ソグルーヤ皮下注 5mg
ソグルーヤ皮下注 10mg
ソグルーヤ皮下注 15mg

成長ホルモン分泌不全性低身長症及び
15 mg 製剤剤形追加

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 5
略語一覧 7
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的根拠及び目標とする適応症 8
2.5.1.2 疾患の背景 9
2.5.1.3 アンメットメディカルニーズ 10
2.5.1.4 臨床開発プログラム 10
2.5.1.5 規制当局との協議 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 ソマプシタンの臨床薬理データの評価の概要 14
2.5.3.2 薬物動態の特性 14
2.5.3.3 薬力学的作用の特性 17
2.5.3.4 内因性民族的要因がソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性に与える影響 18
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 ソマプシタンの臨床的有効性評価の概要 20
2.5.4.2 試験対象集団の特性 23
2.5.4.2.1 被験者の内訳 24
2.5.4.2.2 被験者背景及びベースライン特性 24
2.5.4.2.3 治療遵守率（4263 試験、第 3 相検証的試験、主要期間） 26
2.5.4.3 成長に関するパラメータ 26
2.5.4.3.1 4263 試験（第 3 相検証的試験、主要期間） 26
2.5.4.3.2 4172 試験（第 2 相補足的試験） 28
2.5.4.4 IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア 29
2.5.4.5 患者報告アウトカム（PRO） 30
2.5.4.6 部分集団における有効性 32
2.5.4.7 効果の持続 32
2.5.4.8 推奨用量 34
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 ソマプシタンの臨床的安全性評価の概要 36
2.5.5.2 曝露状況 36
2.5.5.3 比較的よく見られる有害事象 37
2.5.5.3.1 4263 試験（主要な第 3 相試験、主要期間） 37
2.5.5.3.2 4172 試験（第 2 相補足的試験） 41

2.5.5.3.3 安全性併合データ（第 2 相及び第 3 相試験の併合）.....42
2.5.5.3.4 4042 試験（臨床薬理試験）.....45
2.5.5.4 死亡.....45
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象.....45
2.5.5.6 治験薬投与の中止、治験薬の用量減量又は投与中断に至った有害事象.....45
2.5.5.6.1 治験薬投与の中止に至った有害事象.....45
2.5.5.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象.....46
2.5.5.6.3 治験薬の用量減量に至った有害事象.....46
2.5.5.7 特に注目すべき安全性領域の有害事象.....46
2.5.5.7.1 甲状腺機能低下症.....50
2.5.5.7.2 副腎皮質機能不全.....50
2.5.5.7.3 注射部位反応.....51
2.5.5.7.4 脂肪肥大症／リポジストロフィー／脂肪組織萎縮症.....52
2.5.5.7.5 高血糖／2 型糖尿病.....54
2.5.5.7.6 新生物.....54
2.5.5.8 連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 超となった被験者における有害事象.....55
2.5.5.9 部分集団における安全性.....56
2.5.5.10 臨床検査パラメータ.....56
2.5.5.10.1 免疫原性.....56
2.5.5.10.2 血糖コントロール.....56
2.5.5.10.3 その他の臨床検査パラメータ.....57
2.5.5.11 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....57
2.5.5.11.1 バイタルサイン及び心電図.....57
2.5.5.11.2 体重.....57
2.5.5.11.3 身体所見.....57
2.5.5.11.4 骨年齢.....57
2.5.5.12 Adverse drug reaction.....58
2.5.5.13 4263 試験の安全性延長期間（104 週）の安全性の評価.....58
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....60
2.5.6.1 疾患領域.....60
2.5.6.1.1 疾患及び状況.....60
2.5.6.1.2 治療の現状.....60
2.5.6.2 ベネフィット.....60
2.5.6.2.1 好ましい効果.....60
2.5.6.2.2 好ましい効果に関する不確実性又は制限.....61
2.5.6.3 リスク.....62
2.5.6.3.1 好ましくない効果.....62
2.5.6.3.2 好ましくない効果に関する不確実性又は制限.....63

2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価 64
参考文献 65

図目次

ページ

図 2.5.1-1 アルブミンと結合したソマプシタン 9
図 2.5.1-2 小児集団を対象としたソマプシタンの試験の概要 11
図 2.5.3-1 小児 GHD 患者における単回投与後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（4042 試験） 15
図 2.5.3-2 モデルで算出した定常状態における薬物動態推移プロファイル（4172 試験及び 4263 試験の併合データ） 15
図 2.5.3-3 モデルで算出した定常状態における IGF-I SD スコアの投与間隔での推移プロファイル（4172 試験及び 4263 試験の併合データ） 17
図 2.5.3-4 小児 GHD におけるソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析 19
図 2.5.4-1 試験デザイン（第 3 相検証的試験、4263 試験） 21
図 2.5.4-2 試験デザイン（第 2 相試験、4172 試験） 22
図 2.5.4-3 来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（治療方針ストラテジーestimand、in-trial 観察期間、FAS）（4263 試験） 27
図 2.5.4-4 来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、FAS）（4263 試験） 30
図 2.5.4-5 小児 GHD における治療の負担に関する評価のフォレストプロット（52 週のスコア）（4263 試験） 31
図 2.5.5-1 特に注目すべき安全性領域に分類される有害事象の概要（4263 試験、主要期間） 48
図 2.5.5-2 特に注目すべき安全性領域に分類される有害事象の概要（安全性併合データ） 49

表目次

ページ

表 2.5.3-1 臨床薬理試験（4042 試験）の主要な試験デザインの概要 14
表 2.5.3-2 小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬物動態の用量比例性（4042 試験） 16
表 2.5.4-1 小児 GHD におけるソマプシタンの有効性を評価した試験の概要 20
表 2.5.4-2 4263 試験及び 4172 試験で用いられた有効性に関するエンドポイント 23
表 2.5.4-3 ベースライン特性（4263 試験） 25
表 2.5.4-4 成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢／暦年齢比のベースラインから 52 週までの変化量の推定値（4263 試験） 28
表 2.5.4-5 26 週及び 52 週の成長速度の推定値（4172 試験） 28
表 2.5.4-6 成長速度、身長 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量の平均（観測値）及び SD（ソマプシタン及びノルディトロピンの比較）（4172 試験） 33
表 2.5.5-1 有害事象の概要（On-treatment 観察期間、安全性解析対象集団、4263 試験、主要期間） 39
表 2.5.5-2 有害事象の概要（安全性併合データ） 43

表 2.5.5-3 甲状腺機能低下症の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）（4263 試験、主要期間）.....50
表 2.5.5-4 副腎皮質機能不全の有害事象別の詳細（4263 試験、主要期間）.....51
表 2.5.5-5 注射部位反応の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）（4263 試験、主要期間）.....51
表 2.5.5-6 リポジストロフィー及び脂肪組織萎縮症の有害事象別の詳細〔4263 試験（主要期間）及び 4172 試験〕.....53
表 2.5.5-7 高血糖を含む 2 型糖尿病の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）（4263 試験、主要期間）.....54
表 2.5.5-8 新生物の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）（4263 試験、主要期間）.....55
表 2.5.5-9 CCDS に提示する、ソマプシタンの adverse drug reaction（小児 GHD 患者）.....58

略語一覧

AE	:	adverse events（有害事象）
AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
BMI	:	body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕
CCDS	:	Company Core Data Sheet（企業中核データシート）
C_{avg}	:	average concentration
CI	:	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
EMA	:	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
ETD	:	estimated treatment difference（群間差の推定値）
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FDA	:	US Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GCP	:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全／成長ホルモン分泌不全性低身長）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin A1c（グリコヘモグロビン A1c）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
hsCRP	:	high-sensitivity C-reactive protein（高感度 C 反応性タンパク）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGF-I	:	insulin-like growth factor I（インスリン様成長因子-I）
IGFBP-3	:	insulin-like growth factor binding protein 3（インスリン様成長因子結合蛋白 3）
MedDRA	:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
NA	:	not applicable（該当せず）
PD	:	Pharmacodynamics（薬力学的作用）
PK	:	Pharmacokinetics（薬物動態）
PRO	:	patient reported outcome（患者報告アウトカム）
PYE	:	patient years of exposure
R_{acc}	:	accumulation ratio（累積率）
s.c.	:	Subcutaneous（皮下）
SD	:	single dose（単回投与）
SD	:	standard deviation (in a statistical context)（標準偏差）
SDS	:	standard deviation score（SD スコア）
SGA	:	Small for Gestational Age
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相半減期）
V/F	:	volume of distribution（分布容積）

本概括評価では、somapacitan を日本語で表記する場合は、医薬品一般名称（JAN）に従いソマプシタンを用いる。

臨床試験の表記：
本概括評価では、個々の臨床試験（NN8640-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN8640-4042」の場合「4042 試験」と表記する）。

製剤の表記：
本概括評価では、ソマプシタン 5 mg/1.5mL、10 mg/1.5 mL 及び 15 mg/1.5 mL 製剤を、それぞれ、ソマプシタン 5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤と表記する。

2.5.1 製品開発の根拠

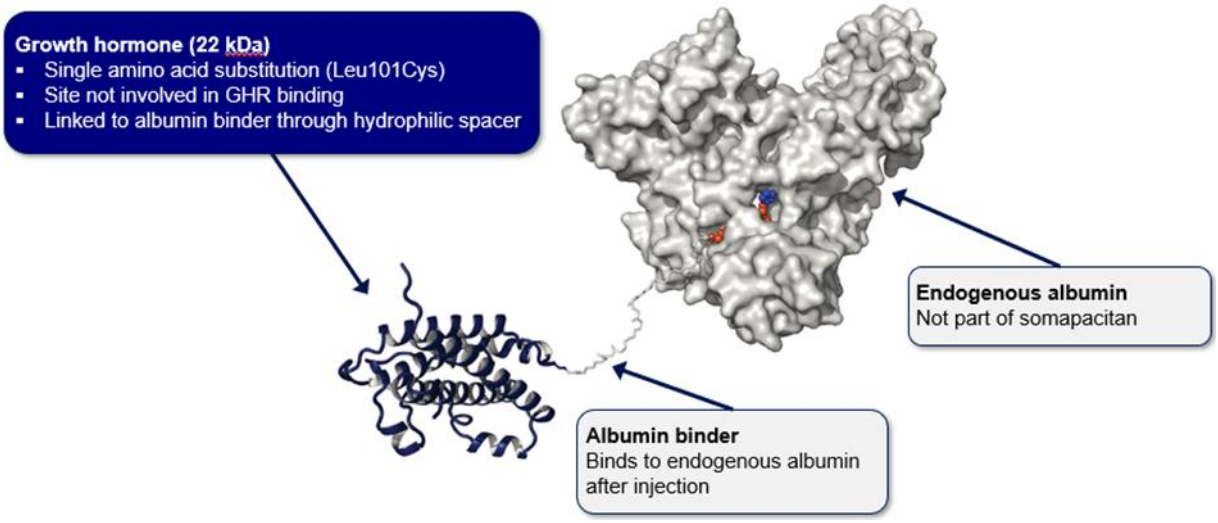
2.5.1.1 薬理学的根拠及び目標とする適応症

ノボ ノルディスク社は、成長ホルモン分泌不全性低身長症（小児 GHD）患者に対する治療に用いる製剤として週 1 回皮下投与の長時間作用型成長ホルモン（GH）であるソマプシタン（遺伝子組換え）を開発している。今回の承認事項の一部変更承認申請（一変申請）は、当該効能又は効果の承認取得を目的としている。本邦では「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」の効能又は効果で 2021 年 1 月 22 日に製造販売承認を受けている。また、米国（2020 年 8 月 28 日）、欧州（2021 年 3 月 31 日）及びその他の数ヵ国でも、成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）の適応症で承認を受けている。既承認のソマプシタン製剤は、5 mg/1.5 mL 及び 10 mg/1.5 mL 製剤であり、PDS290 ペン型注入器を用いて投与する（販売名：ソグルーヤ®皮下注 5 mg 及びソグルーヤ®皮下注 10 mg）。PDS290 ペン型注入器は、1 日 1 回投与の hGH 製剤であるノルディトロピンを含めたノボ ノルディスク社の市販している数種類の医薬品で使用されている。今回の承認申請では、小児 GHD の適応症追加に関する一変申請に合わせてソマプシタン 15 mg 製剤の剤形追加に係る承認申請を行う（2 つの承認申請をあわせて、本承認申請とする）。現在、成長の catch-up がみられない small for gestational age（SGA）性低身長症に対する治療の臨床開発が進行中である。

ソマプシタンは長時間作用型遺伝子組換え hGH アナログであり、単一置換（101 位のロイシンからシステインへの置換）されたアミノ酸骨格とアルブミン結合部位からなる（図 2.5.1-1）。アルブミン結合部位（側鎖）は、親水性のスペーサー及び 16 鎖の脂肪酸部位から構成され、化学結合により hGH のアミノ酸骨格の 101 位に結合している。内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合によりソマプシタンの消失が遅延し、その結果、*in vivo* での半減期（$t_{1/2}$）及び作用持続時間が延長する。この方法は、インスリン及びグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）（レベミル、ビクトーザ及びオゼンピック等）の半減期の延長において用いられたものと同様の方法である[1,2,3]。

ソマプシタンの薬理作用は hGH と同様である。GH は、小児の正常な長軸成長に必要不可欠であり、成長板に対する GH を介する直接作用及び肝臓でのインスリン様成長因子-I（IGF-I）分泌促進により成長を促す[4]。成長促進作用のほかに、GH 及び IGF-I は複数の臓器及び組織に対する作用を有し、小児のみならず成人における様々な代謝過程に関与している[5]。

図 2.5.1-1　　アルブミンと結合したソマプシタン



Abbreviations: GHR: growth hormone receptor

本概括評価には、AGHD の適応症取得を目的とした初回の製造販売承認申請時（既承認申請時）に提出した成績に追加して、小児 GHD の適応症追加及びソマプシタン 15 mg 製剤の剤形追加に関連する情報を提示する。

2.5.1.2　疾患の背景

小児 GHD は、血中 GH 及び IGF-I 濃度の低下により成長障害をきたす疾患で、成長速度の低下や、予測される身長と比較して顕著に低い最終成人身長を特徴とする[6,7]。このような小児 GHD の臨床症状は、小児期において心理社会的な負の影響を及ぼす可能性がある[8]。同様に、年齢に対して非常に小さい小児では、物に手が届かない、トイレに座れない等の実生活における問題を日常的に経験することがある。

未治療の小児 GHD 患者には、深刻な成長障害に加え、脂肪量の増加、除脂肪体重の減少、運動能力の低下、骨密度の低下、心機能の低下、集中力の低下等、成人患者と同じ生理的障害及び認知障害がみられる可能性がある[7,8]。未治療の小児 GHD 患者では、心理的健康の低下、生活の質の低下、併発疾患の罹病率及び死亡率の増加が成人期にも持続するリスクがある[9,10,11,12]。

出生時に既に GHD を発症している可能性があるが、一般的には小児期の最初の数年で GHD による成長障害が発見される。GHD の原因には、先天性、遺伝性、後天性（中枢神経系の腫瘍、頭蓋照射、頭部外傷又は他の器質的原因による）又は特発性があげられる。特発性による GHD が最も多く、小児 GHD の約 75%を占める。GHD は GH の単独欠損として発症する場合と複数欠損の下垂体ホルモン分泌不全症（下垂体機能低下症）として発症する場合がある[13]。

小児 GHD は希少疾患である。小児期発症の GHD の発症率は、男児で約 2.6/100,000 人、女児で約 1.7/100,000 人である[14]。小児慢性特定疾病情報センターの情報によると、本邦における発症率は、6～17 歳の学童期で 1 万人あたり男児 2.14 人、女児 0.71 人と報告されている[15]。小児 GHD の診断は「Consensus Guidelines for the Diagnosis of GHD in Children」[6,16,17]に基づいて行われる。日本における GHD の診断及び分類は、国際的なコンセンサスガイドラインに一致する。

2.5.1.3 アンメットメディカルニーズ

小児 GHD における GH 補充療法の第一の治療目標は、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。さらに、GH 治療は小児及び青年の体組成に対する好ましい効果を有する [13,17,18,19,20]。

現在の小児 GHD に対する GH 治療は、大部分の患者で 1 日 1 回皮下投与として実施されており、数年又は生涯にわたって投与が必要となることも多い。ソマプシタンのような週 1 回投与が可能な長時間作用型 GH 製剤は、注射回数を減らすことができ〔年間で 365 回（1 日 1 回投与の場合）から 52 回（週 1 回投与の場合）に減少〕、1 日 1 回投与の GH 治療の負担の軽減が可能となる。このことによって、アドヒアランスが改善し、そして臨床的転帰の改善が期待される。

アドヒアランスや患者が治療を受け入れて継続することは、治療の成功を決定する第一の要因である。小児 GHD において、GH の 1 日 1 回投与開始後 1 年間で、66%の小児でアドヒアランス不良（週あたり 1 回以上処方された製剤の投与を行わなかった）が報告された[21]。アドヒアランス不良は小児 GHD の長軸方向の正常な成長を妨げ、治療失敗による心理及び行動に対する負の影響をもたらし、生活の質を低下させる [8,21,22]。最終的に、GHD が適切に治療されず、治療が失敗することで、併発疾患の罹患率及び死亡率を増加させる可能性がある [11,12]。

アドヒアランスは、複雑で多面的な問題の表れである [21]。複雑な治療及び頻回投与は、アドヒアランスに対する主な障壁となることが一貫して示されており、より単純な治療法によって長期的に良好なアドヒアランスが得られることが明確に示されている[23]。GH 治療において、1 日 1 回の投与は小児及びその保護者にとって負担となっており、アドヒアランスを調査した研究では、GH 治療を受けている小児の約 25%が 1 週間に 2 回以上投与しておらず、投与の困難さがアドヒアランスの低さの一因である可能性があることが示されている[24,25]。小児集団では、注射針に対する恐怖及び注射頻度は、治療を特に困難なものにしている[26]。

他の慢性疾患（若年性特発性関節炎、糖尿病及び骨粗鬆症等）では、投与回数の減少がアドヒアランスをただちに改善することが示されている[27,28,29,30,31]。長時間作用型の GH 製剤が 1 日 1 回投与の GH 治療より進歩した治療となる可能性があることは、Growth Hormone Research Society といった、GHD の学術団体により認められている [18,32,33]。

このように、長時間作用型の GH 製剤の開発により、1 日 1 回投与の GH 治療の負担の軽減が可能となる。このことによって、アドヒアランス及び治療の継続性、そして臨床的ベネフィット及び転帰の明確な改善が期待される [32]。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

ソマプシタンの臨床開発プログラムは、ノボ ノルディスク社が市販しているノルディトロピン（ソマトロピン）の使用により得られている広範な情報に基づき計画されている。ノルディトロピンは、GHD の試験で実薬対照として用いられた。

小児 GHD 患者を対象としたソマプシタンのグローバル臨床開発プログラムは、3 つの試験で構成される（図 2.5.1-2、本承認申請に関係する試験の試験 ID を太字で示す）。

- 第 1 相試験：4042 試験（完了）
- 第 2 相試験：4172 試験（進行中、208 週まで完了）

- 第 3 相試験：4263 試験〔進行中、52 週（主要期間）まで完了。安全性延長期間の 52 週まで完了。〕

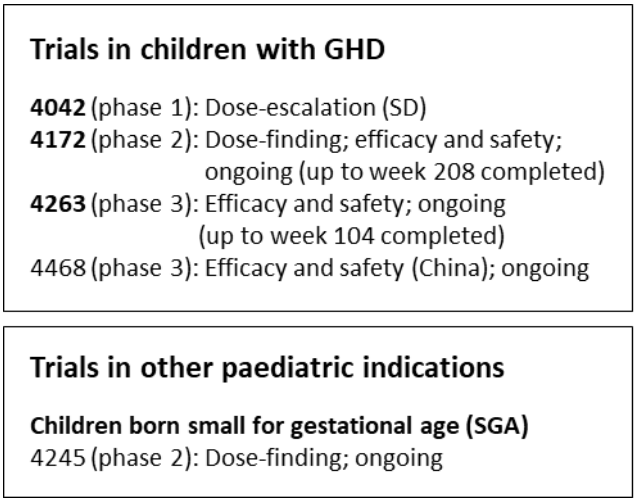
4263 試験の全被験者の 104 週までの成績（0 週にソマプシタン群に割り付けられた被験者：104 週間のソマプシタン投与、0 週にノルディトロピンに割り付けられ、52 週にソマプシタン投与に切り替えた被験者：52 週間のソマプシタン投与）は審査中に提出した。

追加で提出した 4263 試験の 104 週までの成績は以下の項に示す。

- 被験者の内訳：2.5.4.2.1
- 有効性：2.5.4.7
- 治験薬の曝露状況：2.5.5.2
- 安全性：2.5.5.13
- ベネフィットとリスクに関する評価：2.5.6.2.1 及び 2.5.6.3.1

すべての臨床試験は、関連規制要件及びヘルシンキ宣言[34]ならびに ICH-GCP[35]を遵守して実施された。

図 2.5.1-2　　小児集団を対象としたソマプシタンの試験の概要



Notes: Trials in scope for this application are indicated in bold.
Abbreviations: GHD: growth hormone deficiency (children); SD: single dose; SGA: children born small for gestational age with insufficient catch-up growth.

第 3 相検証的試験（4263 試験）では、小児 GHD 患者 132 例がソマプシタンの投与を受け、このうち 131 例が 52 週間の主要期間の投与を完了した。安全性延長期間において、計 199 例（ソマプシタン群の 131 例及びノルディトロピン群の 68 例）の被験者がソマプシタンの投与を受けた。

臨床薬理試験（4042 試験）の主要な試験デザインの概要を表 2.5.3-1（2.5.3.1）、第 3 相検証的試験（4263 試験）及び第 2 相補足的試験（4172 試験）の主要な試験デザインの概要を表 2.5.4-1（2.5.4.1）に示す。

現在、小児 GHD 患者を対象としたグローバル臨床開発プログラムに加え、中国人小児 GHD 患者を対象とした第 3 相試験が進行中である（図 2.5.1-2）。SGA 性低身長症に対する治療の臨床開発も行わ

れており、第 2 相試験が進行中である（52 週まで完了）。これらの試験のデータは本概括評価には記載しない。ターナー症候群における低身長、ヌーナン症候群における低身長及び特発性低身長症を対象とした臨床開発が計画中である。

2.5.1.5 規制当局との協議

ソマプシタンの臨床開発プログラムは、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）及び独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（機構）の科学的な助言に基づき計画し、実施した。機構との対面助言記録を Module 1.13 に示す。

有効性及び安全性を評価した第 3 相検証的試験である 4263 試験及び第 2 相用量設定試験である 4172 試験は、機構の助言に基づき、日本人小児 GHD 患者を含む国際共同試験として実施した。国際共同試験を実施する場合、「国際共同治験に関する基本的考え方」[36]に従い、民族的要因を考慮する必要がある。臨床データパッケージに国際共同試験を含めることを支持するために、「国際共同治験に関する基本的考え方」[36]及び ICH E5「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」[37]に準じて民族的要因を評価した。当該評価に基づくと、小児 GHD における日本及び他の国／地域間での民族的要因の違いがソマプシタンの有効性及び安全性の評価に与える影響は小さいと考えられる（詳細は Module 5.3.5.4 参照）。

第 3 相検証的試験である 4263 試験の有効性及び安全性に関する日本人集団と全集団間の一貫性の評価は、Module 2.7.3（有効性）及び Module 2.7.4（安全性）に詳細を示す。第 2 相用量設定試験である 4172 試験の有効性及び安全性に関する日本人集団の結果は、Module 2.7.3（有効性）及び Module 2.7.4（安全性）に含めた。さらに、薬物動態及び薬力学的作用プロファイルの類似性は、臨床薬理試験（3915 試験）の日本人健康被験者及び非アジア人健康被験者間（Module 2.7.2.2）、ならびに 4263 試験及び 4172 試験データに基づくモデリング解析において日本人小児 GHD 患者及び非日本人小児 GHD 患者（白人及び日本人以外のアジア人）間で検討した（Module 2.7.2.3.4.1.4）。薬物動態及び薬力学的作用プロファイル、有効性及び安全性について、日本人被験者と非日本人被験者との間に一貫性が認められたことから、第 3 相検証的試験である 4263 試験の全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えられる。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ソマプシタン製剤は、5 mg、10 mg 又は 15 mg のソマプシタンが 1.5 mL カートリッジに入った溶解操作が不要なリキッドタイプ製剤で、反復投与で使用する使い捨てのプレフィルドペン型注入器 PDS290 に装填された製剤である。5 mg 及び 10 mg 製剤は既承認である。15 mg 製剤の剤形追加に係る承認申請は、小児 GHD の適応症のみを対象とする。リキッドタイプ製剤は、澄明～僅かに濁った無色～微黄色の液であり、微粒子を認めない。

小児 GHD 患者を対象としたソマプシタンの臨床開発プログラムの第 3 相検証的試験である 4263 試験及び第 2 相試験である 4172 試験では、ソマプシタン 5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤（いずれも PDS290 ペン型注入器）を用い、ソマプシタンの臨床開発プログラム全体を通じて 3 つのペン型注入器を評価した。母集団薬物動態／薬力学解析では、ソマプシタンの薬物動態（曝露量）及び薬力学的作用（IGF-I 反応）の特性は、10 mg 及び 15 mg 製剤間で同様であった。同様に、ベースライン特性の違いを考慮に入れた統計解析の結果より、4263 試験の 52 週の成長速度は 10 mg 及び 15 mg 製剤間で有意な違いがないことが示された。概して、有害事象プロファイルは、10 mg 及び 15 mg 製剤を使用していた被験者間で同様であった。これらの評価により、10 mg 及び 15 mg 製剤間の臨床的同等性が裏付けられた（Module 2.7.1.1.2）。

市販予定の製剤（5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤）は、第 3 相検証的試験である 4263 試験で検討された製剤と同一である。

ソマプシタン製剤の組成は、Module 3.2.P.2.2 に示す。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ソマプシタンの臨床薬理データの評価の概要

小児 GHD 患者におけるソマプシタンの週 1 回皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用の特性は、小児 GHD 患者を対象とした臨床薬理試験（4042 試験）ならびに小児 GHD 患者を対象とした第 1 相試験（4042 試験）、第 2 相試験（4172 試験）及び第 3 相試験（4263 試験）で得られたデータに基づく母集団薬物動態／薬力学モデリング解析を用いて記述する。小児 GHD における市販予定の用量であるため、0.16 mg/kg/週のソマプシタンの結果を主に示す。

小児 GHD 患者を対象とした臨床薬理試験である 4042 試験の主要な試験デザインの概要を表 2.5.3-1 に示す。

4042 試験は、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、用量漸増試験であり、hGH 製剤で治療中の二次性徴発来前の小児 GHD 患者を 4 用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg）のうち 1 用量のソマプシタンの単回投与又は実対照薬のノルディトロピン（0.03 mg/kg/日）の 7 日間 1 日 1 回投与のいずれかに無作為に割り付けた。

4172 試験及び 4263 試験の主要な試験デザインの概要を表 2.5.4-1（2.5.4）に示す。

表 2.5.3-1　　臨床薬理試験（4042 試験）の主要な試験デザインの概要

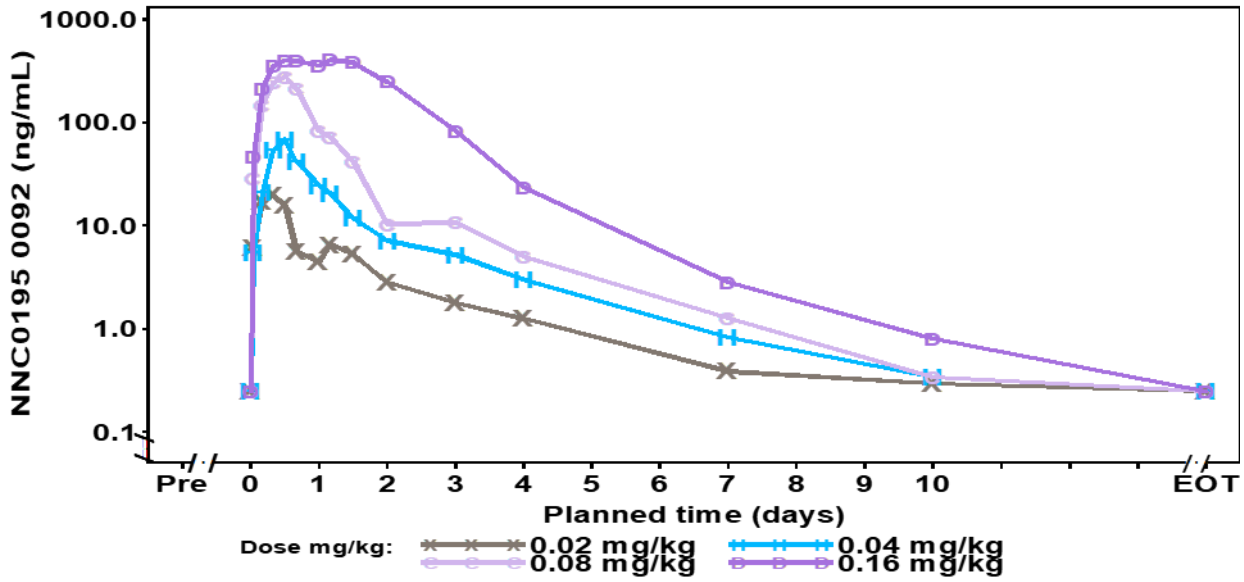
試験 ID	試験デザイン	曝露被験者数	用法・用量
4042 （第 1 相）	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 無作為割り付け、非盲検、実薬対照、国際共同、用量漸増試験 試験の状況：完了 試験期間：28～35 日	hGH 製剤で治療中の二次性徴発来前の小児 GHD 患者 32 例 参加国 オーストリア、ベルギー、フランス、イスラエル、マケドニア、スロベニア、スペイン及びスウェーデン 女児 9 例及び男児 23 例 年齢 6.0～11.0 歳	0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg のソマプシタン単回投与 又は 0.03 mg/kg/日のノルディトロピン 7 日間 1 日 1 回投与

2.5.3.2 薬物動態の特性

ソマプシタンの単回皮下投与後の薬物動態特性は、小児 GHD 患者を対象とした 4042 試験で評価した。単回投与後の薬物動態推移プロファイルを図 2.5.3-1 に示す。

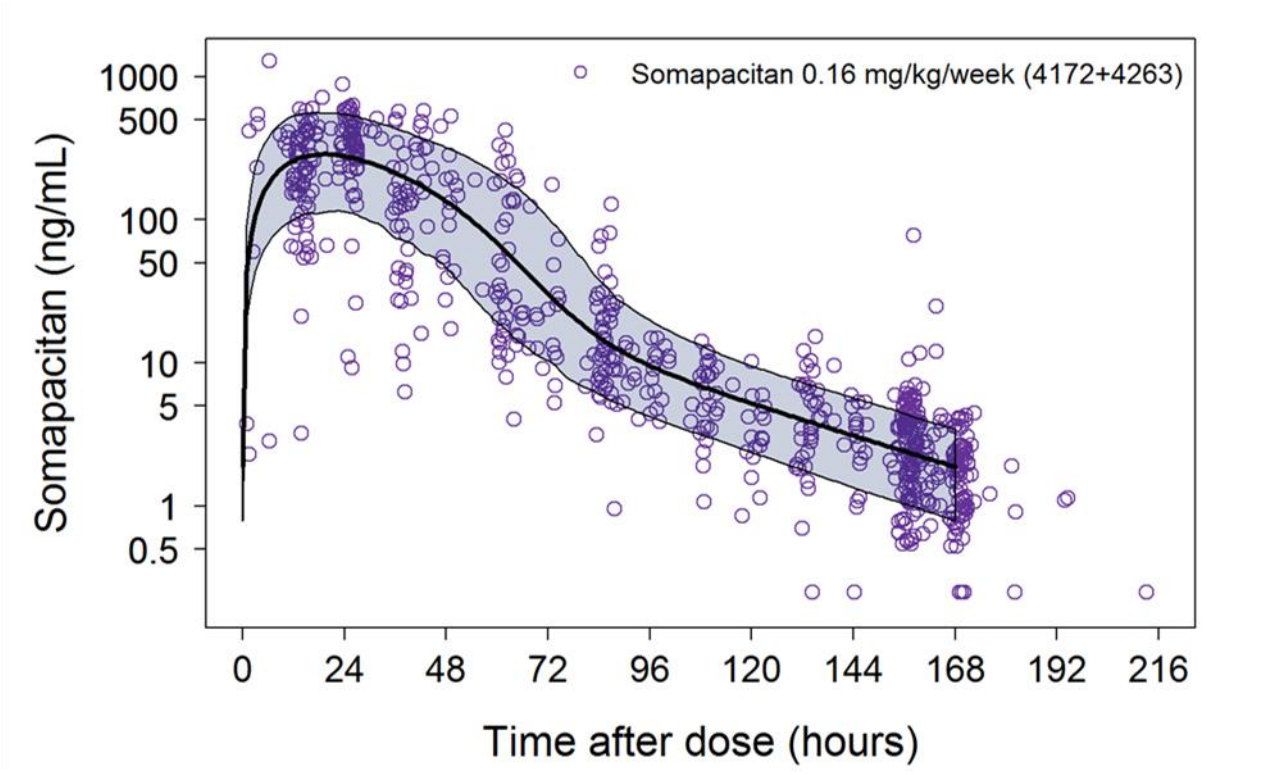
ソマプシタンの定常状態における薬物動態特性は、4172 試験（第 2 相試験）及び 4263 試験（第 3 相試験）で得られたデータを用いた母集団薬物動態／薬力学モデリング解析で評価した。4172 試験及び 4263 試験の併合データについて、モデルで算出した定常状態における薬物動態推移プロファイルを観測値とともに図 2.5.3-2 に示す。

図 2.5.3-1　　小児 GHD 患者における単回投与後の平均血中ソマプシタン濃度推移プロファイル（対数スケール）（4042 試験）



Abbreviations: EOT: End of trial, NNC0195 0092: somapacitan

図 2.5.3-2　　モデルで算出した定常状態における薬物動態推移プロファイル（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）



Notes: The full line is geometric mean of individual estimates at steady state week 52 for trials 4172 and 4263. Area is 90% range of individual estimates. Symbols (circles) are individual observed concentrations for week 4-52 in trials 4172 and 4263.

0.16 mg/kg のソマプシタン単回投与後の最高血中ソマプシタン濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 25.5 時間であった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-1）。4172 試験及び 4263 試験の併合データに基づく

0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与後の定常状態における t_{max} の平均は 21.1 時間であった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-2）。

ソマプシタン濃度は、投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に達した（Module 2.7.2.3.1.3）。累積の程度は小さく、4172 試験及び 4263 試験の併合データにおける累積率（R_{acc}）の平均は 1.06 であった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-2）。4172 試験（4 年）及び 4263 試験（1 年）の投与期間では、ソマプシタン曝露量は安定していた（Module 2.7.2.3.1.8）。

単回投与した 4042 試験（0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg）ならびに 4172 試験及び 4263 試験の併合データに基づく母集団薬物動態／薬力学モデリング解析（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）から、小児 GHD 患者では用量の増加に伴いソマプシタン曝露量が大きくなることが示された（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2）。

ソマプシタンは非線形の薬物動態特性を示し、4042 試験ならびに 4172 試験及び 4263 試験の併合データいずれにおいても、用量比例性を上回るソマプシタン曝露量の増加がみられた。用量比例性に関する統計解析では、投与後 0～168 時間の濃度－時間推移曲線下面積（AUC_{0-168h}）及び最高血中濃度（C_{max}）の doubling constant（用量を 2 倍にした時の増加率を表す定数）は、それぞれ 3.47 及び 2.86 であった（表 2.5.3-2）。ソマプシタンの非線形の薬物動態は母集団薬物動態／薬力学モデルにより正確に記述された。これらの知見は、AGHD 患者でもみられたソマプシタンの非線形の薬物動態と一致しており、ソマプシタンの消失は飽和過程を伴うものであること（ソマプシタンの消失に受容体を介するクリアランスが関与している）を支持するものである。

表 2.5.3-2　　小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬物動態の用量比例性（4042 試験）

Parameter	Dose range	Estimated doubling constant	p-value
AUC_{0-168h} (ng·h/mL)	0.02-0.16 mg/kg	3.47 $[2.93; 4.12]_{95\%CI}$	<0.0001
C_{max} (ng/mL)	0.02-0.16 mg/kg	2.86 $[2.28; 3.57]_{95\%CI}$	0.0033

Notes: The estimated doubling constant is 2^(slope parameter β). Slope parameter β is estimated from the model: ln(PK)=intercept+β*ln(dose).

4172 試験及び 4263 試験の併合データでは、0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与後の定常状態における変動（変動係数）はソマプシタン曝露（C_{avg}）では 47.4%、C_{max} では 50.7%と推定された（Module 2.7.2.3.1.5）。

モデリング解析の結果、定常状態における分布容積（V/F）は 1.73 L（95%信頼区間：1.43; 2.08）であった（Module 2.7.2.3.1.6）。

4042 試験で、0.16 mg/kg のソマプシタンを単回投与したときの終末相半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均は 34.1 時間であった。この結果は、4172 試験及び 4263 試験の併合データに基づくモデリング解析から、定常状態における $t_{1/2}$ の平均は 33.6 時間と推定されたことと一致していた（Module 2.7.2.3.1.7）。

第 3 相試験（4263 試験）では、投与部位を大腿部、腹部、上腕部又は臀部とし、投与のたびにこれらの部位のなかでローテーションすることとしていた。添付文書（案）では、第 3 相試験における投与方法に従い、ソマプシタンを大腿部、腹部、上腕部又は臀部に注射し、投与のたびにこれらの部位のなかでローテーションするように注意喚起する予定である。

小児 GHD におけるソマプシタンの薬物動態のさらなる詳細は、Module 2.7.2 に示す。

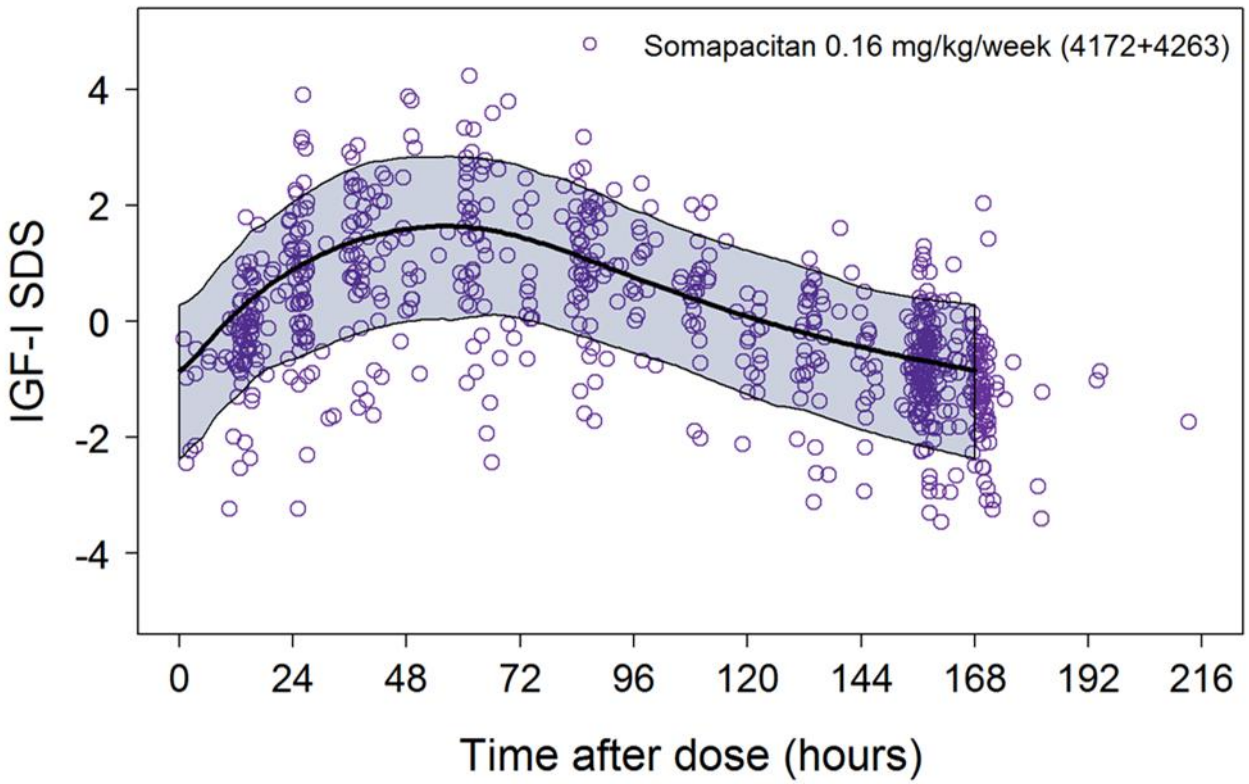
2.5.3.3 薬力学的作用の特性

小児 GHD 患者におけるソマプシタンの単回投与後の薬力学的作用に関するパラメータを Module 2.7.2、表 2.7.2.3-4 に示す。

ソマプシタンの定常状態における薬力学的作用特性は、4172 試験（第 2 相試験）及び 4263 試験（第 3 相試験）で得られたデータを用いた母集団薬物動態／薬力学モデリング解析に基づき評価した。4172 試験及び 4263 試験の併合データについて、モデルで算出した定常状態における IGF-I SD スコアの推移プロファイルを観測値とともに図 2.5.3-3 に示す。定常状態の IGF-I プロファイルから、ソマプシタンが週 1 回投与に適していることが示された。4172 試験及び 4263 試験の併合データに基づく 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの 1 週間の平均 IGF-I SD スコア（IGF-I_{avg} SD スコア）の平均は 0.53（90%範囲：-0.83; 1.64）であった（Module 2.7.2.3.2.2）。小児 GHD 患者において投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に達した（Module 2.7.2.3.2.2）。

ソマプシタンの定常状態における薬力学的作用特性のさらなる詳細は、Module 2.7.2.3.2.2 に示す。

図 2.5.3-3　モデルで算出した定常状態における IGF-I SD スコアの投与間隔での推移プロファイル（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）



Notes: The full line is mean of individual estimates at steady state week 52. Area is 90% range of individual estimates. Symbols (circles) are individual observed IGF-I SDS for week 4-52 in trials 4172 and 4263

4042 試験における単回投与の結果と一致して、モデルで算出した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量は、4172 試験及び 4263 試験の併合データの検討された用量範囲（0.04～0.16 mg/kg/週）において、ソマプシタンの用量増加に伴い大きくなった。ソマプシタン用量と IGF-I_{avg} SD スコア間及

びソマプシタン用量と IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量間に明確な用量反応関係がみられた（Module 2.7.2.3.2.3）。

成長速度（cm/年）の曝露－反応解析では、ソマプシタン曝露量の増加及び IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い、反応が大きくなることが示された（Module 2.7.2.3.3）。

2.5.3.4 内因性民族的要因がソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性に与える影響

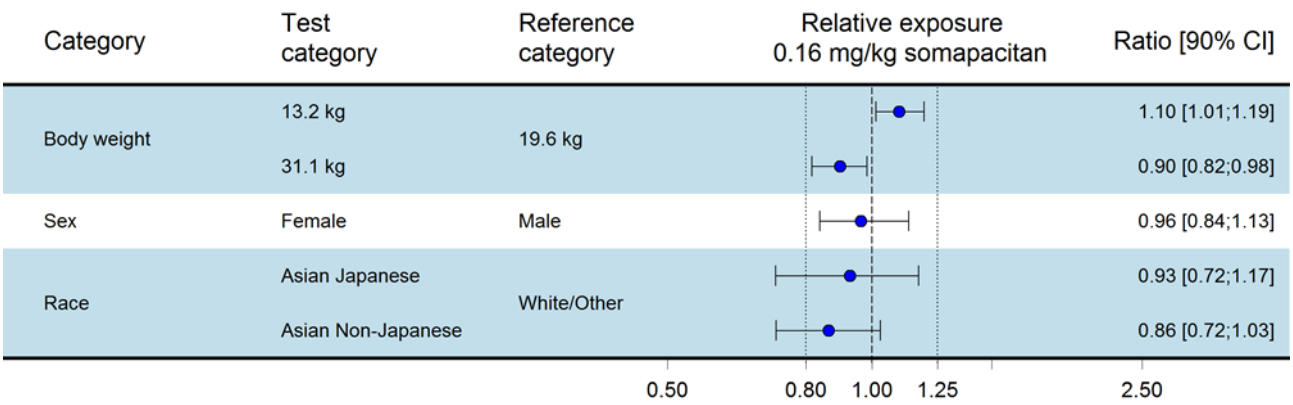
内因性民族的要因が小児 GHD における薬物動態及び薬力学的作用の特性に与える影響の程度について、小児 GHD 患者を対象とした 4042 試験（臨床薬理試験）、4172 試験（第 2 相試験）及び 4263 試験（第 3 相試験）で得られたデータに基づくモデリング解析で検討した。検討した共変量は、体重、性別及び人種であり、小児では、年齢と体重に強い相関があることから、独立した要因として年齢の検討を行わなかった。

小児 GHD において、ソマプシタン曝露量に影響を与える共変量は、体重のみであることが示された（図 2.5.3-4）。モデリング解析の結果は、基準となる被験者（reference subject）の曝露量に対する相対的な曝露量として、各共変量のカテゴリーごとに図 2.5.3-4 に示した。体重、性別及び人種が IGF-I 反応（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量を用いて評価）に与える影響は、相対的に小さい（0.5 SD スコア以下）か、有意ではなかった（Module 2.7.2.3.4.1.1）。

母集団薬物動態／薬力学モデリングに基づくと、小児 GHD において、体重、性別及び人種が体重当たりの用量で投与されるソマプシタンの薬物動態及び IGF-I 反応に与える影響は臨床的に意味のあるものではなかった。成人日本人被験者におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用は 3915 試験でも評価されており（既承認申請時に資料を提出）、1 回目の投与及び定常状態（4 回目の投与）での薬物動態及び薬力学的作用特性を日本人及び非アジア人健康被験者で比較した。本試験では、体重当たりの用量が同じ場合では、ソマプシタンの曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）及び IGF-I 反応（IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）は、日本人及び非アジア人健康被験者で同様であった。

内因性民族的要因がソマプシタンの曝露量及び IGF-I 反応（IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量を含む）に与える影響のさらなる詳細は、Module 2.7.2.3.4.1 に示す。

図 2.5.3-4　　小児 GHD におけるソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析



Notes: The plot shows relative exposure in terms of average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady state for somapacitan 0.16 mg/kg/week. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals relative to the reference subject (white male with a body weight of 19.6 kg). Body weight categories (13.2 and 31.1 kg) represent the approximate 5% and 95% percentiles at week 52. Vertical dotted lines indicate the [0.80–1.25] interval.

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 ソマプシタンの臨床的有効性評価の概要

有効性の評価は、主に第 3 相試験である 4263 試験の 52 週間の主要期間の結果に基づいて実施し、第 2 相試験である 4172 試験の 208 週までの長期データで補足した。4263 試験及び 4172 試験の主な試験デザインの概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　　小児 GHD におけるソマプシタンの有効性を評価した試験の概要

試験 ID（相）	試験デザイン	曝露被験者数	用法・用量
4172（第 2 相）	有効性及び安全性 無作為割り付け、国際共同、多施設共同、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験 [a] 試験の状況：進行中（208 週までは完了） 総試験期間：364 週間（7 年間）	コホート I[b] hGH 製剤による治療歴のない、二次性徴発来前の小児 GHD 患者 59 例 年齢 2.7～9.7 歳 参加国 日本（12 例）を含む複数国 [c] 2 例が選択基準又は除外基準違反のために最大の解析対象集団から除外された 女児 23 例及び男児 34 例 [d]	0～52 週（26 週間の主要期間及び 26 週間の延長期間） 0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週のソマプシタン又は 0.034 mg/kg/日のノルディトロピン（1：1：1：1） 52～156 週（安全性延長期間） 0.16 mg/kg/週のソマプシタン又は 0.034 mg/kg/日のノルディトロピン（3：1） 156～364 週（長期安全性延長期間） 0.16 mg/kg/週のソマプシタン（全例）
	試験の状況：被験者の組み入れが進行中	コホート II[e] 1 例（組み入れ時点で年齢 2.5 歳未満） コホート III[e] 9 例（組み入れ時点で年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）、17 歳以下）	156～364 週（長期安全性延長期間） 0.16 mg/kg/週のソマプシタン（全例）
4263（第 3 相）	有効性及び安全性 無作為割り付け、国際共同、多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験 試験の状況：進行中（104 週までは完了） 総試験期間：208 週間（4 年間）	hGH 製剤による治療歴のない、二次性徴発来前の小児 GHD 患者 200 例 年齢 2.5～11.0 歳 参加国 日本（30 例）を含む複数国 [f] 女児 51 例及び男児 149 例	0～52 週（主要期間） 0.16 mg/kg/週のソマプシタン又は 0.034 mg/kg/日のノルディトロピン（2：1） 52～208 週（延長期間） 0.16 mg/kg/週のソマプシタン（全例）

[a]: 4172 試験では、ソマプシタン及びノルディトロピンの比較は非盲検であったが、ソマプシタンの用量間の比較は二重盲検であった（0～52 週）。

[b]: 4172 試験の最初の試験対象集団（コホート I）のデータのみがモデリング解析に含められた。

[c]: 4172 試験：オーストリア、ブラジル、ドイツ、インド、イスラエル、日本、スロベニア、スウェーデン、トルコ、ウクライナ及び米国

[d]: 最大の解析対象集団（57 例）に基づく。

[e]: 最初の試験対象集団（コホート I）に加え、2 つのコホート（コホート II 及び III）を追加した。コホート II にはスクリーニング時の年齢が 2.5 歳未満の被験者を、コホート III にはスクリーニング時の年齢が 9 歳（女児）／10 歳（男児）歳超、17 歳以下の被験者を組み入れた。コホート II 及び III の詳細は、治験総括報告書〔4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）〕に示す。

[f]: 4263 試験：オーストリア、カナダ、フランス、ドイツ、インド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ラトビア、ポーランド、ロシア、セルビア、スロベニア、スペイン、スイス、タイ、ウクライナ、英国及び米国

試験デザイン

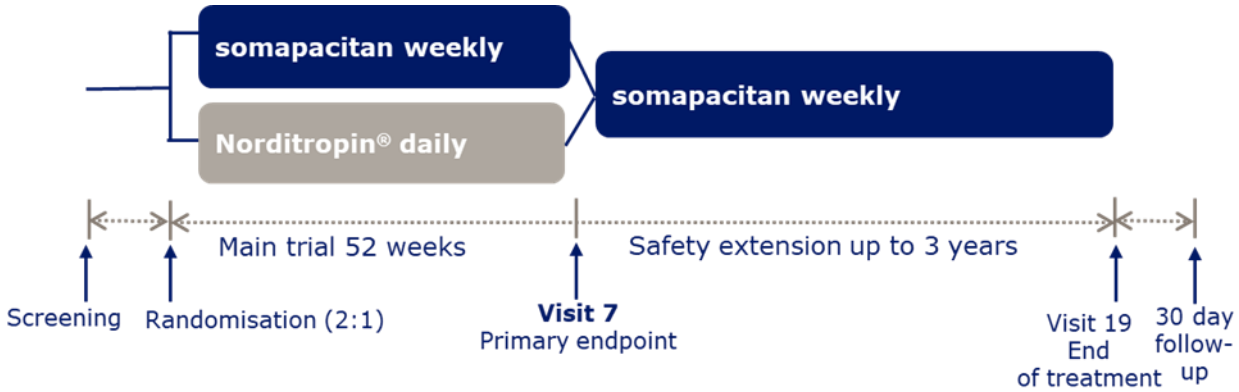
第 3 相検証的試験である 4263 試験は、無作為割り付け、非盲検 2 群（ソマプシタン及びノルディトロピン）試験であり、小児 GHD 患者を対象として週 1 回投与のソマプシタンの 52 週後の効果及び安全性を 1 日 1 回投与のノルディトロピンと比較検討するよう計画された。これに続き、週 1 回投与のソマプシタンの安全性を評価するために、3 年間の 1 群の安全性延長期間を設定した（図 2.5.4-1）。52 週間の主要期間では、200 例の被験者が、0.16 mg/kg/週のソマプシタン（3 例中 2 例）又は 0.034 mg/kg/日のノルディトロピン（3 例中 1 例）のいずれかの投与を受ける群に 2：1 の比率で無作為割り付けされた。最初の 52 週間では、無作為割り付け（割り付け比率 2：1）された治療に従い、被験者は、ソマプシタン（0.16 mg/kg/週）又はノルディトロピン（0.034 mg/kg/日）をいずれも体重当たりの用量で投与した。52 週間の主要期間完了後、ノルディトロピン群のすべての被験者は、0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に切り替え、ソマプシタン群のすべての被験者は、0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を継続した。安全性延長期間は現在進行中である。

検討した 3 つの用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）において用量反応関係が示され、検討した 3 つのすべての用量で良好な忍容性が示された 4172 試験の結果に基づき、ソマプシタンの用量として 0.16 mg/kg/週を選択した（Module 2.7.3.4.2）。

局所忍容性（1 日 1 回投与と週 1 回投与）が比較でき、1 日 1 回投与と週 1 回投与に関する被験者の親権者／法定代理人の嗜好性の比較が許容できる、非盲検試験とした。本試験では、プライマリーエンドポイントに関する測定の実施者に対する盲検性は維持された（すなわち、身長測定担当者に対して割り付け群の盲検性は維持された）。

有害事象又は連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2.5 を超える場合、用量を減量することとしていた。詳細は 2.5.5.6 及び 2.5.5.8 に示す。

図 2.5.4-1　　試験デザイン（第 3 相検証的試験、4263 試験）

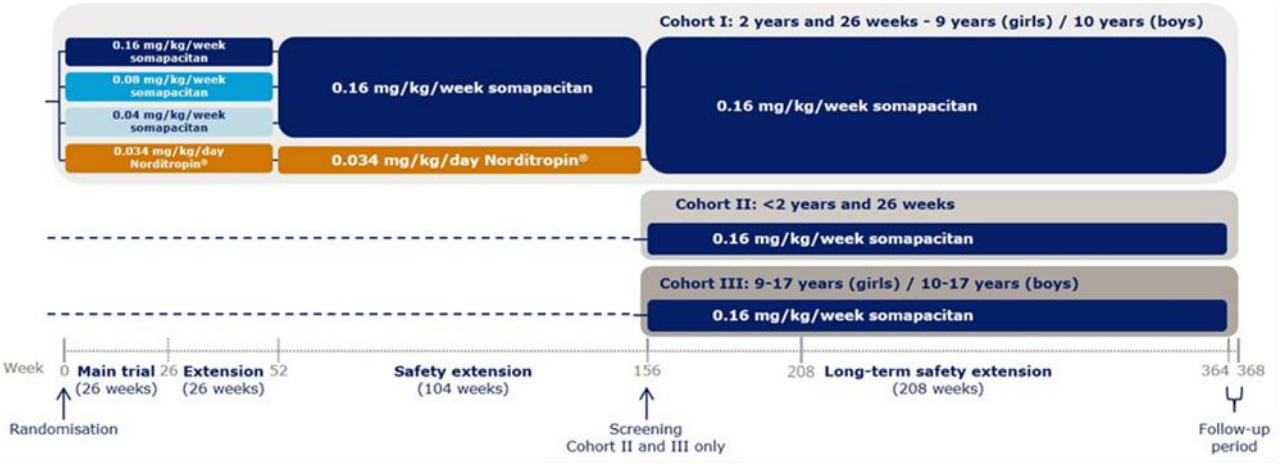


補足的試験である 4172 試験は、無作為割り付け、国際共同、実薬対照、用量設定、並行群間比較試験であり、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、週 1 回投与のソマプシタンの有効性及び安全性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン）と比較した（図 2.5.4-2）。26 週間の主要期間及び 26 週間の延長期間では、59 例の被験者が、ソマプシタン（0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週）あるいはノルディトロピン（0.034 mg/kg/日）のいずれかの投与を受ける群に 1：1：1：1 の比率で無作為割り付けされた（完了）。主要期間では、3 つのソマプシタン群は二重盲検とし、ソマプシタン群とノルディトロピン群は非盲検とした。最初の 52 週間の後、104 週間の非盲検の安全性延長期間（完了）、それに続く 208 週間の長期安全性延長期間（現在進行中）を設定した。

長期安全性延長期間では、4172 試験のコホート I 又は第 3 相試験である 4263 試験に含まれない年齢群のデータを収集するために、2 つの新規の患者コホート〔コホート II：組み入れ時点で年齢 2.5 歳未満。コホート III：組み入れ時点で年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）17 歳以下〕を追加した。

4263 試験及び 4172 試験の試験デザイン及び試験方法のさらなる詳細は、Module 2.7.3.1.3 に示す。

図 2.5.4-2　　試験デザイン（第 2 相試験、4172 試験）



エンドポイント及び統計に関する考察

4263 試験及び 4172 試験で用いられた有効性に関するエンドポイントの概要を表 2.5.4-2 に示す。また、これらの試験では、探索的エンドポイントとして患者報告アウトカム（PRO）調査票を用いて評価し、被験者の疾患に対する負担ならびに被験者及び親権者／法定代理人の GH 治療に対する負担を評価した（Module 2.7.3、表 2.7.3.1-5）。

第 3 相検証的試験（4263 試験）のプライマリーエンドポイントは、hGH 製剤の検証的試験のプライマリーエンドポイントとして一般的に受け入れられている 52 週の成長速度とした。1 日 1 回投与の GH 治療において、成長速度の改善は、身長 SD スコアと同様に成長に関する長期的なベネフィットと関連していることが示されている[38,39]。

4263 試験では、2 つの estimand に対し、以下のストラテジーを定義した。

- 治療方針ストラテジー（FDA 及び機構の評価における主要 estimand）：小児 GHD 患者を対象とし、治療に対するアドヒアランス及び補助的治療の開始の有無にかかわらず、無作為割り付けさ

れたすべての被験者におけるソマプシタンとノルディトロピンの 52 週における年間成長速度の平均の治療間差。

- 補助的治療が利用できないとする仮想ストラテジー（EMA の評価における主要 estimand）：52 週より前に補助的治療が利用できないと想定した場合（すなわち補助的治療を開始しないと仮定した場合）の、小児 GHD 患者におけるソマプシタンとノルディトロピンの 52 週の年間成長速度の平均の治療間差。

小児 GHD 患者を対象とした利用可能なプラセボ対照試験の結果がないため、SGA 性低身長症小児を対象とした GHLIQUID-1424[40]に基づいてプライマリーエンドポイントの非劣性マージン（-1.8 cm/年）を選択した。GHLIQUID-1424 では、投与後 1 年の身長増加（ベースラインからの変化量）におけるノルディトロピンの無治療と比較した治療効果は、0.033 mg/kg/日で 3.3 cm（95%信頼区間：2.9; 3.7）及び 0.100 mg/kg/日で 6.5 cm（95%信頼区間：6.0; 6.9）であった [40]。小児 GHD 患者の臨床経験から、3.3 cm/年という値は小児 GHD において無治療と比較した場合の治療効果の保守的な近似値であると考えられた[41]。これまでの小児 GHD における第 3 相試験では、非劣性マージンとして-1.8～-2.0 cm/年が適用されている[42,43]。

ICH E9[44]に従い、事前に解析対象集団を定義し、統計解析を実施した。例外的な場合に限り、被験者を最大の解析対象集団（FAS）から除外できることとした。第 3 相試験の 4263 試験では、無作為割り付けされたすべての被験者を FAS に含めた。第 2 相試験の 4172 試験では、2 例の被験者が、誤って無作為割り付けされたため（選択基準又は除外基準を違反）FAS から除外され、また来院 3（投与後 4 週）の前に治験薬投与を中止した。

統計手法のさらなる詳細は Module 2.7.3.1.4 に示す。

表 2.5.4-2　4263 試験及び 4172 試験で用いられた有効性に関するエンドポイント

Endpoints	**Trial 4263 (confirmatory)**	**Trial 4172 (Supportive)**
Growth related parameters	HV (primary endpoint) Change in HSDS Change in HVSDS Change in Bone age	HV (primary endpoint) Change in HSDS Change in HVSDS Change in Bone age
Pharmacodynamic parameter	Change in IGF-I SDS Change in IGFBP-3 SDS	Change in IGF-I SDS Change in IGFBP-3 SDS

Notes: Secondary endpoints were not included in any kind of test hierarchy and no adjustment for multiplicity has been performed.

2.5.4.2　試験対象集団の特性

4263 試験及び 4172 試験における主な組み入れ基準を Module 2.7.3.1.3.5.1 に示す。各試験におけるすべての選択・除外基準については、各試験の治験総括報告書を参照のこと〔4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）、4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）及び 4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）〕。

第 3 相検証的試験（4263 試験）及び 4172 試験のコホート I には、治療効果への思春期成長スパートの影響を排除するため、二次性徴発来前の小児のみを登録した。

2.5.4.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を以下に要約し、さらなる詳細は Module 2.7.3.3.1.1 に示す。

4263 試験（第 3 相検証的試験）

主要期間

200 例（100%）が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。このうち 132 例がソマプシタンの投与を、68 例がノルディトロピンの投与を受けた。200 例すべての被験者が 52 週間の主要期間を完了し、199 例（99.5%）の被験者が 52 週間の治験薬の投与を完了した。1 例のソマプシタン群の被験者が、選択又は除外基準を違反していたにもかかわらず試験に組み入れられたため、治験薬投与を早期に中止した。

安全性延長期間

安全性延長期間において、計 199 例（ソマプシタン群の 131 例及びノルディトロピン群の 68 例）の被験者がソマプシタンの投与を受けた。主要期間において治験薬投与を中止したソマプシタン群の 1 例の被験者は 52 週で試験を中止した。安全性延長期間でソマプシタンの投与を受けた 199 例の被験者のうち、194 例（ソマプシタン/ソマプシタン群の 127 例、ノルディトロピン/ソマプシタン群の 67 例）の被験者が 104 週間の投与を完了した。ソマプシタン/ソマプシタン群の 4 例の被験者及びノルディトロピン/ソマプシタン群の 1 例の被験者が、安全性延長期間（52 週～104 週）において、治験薬投与を中止し、試験を中止した。

4172 試験（第 2 相補足的試験）

最初に計画されたコホート I において 59 例（100%）が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。2 例の被験者（ソマプシタン 0.04 mg/kg/週）が、誤って無作為割り付けされたため（選択又は除外基準を違反）FAS から除外され、また来院 3（投与後 4 週）の前に治験薬投与を中止した。53 例（89.8%）が 26 週間の主要期間、26 週間の延長期間及び 104 週間の安全性延長期間を完了した（156 週間）。51 例（86.4%）が 156 週までの投与を完了した。

50 例が 156 週以降の長期安全性延長期間において投与を受け、208 週までの投与を完了した。

コホート II 及び III では、2021 年 8 月 26 日のカットオフ日までに、計 10 例の被験者が 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けた（被験者の組み入れが進行中）。2021 年 8 月 26 日のカットオフ日までに治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

2.5.4.2.2　被験者背景及びベースライン特性

4263 試験（第 3 相検証的試験、主要期間）

検証的試験である 4263 試験には、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者〔年齢 2.5 歳以上 10 歳（女児）／11 歳（男児）未満〕が組み入れられた。当該国際共同試験には、二次性徴発来前の小児 GHD 患者の代表となる、幅広い被験者背景及びベースライン特性を有する被験者が組み入れられた。

被験者背景は、ソマプシタン群及びノルディトロピン群で概ね同様であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-1）。無作為割り付けされた 200 例のうち、6 歳未満が 97 例（48.5%）、6 歳以上が 103 例（51.5%）であった。女児が 51 例（25.5%）及び男児が 149 例（74.5%）であった。本試験は国際共同試験であり、米国（26.0%）、日本（15.0%）、ロシア（10.5%）、インド（10.0%）、ウクライナ（7.0%）、英国（3.5%）及びフランス（3.5%）から多くの被験者が組み入れられた。GHD の原因は、器質性が 12.0%、特発性が 88.0%であった。

被験者の主なベースライン特性を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3　　ベースライン特性（4263 試験）

	Norditropin	**Somapacitan**
Number of subjects	68	132
Mean (SD)		
Age (years)	6.43 (2.42)	6.38 (2.23)
Height (cm)	100.2 (15.0)	102.3 (12.5)
Body weight (kg)	16.01 (4.95)	16.69 (4.60)
BMI (kg/m^2)	15.59 (1.38)	15.70 (1.59)
GH peak (ug/l)	4.10 (2.77)	4.93 (2.50)
Mothers height (cm)	158.1 (7.1)	159.3 (7.6)
Fathers height (cm)	170.3 (8.0)	171.5 (8.7)
HV (cm/year)	4.1 (1.4)	4.3 (1.4)
HVSDS	-2.52 (1.55)	-2.35 (1.51)
HSDS	-3.47 (1.52)	-2.99 (1.02)
IGF-I SDS	-2.33 (1.03)	-2.03 (0.97)

Abbreviations: BMI: body mass index, GH: growth hormone, HV: height velocity, HVSDS: height velocity standard deviation score, HSDS: height standard deviation score, IGF-I: Insulin-like growth factor I

4172 試験（第 2 相補足的試験）

補足的試験である 4172 試験のコホート I には、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者〔年齢 2.5 歳以上、9 歳（女児）／10 歳（男児）以下〕が組み入れられた。

コホート I で FAS に含まれた 57 例のうち、6 歳未満が 31 例（54.4%）、6 歳以上が 26 例（45.6%）であった。女児が 23 例（40.4%）及び男児が 34 例（59.6%）であった。本試験は国際共同試験であり、インド（24.6%）、日本（21.1%）、米国（14.0%）及びウクライナ（12.3%）から多くの被験者が組み入れられた。GHD の原因は器質性（7%）又は特発性（93%）であった。

コホート II には、年齢[redacted]歳 5 ヵ月（帳票では、年齢は[redacted]され[redacted]5 歳と表記されている）の被験者が 1 例組み入れられた。コホート III には、hGH 製剤による治療歴のない 2 例（いずれも男児であり、年齢は 1[redacted]9 歳及び 1[redacted].7 歳）及び hGH 製剤による治療歴のある 7 例（6 例が男児、1 例が女児。年齢の平均は 13.27 歳、最小値：10.2 歳、最大値：16.1 歳）が組み入れられた。

2.5.4.2.3　治療遵守率（4263 試験、第 3 相検証的試験、主要期間）

治療遵守率は被験者日誌を用いて評価した。

大部分の被験者が計画された治療を受けており、治療を受けた被験者を通じた治療遵守率の平均は、ソマプシタン群で 95.8%、ノルディトロピン群で 88.3%であった（なお、治験薬投与を中止した 1 例の被験者の中止後の期間は含めていない）（Module 2.7.3.3.4）。

2.5.4.3　成長に関するパラメータ

2.5.4.3.1　4263 試験（第 3 相検証的試験、主要期間）

成長速度（プライマリーエンドポイント）

プライマリーエンドポイントである 52 週の成長速度（cm/年）は、2 つの異なる estimand について解析した。治療方針ストラテジーestimand では in-trial 観察期間を用いて、仮想ストラテジーestimand では on-treatment 観察期間を用いた（詳細は Module 2.7.3.1.4.1 に示す）。

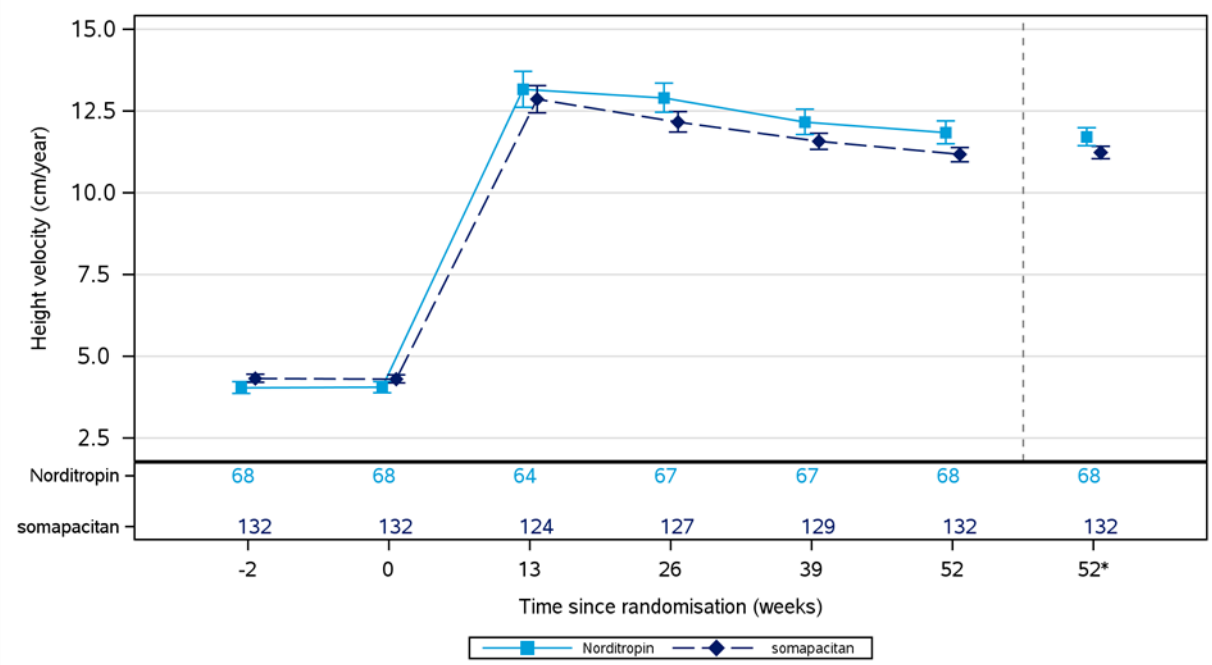
In-trial 観察期間における成長速度の平均（観測値）（SD）は、いずれの群でもベースラインから 52 週で増加し、ソマプシタン群では 4.3（1.4） cm/年（ベースライン）から 11.2（2.5） cm/年（52 週）に、ノルディトロピン群では 4.1（1.4） cm/年（ベースライン）から 11.8（2.9） cm/年（52 週）に増加した（図 2.5.4-3）。52 週の成長速度の推定値は、ソマプシタン群及びノルディトロピン群で、それぞれ、11.2 cm/年及び 11.7 cm/年であった。群間差（ソマプシタン群－ノルディトロピン群）の推定値（95%信頼区間）は-0.5 cm/年（-1.1; 0.2）であった（治療方針ストラテジーestimand）。

52 週間の主要期間で治験薬の投与を中止した被験者は 1 例のみ（ソマプシタン群）であったため、on-treatment 観察期間及び仮想ストラテジーestimand の成長速度の観測値及び推定値は、in-trial 観察期間及び治療方針ストラテジーestimand での結果と非常に近い値であった（Module 2.7.3.3.2.1.1.2）。群間差（ソマプシタン群－ノルディトロピン群）の推定値（95%信頼区間）は-0.5 cm/年（-1.1; 0.2）であった（仮想ストラテジーestimand）。

治療方針ストラテジーestimand 及び仮想ストラテジーestimand いずれにおいても、95%信頼区間の下限値（-1.1 cm/年）が非劣性マージンである-1.8 cm/年を上回ったことから、ノルディトロピンに対するソマプシタンの非劣性が検証された。

プライマリーエンドポイントの解析結果から、ソマプシタン（0.16 mg/kg/週）による治療はノルディトロピン（0.034 mg/kg/日）と同様に、小児 GHD 患者での成長を改善することが示された。

図 2.5.4-3　　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（治療方針ストラテジーestimand、in-trial 観察期間、FAS）（4263 試験）



Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
*Estimated mean from the statistical analysis.

日本人被験者 30 例の部分集団においても、ソマプシタンは成長速度（cm/年）を増加させ、ノルディトロピンとの群間差の推定値（95%信頼区間）は 0.3（-0.9; 1.5）であり（治療方針ストラテジーestimand）、全集団における群間差の推定値（95%信頼区間）〔-0.5（-1.1; 0.2）〕と類似した結果が得られた。したがって、全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えられる。

成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢

成長に関するセカンダリーエンドポイントである成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢のベースラインからの変化量のすべての解析には、in-trial 観察期間を用いた。

成長に関する有効性のすべての測定項目について、ソマプシタン群及びノルディトロピン群いずれにおいてもベースラインから 52 週までで増加がみられた。セカンダリーエンドポイントのいずれにおいても、ソマプシタン群及びノルディトロピン群間に統計的な有意差はみられなかった（表 2.5.4-4）。

成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢の結果により、プライマリーエンドポイントの結果に基づく結論、すなわち、ソマプシタンによる治療が、既存の 1 日 1 回投与の hGH 製剤と同様に有効であるという結論が裏付けられた。

表 2.5.4-4　成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢／暦年齢比のベースラインから 52 週までの変化量の推定値（4263 試験）

	Somapacitan estimated mean (n=132)	Norditropin estimated mean (n=68)	ETD (somapacitan-Norditropin)	[95%CI]	P-value
Secondary endpoints (change from baseline after 52 weeks)					
HVSDS	8.05	8.82	-0.78	[-1.63; 0.08]	0.0743
HSDS	1.25	1.30	-0.05	[-0.18; 0.08]	0.4247
Bone age/chronological age	0.06	0.08	-0.02	[-0.06; 0.01]	0.1700

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HSDS: height standard deviation score; HVSDS: height velocity standard deviation scores.

2.5.4.3.2　4172 試験（第 2 相補足的試験）

コホート I

4172 試験のプライマリーエンドポイントは 26 週の成長速度（cm/年）とした。26 週及び 52 週いずれにおいても 3 つのソマプシタン用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）群内で用量－反応関係がみられた（表 2.5.4-5）。26 週の成長速度は、ノルディトロピン 0.034 mg/kg/日群と比較してソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で良好であったが、群間で統計的な有意差はみられなかった〔群間差（ソマプシタン 0.16 mg/kg/週群－ノルディトロピン 0.034 mg/kg/日群）の推定値（95%信頼区間）：1.67 cm/年（-0.22; 3.56）〕。身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの結果においてもソマプシタンの用量群内で用量－反応関係がみられた（Module 2.7.3.3.2.1.2）。

表 2.5.4-5　26 週及び 52 週の成長速度の推定値（4172 試験）

	Norditropin 0.034 mg/kg/day	Somapacitan 0.04 mg/kg/week	Somapacitan 0.08 mg/kg/week	Somapacitan 0.16 mg/kg/week
Number of subjects	14	14	15	14
Mean (SD) HV (cm/year)				
Baseline	3.5 (1.6)	4.0 (1.8)	4.8 (1.4)	3.8 (1.5)
Week 26 (estimated)	11.4	7.8	10.9	13.1
Week 52 (estimated)	9.9	7.5	9.7	11.7

Abbreviations: HV: height velocity, SD: standard deviation

52 週に低用量から 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に切り替えた被験者では、成長速度の catch-up が認められ、156 週の成長速度（観測値）は、3 つのソマプシタン用量群間で全体的に同様であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-4）。

ソマプシタンを 0 週から投与した被験者 39 例と 156 週時にノルディトロピンからソマプシタンに切り替えた被験者 11 例で、156～208 週における成長に関するパラメータについて意味のある違いはなかった〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 11〕。これにより、1 日 1 回投与の hGH 製剤による治療効果はソマプシタンに切り替えた場合でも持続することが裏付けられた。

4172 試験における長期有効性のデータ（208 週まで）に関する詳細は2.5.4.7 に示す。

コホート II 及び III

コホート III〔組み入れ時点で年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）17 歳以下〕では、hGH 製剤による治療歴のない被験者において、すべての身長に関するエンドポイントについて改善がみられた。コホート II（組み入れ時点で年齢 2.5 歳未満）及びコホート III の、hGH 製剤による治療歴のある被験者では、身長に関するエンドポイントについてこれまでの治療で得られていた効果は維持されていた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.2 及び 11.3〕。

2.5.4.4 IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア

4263 試験（第 3 相検証的試験、主要期間）

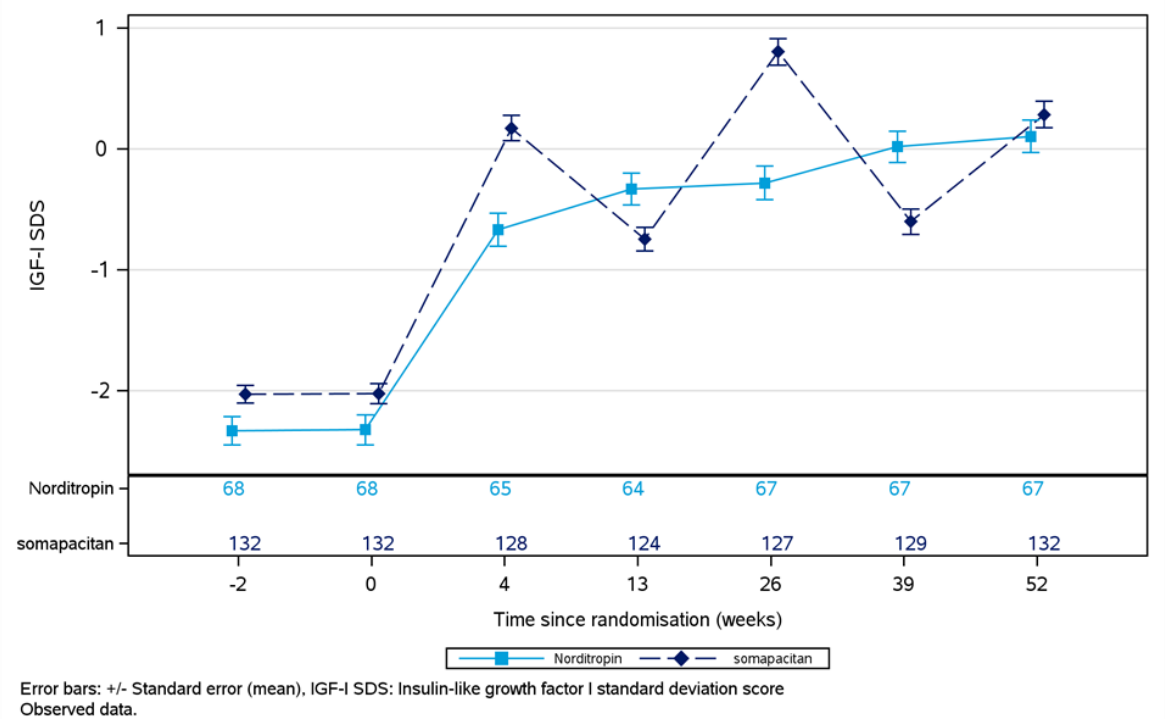
hGH 製剤による治療歴のない患者集団で予測されたとおり、ソマプシタン及びノルディトロピンの投与開始後、IGF-I SD スコアはベースラインからすぐに増加した（図 2.5.4-4）。In-trial 観察期間を用いた場合、52 週の IGF-I SD スコアの平均（観測値）（SD）はソマプシタン群で 0.28（1.28）、ノルディトロピン群で 0.10（1.09）であった。IGF-I SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった〔群間差（ソマプシタン群－ノルディトロピン群）の推定値（95%信頼区間）：0.03（-0.30; 0.36）〕。

On-treatment 観察期間を用いた結果は、In-trial 観察期間における結果と同様であった。IGFBP-3 の結果は、IGF-I の結果と一致しており、治療に対する反応はソマプシタンとノルディトロピンで同様であった〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.2〕。

ソマプシタンの 1 週間の IGF-I SD スコアプロファイルを考慮に入れた平均 IGF-I SD スコアのモデリング解析を 2.5.3.3 に示す。52 週の平均 IGF-I SD スコアは大部分（97%）の被験者で基準範囲内（-2～+2）であった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-7）。

これらの結果から、小児 GHD 患者では 1 日 1 回投与の hGH 製剤と同様にソマプシタンの投与により IGF-I 濃度が正常化し、効果的に GH が補充されることが裏付けられた。

図 2.5.4-4　　来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、FAS）（4263 試験）



Error bars: +/- Standard error (mean), IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score
Observed data.

Notes: IGF-I samples in the somapacitan group were taken at different time points after dosing: week 4 and week 26: day 1-4 after dosing (around peak IGF-I SDS level), week 13 and week 39: day 7 after dosing (around trough IGF-I SDS level), week 52: day 4-6 after dosing (around average IGF-I SDS level).

4172 試験（第 2 相補足的試験）

コホート I では、いずれの群においても、IGF-I SD スコアの平均は、ベースラインから 208 週まで+2 を下回っていた（Module 2.7.3.3.2.2.2）。検討したソマプシタンの 3 つの用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）を通じて、52 週までの IGF-I SD スコアに用量依存的な増加が認められた。IGFBP-3 SD スコアの結果は IGF-I SD スコアと同じ傾向を示した。

コホート III の hGH 製剤による治療歴のない被験者では、薬力学的作用に関するエンドポイントである IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのいずれにおいても増加が認められた。コホート II 及び III の hGH 製剤による治療歴のある被験者では、これまでの治療で得られていた効果は維持されていた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11〕。

2.5.4.5　患者報告アウトカム（PRO）

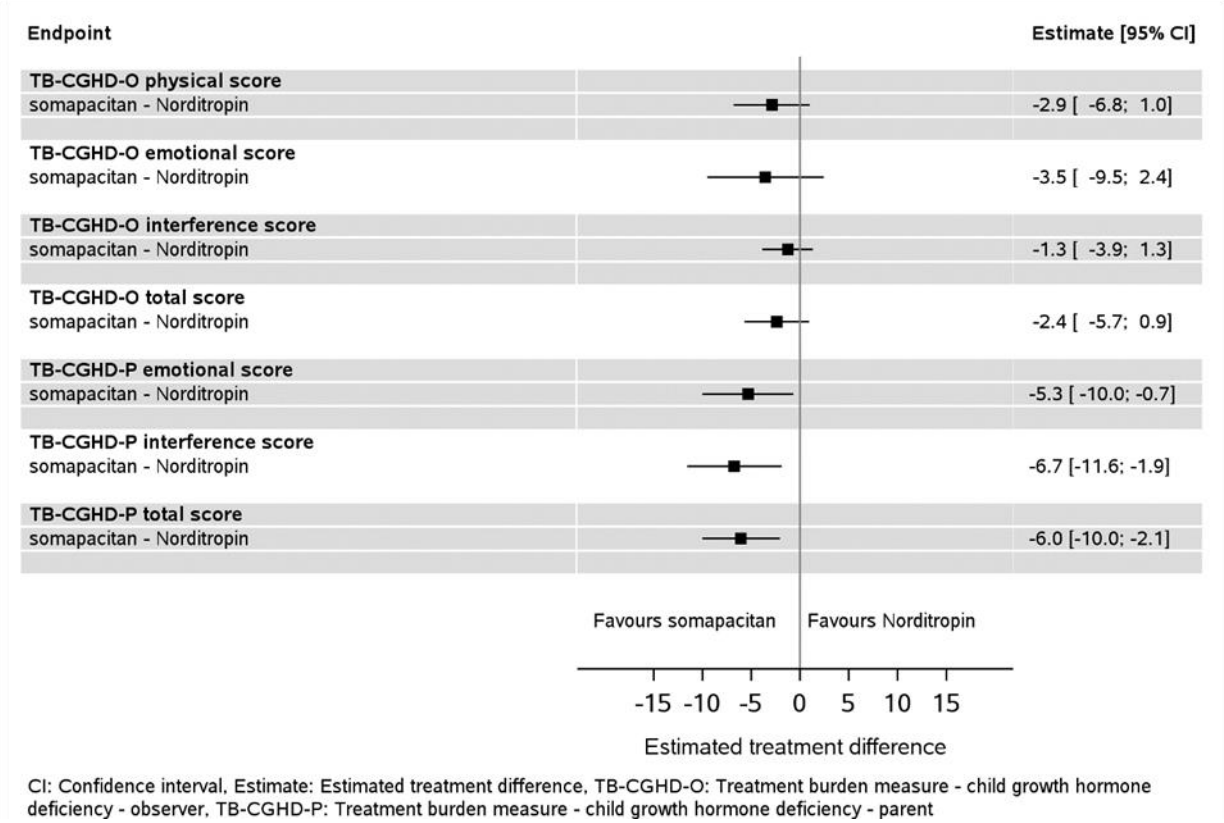
4263 試験（第 3 相検証的試験、主要期間）

小児 GHD と診断された患者に対する GHD の疾患の負担の影響を評価するために、疾患特異的調査票である Treatment Related Impact Measure – Child-Growth Hormone Deficiency – Observer（TRIM-CGHD-O）を用いた。52 週では、両群で同程度の改善がみられた〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M5.3.5.1）Section 11.4.1.1〕。

被験者及び親権者／法定代理人の GH 治療の負担を評価するために、疾患特異的調査票を用いた。被験者については Treatment Burden Measure-Child GHD- Observer（TB-CGHD-O）を、親権者／法定代理人については Treatment Burden Measure-Child GHD- Parent/Guardian（TB-CGHD-P）を用いた。TB-

CGHD-P について、52 週の 2 つのドメイン（情緒面のスコア及び日常生活への干渉）及び合計スコアで、ソマプシタン群とノルディトロピン群間で統計的な有意差がみられ、ソマプシタン群で良好な結果であった（図 2.5.4-5）。さらに、TRIM-CGHD-O の 3 つのドメイン及び合計スコアの点推定値は、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で良好な結果であったが、いずれも統計的な有意差はみられなかった（図 2.5.4-5）。

図 2.5.4-5　　小児 GHD における治療の負担に関する評価のフォレストプロット（52 週のスコア）（4263 試験）



Notes: Full analysis set, on-treatment observation data set.

ソマプシタン及びノルディトロピンのいずれの医療機器についても、その使用が「容易である」又は「非常に容易である」との回答の割合が同程度に高く（96%）、使用方法の習得が「容易である」又は「非常に容易である」との回答の割合が同程度に高かった（90%超）〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M5.3.5.1）Section 11.4.1.4〕。

4172 試験（第 2 相補足的試験）

コホート I では、TRIM-CGHD-O、TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P のすべての調査票の 156 週までの結果（点推定値）から、ノルディトロピンと比較して 0.16 mg/kg/週のソマプシタンで良好であることが示された。156 週時にノルディトロピンからソマプシタンに切り替えた被験者については、TB-CGHD 調査票の評価では、治療に対する負担は 156 週と比較して 208 週で減少する傾向がみられた（Module 2.7.3.3.2.3.2.1）。

Growth hormone preference questionnaire（GH-PPQ）のデータから、回答者の大部分（11 例中 9 例）が、1 日 1 回投与（ノルディトロピン）と比較して週 1 回投与（ソマプシタン）による治療の嗜好性について「好ましい」又は「非常に好ましい」と評価した（Module 2.7.3.3.2.3.2.1）。

コホート II 及び III では、PRO 調査票による評価を実施しなかった。

2.5.4.6 部分集団における有効性

4263 試験では、ソマプシタンによる成長速度の改善は、検討した部分集団〔年齢群（6 歳未満／6 歳以上）及び性別（男児／女児）〕を通じて一貫していた。これらの部分集団では、成長速度の推定値について、ソマプシタン群とノルディトロピン群間で統計的な有意差はみられなかった（Module 2.7.3.3.3）。

2.5.4.7 効果の持続

ソマプシタンを長期的に投与したときの効果の持続に関する評価は、補足的試験である 4172 試験の有効性の結果に基づいて行った。本試験ではすべての有効性に関するエンドポイントが継続的に評価されており、現在 208 週までの結果が得られている。

0.16 mg/kg/週のソマプシタン又はノルディトロピンのいずれかで治療を開始した被験者の主な有効性に関するエンドポイント（成長速度、身長 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量）の平均（観測値）の経時的な変化の概要を表 2.5.4-6 に示す。小児 GHD が希少疾患であることを考慮すると、ソマプシタン併合群（ソマプシタンに無作為割り付けされたすべての被験者）には、ある程度の数の被験者が含まれている（208 週時点の評価被験者数は 38 例）。したがって、ソマプシタン併合群のデータは、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週群のデータに基づく結論を支持している。さらに、ソマプシタン併合群のデータから、低用量（0.04 及び 0.08 mg/kg/週）のソマプシタンで投与を開始した被験者においても成長の catch-up がみられていることを示している。

156 週までの評価では、成長速度及び身長 SD スコアのいずれについても、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週群とノルディトロピン群で同様の改善が認められた。

したがって、4172 試験では成人身長近くまで達した被験者はいなかったが、208 週までのデータは、ソマプシタンによる治療が、1 日 1 回投与の GH 治療でみられる改善と同様に、継続的な成長の改善をもたらすことを支持している。

IGF-I SD スコアの平均（観測値及びモデルで算出された平均）は 208 週まで基準範囲内（-2～+2）であったことから、小児 GHD 患者ではソマプシタンの長期投与により GH が効果的に補充されることが裏付けられた（Module 2.7.3.3.2.2.2.1 及び Module 2.7.2.3.2.4）。

表 2.5.4-6　　成長速度、身長 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量の平均（観測値）及び SD（ソマプシタン及びノルディトロピンの比較）（4172 試験）

Endpoints (observed values)	Week	Somapacitan (0.16 mg/kg/week)[a]	N	Norditropin (0.034 mg/kg/day)[b]	N	Somapacitan pooled[c]	N
Mean (SD)							
HV (cm/year)	0	3.8 (1.5)	14	3.5 (1.6)	14	4.2 (1.6)	43
	26	12.9 (3.5)	14	11.3 (3.3)	14	10.6 (3.2)	43
	52	11.5 (2.6)	14	9.8 (2.3)	14	9.6 (2.5)	43
	104	9.2 (1.7)	14	9.0 (2.3)	11	9.9 (1.7)	42
	156	8.4 (1.7)	14	7.6 (2.0)	11	8.3 (1.7)	40
	208	7.7 (2.2)	13	6.6 (1.6)[b]	11	7.4 (1.6)	38
HSDS	0	-3.84 (1.99)	14	-3.39 (1.05)	14	-3.80 (1.79)	43
	208	-0.95 (0.91)	13	-1.24 (1.20)[b]	11	-1.06 (1.23)	38
Change from baseline in HSDS	26	0.89 (0.51)	14	0.66 (0.38)	14	0.61 (0.43)	43
	52	1.45 (0.86)	14	0.98 (0.50)	14	0.99 (0.70)	43
	104	2.18 (1.18)	14	1.72 (0.65)	11	1.93 (0.93)	42
	156	2.67 (1.42)	14	2.10 (0.85)	11	2.48 (1.14)	40
	208	3.03 (1.59)	13	2.28 (0.97)[b]	11	2.85 (1.25)	38

[a] Data for the cohort receiving somapacitan 0.16 mg/kg/week from week 0 to week 208

[b] Subjects were randomised to Norditropin and switched to somapacitan 0.16 mg/kg/week at week 156

[c] Combined data for all three somapacitan cohorts (0.04, 0.08 and 0.16 mg/kg/week from week 0 to week 52 and all subjects receiving 0.16 mg/kg/week from week 52 to week 208)

Notes: N denotes the number of subjects contributing to the individual data points for each of the groups.
For HV at week 104, the derivation formula is: (height at 104 weeks visit-height at 52 weeks visit) / (time from 52 weeks visit to 104 weeks visit in years). Likewise, for HV calculations at week 156, "baseline" HV is week 104 and for HV calculations at week 208, "baseline" HV is week 156.

Abbreviations: HV: height Velocity, HSDS: height standard deviations score.

さらに、ソマプシタンを長期的に投与したときの効果の持続に関する評価は、4263 試験の 104 週までの有効性の結果でも裏付けられる。

ソマプシタン/ソマプシタン群及びノルディトロピン/ソマプシタン群のいずれにおいても、52 週でみられていた身長に関するパラメータ（成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコア）のベースラインからの増加は、104 週においても概ね維持されていた。104 週における成長速度、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢は、ソマプシタン/ソマプシタン群及びノルディトロピン/ソマプシタン群で同様であった。ソマプシタン/ソマプシタン群及びノルディトロピン/ソマプシタン群のいずれにおいても、104 週の IGF-I SD スコアの平均は基準範囲内（-2～+2）であり、群間で同様であった。

104 週までのソマプシタンの有効性プロファイルは、日本人小児 GHD 患者及び全集団で同様であった（M 5.3.5.4）。

4263 試験の 104 週までの有効性のより詳細な結果は Module 2.7.3.5.1 及び治験総括報告書に示す〔4263 試験（104 週）（M5.3.5.1）〕。

第 3 相試験（4263 試験）の 52 週の成長速度の長期的な成長に対するベネフィットへの外挿

第 3 相試験である 4263 試験におけるプライマリーエンドポイントは 52 週の成長速度であり、hGH 製剤を用いた検証的試験でプライマリーエンドポイントとして設定することは一般的に認められている。1 日 1 回投与の GH 治療において、成長速度の改善は、身長 SD スコアと同様に成長に関する長期的なベネフィットと関連していることが示されている [38,39]。

したがって、第 3 相試験である 4263 試験では、ソマプシタン投与により、52 週の成長速度の平均（推定値）が 11.2 cm/年に増加し、ノルディトロピンに対する非劣性が検証されたことは、ソマプシタンが効果的な GH 補充を提供できることを裏付けており、これにより成人身長の増加を含む長期的な治療ベネフィットがもたらされることを示している。

第 3 相試験の結果は、第 2 相試験である 4172 試験の 208 週の結果で補足される。4172 試験では、208 週までの成長の持続的な改善（身長 SD スコアの変化量に基づく）が示された（上記の項参照）。成長に関するエンドポイント及び IGF-I SD スコアに対する 52 週までの 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与の反応は、4263 試験と 4172 試験で一貫していた（Module 2.7.3.3.5）。このことは、4263 試験の 52 週の成長速度の改善が長期的なベネフィットに外挿できることを、4172 試験で得られた長期データにより補足的に裏付けられることを示唆している。

2.5.4.8　推奨用量

データを総合的に評価した結果、小児 GHD の治療におけるソマプシタンの推奨用量を 0.16 mg/kg/週とする。なお、投与量は、患者の反応等に応じて個別に調整する。hGH 製剤による治療歴のない患者及び 1 日 1 回投与の hGH 製剤及び他の週 1 回投与の GH 製剤によるこれまでの治療から切り替える患者いずれにおいても同用量とする。有効性及び安全性には検討したすべての部分集団で臨床的に意味のある違いが認められなかったため、上述の推奨用量以外に、特定の患者集団に対する推奨用法・用量を設定する必要はないと考えられる。

ソマプシタンの推奨用法・用量に関する主な結果及び結論を以下に記載する。詳細は Module 2.7.3.4 に示す。

検証的試験である 4263 試験で適用された投与方法

検証的試験である 4263 試験におけるソマプシタンの用量は 0.16 mg/kg/週とした。ソマプシタンの 0.16 mg/kg/週の用量は、検討した 3 つの用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）において用量反応関係が示され、検討した 3 つのすべての用量で良好な忍容性が示された 4172 試験の結果（モデリング解析による検討結果も含む）に基づき選択した。

4263 試験では 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの 0.034 mg/kg/日のノルディトロピンに対する非劣性が検証され、1 日 1 回投与の hGH 製剤と同様の安全性及び有効性プロファイルを得るには、0.16 mg/kg/週のソマプシタンを用いることが適切であることが裏付けられた。

0.034 mg/kg/日は、EU 及び米国を含むいくつかの地域で承認されているノルディトロピンの最高用量である。観察的研究で得られたエビデンスにより、ノルディトロピン 0.034 mg/kg/日は対照薬の用量として臨床的に適切であることが裏付けられている（Module 2.7.3.4.3）。

用量反応性

臨床薬理試験である 4042 試験において用量 - 反応関係を検討した。この試験では、ソマプシタン投与により、ソマプシタンの曝露量及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量が用量依存的に増加することが示された。このことは、検討したソマプシタンの用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）を通じて用量－反応関係が示された第 3 相試験及び第 2 相試験のデータに基づくモデリング解析によってさらに裏付けられた（2.5.3.2 及び2.5.3.3 に示す）。

成長速度（cm/年）に関する曝露－反応解析により、ソマプシタンの曝露量の増加及び IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い反応が増加することが示された（Module 2.7.2.3.3）。

投与方法

薬物動態及び薬力学的作用データにより、ソマプシタンは週 1 回投与に適していることが支持されている（2.5.3 に示す）。ソマプシタンは週 1 回皮下投与とし、1 日のうちいつでも投与が可能である。第 3 相試験に用いた投与に関する指示に従って、大腿部、腹部、臀部又は上腕部に注射することとし、注射部位は毎週変えることとする。ソマプシタンは静脈内又は筋肉内に投与してはならない。

ソマプシタンの投与を忘れた場合は、気づいた時点でできるだけ早く、投与を忘れてから 3 日以内に投与し、その後はあらかじめ定めた週 1 回の投与を再開することとする。投与を忘れてから 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた投与曜日に投与を再開する。2 回以上投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与曜日に投与を再開する。これらの推奨は、薬物動態／薬力学的作用モデリングに基づく（Module 2.7.2.3.5）。

ソマプシタンの柔軟な投与方法及び予め規定された投与曜日の変更を裏付けるために追加で検討した母集団薬物動態／薬力学解析の評価は、Module 2.7.2.3.5.1 に示し、他の hGH 製剤からの切り替えに関する評価は、Module 2.7.2.3.5.3 に示す。これらの解析に基づくと、1 日 1 回投与の GH 治療からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える患者は、週 1 回投与を行う曜日を選択し、最後の 1 日 1 回投与の hGH 製剤による治療を初回のソマプシタン投与前日（又は 8 時間以上前）に行うこととする。投与する曜日を変更することができるが、少なくとも 4 日間（96 時間）の投与間隔を維持することとする。投与曜日を変更した後は、週 1 回投与を継続する。あらかじめ定めた投与曜日に投与できない場合、あらかじめ定めた投与曜日の 2 日前まで又は 3 日後までに投与することができるが、少なくとも 4 日間（96 時間）の投与間隔を維持することとする。次のあらかじめ定めた投与曜日に週 1 回投与を再開する。

特別な患者集団における投与

ソマプシタンの曝露量及び IGF-I 反応に対する内因性民族的要因の影響の評価（2.5.3.4）ならびに検討した部分集団における有効性（2.5.4.6）及び安全性（2.5.5.9）の評価に基づくと、いずれの部分集団においても特定の推奨用法・用量を設定する必要はないと考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 ソマプシタンの臨床的安全性評価の概要

ソマプシタンの臨床的安全性評価方法の概略を以下に示し、さらなる詳細を Module 2.7.4.1.2 に示す。

現在のソマプシタンの安全性情報は、小児 GHD 患者を対象とした 3 試験〔4042 試験（第 1 相試験）、4172 試験（第 2 相試験）及び 4263 試験（第 3 相試験）〕から得たデータに基づいている。各試験のデザイン、対象集団、用法・用量及び対照薬の概要を表 2.5.3-1（4042 試験）及び表 2.5.4-1（4172 試験及び 4263 試験）に示す。

国際共同第 3 相試験（検証的試験）である 4263 試験は、安全性評価における主要な試験であり、本試験では、ノルディトロピンを実対照薬として含めた、完了した主要期間（52 週間）の安全性データが得られている。1 日 1 回投与の hGH 製剤（ソマトロピン）は、30 年以上にわたり小児 GHD の治療薬として使用され、長期の安全性データが蓄積されているため、臨床的に適切な対照薬である。第 3 相試験の安全性データは、第 2 相試験である 4172 試験のデータ（208 週間）により補足される。4172 試験の最初の 156 週間には、ノルディトロピン群を含めた。臨床薬理試験である 4042 試験における曝露は少なく（単回投与）、本試験で得られた安全性データは限られている。

ソマプシタンの安全性評価は、国際共同試験のデータ（有害事象）を併合した安全性データ（安全性併合データと表記する）によってさらに補足される。ソマプシタンの安全性に関する総合評価を補足し、潜在的な安全性シグナルを検出する可能性を高めるために安全性のデータを併合した。安全性併合データの解析対象集団は、小児 GHD 患者を対象とした 4172 試験及び 4263 試験（主要期間）で、0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を開始した来院から、当該治療を少なくとも 1 回受けたすべての被験者及びノルディトロピン投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者で構成される。併合した治療群のデータが、いずれの治療群／期間から得られたものであるかを Module 2.7.4、表 2.7.4.1-2 に示す。

安全性評価は標準的な安全性パラメータ〔有害事象（重篤な有害事象及び死亡を含む）、臨床検査パラメータ（抗薬物抗体を含む）、IGF-I、バイタルサイン及び心電図〕に基づいて実施した。

ソマプシタンの臨床経験、規制当局からの助言及び要求事項に基づき、ソマプシタンの安全性評価を補足するために、特に注目すべき安全性領域を定義した。それぞれの特に注目すべき安全性領域は、特有の国際医薬用語集（MedDRA）標準検索に基づき評価した。

2.5.5.2 曝露状況

第 3 相試験である 4263 試験では、完了した 52 週間の主要期間で、小児 GHD 患者 132 例がソマプシタンの投与を受けた。総曝露期間はノルディトロピン（約 69 人・年）と比較してソマプシタン（約 133 人・年）で約 2 倍長く、割り付け比率が 2：1 であったことと 52 週間の主要期間中に投与を中止した被験者がわずか 1 例（ソマプシタン群）であったことを反映している（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-4）。

4263 試験では、安全性延長期間に移行したすべての被験者がソマプシタンの投与を受けた（52～104 週）。安全性延長期間（52～104 週）では、曝露期間の平均は、ソマプシタン/ソマプシタン群及びノルディトロピン/ソマプシタン群で同様であった（Module 2.7.4.1.3.5）。

第 2 相補足的試験である 4172 試験のコホート I では、45 例にソマプシタンを 4 年間投与した（一部の被験者には、最初の 1 年間は市販予定の用量である 0.16 mg/kg/週よりも低い用量を投与した）。14 例がノルディトロピン投与に無作為に割り付けられ、このうち 11 例が 156 週時にソマプシタン投与に切り替えた（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-6）。

コホート II（組み入れ時点で年齢 2.5 歳未満の被験者）では、1 例が 0.16 mg/kg/週のソマプシタンを 52 週間投与した。コホート III〔組み入れ時点で年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）17 歳以下の被験者〕では、hGH 製剤による治療歴のない 2 例及び hGH 製剤による治療歴のある 7 例が 0.16 mg/kg/週のソマプシタンを最大で 52 週間投与し、曝露日数の中央値は、それぞれ 338 日及び 161 日であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-7）。

安全性併合データ（第 3 相及び第 2 相試験）では、総曝露期間はソマプシタン 0.16 mg/kg/週安全性併合群で 282.8 人・年、ノルディトロピン安全性併合群で 104.5 人・年であった（Module 2.7.4.1.3.2.2）。

2.5.5.3 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.1 4263 試験（主要な第 3 相試験、主要期間）

4263 試験において、小児 GHD 患者に対する 52 週までのソマプシタン週 1 回投与の安全性プロファイルは既存の 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン等）の安全性プロファイルと同様であった。臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の所見は認められなかった。

4263 試験の有害事象の要約を以下に示し、さらなる詳細は Module 2.7.4.2.1.1 に示す。

4263 試験のソマプシタンの全体的な安全性プロファイルは、以下のとおりである。

- 大部分の有害事象（98%）は、軽度又は中等度に分類された。
- ソマプシタン群では、8 件の重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象の転帰はすべて回復であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（すなわち、予測できない重篤な副作用の報告はなかった）。
- ソマプシタン群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。
- いずれの群でも注射部位反応の発現頻度は低く、ソマプシタン群では 2 例（1.5%）が「注射部位疼痛」を発現した。

4263 試験では、有害事象を発現した被験者の割合は、ソマプシタン群で 71.2%であり、ノルディトロピン群で 60.3%であった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン群（232.3 件／100 人・年）とノルディトロピン群（212.8 件／100 人・年）で概ね同様であった。

有害事象の概要を表 2.5.5-1 及び Module 2.7.4、図 2.7.4.2-1 に示す。

特に注目すべき安全性領域の要約を 2.5.5.7 に示す。概して、選択した安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は少なかった。安全性領域に分類された有害事象の評価により、ソマプシタン群とノルディトロピン群の安全性プロファイルが同様であることが支持された。

2つの投与群（ソマプシタン群及びノルディトロピン群）の投与期間はいずれも52週間であるため、主に有害事象を発現した被験者の割合（ある有害事象を発現した被験者数／すべての被験者数）を用いて評価し、適切な場合、単位時間あたりの有害事象の発現件数を提示した。

表 2.5.5-1　　有害事象の概要（On-treatment 観察期間、安全性解析対象集団、4263 試験、主要期間）

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R
Number of subjects	68			132			200		
Total patient years at risk	69.1			133.4			202.5		
All adverse events	41	(60.3)	147　212.8	94	(71.2)	310　232.3	135	(67.5)	457　225.6
Serious adverse events									
Yes	2	(2.9)	3　4.3	6	(4.5)	8　6.0	8	(4.0)	11　5.4
No	41	(60.3)	144　208.4	93	(70.5)	302　226.3	134	(67.0)	446　220.2
Severity									
Mild	35	(51.5)	119　172.2	87	(65.9)	253　189.6	122	(61.0)	372　183.7
Moderate	12	(17.6)	27　39.1	27	(20.5)	50　37.5	39	(19.5)	77　38.0
Severe	1	(1.5)	1　1.4	4	(3.0)	7　5.2	5	(2.5)	8　3.9
Causality									
Probable	4	(5.9)	5　7.2	12	(9.1)	16　12.0	16	(8.0)	21　10.4
Possible	9	(13.2)	21　30.4	20	(15.2)	45　33.7	29	(14.5)	66　32.6
Unlikely	38	(55.9)	121　175.1	90	(68.2)	249　186.6	128	(64.0)	370　182.7
Missing	0			0			0		
Action taken to trial product due to AE									
Drug interrupted	5	(7.4)	5　7.2	2	(1.5)	2　1.5	7	(3.5)	7　3.5
Drug withdrawn	0			0			0		
Dose reduced	2	(2.9)	6　8.7	1	(0.8)	1　0.7	3	(1.5)	7　3.5
Dose increased	0			1	(0.8)	1　0.7	1	(0.5)	1　0.5
Dose not changed	40	(58.8)	136　196.9	89	(67.4)	289　216.6	129	(64.5)	425　209.8
Unknown	0			2	(1.5)	2　1.5	2	(1.0)	2　1.0
Missing	0			0			0		

Continued:

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Outcome												
Recovered/resolved	40	(58.8)	130	188.2	89	(67.4)	243	182.1	129	(64.5)	373	184.2
Recovering/resolving	1	(1.5)	1	1.4	5	(3.8)	9	6.7	6	(3.0)	10	4.9
Recovered/resolved with sequelae	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
Not recovered/not resolved	11	(16.2)	15	21.7	34	(25.8)	54	40.5	45	(22.5)	69	34.1
Fatal	0				0				0			
Unknown	0				1	(0.8)	3	2.2	1	(0.5)	3	1.5
Missing	0				0				0			
Treatment												
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0			

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.

ソマプシタン群で最も高頻度で報告された有害事象（5%以上）は、「頭痛」（12.1%）、「上咽頭炎」（11.4%）、「四肢痛」（9.1%）及び「発熱」（7.6%）であり、小児でよくみられる事象であった（発現した被験者の割合の順）（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-2）。

ソマプシタン群で最も高頻度で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（2%以上）は、「頭痛」（ソマプシタン群で 3.8%、ノルディトロピン群で 8.8%）及び「四肢痛」（ソマプシタン群で 2.3%、ノルディトロピン群で 1.5%）であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-2）。その他の治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は、1～2 例の被験者で報告され、異なる器官別大分類及び基本語にわたって報告された。ソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された大部分の有害事象は、軽度又は中等度に分類され、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。

ソマプシタン群では、4 例（3%）7 件の有害事象が治験責任医師により重度に分類されたが、有害事象に特定のパターンはみられなかった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-3）。ノルディトロピン群では 1 件の有害事象が重度に分類された。

4263 試験における日本人集団と全集団との一貫性の評価

4263 試験では、ノルディトロピンと比較したソマプシタンの有害事象のプロファイルについて、日本人集団と全集団で大きな違いはみられなかった。

2.5.5.3.2　4172 試験（第 2 相補足的試験）

4172 試験において、小児 GHD 患者に対する 208 週までのソマプシタン週 1 回投与の安全性プロファイルは既存の 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン等）の安全性プロファイルと同様であった。臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の所見は認められなかった。

4172 試験の試験デザインの詳細は、図 2.5.4-2 に示す。

4172 試験の主な安全性評価は、0～208 週間の併合されたデータである。2 つのソマプシタン併合群（ソマプシタン 0.04/0.08/0.16 mg/kg/週併合群及びソマプシタン 0.16 mg/kg/週併合群）を定義した〔評価法については、治験総括報告書（4172 試験（208 週）（M. 5.3.5.1）Section 12）に示す〕。

- ソマプシタン 0.04/0.08/0.16 mg/kg/週併合群：0～208 週までに 0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けた被験者（すなわち、52 週時に 0.04 又は 0.08 mg/kg 週から 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に切り替えた被験者は含まれ、156 週時にノルディトロピンから 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に切り替えた被験者は含まれない）
- ソマプシタン 0.16 mg/kg/週併合群：0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けたすべての被験者（0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を開始した時点から）。0 週から 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けた被験者、52 週時に 0.04 又は 0.08 mg/kg 週から 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に切り替えた被験者及び 156 週時にノルディトロピンから 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に切り替えた被験者からなる。

4172 試験の有害事象の要約を以下に示し、さらなる詳細は Module 2.7.4.2.1.2.1 に示す。

コホートI

本試験の最初のパート（26週及び52週まで）ではノルディトロピンに対するソマプシタン0.04、0.08及び0.16 mg/kg/週の用量反応を検討した。ソマプシタンは検討したすべての用量で良好な忍容性を示した。重篤な有害事象、重度の有害事象、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象及び治験薬投与の中断に至った有害事象を発現した被験者の割合はソマプシタン用量群を通じて同様であった。ソマプシタン用量群で、有害事象により投与量減量又は投与中止に至った被験者はいなかった（Module 2.7.4.2.1.2.1）。

156週まで（安全性延長期間終了まで）において、安全性プロファイルは最初の3つのソマプシタン用量群及びノルディトロピン群で同様であった。

0～208週までては、ソマプシタン0.04/0.08/0.16 mg/kg/週併合群（248.2件／100人・年）及びソマプシタン0.16 mg/kg/週併合群（232.9件／100人・年）の単位時間あたりの有害事象の発現件数は、ノルディトロピン群（270.8件／100人・年）と同様であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-4）。大部分の有害事象は、非重篤で、軽度又は中等度に分類された。ソマプシタン群において最も高頻度（10%以上）で発現した有害事象は、「上咽頭炎」、「発熱」及び「インフルエンザ」を含む、小児でよくみられる事象であった（単位時間あたりの発現件数の順）（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-3）。

156～208週までては、ノルディトロピンからソマプシタンに切り替えた被験者（ノルディトロピン/ソマプシタン群）のデータも得られた。単位時間あたりの有害事象の発現件数は、2つのソマプシタン併合群と比較してノルディトロピン/ソマプシタン群（111.2件／100人・年）で少なかったが、この群では曝露が少なかったことに留意すべきである。

コホートII及びIII

コホートII及びIIIの10例で、有害事象を発現した被験者は3例であった。新たな安全性の問題は認められず、いずれの有害事象も軽度に分類され、非重篤であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-6）。

2.5.5.3.3　安全性併合データ（第2相及び第3相試験の併合）

ソマプシタン0.16 mg/kg/週安全性併合群には194例（4263試験の132例、4172試験コホートIの52例、4172試験コホートII及びIIIの10例）が含まれる。ノルディトロピン併合群には82例（4263試験の68例及び4172試験の14例）が含まれる。4172試験の156週時点で、11例がノルディトロピンからソマプシタンに切り替え、これらの被験者はいずれの併合群にも含まれたため、安全性併合データには265例のデータが含まれる。

有害事象を発現した被験者の割合はソマプシタン0.16 mg/kg/週安全性併合群とノルディトロピン安全性併合群で同様であった（ソマプシタン0.16 mg/kg/週安全性併合群73.2%、ノルディトロピン安全性併合群67.1%）。有害事象の単位時間あたりの発現件数はソマプシタン0.16 mg/kg/週安全性併合群（230.9件/100人・年）とノルディトロピン安全性併合群（232.4件/100人・年）で同様であった（表 2.5.5-2）。

安全性併合データの解析の結果のさらなる詳細は、Module 2.7.4.2.1.2.2に示す。

表 2.5.5-2　　有害事象の概要（安全性併合データ）

	Norditropin			somapacitan (0.16mg/kg/week) safety pooled			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	82			194			265		
Total patient years at risk	104.5			282.7			387.3		
All adverse events	55	(67.1)	243 232.4	142	(73.2)	653 230.9	189	(71.3)	896 231.4
Serious adverse events									
Yes	4	(4.9)	6 5.7	10	(5.2)	14 5.0	14	(5.3)	20 5.2
No	55	(67.1)	237 226.7	141	(72.7)	639 226.0	188	(70.9)	876 226.2
Severity									
Mild	49	(59.8)	204 195.1	132	(68.0)	556 196.6	174	(65.7)	760 196.2
Moderate	17	(20.7)	37 35.4	46	(23.7)	89 31.5	62	(23.4)	126 32.5
Severe	2	(2.4)	2 1.9	5	(2.6)	8 2.8	7	(2.6)	10 2.6
Causality (Norditropin)									
Probable	6	(7.3)	7 6.7	0			6	(2.3)	7 1.8
Possible	11	(13.4)	26 24.9	1	(0.5)	1 0.4	12	(4.5)	27 7.0
Unlikely	52	(63.4)	205 196.1	7	(3.6)	11 3.9	52	(19.6)	216 55.8
Missing	1	(1.2)	5 4.8	134	(69.1)	641 226.7	135	(50.9)	646 166.8
Causality (somapacitan)									
Probable	0			17	(8.8)	31 11.0	17	(6.4)	31 8.0
Possible	0			27	(13.9)	53 18.7	27	(10.2)	53 13.7
Unlikely	1	(1.2)	5 4.8	137	(70.6)	569 201.2	138	(52.1)	574 148.2
Missing	55	(67.1)	238 227.7	0			55	(20.8)	238 61.5
Action taken to trial product due to AE (Norditropin)									
Drug interrupted	7	(8.5)	8 7.7	0			7	(2.6)	8 2.1
Drug withdrawn	2	(2.4)	2 1.9	0			2	(0.8)	2 0.5
Dose reduced	2	(2.4)	6 5.7	0			2	(0.8)	6 1.5
Dose increased	0			0			0		
Dose not changed	54	(65.9)	222 212.4	0			54	(20.4)	222 57.3
Unknown	0			0			0		
Not Applicable	0			8	(4.1)	12 4.2	8	(3.0)	12 3.1
Missing	1	(1.2)	5 4.8	134	(69.1)	641 226.7	135	(50.9)	646 166.8

Overview of AE categories – phase 3 + phase 2 safety pool (continued)

	Norditropin			somapacitan (0.16mg/kg/week) safety pooled			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Action taken to trial product due to AE (somapacitan)									
Drug interrupted	0			6	(3.1)	7 2.5	6	(2.3)	7 1.8
Drug withdrawn	0			0			0		
Dose reduced	0			1	(0.5)	1 0.4	1	(0.4)	1 0.3
Dose increased	0			1	(0.5)	1 0.4	1	(0.4)	1 0.3
Dose not changed	1	(1.2)	5 4.8	135	(69.6)	626 221.4	136	(51.3)	631 162.9
Unknown	0			3	(1.5)	3 1.1	3	(1.1)	3 0.8
Not Applicable	0			9	(4.6)	15 5.3	9	(3.4)	15 3.9
Missing	55	(67.1)	238 227.7	0			55	(20.8)	238 61.5
Outcome									
Recovered/resolved	54	(65.9)	213 203.7	133	(68.6)	557 197.0	180	(67.9)	770 198.8
Recovering/resolving	1	(1.2)	1 1.0	5	(2.6)	9 3.2	6	(2.3)	10 2.6
Recovered/resolved with sequelae	1	(1.2)	1 1.0	2	(1.0)	2 0.7	3	(1.1)	3 0.8
Not recovered/not resolved	18	(22.0)	28 26.8	51	(26.3)	82 29.0	68	(25.7)	110 28.4
Fatal	0			0			0		
Unknown	0			1	(0.5)	3 1.1	1	(0.4)	3 0.8
Treatment (Norditropin)									
Treatment discontinuations due to AE	2	(2.4)	2 1.9	0			2	(0.8)	2 0.5
Treatment (somapacitan)									
Treatment discontinuations due to AE	0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 24.1 , AE: Adverse event, On treatment: Measurement after first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects,and up until visit 20 (week 208 for cohort I and week 52 for cohort II and III) for 4172 and for 4263 until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects.
AE causality is based on judgement of investigators.
The somapacitan (0.16mg/kg/week) safety pooled arm contains all subjects from 4263 and 4172 from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.

2.5.5.3.4　4042 試験（臨床薬理試験）

小児 GHD 患者に対するソマプシタンの単回皮下投与の忍容性は、検討したすべての用量（0.02～0.16 mg/kg）で良好であり、臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の所見はみられなかった。重篤な有害事象の報告はなかった。すべての有害事象は軽度に分類され〔ソマプシタン単回投与後：11 例（46%）19 件、ノルディトロピン投与後：1 例（13%）2 件〕、0.02 mg/kg のソマプシタン投与後に報告された 1 件の「血尿」が治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定されたことを除き、治験薬との因果関係は「なし」と判定された（Module 2.7.4.2.1.2.3）。

2.5.5.4　死亡

小児 GHD 患者を対象としたソマプシタンの臨床試験で、死亡の報告はなかった〔4263 試験（52 週間）、4172 試験（208 週間）及び 4042 試験（1 週間）〕。

2.5.5.5　その他の重篤な有害事象

4263 試験（主要な第 3 相試験、主要期間）

重篤な有害事象はソマプシタン群で 6 例（4.5%）8 件、ノルディトロピン群で 2 例（2.9%）3 件報告された。重篤な有害事象により試験の中止又は投与の中止に至った被験者はなかった。重篤な有害事象の転帰はいずれも「回復」であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象はなかった（予測できない重篤な副作用の疑いは認められなかった）。

4263 試験の重篤な有害事象のさらなる詳細は、Module 2.7.4.2.3.1 に示す。

4172 試験（第 2 相補足的試験）

小児 GHD 患者を対象とした第 2 相試験では、第 3 相試験と同様に、重篤な有害事象の発現件数は少なかった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-9）。

ソマプシタン 0.04/0.08/0.16 mg/kg/週併合群では、208 週までで 4 例（8.9%）8 件、ノルディトロピン群では、156 週までで 2 例（14.3%）3 件の重篤な有害事象が報告された。

11 件の重篤な有害事象のうち、9 件は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。重篤な有害事象 2 件（「全身性浮腫」及び「嘔吐」）は治験薬（ソマプシタン 0.16 mg/kg/週）との因果関係が「あり」と判定され、いずれの被験者も、これらの事象により治験薬投与の中断に至った（Module 2.7.4.2.4.2.2）。

4172 試験の重篤な有害事象のさらなる詳細は、Module 2.7.4.2.3.2.1 に示す。

2.5.5.6　治験薬投与の中止、治験薬の用量減量又は投与中断に至った有害事象

2.5.5.6.1　治験薬投与の中止に至った有害事象

主要な第 3 相試験である 4263 試験では、いずれの群においても有害事象の発現により試験の中止又は治験薬の投与中止に至った被験者はみられなかった。

第 2 相補足的試験である 4172 試験では、ソマプシタン投与を受けた被験者で、有害事象により試験を中止した被験者及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。ノルディトロピン投与を受けた 2 例の被験者が、有害事象により治験薬の投与中止に至った（「薬物過敏症」及び「ネフローゼ症候群」）（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-12）。

2.5.5.6.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

4263 試験では、ソマプシタン群の 2 例及びノルディトロピン群の 5 例が有害事象により治験薬の投与中断に至った（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-13）。3 例が「頭痛」により投与中断に至った。いずれの被験者も完全に回復し、投与を継続した。

4172 試験では、ソマプシタンもしくはノルディトロピンの投与を受けた被験者 8 例が有害事象により治験薬の投与中断に至った〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Table 12-9〕。

2.5.5.6.3　治験薬の用量減量に至った有害事象

4263 試験では、ソマプシタン群の 1 例が Day 369（52 週の来院時）に軽度の「空腹時血中ブドウ糖不良」により治験薬の用量減量に至った。ノルディトロピン群の 2 例が「頭痛」により治験薬の用量減量に至った（Module 2.7.4.2.4.2）。

4172 試験では、4 年間の試験期間中に治験薬の用量減量に至った有害事象はなかった（Module 2.7.4.2.4.2）。

2.5.5.7　特に注目すべき安全性領域の有害事象

ソマプシタンの臨床経験、規制当局からの助言及び要求事項に基づき、ソマプシタンの安全性評価を補足するために、特に注目すべき安全性領域を定義した。それぞれの特に注目すべき安全性領域は、特有の MedDRA 標準検索（狭義）に基づき評価した。特に注目すべき安全性領域及び MedDRA 標準検索用語の概要を Module 2.7.4、表 2.7.4.2-14 に示す。

主要な第 3 相試験である 4263 試験（主要期間）で認められた特に注目すべき安全性領域における有害事象の概要を図 2.5.5-1 に示す（いずれの群でも有害事象の報告がなかった特に注目すべき安全性領域は、この概要には含めていない）。両群で認められた有害事象はクラスエフェクトとして予想される事象と一致していた。

概して、選択した安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は少なく、特に注目すべき安全性領域に含まれる有害事象の評価により、ソマプシタンとノルディトロピンの安全性プロファイルが同様であることが示唆された。4263 試験（主要期間）における特に注目すべき安全性領域の評価は以下のとおりであった。

- ソマプシタン群で 2 件の副腎皮質機能不全の有害事象が報告され、それぞれ軽度又は中等度に分類され、いずれの事象もソマプシタンとの因果関係は「なし」と判定された。ノルディトロピン群の 1 件の副腎皮質機能不全の有害事象は重篤な有害事象として報告された。
- 52 週の投与期間において、注射部位反応を発現した被験者の割合は低く、ソマプシタン群（5.3%）とノルディトロピン群（5.9%）で同様であった。注射部位反応は、ソマプシタン群で 7

例 9 件、ノルディトロピン群で 4 例 4 件報告された。ソマプシタン群の 2 例（1.5%）は、「注射部位疼痛」を発現した。

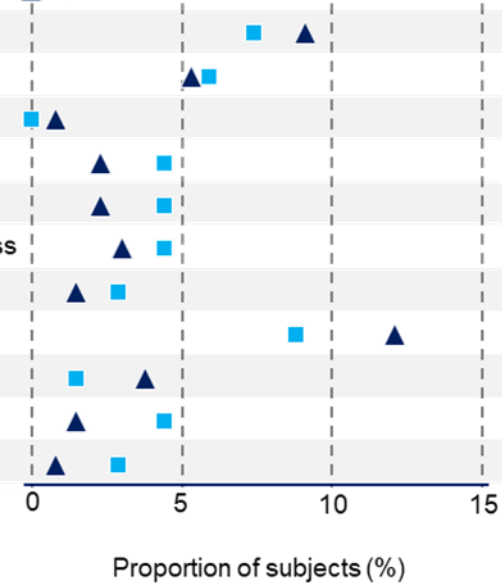
- 脂肪組織萎縮症又は脂肪肥大症の有害事象は報告されなかった。ソマプシタン群で 1 件の軽度で非重篤の「後天性リポジストロフィー」が報告された。本事象は、用量変更せずに回復し、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 心電図に関連する有害事象の報告はなかった。
- 「2 型糖尿病」の報告はなかった。
- 2 件の良性新生物（「皮膚乳頭腫」及び「リンパ管腫」）がソマプシタン群で報告された。いずれの事象も軽度に分類され、非重篤であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。悪性新生物の報告はなかった。

第 2 相補足的試験である 4172 試験及び安全性併合データでは、特に注目すべき安全性領域に分類される有害事象は、4263 試験と同様であった（図 2.5.5-2）。

特に注目すべき安全性領域の評価の詳細は、2.5.5.7.1～2.5.5.7.6 に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域の詳細を器官別大分類別に Module 2.7.4.2.5.3～2.7.4.2.5.14 に示す。

図 2.5.5-1　　特に注目すべき安全性領域に分類される有害事象の概要（4263 試験、主要期間）

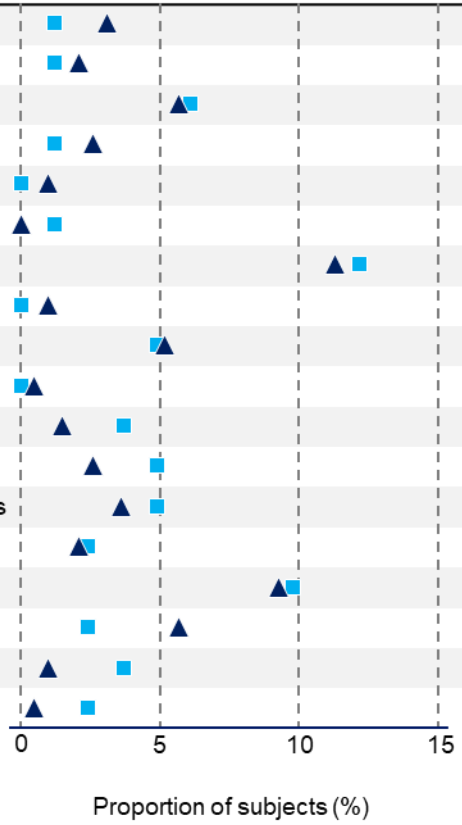
Safety focus area	Norditropin®(N=68)				Somapacitan (N=132)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypothyroidism	1	(1.5)	1	1.4	6	(4.5)	6	4.5
Adrenocortical insufficiency	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5
Vomiting	4	(5.9)	6	8.7	6	(4.5)	10	7.5
Peripheral oedema	1	(1.5)	1	1.4	4	(3.0)	5	3.7
Fatigue	0				2	(1.5)	4	3.0
Asthenia	1	(1.5)	1	1.4	0			
Allergic reactions	5	(7.4)	6	8.7	12	(9.1)	17	12.7
Injection site reactions	4	(5.9)	4	5.8	7	(5.3)	9	6.7
Lipohypertrophy/lipodystrophy/lipoatrophy	0				1	(0.8)	1	0.7
Covid-19	3	(4.4)	3	4.3	3	(2.3)	3	2.2
Type 2 diabetes incl. hyperglycaemia	3	(4.4)	3	4.3	3	(2.3)	3	2.2
Arthralgia, myalgia, joint or muscle stiffness	3	(4.4)	3	4.3	4	(3.0)	5	3.7
Neoplasms	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.5
Headache	6	(8.8)	11	15.9	16	(12.1)	22	16.5
Rare events	1	(1.5)	1	1.4	5	(3.8)	6	4.5
Medication errors	3	(4.4)	3	4.3	2	(1.5)	2	1.5
Overdose	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.7



Abbreviations: N: number of subjects with event(s), %: proportion of subjects with event(s), E: number of events, R: events per 100 patient years of exposure

図 2.5.5-2　　特に注目すべき安全性領域に分類される有害事象の概要（安全性併合データ）

Safety focus area	Norditropin®(N=82)				Somapacitan (N=194)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hypothyroidism	1	(1.2)	1	1.0	6	(3.1)	6	2.1
Adrenocortical insufficiency	1	(1.2)	1	1.0	4	(2.1)	4	1.4
Vomiting	5	(6.1)	10	9.6	11	(5.7)	15	5.3
Peripheral oedema	1	(1.2)	1	1.0	5	(2.6)	6	2.1
Fatigue	0				2	(1.0)	4	1.4
Asthenia	1	(1.2)	1	1.0	0			
Allergic reactions	10	(12.2)	13	12.4	22	(11.3)	41	14.5
Hypersensitivity (anaphylactic reactions)	0				2	(1.0)	2	0.7
Injection site reactions	4	(4.9)	4	3.8	10	(5.2)	17	6.0
Lipohypertrophy/lipodystrophy/lipoatrophy	0				1	(0.5)	1	0.4
Covid-19	3	(3.7)	3	2.9	3	(1.5)	3	1.1
Type 2 diabetes incl. Hyperglycaemia	4	(4.9)	4	3.8	5	(2.6)	5	1.8
Arthralgia, myalgia, joint or muscle stiffness	4	(4.9)	4	3.8	7	(3.6)	9	3.2
Neoplasms	2	(2.4)	2	1.9	4	(2.1)	4	1.4
Headache	8	(9.8)	13	12.4	18	(9.3)	26	9.2
Rare events	2	(2.4)	2	1.9	11	(5.7)	12	4.2
Medication errors	3	(3.7)	3	2.9	2	(1.0)	2	0.7
Overdose	2	(2.4)	2	1.9	1	(0.5)	1	0.4



Abbreviations: N: number of subjects with event(s), %: proportion of subjects with event(s), E: number of events, R: events per 100 patient years of exposure

2.5.5.7.1　甲状腺機能低下症

4263 試験（主要期間）では、甲状腺機能低下症の有害事象はノルディトロピン群（1.5%）と比較してソマプシタン群（4.5%）で多く発現した（表 2.5.5-3）。大部分の有害事象は軽度に分類され、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。「甲状腺機能低下症」は主要期間中に回復しなかった。

表 2.5.5-3　甲状腺機能低下症の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）（4263 試験、主要期間）

	Norditropin			somapacitan		
	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R
Number of subjects	68			132		
Total patient years at risk	69.1			133.4		
内分泌障害	1	(1.5)	1　1.4	6	(4.5)	6　4.5
甲状腺機能低下症	1	(1.5)	1　1.4	4	(3.0)	4　3.0
続発性甲状腺機能低下症	0			2	(1.5)	2　1.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
MedDRA version 24.1.

4172 試験では、1 件の「甲状腺機能低下症」が発現した（ソマプシタン 0.04 mg/kg/週、主要期間）。

安全性併合データでは甲状腺機能低下症の有害事象のパターン（ソマプシタン群 3.1%、ノルディトロピン群 1.2%）は、4263 試験と概ね同様であった（Module 2.7.4.2.5.3.1）。

2.5.5.7.2　副腎皮質機能不全

4263 試験（主要期間）では、副腎皮質機能不全の有害事象を発現した被験者の割合はソマプシタン群（1.5%）とノルディトロピン群（1.5%）で同様であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-16）。

ソマプシタン群では 2 件の副腎皮質機能不全の有害事象が発現し、それぞれ軽度及び中等度であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は「なし」と判定された。ノルディトロピン群では 1 件の副腎皮質機能不全の有害事象が発現し、重篤な有害事象とされた。副腎皮質機能不全の有害事象別の詳細を表 2.5.5-4 に示す。

表 2.5.5-4　副腎皮質機能不全の有害事象別の詳細（4263 試験、主要期間）

Treatment group/ Subject ID	Sex/Age/BMI	AE preferred term	Trial day/ Period/ Duration (days)	SAE	Severity/ Causality	Outcome	Action taken to trial product
Somapacitan [redacted]001	M/[redacted].5/17.2	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	7/Main/	No	Moderate/ Unlikely	Not recovered	Not applicable[a]
Somapacitan [redacted]002	F/[redacted].3/15.6	続発性副腎皮質機能不全	370/Main/	No	Mild/ Unlikely	Not recovered	Dose not changed
Norditropin [redacted]002	F/[redacted].0/17.1	急性副腎皮質機能不全	26/Main/1	Yes	Moderate/ Unlikely	Recovered	Dose not changed

[a]The investigator had the option to choose “not applicable” as outcome

4172 試験では、ソマプシタン群で 3 件の副腎皮質機能不全の有害事象が発現した（Module 2.7.4.2.5.3.2）。

安全性併合データでは副腎皮質機能不全の有害事象のパターン（ソマプシタン群 2.1%、ノルディトロピン群 1.2%）は、4263 試験と概ね同様であった（Module 2.7.4.2.5.3.2）。

2.5.5.7.3　注射部位反応

4263 試験（主要期間）では、注射部位反応の有害事象を発現した被験者の割合は、ソマプシタン群（5.3%）とノルディトロピン群（5.9%）で同様であった（表 2.5.5-5）。ソマプシタン群では 7 例 9 件、ノルディトロピン群では 4 例 4 件発現した。いずれも軽度に分類され、ソマプシタン群では、9 件中 7 件の転帰は「回復」であり、ノルディトロピン群ではすべての事象の転帰は「回復」であった。

重篤な有害事象として報告された注射部位反応の有害事象はなかった。治験薬投与の中止に至った注射部位反応の有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-5　注射部位反応の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）（4263 試験、主要期間）

	Norditropin			somapacitan		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	68			132		
Total patient years at risk	69.1			133.4		
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(5.9)	4 5.8	7	(5.3)	9 6.7
注射部位内出血	2	(2.9)	2 2.9	2	(1.5)	2 1.5
注射部位疼痛	1	(1.5)	1 1.4	2	(1.5)	2 1.5
注射部位血腫	0			2	(1.5)	4 3.0
注射部位過敏反応	1	(1.5)	1 1.4	0		
注射部位腫脹	0			1	(0.8)	1 0.7

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
MedDRA version 24.1

4172 試験では、4 年間の試験期間中にソマプシタンを投与した被験者 4 例において 9 件の注射部位反応の有害事象が発現した（ソマプシタン 0.04/0.08/0.16 mg/kg/週併合群 8.9%、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週併合群 5.8%）。ノルディトロピン群では、注射部位反応を発現した被験者はいなかった。

安全性併合データでは注射部位反応の有害事象のパターン（ソマプシタン群 5.2%、ノルディトロピン群 4.9%）は、4263 試験と概ね同様であった（Module 2.7.4.2.5.7.1）。

2.5.5.7.4　脂肪肥大症／リポジストロフィー／脂肪組織萎縮症

4263 試験では脂肪肥大症又は脂肪組織萎縮症の有害事象の発現はなかった。ソマプシタン群で 1 件の「後天性リポジストロフィー」が発現した。当該事象は軽度に分類され、完全に回復した。当該事象の詳細を表 2.5.5-6 に、叙述を治験総括報告書〔4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 14.3.3〕に示す。

4172 試験では、4 年間の試験期間中にソマプシタン 0.04 mg/kg/週を投与した被験者 2 例で 2 件の「脂肪組織萎縮症」が発現した。いずれの事象も非重篤であり、注射部位を変更することにより回復した。各事象の詳細を表 2.5.5-6 に、叙述を治験総括報告書〔4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 12.3.4.5〕に示す。

表 2.5.5-6　リポジストロフィー及び脂肪組織萎縮症の有害事象別の詳細〔4263 試験（主要期間）及び 4172 試験〕

Trial/ Trial product/ Subject ID	Sex/Age/ BMI	AE preferred term	Onset day/ Trial phase/ Duration (days)	Severity	Causality	SAE	Recovered (yes/no)	Comment
Trial 4263								
Somapacitan 0.16 mg/kg [redacted]002	F/[redacted].2/13.8	後天性リポジストロフィー	332/ Main/ 217	Mild	Unlikely	No	Yes	Reported term: Lipodystrophy of the upper extremities No change in dose
Trial 4172								
Somapacitan 0.04/0.16 mg/kg [redacted]001	F/[redacted].0/15.0	脂肪組織萎縮症	274/ Ext/ 275	Severe	Probable	No	Yes	The lipoatrophy was transient and disappeared after change of injection site. No change in dose (somapacitan 0.04 mg/kg).
Somapacitan 0.04/0.16 mg/kg [redacted]002	M/[redacted].0/15.6	脂肪組織萎縮症	171/ Main/ 210	Severe	Probable	No	Yes	The lipoatrophy reported by the parents could not be verified neither by the investigator, nor the dermatologist. Recovering after change of injection site. No change in dose (somapacitan 0.04 mg/kg).

Abbreviations: F: female; BMI: Body mass index (kg/m^2) at baseline; NA: Not applicable/Not available.

2.5.5.7.5　高血糖／2 型糖尿病

4263 試験（主要期間）では、糖代謝障害に関連する有害事象が認められた被験者の割合は、ソマプシタン群（2.3%）及びノルディトロピン群（4.4%）のいずれにおいても低かった（表 2.5.5-7）。4263 試験の 52 週間の主要期間中、2 型糖尿病の有害事象の発現はなかった。

表 2.5.5-7　　高血糖を含む 2 型糖尿病の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）（4263 試験、主要期間）

	Norditropin			somapacitan		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	68			132			
Total patient years at risk	69.1			133.4			
Events	3	(4.4)	3	4.3	3	(2.3)	3	2.2
代謝および栄養障害	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.5
高血糖	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.7
空腹時血中ブドウ糖不良	0				1	(0.8)	1	0.7
臨床検査	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.8)	1	0.7
グリコヘモグロビン増加	1	(1.5)	1	1.4	0			

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
MedDRA version 24.1.

4172 試験では、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で 2 件（「高血糖」及び「血中ブドウ糖増加」）及びノルディトロピン群で 1 件（「空腹時血中ブドウ糖不良」）の糖代謝障害に関連する有害事象が発現した（Module 2.7.4.2.5.10.1）。

安全性併合データでは高血糖の有害事象のパターン（ソマプシタン群 2.6%、ノルディトロピン群 4.9%）は、4263 試験と概ね同様であった（Module 2.7.4.2.5.10.1）。

2.5.5.7.6　新生物

4263 試験（主要期間）では、良性新生物の有害事象を発現した被験者の割合は、ソマプシタン群（1.5%）及びノルディトロピン群（2.9%）のいずれにおいても低かった（表 2.5.5-8）。悪性新生物の有害事象の発現はなかった。

ソマプシタン群では 2 件の良性新生物の有害事象〔「皮膚乳頭腫」（報告された事象名：verruca vulgaris）及び「リンパ管腫」（報告された事象名：sclerotherapy of lymphangioma）〕が発現した。いずれも軽度に分類され、非重篤であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。「皮膚乳頭腫」の転帰は「未回復」であった。

ノルディトロピン群では 2 件の良性新生物の有害事象（「皮膚乳頭腫」及び「脂肪腫」）が発現した。いずれも軽度に分類され、非重篤であり、転帰は「回復」で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

表 2.5.5-8　　新生物の有害事象の要約（器官別大分類別及び基本語別）（4263 試験、主要期間）

	Norditropin			somapacitan		
	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R
Number of subjects	68			132		
Total patient years at risk	69.1			133.4		
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）	2	(2.9)	2　2.9	2	(1.5)	2　1.5
皮膚乳頭腫	1	(1.5)	1　1.4	1	(0.8)	1　0.7
脂肪腫	1	(1.5)	1　1.4	0		
リンパ管腫	0			1	(0.8)	1　0.7

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
MedDRA version 24.1.

4172 試験では、ソマプシタン群において 2 例 3 件の良性新生物の有害事象（「皮膚乳頭腫」）が発現した。いずれも軽度に分類され、非重篤であり、転帰は「回復」で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。ノルディトロピン群では新生物の有害事象の発現はなかった。4172 試験では悪性新生物の有害事象の発現はなかった（Module 2.7.4.2.5.12）。

安全性併合データでは良性新生物の有害事象のパターン（ソマプシタン群 2.1%、ノルディトロピン群 2.4%）は、4263 試験と概ね同様であった（Module 2.7.4.2.5.12）。

2.5.5.8　連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 超となった被験者における有害事象

主要な試験である 4263 試験（主要期間）において、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 超となった被験者では（ソマプシタン群 5 例、3.8%、ノルディトロピン群 2 例、2.9%）、それぞれの群のその他の被験者と比較して、報告された有害事象の発現頻度又は種類に特定の傾向はみられなかった。連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 超となった被験者 7 例では、重篤な有害事象は認められず、用量の減量に至った有害事象も認められなかった。

各群で 1 例の被験者が、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2.5 超となったことにより、治験薬の用量を 25%減量した。この 2 例において IGF-I 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。

第 2 相補足的試験である 4172 試験において、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 超となった被験者では、それぞれの群のその他の被験者と比較して、報告された有害事象の発現頻度又は種類に特定の傾向はみられなかった。

IGF-I SD スコアのさらなる詳細は、Module 2.7.4.2.5.15 及び 2.7.4.3.3.2 に示す。

2.5.5.9 部分集団における安全性

ICH M4E ガイドラインに従い、主要な試験である 4263 試験（主要期間）では、性別（男児／女児）及び年齢群（6 歳未満／6 歳以上）の部分集団における有害事象も評価した。

有害事象プロファイルに基づくと、検討したいずれの部分集団においても特定の安全性の懸念はみられず、部分集団と全集団で同様の傾向がみられた。

部分集団の詳細は、Module 2.7.4.5.1 に示す。

2.5.5.10 臨床検査パラメータ

2.5.5.10.1 免疫原性

総合的に、ソマプシタンの免疫原性は低く、他の hGH 製剤での報告と一致していた。

主要な試験である 4263 試験（主要期間）では、ソマプシタン群の 20 例（15.2%）及びノルディトロピン群の 7 例（10.3%）で、低力価かつ中和作用のない抗体が認められた。ソマプシタン群の 20 例には、ベースラインで抗体陽性であったが、hGH 製剤による治療歴がなかったため偽陽性である可能性が高い 4 例が含まれている。低力価かつ中和作用のない抗体が認められた被験者のうち、ソマプシタン群の 2 例（1.5%）及びノルディトロピン群の 1 例（1.5%）で、少なくとも 2 回連続して抗体が陽性となった。

最大で 208 週間ソマプシタンを投与した補足的試験である 4172 試験の免疫原性のデータは、第 3 相試験のデータと一致していた。ソマプシタンを投与した 10 例及びノルディトロピンを投与した 1 例で、低力価かつ中和作用のない抗体が認められた。このうち、ソマプシタン群 3 例（6.7%）及びノルディトロピン/ソマプシタン群 1 例（7.1%）で、少なくとも 2 回連続して抗体が陽性となった。

4263 試験及び 4172 試験のいずれにおいても、抗ソマプシタン抗体の産生は、薬物動態、薬力学的作用、有効性又は注射部位反応及びアレルギー反応を含む有害事象の発現に影響を与えることはなかった〔Integrated Summary of Immunogenicity（M 5.3.5.3）Section 4〕。

抗体のさらなる詳細は、Module 2.7.4.3.1 及び Integrated Summary of Immunogenicity（M 5.3.5.3）に示す。

2.5.5.10.2 血糖コントロール

血糖コントロールに関するデータを以下に要約し、さらなる詳細は Module 2.7.4.3.2 に示す。

主要な試験である 4263 試験（主要期間）では、ベースラインから 52 週のソマプシタン投与において、空腹時血糖値及び HbA1c の平均に臨床的に問題となる変化はみられなかった。ベースライン及び 52 週の HbA1c の平均は、両群で同様であった（52 週：ソマプシタン 5.31%、ノルディトロピン 5.31%）。空腹時インスリンの平均はいずれの群でも基準範囲内であった。空腹時インスリンでみられた変化は、hGH 製剤を投与した時に予想される範囲内であり、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった。

第 2 相補足的試験である 4172 試験では、空腹時血糖値、インスリン又は HbA1c の平均に臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった。

2.5.5.10.3 その他の臨床検査パラメータ

小児 GHD 患者を対象として評価した血液学的及び血液生化学的パラメータについて、いずれの試験及び投与群でも、臨床的に問題となるスクリーニング時からの変化はみられなかった（Module 2.7.4.3.3.1）。

2.5.5.11 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目に関するデータを以下に要約し、さらなる詳細は Module 2.7.4.4 に示す。

2.5.5.11.1 バイタルサイン及び心電図

小児 GHD 患者へのソマプシタン投与後に心電図及びバイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び脈拍数の平均）に臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。平均値はソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった。

2.5.5.11.2 体重

成長期の小児で予想されるとおり、4263 試験ではベースラインから 52 週まで、4172 試験ではベースラインから 208 週までに、いずれの群でも体重の増加が認められた。体重の変化に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.11.3 身体所見

主要な試験である 4263 試験（主要期間）では、スクリーニング時及び試験期間中、身体所見の評価で「臨床的に問題となる異常」として報告された被験者は 15 例であった〔ソマプシタン群 12 例（うち 6 例はスクリーニング時）、ノルディトロピン群 3 例（すべてスクリーニング時）〕。このうちソマプシタン群の 4 つの所見が有害事象として報告された〔リンパ節症（有害事象は「発熱」及び「鼻炎」）、発疹（有害事象は「発疹」）、アトピー性皮膚炎（有害事象は「アトピー性皮膚炎」）及び皮膚病変（有害事象は「伝染性軟属腫」）〕。

補足的試験である 4172 試験では、すべての群を通じて、身体所見の評価で「臨床的に問題となる異常」として報告された所見は 20 件であり、このうちソマプシタン群の 3 つの所見が有害事象として報告された（左大腿部血腫、脂肪組織萎縮症及び皮膚萎縮）。

身体所見の詳細は、Module 2.7.4.4.4 に示す。

2.5.5.11.4 骨年齢

いずれの試験でも、骨年齢は暦年齢に近づいていた。52 週（4263 試験）及び 208 週（4172 試験）での各被験者の骨年齢／暦年齢比は、大部分の被験者で 1 を下回っていた。骨年齢のベースラインから

の変化量にソマプシタン群とノルディトロピン群で臨床的に意味のある違いはみられなかった。いずれの試験でも骨年齢に関連する有害事象は認められなかった（Module 2.7.4.4.3）。

2.5.5.12 Adverse drug reaction

ノボ ノルディスク社は集積したデータに基づき、すべての有害事象とソマプシタンとの潜在的な因果関係を評価した。ソマプシタンの企業中核データシート（CCDS）に記載予定の adverse drug reaction の評価は、その生物学的妥当性及び詳細な医学的評価に基づいて行った。

CCDS に提示する、小児 GHD 患者において特定されたソマプシタンの adverse drug reaction を表 2.5.5-9 に示す。Adverse drug reaction は、進行中の主要な第 3 相試験（4263 試験、52 週間の主要期間）で収集された安全性データ及び hGH 製剤のクラスエフェクトと考えられる adverse drug reaction に基づく。主要な第 3 相試験の発現頻度に基づき、adverse drug reaction の発現頻度を算出した。概して、adverse drug reaction は非重篤であり、軽度であった。

Adverse drug reaction を発現頻度が極めて高頻度（Very common、10%以上）、高頻度（Common、1%以上 10%未満）、低頻度（Uncommon、0.1%以上 1%未満）、まれ（0.01%以上 0.1%未満）、及び極めてまれ（0.01%未満）で分類し、MedDRA 器官別大分類別に一覧で示した。

表 2.5.5-9　　CCDS に提示する、ソマプシタンの adverse drug reaction（小児 GHD 患者）

MedDRA System organ class	**Very common (≥1/10)**	**Common (≥1/100 to <1/10)**
内分泌障害		甲状腺機能低下症 副腎皮質機能不全
代謝および栄養障害		高血糖
神経系障害	頭痛	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛
一般・全身障害および投与部位の状態		末梢性浮腫 注射部位反応 疲労

There were no uncommon, rare or very rare ADRs for somapacitan in children with GHD.

2.5.5.13 4263 試験の安全性延長期間（104 週）の安全性の評価

4263 試験での 104 週までの安全性データが得られた。全体として、104 週までのソマプシタンの安全性プロファイルは 1 日 1 回投与の hGH 製剤のよく知られた安全性プロファイルと同様であった。新規の安全性又は局所忍容性に関する所見は認められなかった。ソマプシタン/ソマプシタン群及び 52 週でノルディトロピンからソマプシタン投与に切り替えた被験者のいずれにおいても、有害事象の単位時間あたりの発現件数は 1 年目と比較して 2 年目（52～104 週）で少なかった。得られたデータから、0

週からソマプシタンの投与を受けていた被験者と 52 週でノルディトロピンからソマプシタンに切り替えた被験者間で安全性パラメータについて違いは認められなかった。

104 週までのソマプシタンの安全性プロファイルは、日本人小児 GHD 患者及び全集団で同様であった。詳細は M 5.3.5.4 に示す。

4263 試験の 104 週までの結果のさらなる詳細は、Module 2.7.4.2.7、2.7.4.3.4 及び 2.7.4.4.7 ならびに治験総括報告書〔4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）〕に示す。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　疾患領域

2.5.6.1.1　疾患及び状況

小児期発症の GHD の発症率は、男児で約 2.6/100,000 人、女児で約 1.7/100,000 人である [14]。小児慢性特定疾病情報センターの情報によると、本邦における発症率は、6～17 歳の学童期で 1 万人あたり男児 2.14 人、女児 0.71 人と報告されている [15]。

小児 GHD は、成長速度の低下や、予測される身長と比較して顕著に低い最終成人身長を特徴とする [6,7]。未治療の小児 GHD 患者には、深刻な成長障害に加え、脂肪量の増加、除脂肪体重の減少、運動能力の低下、骨密度の低下、心機能の低下、集中力の低下等、成人患者と同じ生理的障害及び認知障害がみられる可能性がある [7,8]。未治療の小児 GHD 患者では、心理的健康の低下、生活の質の低下、併発疾患の罹病率及び死亡率の増加が成人期にも持続するリスクがある [9,10,11,12]。

2.5.6.1.2　治療の現状

現在の小児 GHD に対する GH 治療は、大部分の患者で 1 日 1 回皮下投与として実施されており、数年又は生涯にわたって投与が必要となることも多い。複雑な治療及び頻回投与は、アドヒアランスに対する主な障壁となることが一貫して示されており、より単純な治療法によって長期的に良好なアドヒアランスが得られることが明確に示されている [23]。GH 治療において、1 日 1 回の投与は小児及びその保護者にとって負担となっており、アドヒアランスを調査した研究では、GH 治療を受けている小児の約 25%が 1 週間に 2 回以上投与しておらず、投与の困難さがアドヒアランスの低さの一因である可能性があることが示されている [24,25]。小児集団では、注射針に対する恐怖及び注射頻度は、治療を特に困難なものにしている [26]。

近年、ソマプシタンとは異なる方法で作用持続時間を延長させた、2 つの週 1 回投与の GH 製剤（lonepegsomatropin 及び somatrogon）が世界各国で承認されている。これらの製剤とソマプシタンを比較する試験は実施されていない。AGHD の適応症を取得した週 1 回投与の GH 製剤はソマプシタンのみである。したがって、ソマプシタンには他の週 1 回投与の GH 製剤と比較して、成人に達した後も同じ GH 製剤による治療を継続できるという利点がある。青年期から成人への移行は、適切なケアを確保するという点で特に難しいことが多く、アドヒアランスに負の影響を及ぼす可能性がある[45,46,47,48]。

ソマプシタンは、現在、SGA 性低身長症に対する治療の臨床開発も行われており、さらに、ターナー症候群における低身長、ヌーナン症候群における低身長及び特発性低身長症を対象とした臨床開発を計画中である。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　好ましい効果

ソマプシタンは、内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合により消失が遅延し、そのために薬物動態及び薬力学的作用の特性が週 1 回投与に適したものとなっている。

第 3 相検証的試験（4263 試験）では、ソマプシタンの週 1 回投与による治療は 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン）と同様に、最も重要なパラメータであるプライマリーエンドポイントの 52 週の成長速度を含む成長に関するパラメータについて増加をもたらすことが示された。hGH 製剤の検証的試験において、52 週の成長速度はプライマリーエンドポイントとして一般的に受け入れられている。身長 SD スコアの改善により、ソマプシタンが同年齢の小児と比較して遅れている小児 GHD 患者の成長を回復できることが示された。同様に、ソマプシタンの投与により成長速度 SD スコアも増加した。ソマプシタンによる成長の改善は検討したすべての部分集団（年齢群及び性別）で一貫して認められた。

第 2 相補足的試験及び 4263 試験の安全性延長期間では、ソマプシタンの投与により、それぞれ 208 週及び 104 週まで身長 SD スコアの継続的な改善がみられたことから、ソマプシタンの投与が成長に長期的なベネフィットをもたらすことが裏付けられた。

GH 活性の主なバイオマーカーは IGF-I である。4263 試験では、ソマプシタンの投与により IGF-I SD スコアの平均（観測値）及びモデルで算出された平均 IGF-I SD スコアは基準範囲内（-2～+2）となり、52 週の IGF-I SD スコアの平均はソマプシタン群とノルディトロピン群で同様であった。ソマプシタン投与を受けた被験者の大部分（97%）の 52 週の平均 IGF-I SD スコアは基準範囲内（-2～+2）であった。このように、ソマプシタンは小児 GHD 患者において IGF-I 濃度を正常化させることにより GH を効果的に補充することができる。

ソマプシタンは、注射回数を減らすことができ〔年間で 365 回（1 日 1 回投与の場合）から 52 回（週 1 回投与の場合）に減少〕、1 日 1 回投与の GH 治療の負担の軽減が可能となる。このことによって、アドヒアランスが改善し、そして臨床的転帰の改善が期待される。臨床試験で得られた PRO 調査票のデータにより、ソマプシタンが 1 日 1 回投与の hGH 製剤と比較して小児 GHD 患者とその保護者の治療の負担を軽減することが一貫して示されている。さらに、保護者は 1 日 1 回投与（ノルディトロピン）よりも週 1 回投与（ソマプシタン）を「好ましい」又は「非常に好ましい」と評価した。ソマプシタンは 1 日 1 回投与のノルディトロピンと同様に疾患の負担を軽減し、このことにより、2 つの製剤の効果が同程度であることが期待される。

他の慢性疾患（若年性特発性関節炎、糖尿病及び骨粗鬆症等）では、投与回数の減少がアドヒアランスを直接改善することが示されている [27,28,29,30,31]。長時間作用型の GH 製剤が 1 日 1 回投与の GH 治療より進歩した治療となる可能性があることは、Growth Hormone Research Society といった、GHD の学術団体により認められている [18,32,33]。

小児 GHD 患者を対象としたソマプシタンの臨床開発プログラムの第 3 相検証的試験である 4263 試験及び第 2 相試験である 4172 試験では、ソマプシタン 5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤（いずれも PDS290 ペン型注入器）を用い、ソマプシタンの臨床開発プログラム全体を通じて市販予定のペン型注入器を評価した。母集団薬物動態／薬力学解析、ならびに有効性及び安全性の評価により、10 mg 及び 15 mg 製剤間の臨床的同等性が裏付けられた。

2.5.6.2.2　好ましい効果に関する不確実性又は制限

第 3 相試験（4263 試験）の主要期間において投与を中止した被験者が 1 例のみであったことと、試験を中止した被験者はおらず、第 2 相試験（4172 試験）では、無作為割り付けされた被験者 59 例中 50

例が 208 週までの投与を完了したことから、これらの試験は適切に実施されたとみなすことができる。

いずれの試験でもすべての群で欠測データが少なく、全体的な治療遵守率が高かったことから、観測値の信頼性は高いと考えられる。

いずれの試験でも全体的に治療遵守率が高かった。これらの試験で全体的に治療遵守率が高かったのは、臨床試験という枠組み内で綿密なモニタリングと観察が行われていたことによると考えられる。週 1 回投与による治療負担の軽減がアドヒアランスに与える影響は、管理された臨床試験以外の場ではさらに大きくなると推測される。

国際共同試験には様々な背景及びベースライン特性を有する被験者を組み入れた。第 3 相検証的試験（4263 試験）には、思春期の成長スパートの治療効果への影響を排除するため、二次性徴発来前の小児のみを登録した。第 2 相試験（4172 試験）のコホート II（組み入れ時点で年齢 2.5 歳未満の被験者）及びコホート III〔組み入れ時点で年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）17 歳以下の被験者〕のデータにより、ソマプシタンはこれらの年齢群においても GH 治療の期待される効果が得られることが示唆された。

これらの試験は非盲検試験であり、局所忍容性（1 日 1 回投与と週 1 回投与）の比較及び 1 日 1 回投与と週 1 回投与に関する治療の負担の比較が可能であった。割り付け群の盲検性が保持された評価者がプライマリーエンドポイントの臨床評価を実施したため、非盲検デザインが結果に対し重大なバイアスをもたらすとは考えられない。さらに、その他の有効性のエンドポイントも比較的客観的なものであり、主観的な解釈はされにくいと考えられる。

第 2 相試験（4172 試験）の長期データにより、208 週までのソマプシタン投与の成長に対する持続的なベネフィットが示されたが、当該データは限られた被験者数（38 例）に基づくものである。しかし、52 週の成長速度の改善が最終成人身長を含む長期的なベネフィットに外挿可能であることは、1 日 1 回投与の hGH 製剤の使用経験により裏付けられている [38,39]。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 好ましくない効果

一般的な安全性

小児 GHD 患者にソマプシタンを週 1 回投与〔主要な第 3 相試験（4263 試験）では最大 52 週間、第 2 相補足的試験（4172 試験）では最大 208 週間皮下投与〕したときの安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン等）の安全性プロファイルと同様であった。臨床的に問題となる新規の安全性又は局所忍容性の所見は認められなかった。特に、いずれの試験においてもソマプシタンの投与中止に至った有害事象はなかった。

- ソマプシタンの安全性プロファイルはすべての部分集団（年齢群及び性別）で一貫していた。
- ソマプシタン群及びノルディトロピン群のいずれにおいても注射部位反応を発現した被験者の割合は低く、主要な第 3 相試験（4263 試験）の 52 週間の主要期間ではソマプシタン群の 2 例（1.5%）が「注射部位疼痛」を発現した。

- 短期的（4263 試験の 52 週間）にも長期的（4172 試験の 208 週まで）にも、2 型糖尿病の有害事象の発現はなかった。52 週までの HbA1c 及び空腹時血糖値について、ソマプシタン群とノルディトロピン群との間に差はみられなかった。
- 短期的（4263 試験の 52 週間）にも長期的（4172 試験の 208 週まで）にも、抗ソマプシタン抗体が陽性となった検体は少なかった。陽性となったすべての検体は、低力価かつ中和作用のない抗体であり、抗ソマプシタン抗体の産生は概して一過性であった。4263 試験及び 4172 試験のいずれにおいても、抗ソマプシタン抗体の産生は、薬物動態、薬力学的作用、有効性又は注射部位反応及びアレルギー反応を含む有害事象の発現に影響を与えることはなかった。

4263 試験での 104 週までの安全性データが得られた。全体として、104 週までのソマプシタンの安全性プロファイルは 1 日 1 回投与の hGH 製剤のよく知られた安全性プロファイルと同様であった。新規の安全性又は局所忍容性に関する所見は認められなかった。得られたデータから、0 週からソマプシタンの投与を受けていた被験者と 52 週でノルディトロピンからソマプシタンに切り替えた被験者間で安全性パラメータについて違いは認められなかった。

Adverse drug reaction

ソマプシタンの CCDS に小児 GHD の適応症で記載する adverse drug reaction として特定されたものは、頭痛、注射部位反応、甲状腺機能低下症、末梢性浮腫、疲労、関節痛、副腎皮質機能不全及び高血糖である。特定された adverse drug reaction は概して非重篤で、軽度又は中等度に分類された。特定されたソマプシタンの adverse drug reaction は hGH 製剤のクラスエフェクトと全体的に一致しており、それらは添付文書に含められる。

2.5.6.3.2　好ましくない効果に関する不確実性又は制限

ソマプシタンの試験は非盲検試験であり、被験者と治験責任医師が被験者の受けている治療を知っている場合には有害事象の報告に潜在的なバイアスがもたらされる可能性がある。

第 2 相試験である 4172 試験の長期データ（208 週まで）により、ソマプシタンの安全性プロファイルが 1 日 1 回投与の hGH 製剤と同様であることが裏付けられたが、このデータは限られた被験者数（38 例）に基づくものである。しかし、ソマプシタンの安全性データを総合的に評価した結果、ソマプシタンの安全性プロファイルは 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン等）と概して同様であることが示されたため、長期安全性に特記すべき懸念はないと考えられる。

第 3 相検証的試験（4263 試験）に登録された小児の年齢は 2.5～11 歳であったが、第 2 相試験の 4172 試験のコホート II（組み入れ時点で年齢 2.5 歳未満の被験者）及びコホート III〔組み入れ時点で年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）17 歳以下の被験者〕のデータにより、これらの年齢群で特記すべき安全性の懸念は認められないことが示唆された。

ソマプシタンの使用が受胎能、妊娠及び授乳に与える潜在的な影響に関する臨床経験はない。同様に、特別な状況（過量投与又は薬物乱用及び依存）でのソマプシタンの使用に関するデータも得られていない。

2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価

ソマプシタン 15 mg 製剤の剤形追加

母集団薬物動態／薬力学解析ならびに有効性及び安全性の評価により、15 mg 製剤が、既承認の 10 mg 製剤と臨床的に同等であることが裏付けられている。15 mg 製剤が使用可能になると、患者が治療を最適化する上で、より柔軟な治療を行うことが可能となる。特に、高用量での治療が必要な患者では、15 mg 製剤が使用可能になれば、投与日ごとの注射回数が 1 回のみとなり、治療負担の軽減が期待される。したがって、15 mg 製剤のベネフィットーリスクバランスは良好であると考えられる。

小児 GHD の適応症追加

ソマプシタンは、1 日 1 回投与の hGH 製剤に比べ、必要な注射回数を年間 365 回から 52 回に減らすことを可能とする。週 1 回投与による治療負担の軽減によって、アドヒアランスと臨床的転帰の改善が期待できる。

ソマプシタンの有効性及び安全性プロファイルは 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン等）の既知のプロファイルと同様であった。

現時点で得られている安全性及び有効性データから、小児 GHD 患者におけるソマプシタンのベネフィット - リスクプロファイルは良好であると考えられる。

参考文献

[1] Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. Pharm Res. 2004;21(8):1498-504.
[2] Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):199-211.
[3] Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. J Med Chem. 2015;58(18):7370-80.
[4] Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. Endocr Rev. 1987;8(4):426-38.
[5] Jorgensen JO, Moller N, Wolthers T, Moller J, Grofte T, Vahl N, et al. Fuel metabolism in growth hormone-deficient adults. Metabolism. 1995;44(10 Suppl 4):103-7.
[6] GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85(11):3990-3.
[7] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, 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.
[8] Brod M, Alolga SL, Beck JF, Wilkinson L, Højbjerre L, Rasmussen MH. Understanding burden of illness for child growth hormone deficiency. Qual Life Res. 2017;26(7):1673-86.
[9] Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. Acta Clin Belg. 2010;65(1):13-22.
[10] Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Society E. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1587-609.
[11] Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2007;157(1):9-18.
[12] Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2008;158(4):447-57.
[13] Rosenfeld RG. Growth hormone deficiency in children. Endocrinology (Degroot LJ, Jameson JL, Eds), 4th edition, W B Saunders. 2001:503-19.
[14] Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. Eur J Endocrinol. 2006;155(1):61-71.
[15] Information Center for Specific Chronic Disease, Japan. https://www.shouman.jp/disease/details/05_04_006/.
[16] Lawson Wilkins Paediatric Endocrinology Society. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Paediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr. 2003;143:415-21.
[17] GH Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1868-70.
[18] Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019;25(11):1191-232.
[19] Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. Curr Opin Pediatr. 2017;29(4):466-71.
[20] Ho KK, GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Eur J Endocrinol. 2007;157(6):695-700.
[21] Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-Compliance with Growth Hormone Treatment in Children Is Common and Impairs Linear Growth. Plos One. 2011;6(1):e16223.
[22] Geisler A, Lass N, Reinsch N, Uysal Y, Singer V, Ravens-Sieberer U, et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment. Horm Res Paediatr. 2012;78(2):94-9.

[23] Hauber AB, Nguyen H, Posner J, Kalsekar I, Ruggles J. A discrete-choice experiment to quantify patient preferences for frequency of glucagon-like peptide-1 receptor agonist injections in the treatment of type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2016;32(2):251-62.
[24] Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. Arch Dis Child. 2008;93(2):147-8.
[25] Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth. Pediatr Endocrinol Rev. 2005;2 Suppl 3:327-31.
[26] McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2019;75(1):30-42.
[27] Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2016;32(7):1243-52.
[28] Giorgino F, Penfornis A, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. Patient Prefer Adherence. 2018;12:707-19.
[29] Iglay K, Cao X, Mavros P, Joshi K, Yu S, Tunceli K. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy. Clin Ther. 2015;37(8):1813-21.e1.
[30] McMurtry CM, Pillai Riddell R, Taddio A, Racine N, Asmundson GJ, Noel M, et al. Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear. Clin J Pain. 2015;31(10 Suppl):S3-11.
[31] Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. Eur J Pediatr. 2019;178(1):17-20.
[32] Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. Eur J Endocrinol. 2016;174(6):C1-8.
[33] Yuen KCJ, Miller BS, Biller BMK. The current state of long-acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25(4):267-73.
[34] World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. 1 Oct 2013.
[35] International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripatite Guideline. Guideline for Good Clinical Practise E6(R2), Step 4. 09 Nov 2016.
[36] 国際共同治験に関する基本的な考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[37] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1), Current Step 4 version, including the post step 4 corrections. 05 Feb 1998.
[38] de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):925-31.
[39] Ranke MB, Martin DD, Lindberg A. Prediction model of total pubertal growth in idiopathic growth hormone deficiency: analysis of data from KIGS. Horm Res. 2003;60(Suppl 1):58-9.
[40] Novo Nordisk A/S. Clinical Trial Report (GHLiquid-1424). To evaluate the effect of two years of treatment with three different dose regimens of Norditropin(R) SimpleXx(R) on height in children with intrauterine growth retardation ages 3 to <8 years at start of treatment; a randomised, parallel, multinational trial. 16 Mar 2007.
[41] Ranke MB, Traunecker R, Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Wollmann HA, et al. IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age. Hormone Research. 2005;64(2):68-76.
[42] European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for BioPartners GmbH, Valtropin. 31 May 2007, Current version or any updates hereof.
[43] European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Somatropin Biopartners. 05 Aug 2013.
[44] Guidelines. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Statistical Principles For Clinical Trials. 1998.
[45] Rosenfeld RG, Bakker B. Compliance and persistence in pediatric and adult patients receiving growth hormone therapy. Endocr Pract. 2008;14(2):143-54.
[46] Auer MK, Stieg MR, Hoffmann J, Stalla GK. Is insulin-like growth factor-I a good marker for treatment adherence in growth hormone deficiency in adulthood? Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(6):862-9.

[47] Yuen KCJ, Alter CA, Miller BS, Gannon AW, Tritos NA, Samson SL, et al. Adult growth hormone deficiency: Optimizing transition of care from pediatric to adult services. Growth Horm IGF Res. 2020;56:101375.

[48] Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. Clin Ther. 2008;30(2):307-16.