で Month 6 に 450 msec を超える QTcF 間隔が認められた。本剤群では，1 例でベースラインの QTcF 間隔が 480 msec であったが Month 6 で 462 msec に減少し，別の 1 例では Month 6 で 452 msec の QTcF 間隔が認められた。ジェノトロピン群では，1 例で Month 6 での QTcF 間隔が 454 msec であり，別の 1 例では Month 6 での QTcF 間隔が 550 msec であった。これら 4 例の QTc 間隔はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

バイタルサインおよび心電図に関して，いずれの投与群でも正常値から基準値外への変動は認められず，臨床的に重要な変動は認められなかった。

また，いずれの投与群でも身体的所見に一貫したパターンは認められなかった。

OLE 期間：

バイタルサイン異常の傾向は認められず，主要評価期間での結果と同様の傾向であった。また，臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。心電図パラメータのベースラインの平均値およびベースラインからの平均変化量はすべての被験者で同程度であった。臨床的に重要な身体的所見の異常は認められなかった。

4.3. CP-4-009 試験

主要評価期間：

バイタルサインの変化は両投与群で同程度であった。両投与群とも心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。また，身体的所見に一貫したパターンは認められなかった。

OLE 期間：

バイタルサインおよび心電図パラメータの変化は両投与群で同程度であり，異常の傾向は認められず，主要評価期間での結果と同様であった。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

CP-4-006 試験の人口統計学的特性（ベースラインの年齢，性別，人種，地理的地域，スクリーニング時の GH 頂値）に基づく内因性要因および部分集団解析について示す（CSR CP-4-006 Table 9）。各部分集団で，曝露パラメータ，スクリーニング時の GH 頂値，すべての有害事象および AESI について解析した。

5.1.1. ベースラインの年齢

本剤群およびジェノトロピン群のいずれも，安全性に対する年齢の影響は認められなかった。

年齢区分ごとの被験者数を示す。

Subpopulation	Definition	Somatrogon N (%)	Genotropin N (%)
Baseline age	>3 to ≤7 years	43 (39.4%)	47 (40.9%)
	>7 years	66 (60.6%)	68 (59.1%)

被験者の多く（59.8%）が 7 歳以上（平均年齢 7.7 歳，範囲：3.01～11.96）であった。曝露期間の中央値は両集団ともに同程度であった。スクリーニング時の GH 頂値の平均値に両集団で意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.1.6.1.1a，14.1.2.2.1a）。

年齢区分での両集団で，有害事象および AESI の発現頻度にほとんど差は認められなかった（SCS Table 14.3.1.1.1a，14.3.1.2.1.1a，14.3.1.16.1.1a）。

5.1.2. 性別

本剤群およびジェノトロピン群のいずれも，安全性に対する性別の影響は認められなかった。

性別での被験者数を示す。被験者の多くが男児（71.9%）であった。

Subpopulation	Definition	Somatrogon N (%)	Genotropin N (%)
Sex	Male	82 (75.2%)	79 (68.7%)
	Female	27 (24.8%)	36 (31.3%)

曝露期間の中央値は男女とも同程度であり，GH 頂値の平均値に男女間で差は認められなかった（SCS Table 14.1.6.1.2a，14.1.2.2.2a）。

性別で，有害事象および AESI の発現頻度にほとんど差は認められなかったが，注射部位疼痛の発現頻度は，男児（34.8%）の方が女児（25.4%）よりも高かった（SCS Table 14.3.1.1.2a，14.3.1.2.1.2a，14.3.1.16.1.2.a）。

5.1.3. 人種

人種ごとの被験者数を示す。黒人とその他の人種の被験者数が少なく，本項では白人とアジア人の比較を示した。

Subpopulation	Definition	Somatrogon N (%)	Genotropin N (%)
Race:	White	81 (74.3%)	86 (74.8%)
	Black	0 (0.0%)	2 (1.7%)
	Asian	24 (22.0%)	21 (18.3%)
	Other	4 (3.7%)	6 (5.2)

曝露期間の中央値は，白人とアジア人で同程度（約 1 年）であった。GH 頂値の平均値に，白人とアジア人で意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.1.6.1.4a，14.1.2.2.4a）。

白人とアジア人で，有害事象および AESI の発現頻度にほとんど差は認められなかったが，ジェノトロピン群の注射部位疼痛の発現頻度は，白人（30.2%）の方がアジア人（4.8%）よりも高かった。

本剤群およびジェノトロピン群のいずれも，安全性に対する人種の影響は認められなかった（SCS Table 14.3.1.1.4a，14.3.1.2.1.4a，14.3.1.16.1.4a）。

5.1.4. スクリーニング時の GH 頂値

スクリーニング時の GH 頂値ごとの被験者数を示す（CSR CP-4-006 Table 10）。

Subpopulation	Definition	Somatrogon N (%)	Genotropin N (%)
Baseline disease severity (Peak GH Levels at Screening)	≤3 ng/mL	22 (20.2%)	21 (18.3%)
	>3 to ≤7 ng/mL	53 (48.6%)	56 (48.7%)
	>7 to <10 ng/mL	34 (31.2%)	38 (33.0%)

曝露期間の中央値は両集団とも同程度（約 1 年）であった。

両集団で，有害事象および AESI の発現頻度にほとんど差は認められなかったが，ジェノトロピン群での注射部位疼痛の発現頻度は GH 頂値によりばらつきが認められた（SCS Table 14.1.6.1.6a，14.3.1.1.6a，14.3.1.2.1.6a，14.3.1.16.1.6a）。

5.2. 外因性要因

地理的地域：

地域ごとの各投与群の被験者数を示す。地域 3：アジア太平洋および 4：ラテンアメリカの被験者数が少ないため，地域 1：米国・カナダ，2：欧州および 5：中央アジアの比較について示した。

Subpopulation	Definition	Somatrogon N (%)	Genotropin N (%)
Geographical regions	Region 1: US and Canada	20 (18.3%)	27 (23.5%)
	Region 2: Europe (Bulgaria, Greece, Poland, Spain, UK, Belarus, Turkey, Israel)	31 (28.4%)	35 (30.4%)
	Region 3: Asia-Pacific (Australia, New Zealand, Korea, Taiwan)	13 (11.9%)	9 (7.8%)
	Region 4: Latin America (Argentina, Columbia, Mexico)	7 (6.4%)	6 (5.2%)
	Region 5: Central Asia (Russia, India, Ukraine, Georgia)	38 (34.9%)	38 (33.0)

曝露期間の中央値（約 1 年）は地域間で同程度であった。

民族間で，有害事象および AESI の発現頻度にほとんど差は認められなかった。しかし注射部位疼痛の発現頻度には若干の差が認められ，中央アジア（11.8%）は他の地域（米国・カナダ：48.9%，欧州：42.4%，アジア太平洋：31.8%，ラテンアメリカ：38.5%）に比べて発現頻度が低く，本剤群では，米国・カナダは他地域と比較して本剤群での発現頻度が高かった（SCS Table 14.1.6.1.5a，14.3.1.1.5a，14.3.1.2.1.5a，14.3.1.16.1.5a）。

5.3. 薬物相互作用

文献データは少ないものの，rhGH 投与により成人 GHD 患者の CYP450 介在アンチピリンクリアランスを増加させることが知られている[2]。

ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験では，MOD-4023 は CYP1A2 または CYP2B6 の誘導を引き起こさないが，CYP3A4 の弱い誘導剤であると考えられた（M2.7.2.7 項および M2.7.2.3 項）。

MOD-4023 が 11βHSD-1 の活性に及ぼす影響を評価する試験は実施されていないが，GH の連日投与により 11βHSD-1 が阻害されるため，コルチゾール濃度が低下し，中枢性副腎機能低下症の顕在化または外因性グルココルチコイド療法の効果が低下する可能性がある[3,4]。

インスリン活性に対する GH の影響は複雑であるが，一般的にはインスリンと拮抗する[5]。インスリンまたは経口血糖降下薬でコントロールされている 1 型または 2 型糖尿病患者を対象とした MOD-4023 の血糖コントロール効果を評価する試験は実施されていない。

薬物相互作用を直接検討する MOD-4023 の臨床試験は実施されていない。CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験では，薬物相互作用に関連する有害事象は報告されなかった。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊娠：

動物を用いた生殖発生毒性試験では，胎児に有害な影響は認められていない。しかし，妊婦を対象とした適切かつ十分な対照比較試験は実施されていない。妊婦を対象とした MOD-4023 の試験は実施されていない。

授乳：

MOD-4023 の乳汁移行試験は実施されていないため，本剤がヒト乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

5.5. 過量投与

0.66 mg/kg/週を超える本剤の単回投与は検討されていない。

GH 製剤の連日投与の使用経験に基づくと，短期間の過量投与は最初に低血糖を引き起こし，その後に高血糖に至る可能性がある。長期過量投与により，成長ホルモン過剰の影響である巨人症，先端巨大症の徴候および症状が発現する可能性がある。

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験では，本剤の過量投与に関連する有害事象は報告されなかった。CP-4-004 試験では，本剤 0.25 mg/kg/週群 1 例で偶発的過量投与（詳細不明）が有害事象として報告された。本事象は軽度であり，治験薬との因果関係は否定された。

5.6. 薬物乱用

本剤の不適切な使用，乱用，依存は報告されていない。

本剤は，糖質および脂質の代謝，骨格筋および骨の成長などの代謝および同化作用を調節するため，身体組成を増強し運動能力を改善する目的で不正使用される可能性がある。

ソマトロピンを含有する hGH を連日投与する適応外使用は，hGH レベルの低下および加齢に伴う身体機能の低下の回復を目的として成人高齢者で実施されており，また体脂肪の減少，骨格筋量の増加および運動能力の改善を目的として運動選手にも実施されている[6]。

薬物乱用または依存に関連する有害事象は認められなかった。

5.7. 離脱症状および反跳現象

CP-4-004 試験，CP-4-006 試験および CP-4-009 試験では，離脱症状または反跳現象に関連した有害事象は報告されなかった。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

感覚障害，協調運動障害，または車の運転能力や機械の操作能力の低下を引き起こす可能性がある，もしくは精神機能を損なう可能性があるその他の要因の報告はなかった。

6. 市販後データ

本剤の市販後データはない。

7. 付録

重篤な有害事象一覧（いずれの試験も死亡例はなし）

- CP-4-004 試験の重篤な有害事象一覧は CSR CP-4-004 OLE Listing 16.2.7.2 参照
- CP-4-006 試験の重篤な有害事象一覧は CSR CP-4-006 Table 16.2.7.2 参照
- CP-4-009 試験の重篤な有害事象一覧は CSR CP-4-009 Table 14.3.2.2，CSR CP-4-009 OLE Table 14.3.2.2.s1 参照

8. 参考文献

[1] Rekers-Mombarg L.T., Rijkers G.T, Massa G.G, et al. Immunologic Studies in Children with Idiopathic Short Stature before and during Growth Hormone Therapy. Horm Res 1995;44:203-7.

[2] Cheung NW, Liddle C, Coverdale S, et al. Growth hormone treatment increases cytochrome P450-mediated antipyrine clearance in man. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1999–2001.

[3] Weaver JU, Thaventhiran L, Noonan K, et al. The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;41(5):639-48.

[4] Swords FM, Carroll PV, Kisalu J, et al. The effects of growth hormone deficiency and replacement on glucocorticoid exposure in hypopituitary patients on cortisone acetate hydrocortisone replacement. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;59(5):613-20.

[5] Yuen KC, Chong LE, Riddle MC. Influence of glucocorticoids and growth hormone on insulin sensitivity in humans. Diabet Med 2013;30(6):651-63.

[6] Brennan BP, Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Human growth hormone abuse in male weightlifters. The American Journal on Addictions. 2011; 20 (1): 9–13.

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

090177e195b15f72\Approved\Approved On: 16-Dec-2020 02:46 (GMT)

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

2.7.1 参考文献の項参照

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2 参考文献の項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3 参考文献の項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4 参考文献の項参照

090177e195b15f72\Approved\Approved On: 16-Dec-2020 02:46 (GMT)

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 1 相試験（参考）	CP-4-011（米国）	ディスポーザル・プレフィルドペン（PEN）と単回投与バイアル（VIAL）の生物学的同等性，安全性，忍容性，インスリン様成長因子-1（IGF-1）および IGF-1 結合タンパク質 3（IGFBP-3）濃度	非盲検，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー	MOD-4023：PEN MOD-4023：VIAL PEN および VIAL 製剤にてそれぞれ 12 mg を単回皮下投与	49 例 PEN：48 例 VIAL：46 例	健康成人男性被験者	単回	完了 最終報告書 5.3.1.2.1
第 1 相試験（参考）	CP-4-001（イスラエル）	安全性，忍容性，薬物動態（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	MOD-4023 プラセボ 単回皮下投与	24 例 MOD-4023（4 mg）：6 例 MOD-4023（7 mg）：6 例 MOD-4023（21 mg）：6 例 プラセボ：6 例	健康成人男性被験者	単回	完了 最終報告書 5.3.3.1.1
第 1 相試験（評価）	CP-4-007（米国）	日本人と外国人を対象とした，安全性，忍容性，免疫原性，PK，IGF-1 および IGFBP-3 濃度	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	MOD-4023 プラセボ 単回皮下投与	42 例 MOD-4023（2.5 mg）：日本人 6 例，白人 6 例 MOD-4023（7.5 mg）：日本人 6 例，白人 6 例 MOD-4023（15 mg）：日本人 6 例，白人 6 例 プラセボ：各用量に日本人 1 例，白人 1 例（合計：日本人 3 例，白人 3 例）	健康成人男性被験者（日本人被験者 21 例）	単回	完了 最終報告書 5.3.3.1.2

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 3 相試験（評価）	CP-4-006/(C0311009)（スペイン，ドイツ，オーストラリア，オーストリア，フランス，ジョージア，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，韓国，ポーランド，ルーマニア，ロシア，スロバキア，台湾，ウクライナ，セルビア，米国）	有効性，安全性，忍容性	非盲検，無作為化，実薬対照，並行群間，多施設共同	MOD-4023 週 1 回皮下投与 ジェノトロピン連日皮下投与	主要評価期間：224 例 MOD-4023：109 例 ジェノトロピン：115 例 長期継続投与期間：212 例（すべて MOD-4023）	小児成長ホルモン分泌不全性低身長症（pGHD）患者	主要評価期間は 12 ヵ月で完了，長期継続投与は承認まで継続中	主要評価期間完了 長期継続投与継続中 主要評価期間の最終報告書 5.3.5.1.1
第 3 相試験（評価）	CP-4-009/(C0311010)（日本）	有効性，安全性，忍容性，PK，薬力学（PD）	非盲検，無作為化，実薬対照，並行群間，多施設共同	MOD-4023 週 1 回皮下投与 ジェノトロピン連日皮下投与	主要評価期間：44 例 MOD-4023：22 例 ジェノトロピン：22 例 長期継続投与期間：42 例（すべて MOD-4023）	pGHD 患者（日本人）	主要評価期間は 12 ヵ月で完了，長期継続投与は承認まで継続中	主要評価期間完了 長期継続投与継続中 主要評価期間の最終報告書 5.3.5.1.2 長期継続投与の報告書 5.3.5.1.3

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 2 相試験（評価）	CP-4-004（ウクライナ，ロシア，ハンガリー，ベラルーシ，ギリシャ，ブルガリア，米国）	安全性，有効性，忍容性，PK，PD，至適用量の選択	非盲検，実薬対照，多施設共同	MOD-4023 週 1 回皮下投与 ジェノトロピン連日皮下投与	主要評価期間：53 例 MOD-4023 群 コホート 1（0.25 mg/kg/週）：13 例 コホート 2（0.48 mg/kg/週）：15 例 コホート 3（0.66 mg/kg/週）：14 例 ジェノトロピン群（0.034 mg/kg/日）：11 例 長期継続投与期間：48 例（すべて MOD-4023）	pGHD 患者	主要評価期間は 12 ヵ月で完了，長期継続投与は承認まで継続中	主要評価期間完了 長期継続投与継続中 主要評価期間の最終報告書 5.3.5.2.1 長期継続投与の報告書 5.3.5.2.2
第 2 相試験（参考）	CP-4-003（スロバキア，チェコ，ハンガリー，セルビア，スロベニア，イスラエル）	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，無作為化，実薬対照，並行群間，多施設共同	MOD-4023 遺伝子組換えヒト成長ホルモン（r-hGH） ステージ I 第 I 期：r-hGH 第 II 期：MOD-4023 第 III 期：r-hGH ステージ II 第 I 期：MOD-4023 第 II 期：無治療 コホート 1，1A，2，3：週 1 回皮下投与 コホート 4，4A：隔週皮下投与	54 例 コホート 1：3 例 コホート 2：13 例 コホート 3：13 例 コホート 4：6 例 コホート 1A：13 例 コホート 4A：6 例	成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者	最長 14 カ月	完了 最終報告書 5.3.5.4.1

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬投与方法投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況報告書の種類報告書添付場所
第 3 相試験（参考）	CP-4-005（スペイン，ドイツ，オーストラリア，オーストリア，フランス，ジョージア，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，韓国，ポーランド，ルーマニア，ロシア，スロベキア，台湾，ウクライナ，セルビア，米国）	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	MOD-4023 プラセボ 週 1 回皮下投与	投与期 1：198 例 MOD-4023：133 例 プラセボ：65 例 投与期 2：198 例（すべて MOD-4023） 投与期 3：161 例（すべて MOD-4023）	AGHD 患者	投与期 1：26 週間 投与期 2（非盲検）：26 週間 投与期 3：長期非盲検延長	完了 最終報告書 5.3.5.4.2
第 3 相試験（参考）	C0311002（ブルガリア，チェコ，スロバキア，英国，米国）	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	MOD-4023 週 1 回皮下投与 ジェノトロピン 連日皮下投与	87 例 ジェノトロピン～MOD-4023（Sequence 1）：43 例 MOD-4023～ジェノトロピン（Sequence 2）：44 例	pGHD 患者	24 週間	完了 最終報告書 5.3.5.4.7

1. CP-4-011 試験

治験の標題：長時間作用型ヒト成長ホルモン（hGH）製剤（MOD-4023）の異なる 2 製剤間の生物学的同等性を評価する第 1 相，無作為化，クロスオーバー試験

1.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 1 月 18 日～2019 年 4 月 19 日

開発段階：第 1 相

1.1.1. 目的

主要目的

- 健康成人男性を対象に複数回投与可能な使い捨てプレフィルドペン型注入器（PEN）（試験製剤）と注射針とシリンジを使用する単回投与バイアル（VIAL）（標準製剤）を用いて同用量の MOD-4023 を同一被験者に皮下投与したときの生物学的同等性を評価する。

副次目的

- PEN を用いて MOD-4023 を単回投与したときの安全性および忍容性を評価する。
- VIAL および PEN を用いて MOD-4023 を皮下投与したときの薬力学（PD）反応［インスリン様成長因子-1（IGF-1）および IGF-1 結合タンパク質 3（IGFBP-3）濃度］を評価する。

1.1.2. 治験デザイン

本試験は，健康成人男性を対象とした，第 1 相，単施設，非盲検，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー（VIAL-PEN 群または PEN-VIAL 群）試験であった。

スクリーニング時（Day -28～Day -1）に適格と判断された被験者を，Day 0 に MOD-4023 の 2 製剤（PEN または VIAL）いずれかに 1：1 の割合で無作為割り付けし，皮下投与した。その後 10 日間，採血および試験手順にしたがって被験者の状態を評価した（投与期 1）。Day 14 に被験者を再度来院させ，MOD-4023 の 2 製剤のうち前回投与しなかった方の製剤を投与した。その後，試験完了まで 16 日間，同様に評価した（投与期 2）。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18 歳以上 55 歳以下の健康成人男性

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 1-1 に示す。

Table 1-1. 治験薬およびロット番号（CP-4-011）

Product Name	**MOD-4023 PEN**	**MOD-4023 VIAL**
Supplier	OPKO Biologics, Ltd. Pfizer Inc.	OPKO Biologics, Ltd.
Lot/Batch No.	W96066	1046941
Expiration Date	31 March 2021	31 January 2021
Strength	50 mg/mL somatrogon	40 mg/mL somatrogon
Dosage Form	liquid	liquid
Route of Administration	sc injection	sc injection

Source：総括報告書本文 Table 2

1.1.4.2. 用法および用量

投与日の朝，治験協力者により上腕へ 1 回皮下投与した。休薬期間後，前回投与しなかった方の製剤を反対側の腕に皮下投与した。MOD-4023 の用量はいずれも 12 mg とした（総括報告書本文 9.4.1.3 項より引用）。

1.1.4.3. 投与期間

投与期 1 は Day 0 に MOD-4023（PEN または VIAL）を単回投与し，投与期 2 は Day 14 に前回投与しなかった方の製剤（PEN または VIAL）を単回投与した。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態（PK），薬力学（PD）またはその他の評価項目

PK

MOD-4023 の血清中濃度を，Day 0/14 の投与 0 時間（投与前 1 時間以内），6，12 および 18 時間後（± 15 分），Day 1/15（投与 24 ± 2 および 36 ± 2 時間後），Day 2/16（投与 48 ± 4 時間後），Day 3/17（投与 72 ± 4 時間後），Day 4/18（投与 96 ± 4 時間後），Day 5/19（投与 120 ± 4 時間後）ならびに Day 7/ 20（投与 168 ± 4 時間後）に採取した検体から測定した。

統計解析計画書（SAP）および PK/PD 解析計画書に記載したノンパラメトリックな手法を用いて PK 解析を行い，MOD-4023 の濃度プロファイルを評価した。MOD-4023 の PK パラメータとして，最高血中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），半減期（$t_{½}$），投与 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_t），投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}），平均滞留時間（MRT），終末相消失速度定数（λ_z），見かけの全身クリアランス（CL/F）および見かけの分布容積（V_z/F）を算出した。

PD

SAP および PK/PD 解析計画書に記載したノンパラメトリックな手法を用いて IGF-1 および IGFBP-3 濃度データの PD 解析を行った。IGF-1 および IGFBP-3 濃度は，Day 0/14 の投与 0 時間（投与前 1 時間以内），6 および 12 時間後（± 15 分），Day 1/15（投与 24 ± 2 時間後），Day 2/16（投与 48 ± 4 時間後），Day 3/17（投与 72 ± 4 時間後），Day 4/18（投与 96 ± 4 時間後），Day 7/20（投与 168 ± 4 時間後），および Day 10/24（投与 240 ± 4 時間後）に採取した検体から算出した。

1.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価は，被験者から報告されたまたは治験担当医師により認められた臨床的有害事象，バイタルサイン，心電図，身体的検査および臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，免疫原性検査および尿検査）のスクリーニング時からの変化ならびに注射部位反応の評価に基づき行った。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠

組み入れ被験者数を約 42 例（各群 21 例）と設定したとき，MOD-4023 の Cmax および AUCinf について PEN/VIAL の幾何平均比の 90%信頼区間（CI）が許容範囲内（80%～125%）となる検出力はそれぞれ 91.0%および 99.6%であった。したがって，42 例が本試験を完了した場合，90.6%（= 91.0% × 99.6%）の全体の検出力で，MOD-4023 の 2 製剤に対する生物学的同等性の基準が達成されると考えられた。上記の計算では，真の幾何平均比を 1.05 と仮定し，過去の第 1 相試験から MOD-4023 の Cmax および AUCinf の個体内標準偏差（SD）をそれぞれ 0.267 および 0.183 と推定して用いた。

脱落率を最大 10%と仮定し，42 例以上の試験完了例を得るために，本試験への組み入れおよび治験薬投与被験者数を最大 46 例とした（総括書本文 9.7.2 項より引用）。

1.1.6.2. 解析対象集団

解析対象集団を以下の定義とした（総括書本文 9.7.1.1 項より引用）。

- 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。安全性解析は実際に投与された治験薬に従って実施した。

- パラメータ解析対象集団

薬物動態解析対象集団は，無作為割り付け後に治験薬投与を受け，いずれかまたは両方の投与期に主要な PK パラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者と定義した。

- PD パラメータ解析対象集団

PD パラメータ解析対象集団は，無作為割り付け後に治験薬投与を受け，いずれかまたは両方の投与期に主要な PD パラメータが 1 つ以上得られたすべての被験者と定義した。

- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）

PPS は，無作為割り付けされた被験者のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められないすべての被験者と定義した。

1.1.6.3. 統計解析

統計解析方法の詳細は，SAP および別途作成した PK/PD 解析計画書に記載した。本試験の目的は，MOD-4023 の異なる 2 製剤である PEN および VIAL を用いて MOD-4023 を皮下投与したときの生物学的同等性を示すことであった。

すべての主要データについて，記述統計量を用いて要約表を作成した。

MOD-4023 の AUC_t，AUC_{inf} および C_{max} の推定幾何平均比（PEN/VIAL）の 90% CI が規定の標準的な生物学的同等性の許容範囲内（0.80～1.25）に含まれる場合に，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断した。

IGF-1 および IGFBP-3 について，ベースライン値で補正しない，および補正した濃度について，評価時点および投与群別に解析した。記述統計量として，被験者数，算術平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値，変動係数および幾何平均値を算出した。IGF-1 および IGFBP-3 の PD パラメータは実際の採血時間を用いて算出し，要約表または一覧表には治験実施計画書規定の採血時間を記載した。IGF-1 および IGFBP-3 のベースライン値で補正した C_{max}，AUC_t および AUC_{inf} については，得られたパラメータ値を自然対数に変換し，双方向クロスオーバー試験に対する分散分析（ANOVA）モデルを用いて，VIAL および PEN 製剤の比較を行った。このモデルでは，投与群，投与期および製剤群を固定効果，シーケンス内の被験者を変量効果とした。VIAL および PEN 製剤は，最小二乗幾何平均比およびその 90% CI を算出し比較した。

安全性解析では，主に有害事象および基準値範囲外の臨床検査値を記述統計量により要約した。また，すべての安全性評価項目について一覧表および要約表を作成した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table1-2 に示す。49 例が組み入れられ，26 例は VIAL-PEN 群（投与期 1 で VIAL による MOD-4023 投与後，投与期 2 で PEN による MOD-4023 投与），23 例は PEN-VIAL 群（投与期 1 で PEN による MOD-4023 投与後，投与期 2 で VIAL による MOD-4023 投与）であった。

49 例のうち 7 例が試験を中止し，内訳は 2 例が同意撤回，4 例が追跡不能，1 例が治験担当医師の判断（治験実施計画書からの逸脱：投与期 2 開始時の薬物乱用検査および酒気検査陽性）であった（総括報告書 10.1 項より引用）。

Table1-2. 被験者の内訳（安全性解析対象集団）（CP-4-011）

Variable/ Status	All Subjects (N=49)	Treatment PEN (N=48)	Treatment VIAL (N=46)
Randomization			
Yes	49 (100 %)	48 (100 %)	46 (100 %)
Completed Study			
Yes	42 (85.71 %)	42 (87.50 %)	42 (91.30 %)
No	7 (14.29 %)	6 (12.50 %)	4 (8.70 %)
Primary Reason for Discontinuation*			
Withdrew Consent	2 (28.57 %)	1 (16.67 %)	1 (25 %)
Lost to Follow up	4 (57.14 %)	4 (66.67 %)	3 (75 %)
Discontinued by Investigator	1 (14.29 %)	1 (16.67 %)	0 (0 %)

Source：総括報告書本文 Table 3

Note:

Percentage of the primary reason for discontinuation = 100%[The number of subject(s) in the category / The number of subject(s) who did not complete study in the treatment group]

人口統計学的特性を Table1-3 に示す。

Table1-3. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（CP-4-011）

Variable/ Status	All Subjects (N=49)	Treatment PEN (N=48)	Treatment VIAL (N=46)
Age (Years Old)			
n	49	48	46
Mean (SD)	37.5 (8.78)	37.4 (8.84)	37.5 (8.96)
Median (min, max)	38.0 (20, 51)	37.5 (20, 51)	38.0 (20, 51)
Gender			
Male	49 (100 %)	48 (100 %)	46 (100 %)
Race			
Black or African American	3 (6.12 %)	3 (6.25 %)	3 (6.52 %)
White	46 (93.88 %)	45 (93.75 %)	43 (93.48 %)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	46 (93.88 %)	45 (93.75 %)	43 (93.48 %)
Non-Hispanic or Latino	3 (6.12 %)	3 (6.25 %)	3 (6.52 %)
Height (cm)			
n	49	48	46
Mean (SD)	172.26 (6.829)	172.00 (6.657)	172.60 (6.751)
Median (min, max)	173.00 (159.1, 186.8)	172.60 (159.1, 186.8)	173.05 (159.7, 186.8)
Weight (kg)			
n	49	48	46
Mean (SD)	80.53 (11.949)	79.95 (11.350)	81.10 (12.095)
Median (min, max)	80.50 (55.6, 108.5)	80.00 (55.6, 106.3)	81.10 (55.6, 108.5)
BMI (kg/m^2)			
n	49	48	46
Mean (SD)	27.07 (3.043)	26.97 (2.995)	27.15 (3.114)
Median (min, max)	27.30 (20, 31.8)	27.15 (20, 31.8)	27.70 (20, 31.8)

Source：総括報告書本文 Table 4

1.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

MOD-4023 投与時の PK パラメータの要約を Table1-4 に示す。AUC_t および AUC_{inf} については，生物学的同等性の範囲内であった。C_{max} については，最小二乗幾何平均比の 90% CI の下限値が規定値である 0.80 をわずかに下回ったものの（0.74），平均値および上限値は生物学的同等性の範囲内であった。

Table1-4. MOD-4023 投与時の PK パラメータの要約（安全性解析対象集団）（CP-4-011）

PK Parameter†	PEN (Test)		VIAL (Reference)		PEN/VIAL
	N	GLSM	N	GLSM	GMR (90% CI)
C_{max} (pg/mL)	48	71150	46	78791	90.30 (74.24, 109.84)
AUC_t (h*pg/mL)	46[a]	2385782	46	2517373	94.77 (87.05, 103.18)
AUC_{inf} (h*pg/mL)	37[a,b]	2544288	42[c]	2642923	96.27 (87.64, 105.75)

Source：総括報告書本文 Table 7
† Back-transformed least squares mean and CI from ANOVA model performed on natural log-transformed values.
[a] AUC_t and AUC_{inf} values in two (2) subjects in the test (PEN) treatment group were not evaluable due to lost to follow up and then not used in the statistical analysis.
[b] Nine (9) subjects' AUC_{inf} values in the test (PEN) treatment group were not reported because λ_z_period <2.
[c] Four (4) subjects' AUC_{inf} values in the reference (VIAL) treatment group were not reported because λ_z_period <2.
GLSM=Geometric least-squares mean; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval;
GMR and 90% CI: Reported as percentage.

MOD-4023 投与時の PD パラメータ（ベースライン値で補正した IGF-1）の要約を Table1-5 に示す。PEN と VIAL の C_{max}，AUC_t および AUC_{inf} は，生物学的同等性の範囲内であった。

Table1-5. MOD-4023 投与時の PD パラメータ（ベースライン値で補正した IGF-1）の要約
（安全性解析対象集団）（CP-4-011）

PD Parameter†	PEN (Test)		VIAL (Reference)		PEN/VIAL
	N	GLSM	N	GLSM	GMR (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	47[a]	247	46	250	98.72 (95.10, 102.47)
AUC_t (h*ng/mL)	46[b]	28003	46	26537	105.52 (98.37, 113.20)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	30[b,c]	30173	32[d]	30656	98.42 (89.88, 107.79)

Source：総括報告書本文 Table 9
† Back-transformed least squares mean and CI from ANOVA model performed on natural log-transformed values.
[a] C_{max} value in one (1) subject in the test (PEN) treatment group could not be well captured due to lost to follow up (after 24 hrs sample collection) and then were not used in the statistical analysis.
[b] AUC_t and AUC_{inf} values in two (2) subjects in the test (PEN) treatment group were not evaluable due to lost to follow up (after 96 hrs sample collection) and then were not used in the statistical analysis.
[c] Thirteen (13) subjects' AUC_{inf} values in the test (PEN) treatment group were not reported because λ_z_period <2 or the r^2 value for λ_z estimation < 0.9000, and three (3) subjects' AUC_{inf} values in the test (PEN) treatment group could not be estimated due to fewer than 3 data points after C_{max} or positive slope.
[d] Ten (10) subjects' AUC_{inf} values in the reference (VIAL) treatment group were not reported because λ_z_period <2 or the r^2 value for λ_z estimation < 0.9000, and four (4) subjects' AUC_{inf} values in the reference (VIAL) treatment group could not be estimated due to fewer than 3 data points after C_{max} or positive slope.
GLSM=Geometric least-squares mean; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval;
GMR and 90% CI: Reported as percentage.

MOD-4023 投与時の PD パラメータ（ベースライン値で補正した IGFBP-3）の要約を Table1-6 に示す。PEN と VIAL の C_{max} および AUC_t は，生物学的同等性の範囲内であった。

Table1-6. MOD-4023 投与時の PD パラメータ（ベースライン値で補正した IGFBP-3）の要約（安全性解析対象集団）（CP-4-011）

PD Parameter†	PEN (Test)		VIAL (Reference)		PEN/VIAL
	N	GLSM	N	GLSM	GMR (90% CI)
C_{max} (µg/mL)	47[a]	2.0	46	2.0	100.38 (92.29, 109.17)
AUC_t (h*µg/mL)	46[b]	197.2	46	190.1	103.74 (87.41, 123.11)
AUC_{inf} (h*µg/mL)	5[b, c]	NA[e]	5[d]	NA[e]	NA[e]

Source: 総括報告書本文 Table 11

† Back-transformed least squares mean and CI from ANOVA model performed on natural log-transformed values.

[a] C_{max} value in one (1) subject in the test (PEN) treatment group could not be well captured due to lost to follow up and then were not used in the statistical analysis.

[b] AUC_t and AUC_{inf} values in two (2) subjects in the test (PEN) treatment group were not evaluable due to lost to follow up and then were not used in the statistical analysis.

[c] Eleven (11) subjects' AUC_{inf} values in the test (PEN) treatment group were not reported because λ_z_period <2 or the r^2 value for λ_z estimation < 0.9000, and thirty (30) subjects' AUC_{inf} values in the test (PEN) treatment group could not be estimated due to fewer than 3 data points after C_{max} or positive slope.

[d] Nine (9) subjects' AUC_{inf} values in the reference (VIAL) treatment group were not reported because λ_z_period <2 or the r^2 value for λ_z estimation < 0.9000 and thirty-two (32) subjects' AUC_{inf} values in the reference (VIAL) treatment group could not be estimated due to fewer than 3 data points after C_{max} or positive slope.

[e] The GLSM, GMR, and 90% CI could not be estimated due to insufficient evaluable data.

GLSM=Geometric least-squares mean; GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval;
GMR and 90% CI: Reported as percentage; NA: Not Applicable.

1.2.3. 安全性の結果

MOD-4023 投与時の有害事象の要約を Table1-7 に示す。計 16 例に 18 件の有害事象が認められた。このうち 10 例（10 件）は PEN 群，6 例（8 件）は VIAL 群であった。

Table1-7. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（CP-4-011）

	All Subjects (N=49)			Treatment PEN (N=48)			Treatment VIAL (N=46)		
	Event	Subject		Event	Subject		Event	Subject	
Variable/ Status	E	n	%	E	n	%	E	n	%
Subject with Any TEAE									
Yes	18	16	32.65	10	10	20.83	8	6	13.04
Subject with Any TESAE									
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Severity									
Mild	17	15	30.61	9	9	18.75	8	6	13.04
Moderate	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Was This a SAE?									
Yes	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No	18	16	32.65	10	10	20.83	8	6	13.04
Action Taken with Study Drug									

	All Subjects (N=49)			Treatment PEN (N=48)			Treatment VIAL (N=46)		
	Event	Subject		Event	Subject		Event	Subject	
Variable/ Status	E	n	%	E	n	%	E	n	%
Dose Unchanged	18	16	32.65	10	10	20.83	8	6	13.04
Dose Reduced	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose Increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose Discontinued	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dose Interrupted	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment Required									
None	5	5	10.20	3	3	6.25	2	2	4.35
CM	12	11	22.45	7	7	14.58	5	4	8.70
NMT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CM and NMT	1	1	2.04	0	0	0	1	1	2.17
Relationship To Study Drug									
Not Related	16	14	28.57	9	9	18.75	7	5	10.87
Unlikely Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Possibly Related	2	2	4.08	1	1	2.08	1	1	2.17
Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Outcome									
Recovered/ Resolved	15	14	28.57	9	9	18.75	6	5	10.87
Recovered/ Resolved with Sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ongoing	1	1	2.04	0	0	0	1	1	2.17
Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	2	2	4.08	1	1	2.08	1	1	2.17

Source：総括報告書本文 Table 12
Note:
[The rate is defined as: 100%*The number of subjects with event (n) / The number of subjects in the treatment group (N)]
E=Total number of events; TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; TESAE=Treatment-Emergent Serious Adverse Event; CM=Concomitant Medication; NMT=Non Medication Therapy

1.2.3.1. 有害事象

有害事象の発現状況を Table1-8 に示す。

本試験で認められた 18 件の有害事象のうち，治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判定された事象は，PEN 群および VIAL 群の各 1 例に認められた計 2 件（いずれも頭痛）のみであった。その他の 16 件は治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。試験期間中に重度の有害事象は認められなかった。PEN 群の 1 例に中等度の有害事象（背部痛）が認められたが，その他のすべての有害事象は軽度であった。また，未回復の 1 件（滑液包炎）および追跡不能による転帰不明の 2 件（上気道感染および背部痛）を除くすべての有害事象は回復した。

局所忍容性（注射部位反応）は各来院時に評価し，有害事象とは別に検討した。注射部位反応は試験期間をとおして PEN 群の 6 例，VIAL 群の 12 例に認められた。3 例は PEN 群および VIAL 群のいずれに組み入れられた場合も注射部位反応が認められた。治験実施計画書に記載された有害事象の定義に該当する注射部位反応は認められなかった。

Table1-8. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（安全性解析対象集団）（CP-4-011）

	All Subjects (N=49)			Treatment PEN (N=48)			Treatment VIAL (N=46)		
器官別大分類	Event	Subject		Event	Subject		Event	Subject	
基本語	E	n	%	E	n	%	E	n	%
All body system									
- Overall	18	16	32.65	10	10	20.83	8	6	13.04
胃腸障害									
- Overall	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0
消化不良	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0
感染症および寄生虫症									
- Overall	7	7	14.29	5	5	10.42	2	2	4.35
体部白癬	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0
毛包炎	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0
咽頭炎	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0
上気道感染	4	4	8.16	2	2	4.17	2	2	4.35
傷害，中毒および処置合併症									
- Overall	1	1	2.04	0	0	0	1	1	2.17
皮膚裂傷	1	1	2.04	0	0	0	1	1	2.17
臨床検査									
- Overall	1	1	2.04	0	0	0	1	1	2.17
血圧上昇	1	1	2.04	0	0	0	1	1	2.17
筋骨格系および結合組織障害									
- Overall	3	3	6.12	1	1	2.08	2	2	4.35
背部痛	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0
滑液包炎	1	1	2.04	0	0	0	1	1	2.17
頚部痛	1	1	2.04	0	0	0	1	1	2.17
神経系障害									
- Overall	4	4	8.16	2	2	4.17	2	2	4.35
頭痛	4	4	8.16	2	2	4.17	2	2	4.35
血管障害									
- Overall	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0
高血圧	1	1	2.04	1	1	2.08	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 13
解析時のコーディングには MedDRA（ver.22.1）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
Note:
[The rate is defined as: 100%*The number of subjects with event (n) / The number of subjects in the treatment group (N)]

1.2.3.2. 死亡

死亡は認められなかった。

1.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.3.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止は認められなかった。

1.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

試験期間中の血液学的検査，血液生化学検査（空腹時血糖値，空腹時インスリン値，ヘモグロビン A1c および脂質プロファイルを含む），尿検査，身体的検査および心電図検査の結果について，臨床的に意義がある変化は認められなかった。バイタルサインについては，PEN 群および VIAL 群の各 1 例に投与後の血圧上昇（治験担当医師により治験薬と関連なしと判定）がみられた以外は，臨床的に意義がある異常は認められなかった。試験終了時検査では，すべての被験者のバイタルサインが正常または臨床的に意義のない異常であった。

本試験では，抗薬物抗体は検出されなかった。

1.3. 結論

本試験では，同用量の MOD-4023 を PEN（試験製剤）および VIAL（標準製剤）を用いて健康成人男性に皮下投与した。PK 解析結果から，MOD-4023 の C_{max} について 90% CI の下限値がわずかに規定値を満たさなかったものの，AUC については試験製剤および標準製剤の生物学的同等性が示された。両製剤に対する PD パラメータ（IGF-1 および IGFBP-3）は，生物学的同等性の範囲内であった。

PEN および VIAL により MOD-4023 を単回投与したときの安全性プロファイルは両製剤で同様であり，本試験の健康成人男性における忍容性は良好であった。

2. CP-4-001 試験

治験の標題：健康男性被験者を対象に長時間作用型ヒト成長ホルモン（hGH）製剤（MOD-4023）の安全性および薬物動態を評価する第 1 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，用量漸増試験

2.1. 試験概要

治験実施施設：イスラエル（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2009 年 10 月 4 日～2010 年 1 月 6 日

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

主要目的

・健康被験者に MOD-4023 の 3 用量を単回皮下投与したときの安全性および忍容性を評価する[a]

・健康被験者に MOD-4023 を単回皮下投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。

副次目的

・健康被験者に MOD-4023 を単回皮下投与したときの免疫原性反応を評価する。

探索的目的

・健康被験者に MOD-4023 を単回皮下投与したときの MOD-4023 に対する薬力学（PD）反応［インスリン様成長因子-1（IGF-1）および IGF-1 結合タンパク質 3（IGF-BP3）濃度］を評価する。

2.1.2. 治験デザイン

本試験は，MOD-4023 の 3 用量の安全性，忍容性および PK 特性をプラセボと比較する，無作為化，単施設，単回皮下投与試験であった。本試験はイスラエルの第 1 相試験用施設で実施された。

各用量群（コホート）に被験者 8 例を組み入れた。組入れ基準を満たした適格な被験者を 3：1 の割合で MOD-4023 群（6 例）またはプラセボ（2 例）のいずれかに無作為割り付けした。

[a] 当初の試験デザインは用量漸増であったが，最初の 2 コホート（7 mg および 21 mg）での中間評価で，最大耐量（MTD）に到達する前に IGF-1 および IGF-BP3 濃度が定常に達したと判断したため，臨床アドバイザーは，コホート 3 では当初の予定用量 42 mg ではなく低用量の 4 mg にて試験を実施することを推奨した。

本試験は，スクリーニング，投与日（単回投与）および追跡調査期から構成された。各時点で以下について評価した。

・同意取得から試験期間をとおして有害事象を評価した。

・安全性パラメータ（臨床検査，バイタルサイン，身体的検査，12 誘導心電図）を，Day 0（投与前）および Day 1 の投与後の各時点および試験期間をとおして評価した。

・局所注射部位反応の Draize スコア[a]を，Day 0 の投与 30 分後および 1，4，12 時間後（± 15 分），24 時間後（± 30 分）（施設退所前），約 48 時間後，約 72 時間後，約 96 時間後および 168 時間後（± 2 時間）に評価した。

・MOD-4023 の血清中 PK 濃度測定用の血液検体を，投与前（60 分以内），投与 2，4，6，8，10，12，24 時間後，Day 2（48 ± 2 時間），Day 3（72 ± 2 時間），Day 4（96 ± 2 時間），Day 7（168 ± 2 時間），Day 10 および Day 14 に採取した。

・MOD-4023，生体内 hGH および C 末端ペプチド（CTP）に対する結合抗体および中和抗体測定用の血液検体を，投与前ならびに Day 14（± 2 日）および Day 30（± 2 日）に採取した。

・IGF-1 および IGF-BP3 濃度測定用の血液検体を，Day 0（投与前 60 分以内），投与 6，12，24 時間後，Day 2（48 ± 2 時間），Day 3（72 ± 2 時間），Day 4（96 ± 2 時間），Day 7（168 ± 2 時間），Day 10 および Day 14 に採取した。

次のコホートの投与は，前のコホートでの投与から約 14 日後に前のコホートでの（14 日間の）安全性パラメータおよび忍容性を治験担当医師，治験依頼者およびメディカルモニターが評価した後に開始した。用量制限毒性（DLT）の有無を判定するために用いたパラメータは，全身および局所の有害事象，臨床的に意義のある臨床検査値異常ならびにバイタルサインであった。

スクリーニング（Day-21～Day-1）－Visit1

スクリーニング来院時には，選択／除外基準，ベースラインでの人口統計学的特性，既往歴，薬歴，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体的検査および臨床検査値を評価した。

投与日（Day 1）－Visit 2－登録および投与

適格な被験者を 3：1 の割合で MOD-4023 群（3 用量の各コホートのいずれか）またはプラセボの単回皮下投与に無作為割り付けした。

追跡調査期（Day 2～Day 14）－Visit 3～8

[a] 紅斑および浮腫の評価は，MOD-4023 21 mg 群では腕および大腿部で，その他のコホートでは腕で実施した。

投与後 14 日間にわたり追跡調査来院を実施した。各来院時に有害事象および併用薬を評価した。また，身体的検査，バイタルサイン，心電図，Draize スコアおよび臨床検査値のうち 1 つ以上を評価した。

終了時来院（Day 30 ± 2 日）－Visit 9

有害事象，併用薬，身体的検査，心電図，バイタルサインならびに安全性および免疫原性に関する臨床検査値を評価した。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

18～45 歳の健康男性

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびバイアル番号を Table 2-1 に示す。

Table 2-1. 治験薬およびバイアル番号

Dose group 1			Dose group 2				Dose group 3				
Subject number	Vial-1	Spare Vial	Subject number	Vial-1	Vial-2	Spare Vial	Subject number	Vial-1	Vial-2	Vial-3	Spare Vial
1	1	93	9	9	10	81	17	28	29	30	83
2	2	99	10	11	12	82	18	34	35	36	89
3	3	74	11	13	14	79	19	37	38	39	90
4	4	73	12	15	16	84	20	43	44	45	91
5	5	75	13	17	18	85	21	52	53	54	92
6	6	76	14	19	20	86	22	58	59	60	94
7	7	78	15	21	22	88	23	64	65	66	95
8	8	77	16	23	24	80	24	67	68	69	87

Source：総括報告書付録 16.1.6

2.1.4.2. 用法および用量

コホート 1：6 例を MOD-4023 に，2 例をプラセボに無作為割付けした。MOD-4023：7 mg（0.35 mL）（hGH 含量として 4 mg）または同等量のプラセボを腕に単回皮下投与した。

コホート 2：6 例を MOD-4023 に，2 例をプラセボに無作為割り付けした。MOD-4023：21 mg（1.05 mL）（hGH 含量として 12 mg）または同等量のプラセボを，腕および大腿部外側にそれぞれ 0.525 mL ずつ，合計 2 回皮下投与した。

コホート 3：6 例を MOD-4023 に，2 例をプラセボに無作為割り付けした。コホート 1 およびコホート 2 での初期 PD データ（IGF-1 および IGF-BP3 濃度）の結果から，MTD に到達する前に IGF-1 および IGF-BP3 濃度が定常に達したと判断したため，治験依頼者は安全性に問題はないと結論付け，コホート 3 では MOD-4023：4 mg（0.2 mL，hGH 含量として 2.3 mg）または同等量のプラセボを腕に単回皮下投与した。

Table 2-2. 各 MOD-4023 コホートでの用量

	MOD-4023 用量	hGH 等価用量
コホート 1	7 mg	4 mg
コホート 2	21 mg	12 mg
コホート 3	4 mg	2.3 mg

投与日を Day 0 とした。次のコホートでの投与は，前のコホートでの投与から 14 日以上経過後に開始した。用量漸増は，治験担当医師および治験依頼者のメディカルモニターの評価により，前の用量で十分な安全性と忍容性が示された場合にのみ許可された。初回評価は盲検下で実施した。

2.1.4.3. 投与期間

投与日に単回皮下投与した。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬理学的主要評価項目

・PK プロファイル

薬理学的探索的評価項目

・PD 反応（IGF-1 および IGF-BP3 濃度）

2.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の主要評価項目

・有害事象の発現割合およびプロファイル

・身体的検査，バイタルサインおよび心電図

・臨床検査値評価（血液学的検査，血液生化学検査および尿検査）

安全性の副次評価項目

・免疫原性反応（MOD-4023，生体内 hGH および CTP に対する抗体）

忍容性評価項目

・Draize スコアを用いた局所注射部位反応の評価

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠

安全性，忍容性および PK と PD（予備的な有効性含む）のデータを収集するために最低限必要な被験者数として 24 例（各実薬およびプラセボに 6 例ずつ）を設定した。被験者数が少ないため，統計的検出力は算出しなかった。

2.1.6.2. 解析対象集団

解析対象集団を以下のとおり定義した（総括報告書本文 9.8.4 項より引用）。

Intent-to treat（ITT 集団）：無作為割り付けされたすべての被験者とした。

Per Protocol Population（PP 集団）：すべての選択・除外基準に合致し，治験実施計画書に則って試験を完了した被験者とした。

2.1.6.3. 統計解析

安全性

安全性の解析には記述統計量を用いた。有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA 第 16.0 版）を用い分類した。有害事象の発現割合は，重症度，重篤度，治験薬との因果関係，併用薬の有無および転帰別に示した。

スクリーニングおよび追跡調査期に臨床検査を実施し記録した。臨床的に意義があると考えられる臨床検査値異常があれば記述した。

投与群間の比較には Fisher の正確確率検定を用いた。

投与群内のバイタルサインおよび Draize スコアのベースラインから第 7 日までの変化量の検定には，符号付き順位検定を用いた。

統計解析は SAS®システム（Ver.9.1）を用いて実施した。

PK

血清中 MOD-4023 濃度と，そこから算出した PK パラメータ，最高血中濃度（C_{max}）および C_{max} 到達時間（T_{max}），半減期（$T_{1/2}$），血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）（0 時間から最終測定可能時点まで：AUC_t，0 時間から無限大時間まで AUC_{inf}，0 時間から 168 時間まで AUC_{168}），クリアランス（CL），CL をバイオアベイラビリティで除した値（CL/F）ならびに終末相での見かけの分布容積（Vz），Vz をバイオアベイラビリティで除した値（Vz/F）を一覧表に示し，平均値［± 標準偏差（SD）］および中央値で要約した。薬物動態に関する報告書およびその添付資料を別途添付した（総括報告書付録 16.1.9）。

MOD-4023 の血清中濃度-時間曲線を被験者ごとに作成し，平均値の図を作成した。AUC_t の推定には，濃度上昇時は線形台形法，濃度低下時は対数台形法を用いた。最後の 3 時

点以上の線形回帰を用いて消失速度定数（λ）を推定し，λを用いて $T_{1/2}$ および AUC_{inf}，次いで CL/F および Vz/F を推定した。C_{max} と T_{max} はデータから直接求めた。

PD

MOD-4023 の生物活性の PD 主要評価項目は血清中 IGF-1 濃度の変化とした。各被験者について投与前のベースライン IGF-1 濃度を投与後濃度から差し引いて算出した。AUC_t は各被験者の IGF-1 濃度の経時変化をプロットし，線形台形法を用いて算出した。AUC_{168} は線形台形法を用いて推定し，168 時間時点で切り捨てた。C_{max} と T_{max} はデータから直接求めた。

さらに，IGF-1 反応は標準偏差スコア（SDS）に基づき評価した。人口統計学的特性の一致した被験者群について，同じ分析法により IGF-1 濃度の平均値および SD 値を用いて，各 IGF-1 濃度の SDS を算出した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 2-3 に示す。24 例が治験薬に割り付けられ，すべての被験者が試験を完了した。

Table 2-3. 被験者の内訳および解析対象集団（ITT 集団）（CP-4-001）

Disposition	Vehicle (N=6)	MOD-4023 4 mg (N=6)	MOD-4023 7 mg (N=6)	MOD-4023 21 mg (N=6)	Active Total (N=18)	Total (N=24)
Randomized	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
Screen Failures	Not Applicable (NA)	NA	NA	NA	NA	NA
Treated	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
Completed Treatment	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
Completed Study	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
Discontinued from Study	0	0	0	0	0	0
Safety Population[1]	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
PK Population[2]	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)
PD Population[2]	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)	24 (100.0%)

Source：総括報告書本文 Table 14.1.1
[1]The intent-to-treat (ITT) population will be defined as all randomized subjects who have taken at least 1 dose of study drug. All safety analyses will be performed for the ITT population.
[2]The PK and PD populations as all randomized subjects who have taken at least 1 dose of study drug, and have pre dose and at least 3 post dose time points
Program: T_14_1_1; 16NOV2016; 10:35

人口統計学的特性を Table 2-4 に示す。

Table 2-4. 人口統計学的特性（ITT 集団）（CP-4-001）

Mean	(A) 4 mg MOD-4023 Mean ± SD	(A) 7 mg MOD-4023 Mean ± SD	(A) 21 mg MOD-4023 Mean ± SD	(B) Placebo Mean ± SD
N	6	6	6	6
Gender				
Male (%)	100	100	100	100
Age (years)	25.5±8.0	27.2±9.3	30.8±8.6	27.3±10.6
Weight (kg)	80.6±5.7	77.8±12.8	72.5±6.9	74.5±3.3
Height (m)	1.77±0.05	1.76±0.07	1.73±0.07	1.73±0.06
BMI (kg/m^2)	25.8±1.0	25.2±2.3	24.3±1.4	24.8±1.6

Source：総括報告書本文 Panel 10.5-1
(A):実薬，(B):プラセボ

被験者全体の平均年齢は 27.7 歳であり，年齢範囲（18.0～45.0 歳）は投与群間で同程度であった。MOD-4023 群の平均体重は 77.0 kg であり，投与群間で 4 kg 超の差があった（範囲：61.0～99.5 kg）。プラセボの平均体重は 74.5 kg であった。平均身長は投与群間で同程度であった（平均身長：175 cm）。また平均の体格指数（BMI）も投与群間で同程度であった（全投与群の平均 BMI：25.1 kg/m^2，プラセボ：24.8 kg/m^2）。

2.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK

MOD-4023 単回投与時の PK パラメータの要約を Table 2-5 に示す。MOD-4023 を 4，7 または 21 mg の用量で単回皮下投与したとき，用量依存的ではあるものの用量比をやや上回る血清中濃度の上昇が認められ，48～96 時間持続した。

Table 2-5. MOD-4023 単回投与時の PK パラメータの要約（ITT 集団）（CP-4-001）

Cohort	MOD-4023 4 mg (N=6)			MOD-4023 7 mg (N=6)			MOD-4023 21 mg (N=6)		
Parameter	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median
C_{max} (ng/mL)	18.7	9.6	19.6	46.4	27.5	34.6	268.6	111.9	237.0
T_{max} (hr)	12	9	7	14	8	10	11	2	12
$AUC_{(0-t)}$ (ng-hr/mL)	493	153	449	1429	744	1298	7918	1552	7305
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng-hr/mL)	592	133	582	1533	761	1339	8034	1574	7392
CL/F (mL/hr/kg)	85.8	15.2	90.7	68.9	22.7	69.7	37.1	6.6	39.3
$T_{1/2}$ (hr)	21.5	9.8	18.5	20.8	8.1	19.0	23.6	4.8	23.7

Source：総括報告書本文 Panel 11.1-1

PD

MOD-4023 単回投与時の PD パラメータの要約を Table 2-6 に示す。PD 反応（血清 IGF-1 濃度のベースラインからの上昇）は，すべての用量レベルで 168 時間以上持続した。7 mg 投与時の IGF-1 濃度は 4 mg 投与時と比較してより高かったが，7 mg 投与時と 21 mg 投与時の IGF-1 濃度

の差はわずかであった。IGF-1 濃度は 3 用量すべてで投与 48 時間後にピークに達したが，ピーク後の低下は 4 mg および 7 mg 投与時よりも 21 mg 投与時の方が急激であった。IGF-BP3 濃度は 3 用量すべての投与後に上昇したが，明らかな用量依存的な差は認められなかった。

Table 2-6. MOD-4023 単回投与時の PD パラメータの要約（ITT 集団）（CP-4-001）

Cohort	MOD-4023 4 mg (N=6)			MOD-4023 7 mg (N=6)			MOD-4023 21 mg (N=6)		
Parameter	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median
C_{max} (µg/L)	175	30	176	304	59	331	390	100	393
T_{max} (h)	48	15	48	48	0	48	48	0	48
$AUC_{(0-t)}$ (µg-h/L)	24,178	11,137	20,988	36,768	10,646	36,107	35,656	10,162	38,904
$AUC_{(0-168)}$ (µg-h/L)	15,882	5,167	16,514	29,696	5,939	30,161	34,118	8,586	38,166

Source：総括報告書本文 Panel 11.2-1

2.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 2-7 示す。全体として，MOD-4023 投与時の安全性プロファイルは良好で，局所忍容性は高く，特に 4 mg で忍容性が高かった。

Table 2-7. 有害事象の要約（ITT 集団）（CP-4-001）

Adverse Event	Vehicle (N=6)	MOD-4023 4 mg (N=6)	MOD-4023 7 mg (N=6)	MOD-4023 21 mg (N=6)	Active Total (N=18)	Total (N=24)
Number of Subjects with at least one AE	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	9 (50.0%)	11 (45.8%)
Number of Subjects with at least one Treatment Emergent AE	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	9 (50.0%)	11 (45.8%)
Number of Subjects with at least one Study Drug Related AE	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	5 (27.8%)	6 (25.0%)
Number of subjects with at least one Severe AE	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least one Serious AE	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least one AE leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least one Study Drug Related Serious AE leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0
Number of Subjects leading to Death	0	0	0	0	0	0

Source：総括報告書 Table 14.5-1

2.2.3.1. 有害事象

有害事象の発現状況を Table 2-8 に示す。24 例中 11 例（45.8%）に 22 件の有害事象が発現し（MOD-4023 群：20 件，プラセボ：2 件），その多くは治験薬と関連なしと判定されたが，8 件（36.4%）は治験薬と関連があるかもしれないと判定された［MOD-4023 群：7 件（4 mg 群：1 件，7 mg 群：1 件，21 mg 群：5 件），プラセボ：1 件］。重症度は，22 件中 21 件（95.5%）が軽度と判定された。MOD-4023 7 mg 群：1 件（4.5%，浮動性めまい）のみが中等度と判定されたが，治験薬と関連なしと判定された。重度の有害事象，重篤な有害事象および重要な有害事象は認められなかった。有害事象による中止および死亡は認められなかった。主な有害事象の器官別大分類は「臨床検査」および「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であり，22 件中それぞれ 5 件（22.7%）であった（いずれも MOD-4023 群）。

Table 2-8.　有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（ITT 集団）（CP-4-001）

器官別大分類 基本語	Vehicle (N=6)	MOD-4023 4 mg (N=6)	MOD-4023 7 mg (N=6)	MOD-4023 21 mg (N=6)	Active Total (N=18)	Total (N=24)
Subject with at least one AE	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	9 (50.0%)	11 (45.8%)
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	4 (16.7%)
インフルエンザ	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (4.2%)
鼻炎	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	3 (12.5%)
臨床検査	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (22.2%)	4 (16.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (4.2%)
拡張期血圧低下	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.6%)	1 (4.2%)
国際標準比増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
尿検査異常	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	2 (8.3%)
四肢痛	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	2 (8.3%)
神経系障害	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (16.7%)	3 (12.5%)
浮動性めまい	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (4.2%)
頭痛	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)	2 (8.3%)
腎および尿路障害	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)	2 (8.3%)
血尿	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)	1 (4.2%)
白血球尿	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
蛋白尿	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	3 (16.7%)	3 (12.5%)
咳嗽	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)
鼻閉	0	0	0	2 (33.3%)	2 (11.1%)	2 (8.3%)
口腔咽頭痛	0	1 (16.7%)	0	0	1 (5.6%)	1 (4.2%)
低音性連続性ラ音	0	0	0	1 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (4.2%)

Source：総括報告書本文 Panel 12.2-2
Subject with Body System or Preferred Term repeating more than once are counted only once.
解析時のコーディングには MedDRA（ver.16.0）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。

局所忍容性

MOD-4023 の影響はわずかで一時的なものであった。MOD-4023 を皮下投与したとき，低用量群（4 mg および 7 mg）でそれぞれ 2 例（33.3%）に腕の注射部位に紅斑が認められたのに対し，21 mg 群では 1 例（16.7%），プラセボでは認められなかった。多くは投与後 60 分以内に発現し，48 時間後には消失した。紅斑はいずれもごく軽度（かろうじて識別できる程度）であった。21 mg 群の 3 例（3/6 例，50.0%）で，投与後 30 分以内にごく軽度の大腿部紅斑が発現し，投与 4 時間後までに回復した。MOD-4023 投与後に浮腫が認められたのは 4 mg 群の 1 例のみで，投与後 1 時間時点でのみ発現し，ごく軽度（かろうじて識別できる程度）であった。いずれも速やかに回復した。MOD-4023 群での局所注射部位反応の Draize スコアの合計は 1 以下であった（総括報告書本文 12.3.3 項より引用）。

2.2.3.2. 死亡

死亡は認められなかった。

2.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.2.3.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止は認められなかった。

2.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン

バイタルサイン異常はほとんど認められなかった。認められたバイタルサイン異常は 1 件（4 mg 群で発現した拡張期血圧）を除き，臨床的な意義はなく，一貫したパターンや蓄積効果は認められなかった。MOD-4023 の 7 mg 群および 21 mg 群ではその他の群と比較してバイタルサイン異常がわずかに多く認められた。バイタルサイン異常は 4 mg 群で最も少なく，プラセボと同程度であった。4 mg 群で発現した拡張期低血圧 1 件（軽度かつ一過性）が治験薬と関連ありと判定された。

12 誘導心電図

MOD-4023 の 4 mg 群を除くすべての群で，投与後に心電図異常が認められ，各群 6 例中，プラセボ：1 例（16.7%），7 mg 群：2 例（33.3%）および 21 mg 群：2 例（33.3%）であった。特定のパターンに従った異常，臨床的に意義があると判断された異常または有害事象として報告された異常はなかった。

臨床検査

投与後の臨床検査値異常は，MOD-4023 の 21 mg 群で他の群およびプラセボよりもわずかに多く認められた。4 mg 群では 7 mg 群および 21 mg 群に比べて少なく，プラセボよりもわずかに多かったが，同程度であった。特定の臨床検査値に一定のパターンや頻度の高い異常は認められ

ず，経時的な蓄積効果もなく，治験薬と関連ありと判定された有害事象を伴う異常もなかった。

身体的検査

ほとんどの被験者でスクリーニング時の所見は正常であり，そのほとんどで試験期間中の変化はなかった。21 mg 群の 6 例中 2 例（33.3%）に 4 件の呼吸器異常が認められた。1 例では投与後 Day 1 に発現し，Day 3 までに回復した。もう 1 例では投与後 Day 8 に発現し，Day 15 までに回復した。これらの有害事象は一過性で軽度であり，治験薬と関連なしと判定された。

免疫原性

いずれの MOD-4023 群でも免疫原性反応は認められなかった。

2.3. 結論

MOD-4023 の安全性および忍容性プロファイルは良好であり，4 mg および 7 mg の低用量群で特に良好であった。また，4 mg および 7 mg の用量では薬理活性も伴うと考えられた。MOD-4023 は安全性に問題なく，やや用量依存的ではあるが，少なくとも 1 週間持続する PD 作用を達成するために高用量（21 mg）投与の必要はなく，今後は 4 mg よりもさらに低用量での試験実施が可能と考えられた。

3. CP-4-007 試験

治験の標題：白人および日本人の健康被験者を対象に長時間作用型ヒト成長ホルモン（hGH）製剤（MOD-4023）を 3 用量で投与したときの安全性，忍容性，薬物動態および薬力学を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，単回投与試験

3.1. 試験概要

治験実施施設：米国（1 施設）

公表文献：なし

治験期間：2015 年 1 月 9 日～2015 年 3 月 25 日

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

主要目的

・白人および日本人の健康被験者に MOD-4023 を単回皮下投与したときの安全性，忍容性および免疫原性を評価する。

・白人および日本人の健康被験者に MOD-4023 を単回皮下投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

副次目的

・白人および日本人の健康被験者に MOD-4023 を単回皮下投与したときの薬力学（PD）反応［インスリン様成長因子-1（IGF-1）および IGF-1 結合タンパク質 3（IGFBP-3）濃度］を評価する。

3.1.2. 治験デザイン

本試験は，白人および日本人の健康男性被験者を対象とした第 1 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与，3 用量試験であった。4 週間のスクリーニングの後，本試験に適格と判断した男性被験者を白人および日本人それぞれで層別化し，Table 3-1 に示す 6 群のいずれかに無作為割り付けした。

Table 3-1. Treatment Groups（CP-4-007）

Group	Treatment	Dose volume	Number of subjects	
			Caucasian	Japanese
1A	MOD-4023 2.5 mg	0.13 mL	6	6
1V	Vehicle (placebo)	0.13 mL	1	1
2A	MOD-4023 7.5 mg	0.38 mL	6	6
2V	Vehicle (placebo)	0.38 mL	1	1
3A	MOD-4023 15 mg	0.75 mL	6	6
3V	Vehicle (placebo)	0.75 mL	1	1

Source：総括報告書本文 Table 9.1-1

投与日（Day 1）に，割り付けられた投与群に従って治験薬を単回皮下投与し，1 ヵ月間追跡調査して安全性をモニタリングした。

本試験はスクリーニング，治験薬投与期および追跡調査期から構成された。

スクリーニング（Visit 1, Day -28 to Day -1）

被験者から同意を取得し，試験参加の適格性を評価した。ベースラインでの人口統計学的特性，既往歴および薬歴，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体学的検査（Day 0 もしくは Day 1 の投与前 24 時間以内）および臨床検査値を評価した。被験者は本試験に参加するためには，すべての適格性基準を満たすこととした。

治験薬投与期（Visit 2, Day 0 to 2）

被験者へは治験薬投与前日の夕方に来院することが指示された。Day 0 のチェックイン手順および Day 1（投与日）の投与手順には，有害事象および注射部位反応，バイタルサイン［Day1：投与前 3 時間以内ならびに投与 1，3，6，12 時間後（すべて± 15 分）および 24 ± 1 時間後，Day 2：投与 48 ± 2 時間後］，12 誘導心電図（投与前 3 時間以内ならびに投与 10 ± 2 時間後および 24 ± 1 時間後），身体的検査（Day 1：投与 10 ± 2 時間後および 24 ± 1 時間後），安全性臨床検査（Day 1：投与前 3 時間以内および投与 24 ± 1 時間後）が含まれた。局所部位反応は，Day 1：投与前（ベースライン），投与 30 分後，1，4，12 時間後（すべて± 15 分）および 24 ± 1 時間後，Day 2：投与 48 ± 2 時間後（施設退所前）に評価した。

被験者は約 60 時間，治験実施施設に留まることとした。

血漿中 MOD-4023 の PK 解析および PD 評価（IGF-1 および IGFBP-3）のため，投与前と投与後に血液検体を連続的に採取した。PK は，投与前（180 分以内），投与 2，4，6，8 時間後（± 5 分），10，12 時間後（± 15 分），18 時間後（± 30 分），24 時間後（± 1 時間），投与 36 時間後（± 1.5 時間）および 48 時間後（± 2 時間）に測定した。IGF-1 および IGFBP-3 濃度（PD）測定用の血液検体は，投与前（60 分以内），投与 6 時間後（± 5 分），12 時間後（± 15 分），24 時間後（± 1 時間），投与 48 時間後（± 2 時間）（施設退所前）に採取した。

追跡調査期 (Visits 3-7, Day 3 to Day 30±2)

追跡調査は治験薬投与から 30 ± 2 日後まで実施した。すべての追跡調査来院時に有害事象および併用薬を評価した。Day 7（168 ± 2 時間後）および Day 30 ± 2 日に 12 誘導心電図，身体的検査，バイタルサインおよび安全性臨床検査を評価した。局所部位反応は，Day 3（投与 72 ± 2 時間後），Day 4（投与 96 ± 2 時間後），Day 7（投与 168 ± 2 時間後）に評価した。PK および PD 用検体を，Day 3（投与 72 ± 2 時間後），Day 4（投与 96 ± 2 時間後），Day 7（投与 168 ± 2 時間後）および Day 14（± 1 日）に採取した。免疫原性検査を Day 14（± 1 日）および Day 30（± 2 日）に実施した。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

年齢 18～45 歳，体格指数（BMI）18～30 kg/m2，体重 55 kg 以上の日本人aおよび白人b健康男性

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号（Batch Number）を Table 3-2 に示す。

Table 3-2.　治験薬およびロット番号（Batch Number）（CP-4-007）

治験薬	OPKO Batch Number	Strength/Potency	Dosage Form
MOD-4023	1022412	2.5 mg (0.13 mL)	20 mg/mL
MOD-4023	1022412	7.5 mg (0.38 mL)	20 mg/mL
MOD-4023	1022412	15 mg (0.75 mL)	20 mg/mL
Vehicle (Placebo)	1012162		

Source：総括報告書本文 Table 9.4-1

3.1.4.2. 用法および用量

MOD-4023 およびプラセボは，午前中に単回皮下投与した（腹部，上腕部または大腿部）。それぞれの用量は Table 3-1 に示した。

3.1.4.3. 投与期間

投与日に単回皮下投与した。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬理学的主要評価項目

・PK プロファイル

薬理学的探索的評価項目

・PD プロファイル（IGF-1 および IGFBP-3 濃度）

3.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の主要評価項目

・有害事象の発現割合およびプロファイル

・身体学的検査，バイタルサインおよび 12 誘導心電図

[a] 父母および祖父母が日本人であり，日本で産まれた日本人であることとした。

[b] ヒスパニック系の白人を含めなかった。

・臨床検査値評価（血液学的検査，血液生化学検査および尿検査）

免疫原性評価項目

・免疫原性反応［MOD-4023，生体内 hGH および C 末端ペプチド（CTP）に対する抗体］

忍容性評価項目

・Draize スコアを用いた局所注射部位反応の評価

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 症例数の設定根拠

安全性，忍容性および予備的な PK/PD データを収集するために最低限必要な被験者数は 42 例であった。この被験者数は，PK パラメータに対する臨床的に意義がある影響の有無を示すのに十分な数と考えられた。

3.1.6.2. 解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）集団：無作為割り付けされたすべての被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者とした。すべての安全性解析は ITT 集団に対して実施した。

PK および PD 解析対象集団：無作為割り付けされたすべての被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，投与前および投与後の 3 時点以上で MOD-4023，IGF-1 または IGFBP-3 が測定された被験者とした。

3.1.6.3. 統計解析

安全性

安全性の解析には記述統計量を用いた。臨床検査値の推移については，各投与群のベースライン値および投与後の値，ならびにベースラインからの変化量を要約した。結果を標準値，低値，高値，欠測に分類し，ベースラインから試験終了までの変化をクロス表で示した。

心電図間隔のデータおよび評価は，異常／コメントを含め，各評価について被験者ごとに一覧にした。心電図間隔の外れ値を評価し，外れ値の一覧表を作成した。

バイタルサインとして脈拍数，呼吸数，座位血圧，口腔体温および体重を評価し，各投与群についてベースライン値および投与後の値，ならびにベースラインからの変化量を要約した。

既往歴および身体的検査データを被験者および器官別に一覧にし，異常所見に対するコメントを含めた。

Draize スコアについて，ベースラインおよびすべての追跡調査時点の結果，ならびにベースラインからその他すべての時点までの変化量の記述統計量を示した。ベースラインからその他すべての時点までの変化量の検定には，可能であれば符号付き順位検定を適用した。

確認された抗 MOD-4023 結合抗体について，3 投与群の個々の抗体価および特異性（MOD-4023，hGH および CTP 別の阻害率）のデータを時点別に要約した。3 投与群について，MOD-4023 および hGH に対する中和抗体の個々の発現割合を時点別に要約した。

統計解析は SAS®システム（Ver.9.3）を用いて実施した。

PK

MOD-4023 の PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。最高血清中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），消失半減期（$t_{1/2}$），見かけの全身血清クリアランス（CL/F）および見かけの分布容積（Vz/F）を算出した。0 時間から定量限界下限値（LOQ）以上の濃度が得られた最終検体測定可能時点までの曲線下面積（AUC_t）を，線形台形法を用いて算出し，無限大時間まで外挿した（AUC_{inf}）。

PD

IGF-1 および IGFBP-3 の PD パラメータは，ベースライン値で補正した血清中濃度からノンコンパートメント解析により算出した。C_{max} および T_{max} はデータから直接求めた。線形台形法を用いて，0 時間からベースラインからの正の変化を示す最終検体測定可能時点までの効果-時間曲線下面積（$AUEC_t$）を算出した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および解析対象集団を Table 3-3 に示す。42 例が治験薬に割り付けられ，すべての被験者が試験を完了した。

Table 3-3. 被験者の内訳および解析対象集団（ITT 集団）（CP-4-007）

Disposition	Vehicle (N=6)	MOD-4023 2.5 mg (N=12)	MOD-4023 7.5 mg (N=12)	MOD-4023 15 mg (N=12)	Active Total (2.5, 7.5 & 15 mg) (N=36)	Total (V, 2.5, 7.5 & 15 mg) (N=42)	Total PP Population (2.5, 7.5 & 15 mg) (N=36)
Randomized	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
Screen Failures	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Treated	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
Completed treatment	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
Completed study	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
Safety population[1]	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
Number of subjects included	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
PD population[2]	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
Number of subjects included	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
PK population[2]	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
Number of subjects included	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
PP Population	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)
Number of subjects included	6 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	36 (100.0%)	42 (100.0%)	36 (100.0%)

[1]The intent-to-treat (ITT) population will be defined as all randomized subjects who have taken at least 1 dose of study drug. All safety analyses will be performed for the ITT population.

[2]The PK and PD populations as all randomized subjects who have taken at least 1 dose of study drug and have pre dose and at least 3 post dose time points

Note: Denominators are based on the number of randomized subjects.
Source：総括報告書本文 Table 14.1.1.1

人口統計学的特性を Table 3-4 に示す。被験者はすべて成人男性であり，白人が 21 例，日本人が 21 例であった。全体的に日本人の方が，身長がやや低く，体重がやや軽い傾向にあり，このため BMI スコアがより低かった。平均年齢は，日本人で 34.6 ± 7.1 歳（範囲：21.0〜45.0 歳），白人で 29.7 ± 5.4 歳（範囲：22.0〜40.0 歳）であった。

Table 3-4.　人口統計学的特性（ITT 集団）（CP-4-007）

Japanese subjects	**Vehicle**		**MOD-4023**		**Total**
	Vehicle (n=3)	2.5 mg (n=6)	7.5 mg (n=6)	15 mg (n=6)	All Subjects (n=21)
Age (years)					
Mean (SD)	30.3 (8.02)	34.8 (7.91)	34.0 (7.27)	37.2 (6.37)	34.6 (7.09)
Median (minimum-maximum)	31.0 (22.0-38.0)	36.0 (21.0-45.0)	32.0 (25.0-45.0)	38.5 (29.0-44.0)	35.0 (21.0-45.0)
Weight (kg)					
Mean (SD)	66.6 (8.03)	67.9 (6.61)	71.5 (8.90)	63.6 (5.11)	67.5 (7.30)
Median (minimum-maximum)	69.8 (57.5-72.6)	70.6 (57.4-74.6)	72.3 (59.6-82.2)	64.6 (57.3-71.0)	67.3 (57.3-82.3)
Height (cm)					
Mean (SD)	163.7 (8.02)	174.7 (2.42)	172.8 (6.74)	172.8 (5.74)	172.0 (6.36)
Minimum-maximum	156.0-172.0	173.0-179.0	164.0-180.0	165.0-179.0	156.0-180.0
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	24.8 (2.14)	22.3 (2.25)	23.9 (1.48)	21.3 (1.06)	22.8 (2.07)
Minimum-maximum	23.6-27.3	18.5-24.1	22.0-25.4	19.9-22.7	18.5-27.3
Caucasian subjects	**Vehicle**		**MOD-4023**		**Total**
	Vehicle (n=3)	2.5 mg (n=6)	7.5 mg (n=6)	15 mg (n=6)	All Subjects (n=21)
Age (years)					
Mean (SD)	34.0 (5.57)	27.7 (4.08)	32.2 (6.68)	27.2 (3.37)	29.7 (5.39)
Median (minimum-maximum)	35.0 (28.0-39.0)	28.0 (22.0-34.0)	31.5 (22.0-40.0)	27.0 (22.0-32.0)	29.0 (22.0-40.0)
Weight (kg)					
Mean (SD)	77.2 (5.52)	80.5 (10.36)	81.7 (7.32)	80.9 (6.61)	80.5 (7.50)
Median (minimum-maximum)	75.1 (73.1-83.5)	82.1 (61.8-90.7)	82.8 (73.3-92.2)	79.9 (75.0-91.3)	82.0 (61.8-92.2)
Height (cm)					
Mean (SD)	182.3 (2.31)	179.7 (6.28)	175.2 (5.49)	180.8 (3.54)	179.1 (5.32)
Minimum-maximum	181.0-185.0	169.0-186.0	167.0-182.0	178.0-187.0	167.0-187.0
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	23.2 (1.08)	25.0 (3.47)	26.6 (1.71)	24.7 (2.10)	25.1 (2.49)
Minimum-maximum	22.3-24.4	19.1-28.3	24.8-28.8	23.1-28.8	19.1-28.8

Source：総括報告書本文 Table 11.2-1

3.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK

MOD-4023 単回投与時の PK パラメータの要約を Table 3-5 に示す。血漿中濃度と PK パラメータを指標として，MOD-4023 を 2.5 mg，7.5 mg および 15 mg にて単回皮下投与したときの PK に関して日本人と白人との間に明らかな差は認められなかった。

曝露量（AUC_{inf}）は日本人および白人ともに用量比を上回って増加したが，AUC_{inf} と用量の関係は日本人および白人で同様であった。

Table 3-5. MOD-4023 単回投与時の PK パラメータの要約（PK および PD 解析対象集団）（CP-4-007）

Parameter*	Dose		
	2.5 mg	7.5 mg	15 mg
Caucasian			
Cmax (pg/mL)	16,815 (66.7) (5)	37,658 (104) (6)	183,527 (34.5) (6)
Tmax (hr)	10.0 (5) [4.00 – 24.0]	15.0 (6) [6.00 – 24.0]	10.0 (6) [6.00 – 12.0]
AUC(0-t) (hr×pg/mL)	583,180 (62.5) (5)	1,531,721 (49.2) (6)	6,609,504 (34.9) (6)
AUC(inf) (hr×pg/mL)	504,973 (63.6) (3)	1,551,786 (47.6) (6)	6,264,066 (35.7) (5)
λz (1/hr)	0.0335 (5.67) (3)	0.0283 (18.5) (6)	0.0381 (7.64) (5)
t½ (hr)	20.7 (5.67) (3)	24.5 (18.5) (6)	18.2 (7.64) (5)
CL/F (L/hr)	4.95 (63.6) (3)	4.83 (47.6) (6)	2.39 (35.7) (5)
Vz/F (L)	148 (70.5) (3)	171 (66.3) (6)	62.8 (40.3) (5)
Japanese			
Cmax (pg/mL)	17,481 (76.3) (5)	50,642 (39.2) (6)	106,951 (147) (6)
Tmax (hr)	6.00 (5) [4.00 – 24.0]	12.0 (6) [6.00 – 18.0]	15.0 (6) [10.0 – 48.0]
AUC(0-t) (hr×pg/mL)	605,357 (55.6) (5)	2,169,757 (30.2) (6)	5,924,305 (94.3) (6)
AUC(inf) (hr×pg/mL)	487,113 (44.5) (3)	2,164,314 (33.8) (5)	6,017,077 (92.1) (6)
λz (1/hr)	0.0330 (42.0) (3)	0.0311 (09.1) (5)	0.0332 (34.2) (6)
t½ (hr)	21.0 (42.0) (3)	22.3 (09.1) (5)	20.9 (34.2) (6)
CL/F (L/hr)	5.13 (44.5) (3)	3.47 (33.8) (5)	2.49 (92.1) (6)
Vz/F (L)	156 (98.7) (3)	112 (39.5) (5)	75.2 (151) (6)

*Geometric mean (geometric CV%) (N) except T_{max} for which the median (N) [Range] is reported.
Source：総括報告書本文 Table 11.4-1

PD

MOD-4023 単回投与時の PD パラメータ（IGF-1）の要約を Table 3-6 に示す。IGF-1 と IGFBP-3 の血漿中濃度パラメータを指標として，MOD-4023 を 2.5 mg，7.5 mg および 15 mg にて単回皮下投与したときに，に日本人と白人との間に明らかな差は認められなかった。

ベースライン値で補正した IGF-1 値の $AUEC_t$ を指標としたとき，MOD-4023 の PD 作用と MOD-4023 の AUC_t との間に明らかな相関関係が認められたが，用量および民族には依存しなかった。

Table 3-6. MOD-4023 単回投与時の PD パラメータ（IGF-1）の要約（PK および PD 解析対象集団）（CP-4-007）

Parameter*	Dose			
	Vehicle	2.5 mg	7.5 mg	15 mg
Caucasian				
Cmax (ng/mL)	21.9 (11.8) (3)	89.9 (17.5) (5)	221 (25.1) (6)	360 (7.87) (6)
Tmax (hr)	72.1 (3)	48.0 (5)	72.0 (6)	72.0 (6)
	[48.0 – 168]	[48.0 – 48.0]	[48.0 – 72.5]	[48.0 – 72.0]
AUEC (hr×ng/mL)	3,361 (65.5) (3)	8,267 (33.5) (5)	26,969 (26.5) (6)	43,268 (15.2) (6)
Japanese				
Cmax (ng/mL)	19.0 (88.2) (3)	99.4 (31.5) (5)	207 (19.7) (6)	307 (26.1) (6)
Tmax (hr)	48.0 (3)	48.0 (5)	48.0 (6)	72.0 (6)
	[48.0 – 48.0]	[48.0 – 48.0]	[48.0 – 72.0]	[48.0 – 96.1]
AUEC (hr×ng/mL)	663 (164) (3)	9,522 (64.3) (5)	24,566 (32.3) (6)	40,893 (18.2) (6)

*Geometric mean (geometric CV%) (N) except T_{max} for which the median (N) [Range] is reported
Source：総括報告書本文 Table 11.4-2

3.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 3-7（日本人）および Table 3-8（白人）に示す。全体として，MOD-4023 投与時の安全性プロファイルおよび局所忍容性は良好であり，用量および民族間で明らかな差は認められなかった。

Table 3-7. 有害事象の要約（ITT 集団，日本人）（CP-4-007）

TEAE	Vehicle (N=3)	MOD-4023 2.5 mg (N=6)	MOD-4023 7.5 mg (N=6)	MOD-4023 15 mg (N=6)	Active Total (2.5, 7.5 & 15 mg) (N=18)	Total (V, 2.5, 7.5 & 15 mg) (N=21)	Total PP Population (2.5, 7.5 & 15 mg) (N=18)
Number of subjects with no TEAE	2 (66.7%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	16 (88.9%)	18 (85.7%)	16 (88.9%)
Number of subjects with at least one TEAE	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (11.1%)	3 (14.3%)	2 (11.1%)
Number of subjects with at least one study drug related TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least one severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least one serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with a TEAE leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
Number of treatment-related SAEs leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects leading to death	0	0	0	0	0	0	0

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 16.0 Percentage is based on the total number of subjects in the study group from the Safety population.

Program: Table 14.3.1.1.1.sas - 16SEP2016 10:30; FINAL

Source：総括報告書本文 Table 14.3.1.1.1

Table 3-8. 有害事象の要約（ITT 集団，白人）（CP-4-007）

TEAE	Vehicle (N=3)	MOD-4023 2.5 mg (N=6)	MOD-4023 7.5 mg (N=6)	MOD-4023 15 mg (N=6)	Active Total (2.5, 7.5 & 15 mg) (N=18)	Total (V, 2.5, 7.5 & 15 mg) (N=21)	Total PP Population (2.5, 7.5 & 15 mg) (N=18)
Number of subjects with no TEAE	2 (66.7%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	2 (33.3%)	13 (72.2%)	15 (71.4%)	13 (72.2%)
Number of subjects with at least one TEAE	1 (33.3%)	1 (16.7%)	0	4 (66.7%)	5 (27.8%)	6 (28.6%)	5 (27.8%)
Number of subjects with at least one study drug related TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least one severe TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least one serious TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with a TEAE leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
Number of treatment-related SAEs leading to discontinuation	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects leading to death	0	0	0	0	0	0	0

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 16.0 Percentage is based on the total number of subjects in the study group from the Safety population.

Program: Table 14.3.1.1.2.sas - 16SEP2016 19:05; FINAL
Source：総括報告書本文 Table 14.3.1.1.2

3.2.3.1. 有害事象

有害事象の発現状況を Table 3-9 に示す。MOD-4023 群全体で治験薬の投与に起因する安全性パラメータの異常に一貫したパターンはなく，特に低用量群（2.5 mg および 7.5 mg）でその傾向は顕著であった。有害事象が認められた 9 例のうち，3 例が日本人であった。ほとんどの有害事象は軽度と判定された（8/9 例，88.9%）。1 例（白人の 15 mg 群に発現した中耳炎）のみが中等度で，治験薬と関連なしと判定された。治験薬と関連のある有害事象，重度の有害事象および重篤な有害事象はなく，早期中止に至った有害事象もなかった。主な有害事象は上気道感染であり，日本人および白人で 2 例ずつ，計 4 例で認められた。

Table 3-9. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（ITT 集団）（CP-4-007）

Ethnic group	Vehicle	MOD-4023			Total
器官別大分類 基本語	Vehicle n (%)	2.5 mg n (%)	7.5 mg n (%)	15 mg n (%)	All Subjects n (%)
Japanese subjects	N=3	N=6	N=6	N=6	N=21
Number of subjects with at least one TEAE	1 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (14.3%)
感染症および寄生虫症					
上気道感染	1 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	2 (9.5%)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.8%)
Caucasian subjects	N=3	N=6	N=6	N=6	N=21
Number of subjects with at least one TEAE	1 (33.3%)	1 (16.7%)	0	4 (66.7%)	6 (28.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
異物感	1 (33.3%)	0	0	0	1 (4.8%)
感染症および寄生虫症					
中耳炎	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
上気道感染	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (9.5%)
神経系障害					
頭痛	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
鼻閉	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.8%)

Source：総括報告書本文 Table 12.2-1
解析時のコーディングには MedDRA（ver.16.0）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。

3.2.3.2. 死亡

死亡は認められなかった。

3.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

3.2.3.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止は認められなかった。

3.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン，12 誘導心電図および臨床検査評価を含むその他の安全性パラメータに，MOD-4023 用量群間で明らかな差は認められなかった。両民族群で投与後の異常はほとんど認められず，一貫したパターンはなかった。MOD-4023 用量群および民族集団のいずれにおいても免疫原性反応は認められなかった。

3.3. 結論

白人および日本人の健康被験者に MOD-4023（2.5，7.5 および 15 mg）を単回皮下投与したとき，新たな安全性シグナルは特定されなかった。MOD-4023 の PK および PD プロファイルに関して，日本人と白人の間に明らかな差は認められなかった。

4. CP-4-006 試験

治験の標題：前思春期の小児成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）患者を対象に MOD-4023 の週 1 回投与の有効性および安全性をジェノトロピン®の連日投与と比較評価する第 3 相，非盲検，無作為化，多施設共同試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：ブルガリア，ベラルーシ，カナダ，メキシコおよびトルコ（各 1 施設），ジョージア，ギリシャ，ポーランド，台湾，アルゼンチン，ニュージーランドおよびイギリス（各 2 施設），オーストラリアおよびコロンビア（各 3 施設），韓国およびウクライナ（各 5 施設），スペインおよびロシア（各 6 施設），インド（8 施設），イスラエル（9 施設），米国（20 施設）

公表文献：Deal CL, Pastrack A, Silverman LA, et al. Somatrogon growth hormone in the treatment of pediatric growth hormone deficiency: results of the Pivotal Pediatric Phase 3 Clinical Trial. J Endocr Soc 2020; 4(Suppl 1):A648-9.

Fisher DM, Pastrak A, Choe J, et al. Interpretation of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels following administration of somatrogon (a long-acting human growth hormone - hGH-CTP). J Endocr Soc 2020; 4(Suppl 1):A255-6.

治験期間：2017 年 4 月 19 日～2019 年 8 月 23 日（主要評価期間）

：2019 年 8 月～継続中（2020 年 12 月時点）［非盲検延長（OLE）期間］

（OLE 期間の総括報告書データカットオフ日：2019 年 11 月 1 日）

開発段階：第 3 相

4.1.1. 目的

主要試験

主要目的

小児 GHD 患者を対象に，MOD-4023 の週 1 回投与による年間（12 ヵ月）成長速度がジェノトロピンの連日投与に対して非劣性であることを検証する。

副次目的

・MOD-4023 週 1 回投与の安全性および忍容性を評価する。

・MOD-4023 の単一患者用の複数回投与可能な使い捨てプレフィルドペン型注入器（以下，ペン型注入器）の良好な操作（単回投与）を評価する。

・MOD-4023 のユーザビリティに関する被験者および観察者のフィードバックを評価する。

・評価のために返却されたペン型注入器の適正動作を確認する。

4.1.2. 治験デザイン

本試験の主要評価期間は 12 ヵ月間にわたる非盲検，多施設共同，無作為化，実薬対照，並行群間比較試験であった。前思春期の小児 GHD 患者を対象に MOD-4023 週 1 回投与の有効性および安全性をジェノトロピン連日投与と比較した。最長 12 週間のスクリーニング期間後，適格な被験者を MOD-4023 の週 1 回皮下投与（治験薬 0.66 mg/kg/週）またはジェノトロピンの連日皮下投与（対照療法 0.034 mg/kg/日）に 1：1 の比で無作為割り付けした［地域，スクリーニング時の成長ホルモン（GH）最高濃度および暦年齢により層別化］。12 ヵ月間の主要評価期間を問題なく完了した適格被験者は，MOD-4023 の OLE 期間に組み入れられた。

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

GHD と診断された前春期の小児（3～11 歳の男児，3～10 歳の女児）で，遺伝子組換えヒト成長ホルモン（rhGH）による治療歴がなく，身長および身長の成長速度に障害があり，ベースラインのインスリン様成長因子-1（IGF-1）濃度が年齢および性別に応じて標準化された平均 IGF-1 濃度を 1 標準偏差（SD）以上下回る患者

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

MOD-4023 は，20 mg/mL または 50 mg/mL の MOD-4023 を含有する注射液として，ペン型注入器で供給された。ジェノトロピンは，ジェノトロピンペン（充填済みカートリッジ）で提供された。治験薬およびロット番号を Table 4-1 に示す。

Table 4-1.　治験薬およびロット番号（CP-4-006）

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
MOD-4023	R40666	NA	20 mg/mL	Disposable pen
MOD-4023	R40667; W03522; W96066; X35718; W47488	NA	50 mg/mL	Disposable pen
Genotropin	N70865	NA	5 mg/mL	Pen device
Genotropin	N49854; R77612; T05308; L20944; T61077; S14295	NA	12 mg/mL	Pen device
Genotropin	S83748; T68972; S14291;	NA	5.3 mg/mL	Pen device

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Genotropin	N92320;	NA	5 mg/mL	Cartridge
Genotropin	S67994; R77762; T45503	NA	5.3 mg/mL	Cartridge
Genotropin	M92134; N92323; W22433; S98866; S51014; R34811	NA	12 mg/mL	Cartridge
Genotropin	S40273; S98988; T81522; S44655	NA	12 mg/mL	Disposable pen

NA=not applicable

4.1.4.2. 用法および用量

MOD-4023 は，週 1 回朝の時間帯に，ペン型注入器を用いて皮下投与し，開始用量は 0.66 mg/kg/週であった。ジェノトロピンは，連日の夕方または就寝時にジェノトロピンペンを用いて皮下投与し，開始用量は 0.034 mg/kg/日（0.24 mg/kg/週を週 7 回の注射で等しく分割）であった。いずれも注射部位は順次変更した（左上腕，右上腕，左臀部，右臀部，左大腿部，右大腿部，左腹部，右腹部）。

4.1.4.3. 投与期間

4.1.2 項参照

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 有効性の評価項目

主要評価項目

投与開始 12 ヵ月後の年間成長速度（cm/年）。

副次評価項目

成長学的有効性評価項目

・投与開始 6 ヵ月後の年間成長速度

・ベースラインから 6 および 12 ヵ月後の身長 SDS の変化量

・スクリーニング時の骨年齢と比較した，12 ヵ月終了時の骨成熟の変化（骨年齢／暦年齢として算出）

生化学マーカーの評価項目

・全来院時の MOD-4023 投与第 4 日（-1）の IGF-1 および IGF-1 SDS の絶対値

・全来院時の MOD-4023 投与第 4 日時点（-1）の IGF-1 結合タンパク質 3（IGFBP-3）濃度および IGFBP-3 SDS

4.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価は，臨床的有害事象，バイタルサイン，心電図，身体的検査，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，糖代謝，内分泌検査，IGF-1 濃度，免疫原性および尿検査），および頭蓋内圧亢進の発現を調べる眼底検査に基づいて行った。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験の目的は，投与 12 ヵ月後の年間成長速度（cm/年）を有効性の主要評価項目として，MOD-4023 の週 1 回投与がジェノトロピンの連日投与に対して非劣性であることを示すことであった。

有効性の主要評価項目の平均投与群間差（MOD-4023-ジェノトロピン）の両側 95%信頼区間（CI）の下限が-1.8 cm/年を上回る場合，非劣性であると結論することとした。非劣性についての結論は以下の考察に基づく。

過去のデータより，GH 連日投与の最初の 1 年間の成長速度反応の範囲は 10.2 cm/年［SD = 2.5（Wilton and Gundarsson, 1988）］～11.4 cm/年［SD = 2.5（MAcGillivrayMacGillivray et al., 1996）］であった。これらの基準から SD を 2.5 とすると，-1.8 cm/年の非劣性マージンは予想される結果の 1 SD 以内に十分収まっており，対照群の反応分布の約 23%はこの値を下回ると考えられる。

GH を連日投与したときの成長速度の反応を最初の 1 年間で 11.5 cm/年と仮定すると，-1.8 cm/年のマージンは，既承認の実薬対照である GH 連日投与から得られる成長率の 84%が維持されることを示す。

Ascandis Pharma heiGHt の最近の第 3 相ピボタル試験（NCT02781727，https://ascendispharma.gcs-web.com/static-files/692edb83-40e9-449a-866c-2368e0898ae9）同様に，長時間作用型 GH を GH 連日投与と比較した他の試験では，非劣性マージン-1.8～-2.0 cm/年が使用されている。-1.8 cm/年の使用は，これらの他の試験で使用された前例に基づくより保守的な値である。

症例数の算出では，以下の仮定を行った。

・両側 $\alpha = 0.05$

・検出力 80%

・年間成長速度の被験者間 SD は全投与群で 2.5 cm/年

・非劣性マージン-1.8 cm/年

・有効性の主要評価項目における真の平均の投与群間差（MOD-4023–ジェノトロピン）は-0.8 cm/年である。

これらの仮定に基づき，各群 100 例の被験者により，非劣性検定の検出力 80%が得られる。脱落率を約 10%とし，各投与群に 110 例，合計 220 例を無作為に割り付けることとした。30～40 ヵ国の約 150～180 施設で被験者を登録することとした（統計解析計画書 2.7 項より引用）。

4.1.6.2. 解析対象集団

解析対象集団を以下の定義とした（統計解析計画書 4 項より引用）。

・安全性解析対象集団（SAS）

SAS には，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含める。被験者が実際に受けた治療に従って解析を行った。

・最大の解析対象集団（FAS）

FAS は，無作為化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者であり，有効性の解析対象集団である。被験者は無作為に割り付けられた投与群に従って解析される。

・治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）（総括報告書本文 9.8.3 項より引用）

PPS は，無作為化され，治験実施計画書から重大な逸脱がなく治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者から構成される。

治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者は，臨床チームが盲検下レビューでデータベースをロックする前に特定する。

4.1.6.3. 統計解析

主要評価項目の解析は，missing not at random（MNAR）を仮定した多重代入法を用いて欠測を補完し，共分散分析（ANCOVA）により実施した。補完は投与群別に行った。補完モデルには，投与群，年齢層，性別，GH ピーク値の水準を質的変数，ベースライン時の身長 SDS を量的変数として含めた。主要評価項目である年間成長速度については，MOD-4023 群の補完値には非劣性マージンである 1.8 cm/年を引き，共通の平均を補完することを避けた。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（MOD-4023-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 MOD-4023 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 MOD-4023 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 MOD-4023 の優越性の評価も実施した。MOD-4023 とジェノトロピンの成長速度平均差の両側 95% CI の下限が 0 cm/年以上であった場合，優越性が認められたこととした。

- 投与 12 ヵ月後の年間成長速度の実測値およびベースラインからの変化量について記述統計量を要約した。また，年齢群，性別および GH ピーク値別に ANCOVA に基づく統計量を要約した。

- ANCOVA に基づく有効性の主解析を，PPS を用いて実施した。主要評価項目の結果の頑健性を評価するため，以下のように異なる欠測値処理法または解析対象集団を用いた ANCOVA モデルを用いて，ANCOVA に基づく主解析を再度実施した。

    - MNAR/Monotone 法による多重補完法―FAS（感度分析）

    - MNAR/ fully conditional specification（FCS）法による多重補完法―PPS（感度分析）

    - MNAR/Monotone 法による多重補完―PPS（感度分析）

    - 測定データ（補完なし）―FAS（感度分析）

    - Last height carried forward approach―FAS（感度分析）

有効性の副次解析では，主要評価項目と同様に ANCOVA モデルを用いて，投与 6 ヵ月後の年間成長速度，投与 6 ヵ月後の身長 SDS の変化量，投与 12 ヵ月後の身長 SDS の変化量を解析した。

- 両群の最小二乗平均推定値および群間差の 95% CI を示した。

- 測定された骨成熟および 12 ヵ月時のベースラインからの変化量について，記述統計量（単変量 95% CI を含む）を要約した。

- すべての生化学的評価項目について，各来院時の測定値およびベースラインからの変化量の記述統計量を要約した。IGF-1 SDS が 2 を超えた被験者数および割合を来院別およびベースライン後のいずれかの時点別に要約した。

- 記述統計を用いて，観察者評価ツール（OAT）および被験者評価ツール（PAT）の結果（米国のみ）を要約した。

    - PAT および OAT について，注射成功回数および成功率を要約した。

    - また，OAT および PAT の注射成功率を年齢群，性別および人種別に要約した。

    - PAT および OAT について，成功させるために必要な試行回数および割合を要約した。

    - ペン型注入器の問題（作動しない，被験者がある工程を実施できなかった等）により，複数回の注射を試みて注射成功した場合，必要な注射試行回数の計算には，最初のペン型注入器による注射の試行のみを含めた。

- さらに，全体的な注射成功率を要約した。注射成功率とは，連続した 6 回の週 1 回投与の各投与時に被験者が PAT 評価のための成功基準に回答した，必要な投与回数のうち注射成功回数および割合と定義した。

安全性：有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図および免疫原性について記述統計量を要約した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 4-2 に示す。無作為割り付けされた 228 例のうち，4 例（MOD-4023 群 3 例，ジェノトロピン群 1 例）は治験薬の投与を受けなかった（親／保護者による中止 3 例，Day 1 前に追跡不能 1 例）。224 例が治験薬を 1 回以上投与した。このうち 2 例は主要評価期間中に中止した。12 ヵ月間の主要評価期間を完了し，OLE 期間に移行した被験者数は，両投与群で均衡がとれていた。

Table 4-2. 被験者の内訳（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects	MOD-4023 (N=109) n (%)	Genotropin (N=115) n (%)	Total (N=224) n (%)
Discontinued	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Adverse Event	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Death	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian or Subject	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Other, specify	0	0	0
Completed, rolled over to Open Label Extension (OLE)	104 (95.4)	108 (93.9)	212 (94.6)
Completed, not rolled over to OLE	4 (3.7)	6 (5.2)	10 (4.5)

人口統計学的特性を Table 4-3 に示す。ベースラインの人口統計学的特性およびその他の特性は両投与群間で均衡がとれていた。年齢の中央値は 7.87 歳であり，被験者の 40.2%（90/224 例）が 3 歳超 7 歳以下であった。ほとんどの被験者（167/224 例，74.6%）が白人であり，身長 SDS の平均値は-2.86 であった。

Table 4-3. 人口統計学的特性（SAS）（CP-4-006）

	MOD-4023 (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)
Age (Years):			
N	109	115	224
Mean (SD)	7.83 (2.66)	7.61 (2.37)	7.72 (2.51)
Median	7.92	7.84	7.87
Range (min,max)	(3.01, 11.96)	(3.05, 11.85)	(3.01, 11.96)
>3 years to =<7	43 (39.4)	47 (40.9)	90 (40.2)

Table 4-3. 人口統計学的特性（SAS）（CP-4-006）

	MOD-4023 (N=109)	Genotropin (N=115)	Total (N=224)
>7 years	66 (60.6)	68 (59.1)	134 (59.8)
Sex			
Male	82 (75.2)	79 (68.7)	161 (71.9)
Female	27 (24.8)	36 (31.3)	63 (28.1)
Race			
White	81 (74.3)	86 (74.8)	167 (74.6)
Black or African American	0	2 (1.7)	2 (0.9)
Asian	24 (22.0)	21 (18.3)	45 (20.1)
American Indian or Alaska Native	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Other	3 (2.8)	5 (4.3)	8 (3.6)
Unknown	0	0	0
MULTIRACIAL	0	0	0
Not reported	0	0	0
Ethnicity			
Hispanic or Latino	11 (10.1)	13 (11.3)	24 (10.7)
Not Hispanic or Latino	98 (89.9)	102 (88.7)	200 (89.3)
Height (cm)			
N	109	115	224
Mean (SD)	110.0 (15.33)	109.9 (13.90)	109.9 (14.58)
Median	109.8	110.5	110.3
Range (min,max)	(75.10, 139.6)	(77.10, 144.3)	(75.10, 144.3)
Weight (kg)			
N	109	115	224
Mean (SD)	19.70 (7.12)	19.16 (5.66)	19.42 (6.40)
Median	19.30	18.10	18.60
Range (min,max)	(8.00, 46.10)	(8.30, 42.80)	(8.00, 46.10)
BMI (kg/m**2)			
N	109	115	224
Mean (SD)	15.76 (2.22)	15.56 (1.69)	15.66 (1.97)
Median	15.18	15.22	15.20
Range (min,max)	(12.29, 26.44)	(12.47, 22.17)	(12.29, 26.44)

Source：総括報告書本文 Table 9
Percentages are based on the number of subjects in the treatment group.
Data are n (%) unless otherwise indicated.

4.2.2. 有効性の結果

主要評価項目

本試験では主要目的を達成し，前思春期の小児 GHD 患者を対象に，12 ヵ月後の年間成長速度について，MOD-4023 週 1 回投与のジェノトロピン連日投与に対する非劣性が示された（Table 4-4）。平均成長速度の両側 95% CI の下限値は，事前に定めた非劣性マージンである-1.8 cm/年を上回った。MOD-4023 週 1 回投与のほうがジェノトロピン連日投与よりも数値としては高いものの，優越性については達成されなかった。

Table 4-4. 身長の年間（12 ヵ月）成長速度（FAS）（CP-4-006）

End Point Analysis Method Statistics	MOD-4023 (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	

[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 MOD-4023 group will be reduced by 1.8 cm/yr.
[b] The treatment mean difference will be calculated as MOD-4023 – Genotropin.
[c] Non-inferiority will be concluded if the lower bound of the two-sided 95% CI is >= -1.8.

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。

層別因子（年齢，性別，ピーク GH 値および地域）により MOD-4023 群とジェノトロピン群を比較するサブグループ解析の結果は，主解析の結果とおおむね一致していた（総括報告書本文 11.1.1.1.2 項より引用）。

副次評価項目

- MOD-4023 群の投与 6 ヵ月後時点までの平均年間成長速度はジェノトロピン群と同程度であった［MOD-4023 群：10.59 cm/年，ジェノトロピン群 10.04 cm/年，95% CI：0.55（-0.13, 1.23）］。
- ベースラインから投与 6 ヵ月後までの身長 SDS の平均変化量についても，MOD-4023 群とジェノトロピン群で同程度の改善が認められた［95% CI：0.06（-0.01, 0.13）］。

- ベースラインから投与 12 ヵ月後までの身長 SDS の平均変化量についても，MOD-4023 とジェノトロピン投与群で同程度の改善が認められた［95% CI：0.05（-0.06, 0.16）］。

- 骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らず，12 ヵ月時点の平均骨成熟は，両投与群とも 1.0 未満であった［MOD-4023 群およびジェノトロピン群の平均値（SD）：0.72（0.17）］。12 ヵ月時点の骨成熟のベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった［MOD-4023 群の平均値（SD）：0.05（0.09），ジェノトロピン群の平均値（SD）：0.06（0.1）］。

<u>生化学マーカーの評価項目</u>

IGF-1 および IGF-1SDS

- ベースラインと比較した血清中 IGF-1 濃度絶対値の平均値は，両投与群でベースライン後に上昇した。

- MOD-4023 群の IGF-1 SDS の平均値はベースライン後 1 ヵ月時点で 0 に近づき（0.00），12 ヵ月時点まで 0 を上回った（12 ヵ月時点で 0.65 SDS）。

- ジェノトロピン群の IGF-1 SDS の平均値は，ベースラインより後のすべての来院時でほぼ 0 SDS であった（範囲：-0.69 SDS～-0.16 SDS）。

IGFBP-3 および IGFBP-3 SDS

- 血清中 IGFBP-3 濃度の平均値は，両投与群で試験をとおして全般的に増加した。

- MOD-4023 群の IGFBP-3 SDS 平均値は，ベースライン後 1 ヵ月時点で 0 に近づき，12 ヵ月時点までほぼ 0（範囲：-0.27～-0.02 SDS）であった。

- ジェノトロピン群の IGFBP-3 SDS 平均値は，ベースライン後の来院をとおして-0.84～-0.53 SDS の範囲に達した。

<u>その他の評価項目（ペン型注入器の操作：米国の被験者のみ）</u>

- MOD-4023 群の 17 名で，合計 108 回の投与が PAT に記録された。ほとんどの注射が注射成功の基準を満たし成功率は 90.7%であった。

- MOD-4023 群の 17 名で，Week 1 での 1 回の注射に関して OAT に記録された。すべての注射は注射成功の基準を満たした。

- PAT での記録で，注射が不成功であった 10 例のうち 9 例は注射後に注射針または注射部位に少量の薬剤が残っていたものであった。もう 1 例は注射完了時に注射ウィンドウに 0 が表示されないというものであった。これらの被験者のうち，注射を完了するために別のペンを使用した被験者はいなかった。

- OAT での記録では，すべての注射が成功し注射不成功に関するコメントはなかった。

- 検査のために返却されたペン型注入器 47 本のうち，44 本は予定どおり返却され，3 本は苦情処理システムを通じて返却された。返却された 3 本の詳細は以下のとおりである。
    - 2 本は PAT による注射の成功基準を満たさない注射であった。
    - 1 本は注射の成功はしたが，推定される残りの投与量を超過してダイヤル操作できるものであった。

返却された 47 本のペン型注入器の目視検査では，欠陥や明らかな機械的故障は認められなかった。これら返却されたペン型注入器の機械的性能は，通常の操作にて残った MOD-4023 を問題なく排出することで確認された。

4.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 4-5 に示す。有害事象の発現頻度は両投与群間で同程度であり，多くの有害事象は軽度から中等度であった。重度の有害事象の発現頻度は両投与群で同程度であった。重篤な有害事象の発現頻度は低く，両投与群で同程度であった。

Table 4-5. 有害事象の要約（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects	MOD-4023 n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	109	115	224
Number of adverse events	868	570	1438
Subjects with adverse events	95 (87.2)	97 (84.3)	192 (85.7)
Subjects with serious adverse events	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
Subjects with severe adverse events	9 (8.3)	6 (5.2)	15 (6.7)
Subjects discontinued from study due to adverse events [a]	1 (0.9)	0	1 (0.4)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [b]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)

Number of Adverse Events are based on all Events including cases with subjects having the same event.
AEs were counted only once to avoid duplicate counts due to the cartesian product of AEs and exposure data.
Except for the Number of Adverse Events, subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events are according to the investigator's assessment.
[a] Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[b] Subjects who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
MedDRA22 coding dictionary applied.

4.2.3.1. 有害事象

有害事象の発現状況を Table 4-6（治験薬との因果関係を問わない）および Table 4-7（治験薬との関連あり）に示す。注射部位反応が 1 件以上発現した被験者数は，MOD-4023 群 43.1%（47/109 例），ジェノトロピン群 25.2%（29/115 例）であった。両投与群ともに，主な有害事象は注射部位疼痛であり，MOD-4023 群で高かった（MOD-4023 群：43 例，39.4%，ジェノトロピン群：29 例，25.2%）。ほとんどの被験者で軽度から中等度の注射部位疼痛が認められた。これらの注射部位疼痛のほとんどは時間経過とともに消失した。

Table 4-6. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects: 器官別大分類 基本語	MOD-4023 群 (N=109)	Genotropin 群 (N=115)	合計 (N=224)
With Any adverse event	95 (87.2)	97 (84.3)	192 (85.7)
血液およびリンパ系障害	12 (11.0)	15 (13.0)	27 (12.1)
腹部リンパ節腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.4)
貧血	7 (6.4)	7 (6.1)	14 (6.3)
好酸球増加症	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
鉄欠乏性貧血	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
白血球減少症	0	2 (1.7)	2 (0.9)
リンパ節炎	0	1 (0.9)	1 (0.4)
単球減少症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
好中球減少症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
血小板減少症	0	3 (2.6)	3 (1.3)
心臓障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
僧帽弁疾患	0	1 (0.9)	1 (0.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.9)	0	1 (0.4)
先天性甲状腺機能低下症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	2 (1.8)	9 (7.8)	11 (4.9)
伝音難聴	0	1 (0.9)	1 (0.4)
耳痛	2 (1.8)	7 (6.1)	9 (4.0)
鼓膜障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
内分泌障害	8 (7.3)	6 (5.2)	14 (6.3)
急性副腎皮質機能不全	0	1 (0.9)	1 (0.4)
尿崩症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
甲状腺機能低下症	7 (6.4)	3 (2.6)	10 (4.5)
原発性甲状腺機能低下症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
甲状腺障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
眼障害	10 (9.2)	1 (0.9)	11 (4.9)
乱視	1 (0.9)	0	1 (0.4)
眼瞼痙攣	1 (0.9)	0	1 (0.4)
霰粒腫	0	1 (0.9)	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	3 (2.8)	0	3 (1.3)
瞬目過多	1 (0.9)	0	1 (0.4)
眼痛	1 (0.9)	0	1 (0.4)
眼瞼浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.4)
羞明	1 (0.9)	0	1 (0.4)
眼瞼腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.4)
胃腸障害	20 (18.3)	23 (20.0)	43 (19.2)
腹部膨満	0	1 (0.9)	1 (0.4)
腹痛	4 (3.7)	2 (1.7)	6 (2.7)
下腹部痛	1 (0.9)	0	1 (0.4)
上腹部痛	2 (1.8)	6 (5.2)	8 (3.6)
肛門そう痒症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
アフタ性潰瘍	2 (1.8)	0	2 (0.9)
便秘	2 (1.8)	4 (3.5)	6 (2.7)
齲歯	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)

Table 4-6. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects: 器官別大分類 基本語	MOD-4023 群 (N=109)	Genotropin 群 (N=115)	合計 (N=224)
下痢	3 (2.8)	4 (3.5)	7 (3.1)
消化不良	0	1 (0.9)	1 (0.4)
小腸炎	2 (1.8)	0	2 (0.9)
鼓腸	0	1 (0.9)	1 (0.4)
胃炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.9)	1 (0.4)
悪心	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.8)
口腔内痛	1 (0.9)	0	1 (0.4)
口内炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
過剰歯	1 (0.9)	0	1 (0.4)
歯痛	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
嘔吐	8 (7.3)	9 (7.8)	17 (7.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	54 (49.5)	38 (33.0)	92 (41.1)
適用部位刺激感	0	1 (0.9)	1 (0.4)
不快感	1 (0.9)	0	1 (0.4)
疲労	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
注射部位内出血	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
注射部位紅斑	9 (8.3)	0	9 (4.0)
注射部位出血	2 (1.8)	0	2 (0.9)
注射部位肥厚	1 (0.9)	0	1 (0.4)
注射部位硬結	4 (3.7)	1 (0.9)	5 (2.2)
注射部位炎症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
注射部位疼痛	43 (39.4)	29 (25.2)	72 (32.1)
注射部位そう痒感	6 (5.5)	0	6 (2.7)
注射部位腫脹	5 (4.6)	0	5 (2.2)
注射部位熱感	2 (1.8)	0	2 (0.9)
倦怠感	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
末梢性浮腫	0	1 (0.9)	1 (0.4)
PFAPA 症候群	1 (0.9)	0	1 (0.4)
疼痛	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
発熱	18 (16.5)	16 (13.9)	34 (15.2)
体温調節障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
肝胆道系障害	1 (0.9)	0	1 (0.4)
肝脾腫大	1 (0.9)	0	1 (0.4)
オッディ括約筋機能不全	1 (0.9)	0	1 (0.4)
免疫系障害	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.8)
過敏症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
ダニアレルギー	1 (0.9)	0	1 (0.4)
季節性アレルギー	0	2 (1.7)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	59 (54.1)	56 (48.7)	115 (51.3)
アデノイド咽頭炎	0	1 (0.9)	1 (0.4)
気管支炎	3 (2.8)	9 (7.8)	12 (5.4)
慢性扁桃炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
結膜炎	3 (2.8)	3 (2.6)	6 (2.7)
感染性クループ	0	1 (0.9)	1 (0.4)

Table 4-6. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects: 器官別大分類 基本語	MOD-4023 群 (N=109)	Genotropin 群 (N=115)	合計 (N=224)
蟯虫症	4 (3.7)	2 (1.7)	6 (2.7)
伝染性紅斑	0	1 (0.9)	1 (0.4)
胃腸炎	4 (3.7)	3 (2.6)	7 (3.1)
ウイルス性胃腸炎	0	3 (2.6)	3 (1.3)
手足口病	1 (0.9)	0	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.9)	1 (0.4)
帯状疱疹	0	1 (0.9)	1 (0.4)
麦粒腫	2 (1.8)	0	2 (0.9)
咬傷感染	1 (0.9)	0	1 (0.4)
インフルエンザ	5 (4.6)	3 (2.6)	8 (3.6)
迷路炎	0	1 (0.9)	1 (0.4)
ライム病	1 (0.9)	0	1 (0.4)
麻疹	0	1 (0.9)	1 (0.4)
伝染性軟属腫	3 (2.8)	0	3 (1.3)
鼓膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
上咽頭炎	25 (22.9)	29 (25.2)	54 (24.1)
口腔ヘルペス	1 (0.9)	0	1 (0.4)
外耳炎	4 (3.7)	4 (3.5)	8 (3.6)
中耳炎	4 (3.7)	7 (6.1)	11 (4.9)
急性中耳炎	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.8)
耳管炎	0	1 (0.9)	1 (0.4)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
爪囲炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
咽頭炎	7 (6.4)	5 (4.3)	12 (5.4)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (1.8)	0	2 (0.9)
肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
歯髄炎	0	1 (0.9)	1 (0.4)
鼻炎	6 (5.5)	1 (0.9)	7 (3.1)
副鼻腔炎	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
皮膚感染	0	1 (0.9)	1 (0.4)
扁桃炎	5 (4.6)	6 (5.2)	11 (4.9)
レンサ球菌性扁桃炎	0	2 (1.7)	2 (0.9)
歯膿瘍	1 (0.9)	0	1 (0.4)
歯感染	1 (0.9)	0	1 (0.4)
気管炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
上気道感染	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
尿路感染	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
水痘	0	2 (1.7)	2 (0.9)
ウイルス感染	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
ウイルス性咽頭炎	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
ウイルス性扁桃炎	0	2 (1.7)	2 (0.9)
ウイルス性上気道感染	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.8)
傷害，中毒および処置合併症	14 (12.8)	9 (7.8)	23 (10.3)
動物咬傷	0	2 (1.7)	2 (0.9)
節足動物咬傷	6 (5.5)	1 (0.9)	7 (3.1)

Table 4-6. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects: 器官別大分類 基本語	MOD-4023 群 (N=109)	Genotropin 群 (N=115)	合計 (N=224)
挫傷	1 (0.9)	0	1 (0.4)
骨端骨折	0	1 (0.9)	1 (0.4)
転倒	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
頭部損傷	0	1 (0.9)	1 (0.4)
熱疲労	0	1 (0.9)	1 (0.4)
熱射病	0	1 (0.9)	1 (0.4)
靭帯捻挫	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
四肢損傷	0	1 (0.9)	1 (0.4)
交通事故	0	1 (0.9)	1 (0.4)
引っかき傷	1 (0.9)	0	1 (0.4)
皮膚擦過傷	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
皮膚損傷	1 (0.9)	0	1 (0.4)
皮膚裂傷	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
外傷性骨折	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
外傷性血腫	1 (0.9)	0	1 (0.4)
上肢骨折	1 (0.9)	0	1 (0.4)
臨床検査	8 (7.3)	22 (19.1)	30 (13.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
細菌検査陽性	1 (0.9)	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
血中コレステロール増加	1 (0.9)	0	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.8)	8 (7.0)	10 (4.5)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.9)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	0	2 (1.7)	2 (0.9)
血中鉄減少	1 (0.9)	0	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	3 (2.6)	3 (1.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	2 (1.7)	2 (0.9)
血中トリグリセリド増加	1 (0.9)	0	1 (0.4)
体温上昇	0	2 (1.7)	2 (0.9)
コルチゾール減少	0	1 (0.9)	1 (0.4)
好酸球数増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
遊離脂肪酸増加	5 (4.6)	1 (0.9)	6 (2.7)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.9)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0	1 (0.9)	1 (0.4)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.9)	0	1 (0.4)
リンパ球数増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
リンパ球形態異常	0	1 (0.9)	1 (0.4)
単球数増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
好中球数減少	0	1 (0.9)	1 (0.4)
遊離サイロキシン減少	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
白血球数減少	0	1 (0.9)	1 (0.4)
尿中白血球陽性	1 (0.9)	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	11 (10.1)	8 (7.0)	19 (8.5)

Table 4-6. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects: 器官別大分類 基本語	MOD-4023 群 (N=109)	Genotropin 群 (N=115)	合計 (N=224)
高アルカリホスファターゼ血症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
高トリグリセリド血症	3 (2.8)	0	3 (1.3)
低コレステロール血症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
低血糖	1 (0.9)	0	1 (0.4)
低インスリン血症	4 (3.7)	3 (2.6)	7 (3.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.9)	1 (0.4)
食欲亢進	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
鉄欠乏	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.8)
過体重	1 (0.9)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	14 (12.8)	15 (13.0)	29 (12.9)
関節痛	5 (4.6)	8 (7.0)	13 (5.8)
背部痛	0	1 (0.9)	1 (0.4)
成長痛	0	1 (0.9)	1 (0.4)
筋痙縮	2 (1.8)	0	2 (0.9)
筋肉痛	0	2 (1.7)	2 (0.9)
頚部痛	0	2 (1.7)	2 (0.9)
四肢痛	5 (4.6)	5 (4.3)	10 (4.5)
滑膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
斜頚	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
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 (1.8)	2 (1.7)	4 (1.8)
メラノサイト性母斑	1 (0.9)	0	1 (0.4)
皮膚乳頭腫	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
神経系障害	22 (20.2)	26 (22.6)	48 (21.4)
浮動性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
頭痛	18 (16.5)	25 (21.7)	43 (19.2)
感覚鈍麻	2 (1.8)	0	2 (0.9)
嗜眠	1 (0.9)	0	1 (0.4)
発達性会話障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
失神	1 (0.9)	0	1 (0.4)
精神障害	5 (4.6)	4 (3.5)	9 (4.0)
攻撃性	0	1 (0.9)	1 (0.4)
注意欠如・多動性障害	2 (1.8)	0	2 (0.9)
睡眠異常	0	1 (0.9)	1 (0.4)
遺尿	1 (0.9)	0	1 (0.4)
注射恐怖	1 (0.9)	0	1 (0.4)
初期不眠症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
不眠症	0	2 (1.7)	2 (0.9)
易刺激性	1 (0.9)	0	1 (0.4)
音恐怖症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
睡眠時驚愕	1 (0.9)	0	1 (0.4)
夢遊症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
腎および尿路障害	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
多尿	1 (0.9)	0	1 (0.4)
尿管結石症	0	1 (0.9)	1 (0.4)

Table 4-6. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects: 器官別大分類 基本語	MOD-4023 群 (N=109)	Genotropin 群 (N=115)	合計 (N=224)
尿失禁	1 (0.9)	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.9)	1 (0.4)
女性化乳房	0	1 (0.9)	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	24 (22.0)	21 (18.3)	45 (20.1)
アデノイド肥大	0	1 (0.9)	1 (0.4)
喘息	1 (0.9)	0	1 (0.4)
気管支反応性亢進	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
気管支閉塞	1 (0.9)	0	1 (0.4)
気管支痙攣	1 (0.9)	0	1 (0.4)
咳嗽	9 (8.3)	9 (7.8)	18 (8.0)
鼻出血	1 (0.9)	0	1 (0.4)
鼻閉	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.8)
口腔咽頭痛	6 (5.5)	4 (3.5)	10 (4.5)
呼吸障害	1 (0.9)	0	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.8)
鼻漏	3 (2.8)	4 (3.5)	7 (3.1)
扁桃肥大	1 (0.9)	0	1 (0.4)
喘鳴	0	1 (0.9)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	14 (12.8)	14 (12.2)	28 (12.5)
脱毛症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
皮膚乾燥	1 (0.9)	0	1 (0.4)
紅斑	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (1.8)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.9)	0	1 (0.4)
特発性蕁麻疹	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
毛孔性角化症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
汗疹	0	1 (0.9)	1 (0.4)
爪床の炎症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
非瘢痕性脱毛症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
そう痒症	0	2 (1.7)	2 (0.9)
全身性そう痒症	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
発疹	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)
全身性皮疹	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
皮膚病変	0	1 (0.9)	1 (0.4)
皮膚腫脹	0	1 (0.9)	1 (0.4)
顔面腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)

Source：総括報告書本文 Table 14.3.1.2
解析時のコーディングには MedDRA（ver.22.0）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.

Table 4-7. 有害事象（治験薬との関連あり）の発現状況（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects: 器官別大分類 基本語	MOD-4023 群 (N=109)	Genotropin 群 (N=115)	合計 (N=224)
With Any adverse event	59 (54.1)	45 (39.1)	104 (46.4)
血液およびリンパ系障害	5 (4.6)	6 (5.2)	11 (4.9)
貧血	4 (3.7)	2 (1.7)	6 (2.7)
好酸球増加症	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
白血球減少症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
単球減少症	0	1 (0.9)	1 (0.4)
血小板減少症	0	3 (2.6)	3 (1.3)
内分泌障害	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
甲状腺機能低下症	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
眼障害	1 (0.9)	0	1 (0.4)
眼瞼浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
腹部膨満	0	1 (0.9)	1 (0.4)
腹痛	0	1 (0.9)	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.9)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (43.1)	29 (25.2)	76 (33.9)
注射部位内出血	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
注射部位紅斑	9 (8.3)	0	9 (4.0)
注射部位出血	2 (1.8)	0	2 (0.9)
注射部位肥厚	1 (0.9)	0	1 (0.4)
注射部位硬結	4 (3.7)	1 (0.9)	5 (2.2)
注射部位炎症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
注射部位疼痛	43 (39.4)	29 (25.2)	72 (32.1)
注射部位そう痒感	6 (5.5)	0	6 (2.7)
注射部位腫脹	5 (4.6)	0	5 (2.2)
注射部位熱感	2 (1.8)	0	2 (0.9)
末梢性浮腫	0	1 (0.9)	1 (0.4)
臨床検査	4 (3.7)	8 (7.0)	12 (5.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.8)	3 (2.6)	5 (2.2)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.9)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.9)	1 (0.4)
遊離脂肪酸増加	4 (3.7)	1 (0.9)	5 (2.2)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.9)	0	1 (0.4)
遊離サイロキシン減少	0	1 (0.9)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	7 (6.4)	4 (3.5)	11 (4.9)
高トリグリセリド血症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
低コレステロール血症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
低血糖	1 (0.9)	0	1 (0.4)
低インスリン血症	4 (3.7)	3 (2.6)	7 (3.1)
食欲亢進	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.7)	3 (2.6)	7 (3.1)
関節痛	0	1 (0.9)	1 (0.4)
成長痛	0	1 (0.9)	1 (0.4)

Table 4-7. 有害事象（治験薬との関連あり）の発現状況（SAS）（CP-4-006）

Number (%) of Subjects: 器官別大分類 基本語	MOD-4023 群 (N=109)	Genotropin 群 (N=115)	合計 (N=224)
四肢痛	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (1.8)
滑膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.4)
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）	1 (0.9)	0	1 (0.4)
メラノサイト性母斑	1 (0.9)	0	1 (0.4)
神経系障害	7 (6.4)	3 (2.6)	10 (4.5)
浮動性めまい	1 (0.9)	0	1 (0.4)
頭痛	4 (3.7)	3 (2.6)	7 (3.1)
感覚鈍麻	1 (0.9)	0	1 (0.4)
失神	1 (0.9)	0	1 (0.4)
精神障害	1 (0.9)	0	1 (0.4)
初期不眠症	1 (0.9)	0	1 (0.4)
易刺激性	1 (0.9)	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.9)	0	1 (0.4)
多尿	1 (0.9)	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
特発性蕁麻疹	1 (0.9)	0	1 (0.4)
汗疹	0	1 (0.9)	1 (0.4)
蕁麻疹	0	1 (0.9)	1 (0.4)

Source：総括報告書本文 Table 14.3.1.3
解析時のコーディングには MedDRA（ver.22.0）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
Subjects are only counted once per treatment per event.
Totals for the Number of subjects at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels because a subject may report two or more different adverse events within the higher level category.

4.2.3.2. 死亡

死亡は認められなかった。

4.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は低く，両投与群で同程度であった。いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

4.2.3.4. 有害事象による投与中止

有害事象により試験を中止した被験者は MOD-4023 群の 1 例のみであった。治験薬の投与を一時的に中止した被験者の割合は低く，MOD-4023 群およびジェノトロピン群で同程度であった。治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

4.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサインの変化は MOD-4023 群とジェノトロピン群で同程度であった。身体的診察所見に一貫した傾向は認められなかった。糖代謝，血液学的検査，生化学検査，甲状腺機能，脂質プロファイルおよび尿検査パラメータについて，投与群間に臨床的に意味のある差は認められ

なかった。いずれの心電図パラメータも，ベースラインの平均値およびベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった。眼底検査を実施した 7 例のうち，頭蓋内圧亢進のエビデンスが認められた被験者はいなかった。磁気共鳴画像（MRI）検査を実施した 15 例のうち，下垂体腺腫および頭蓋内腫瘍と診断された被験者はいなかった。両投与群で肝機能値が Hy's law の基準を満たした被験者はいなかった。

主要評価期間のいずれかの時点で 29 例の IGF-1 SDS が 2 を超えていた（MOD-4023 群 26 例，ジェノトロピン群 3 例）。MOD-4023 群の 26 例では，主要評価期間中に IGF-1 SDS の上昇が 1 回以上発現したが，このうち 14 例では IGF-1 値が持続的に 2 SDS を超えており（2 回連続して SDS が 2 超），12 例で治験薬が減量された。また，この MOD-4023 群の 26 例のうち 23 例では投与後 3 日以内に検体が採取された。投与後 2 日目または 3 日目に採取した検体は，平均値ではなく IGF-1 SDS の最高値に相当する。

MOD-4023 群の 109 例のうち，84 例は 12 ヵ月間の投与期間中のいずれかの時点で抗薬物抗体（ADA）検査陽性であった。ジェノトロピン群の 115 例のうち，18 例が 12 ヵ月間の投与期間中のいずれかの時点で ADA 陽性となったが，この 18 例のうち中和抗体（NAb）陽性を示した被験者はいなかった。

MOD-4023 群の 2 例が NAb 陽性であった（1 例は 6 ヵ月時点，もう 1 例は 6 ヵ月および 12 ヵ月時点）。NAb 活性を測定した MOD-4023 の 397 検体のうち，3 検体の NAb 陽性の発現は中和活性測定法の偽陽性の範囲内であった（1%の偽陽性結果を許容するカットポイントを設定していた）。該当する被験者に過敏症または注射部位反応は認められなかった。

4.3. 結論

有効性

- 前思春期の小児 GHD 患者に対する 12 ヵ月間の投与後の平均年間成長速度について，MOD-4023 の週 1 回投与はジェノトロピンの連日投与に対して非劣性であり，有効性の主要目的を達成した。
    - 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。
    - サブグループ解析の結果は，主解析の結果とおおむね一致していた。
- MOD-4023 群の 6 ヵ月時点の平均年間成長速度はジェノトロピン群と同程度であった。
- 身長 SDS の平均変化量は両投与群で同程度であった。ベースラインから 6 ヵ月後および 12 ヵ月後までの身長 SDS の平均変化量は，両投与群で同程度の改善が認められた。
- 12 ヵ月後の骨成熟値の変化量は両投与群で同様であり，骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回ることはなかった。
- 血清中 IGF-1 濃度絶対値の平均値は両投与群で上昇した。MOD-4023 群では，12 ヵ月の投与期間中に IGF-1 SDS 値がマイナスからプラスに移行した。ジェノトロピン群での IGF-1 SDS

はベースライン後の来院を通じて 0 に近かった。血清中 IGFBP-3 濃度の平均値についても同様の傾向が認められた。IGFBP-3 SDS 値は，両投与群でほぼ 0 SDS のままであった。

- ペン型注入器の操作が良好であることが示された。
    - PAT に記録されたほとんどの注射（90.7%）は，注射成功の基準を満たした。また，OAT に記録されたすべての注射は，注射成功の基準を満たした。
    - PAT で認められた注射不成功の多くは，注射後に注射針または注射部位に少量の薬剤が残ったものであり，同日に別のペンを用いてさらに注射を試みた被験者はいなかった。
    - 返却されたペン型注入器の目視検査では，欠陥や明らかな機械的故障は認められなかった。返却されたペン型注入器の機械的性能は，通常の操作にて残存しているダイヤル操作可能な MOD-4023 を問題なく排出することで確認された。

安全性

- 前思春期の小児 GHD 患者に対する MOD-4023 週 1 回投与の忍容性はおおむね良好であった。
    - 因果関係を問わない有害事象の発現頻度は両群間で同程度であり，多くの有害事象は軽度から中等度であった。
    - 有害事象により試験を中止した被験者は MOD-4023 群の 1 例のみであった。
    - 死亡は認められなかった。
    - 重篤な有害事象の発現頻度は MOD-4023 およびジェノトロピンのいずれでも低く，いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。
    - 注射部位反応が 1 件以上認められた被験者の割合は MOD-4023 群の方がジェノトロピン群より高かった。
        - 両投与群での主な注射部位反応は，注射部位疼痛であった。ほとんどの注射部位疼痛は軽度から中等度であり，時間経過とともに消失した。
    - MOD-4023 群の 26 例の被験者で，2 を超える IGF-1 SDS が 1 回以上認められ，12 例で治験薬の減量が必要となり，23 例では投与後 3 日以内に検体が採取された。投与後 2 日目または 3 日目に採取した検体は，平均値ではなく IGF-1 SDS のピーク値に相当する。
    - 糖代謝，血液学的検査，生化学検査，甲状腺機能，脂質プロファイルおよび尿検査パラメータについて，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。
    - MOD-4023 群の 109 例のうち，84 例は 12 ヵ月の投与期間中のいずれかの時点で ADA 陽性であった。

- MOD-4023 群の 2 例は NAb 陽性であった。NAb 活性を測定した MOD-4023 群の 397 検体のうち 3 検体の NAb 陽性は中和抗体測定法の偽陽性の範囲内であった。該当する被験者に過敏症または注射部位反応は認められなかった。

- ジェノトロピン群の 115 例のうち，18 例が 12 ヵ月間の投与期間中のいずれかの時点で ADA 陽性となった。ADA 陽性であった 18 例のうち NAb 陽性を示した被験者はいなかった。

- Hy's Law の基準を満たす被験者はいなかった。

- 両投与群で，心電図パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- 身体的診察所見に一貫したパターンは認められなかった。

- 眼底検査を実施した被験者に頭蓋内圧亢進のエビデンスは認められなかった。

5. CP-4-009 試験

治験の標題：前思春期の日本人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症患者を対象に MOD-4023（以下，本剤）の週 1 回投与の有効性および安全性をジェノトロピン®の連日投与と比較する第 3 相，非盲検，無作為化，多施設共同試験

5.1. 試験概要

治験実施施設：日本（23 施設）

公表文献：なし

治験期間：2017 年 12 月 7 日～2020 年 3 月 6 日（主要評価期間）

：2020 年 3 月～継続中（2021 年 7 月時点）［非盲検延長（OLE）期間］

（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）

開発段階：第 3 相

5.1.1. 目的

主要評価期間

主要目的

前思春期の日本人小児成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）患者を対象に，本剤の週 1 回投与の有効性および安全性をジェノトロピンの連日投与と比較する。

副次目的

前思春期の日本人小児 GHD 患者を対象に，3 用量の本剤の薬物動態（PK）および薬力学（PD）プロファイルを評価する。

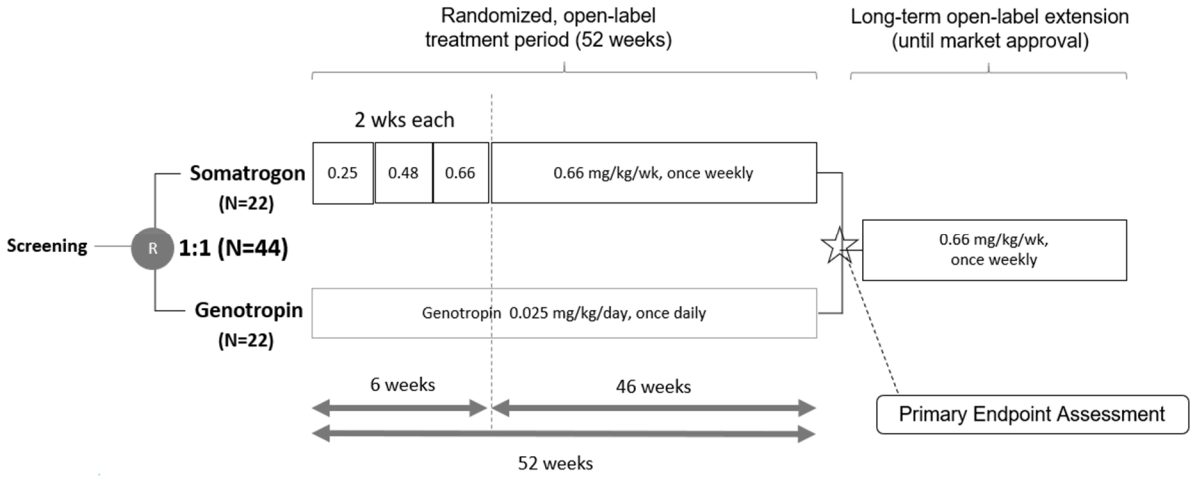
OLE 期間

主要評価期間にて 12 ヵ月間のジェノトロピンの連日投与を完了した被験者の本剤の週 1 回投与への切り替え時の安全性を検討するとともに，本剤の週 1 回投与における長期の安全性および有効性を評価する。

5.1.2. 治験デザイン

治験デザインを Figure 5-1 に示す。

Figure 5-1. 治験デザイン（CP-4-009）



主要評価期間では，被験者を本剤 0.66 mg/kg/週の週 1 回皮下投与またはジェノトロピン 0.025 mg/kg/日（本邦における小児 GHD に対するジェノトロピンの承認用量）の連日皮下投与に 1：1 で無作為割り付けし，12 ヵ月間にわたり治験薬を投与した。層別化割り付けは実施しなかった。本剤群に割り付けられた被験者は，0.25 mg/kg から投与を開始し，2 週間隔で 0.48 mg/kg，0.66 mg/kg へと漸増した。

12 ヵ月間の主要評価期間の完了後，OLE 期間の組み入れ基準を満たし適格と判断された被験者は OLE 期間に移行した。OLE 期間はすべての被験者に本剤 0.66 mg/kg/週を投与し，本剤の承認時まで投与を継続できることとした。

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

GHD と診断された前思春期の小児（3～10 歳の日本人男児，3～9 歳の日本人女児）で，遺伝子組換えヒト成長ホルモン（rhGH）による治療歴がなく，身長および身長の成長速度に障害があり，ベースラインのインスリン様成長因子-1（IGF-1）濃度が年齢および性別に応じて標準化された平均 IGF-1 濃度を 1 標準偏差（SD）以上下回る患者

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

本剤は，20 または 50 mg/mL の MOD-4023 を含有する注射液として，ペン型注入器で皮下投与した。ジェノトロピンは充填済みカートリッジ（ジェノトロピンペン）を用いて皮下投与した。治験薬およびロット番号を Table 5-1 に示す。

Table 5-1. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Somatrogon	Not applicable	R40666, X02787	20 mg/mL (24 mg/pen)	Multidose disposable prefilled pen

Table 5-1. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Somatrogon	Not applicable	R40667, W96066, CJ7323	50 mg/mL (60 mg/pen)	Multidose disposable prefilled pen
Genotropin	Not applicable	S17409	5.3 mg	GoQuick, a prefilled, multidose, disposable injection pen
Genotropin	Not applicable	S31348, X90884	12 mg	GoQuick, a prefilled, multidose, disposable injection pen

5.1.4.2. 用法および用量

本剤は，漸増期間中は週 1 回夕方または就寝時に，漸増期間終了後は週 1 回夕方または朝に投与した。ジェノトロピンは連日夕方または就寝時に投与した。いずれも注射部位は順次変更した。

5.1.4.3. 投与期間

5.1.2 項参照

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 有効性の評価項目

主要評価期間

主要評価項目

投与開始 12 ヵ月後の年間成長速度（cm/年）

副次評価項目

成長学的有効性評価項目

・投与開始 6 ヵ月後の年間成長速度

・ベースラインから投与 6 および 12 ヵ月後の身長 SDS の変化量

・スクリーニング時の骨成熟と比較した，投与 12 ヵ月終了時の骨成熟の変化（骨成熟は，骨年齢／暦年齢として算出）

生化学マーカーの評価項目

・Visit 6～9 の本剤投与第 4 日（-1）の IGF-1 および IGF-1 SDS の実測値および変化量

・全来院時の本剤投与第 4 日時点（-1）の IGF-1 結合タンパク質 3（IGFBP-3）の実測値および変化量

・本剤の投与量漸増時（0.25～0.66 mg/kg/週）の PK および PD プロファイル

OLE 期間

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。

5.1.5.2. 安全性の評価項目

安全性の評価は，有害事象，バイタルサイン，心電図，身体的検査，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，糖代謝，脂質プロファイル，内分泌検査，IGF-1 濃度，免疫原性および尿検査）および眼底検査（頭蓋内圧亢進の兆候は認められた場合のみ実施）に基づいて行った。

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験の目的は，投与 12 ヵ月後の年間成長速度（cm/年）を有効性の主要評価項目として，本剤の週 1 回投与とジェノトロピンの連日投与を比較することであった。

有効性の主要評価項目の最小 2 乗平均による投与群間差（本剤-ジェノトロピン）の点推定値が-1.8 cm/年を上回る場合，本剤 0.66 mg/kg 週 1 回投与はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当する結果であると結論づけることとした。

なお，症例数の算出では，以下の仮定を行った。

・年間成長速度の被験者間 SD は全投与群で 2.5 cm/年

・マージン-1.8 cm/年

・有効性の主要評価項目における真の投与群間差（本剤-ジェノトロピン）は-0.8 cm/年である。

これらの仮定に基づき，各群 20 例の被験者により，投与群間差（本剤-ジェノトロピン）の点推定値が-1.8 cm/年を上回る確率が約 88%となるため，合計 40 例を無作為に割り付けることとした（統計解析計画書 2.7 項より引用）。

5.1.6.2. 解析対象集団

解析対象集団を以下の定義とした（総括報告書本文 9.7.1 項より引用）。

・安全性解析対象集団（SAS）

治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者が実際に受けた治療に従って解析を行った。

・最大の解析対象集団（FAS）

無作為割り付けされ，治験薬を 1 回以上投与された被験者。有効性の解析対象集団である。被験者は無作為割り付けされた投与群に従って解析した。

・治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）

無作為割り付けされ，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者

5.1.6.3. 統計解析

<u>有効性</u>：

記述統計量は，連続変数については観測数，平均値，SD，中央値および範囲を，カテゴリー変数については症例数および割合を示した。要約は投与群別に行った（統計解析計画書 3 項より引用）。

主要評価項目の主解析は，投与群および性別を質的変数ならびにベースライン時の GH 頂値および身長 SDS を量的変数として含む共分散分析（ANCOVA）モデルから，2 つの投与群の最小 2 乗平均値およびその差と差の 95%CI を求めた。

欠測値への対応には，多重代入法を用いた。個々のデータセットにおいて，欠測値は missing not at random（MNAR）を仮定し，Fully Conditional Specification（FCS）法により線形回帰モデルで補完した。補完モデルには，主解析と同じモデルを用いた。主要評価項目である年間成長速度については，本剤群の補完値にはマージンである 1.8 cm/年を引き，共通の平均を補完することを避けた。

ANCOVA に基づく有効性の主解析を，PPS を用いて実施したが，結果的に FAS と PPS は同一集団であったため，同じ結果であった。他にも，主解析の結果の頑健性を評価するため，以下のように異なる欠測値処理法または共変量を用いた ANCOVA モデルを用いて，解析を実施した。

・主解析と異なる共変量[a]―FAS（感度分析）

・Last height carried forward（LHCF）approach―FAS（感度分析）

OLE 期間では，評価項目（成長速度の推移，ベースラインと比較した身長 SDS の変化量，身長 SDS の推移および IGF-1 SDS の推移，抗薬物抗体（ADA）発現の有無による成長速度の推移および骨成熟）の記述統計量を要約した。

<u>生化学マーカーの評価項目</u>：

ベースラインからの変化について記述的統計量を要約した。IGF-1 については，ADA 発現有無により要約した。IGF-1 SDS が 2 を超えた被験者数と割合は，Visit ごとに要約した。

[a] An analysis of covariance (ANCOVA) model with classification terms for treatment, peak GH level (low vs high, based on: ≤ 3 ng/mL or > 3 to ≤ 6 ng/mL) and chronological age (3-7 years old or above 7 years old). Height SDS included as a covariate.

安全性：

有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値，バイタルサインおよび心電図について記述統計量を要約した。

PK/PD：

各来院時の MOD-4023 濃度およびモデル化した PK および PD パラメータについて記述的に要約した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 5-2（主要評価期間）および Table 5-3（OLE 期間）に示す。44 例の被験者が無作為割り付けされ，すべての被験者に治験薬を 1 回以上投与した。そのうちジェノトロピン群の 1 例が有害事象により主要評価期間中に試験を中止した。

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 期間で試験を中止した 1 例は親／保護者または被験者による中止であった。

Table 5-2. 被験者の内訳（SAS）（CP-4-009：主要評価期間）

Number (%) of Subjects	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
Discontinued	0	1 (4.5)	1 (2.3)
Adverse Event	0	1 (4.5)	1 (2.3)
Death	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian or Subject	0	0	0
Other, specify	0	0	0
Completed, rolled over to Open Label Extension (OLE)	22 (100.0)	20 (90.9)	42 (95.5)
Completed, not rolled over to OLE	0	1 (4.5)	1 (2.3)

Table 5-3. 被験者の内訳（SAS）（CP-4-009：OLE 期間）

Number (%) of Subjects	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
Discontinued	0	1 (5.0)	1 (2.4)

Table 5-3. 被験者の内訳（SAS）（CP-4-009：OLE 期間）

Number (%) of Subjects	Originally Randomized to somatrogon (N=22) n (%)	Originally Randomized to Genotropin (N=20) n (%)	Total (N=42) n (%)
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian or Subject	0	1 (5.0)	1 (2.4)
Other, specify	0	0	0
Completed Visit 17 (Month 24)	22 (100.0)	19 (95.0)	41 (97.6)

人口統計学的特性を Table 5-4 に示す。ベースラインの人口統計学的特性は，両投与群間で均衡がとれていた。年齢について，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。ベースラインの疾患特性は両投与群間で均衡がとれていた。平均最高血漿中 GH 濃度は 4.68 ng/mL，平均身長 SDS 値は- 2.57，平均骨成熟度は 0.76 であった（総括報告書本文 10.5 項より引用）。

主要評価期間と同様に，OLE 期間開始時の人口統計学的特性についても，主要評価期間で無作為割り付けされた投与群間でおおむね均衡がとれていた。全体では，男児が 20 例（47.6%），女児が 22 例（52.4%）であった。

Table 5-4. 人口統計学的特性（SAS）（CP-4-009）

	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)	Total (N=44)
Age (Years):			
N	22	22	44
Mean (SD)	5.27895 (1.836279)	6.78080 (2.342290)	6.02987 (2.214298)
Median	4.74060	6.55715	5.63860
Range (min,max)	(3.1869, 10.6913)	(3.2608, 10.9213)	(3.1869, 10.9213)
>=3 years to =<7	19 (86.4)	12 (54.5)	31 (70.5)
>7 years	3 (13.6)	10 (45.5)	13 (29.5)
Sex			
Male	9 (40.9)	12 (54.5)	21 (47.7)
Female	13 (59.1)	10 (45.5)	23 (52.3)
Race			
Asian	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)
Height (cm)			
N	22	22	44
Mean (SD)	96.930 (9.9711)	105.160 (12.9717)	101.045 (12.1678)
Median	94.400	102.020	98.835

Table 5-4. 人口統計学的特性（SAS）（CP-4-009）

	Somatrogon (N=22)	Genotropin (N=22)	Total (N=44)
Range (min,max)	(85.27, 122.80)	(86.73, 127.27)	(85.27, 127.27)
Weight (kg)			
N	22	22	44
Mean (SD)	14.49 (3.325)	17.87 (4.853)	16.18 (4.452)
Median	13.75	16.00	15.00
Range (min,max)	(9.9, 23.6)	(11.3, 28.7)	(9.9, 28.7)
BMI (kg/m**2)			
N	22	22	44
Mean (SD)	15.273 (1.3006)	15.887 (1.0881)	15.580 (1.2251)
Median	15.595	15.955	15.720
Range (min,max)	(13.09, 17.79)	(13.84, 18.10)	(13.09, 18.10)

Percentages are based on the number of subjects in the treatment group.
Data are n (%) unless otherwise indicated.
Height (cm), Weight (kg) and BMI (kg/m^2) is summarized at baseline.

5.2.2. 有効性の結果

主要評価項目

本剤 0.66 mg/kg の週 1 回投与による投与 12 ヵ月後の年間成長速度がジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当することが示された（Table 5-5）。

投与 12 ヶ月後の成長速度の 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）の方が高かった。成長速度（cm／年）の最小二乗平均の両投与群間の差は 1.79 cm／年であった（95%CI：0.97，2.61）。点推定値である 1.79 cm/年は，事前に規定したマージンである-1.8 cm/年を上回り，本剤週 1 回投与による 12 ヵ月後の年間成長速度はジェノトロピン 0.025 mg/kg の連日投与に相当するものであった。

Table 5-5. 身長の年間（12 ヵ月）成長速度（FAS）（CP-4-009）

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
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	

Table 5-5. 身長の年間（12 ヵ月）成長速度（FAS）（CP-4-009）

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 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.

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。

副次評価項目

- 投与 6 ヵ月後までの平均年間成長速度は，ジェノトロピン群（8.47 cm／年）と比較して本剤群（10.35 cm／年）の方が高かった。成長速度（cm／年）の最小二乗平均の両投与群間の差は 1.88 cm／年であった（95% CI：0.74，3.03）。この結果は主要評価項目での結果と同様であった。

- ベースラインから投与 6 ヵ月後および 12 ヵ月後までの身長 SDS の平均変化量についても，ジェノトロピン群（投与 6 ヵ月後：0.31，投与 12 ヵ月後：0.52）と比較して本剤群（投与 6 ヵ月後：0.58，投与 12 ヵ月後：0.94）の方が高かった。身長 SDS の最小二乗平均の両投与群間の差は，投与 6 ヵ月時点で 0.26（95% CI：0.12，0.41），投与 12 ヵ月時点で 0.42（95% CI：0.23，0.61）であった。

- 平均成長速度および平均身長 SDS は，ジェノトロピン群と比較して本剤群の方がすべての Visit で高かった。身長 SDS はベースライン後に両投与群とも改善し，投与 6 ヵ月後までは両投与群で同程度であり，投与 9 ヵ月後および投与 12 ヵ月後では本剤群の方が高かった。OLE 期間移行後 1 年間の年間成長速度の平均は，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者では 7.94 cm/year，ベースラインから本剤を継続投与した被験者では 7.55 cm/year であった。身長 SDS の平均は，Month 12 以降のすべての Visit において，ベースラインから本剤を継続投与した被験者と比較して，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者の方でより数値的に低かった。

- OLE 期間での年間成長速度の平均は，Month 12 から Month 24 において，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者では増加したが，ベースラインから本剤を継続投与した被験者では減少した。身長 SDS の変化量は Month 12 から Month 24 において増加したが，増加量はベースラインから本剤を継続投与した被験者の方が，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者よりも低かった。

- 骨年齢の進行は暦年齢の進行を上回らず，投与 12 ヵ月後の平均骨成熟は，両投与群とも 1.0 未満であった［SD：本剤群 0.80（0.14），ジェノトロピン群 0.80（0.12）］。投与 12 ヵ月時点の骨成熟のベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった［SD：本剤群 0.05（0.06），ジェノトロピン群 0.03（0.06）］。OLE 期間では，Month 12 から Month 24 までの暦年齢の変化量と比較した骨年齢の変化量は，両群で同程度であり，いずれもベースラインから Month 12 までの期間における変化量より増加した。Month 12 および Month 24 での変化量の平均値は全被験者で 1 を上回った。

<u>生化学マーカーの評価項目</u>

IGF-1 および IGF-1 SDS

- 本剤群の IGF-1 濃度は投与開始後 6 週間の漸増期間で用量依存的に増加し，その後は 0.66 mg/kg/週の投与で 12 ヵ月後まで継続して増加した。

- ベースラインと比較した IGF-1 濃度の平均値は，本剤群の方がジェノトロピン群よりも数値的に高かった。

- IGF-1 SDS の平均値については，本剤群ではベースライン以降の継続した増加が認められ，ジェノトロピン群では投与 6 ヵ月後まで増加した後，9 ヵ月後には減少し 12 ヵ月後にはさらに減少した。本剤群の IGF-1 SDS の平均値は，ベースライン後 2 週間で 0 に近づき（0.07 SDS，0.25 mg/kg/週群），投与 12 ヵ月後まで 0 超を維持した（1.50 SDS，0.66 mg/kg/週群）。ジェノトロピン群の IGF-1 SDS の平均値はベースライン以降すべて 0 に近く，-0.59 SDS から-0.25 SDS の範囲で維持された。OLE 期間での IGF-1 SDS 値は，ジェノトロピンから本剤に切り替えた被験者およびベースラインから本剤を継続投与した被験者で，Month 12 以降のすべての Visit において 1 付近で維持され，両群で同様の傾向であった。

IGFBP-3

- IGFBP-3 濃度の平均値は，本剤群で投与開始後 6 週間の漸増期間をとおして全体的に増加した。

5.2.3. 薬物動態（PK），薬力学（PD）またはその他の評価項目の結果

<u>PK</u>

PK 特性は母集団 PK 解析から決定し，限られたサンプリングにより時間ごとに中央値を算出した。各投与量での MOD-4023 濃度のピークは，投与後 12 時間後または 18 時間後に認められ，投与量の増加に伴って増加した。Visit 4 以降の来院時に測定した投与前の検体より，MOD-4023 濃度は各用量レベルで投与 120 時間後（5 日目）にて定量可能であることが示された。OLE 期間にてジェノトロピンから MOD-4023 に切り替えた被験者での血清中 MOD-4023 濃度は，ベースラインから MOD-4023 を継続投与した被験者と類似していた。

PD

本剤投与開始後 6 週間の漸増期間に，IGF-1 濃度，IGF-1 SDS および IGFBP-3 濃度の中央値を算出した。IGF-1 SDS のピーク値は投与開始後，増加を続けた。IGF-1 SDS の中央値のピークは 0.25 mg/kg/週群で-0.20（投与 2 週目），0.48 mg/kg/週群で-0.08（投与 4 週目），0.66 mg/kg/週群で 1.14（投与 6 週目）であった。12 ヵ月間の主要評価期間中に IGF-1 SDS の中央値は，+2 を超えることはなかった。本剤群の IGFBP-3 濃度の平均値は，6 週間の漸増期間で増加した。ベースラインから MOD-4023 を継続投与した被験者では，OLE 期間においても，IGF-1 SDS は，連続的に中央値で 1.7～1.9 を示した。OLE 期間にてジェノトロピンから MOD-4023 に切り替えた被験者の IGF-1 SDS は，切り替え 1 ヵ月後以降 1.3～1.5 であり，ベースラインから MOD-4023 を継続投与した被験者とほぼ同様の値を示した。

5.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 5-6（主要評価期間）および Table 5-7（OLE 期間）に示す。前思春期の小児 GHD 患者における本剤週 1 回投与の忍容性はおおむね良好であった。

主要評価期間では，有害事象が認められた被験者数は両投与群で同程度であったが，注射部位疼痛については，本剤群（16 例，205 件）の方がジェノトロピン群（3 例，8 件）よりも多く認められ，有害事象全体としては，本剤群（22 例，359 件）の方がジェノトロピン群（19 例，106 件）よりも多く認められた。

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

Table 5-6. 有害事象の要約（SAS）（CP-4-009：主要評価期間）

Number (%) of Subjects	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	22	22	44
Number of adverse events	359	106	465
Subjects with adverse events	22 (100.0)	19 (86.4)	41 (93.2)
Subjects with serious adverse events	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)
Subjects with severe adverse events	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)
Subjects discontinued from study due to adverse events [a]	0	1 (4.5)	1 (2.3)
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [b]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Table 5-6. 有害事象の要約（SAS）（CP-4-009：主要評価期間）

Number (%) of Subjects	Somatrogon n (%)	Genotropin n (%)	Total n (%)

Number of Adverse Events are based on all Events including cases with subjects having the same event.
Except for the Number of Adverse Events, subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events are according to the investigator's assessment.
a Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
b Subjects who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.

Table 5-7. 有害事象の要約（SAS）（CP-4-009：OLE 期間）

Number (%) of Subjects	Originally Randomized to somatrogon n (%)	Originally Randomized to Genotropin n (%)	Total n (%)
Subjects evaluable for adverse events	22	20	42
Number of adverse events	190	237	427
Subjects with adverse events	22 (100.0)	18 (90.0)	40 (95.2)
Subjects with serious adverse events	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (4.8)
Subjects with severe adverse events	0	1 (5.0)	1 (2.4)
Subjects discontinued from study due to adverse events [a]	0	0	0
Subjects discontinued study drug due to AE and continue Study [b]	0	0	0
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Number of Adverse Events are based on all Events including cases with subjects having the same event.
Except for the Number of Adverse Events, subjects are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events are according to the investigator's assessment.
[a] Subjects who have an AE record that indicates that the AE caused the subject to be discontinued from the study.
[b] Subjects who have an AE record that indicates that action taken with study treatment was drug withdrawn but AE did not cause the subject to be discontinued from study.
Adverse events are summarized that were starting or worsening at the time of or after the OLE period.
Genotropin Switched to Somatrogon.

5.2.4.1. 有害事象

主要評価期間での有害事象の発現状況を Table 5-8（治験薬との因果関係を問わない）および Table 5-9（治験薬との関連あり）に示す。

主要評価期間では，有害事象の多くは軽度（本剤群 18.2%，ジェノトロピン群 13.6%）から中等度（本剤群 72.7%，ジェノトロピン群 63.6%）であった。重篤な有害事象は，本剤群およびジェノトロピン群で 2 例ずつに認められた。ジェノトロピン群の 1 例は有害事象（頭蓋咽頭腫）により試験を中止した。治験薬の減量，中断に至った有害事象は認められなかった。

OLE 期間では，有害事象の重症度は，主要評価期間でジェノトロピン群であった 1 例で認められたてんかん（重度，重篤な有害事象として報告）を除き，いずれも軽度から中等度あった。

重篤な有害事象は 2 例で 3 件認められた。治験薬の減量，中断および中止に至った有害事象は認められなかった。

Table 5-8. 有害事象の発現状況（治験薬との因果関係を問わない）（SAS）（CP-4-009）

Number of Subjects Evaluable for AEs Number (%) of Subjects: by System Organ Class and Preferred Term	Somatrogon (N=22) n (%)	Genotropin (N=22) n (%)	Total (N=44) n (%)
With Any Adverse Event	22 (100.0)	17 (77.3)	39 (88.6)
眼障害	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
アレルギー性結膜炎	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
胃腸障害	8 (36.4)	1 (4.5)	9 (20.5)
上腹部痛	2 (9.1)	0	2 (4.5)
悪心	2 (9.1)	0	2 (4.5)
口内炎	2 (9.1)	0	2 (4.5)
嘔吐	3 (13.6)	1 (4.5)	4 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (72.7)	5 (22.7)	21 (47.7)
注射部位紅斑	2 (9.1)	0	2 (4.5)
注射部位疼痛	16 (72.7)	3 (13.6)	19 (43.2)
発熱	4 (18.2)	3 (13.6)	7 (15.9)
感染症および寄生虫症	21 (95.5)	16 (72.7)	37 (84.1)
気管支炎	4 (18.2)	1 (4.5)	5 (11.4)
結膜炎	1 (4.5)	5 (22.7)	6 (13.6)
伝染性紅斑	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
胃腸炎	4 (18.2)	2 (9.1)	6 (13.6)
手足口病	2 (9.1)	0	2 (4.5)
インフルエンザ	6 (27.3)	6 (27.3)	12 (27.3)
上咽頭炎	12 (54.5)	11 (50.0)	23 (52.3)
中耳炎	0	2 (9.1)	2 (4.5)
咽頭炎	3 (13.6)	4 (18.2)	7 (15.9)
鼻炎	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)
傷害，中毒および処置合併症	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (6.8)
外傷性骨折	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (6.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (9.1)	3 (13.6)	5 (11.4)
湿疹	2 (9.1)	0	2 (4.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	3 (13.6)	3 (6.8)

解析時のコーディングには MedDRA（ver.22.1）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。

Table 5-9. 有害事象の発現状況（治験薬との関連あり）（SAS）（CP-4-009）

System Organ Class[a] Preferred Term	Somatrogon (N=22) No. of Subjects[b](%)	Somatrogon (N=22) No. of Events[c]	Genotropin (N=22) No. of Subjects[b](%)	Genotropin (N=22) No. of Events[c]	Total (N=44) No. of Subjects[b](%)	Total (N=44) No. of Events[c]
Any Event	17 (77.3)	215	4 (18.2)	9	21 (47.7)	224
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (72.7)	212	3 (13.6)	8	19 (43.2)	220
注射部位疼痛	16 (72.7)	205	3 (13.6)	8	19 (43.2)	213
注射部位紅斑	2 (9.1)	3	0	0	2 (4.5)	3
注射部位そう痒感	1 (4.5)	2	0	0	1 (2.3)	2
注射部位腫脹	1 (4.5)	2	0	0	1 (2.3)	2
代謝および栄養障害	1 (4.5)	1	0	0	1 (2.3)	1
肥満	1 (4.5)	1	0	0	1 (2.3)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.5)	1	0	0	1 (2.3)	1
扁桃肥大	1 (4.5)	1	0	0	1 (2.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (4.5)	1	0	0	1 (2.3)	1
特発性蕁麻疹	1 (4.5)	1	0	0	1 (2.3)	1
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	1 (4.5)	1	1 (2.3)	1
頭蓋咽頭腫	0	0	1 (4.5)	1	1 (2.3)	1

解析時のコーディングには MedDRA（ver.22.1）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。

5.2.4.2. 死亡

死亡は認められなかった。

5.2.4.3. 重篤な有害事象

主要評価期間では，本剤群 2 例（9.1%）に 4 件（副甲状腺機能低下症，インフルエンザ，外傷性骨折，熱性痙攣），ジェノトロピン群 2 例（9.1%）に 2 件（頭蓋咽頭腫，喘息）の計 4 例（9.1%）に 6 件の重篤な有害事象が認められた。副甲状腺機能低下症および頭蓋咽頭腫は主要評価解析データカットオフ日時点で継続中であったが，それ以外の事象は主要評価期間中に消失した。頭蓋咽頭腫が認められた被験者は，当該事象により主要評価期間中に試験を中止した。それ以外の事象は，治験薬の中断および中止に至っておらず，治験薬と関連なしと判断された。主要評価期間で本剤群に認められた重篤な有害事象の叙述を付録に示す。

OLE 期間では，2 例で 3 件重篤な有害事象が認められ，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。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（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，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。

5.2.4.4. 有害事象による投与中止

主要評価期間中，ジェノトロピン群の 1 例が重篤な有害事象である頭蓋咽頭腫により試験を中止した。治験薬の中断，減量に至った有害事象は認められなかった。

5.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサインの変化は両投与群で同程度であった。両投与群とも心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。また，身体的所見に一貫したパターンは認められなかった。

血液学，生化学，脂質プロファイル，尿検査については，主要評価期間および OLE 期間をとおして，検査値の基準値外への変動が認められた被験者は少なく，臨床的に重要な異常値が認められた被験者はいなかった。両投与群ともに，肝機能値が Hy's law，高ビリルビン血症または Temple's Corollary の基準を満たした被験者はいなかった。

血糖値および HbA1c は，主要評価期間では両投与群ともに多くの被験者で基準値内の変動であった。インスリン値は，両投与群とも投与 6 ヵ月後では多くの被験者で基準値下限よりも低値であったが，投与 12 ヵ月後で本剤群の多くの被験者で基準値内となり，一方でジェノトロピン群では基準値下限よりも低値のままであった。OLE 期間では，血糖値，HbA1c およびインスリン値は，多くの被験者で基準値内の変動であった。

甲状腺刺激ホルモンおよび遊離サイロキシンは，主要評価期間および OLE 期間をとおして，両投与群の多くの被験者で基準値内の変動であった。

主要評価期間では，本剤の 5 例の被験者で，連続して 2 を超える IGF-1 SDS が 1 回以上認められ，治験薬の減量が必要となり，ジェノトロピン群では IGF-1 SDS が連続して 2 を超えた被験者は認められなかった。OLE 期間では，2 回連続での IGF-1>2 が主要評価期間よりも多く認められた。主要評価期間で本剤群であった被験者で 7 例（31.8%），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 2 例（10.0%）に IGF-1 SDS >2 が 2 回連続で認められ，治験薬の減量に至った。

主要評価期間では，本剤群 22 例のうち 18 例（81.8%）は主要評価期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。本剤群で ADA 陽性の被験者のうち 2 例（2.6%）は一時的（それぞれ投与 6 ヵ月後およびベースライン）に中和抗体（NAb）陽性であった。いずれの治療群でも，過敏症反応は認められなかった。ジェノトロピン群 22 例のうち 4 例（18.2%）は主要評価期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。ADA 陽性であった被験者のうち NAb 陽性を示した被験者はいなかった。OLE 期間では，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%）は OLE 期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。これら 17 例のうち NAb 陽性を示した被験者はいなかった。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%）は OLE 期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。これら 12 例のうち NAb 陽性を示した被験者はいなかった。

5.3. 結論

有効性

- 前思春期の小児 GHD 患者に対する 12 ヵ月間の投与後の平均年間成長速度について，本剤の週 1 回投与はジェノトロピンの連日投与に相当する結果であった。
    - 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。

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

- 身長 SDS はベースライン後に両投与群とも改善し，6 ヶ月後までは両投与群で同程度であり，9 ヶ月後および 12 ヶ月後では本剤群の方が高かった。

- ベースラインから投与 6 ヵ月後および 12 ヵ月後までの身長 SDS の平均変化量についても，本剤の週 1 回投与はジェノトロピンの連日投与に相当する結果であった。

- 副次評価項目である投与 6 ヵ月後までの平均年間成長速度についても，本剤の週 1 回投与はジェノトロピンの連日投与に相当する結果であり，主要評価項目での結果と同様であった。

- 12 ヵ月後の骨成熟値の変化量は両投与群で同様であり，本剤の投与により骨成熟が過剰に進行する傾向は認められなかった。

- IGF-1 濃度の実測値の平均値は両投与群で上昇し，ジェノトロピン群と比較して本剤群の方がより上昇した。

- 本剤群の IGF-1 SDS の平均値は，ベースライン後 2 週間で 0 に近づき，12 ヵ月後まで 0 超を維持した。ジェノトロピン群での IGF-1 SDS の平均値はベースライン後の来院を通じて 0 に近かった。IGFBP-3 濃度の平均値についても同様の傾向が認められた。ジェノトロピン群の IGF-1 SDS の平均値はベースライン以降すべて 0 に近く，-0.59 SDS から-0.25 SDS の範囲で維持された。

- IGFBP-3 濃度の平均値は，本剤群で投与開始後 6 週間の漸増期間をとおして全体的に増加した。

安全性

- 前思春期の小児 GHD 患者における本剤週 1 回投与の忍容性は，両投与群ともにおおむね良好であり，投与群間で顕著な差は認められなかった。

- 因果関係を問わない有害事象の発現頻度は両群間で同程度であり，多くの有害事象は軽度から中等度であった。

- 有害事象により試験を中止した被験者はジェノトロピン群の 1 例のみであった。

- 死亡は認められなかった。

- 主要評価期間での重篤な有害事象の発現頻度は本剤群（2 例，9.1%）およびジェノトロピン群（2 例，9.1%）のいずれでも低かった。重篤な有害事象は 6 件認められ，そのうち 1 件（ジェノトロピン群）は治験薬と関連ありと判断された。

- 主要評価期間での注射部位反応に関する有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は本剤群（16 例，72.7%）の方がジェノトロピン群（5 例，22.7%）より高かった。

    - 両投与群での主な注射部位反応に関する有害事象は，注射部位疼痛（本剤群：16 例，205 件，ジェノトロピン群：3 例，8 件）であった。ほとんどの注射部位疼痛は軽度から中等度であった。

- 主要評価期間での本剤群の 5 例の被験者で，連続して 2 を超える IGF-1 SDS が 1 回以上認められ，治験薬の減量が必要となり，ジェノトロピン群では IGF-1 SDS が連続して 2 を超えた被験者は認められなかった。

- 糖代謝，血液学的検査，生化学検査，甲状腺機能，脂質プロファイルおよび尿検査パラメータについて，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

- 本剤群 22 例のうち 18 例（81.8%）は主要評価期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。

    - 本剤群で ADA 陽性の被験者のうち 2 例（2.6%）は一時的（それぞれ投与 6 ヵ月後およびベースライン）に NAb 陽性であった。いずれの治療群でも，過敏症反応は認められなかった。

- ジェノトロピン群 22 例のうち 4 例（18.2%）は主要評価期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。ADA 陽性であった被験者のうち NAb 陽性を示した被験者はいなかった。

- OLE 期間では，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%）は OLE 期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。これら 17 例のうち NAb 陽性を示した被験者はいなかった。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%）は OLE 期間のいずれかの時点で ADA 陽性であった。これら 12 例のうち NAb 陽性を示した被験者はいなかった。

- Hy's Law，高ビリルビン血症および Temple's Corollary の基準を満たす被験者はいなかった。

- 両投与群で，心電図パラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- 身体的診察所見に一貫したパターンは認められなかった。

- いずれの被験者にも頭蓋内圧亢進の兆候は認められず，眼底検査は実施されなかった。

- OLE 期間での有害事象の発現傾向および発現頻度は，主要評価期間での結果と同様であった。重篤な有害事象は 2 例で 3 件認められ，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

- OLE 期間での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。

- OLE 期間での臨床検査評価結果は，主要評価期間での結果と同様で，基準値内から基準値外への変動は主要評価期間でいずれの投与群であった被験者でも少なく，臨床的に重要な異常は認められなかった。

- OLE 期間では，主要評価期間よりも IGF-1 SDS が連続して 2 を超えた被験者が多かった。主要評価期間で本剤群であった被験者で 7 例（31.8%），主要評価期間でジェノトロピン群であった被験者で 2 例（10.0%）に IGF-1 SDS >2 が 2 回連続で認められ，治験薬の減量に至った。

6. CP-4-004 試験

治験の標題：前思春期の小児成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）患者を対象に複数用量の MOD-4023 の投与を遺伝子組換えヒト成長ホルモン（rhGH）の連日投与と比較する安全性評価および用量設定試験

6.1. 試験概要

治験実施施設：ウクライナ（4 施設），ロシア（5 施設），ハンガリー，ベラルーシ，ギリシャ，ブルガリアおよび米国（各 1 施設）

公表文献：Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, et al. Long-acting C-terminal peptide – modified hGH (MOD-4023): Results of a safety and dose-finding study in GHD children. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102 (5):1578-87.

治験期間：2012 年 6 月 18 日～2015 年 7 月（主要評価期間）

：2014 年 2 月 26 日～継続中［非盲検延長（OLE）期間］

（OLE 期間の総括報告書データカットオフ日：2019 年 8 月 9 日）

開発段階：第 2 相

6.1.1. 目的

主要目的

前思春期の小児 GHD 患者を対象に，3 用量の MOD-4023 の週 1 回投与の安全性，有効性および忍容性をジェノトロピン®の連日投与と比較評価する。

副次目的

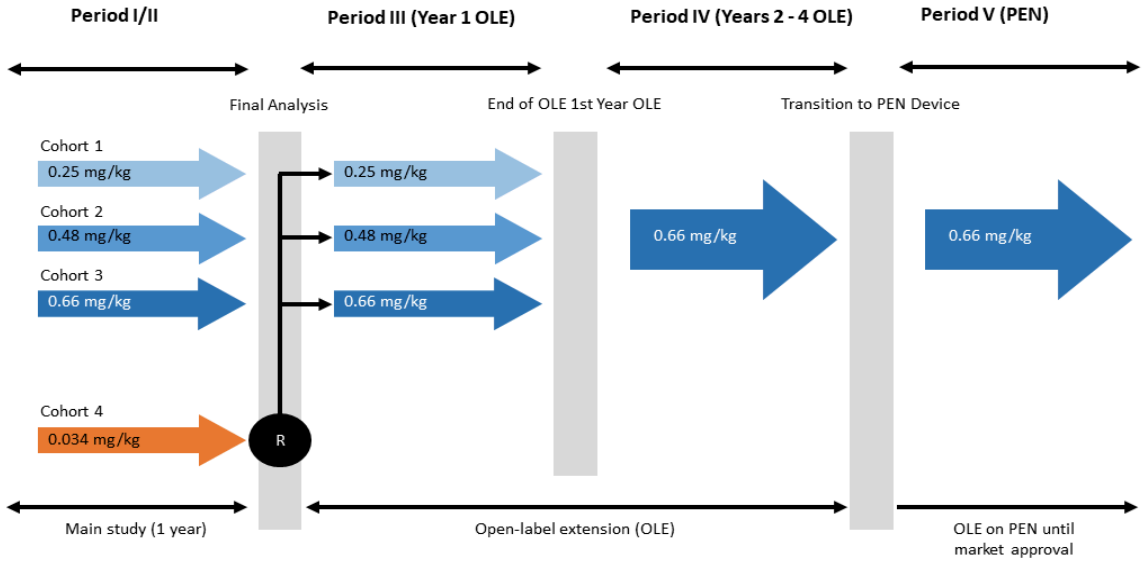
・前思春期の小児 GHD 患者を対象に，3 用量の MOD-4023 の薬物動態（PK）および薬力学（PD）プロファイルを評価する。

・安全性および有効性に基づき，後の第 3 相試験で用いる MOD-4023 の至適用量を選択する。

6.1.2. 治験デザイン

本試験は，治療歴のない前思春期の小児 GHD 患者を対象に複数用量の MOD-4023 の週 1 回投与をジェノトロピンの連日投与と比較する第 2 相安全性評価および用量設定試験であった。治験デザインを Figure 6-1 に示す。

Figure 6-1. 治験デザイン（CP-4-004）



Source：総括報告書（OLE）本文 Figure 1

本試験は，最長 6 週間のスクリーニング期，2 つの投与期［第 I 期：6 ヵ月間の反復投与（PK/PD 用検体採取を含む），第 II 期：さらに 6 ヵ月間の連続反復投与），2 つの OLE 期間（第 III 期，第 IV 期），さらに複数回投与可能な使い捨てプレフィルドペン型注入器（以下，ペン型注入器）を用いた長期 OLE 期間（第 V 期）から構成された。

6.1.3. 診断および主な組み入れ基準

前思春期の 3～11 歳の男児および 3～10 歳の女児で，2 種類の GH 誘発試験によって単独 GHD または複数の下垂体ホルモン欠損に起因する GH 分泌不全いずれかの確定診断を受けた患者

6.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

6.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 6-1 に示す。

Table 6-1. 治験薬およびロット番号（CP-4-004）

治験薬	Lot Number(s)	Strength/Potency	Dosage Form
MOD-4023	1019257 1022412	20 mg/mL	Glass vial containing solution for injection
MOD-4023	1019394 1028421	40 mg/mL	Glass vial containing solution for injection
Genotropin®	Y08191 A04244 Y08942	5.3 mg	Pre-filled cartridge

6.1.4.2. 用法および用量

第 I 期および第 II 期：MOD-4023 はジェノトロピンの 1 週間累積投与量のモル換算に基づき，3 用量のいずれかを週 1 回投与した。ジェノトロピンは連日投与した。治験薬（MOD-4023）の週 1 回の投与計画を Table 6-2 に示す。

Table 6-2.　治験薬の投与計画（第 I 期および第 II 期）（CP-4-004）

第 I 期

Cohort	Weeks 1-2	Weeks 3-4	Subsequent Doses
1: MOD-4023	0.25 mg/kg/week	0.25 mg/kg/week	0.25 mg/kg/week
2: MOD-4023	0.25 mg/kg/week	0.48 mg/kg/week	0.48 mg/kg/week
3: MOD-4023	0.25 mg/kg/week	0.48 mg/kg/week	0.66 mg/kg/week

第 II 期

Cohort	Weeks 27-52
1: MOD-4023	0.25 mg/kg/week
2: MOD-4023	0.48 mg/kg/week
3: MOD-4023	0.66 mg/kg/week

第Ⅲ期から第Ⅴ期：MOD-4023（0.66 mg/kg/week）を週 1 回投与した。

MOD-4023 は，第 I 期から第Ⅳ期では滅菌済みの使い捨てシリンジおよび注射針，第Ⅴ期ではペン型注入器）を用いて，午前中に上腕部，臀部，大腿部または腹部に皮下投与した。ジェノトロピンは，ジェノトロピンペンを用いて，夜間に上腕部，臀部，大腿部または腹部に皮下投与した。

6.1.4.3. 投与期間

第 I 期で 6 ヵ月間反復投与し，第 II 期でさらに 6 ヵ月間反復投与した。その後 OLE 期間に移行し，第 III 期は 1 年間，第 IV 期は 2～4 年間，第 V 期は承認時まで継続した。

6.1.5. 評価項目

6.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

MOD-4023 の PK および PD は，MOD-4023（PK），インスリン様成長因子-1（IGF-1）（PD）および IGF-1 結合タンパク質 3（IGFBP-3）（PD）の血清中濃度を測定することにより評価した。目標用量の 2 回目の投与後，限定的な（母集団解析を考慮した）PK および PD 用検体を採取した（Table 6-3）。ジェノトロピン群では，6 週間の投与後に PK/PD 用検体を採取した（Table 6-4）。

Table 6-3. PK/PD Sampling Scheme of the MOD-4023 Population（CP-4-004）

Visit (V2, V3, V4)	a			b	c	d	e	f	g
Time after dosing:	**0 h**	**6 h**	**12 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**96 h**	**120 h**	**168 h**
Block 1	X			X	X		X		
Block 2		X			X	X		X	
Block 3			X	X		X			X

Table 6-4. PK/PD Sampling Scheme of the Genotropin Population（CP-4-004）

Time after dosing:	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	16 h	20 h	24 h
Block 1	X		X	X			X		
Block 2		X		X	X			X	
Block 3			X		X	X			X

バリデートされた高感度かつ特異的な電気化学発光（ECL）法を用いて MOD-4023 または hGH の血清中濃度を分析した。MOD-4023 の血清分析は [redacted]（[redacted]）（米国，[redacted]）で実施した。hGH 用検体の分析は，[redacted]（ドイツ，[redacted]）で実施した。

IGF-1 の血清中濃度は，[redacted] において，自動 IDS-iSYS アナライザーIS-310400 上のバリデートされた IS-3900 アッセイを用いて分析した。IDS-iSYS アッセイは化学発光技術に基づくサンドイッチ型アッセイである。バリデーション中の分析法の性能は，[redacted] バリデーション報告書で報告する（バリデーション報告書：インスリン様成長因子-1（IGF-1）IDS-iSYS IS-3900）。

6.1.5.2. 有効性の評価項目

主要評価項目

・投与 12 ヵ月後の年間成長速度（cm/年）

副次評価項目（成長学的／臨床的）

・投与 6 ヵ月後の成長速度

・身長標準偏差スコア（SDS）のベースラインから投与 6 ヵ月後までの変化量

・身長 SDS のベースラインから投与 12 ヵ月後までの変化量

副次評価項目（生化学的）

・IGF-1 実測値

・IGF-1 SDS

その他／探索的副次評価項目

・IGFBP-3 濃度

・12 ヵ月間の治療後の骨成熟

・成人の予測身長の投与開始時から 12 ヵ月後までの変化

6.1.5.3. 安全性の評価項目

各投与群の有害事象および有害事象の発現割合の要約表を示した。有害事象は治験薬投与後に発現したあらゆる有害事象と定義した。また，治験参加の中止に至った有害事象の一覧も示した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）および器官別大分類（SOC）別に要約し，有害事象の重篤度および治験薬との因果関係も記載した。

重篤な有害事象はすべて，治験薬との因果関係の有無にかかわらず，治験担当医師がその発現を知り得てから 24 時間以内に [redacted]の安全性情報担当者に報告した。Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction（予測できない重篤な有害事象／副作用の疑い，SUSAR）であった事象は，治験依頼者と協力してデータ安全性モニタリング委員会が評価し，被験者に対する追加のリスクがあるか否かを判定した。SUSAR は各国の法規制に従い規制当局に報告することとした。

また，臨床検査パラメータおよび抗 MOD-4023 抗体の記述統計量を投与群別に示した。

6.1.6. 統計解析方法

6.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験では，投与群あたり最大 14 例が目標症例数とされ，各投与群に分泌刺激試験における血漿 GH 頂値が 7 ng/mL 以下の患者が最大 10 例，7 ng/mL 超および 10 ng/mL 以下の患者が最大 4 例組み入れられた。このサンプルサイズの妥当性は，実施可能性，平均と分散の精度および規制上の考慮事項に基づく[a]（総括報告書本文 9.7.3 項より引用）。

6.1.6.2. 解析対象集団

解析対象集団を以下の定義とした（総括報告書本文 9.7.2 項より引用）。

・安全性解析対象集団（Safety Analysis Subset：SAS 集団）

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者

・最大の解析対象集団（Full Analysis Subset：FAS）

[a] Julious, Steven A. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. Pharmaceutical Statistics 2005; 4(4):287-91.

すべての SAS 集団のうち，有効性の主要評価項目のデータ（Visit 5/Week 10 以降）がある被験者

・治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）

FAS のうち，主要な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者

主要な治験実施計画書からの逸脱は以下のように定義した。

－組み入れ基準を満たさなかった患者の登録

－試験期間中の併用禁止薬の使用

－治験薬投与の重大なコンプライアンス違反（12 ヵ月の試験期間全体で 6 回以上の投与未実施）

6.1.6.3. 統計解析

記述統計量は，連続変数については被験者数（n），平均値，標準偏差（SD），下位四分位数，中央値，上位四分位数および範囲を，カテゴリー変数については数および割合を示した。要約は投与群別に行った（MOD-4023 の 3 用量およびジェノトロピン）。MOD-4023 投与被験者については，用量にかかわらず，無作為割り付け時の層別因子別でも同様に有効性評価項目の要約を行った。平均成長速度には 95%信頼区間（CI）を示した。臨床検査値のスクリーニングからの推移（低値，標準値または高値など）を示した。

<u>有効性の主要評価項目</u>

FAS および PPS について，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。有効性の主要評価項目である年間成長速度（cm/年）は以下のとおり算出した。

$$\text{Height Velocity (cm/year)} = \frac{\textit{Height in Visit 12} - \textit{Height in Visit 1}}{(\textit{Date of Visit 12} - \textit{Date of Visit 1})/365.25}$$

<u>有効性の副次評価項目</u>

解析した有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

（1）投与 6 ヵ月後の成長速度（cm/年）

$$\text{Height Velocity (cm/year)} = \frac{\textit{Height in Visit 10} - \textit{Height in Visit 1}}{(\textit{Date of Visit 10} - \textit{Date of Visit 1})/365.25}$$

（2）身長 SDS のスクリーニングから投与 6 ヵ月後までの変化（Δ身長 SDS）

（3）身長 SDS のスクリーニングから投与 12 ヵ月後までの変化（Δ身長 SDS）

3 つの成長学的／臨床的評価項目について，記述統計量を用いて結果を要約した。平均年間成長速度の 95% CI を示し，これを用いて MOD-4023 の各用量とジェノトロピンおよび各 MOD-4023 群間を比較した。

主要評価期間（第 I 期および第 II 期）での脱落例はなかった。統計解析計画書（SAP）では，年間成長速度データ（投与 6 ヵ月後および 12 ヵ月後）の欠測値ならびに AE の因果関係，重症度および転帰に関するデータの欠測値の補完を規定しているが，本 2.7.6 項に示す解析では欠測値の補完は行わなかった。

6.2. 試験結果

6.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 6-5 に示す。

本試験では 7 ヵ国 14 施設で計 56 例を無作為割り付けした。3 例は無作為割り付けされたものの治験薬投与は受けなかった。53 例（男児 36 例，女児 17 例）を組み入れ，MOD-4023 またはジェノトロピンを投与した。早期の脱落，中止はなかった。

Table 6-5. 被験者の内訳（無作為割り付けされたすべての被験者；第 I 期および第 II 期）（CP-4-004）

		MOD-4023			Genotropin
		Cohort 1 0.25 mg/kg/week	**Cohort 2 0.48 mg/kg/week**	**Cohort 3 0.66 mg/kg/week**	**Cohort 4 0.034 mg/kg/day**
Randomized		14	15	14	13
Treated		13 (92.9%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	11 (84.6%)
Study Completion Status	N	13	15	14	11
Completed		13 (100.0%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	11 (100.0%)
Did Not Complete		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

人口統計学的特性を Table 6-6 および Table 6-7 に示す。MOD-4023 群（すべての投与群）で男児 28 例，女児 14 例，ジェノトロピン群で男児 8 例，女児 3 例が治験薬投与を受けた。ほとんどの被験者は白人であった（94.3%）。平均年齢，体重，身長，身長 SDS，BMI および BMI SDS は，すべての投与群間で均衡していた（総括報告書本文 11.2 項より引用）。

Table 6-6. 人口統計学的特性（性別，人種）（SAS 集団；第Ⅰ期および第Ⅱ期）（CP-4-004）

Characteristic	Male				Female			
	MOD-4023			Genotropin	MOD-4023			Genotropin
	Cohort 1 0.25 mg/kg/week N = 13	Cohort 2 0.48 mg/kg/week N = 15	Cohort 3 0.66 mg/kg/week N = 14	Cohort 4 0.034 mg/kg/day N = 11	Cohort 1 0.25 mg/kg/week N = 13	Cohort 2 0.48 mg/kg/week N = 15	Cohort 3 0.66 mg/kg/week N = 14	Cohort 4 0.034 mg/kg/day N = 11
	N = 10	N = 9	N = 9	N = 8	N = 3	N = 6	N = 5	N = 3
Age								
Mean (±SD)	6.8 (2.5)	6.2 (2.6)	6.7 (3.0)	6.7 (1.8)	6.2 (1.5)	6.4 (1.7)	6.5 (1.0)	4.7 (0.5)
Min, Max	4.1, 11.2	3.1, 10.3	3.0, 10.8	4.8, 9.5	5.0, 8.0	4.8, 9.2	5.5, 7.9	4.3, 5.3
Race								
White	10 (100.0%)	8 (88.9%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)	2 (66.7%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	2 (66.7%)
Black	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)

Source：総括報告書本文 Table 14

Table 6-7. 人口統計学的特性（体重，身長，身長 SDS，BMI，BMI SDS）（SAS 集団；第Ⅰ期および第Ⅱ期）（CP-4-004）

	MOD-4023			Genotropin
	Cohort 1 0.25 mg/kg/week N = 13	**Cohort 2 0.48 mg/kg/week N = 15**	**Cohort 3 0.66 mg/kg/week N = 14**	**Cohort 4 0.034 mg/kg/day N = 11**
Weight (kg)				
Mean	16.9	15.8	16.5	15.3
SD	4.3	4.1	5.9	4.3
Range	(12.2, 25.0)	(10.0, 25.5)	(10.0, 26.5)	(9.1, 25.3)
HT (cm)				
Mean	103.8	101.8	101.3	98.8
SD	12.3	12.0	15.2	11.6
Range	(84.4, 127.1)	(81.5, 127.5)	(82.7, 125.3)	(82.6, 118.4)
HTSDS				
Mean	-3.7	-3.8	-4.2	-4.3
SD	1.0	0.9	1.5	1.6
Range	(-5.5, -2.3)	(-5.1, -2.4)	(-7.5, -2.4)	(-6.9, -2.7)
BMI (kg/m^2)				
Mean	15.5	15.1	15.5	15.4
SD	1.6	1.4	1.6	1.6
Range	(12.1, 17.4)	(13.8, 19.1)	(13.3, 19.2)	(13.3, 18.3)
BMI SDS				
Mean	-0.3	-0.6	0.4	-0.3
SD	1.4	0.9	1.1	1.2
Range	(-3.7, 1.2)	(-1.7, 1.9)	(-2.5, 1.7)	(-2.0, 1.8)

Source：総括報告書本文 Table 15

6.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

PK/PD 解析を実施して MOD-4023 の半減期（$T_{1/2}$）を推定したところ，rhGH を連日投与した時と比較して 5〜10 倍長かった。Table 6-8 に示すように，本試験で得られた rhGH 連日投与プロファイルおよび $T_{1/2}$ 値は，ジェノトロピンの米国添付文書に記載されている rhGH 連日投与の血清プロファイルと一致していた。

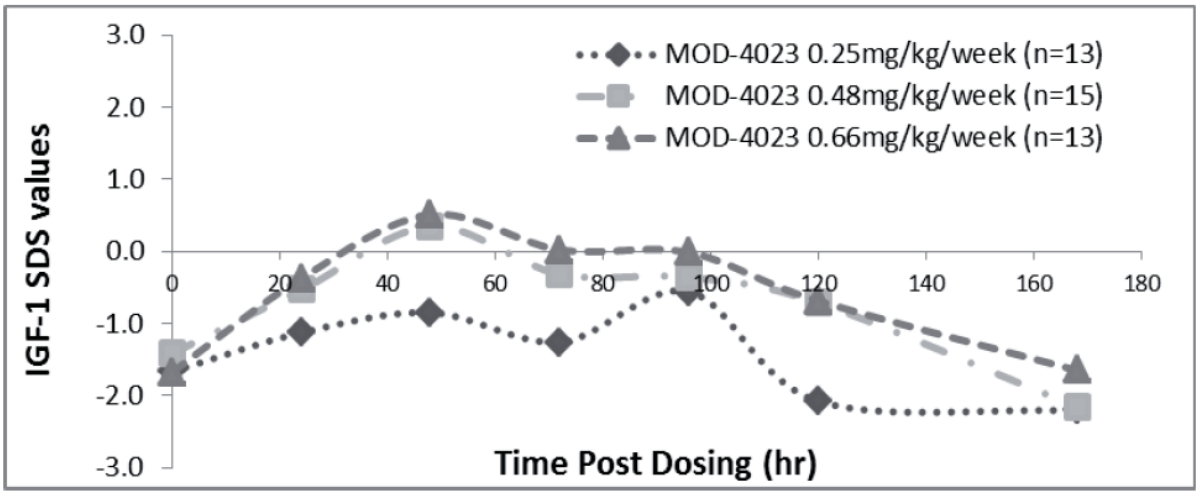
Table 6-8. MOD-4023 投与時の PK パラメータの要約（PPS；第Ⅰ期および第Ⅱ期）（CP-4-004）

PK Parameters	MOD-4023			rhGH
	Cohort 1 0.25 mg/kg/week N = 13	**Cohort 2 0.48 mg/kg/week N = 15**	**Cohort 3 0.66 mg/kg/week N = 14***	**0.034 mg/kg/day**
$T_{1/2}$ (h)	36.1	18.3	22.4	3.5
T_{max} (h)	12	12	6	2
AUC_{inf_obs} (ng/mL*h)	10930	20492	28085	135.7
C_{max} (ng/mL)	460	810	1151	17.3

* Patient 08003, who was wrongly included in the study and dosed in Cohort 3. Patient diagnosed with psychosocial dwarfism following study completion.

MOD-4023 群のうち，投与群 2（0.48 mg/kg/週）および投与群 3（0.66 mg/kg/週）での IGF-1 の血清中濃度推移は，ジェノトロピン群（0.034 mg/kg/日）と類似していた。これら 2 つの MOD-4023 用量では，最適な血清 IGF-1 値が維持され，性別および年齢で調整した基準値の中央部に位置する値（ほぼ 0 SDS）であった。MOD-4023 群の投与群 1（0.25 mg/kg/週）の場合，週をとおして正常な血清 IGF-1 値を維持できなかったことから，この用量を週 1 回投与した場合には血清 IGF-1 値が基準値を下回ることが示唆された（Figure 6-2）。

Figure 6-2. IGF-1 SDS の 1 週間での推移（PPS）（CP-4-004）



6.2.3. 有効性の結果

主要評価期間（第 I 期および第 II 期）での主要評価項目は，投与 12 ヵ月後の年間成長速度であった。投与 12 ヵ月後の成長速度データの要約を Table 6-9 に示す。12 ヵ月来院時の MOD-4023 群の平均成長速度は，投与群 1，2 および 3 でそれぞれ 10.4 cm/年（95% CI：8.9, 12.0），11.0 cm/年（95% CI：9.7, 12.2）および 11.4 cm/年（95% CI：9.2, 13.7）であり，ジェノトロピン群では 12.5 cm/年（95% CI：11.0, 13.9）であった。MOD-4023 群の投与群間で成長速度に顕著な差は認められなかった。MOD-4023 群の各投与群での 95% CI はジェノトロピン群の CI と重複しており，MOD-4023 の最高用量（投与群 3，0.66 mg/kg/週）で最も近い平均値を示した。

Table 6-9. 投与 12 ヵ月後の投与群別の成長速度（cm/年）（FAS；第 I 期および第 II 期）（CP-4-004）

	MOD-4023			Genotropin
	Cohort 1 0.25 mg/kg/week	Cohort 2 0.48 mg/kg/week	Cohort 3 0.66 mg/kg/week	Cohort 4 0.034 mg/kg/day
N	13	15	14	11
Mean	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	(6.2, 14.4)	(6.5, 14.5)	(5.0, 18.3)*	(9.2, 16.0)

*Cohort 3 lower level of height range attributable to Patient 08003, who was wrongly included in the study. Patient diagnosed with psychosocial dwarfism following study completion.

副次評価項目は，投与 6 ヵ月後の平均成長速度ならびに投与 6 ヵ月後および 12 ヵ月後の身長 SDS の変化量であった。MOD-4023 群の投与 6 ヵ月後の平均成長速度は，投与群 1，2 および 3 でそれぞれ 11.8 cm/年（95% CI：9.6, 13.9），12.5 cm/年（95% CI：11.1, 13.8）および 13.0 cm/年（95% CI：9.9, 16.0）であり，ジェノトロピン群では 15.0 cm/年（95% CI：13.1, 16.9）であった。MOD-4023 群の全投与群での 95% CI はジェノトロピン群の CI と重複していた。

身長 SDS の投与 6 ヵ月後から 12 ヵ月後までの平均変化量は，すべての投与群で改善した。MOD-4023 群の投与 12 ヵ月後の身長 SDS の平均変化量は，投与群 1，2 および 3 でそれぞれ 1.09（範囲：0.32～2.15），1.19（範囲：0.28～2.05）および 1.35（範囲：0.06～2.47）であり，ジェノトロピン群では 1.51（範囲：0.82～2.38）であった。

IGF-1 および IGF-1 SDS は生化学的副次評価項目として測定した。MOD-4023 群の平均の IGF-1 SDS は，投与群 1，2 および 3 でそれぞれ-0.458（範囲：-2.9～1.4），-0.029（範囲：-2.6～1.5）および 0.0358（範囲：-1.2～1.3）であり，ジェノトロピン群では-0.015（範囲：-3.6～1.5）であった。

6.2.4. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 6-10 に示す。MOD-4023 の最長 12 ヵ月投与時の安全性プロファイルは良好であり，重篤な有害事象の発現はなく，忍容性は既存の rhGH 製品と同様であった（総括報告書本文 12.6 項より引用）。

Table 6-10. 有害事象の要約（SAS；第Ⅰ期および第Ⅱ期）（CP-4-004）

	MOD-4023				Genotropin
Number of Patients	**Cohort 1 0.25 mg/kg/week N = 13**	**Cohort 2 0.48 mg/kg/week N = 15**	**Cohort 3 0.66 mg/kg/week N = 14**	**Total N = 42**	**Cohort 4 0.034 mg/kg/day N = 11**
With at Least One Adverse Event	10 (76.9%)	10 (66.7%)	10 (71.4%)	30 (71.4%)	8 (72.7%)
With at Least One Mild or Moderate Adverse Event	10 (76.9%)	10 (66.7%)	10 (71.4%)	30 (71.4%)	8 (72.7%)
With at Least One Severe Adverse Event	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)
With at Least One Serious Adverse Event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
With at Least One Unrelated or Unlikely Related Adverse Event	10 (76.9%)	9 (60.0%)	9 (64.3%)	28 (66.7%)	8 (72.7%)
With at Least One Possibly, Probably, or Definitely Related Adverse Event	3 (23.1%)	2 (13.3%)	4 (28.6%)	9 (21.4%)	0 (0.0%)

Source：総括報告書本文 Table 33

6.2.4.1. 有害事象

有害事象の発現状況を Table 6-11（MOD-4023 群）および Table 6-12（ジェノトロピン群）に示す。有害事象は，MOD-4023 群 42 例（投与群 1～3）のうち 30 例（71.4%）に 131 件，ジェノトロピン群 11 例のうち 8 例（72.7%）に 33 件発現した。重度の有害事象は 2 例に認められた。1

例は投与群 1 の 1 例（被験者 ID 17008）に発現した気道感染で 5 日間にわたり重度となったが，治験薬と関連なしと判定された。もう 1 例は投与群 3 の 1 例（被験者 ID 32014）に発現した注射部位疼痛（6 分間持続）で，治験薬と「確実に関連あり」と判定された。MOD-4023 群およびジェノトロピン群のいずれにおいても，重篤な有害事象は認められなかった。MOD-4023 またはジェノトロピンの投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬と「関連があるかもしれない」，「おそらく関連あり」または「確実に関連あり」と判定された有害事象は，9 例に 23 件認められた。このうち 12 件は患者日誌で報告された注射部位反応であった。注射部位反応は MOD-4023 群でのみ，来院時の医師による確認および患者日誌の記録から収集することとしていた（総括報告書本文 9.5.6.4.4 項より引用）。ジェノトロピン群では注射部位時反応を収集することとしていなかった。有害事象として自発的に報告された注射部位反応はなかった。

Table 6-11. 有害事象の発現状況（MOD-4023 群，SAS 集団；第Ⅰ期および第Ⅱ期）（CP-4-004）

器官別大分類 基本語 Causality Assessment	MOD-4023					
	Not Related	Unlikely	Possibly	Probably	Definitely	Total
Treatment MOD-4023 (Cohorts 1-3, N=42)						
血液およびリンパ系障害	3 (7.1%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	7 (16.7%)
貧血	2 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	6 (14.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
内分泌障害	2 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (9.5%)
副腎機能不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
甲状腺機能低下症	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
続発性副腎皮質機能不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
眼障害	1 (2.4%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
弱視	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
乱視	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
結膜炎	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
眼の炎症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
眼瞼浮腫	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胃腸障害	2 (4.8%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (9.5%)
腹痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
齲歯	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
小腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
悪心	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
歯痛	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
嘔吐	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	5 (11.9%)
無力症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胸痛	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
注射部位紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	2 (4.8%)
注射部位血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)

器官別大分類 基本語 Causality Assessment	MOD-4023					
	Not Related	Unlikely	Possibly	Probably	Definitely	Total
注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)
注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	2 (4.8%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
発熱	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
肝胆道系障害	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
胆道ジスキネジア	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
オッディ括約筋機能不全	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
感染症および寄生虫症	12 (28.6%)	7 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	19 (45.2%)
気管支炎	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
膀胱炎	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
耳感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
皮膚真菌感染	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
胃腸炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
蠕虫感染	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
上咽頭炎	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
気道感染	4 (9.5%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (11.9%)
ウイルス性気道感染	1 (2.4%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
鼻炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
気管炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
気管気管支炎	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
水痘	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
ウイルス感染	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
偶発的過量投与	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
半月板嚢腫	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

器官別大分類 基本語 Causality Assessment	MOD-4023					
	Not Related	Unlikely	Possibly	Probably	Definitely	Total
臨床検査	1 (2.4%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	4 (9.5%)
体温上昇	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
ヘモグロビン増加	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
インスリン様成長因子増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)
サイロキシン減少	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
高カルシウム血症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
低血糖	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
空腹時血中ブドウ糖不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
関節痛	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
背部痛	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
結合組織障害	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
四肢痛	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
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）	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
皮膚乳頭腫	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
神経系障害	2 (4.8%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (11.9%)
頭痛	2 (4.8%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (11.9%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
血尿	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (11.9%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (14.3%)
咳嗽	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
鼻閉	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
アレルギー性鼻炎	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
いびき	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

器官別大分類 基本語 Causality Assessment	MOD-4023					
	Not Related	Unlikely	Possibly	Probably	Definitely	Total
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.1%)
アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
点状出血	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

Source：総括報告書本文 Table 36
解析時のコーディングには MedDRA（ver.15.0）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
Patients listed once for the most severe occurrence of a given AE. Totals for each SOC include AEs assessed as not related and unlikely related.

Table 6-12. 有害事象の発現状況（ジェノトロピン群，SAS 集団；第Ⅰ期および第Ⅱ期）（CP-4-004）

器官別大分類 基本語 Causality Assessment	Genotropin					
	Not Related	Unlikely	Possibly	Probably	Definitely	Total
Treatment Genotropin (Cohorts 4, N=11)						
血液およびリンパ系障害	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
貧血	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
回転性めまい	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
内分泌障害	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
甲状腺機能低下症	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
眼障害	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
遠視	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
胃腸障害	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
アセトン血性嘔吐症	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
歯痛	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
無力症	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
発熱	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
感染症および寄生虫症	6 (54.5%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (63.6%)
急性扁桃炎	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
気管支炎	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)
上咽頭炎	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)
歯髄炎	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
気道感染	2 (18.2%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (27.3%)
ウイルス性気道感染	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
鼻炎	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
副鼻腔炎	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)

器官別大分類 基本語 Causality Assessment	Genotropin					
	Not Related	Unlikely	Possibly	Probably	Definitely	Total
臨床検査	0 (0.0%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)
赤血球数減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
サイロキシン減少	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
四肢痛	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
神経系障害	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
精神障害	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
注意欠如・多動性障害	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)
鼻閉	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)

Source：総括報告書本文 Table 37
解析時のコーディングには MedDRA（ver.15.0）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
Patients listed once for the most severe occurrence of a given AE. Totals for each SOC include AEs assessed as not related and unlikely related.

6.2.4.2. 死亡

死亡は認められなかった。

6.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象による投与中止は認められなかった。

6.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサイン（座位血圧，呼吸数，脈拍数，体温）

すべての来院時でのすべてのパラメータの平均値は基準値内であり，ベースラインからの変化に意義のある変化は認められなかった（総括報告書本文 12.5 項より引用）。

12 誘導心電図

スクリーニングまたは 12 ヵ月来院時のいずれにおいても，臨床的に意義のある心電図異常が認められた被験者はいなかった。心電図異常は，MOD-4023 群ではスクリーニング時に 23/42 例（54.8%），12 ヵ月来院時に 19/42 例（45.2%），ジェノトロピン群ではスクリーニング時に 7/11 例（63.6%）認められたものの，いずれも臨床的な意義はなしと判定された（総括報告書本文 12.5 項より引用）。

臨床検査

すべての投与群のうち 18 例に臨床的に意義のある臨床検査値異常が認められた。血液学検査では，MOD-4023 群の投与群 1 で 6/13 例（46.2%），投与群 2 で 4/15 例（26.7%），投与群 3 で 5/14 例（37.5%），ジェノトロピン群の 3/11 例（27.3%）で臨床的に意義のある変動が認められた。

内分泌学的検査では，MOD-4023 群の投与群 1 で 2 例，投与群 2 で 1 例，投与群 3 で 3 例，ジェノトロピン群の 2 例で臨床的に意義のある変動が認められた。投与群 1 の 2 例でグルコース代謝に，1 例でカルシウム値に臨床的に意義のある変動が認められた。投与群 2 の 1 例では，Visit 8 で乳酸脱水素酵素（LDH）に臨床的に意義のある変動が認められ，Visit 11 で基準値外の LDH およびコレステロール値が認められた。投与群 2 の 2 例では，脂質代謝に臨床的に意義のある変動があった。投与群 3 の 1 例では，血中尿酸値に臨床的に意義のある変動があった（12 ヵ月来院時）（総括報告書本文 12.4.2.2 項より引用）。

6.3. 結論

本第 2 相試験で得られた MOD-4023 の安全性および有効性の結果から，MOD-4023 を週 1 回投与した場合の忍容性は良好で，安全かつ有効であり，全般的なプロファイルはジェノトロピンを小児 GHD 患者に連日投与した場合と同程度であることが示された。本試験で得られたデータから，体重に基づき調整した用量である 0.66 mg/kg/週にて第 3 相臨床試験を実施することが支持された。

6.4. 主要評価期間完了後の追加情報（OLE 期間）

6.4.1. 被験者の内訳および特性

OLE 期間の第 III 期には 48 例が移行し，うち 2 例が第 III 期中に試験を中止した。46 例（95.8%）が第 III 期を完了した。第 III 期では有害事象のために投与を中止した被験者はいなかった。第 IV 期には 44 例が移行し，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。第 V 期には 40 例が移行し，うち 8 例が試験を中止しそのうち 1 例が有害事象のため試験を中止した。第 III～V 期終了時の被験者の完了率は 87.5%～97.7%であった。

6.4.2. 有効性の結果

第 III 期終了時の平均年間成長速度は，MOD-4023 群の投与群 1（0.25 mg/kg/週）と投与群 2（0.48 mg/kg/週）で同程度であったが（投与群 1：7.73 cm/年，投与群 2：7.54 cm/年），投与群 3（0.66 mg/kg/週）ではより高値（8.81 cm/年）であった。これらの結果は，主要評価期間（第 I 期および第Ⅱ期）での 12 ヵ月時点の結果と同様であった。MOD-4023 群の平均年間成長速度は，OLE 期間中では第 III 期で最も高く，その後毎年減少した。主要評価期間でジェノトロピンの投与を受け，MOD-4023 に切り替えた被験者の第 III 期の平均年間成長速度は，主要評価期間で MOD-4023 の投与を受けていた被験者の結果と同様であった。

第 III 期終了時の身長 SDS および身長 SDS の平均変化量は，投与群間で同程度であった。平均身長 SDS は，主要評価期間のベースライン（-3.98 ± SD 1.22）から継続的に改善し，第Ⅴ期 1 年目終了時には-0.69 ± SD 0.87 であった。第Ⅴ期 1 年目終了時の平均身長 SDS について，主要評価期間の最初に無作為割り付けされた投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。各年の終了時に観察された身長 SDS の累積変化量は投与群 1 と投与群 2 で同様であったが，投与群 3 の身長 SDS の変化量は，主要評価期間の終了時および第 III～V 期の各年で一貫して高かった。

第 III 期終了時に認められた骨成熟の増加は投与群間で同程度であり，主要評価期間での結果と同様であった。骨成熟の平均変化は，第 IV 期および第 V 期をとおして一貫しており，経時的な骨成熟の継続を示し，骨成熟の停止や過剰な進行は認められなかった。

6.4.3. 安全性の結果

OLE 期間では 48 例のうち 39 例（81.3%）に有害事象が認められた。有害事象の多くは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。特に注目すべき有害事象として，免疫原性および過敏症，甲状腺機能障害，関節痛，注射部位反応，グルコース代謝障害，側弯症，筋肉痛および浮腫が認められた。特に注目すべき有害事象の多くは，治験薬と関連なしまたはおそらく関連なしと判断された。第 III 期および第 IV 期にて，48 例のうち 3 例（6.3%）に 4 件の重篤な有害事象が認められ，1 例を除き治験薬とおそらく関連なしと判断された。第 IV 期および第 V 期の各 1 例に治験薬投与中止および試験中止に至った有害事象が認められた（総括報告書本文 12.2.3.1 項および Table 14.3.1.1 より引用）。第 V 期での重篤な有害事象は認められなかった。試験期間全体をとおして死亡は認められなかった。

臨床検査値の評価結果は，主要評価期間での結果と同程度であった。身体的検査，バイタルサインおよび心電図所見に一定の傾向は認められなかった。平均 IGF-1 SDS は，第 III 期の終了時

に MOD-4023 群の投与群 1（0.25 mg/kg/週）で最も低かった。第Ⅲ期および第Ⅳ期の被験者の平均 IGF-1 SDS は同程度であり，第Ⅲ期および第 V 期の終了時に上昇が認められた。平均 IGF-1 SDS は一貫して目標範囲内であり，第 III～V 期のすべての時点で 2 SDS 未満であった。

OLE 期間では，18 例（37.5%）の被験者が抗薬物抗体（ADA）陽性であった。ADA 陽性被験者の割合は，試験期間をとおして経時的に低下する傾向が認められた。MOD-4023 に対する ADA 陽性の被験者のうち，抗 hGH 抗体は 18 例中 16 例に，抗 CTP 抗体は 18 例中 3 例に認められた。OLE 期間で中和抗体（NAb）陽性の被験者はいなかった。ADA の発現は，抗 hGH 抗体，抗 CTP 抗体，IGF-1 反応および有害事象の発現に影響を及ぼさないと考えられた。第 III～V 期をとおして，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の間で成長パラメータに臨床的に意味のある差は認められなかった。

バイアル（第 III～IV 期）では注射部位反応は認められなかったが，ペン型注入器（第Ⅴ期）では 3 例（7.5%）で注射部位反応が認められ，重症度は軽度または中等度であった。

6.4.4. 結論

<u>有効性</u>

- MOD-4023 群で最長 5 年間投与を受けた被験者では，年間成長速度，身長 SDS の変化量および身長 SDS を含む成長に関する臨床的パラメータの持続的な改善が認められた。主要評価期間でジェノトロピンの投与を受け OLE 期間に移行した被験者では，OLE 期間に身長 SDS が 0 に近づく傾向が認められ，MOD-4023 投与後に平均身長への到達が達成された。これらの結果は，主要評価期間で MOD-4023 の投与を受けていた被験者の結果と同様であった。

- 第 III 期および第 IV～V 期のすべての投与群にて，平均年間骨成熟の増加は同程度であった。

- 第 III～V 期をとおして，ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者の間で成長パラメータに臨床的に意味のある差は認められなかった。

<u>安全性</u>

- 小児 GHD 患者における長期の MOD-4023 週 1 回投与の忍容性は，おおむね良好であった。

- 有害事象の傾向および発現頻度は，主要評価期間の結果と同様であった。有害事象の多くは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。バイアルからペン型注入器への切り替え時にも，新たなまたは予測できない安全性の問題は認められなかった。

- 重篤な有害事象の発現頻度は試験期間全体をとおして低く，多くの事象が治験薬と関連なしと判断された。

- 試験期間全体をとおして死亡は認められなかった。

- バイアル（第 III～IV 期）では注射部位反応は認められなかったが，ペン型注入器（第 V 期）では 3 例（7.5%）で注射部位反応が認められ重症度は軽度または中等度であった。
- 臨床検査値の評価結果は，主要評価期間での結果と同様であった。
- 身体的検査，バイタルサインおよび心電図所見に一定の傾向は認められなかった。
- OLE 期間で ADA 陽性となった被験者の割合は 37.5%であり，その多くに抗 hGH 抗体が認められた。NAb は第 III～V 期をとおして検出されなかった。
- ADA の発現は，IGF-1 反応または有害事象に影響を及ぼさないと考えられた。
- IGF-1 SDS の平均値は OLE 期間中に上昇し，基準値内であった。
- 第 III～V 期終了時の被験者の完了率は 87.5%～97.7%であった。

7. CP-4-003 試験

治験の標題：成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者を対象とした MOD-4023 の第 2 相，用量および投与頻度設定試験

7.1. 試験概要

治験実施施設：スロバキア（3 施設），チェコ（2 施設），ハンガリー（5 施設），セルビア（1 施設），スロベニア（1 施設），イスラエル（2 施設）

公表文献：なし

治験期間：2010 年 10 月 2 日～2012 年 5 月 17 日

開発段階：第 2 相

7.1.1. 目的

主要目的

遺伝子組換えヒト成長ホルモン（rhGH）治療歴のある AGHD 患者を対象に，MOD-4023 の複数用量を週 1 回および 1 用量を隔週で 4 週間投与したときの安全性，忍容性および薬物動態（PK）／薬力学（PD）プロファイルを評価する。

副次目的

・MOD-4023 を 4 週間および 16 週間投与したときの安全性および PK/PD プロファイルに基づき，その後の第 3 相試験で用いる MOD-4023 の至適用量および至適投与頻度を選択する。

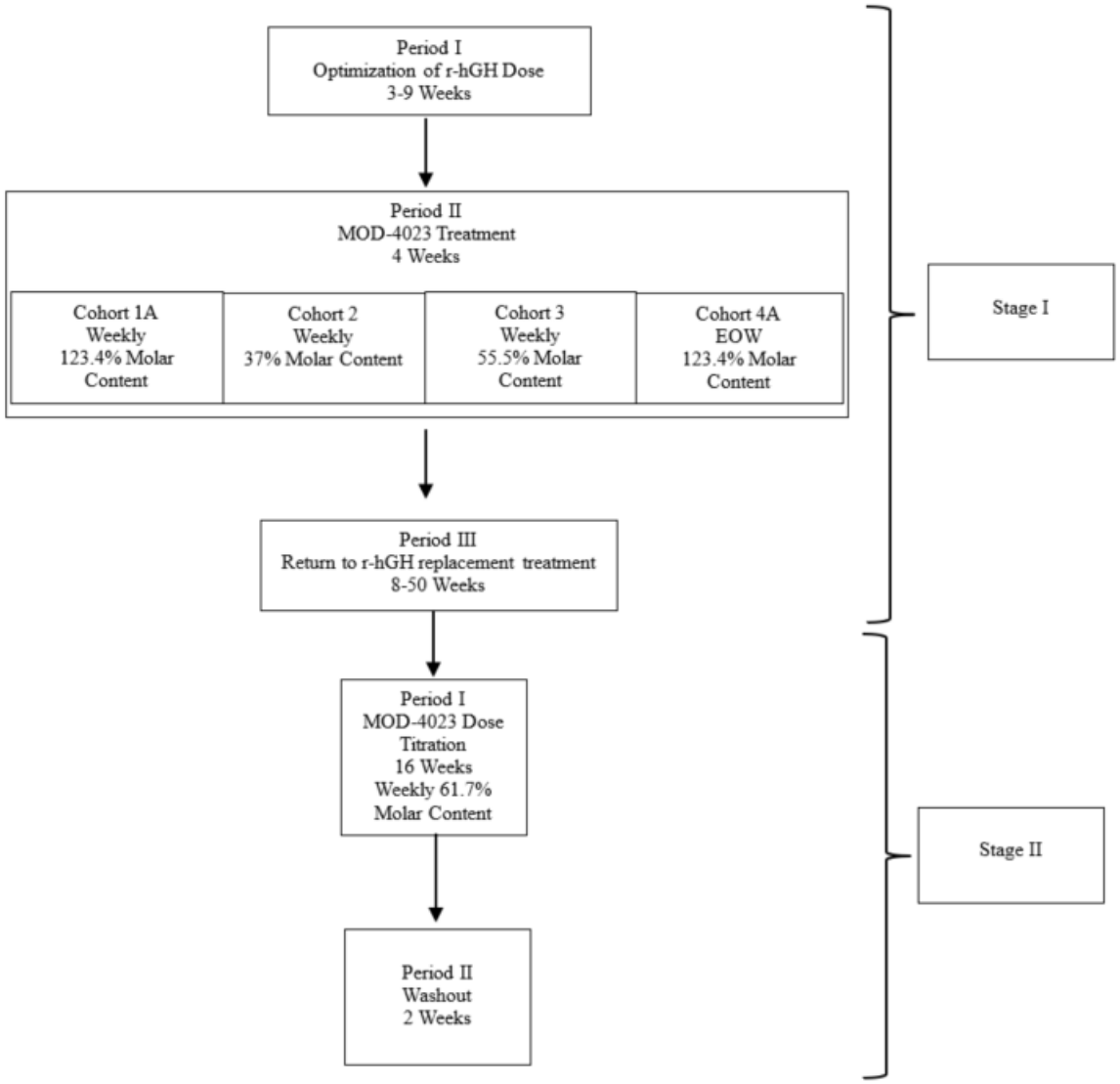
・MOD-4023 を 16 週間投与したときの長期安全性および忍容性を評価する。

・今後の試験で使用する可能性のある母集団 PK および PK/PD 関係モデルを構築して PK/PD モデリング用の PK 濃度を予測し，様々な投与頻度のシナリオをシミュレーションして探索する。

7.1.2. 治験デザイン

本試験は AGHD 患者を対象に MOD-4023（4 投与群）を皮下投与したときの安全性，忍容性および PK/PD プロファイルを評価する，第 2 相，非盲検，並行群間試験であった。治験デザインを Figure 7-1 に示す。

Figure 7-1. 治験デザイン（CP-4-003）



Source:総括報告書本文 Figure 1（一部改訂）

本試験は 21 日間のスクリーニング期，その後に引き続く 2 つのステージで構成された。

・スクリーニング期：最長 21 日間

・ステージ I は以下の 3 つの期間で構成された。

第 I 期：標準的な rhGH 投与による 3～9 週間の治療最適化期間

第 II 期：4 週間の MOD-4023 投与期間

第 III 期：維持療法として rhGH を 8～50 週間連日投与

・ステージ II は以下の 2 つの期間で構成された。

第 I 期：16 週間の MOD-4023 用量漸増期間

第 II 期：2 週間の無治療追跡調査期間

7.1.3. 診断および主な組み入れ基準

成人の 2 型成長ホルモン分泌不全症の診断および治療に関するコンセンサスガイドラインにより定義される成人男性および女性の AGHD で，男性は 23～60 歳，女性は 23～50 歳で，本試験の組み入れ基準に合致する患者。患者は試験参加前の少なくとも 6 カ月間，成長ホルモン（GH）補充療法を安定的に受けていることとした。

7.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

7.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬 MOD-4023 のロット番号は 4-09-X003B-S2 であった。rhGH は補充療法に用いられる標準的な承認済みの rhGH を用いた。

7.1.4.2. 用法および用量

MOD-4023 は長時間作用型修飾 rhGH であり，10 mmol/L クエン酸ナトリウム，147 mmol/L 塩化ナトリウム中に 5 mg/mL の MOD-4023（rhGH 含量 72.6%）を含有する溶液（pH = 6.0）として提供された。被験者を 6 つのコホートのいずれかに割り付けた。コホートは，ステージ I の第 I 期に投与された rhGH 用量の割合に相当する MOD-4023 用量で構成された。各コホートの用量は rhGH の累積週間投与量（モル当量）の 18.5%から 123.4%の範囲であった。各コホートの用量を以下に示す。

・コホート 2：週 1 回投与したときの rhGH の累積週間投与量（モル当量）の 37%

・コホート 3：週 1 回投与したときの rhGH の累積週間投与量（モル当量）の 55.5%

・コホート 1A：週 1 回投与したときの rhGH の累積週間投与量（モル当量）の 123.4%

・コホート 4A（探索的）：隔週投与したときの rhGH の累積週間投与量（モル当量）の 123.4%

・コホート 1（中止）：週 1 回投与したときの rhGH の累積週間投与量（モル当量）の 18.5%

・コホート 4（中止）：隔週投与したときの rhGH の累積週間投与量（モル当量）の 37%

なお，コホート 1 およびコホート 4 は望ましい効果が得られなかったため，治験実施計画書改訂第 3 版に従い中止された。

MOD-4023 および rhGH は大腿部または腹部に皮下投与した。注射部位は順番に変更した。

7.1.4.3. 投与期間

以下のとおり，予定試験期間は合計で最長 14 カ月であった。

・スクリーニング期：同意説明文書署名から最長 21 日間

・ステージ I

最適化期（第 I 期）：標準的な rhGH を 3～9 週間連日投与

投与期（第 II 期）：MOD-4023 を週 1 回または隔週で 4 週間投与

中間期（第 III 期）：rhGH を 8～50 週間連日投与

・ステージ II

任意の投与継続期間（第 I 期）：MOD-4023 を週 1 回 16 週間投与（用量漸増）

追跡調査期（第 II 期）：2 週間の無治療追跡調査

7.1.5. 評価項目

7.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

・全被験者の PK プロファイルおよび PK パラメータ

・個々の被験者のインスリン様成長因子-1（IGF-1）および IGF-1 結合タンパク質 3（IGFBP-3）の経時的推移から算出した IGF-1 および IGFBP-3 の PD パラメータ

7.1.5.2. 有効性の評価項目

主要評価項目

ステージ I の最終投与後，IGF-1 値が± 1.5 標準偏差スコア（SDS）以内となるまでの平均期間

副次評価項目

1. ステージ I およびステージ II での IGF-1 値の経時的変化（絶対値および SDS）

2. ステージ I およびステージ II での IGFBP-3 の経時的変化（絶対値および SDS）

3. ステージ II の用量漸増期間中に IGF-1 値の正常化を達成した被験者数

7.1.5.3. 安全性の評価項目

1. 試験期間中の有害事象

2. MOD-4023 の免疫原性［中和抗体（NAb）の発現］

3. バイタルサインおよび身体的検査の変化

4. 体重の変化

5. 頭蓋内圧亢進の発現に対する眼底検査

6. 糖代謝パラメータの変化

7. 他のホルモン軸の状態

8. 血清生化学検査，肝酵素，血液学的検査，リポ蛋白，尿検査などの臨床検査パラメータ

9. 局所忍容性（注射部位反応）

10. IGF-1 および IGFBP-3 の変化との関係

7.1.6. 統計解析方法

7.1.6.1. 症例数の設定根拠

正式なサンプルサイズを算出するための AGHD 患者に対する MOD-4023 の投与データはなく，本試験では，コホートあたり男性被験者 12 名のサンプルサイズが選択された。このサンプルサイズの妥当性は，実施可能性，平均と分散の精度および規制上の考慮事項[a]に基づく。女性被験者はエストロゲン補充状態によらず，探索的目的のため，組み入れられた（総括報告書本文 9.7.2 項より引用）。

7.1.6.2. 解析対象集団

解析対象集団はステージIおよびステージIIでそれぞれ個別に以下のとおり定義した（総括報告書本文 9.7.1.1 項より引用）

・安全性解析対象集団（SAS）

コホート 1～4，1A，4A の被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者

・最大の解析対象集団（FAS）

すべての SAS のうち，有効性の主要評価項目について追跡調査期のデータがある被験者

誤って，本来割り付けられたコホート以外のコホート用量の投与を受けた被験者は，実際に投与された用量のコホートで解析した。

・治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）

ステージI：無作為割り付けされたすべての被験者のうち，ステージIの期間，治験実施計画書を遵守して試験が実施され，有効性の主要評価項目について追跡調査期のデータがある被験者

ステージII：無作為割り付けされたすべての被験者のうち，ステージIIの期間，治験実施計画書を遵守して試験が実施され，有効性の主要評価項目について追跡調査期のデータがある被験者。中止されたコホート 1 の被験者は，有効性の解析に含めなかった。また探索的な有効性の解析として，コホート 4 および 4A に無作為割り付けされた被験者への隔週投与に対する有効性を評価した。ただし本 2.7.6 項ではコホート 4A の結果のみを記載した。

[a] Julious, Steven A. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. Pharmaceutical Statistics 2005; Volume 4, Issue 4, pages 287–291.

7.1.6.3. 統計解析

有効性

PP 集団および FAS 集団について，男性被験者のみを対象に，有効性の主要評価項目［期間（単位：時間）］の要約統計量［平均，標準偏差（SD），最小値，最大値，非欠測値の数］を投与群別（週 1 回および隔週投与群について別々の表）に示した。

本試験は用量設定試験であるため仮説検定は行われなかった。したがって，本解析は完全に探索的なものであった。群平均信頼区間（CI）の推定値は，第一種過誤率（α）を 5%として 95% CI で示した。

IGF-1 および IGFBP-3 は測定値の要約統計量で示した。ステージ I の第 II 期では，Day 0（Visit 4）をベースラインとして変化量を算出した。ステージ II では，性別ごとに表に示し，ベースラインからの変化量は算出しなかった。

IGF-1 および IGFBP-3 の値は，各コホートおよびステージ II の男女全体についてステージ I の第 II 期の時間に対してプロットした。

IGF-1 値の SDS は，各コホートおよびステージ II の男女全体についてステージ I の第 II 期の時間に対してプロットした。

IGF-1/IGFBP-3 のモル比を算出し，コホートおよび時点別に要約した。

安全性

安全性および忍容性の解析は SAS について実施することとした。SAS と FAS は同一であったため，安全性解析の表には対象集団を FAS と表示した。治験薬の曝露データの一覧表を作成し，コホート別および全体で集計した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し，器官別大分類（SOC），重症度および治験薬との因果関係別にコホートごとの被験者数および被験者の割合で要約した。統計的検定は実施しなかった。

カテゴリカルデータが得られる臨床検査項目（尿検査など）について，頻度表を用いて男性はコホート別に，女性はそれとは別個に要約した。連続値が得られる臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学検査，内分泌検査，凝固検査など）と，そのベースラインからの変化量については要約統計量により要約した。

7.2. 試験結果

7.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳および人口統計学的特性を Table 7-1（ステージI）および Table 7-2（ステージII）に示す。

Table 7-1.　被験者の内訳および人口統計学的特性（ステージI，SAS および FAS）

Characteristic	Cohort 1 (N=3)	Cohort 2 (N=13)	Cohort 3 (N=13)	Cohort 4 (N=6)	Cohort 1A (N=13)	Cohort 4A (N=6)	Total (N=54)
Age (years)							
Mean (± SD)	44.3 (17.7)	40.9 (13.0)	41.5 (10.8)	35.5 (11.9)	40.5 (11.1)	45.3 (11.3)	41.0 (11.7)
Minimum, Maximum	24 - 56	25 - 60	25 - 58	24 - 53	23 - 59	28 - 59	23 - 60
Gender, n (%)							
Male	3 (100)	11 (85)	11 (85)	5 (83)	11 (85)	5 (83)	46 (85)
Female	0 (0)	2 (15)	2 (15)	1 (17)	2 (15)	1 (17)	8 (15)
Race/Ethnicity, n (%)							
Caucasian	3 (100)	13 (100)	13 (100)	6 (100)	13 (100)	6 (100)	54 (100)
Total Non-Caucasian	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)
Body Weight (kg)							
Mean (± SD)	97.3 (13.6)	89.6 (17.2)	81.5 (17.4)	77.4 (14.2)	78.3 (16.3)	82.7 (11.9)	83.2 (16.3)
Minimum, Maximum	82 - 108	63 - 121	54 – 101	60 – 101	53 – 109	72 - 99	53 – 121
BMI (kg/m^2)							
Mean (± SD)	30.1 (4.0)	29.3 (4.1)	28.3 (4.6)	25.5 (3.5)	26.6 (4.2)	28.4 (2.4)	27.95 (4.1)
Minimum, Maximum	26.2 – 34.1	24.2 – 34.9	20.6 – 34.7	21.5 – 29.7	19.5 – 34.2	24.4 – 30.2	19.5 – 34.9

Source：総括報告書本文 Table 11

ステージIでは男性被験者 46 例および女性被験者 8 例が組み入れられた。すべての被験者は白人で，スクリーニング時の全被験者の平均年齢は 41.0 歳，平均体重は 83.2 kg，平均 BMI は 27.95 kg/m^2 であった。PP 集団の人口統計学的特徴は，すべてのコホートで均衡していた（総括報告書本文 11.2 項より引用）。

Table 7-2.　被験者の内訳および人口統計学的特性（ステージII，SAS および FAS）

Characteristic	Total (N=43)
Age (years)	
Mean (± SD)	42.7 (11.6)
Minimum, Maximum	23 – 60
Gender, n (%)	
Male	35 (81)
Female	8 (19)
Race/Ethnicity, n (%)	
Caucasian	43 (100)
Total Non-Caucasian	0 (0)
Body Weight (kg)	
Mean (± SD)	83.7 (16.1)
Minimum, Maximum	54 – 121
BMI (kg/m^2)	
Mean (± SD)	28.2 (4.0)
Minimum, Maximum	20.6 – 34.9

Source：総括報告書本文 Table 12

ステージIIへは 43 例の被験者が継続移行した。ステージIとステージIIの被験者の人口統計学的特性は同様であった。ステージIIへは男性被験者 35 例および女性被験者 8 例が継続移行した。すべての被験者は白人で，スクリーニング時の全被験者の平均年齢は 42.7 歳，平均体重は 83.7 kg，平均 BMI は 28.2 kg/m^2 であった。PP 集団の人口統計学的特徴は，すべてのコホートで均衡していた（総括報告書本文 11.2 項より引用）。

7.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

ステージ I の第 II 期にて，4 コホート（コホート 1A，コホート 2，コホート 3 およびコホート 4A）のいずれかに被験者を無作為割り付けした。（なお，治験実施計画書初版ではコホート 1，コホート 2，コホート 3 およびコホート 4 としていたが，データ評価の結果，コホート 1 およびコホート 4 では IGF-1 値が目標値に達していないことが判明した。そのため，これらの投与群は改訂第 3 版で中止となり，代わりにコホート 1A およびコホート 4A を設置した。コホート 1 およびコホート 4 に割り付けられた被験者の安全性を追跡し，これらのコホートから得られた安全性データを本 2.7.6 項に示す。）

MOD-4023 週 1 回投与時（コホート 2，3 および 1A）の PK パラメータの要約を Table 7-3 に示す。この時の MOD-4023 の週 1 回投与量は 0.26～10.71 mg であり，PK/PD 報告書によれば個々の被験者の MOD-4023 の PK の結果から約 40 倍の用量範囲にわたり線形性が示された（総括報告書本文 11.4.2 項より引用）。MOD-4023 投与後の平均血中濃度（C_{avg}）は，コホート 2 およびコホート 3 のいずれにおいても rhGH と投与量換算で同程度であったが，コホート 1A では，rhGH 投与と比較して約 2 倍であった（rhGH の結果は示さず）。平均半減期（$t_{1/2}$）は，MOD-4023 投与後（32.7～36.9 時間）の方が rhGH 投与後（3.76～5.36 時間）よりも大幅に延長した。

Table 7-3. MOD-4023 週 1 回投与時（コホート 2，3 および 1A）の PK パラメータの要約（SAS および FAS 集団）（CP-4-003）

Parameter†	Cohort*		
	2 (37% EW)	3 (55.5% EW)	1A (123.4% EW)
Dose (mg)	1.23 ± 0.57	1.29 ± 0.67	5.62 ± 3.11
C_{max} (ng/mL)	2.65 ± 2.77	4.06 ± 4.27	14.4 ± 14.71
T_{max} (h)	12	10	8
C_{min} (ng/mL)	0.038 ± 0.13	0.106 ± 0.24	0.638 ± 1.39
AUC(0-τ) (h×ng/mL)	160 ± 186	245 ± 303	717 ± 813
C_{avg} (ng/mL)	0.954 ± 1.11	1.46 ± 1.80	4.27 ± 4.84
Percent Fluctuation	289 ± 58.1	329 ± 82.2	343 ± 210
λz (1/h)	0.0222 ± 0.0055	0.0217 ± 0.0054	0.0200 ± 0.0051
$t_{½}$ (h)	32.7 ± 6.42	34.0 ± 8.92	36.9 ± 9.92
CL/F (mL/h)	13,570 ± 10,181	11,459 ± 7,219	12,505 ± 6,061
Vz/F (mL)	674,904 ± 625,819	573,597 ± 463,706	671,468 ± 407,033

Source：総括報告書本文 Table 24
*Mean ± SD (N) except T_{max} for which the median (N) [Range] is reported.
†MOD-4023 doses are based on protein content.

MOD-4023 隔週投与時（コホート 4A）の PK パラメータの要約を Table 7-4 に示す。コホート 4A とコホート 1A では，ヒト成長ホルモン（hGH）含有率が同程度であったため，投与量で比例計算すると C_{avg} も同程度であった。また，コホート 4A およびコホート 1A ともに $t_{1/2}$ は同程

度であり，コホート 4A の被験者では，MOD-4023 は少なくとも 264 時間（11 日間）検出可能であった。

Table 7-4. MOD-4023 隔週投与時（コホート 4A）の PK パラメータの要約（SAS および FAS 集団）（CP-4-003）

Parameter†	Cohort*4A (123.4% EOW)
Dose (mg)	2.98 ± 1.03
C_{max} (ng/mL)	16.4 ± 14.1
T_{max} (h)	10
C_{min} (ng/mL)	0.000 ± 0.00
$AUC_{(0\lambda)}$ (h×ng/mL)	786 ± 549
C_{avg} (ng/mL)	2.34 ± 1.63
Percent Fluctuation	—‡
λz (1/h)	0.0174 ± 0.0033
$t_{½}$ (h)	41.2 ± 9.50
CL/F (mL/h)	8,066 ± 7,853
Vz/F (mL)	427,289 ± 377,877

Source：総括報告書本文 Table 25
†Mean ± SD (N) except T_{max} for which the median (N) [Range] is reported.
*MOD-4023 doses are based on protein content.
‡Percent fluctuation could not be calculated as C_{min} was 0 for all patients.

rhGH 投与後の IGF-1 C_{avg} の算術平均および幾何平均の PD パラメータは，3 コホート間で同程度であった（Table 7-5）。

Table 7-5. Mean Absolute Baseline IGF-1 Levels (µg/L) at the End of Stage 1, Period I (Visit 4; Prior to Administration of MOD-4023) – Weekly Cohorts (FAS Population Male Patients)

Statistic	Cohort 2 (N=11)	Cohort 3 (N=11)	Cohort 1A (N=11)
Mean ± Std. Dev.	160 ± 47.7	174 ± 52.6	135 ± 37.0
Median	171	160	134
Minimum – Maximum	80 – 228	101 – 290	72 – 212

Source：総括報告書本文Table 26

rhGH の累積連日投与量の 37%の用量で MOD-4023 を投与したところ（コホート 2），平均 IGF-1 C_{avg} が低下し，幾何平均比は 68.1%であった。MOD-4023 を rhGH の累積連日投与量の 55.5%（コホート 3）および 123.4%（コホート 1A）で投与したところ，IGF-1 C_{avg} の算術平均および幾何平均は同程度であったが rhGH 投与後と比べて低かった。MOD-4023 対 rhGH の幾何平均比は実質的に同じであり，それぞれ 80.4%および 79.2%であった（Table 7-6）。

このことから，hGH の用量が 37%から 55.5%に増加すると IGF-1 値が上昇するが，55.5%を超えて増加させてもそれ以上の上昇はしないことが示唆される。コホート 1A では rhGH の導入期終了時点（MOD-4023 投与開始前）のベースライン IGF-1 値が低かったため，hGH の用量が 55.5%を超えると上昇しないと考えられる。全体として，PD の結果から，hGH の用量が 37%から 123.4%に増加した場合に IGF-1 値が用量依存的に上昇することが示唆されたが，用量比例的ではなかった。

Table 7-6. Statistical Comparison of Average IGF-1 Concentrations after SC Administration of rhGH (Period I) and MOD-4023 to GHDA (Period II)

Cohort†	Geometric Means		Geometric Mean Ratio (%)*	
	MOD-4023	rhGH	Estimate	90% CI
2 (37% EW)	111.99	164.54	68.06	51.43 → 90.06
3 (55.5% EW)	138.94	172.87	80.37	68.06 → 94.91
1A (123.4% EW)	120.02	151.63	79.15	61.20 → 102.38

Source：総括報告書本文 Table 29
†MOD-4023 doses are based on protein content.
*Based on analysis of natural log-transformed data.

MOD-4023 投与後の E_{avg} IGF-1 SDS の算術平均値はすべてのコホートで± 1.5 SDS の範囲内であったが，E_{min} IGF-1 SDS の平均値はコホート 2 およびコホート 1A のいずれでも-2 を下回った（Table 7-7）。

Table 7-7. Summary of PD Parameters for IGF-1 SDS (Weekly Cohorts; Stage I, Period II)

Parameter*	Cohort		
	2 (37% EW)	3 (55% EW)	1A (123.4% EW)
E_{min}	-2.466 ± 1.466	-1.787 ± 1.196	-3.057 ± 2.214
E_{max}	-0.861 ± 1.359	0.090 ± 1.083	-0.245 ± 2.386
E_{avg}	-1.483 ± 1.384	-0.567 ± 1.087	-1.348 ± 2.180

Source：総括報告書本文 Table 33
*Mean ± SD (N).

E_{max} IGF-1 の最大値は+ 2.01 SDS であった（コホート 1A の 1 例）。すべてのコホートで，IGF-1 の C_{avg} が MOD-4023 投与 96 時間後の IGF-1 の平均値と主に相関することが示されたことから，今後実施する臨床試験ではこの時点が血清中 IGF-1 濃度のモニタリングに最適であることが示唆された。

7.2.3. 有効性の結果

有効性主要評価項目である「ステージ I の最終投与後，IGF-1 値が± 1.5 SDS 以内となるまでの平均期間」について，SDS 範囲および解析対象集団ごとに結果を要約した（Table 7-8：± 1.5 SDS，FAS，Table 7-9：± 2 SDS，FAS，Table 7-10：± 1.5 SDS，PP 集団，Table 7-11：± 2.0 SDS，PP 集団）。コホート 2 の IGF-1 値は，平均 114 時間にわたり± 1.5 SDS の範囲内であり（Table 7-8），平均 133 時間（週の 79%）にわたり± 2 SDS の範囲内であった（Table 7-9）。コホート 3 の IGF-1 値は，平均 143 時間にわたり± 1.5 SDS の範囲内であり（Table 7-10），平均 151 時間（週の 90%）にわたり± 2 SDS の範囲内であった（Table 7-11）。コホート 1A の IGF-1 値は，平均 116 時間にわたり± 1.5 SDS の範囲内であり（Table 7-8），平均 122 時間（週の 71%）にわたり± 2 SDS の範囲内であった（Table 7-9）。ただし，コホート 1A の開始時のベースライン IGF-1 値はコホート 2 およびコホート 3 と比較して低かった点に留意する必要がある。

Table 7-8. Time Interval of IGF-1 Levels That Lay Within ± 1.5 SDS after the Last Dose Administration During Stage I – Weekly Cohorts (Population FAS Male Patients)

	Cohort 2 Male	Cohort 3 Male	Cohort 1A Male
N	11	11	11
Mean (± SD)	113.5 (50.45)	142.9 (46.92)	115.6 (50.99)
Median	120	168	120
Min	48	36	36
Max	168	168	168

Source：総括報告書本文 Table 15

Table 7-9. Time Interval of IGF-1 Levels That Lay Within ± 2.0 SDS after the Last Dose Administration During Stage I – Weekly Cohorts (Population FAS Male Patients)

	Cohort 2 Male	Cohort 3 Male	Cohort 1A Male
N	11	11	11
Mean (± SD)	133.1 (50.76)	150.5 (40.29)	122 (52.8)
Median	168	168	120
Min	48	48	36
Max	168	168	168

Source：総括報告書本文 Table 16

Table 7-10. Time Interval of IGF-1 Levels That Lay Within ± 1.5 SDS after the Last Dose Administration During Stage I – Weekly Cohorts (PP Population Male Patients)

	Cohort 2 Male	Cohort 3 Male	Cohort 1A Male
N	10	11	8
Mean (± SD)	112.8 (53.13)	142.9 (46.92)	112.5 (44.87)
Median	108	168	120
Min	48	36	36
Max	168	168	168

Source：総括報告書本文 Table 17

Table 7-11. Time Interval of IGF-1 Levels That Lay Within ± 2.0 SDS after the Last Dose Administration During Stage I – Weekly Cohorts (PP Population Male Patients)

	Cohort 2 Male	Cohort 3 Male	Cohort 1A Male
N	10	11	8
Mean (± SD)	129.6(52.09)	150.5 (40.29)	121.5 (48.19)
Median	168	168	120
Min	48	48	36
Max	168	168	168

Source：総括報告書本文 Table 18

探索的に隔週投与するコホート 4A の IGF-1 値は，平均 192 時間にわたり± 1.5 SDS の範囲内であり，平均 254 時間（2 週の 76%）にわたり± 2 SDS の範囲内であった（Table 7-12）。

Table 7-12. Time Interval of IGF-1 Levels That Lay Within ± 1.5 and ± 2.0 SDS after the Last Dose Administration During Stage I – EOW Cohort 4A (Population FAS Male Patients)

	±1.5 SDS	±2.0 SDS
N	5	5
Mean (± SD)	192 (72)	254.4 (90.76)
Median	168	264
Min	96	120
Max	264	336

Source：総括報告書本文 Table 21

ステージ II への参加に同意したすべての被験者が，ステージ I の第 III 期で最適化した rhGH の累積週間投与量の 61.7%の MOD-4023 の週 1 回投与を開始した。必要に応じて，IGF-1 値に基づき，MOD-4023 の用量を開始用量の 33%増量または減量した。

解析全体（0～3 回の用量変更）では，ほとんどの被験者でステージ II（16 週間）をとおして± 2.0 SDS の範囲内の安定した IGF-1 値が維持され，用量漸増の成功が示された。ステージ II を完了した 42 例のうち，37 例（88%）がステージ II の第 I 期に IGF-1 値の正常化（Visit 9 時点で IGF-1 値が± 2.0 SDS の範囲内）を達成し，うち 33 例は± 1.5 SDS の範囲内であった。ステージ II を完了した被験者のうち 26 例（60%，男性 23 例，女性 3 例）は用量変更を必要とせず，ステージ II 第 I 期をとおして MOD-4023 の 61.7%用量の投与を継続し，各評価来院時の IGF-1 値は非常に良好にコントロールされていた。用量変更を要した 17 例のうち，ほとんど［14 例（82%）］が増量を要した。6 例が 1 回の増量，5 例が 2 回の増量，3 例が 3 回の増量を受けた。本試験期間中に過度の用量変更（増量後に続けて生じた減量の必要性）はみられなかった。用量変更を行った 17 例中 12 例（71%）が，MOD-4023 投与終了までに IGF-1 値の正常化（SDS が± 2.0 以内）を達成した。

7.2.4. 安全性の結果

安全性解析の結果，ステージ I のすべての MOD-4023 群で優れた安全性プロファイルが認められ，治験薬と関連ありと判定された予測できない有害事象はなかった。ステージ II の安全性の結果も非常に良好であった。

7.2.4.1. 有害事象

・rhGH 連日投与期間中（ステージ I の第 I 期および第 III 期）

54 例中 28 例（51.9%）の被験者に有害事象が発現した。そのうち 5 例（9.3%）に 5 件の重篤な有害事象が認められたが，いずれも治験薬と関連なし，またはおそらく関連なしと判定された。

・MOD-4023 投与期間中

MOD-4023 投与期間中の有害事象の発現状況を Table 7-13（ステージ I の第 II 期）および Table 7-14（ステージII）に示す

ステージ I の第 II 期：54 例中 21 例（38.9%）の被験者に有害事象が認められた。重度の有害事象および重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象は，頭痛，ウイルス感染，高血

圧，浮動性めまい，好中球減少症および気管支炎であった。コホート間で発現頻度に差があると考えられたのは，MOD-4023 の最高用量群であるコホート 1A の被験者に発現した頭痛のみであった。頭痛は成人の GH 治療中によく認められる有害事象である。ステージ I の第 II 期では，MOD-4023 の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ステージII：ステージ II に参加した 43 例中 20 例（46.5%）に有害事象が認められた。3 例（7.0%）に 4 件の重篤な有害事象が認められ，いずれも治験薬と関連なしまたはおそらく関連なしと判定された。また 3 例（7.0%）に計 4 件の重度の有害事象が認められ［心筋虚血（重篤な有害事象としても記録），感染性下痢，胃腸炎，健忘］，いずれも治験薬と関連なしまたはおそらく関連なしと判定された］。心筋虚血を発現した被験者は当該事象により試験を中止した。

Table 7-13. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（ステージ I の第 II 期，SAS）（CP-4-003）

器官別大分類 基本語	Cohort 1 (N=3) Weekly[1]	Cohort 2 (N=13) Weekly[1]	Cohort 3 (N=13) Weekly[1]	Cohort 4 (N=6) Biweekly	Cohort 1A (N=13) Weekly[1]	Cohort 4A (N=6) Biweekly	Total MOD-4023 Period (N=54) Biweekly
Any AE, n (%)	1 (33.3%)	5 (38.5%)	3 (23.1%)	2 (33.3%)	7 (53.8%)	3 (50.0%)	21 (38.9%)
血液およびリンパ系障害					1 (7.7%)		1 (1.9%)
好中球減少症					1 (7.7%)		1 (1.9%)
心臓障害						1 (16.7%)	1 (1.9%)
徐脈						1 (16.7%)	1 (1.9%)
眼障害		1 (7.7%)					1 (1.9%)
虹彩毛様体炎		1 (7.7%)					1 (1.9%)
胃腸障害		2 (15.4%)			1 (7.7%)	1 (16.7%)	4 (7.4%)
下痢		1 (7.7%)					1 (1.9%)
胃炎		1 (7.7%)					1 (1.9%)
悪心					1 (7.7%)	1 (16.7%)	2 (3.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態			1 (7.7%)		2 (15.4%)		3 (5.6%)
無力症					1 (7.7%)		1 (1.9%)
顔面浮腫			1 (7.7%)				1 (1.9%)
疲労					1 (7.7%)		1 (1.9%)
末梢性浮腫			1 (7.7%)				1 (1.9%)
感染症および寄生虫症		1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (16.7%)	1 (7.7%)		4 (7.4%)
気管支炎					1 (7.7%)		1 (1.9%)
胃腸炎		1 (7.7%)					1 (1.9%)
ウイルス感染				1 (16.7%)			1 (1.9%)
ウイルス性咽頭炎			1 (7.7%)				1 (1.9%)
臨床検査	1 (33.3%)	1 (7.7%)				1 (16.7%)	3 (5.6%)
血中ブドウ糖増加						1 (16.7%)	1 (1.9%)
γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)						1 (1.9%)
好中球数減少		1 (7.7%)					1 (1.9%)
代謝および栄養障害						1 (16.7%)	1 (1.9%)
低リン酸血症						1 (16.7%)	1 (1.9%)
筋骨格系および結合組織障害					1 (7.7%)	1 (16.7%)	2 (3.7%)
背部痛						1 (16.7%)	1 (1.9%)
四肢痛					1 (7.7%)	1 (16.7%)	2 (3.7%)
神経系障害					5 (38.5%)	1 (16.7%)	6 (11.1%)
浮動性めまい					1 (7.7%)	1 (16.7%)	2 (3.7%)

器官別大分類 基本語	Cohort 1 (N=3) Weekly[1]	Cohort 2 (N=13) Weekly[1]	Cohort 3 (N=13) Weekly[1]	Cohort 4 (N=6) Biweekly	Cohort 1A (N=13) Weekly[1]	Cohort 4A (N=6) Biweekly	Total MOD-4023 Period (N=54) Biweekly
頭痛					4 (30.8%)		4 (7.4%)
精神障害					2 (15.4%)		2 (3.7%)
錯乱状態					1 (7.7%)		1 (1.9%)
不眠症					1 (7.7%)		1 (1.9%)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3%)						1 (1.9%)
そう痒症	1 (33.3%)						1 (1.9%)
血管障害			1 (7.7%)	1 (16.7%)			2 (3.7%)
高血圧			1 (7.7%)	1 (16.7%)			2 (3.7%)

Source：総括報告書本文 Table 42
解析時のコーディングには MedDRA（ver.13.1）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
[1] Weekly molar equivalent of daily rhGH

Table 7-14. 有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現状況（ステージ II，SAS）（CP-4-003）

器官別大分類 基本語	Stage II (N= 43)
Any AE, n (%)	20(46.5)
血管障害	2(4.7)
心筋虚血	1(2.3)
動悸	1(2.3)
胃腸障害	2(4.7)
腹痛	1(2.3)
下痢	1(2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(11.6)
無力症	1(2.3)
疲労	1(2.3)
末梢性浮腫	1(2.3)
発熱	2(4.7)
感染症および寄生虫症	13(30.2)
気管支炎	1(2.3)
感染性下痢	1(2.3)
ウイルス性腸炎	1(2.3)
胃腸炎	1(2.3)
インフルエンザ	3(7.0)
鼻炎	2(4.7)
副鼻腔炎	2(4.7)
上気道感染	1(2.3)
ウイルス感染	4(9.3)
臨床検査	4(9.3)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.3)
血中ブドウ糖増加	1(2.3)
血中乳酸脱水素酵素減少	1(2.3)
呼吸音異常	1(2.3)
γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.3)
ヘモグロビン減少	1(2.3)
遊離サイロキシン増加	1(2.3)
筋骨格系および結合組織障害	4(9.3)
関節痛	1(2.3)
背部痛	1(2.3)
頚部痛	2(4.7)
神経系障害	5(11.6)
健忘	1(2.3)
頭痛	3(7.0)
錯感覚	1(2.3)
精神障害	2(4.7)
錯乱状態	1(2.3)
うつ病	1(2.3)
腎および尿路障害	1(2.3)
膿尿	1(2.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1(2.3)

器官別大分類 基本語	Stage II (N= 43)
血管運動性鼻炎	1(2.3)
皮膚および皮下組織障害	4(9.3)
接触皮膚炎	1(2.3)
紅斑	1(2.3)
そう痒症	2(4.7)

Source：総括報告書本文 Table 43
解析時のコーディングには MedDRA（ver.13.1）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。

7.2.4.2. 死亡

死亡は認められなかった。

7.2.4.3. 重篤な有害事象

ステージ I の第 I 期および第 III 期では，54 例中 5 例（9.3%）に 5 件の重篤な有害事象が認められたが，いずれも治験薬と関連なし，またはおそらく関連なしと判定された。ステージ I の第 II 期では重篤な有害事象は認められなかった。ステージ II に参加した 43 例中 3 例（7.0%）に 4 件の重篤な有害事象［心筋虚血，感染性下痢，胃腸炎，健忘］が認められ，いずれも治験薬と関連なしまたはおそらく関連なしと判定された。

7.2.4.4. 有害事象による投与中止

ステージIでは有害事象による投与中止は認められなかったが，ステージIIの 1 例が心筋虚血により治験薬 MOD-4023 の投与を中止した。当該事象は重篤な有害事象としても記録された。当該事象は治験薬と関連なしと判定された（総括報告書 12.2.1 項より引用）。

7.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

MOD-4023 投与期間中（ステージ I の第 II 期およびステージ II の第 I 期）の平均血糖値および糖代謝に関するその他の臨床検査値は基準値内であった。

rhGH の使用により潜在性中枢性甲状腺機能低下症および副腎機能低下症が顕在化する可能性があるため，甲状腺刺激ホルモン（TSH），遊離サイロキシン（fT4），遊離トリヨードサイロニン（fT3）およびコルチゾール値を，スクリーニング時，ステージ I の第 II 期 Day 0，ステージ I の第 II 期 Day 28，ステージ II の第 I 期の 4 回目ごとの投与後に評価した。コホート 1 およびコホート 4 の平均 TSH 値は，ステージ I の第 II 期をとおして基準値を下回っていた。平均 fT3 および fT4 の変動はいずれのコホートでも基準値内にとどまり，試験期間をとおして基本的に変化しなかった。試験期間中，臨床的に意義のある基準値外のコルチゾール値は認められなかった。

血液学的パラメータの平均値は試験期間をとおして基準値内であった。また，尿検査，生化学、バイタルサイン，心電図および眼底検査の結果に臨床的に重要なものは認められなかった。

ステージ I の第 I 期（rhGH 連日投与）では，2 例に+ 2 SDS を上回る IGF-1 値が測定された。第 II 期（MOD-4023 投与）では，コホート 1A の 2 例に+ 2 SDS を上回る IGF-1 値が認められた。IGF-1 値の上昇は全体的に一過性であり，高値の大部分が rhGH 連日投与中または MOD-4023 の初回投与 48 時間後に認められたことから，主に連日投与から週 1 回投与への切り替えによる持ち越し効果によるものであった。コホート 1A の 1 例（最終投与後の IGF-1 のピーク値が+ 2.01 SDS であった被験者）を除き，ステージ I 第 II 期の MOD-4023 最終投与後に IGF-1 値が+ 2 SDS を上回った被験者はいなかった。

ステージ II の第 I 期（用量漸増）では，2 例に+ 2 SDS を上回る IGF-1 値が認められた。1 例では IGF-1 値が Visit 5 時点で+ 2 SDS を上回ったが，MOD-4023 の用量を 1.8 mg から 1.2 mg に減量したところ，残りの試験期間では IGF-1 値が基準値に回復した。もう 1 例では IGF-1 値がステージ II のベースライン来院時（Visit 1，MOD-4023 投与前）に+ 2.0 SDS を上回っており，MOD-4023 を繰り返し減量したにもかかわらず，ステージ II の第 I 期をとおして持続的に+ 2.0 SDS を上回っており（ただし+ 2.8 を超えることはなかった），このことは，IGF-1 値の上昇が GH 非依存性であることを示唆した。

注射部位反応を観察することにより MOD-4023 注射の局所忍容性を評価した。注射部位反応は 3 例に認められ（疼痛，内出血および紅斑），いずれも軽度であった。これらの事象はいずれも無処置で回復した。ステージ II では，3 例に軽度～中等度の脂肪組織萎縮症が発現したが，これは注射部位のローテーションが不十分であったことが原因と考えられた（このうち 1 例は rhGH 連日投与時に脂肪組織萎縮症の既往があった）。脂肪組織萎縮症の事象はすべて回復し，3 例すべてが試験を完了した。

治験薬投与前に既存の抗 hGH 抗体が陽性であった被験者はいなかった。いずれの時点においても，MOD-4023 の C 末端ペプチド（CTP）領域に対する抗体が検出された被験者はいなかった。1 例のみに，ステージ I の終了時点で結合抗 MOD-4023 抗体の陽性結果が認められたが，抗体価は非常に低かった。本被験者は，ステージIの投与前および投与後の検体で GH 中和活性も陽性であった。ただし，本被験者のステージ II の投与前および投与後の検体では中和活性は検出されなかった。したがって，ステージ I で本被験者から採取した検体には抗体に関連しない一過性の阻害活性が認められたと考えられる。ステージ II の終了時点で，5 例が結合抗 MOD-4023 抗体および抗 hGH 抗体陽性であった。抗体価は陽性であった被験者すべてで非常に低く，抗体価が 1:50 に達した被験者は 1 例のみであった。結合抗体が陽性であった 5 例のうち，MOD-4023 または hGH に対する中和活性が陽性であった被験者はいなかった。結合抗体陽性の被験者で中和活性が認められなかったことは，試験期間中に測定した IGF-1 値によっても裏付けられた。

7.3. 結論

安全性解析の結果，ステージ I のすべての MOD-4023 投与コホートで優れた安全性プロファイルが認められ，治験薬と関連ありと判定された予測できない有害事象は認められなかった。ステージ II の安全性の結果も非常に良好であった。全体として MOD-4023 に起因すると判定された有害事象は比較的少なく，治験薬と関連する可能性があると報告された有害事象は，rhGH 治療で予測される有害事象［頭痛，fT4 増加，血中ブドウ糖増加，HbA1c 増加，ヘモグロビン減少］と類似していた。臨床検査評価，バイタルサイン評価および身体的検査では，全般的に特記すべき所見は認められず，予測できない安全性の懸念は認められなかった。試験期間中に

IGF-1 の蓄積は認められず，ステージ II で IGF-1 値が+ 2.0 SDS を上回った被験者が 1 例認められたが，減量後に IGF-1 値が低下しなかったことから，この被験者の IGF-1 高値は GH 非依存性であると考えられた。

MOD-4023 の免疫原性は低く，既承認の GH の試験での所見と一致した。本試験で検討した MOD-4023 週 1 回投与コホートのステージ I で得られた PK データの解析から，予想された用量反応関係が認められ，C_{max} および AUC_{τ} の解析に基づき，40 倍の用量範囲で線形の PK が確認された。PD データの解析でも同様の用量反応相関が認められた。IGF-1 の C_{avg} が MOD-4023 投与 96 時間後の IGF-1 の平均値と主に相関することが示されたことから，今後実施する臨床試験ではこの時点が血清中 IGF-1 値のモニタリングに最適であることが示唆された。

本試験のステージ I 第 II 期で得られた有効性データの解析により，以下のことが明らかになった。

- 最適化した rhGH 累積週間投与量の 37%，55.5%および 123.4%の MOD-4023 を週 1 回投与したところ（それぞれコホート 2，3 および 1A），投与後少なくとも 4 日間は IGF-1 値を目標範囲内に維持することができた。

- コホート 3（最適化した rhGH 累積週間投与量の 55.5%の MOD-4023 を週 1 回投与）では，平均 IGF-1 値が± 1.5 SDS の範囲内に維持された時間が週 1 回投与コホートで最も長かった（143 時間，約 6 日）のに対し，コホート 1A では IGF-1 値の上昇幅が週 1 回投与コホートで最も大きかった。

ステージ I の有効性解析および PK/PD 用量反応解析により，MOD-4023 を週 1 回投与したときの治療域は hGH の累積週間投与量の 55.5～123.4%であることが示された。ステージ II の開始用量として，治療域内の低用量域である rhGH の累積週間投与量の 61.7%（週 1 回投与）を選択した。

本試験のステージ II では選択した用量範囲を確認し，選択した用量で MOD-4023 を週 1 回 16 週間投与したときの長期有効性，安全性および忍容性を評価した。この評価の結果は非常に良好であり，被験者の大多数（88%）はステージ II の投与後最終評価までに IGF-1 の正常化（すなわち，IGF-1 SDS が± 2.0 以内）を達成した。hGH の累積投与量がより低い被験者の大部分で正常化が達成されたため，被験者を MOD-4023 の連日投与から週 1 回投与に移行させることで，hGH の長期的な全般的曝露が減少する可能性があり，これは特に本適応症が慢性疾患であることを考慮すると，安全性に好ましい影響を及ぼす可能性がある。

結論として，本第 2 相試験で得られた MOD-4023 の安全性および有効性の結果は，ピボタル第 3 相試験を強く支持するものである。本 2.7.6 項で評価した期間中，MOD-4023 は優れた安全性プロファイルを示し，治験薬に関連する重篤な有害事象は認められず，忍容性は rhGH 製剤の既知の特性と一致した。

8. CP-4-005 試験

治験の標題：成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）患者を対象に長時間作用型ヒト成長ホルモン（hGH）製剤（MOD-4023）の有効性および安全性を評価する第 3 相，多施設共同試験

8.1. 試験概要

治験実施施設：スペイン（1 施設），ドイツ（1 施設），オーストラリア（3 施設），オーストリア（1 施設），フランス（2 施設），ジョージア（2 施設），ギリシャ（2 施設），ハンガリー（1 施節），イスラエル（1 施設），韓国（5 施設），ポーランド（5 施設），ルーマニア（4 施設），ロシア（4 施設），スロベキア（2 施設），台湾（2 施設），ウクライナ（5 施設），セルビア（2 施設）および米国（16 施設）

公表文献：なし

治験期間：2013 年 8 月 22 日～2018 年 8 月 17 日（主要評価終了日：2016 年 8 月 25 日）

開発段階：第 3 相

8.1.1. 目的

主要目的

AGHD 患者の体脂肪量減少効果について，プラセボに対する MOD-4023 の臨床的優越性を評価する。

副次目的

- 体脂肪量以外の身体組成項目（除脂肪体重，ウエスト／ヒップ比など）について，MOD-4023 の有効性をプラセボと比較評価する。
- インスリン様成長因子-1（IGF-1）および IGF-1 結合タンパク質 3（IGFBP-3）の血清中濃度を評価する。
- AGHD 患者における MOD-4023 の安全性および忍容性をプラセボと比較評価する。
- 本試験の投与期 1～3 を完了した AGHD 患者における MOD-4023 の長期的安全性および忍容性を評価する。
- 本試験の投与期 1～3 を完了した AGHD 患者における MOD-4023 の長期的有効性を評価する。

8.1.2. 治験デザイン

本試験は，AGHD 患者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，被験者は MOD-4023 群またはプラセボ群に 2：1 の割合で無作為に割り付けられた。本試験は以下の 3 つの投与期で構成された。

投与期 1：26 週間の二重盲検，プラセボ対照試験

投与期 2：26 週間の非盲検延長（OLE）期間（完了後に 2～8 週間の休薬期間を設定）。投与期 2 では，すべての被験者が MOD-4023 の投与を受けた。投与期 1 でプラセボ群であった被験者は，性別，年齢およびエストロゲン投与の有無に基づき開始用量を決定した。投与期 1 で MOD-4023 群であった被験者は，投与期 1 完了時の用量で MOD-4023 投与を継続した。投与期 2 は，追加の安全性および有効性データの収集を目的とした。

投与期 3：2～8 週間の休薬期間（投与期 2 と投与期 3 の間）後，適格と判断された被験者は投与期 2 完了時の用量で MOD-4023 投与を継続した［長期非盲検延長（LT-OLE）期間］。

投与期 2（2～8 週間の休薬期間および Visit 16 を含む）での最終被験者が試験を完了した後，投与期 1 および 2 のデータクリーニングを行い，データベースを固定した。投与期 1 および投与期 2 の合計期間は最大 60 週間とした。投与期 3 は，当初の計画では MOD-4023 の追加の長期的安全性データを収集するため，製造販売承認が得られるまで継続する予定であった。投与期 3 の継続中は，各治験実施施設の独立倫理委員会／治験審査委員会に延長届を毎年提出した。

8.1.3. 診断および主な組み入れ基準

主な選択基準

- 成人の 2 型成長ホルモン分泌不全症（GHD）の診断および治療に関するコンセンサスガイドラインにより定義される AGHD 患者
- 他の視床下部-下垂体-副腎皮質系ホルモンの欠損を合併する患者は，スクリーニングの 3 ヵ月以上前から至適用量で継続的なホルモン補充療法を受けていること（スクリーニング時のホルモン値が基準値内であること）
- 中央検査機関により測定されたスクリーニング時の IGF-1 濃度の標準偏差スコア（SDS）（年齢別および性別の基準値に基づく）が-1 以下である患者
- 継続的な食事および運動療法を実施している患者で，12 カ月以内に食事または運動内容を変更する予定がない患者

主な除外基準

- 妊娠中または授乳中（出産または授乳終了から 6 ヵ月未満）の女性
- 過去 12 ヵ月以内に良性頭蓋内腫瘍の増殖が確認された患者（試験組み入れ前 6 ヵ月以内の磁気共鳴画像とそれ以前の画像との比較から増殖が確認された患者）
- 悪性腫瘍と診断された，またはその疑いがある患者，または悪性腫瘍の病歴を有する患者。ただし，切除された子宮頚部上皮内癌ならびに完全に局所切除された皮膚有棘細胞癌または皮膚基底細胞癌は組み入れ可能とした。また，小児期または成人期の頭蓋内悪性病変（または腫瘍）または白血病に対する治療が原因で GHD が発現し，当該病変（または腫瘍）または白血病の再発が 5 年以上認められないことが医療記録で確認された患者についても組み入れ可能とした。
- スクリーニング時に頭蓋内圧亢進の徴候が認められた患者

- ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類でクラス 3 以上の患者
- スクリーニング時に重度の腎不全［糸球体濾過量が 30 mL/分未満］が認められた患者
- 先端巨大症の病歴を有する患者
- 臨床的に重要な疾患，あるいは内科的または外科的不安定な疾患を有し，本試験への安全な参加または完了が困難であると治験担当医師により判断された患者。これらの疾患には，病歴，身体的検査，臨床検査または心電図検査で確認された循環器疾患，末梢血管疾患，肺疾患，肝疾患，腎疾患および神経疾患などが含まれる。

8.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

8.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 8-1 に示す。

Table 8-1.　治験薬およびロット番号（CP-4-005）

IP Description	Lot Number	Strength/Potency (mg/mL)
MOD 4023	1015026	5
	1027898	5
	1028380	5
	1031958	5
MOD 4023	1014936	10
	1013202	10
	1028382-1	10
	1028815	10
	1035372	10
	1034574	10
MOD 4023	1019257	20
	1022412	20
	1031956	20
	1040409	20
	1030991	20
Placebo	1012162	NA
	1025601	NA

Source：総括報告書本文 Table 3
NA=not applicable.

8.1.4.2. 用法および用量

投与期 1 では，年齢，性別および経口エストロゲン投与の有無に基づいて設定した用量の MOD-4023 またはプラセボを週 1 回皮下投与した。投与期 2 および 3 では，MOD-4023 のみの投与とした。投与期 3 の開始用量は，投与期 2 の完了時の用量とした。週 1 回投与の開始用量を Table 8-2 に示す。プラセボは，対応する MOD-4023（5，10 または 20 mg/mL）と同じ容量のプラセボを用いた。

Table 8-2.　治験薬の開始用量（CP-4-005）

Gender	Age (years)	MOD-4023 Starting Dose (mg/week)
Men	≤50	2.5
	>50	2.0
Women not on oral estrogen (transdermal estrogen is acceptable)	≤50	3.0
	>50	2.5
Women on oral estrogen	≤50	4.0
	>50	3.5

来院 2，3，4，6，7，8，10（投与期 1），11，12 および 14（投与期 2）の後，必要に応じて治験薬の増減を実施した。浮腫，高血圧，手根管またはブドウ糖不耐症などの有害事象が発現し，重症度が「中等度」の場合は 25%減量，「重度」の場合は次回の投与を中断し，その次の投与は 50%減量することとした（総括報告書本文 9.4.5 項より引用）。

8.1.4.3. 投与期間

8.1.2 項参照

8.1.5. 評価項目

8.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

来院スケジュールに従って血清試料を採取し，MOD-4023 の血清中濃度を測定した。投与期 1 および 2 で得られた血清中濃度は来院日ごとに要約した。

本試験では，薬物動態および薬力学的評価は計画しなかった。

8.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の評価は，身体組成項目（体脂肪量，骨密度，骨を含まない除脂肪体重）の二重エネルギーX 線吸収測定（DEXA）法による測定，IGF-1 および IGFBP-3 の臨床的評価，非伸縮テープを用いた胴囲測定，HDL および LDL コレステロール，リポ蛋白 a およびトリグリセリドの測定に基づく脂質プロファイルの変化ならびに質問票を用いた QoL 評価を実施した。

8.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価は，有害事象，バイタルサイン，心電図所見，身体的検査結果，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，糖代謝，内分泌，IGF-1 濃度，免疫原性および尿検査）および BMI のベースラインからの変化量ならびに頭蓋内圧亢進の発現を調べる眼底検査に基づいて実施した。

投与期 3 のベースライン値は，投与期 2 の Visit 15（Week 52）に得られたデータとした。投与期 2 以後の休薬が 8 週間を超えた場合は，一部の検査について投与期 2 の Visit 16 または投与期 3 の開始時（Visit 17）に得られた結果をベースライン値とした。

8.1.6. 統計解析方法

8.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験の症例数は，有効性の主要評価項目である体幹部脂肪量（kg）のベースラインから Week 26 までの変化量に基づき設定した。hGH 連日投与試験および長時間作用型 hGH 投与試験の公開データから，プラセボ群と比較した MOD-4023 群の体幹部脂肪量のベースライン（スクリーニング時）から Week 26 までの平均変化量は少なくとも 1 kg，MOD-4023 群およびプラセボ群の標準偏差（SD）はそれぞれ 2.3 kg および 1.5 kg と推定された。両側 2 標本 t 検定を用いて，検出力 90%，有意水準 0.05 で MOD-4023 群とプラセボ群の差を検出するには，計 159 例（MOD-4023 群 106 例，プラセボ群 53 例）が必要と算出された。脱落率を 15%とすると，本試験に必要な症例数は計 189 例（MOD-4023 群 126 例，プラセボ群 63 例）と算出された（統計解析計画書 4.1 項より引用）。

8.1.6.2. 解析対象集団

解析対象集団を以下の定義とした（統計解析計画書 5 項より引用）。

- Intent-to-treat（ITT）集団

ITT 集団は，無作為割り付けされたすべての被験者とした。解析は，割り付けられた投与群（as randomized）にしたがって実施した。

- 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬（MOD-4023 またはプラセボ）投与を 1 回以上受けた被験者とした。解析は，実際に投与を受けた治験薬の投与群（as-treated）に従って実施した。

- 有効性解析対象集団

有効性解析対象集団は，ITT 集団のうち，治験薬（MOD-4023 またはプラセボ）投与を 1 回以上受けた被験者とした。解析は，割り付けられた投与群にしたがって実施した。

- 治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set：PPS）

PPS は，有効性解析対象集団のうち，治験薬投与（週 1 回投与を適切に 3 ヵ月以上受け，投与しなかった週が連続 2 週を超えないこと）や選択基準等について治験実施計画書からの重大な逸脱のないすべての被験者とした。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者はデータ固定前に治験担当者が特定した。

解析は，割り付けられた投与群にしたがって実施した。

- OLE 有効性解析対象集団
    - OLE 有効性解析対象集団は，投与期 2 に移行後，MOD-4023 の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。
    - OLE 有効性の要約は，投与期 1 で割り付けられた投与群別に示した。

8.1.6.3. 統計解析

有効性

主要評価項目

有効性の主要評価項目である，DEXA 法で測定した体幹部脂肪量（kg）のベースラインから Week 26 までの変化を，Week 15 の結果と同様に要約した。ベースラインはスクリーニング来院時の値とした。

MOD-4023 とプラセボの体幹部脂肪量の変化量に関する統計的比較は，体幹部脂肪量（スクリーニング時，Week 15 および Week 26），投与群，地域（米国，欧州またはアジア），性別，年齢（50 歳以下または 50 歳超），GHD の発症時期（小児期または成人），来院，投与群と来院の交互作用を含む反復測定による混合モデル（MMRM）にて分析した。

有意性の検定は最小二乗平均に基づいて実施し，投与群間の差，95%信頼区間（CI）および p 値を示した。主要な比較は，Week 26 でのスクリーニングからの変化に関する投与群間の比較とした。

副次評価項目

投与群間の統計的比較は，有効性の主要評価項目が統計的に有意であった場合にのみ，副次評価項目として解釈した。MOD-4023 とプラセボのベースラインからの変化量の統計的比較は，Week 26 時点の主要評価項目の解析と同じ方法を用いた。

その他の評価項目

ベースラインおよび Week 52 の骨密度ならびにベースラインから Week 52 までの骨密度変化量を要約した。ベースラインからの変化量および変化率の両方を要約した。

ウエスト／ヒップ比は，Day 0（投与前：ベースライン）ならびに Week 15，26，39 および 52 での記述統計量を用いて要約し，ベースラインから各規定来院時までの変化量も示した。

空腹時 HDL コレステロール，LDL コレステロール，トリグリセリドおよびリポ蛋白 a を含む脂質代謝について，ベースライン，Week 15，26，39，および 52 での記述統計量を用いて要約し，ベースラインから各規定来院時までの変化量も示した。

QoL-AGHDA を用いて測定した QoL 総スコアを算出し，示した。有効性解析対象集団での QoL 総スコアのベースラインから Week 26 までの変化量を要約し，主要評価項目の解析と同じ方法を用いて投与群間の統計的比較を行った。

生化学マーカー

IGF-1，IGF-1 SDS，IGFBP-3 の結果は，ベースラインからの変化量とともに，各規定来院時の値について，記述統計量を用いて要約した。試験期間終了時（投与期Ⅰ：Week 26，投与期Ⅱ：Week 52）までに IGF-1 濃度の正常化（いずれかの規定来院時に正常化）を達成した被験者の割

合をそれぞれ要約した。治験実施計画書に従い，IGF-1 SDS の範囲が-0.5 以上 1.5 以下であった場合に IGF-1 の正常化が達成されたとみなした。

試験期間終了時（Week 26 および Week 52）までの連続 2 回以上の規定来院時に，IGF-1 SDS が正常化（-0.5 未満または 1.5 超）しなかった被験者の割合も要約した。MOD-4023 とプラセボの割合の統計的比較には，Fisher の正確確率検定を用いた（統計解析計画書 10 項より引用）。

安全性

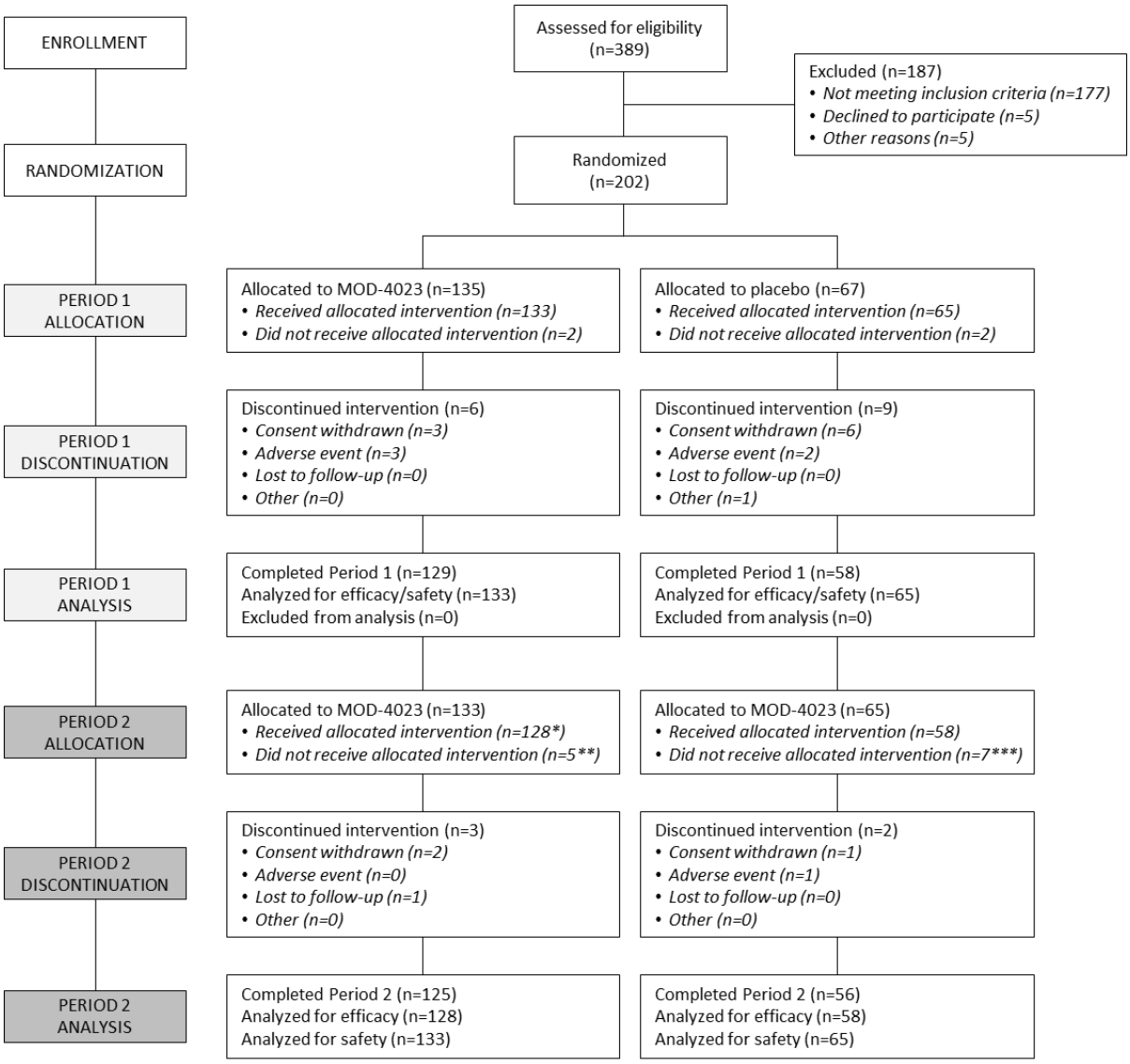
安全性の評価は，有害事象，バイタルサイン，心電図，身体検査および臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，糖代謝，内分泌検査，IGF-1 濃度，免疫原性および尿検査），BMI および頭蓋内圧亢進発現時の眼底検査のベースラインからの変化に基づいて実施した（総括報告書本文 9.5.7 項より引用）。

8.2. 試験結果

8.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Figure 8-1 に示す。本試験では，計 202 例が無作為割り付けされた。投与期 1 を完了した被験者の割合は MOD-4023 群の方がプラセボ群より多かった［MOD-4023 群：129/133 例（97.0%），プラセボ群：58/65 例（89.2%）］。投与期 1 の主な中止理由は両群ともに同意撤回および有害事象であった。投与期 2 を完了した被験者の割合は，投与期 1 で割り付けられた群によらず両群とも同様であった［MOD-4023 群：125/128 例（97.7%），プラセボ群：56/58 例（96.6%）］。投与期 2 の中止理由は，多い方から順に，同意撤回，有害事象および追跡不能であった。

Figure 8-1. 被験者の内訳（CP-4-005）



* One patient withdrew consent after completing Period 1
** Includes discontinuation due to consent W/D (1) and AE (3) during Period 1 and consent W/D after completing Period 1 (1)
*** Includes discontinuation due to consent W/D (4), AE (2), and other (1) during Period 1

人口統計学的特性およびベースライン特性（投与期 1 および投与期 2）を Table 8-3 に示す。人口統計学的特性およびベースライン特性は 2 群間で均衡がとれており，被験者全体での分布と一致していた。全体的に男性が女性より多く，主な人種は白人，主な地域は欧州であった。平均年齢は MOD-4023 群およびプラセボ群ともに同程度であった。経口エストロゲン投与を受けた被験者の割合は，MOD-4023 群の方がプラセボ群より多かった。

投与期 3 では 161 例が投与を受け，そのうち 118 例（73.3%）が試験を完了した。投与期 3 の投与中止例（43 例）の主な中止理由は同意撤回であった。投与期 3 では，全体的に男性が女性より多く，主な人種は白人，主な地域は欧州およびイスラエルであった。

Table 8-3. 人口統計学的特性およびベースライン特性（投与期 1 および投与期 2）（安全性解析対象集団）（CP-4-005）

	MOD 4023			Placebo		
	Male N=76	Female N=57	Total N=133	Male N=40	Female N=25	Total N=65
Age (year)						
N	76	57	133	40	25	65
Mean (SE)	43.2 (1.5)	44.7 (1.6)	43.9 (1.1)	43.0 (2.2)	43.1 (2.3)	43.1 (1.6)
SD	13.0	12.0	12.6	13.9	11.5	12.9
Median	42.5	47.0	44.0	40.0	43.0	42.0
Range	(23, 65)	(23, 65)	(23, 65)	(23, 70)	(23, 63)	(23, 70)
Race						
N	76	57	133	40	25	65
White	64 (84.2%)	46 (80.7%)	110 (82.7%)	30 (75.0%)	23 (92.0%)	53 (81.5%)
Black or African American	1 (1.3%)	0	1 (0.8%)	1 (2.5%)	1 (4.0%)	2 (3.1%)
Asian	7 (9.2%)	8 (14.0%)	15 (11.3%)	7 (17.5%)	1 (4.0%)	8 (12.3%)
Other	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.5%)	0	0	0
Not Reported	3 (3.9%)	2 (3.5%)	5 (3.8%)	2 (5.0%)	0	2 (3.1%)
Weight (kg)						
N	76	57	133	40	25	65
Mean (SE)	80.7 (1.8)	67.8 (1.4)	75.2 (1.3)	85.6 (2.4)	65.3 (2.9)	77.8 (2.2)
SD	15.4	10.7	15.0	15.1	14.7	17.9
Median	79.6	66.4	73.0	88.3	69.3	79.0
Range	(35.5, 123.5)	(43.5, 92.0)	(35.5, 123.5)	(48.8, 117.0)	(33.6, 84.5)	(33.6, 117.0)
BMI (kg/m^2)						
N	76	57	133	40	25	65
Mean (SE)	27.5 (0.4)	26.3 (0.4)	27.0 (0.3)	28.3 (0.6)	26.6 (0.6)	27.7 (0.4)
SD	3.4	2.9	3.2	3.8	2.8	3.5
Median	27.1	25.6	26.3	27.8	26.1	27.0
Range	(23.0, 34.9)	(23.0, 33.6)	(23.0, 34.9)	(23.1, 35.0)	(23.1, 32.5)	(23.1, 35.0)
GHD Onset Type						
N	76	57	133	40	25	65
Childhood-onset	38 (50.0%)	16 (28.1%)	54 (40.6%)	14 (35.0%)	13 (52.0%)	27 (41.5%)
Adult-onset	38 (50.0%)	41 (71.9%)	79 (59.4%)	26 (65.0%)	12 (48.0%)	38 (58.5%)
Oral Estrogen Taking?						
N	76	57	133	40	25	65
Yes	0	25 (43.9%)	25 (18.8%)	0	8 (32.0%)	8 (12.3%)
No	0	32 (56.1%)	32 (24.1%)	0	17 (68.0%)	17 (26.2%)
NA (Male)	76 (100.0%)	0	76 (57.1%)	40 (100.0%)	0	40 (61.5%)
Region						
N	76	57	133	40	25	65
USA[a]	15 (19.7%)	16 (28.1%)	31 (23.3%)	8 (20.0%)	7 (28.0%)	15 (23.1%)
Europe[b]	54 (71.1%)	34 (59.6%)	88 (66.2%)	26 (65.0%)	17 (68.0%)	43 (66.2%)
Asia	7 (9.2%)	7 (12.3%)	14 (10.5%)	6 (15.0%)	1 (4.0%)	7 (10.8%)

Source：総括報告書本文 Table 7

a. Region USA includes USA and Australia.

b. Region Europe includes Europe and Israel.

BMI=body mass index; GHD=growth hormone deficiency; N=number of subjects; NA=not applicable; SE=standard error, SD=standard deviation; USA=United States of America.

8.2.2. 有効性の結果

主要評価項目

体幹部脂肪量（kg）の変化量

有効性解析対象集団を対象とした体幹部脂肪量（kg）のベースラインから Week 26 までの変化量を Table 8-4 に示す。MOD-4023 群とプラセボ群の間に統計的な有意差は認められなかった。

Table 8-4. 体幹部脂肪量（kg）のベースラインから Week 26 までの変化量（有効性解析対象集団）（CP-4-005）

		Treatment Allocated at Randomization	
Trunk FM (kg)		**MOD 4023 N=133**	**Placebo N=65**
Baseline (Screening)	N	133	65
	Mean (SE)	13.8 (0.4)	14.9 (0.5)
	SD	4.2	4.4
	Median	13.4	14.3
	Range	5, 24	7, 24
Week 26 (Visit 10)	N	126	56
	Mean (SE)	13.4 (0.4)	15.3 (0.6)
	SD	4.1	4.7
	Median	13.4	14.0
	Range	5, 23	7, 27
Change from baseline	N	126	56
	Mean (SE)	-0.3 (0.1)	0.1 (0.2)
	SD	1.2	1.6
	Median	-0.3	0.1
	Range	-5, 4	-7, 5
	LSM (SE)	-0.37 (0.11)	0.03 (0.20)
	Difference in LSMs (SE)	-0.40 (0.23)	
	95% CI	-0.85, 0.05	
	P-value	0.0821	

LSMs and p-value for comparison between somatrogon and placebo are from a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM): Trunk FM = region (US, Europe or Asia) + gender + age (≤50 or >50) + GHD onset (childhood-onset or adult-onset) + treatment + visit + treatment by visit interaction.
CI=confidence interval; EP=efficacy population; FM=fat mass; GHD=growth hormone deficiency; LSM=least square mean; N=number of subjects; SD=standard deviation; SE=standard error; USA=United States of America.

事後的に感度解析を実施し，Tukey 法により特定した最も極端な外れ値（Run 3.1）を除外した結果，MOD-4023 群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められた。この統計的な有意差は，2 番目に極端な外れ値を除外した場合も維持された（p = 0.0131）（Run 3.2）（総括報告書本文 11.1.1.4.2 項より引用）。

副次評価項目

身体組成の変化

・総脂肪量（kg）の変化量

有効性解析対象集団を対象とした総脂肪量（kg）のベースラインから Week 26 および Week 52 までの変化量について，MOD-4023 群とプラセボ群の間に統計的な有意差は認められなかった（それぞれ $p = 0.5770$，$p = 0.2206$）（総括報告書本文 11.1.1.2.1.1 項より引用）

・除脂肪体重（kg）の変化量

有効性解析対象集団を対象とした除脂肪体重（kg）のベースラインから Week 26 までの変化量について，MOD-4023 群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められた（$p < 0.0001$）。投与期 1 で MOD-4023 群であった被験者ではベースラインから Week 52 までの変化量について，統計的な有意差は認められなかったが（$p = 0.1402$），投与期 1 でプラセボ群であった被験者では Week 26 から Week 52 まで変化量について，統計的に有意な変化が認められた（$p = 0.0091$）（総括報告書本文 11.1.1.2.1.2 項より引用）。

・体幹部脂肪量（kg）の変化率

有効性解析対象集団を対象とした体幹部脂肪量（kg）のベースラインから Week 26 までの変化率について，MOD-4023 群のほうがプラセボ群よりも高かったが，両群の間に統計的な有意差は認められなかった（$p = 0.0670$）。また，投与期 1 でプラセボ群であった被験者では Week 26 から Week 52 までの変化率について，統計的に有意な変化は認められなかった（$p = 0.1669$）。なお，ベースラインから Week 52 までの変化率については，両群間で同程度であった（総括報告書本文 11.1.1.2.1.3 項より引用）。

・体幹部脂肪量／総脂肪量比

有効性解析対象集団を対象とした体幹部脂肪量／総脂肪量比のベースラインから Week 26 までの変化量について，MOD-4023 群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められた（$p < 0.0001$）。ベースラインから Week 52 までの変化量については，両群の間に統計的な有意差は認められなかったが（$p = 0.4856$），投与期 1 でプラセボ群であった被験者では Week 26 から Week 52 までの変化量について，統計的に有意な変化が認められた（$p \leq 0.0001$）（総括報告書本文 11.1.1.2.1.4 項より引用）。

ベースラインから Week 26 までの身体組成項目（総脂肪量，除脂肪体重および体幹部脂肪量／総脂肪量比）について事後的に感度解析を行った結果，規定の解析法による結果と一致していた（総括報告書本文 11.1.1.4.3.1 項より引用）。

<u>IGF-1，IGF-1 SDS および IGFBP-3 レベルの変化</u>

投与期 1 で投与後の IGF-1（µg/L）は，MOD-4023 群では Week 26 まで増加したが，プラセボ群では一定のままであった。

投与開始時の IGF-1 SDS は，両群で類似していた。MOD-4023 群では初回投与の約 7 週間後に正常化（-0.5 以上 1.5 以下）を達成し，Week 26 まで 0 以上にとどまっていた。一方，プラセボ群では正常化（-0.5 以上 1.5 以下）を達成せず，Week 26 まで下限の閾値を下回っていた。MOD-4023 群では投与期 2 でも同様の傾向が認められ，プラセボ群では Week 52 では Week 26 から値が上昇した（総括報告書本文 11.1.1.2.2.1 項より引用）。

投与期 1 での IGFBP-3 レベルは，MOD-4023 群では初回投与後（Week 3）に増加し，その後はベースラインからの変化量は Week 26 までおおむね一致していた。プラセボ群では，特有の傾向は認められなかった。MOD-4023 群では投与期 2 でも同様の傾向が認められたが，プラセボ群では Week 52 の IGFBP-3 濃度は Week 26 から上昇した（総括報告書本文 11.1.1.2.2.2 項より引用）。

投与期 1 で IGF-1 SDS の正常化（-0.5 以上 1.5 以下）を達成した被験者の割合は，MOD-4023 群で 97.7%（130/133 例），プラセボ群で 6.2%（4/65 例）であり（$p < 0.0001$），MOD-4023 群での治療効果は本試験の投与期 1 および 2 の投与期間をとおして維持され，プラセボ群では Week 52 までに IGF-1 の正常化を達成した被験者の割合は増加した（総括報告書本文 11.1.1.2.2.3 項より引用）。

その他の有効性評価項目

本治験の全期間（MOD-4023 の最長投与期間は 4 年間）をとおして，QoL トータルスコア，ウエスト／ヒップ比，骨密度および脂質プロファイルに顕著な変化は認められなかった（総括報告書本文 11.1.1.2.3 項より引用）。

8.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 8-5（投与期 1），Table 8-6（投与期 2）および Table 8-7（投与期 3）に示す。MOD-4023 を AGHD 患者に週 1 回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

Table 8-5. 有害事象の要約（投与期 1）（安全性解析対象集団）（CP-4-005）

	MOD-4023 (N=133)		Placebo (N=65)	
	Subjects With ≥1 AE n (%)	Number of AEs n	Subjects with ≥1 AE n (%)	Number of AEs n
Total	85 (63.9)	313	45 (69.2)	160
Severity				
Mild	52 (39.1)	Not calculated	20 (30.8)	Not calculated
Moderate	31 (23.3)	Not calculated	20 (30.8)	Not calculated
Mild or moderate	Not calculated	311	Not calculated	155
Severe	2 (1.5)	2	5 (7.7)	5
SAEs	4 (3.0)	5	5 (7.7)	5
Relationship to study drug				
Unrelated or unlikely related	Not calculated	215	Not calculated	112
Possibly, probably, or definitely related	37 (27.8)	98	15 (23.1)	48

Note: “Not calculated” values are due to the total summary table combining mild and moderate AEs and the SOC summary table separating mild and moderate AEs.
AE=adverse event; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects experiencing AEs; SAE=serious adverse events; SOC=system organ class.

Table 8-6. 有害事象の要約（投与期 2）（安全性解析対象集団）（CP-4-005）

	Treatment Allocated at Randomization					
	MOD-4023 (N=133) n (%)		Placebo (N=65) n (%)		Total (N=198) n (%)	
	Subjects with ≥1 AE (%)	Number of AEs	Subjects with ≥1 AE (%)	Number of AEs	Subjects with ≥1 AE (%)	Number of AEs
Total	75 (56.4)	224	39 (60.0)	145	114 (57.6)	369
Severity						
Mild	46 (34.6)	Not calculated	22 (33.8)	Not calculated	68 (34.3)	Not calculated
Moderate	28 (21.1)	Not calculated	15 (23.1)	Not calculated	43 (21.7)	Not calculated
Mild or moderate	Not calculated	221	Not calculated	143	Not calculated	364
Severe	1 (0.8)	3	2 (3.1)	2	3 (1.5)	5
SAEs	5 (3.8)	5	3 (4.6)	4	8 (4.0)	9
Relationship to study drug						
Unrelated or unlikely related	Not calculated	167	Not calculated	106	Not calculated	273
Possibly, probably, or definitely related	22 (16.5)	57	14 (21.5)	39	36 (18.2)	96

Note: “Not calculated” values are due to the total summary table combining mild and moderate AEs and the SOC summary table separating mild and moderate AEs.
AE=adverse event; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects experiencing AEs; SAE=serious adverse events; SOC=system organ class.

Table 8-7. 有害事象の要約（投与期 3）（安全性解析対象集団）（CP-4-005）

	MOD-4023 (N=111)		Placebo (N=50)		Total (N=161)	
	Subjects with ≥1 AE (%)	Number of AEs	Subjects with ≥1 AE (%)	Number of AEs	Subjects with ≥1 AE (%)	Number of AEs
Total	72 (64.9)	431	30 (60.0)	246	102 (63.4)	677
Severity						
Mild	31 (27.9)	Not calculated	9 (18.0)	Not calculated	40 (24.8)	Not calculated
Moderate	34 (30.6)	Not calculated	16 (32.0)	Not calculated	50 (31.1)	Not calculated
Mild or moderate	72 (64.9)	416	30 (60.0)	241	102 (63.4)	657
Severe	7 (6.3)	15	5 (10.0)	5	12 (7.5)	20
SAEs	10 (9.0)	15	8 (16.0)	10	18 (11.2)	25
Relationship to study drug						
Unrelated or unlikely related	67 (60.4)	327	27 (54.0)	143	94 (58.4)	470
Possibly, probably, or definitely related	20 (18.0)	104	11 (22.0)	103	31 (19.3)	207

Note: “Not calculated” values are due to the total summary table combining mild and moderate AEs and the SOC summary table separating mild and moderate AEs.
AE=adverse event; LT-OLE=long term open label extension; N=number of subjects; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class.

8.2.3.1. 有害事象

有害事象の発現状況（2%以上）を Table 8-8（投与期 1），Table 8-9（投与期 2）および Table 8-10（投与期 3）に示す。

Table 8-8. 有害事象の発現状況（2%以上）（投与期 1）（安全性解析対象集団）（CP-4-005）

器官別大分類 基本語	MOD-4023 N=133 n (%)	Placebo N=65 n (%)
Subjects with at least one AE	85 (63.9)	45 (69.2)
心臓障害	3 (2.3)	3 (4.6)
内分泌障害	2 (1.5)	2 (3.1)
甲状腺機能低下症	2 (1.5)	2 (3.1)
眼障害	5 (3.8)	2 (3.1)
胃腸障害	20 (15.0)	9 (13.8)
腹痛	4 (3.0)	1 (1.5)
便秘	4 (3.0)	0
下痢	4 (3.0)	3 (4.6)
悪心	4 (3.0)	2 (3.1)
嘔吐	3 (2.3)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (24.1)	17 (26.2)
注射部位内出血	2 (1.5)	3 (4.6)
注射部位紅斑	3 (2.3)	3 (4.6)
注射部位疼痛	12 (9.0)	9 (13.8)
疲労	1 (0.8)	2 (3.1)
末梢性浮腫	4 (3.0)	1 (1.5)
末梢腫脹	3 (2.3)	2 (3.1)
発熱	4 (3.0)	2 (3.1)
感染症および寄生虫症	36 (27.1)	19 (29.2)
気管支炎	3 (2.3)	2 (3.1)
胃腸炎	3 (2.3)	0
インフルエンザ	5 (3.8)	2 (3.1)
喉頭炎	0	2 (3.1)
上咽頭炎	5 (3.8)	5 (7.7)
気道感染	3 (2.3)	0
ウイルス性気道感染	4 (3.0)	0
上気道感染	6 (4.5)	4 (6.2)
咽頭炎	0	2 (3.1)
尿路感染	1 (0.8)	3 (4.6)
傷害，中毒および処置合併症	9 (6.8)	4 (6.2)
靭帯捻挫	1 (0.8)	2 (3.1)
臨床検査	15 (11.3)	5 (7.7)
遊離サイロキシン減少	3 (2.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.1)
代謝および栄養障害	7 (5.3)	5 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	18 (13.5)	9 (13.8)
関節痛	6 (4.5)	3 (4.6)
背部痛	3 (2.3)	0
筋肉痛	0	2 (3.1)
四肢痛	2 (1.5)	4 (6.2)
神経系障害	18 (13.5)	9 (13.8)
浮動性めまい	5 (3.8)	3 (4.6)
頭痛	11 (8.3)	5 (7.7)
精神障害	6 (4.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (7.5)	4 (6.2)
咳嗽	3 (2.3)	2 (3.1)
口腔咽頭痛	4 (3.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	12 (9.0)	3 (4.6)
血管障害	2 (1.5)	3 (4.6)

器官別大分類 基本語	MOD-4023 N=133	Placebo N=65
	n (%)	n (%)
高血圧	1 (0.8)	2 (3.1)

Source：総括報告書本文Table 29
解析時のコーディングにはMedDRA（ver.19.1）を用い，日本語への読み替えにはMedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
When there are multiple events with the same PT in a SOC for a subject, the most severe event is used. Multiple events in the same SOC for a subject are only counted once in the statistics of that SOC. The percentage represents the incidence of an event by the SOC or the PT as a percentage of the total number of subjects in the treatment group.
AE=adverse event; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects experiencing AEs; PT=preferred term; SOC=system organ class.

Table 8-9. 有害事象の発現状況（2%以上）（投与期 2）（安全性解析対象集団）（CP-4-005）

器官別大分類 基本語	Treatment Allocated at Randomization		
	MOD-4023 (N=133) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Total (N=198) n (%)
Subjects with at least one AE	75 (56.4)	39 (60.0)	114 (57.6)
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	2 (3.1)	4 (2.0)
眼障害	5 (3.8)	3 (4.6)	8 (4.0)
胃腸障害	7 (5.3)	4 (6.2)	11 (5.6)
嘔吐	1 (0.8)	2 (3.1)	3 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (15.0)	10 (15.4)	30 (15.2)
無力症	4 (3.0)	0	4 (2.0)
注射部位疼痛	4 (3.0)	4 (6.2)	8 (4.0)
末梢性浮腫	1 (0.8)	2 (3.1)	3 (1.5)
発熱	5 (3.8)	2 (3.1)	7 (3.5)
免疫系障害	0	2 (3.1)	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	29 (21.8)	14 (21.5)	43 (21.7)
インフルエンザ	1 (0.8)	2 (3.1)	3 (1.5)
上咽頭炎	10 (7.5)	4 (6.2)	14 (7.1)
鼻炎	1 (0.8)	2 (3.1)	3 (1.5)
上気道感染	2 (1.5)	2 (3.1)	4 (2.0)
副鼻腔炎	3 (2.3)	0	3 (1.5)
尿路感染	3 (2.3)	0	3 (1.5)
傷害，中毒および処置合併症	4 (3.0)	7 (10.8)	11 (5.6)
四肢損傷	0	2 (3.1)	2 (1.0)
臨床検査	11 (8.3)	7 (10.8)	18 (9.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	2 (3.1)	2 (1.0)
血圧上昇	0	2 (3.1)	2 (1.0)
プロトロンビン時間延長	0	2 (3.1)	2 (1.0)
遊離サイロキシン減少	3 (2.3)	1 (1.5)	4 (2.0)
代謝および栄養障害	6 (4.5)	6 (9.2)	12 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害	10 (7.5)	12 (18.5)	22 (11.1)
関節痛	3 (2.3)	6 (9.2)	9 (4.5)
筋肉痛	0	3 (4.6)	3 (1.5)
神経系障害	16 (12.0)	6 (9.2)	22 (11.1)
浮動性めまい	4 (3.0)	0	4 (2.0)
頭痛	11 (8.3)	2 (3.1)	13 (6.6)
坐骨神経痛	0	2 (3.1)	2 (1.0)
精神障害	3 (2.3)	0	3 (1.5)
生殖系および乳房障害	3 (2.3)	0	3 (1.5)

器官別大分類 基本語	Treatment Allocated at Randomization MOD-4023 (N=133) n (%)	 Placebo (N=65) n (%)	 Total (N=198) n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (8.3)	6 (9.2)	17 (8.6)
咳嗽	4 (3.0)	1 (1.5)	5 (2.5)
口腔咽頭痛	4 (3.0)	1 (1.5)	5 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.3)	1 (1.5)	4 (2.0)
血管障害	3 (2.3)	2 (3.1)	5 (2.5)

Source：総括報告書本文 Table 30
解析時のコーディングには MedDRA（ver.19.1）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
When there are multiple events with the same PT in a SOC for a subject, the most severe event is used. Multiple events in the same SOC for a subject are only counted once in the statistics of that SOC. The percentage represents the incidence of an event by the SOC or the PT as a percentage of the total number of subjects in the treatment group.
AE=adverse event; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects experiencing AEs; PT=preferred term; SOC=system organ class.

Table 8-10. 有害事象の発現状況（2%以上）（投与期 3）（安全性解析対象集団）（CP-4-005）

器官別大分類 基本語	Treatment Allocated at Randomization MOD-4023 (N=111) n (%)	 Placebo (N=50) n (%)	 Overall (N=161) n (%)
Subjects with at least one AE	72 (64.9)	30 (60.0)	102 (63.4)
感染症および寄生虫症	40 (36.0)	17 (34.0)	57 (35.4)
上咽頭炎	13 (11.7)	5 (10.0)	18 (11.2)
副鼻腔炎	4 (3.6)	5 (10.0)	9 (5.6)
気管支炎	4 (3.6)	3 (6.0)	7 (4.3)
上気道感染	10 (9.0)	3 (6.0)	13 (8.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.9)	2 (4.0)	3 (1.9)
インフルエンザ	5 (4.5)	2 (4.0)	7 (4.3)
肺炎	0	2 (4.0)	2 (1.2)
虫垂炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
結腸膿瘍	0	1 (2.0)	1 (0.6)
精巣上体炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
せつ	0	1 (2.0)	1 (0.6)
胃腸炎	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
麦粒腫	0	1 (2.0)	1 (0.6)
下気道感染	0	1 (2.0)	1 (0.6)
中耳炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
咽頭炎	3 (2.7)	1 (2.0)	4 (2.5)
咽頭扁桃炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
急性腎盂腎炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
ウイルス性気道感染	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
尿路感染	4 (3.6)	0	4 (2.5)
帯状疱疹	3 (2.7)	0	3 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (18.9)	9 (18.0)	30 (18.6)
注射部位疼痛	4 (3.6)	4 (8.0)	8 (5.0)
発熱	7 (6.3)	2 (4.0)	9 (5.6)
胸痛	0	1 (2.0)	1 (0.6)
疲労	4 (3.6)	1 (2.0)	5 (3.1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.0)	1 (0.6)
注射部位反応	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)

器官別大分類 基本語	Treatment Allocated at Randomization MOD-4023 (N=111) n (%)	Placebo (N=50) n (%)	Overall (N=161) n (%)
末梢性浮腫	2 (1.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
疼痛	2 (1.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
注射部位内出血	3 (2.7)	0	3 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	17 (15.3)	9 (18.0)	26 (16.1)
関節痛	3 (2.7)	5 (10.0)	8 (5.0)
筋肉痛	2 (1.8)	2 (4.0)	4 (2.5)
背部痛	3 (2.7)	1 (2.0)	4 (2.5)
足変形	0	1 (2.0)	1 (0.6)
関節腫脹	0	1 (2.0)	1 (0.6)
筋骨格痛	2 (1.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
四肢痛	2 (1.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
足底筋膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	12 (10.8)	6 (12.0)	18 (11.2)
節足動物咬傷	0	1 (2.0)	1 (0.6)
熱疲労	0	1 (2.0)	1 (0.6)
関節脱臼	0	1 (2.0)	1 (0.6)
関節損傷	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
靭帯捻挫	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
外傷後頚部症候群	0	1 (2.0)	1 (0.6)
臨床検査	13 (11.7)	6 (12.0)	19 (11.8)
血中コレステロール増加	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.7)	1 (2.0)	4 (2.5)
血中ブドウ糖増加	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
ヘモグロビン増加	0	1 (2.0)	1 (0.6)
プロトロンビン時間延長	0	1 (2.0)	1 (0.6)
甲状腺機能検査異常	0	1 (2.0)	1 (0.6)
遊離サイロキシン減少	4 (3.6)	1 (2.0)	5 (3.1)
代謝および栄養障害	9 (8.1)	6 (12.0)	15 (9.3)
高血糖	2 (1.8)	2 (4.0)	4 (2.5)
高トリグリセリド血症	1 (0.9)	2 (4.0)	3 (1.9)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (2.0)	1 (0.6)
高脂血症	2 (1.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
低ナトリウム血症	0	1 (2.0)	1 (0.6)
2 型糖尿病	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
神経系障害	14 (12.6)	6 (12.0)	20 (12.4)
頭痛	7 (6.3)	4 (8.0)	11 (6.8)
錯感覚	0	3 (6.0)	3 (1.9)
浮動性めまい	2 (1.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
坐骨神経痛	0	1 (2.0)	1 (0.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (2.0)	1 (0.6)
胃腸障害	18 (16.2)	5 (10.0)	23 (14.3)
下痢	4 (3.6)	3 (6.0)	7 (4.3)
腹部不快感	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
下腹部痛	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
腹壁障害	0	1 (2.0)	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.0)	1 (0.6)
歯周病	0	1 (2.0)	1 (0.6)
嘔吐	2 (1.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
上腹部痛	4 (3.6)	0	4 (2.5)
悪心	4 (3.6)	0	4 (2.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14 (12.6)	5 (10.0)	19 (11.8)

器官別大分類 基本語	Treatment Allocated at Randomization MOD-4023 (N=111) n (%)	Placebo (N=50) n (%)	Overall (N=161) n (%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
咳嗽	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
鼻閉	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
口腔咽頭不快感	0	1 (2.0)	1 (0.6)
副鼻腔分泌過多	0	1 (2.0)	1 (0.6)
眼障害	5 (4.5)	4 (8.0)	9 (5.6)
アレルギー性結膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
後天性涙道狭窄	0	1 (2.0)	1 (0.6)
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
視力低下	0	1 (2.0)	1 (0.6)
免疫系障害	2 (1.8)	4 (8.0)	6 (3.7)
サルコイドーシス	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (1.2)
食物アレルギー	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
複合アレルギー	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)
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）	5 (4.5)	4 (8.0)	9 (5.6)
血管腫	0	1 (2.0)	1 (0.6)
肝臓血管腫	0	1 (2.0)	1 (0.6)
メラノサイト性母斑	0	1 (2.0)	1 (0.6)
神経線維腫	0	1 (2.0)	1 (0.6)
再発下垂体腫瘍	0	1 (2.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	10 (9.0)	4 (8.0)	14 (8.7)
皮膚嚢腫	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
ばら色粃糠疹	0	1 (2.0)	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
発疹	3 (2.7)	0	3 (1.9)
心臓障害	4 (3.6)	3 (6.0)	7 (4.3)
心房細動	0	1 (2.0)	1 (0.6)
心筋梗塞	0	1 (2.0)	1 (0.6)
動悸	0	1 (2.0)	1 (0.6)
血管障害	7 (6.3)	3 (6.0)	10 (6.2)
高血圧	3 (2.7)	2 (4.0)	5 (3.1)
末梢血管障害	0	1 (2.0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	2 (1.8)	2 (4.0)	4 (2.5)
耳鳴	0	1 (2.0)	1 (0.6)
回転性めまい	0	1 (2.0)	1 (0.6)
精神障害	4 (3.6)	2 (4.0)	6 (3.7)
不安	0	1 (2.0)	1 (0.6)
うつ病	1 (0.9)	1 (2.0)	2 (1.2)
腎および尿路障害	1 (0.9)	2 (4.0)	3 (1.9)
ケトン尿	0	1 (2.0)	1 (0.6)
蛋白尿	0	1 (2.0)	1 (0.6)
尿失禁	0	1 (2.0)	1 (0.6)
外科および内科処置	0	2 (4.0)	2 (1.2)
待期的手術	0	1 (2.0)	1 (0.6)
副鼻腔手術	0	1 (2.0)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0)	1 (0.6)
貧血	0	1 (2.0)	1 (0.6)
内分泌障害	4 (3.6)	1 (2.0)	5 (3.1)
続発性性腺機能低下	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.6)

器官別大分類 基本語	Treatment Allocated at Randomization MOD-4023 (N=111) n (%)	 Placebo (N=50) n (%)	 Overall (N=161) n (%)
肝胆道系障害	2 (1.8)	1 (2.0)	3 (1.9)
胆嚢炎	0	1 (2.0)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	3 (2.7)	1 (2.0)	4 (2.5)
前立腺痛	0	1 (2.0)	1 (0.6)

Source：総括報告書本文 Table 31
解析時のコーディングには MedDRA（ver.19.1）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
When there are multiple events with the same PT in a SOC for a subject, the most severe event is used. Multiple events in the same SOC for a subject are only counted once in the statistics of that SOC. The percentage represents the incidence of an event by the SOC or the PT as a percentage of the total number of subjects in the treatment group. The SOC and PT within each SOC are sorted in the descending order according to the frequency of subjects within each treatment group.
AE=adverse event; N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects experiencing AEs; PT=preferred term; SOC=system organ class.

投与期 1 では両投与群とも，ほとんどの有害事象が軽度または中等度であった。投与期 1 および 2 で認められた有害事象の発現状況，重症度および治験薬との因果関係について，性別または年齢による傾向は認められなかった。投与期 2 および 3 では，ほとんどの有害事象が軽度または中等度であり，治験薬と関連なしと判定された。

投与期 1 および 2 の局所忍容性，糖代謝，脂質代謝および甲状腺機能に臨床的に意味のある投与群間差は認められなかった。投与期 3 についても，上記の項目に顕著な変化は認められなかった。

8.2.3.2. 死亡

投与期 1 および 2 では死亡は認められなかった。投与期 3 では，死亡 1 例（心筋梗塞）が認められたが，治験薬および治験手順と関連なしと判定された。

8.2.3.3. 重篤な有害事象

投与期 1 および 2 ともに，治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。投与期 3 では，治験薬と関連のある重篤な有害事象が 3 例に 3 件（胃名性半盲，下垂体依存性クッシング症候群および血管腫）認められたが，ほとんどの重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判定され，器官別大分類の分布に特定の傾向は認められなかった。

8.2.3.4. 有害事象による投与中止

投与期 1 では，MOD-4023 群の 2 例およびプラセボ群の 1 例が治験薬と関連のある有害事象により投与を中止した。投与期 2 では治験薬と関連のある有害事象による投与中止は認められなかった。投与期 3 では，2 例が治験薬と関連のある有害事象により投与を中止した。

8.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

本治験の全期間（MOD-4023 の最長投与期間は 4 年間）をとおして，バイタルサイン，心電図，身体的検査および眼底検査の結果に顕著な変化は認められなかった。

抗薬物抗体（ADA）の発現割合は，投与期 1 および 2 の終了時でそれぞれ 8.3%（11/133 例），7.1%（14/198 例）であり，抗体価の中央値は 50 であった。特異性試験の結果から，MOD-4023 と hGH 投与後の ADA の特異性は大きく異ならないことが示された。

MOD-4023 に対する中和抗体（Nab）は 1 例に認められ，Week 14～16 に採取した検体から検出されて以降，投与期 2 の終了時まで持続的に検出されたが，安全性の徴候には関連しなかった（総括報告書本文 12.6 項より引用）。

8.3. 結論

有効性

有効性の主要評価項目である体幹部脂肪量のベースラインから Week 26 までの減少量では，プラセボに対する MOD-4023 の統計的優越性は示されなかった。

有効性の主要評価項目について事後的に感度解析を実施し，2 つの外れ値を除外した結果，MOD-4023 群およびプラセボ群間で統計的な有意差が認められた。この統計的な有意差は，Tukey 法により追加の外れ値を除外した場合も維持された。

有効性の主要な副次評価項目の一部（除脂肪体重および体幹部脂肪量／総脂肪量比）について，MOD-4023 群およびプラセボ群間に統計的な有意差が認められた。

有効性のその他の主要な副次評価項目（総脂肪量の変化量および体幹部脂肪量の変化率）では，MOD-4023 群およびプラセボ群間に統計的な有意差は認められなかった。

投与期 1 で IGF-1 SDS の正常化（-0.5 以上 1.5 以下）を達成した被験者の割合は，MOD-4023 群で約 98%，プラセボ群で約 6%であり（$p < 0.0001$），MOD-4023 群での治療効果は本試験の投与期 1 および 2 の投与期間をとおして維持された。MOD-4023 群では，IGFBP-3 濃度も増加した。

身体組成項目（総脂肪量，除脂肪体重および体幹部脂肪量／総脂肪量比）について事後解析を行った結果，規定の解析法による結果と一致した。

その他の有効性評価項目（QoL，ウエスト／ヒップ比，骨密度および脂質プロファイル）に顕著な変化は認められなかった。

安全性

MOD-4023 を AGHD 患者に週 1 回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

投与期 1 では両投与群とも，ほとんどの有害事象が軽度または中等度であった。投与期 1 および 2 で認められた有害事象の発現状況，重症度および治験薬との因果関係について，性別または年齢による傾向は認められなかった。

投与期 1 および 2 ともに，治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。

投与期 1 では，MOD-4023 群の 2 例およびプラセボ群の 1 例が治験薬と関連のある有害事象により投与を中止した。投与期 2 では治験薬と関連のある有害事象による投与中止は認められなかった。

投与期 1 および 2 の局所忍容性，糖代謝，脂質代謝および甲状腺機能に臨床的に意味のある投与群間差は認められなかった。投与期 3 についても，上記の項目に顕著な変化は認められなかった。

ADA の発現割合は，投与期 1 および 2 の終了時でそれぞれ 8.3%および 7.1%であった。MOD-4023 に対する Nab は 1 例に認められ，Week 14～16 に採取した検体から検出されて以降，投与期 2 の終了時まで持続的に検出されたが，安全性の徴候には関連しなかった。

投与期 3 では，ほとんどの有害事象が軽度または中等度であり，治験薬と関連なしと判定された。投与期 3 では，治験薬と関連のある重篤な有害事象が 3 例に 3 件（胃名性半盲，下垂体依存性クッシング症候群および血管腫）認められたが，ほとんどの重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判定され，器官別大分類の分布に特定の傾向は認められなかった。

投与期 3 では，2 例が治験薬と関連のある有害事象により投与を中止した。

投与期 1 および 2 では死亡は認められなかった。投与期 3 では，死亡 1 例（心筋梗塞）が認められたが，治験薬および治験手順と関連なしと判定された。

本治験の全期間（MOD-4023 の最長投与期間は 4 年間）をとおして，バイタルサイン，心電図，身体的検査および眼底検査の結果に顕著な変化は認められなかった。

9. C0311002 試験

治験の標題：小児成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）患者における MOD-4023 の週 1 回投与の治療に伴う負担感をジェノトロピン®の連日投与と比較評価する第 3 相，非盲検，無作為化，クロスオーバー，多施設共同試験

9.1. 試験概要

治験実施施設：ブルガリア，チェコおよびスロバキア（各 2 施設），英国（3 施設）および米国（20 施設）

公表文献：なし

治験期間：2019 年 2 月 7 日～2020 年 8 月 28 日

開発段階：第 3 相

9.1.1. 目的

主要目的

MOD-4023 週 1 回投与の治療に伴う負担感をジェノトロピン連日投与と比較評価する。

副次目的

・MOD-4023 週 1 回投与およびジェノトロピン連日投与について，被験者および介護者の自己評価により以下の治療経験を評価する。

被験者の生活への障害，家族および介護者の生活への障害，有益性・満足度・投与継続の意思，注射スケジュール遵守の意思，ペン型注入器の使いやすさ，注射スケジュールの利便性，注射スケジュールの容易さ，望ましい注射スケジュール，ペン型注入器の選択，注射後の徴候および症状，注射失念

・Dyad Clinical Outcome Assessment 1 質問票（DCOA 1）および DCOA 2 のスコアの解釈を裏付けるため，ベースライン時および各投与期（Week 12 および Week 24）の終了時に Patient Global Impression Severity-Impact on Daily Activities（PGIS-IDA）を評価する。

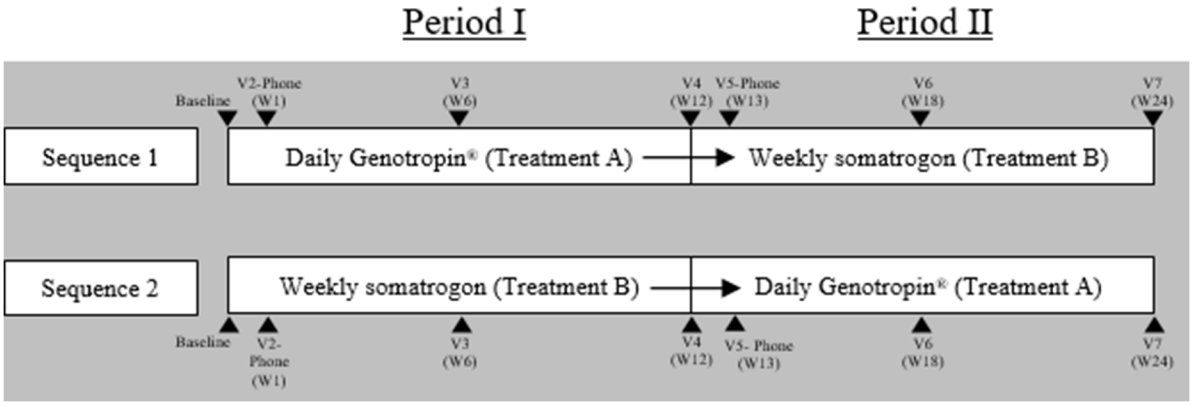
・DCOA の心理測定特性および感度を評価する。

・MOD-4023 の安全性および忍容性を評価する。

9.1.2. 治験デザイン

治験デザインを Figure 9-1 に示す。

Figure 9-1. 治験デザイン



Source：治験実施計画書 Figure 2

本試験は，3 歳から 18 歳未満の小児 GHD 患者を対象とした第 3 相，非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー，多施設共同試験であった。最長 30 日間のスクリーニング期間後，ジェノトロピン連日 12 週間投与の後に MOD-4023 週 1 回 12 週間投与を受ける群（以降 Sequence 1），または MOD-4023 週 1 回 12 週間投与の後にジェノトロピン連日 12 週間投与を受ける群（以降 Sequence 2）のいずれかに，1:1 の比で無作為割り付けした。24 週間の投与期間の後，最終来院の 4 週間後に電話による追跡調査を行った。

9.1.3. 診断および主な組み入れ基準

3 歳以上 18 歳未満の小児で，単独 GHD または複数の下垂体ホルモン欠損に起因する成長ホルモン（GH）分泌不全のいずれかを有し，3 ヵ月間以上 GH 補充療法を安定的に受けており，インスリン様成長因子 1（IGF-1）標準偏差スコア（SDS）が 2 未満の患者

9.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

9.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬およびロット番号を Table 9-1 に示す。

Table 9-1. 治験薬およびロット番号（C0311002）

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/ Potency	Dosage Form
Genotropin pen 12 multi-dose device	W28996	18-000056	N/A	COMMERCIAL PRODUCT
Genotropin Pen 5.3 Multi-dose Device	T88153	18-000058	N/A	COMMERCIAL PRODUCT
Somatropin 12 mg powder and solvent for injection multi-dose pre-filled pen	W18639	18-000059	12 mg	COMMERCIAL PRODUCT
Somatropin 5.3 mg powder and solvent for injection multi-dose pre-filled pen	W32058	18-000062	5.3 mg	COMMERCIAL PRODUCT

Table 9-1.　治験薬およびロット番号（C0311002）

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/ Potency	Dosage Form
Somatropin 12 mg for Injection	W42820	18-000063	12 mg	COMMERCIAL PRODUCT
Somatropin 5.3 mg Cartridge (2 x chamber, 1 x powder and 1 liquid)	T82011	18-000064	5.3 mg	COMMERCIAL PRODUCT
Genotropin Pen 12	T76163	18-000691	N/A	COMMERCIAL PRODUCT
Genotropin Pen 5	T76165	18-000692	N/A	COMMERCIAL PRODUCT
Somatropin 5 mg Lyophilized Powder for Injection cartridge	W47500	18-000693	5 mg	COMMERCIAL PRODUCT
Somatropin 12 mg Lyophilized Powder for Injection cartridge	W22433	18-000694	12 mg	COMMERCIAL PRODUCT
PF-06836922 (MOD-4023) multidose disposable prefilled Pen-C, 60 mg/1.2 mL	W47488	18-001233	60 mg	DEVICE
PF-06836922 (Somatrogon) Multidose Disposable Prefilled Pen-C, 60 mg/1.2 mL (GC2K)	W96066	18-001735	60 mg	DEVICE
Somatropin 5.3 mg powder and solvent for injection multi-dose pre-filled pen	AG8004	19-000664	5.3 mg	COMMERCIAL PRODUCT
Somatropin 5.3 mg Cartridge (2 x chamber, 1 x powder and 1 liquid)	AF5662	19-000665	5.3 mg	COMMERCIAL PRODUCT
Genotropin Pen 5	AA7119	19-002628	N/A	COMMERCIAL PRODUCT
Genotropin Pen 12	AF7621	19-002629	N/A	COMMERCIAL PRODUCT
Genotropin Pen 5.3 Multi-dose Device	AW1721	19-004085	N/A	COMMERCIAL PRODUCT
Genotropin pen 12 multi-dose device	X63092	19-004152	N/A	COMMERCIAL PRODUCT

N/A = Not applicable; No. = Number

9.1.4.2. 用法および用量

MOD-4023 は，週 1 回同じ曜日の同じ時刻に皮下投与することとした。ジェノトロピンは，スクリーニング時に GH 製剤を連日皮下投与していたときと同じ時刻に連日皮下投与することとした。

9.1.4.3. 投与期間

9.1.2 項参照。

9.1.5. 評価項目

9.1.5.1. 主要評価項目

ベースライン時および各投与期（Week 12 および Week 24）の終了時に，被験者および介護者が記入した Patient Life Interference Questionnaire（DCOA 1 の一部）にて算出した全般的生活障害総スコアの平均値の差により，MOD-4023 週 1 回投与とジェノトロピン連日投与の治療に伴う負担感を評価した。

9.1.5.2. 副次評価項目

・ベースライン時および各投与期（Week 12 および Week 24）の終了時に，被験者および介護者が記入した DCOA 1 の下記項目のスコアの平均値の差により，MOD-4023 週 1 回投与とジェノトロピン連日投与の治療経験を評価した。

ペン型注入器の使いやすさ，注射スケジュールの利便性，注射スケジュールの容易さ，全般的治療経験の満足度，投与継続の意思，注射後の徴候および症状（8 歳以上：被験者による評価），注射後の徴候（8 歳未満：介護者による評価），家族および介護者の生活への障害，注射失念

・Week 24 終了時に被験者および介護者が記入した DCOA 2 の下記項目にて，MOD-4023 週 1 回投与よりもジェノトロピン連日投与を選択した割合を評価した。

ペン型注入器の選択，望ましい注射スケジュール，注射スケジュールの利便性，より従いやすい注射スケジュール，注射スケジュールの容易さ，被験者の生活への障害，家族および介護者の生活への障害，注射スケジュールに関する有益性，注射スケジュール遵守の意思

・ベースライン時および各投与期の終了時（Week 12 および Week 24）での被験者の全般的印象

・安全性の評価は，有害事象，バイタルサイン，体重，身体的検査，尿妊娠検査および臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，肝機能，脂質プロファイル，尿検査，IGF-1 濃度，免疫原性および MOD-4023 濃度）に基づいて行った。

9.1.6. 統計解析方法

9.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

症例数を推定するために，第 1 種の過誤率を両側 0.05 として以下の仮定に基づき検討した。

・全般的生活障害総スコアにおいて Sequence 1 および Sequence 2 の間で予想される効果量は，平均値 0.45，総スコアの標準偏差 1 の分布から，0.45 と仮定した。これは，大きすぎず中程度の効果量と考えられる。

・同一被験者で異なる 2 時点に測定されたスコアの被験者内相関は，少なくとも 0.3 と想定される。

[a] 統計解析計画書 5.1 項より引用

これらの仮定の下で，生活障害を主要評価項目とする提案した試験において，平均差に対する対応のある t 検定（両側）から，90%の検出力で合計 75 例の被験者が必要となる。

過去の臨床試験では生活障害のスコアを用いて検証されていないため，生活障害の評価項目のばらつきの不確実性および脱落可能性を考慮して約 20%増やし，本試験の症例数を約 90 例とした。脱落率が予想よりも低かった場合でも，最終的な目標症例数は 80 例となる。

9.1.6.2. 解析対象集団[a]

解析対象集団を以下の定義とした。

全被験者集団（enrolled）：本試験参加に同意したすべての被験者

最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。解析は，実際に投与した治験薬に従って実施した。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set：PPS）：無作為割り付けされ，すべての治験期間の治験薬投与や評価を完了したすべての被験者とした。解析は，実際に投与した治験薬に従って実施した。

安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS）：治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。解析は，実際に投与した治験薬に従って実施した。無作為割り付けされたが，治験薬の投与を受けなかった被験者は安全性解析から除外した。

9.1.6.3. 統計解析

主要評価項目：

投与群，投与期および投与法を固定効果，投与群内の被験者および被験者内誤差をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて，治療効果およびその他の考慮すべき効果の推定値，信頼区間（CI）および p 値を算出した。MOD-4023 週 1 回投与とジェノトロピン連日投与での全般的生活障害総スコアの差（MOD-4023 週 1 回投与－ジェノトロピン連日投与）は 0 とする帰無仮説と，全般的生活障害総スコアの差は 0 未満であるとする対立仮説の検定にも本モデルを用いた。

全般的生活障害総スコアについては，ベースライン時およびベースライン以降の各時点にて，記述的に要約した。個々の項目のスコアについても，記述的に要約した。

副次評価項目：

- 2 値データの評価項目（DCOA 2）については，欠測データのない例数，確認された評価項目およびその割合を記述的に要約した。また，必要に応じて Wilson のスコア法により算出した両側 95% CI を示した。

[a] 統計解析計画書 4 項より引用

- カテゴリーデータの評価項目（DCOA 2）については，欠測データのない例数，各カテゴリーの度数およびその割合を記述的に要約した。また，必要に応じて Wilson のスコア法により算出した二項比率の両側 95% CI を示した。

- 連続データの評価項目（DCOA 1 および PGIS-IDA）については，主要評価項目の解析と同様の方法を用いて解析した。

アウトカム評価項目の欠測データの補完は行わず，解析には含めなかった。来院日に予定されていた評価が行われず，許容期間内で予定外の評価が行われた場合には，許容期間内で最後に得られたデータを解析に用いた。

安全性：有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値および免疫原性について，記述的に要約した。

DCOA の心理測定特性および感度：

記述的要約，項目間の相関，修正済み項目－総得点相関，試験－再試験信頼性，内的整合性信頼性，構成概念妥当性（収束的および弁別的妥当性，既知グループ法による解析），変化の検出能力およびスコアの解釈（アンカーおよび分布に基づく方法）を解析することにより，DCOA の生活障害尺度スコアを評価した。

9.2. 試験結果

9.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 9-2 に示す。107 例が組み入れられ，87 例が無作為割り付けされ（Sequence 1：43 例，Sequence 2：44 例），すべての被験者が 1 回以上治験薬の投与を受けた。Sequence 2 の 2 例が治験を中止した（1 例は投与期 1 に発現した有害事象のため，他の 1 例は投与期 2 に生じた治験実施計画書からの逸脱のため）。SAS は FAS と同一であり，無作為割り付けされ 1 回以上治験薬の投与を受けた 87 例，PPS は両方の投与期および評価を完了した 81 例であった。

Table 9-2. 被験者の内訳（全被験者集団）（C0311002）

	Genotropin then Somatrogon (N=43) n (%)	Somatrogon then Genotropin (N=44) n (%)	Total (N=87) n (%)
Enrolled: 107			
Randomized: 87			
Assigned to Study Treatment:			
Treated	43 (100.0)	44 (100.0)	87 (100.0)
Completed Study	43 (100.0)	42 (95.5)	85 (97.7)
Completed Periods I and II	43 (100.0)	42 (95.5)	85 (97.7)
Discontinued Study*	0	2 (4.5)	2 (2.3)

Table 9-2. 被験者の内訳（全被験者集団）（C0311002）

	Genotropin then Somatrogon (N=43) n (%)	Somatrogon then Genotropin (N=44) n (%)	Total (N=87) n (%)
Discontinued During Period I	0	1 (2.3)	1 (1.1)
Discontinued During Period II	0	1 (2.3)	1 (1.1)
Analyzed for Primary and Secondary Endpoints:			
Full Analysis Set	43 (100.0)	44 (100.0)	87 (100.0)
Per Protocol Set	42 (97.7)	39 (88.6)	81 (93.1)
Analyzed for Safety:			
Safety Analysis Set	43 (100.0)	44 (100.0)	87 (100.0)

Source：総括報告書本文 Table 7
Enrolled participants are those with signed informed consent.
*One participant who discontinued study intervention completed Follow-up visit per protocol.
Full Analysis Set: All participants randomly assigned to study intervention and who took at least one dose of study intervention. Participants are analyzed according to the intervention they actually received.
Per Protocol Set: All participants randomly assigned to study intervention and who completed both treatment periods and their corresponding assessments. Participants are analyzed according to the intervention they actually received.
Safety Analysis Set: All participants who have received at least one dose of study intervention. Participants are analyzed according to the intervention they actually received.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24SEP2020 (04:31) Source Data: Table 16.2.1.1.1
Output File: ./C0311002/C0311002_CSR/adsl_s002 Date of Generation: 13OCT2020 (14:19)
Table 14.1.1.1 Somatrogon is for Pfizer internal use.

人口統計学的特性およびベースライン特性を Table 9-3 に示す。人口統計学的特性およびベースライン特性は，Sequence 1 および Sequence 2 の間でおおむね均衡がとれていた。被験者の年齢の中央値は 11 歳（範囲：3～17 歳）であり，69 例（79.3%）は 8 歳以上であった。被験者の大部分は男性［72 例（82.8%）］および白人［81 例（93.1%）］であった。

Table 9-3. 人口統計学的特性およびベースライン特性（SAS）（C0311002）

	Genotropin then Somatrogon (N=43)	Somatrogon then Genotropin (N=44)	Total (N=87)
Age (Years)			
< 8, n (%)	8 (18.6)	10 (22.7)	18 (20.7)
8-< 18, n (%)	35 (81.4)	34 (77.3)	69 (79.3)
Mean (SD)	10.8 (3.4)	10.7 (3.7)	10.7 (3.5)
Median	12.0	11.0	11.0
Range (Min,Max)	(4, 16)	(3, 17)	(3, 17)

Table 9-3. 人口統計学的特性およびベースライン特性（SAS）（C0311002）

	Genotropin then Somatrogon (N=43)	Somatrogon then Genotropin (N=44)	Total (N=87)
Sex n (%)			
Male	34 (79.1)	38 (86.4)	72 (82.8)
Female	9 (20.9)	6 (13.6)	15 (17.2)
Race n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	0	1 (2.3)	1 (1.1)
Black or African American	3 (7.0)	1 (2.3)	4 (4.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	39 (90.7)	42 (95.5)	81 (93.1)
Not reported	1 (2.3)	0	1 (1.1)
Ethnicity n (%)			
Hispanic or Latino	3 (7.0)	2 (4.5)	5 (5.7)
Not Hispanic or Latino	39 (90.7)	42 (95.5)	81 (93.1)
Not reported	1 (2.3)	0	1 (1.1)
Region n (%)			
Region 1	26 (60.5)	26 (59.1)	52 (59.8)
Region 2	17 (39.5)	18 (40.9)	35 (40.2)
Country n (%)			
Bulgaria	4 (9.3)	6 (13.6)	10 (11.5)
Czech Republic	9 (20.9)	7 (15.9)	16 (18.4)
Slovakia	1 (2.3)	4 (9.1)	5 (5.7)
United Kingdom	3 (7.0)	1 (2.3)	4 (4.6)
United States of America	26 (60.5)	26 (59.1)	52 (59.8)
Height (cm)			
N	43	44	87
Mean (SD)	138.6 (20.4)	138.2 (20.4)	138.4 (20.3)
Median	142.1	139.7	141.5
Range (Min,Max)	(92, 181)	(96, 177)	(92, 181)
Weight (kg)			
N	43	44	87
Mean (SD)	37.5 (20.0)	34.3 (13.7)	35.8 (17.1)
Median	35.7	31.4	33.8
Range (Min,Max)	(13, 131)	(14, 68)	(13, 131)
BMI (kg/m2)			
N	43	44	87
Mean (SD)	18.5 (4.8)	17.2 (2.6)	17.8 (3.8)

Table 9-3. 人口統計学的特性およびベースライン特性（SAS）（C0311002）

	Genotropin then Somatrogon (N=43)	Somatrogon then Genotropin (N=44)	Total (N=87)
Median	17.0	16.4	16.7
Range (Min,Max)	(13, 40)	(14, 25)	(13, 40)
Type of growth hormone injection pen used prior to study start n (%)			
Genotropin GoQuick Pen®	8 (18.6)	13 (29.5)	21 (24.1)
Genotropin Pen®	25 (58.1)	25 (56.8)	50 (57.5)
HumatroPen®	7 (16.3)	5 (11.4)	12 (13.8)
Omnitrope® Pen	3 (7.0)	1 (2.3)	4 (4.6)

Source：総括報告書本文 Table 8
Percentages are based on the number of participants in the treatment sequence group.
Region 1 - USA.
Region 2 - EU (Bulgaria, Czech Republic, Slovakia, United Kingdom).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24SEP2020 (03:31) Source Data: Table 16.2.4.1
Output File: ./C0311002/C0311002_CSR/adsl_s001 Date of Generation: 19NOV2020 (16:06)
Table 14.1.2 Somatrogon is for Pfizer internal use.

9.2.2. 各評価項目の結果

9.2.2.1. 主要評価項目

治療に伴う負担感：MOD-4023週1回投与とジェノトロピン連日投与の全般的生活障害総スコア平均値の差（DCOA 1）

Patient Life Interference Questionnaire により評価した治療に伴う負担感は，ジェノトロピン連日投与よりも MOD-4023 週 1 回投与で小さいことが示され，主要評価項目が達成された（Table 9-4）。

・全般的生活障害総スコアの最小二乗平均値は，MOD-4023 週 1 回投与［8.4，標準偏差（SD）：11.0］の方がジェノトロピン連日投与（24.1，SD：20.0）よりも小さかった。

・MOD-4023 週 1 回投与とジェノトロピン連日投与の全般的生活障害総スコアの平均値の差（MOD-4023 週 1 回投与－ジェノトロピン連日投与）は，-15.49（95% CI：-19.71, -11.27）であった（p <0.0001）。

Table 9-4. 主要評価項目：治療に伴う負担感－全般的生活障害総スコア（FAS）（C0311002）

	During Genotropin Treatment (N=86)	During Somatrogon Treatment (N=87)
Overall (drug received during any period)		

Table 9-4. 主要評価項目：治療に伴う負担感－全般的生活障害総スコア（FAS）（C0311002）

	During Genotropin Treatment (N=86)	During Somatrogon Treatment (N=87)
N[a]	85	82
Mean (SD)	24.1 (20.0)	8.4 (11.0)
Median (Min, Max)	21.4 (0.0, 82.1)	3.6 (0.0, 50.0)
Model-based mean (95% CI)[b]	24.13 (20.61, 27.65)	8.63 (5.05, 12.22)
Somatrogon vs Genotropin		
Difference in overall scores (95% CI)[b]	-15.49 (-19.71, -11.27)	
p-value[b]	<0.0001	

Source：総括報告書本文 Table 9
a. Number of participants with non-missing values.
b. Results based on a linear mixed effects model including sequence, period, and treatment as fixed effects and subject within sequence and within-subject error as random effects.
All scores were transformed from raw scores and converted to a 0 to 100 scale. Lower scores represent less life interference (better outcome).
The analysis does not include data for Participant 10061006 because proper informed consent was not obtained.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28SEP2020 (02:18) Source Data: Table 16.2.6.1.1
Output File: ./C0311002/C0311002_CSR/t14_2_1_1_1 Date of Generation: 09OCT2020 (16:05)
Table 14.2.1.1.1 Somatrogon is for Pfizer internal use.

9.2.2.2. 副次評価項目

治療経験：MOD-4023 週 1 回投与とジェノトロピン連日投与の DCOA 1 各項目の平均スコアの差

DCOA 1 の以下の評価項目の平均スコアの差から，MOD-4023 週 1 回投与の方がジェノトロピン連日投与よりも改善した（平均スコアの差が負）ことが示された（$p < 0.05$）（総括報告書本文 Table 10）。

・ペン型注入器の使いやすさ：-5.39（95% CI：-8.69, -2.09）

・注射スケジュールの容易さ：-13.60（95% CI：-19.74, -7.45）

・注射スケジュールの利便性：-24.34（95% CI：-30.10, -18.57）

・投与継続の意思：-17.60（95% CI：-25.15, -10.06）

・家族および介護者の生活への障害：-13.47（95% CI：-17.59, -9.35）

・注射失念：-2.76（95% CI：-5.16, -0.36）

全般的治療経験の満足度スコアの平均値は，MOD-4023 週 1 回投与（21.13，95% CI：14.61, 27.65）の方がジェノトロピン連日投与（28.95，95% CI：22.55, 35.36）よりも数値的に小さく，改善が認められた（$p = 0.0739$）。

注射後の徴候および症状の平均スコア（8 歳以上：MOD-4023 週 1 回投与，ジェノトロピン連日投与ともに 13.6）ならびに注射後の徴候の平均スコア（8 歳未満：ジェノトロピン連日投与で 9.4，MOD-4023 週 1 回投与で 9.7）については，両投与で同様であった。

Week 24 終了時にて，DCOA 2 項目で MOD-4023 週 1 回投与よりもジェノトロピン連日投与を選択した割合

・ペン型注入器の選択

MOD-4023 週 1 回ペン型注入器を選択した割合［74 例（88.1%），95% CI：79.5, 93.4］は，ジェノトロピン連日ペン型注入器を選択した割合［10 例（11.9%）］よりも高かった（95% CI の下限値> 50%）（総括報告書本文 Table 11）。

DCOA 2 での MOD-4023 週 1 回投与およびジェノトロピン連日投与の比較評価では，注射スケジュールの容易さ以外の下記評価項目について，MOD-4023 週 1 回投与を選択した割合は，ジェノトロピン連日投与を選択または両投与に差なしを選択した割合よりも高かった（95% CI の下限値> 50%）（総括報告書本文 Table 12～Table 23）。

・望ましい注射スケジュール

MOD-4023：77 例（91.7%）（95% CI：83.8, 95.9），ジェノトロピン：6 例（7.1%），希望なし：1 例（1.2%）

・注射スケジュールの利便性

MOD-4023：80 例（95.2%）（95% CI：88.4, 98.1），ジェノトロピン：4 例（4.8%），差なし：0 例

・より従いやすい注射スケジュール

MOD-4023：72 例（85.7%）（95% CI：76.7, 91.6），ジェノトロピン：8 例（9.5%），希望なし：4 例（4.8%）

・ペン型注入器の選択－より使用しやすいもの

ペン型注入器の使用準備に関して，MOD-4023 週 1 回ペン型注入器の方が使用しやすいを選択した割合は，ジェノトロピン連日ペン型注入器の方が使用しやすいを選択または両注入器に差なしを選択した割合よりも高かった［MOD-4023：54 例（64.3%）；ジェノトロピン：7 例（8.3%）；差なし：23 例（27.4%）］。ただし，投与量の設定，薬剤の注射およびペンの保管の 3 項目では，MOD-4023 週 1 回ペン型注入器の方が使用しやすいを選択した割合は 50%未満であった。これらの項目で両注入器に差なしを選択した割合は 29.8%～64.3%であった。

・被験者の生活への障害（5 項目）

MOD-4023：66 例（78.6%）（95% CI：68.7, 86.0）～73 例（86.9%）（95% CI：78.1, 92.5），ジェノトロピン：2 例（2.4%）～3 例（3.6%），差なし：8 例（9.5%）～15 例（17.9%）

・介護者の生活への障害（5 項目）

MOD-4023：67 例（79.8%）（95% CI：70.0, 87.0）～72 例（85.7%）（95% CI：76.7, 91.6），ジェノトロピン：1 例（1.2%）～2 例（2.4%），差なし：10 例（11.9%）～15 例（17.9%）

・家族の生活への障害（5 項目）

MOD-4023：61 例（72.6%）（95% CI：62.3, 81.0）～67 例（79.8%）（95% CI：70.0, 87.0），ジェノトロピン：1 例（1.2%），差なし：16 例（19.0%）～22 例（26.2%）

・注射スケジュールに関する有益性

Sequence にかかわらず，大部分が注射の頻度が低いほうが有益を選択し，きわめて有益が 48 例（57.1%），非常に有益が 25 例（29.8%）であった。

・注射スケジュール遵守の意思（4 項目）

MOD-4023：57 例（67.9%）（95% CI：57.3, 76.9）～69 例（82.1%）（95% CI：72.6, 88.9），ジェノトロピン：2 例（2.4%）～5 例（6.0%），差なし：13 例（15.5%）～22 例（26.2%）

Week 12 および Week 24 での被験者の全般的印象

PGIS-IDA スコアの平均値は，MOD-4023 週 1 回投与の方がジェノトロピン連日投与よりも有意に低く，平均スコアの差は-14.58（95% CI：-18.72, -10.44）であった（p <0.0001）。

DCOA の心理測定特性

生活障害尺度スコアの分布（7 項目）

ベースライン時，Week 12 および Week 24 での生活障害尺度スコア［平均値（SD）］はそれぞれ 0～78.6［28.4（18.8）］，0～60.7［16.2（16.0）］および 0～82.1［15.5（19.4）］であった。

項目間の相関

生活障害尺度スコアの項目について Pearson の項目間相関分析を行った結果，ベースライン時，Week 12 および Week 24 で項目 4（自宅外での宿泊の障害）と項目 5（旅行の障害），Week 24 で項目 2（社会活動の障害）と項目 1（日常活動の障害），Week 24 で項目 2（社会活動の障害）と項目 3（レクリエーションおよびレジャー活動の障害）にそれぞれ相関が認められた（$r > 0.70$）。他の項目間でも中程度（$r = 0.30$～0.49）から強度（$r \geq 0.50$）の関連が認められたが，いずれもすべての時点で r は 0.70 未満であり冗長性（$r > 0.80$）を示唆する相関は認められなかった。Spearman（ρ）の項目間の相関でも，おおむね同様の結果が認められた。

修正済み項目－総得点相関

Week 12 の項目 7（GH 製剤の注射による悩み）を除き，生活障害尺度スコアのすべての項目は，すべての時点で生活障害尺度スコアの総得点と相関を示した（Pearson の r および Spearman の ρ が 0.40 以上）。

スコアの信頼性（内的整合性および試験－再試験信頼性）

内的整合性信頼性の解析結果から，生活障害尺度スコアは Cronbach の α の群レベルでの比較に対する閾値（0.70）をベースライン時（$\alpha = 0.814$），Week 12（$\alpha = 0.807$）および Week 24（$\alpha = 0.896$）に上回っていることが示された。

生活障害尺度スコアの試験－再試験信頼性の解析結果から，例数がより限られたデータ（Week 12 および Week 24 でのジェノトロピン連日投与）を用いた解析では級内相関係数が 0.70 を上回ることが示されたが，本試験で別に定義された試験－再試験信頼性解析対象集団のデータを用いた解析では，級内相関係数はより低かった（TRT-1 から TRT-4 をとおして）。

構成概念妥当性

収束的および弁別的妥当性の検証

ベースライン時では，生活障害尺度スコアは注射スケジュールの容易さ，介護者の生活への障害，家族の生活への障害，介護者の生活への障害と家族の生活への障害の合計および PGIS-IDA に対しては強い相関（$r \geq 0.50$）を示し，ペン型注入器の使いやすさ，治療の満足度および投与継続の意思ならびに注射スケジュールを継続する意思に対しては中程度の相関（$r = 0.30$～0.49）を示し，治療経験全体の満足度，徴候および症状（8 歳以上：被験者の報告），症状（8 歳未満：介護者の報告）ならびに注射失念に対しては弱いか無視できる程度の相関（$r = 0.00$～0.29）を示した。Week 12 および Week 24 でもおおむね同様の結果が認められた。Spearman（ρ）の相関についても同様の結果であった。

既知グループ妥当性の検証

PGIS-IDA に基づく治療による日常活動への影響の重症度，DCOA の利便性項目に基づく注射スケジュールの利便性および DCOA の満足度項目に基づく治療の満足度の程度が異なる被験者では，ベースライン時の生活障害尺度スコアに統計的な有意差が認められた（それぞれ $p < 0.001$，$p < 0.001$ および $p = 0.011$）。Weeks 12 および Week 24 の結果でも同様の傾向が認められた。

変化の検出能力

生活障害尺度スコアはベースライン時から Week 12 にかけて，また Week 12 から Week 24 にかけて，それぞれ低下した。

Week 12 の生活障害尺度スコアの変化スコアと注射スケジュールの容易さ，介護者の生活への障害ならびに介護者の生活への障害と家族の生活への障害の合計との間に，強い相関（$r \geq 0.50$）が認められた。

Week 12 の生活障害尺度スコアの変化スコアとペン型注入器の使いやすさ，治療の満足度および投与継続の意思，家族の生活への障害尺度スコアならびに PGIS-IDA との間に，中程度から強い相関（$r = 0.3 \sim 0.49$）が認められた。

Week 12 の生活障害尺度スコアの変化スコアと治療経験全体の満足度，徴候および症状（被験者の報告）ならびに徴候（介護者の報告）との間に，無視できる程度から弱い相関（$r < 0.3$）が認められた。

Week 12 から Week 24 の変化スコアでも，おおむね同様の結果が認められた。

スコアの解釈

アンカーに基づく解析結果から，ベースライン時から Week 12 にかけて PGIS-IDA が（7 ポイント中）1 ポイント改善（最小限の改善と定義）した被験者では，生活障害尺度スコアが平均で-18.8 ポイント（SD：16.4 ポイント）改善したことが示された。

線形回帰分析の結果から，PGIS-IDA の 1 単位の変化は生活障害尺度スコアの-18.3 の変化スコアと対応し，PGIS-IDA の 2 単位の変化は生活障害尺度スコアの-25.8 の変化スコアと対応することが示された。

9.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 9-5 および Table 9-6 に示す。治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現頻度は，MOD-4023 週 1 回投与の方がジェノトロピン連日投与よりも高かった。治験薬と関連がある有害事象でも同様の傾向が認められた。

- 有害事象はいずれも軽度または中等度であり，重度の事象は認められなかった。
- 重篤な有害事象は認められず，1 例が有害事象のために治験を中止した（MOD-4023 週 1 回投与の被験者に認められた中等度の注射部位疼痛は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された）。

- 死亡は認められなかった。
- 3 例が有害事象のために治験薬を一時中断した（いずれもジェノトロピン連日投与）。
- COVID-19 と関連がある有害事象は認められなかった。

Table 9-5. 有害事象の要約（治験薬との因果関係を問わない）（SAS）（C0311002）

Number (%) of Subjects	During Genotropin Treatment[a] (N=86) n (%)	During Somatrogon Treatment[b] (N=87) n (%)	Overall Total During Both Treatments (N=87) n (%)
Subjects evaluable for adverse events	86	87	87
Number of adverse events	93	106	199
Subjects with adverse events	38 (44.2)	47 (54.0)	58 (66.7)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events[c]	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	3 (3.5)	0	3 (3.4)

Source：総括報告書本文 Table 25
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the number of adverse events, participants are counted only once per treatment in each row.
Participants are counted only once per AE in overall total column.
SAEs according to the investigator's assessment.
a. Occurred during treatment with Genotropin regardless of sequence.
b. Occurred during treatment with somatrogon regardless of sequence.
c. Participants who have an AE record that indicates the AE caused the participant to be discontinued from the study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24SEP2020 (04:31) Source Data: Table 16.2.7
Output File: ./C0311002/C0311002_CSR/adae_s020 Date of Generation: 09OCT2020 (15:32)
Table 14.3.1.2 Somatrogon is for Pfizer internal use.

Table 9-6. 有害事象の要約（治験薬との関連あり）（SAS）（C0311002）

Number (%) of Subjects	During Genotropin Treatment[a] (N=86) n (%)	During Somatrogon Treatment[b] (N=87) n (%)	Overall Total During Both Treatments (N=87) n (%)
Subjects evaluable for adverse events	86	87	87
Number of adverse events	43	42	85

Table 9-6. 有害事象の要約（治験薬との関連あり）（SAS）（C0311002）

Number (%) of Subjects	During Genotropin Treatment[a] (N=86) n (%)	During Somatrogon Treatment[b] (N=87) n (%)	Overall Total During Both Treatments (N=87) n (%)
Subjects with adverse events	14 (16.3)	21 (24.1)	24 (27.6)
Subjects with serious adverse events	0	0	0
Subjects with severe adverse events	0	0	0
Subjects discontinued from study due to adverse events[c]	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0	0

Source：総括報告書本文 Table 26
Includes data up to 7 days after last dose of study drug.
Except for the number of adverse events, participants are counted only once per treatment in each row.
Participants are counted only once per AE in overall total column.
SAEs according to the investigator's assessment.
a. Occurred during treatment with Genotropin regardless of sequence.
b. Occurred during treatment with somatrogon regardless of sequence.
c. Participants who have an AE record that indicates the AE caused the participant to be discontinued from the study.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24SEP2020 (04:31) Source Data: Table 16.2.7
Output File: ./C0311002/C0311002_CSR/adae_s021 Date of Generation: 09OCT2020 (15:32)
Table 14.3.1.3 Somatrogon is for Pfizer internal use.

9.2.3.1. 有害事象

有害事象の発現状況（5%以上）を Table 9-7 に示す。因果関係を問わない有害事象の主な器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった［MOD-4023 週 1 回投与 18 例（20.7%），ジェノトロピン連日投与 19 例（22.1%）］。

注射部位反応に関する有害事象（器官別大分類の「一般・全身障害および投与部位の状態」）が 1 回以上認められた被験者数は，MOD-4023 週 1 回投与［19 例（21.8%）］の方がジェノトロピン連日投与［14 例（16.3%）］よりも多かった。

- 両投与で認められた主な有害事象（基本語）は，注射部位疼痛および注射部位血腫であった。
- MOD-4023 週 1 回投与で中等度の注射部位疼痛が認められた 2 例以外では，注射部位反応に関する有害事象はいずれも軽度であった。
- 治験の中止に至った注射部位反応に関する有害事象（中等度の注射部位疼痛）が 1 例に認められた（MOD-4023 週 1 回投与）。

- これらの注射部位反応に関する有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

Table 9-7. 有害事象の発現状況（5%以上）（治験薬との因果関係を問わない）（SAS）（C0311002）

器官別大分類 基本語	During Genotropin Treatment[a] (N=86) n (%)	During Somatrogon Treatment[b] (N=87) n (%)	Overall Total During Both Treatments (N=87) n (%)
With Any Adverse Event	38 (44.2)	47 (54.0)	58 (66.7)
感染症および寄生虫症	19 (22.1)	18 (20.7)	33 (37.9)
上咽頭炎	5 (5.8)	6 (6.9)	10 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (20.9)	22 (25.3)	28 (32.2)
注射部位疼痛	11 (12.8)	13 (14.9)	19 (21.8)
注射部位血腫	8 (9.3)	4 (4.6)	9 (10.3)
神経系障害	5 (5.8)	9 (10.3)	13 (14.9)
頭痛	5 (5.8)	6 (6.9)	10 (11.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (5.8)	8 (9.2)	12 (13.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	6 (6.9)	7 (8.0)

Source：総括報告書本文 Table 28
解析時のコーディングには MedDRA（ver.23.0）を用い，日本語への読み替えには MedDRA/J（ver.23.0）を用いた。
Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the number of participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different
adverse events within the higher level category.
Participants are counted only once per AE in overall total column.
a. Occurred during treatment with Genotropin regardless of sequence.
b. Occurred during treatment with somatrogon regardless of sequence.
MedDRA v23.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 24SEP2020 (03:31) Source Data: Table 16.2.7
Output File: ./C0311002/C0311002_CSR/adae_s031_1 Date of Generation: 09DEC2020 (17:33)
Table 14.3.1.2.1.1 Somatrogon is for Pfizer internal use.

9.2.3.2. 死亡

死亡は認められなかった。

9.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

9.2.3.4. 有害事象による投与中止

MOD-4023 週 1 回投与の被験者 1 例が，中等度の注射部位疼痛のために治験を中止した。本事象は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

9.2.3.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

血液生化学検査，血液学的検査，肝機能検査，IGF-1 および IGF-1 SDS，糖代謝ならびに尿検査パラメータには，Sequence 間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

Hy's Law または Temple's Corollary の基準を満たした被験者は，いずれの Sequence でも認められなかった。

Sequence 2 の 4 例は，投与期 1 の最初の 12 週間中に抗薬物抗体（ADA）陽性であったが，中和抗体（NAb）は治験をとおして陰性であった。

9.3. 結論

- MOD-4023 週 1 回投与とジェノトロピン連日投与の全般的生活障害総スコアの平均値の差により，治療に伴う負担感を評価した。全般的生活障害総スコアの平均値は，MOD-4023 週 1 回投与の方がジェノトロピン連日投与よりも低く，両投与間で統計的な有意差が認められた。

- DCOA 1 の各評価項目の平均スコアの両投与間の差により，治療経験を評価した。大部分の評価項目では，ジェノトロピン連日投与と比較して MOD-4023 週 1 回投与の方が改善が認められた。

    - 全般的治療経験の満足度スコアの平均値の点推定値は，MOD-4023 週 1 回投与の方がジェノトロピン連日投与と比較して数値的に改善したが，平均値の差は統計的に有意ではなかった。

    - 注射後の徴候および症状（8 歳以上：被験者の報告）ならびに徴候の評価（8 歳未満：介護者の報告）については，両投与間で差は認められなかった。

- 下記以外の DCOA 2 の評価項目について，MOD-4023 週 1 回投与を選択した方がジェノトロピン連日投与または注射スケジュール間に差はないまたは希望なしを選択するよりも多かった。

    - ペン型注入器の使いやすさ：ペン型注入器の使用準備に関して，大部分は MOD-4023 週 1 回ペン型注入器の方が使用しやすいとの回答であったが，投与量の設定，薬剤の注射およびペンの保管については，MOD-4023 週 1 回ペン型注入器の方が使用しやすいとの回答割合は 50%未満であった。

- 大部分の被験者および介護者は，注射の頻度が低い方がきわめてまたは非常に有益と回答した。

- MOD-4023 週 1 回投与では PGIS-IDA スコアの平均値がより低かったことから，ジェノトロピン連日投与よりも日常活動への影響が小さいことが示された。

小児 GHD 患者での MOD-4023 週 1 回投与の忍容性はおおむね良好であった。

- 両投与で認められた主な有害事象は，注射部位疼痛，注射部位血腫，上咽頭炎および頭痛であった。ジェノトロピン連日投与で発現頻度が高かった注射部位血腫以外は，多くの有害事象の発現頻度は両投与間で同程度であった。重度の有害事象は認められなかった。

- 重篤な有害事象および死亡は認められなかった。

- 注射部位反応に関する有害事象の発現頻度は，MOD-4023 週 1 回投与の方がジェノトロピン連日投与よりも高かった。2 件以外の事象はすべて軽度であり，1 例が MOD-4023 投与中に認められた注射部位疼痛のために治験を中止した。

- 臨床検査値パラメータには投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。Hy's Law または Temple's Corollary の基準を満たした被験者は認められなかった。

- MOD-4023 の週 1 回投与を受けている期間中に 4 例が ADA 陽性であったが，これらの被験者では NAb 産生は認められなかった。

10. 付録

10.1. 重篤な有害事象発現症例の叙述

死亡および重篤な有害事象の叙述は，各試験の総括報告書に記載した。このうち評価試験においてMOD-4023群の主要評価期間で認められた重篤な有害事象の叙述を以下に記載した。

10.1.1. CP-4-006試験

被験者ID 101-290 安全性参照番号 CP4006-101-290-01 (2019092115)

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA基本語）	胃腸炎
	治験薬投与量･投与経過	MOD-4023：2018/07/10～
男性・11歳 白人	経過・処置	被験者は11歳のスペイン人男児。 小児成長ホルモン分泌不全性低身長症に対してMOD-4023を2018/07/10から投与した。 治験期間中，胃腸炎が発現し，重篤な有害事象と判断された。 2018/10/19（第102日），嘔吐および下痢が認められ，被験者は重篤な有害事象の胃腸炎（報告用語：急性胃腸炎，軽度，第102～104日，転帰：回復，治験薬と関連なし）と診断され，入院した。本事象発現時に被験者はMOD-4023 15.0 mg週1回の投与を受けており，発現前直近の投与日は2018/10/16（第99日）であった。その他に関連する有害事象の発現はなく，診断的検査は実施されなかった（症状の確認および臨床検査のみが実施された）。 入院中の2018/10/19（第102日），嘔吐が3回および液状便が1回認められた。同日，嘔吐の管理のためondansetronの投与が開始され，嘔吐は24時間後に回復した。被験者は無症候の状態が持続しており，良好な状態であった。 2018/10/21（第104日），胃腸炎は回復し，被験者は退院した。本事象に関連して，治験薬に対する措置は取られなかった。 ＜検査結果＞ 血中好酸球（基準値：0～0.3 GI/L）：0.33 GI/L（2019/01/11）（この値を除き，治験期間中基準値内） 抗薬物抗体：陰性（2018/07/10，2018/07/20，2018/10/05，2019/01/08，2019/04/05，2019/07/09，2019/07/12） 報告された非重篤な有害事象：注射部位疼痛（軽度，第36日，転帰：回復，治験薬と関連あり），胃腸炎（軽度，第50日，転帰：回復，治験薬と関連なし，domperidone 5 mgを単回投与） 治験担当医師は，胃腸炎の重症度は軽度，治験薬と関連なしと判断した。 治験依頼者は治験担当医師の見解に同意し，胃腸炎は治験薬と関連なしと判断した。
	死因	非該当
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	小児成長ホルモン分泌不全性低身長症
	併用薬	なし

被験者 ID 231-200 安全性参照番号 CP4006-231-200-01 (2019214831)

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	慢性扁桃炎
	治験薬投与量･投与経過	MOD-4023：2018/04/13～
男性：8 歳 白人	経過・処置	被験者は 8 歳のグルジア人男児。 小児成長ホルモン分泌不全性低身長症に対して 2018/04/13 から MOD-4023 を投与した。 治験期間中，慢性扁桃炎が発現し，重篤な有害事象と判断された。 2018/12/04（第 236 日），非重篤な有害事象の扁桃炎（報告用語：扁桃炎，重度，第 236～292 日，転帰：回復，治験薬と関連なし）が発現した。同日（第 236 日）～2018/12/08（第 240 日），Anti-angine（Aconitum napellus D8，Apis mellifica D8，Arum triphyllum D4，Belladonna D8，Kalium bichromicum D10，Lachesis mutus D10，Mercurius solubilis D10 および Phytolacca decandra D8 を含有するホメオパシー薬）および ascorbic acid/chlorhexidine diacetate/tetracaine hydrochloride を投与した。本事象発現時，被験者は MOD-4023 12 mg 週 1 回の投与を受けており，発現前直近の投与日は 2018/11/30（第 232 日）であった。 2019/01/29（第 292 日），重篤な有害事象の慢性扁桃炎（報告用語：慢性扁桃炎による扁桃摘出，重度，第 292～293 日，転帰：回復，治験薬と関連なし）が報告され，入院に至った。診断検査として complete blood count BL6（全血算），clotting CG2.1.1（凝固検査），HCV（C 型肝炎ウイルス検査）-MB 9.26（基準値および結果は不明）を実施した。本事象発現時，被験者は MOD-4023 13 mg 週 1 回の投与を受けており，発現前直近の投与日は 2019/01/25（第 288 日）であった。入院当日（第 292 日）にアデノイドロ蓋扁桃摘出が行われた。 2019/01/29（第 293 日），本事象は回復したと判断され，被験者は満足な状態で退院した。被験者は外来患者として 10 日間観察を受けた。本事象のため，治験薬に対する措置は取られなかった。 ＜検査結果＞ 血中好酸球（基準値：0～0.3 GI/L）：0.15 GI/L（2018/04/13），0.73 GI/L（2018/10/09），0.77 GI/L（2019/01/08），0.69 GI/L（2019/04/08） 抗薬物抗体：陽性（2018/10/12，2019/01/08，2019/04/08，2019/04/12） 中和抗体：陰性（日付不明） 報告された非重篤な有害事象：注射部位疼痛（軽度，第 218 日，転帰：回復，治験薬と関連あり），失神（軽度，第 218 日，転帰：回復，治験薬と関連あり） 治験担当医師は，重篤な有害事象の扁桃炎の重症度は重度，治験薬と関連なしと判断した。 治験依頼者は，治験担当医師の見解に同意し，重篤な有害事象の扁桃炎は治験薬と関連なしと判断した。
	死因	非該当
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	小児成長ホルモン分泌不全性低身長症，副鼻腔炎
	併用薬	なし

被験者 ID 303-330 安全性参照番号 CP4006-303-330-01 (2019305218)

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肺炎
	治験薬投与量･投与経過	MOD-4023：2018/07/02～
男性・6 歳 アジア人	経過・処置	被験者は 6 歳の韓国人男児。 小児成長ホルモン分泌不全性低身長症に対して 2018/07/02（第 1 日）から MOD-4023 を投与した。 治験期間中，肺炎が発現し，重篤な有害事象と判断された。 2019/04/18（第 291 日），被験者は発熱および咳嗽のため入院した。同日（第 291 日），非重篤な有害事象のインフルエンザ（報告用語：季節性インフルエンザウイルスの検出，第 291～298 日，転帰：回復，治験薬と関連なし）による重篤な有害事象の肺炎（報告用語：肺炎，中等度，第 291～298 日，転帰：回復，治験薬と関連なし）と診断された。本事象発現時，被験者は MOD-4023 13.5 mg 週 1 回の投与を受けており，発現前直近の投与日は 2019/04/15（第 288 日）であった。臨床検査は実施されず，被験者は ceftriaxone sodium，chlorphenamine maleate，ampicillin/sulbactam，tulobuterol，salbutamol sulfate，ascorbic acid，budesonide，Pan B（multivitamins），clarithromycin，dexamethasone sodium phosphate，Actifed（paracetamol/pseudoephedrine/triprolidine hydrochloride），Nutri hex（amino acids NOS /sorbitol/xylitol），montelukast sodium および Icosol syrup（ivy leaf 70%および ethanol fluid extract）の投与を受け，状態が改善した。 2019/04/22（第 295 日），3 日間の退院時処方を受け，被験者は退院した。 2019/04/25（第 298 日），重篤な肺炎および非重篤なインフルエンザは回復したと判断された。肺炎のため，治験薬に対する措置は取られなかった。 ＜検査結果＞ 好酸球（基準値：0～0.2 GI/L）：0.39 GI/L（2018/05/04） 好酸球（基準値：0～0.3 GI/L）：0.35 GI/L（2018/07/02），0.52 GI/L（2018/07/27），0.61 GI/L（2018/10/05），0.75 GI/L（2018/12/28），0.83 GI/L（2019/03/29），0.13 GI/L（2019/07/05） 抗薬物抗体：陽性（2018/10/05，2018/12/31，2019/03/29，2019/07/02） 中和抗体：陰性（日付不明） 報告された非重篤な有害事象：注射部位疼痛（軽度，第 15 日，転帰：回復，治験薬と関連あり） 治験担当医師は，重篤な肺炎の重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断した。 治験依頼者は，治験担当医師の見解に同意し，肺炎は治験薬と関連なしと判断した。
	死因	非該当
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	小児成長ホルモン分泌不全性低身長症，グリオーシス，乳様突起炎
	併用薬	なし

10.1.2. CP-4-009 試験

被験者 ID 912 912-054 安全性参照番号 C0311010 912 912-054

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	熱性痙攣，インフルエンザ，副甲状腺機能低下症，胃腸炎
	治験薬投与量･投与経過	MOD-4023：2018/12/03～2020/03/08
女性・6 歳 アジア人	経過・処置	被験者は 6 歳の日本人女児。体重 14.8 kg で小児成長ホルモン分泌不全性低身長症と診断された。被験者のその他の現病歴には低カルシウム血症があった。 被験者は非盲検，無作為化，多施設共同，12 ヵ月間試験に組み入れられ，2018/12/03 日（第 1 日）～2020/03/08 の期間，MOD-4023 の週 1 回皮下投与を受けた。 2019/02/18（第 78 日）11:30，被験者の母親は保育園から電話で 37.7°C の発熱が持続していると報告を受けた。母親は被験者を迎えに行き，12:00 前に帰宅した。13:00 頃，被験者は口から泡を吹き，眼球固定，口唇チアノーゼを発現した。意識低下が認められたため被験者は救急車で病院に搬送され，搬送中に 2 回嘔吐した。入院時，心拍数は 145 bpm，血圧は 113/75 mm Hg，体温は 39.9°C，呼吸数は 28 bpm，酸素飽和度は 99%であった。同日，重度のインフルエンザ A 型と診断され，重篤な有害事象と判断された。同日に peramivir の投与を受けた後，当該施設の小児科医に紹介され，同日退院した。同日 7:00 PM，自宅で 30 秒間，対称性の痙攣が認められ，再度入院した。入院時体温は 39.9°C で，眼球運動に異常は認められなかった。 同日，重度の熱性痙攣と診断され，重篤な有害事象と判断された。熱性痙攣に対し，2019/02/18（第 78 日）に diazepam，2019/02/18（第 78 日）～2019/02/19（第 79 日）に paracetamol が投与され，2019/02/19（第 79 日）に diazepam が投与された。インフルエンザ A 型の治療のため，2019/02/18（第 78 日）に glucose，sodium chloride および sodium lactate が投与され，それ以降痙攣は認められなかった。 インフルエンザ A 型および熱性痙攣の両事象に対し治験薬の用量変更は行われなかった。2019/02/18（第 78 日），熱性痙攣は回復した。同日に被験者は退院し，追跡調査来院が予定された。 2019/02/19（第 79 日），追跡調査来院時に被験者はしびれ感を訴え，朝から手足が動かない，両手指のこわばりが認められた。同日，重度の副甲状腺機能低下症と診断され，重篤な有害事象と判断された。これらの症状は，低カルシウム血症に起因するテタニーと診断され，副甲状腺機能低下症に続発したと考えられた。体温は 38.8°C で，血液検査の結果，血中イオン性カルシウム値は 0.58 mmol/L（基準範囲の記載なし）と報告された。2019/02/19（第 79 日）に，さらなる検査ならびにインフルエンザおよび低カルシウム血症の治療のため，被験者は再入院した。 インフルエンザ A 型に対して 2019/02/19（第 79 日）から 2019/02/24（第 84 日）まで oseltamivir phosphate が投与され，2019/02/19（第 79 日）および 2019/02/21（第 81 日）glucose，potassium chloride，sodium chloride および sodium lactate が投与された。2019/02/19（第 79 日）および 2019/02/21（第 81 日）に sodium lactate，2019/02/20（第 80 日），インフルエンザ A 型および副甲状腺機能低下症に対してため glucose，potassium chloride，sodium chloride，sodium lactate，副甲状腺機能低下症に対して 2019/02/19（第 79 日）glucose injection，2019/2/19（第 79 日）～2019/03/15（第 103 日）および 2019/04/25（第 144 日）alfacalcidol，2019/02/20（第 80 日）～2019/02/21（第 81 日）calcium gluconate，2019/02/19（第 79 日）～2019/04/08（第 127 日）calcium lactate を投与した。2019/02/20（第 80 日）に，発熱は軽快した。

2019/02/21（第 81 日），血中イオン性カルシウム値は 0.93 mmol/L であり，心拍数は 109 bpm，体温は 37.4°C，血圧は 97/51 mm Hg，呼吸数は 20 bpm，酸素飽和度は 99%であった。水分および食事摂取量は良好であり，血中カルシウム値は改善し，手足のしびれ感および脱力の症状は回復した。2019/2/21（第 81 日），被験者は退院した。
2019/04/25（第 144 日）から，副甲状腺機能低下症に対して alfacalcidol および calcium lactate が投与された。副甲状腺機能低下症の経過観察中，IGF-1 および IGFBP-3 は正常であった。副甲状腺機能低下症の経過観察中，被験者のカルシウム値，甲状腺刺激ホルモン値および遊離サイロキシン値は正常であった。その他関連する臨床検査値異常は下表のとおりである。副甲状腺機能低下症の発現に対して治験薬の用量は変更されなかった。2019/02/26（第 86 日），インフルエンザ A 型は回復した。2019/02/27（第 87 日），被験者は追跡調査のため受診した。血中イオン性カルシウム値は 1.11 mmol/L であった。カルシウム濃度が増加し，被験者の体温が 36.8°C と報告されたため，calcium lactate を 1.0 g に減量した。2020/01/26（第 420 日）から 2020/01/28（第 422 日）まで，副甲状腺機能低下症に対して，calcium gluconate を投与した。データカットオフ日時点で副甲状腺機能低下症の転帰は未回復であった。

日付	臨床検査項目	結果	基準範囲
2018/12/03	クレアチンキナーゼ	168 U/L	46-230 U/L
2018/12/03	カルシウム	2 mmol/L	2.2-2.55 mmol/L
2019/03/07	クレアチンキナーゼ	256 U/L	46-230 U/L
2019/03/07	カルシウム	2.18 mmol/L	2.2-2.55 mmol/L
2019/05/30	クレアチンキナーゼ	264 U/L	46-230 U/L
2019/05/30	カルシウム	2.18 mmol/L	2.2-2.55 mmol/L
2019/09/05	クレアチンキナーゼ	242 U/L	46-230 U/L
2019/09/05	カルシウム	2.33 mmol/L	2.2-2.55 mmol/L
2019/12/19	クレアチンキナーゼ	354 U/L	46-230 U/L
2019/12/19	カルシウム	1.98 mmol/L	2.2-2.55 mmol/L
2020/3/ 12	クレアチンキナーゼ	235 U/L	46-230 U/L
2020/03/12	カルシウム	2.33 mmol/L	2.2-2.55 mmol/L

2020/01/26（第 420 日），中等度の胃腸炎が発現し，重篤な有害事象と判断された。本事象により，被験者の進行中の副甲状腺機能低下症の状態が悪化した。被験者は発熱，嘔吐のため来院し，右手拘縮を発現した。補正カルシウム値は 7.5 mg/dL，イオン化カルシウムは 0.61 mmol/L であった。同日，副甲状腺機能低下症および胃腸炎のため，glucose, sodium chloride，sodium lactate を投与した。2020/01/27（第 421 日），右手拘縮および疼痛を訴え，血液検査を行ったところ補正カルシウム 7.0 mg/dL およびイオン化カルシウム 0.68 mmol/L であった。副甲状腺機能低下症および胃腸炎に対して，2020/01/27（第 421 日）に paracetamol が投与され，2020/01/27（第 421 日）から 2020/1/29（第 422 日）まで sodium chloride が投与された。2020/1/28（第 422 日），補正カルシウム値は 8.4 mg/dL であった。以降，カルシウム血中濃度は正常化し，右手拘縮は改善したため，同日に被験者は退院した。本事象による

		治験薬の用量変更はなかった。2020/01/28（第 422 日），胃腸炎の転帰は回復であった。 治験期間を通して当該被験者に発現したその他の有害事象は関節脱臼および上咽頭炎 3 件であった。 併用薬は感冒に対する paracetamol，上気道感染（感冒）に対する cyproheptadine hydrochloride, carbocisteine および tipepidine hibenzate であった。 治験担当医師は，インフルエンザ A 型，熱性痙攣，副甲状腺機能低下症および胃腸炎の事象は治験薬と関連なしと判断した。インフルエンザ A 型の病因は偶発的であり，熱性痙攣および副甲状腺機能低下症の病因はインフルエンザ A 型と報告された。 治験依頼者は，治験担当医師の見解に合意し，これらの事象と治験薬は関連なしと判断した。 被験者は 12 ヵ月間の試験を完了し，LT-OLE 試験に移行した。
	死因	非該当
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	小児成長ホルモン分泌不全性低身長症，低カルシウム血症
	併用薬	paracetamol，cyproheptadine hydrochloride，carbocisteine，tipepidine hibenzate

被験者 ID 930 930-033 安全性参照番号 C0311010 930 930-033

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	外傷性骨折
	治験薬投与量･投与経過	MOD-4023：2018/07/05～2020/03/05
男性・4 歳 アジア人	経過・処置	被験者は 4 歳の日本人男児。体重 12.7 kg で小児成長ホルモン分泌不全症と診断を受けた。その他の現病歴には食物アレルギー（卵アレルギー）およびアトピー性皮膚炎があった。 被験者は非盲検，無作為化，多施設共同，12 ヵ月間試験に組み入れられ，2018/07/05（第 1 日）～2020/03/05 の期間，MOD-4023 の週 1 回皮下投与を受けた。 2018 年 7 月 5 日（第 1 日）に，アレルギー性結膜炎が発現し，重症度は軽度，非重篤であった。2018/07/07（第 3 日）に cetirizine hydrochloride および olopatadine hydrochloride，2018/07/07（第 3 日）～2018/07/10（第 6 日）に levofloxacin が投与された。本事象による治験薬の用量変更はなかった。2018/7/13（第 9 日），アレルギー性結膜炎の転帰は回復であった。 2018/10/10（第 98 日）に，自転車に乗っている際に右腕側に転倒し，顆上骨折（右）を発現した。重症度は重度，重篤な有害事象と判断された。被験者は救急治療室を受診した。右肘尺骨側の右橈骨動脈は触診困難であった。同日，被験者は別の病院に搬送され，観血的整復骨折手術を受けた。2018/10/10（第 98 日），glucose，potassium chloride，sodium chloride および sodium lactate が投与された。2018/10/10（第 98 日）～2018/10/11（第 99 日），atropine，ropivacaine hydrochloride, fentanyl, propofol，rocuronium および sevoflurane が投与された。2018/10/11（第

		99 日）～2018/10/18（第 106 日），paracetamol を投与した。本事象による治験薬の用量変更は行わなかった。2018/10/14（第 102 日）に被験者は退院した。2018/11/20（第 139 日）にギプスを除去した。2018/11/20（第 139 日），顆上骨折（右）は回復した。 治験期間をとおして当該被験者に発現したその他の有害事象は気管支炎，細菌性腸炎および注射部位疼痛 6 件であった。 併用薬は細菌性腸炎に対する aluminium silicate，*Clostridium butyricum*，fosfomycin，alisma plantago-aquatica var.orientale tuber，atractylodes lancea rhizome，cinnamomum cassia bark，polyporus umbellatus sclerotium，poria cocos sclerotium，咽頭気管支炎に対する tipepidine hibenzate, epinastine hydrochloride，carbocisteine，ceftriaxone sodium，tosufloxacin tosilate，levocetirizine dihydrochloride，流行性角結膜炎に対する levofloxacin，fluorometholon，喘息予防のための montelukast，予防のための cefaclor，アトピー性皮膚炎に対する mucopolysaccharide polysulfuric acid ester であった。 治験担当医師は，アレルギー性結膜炎および顆上骨折（右）の事象は治験薬と関連なしと判断した。 治験依頼者は，治験担当医師の見解に合意し，これらの事象と治験薬は関連なしと判断した。
	死因	非該当
	治験担当医師の見解	治験薬と関連なし
	治験依頼者の見解	治験薬と関連なし
	病歴	小児成長ホルモン分泌不全性低身長症，食物アレルギー（卵アレルギー），アトピー性皮膚炎
	併用薬	aluminium silicate，*Clostridium butyricum*，fosfomycin，alisma plantago-aquatica var.orientale，atractylodes lancea rhizome，cinnamomum cassia bark，polyporus umbellatus sclerotium，poria cocos sclerotium，tipepidine hibenzate, epinastine hydrochloride, carbocisteine，ceftriaxone sodium, tosufloxacin tosilate，levocetirizine dihydrochloride，levofloxacin, fluorometholon，montelukast，cefaclor，mucopolysaccharide polysulfuric acid ester