

審議結果報告書

令和5年6月6日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ソグルーヤ皮下注5mg、同皮下注10mg、同皮下注15mg
[一般名] ソマプシタン（遺伝子組換え）
[申請者名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月27日

[審議結果]

令和5年6月2日に開催された医薬品第一部会において、ソグルーヤ皮下注5mg、同皮下注10mgの一部変更承認申請及びソグルーヤ皮下注15mgの承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

ソグルーヤ皮下注15mgは生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、ソグルーヤ皮下注5mg、同皮下注10mg、同皮下注15mgの再審査期間は残余期間（令和11年1月21日まで）とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年5月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg、②同皮下注 15 mg
[一般名] ソマップシタン（遺伝子組換え）
[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月27日
[剤形・含量] ①1筒（1.5 mL）中にソマップシタン（遺伝子組換え）5 mg 又は 10 mg を含有する水性注射剤
②1筒（1.5 mL）中にソマップシタン（遺伝子組換え）15 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] ①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（10の2）その他の医薬品（（10）の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの）
②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

①

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

②

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

（下線部追加）

[用法及び用量]

①

＜成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）＞

通常、ソマップシタン（遺伝子組換え）として 1.5 mg を開始用量とし、週 1 回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減するが、最高用量は 8.0 mg とする。

＜骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症＞

通常、ソマップシタン（遺伝子組換え）として 0.16 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

②

通常、ソマップシタン（遺伝子組換え）として 0.16 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和5年3月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg、②同皮下注 15 mg
[一般名] ソマップシタン（遺伝子組換え）
[申請者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和4年6月27日
[剤形・含量] ①1筒（1.5 mL）中にソマップシタン（遺伝子組換え）5 mg 又は 10 mg を含有する水性注射剤
②1筒（1.5 mL）中にソマップシタン（遺伝子組換え）15 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

- ①
○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
○骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
②
○骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

- ①
<成人成長ホルモン分泌不全症>
通常、ソマップシタン（遺伝子組換え）として 1.5 mg を開始用量とし、週 1 回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減するが、最高用量は 8.0 mg とする。
<成長ホルモン分泌不全性低身長症>
通常、ソマップシタン（遺伝子組換え）として 0.16 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。なお、用量は、患者の反応等に応じて個別に調整する。
②
<成長ホルモン分泌不全性低身長症>
通常、ソマップシタン（遺伝子組換え）として 0.16 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。なお、用量は、患者の反応等に応じて個別に調整する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	32
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	32

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ソマプシタン（遺伝子組換え）を有効成分として含有する週1回投与のhGH製剤であり、本邦において、2021年1月に「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」を効能・効果として承認されている。

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症（小児GHD）患者に対する標準治療はGH補充療法である。従来のhGH製剤は1週間に6～7回の皮下投与が必要であり、連日の注射は患者やその保護者等の負担となっていることから、週1回投与のhGH製剤は、注射回数を減らすことでこれらの負担を軽減し、アドヒアランスを向上させることが期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により小児GHDに対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）の適応に対して2020年8月に米国で、2021年3月に欧州で承認されている。また、小児GHDの適応に対して2022年6月に米国及び欧州で申請され、2023年3月現在、審査中である。

なお、本邦において、小児GHDに対する週1回投与のhGH製剤として、ソムアトロゴン（遺伝子組換え）（エヌジェンラ皮下注）が2022年1月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、15 mg 製剤については、剤形追加に係る医薬品としても承認申請されており、品質に係る資料が提出されている。また、5 mg 製剤及び10 mg 製剤については、原薬及び製剤の試験における試験条件の変更、原薬の追加並びに製剤の変更及びそれに伴う製造方法の変更に関する品質に係る資料も提出されている。

本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において品質に関する審査を行った結果、いずれも大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、初回承認時に下垂体摘出ラットを用いた検討により本薬投与時に体重、鼻一尾長及び骨成長の増加が示されており（「令和2年11月9日付け審査報告書ソグルーヤ皮下注」を参照）、小児GHDに対する薬理作用についても評価済みであるとして、「非臨床薬理試験に関する資料」に関する新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床試験で使用された製剤について、海外第 I 相試験の NN8640-3915 試験及び NN8640-4042 試験では、それぞれ本薬の凍結乾燥製剤及び液剤が用いられ、国際共同第 II 相試験 (NN8640-4172 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (NN8640-4263 試験) では、申請製剤が用いられた。なお、以降において、例えば NN8640-4042 試験を 4042 試験と記載するように、試験番号のうち「NN8640-」を省略して記載する。

ヒト生体試料中の本薬の定量には LOCI 法が、hGH の定量には CLIA 法 (4042 試験) 又は ELISA 法 (4172 試験及び 4263 試験) が用いられ、血清中本薬濃度の定量下限は 0.500 ng/mL、血清中 hGH 濃度の定量下限は CLIA 法で 0.100 ng/mL、ELISA 法で 0.3125 ng/mL であった。ヒト血清中抗本薬抗体及び抗 hGH 抗体は ELISA 法、並びにそれぞれの中和抗体の検出はセルベースアッセイ法が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として 4 試験 (3915 試験、4042 試験、4172 試験及び 4263 試験) の成績が提出された。その他、小児 GHD 患者を対象とした 3 試験 (4042 試験、4172 試験及び 4263 試験) を含む母集団薬物動態/薬力学解析の結果が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

6.2.1 小児 GHD 患者における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-1 : 4042 試験<2013 年 12 月~2014 年 11 月>)

hGH 製剤で治療中の外国人小児 GHD 患者¹⁾ (目標被験者数 32 例) を対象に、本薬を単回皮下投与又はソマトロピン (遺伝子組換え) 製剤 (ノルディトロピン) を反復皮下投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、実薬対照無作為化非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬²⁾ (0.02、0.04、0.08 若しくは 0.16 mg/kg) を単回皮下投与又はノルディトロピン 0.03 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間皮下投与とされた。

無作為割付けされた 32 例 (本薬の各群 6 例、ノルディトロピン群 8 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS を対象に薬物動態及び薬力学解析が行われた。

本薬を単回皮下投与したときの血清中本薬濃度及びノルディトロピンを反復皮下投与したときの血清中 hGH 濃度の推移は図 1、薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

¹⁾ hGH 製剤による治療を 3 カ月以上安定して受けており、6 歳以上 13 歳未満 (男児) 又は 6 歳以上 12 歳未満 (女児) で、体重が 16.0 kg 以上 50.0 kg 以下の二次性徴発来前の GHD 患者。

²⁾ 本薬 20 mg/3 mL の液剤が用いられた。

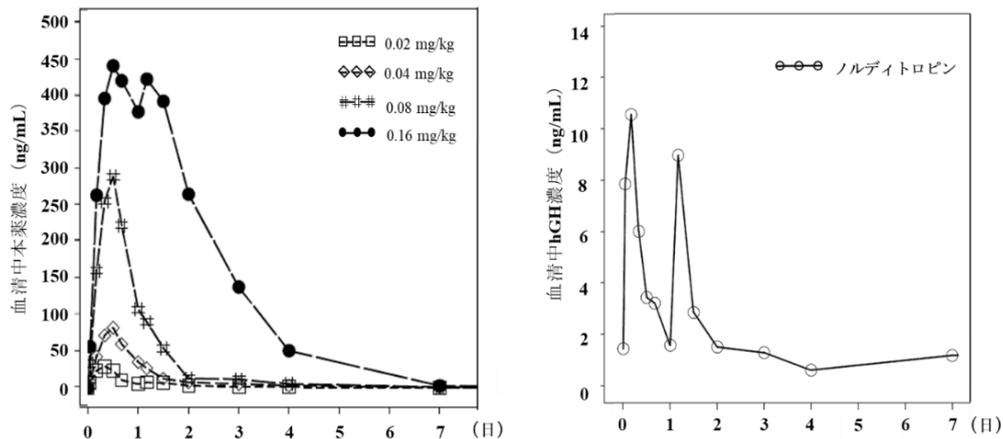


図1 血清中濃度の推移 (左図: 本薬群、右図: ノルディトロピン群 (投与3日目以降はトラフ濃度)) (平均値)

表1 本薬を単回皮下投与又はノルディトロピンを1日1回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	V _z /F (L/kg)
本薬	0.02	6	21.8 (122.2)	606 (72.5)	8.0 [4.0, 8.0]	45.1 (34.6)	0.032 (78.7)	2.083 (79.4)
	0.04	6	71.9 (68.1)	1840 (61.7)	11.7 [8.0, 12.2]	41.1 (10.4)	0.021 (61.1)	1.269 (51.9)
	0.08	6	278.0 (30.7)	6288 (39.5)	12.0 [7.9, 12.3]	36.6 (17.1)	0.013 (39.2)	0.664 (51.5)
	0.16	6	458.4 (30.7)	25512 (23.2)	25.5 [8.0, 48.3]	34.1 (21.4) ^{b)}	0.007 (25.4) ^{b)}	0.327 (19.4) ^{b)}
ノルディトロピン ^{a)}	0.03	8	10.6 (44.2)	108 (25.7)	4.0 [0.9, 15.8]	4.9 (27.1) ^{c)}	0.267 (29.8) ^{c)}	1.888 (25.2) ^{c)}

幾何平均値 (変動係数%), t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血清中濃度、AUC: 本薬は投与後0~168時間まで、ノルディトロピンは投与後0~24時間までの血清中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血清中濃度到達時間、t_{1/2}: 終末相における半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス、V_z/F: 終末相における見かけの分布容積

a) ノルディトロピンは初回投与後の血清中 hGH 濃度から算出、b) 4例、c) 6例

本薬を単回皮下投与又はノルディトロピンを反復皮下投与したときの IGF-I SD スコアの推移は図2、薬力学パラメータは表2のとおりであった。

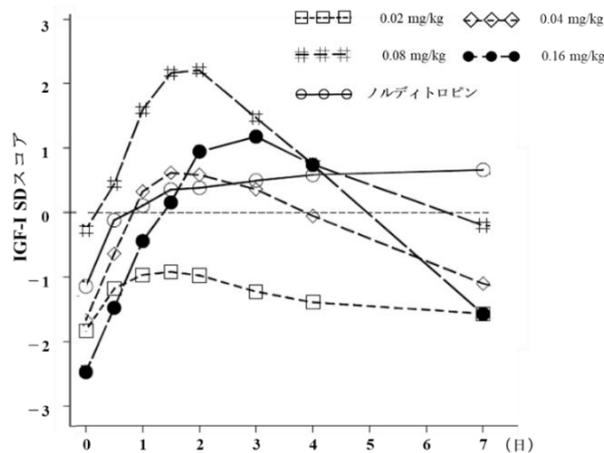


図2 IGF-I SD スコアの推移 (平均値)

表2 本薬を単回皮下投与又はノルディトロピンを1日1回反復皮下投与したときの薬力学パラメータ

投与群	用量 (mg/kg)	例数	IGF-I C _{max} (ng/mL)	IGF-I AUC _{0-t} (ng·h/mL)	IGF-I t _{max} (h)	IGF-I C _{max} SD スコア
本薬	0.02	6	121.4 (52.7)	16153 (57.0)	30.0 [12.0, 48.0]	-0.79±1.64
	0.04	6	204.6 (71.9)	24199 (86.6)	36.0 [23.9, 71.5]	0.76±1.32
	0.08	6	368.8 (28.3)	42218 (28.1)	41.8 [35.6, 47.9]	2.31±1.15
	0.16	6	317.7 (7.0)	34350 (13.5)	71.5 [47.2, 95.8]	1.44±0.74
ノルディトロピン	0.03	8	244.8 (56.3)	34989 (59.4)	95.1 [36.0, 168.0]	0.92±1.62

幾何平均値 (変動係数%)、IGF-I t_{max} は中央値 [範囲]、IGF-I C_{max} SD スコアは平均値±標準偏差

IGF-I C_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度、IGF-I AUC_{0-t}: 投与後0~168時間までの IGF-I 濃度-時間曲線下面積、

IGF-I t_{max}: 最高血清中 IGF-I 濃度到達時間、IGF-I C_{max} SD スコア: IGF-I C_{max} から算出した SD スコア

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、本薬 0.02 mg/kg 群で 2/6 例及び 1/6 例、本薬 0.04 mg/kg 群で 4/6 例及び 0/6 例、本薬 0.08 mg/kg 群で 2/6 例及び 0/6 例、本薬 0.16 mg/kg 群で 3/6 例及び 0/6 例、ノルディトロピン群で 1/8 例及び 0/8 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗薬物抗体について、陽性例は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

6.2.2 母集団薬物動態/薬力学解析 (CTD5.3.3.5-1)

小児 GHD 患者を対象とした 4042 試験、4172 試験及び 4263 試験の 210 例（性別：男性 64 例、女性 146 例、人種：白人/その他 137 例、日本人 30 例、日本人以外のアジア人 43 例）から得られた 1473 点の血清中本薬濃度データ及び 4042 試験を除く 186 例から得られた 1381 点の血清中 IGF-I 濃度データを用いて、母集団薬物動態/薬力学解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM (ver.7.3)）。

母集団薬物動態/薬力学解析対象とされた被験者の各背景項目（平均値 [範囲]）について、年齢 6.5 [2.5, 11] 歳、体重 17.2 [6.0, 41.2] kg であった。

基本モデルについて、薬物動態モデルとして、トランジットコンパートメントを伴う吸収過程及び 1 次吸収過程の二つの吸収過程並びに非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが構築され、薬物動態/薬力学モデルとして、IGF-I の生成速度定数 (k_{in}) を促進する間接反応モデルが構築され、予め相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) に対して試験の違いが共変量として組み込まれた。投与部位コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数 (k_a)、投与部位コンパートメントからトランジットコンパートメントへの見かけの 0 次吸収速度定数 (k_0/F)、トランジットコンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数 (k_{tr})、見かけの分布容積 (V/F)、見かけの最大非線形消失速度 (V_{max}/F)、ミカエリス・メンテン定数 (k_m)、 F_{rel} 、 k_{in} 、IGF-I の消失速度定数 (k_{out})、最大 IGF-I 生成量 (E_{max}) 及び E_{max} の 50% の効果を示す本薬血清中濃度 (EC_{50}) がモデルパラメータとされた。

F_{rel} 、 k_{in} 及び E_{max} に対する共変量として、体重、性別及び人種（白人/その他、日本人、日本人以外のアジア人）がフルモデル法により検討された。その結果、 F_{rel} に対する共変量として体重が、 k_{in} に対する共変量として体重及び人種が、 E_{max} に対する共変量として体重、性別及び人種が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから、得られた共変量が薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した結果、体重が本薬の薬物動態に、人種が IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に影響を及ぼす変動要因であると考えられた。本薬 0.16 mg/kg を反復皮下投与した時、平均血清中本薬濃度は、体重 19.6 kg の被験者に対し、13.2 kg 及び 31.1 kg の被験者ではそれぞれ 1.10 倍及び 0.90 倍となることが推定され、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量は、白人/その他の被験者に対し、日本人の被験者で 0.30 低値となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学の比較について

申請者は、以下のように説明している。本薬の AGHD に対する開発で実施された健康成人を対象とした臨床試験（3915 試験）において、日本人と外国人で薬物動態及び薬力学に大きな違いは認められなかった（「令和 2 年 11 月 9 日付け審査報告書 ソグルーヤ皮下注」を参照）。

小児 GHD 患者における薬物動態について、hGH 製剤で未治療の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（4172 試験）及び国際共同第 III 相試験（4263 試験）における人種別の本薬の薬物動態パラメータの推定値は、表 3 のとおりであった。本剤 0.16 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-168h} は、白人/その他と比較して日本人でやや低い傾向が見られたが、母集団薬物動態/薬力学解析において、薬物動態に対する共変量に人種は含まれなかった。

表 3 人種別の本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験名	評価時期	用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-168h} (ng·h/mL)	
			日本人	白人/その他	日本人	白人/その他
4172 試験	投与 1 年目	0.04	40.3 (82.0) (3 例)	33.4 (22.0) (6 例)	1546.4 (25.5) (3 例)	1351.5 (17.9) (6 例)
		0.08	138.9 (36.0) (3 例)	104.2 (63.5) (9 例)	4553.4 (20.6) (3 例)	3861.5 (43.8) (9 例)
		0.16	248.3 (83.9) (3 例)	464.0 (21.7) (6 例)	11008.0 (59.6) (3 例)	18603.4 (19.3) (6 例)
	投与 2 年目 投与 3 年目	0.16	337.5 (67.4) (9 例)	376.2 (42.7) (18 例)	16600.2 (55.6) (9 例)	18074.8 (42.6) (18 例)
			309.6 (71.6) (9 例)	352.6 (38.6) (18 例)	14831.3 (54.8) (9 例)	16414.5 (38.4) (18 例)
4263 試験	投与 1 年目	0.16	242.1 (52.9) (19 例)	300.8 (52.7) (86 例)	11496.4 (38.5) (19 例)	13701.6 (51.3) (86 例)

幾何平均値（変動係数%）（評価例数）

C_{max} ：最高血清中本薬濃度、 AUC_{0-168h} ：投与後 0～168 時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積

薬力学について、4172 試験及び 4263 試験における人種別の薬力学パラメータの推定値は、表 4 のとおりであった。本剤 0.16 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの、ベースラインからの IGF-I_{avg} SD スコアの変化量は、白人/その他と比較して日本人でやや低値であったが、ベースラインの IGF-I SD スコアは白人/その他と比較して日本人で高く（4172 試験及び 4263 試験の併合データにおけるベースラインの IGF-I SD スコア（平均値±標準偏差）：日本人で -1.48 ± 0.66 、白人/その他で -1.95 ± 0.87 ）、ベースラインの IGF-I SD スコアの違いが影響した可能性が考えられた。また、本剤投与後の IGF-I_{avg} SD スコアの平均値は人種間で同様であり、変化量でみられた違いは臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

表 4 人種別の薬力学パラメータの推定値

試験名	評価時期	用量 (mg/kg)	IGF-I _{avg} SD スコア		ベースラインからの IGF-I _{avg} SD スコアの変化量	
			日本人	白人/その他	日本人	白人/その他
4172 試験	投与 1 年目	0.04	-0.80 ± 0.18 (3 例)	-1.72 ± 0.83 (6 例)	0.58 ± 0.31 (3 例)	0.67 ± 0.29 (6 例)
		0.08	-0.78 ± 0.19 (3 例)	-0.83 ± 0.79 (9 例)	1.66 ± 0.50 (3 例)	1.49 ± 0.46 (9 例)
		0.16	0.41 ± 0.51 (3 例)	0.97 ± 0.82 (6 例)	2.19 ± 0.47 (3 例)	2.48 ± 0.66 (6 例)
	投与 2 年目 投与 3 年目	0.16	0.83 ± 0.44 (9 例)	0.74 ± 0.94 (18 例)	2.69 ± 0.69 (9 例)	2.90 ± 0.59 (18 例)
			1.05 ± 0.50 (9 例)	0.87 ± 0.93 (18 例)	2.92 ± 0.72 (9 例)	3.03 ± 0.63 (18 例)
4263 試験	投与 1 年目	0.16	0.57 ± 0.60 (19 例)	0.60 ± 0.73 (86 例)	2.00 ± 0.49 (19 例)	2.59 ± 0.80 (86 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

IGF-I_{avg} SD スコア：推定された IGF-I SD スコアの AUC_{0-168h} を投与間隔（168 時間）で除して算出

機構は、以下のように考える。小児 GHD 患者において、外国人と比較して日本人で本薬の曝露量はやや低い傾向が見られ、また、ベースラインからの IGF-I_{avg} SD スコアの変化量は外国人と比較して日本人でやや低い傾向が認められた。国内外でみられた IGF-I_{avg} SD スコアの変化量の傾向は、ベースラインの IGF-I SD スコアの違いが影響した可能性が考えられ、各評価時点で得られた IGF-I_{avg} SD スコアの値を踏まえると、IGF-I_{avg} SD スコアの変化量でみられた違いは臨床的に問題となる差ではないとする申請者の説明に特段の問題はないが、当該違いが有効性に及ぼす影響については、「7.R.1 有効性について」の項で引き続き検討する。

6.R.2 抗体産生による薬物動態及び薬力学への影響について

申請者は、以下のように説明している。hGH 製剤で未治療の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（4172 試験）及び国際共同第 III 相試験（4263 試験）において、抗本薬抗体が 1 回以上陽性で

あった被験者の割合は、4172 試験（投与 4 年間）の全本剤継続群³⁾で 22.2%（10/45 例）、4263 試験（主要期間）の本剤群で 15.2%（20/132 例）であった。抗本薬抗体が 2 回以上連続して陽性であった被験者は、4172 試験で 3/10 例、4263 試験で 2/20 例と、認められた抗本薬抗体の多くが一過性で、抗本薬抗体が陽性であったいずれの被験者も抗体価は低かった。いずれの試験においても、中和抗体陽性例は認められなかった。

本剤 0.16 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの抗本薬抗体産生の有無別の本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 5、薬力学パラメータは表 6 のとおりであった。抗本薬抗体が陽性であった被験者が少ないことに留意する必要があるが、抗本薬抗体産生の有無別で本薬の薬物動態及び薬力学に明らかな違いは認められなかった。

表 5 本剤 0.16 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの抗本薬抗体有無^{a)}別の本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験名	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	
	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性
4172 試験	337.5 (51.4) (50 例)	329.9 (44.1) (6 例)	15454.5 (45.6) (50 例)	16051.3 (53.3) (6 例)
4263 試験	292.5 (51.9) (112 例)	295.7 (41.5) (20 例)	13200.3 (50.1) (112 例)	13706.2 (37.1) (20 例)

幾何平均値（変動係数%）（評価例数）

C_{max}：最高血清中本薬濃度、AUC_{0-168h}：投与後 0～168 時間までの血清中本薬濃度－時間曲線下面積

a) 抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者は「陽性」とし、その他の被験者を「陰性」とした。

表 6 本剤 0.16 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの抗本薬抗体有無別^{a)}の薬力学パラメータ

試験名	評価時点	IGF-I SD スコア		ベースラインからの IGF-I SD スコアの変化量	
		抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性	抗本薬抗体陰性	抗本薬抗体陽性
4172 試験	投与 52 週時	1.05±1.61 (13 例)	3.89 (1 例)	2.99±1.36 (13 例)	7.21 (1 例)
	投与 143 週時	-0.82±1.13 (35 例)	-0.56, 0.73 (2 例)	1.56±0.69 (35 例)	1.09, 2.22 (2 例)
	投与 208 週時	1.21±1.29 (44 例)	1.94±1.36 (3 例)	3.47±1.61 (44 例)	4.01±0.49 (3 例)
4263 試験	投与 52 週時	0.23±1.29 (123 例)	0.97±0.85 (8 例)	2.27±1.25 (123 例)	2.77±1.22 (8 例)

平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下の場合は個々の値

a) 各評価時点における抗本薬抗体の結果に基づく。

以上より、本剤投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者数は少なく、抗本薬抗体の産生による本薬の薬物動態及び薬力学への影響は認められていないと考えた。

機構は、以下のように考える。本剤投与後に抗本薬抗体が陽性であった被験者が認められているが、認められた抗本薬抗体の多くが一過性であり、中和抗体陽性例は認められていない。抗本薬抗体の陽性例が少ないことに留意は必要であるが、抗本薬抗体産生の有無別の検討において本薬の薬物動態及び薬力学に大きな違いは認められておらず、抗本薬抗体産生による本薬の薬物動態及び薬力学への影響は認められなかったとする申請者の説明に特段の問題はない。

³⁾ 主要期間における本剤 0.04 mg/kg 群、本剤 0.08 mg/kg 群及び本剤 0.16 mg/kg 群を統合した群。投与 4 年まで本剤が継続投与された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 7 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	4172 試験	II	小児 GHD 患者	59	本剤 (0.04, 0.08 若しくは 0.16 mg/kg) を週 1 回又はノルディトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回、皮下投与 安全性延長期間では本剤 0.16 mg/kg を週 1 回又はノルディトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回、長期安全性延長期間では本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、皮下投与	有効性 安全性
		4263 試験	III	小児 GHD 患者	200	本剤 0.16 mg/kg を週 1 回又はノルディトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回、皮下投与	有効性 安全性

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 第II相試験

7.1.1 国際共同第II相試験 (CTD5.3.5.1-1~3 : 4172 試験<2016年3月~継続中(2021年11月19日データカットオフ)>)

日本人を含む小児 GHD 患者⁴⁾ (目標被験者数 60 例⁵⁾、各群 15 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化並行群間比較試験⁶⁾が実施された。

本試験は、スクリーニング期間 (2~3 週間)、主要期間 (26 週間)、延長期間 (26 週間)、安全性延長期間 (2 年間)、長期安全性延長期間 (4 年間) 及び後観察期間 (30 日間) から構成された。データカットオフ時点では、長期安全性延長期間の 1 年時 (投与 4 年間) までのデータが含まれた。

主な選択基準は、①~⑤の基準を満たす hGH 製剤で未治療の 2.5 歳以上 10.0 歳以下 (男児) 又は 2.5 歳以上 9.0 歳以下 (女児) の二次性徴発来前⁷⁾の GHD 患者とされた (①2 種類の GH 分泌刺激試験により GHD と診断⁸⁾、②骨年齢が暦年齢未満、③スクリーニング時の身長 SD スコアが -2.0 未満、④スクリーニングの 6~18 カ月前の期間から算出された年間成長速度が同性・同年齢の 25 パーセントイル未満又は -0.7 SD スコア未満、⑤スクリーニング時の平均 IGF-I SD スコアが -1.0 未満) (コホート I)。また、長期安全性延長期間では、2 つのコホートが追加され、組入れ時点で年齢 2.5 歳未満 (コホート II) 及び骨端線閉鎖を伴わない 10.0 歳超 17.0 歳以下 (男児) 又は 9.0 歳超 17.0 歳以下 (女児) (コホート III) の GHD 患者⁹⁾が組入れ可能とされた。

4) 日本、米国、オーストリア、ブラジル、ドイツ、インド、イスラエル、スロベニア、スウェーデン、トルコ、ウクライナ

5) 投与 26 週時の年間成長速度について、ノルディトロピン群と本剤群の平均値の差を 0 cm/年、標準偏差を 3.1 cm/年と仮定し、被験者の脱落率を 7%と想定して、有意水準片側 2.5%、非劣性マージンを -3.8 cm/年として非劣性検定を実施する場合、各群 15 例 (合計 60 例) による検出力は 87%と算出された。

6) 主要期間及び延長期間において、本剤の各用量群は二重盲検下で、ノルディトロピン群は非盲検下で投与された。

7) Tanner 分類の 1 度に分類される被験者が対象とされた。

8) GH 分泌刺激試験での GH 頂値が 7.0 ng/mL 以下とされ、3 つ以上の下垂体ホルモンの欠乏がある場合は、1 種類の GH 分泌刺激試験での判断が許容された。ただし、日本では GH 頂値 (リコンビナント GH) は 6 ng/mL 以下とされ、頭蓋内器質性疾患又は症候性低血糖がある場合には 1 種類の GH 分泌刺激試験での判断が許容された。

9) コホート II 及び III では hGH 製剤による治療有無に関わらず、組入れ可能とされた。コホート III では、骨端線閉鎖を伴わない患者が対象とされ、骨端線閉鎖は女児で骨年齢 14 歳未満、男児で骨年齢 16 歳未満と定義された。

用法・用量は、主要期間及び延長期間では、本剤（0.04、0.08 若しくは 0.16 mg/kg）を週 1 回、又はノルディトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回、大腿部、臀部、上腕又は腹部に 52 週間皮下投与（自己投与）とされた。安全性延長期間では、各本剤群の被験者は本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、ノルディトロピン群の被験者はノルディトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回、2 年間皮下投与とされた。長期安全性延長期間では、追加されたコホート II 及び III の被験者を含め、本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、皮下投与とされた。なお、試験期間を通して、副作用が発現した場合は治験責任医師の判断により 1 回投与量を 25%減量することが可能とされた。

本試験のデザイン及び用法・用量の概略は、図 3 のとおりである。



無作為割付けされた 59 例（本剤 0.04 mg/kg 群 16 例（うち日本人 3 例）、本剤 0.08 mg/kg 群 15 例（うち日本人 3 例）、本剤 0.16 mg/kg 群 14 例（うち日本人 3 例）、ノルディトロピン群 14 例（うち日本人 3 例））全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。選択・除外基準の逸脱が無作為化後に判明した 2 例を除く 57 例（本剤 0.04 mg/kg 群 14 例、本剤 0.08 mg/kg 群 15 例、本剤 0.16 mg/kg 群 14 例、ノルディトロピン群 14 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。主要期間を完了した 58 例全例が延長期間及び安全性延長期間に移行し、安全性延長期間を完了した 53 例が長期安全性延長期間に移行した。治験中止例は、主要期間では 1 例（本剤 0.04 mg/kg 群、同意撤回）であり、延長期間では認められなかった。安全性延長期間では 5 例であり、その内訳は、本剤 0.04/0.16 mg/kg 群 3 例（追跡不能、同意撤回、治験実施計画書からの逸脱、各 1 例）、ノルディトロピン群 2 例（治験実施計画書からの逸脱（日本人）、有害事象、各 1 例）であった。長期安全性延長期間では 2 例であり、その内訳は、全本剤継続群 2 例（治験実施計画書からの逸脱、同意撤回、各 1 例）であった。長期安全性延長期間で追加されたコホート II 及び III には、それぞれ 1 例（日本人）及び 9 例（うち日本人 1 例）が組み入れられ、治験中止例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である主要期間（投与 26 週時）の年間成長速度は、表 8 のとおりであった。日本人部分集団における年間成長速度（cm/年、平均値±標準偏差）は、本剤 0.04 mg/kg 群で 6.2 ±1.2（3 例）、本剤 0.08 mg/kg 群で 10.8±0.6（3 例）、本剤 0.16 mg/kg 群で 12.3±3.3（3 例）、ノルディトロピン群で 9.7±1.8（3 例）であった。

表 8 投与 26 週時の年間成長速度（4172 試験（主要期間）：FAS）

評価項目	本剤 0.04 mg/kg 群	本剤 0.08 mg/kg 群	本剤 0.16 mg/kg 群	ノルディトロピン群
年間成長速度（cm/年）	7.96±2.04（14 例）	10.92±1.90（15 例）	12.88±3.46（14 例）	11.35±3.27（14 例）
ノルディトロピン群との群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	-3.66 [-5.57, -1.76]	-0.55 [-2.41, 1.32]	1.67 [-0.22, 3.56]	-

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与群、年齢（6 歳未満、6 歳以上）、性別、地域、性別と年齢の交互作用、ベースライン時の身長を説明変数とし、すべての説明変数が評価時点（投与 13 週時、投与 26 週時）でネストされた MMRM により算出された。被験者内相関として、無構造の分散共分散行列が仮定された。なお、群間比較の多重性は調整されなかった。

主要期間における主な副次評価項目の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 主な副次評価項目の結果（4172 試験（主要期間）：FAS）

全集団		本剤 0.04 mg/kg 群 (14 例)	本剤 0.08 mg/kg 群 (15 例)	本剤 0.16 mg/kg 群 (14 例)	ノルディトロピン群 (14 例)
年間 成長速度 SD スコア	ベースライン	-2.86±1.87（14 例）	-1.84±1.67（15 例）	-2.85±1.84（14 例）	-3.14±2.14（14 例）
	投与 26 週時	2.07±2.39（14 例）	5.43±2.48（15 例）	7.17±4.78（14 例）	5.89±4.14（14 例）
	投与 26 週時の変化量	4.93±3.25（14 例）	7.27±3.76（15 例）	10.01±4.67（14 例）	9.02±5.03（14 例）
身長 SD スコア	ベースライン	-4.07±1.93（14 例）	-3.53±1.49（15 例）	-3.84±2.02（14 例）	-3.39±1.05（14 例）
	投与 26 週時	-3.75±1.89（14 例）	-2.89±1.28（15 例）	-2.94±1.63（14 例）	-2.73±0.91（14 例）
	投与 26 週時の変化量	0.31±0.29（14 例）	0.63±0.29（15 例）	0.89±0.51（14 例）	0.66±0.38（14 例）
IGF-I SD スコア	ベースライン	-2.47±0.96（13 例）	-2.53±0.77（15 例）	-2.04±1.02（14 例）	-2.07±0.74（14 例）
	投与 26 週時	-1.46±1.21（14 例）	-0.60±1.25（14 例）	0.97±1.49（14 例）	-0.22±0.81（14 例）
	投与 26 週時の変化量	0.95±0.55（14 例）	1.99±1.02（14 例）	3.00±1.43（14 例）	1.86±0.81（14 例）
日本人部分集団		本剤 0.04 mg/kg 群 (3 例)	本剤 0.08 mg/kg 群 (3 例)	本剤 0.16 mg/kg 群 (3 例)	ノルディトロピン群 (3 例)
年間 成長速度 SD スコア	ベースライン	-2.08±1.42（3 例）	-1.60±0.19（3 例）	-3.32±2.21（3 例）	-2.08±0.41（3 例）
	投与 26 週時	-0.63±1.50（3 例）	4.43±1.96（3 例）	5.41±4.52（3 例）	3.19±1.34（3 例）
	投与 26 週時の変化量	1.45±0.23（3 例）	6.03±1.92（3 例）	8.73±4.69（3 例）	5.27±1.35（3 例）
身長 SD スコア	ベースライン	-3.18±0.63（3 例）	-2.83±0.23（3 例）	-3.12±1.08（3 例）	-3.33±0.41（3 例）
	投与 26 週時	-3.09±0.79（3 例）	-2.24±0.20（3 例）	-2.30±0.96（3 例）	-2.83±0.13（3 例）
	投与 26 週時の変化量	0.09±0.16（3 例）	0.58±0.11（3 例）	0.82±0.38（3 例）	0.49±0.28（3 例）
IGF-I SD スコア	ベースライン	-1.66, -0.85（2 例）	-2.43±0.40（3 例）	-1.77±0.65（3 例）	-1.69±0.17（3 例）
	投与 26 週時	-0.38±0.62（3 例）	-0.03±0.29（3 例）	1.07±0.75（3 例）	-0.28±0.41（3 例）
	投与 26 週時の変化量	1.00±0.62（3 例）	2.40±0.42（3 例）	2.85±0.72（3 例）	1.41±0.56（3 例）

平均値±標準偏差（評価例数）、2 例以下の場合は個々の値

安全性延長期間における主な評価項目の結果は、表 10 のとおりであった。

表 10 主な副次評価項目の結果 (4172 試験 (主要+延長+安全性延長期間) : FAS)

全集団		本剤 0.04/0.16 mg/kg 群 (14 例)	本剤 0.08/0.16 mg/kg 群 (15 例)	本剤 0.16 mg/kg 継続群 (14 例)	ノルディトロピン群 (14 例)
年間 成長速度 (cm/年)	投与 52 週時	7.8±1.8 (14 例)	9.7±1.8 (15 例)	11.5±2.6 (14 例)	9.8±2.3 (14 例)
	投与 2 年時	10.6±1.4 (13 例)	10.0±1.6 (15 例)	9.2±1.7 (14 例)	9.0±2.3 (11 例)
	投与 3 年時	8.9±1.7 (12 例)	7.8±1.5 (14 例)	8.4±1.7 (14 例)	7.6±2.0 (11 例)
年間 成長速度 SD スコア	ベースライン	-2.86±1.87 (14 例)	-1.84±1.67 (15 例)	-2.85±1.84 (14 例)	-3.14±2.14 (14 例)
	投与 52 週時	1.86±2.15 (14 例)	4.30±2.18 (15 例)	5.75±2.68 (14 例)	4.28±2.40 (14 例)
	投与 52 週時の変化量	4.72±2.79 (14 例)	6.14±3.36 (15 例)	8.60±3.15 (14 例)	7.41±4.08 (14 例)
	投与 2 年時	5.49±2.27 (13 例)	4.37±1.52 (15 例)	3.55±2.11 (14 例)	3.37±2.15 (11 例)
	投与 3 年時	2.94±1.58 (12 例)	2.28±1.61 (14 例)	2.43±1.70 (14 例)	2.05±2.36 (11 例)
	投与 3 年時の変化量	5.39±2.53 (12 例)	4.17±2.83 (14 例)	5.28±3.02 (14 例)	5.26±3.86 (11 例)
身長 SD スコア	ベースライン	-4.07±1.93 (14 例)	-3.53±1.49 (15 例)	-3.84±2.02 (14 例)	-3.39±1.05 (14 例)
	投与 52 週時	-3.48±1.78 (14 例)	-2.57±1.18 (15 例)	-2.39±1.24 (14 例)	-2.41±0.80 (14 例)
	投与 52 週時の変化量	0.59±0.46 (14 例)	0.95±0.48 (15 例)	1.45±0.86 (14 例)	0.98±0.50 (14 例)
	投与 2 年時	-2.45±1.67 (13 例)	-1.65±0.99 (15 例)	-1.65±1.04 (14 例)	-1.80±0.98 (11 例)
	投与 3 年時	-1.75±1.76 (12 例)	-1.27±1.03 (14 例)	-1.16±0.85 (14 例)	-1.42±1.18 (11 例)
	投与 3 年時の変化量	2.39±1.00 (12 例)	2.37±0.97 (14 例)	2.67±1.42 (14 例)	2.10±0.85 (11 例)
IGF-I SD スコア	ベースライン	-2.47±0.96 (13 例)	-2.53±0.77 (15 例)	-2.04±1.02 (14 例)	-2.07±0.74 (14 例)
	投与 52 週時	-1.41±1.19 (13 例)	-0.48±1.08 (14 例)	1.25±1.72 (14 例)	-0.40±1.50 (14 例)
	投与 52 週時の変化量	0.98±0.67 (13 例)	2.05±1.00 (14 例)	3.29±1.73 (14 例)	1.67±1.78 (14 例)
	投与 2 年時	0.58±1.48 (13 例)	0.62±1.37 (15 例)	1.18±1.15 (14 例)	0.95±0.82 (11 例)
	投与 3 年時	0.97±1.13 (12 例)	1.03±1.32 (14 例)	1.63±0.89 (14 例)	1.30±0.94 (11 例)
	投与 3 年時の変化量	3.26±1.04 (12 例)	3.52±1.43 (14 例)	3.66±1.29 (14 例)	3.40±1.58 (11 例)
骨年齢 /暦年齢比	ベースライン	0.474±0.150 (14 例)	0.624±0.178 (15 例)	0.601±0.199 (14 例)	0.556±0.148 (14 例)
	投与 52 週時	0.570±0.147 (13 例)	0.651±0.176 (15 例)	0.705±0.207 (13 例)	0.577±0.176 (14 例)
	投与 52 週時の変化量	0.089±0.157 (13 例)	0.027±0.111 (15 例)	0.092±0.138 (13 例)	0.021±0.110 (14 例)
	投与 2 年時	0.670±0.227 (12 例)	0.745±0.219 (15 例)	0.778±0.186 (14 例)	0.630±0.217 (11 例)
	投与 3 年時	0.776±0.179 (12 例)	0.872±0.220 (15 例)	0.938±0.234 (14 例)	0.694±0.223 (11 例)
	投与 3 年時の変化量	0.291±0.149 (12 例)	0.248±0.175 (15 例)	0.337±0.188 (14 例)	0.143±0.184 (11 例)
日本人部分集団		本剤 0.04/0.16 mg/kg 群 (3 例)	本剤 0.08/0.16 mg/kg 群 (3 例)	本剤 0.16 mg/kg 継続群 (3 例)	ノルディトロピン群 (3 例)
年間 成長速度 (cm/年)	投与 52 週時	6.1±0.7 (3 例)	9.5±0.6 (3 例)	10.5±1.7 (3 例)	8.8±1.4 (3 例)
	投与 2 年時	9.5±0.4 (3 例)	10.1±0.5 (3 例)	7.6±0.4 (3 例)	7.0, 7.0 (2 例)
	投与 3 年時	8.4±0.8 (3 例)	8.0±1.5 (3 例)	7.8±1.2 (3 例)	5.2, 6.9 (2 例)
年間 成長速度 SD スコア	ベースライン	-2.08±1.42 (3 例)	-1.60±0.19 (3 例)	-3.32±2.21 (3 例)	-2.08±0.41 (3 例)
	投与 52 週時	-0.69±1.02 (3 例)	3.79±0.92 (3 例)	3.94±1.76 (3 例)	3.04±1.54 (3 例)
	投与 52 週時の変化量	1.39±1.02 (3 例)	5.39±1.11 (3 例)	7.26±2.76 (3 例)	5.12±1.21 (3 例)
	投与 2 年時	3.70±0.61 (3 例)	4.59±0.42 (3 例)	1.50±0.51 (3 例)	1.00, 1.14 (2 例)
	投与 3 年時	2.64±0.88 (3 例)	2.54±1.54 (3 例)	1.15±0.85 (3 例)	-0.47, 0.81 (2 例)
	投与 3 年時の変化量	4.73±2.09 (3 例)	4.14±1.56 (3 例)	4.47±2.89 (3 例)	1.74, 2.42 (2 例)
身長 SD スコア	ベースライン	-3.18±0.63 (3 例)	-2.83±0.23 (3 例)	-3.12±1.08 (3 例)	-3.33±0.41 (3 例)
	投与 52 週時	-3.03±0.70 (3 例)	-1.99±0.19 (3 例)	-1.91±0.71 (3 例)	-2.59±0.02 (3 例)
	投与 52 週時の変化量	0.15±0.11 (3 例)	0.83±0.10 (3 例)	1.21±0.46 (3 例)	0.74±0.41 (3 例)
	投与 2 年時	-2.22±0.76 (3 例)	-1.12±0.07 (3 例)	-1.49±0.61 (3 例)	-2.29, -2.25 (2 例)
	投与 3 年時	-1.70±0.57 (3 例)	-0.72±0.28 (3 例)	-1.18±0.47 (3 例)	-2.12, -2.09 (2 例)
	投与 3 年時の変化量	1.47±0.12 (3 例)	2.10±0.44 (3 例)	1.94±0.61 (3 例)	1.09, 1.69 (2 例)
IGF-I SD スコア	ベースライン	-1.66, -0.85 (2 例)	-2.43±0.40 (3 例)	-1.77±0.65 (3 例)	-1.69±0.17 (3 例)
	投与 52 週時	-0.56±1.02 (3 例)	-0.27±0.45 (3 例)	1.11±0.95 (3 例)	-1.12±1.72 (3 例)
	投与 52 週時の変化量	0.83±1.24 (3 例)	2.16±0.06 (3 例)	2.88±0.71 (3 例)	0.57±1.65 (3 例)
	投与 2 年時	1.56±0.86 (3 例)	1.33±0.42 (3 例)	1.35±0.81 (3 例)	0.25, 1.02 (2 例)
	投与 3 年時	1.77±0.54 (3 例)	1.86±0.81 (3 例)	1.07±0.67 (3 例)	0.52, 0.57 (2 例)
	投与 3 年時の変化量	3.16±0.36 (3 例)	4.29±1.21 (3 例)	2.84±0.38 (3 例)	2.02, 2.39 (2 例)
骨年齢 /暦年齢比	ベースライン	0.527±0.068 (3 例)	0.755±0.175 (3 例)	0.611±0.212 (3 例)	0.398±0.017 (3 例)
	投与 52 週時	0.490±0.030 (3 例)	0.637±0.094 (3 例)	0.627±0.137 (3 例)	0.402±0.039 (3 例)
	投与 52 週時の変化量	-0.038±0.092 (3 例)	-0.118±0.095 (3 例)	0.016±0.076 (3 例)	0.004±0.053 (3 例)
	投与 2 年時	0.544±0.124 (3 例)	0.764±0.116 (3 例)	0.806±0.056 (3 例)	0.34, 0.42 (2 例)
	投与 3 年時	0.755±0.079 (3 例)	0.929±0.107 (3 例)	0.806±0.245 (3 例)	0.39, 0.64 (2 例)
	投与 3 年時の変化量	0.227±0.125 (3 例)	0.175±0.114 (3 例)	0.195±0.172 (3 例)	0.00, 0.22 (2 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合には個々の値
変化量: ベースラインからの変化量

長期安全性延長期間における主な評価項目の結果は、表 11 のとおりであった。コホート II 及び III の被験者における年間成長速度 (cm/年) について、コホート II の 1 例 (■歳 (日本人)、hGH 製剤で既治療) は、投与 52 週時で 9.2、コホート III の hGH 製剤で未治療の 2 例 (1■歳及び 1■歳) は、ベースラインで 2.8 及び 7.8、投与 26 週時で 8.1 及び 8.0、hGH 製剤で既治療の 7 例 (10 歳~16 歳) のうち、投与 26 週時の結果が得られた 3 例 (1■歳 (日本人)、1■歳及び 1■歳) は、ベースラインで 5.6、7.9 及び 4.8、投与 26 週時で 6.5、7.3 及び 5.7 であった。

表 11 主な副次評価項目の結果 (4172 試験 (長期安全性延長期間) : FAS)

評価項目		全集団		日本人部分集団	
		全本剤継続群 (43 例)	ノルディトロピン /本剤群 (14 例)	全本剤継続群 (9 例)	ノルディトロピン /本剤群 (3 例)
年間成長速度 (cm/年)	投与 3 年時	8.3±1.7 (40 例)	7.6±2.0 (11 例)	8.1±1.1 (9 例)	5.2, 6.9 (2 例)
	投与 4 年時	7.4±1.6 (38 例)	6.6±1.6 (11 例)	7.1±1.3 (9 例)	5.5, 7.9 (2 例)
年間 成長速度	投与 3 年時	2.53±1.62 (40 例)	2.05±2.36 (11 例)	2.11±1.22 (9 例)	-0.47, 0.81 (2 例)
	投与 4 年時	1.55±1.70 (38 例)	0.88±1.61 (11 例)	1.06±0.94 (9 例)	-0.56, 2.34 (2 例)
SD スコア	投与 4 年時の変化量	4.02±2.85 (38 例)	4.09±3.17 (11 例)	3.39±1.83 (9 例)	1.05, 4.55 (2 例)
身長 SD スコア	投与 3 年時	-1.37±1.24 (40 例)	-1.42±1.18 (11 例)	-1.20±0.58 (9 例)	-2.12, -2.09 (2 例)
	投与 4 年時	-1.06±1.23 (38 例)	-1.24±1.20 (11 例)	-0.98±0.55 (9 例)	-2.12, -1.54 (2 例)
	投与 4 年時の変化量	2.85±1.25 (38 例)	2.28±0.97 (11 例)	2.06±0.52 (9 例)	1.67, 1.68 (2 例)
IGF-I SD スコア	投与 3 年時	1.22±1.14 (40 例)	1.30±0.94 (11 例)	1.57±0.70 (9 例)	0.52, 0.57 (2 例)
	投与 4 年時	1.29±1.23 (37 例)	0.94±1.60 (11 例)	1.43±0.98 (9 例)	0.77, 2.17 (2 例)
	投与 4 年時の変化量	3.61±1.42 (37 例)	3.05±1.96 (11 例)	3.29±1.30 (9 例)	2.60, 3.67 (2 例)
骨年齢 /暦年齢比	投与 3 年時	0.866±0.219 (41 例)	0.694±0.223 (11 例)	0.830±0.160 (9 例)	0.39, 0.64 (2 例)
	投与 4 年時	0.881±0.194 (36 例)	0.767±0.116 (10 例)	0.855±0.117 (9 例)	0.58, 0.67 (2 例)
	投与 4 年時の変化量	0.316±0.166 (36 例)	0.214±0.129 (10 例)	0.224±0.187 (9 例)	0.19, 0.26 (2 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)、2 例以下の場合には個々の値
変化量: ベースラインからの変化量

安全性について、主要+延長期間（投与 52 週間）において、全集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 12 のとおりであった。日本人部分集団において有害事象は、本剤 0.04 mg/kg 群で 3/3 例、本剤 0.08 mg/kg 群で 2/3 例、本剤 0.16 mg/kg 群で 3/3 例、ノルディトロピン群で 3/3 例に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（本剤 0.04 mg/kg 群 0/3 例、本剤 0.08 mg/kg 群 1/3 例、本剤 0.16 mg/kg 群 2/3 例、ノルディトロピン群 2/3 例）、発熱（本剤 0.04 mg/kg 群 2/3 例、本剤 0.08 mg/kg 群 0/3 例、本剤 0.16 mg/kg 群 0/3 例、ノルディトロピン群 0/3 例）であった。副作用は認められなかった。

表 12 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4172 試験（主要+延長期間）、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤 0.04 mg/kg 群 (16 例)		本剤 0.08 mg/kg 群 (15 例)		本剤 0.16 mg/kg 群 (14 例)		ノルディトロピン群 (14 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	68.8 (11)	12.5 (2)	73.3 (11)	6.7 (1)	92.9 (13)	14.3 (2)	92.9 (13)	7.1 (1)
上咽頭炎	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	21.4 (3)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
扁桃炎	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
貧血	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
血液学的検査異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
上気道感染	6.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
中耳炎	6.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	6.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	37.5 (6)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭部損傷	12.5 (2)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
喘息	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
脂肪組織萎縮症	12.5 (2)	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 23.0

主要+延長+安全性延長期間（投与3年間）において、全集団のいずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表13のとおりであった。日本人部分集団において有害事象はすべての被験者（各群3例）で認められ、副作用は、本剤0.04/0.16 mg/kg群の1例（血中リン増加）及びノルディトロピン群の1例（皮下出血）に認められた。

表13 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
（4172試験（主要+延長+安全性延長期間）、全集団：安全性解析対象集団）

事象名	本剤0.04/0.16 mg/kg 群 (16例)		本剤0.08/0.16 mg/kg 群 (15例)		本剤0.16 mg/kg 継続群 (14例)		ノルディトロピン群 (14例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.0 (12)	18.8 (3)	93.3 (14)	26.7 (4)	100 (14)	21.4 (3)	100 (14)	28.6 (4)
アレルギー性鼻炎	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	28.6 (4)	0 (0)	21.4 (3)	0 (0)
発熱	50.0 (8)	0 (0)	40.0 (6)	0 (0)	28.6 (4)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
上咽頭炎	12.5 (2)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	21.4 (3)	0 (0)	21.4 (3)	0 (0)
嘔吐	6.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	21.4 (3)	7.1 (1)	7.1 (1)	7.1 (1)
咳嗽	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
インフルエンザ	18.8 (3)	0 (0)	26.7 (4)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	21.4 (3)	0 (0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	6.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
扁桃炎	12.5 (2)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚裂傷	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
貧血	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
血液学的検査異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中耳炎	6.3 (1)	0 (0)	20.0 (3)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
気道感染	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	21.4 (3)	0 (0)
上気道感染	6.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
気管支炎	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	12.5 (2)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)	14.3 (2)	7.1 (1)
喘息	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭部損傷	12.5 (2)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	7.1 (1)	0 (0)
脂肪組織萎縮症	12.5 (2)	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
グルココルチコイド 欠乏症	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 23.0

主要+延長+安全性延長+長期安全性延長期間（投与4年間）において、全集団のいずれかの投与群で10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表14のとおりであった。日本人部分集団において有害事象はすべての被験者（11例）で認められ、長期安全性延長期間で新たに副作用を発現した被験者は認められなかった。また、コホートII及びIIIにおける有害事象の発現状況について、有害事象はコホートIIでは1/1例（上気道感染/中耳炎（日本人））、コホートIIIではhGH製剤未治療例で1/2例（心電図QT延長）、hGH製剤既治療例で1/7例（季節性アレルギー/頭痛）に認められ、いずれの事象も非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 14 いずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4172 試験 (主要+延長+安全性延長+長期安全性延長期間)、全集団:安全性解析対象集団)

事象名	全本剤継続群 ^{a)} (45 例)		ノルディトロピン/本剤群 ^{b)} (11 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	93.3 (42)	26.7 (12)	72.7 (8)	9.1 (1)
発熱	40.0 (18)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
インフルエンザ	20.0 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	15.6 (7)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)
胃腸炎	15.6 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	13.3 (6)	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)
中耳炎	13.3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	13.3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	11.1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
扁桃炎	11.1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	11.1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

a) 主要期間における本剤 0.04 mg/kg 群、本剤 0.08 mg/kg 群及び本剤 0.16 mg/kg 群の
投与 4 年までのデータ

b) 本剤 0.16 mg/kg に切替え後のデータのみ

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間において本剤 0.16 mg/kg 群 1 例 (全身性浮腫/嘔吐)、本剤 0.08 mg/kg 群 1 例 (下垂体機能低下症) に認められ、全身性浮腫及び嘔吐は副作用と判断された。延長期間においては、本剤 0.16 mg/kg 1 例 (扁桃炎)、ノルディトロピン群 1 例 (RS ウイルス気管支炎/ネフローゼ症候群 (日本人))、安全性延長期間において本剤 0.04/0.16 mg/kg 群 1 例 (アナフィラキシー反応 (日本人))、本剤 0.08/0.16 mg/kg 群 1 例 (胃腸炎)、本剤 0.16 mg/kg 継続群 1 例 (アナフィラキシーショック (日本人))、ノルディトロピン群 1 例 (アデノイド切除) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。長期安全性延長期間において重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、主要期間においてノルディトロピン群 1 例 (薬物過敏症)、延長期間においてノルディトロピン群 1 例 (ネフローゼ症候群 (日本人)) に認められ、薬物過敏症は副作用と判断された。本剤群では認められなかった。

抗薬物抗体について、全投与期間中に 1 回以上陽性であった被験者は、全本剤継続群で 10/45 例、ノルディトロピン/本剤群で 1/14 例 (ノルディトロピン投与時) であった。コホート II 及び III において陽性例は認められなかった。中和抗体陽性例は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1-4 及び 5 : 4263 試験 <2019 年 5 月~継続中 (2022 年 12 月 22 日データカットオフ) >)

日本人を含む小児 GHD 患者¹⁰⁾ (目標被験者数 192 例¹¹⁾: 本剤群 128 例、ノルディトロピン群 64 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

¹⁰⁾ 日本、米国、英国、オーストリア、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、ラトビア、ポーランド、ロシア、セルビア、スロベニア、ウクライナ、スペイン、スイス、韓国、タイ

¹¹⁾ 主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤群とノルディトロピン群の群間差を 0 cm/年、標準偏差を 3.5 cm/年と仮定し、投与 52 週時のデータが得られない被験者の割合を 5%と想定して、有意水準片側 2.5%のもとでの 2 標本 t 検定、本剤群とノルディトロピン群の割付比を 2 : 1、非劣性マージンを -1.8 cm/年とした非劣性検定を実施する場合、検出力を 90%としたときに必要な症例数は 192 例 (本剤群 128 例、ノルディトロピン群 64 例) と算出された。

本試験は、スクリーニング期間（2週間）、主要期間（52週間）、延長期間（3年間）及び後観察期間（30日間）から構成された。データカットオフ時点では、延長期間の1年時（投与2年間）までのデータが含まれた。

主な選択基準は、①～⑤の基準を満たす hGH 製剤で未治療の 2.5 歳以上 11.0 歳未満（男児）又は 2.5 歳以上 10.0 歳未満（女児）の二次性徴発来前¹²⁾の GHD 患者とされた（①2 種類の GH 分泌刺激試験により GHD と診断¹²⁾、②骨年齢が暦年齢未満、③スクリーニング時の身長 SD スコアが -2.0 未満、④スクリーニングの 6～18 カ月前の期間から算出された年間成長速度が同性・同年齢の 25 パーセンタイル未満、⑤スクリーニング時の平均 IGF-I SD スコアが -1.0 未満）。

用法・用量は、主要期間では、本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、又はノルディトロピン 0.034 mg/kg を 1 日 1 回、大腿部、臀部、上腕又は腹部に 52 週間皮下投与（自己投与）とされた。延長期間では、本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、皮下投与とされた。なお、試験期間を通して、副作用が発現した場合は治験責任医師の判断により 1 回投与量を 25% 減量することが可能とされ、2 回の来院で連続して IGF-I SD スコアが 2.5 を超えた場合は 1 回投与量を 25% 減量することとされた。

無作為割付けされた 200 例¹³⁾（本剤群 132 例（うち日本人 19 例）、ノルディトロピン群 68 例（うち日本人 11 例））全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。また、200 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。主要期間で治験薬の投与を完了した 199 例（本剤継続群 131 例（うち日本人 19 例）、ノルディトロピン/本剤群 68 例（うち日本人 11 例））が延長期間に移行した。治験中止例は、主要期間では認められず、延長期間では 5 例であり、その内訳は、本剤継続群 4 例（その他 2 例、追跡不能、被験者による中止、各 1 例）、ノルディトロピン/本剤群 1 例（治験担当医師の判断）であった。

有効性について、主要評価項目である主要期間（投与 52 週時）の年間成長速度は表 15 のとおりであり、全集団の群間差の 95% 信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージンである -1.8 cm/年¹⁴⁾を上回ったことから、本剤群のノルディトロピン群に対する非劣性が示された。

表 15 投与 52 週時の年間成長速度（4263 試験（主要期間）：FAS）

評価項目	全集団		日本人部分集団	
	本剤群 (132 例)	ノルディトロピン群 (68 例)	本剤群 (19 例)	ノルディトロピン群 (11 例)
年間成長速度 (cm/年)	11.2±2.5 (132 例)	11.8±2.9 (68 例)	10.3±2.0 (19 例)	9.8±2.6 (11 例)
群間差 ^{a)} [95% 信頼区間]	-0.5 [-1.1, 0.2]		0.3 [-0.9, 1.5]	

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 投与群、性別、年齢（6 歳未満、6 歳以上）、地域、GH 頂値（7 ng/mL 未満、7 ng/mL 以上）、性別と年齢と地域の交互作用及びベースライン時の身長を説明変数とした共分散分析により算出された。

¹²⁾ GH 分泌刺激試験での GH 頂値（WHO 標準品）が 10.0 ng/mL 以下とされ、GHD に加えて 2 つ以上の下垂体ホルモン欠乏症を有する場合は、1 種類の GH 分泌刺激試験での判断が許容された。ただし、日本では、GH 頂値（リコンビナント GH）が 6 ng/mL 以下とされ、頭蓋内器質性疾患又は症候性低血糖がある場合には 1 種類の GH 分泌刺激試験での判断が許容された。

¹³⁾ 本剤群及びノルディトロピン群に 2 : 1 の比率で割り付けられた。

¹⁴⁾ ソマトロピン製剤に関する小児 GHD 患者を対象としたプラセボ対照試験の結果がないため、骨端線閉鎖を伴わない SGA 性低身長症患者を対象とした試験結果等に基づき、非劣性マージンが設定された。SGA 性低身長症患者を対象とした当該試験においては、無治療群と比較したノルディトロピン 0.033 mg/kg/日群の投与 1 年後の身長増加が 3.3 cm であったこと等から、小児 GHD 患者におけるプラセボと比較したノルディトロピン投与 1 年後の年間成長速度の近似値は 3.3 cm/年とし、非劣性マージンを -1.8 cm/年とした非劣性が示されることで、本剤投与 1 年後に少なくとも 1.5 cm の身長の改善を担保できるとされた。なお、小児 GHD 患者における他の hGH 製剤の第 III 相試験の非劣性マージンとして -1.8～-2.0 cm/年が用いられている。

主要期間における主な副次評価項目の結果は、表 16 のとおりであった。

表 16 投与 52 週時の主な副次評価項目の結果 (4263 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目		全集団		日本人部分集団	
		本剤群 (132 例)	ノルディトロピン群 (68 例)	本剤群 (19 例)	ノルディトロピン群 (11 例)
年間成長速度 SD スコア	ベースライン	-2.35±1.51 (132 例)	-2.52±1.55 (68 例)	-1.81±0.84 (19 例)	-1.98±1.44 (11 例)
	投与 52 週時	5.61±2.85 (132 例)	6.45±3.51 (68 例)	4.45±1.88 (19 例)	4.34±2.14 (11 例)
	投与 52 週時の変化量	7.97±3.36 (132 例)	8.97±4.38 (68 例)	6.27±2.27 (19 例)	6.32±3.01 (11 例)
身長 SD スコア	ベースライン	-2.99±1.02 (132 例)	-3.47±1.52 (68 例)	-2.94±0.47 (19 例)	-3.29±0.71 (11 例)
	投与 52 週時	-1.78±0.95 (132 例)	-2.09±1.12 (68 例)	-1.87±0.53 (19 例)	-2.25±0.68 (11 例)
	投与 52 週時の変化量	1.21±0.54 (132 例)	1.37±0.69 (68 例)	1.07±0.44 (19 例)	1.04±0.60 (11 例)
IGF-I SD スコア	ベースライン	-2.03±0.97 (132 例)	-2.33±1.03 (68 例)	-1.43±0.66 (19 例)	-1.68±0.62 (11 例)
	投与 52 週時	0.28±1.28 (132 例)	0.10±1.09 (67 例)	0.54±1.07 (19 例)	0.25±1.18 (11 例)
	投与 52 週時の変化量	2.32±1.27 (132 例)	2.41±1.09 (67 例)	1.98±0.93 (19 例)	1.93±1.45 (11 例)
骨年齢/暦年齢比	ベースライン	0.65±0.14 (132 例)	0.65±0.15 (68 例)	0.72±0.13 (19 例)	0.65±0.09 (11 例)
	投与 52 週時	0.71±0.15 (131 例)	0.73±0.15 (68 例)	0.76±0.10 (19 例)	0.75±0.09 (11 例)
	投与 52 週時の変化量	0.06±0.12 (131 例)	0.08±0.11 (68 例)	0.04±0.13 (19 例)	0.10±0.07 (11 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

延長期間における主な評価項目の結果は、表 17 のとおりであった。また、延長期間までの身長 SD スコアの推移は、図 4 のとおりであった。

表 17 主な副次評価項目の結果 (4263 試験 (主要+延長期間) : FAS)

評価項目		全集団		日本人部分集団	
		本剤継続群 (132 例)	ノルディトロピン /本剤群 (68 例)	本剤継続群 (19 例)	ノルディトロピン /本剤群 (11 例)
年間成長速度 (cm/年)	投与 52 週時	11.2±2.5 (132 例)	11.8±2.9 (68 例)	10.3±2.0 (19 例)	9.8±2.6 (11 例)
	投与 104 週時	8.4±1.5 (127 例)	8.7±1.8 (67 例)	7.4±0.9 (19 例)	7.9±1.1 (11 例)
年間成長速度 SD スコア	投与 52 週時	5.61±2.85 (132 例)	6.45±3.51 (68 例)	4.45±1.88 (19 例)	4.34±2.14 (11 例)
	投与 104 週時	2.86±1.90 (127 例)	3.13±2.13 (67 例)	1.51±0.96 (19 例)	2.36±0.97 (11 例)
	投与 104 週時の変化量	5.21±2.58 (127 例)	5.62±3.15 (67 例)	3.32±1.23 (19 例)	4.34±1.90 (11 例)
身長 SD スコア	投与 52 週時	-1.78±0.95 (132 例)	-2.09±1.12 (68 例)	-1.87±0.53 (19 例)	-2.25±0.68 (11 例)
	投与 104 週時	-1.23±0.91 (127 例)	-1.47±0.94 (67 例)	-1.55±0.58 (19 例)	-1.75±0.59 (11 例)
	投与 104 週時の変化量	1.75±0.72 (127 例)	1.97±0.98 (67 例)	1.39±0.47 (19 例)	1.54±0.68 (11 例)
IGF-I SD スコア	投与 52 週時	0.28±1.28 (132 例)	0.10±1.09 (67 例)	0.54±1.07 (19 例)	0.25±1.18 (11 例)
	投与 104 週時	-0.27±1.06 (127 例)	-0.25±1.25 (66 例)	-0.06±0.56 (19 例)	0.14±0.95 (11 例)
	投与 104 週時の変化量	1.78±0.98 (127 例)	2.05±1.33 (66 例)	1.37±0.46 (19 例)	1.82±0.86 (11 例)
骨年齢/暦年齢 比	投与 52 週時	0.71±0.15 (131 例)	0.73±0.15 (68 例)	0.76±0.10 (19 例)	0.75±0.09 (11 例)
	投与 104 週時	0.78±0.15 (126 例)	0.79±0.16 (66 例)	0.80±0.11 (19 例)	0.80±0.16 (11 例)
	投与 104 週時の変化量	0.13±0.16 (126 例)	0.13±0.13 (66 例)	0.08±0.16 (19 例)	0.15±0.16 (11 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

変化量：ベースラインからの変化量

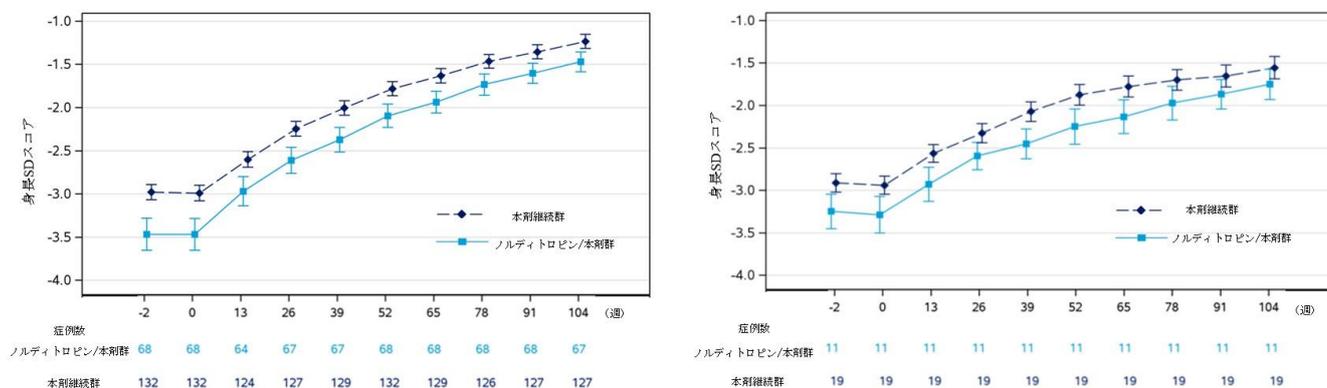


図 4 身長 SD スコアの推移 (左図：全集団、右図：日本人部分集団) (平均値±標準誤差、4263 試験 (主要+延長期間) : FAS)

安全性について、主要期間において、全集団のいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 18 のとおりであった。日本人部分集団において、有害事象の発現割合は、

本剤群で 63.2% (12/19 例)、ノルディトロピン群で 72.7% (8/11 例) であり、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎(本剤群 36.8% (7/19 例)、ノルディトロピン群 27.3% (3/11 例))、上気道の炎症及び亀頭包皮炎(いずれも本剤群 10.5% (2/19 例))であった。副作用は、ノルディトロピン群 1 例(蕁麻疹)に認められた。

表 18 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4263 試験 (主要期間)、全集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (132 例)		ノルディトロピン群 (68 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	71.2 (94)	20.5 (27)	60.3 (41)	16.2 (11)
頭痛	12.1 (16)	3.8 (5)	8.8 (6)	8.8 (6)
上咽頭炎	11.4 (15)	0 (0)	10.3 (7)	0 (0)
四肢痛	9.1 (12)	2.3 (3)	2.9 (2)	1.5 (1)
発熱	7.6 (10)	0.8 (1)	10.3 (7)	0 (0)
嘔吐	4.5 (6)	1.5 (2)	5.9 (4)	2.9 (2)
咳嗽	4.5 (6)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)
鼻炎	3.8 (5)	0 (0)	4.4 (3)	0 (0)
気管支炎	3.0 (4)	0 (0)	7.4 (5)	0 (0)
気道感染	3.0 (4)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)
便秘	3.0 (4)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)
甲状腺機能低下症	3.0 (4)	0.8 (1)	1.5 (1)	0 (0)
COVID-19	2.3 (3)	0 (0)	4.4 (3)	0 (0)
伝染性軟属腫	1.5 (2)	0 (0)	4.4 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.1

延長期間において、全集団のいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 19 のとおりであった。日本人部分集団において、有害事象の発現割合は、本剤継続群で 73.7% (14/19 例)、ノルディトロピン/本剤群で 72.7% (8/11 例) であり、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎(本剤継続群 36.8% (7/19 例)、ノルディトロピン/本剤群 9.1% (1/11 例))、発熱(本剤継続群 10.5% (2/19 例)、ノルディトロピン/本剤群 9.1% (1/11 例))、季節性アレルギー(本剤継続群 10.5% (2/19 例)、ノルディトロピン/本剤群 9.1% (1/11 例))であった。副作用は、ノルディトロピン/本剤群 1 例(腫脹)に認められた。

表 19 いずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(4263 試験 (延長期間)、全集団:安全性解析対象集団)

事象名	本剤継続群 (131 例)		ノルディトロピン/本剤群 (68 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	62.6 (82)	8.4 (11)	57.4 (39)	14.7 (10)
上咽頭炎	8.4 (11)	0 (0)	7.4 (5)	0 (0)
COVID-19	4.6 (6)	0 (0)	7.4 (5)	0 (0)
気管支炎	3.8 (5)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)
インフルエンザ	3.8 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	3.8 (5)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)
嘔吐	3.8 (5)	1.5 (2)	1.5 (1)	0 (0)
四肢痛	3.8 (5)	2.3 (3)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	3.8 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	3.1 (4)	0 (0)	4.4 (3)	0 (0)
下痢	3.1 (4)	0 (0)	2.9 (2)	0 (0)
注意欠如・多動性障害	3.1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	2.3 (3)	0 (0)	4.4 (3)	2.9 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver 25.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間において、本剤群で 4.5% (6/132 例:嘔吐/脱水、喘息、頭痛、臍ヘルニア、中耳炎/アデノイド肥大、停留精巣、各 1 例)、ノルディトロピン群で 2.9% (2/68 例:胃腸炎/急性副腎皮質機能不全、COVID-19、各 1 例)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。延長期間において、本剤継続群で 2.3% (3/132 例：気管支炎、COVID-19/胃腸炎、インフルエンザ、各 1 例) 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。ノルディトロピン/本剤群では認められなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

抗薬物抗体について、1 回以上陽性であった被験者の割合は、主要期間の本剤群で 15.2% (20/132 例)、ノルディトロピン群で 10.3% (7/68 例)、延長期間の本剤継続群で 6.8% (9/132 例)、ノルディトロピン/本剤群で 7.4% (5/68 例) であった。中和抗体陽性例は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。hGH 製剤で未治療の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (4172 試験) において、投与 26 週時及び投与 52 週時のいずれにおいても、年間成長速度、年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアが用量依存的に改善する傾向が認められた (表 8、表 9 及び表 10)。また、hGH 製剤で未治療の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4263 試験) において、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤群のノルディトロピン群に対する非劣性が示された (表 15)。副次評価項目について、ベースラインから投与 52 週時までの年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア及び骨年齢/暦年齢比の変化量は、本剤群とノルディトロピン群で同程度であった (表 16)。4172 試験及び 4263 試験のノルディトロピン群の用量 (0.034 mg/kg/日) は欧米の承認用量に基づくものであり、本邦における承認用量を超える用量であるものの、国際的なコンセンサスガイドライン (J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3) において、小児 GHD における hGH 製剤の用量は通常 0.025~0.050 mg/kg/日とされていること等を踏まえると、国際共同試験に用いる用量としては許容可能と考えた。なお、ノルディトロピンの国内製造販売後調査 (1874 例) における投与量の中央値 [10 パーセンタイル値, 90 パーセンタイル値] は、0.028 (0.025, 0.033) mg/kg/日であった。

長期投与時の有効性について、4263 試験において本剤投与により投与 104 週時まで、成長に関する項目 (年間成長速度、年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢/暦年齢比) 及び IGF-I SD スコアの改善傾向は維持され、本剤継続群とノルディトロピン/本剤群の間で成長に関する項目及び IGF-I SD スコアの改善の程度に大きな違いは認められなかった (表 17)。4172 試験においても、本剤投与により投与 4 年時まで成長に関する項目及び IGF-I SD スコアの改善傾向は維持され、投与 3 年時に本剤に切り替えたノルディトロピン/本剤群の投与 4 年時までの成長に関する項目及び IGF-I SD スコアの改善の程度は、全本剤継続群と大きな違いは認められなかった (表 11)。4263 試験及び 4172 試験のいずれにおいても、大部分の被験者で骨年齢/暦年齢比は 1 を上回らず、骨年齢に関連する有害事象は認められなかった。なお、いずれの試験においてもデータカットオフ時点で最終身長に達した被験者はいなかった。

日本人部分集団における有効性に関しては、以下のように検討した。小児 GHD に関する外因的要因について、国内外のガイドラインにおける診断基準について、国内外ともに低身長と GH 分泌不全によって診断し、GH 分泌刺激試験に用いる標準品の違いから GH 分泌不全と判定するカットオフ値に違いがあるものの、実質的には概ね共通のカットオフ値が用いられている。治療は GH 補充療法が行われ、治療目標は小児期における身長の正常化及び最終身長の正常化である (日内泌会誌 2019; 95: 31-4, J Clin

Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3)。内因的要因について、GH 分泌不全は GH 単独欠損又は他の下垂体ホルモン分泌不全を含む複合欠損により発症し、病態に民族差があるとの報告はない。本剤の薬物動態及び薬力学について、日本人と外国人で臨床的に問題となる違いは認められなかった（「6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学の比較について」の項を参照）。

4263 試験及び 4172 試験におけるベースラインの被験者背景は、表 20 及び表 21 のとおりであった。4263 試験では日本人部分集団と全集団との間で大きな違いはなかった。4172 試験の日本人部分集団では全集団と比較して全本剤群における 6 歳未満及び男性の被験者の割合が高かったが、日本人部分集団の被験者数は限られていることを考慮すると、日本人部分集団と全集団で被験者背景に明らかな違いはないと考えた。

表 20 ベースラインの被験者背景 (4263 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全集団			
	本剤群 (19 例)	ノルディトロピン群 (11 例)	本剤群 (132 例)	ノルディトロピン群 (68 例)		
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	5.8±2.6	5.9±2.2	6.4±2.2	6.4±2.4	
	6 歳未満 ^{a)}	63.2 (12)	54.5 (6)	48.5 (64)	48.5 (33)	
	6 歳以上 ^{a)}	36.8 (7)	45.5 (5)	51.5 (68)	51.5 (35)	
性別 ^{a)}	男性	68.4 (13)	63.6 (7)	75.0 (99)	73.5 (50)	
	女性	31.6 (6)	36.4 (4)	25.0 (33)	26.5 (18)	
原因 ^{a)}	特発性	84.2 (16)	100.0 (11)	87.1 (115)	89.7 (61)	
	器質性	15.8 (3)	0 (0)	12.9 (17)	10.3 (7)	
体重 (kg)	15.9±5.2		15.1±3.9		16.7±4.6	16.0±5.0
身長 (cm)	99.1±13.9		98.8±14.4		102.3±12.5	100.2±15.0

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

表 21 ベースラインの被験者背景 (4172 試験 : FAS)

項目	日本人部分集団		全集団			
	全本剤群 (9 例)	ノルディトロピン群 (3 例)	全本剤群 (43 例)	ノルディトロピン群 (14 例)		
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	4.6±2.1	5.1±1.3	5.9±1.9	5.9±2.0	
	6 歳未満 ^{a)}	88.9 (8)	66.7 (2)	55.8 (24)	50.0 (7)	
	6 歳以上 ^{a)}	11.1 (1)	33.3 (1)	44.2 (19)	50.0 (7)	
性別 ^{a)}	男性	88.9 (8)	100 (3)	58.1 (25)	64.3 (9)	
	女性	11.1 (1)	0 (0)	41.9 (18)	35.7 (5)	
原因 ^{a)}	特発性	77.8 (7)	100 (3)	95.3 (41)	85.7 (12)	
	器質性	22.2 (2)	0 (0)	4.7 (2)	14.3 (2)	
体重 (kg)	13.9±4.6		14.0±1.0		14.4±4.3	15.5±5.0
身長 (cm)	93.2±12.8		94.4±7.9		96.8±13.7	98.3±13.8

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

4263 試験の主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度は、日本人部分集団と全集団で同程度であった (表 15)。また、その他の成長に関する項目においても、改善の程度は日本人部分集団と全集団で同程度であった (表 16)。4172 試験における成長に関する項目の用量依存的に改善する傾向は、日本人部分集団でも全集団と同様であった (表 8、表 9 及び表 10)。

4263 試験の主要期間における性別及び年齢別の有効性の結果は表 22 及び表 23 のとおりであり、各成長に関する項目について、各部分集団間で大きな違いは認められず、本剤群とノルディトロピン群の間でも部分集団間の傾向に違いはみられなかった。4172 試験の長期安全性延長期間では、2.5 歳未満 (コホート II) 及び 10.0 歳超 17.0 歳以下 (男児) 又は 9.0 歳超 17.0 歳以下 (女児) (コホート III) の GHD 患者が組入れ可能とされ、hGH 製剤で未治療の被験者では年間成長速度の改善がみられ、hGH 製剤で既治療の被験者では年間成長速度が維持された。

表 22 男女別の投与 52 週時の年間成長速度並びにベースラインから投与 52 週時までの身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量
(4263 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目		日本人部分集団		全集団	
		本剤群	ノルディトロピン群	本剤群	ノルディトロピン群
年間成長速度 (cm/年)	男性	10.0±1.6 (13 例)	9.2±1.8 (7 例)	11.0±2.1 (99 例)	11.5±2.8 (50 例)
	女性	11.0±2.8 (6 例)	11.0±3.6 (4 例)	11.6±3.4 (33 例)	12.7±3.2 (18 例)
身長 SD スコアの 変化量	男性	1.00±0.33 (13 例)	0.85±0.34 (7 例)	1.16±0.43 (99 例)	1.26±0.58 (50 例)
	女性	1.21±0.64 (6 例)	1.36±0.87 (4 例)	1.37±0.77 (33 例)	1.68±0.87 (18 例)
IGF-I SD スコアの 変化量	男性	2.14±0.54 (13 例)	1.94±0.94 (7 例)	2.36±1.22 (99 例)	2.20±0.86 (49 例)
	女性	1.63±1.48 (6 例)	1.93±2.29 (4 例)	2.21±1.40 (33 例)	2.96±1.45 (18 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

表 23 年齢別の投与 52 週時の年間成長速度並びにベースラインから投与 52 週時までの身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量
(4263 試験 (主要期間) : FAS)

評価項目		日本人部分集団		全集団	
		本剤群	ノルディトロピン群	本剤群	ノルディトロピン群
年間成長速度 (cm/年)	6 歳未満	11.4±1.6 (12 例)	11.4±2.2 (6 例)	12.1±2.6 (64 例)	12.7±2.6 (33 例)
	6 歳以上	8.5±1.0 (7 例)	7.9±1.4 (5 例)	10.3±2.1 (68 例)	11.0±3.1 (35 例)
身長 SD スコアの 変化量	6 歳未満	1.30±0.39 (12 例)	1.39±0.59 (6 例)	1.41±0.59 (64 例)	1.61±0.64 (33 例)
	6 歳以上	0.67±0.18 (7 例)	0.62±0.25 (5 例)	1.02±0.42 (68 例)	1.15±0.66 (35 例)
IGF-I SD スコアの 変化量	6 歳未満	2.13±0.92 (12 例)	2.80±0.67 (6 例)	2.48±1.25 (64 例)	2.55±0.81 (33 例)
	6 歳以上	1.73±0.96 (7 例)	0.90±1.50 (5 例)	2.17±1.27 (68 例)	2.27±1.30 (34 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

機構は、以下のように考える。4263 試験において、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤群のノルディトロピン群に対する非劣性が示され、身長 SD スコア等の副次評価項目についても、本剤群とノルディトロピン群で同程度の改善傾向が認められた。また、4263 試験の延長期間及び 4172 試験 (投与 4 年間) において、本剤が継続投与された期間中、成長に関する項目に対する改善傾向は維持されていた。日本人における有効性について、外因性及び内因性の要因に関する差異を検討したところ、小児 GHD の診断及び治療方法に本邦と国際共同試験に参加した他の国・地域で大きな違いはなく、本剤の薬物動態及び薬力学に日本人と外国人で顕著な違いは認められなかった。また、4263 試験及び 4172 試験で日本人部分集団と全集団における年間成長速度等の成長に関する項目の改善傾向は、同程度であった。以上の結果等から、日本人小児 GHD 患者における本剤の有効性は示されている。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。hGH 製剤で未治療の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (4172 試験) の主要+延長期間 (投与 52 週間) における有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであった。本剤のいずれの用量群においても、重篤な有害事象及び重症度が重度の有害事象の発現例数は少なく、副作用の発現状況はノルディトロピン群を含め、投与群間で大きな違いは認められなかった。なお、日本人被験者数は限られていることに留意する必要があるが、日本人部分集団と全集団の各投与群の有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

表 24 有害事象の発現状況 (4172 試験 (主要+延長期間: 投与 52 週) : 安全性解析対象集団)

事象名		本剤 0.04 mg/kg 群 (16 例)	本剤 0.08 mg/kg 群 (15 例)	本剤 0.16 mg/kg 群 (14 例)	ノルディトロピン群 (14 例)
すべての有害事象		68.8 (11)	73.3 (11)	92.9 (13)	92.9 (13)
すべての副作用		12.5 (2)	6.7 (1)	14.3 (2)	7.1 (1)
重篤な有害事象		0 (0)	6.7 (1)	7.1 (1)	7.1 (1)
投与中止に至った有害事象		0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)
重症度	軽度	50.0 (8)	73.3 (11)	78.6 (11)	92.9 (13)
	中等度	25.0 (4)	6.7 (1)	42.9 (6)	21.4 (3)
	重度	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

hGH 製剤で未治療の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4263 試験）の主要期間（投与 52 週間）における有害事象の発現状況は、表 25 のとおりであった。有害事象等の発現割合は投与群間で大きな違いは認められず、大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。全集団の本剤群でノルディトロピン群と比べて 5%以上発現割合が高かった有害事象は、四肢痛（本剤群 9.1%（12/132 例）、ノルディトロピン群 2.9%（2/68 例））のみであった。本剤群で認められた四肢痛はいずれも非重篤であり、重症度が重度の事象が 1 例に認められた以外はいずれも軽度であった。重度の四肢痛は、投与後 16 日及び 23 日に発現し、副作用と判断されたが、1 日で回復した。日本人部分集団と全集団で各投与群の有害事象の発現状況に大きな違いはみられなかった。

また、hGH 製剤での知見等を踏まえて設定した、本剤の安全性評価において特に注目すべき事象（表 25）のうち、甲状腺機能低下に関連する事象¹⁵⁾の発現割合は、ノルディトロピン群と比較して本剤群で高かったが（本剤群 6/132 例：甲状腺機能低下症 4 例、続発性甲状腺機能低下症 2 例、ノルディトロピン群 1 例：甲状腺機能低下症）、本剤群の続発性甲状腺機能低下症の 1 例の重症度が中等度であった以外は、いずれの事象も重症度は軽度であり、本剤群の 1 例（甲状腺機能低下症、重症度は軽度）以外の事象は治験薬との因果関係は否定された。その他の注目すべき事象の発現状況は、本剤群とノルディトロピン群で大きな違いはみられなかった。

表 25 有害事象の発現状況（4263 試験（主要期間）：安全性解析対象集団）

事象名	日本人部分集団		全集団		
	本剤群 (19 例)	ノルディトロピン群 (11 例)	本剤群 (132 例)	ノルディトロピン群 (68 例)	
すべての有害事象	63.2 (12)	72.7 (8)	71.2 (94)	60.3 (41)	
すべての副作用	0 (0)	9.1 (1)	20.5 (27)	16.2 (11)	
重篤な有害事象	10.5 (2)	0 (0)	4.5 (6)	2.9 (2)	
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
重症度	軽度	52.6 (10)	63.6 (7)	65.9 (87)	51.5 (35)
	中等度	36.8 (7)	9.1 (1)	20.5 (27)	17.6 (12)
	重度	0 (0)	0 (0)	3.0 (4)	1.5 (1)
糖代謝障害に関連する事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	2.3 (3)	4.4 (3)	
甲状腺機能低下に関連する事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	4.5 (6)	1.5 (1)	
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	1.5 (2)	1.5 (1)	
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
新生物に関連する事象 ^{e)}	0 (0)	9.1 (1)	1.5 (2)	2.9 (2)	
嘔吐	5.3 (1)	0 (0)	4.5 (6)	5.9 (4)	
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	
頭痛 ^{f)}	5.3 (1)	0 (0)	12.1 (16)	8.8 (6)	
筋骨格系障害 ^{g)}	0 (0)	0 (0)	3.0 (4)	4.4 (3)	
アレルギー反応に関連する事象 ^{h)}	10.5 (2)	18.2 (2)	9.1 (12)	7.4 (5)	
注射部位反応 ⁱ⁾	0 (0)	0 (0)	5.3 (7)	5.9 (4)	

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver 24.1

a) SMQ 高血糖/糖尿病の発症に該当する事象

b) SMQ 甲状腺機能低下症に該当する事象

c) HLT 副腎皮質機能低下に該当する事象

d) HLT 頭蓋内圧亢進性障害に該当する事象

e) SOC 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）に該当する事象

f) HLT 頭痛 NSC に該当する事象

g) PT の関節痛、筋肉痛、関節硬直、筋骨格硬直又は側弯症に該当する事象

h) SMQ 過敏症に該当する事象

i) HLT 注射部位反応に該当する事象

長期投与時の安全性について、4263 試験の延長期間及び 4172 試験（投与 4 年間）における有害事象の発現状況は、表 26 及び表 27 のとおりであった。4263 試験の主要期間と延長期間で有害事象等の発現

¹⁵⁾ SMQ 甲状腺機能低下症に該当する事象

状況に明らかな違いは認められず、ノルディトロピン/本剤群において、本剤切替後の有害事象等の発現状況は、主要期間のノルディトロピン投与時及び延長期間の本剤継続群と同様であった。4172 試験において、投与3年間の各本剤群とノルディトロピン群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められず（表13）、投与4年間の本剤の長期投与により新たに懸念となる事象は認められなかった（表14）。

表 26 有害事象の発現状況（4263 試験（延長期間）：安全性解析対象集団）

事象名	日本人部分集団		全集団	
	本剤継続群 (19 例)	ノルディトロピン/ 本剤群 (11 例)	本剤継続群 (131 例)	ノルディトロピン/ 本剤群 (68 例)
すべての有害事象	73.7 (14)	72.7 (8)	62.6 (82)	57.4 (39)
すべての副作用	0 (0)	9.1 (1)	8.4 (11)	14.7 (10)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	2.3 (3)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	63.2 (12)	58.8 (77)	50.0 (34)
	中等度	26.3 (5)	9.1 (1)	17.6 (23)
	重度	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)
糖代謝障害に関連する事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	1.5 (1)
甲状腺機能低下に関連する事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{e)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	5.3 (1)	0 (0)	3.8 (5)	1.5 (1)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛 ^{f)}	0 (0)	0 (0)	2.3 (3)	4.4 (3)
筋骨格系障害 ^{g)}	0 (0)	0 (0)	2.3 (3)	1.5 (1)
アレルギー反応に関連する事象 ^{h)}	10.5 (2)	9.1 (1)	5.3 (7)	4.4 (3)
注射部位反応 ⁱ⁾	0 (0)	0 (0)	2.3 (3)	2.9 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.25.1

a)~i) 表 25 の a)~i)と同じ

表 27 有害事象の発現状況（4172 試験（主要+延長+安全性延長+長期安全性延長期間：投与4年間）：安全性解析対象集団）

事象名	全本剤継続群 ^{a)} (45 例)	本剤 0.16 mg/kg 投与時の 併合データ ^{b)} (52 例)	ノルディトロピン群 ^{c)} (14 例)
すべての有害事象	93.3 (42)	84.6 (44)	100 (14)
すべての副作用	26.7 (12)	23.1 (12)	28.6 (4)
重篤な有害事象	8.9 (4)	7.7 (4)	14.3 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)
重症度	軽度	91.1 (41)	100 (14)
	中等度	40.0 (18)	35.7 (5)
	重度	6.7 (3)	7.1 (1)
糖代謝障害に関連する事象 ^{d)}	4.4 (2)	3.8 (2)	7.1 (1)
甲状腺機能低下に関連する事象 ^{e)}	2.2 (1)	0 (0)	0 (0)
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{f)}	6.7 (3)	3.8 (2)	0 (0)
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{g)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{h)}	4.4 (2)	3.8 (2)	0 (0)
嘔吐	13.3 (6)	9.6 (5)	7.1 (1)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛 ⁱ⁾	2.2 (1)	1.9 (1)	14.3 (2)
筋骨格系障害 ^{j)}	6.7 (3)	5.8 (3)	7.1 (1)
アレルギー反応に関連する事象 ^{k)}	22.2 (10)	19.2 (10)	35.7 (5)
注射部位反応 ^{l)}	8.9 (4)	5.8 (3)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.24.1

a) 主要期間における本剤 0.04 mg/kg 群、本剤 0.08 mg/kg 群及び本剤 0.16 mg/kg 群の投与4年までのデータ（総曝露期間：162.0 人・年）

b) 各群において本剤 0.16 mg/kg の投与を開始した時点から投与4年までのデータ（総曝露期間：143.4 人・年）

c) 主要+延長+安全性延長期間（投与3年間）におけるノルディトロピン群のデータ

d)~l) 表 25 の a)~i)と同じ

4263 試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、いずれの投与群においても、有害事象及び副作用は投与後3カ月までに多く発現する傾向が認められた。重篤な有害事象の発

現件数は全体として少なく、発現時期との一定の傾向を評価することに限界はあるが、投与継続に伴い重篤な有害事象の発現頻度の増加を示唆する傾向は認められなかった。

表 28 発現時期別の有害事象の発現状況 (4263 試験 (主要+延長期間): 安全性解析対象集団)

評価期間		0 ≤ <3 カ月	3 ≤ <6 カ月	6 ≤ <9 カ月	9 ≤ <12 カ月	12 ≤ <15 カ月	15 ≤ <18 カ月	18 ≤ <21 カ月	21 ≤ <24 カ月
本剤 継続群	すべての有害事象	37.9 (50/132) 345.1 [112]	26.7 (35/131) 189.0 [61]	34.4 (45/131) 198.3 [64]	30.5 (40/131) 189.0 [61]	33.6 (44/131) 235.7 [76]	36.2 (47/130) 179.0 [57]	24.0 (31/129) 142.9 [45]	28.3 (36/127) 156.8 [49]
	すべての副作用	11.4 (15/132) 114.0 [37]	4.6 (6/131) 18.6 [6]	7.6 (10/131) 34.1 [11]	2.3 (3/131) 9.3 [3]	6.9 (9/131) 46.5 [15]	2.3 (3/130) 9.4 [3]	2.3 (3/129) 12.7 [4]	1.6 (2/127) 9.6 [3]
	重篤な有害事象	0.8 (1/132) 3.1 [1]	0 (0/131) 0 [0]	0.8 (1/131) 3.1 [1]	3.1 (4/131) 18.6 [6]	0 (0/131) 0 [0]	0.8 (1/130) 3.1 [1]	1.6 (2/129) 6.4 [2]	0.8 (1/127) 3.2 [1]
ノルディ トロピン /本剤群	すべての有害事象	36.8 (25/68) 387.9 [65]	22.1 (15/68) 167.1 [28]	27.9 (19/68) 196.9 [33]	17.6 (12/68) 95.5 [16]	25.0 (17/68) 149.2 [25]	20.6 (14/68) 125.3 [21]	19.1 (13/68) 101.5 [17]	20.6 (14/68) 123.1 [20]
	すべての副作用	11.8 (8/68) 107.4 [18]	1.5 (1/68) 6.0 [1]	2.9 (2/68) 17.9 [3]	2.9 (2/68) 11.9 [2]	2.9 (2/68) 17.9 [3]	7.4 (5/68) 29.8 [5]	1.5 (1/68) 6.0 [1]	5.9 (4/68) 24.6 [4]
	重篤な有害事象	1.5 (1/68) 11.9 [2]	0 (0/68) 0 [0]	0 (0/68) 0 [0]	1.5 (1/68) 6.0 [1]	0 (0/68) 0 [0]	0 (0/68) 0 [0]	0 (0/68) 0 [0]	0 (0/68) 0 [0]

発現割合% (発現例数/評価例数)、100 人・年あたりの発現件数 [発現件数]、MedDRA/J ver.25.1

4263 試験の主要期間における性別及び年齢別の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、各部分集団間で大きな違いは認められなかった。また、4172 試験の長期安全性延長期間で組入れ可能とされた、2.5 歳未満 (コホート II) 及び 10.0 歳超 17.0 歳以下 (男児) 又は 9.0 歳超 17.0 歳以下 (女児) (コホート III) の被験者において、コホート I で組み入れられた被験者と比べて安全性上問題となる事象は認められなかった。

表 29 性別及び年齢別の有害事象の発現状況 (4263 試験 (主要期間): 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群		ノルディトロピン群		本剤群		ノルディトロピン群	
	男性 (99 例)	女性 (33 例)	男性 (50 例)	女性 (18 例)	6 歳未満 (64 例)	6 歳以上 (68 例)	6 歳未満 (33 例)	6 歳以上 (35 例)
すべての有害事象	69.7 (69)	75.8 (25)	52.0 (26)	83.3 (15)	71.9 (46)	70.6 (48)	60.6 (20)	60.0 (21)
すべての副作用	16.2 (16)	33.3 (11)	14.0 (7)	22.2 (4)	26.6 (17)	14.7 (10)	9.1 (3)	22.9 (8)
重篤な有害事象	5.1 (5)	3.0 (1)	0 (0)	11.1 (2)	4.7 (3)	4.4 (3)	3.0 (1)	2.9 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver 24.1

治験薬投与後に IGF-I SD スコアが 2 を超えた被験者の割合は、4263 試験 (主要期間) の全集団では本剤群で 27.3% (36/132 例)、ノルディトロピン群で 4.4% (3/66 例)、日本人部分集団では本剤群で 10.5% (2/19 例)、ノルディトロピン群で 9.1% (1/11 例) であり、全集団においてノルディトロピン群と比較して本剤群で高い傾向がみられた。また、4172 試験 (投与 4 年間) の全集団では本剤 0.16 mg/kg 投与時の併合データ¹⁶⁾で 42.3% (22/52 例)、ノルディトロピン群で 28.6% (4/14 例)、日本人部分集団では本剤 0.16 mg/kg 投与時の併合データで 45.5% (5/11 例)、ノルディトロピン群で 0% (0/3 例) であった。本剤群で高い傾向がみられた理由として、1 日 1 回投与のノルディトロピンでの血中 IGF-I 濃度のピーク値とトラフ値の変動幅と比較して、本剤での血中 IGF-I 濃度は 1 週間に亘って推移するため変動幅が大きく (図 2 及び表 2)、特に血中 IGF-I 濃度のピーク付近での測定値であった被験者で IGF-I SD スコアが 2 を超えていた可能性が考えられた。IGF-I SD スコアが 2 を超えた被験者集団と、それ以外の被験者集団の有害事象の発現状況に大きな違いは認められず、IGF-I SD スコアが 2 を超えた被験者集団で特定の有害事象の発現が高くなる傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験で認められた本剤投与時の有害事象は、hGH 製剤で既知の事象と同様であり、本剤の安全性プロファイルはノルディトロピンと比べて特段の違いは認められなかった。

¹⁶⁾ 各群において本剤 0.16 mg/kg の投与を開始した時点から投与 4 年までのデータ (総曝露期間: 143.4 人・年)

機構は、以下のように考える。臨床試験において認められた主な有害事象は、1週間に6～7回投与のhGH製剤で既知の事象であり、ノルディトロピン群と比較して本剤群で新たに懸念すべき事象は認められていない。IGF-I SDスコアが2を超えた被験者の割合は、ノルディトロピン群と比較して本剤群で高かったが、本剤の週1回投与によるIGF-Iの推移から想定される結果であるとする申請者の説明は妥当であり、IGF-I SDスコアが2を超えた被験者で有害事象の発現割合や特定の事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、国際共同試験である4263試験において、全集団と比較して日本人部分集団において有害事象の発現状況に異なる傾向は認められておらず、4172試験の日本人部分集団において全集団と比べて懸念となる事象の発現は認められなかった。後述する各事象を含め、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考えるが、本剤の作用機序等を踏まえ、本剤投与時に注目すべき事象のうち以下の事象について、機構はさらに検討した。

7.R.2.1 注射部位反応

申請者は、以下のように説明している。注射部位反応¹⁷⁾の発現割合は、4263試験の主要期間において、本剤群で5.3% (7/132例：注射部位血腫2例、注射部位内出血、注射部位疼痛、各2例、注射部位腫脹1例)、ノルディトロピン群で5.9% (4/68例：注射部位内出血2例、注射部位疼痛、注射部位過敏反応、各1例)と、投与群間で同程度であった。いずれの事象も重症度は軽度であった。4263試験の延長期間では、本剤継続群で2.3% (3/131例：注射部位内出血1例、注射部位内出血、注射部位腫瘍、注射部位反応、各1例)、ノルディトロピン/本剤群で2.9% (2/68例：注射部位過敏反応、注射部位斑、各1例)であり、いずれの事象も重症度は軽度で、本剤の投与継続に伴い発現割合が高くなる傾向は認められず、ノルディトロピンから本剤への切替え後に発現割合が高くなる傾向も認められなかった。4172試験（投与4年間）における注射部位反応の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、全本剤継続群で8.9% (4/45例)及び5.6件/100人・年、本剤0.16 mg/kg投与時の併合データで5.8% (3/52例)及び5.6件/100人・年、ノルディトロピン群で0% (0/14例)であり、重症度はいずれも軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。

脂肪肥大症/リポジストロフィー/脂肪組織萎縮症の事象¹⁸⁾について、4263試験の主要期間において本剤群1例（後天性リポジストロフィー）に認められたが、重症度は軽度で非重篤であり、転帰は回復であった。4263試験の延長期間において、本剤継続群3例（3/131例：後天性リポジストロフィー、脂肪肥大症、脂肪組織萎縮症、各1例）、ノルディトロピン/本剤群（1/68例：後天性リポジストロフィー）に認められたが、重症度は軽度又は中等度でいずれも非重篤であり、いずれも投与量の変更もなく、転帰は回復であった。4172試験（投与4年間）では、本剤0.04 mg/kg投与時に2例（脂肪組織萎縮症）認められ、重症度は重度であるものの非重篤であり、いずれの事象も注射部位を変更することにより回復した。重篤な有害事象は認められなかった。

以上、臨床試験において、本剤投与時に注射部位反応に関連する事象の発現は少なく、臨床的に問題となる事象は認められなかった。

機構は、臨床試験成績において、本剤投与時の注射部位反応に関連する事象の発現割合は低く、重症度はいずれも軽度又は中等度で一過性であり、重篤な有害事象も報告されていないことを踏まえると、注射部位反応に関するリスクは許容可能と考える。

¹⁷⁾ HLT 注射部位反応に該当する事象

¹⁸⁾ HLT リポジストロフィーに該当する事象

7.R.2.2 免疫原性

申請者は、以下のように説明している。アレルギー反応に関連する事象¹⁹⁾の発現割合は、4263 試験の主要期間において、本剤群で 9.1% (12/132 例)、ノルディトロピン群で 7.4% (5/68 例) と、投与群間で同程度であった。本剤群で認められた主な事象は、顔面浮腫 3 例、蕁麻疹 2 例、アトピー性皮膚炎 2 例であった。4263 試験の延長期間では、本剤継続群で 5.3% (7/131 例)、ノルディトロピン/本剤群で 4.4% (3/68 例) であり、本剤の投与継続に伴い発現割合が高くなる傾向は認められず、ノルディトロピンから本剤への切替え後に発現割合が高くなる傾向も認められなかった。4263 試験で認められた事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。4172 試験 (投与 4 年間) におけるアレルギー反応に関連する事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数は、全本剤継続群で 22.2% (10/45 例) 及び 14.8 件/100 人・年、本剤 0.16 mg/kg 投与時の併合データで 19.2% (10/52 例) 及び 16.7 件/100 人・年、ノルディトロピン群で 35.7% (5/14 例) 及び 19.7 件/100 人・年と、単位時間あたりの発現件数は本剤投与時とノルディトロピン投与時で同程度であった。本剤投与時に認められた主な事象は、アレルギー性鼻炎 5 例、湿疹 3 例、アレルギー性結膜炎 3 例、発疹 2 例、皮膚炎 2 例、蕁麻疹 2 例であった。事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応に関連する事象として収集された後述する 2 例以外には認められなかった。

アナフィラキシー反応に関連する事象²⁰⁾について、4263 試験では認められず、4172 試験 (投与 4 年間) では、本剤 0.04/0.16 mg/kg 群 1 例 (アナフィラキシー反応)、本剤 0.16 mg/kg 継続群 1 例 (アナフィラキシーショック) に認められた。発現日はそれぞれ投与 683 日及び投与 861 日であった。いずれも重篤な有害事象とされたが、両被験者は食物アレルギーを有しており、食事後に当該事象を発現し、本剤との因果関係は否定された。いずれの事象も投与量の変更なく回復した。

抗体産生について、抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者の割合は、4263 試験の主要期間の本剤群で 15.2% (20/132 例) であり、そのうち 4 例はベースラインでのみ陽性であった。抗本薬抗体陽性例のうち、hGH に対する交差反応が認められたのは 5 例であった。4263 試験の延長期間では、本剤継続群で 6.8% (9/132 例)、ノルディトロピン/本剤群で 7.4% (5/68 例) と、投与群間で同程度であった。試験期間中に抗本薬抗体が 2 回以上連続して陽性であった被験者は、本剤継続群で 4 例、ノルディトロピン/本剤群で 3 例と、認められた抗本薬抗体の多くが一過性であった。4172 試験 (投与 4 年間) において、抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者は 10 例であり、いずれの被験者も 1 回以上、hGH に対する交差反応を示す抗本薬抗体が認められた。抗本薬抗体が 2 回以上連続して陽性であった被験者は 3 例であり、認められた抗本薬抗体の多くが一過性であった。いずれの試験においても、抗本薬抗体が認められたいずれの被験者も抗体価は低く、中和抗体陽性例は認められなかった。

4263 試験 (主要期間) の本剤群及び 4172 試験 (投与 4 年間) の全本剤投与群における抗体産生の有無別の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者集団 (陽性) ではその他の被験者集団 (陰性) と比較して有害事象が特に多く発現する傾向は認められなかった。

¹⁹⁾ SMQ 過敏症に該当する事象

²⁰⁾ SMQ アナフィラキシー反応に該当する事象

表 30 抗体産生の有無別の有害事象の発現状況（4263 試験（主要期間）及び 4172 試験（投与 4 年間）：安全性解析対象集団）

事象名	4263 試験の本剤群		4172 試験の全本剤継続群	
	陽性 (20 例)	陰性 (112 例)	陽性 (10 例)	陰性 (35 例)
すべての有害事象	80.0 (16)	69.6 (78)	80.0 (8)	97.1 (34)
すべての副作用	15.0 (3)	21.4 (24)	30.0 (3)	25.7 (9)
重篤な有害事象	5.0 (1)	4.5 (5)	10.0 (1)	8.6 (3)
アレルギー反応に関連する事象 ^{a)}	10.0 (2)	8.9 (10)	30.0 (3)	20.0 (7)
アナフィラキシー反応に関連する事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.7 (2)
注射部位反応 ^{c)}	5.0 (1)	5.4 (6)	10.0 (1)	8.6 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.24.1

a) SMQ 過敏症に該当する事象

b) SMQ アナフィラキシー反応に該当する事象

c) HLT 注射部位反応に該当する事象

また、4263 試験（主要期間）の本剤群における投与 52 週時の年間成長速度（平均値±標準偏差、以下同様）は、抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者集団で 10.8±1.7 cm/年（20 例）、それ以外の被験者集団で 11.2±2.6 cm/年（112 例）であり、4172 試験（投与 4 年間）の全本剤継続群における投与 4 年時の年間成長速度は、抗本薬抗体が 1 回以上陽性であった被験者集団で 7.8±1.3 cm/年（7 例）、それ以外の被験者集団で 7.3±1.7 cm/年（31 例）と、抗体産生による有効性への影響は認められなかった。

以上、臨床試験において、アレルギー反応に関連する事象の発現状況は本剤群とノルディトロピン群で同程度であった。4172 試験において本剤群でアナフィラキシー反応に関連する事象が認められたが、いずれの被験者も食物アレルギーを有し、治験薬との因果関係は否定された。また、抗本薬抗体が陽性であった被験者数は少なく、認められた抗本薬抗体の多くは一過性で、抗本薬抗体の産生による本剤の安全性及び有効性への影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、アレルギー反応に関連する事象の発現割合は、本剤群とノルディトロピン群で大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象とされたアナフィラキシー反応に関連する事象が本剤群で 2 例認められたものの、食物アレルギーによる発現が示唆され、治験薬との因果関係は否定されており、その後も本剤の投与量を変更することなく回復して投与継続が可能であったこと等も踏まえると、アレルギー反応に関するリスクは許容可能と考える。また、本剤投与後に抗本薬抗体の発現が認められているが、抗本薬抗体が認められた被験者の割合は高くなく、認められた抗本薬抗体の多くが一過性であり、中和抗体陽性例は認められなかった。抗本薬抗体産生の有無別の有害事象の発現状況、年間成長速度等の検討から、臨床試験において抗本薬抗体の産生による本剤の安全性及び有効性への影響は認められなかったとする申請者の説明に問題はない。

7.R.2.3 糖代謝障害

申請者は、以下のように説明している。糖代謝障害に関連する事象²¹⁾の発現割合は、4263 試験の主要期間において、本剤群で 2.3%（3/132 例：高血糖、空腹時血中ブドウ糖不良、血中ブドウ糖増加）、ノルディトロピン群で 4.4%（3/68 例：高血糖 2 例、グリコヘモグロビン増加 1 例）と、いずれの投与群でも発現割合は低く、重症度はいずれも軽度で非重篤であった。本剤群の 1 例（空腹時血中ブドウ糖不良）は投与量の減量に至ったが、転帰は回復であった。4263 試験の延長期間では、本剤継続群で 0.8%（1/131 例：空腹時血中ブドウ糖不良）、ノルディトロピン/本剤群で 1.5%（1/68 例：高血糖）であり、いずれの事象も主要期間に同一の事象を発現した被験者に認められ、重症度は軽度であった。本剤継続群の空腹時血中ブドウ糖不良の転帰は未回復、ノルディトロピン/本剤群の高血糖は回復であった。4172 試験（投

²¹⁾ SMQ 高血糖/糖尿病の発症に該当する事象

与4年間)では、本剤0.16 mg/kg群で2例(高血糖、血中ブドウ糖増加、各1例)、ノルディトロピン群で1例(空腹時血中ブドウ糖不良)に認められ、重症度は本剤0.16 mg/kg群の高血糖が中等度であった以外は軽度で、転帰はいずれも回復であった。いずれの試験においても、2型糖尿病の有害事象は報告されなかった。

糖代謝検査値について、4263試験の主要期間及び延長期間並びに4172試験(投与4年間)において、本剤投与時群及びノルディトロピン投与時のいずれにおいても、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びHbA1cの平均に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

試験期間中に、米国糖尿病学会(ADA)の糖尿病診断基準(空腹時血糖値が126 mg/dL以上又はHbA1cが6.5%以上)を上回った被験者について、4263試験において空腹時血糖値126 mg/dL以上が認められた被験者は、主要期間の本剤群1例及びノルディトロピン群3例であり、延長期間では本剤継続群1例、ノルディトロピン/本剤群1例(主要期間で該当した被験者)であった。いずれの被験者においても糖代謝障害に関する有害事象は認められなかった。HbA1cが6.5%以上となった被験者は、主要期間の本剤群1例及びノルディトロピン群1例であり、延長期間では認められなかった。HbA1cが6.5%以上となった本剤群の1例では、投与後369日及び投与638日目に空腹時血中ブドウ糖不良(重症度は軽度)が認められ、投与量の減量に至った。4172試験(投与4年間)において、空腹時血糖値126 mg/dL以上が認められた被験者は本剤群4例であったが、いずれの被験者も投与4年時までに基準範囲内に回復した。HbA1cが6.5%以上となった被験者は認められなかった。いずれの試験においても、試験期間中に糖尿病と診断された被験者はいなかった。

以上、臨床試験において、糖代謝障害に関して本剤群とノルディトロピン群で臨床的に問題となる違いは認められなかった。したがって、本剤投与時の糖代謝障害に関するリスクについては、hGH製剤と同様の注意喚起を行うことで許容可能と考えた。また、4172試験及び4263試験では糖尿病を合併する患者は除外されていること等も踏まえ、製造販売後においても、糖代謝障害に関する事象の発現状況及び糖尿病を合併する患者に本剤が使用された場合には血糖コントロールの悪化等について引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。糖代謝への影響について、本剤の臨床試験における糖代謝関連パラメータの推移や糖代謝障害に関する有害事象の発現状況の結果から、ノルディトロピン群と比較して本剤群で糖代謝障害のリスクが高い傾向は認められていないことを確認した。hGH製剤と同様に糖代謝障害に関する注意喚起を行い、製造販売後において、糖代謝障害に関連する事象の発現状況や、糖尿病を合併する患者に本剤が使用された場合には血糖コントロールの悪化等について情報収集することは適切である。

7.R.2.4 新生物

申請者は、以下のように説明している。新生物に関連する事象²²⁾は、4263試験の主要期間において、本剤群で1.5%(2/132例:皮膚乳頭腫、リンパ管腫、各1例)、ノルディトロピン群で2.9%(2/68例:皮膚乳頭腫、脂肪腫、各1例)に認められた。いずれの事象も重症度は軽度で非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。延長期間では、新生物の有害事象は認められなかった。4172試験(投与4年間)では、本剤0.04/0.16 mg/kg群及び本剤0.08/0.16 mg/kg群の各1例(いずれも皮膚乳頭腫)に認めら

²²⁾ SOC 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)に該当する事象

れ、いずれも重症度は軽度で非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。いずれの試験においても、重篤な有害事象は認められず、悪性新生物の有害事象は認められなかった。

なお、AGHD に対する本剤の市販後データ²³⁾において、悪性新生物に関連する重篤な事象は報告されていない。

以上、臨床試験等から、本剤投与による新生物の発現リスクを示す傾向は認められていないと考えるが、製造販売後においても新生物の発現状況について引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、ノルディトロピン投与時と比較して本剤投与時で新生物の発現リスクが明らかに高くなる傾向は現時点で認められていないことを確認した。臨床試験における投与期間は限られていること等を踏まえ、製造販売後においても新生物の発現状況について引き続き情報収集することは適切である。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。小児 GHD は、血中 GH 濃度及び血中 IGF-I 濃度の低下により成長障害をきたす疾患であり、GH 補充療法による治療目標は、欠乏した GH を補充することで IGF-I 値を正常化させ、長軸方向の正常な成長を促すことである。これまでの hGH 製剤は 1 週間に 6~7 回の皮下投与が必要で、連日の注射は患者やその保護者等にとって負担となっており、1 日 1 回皮下投与の GH 治療のアドヒアランスは良好ではなく、アドヒアランスと治療成績は相関することが報告されている (Plos One 2011; 6: e16223、Arch Dis Child 2008; 93:147-8)。本剤は、本薬の長鎖脂肪酸を含む側鎖が内因性アルブミンと可逆的な非共有結合により半減期及び作用持続時間を延長させることで、週 1 回投与を可能とした hGH 製剤であり、1 週間に 6~7 回投与の hGH 製剤と比べて投与頻度を減らすことで患者やその保護者等の負担が軽減され、アドヒアランスの向上が期待される。4263 試験等の結果から、本剤の週 1 回投与はノルディトロピン 1 日 1 回投与と同程度の成長促進効果を示し、安全性についてもノルディトロピンと比較して新たに懸念すべき事象は認められていない。したがって、週 1 回投与の本剤は小児 GHD に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。4263 試験等から、本剤の成長促進効果はノルディトロピンと同程度であることが示され (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性について、ノルディトロピンと比較して本剤で特有のリスクを示唆する結果は現時点で得られていない (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。1 週間に 6~7 回投与の hGH 製剤ではアドヒアランスは良好ではないこと等が報告されている状況も踏まえると、週 1 回投与の本剤は小児 GHD 患者に対する治療選択肢の一つになり得る。

7.R.4 効能・効果について

機構は、4263 試験等において、本剤の有効性が示されており (「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えることから (「7.R.2 安全性について」の項を参照)、本剤の効能・効果を既存の hGH 製剤と同様に、「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」とすることは適切であると考えられる。

²³⁾ 2022 年 8 月 31 日までに集積された国内外の市販後データ (累積曝露期間: 661 人・年)

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (4172 試験) において、投与 26 週時及び投与 52 週時のいずれにおいても、年間成長速度、年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-1 SD スコアが用量依存的に改善する傾向が認められ、ノルディトロピン群で得られた結果も考慮し、本剤 0.16 mg/kg が最も効果的な用量と考えられた (表 8、表 9 及び表 10)。また、本剤の皮下投与の忍容性は、検討した 3 用量いずれも良好であった (表 12)。したがって、小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4263 試験) の用法・用量を本剤 0.16 mg/kg の週 1 回投与とし、その結果、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤群のノルディトロピン群に対する非劣性が示され、副次評価項目である年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア及び骨年齢/暦年齢比のベースラインからの変化量は、投与群間で同程度であった。また、4263 試験等において認められた主な有害事象は hGH 製剤で既知の事象であり、ノルディトロピン群と比較して本剤群で新たに懸念すべき事象は認められなかった (「7.R.2 安全性について」の項を参照)。以上より、本剤の用量・用量を本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、皮下投与とすることは適切と考えた。

本剤の用量調整について、4263 試験及び 4172 試験では、副作用が発現した場合は治験責任医師の判断により 1 回投与量を 25%減量することが可能とされた。副作用の発現により減量に至った被験者は、4263 試験の主要期間で本剤群 1 例 (空腹時血中ブドウ糖不良)、ノルディトロピン群 2 例 (いずれも頭痛) であり、いずれの事象も転帰は回復で、投与継続が可能であった。本剤群の 1 例は、延長期間においても空腹時血中ブドウ糖不良の発現により減量に至った。4172 試験では減量に至った被験者は認められなかった。また、4263 試験では、2 回の来院²⁴⁾で連続して IGF-1 SD スコアが 2.5 を超えた場合は、1 回投与量を 25%減量することとされ、当該規定により減量にされた被験者は主要期間の本剤群 1 例、ノルディトロピン群 1 例、延長期間の本剤継続群 1 例であり、これらの被験者において IGF-1 SD スコアが 2.5 を超えたことに関連する安全性の問題は認められなかった。以上を踏まえ、用法・用量において、用量は患者の反応等に応じて個別に調整する旨も記載した。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績を踏まえ、本剤の用法・用量を本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、皮下投与とすることは妥当である。また、申請者は、用量は患者の反応等に応じて個別に調整する旨を用法・用量で規定すると説明しているが、臨床試験での用量調整は、副作用の発現又は IGF-1 SD スコアの高値による減量基準が設定されており、実際に減量に至った被験者は、本剤群及びノルディトロピン群とともに少なかった。臨床試験で認められた減量に至った副作用は空腹時血中ブドウ糖不良のみであり、添付文書においては、既承認の hGH 製剤と同様に、糖代謝障害に関する内容として血糖に異常が認められた場合には投与量の減量を含めた適切な処置を行う旨を注意喚起することで許容可能と考える。また、IGF-1 の高値については、4263 試験及び 4172 試験において、ノルディトロピン群と比較して本剤群で IGF-1 SD スコアが 2 を超えた被験者の割合が高い傾向が認められたこと (「7.R.2 安全性について」の項を参照) も踏まえると、本剤の投与中には、血清 IGF-1 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は用量の減量を考慮する旨を添付文書において注意喚起することが適切である。

²⁴⁾ 来院日は、投与日と投与日から 1 日後が交互に設定され、例えば、来院日が投与日だった場合、次の来院日は投与日から 1 日後の日付とされた。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。日常診療下での日本人小児 GHD 患者における本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的に、小児 GHD 患者を対象とした、観察期間 1～3 年（登録期間 2 年）、目標症例数 200 例（新規症例 100 例、他の hGH 製剤から本剤への切替え症例 100 例）の特定使用成績調査の実施を予定している。安全性検討事項として、糖代謝障害、新生物及び糖尿病を合併する患者への投与時の安全性を設定する予定である。また、継続中の 4172 試験及び 4263 試験は、本剤が本邦において承認された後も製造販売後臨床試験として引き続き実施予定であり、それぞれ最大 7 年間及び 4 年間投与したときの安全性及び有効性の情報が得られる予定である。

機構は、以下のように考える。本剤は週 1 回投与の hGH 製剤であり、1 週間に 6～7 回投与の hGH 製剤とは異なる血中 GH 及び IGF-I の変動を示すこと等を踏まえると、小児 GHD 患者における安全性検討事項として糖代謝障害、新生物及び糖尿病を合併する患者への投与時の安全性を設定し、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査を実施すること、また、継続中の 4172 試験及び 4263 試験において、製造販売後も引き続き本剤の長期投与時の安全性及び有効性の情報を収集するとの申請者の方針は適切である。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は週 1 回投与の hGH 製剤であり、骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 4 月 28 日

申請品目

[販 売 名] ①ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg、②同皮下注 15 mg
[一 般 名] ソマップシタン (遺伝子組換え)
[申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 6 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。hGH 製剤で未治療の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (4263 試験) において、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤群のノルディトロピン群に対する非劣性が示され、身長 SD スコア等の副次評価項目についても、本剤群とノルディトロピン群で同程度の改善傾向が認められた。また、長期投与時の有効性について、4263 試験の延長期間及び hGH 製剤で未治療の小児 GHD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (4172 試験) において、本剤が継続投与された期間中、成長に関する項目に対する改善傾向は維持されていた。さらに、4263 試験及び 4172 試験で日本人部分集団と全集団における年間成長速度等の成長に関する項目の改善傾向は同程度であった。以上の結果等から、日本人小児 GHD 患者における本剤の有効性は示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。臨床試験において認められた主な有害事象は、hGH 製剤を 1 週間に 6～7 回投与した際に認められる既知の事象であり、ノルディトロピン群と比較して本剤群で新たに懸念すべき事象は認められていない。IGF-I SD スコアが 2 を超えた被験者の割合は、ノルディトロピン群と比較して本剤群で高かったが、本剤の週 1 回投与による IGF-I の推移から想定される結果であるとする申請者の説明は妥当であり、また、IGF-I SD スコアが 2 を超えた被験者で有害事象の発現割合や特定の事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。さらに、国際共同試験である 4263 試験において、全集団と比較して日本人部分集団において有害事象の発現状況に異なる傾向は認められておらず、4172 試験の日本人部分集団において全集団と比べて懸念となる事象の発現は認められなかった。審査報告(1)

「7.R.2.1 注射部位反応」～「7.R.2.4 新生物」の項に記載した本剤投与時に注目すべき事象について個別に検討した結果も踏まえ、既存の hGH 製剤と同様に、糖代謝障害等の事象に関する適切な注意喚起をすれば、本剤の安全性は管理可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。4263 試験等から、本剤の成長促進効果はノルディトロピンと同程度であることが示され、安全性について、ノルディトロピンと比較して本剤で特有のリスクを示唆する結果は現時点で得られていない。1 週間に 6～7 回投与の hGH 製剤ではアドヒアランスは良好ではないこと等が報告されている (Plos One 2011; 6: e16223、Arch Dis Child 2008; 93:147-8) 状況も踏まえると、週 1 回投与の本剤は小児 GHD 患者の治療選択肢の一つになり得る。また、4263 試験等の成績を踏まえ、本剤の効能・効果を既存の hGH 製剤と同様に、「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」とすることは適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。4172 試験及び 4263 試験の成績を踏まえると、本剤の用法・用量を本剤 0.16 mg/kg を週 1 回、皮下投与とすることは妥当である。また、申請者は、用量は患者の反応等に応じて個別に調整する旨を用法・用量で規定すると説明しているが、4172 試験及び 4263 試験では副作用が発現した場合は治験責任医師の判断により減量が可能とされ、4263 試験では 2 回の来院で連続して IGF-I SD スコアが 2.5 を超えた場合は減量することが規定されており、実際に減量に至った被験者は、本剤群及びノルディトロピン群でともに少なく、減量に至った副作用は空腹時血中ブドウ糖不良のみであった。したがって、用法・用量において、用量は患者の反応等に応じて個別に調整する旨を記載するのではなく、既承認の週 1 回投与の hGH 製剤と同様に、糖代謝障害又は IGF-I SD スコアの高値による減量に関する注意喚起として、血糖に異常が認められた場合には投与量の減量を含めた適切な処置を行う旨、及び本剤の投与中には、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施し、必要な場合は用量の減量を考慮する旨を添付文書において注意喚起することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように変更するよう申請者に求め、添付文書における上述の注意喚起も含めて適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.16 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 32 及び表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・糖代謝障害	・新生物	・糖尿病を合併する患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(現行から変更なし)

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児 GHD） ・特定使用成績調査（AGHD） ・特定使用成績調査（小児 GHD） ・製造販売後臨床試験（小児 GHD）^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供（小児 GHD）

a) 本剤の小児 GHD に対する承認取得後は 4172 試験及び 4263 試験（いずれも継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて実施。
(下線部：本申請での追記箇所)

表 33 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を評価する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児 GHD 患者
観察期間	1～3 年（登録期間として 2 年）
予定症例数	200 例（うち、GH 製剤の投与歴のない患者 100 例）
主な調査項目	患者背景、安全性評価（有害事象及び副作用、糖代謝障害に関する有害事象、新生物に関する有害事象、血糖値、HbA1c 等）、有効性評価（成長速度、骨年齢/暦年齢の比等の成長に関する項目、IGF-1 SD スコア等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 11 年 1 月 21 日まで）と設定することが適切であり、ソグルーヤ皮下注 15 mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

①

成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

②

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

(下線部追加)

[用法・用量]

①

<成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）>

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 1.5 mg を開始用量とし、週 1 回、皮下注射する。なお、開始用量は患者の状態に応じて適宜増減する。その後は、患者の臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減するが、最高用量は 8.0 mg とする。

<骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症>

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として0.16 mg/kgを、週1回、皮下注射する。

②

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として0.16 mg/kgを、週1回、皮下注射する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AGHD	Adult growth hormone deficiency	成人成長ホルモン分泌不全症
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
CLIA	Chemical luminescent immunoassay	化学発光免疫測定法
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
E _{max}	Maximum effect	最大 IGF-I 生成量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
F _{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GHD	Growth hormone deficiency	成長ホルモン分泌不全／成長ホルモン分泌不全性低身長症
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hGH	Human growth hormone	ヒト成長ホルモン
HLT	High level term	高位語
IGF-I	Insulin-like growth factor I	インスリン様成長因子-I
IGF-I _{avg}	Average IGF-I in a dosing interval	投与間隔での平均 IGF-I
k _{in}	production rate of IGF-I	IGF-I の生成速度定数
LOCI	Luminescent oxygen channeling immunoassay	蛍光酵素チャネリング免疫測定
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
PT	Preferred terms	基本語
SD スコア	Standard deviation score	標準偏差スコア
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
小児 GHD	Growth hormone deficiency	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	ソグルーヤ皮下注
本薬	－（該当なし）	ソマブシタン（遺伝子組換え）