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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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 2
表目次 2
略語一覧 3
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 背景 4
2.7.1.1.2 ソマプシタンの製剤開発 6
2.7.1.1.3 薬物濃度測定方法 13
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
参考文献 16

2.7.1.4 付録
2.7.1.4.1 Supplementary population PK/PD analysis by pen strength
2.7.1.4.2 製剤別の被験者背景、ベースライン特性、曝露、有効性及び安全性に関する解析帳票

図目次

ページ

図 2.7.1.1-1 アルブミンと結合したソマプシタン 5
図 2.7.1.1-2 小児集団を対象としたソマプシタンの試験の概要 5
図 2.7.1.1-3 製剤別のソマプシタンの 1 週間の曝露量の平均（C_{avg}）（4172 試験及び 4263 試験） 8
図 2.7.1.1-4 ソマプシタンの曝露量（C_{avg}）に対する共変量の影響（フォレストプロット） 8
図 2.7.1.1-5 製剤別の IGF-I_{avg} SD スコア（4172 試験及び 4263 試験） 9
図 2.7.1.1-6 来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、最大の解析対象集団）（4263 試験） 9

表目次

ページ

表 2.7.1.1-1 ソマプシタン PDS290 ペン型注入器（5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤）選択ガイド及び使用状況（4263 試験） 6
表 2.7.1.1-2 製剤（5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤）別の有害事象（on-treatment 観察期間、安全性解析対象集団）（4263 試験） 11

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）
BE	:	bioequivalence（生物学的同等性）
C_{avg}	:	average concentration
CI	:	confidence interval（信頼区間）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
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）
HV	:	height velocity（成長速度）
HDL	:	high density lipoprotein（高密度リポタンパク）
IGF-I	:	insulin-like growth factor I（インスリン様成長因子-I）
PD	:	Pharmacodynamics（薬力学的作用）
PK	:	Pharmacokinetics（薬物動態）
SDS	:	standard deviation score（SD スコア）

本臨床概要では、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：
本臨床概要では、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：
本臨床概要では、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。

2.7.1.1　背景及び概観

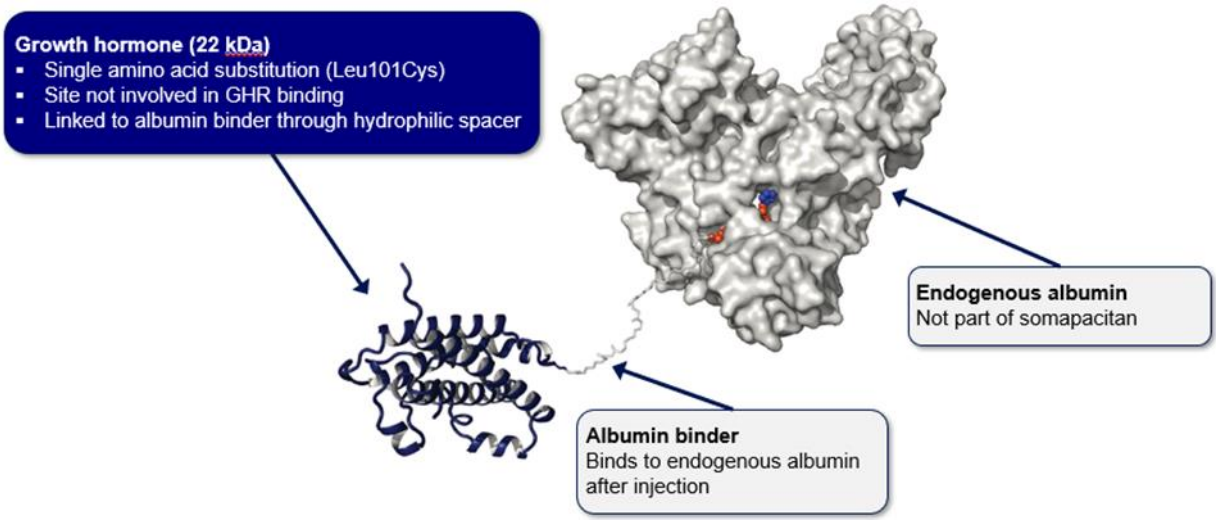
2.7.1.1.1　背景

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 回投与のヒト成長ホルモン（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 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 2.7.1.1-1）。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 2.7.1.1-1　　アルブミンと結合したソマプシタン



Abbreviations: GHR: growth hormone receptor

本承認申請では、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）に提出した資料に対し、本承認申請に必要な成績を追加提出する。本臨床概要には、製剤開発、抗体測定法及び薬物濃度分析法について、本承認申請に関連する成績を提示する。

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。なお、AGHD 患者を対象とした第 3 相試験で用いられた 10 mg 製剤に加えて、日本、米国及び欧州での 5 mg 製剤の承認を裏付けるために、生物学的同等性（BE）試験（4491 試験）で 5 mg 製剤と 10 mg 製剤間の比較を実施している。

小児 GHD の適応症取得を目的とした、ソマプシタンの完了した臨床開発プログラムは、臨床薬理試験（4042 試験）、第 2 相用量設定試験（4172 試験）及び第 3 相検証的試験（4263 試験）で構成される。小児集団を対象とした試験の概要を図 2.7.1.1-2 に示す。本承認申請に関係する試験の試験 ID を太字で示す。4042 試験、4172 試験及び 4263 試験の試験デザインの詳細は Module 2.7.2.1.4 に示す。

図 2.7.1.1-2　　小児集団を対象としたソマプシタンの試験の概要

Trials in children with GHD

4042 (phase 1): Dose-escalation (SD)
4172 (phase 2): Dose-finding; ongoing
(up to week 208 completed)
4263 (phase 3): Efficacy and safety; ongoing
(up to week 52 completed)
4468 (phase 3): Efficacy and safety (China); ongoing

Trials in other paediatric indications

Children born small for gestational age (SGA)
4245 (phase 2): Dose-finding; ongoing

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.

2.7.1.1.2　ソマプシタンの製剤開発

ソマプシタンの製剤開発及び組成は、既承認申請時に提出した資料（Module 3.2.P.2.2）に示している。

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、3 つの異なる規格の製剤〔ソマプシタン 5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤（PDS290 ペン型注入器）〕を用いた〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 9.4.1.1 及び 4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）Section 9.4.2.1）〕。AGHD 患者を対象とした第 3 相試験で使用した製剤と同一の製剤〔ソマプシタン 10 mg 製剤（PDS290 ペン型注入器）〕が、小児 GHD 患者を対象とした試験（4042 試験、4172 試験及び 4263 試験）でも使用された（小児 GHD 患者を対象とした試験では、異なる規格も使用した）。

4042 試験（第 1 相試験）では、ソマプシタン 10 mg 製剤をノボペン 4 及びノボペンエコーペン型注入器とともに使用した。

小児 GHD におけるソマプシタン 5 mg 及び 10 mg 製剤に対する 15 mg 製剤の臨床的同等性の評価

検証的試験である 4263 試験では、被験者の体重に基づき、3 つの異なる規格の製剤（ソマプシタン 5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤）を使用した（表 2.7.1.1-1）。

本試験では、体重の大きい被験者（平均すると年齢及び身長が比較的高い被験者）が高用量の製剤を使用した（体重幅が製剤間で重複していることを除く）。したがって、異なる規格の製剤を使用していた被験者間でベースライン特性に違いがみられた（付録 2.7.1.4.2、Table 1 及び 2）。

表 2.7.1.1-1　ソマプシタン PDS290 ペン型注入器（5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤）選択ガイド及び使用状況（4263 試験）

	5 mg/1.5 mL	10 mg/1.5 mL	15 mg/1.5 mL
Body weight range	5.0 – 12.5 kg	10.5 – 25.0 kg	16.0 – 70.0 kg
Number of subjects using pen[a]	4 (3%)	95 (72%)	33 (25%)

[a] based on the pen strength used for the majority of the 52-week trial duration (some subjects changed pen-injector during the trial: 4 of 5 subjects starting on the 5 mg pen used the 10 mg pen at week 52; 23 of the 99 subjects starting on the 10 mg pen used the 15 mg pen at week 52, [付録 2.7.1.4.2、Table 12]).

現在、AGHD の適応症では、5 mg 及び 10 mg 製剤が承認されており、これら 2 製剤間の BE は BE 試験（4491 試験）により評価されている。また、4263 試験では 5 mg 製剤を使用した被験者が少数であった。したがって、製剤間の評価にあたっては、主に 10 mg 及び 15 mg 製剤間で比較することとした。なお、15 mg 製剤に対する BE 試験を実施していないことから、BE ガイドラインで定義されているような、正式な BE の評価（完全な薬物動態及び薬力学的作用プロファイルに基づく評価）を行うことはできない。このことから、製剤間の比較には「臨床的同等性」の評価という用語を用いる。

臨床的同等性の評価において、第 3 相試験（4263 試験）の被験者を 52 週間中で使用期間が長い製剤で分類した（表 2.7.1.1-1）。この方法では、4 例（3%）が 5 mg 製剤を使用した被験者に、95 例（72%）が 10 mg 製剤を使用した被験者に、33 例（25%）が 15 mg 製剤を使用した被験者に分類された。第 2 相試験である 4172 試験では、ソマプシタンの用量にしたがって異なる規格の製剤を使用した

（0.04 mg/kg/週群の被験者は 5 mg 製剤、0.08 mg/kg/週群の被験者は 10 mg 製剤、0.16 mg/kg/週群の被験者は 15 mg 製剤を使用）。

既承認のソマプシタン 5 mg 及び 10 mg 製剤と 15 mg 製剤間の臨床的同等性の評価の概要は以下の通りである。

- 第 3 相試験（4263 試験）及び第 2 相試験（4172 試験）のデータに基づく、異なる規格の製剤を用いた被験者に関する母集団薬物動態／薬力学解析（付録 2.7.1.4.1）。4172 試験において 15 mg 製剤を使用した 14 例（すなわち、0.16 mg/kg/週群）の最初の 52 週間のデータを母集団薬物動態／薬力学解析に含めた。
- 被験者背景、ベースライン特性、曝露、有効性及び安全性に関する第 3 相試験（4263 試験）の異なる製剤を使用した被験者別のサブグループ解析（付録 2.7.1.4.2）。

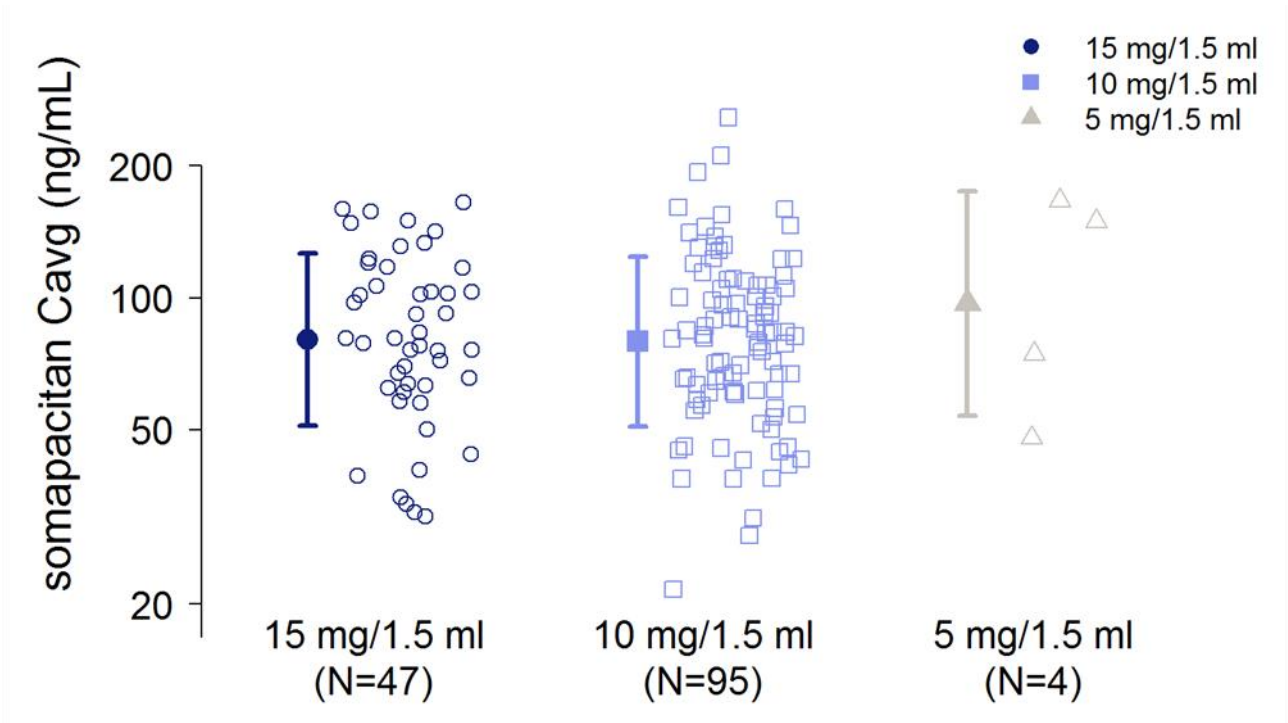
母集団薬物動態／薬力学モデル

母集団薬物動態／薬力学モデルは、小児 GHD 患者を対象とした第 1 相試験（4042 試験）の完全な薬物動態プロファイルならびにスパースに検体採取を行った第 2 相試験（4172 試験）及び第 3 相試験（4263 試験）の薬物動態及び薬力学的作用データに基づく。母集団薬物動態／薬力学モデルの構築及び妥当性評価は、Modelling report に記載された方法で行った〔Modelling report（M 5.3.3.5）〕。第 2 相及び第 3 相試験の検体採取は、IGF-I SD スコアのピーク値及びトラフ値のいずれの値を含む、ソマプシタンの投与間隔を網羅できるように採取時点を適切に選択して実施した。薬物動態プロファイル及び IGF-I SD スコアのプロファイルについて、10 mg 及び 15 mg 製剤間に明らかな違いはみられなかった〔付録 2.7.1.4.1、Figure 3-2〕。

臨床的同等性の評価の結果

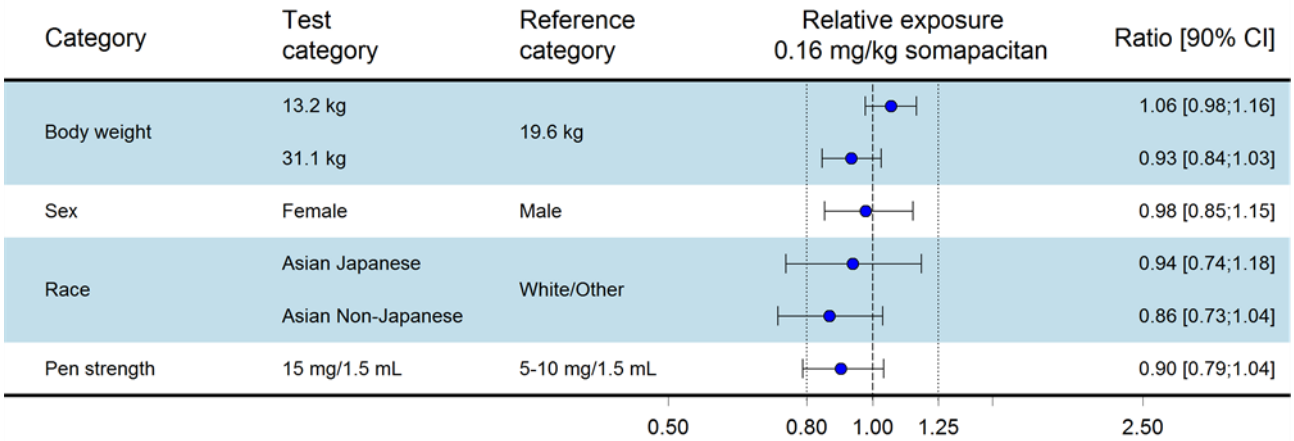
図 2.7.1.1-3 に図示したとおり、母集団薬物動態／薬力学解析では、ソマプシタンの 1 週間の曝露量の平均（C_{avg}）は 10 mg 製剤を使用していた被験者及び 15 mg 製剤を使用していた被験者間で同様であった。事後解析では、5 mg 又は 10 mg 製剤を使用していた被験者に対する 15 mg 製剤を使用していた被験者のソマプシタンの相対曝露量〔推定値（90%信頼区間）〕は 0.90（0.79; 1.04）であった（図 2.7.1.1-4）。モデルで算出した C_{max} も 10 mg 製剤を使用していた被験者及び 15 mg 製剤を使用していた被験者間で同様であった（付録 2.7.1.4.1、Figure 3-4）。

図 2.7.1.1-3　　製剤別のソマプシタンの 1 週間の曝露量の平均（C_{avg}）（4172 試験及び 4263 試験）



Notes: Symbols are individual (open) and geometric means with standard deviations (closed symbols with error bars) model-derived average concentrations. Data from children with GHD in trials 4172 and 4263 treated with somapacitan 0.16 mg/kg/week, 52-week data, n= 146.
Abbreviations: C_{avg}: Average steady-state concentration in a dosing interval, GHD: Growth hormone deficiency

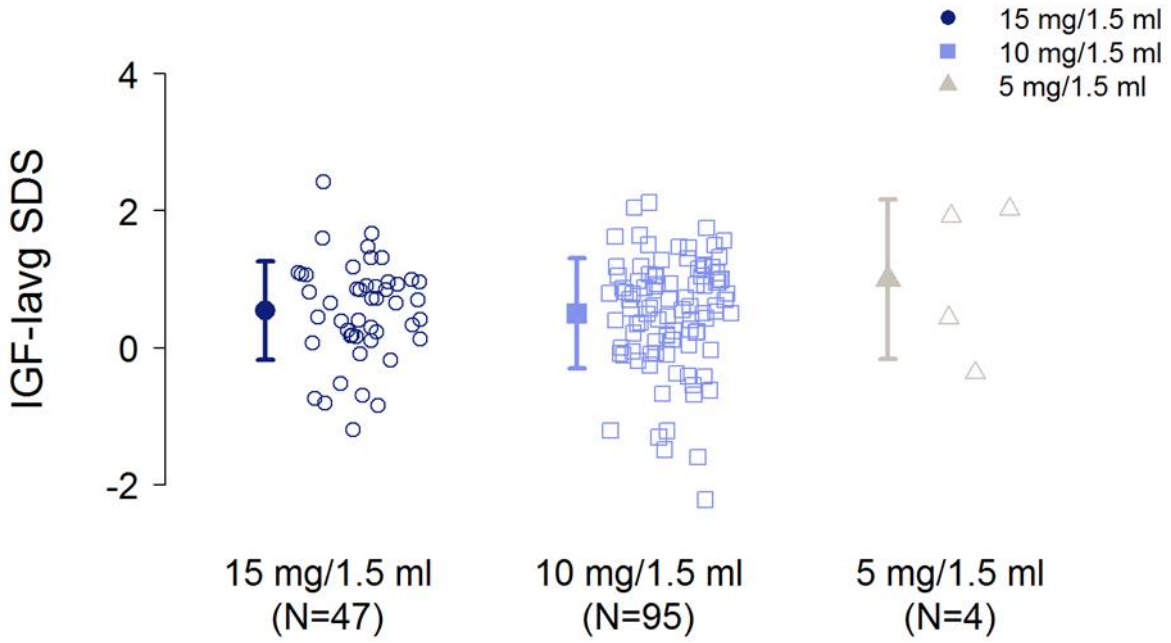
図 2.7.1.1-4　　ソマプシタンの曝露量（C_{avg}）に対する共変量の影響（フォレストプロット）



Note: Post-hoc sensitivity analysis of covariate effects including pen strength. The plot shows relative exposure in terms of average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady state for 0.16 mg/kg/week somapacitan. The points and bars show estimated means and 90% CIs 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. Model fitted to data from 4042, 4172 and 4263.
Abbreviations: CIs: confidence intervals.

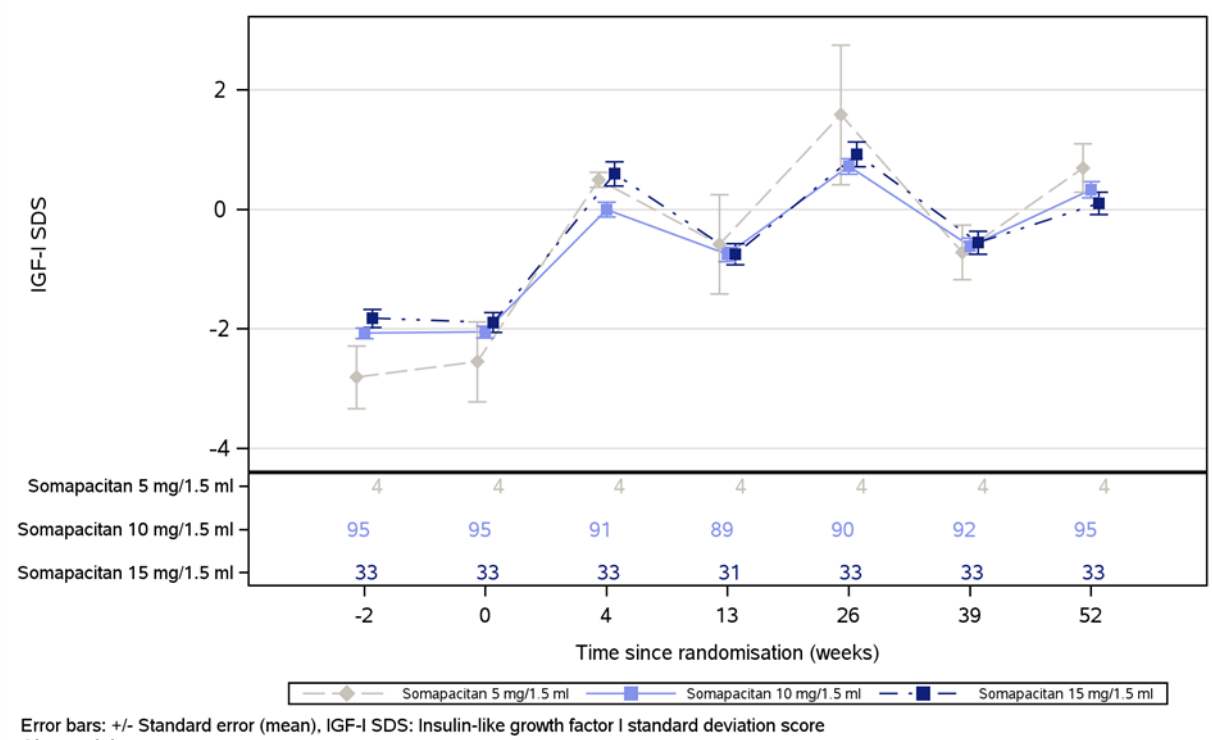
モデルに基づく 1 週間の平均 IGF-I SD スコア（IGF-I_{avg} SD スコア）は 10 mg 製剤を使用していた被験者及び 15 mg 製剤を使用していた被験者間で同様であった（図 2.7.1.1-5）。同様に、4263 試験の 52 週までの IGF-I SD スコアの平均（観測値）は、10 mg 製剤を使用していた被験者及び 15 mg 製剤を使用していた被験者間で同様であった（図 2.7.1.1-6 及び付録 2.7.1.4.2、Table 6 及び 8）。

図 2.7.1.1-5　　製剤別の IGF-I_{avg} SD スコア（4172 試験及び 4263 試験）



Notes: Symbols are individual data points (open) and means with standard deviations (closed symbols with bars) of model-derived IGF-I_{avg} SDS. Data from subjects treated with somapacitan 0.16 mg/kg/week in year 1 of trial 4172 and trial 4263, n= 146.
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

図 2.7.1.1-6　　来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、最大の解析対象集団）（4263 試験）



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

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、10 mg 製剤を使用していた被験者及び15 mg 製剤を使用していた被験者間で 52 週の成長速度に有意な違いがないことが示された。

使用していた製剤に関わらず、52 週の成長速度は改善したが、成長速度の平均（観測値）の増加は10 mg 製剤を使用していた被験者（11.5 cm/年）と比較して 15 mg 製剤を使用していた被験者（9.8 cm/年）で小さかった（付録 2.7.1.4.2、Table 3 及び Figure 4）。この結果は、ベースライン特性の違いに起因していると考えられた。すなわち、ベースラインにおける年齢、身長及び体重の平均は、10 mg 製剤を使用していた被験者と比較して 15 mg 製剤を使用していた被験者で明らかに大きく、15 mg 及び10 mg 製剤を使用していた被験者の年齢、身長及び体重の平均は、それぞれ 8.9 歳及び 5.6 歳、118 cm及び 98 cm 及び 22.9 kg 及び 14.8 kg であった（付録 2.7.1.4.2、Table 2）。成長速度は、約 6 歳の小児と比較して約 9 歳の小児で平均的に小さい[6,7]。52 週での成長速度について、ベースライン特性を考慮に入れて事後解析を実施したところ、10 mg 製剤を使用していた被験者及び 15 mg 製剤を使用していた被験者間で統計的な有意差はみられなかった〔52 週での成長速度の治療間差（10 mg 製剤－15 mg 製剤）の推定値及び 95%信頼区間：0.2 cm/年（-1.1; 1.6）〕（付録 2.7.1.4.2、Table 5）。

有害事象について、10 mg 及び 15 mg 製剤を使用していた被験者間で明らかな違いはなかった（表2.7.1.1-2）。

このように、薬物動態、薬力学的作用、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。

表 2.7.1.1-2　製剤（5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤）別の有害事象（on-treatment 観察期間、安全性解析対象集団）（4263 試験）

	somapacitan 5 mg/1.5 ml			somapacitan 10 mg/1.5 ml			somapacitan 15 mg/1.5 ml		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	4			95			33		
Total patient years at risk	4.1			95.9			33.5		
All adverse events	4	(100.0)	14 343.9	66	(69.5)	239 249.3	24	(72.7)	57 170.0
Serious adverse events									
Yes	0			5	(5.3)	7 7.3	1	(3.0)	1 3.0
No	4	(100.0)	14 343.9	66	(69.5)	232 242.0	23	(69.7)	56 167.0
Severity									
Mild	4	(100.0)	11 270.2	61	(64.2)	196 204.5	22	(66.7)	46 137.2
Moderate	1	(25.0)	3 73.7	20	(21.1)	37 38.6	6	(18.2)	10 29.8
Severe	0			3	(3.2)	6 6.3	1	(3.0)	1 3.0
Causality									
Probable	1	(25.0)	1 24.6	8	(8.4)	11 11.5	3	(9.1)	4 11.9
Possible	2	(50.0)	6 147.4	16	(16.8)	35 36.5	2	(6.1)	4 11.9
Unlikely	3	(75.0)	7 171.9	63	(66.3)	193 201.4	24	(72.7)	49 146.2
Missing	0			0			0		
Action taken to trial product due to AE									
Drug interrupted	0			2	(2.1)	2 2.1	0		
Drug withdrawn	0			0			0		
Dose reduced	0			1	(1.1)	1 1.0	0		
Dose increased	0			1	(1.1)	1 1.0	0		
Dose not changed	4	(100.0)	14 343.9	65	(68.4)	223 232.6	20	(60.6)	52 155.1
Not applicable	0			6	(6.3)	11 11.5	3	(9.1)	4 11.9
Unknown	0			1	(1.1)	1 1.0	1	(3.0)	1 3.0
Missing	0			0			0		

Table 2 (continued)

	somapacitan 5 mg/1.5 ml				somapacitan 10 mg/1.5 ml				somapacitan 15 mg/1.5 ml			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Related to technical complaint												
Yes	0				0				0			
No	4	(100.0)	14	343.9	66	(69.5)	239	249.3	24	(72.7)	57	170.0
Injection site reaction												
Yes	0				2	(2.1)	2	2.1	0			
No	4	(100.0)	14	343.9	66	(69.5)	237	247.3	24	(72.7)	57	170.0
Outcome												
Recovered/resolved	3	(75.0)	11	270.2	64	(67.4)	186	194.0	22	(66.7)	46	137.2
Recovering/resolving	0				5	(5.3)	9	9.4	0			
Recovered/resolved with sequelae	1	(25.0)	1	24.6	0				0			
Not recovered/not resolved	2	(50.0)	2	49.1	25	(26.3)	41	42.8	7	(21.2)	11	32.8
Fatal	0				0				0			
Unknown	0				1	(1.1)	3	3.1	0			
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.
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 week 52 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects.

2.7.1.1.3　薬物濃度測定方法

ソマプシタン及びノルディトロピン（hGH）の測定方法の詳細については、既承認申請時に提出した資料に示している。免疫原性の詳細については、Integrated summary of immunogenicity（M 5.3.5.3）を参照のこと。

長期安定性データを含む、ソマプシタンの最新の分析法バリデーション報告書を更新した〔Report 11929-091418; study number 300155（M 5.3.1.4）〕。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本承認申請に関連するバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討する試験はない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

小児 GHD 患者を対象とした 3 つの試験〔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）〕で使用した製剤は、ソマプシタン濃度の違いを除き、同一の組成である。

市販予定のソマプシタン製剤（5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤）の組成は、第 3 相検証的試験である 4263 試験で使用した製剤の組成と同一である（組成の情報については、Module 3.2.P.2.2 に示す）。

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] Prader. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: first Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta Suppl. 52:1-1251989 1989.
[7] Suwa S, Tachibana K, Maesaka H, Tanaka T, Yokoya S. Longitudinal standard for height velocity for Japanese children from birth to maturity. Clin Pediatr Endocrinol. 1992;1(1):5-13.

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

2.7.1.4 付録
1. Supplementary population PK/PD analysis by pen strength

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Common technical document summaries

Somapacitan
Treatment of paediatric growth hormone deficiency and addition of 15 mg/1.5 mL pen strength

Addendum to
2.7.1 Summary of biopharmaceutic studies and associated analytical methods

Appendix 4.1
Supplementary population PK/PD analysis by pen strength

This confidential document is the property of Novo Nordisk. No unpublished information contained herein may be disclosed without prior written approval from Novo Nordisk. Access to this document must be restricted to relevant parties.

Table of contents

Page

Table of contents **1**

Table of figures **2**

Table of tables **2**

1 Introduction **3**

2 Materials and methods **4**
2.1 Data for PK/PD analysis 4
2.2 Somapacitan PK/PD analysis methods 5

3 Results **6**
3.1 PK/PD data and model qualification by pen strength 6
3.2 Somapacitan PK analyses by pen strength 7
3.3 Somapacitan PD analyses by pen strength 10

Table of figures

Page

Figure 3-1 Goodness of fit plots by pen strength and trial 6

Figure 3-2 Model-derived PK and IGF-I profiles with observed data points by pen strength 7

Figure 3-3 Somapacitan C_{avg} by pen strength in trial 4172 and 4263 8

Figure 3-4 Somapacitan C_{max} by pen strength in trial 4172 and 4263 9

Figure 3-5 Forest plot of covariate effects on somapacitan C_{avg} 10

Figure 3-6 IGF-I_{avg} SDS by pen strength in trial 4172 and 4263 11

Table of tables

Page

Table 2-1 Demographics and characteristics of subjects in trial 4172 included in the population PK/PD analyses for pen strength 4

Table 2-2 Demographics and characteristics of subjects in trial 4263 included in the population PK/PD analyses for pen strength 5

1 Introduction

A population PK/PD model for somapacitan was developed to characterise the pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) of once-weekly somapacitan in children with GHD. Details on model development and qualification is described in the modelling report (Modelling report [M 5.3.3.5]). This document presents supplementary data on somapacitan PK/PD by pen strength in children with GHD.

2 Materials and methods

2.1 Data for PK/PD analysis

The population PK/PD analyses for pen strength were based on PK and IGF-I (PD) data from trial 4263 (Phase 3), trial 4172 (Phase 2) and trial 4042 (Phase 1) in children with GHD. Demographics and characteristics by pen strength (5 mg/1.5 ml, 10mg /1.5 ml and 15 mg/1.5 ml) are shown in Table 2-1 and Table 2-2 for trial 4172 and 4263, respectively. In trial 4172, the pen strengths were distributed according to dose level (0.04, 0.08 and 0.16 mg/kg/week). In trial 4263, pen strengths were distributed by body weight and could be changed during the trial as the children grew heavier. Data in Table 2-2 are grouped by most frequently used pen strength for each individual subject in trial 4263. All subjects in trial 4042 used the 10 mg pen strength.

A total of 146 subjects were dosed with somapacitan 0.16 mg/kg/week in week 0-52 in trial 4172 and 4263. Of these, 47 subjects most often used the 15 mg pen strength, 95 subjects most often used the 10 mg pen strength and only 4 subjects most often used the 5 mg pen strength (Table 2-1 and Table 2-2).

Table 2-1 Demographics and characteristics of subjects in trial 4172 included in the population PK/PD analyses for pen strength

Category	Group	5 mg/1.5 ml	10 mg/1.5 ml	15 mg/1.5 ml	Total
All	N	14 (32.6%)	15 (34.9%)	14 (32.6%)	43 (100%)
Dose level	0.04 mg/kg/week	14 (100%)	-	-	14 (32.6%)
	0.08 mg/kg/week	-	15 (100%)	-	15 (34.9%)
	0.16 mg/kg/week	-	-	14 (100%)	14 (32.6%)
Sex	Female	7 (50%)	5 (33.3%)	6 (42.9%)	18 (41.9%)
	Male	7 (50%)	10 (66.7%)	8 (57.1%)	25 (58.1%)
Race/Ethnicity	Asian Japanese	3 (21.4%)	3 (20%)	3 (21.4%)	9 (20.9%)
	Asian Non-Japanese	5 (35.7%)	3 (20%)	5 (35.7%)	13 (30.2%)
	White/Other	6 (42.9%)	9 (60%)	6 (42.9%)	21 (48.8%)
Body weight (kg)	Mean (SD)	14.2 (4.2)	14 (3.5)	14.9 (5.2)	14.4 (4.3)
	Range	[6-20.6]	[8.4-21]	[6.2-25.4]	[6-25.4]
Age (years)	Mean (SD)	5.8 (1.8)	5.8 (1.8)	6.1 (2.3)	5.9 (1.9)
	Range	[3.3-8.4]	[3.2-8.6]	[2.7-9.7]	[2.7-9.7]
Baseline IGF-I SDS	Mean (SD)	-2.4 (1)	-2.5 (0.8)	-2 (1)	-2.3 (0.9)
	Range	[-3.8--0.9]	[-4.2--1.4]	[-4.1--0.8]	[-4.2--0.8]

Note: Data are given as N, mean (SD standard deviation) or [range]. Data are grouped by the pen strength used week 0-52 in trial 4172.

Table 2-2 Demographics and characteristics of subjects in trial 4263 included in the population PK/PD analyses for pen strength

Category	Group	5 mg/1.5 ml	10 mg/1.5 ml	15 mg/1.5 ml	Total
All	N	4 (3%)	95 (72%)	33 (25%)	132 (100%)
Dose level	0.16 mg/kg/week	4 (100%)	95 (100%)	33 (100%)	132 (100%)
Sex	Female	3 (75%)	23 (24.2%)	7 (21.2%)	33 (25%)
	Male	1 (25%)	72 (75.8%)	26 (78.8%)	99 (75%)
Race/Ethnicity	Asian Japanese	0 (0%)	16 (16.8%)	3 (9.1%)	19 (14.4%)
	Asian Non-Japanese	1 (25%)	21 (22.1%)	5 (15.2%)	27 (20.5%)
	White/Other	3 (75%)	58 (61.1%)	25 (75.8%)	86 (65.2%)
Body weight (kg)	Mean (SD)	9.6 (0.3)	14.8 (2.6)	22.9 (3.1)	16.7 (4.6)
	Range	[9.2-9.9]	[10.2-20.5]	[16.7-31.2]	[9.2-31.2]
Age (years)	Mean (SD)	3.8 (1.1)	5.6 (1.8)	8.9 (1.2)	6.4 (2.2)
	Range	[2.6-5.1]	[2.5-10.1]	[6.7-10.8]	[2.5-10.8]
Baseline IGF-I SDS	Mean (SD)	-2.5 (1.3)	-2.1 (1)	-1.9 (1)	-2 (1)
	Range	[-3.8--0.7]	[-4.9-0.2]	[-4.6--0.7]	[-4.9-0.2]

Note: Data are given as N, mean (SD standard deviation) or [range]. Data are grouped by the most frequent pen strength used in trial 4263.

2.2 Somapacitan PK/PD analysis methods

The somapacitan population PK/PD model for children with GHD was based on full PK profiles from phase 1 (trial 4042) and sparsely sampled PK/PD data from phase 2 (trial 4172, 208 weeks) and phase 3 (trial 4263, 52 weeks).

Full and final models were developed and qualified in accordance with the modelling analysis plan and as described in the modelling report (Modelling report [M 5.3.3.5]). The full model included all pre-specified covariates (body weight, sex and race (including Asian-Japanese)), and the final model included significant covariates. Pen strength was not a pre-specified covariate but was investigated as a covariate (15 mg/1.5 mL vs 5-10 mg/1.5 mL) in a post-hoc analysis based on the full model.

Somapacitan average exposure (C_{avg}), maximum somapacitan concentrations (C_{max}) and average IGF-I ($IGF\text{-}I_{avg}$) SDS at steady state were derived from the final model.

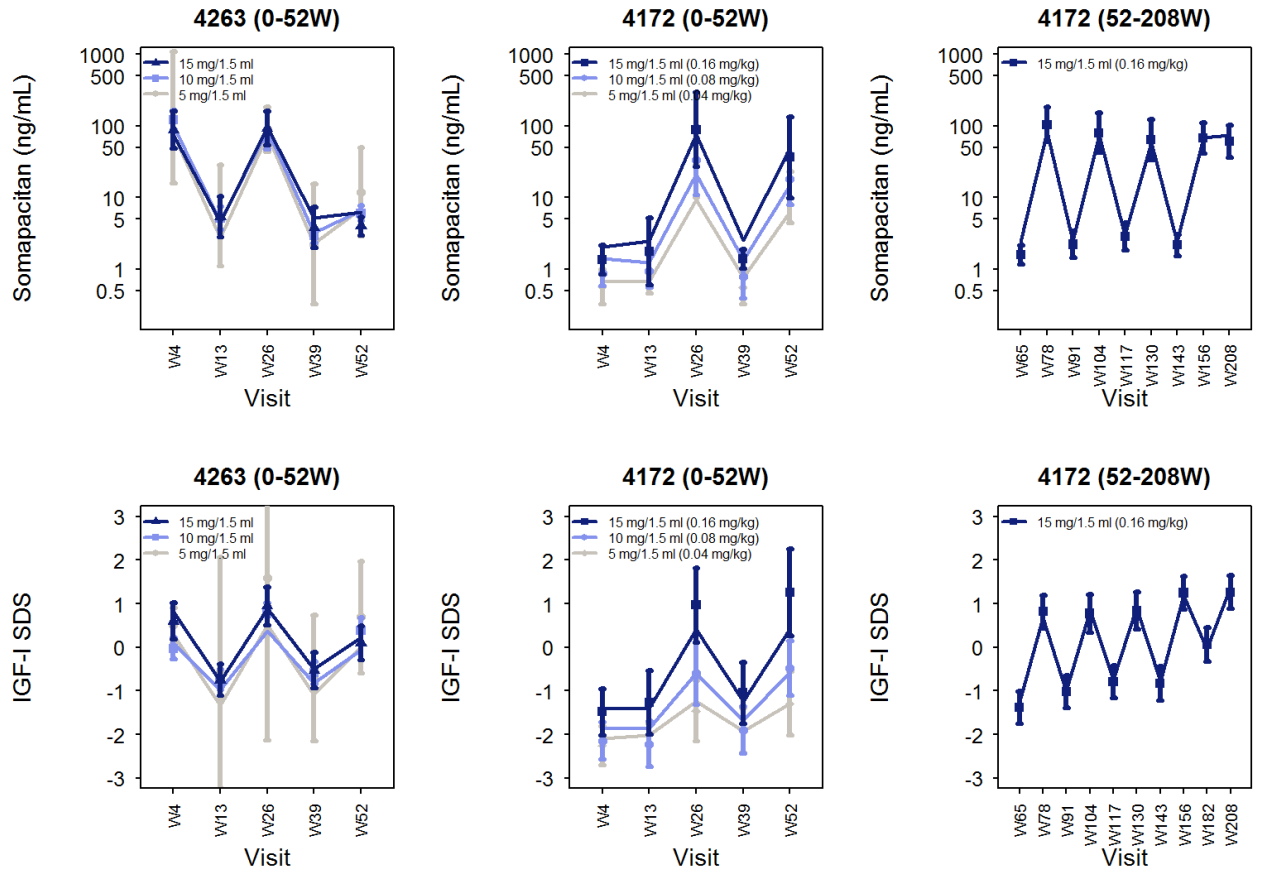
3 Results

3.1 PK/PD data and model qualification by pen strength

PK and IGF-I (ng/mL) data with model fit is shown by visit and by pen strength in Figure 3-1. Data indicate similar somapacitan concentrations (ng/mL) and IGF-I SDS values across pen strengths and visits in trial 4263. In trial 4172, pen strengths were given by dose level (0.04 mg/kg/week: 5 mg pen strength; 0.08 mg/kg/week: 10 mg pen strength and 0.16 mg/kg/week: 15 mg pen strength), explaining the higher exposure and IGF-I SDS for the 15 vs 10 mg pen strength in this trial.

The model accurately captured the data for all pen strengths, although pen strength was not included in the model. This indicates that the dose and the pre-specified covariates (body weight, sex and race) explained the observed data, including any observed differences between the 15 and 10 mg pen strengths.

Figure 3-1 Goodness of fit plots by pen strength and trial



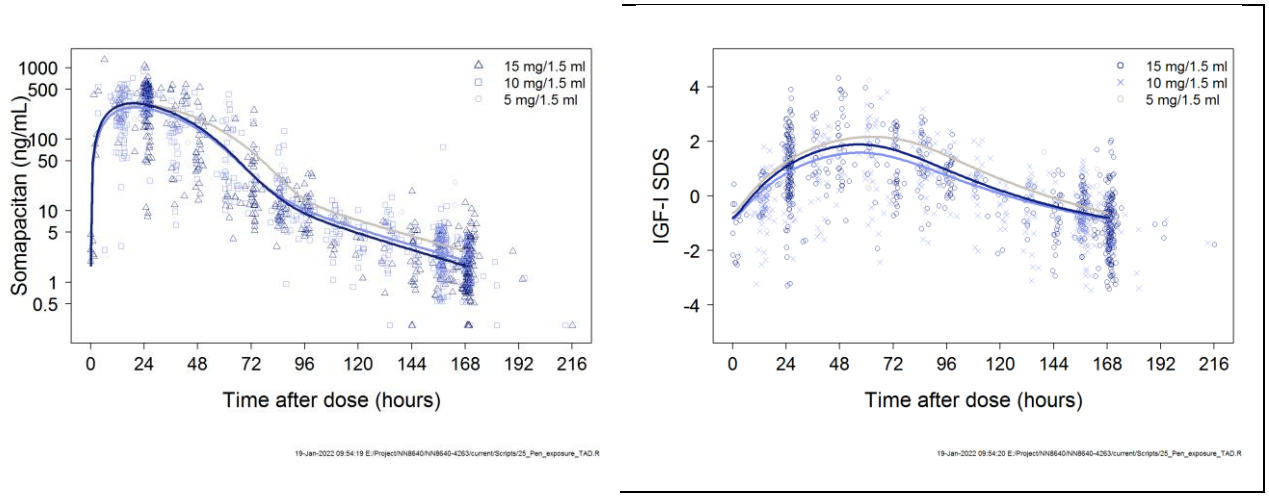
01-Feb-2022 10:18:13 E:/Project/NN8640/NN8640-4263/current/Scripts/21_Pen_GOF_TIME.R

Notes: Data are PK (upper panel) and IGF-I (lower panel) by visit and by pen strength for trial 4263 and 4172. Symbols and bars indicate geometric mean (top) and mean (bottom) and 95% confidence interval. Lines are population predictions. Plots do not include one PK sample taken at the follow-up visit and IGF-I samples taken at baseline visits. Subjects in trial 4263 are grouped by most frequently used pen strength.

Abbreviations: W: week.

Sparse PK/PD data were sufficient to characterise and model the PK and IGF-I profiles following somapacitan, including both peaks and troughs Figure 3-2. No apparent difference in PK or IGF-I SDS profiles were observed between 15 and 10 mg pen strengths (Only 4 patients used 5 mg/1.5 mL as their most frequent pen strength).

Figure 3-2 Model-derived PK and IGF-I profiles with observed data points by pen strength



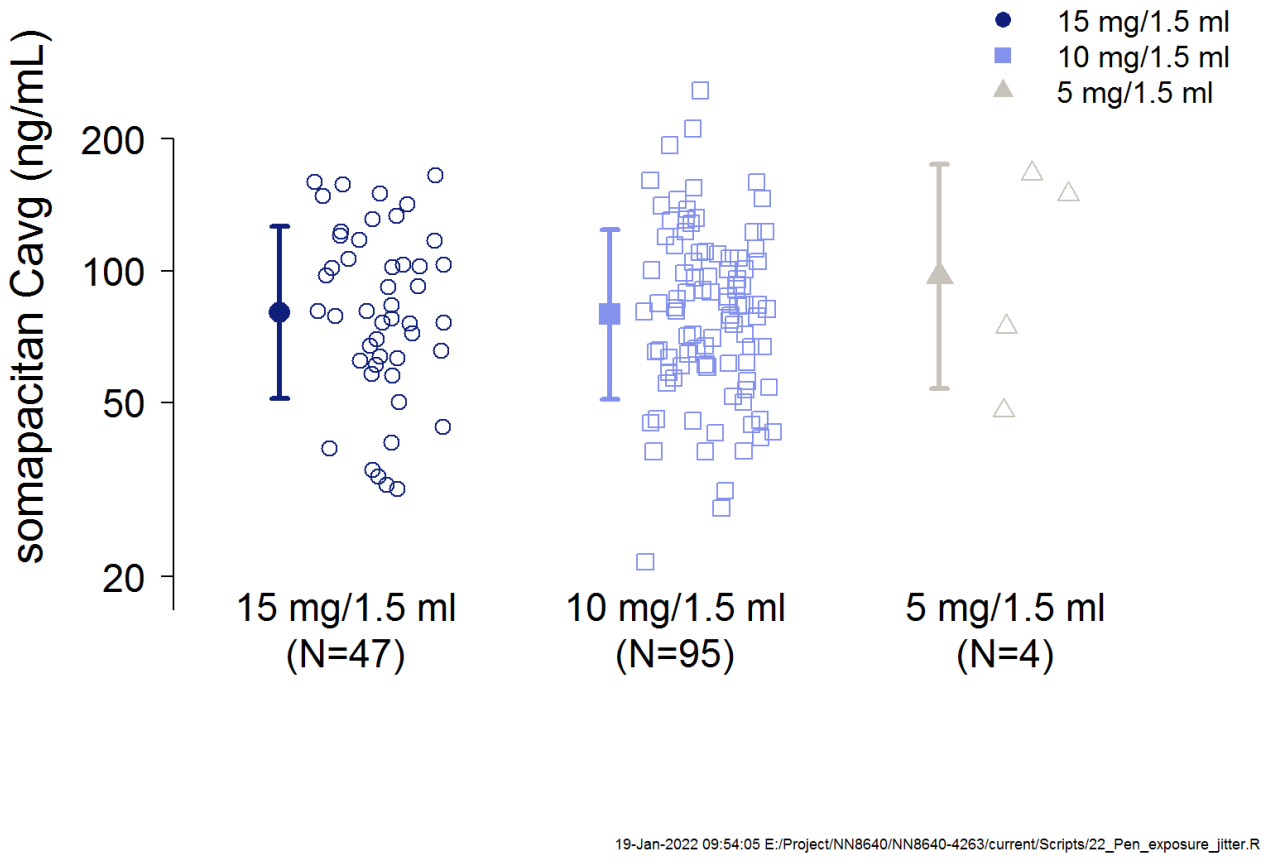
Notes: Open symbols are observed PK (A) or IGF-I SDS (B) values for subjects treated with somapacitan 0.16 mg/kg/week in trial 4172 year 1 to 4 and trial 4263 year 1. Lines are model-derived geometric mean (A) and mean (B) individual predicted profiles (final model). Subjects are grouped by most frequently used pen strength.

3.2 Somapacitan PK analyses by pen strength

Model-derived somapacitan average exposure (C_{avg}) was similar for subjects using the 10 and 15 mg pen strengths as visualised in Figure 3-3. Model-derived maximum somapacitan concentrations (C_{max}) were likewise similar between the 10 and 15 mg pen strengths (Figure 3-4). C_{avg} and C_{max} for the 5 mg pen strength were similar to C_{avg} and C_{max} for the 10 and 15 mg pen strengths, although limited data were available (Figure 3-3 and Figure 3-4).

Pen strength was investigated as a covariate in the population PK/PD model in a post-hoc sensitivity analysis, where the 15 mg pen strength was investigated relative to 5 and 10 mg pen strengths as reference (Figure 3-5) The analyses indicated that no statistically significant differences in exposure were observed for subjects using the 15 mg strength compared to subjects using the 5 and 10 mg strengths (relative exposure 90% CI [0.79–1.04]).

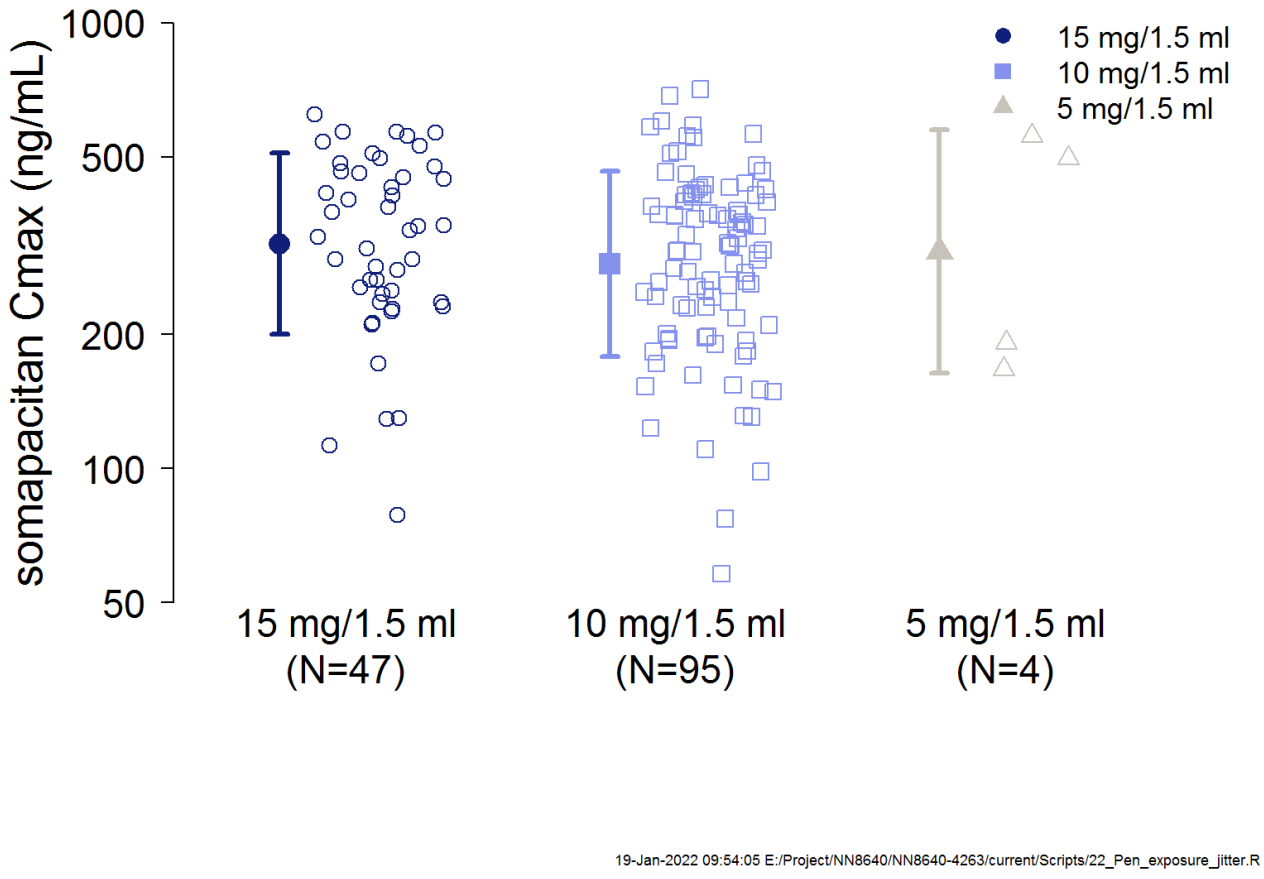
Figure 3-3 Somapacitan C_{avg} by pen strength in trial 4172 and 4263



Notes: Symbols are individual data points (open) and geometric means with geometric standard deviations (closed symbols with bars) of model-derived average somapacitan concentrations. Data from subjects treated with somapacitan 0.16 mg/kg/week in year 1 of trial 4172 and trial 4263, n= 146.

Abbreviations: C_{avg}: Average steady-state concentration in a dosing interval

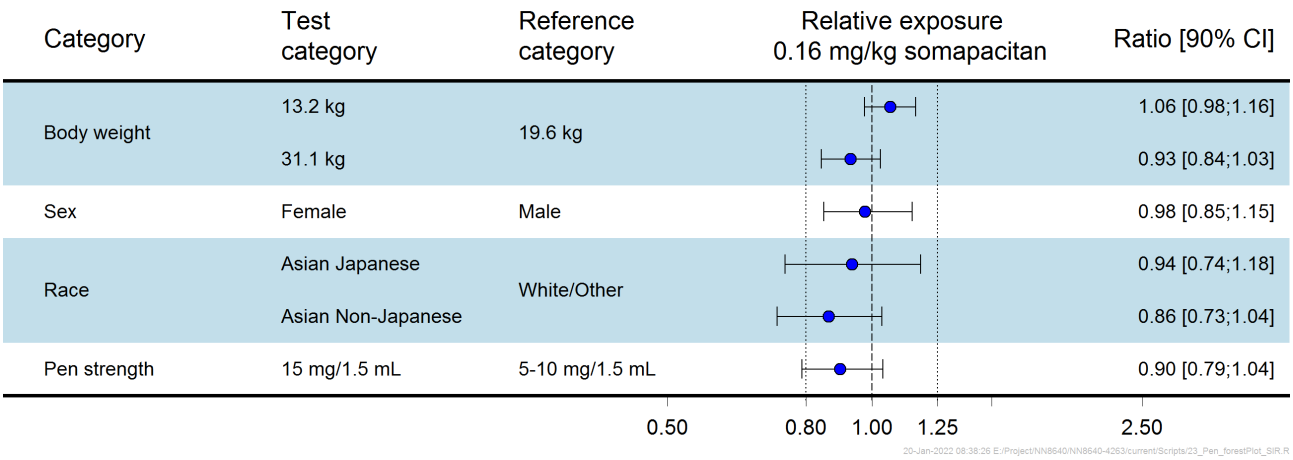
Figure 3-4 Somapacitan C_{max} by pen strength in trial 4172 and 4263



Notes: Symbols are individual data points (open) and geometric means with geometric standard deviations (closed symbols with bars) of model-derived C_{max}. Data from subjects treated with somapacitan 0.16 mg/kg/week in year 1 of trial 4172 and trial 4263, n= 146.

Abbreviations: C_{max}: Maximum somapacitan concentration.

Figure 3-5 Forest plot of covariate effects on somapacitan C_{avg}



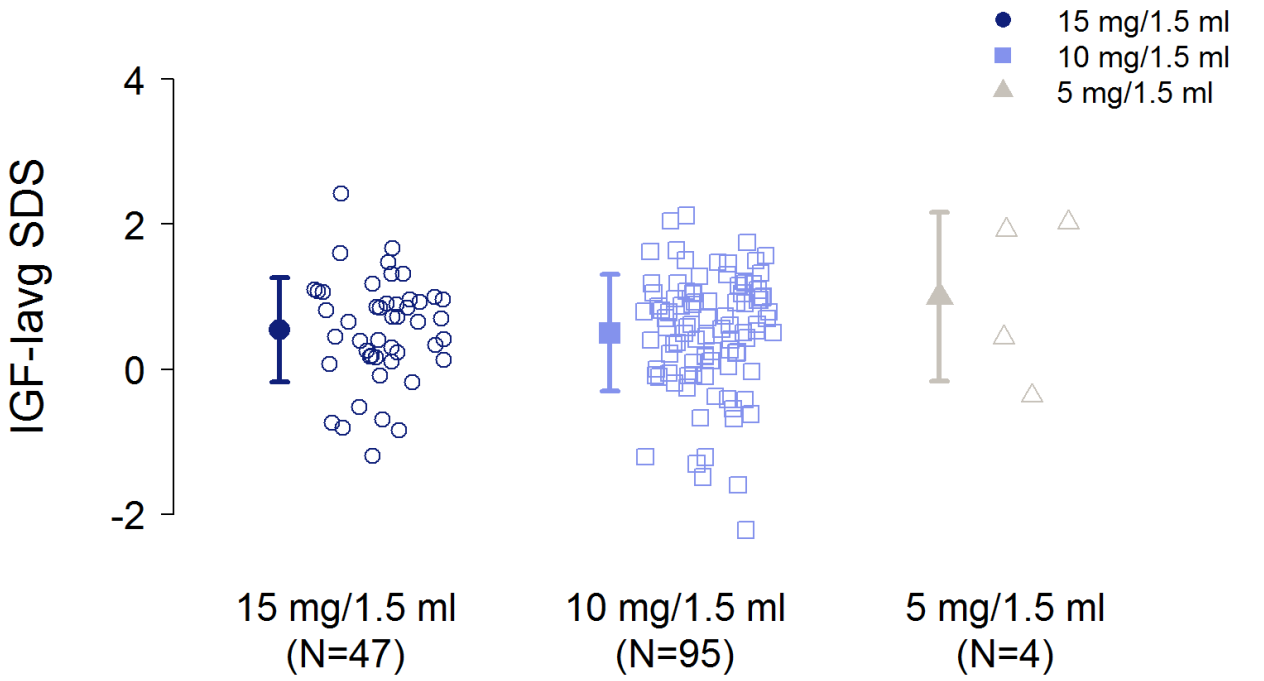
Notes: Post-hoc sensitivity analysis of covariate effects including pen strength. The plot shows relative exposure in terms of average somapacitan concentrations during a dosing interval at steady state for 0.16 mg/kg/week somapacitan. Estimates were derived from the post-hoc analysis where actual pen strength was included on F_{rel} in the full population PK/PD model fitted to data from 4042, 4172 and 4263. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals based on SIR 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.

Abbreviations: F_{rel}: Relative bioavailability parameter, SIR: Sampling importance resampling.

3.3 Somapacitan PD analyses by pen strength

Model-derived average IGF-I (IGF-I_{avg}) SDS was similar for the 10 and 15 mg pen strength (Figure 3-6). A limited amount of data was available for subjects on the 5 mg pen strength.

Figure 3-6 IGF-I_{avg} SDS by pen strength in trial 4172 and 4263



19-Jan-2022 09:54:05 E:/Project/NN8640/NN8640-4263/current/Scripts/22_Pen_exposure_jitter.R

Notes: Symbols are individual data points (open) and means with standard deviations (closed symbols with bars) of model-derived IGF-I_{avg} SDS. Data from subjects treated with somapacitan 0.16 mg/kg/week in year 1 of trial 4172 and trial 4263, n= 146.

Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

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

2.7.1.4 付録
2. 製剤別の被験者背景、ベースライン特性、曝露、有効性及び安全性に関する解析帳票

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of demographics - full analysis set 2
2: Summary of baseline characteristics - full analysis set 3
3: Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-trial - full analysis set 4
4: Height velocity (cm/year) by visit - in-trial - mean plot - full analysis set 5
5: Height velocity (cm/year) after 52 weeks of treatment - in-trial - post-hoc analysis - full analysis set 6
6: Summary of IGF-I SDS by visit - in-trial - full analysis set 7
7: IGF-I SDS by visit - in-trial - mean plot - full analysis set 8
8: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - in-trial - full analysis set 9
9: Summary of adverse events - on-treatment - safety analysis set 10
10: Summary of exposure - safety analysis set 12
11: Summary of exposure by exposure period - safety analysis set 12
12: summary of subjects switching Pen - full analysis set 12

Biopharm Summary

1: Summary of demographics - full analysis set

	Somapacitan 5 mg/1.5 ml N (%)	Somapacitan 10 mg/1.5 ml N (%)	Somapacitan 15 mg/1.5 ml N (%)
Number of subjects	4	95	33
Age group			
N	4 (100.0)	95 (100.0)	33 (100.0)
<6 years	4 (100.0)	60 (63.2)	0
>=6 year	0	35 (36.8)	33 (100.0)
Sex			
N	4 (100.0)	95 (100.0)	33 (100.0)
Female	3 (75.0)	23 (24.2)	7 (21.2)
Male	1 (25.0)	72 (75.8)	26 (78.8)
Country			
N	4 (100.0)	95 (100.0)	33 (100.0)
Austria	0	1 (1.1)	0
Canada	0	1 (1.1)	0
France	0	5 (5.3)	1 (3.0)
Germany	0	0	1 (3.0)
India	1 (25.0)	9 (9.5)	1 (3.0)
Israel	0	3 (3.2)	1 (3.0)
Italy	0	2 (2.1)	1 (3.0)
Japan	0	16 (16.8)	3 (9.1)
Korea	0	8 (8.4)	4 (12.1)
Latvia	0	1 (1.1)	1 (3.0)
Russia	1 (25.0)	14 (14.7)	2 (6.1)
Serbia	0	1 (1.1)	2 (6.1)
Slovenia	2 (50.0)	0	0
Switzerland	0	1 (1.1)	0
Thailand	0	3 (3.2)	0
Ukraine	0	5 (5.3)	3 (9.1)
United Kingdom	0	4 (4.2)	0
United States	0	21 (22.1)	13 (39.4)
Ethnicity			
N	4 (100.0)	95 (100.0)	33 (100.0)
Hispanic or Latino	0	4 (4.2)	0
Not Hispanic or Latino	4 (100.0)	83 (87.4)	32 (97.0)
Not reported	0	8 (8.4)	1 (3.0)
Race			
N	4 (100.0)	95 (100.0)	33 (100.0)
White	3 (75.0)	51 (53.7)	24 (72.7)
Asian	1 (25.0)	37 (38.9)	8 (24.2)
Other	0	1 (1.1)	0
Not reported	0	6 (6.3)	1 (3.0)
GHD cause			
N	4 (100.0)	95 (100.0)	33 (100.0)
Idiopathic	2 (50.0)	80 (84.2)	33 (100.0)
Organic	2 (50.0)	15 (15.8)	0

N: Number of subjects, %: Percentage, GHD: Growth hormone deficiency
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:53 - tslbasedemogsumfasbe.sas/tslbasedemogsumfasbe.txt

2: Summary of baseline characteristics - full analysis set

	Somapacitan 5 mg/1.5 ml	Somapacitan 10 mg/1.5 ml	Somapacitan 15 mg/1.5 ml
Number of subjects	4	95	33
Age (yrs)			
N	4	95	33
Mean (SD)	3.83 (1.07)	5.62 (1.83)	8.88 (1.22)
Median	3.80	5.20	8.80
Min ; Max	2.6 ; 5.1	2.5 ; 10.1	6.7 ; 10.8
Height (cm)			
N	4	95	33
Mean (SD)	79.9 (3.5)	97.9 (9.1)	117.6 (5.6)
Median	79.4	97.0	117.4
Min ; Max	76.3 ; 84.6	74.9 ; 119.7	107.2 ; 128.2
Body weight (kg)			
N	4	95	33
Mean (SD)	9.55 (0.31)	14.82 (2.61)	22.93 (3.10)
Median	9.55	14.20	23.00
Min ; Max	9.2 ; 9.9	10.2 ; 20.5	16.7 ; 31.2
BMI (kg/m^2)			
N	4	95	33
Mean (SD)	14.99 (0.87)	15.43 (1.24)	16.60 (2.15)
Median	15.15	15.20	16.03
Min ; Max	13.8 ; 15.8	13.2 ; 18.3	13.7 ; 22.8
GH peak (ug/L)			
N	4	95	33
Mean (SD)	3.13 (3.08)	4.76 (2.33)	5.64 (2.80)
Median	2.25	5.00	6.70
Min ; Max	0.70 ; 7.30	0.30 ; 9.80	0.30 ; 9.80
Mothers height (cm)			
N	4	90	33
Mean (SD)	164.6 (6.2)	159.1 (8.1)	159.1 (6.1)
Median	163.5	160.0	158.0
Min ; Max	158.4 ; 173.0	124.5 ; 180.0	145.0 ; 172.7
Fathers height (cm)			
N	4	90	33
Mean (SD)	178.3 (8.2)	170.9 (9.1)	172.2 (7.4)
Median	181.5	171.0	172.0
Min ; Max	166.3 ; 184.0	135.0 ; 191.0	157.7 ; 187.0

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

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:52 - tslbasecharasumfasbe.sas/tslbasecharasumfasbe.txt

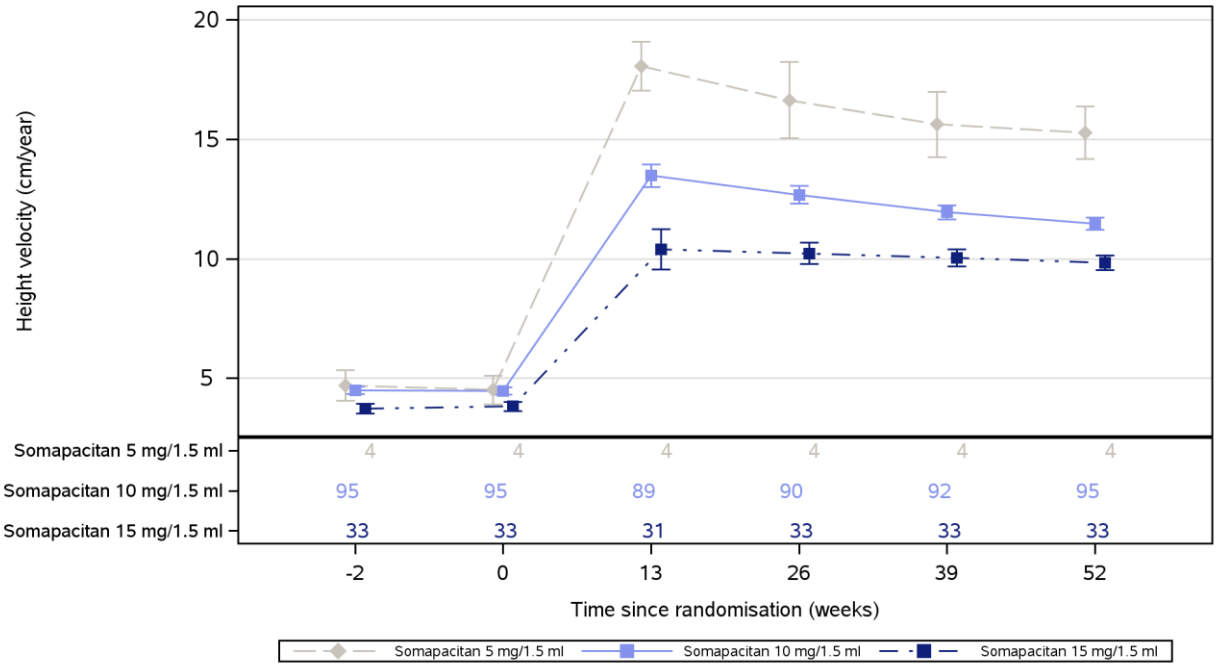
3: Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-trial - full analysis set

	somapacitan 5 mg/1.5 ml	somapacitan 10 mg/1.5 ml	somapacitan 15 mg/1.5 ml
Height velocity (cm/year)			
Visit 1 (Week -2)			
N	4	95	33
Mean (SD)	4.7 (1.3)	4.5 (1.5)	3.7 (1.2)
Median	4.9	4.8	3.9
Min ; Max	3.0 ; 6.0	0.0 ; 7.4	0.1 ; 6.3
Visit 2 (Week 0)			
N	4	95	33
Mean (SD)	4.5 (1.2)	4.5 (1.5)	3.8 (1.1)
Median	4.7	4.7	4.0
Min ; Max	2.9 ; 5.7	0.1 ; 7.3	0.9 ; 5.9
Visit 4 (Week 13)			
N	4	89	31
Mean (SD)	18.1 (2.1)	13.5 (4.4)	10.4 (4.7)
Median	18.1	13.1	10.2
Min ; Max	16.1 ; 20.0	3.4 ; 31.3	3.0 ; 28.8
Visit 5 (Week 26)			
N	4	90	33
Mean (SD)	16.6 (3.2)	12.7 (3.5)	10.2 (2.6)
Median	16.1	12.3	9.2
Min ; Max	13.6 ; 20.7	5.3 ; 26.9	6.9 ; 18.4
Visit 6 (Week 39)			
N	4	92	33
Mean (SD)	15.6 (2.7)	11.9 (2.8)	10.0 (2.0)
Median	14.7	11.8	9.7
Min ; Max	13.5 ; 19.6	4.9 ; 23.8	7.5 ; 16.8
Visit 7 (Week 52)			
N	4	95	33
Mean (SD)	15.3 (2.2)	11.5 (2.5)	9.8 (1.8)
Median	14.4	11.1	10.1
Min ; Max	13.7 ; 18.5	4.7 ; 22.5	7.0 ; 14.4
Visit 19a			
N		1	
Mean (SD)		7.5 (.)	
Median		7.5	
Min ; Max		7.5 ; 7.5	
Last in-trial value			
N	4	95	33
Mean (SD)	15.3 (2.2)	11.5 (2.5)	9.8 (1.8)
Median	14.4	11.1	10.1
Min ; Max	13.7 ; 18.5	4.7 ; 22.5	7.0 ; 14.4

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:50 - tnumsumbe.sas/tvshvsumintrfasbe.txt

4: Height velocity (cm/year) by visit - in-trial - mean plot - full analysis set



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

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:39 - fmeanplotbe.sas/fvshvmeanintrfasbe.png

5: Height velocity (cm/year) after 52 weeks of treatment - in-trial - post-hoc analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
At week 52				
somapacitan 5 mg/1.5 ml	4	4	13.5	
somapacitan 10 mg/1.5 ml	95	95	11.2	
somapacitan 15 mg/1.5 ml	33	33	10.9	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 5 mg/1.5 ml - somapacitan 15 mg/1.5 ml			2.6	[-0.6; 5.8]
somapacitan 10 mg/1.5 ml - somapacitan 15 mg/1.5 ml			0.2	[-1.1; 1.6]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with pen-strength, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

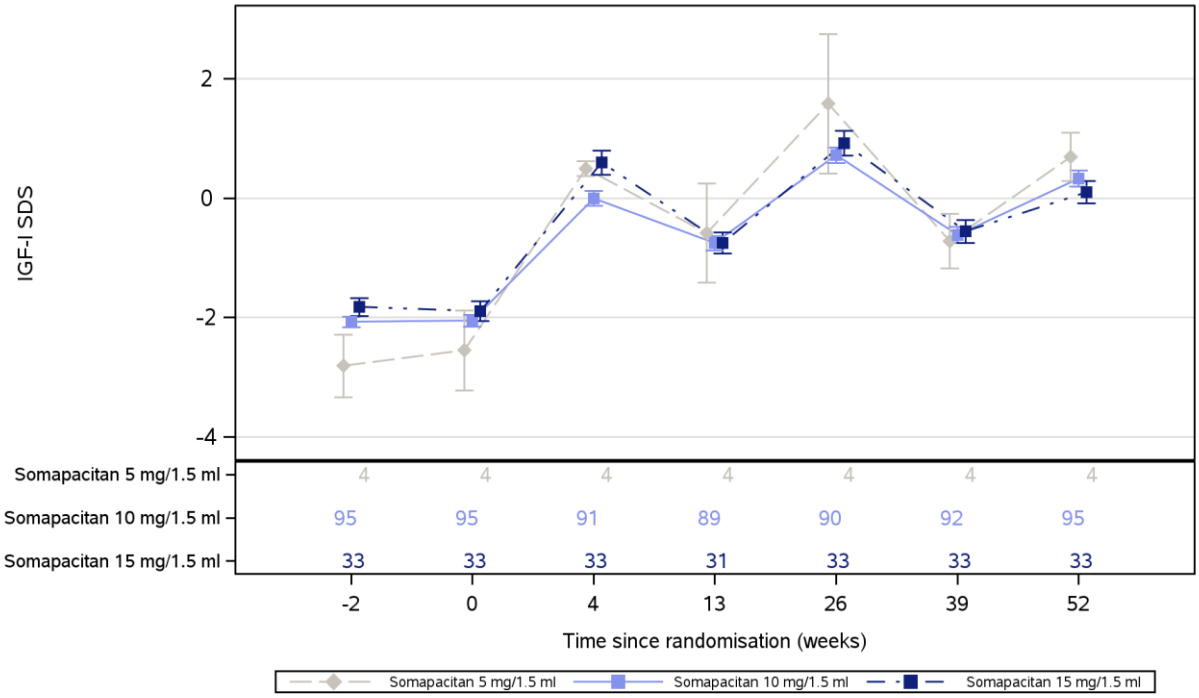
6: Summary of IGF-I SDS by visit - in-trial - full analysis set

	somapacitan 5 mg/1.5 ml	somapacitan 10 mg/1.5 ml	somapacitan 15 mg/1.5 ml
IGF-I SDS			
Visit 1 (Week -2)			
N	4	95	33
Mean (SD)	-2.81 (1.04)	-2.07 (0.85)	-1.82 (0.84)
Median	-3.00	-1.84	-1.51
Min ; Max	-3.81 ; -1.42	-4.63 ; -1.06	-4.19 ; -1.01
Visit 2 (Week 0)			
N	4	95	33
Mean (SD)	-2.55 (1.34)	-2.05 (0.96)	-1.89 (0.96)
Median	-2.86	-1.93	-1.58
Min ; Max	-3.81 ; -0.66	-4.86 ; 0.19	-4.57 ; -0.67
Visit 3 (Week 4)			
N	4	91	33
Mean (SD)	0.50 (0.25)	0.00 (1.18)	0.60 (1.18)
Median	0.45	-0.12	0.79
Min ; Max	0.28 ; 0.82	-3.22 ; 2.71	-2.66 ; 2.98
Visit 4 (Week 13)			
N	4	89	31
Mean (SD)	-0.58 (1.66)	-0.75 (1.10)	-0.75 (1.00)
Median	-0.55	-0.84	-0.75
Min ; Max	-2.20 ; 0.99	-3.46 ; 2.54	-2.93 ; 1.87
Visit 5 (Week 26)			
N	4	90	33
Mean (SD)	1.58 (2.34)	0.72 (1.24)	0.93 (1.18)
Median	1.68	0.86	0.91
Min ; Max	-1.27 ; 4.24	-2.35 ; 3.00	-1.67 ; 3.10
Visit 6 (Week 39)			
N	4	92	33
Mean (SD)	-0.72 (0.91)	-0.61 (1.26)	-0.56 (1.13)
Median	-0.71	-0.74	-0.52
Min ; Max	-1.82 ; 0.37	-3.40 ; 3.59	-2.94 ; 3.31
Visit 7 (Week 52)			
N	4	95	33
Mean (SD)	0.69 (0.81)	0.33 (1.35)	0.10 (1.08)
Median	0.74	0.38	-0.04
Min ; Max	-0.33 ; 1.61	-2.65 ; 3.80	-2.12 ; 2.62
Minimum in-trial value*			
N	4	95	33
Mean (SD)	-1.05 (1.18)	-1.13 (0.93)	-1.07 (0.77)
Median	-1.18	-1.00	-0.76
Min ; Max	-2.20 ; 0.37	-3.46 ; 0.98	-2.94 ; 0.22
Maximum in-trial value*			
N	4	95	33
Mean (SD)	2.04 (1.68)	1.16 (1.18)	1.36 (1.07)
Median	1.68	1.26	1.23
Min ; Max	0.57 ; 4.24	-1.89 ; 3.80	-1.20 ; 3.31
Last in-trial value			
N	4	95	33
Mean (SD)	0.69 (0.81)	0.33 (1.35)	0.10 (1.08)
Median	0.74	0.38	-0.04
Min ; Max	-0.33 ; 1.61	-2.65 ; 3.80	-2.12 ; 2.62

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:50 - tnumsumbe.sas/tlbigfisdssumintrfasbe.txt

7: IGF-I SDS by visit - in-trial - mean plot - full analysis set



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

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:44 - fmeanplotbe.sas/fbigfisdsmeanintrfasbe.png

8: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - in-trial - full analysis set

	somapacitan 5 mg/1.5 ml	somapacitan 10 mg/1.5 ml	somapacitan 15 mg/1.5 ml
Change in IGF-I SDS			
Visit 3 (Week 4)			
N	4	91	33
Mean (SD)	3.05 (1.19)	2.06 (0.95)	2.49 (1.13)
Median	3.16	2.04	2.44
Min ; Max	1.48 ; 4.39	0.10 ; 4.52	-0.05 ; 5.44
Visit 4 (Week 13)			
N	4	89	31
Mean (SD)	1.97 (1.25)	1.31 (0.97)	1.20 (0.78)
Median	1.82	1.01	1.23
Min ; Max	0.61 ; 3.63	-0.22 ; 4.47	-0.30 ; 3.18
Visit 5 (Week 26)			
N	4	90	33
Mean (SD)	4.13 (2.07)	2.75 (1.22)	2.82 (1.26)
Median	3.41	2.73	2.74
Min ; Max	2.55 ; 7.15	-0.23 ; 5.64	0.84 ; 5.57
Visit 6 (Week 39)			
N	4	92	33
Mean (SD)	1.83 (0.98)	1.43 (1.06)	1.34 (0.92)
Median	1.70	1.24	1.03
Min ; Max	0.99 ; 2.93	-0.41 ; 5.98	0.07 ; 4.61
Visit 7 (Week 52)			
N	4	95	33
Mean (SD)	3.24 (1.02)	2.39 (1.31)	2.00 (1.11)
Median	3.16	2.28	1.86
Min ; Max	2.27 ; 4.36	-0.91 ; 6.19	0.55 ; 5.48
Minimum in-trial value*			
N	4	95	33
Mean (SD)	1.50 (0.82)	0.93 (0.63)	0.83 (0.57)
Median	1.51	0.91	0.81
Min ; Max	0.61 ; 2.38	-0.91 ; 2.45	-0.30 ; 2.04
Maximum in-trial value*			
N	4	95	33
Mean (SD)	4.59 (1.78)	3.22 (1.15)	3.26 (1.15)
Median	4.05	3.16	3.31
Min ; Max	3.12 ; 7.15	0.10 ; 6.19	1.37 ; 5.57
Last in-trial value			
N	4	95	33
Mean (SD)	3.24 (1.02)	2.39 (1.31)	2.00 (1.11)
Median	3.16	2.28	1.86
Min ; Max	2.27 ; 4.36	-0.91 ; 6.19	0.55 ; 5.48

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:50 - tnumsumbe.sas/tlbchbigfisdssumintrfasbe.txt

9: Summary of adverse events - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan 5 mg/1.5 ml			somapacitan 10 mg/1.5 ml			somapacitan 15 mg/1.5 ml		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	4			95			33		
Total patient years at risk	4.1			95.9			33.5		
All adverse events	4	(100.0)	14 343.9	66	(69.5)	239 249.3	24	(72.7)	57 170.0
Serious adverse events									
Yes	0			5	(5.3)	7 7.3	1	(3.0)	1 3.0
No	4	(100.0)	14 343.9	66	(69.5)	232 242.0	23	(69.7)	56 167.0
Severity									
Mild	4	(100.0)	11 270.2	61	(64.2)	196 204.5	22	(66.7)	46 137.2
Moderate	1	(25.0)	3 73.7	20	(21.1)	37 38.6	6	(18.2)	10 29.8
Severe	0			3	(3.2)	6 6.3	1	(3.0)	1 3.0
Causality									
Probable	1	(25.0)	1 24.6	8	(8.4)	11 11.5	3	(9.1)	4 11.9
Possible	2	(50.0)	6 147.4	16	(16.8)	35 36.5	2	(6.1)	4 11.9
Unlikely	3	(75.0)	7 171.9	63	(66.3)	193 201.4	24	(72.7)	49 146.2
Missing	0			0			0		
Action taken to trial product due to AE									
Drug interrupted	0			2	(2.1)	2 2.1	0		
Drug withdrawn	0			0			0		
Dose reduced	0			1	(1.1)	1 1.0	0		
Dose increased	0			1	(1.1)	1 1.0	0		
Dose not changed	4	(100.0)	14 343.9	65	(68.4)	223 232.6	20	(60.6)	52 155.1
Not applicable	0			6	(6.3)	11 11.5	3	(9.1)	4 11.9
Unknown	0			1	(1.1)	1 1.0	1	(3.0)	1 3.0
Missing	0			0			0		
Related to technical complaint									
Yes	0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
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 week 52 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects.

Summary of adverse events - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan 5 mg/1.5 ml			somapacitan 10 mg/1.5 ml			somapacitan 15 mg/1.5 ml		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
No	4	(100.0)	14 343.9	66	(69.5)	239 249.3	24	(72.7)	57 170.0
Injection site reaction									
Yes	0			2	(2.1)	2 2.1	0		
No	4	(100.0)	14 343.9	66	(69.5)	237 247.3	24	(72.7)	57 170.0
Outcome									
Recovered/resolved	3	(75.0)	11 270.2	64	(67.4)	186 194.0	22	(66.7)	46 137.2
Recovering/resolving	0			5	(5.3)	9 9.4	0		
Recovered/resolved with sequelae	1	(25.0)	1 24.6	0			0		
Not recovered/not resolved	2	(50.0)	2 49.1	25	(26.3)	41 42.8	7	(21.2)	11 32.8
Fatal	0			0			0		
Unknown	0			1	(1.1)	3 3.1	0		
Missing	0			0			0		
Treatment									
Treatment discontinuations due to adverse events	0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
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 week 52 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects.

10: Summary of exposure - safety analysis set

	somapacitan 5 mg/1.5 ml	somapacitan 10 mg/1.5 ml	somapacitan 15 mg/1.5 ml
Number of subjects	4	95	33
Total exposure (days)	1487	35002	12245
Exposure (days)			
N	4	95	33
Mean (SD)	371.8 (2.9)	368.4 (33.9)	371.1 (2.8)
Median	370.5	370.0	371.0
Min ; Max	370 ; 376	56 ; 458	369 ; 383

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Exposure days in the treatment period are calculated as time from first date on randomised treatment to last date on randomised treatment plus six days for somapacitan or to visit 7 (week 52), which ever comes first.
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:55 - tslexposumsasbe.sas/tslexposumsasbe.txt

11: Summary of exposure by exposure period - safety analysis set

	somapacitan 5 mg/1.5 ml N (%)	somapacitan 10 mg/1.5 ml N (%)	somapacitan 15 mg/1.5 ml N (%)
Number of subjects	4	95	33
Exposure period			
>0 months	4 (100.0)	95 (100.0)	33 (100.0)
>3 months	4 (100.0)	94 (98.9)	33 (100.0)
>6 months	4 (100.0)	94 (98.9)	33 (100.0)
>9 months	4 (100.0)	94 (98.9)	33 (100.0)
>12 months	4 (100.0)	93 (97.9)	33 (100.0)
>15 months	0	1 (1.1)	0

N: Number of subjects, %: Percentage
Exposure days in the treatment period are calculated as time from first date on randomised treatment to last date on randomised treatment plus six days for somapacitan or to visit 7 (week 52), which ever comes first.
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:54 - tslexpoperiodsumsasbe.sas/tslexpoperiodsumsasbe.txt

12: summary of subjects switching Pen - full analysis set

	Last Pen		
First Pen	somapacitan 5 mg/1.5 ml N	somapacitan 10 mg/1.5 ml N	somapacitan 15 mg/1.5 ml N
somapacitan 5 mg/1.5 ml	1	4	0
somapacitan 10 mg/1.5 ml	0	76	23
somapacitan 15 mg/1.5 ml	0	0	28

N: Number of subjects
nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_biopharm_summary_20220328_er
28MAR2022:13:43:48 - tecswitchfasbe.sas/tecswitchsumfasbe.txt

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

2.7.2 臨床薬理試験

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 3
表目次 4
略語一覧 6
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 背景 8
2.7.2.1.2 臨床薬理開発プログラムの概要 9
2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 10
2.7.2.1.4 臨床薬理データに関連する臨床試験の試験デザイン及びデータ解析の概観 10
2.7.2.1.4.1 試験デザイン 10
2.7.2.1.4.2 試験対象集団 12
2.7.2.1.4.3 薬物濃度測定方法 13
2.7.2.1.4.3.1 薬物動態 13
2.7.2.1.4.3.2 薬力学的作用 13
2.7.2.1.4.3.3 抗体 14
2.7.2.1.4.4 薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイント 14
2.7.2.1.4.4.1 薬物動態に関するエンドポイント 14
2.7.2.1.4.4.2 薬力学的作用に関するエンドポイント 14
2.7.2.1.4.5 内因性及び外因性民族的要因の評価 15
2.7.2.1.4.6 薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントの統計解析手法（4042 試験） 15
2.7.2.1.4.7 モデリング解析 16
2.7.2.1.4.7.1 母集団薬物動態／薬力学解析 16
2.7.2.1.4.7.2 曝露－反応解析 17
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.2.2.1 概要 18
2.7.2.2.2 4042 試験（小児 GHD 患者） 18
2.7.2.2.3 3915 試験（健康成人被験者） 19
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.3.1 薬物動態の特性 20
2.7.2.3.1.1 ソマプシタンの薬物動態の結果の概要 20
2.7.2.3.1.2 単回投与後の薬物動態 21
2.7.2.3.1.3 定常状態における薬物動態 22
2.7.2.3.1.4 薬物動態の用量依存性 24
2.7.2.3.1.5 変動 25
2.7.2.3.1.6 分布 26
2.7.2.3.1.7 代謝及び排泄 26

2.7.2.3.1.8　薬物動態の時間依存性（投与期間との関係）.....26
2.7.2.3.1.9　投与部位.....27
2.7.2.3.1.10　薬物動態特性の結論.....27
2.7.2.3.2　薬力学的作用の特性.....28
2.7.2.3.2.1　薬力学的作用の結果の概要.....28
2.7.2.3.2.2　定常状態における薬力学的作用.....29
2.7.2.3.2.3　IGF-I の用量－反応関係.....31
2.7.2.3.2.4　薬力学的作用の時間依存性（投与期間との関係）.....33
2.7.2.3.2.5　ノルディトロピンとの比較.....34
2.7.2.3.2.6　IGFBP-3.....36
2.7.2.3.2.7　薬力学的作用特性の結論.....36
2.7.2.3.3　身長に関連する有効性のエンドポイントに基づく曝露－反応の評価.....37
2.7.2.3.4　内因性及び外因性民族的要因.....37
2.7.2.3.4.1　内因性民族的要因.....37
2.7.2.3.4.1.1　内因性民族的要因の概要.....37
2.7.2.3.4.1.2　体重.....38
2.7.2.3.4.1.3　性別.....40
2.7.2.3.4.1.4　人種.....40
2.7.2.3.4.1.5　内因性民族的要因の要約.....41
2.7.2.3.4.2　外因性民族的要因.....41
2.7.2.3.5　投与方法に関する考察.....41
2.7.2.3.5.1　柔軟な投与を行う場合及び投与する曜日を変更する場合.....41
2.7.2.3.5.2　投与を忘れた場合.....42
2.7.2.3.5.3　1 日 1 回投与の GH 治療から週 1 回投与のソマプシタンに切り替える場合.....43
2.7.2.3.5.4　IGF-I のモニタリング.....44
2.7.2.4　特別な試験.....46
2.7.2.4.1　免疫原性.....46
参考文献.....47

図目次

ページ

図 2.7.2.1-1　アルブミンと結合したソマプシタン.....9
図 2.7.2.1-2　小児集団を対象とした試験及び成人被験者を対象とした臨床薬理試験の概要.....10
図 2.7.2.3-1　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）.....21
図 2.7.2.3-2　小児 GHD 患者における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）.....22

図 2.7.2.3-3 被験者ごとのソマプシタン曝露量の推定値（用量別）（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）.....23
図 2.7.2.3-4 モデルで算出した投与開始後の 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの薬物動態推移プロファイル.....24
図 2.7.2.3-5 ソマプシタンの用量－曝露量関係.....25
図 2.7.2.3-6 投与期間を通じたソマプシタンの薬物動態（4172 試験及び 4263 試験）.....27
図 2.7.2.3-7 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）.....30
図 2.7.2.3-8 モデルで算出したソマプシタン 0.16 mg/kg/週の投与開始後の IGF-I SD スコアの推移プロファイル.....31
図 2.7.2.3-9 用量別の IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量の推移プロファイル（4042 試験）.....32
図 2.7.2.3-10 被験者ごとの IGF-I_{avg} SD スコアの推定値（用量別）（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）.....33
図 2.7.2.3-11 モデルで算出した用量－IGF-I 反応（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）.....33
図 2.7.2.3-12 投与期間を通じた 1 週間の平均 IGF-I SD スコア（IGF-I_{avg} SD スコア）（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）.....34
図 2.7.2.3-13 ソマプシタンの平均 IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量とノルディトロピンのベースラインからの変化量（観測値）の比較（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）.....35
図 2.7.2.3-14 小児 GHD 患者におけるソマプシタン曝露量（A）及び IGF-I 反応（B）に対する成長速度（cm/年）.....37
図 2.7.2.3-15 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.....38
図 2.7.2.3-16 体重による被験者ごとの曝露量の平均（C_{avg}）の予測値.....39
図 2.7.2.3-17 柔軟な投与を行う場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル.....42
図 2.7.2.3-18 投与する曜日を変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル.....42
図 2.7.2.3-19 投与を 1 回忘れた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル.....43
図 2.7.2.3-20 1 日 1 回投与の GH 治療から切り替えた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル.....44
図 2.7.2.3-21 1 週間の平均 IGF-I SD スコアと IGF-I SD スコアの差.....45

表目次

ページ

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験（4042 試験）の主要な試験デザインの概要.....10
表 2.7.2.1-2 モデリング解析に用いた 4172 試験及び 4263 試験の主要な試験デザインの概要.....11
表 2.7.2.1-3 薬物動態パラメータの概要（4042 試験）.....14
表 2.7.2.1-4 薬力学的作用パラメータの概要（4042 試験）.....15
表 2.7.2.3-1 小児 GHD 患者における単回投与後のソマプシタンの薬物動態（4042 試験）.....20

表 2.7.2.3-2　小児 GHD 患者におけるモデルで算出したソマプシタンの薬物動態〔4172 試験及び 4263 試験（52 週までのデータに基づく）〕 21
表 2.7.2.3-3　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） 24
表 2.7.2.3-4　小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬力学的作用（4042 試験） 28
表 2.7.2.3-5　モデルで算出した小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬力学的作用〔4172 試験及び 4263 試験（52 週までのデータに基づく）〕 29
表 2.7.2.3-6　ソマプシタンとノルディトロピン間で IGF-I を比較する探索的な統計解析（4042 試験） 35
表 2.7.2.3-7　IGF-I SD スコアの区分別の IGF-I SD スコアの分布（4263 試験） 36
表 2.7.2.3-8　投与後の時間区分別の推定 IGF-I_{avg} SD スコアの算出式 45

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験（4042 試験）の主要な試験デザインの概要 10
表 2.7.2.1-2　モデリング解析に用いた 4172 試験及び 4263 試験の主要な試験デザインの概要 11
表 2.7.2.1-3　薬物動態パラメータの概要（4042 試験） 14
表 2.7.2.1-4　薬力学的作用パラメータの概要（4042 試験） 15
表 2.7.2.3-1　小児 GHD 患者における単回投与後のソマプシタンの薬物動態（4042 試験） 20
表 2.7.2.3-2　小児 GHD 患者におけるモデルで算出したソマプシタンの薬物動態〔4172 試験及び 4263 試験（52 週までのデータに基づく）〕 21
表 2.7.2.3-3　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） 24
表 2.7.2.3-4　小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬力学的作用（4042 試験） 28
表 2.7.2.3-5　モデルで算出した小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬力学的作用〔4172 試験及び 4263 試験（52 週までのデータに基づく）〕 29
表 2.7.2.3-6　ソマプシタンとノルディトロピン間で IGF-I を比較する探索的な統計解析（4042 試験） 35
表 2.7.2.3-7　IGF-I SD スコアの区分別の IGF-I SD スコアの分布（4263 試験） 36
表 2.7.2.3-8　投与後の時間区分別の推定 IGF-I_{avg} SD スコアの算出式 45

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
AME	:	absorption, metabolism and excretion（吸収、代謝、排泄）
ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
AUC	:	area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）
AUC_{0-168h}	:	area under the concentration-time curve from time 0 (dosing) to 168 hours after dosing（投与後 0～168 時間の濃度－時間推移曲線下面積）
C_{avg}	:	average steady-state drug concentration in a dosing interval（投与間隔における定常状態での薬物濃度の平均）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
CL	:	clearance（クリアランス）
CL/F	:	apparent total plasma clearance of drug（血漿における見かけの総クリアランス）
CLIA	:	chemiluminescent immunoassay（化学発光免疫測定法）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
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症）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
HV	:	height velocity（成長速度）
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）
$IGF\text{-}I_{avg}$	:	average IGF-I in a dosing interval（投与間隔における平均 IGF-I）
$IGF\text{-}I_{max}$	:	maximum IGF-I in a dosing interval（投与間隔における最高 IGF-I）
IGF-I t_{max}	:	time to maximum IGF-I concentration（最高 IGF-I 濃度到達時間）
IGFBP-3	:	insulin-like growth factor binding protein-3（インスリン様成長因子結合蛋白-3）
LLOQ	:	lower limit of quantification（定量下限値）
PD	:	pharmacodynamics（薬力学的作用）
PK	:	pharmacokinetics（薬物動態）
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）
$t_{1/2}$	:	terminal half-life（終末相半減期）
t_{max}	:	time at which the highest concentration occurs（最高血中濃度到達時間）
V/F	:	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase（終末相における見かけの分布容積）

本臨床概要では、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：
本臨床概要では、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：
本臨床概要では、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。

2.7.2.1 背景及び概観

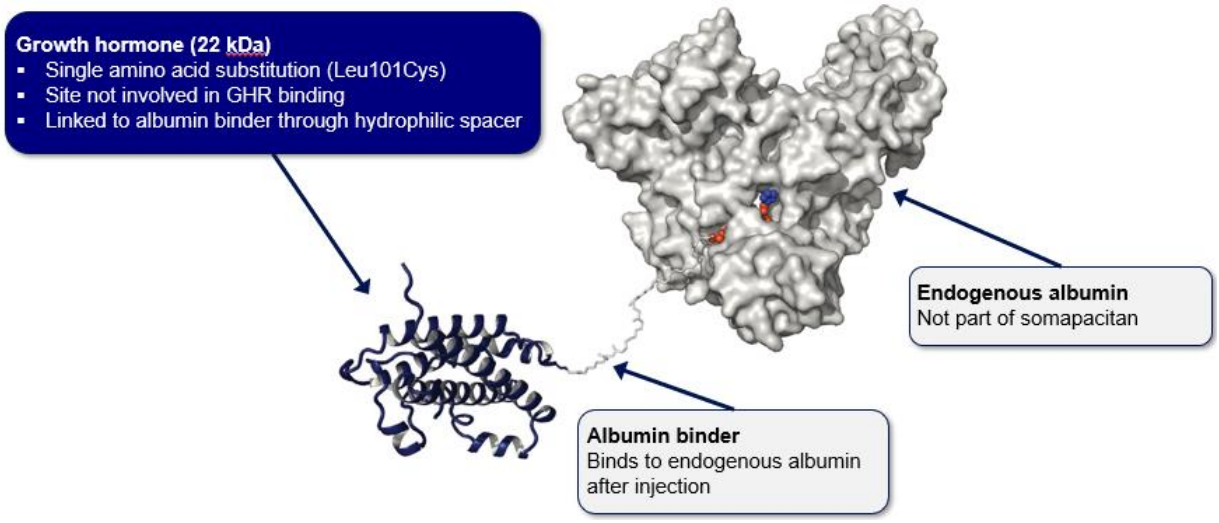
2.7.2.1.1 背景

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 回投与のヒト成長ホルモン（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 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 2.7.2.1-1）。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 2.7.2.1-1　　アルブミンと結合したソマプシタン



Abbreviations: GHR: growth hormone receptor

本承認申請では、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）に提出した資料に対し、本承認申請に必要な成績を追加提出する。本臨床概要には、小児 GHD におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性について提示する。

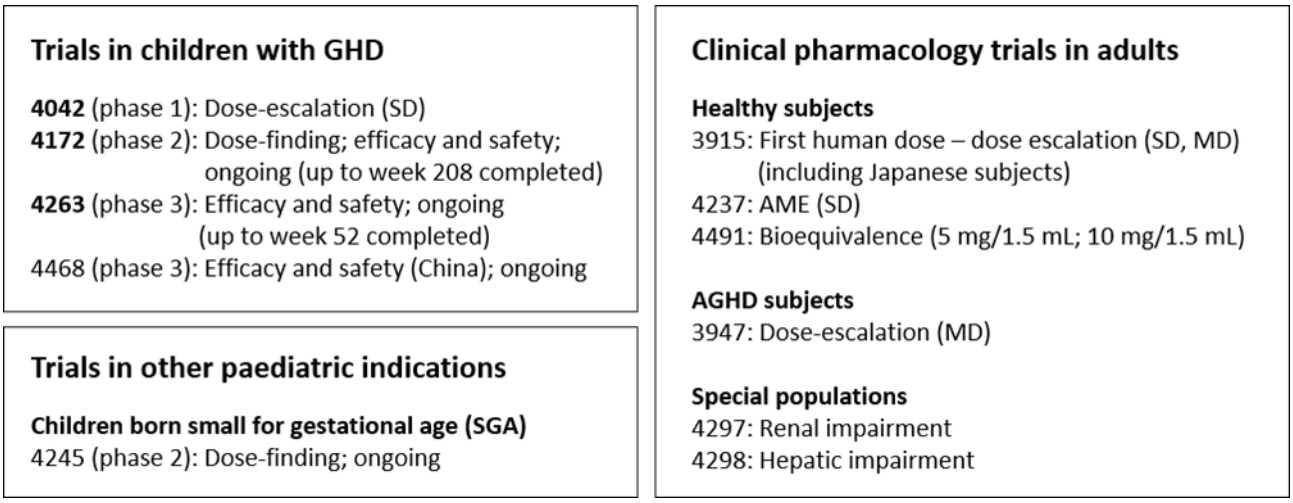
2.7.2.1.2　　臨床薬理開発プログラムの概要

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 患者を対象とした完了した 1 つの試験（4042 試験）及び成人被験者を対象とした完了した 6 つの試験で構成される臨床薬理開発プログラムで評価した（図 2.7.2.1-2）。本プログラムの一部として、小児 GHD 患者を対象とした第 1 相試験（4042 試験）、いずれも進行中の第 2 相試験（4172 試験）及び第 3 相試験（4263 試験）で得られたデータを用いたモデリング解析（母集団薬物動態／薬力学解析及び曝露－反応解析）を実施した（図 2.7.2.1-2）。本臨床概要及び本承認申請には、小児 GHD 患者を対象とした臨床薬理試験（4042 試験）及びモデリング解析を含める。さらに、日本人及び非アジア人被験者間の薬物動態及び薬力学的作用を比較したヒト初回投与試験（3915 試験）も含めることとし、2.7.2.2.3 及び 2.7.2.3.4.1.4 に本試験の要約を、Module 2.7.6 に本試験の詳細な結果を示す。

ソマプシタンの吸収、代謝及び排泄の特性を評価した試験、ならびに腎機能及び肝機能障害を有する被験者におけるソマプシタンの薬物動態を検討した試験を含む、成人被験者を対象とした臨床薬理試験については、既承認申請時に資料を提出している。

すべての臨床試験は、ICH-GCP[6]及びヘルシンキ宣言[7]を遵守して実施された。

図 2.7.2.1-2　　小児集団を対象とした試験及び成人被験者を対象とした臨床薬理試験の概要



Notes: Trials in bold are in scope for the present application. Trial 4491 supported the approval of the 5 mg/1.5 mL pen strength.
Abbreviations: AME: absorption, metabolism and excretion; GHD: growth hormone deficiency; MD: multiple dose; SD: single dose, SGA: children born small for gestational age with insufficient catch-up growth.

2.7.2.1.3　　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ソマプシタンの非臨床開発プログラムの一部として実施された、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については、既承認申請時に資料を提出している。既承認申請時に提出した *in vitro* 試験の結果は、小児 GHD の適応症に適用でき、当該適応症の評価にあたって追加すべき必要な成績はないと考える。

2.7.2.1.4　　臨床薬理データに関連する臨床試験の試験デザイン及びデータ解析の概観

2.7.2.1.4.1 試験デザイン

臨床薬理試験（4042 試験）の主要な試験デザインの概要を表 2.7.2.1-1 に示す。3915 試験の試験デザインの詳細は、Module 2.7.6 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。

表 2.7.2.1-1　　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

小児 GHD 患者を対象とした 4042 試験、4172 試験（第 2 相試験）及び 4263 試験（第 3 相試験）のデータに基づきモデリング解析を実施した。第 2 相及び第 3 相試験の主要な試験デザインの概要を表 2.7.2.1-2 示す。これらの試験の詳細な試験デザインは、Module 2.7.3.1.3 に示す。

4172 試験は、無作為割り付け、実薬対照（非盲検）、用量設定（用量間の比較は二重盲検）、第 2 相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 3 用量（0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週）のうち 1 用量のソマプシタン又は対照薬のノルディトロピン（0.034 mg/kg/日）のいずれかに無作為に割り付けた。52 週間の投与後、最初にソマプシタンに割り付けられたすべての被験者は 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に割り当てられ、ノルディトロピンに割り付けられた被験者はノルディトロピン投与を継続した。156 週間の投与後、4 年間（156～364 週間）の長期安全性延長期間では、ノルディトロピンに割り付けられた被験者は 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に割り当てられた。また、米国医薬品局（FDA）の要求に従い、長期安全性延長期間（156 週時）において、追加の 2 つのコホート（コホート II 及び III）に最初の試験対象集団（コホート I）の年齢範囲外の年齢グループの被験者を組み入れた（表 2.7.2.1-2）。母集団薬物動態／薬力学モデリング解析には、最初の試験対象集団（コホート I）の 208 週までのデータのみを含めた。長期安全性延長期間は進行中である。

4263 試験は、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、第 3 相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 0.16 mg/kg/週のソマプシタン週 1 回投与又は 0.034 mg/kg/日のノルディトロピン 1 日 1 回投与のいずれかに無作為に割り付けた。主要期間である 52 週間の投与後、ノルディトロピン投与に割り付けられた被験者は、3 年間の延長期間において 0.16 mg/kg/週のソマプシタン週 1 回投与に割り当てられた。母集団薬物動態／薬力学モデリング解析には、52 週までのデータを含めた。延長期間は進行中である。

表 2.7.2.1-2　　モデリング解析に用いた 4172 試験及び 4263 試験の主要な試験デザインの概要

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）

試験 ID（相）	試験デザイン	曝露被験者数	用法・用量
			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（52 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]: モデリング解析には、4172 試験の最初の試験対象集団（コホート I）のデータのみを含める。

[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

2.7.2.1.4.2 試験対象集団

臨床薬理試験（4042 試験）ならびに 4172 試験（第 2 相試験）及び 4263 試験（第 3 相試験）では、小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性を検討した（表 2.7.2.1-1 及び表 2.7.2.1-2）。

小児 GHD は、consensus guidelines for the diagnosis and treatment of GHD（コンセンサスガイドライン）[8]に従って定義した。GHD は、2 種類の異なる GH 分泌刺激試験により確定診断された（GH 頂値が、4042 試験及び 4172 試験では 7.0 ng/mL 以下、4263 試験では 10.0 ng/mL 以下の場合）。また、2 つ（4263 試験）又は 3 つ（4042 試験及び 4172 試験）以上の下垂体ホルモン欠乏症を有する患者については、1 種類の GH 分泌刺激試験でよいこととした（日本人被験者に対する選択基準は Module 2.7.3.1.3.5.1.1 に示す）。4042 試験では、hGH 製剤で治療中の患者を、4172 試験（コホート I のみ）及び 4263 試験では、hGH 製剤による治療歴がない患者を組み入れた。4172 試験及び 4263 試験では、スクリーニング時のインスリン様成長因子-I（IGF-I）標準偏差（SD）スコアが-1.0 未満の患者を組み入れた。

4042 試験では、年齢が 6～11 歳の患者を組み入れた。4172 試験（コホート I のみ）及び 4263 試験では、それぞれ 2.7～9.7 歳及び 2.5～11.0 歳の患者を組み入れた。すべての被験者は、スクリーニング時において二次性徴発来前であった（Tanner 分類[9]による評価）。いずれの試験にも性別を問わず被験者を組み入れた。

4042 試験は主に欧州で実施し、4172 試験及び 4263 試験は欧州、米国、日本を含むアジア各国、カナダ及び南米で実施した。

2.7.2.1.4.3 薬物濃度測定方法

2.7.2.1.4.3.1 薬物動態

ソマプシタンの測定方法

ソマプシタンの測定方法の詳細については、既承認申請時に提出した資料（Module 2.7.1）に示している。

ヒト血清中のソマプシタンは、ノボ ノルディスク社が開発したソマプシタン特異的な蛍光酸素チャネリング免疫測定法（LOCI）により定量した。LOCI による定量法は、2 つのビーズ、すなわち、ドナービーズとアクセプタービーズの近接を利用した測定法であった。ドナービーズは[redacted]でコーティングされており、アクセプタービーズには特異的な[redacted]を結合させている。ソマプシタンに特異的な[redacted]を加え、ソマプシタン存在下でサンドイッチを作製した。

ソマプシタンの薬物濃度の定量は、4042 試験ではノボ ノルディスク社、4172 試験ではノボ ノルディスク社及び[redacted]、4263 試験では[redacted]が実施した。

ノルディトロピン（hGH）の測定方法

hGH の測定方法の詳細については、既承認申請時に提出した資料（Module 2.7.1）に示している。

ノルディトロピン投与に割り付けられた被験者の血清中 hGH 濃度は、4042 試験では[redacted]、4172 試験及び 4263 試験では[redacted]が市販の GH アッセイキットを用いて分析した。hGH の定量は、4042 試験では[redacted] hGH assay（[redacted]社）を用い、4172 試験及び 4263 試験では[redacted] hGH kit（[redacted]社）を用いた。

2.7.2.1.4.3.2 薬力学的作用

IGF-I 及びインスリン様成長因子結合蛋白-3（IGFBP-3）は、ソマプシタン及び hGH の適切なバイオマーカーと考えられる（2.7.2.1.4.4.2 を参照）。血清中 IGF-I 及び IGFBP-3 は、4042 試験では[redacted]、4172 試験では[redacted]、4263 試験では[redacted]が CLIA により市販のキット[redacted]を用いて分析した。

2.7.2.1.4.3.3 抗体

抗ソマプシタン抗体及び抗 hGH 抗体の測定法については、Integrated Summary of Immunogenicity（M 5.3.5.3）を参照のこと。

2.7.2.1.4.4 薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイント

2.7.2.1.4.4.1 薬物動態に関するエンドポイント

4042 試験におけるソマプシタン濃度－時間推移曲線から算出される薬物動態に関する標準的なエンドポイント（表 2.7.2.1-3）を用いてソマプシタンの薬物動態特性を評価した。薬物動態に関するエンドポイントの解析の詳細については、2.7.2.1.4.6 に示す。さらに、小児 GHD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で収集した薬物動態データを用いて、モデリング解析に基づき薬物動態パラメータを推定した。詳細については、2.7.2.1.4.7 に示す。排泄に関するパラメータはモデリング解析により評価した。

表 2.7.2.1-3　　薬物動態パラメータの概要（4042 試験）

PK endpoint	**Definition and calculation of PK parameters**
AUC	Area under the curve.
$AUC_{0\text{-}168h}$ (somapacitan)	Area under the curve in the somapacitan dosing interval.
C_{max}	Maximum serum concentration.
t_{max}	Time to maximum serum concentration.
Terminal half-life ($t_{½}$)	The terminal half-life was calculated as $t_{½}=\log(2)/\lambda_z$. The λ_z was estimated as the slope from a linear regression on the terminal phase data with the logarithm to the concentration as the response variable and time as the explanatory variable. Valid observations from the final part of the curve, which should be approximately linear, were used for the analysis.

2.7.2.1.4.4.2 薬力学的作用に関するエンドポイント

ソマプシタンは hGH と同様の薬理作用を示す。GH 反応として、肝臓における IGF-I の産生及び分泌が促進され、血中の IGF-I 値が上昇する。さらに、GH による刺激により、IGF-I のオートクリン及びパラクリン分泌が促進される[10]。ソマプシタンの開発プログラムでは、ソマプシタンの薬力学的作用の特性を検討するため、血中 IGF-I をバイオマーカーとして用いた。また、血中では、90%を超える IGF-I がインスリン様成長因子結合蛋白（IGFBPs）に結合し、主に IGFBP-3 として存在することから[11]、ソマプシタンの薬力学的作用の特性を検討するための補足的なバイオマーカーとして IGFBP-3 を用いた。

IGF-I 及び IGFBP-3 の濃度－時間推移曲線から算出された薬力学的作用に関するエンドポイントに基づいて、ソマプシタンの薬力学的作用の特性を評価した（表 2.7.2.1-4）。さらに、小児 GHD 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で収集した IGF-I のデータを用いて、モデリング解析に基づきソマプシタンの薬力学的作用パラメータを推定した。詳細については、2.7.2.1.4.7 に示す。

表 2.7.2.1-4　　薬力学的作用パラメータの概要（4042 試験）

PD endpoint	Definition and calculation of PD parameters
AUC	Area under the curve.
$AUC_{0\text{-}168h}$ (somapacitan)	Area under the curve in the somapacitan dosing interval.
$AUC_{0\text{-}24h}$ (Norditropin)	Area under the curve in the Norditropin dosing interval.
ΔIGF-I SDS at 96h	Change from baseline in IGF-I. Calculated as the difference between the value at 96 hours post-dosing and the baseline value. See details on SDS calculation below.
C_{max} and C_{max} SDS	Maximum serum concentration. See details on SDS calculation below.
t_{max}	Time to maximum serum concentration.

Abbreviations: IGF-I: insulin-like growth factor I; SDS: standard deviation score.

IGF-I SD スコアの算出

IGF-I のデータより、SD スコアを導出した。SD スコアは、基準となる集団の平均値から上下に SD の何倍離れているかを示し、SD スコアを用いることで、被験者集団全体における IGF-I の比較が可能となる。SD スコアの算出には Bidlingmeier らにより公表されている基準値[12]を用いた。SD スコアの算出はノボ ノルディスク社が実施した。

2.7.2.1.4.5 内因性及び外因性民族的要因の評価

モデリング解析により、内因性民族的要因が小児 GHD における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を検討した。

内因性民族的要因：

- 体重
- 性別（男児、女児）
- 人種（日本人、日本人以外のアジア人及び白人）

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、外因性民族的要因の検討は実施しなかった。ソマプシタンの潜在的な薬物相互作用の評価については、既承認申請時に資料を提出している。

2.7.2.1.4.6 薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントの統計解析手法（4042 試験）

4042 試験の薬物動態に関するパラメータは、ソマプシタンの単回投与後（0～168 時間）及びノルディトロピンの初回投与後（0～24 時間）の血清中濃度－時間推移曲線から算出した。各パラメータの算出方法を表 2.7.2.1-3 に示す。薬物動態に関するパラメータは主に記述統計量により評価した。

4042 試験の薬力学的作用に関するパラメータは、ソマプシタンの単回投与後（0～168 時間）及びノルディトロピンの初回投与後（0～24 時間）における IGF-I 及び IGFBP-3 の血清中濃度 - 時間推移曲線に基づいて評価した。IGF-I 及び IGFBP-3 について算出した薬力学的作用に関するエンドポイントを表

2.7.2.1-4 に示す。薬力学的作用に関するパラメータは主に記述統計量により評価した。IGF-I SD スコアの算出方法については 2.7.2.1.4.4.2 を参照のこと。

薬物動態に関するパラメータの用量比例性は、対数変換したエンドポイント（ソマプシタンの $AUC_{0\text{-}168h}$ 又は C_{max}）を目的変数、対数変換した用量を共変量とする線形回帰モデルにより検討した。ß を線形回帰モデルの傾きのパラメータとする推定値 $2^{ß}$ は、用量を 2 倍にした場合に予測される曝露量の増加を算出するために必要な係数に相当する。$2^{ß}$ の推定値を 95%信頼区間とともに示した。

$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の総変動（変動係数）を評価した。

ソマプシタンの各用量とノルディトロピンの比較には、IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$（ng·h/mL）及び C_{max}（ng/mL）について治療を因子、投与前の値を共変量とする共分散分析モデルを用いて検討した。

総じて、統計的検定は両側有意水準 5%で実施した。それに応じて「群間差がない」という帰無仮説を検定する場合には、95%信頼区間をあわせて算出した。

解析はいずれも、無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を含む最大の解析対象集団（FAS）に基づいて実施した。

2.7.2.1.4.7 モデリング解析

2.7.2.1.4.7.1 母集団薬物動態／薬力学解析

小児 GHD を対象としたソマプシタンの母集団薬物動態／薬力学モデルは、小児 GHD 患者を対象とした第 1 相試験（4042 試験）の完全な薬物動態プロファイルならびにスパースに検体を採取した第 2 相試験（4172 試験）及び第 3 相試験（4263 試験）の薬物動態及び薬力学的作用（IGF-I）データに基づく。4172 試験のデータは、最初の試験対象集団（コホート I）で得られたデータのみを含めた。第 2 相及び第 3 相試験の薬物動態及び IGF-I の検体採取は、ベースライン値、ピーク値及びトラフ値のいずれの値を含む、ソマプシタンの投与間隔を網羅できるように計画した〔Modelling report（M 5.3.3.5）Table 4-2〕。母集団薬物動態／薬力学モデルは、これまでの第 1 相試験〔健康成人被験者を対象とした 3915 試験、AGHD 患者を対象とした 3947 試験及び小児 GHD 患者を対象とした 4042 試験〕で得られた完全な薬物動態及び IGF-I プロファイルを用いて以前に構築したモデルに基づいている〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 4.3.1〕。

母集団薬物動態／薬力学解析のデータセットは、最大の解析対象集団（FAS）のうち、薬物動態又は IGF-I のデータを 1 つ以上有するすべての被験者を含めた。最終データセットには、210 例の被験者から得られた 1473 個の薬物動態及び 186 例の被験者から得られた 1381 個の IGF-I の値を含めた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.1.1〕。

ソマプシタンの非線形の薬物動態は、消失に飽和過程（Michaelis-Menten 型）を仮定した 1 次及び 0 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで記述し、薬物動態及び薬力学的作用は、間接反応モデルで記述した〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 4.3.1〕。母集団薬物動態／薬力学解析のために、ベースモデル、フルモデル及び最終モデルを構築した。ベースモデルには共変量を含めず、フルモデルには検討したすべての共変量を含め、最終モデルには重要な共変量のみを含めた。検討した共変量は、体重、性別（男児及び女児）及び人種（白人、日本人及び日本人以外のアジア人）であった。カテゴリー変数の共変量については、各カテゴリーの被験者が 20 例以上であることとした。人種については、カテゴリー内の被験者数が十分でない場合、これらの被験者を例数が最も多いカテゴリーである

白人被験者と併合した。モデル構築の詳細は、Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 4.3 及び 5.1 に示す。

母集団薬物動態／薬力学解析における最終モデルを用いて、52 週（4172 試験及び 4263 試験）ならびに 104 週、156 週及び 208 週（4172 試験）の定常状態におけるソマプシタンの個々の薬物動態及び IGF-I プロファイルを推定した。定常状態におけるプロファイルは、ソマプシタン濃度の平均（C_{avg}）、1 週間の平均 IGF-I SD スコア（IGF-I_{avg} SD スコア）及び IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量を含む、定常状態におけるソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用に関するパラメータの推定に用いた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 4.3.8.1〕。

母集団薬物動態／薬力学モデルリングは、ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の記述、用量－反応（IGF-I 反応）解析、ソマプシタンとノルディトロピン間での IGF-I レベルの比較、共変量解析、投与方法を変更した場合の薬物動態及び薬力学的作用に与える影響の検討及び曝露－反応解析に用いた。

薬物動態／薬力学的作用モデリングによるパラメータの推定の詳細及び母集団薬物動態／薬力学モデルを用いて検討を行った内容の詳細は、Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 4.3.8 及び 5.2 に示す。使用したモデルの詳細は、Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 4 に示す。

2.7.2.1.4.7.2 曝露－反応解析

第 2 相試験（4172 試験）及び第 3 相試験（4263 試験）のデータに基づいて、以下の身長に関する有効性のエンドポイントについて曝露－反応関係を評価した。

- 成長速度（cm/年）：4172 試験及び 4263 試験のプライマリーエンドポイント
- 身長 SD スコアのベースラインからの変化量：4172 試験及び 4263 試験の有効性の補足的セカンダリーエンドポイント
- 成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量：4172 試験及び 4263 試験の有効性の補足的セカンダリーエンドポイント

4172 試験及び 4263 試験の投与後 52 週の上記のエンドポイント（反応）について、母集団薬物動態／薬力学モデルを用いて算出した（2.7.2.1.4.7.1）、以下のパラメータ（曝露）に対する評価を行った。

- ソマプシタン曝露量（C_{avg}）
- IGF-I 反応（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量）

詳細は Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 4.4 に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 概要

本項では、4042 試験及び 3915 試験の叙述（主要な試験デザインの概略、試験対象集団ならびに薬物動態及び薬力学的作用に関する主要な結果）を提示する。4042 試験の結果の詳細は、母集団薬物動態／薬力学モデリング解析の結果と併せ、2.7.2.3 に示す。4042 試験の薬物動態及び薬力学的作用に関するパラメータの概要は表 2.7.2.1-3 及び表 2.7.2.1-4 にそれぞれ示す。

4042 試験における安全性の結果は Module 2.7.4 に記載する。

4172 試験（第 2 相試験）及び 4263 試験（第 3 相試験）の主な試験デザインの概要は表 2.7.2.1-2 に示す。これらの試験のさらなる詳細は Module 2.7.3.1.3.2 に示す。モデリング解析の詳細は、2.7.2.1.4.7 及び Modelling Report（M 5.3.3.5）に示す。4172 試験及び 4263 試験の母集団薬物動態／薬力学解析の結果は、2.7.2.3 及び Modelling Report（M 5.3.3.5）に示す。

2.7.2.2.2 4042 試験（小児 GHD 患者）

4042 試験の治験総括報告書は M 5.3.3.2 に示す。

目的

主要目的

- 小児 GHD 患者を対象としてソマプシタンの単回皮下投与の安全性及び忍容性をノルディトロピンの 1 日 1 回、7 日間投与と比較評価する。

副次的目的

- 小児 GHD 患者を対象としてソマプシタンの単回皮下投与の薬物動態及び薬力学的作用を評価する。
- 小児 GHD 患者を対象としてソマプシタンの単回皮下投与の局所忍容性（注射部位反応）をノルディトロピンの 1 日 1 回、7 日間投与と比較評価する。

試験デザイン及び方法

本試験は、小児 GHD 患者を対象として、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、用量漸増試験であった。4 つの用量コホート（各 8 例）が検討された（32 例）。各コホート内において、被験者はソマプシタン（0.02、0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg、各コホートで 1 用量）の単回皮下投与（6 例）又はノルディトロピン（0.03 mg/kg/日）の 1 日 1 回、7 日間皮下投与（2 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。各コホートにおける投与終了後、次の用量への漸増が許容可能であるかを決定するために、ノボノルディスク社の安全性評価グループが、安全性、薬物動態及び薬力学的作用のデータを評価した。薬物動態及び薬力学的作用の評価のための血液検体は、投与後 1 日、2 日、3 日、4 日、7 日及び 10 日ならびに投与後 28～35 日（事後調査来院）に採取した。検体採取のタイミングは、治験総括報告書〔4042 試験（M 5.3.3.2）Table 9-7〕に示す。試験デザインの詳細を 2.7.2.1.4.1 に示す。

試験対象集団

4042 試験には、GHD と確定診断され、hGH 製剤で治療中の小児が組み入れられた。年齢 6～11 歳の、男児（23 例）及び女児（9 例）が組み入れられた。28 例は白人、1 例はモロッコ人であった（フランスで組み入れられた 3 例では、規制に従って人種及び民族は報告されなかった）。試験対象集団の詳細を 2.7.2.1.4.2 に示す。

薬物動態の結果

- 小児 GHD 患者において、ソマプシタン単回投与後の曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）は用量増加に伴い大きくなった。
- ソマプシタンの曝露量には用量依存的な増加がみられたが、用量比例的ではなく、ソマプシタンの薬物動態プロファイルは非線形であることが示唆された。

薬力学的作用の結果

- 検討したソマプシタンの用量において、IGF-I 反応（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）について、用量依存的な増加がみられた（ベースライン値で調整）。
- IGF-I プロファイルから、ソマプシタンは小児 GHD 患者において週 1 回投与に適している製剤であることが示唆された。
- IGF-I 反応（$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max}）をソマプシタンとノルディトロピンで比較したところ、以下の結果が得られた。
  - 0.02 mg/kg のソマプシタン投与後の反応は、ノルディトロピンよりも小さかった。
  - 0.04 mg/kg のソマプシタン投与後の反応は、ノルディトロピンと同様であった。
  - 0.08 mg/kg のソマプシタン投与後の反応は、ノルディトロピンと比較して $AUC_{0\text{-}168h}$ では同様であり、C_{max} では大きかった。
  - 0.16 mg/kg のソマプシタン投与後の反応は、ノルディトロピンよりも大きかった。
- IGFBP-3 の結果は、IGF-I で得られた結果を補足するものであった。

2.7.2.2.3　3915 試験（健康成人被験者）

3915 試験は、無作為割り付け、二重盲検、用量漸増試験であり、ソマプシタンを単回投与（0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg）及び反復投与（0.02、0.08、0.16 及び 0.24 mg/kg）し、いずれの投与においてもプラセボを対照として含めた。反復投与パートでは、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。

本試験の反復投与パートでは、日本人健康男性（年齢：23～38 歳）被験者 32 例（ソマプシタン群 24 例及びプラセボ群 8 例）及び、非アジア人健康男性（白人、年齢：22～45 歳）被験者 33 例（ソマプシタン群 25 例及びプラセボ群 8 例）が治験薬の投与を受けた。

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。

3915 試験の試験デザイン及び結果の詳細を Module 2.7.6 に示す。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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 1 つの臨床薬理試験（4042 試験）及び小児 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。各試験の主要な試験デザインの概要を表 2.7.2.1-1（臨床薬理試験）及び表 2.7.2.1-2（第 2 相及び第 3 相試験）に示す。ソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性を 2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.2 にそれぞれ示す。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。

ソマプシタンの臨床薬理開発プログラムの概要及び既承認申請時に提出した資料については、2.7.2.1.2 に示す。

2.7.2.3.1 薬物動態の特性

2.7.2.3.1.1 ソマプシタンの薬物動態の結果の概要

臨床薬理試験（4042 試験）では、小児 GHD 患者を対象として 0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg のソマプシタンの単回皮下投与後の薬物動態を検討した。薬物動態の結果を表 2.7.2.3-1 に示す。

ソマプシタンの定常状態における薬物動態パラメータを推定するために、薬物動態の検体をスパースに採取した第 2 相試験（4172 試験）及び第 3 相試験（4263 試験）のデータに基づく母集団薬物動態／薬力学モデリングを用いた。4172 試験の用量設定パート（52 週間）では、3 用量のソマプシタン（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）を投与し、その後ソマプシタンを投与していたすべての被験者は 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に割り当てられた。4263 試験では、ソマプシタン投与に割り当てられたすべての被験者は、0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けた。モデルで算出したソマプシタンの薬物動態の結果を、4172 試験及び 4263 試験別、ならびに 2 つの試験を併せたデータ（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）に基づき表 2.7.2.3-2 に要約する。0.16 mg/kg/週のソマプシタンの定常状態における薬物動態特性は、主に 4172 試験及び 4263 試験の併合データに基づき推定したパラメータで評価した。

表 2.7.2.3-1 小児 GHD 患者における単回投与後のソマプシタンの薬物動態（4042 試験）

Trial	N	Regimen	Dose (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)		C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)		t_{max} (hours) median (min; max)		$t_{½}$ (hours) Geometric mean (CV)	
4042	6[a]	SD	0.16	25512	(23.2)	458.4	(30.7)	25.5	(8.0; 48.3)	34.1	(21.4)[a]
	6	SD	0.08	6288	(39.5)	278.0	(30.7)	12.0	(7.9; 12.3)	36.6	(17.1)
	6	SD	0.04	1840	(61.7)	71.9	(68.1)	11.7	(8.0; 12.2)	41.1	(10.4)
	6	SD	0.02	606	(72.5)	21.8	(122.2)	8.0	(4.0; 8.0)	45.1	(34.6)

[a] Two (2) out of 6 subjects in somapacitan 0.16 mg/kg did not have 3 assessments with values above lower limit of quantification (LLOQ) in an approximately linear terminal part of the profile required for estimation of half-life $t_{½}$ by non-compartmental methods. Thus, $t_{½}$ was not calculated for these 2 subjects.

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168h}$: area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours; C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation; max: maximum; min: minimum; SD: single dose; $t_{½}$: half-life; t_{max}: time to maximum concentration.

表 2.7.2.3-2　小児 GHD 患者におけるモデルで算出したソマプシタンの薬物動態〔4172 試験及び 4263 試験（52 週までのデータに基づく）〕

Trial	N	Dose (mg/kg/ week)	C_{avg} (ng/mL) Geometric mean (CV)		C_{max} (ng/mL) Geometric mean (CV)		t_{max} (hours) Mean (SD)		$t_{1/2}$ (hours) Mean (SD)		R_{acc} Mean (SD)	
4172+ 4263	146	0.16	80.2	(47.4)	298.5	(50.7)	21.1	(6.6)	33.6	(3.5)	1.06	(0.03)
4263	132	0.16	79.0	(48.1)	293.0	(50.2)	21.2	(6.3)	33.6	(3.2)	1.06	(0.03)
4172	14	0.16	91.9	(38.6)	356.2	(53.1)	20.1	(9.1)	32.7	(5.4)	1.04	(0.03)
4172	15	0.08	26.0	(50.2)	125.4	(66.9)	13.0	(1.7)	32.7	(5.0)	1.04	(0.03)
4172	14	0.04	7.8	(24.1)	34.7	(47.6)	9.0	(2.5)	35.4	(7.5)	1.05	(0.04)

Notes: Estimation of PK parameters was based on data from the first 52 weeks of treatment in trials 4172 and 4263.
Abbreviations: C_{avg}: average steady-state concentration in a dosing interval; C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation; R_{acc}: accumulation ratio; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life; t_{max}: time of maximum somapacitan concentration.

以下の項には、臨床薬理試験（4042 試験）及びモデリング解析に基づくソマプシタンの薬物動態特性を記述する。内因性民族的要因の影響については 2.7.2.3.4.1 に記載する。投与方法に関する薬物動態の結果は 2.7.2.3.5 に示す。

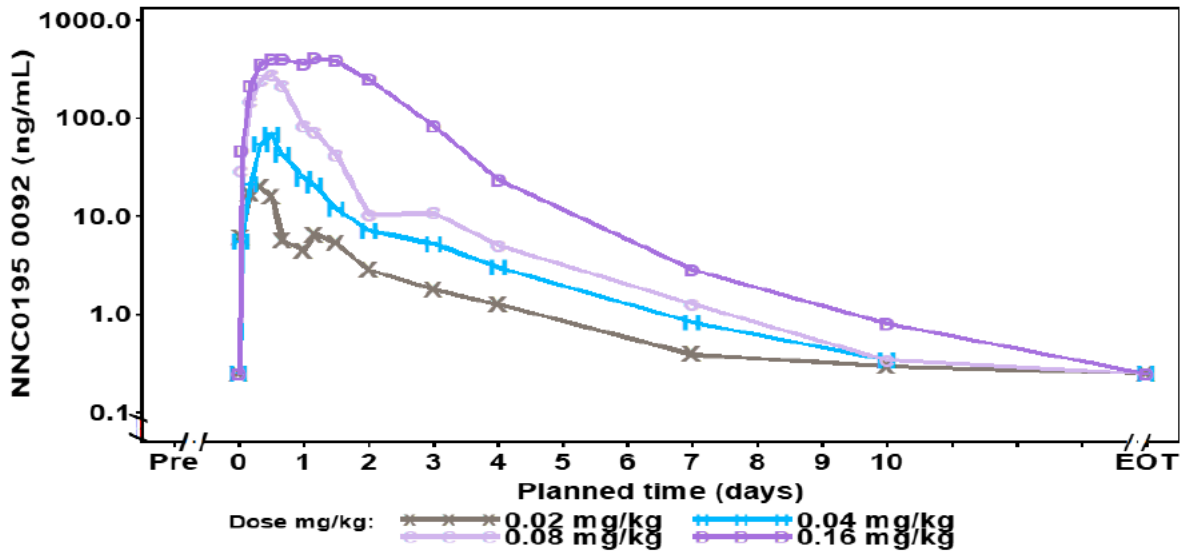
2.7.2.3.1.2 単回投与後の薬物動態

4042 試験では、小児 GHD 患者を対象として、0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg のソマプシタンの単回皮下投与後の薬物動態特性を評価した。

検討した用量範囲において、ソマプシタン単回投与後の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は、用量の増加に伴い大きくなった（表 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-1）。

0.16 mg/kg のソマプシタン単回投与後の最高血清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（表 2.7.2.3-1）。

図 2.7.2.3-1　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）

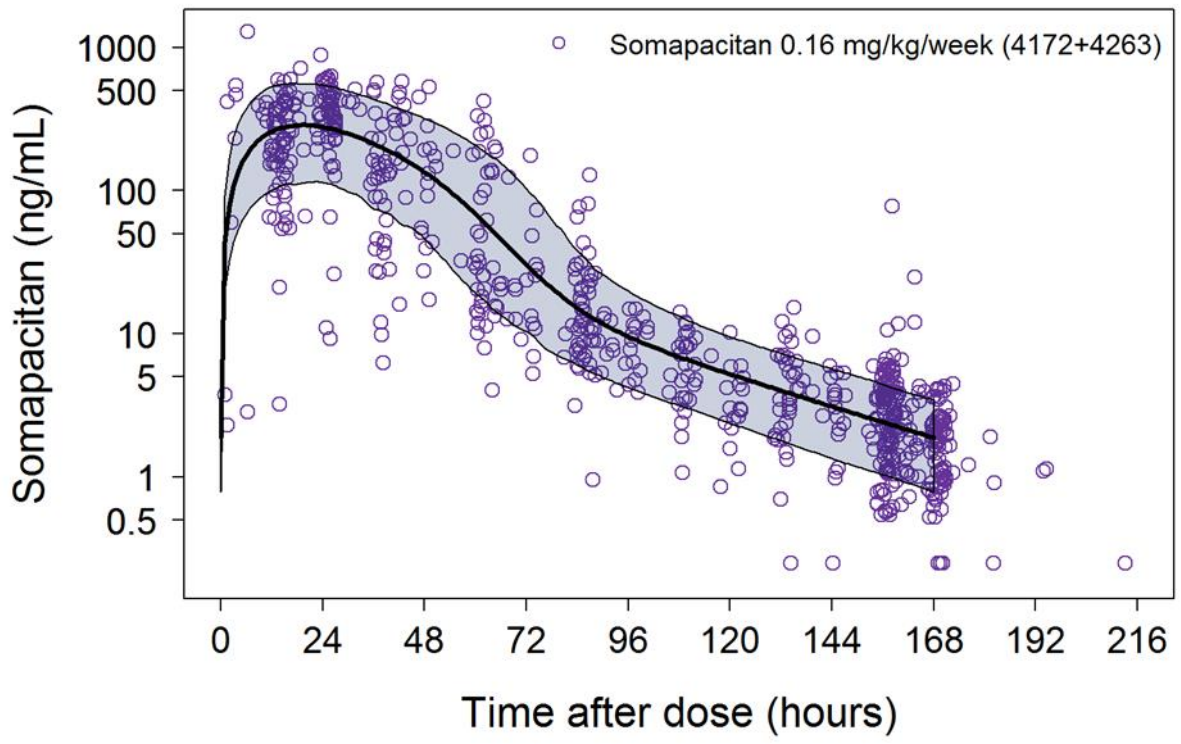


Abbreviations: EOT: End of trial; NNC0195 0092: somapacitan

2.7.2.3.1.3 定常状態における薬物動態

ソマプシタンの週 1 回皮下投与後の定常状態における薬物動態特性は、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）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薬物動態推移プロファイルを観測値とともに図 2.7.2.3-2 に示す。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試験別に Modelling Report（M 5.3.3.5）Figure 5-3（4263 試験）及び Figure 5-4（4172 試験）に示す。

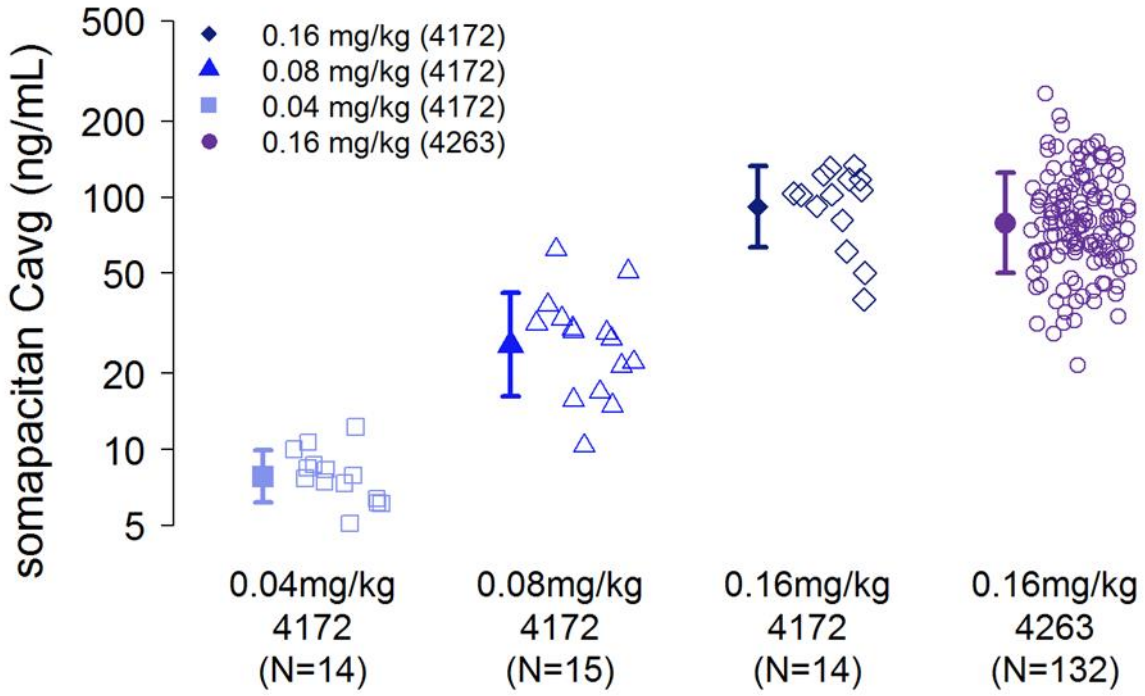
図 2.7.2.3-2　　小児 GHD 患者におけるモデルで算出した定常状態における薬物動態推移プロファイル（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）



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 are individual observed concentrations for week 4-52 in trials 4172 and 4263.

4172 試験で検討した用量範囲（0.04～0.16 mg/kg/週）において、ソマプシタン濃度の平均（C_{avg}）及び C_{max} は用量の増加に伴い大きくなった（表 2.7.2.3-2 及び図 2.7.2.3-3）。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（表 2.7.2.3-2）。

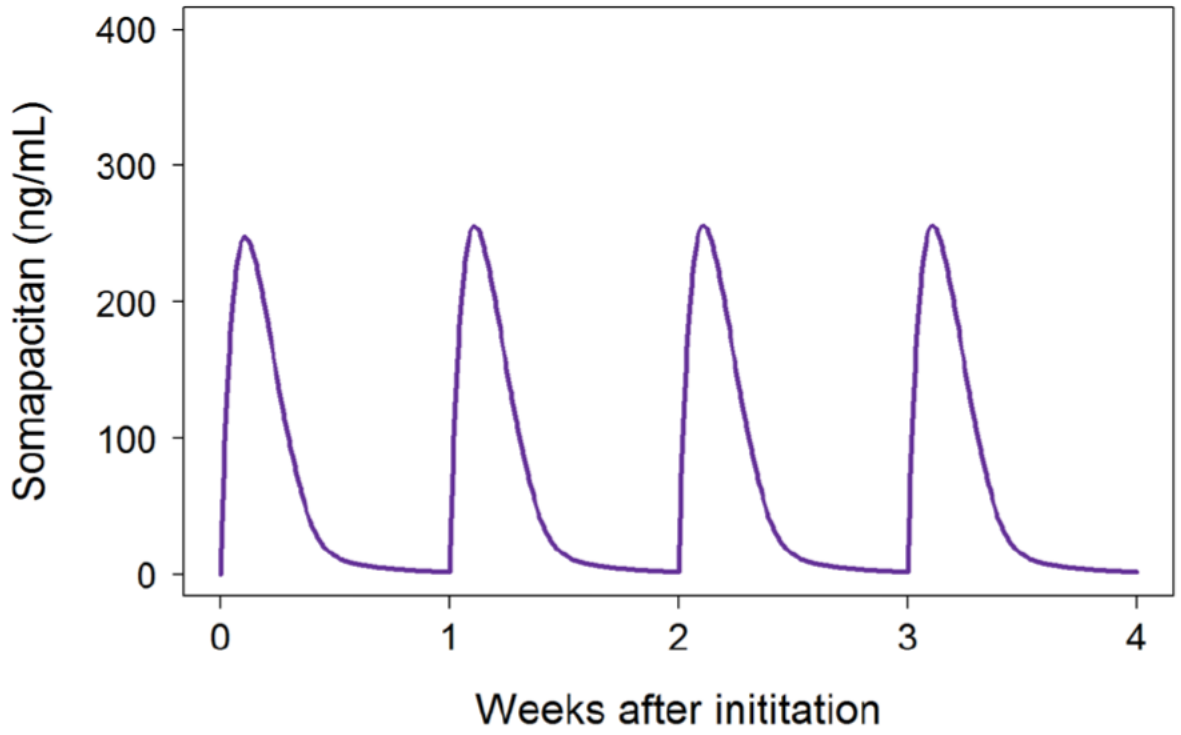
図 2.7.2.3-3　被験者ごとのソマプシタン曝露量の推定値（用量別）（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）



Notes: Open symbols are individual exposure estimates by dose level. Closed symbols and bars indicate geometric means and geometric standard deviations. Data are from year 1 in trials 4172 and 4263.
Abbreviations: C_{avg}: average steady-state concentration in a dosing interval.

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（図 2.7.2.3-4）。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（表 2.7.2.3-2）。投与中止後、1 週間以内にソマプシタンは循環血中から消失した〔Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 5.2.8〕。

図 2.7.2.3-4　　モデルで算出した投与開始後の 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの薬物動態推移プロファイル



Notes: Lines are geometric means of individual predictions for the first four somapacitan doses after treatment initiation. Week 0 represents first dose. Based on data from trials 4042, 4172 and 4263.

2.7.2.3.1.4 薬物動態の用量依存性

小児 GHD 患者におけるソマプシタンの用量比例性は、4042 試験の単回投与後の薬物動態データならびに 4042 試験、4172 試験及び 4263 試験の薬物動態データを用いたモデリング解析に基づいて評価した。

4042 試験では、ソマプシタンの用量増加に伴う $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} の増加において用量比例性はみられなかった（表 2.7.2.3-1）。用量比例性に関する統計解析では、$AUC_{0\text{–}168h}$ 及び 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 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-3　　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）

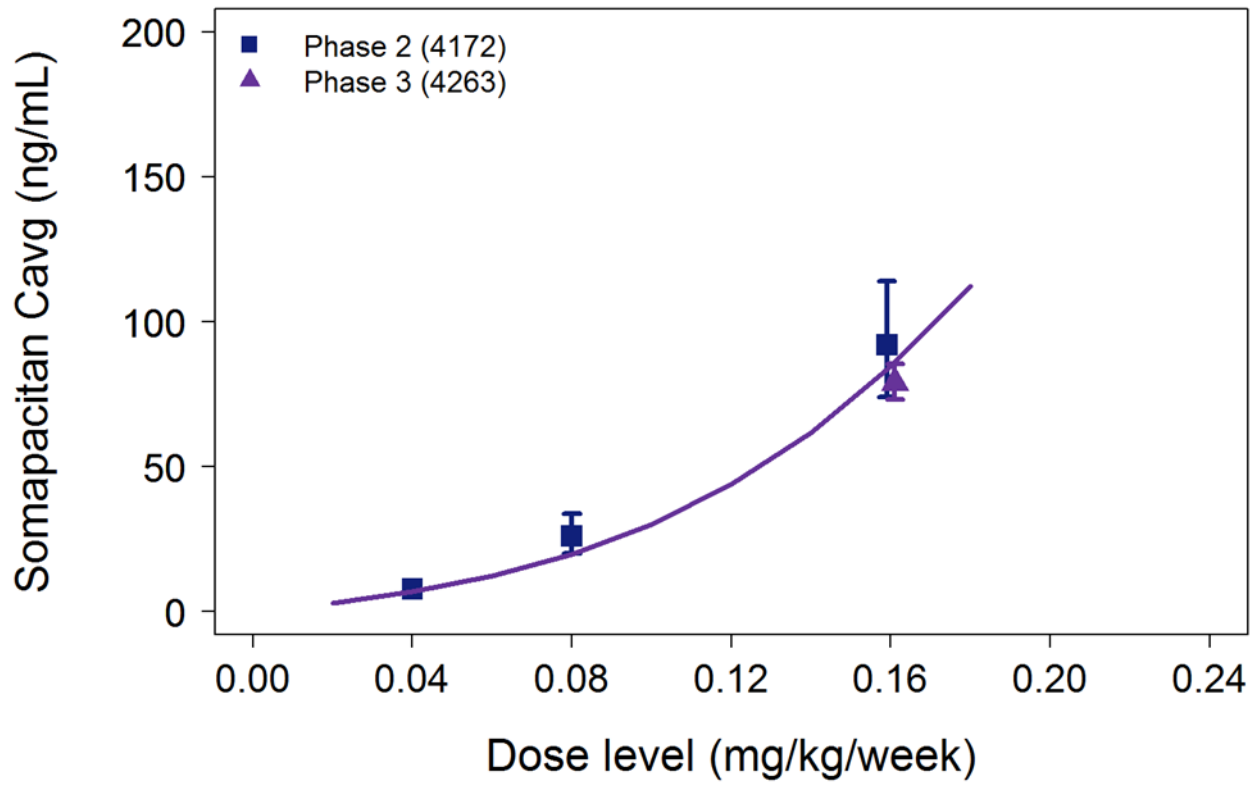
Parameter	Dose range	Estimated doubling constant	p-value
$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL)	0.02-0.16 mg/kg	3.47 $[2.93; 4.12]_{95\%CI}$	<0.0001
C_{max} (ng/mL)	0.02-0.16 mg/kg	2.86 $[2.28; 3.57]_{95\%CI}$	0.0033

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

母集団薬物動態／薬力学モデルでは、ソマプシタンの薬物動態は非線形で記述される（図 2.7.2.3-5）。モデリング解析に基づく非線形の用量－曝露量関係では、4172 試験及び 4263 試験において、用量比例性を上回る曝露量の増加がみられた（図 2.7.2.3-5）。同様の用量－曝露量関係が、単回投

与試験である 4042 試験でもみられた〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-9A〕。ソマプシタン曝露量の幾何平均は、概して 4172 試験及び 4263 試験の定常状態と比較して 4042 試験の単回投与で大きかった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.2.3〕。

図 2.7.2.3-5　　ソマプシタンの用量－曝露量関係



Notes: Closed symbols with bars indicate geometric means with 95% CIs for estimated exposure in trials 4172 and 4263. Lines are geometric means of individual predictions for subjects in trials 4172 and 4263 across the dose range of 0.04 to 0.16 mg/kg/week.
Abbreviations: C_{avg}: average steady-state concentration in a dosing interval, CI: confidence interval.

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。

2.7.2.3.1.5 変動

ソマプシタンを単回投与した 4042 試験では、小児 GHD 患者における 0.16 mg/kg のソマプシタン投与後の総変動（変動係数）は $AUC_{0\text{-}168h}$ では 23.2%であり、C_{max} では 30.7%であった（表 2.7.2.3-1）。

4172 試験及び 4263 試験の併合データを用いたモデリング解析に基づく、0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与後の定常状態におけるソマプシタン曝露の変動（変動係数）は、C_{avg} では 47.4%であり、C_{max} では 50.7%であった（表 2.7.2.3-2）。

2.7.2.3.1.6 分布

ソマプシタンは非線形の薬物動態特性を示すことから、4042 試験の分布容積の推定値の解釈には注意を要する。モデリング解析に基づくソマプシタンの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）〕と推定された〔Modelling Report（M 5.3.3.5）Table 8-8〕。

2.7.2.3.1.7 代謝及び排泄

代謝については、AGHD の適応症取得を目的とした既承認申請時に資料を提出しているため、本臨床概要には含めない。

ソマプシタンは、非線形の薬物動態特性を示すため、ソマプシタンの消失を示すパラメータとして、クリアランス（CL/F）は適切ではないと考えられるため、本臨床概要には提示しない。

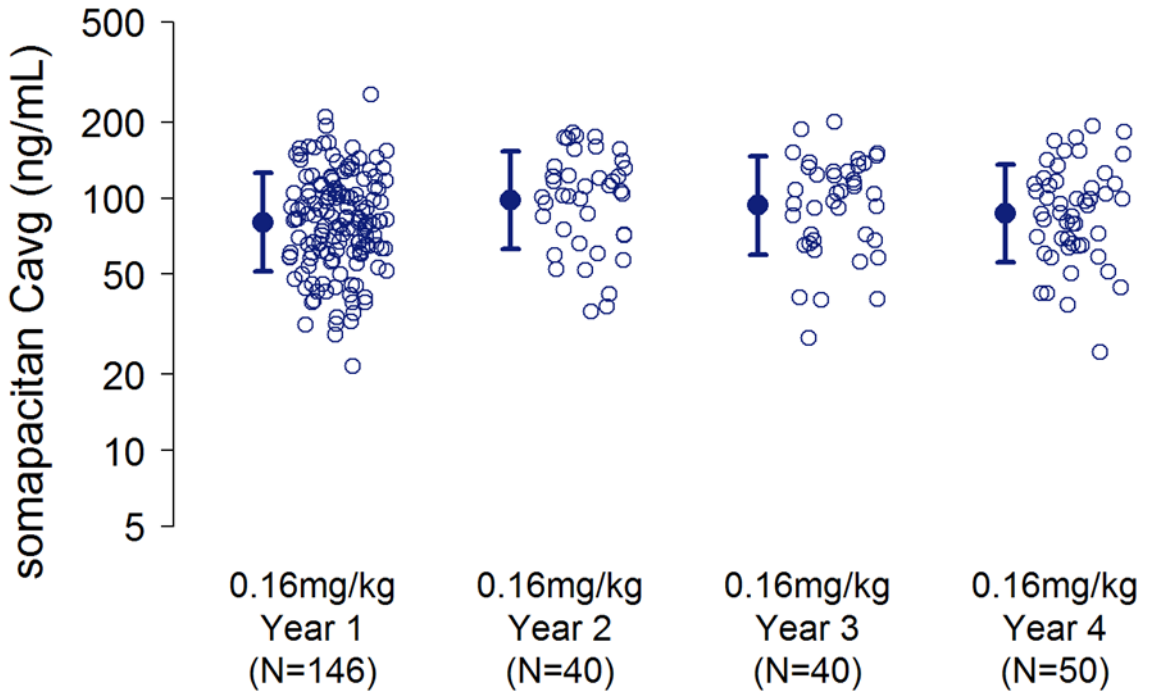
4042 試験の終末相半減期（$t_{1/2}$）は、用量増加に伴い短くなる傾向がみられた（表 2.7.2.3-1）。0.16 mg/kg のソマプシタン単回投与後の $t_{1/2}$ の幾何平均は 34.1 時間であった。

4172 試験及び 4263 試験の併合データを用いた、モデリング解析に基づく 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与後の $t_{1/2}$ の平均は 33.6 時間と推定され、4042 試験の結果と一致していた（表 2.7.2.3-2）。ソマプシタンの薬物動態は、飽和過程を伴う消失により記述される〔2.7.2.1.4.7 及び Modelling Report（M 5.3.3.5）Section 4.3.1〕。

2.7.2.3.1.8 薬物動態の時間依存性（投与期間との関係）

投与期間を通じたソマプシタン曝露量の推移を評価するため、ソマプシタンを 0.16 mg/kg/週の用量で投与したときの C_{avg} を 4172 試験（4 年）及び 4263 試験（1 年）の投与年別に推定した（図 2.7.2.3-6）。4 年間の投与期間中、ソマプシタン曝露量は安定していた。

図 2.7.2.3-6　　投与期間を通じたソマプシタンの薬物動態（4172 試験及び 4263 試験）



Notes: Closed symbols and bars indicate geometric means with geometric standard deviations. Open symbols are individual estimated C_{avg}. Data are from year 1-4 in trial 4172 and year 1 in trial 4263 for the 0.16 mg/kg/week dose level. Subjects switching from Norditropin to somapacitan after 3 years of treatment (at week 156) in trial 4172 are included in year 4 data.

2.7.2.3.1.9 投与部位

投与部位の違いがソマプシタン曝露量に与える影響を検討するための臨床薬理試験は実施していない。

4042 試験では大腿部に投与した。第 3 相試験（4263 試験）では、投与部位を大腿部、臀部、上腕部又は腹部とし、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。各被験者の投与部位の情報は収集していない。4263 試験及び 4172 試験では、投与部位を相互に変えることができたため、いずれの部位の薬物動態のデータが区別なく得られた。

2.7.2.3.1.10　薬物動態特性の結論

臨床薬理試験（4042 試験）のソマプシタンの単回投与、ならびに薬物動態の検体をスパースに採取した第 2 相試験（4172 試験）及び第 3 相試験（4263 試験）に基づく母集団薬物動態／薬力学モデリング解析から、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。

4042 試験では、0.16 mg/kg のソマプシタン単回投与後の t_{max} の中央値は 25.5 時間であった。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。

ソマプシタンの累積の程度は小さく（R_{acc}：1.06）、ソマプシタンの週 1 回投与を 1～2 回行った後に定常状態に達した。投与中止後、1 週間以内にソマプシタンは消失した。

4042 試験ならびに第 2 相及び第 3 相試験いずれにおいても、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、非線形の薬物動態を示した（4042 試験における $AUC_{0\text{-}168h}$ の doubling constant は 3.47）。

4042 試験では、小児 GHD 患者に 0.16 mg/kg のソマプシタンを単回投与後の総変動（変動係数）は $AUC_{0\text{-}168h}$ では 23.2%であり、C_{max} では 30.7%であった。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。

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。

臨床薬理試験（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 $t_{1/2}$ の幾何平均は 34.1 時間であった。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、0.16 mg/kg/週のソマプシタンを投与したときの定常状態における $t_{1/2}$ の平均は 33.6 時間と推定された。

第 2 相試験（4 年）及び第 3 相試験（1 年）の投与期間である 4 年間までは、ソマプシタン曝露量は安定していた。

2.7.2.3.2 薬力学的作用の特性

2.7.2.3.2.1 薬力学的作用の結果の概要

臨床薬理試験（4042 試験）では、小児 GHD 患者を対象に、ソマプシタン単回投与後の薬力学的作用を IGF-I 及び IGFBP-3 を指標として検討した。単回投与の用量範囲は 0.02～0.16 mg/kg であった。IGF-I の薬力学的作用の結果を表 2.7.2.3-4 に要約する。

IGF-I パラメータを推定するために、薬物動態及び薬力学的作用の検体をスパースに採取した 4172 試験及び 4263 試験のデータに基づく母集団薬物動態／薬力学モデリングを用いた。モデルで算出した薬力学的作用の結果を、4172 試験及び 4263 試験別、ならびに 4172 試験及び 4263 試験の併合データに基づき表 2.7.2.3-5 に要約する。0.16 mg/kg/週のソマプシタンの定常状態における薬力学的作用特性は、主に 4172 試験及び 4263 試験の併合データに基づき推定したパラメータで評価した。

表 2.7.2.3-4　小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬力学的作用（4042 試験）

Trial	N	Regimen	Dose (mg/kg)	IGF-I $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL) Geometric mean (CV)		Change from baseline (96 hours) IGF-I SDS Mean (SD)		IGF-I C_{max} SDS Mean (SD)		IGF-I t_{max} (hours) Median (min; max)	
4042	6	SD	0.16	34350	(13.5)	3.22	(1.24)	1.44	(0.74)	71.5	(47.2; 95.8)
	6	SD	0.08	42218	(28.1)	1.02	(0.59)	2.31	(1.15)	41.8	(35.6; 47.9)
	6	SD	0.04	24199	(86.6)	1.63	(1.11)	0.76	(1.32)	36.0	(23.9; 71.5)
	6	SD	0.02	16153	(57.0)	0.44	(0.48)	-0.79	(1.64)	30.0	(12.0; 48.0)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}168}$: area under the concentration-time curve from 0 to 168 hours after dosing; C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation; IGF-I: insulin-like growth factor I; max: maximum; min: minimum; SD: single dose; SDS: standard deviation score; t_{max}: time to maximum concentration.

表 2.7.2.3-5　モデルで算出した小児 GHD 患者におけるソマプシタンの薬力学的作用〔4172 試験及び 4263 試験（52 週までのデータに基づく）〕

Trial	N	Dose (mg/kg/ week)	IGF-I_{avg} (ng/mL) Geometric mean (CV)		IGF-I_{avg} SDS Mean (SD)		Change from baseline IGF-I_{avg} SDS Mean (SD)		IGF-I_{min} SDS Mean (SD)		IGF-I_{max} SDS Mean (SD)		IGF-I t_{max} (h) Mean (SD)	
4172+ 4263	146	0.16	189.7	(32.4)	0.53	(0.79)	2.56	(0.76)	-0.84	(0.78)	1.68	(0.90)	57.6	(7.7)
4263	132	0.16	190.4	(32.9)	0.53	(0.79)	2.56	(0.77)	-0.83	(0.78)	1.66	(0.90)	57.6	(7.9)
4172	14	0.16	183.7	(28.2)	0.55	(0.79)	2.59	(0.71)	-0.91	(0.82)	1.82	(0.89)	57.9	(5.6)
4172	15	0.08	98.2	(28.6)	-0.91	(0.71)	1.63	(0.49)	-1.88	(0.80)	0.03	(0.74)	40.5	(3.7)
4172	14	0.04	59.0	(49.8)	-1.72	(0.80)	0.69	(0.29)	-2.21	(0.81)	-1.29	(0.83)	37.0	(5.4)

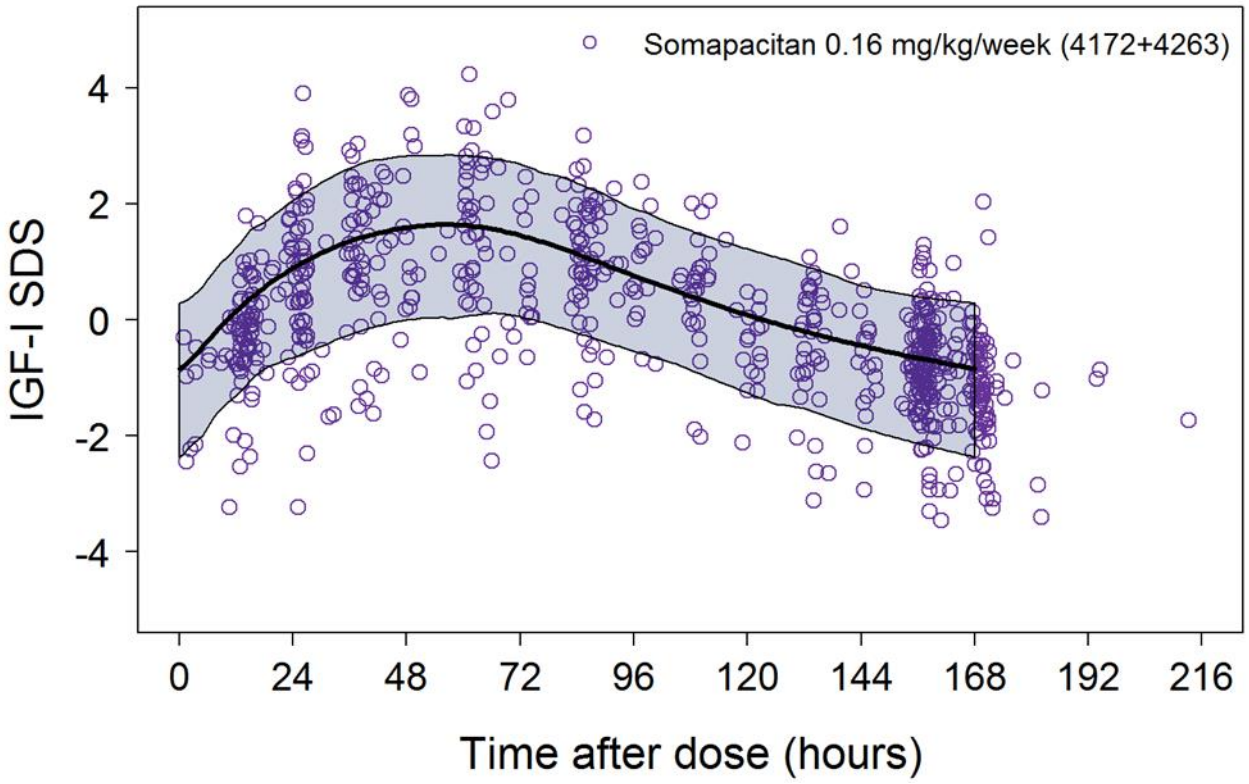
Notes: Estimation of PD parameters was based on data from the first 52 weeks of treatment in trials 4172 and 4263.
Abbreviations: CV: coefficient of variation; IGF-I: insulin-like growth factor I; IGF-I_{avg}: average IGF-I in a dosing interval; max: maximum; min: minimum; SD: standard deviation; SDS: standard deviation score; t_{max}: time to maximum IGF-I.

以下の項には、臨床薬理試験（4042 試験）及びモデリング解析に基づくソマプシタンの薬力学的作用特性を統合して記述する。内因性民族的要因の影響については 2.7.2.3.4.1 に記載する。投与方法に関する薬力学的作用の結果は 2.7.2.3.5 に示す。

2.7.2.3.2.2 定常状態における薬力学的作用

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 2.7.2.3-7 に示す。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試験別に Modelling Report（M 5.3.3.5）Figure 5-6B（4263 試験）及び Figure 5-7（4172 試験）に示す。定常状態の IGF-I 推移プロファイルから、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。

図 2.7.2.3-7　　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）

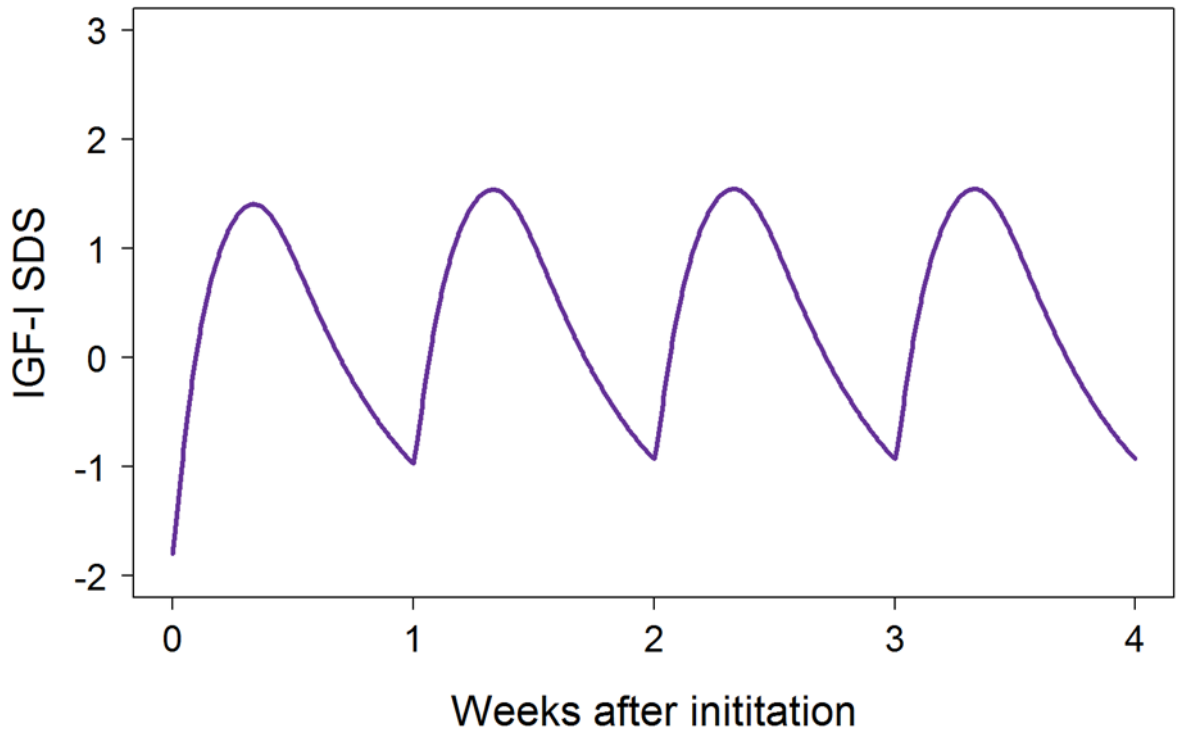


Notes: The full line is mean of individual estimates at steady state week 52. Area is 90% range of individual estimates. Symbols are individual observed IGF-I SDS for week 4-52 in trials 4172 and 4263

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 IGF-I_{avg} SD スコアの平均は 0.53（90%範囲：-0.83; 1.64）であった〔表 2.7.2.3-5、Modelling report （M 5.3.3.5）Table 5-4〕。定常状態における IGF-I の最高血中濃度到達時間（IGF-I t_{max}）の平均は 57.6 時間であった（表 2.7.2.3-5）。

投与開始後 1～2 回で定常状態に達した（図 2.7.2.3-8）。投与中止後、IGF-I 濃度は最終投与から 1～2 週間でベースラインのレベルとなった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.2.8〕。

図 2.7.2.3-8　　モデルで算出したソマプシタン 0.16 mg/kg/週の投与開始後の IGF-I SD スコアの推移プロファイル



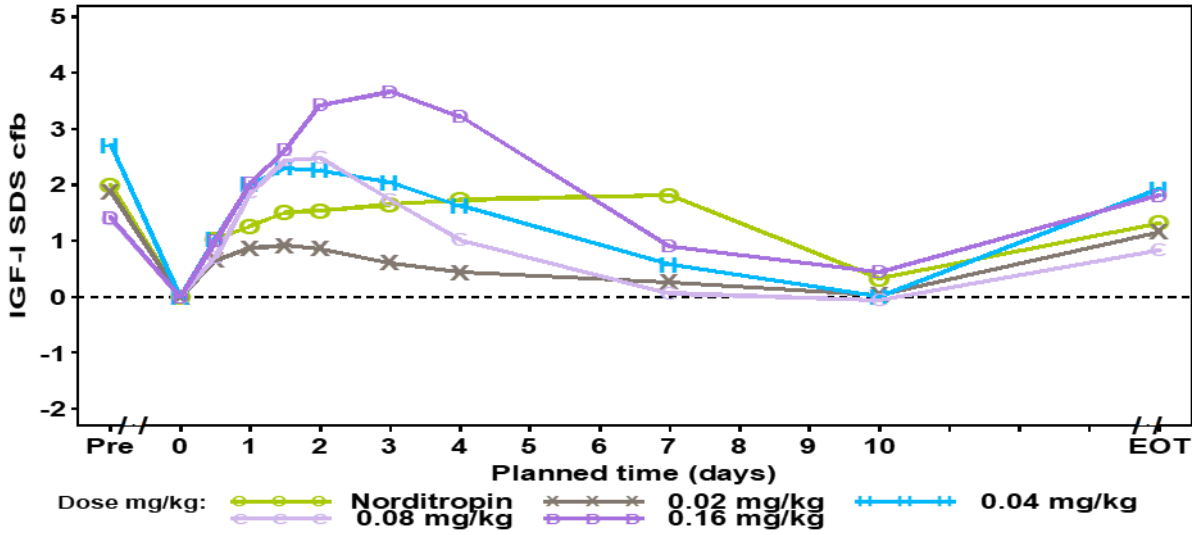
Notes: Lines are means of individual predictions for the first four somapacitan doses after treatment initiation. Week 0 represents first dose. Based on data from trials 4172 and 4263.

2.7.2.3.2.3 IGF-I の用量－反応関係

IGF-I の用量－反応解析は、臨床薬理試験（4042 試験）のデータと、第 2 相及び第 3 相試験（4172 試験及び 4263 試験）の母集団薬物動態／薬力学モデリング解析に基づく。

4042 試験では、IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量で評価される IGF-I 反応は、ソマプシタン単回投与後、用量の増加に伴い（0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg）、用量依存的に増加した（表 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-9）。ソマプシタン週 1 回投与後の IGF-I 濃度の平均は、投与後 96 時間（4 日目）の値に最も正確に反映されるため（2.7.2.3.5.4 を参照）、4042 試験ではこの時点で検体を採取し、IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量を評価した。

図 2.7.2.3-9　　用量別の IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量の推移プロファイル（4042 試験）

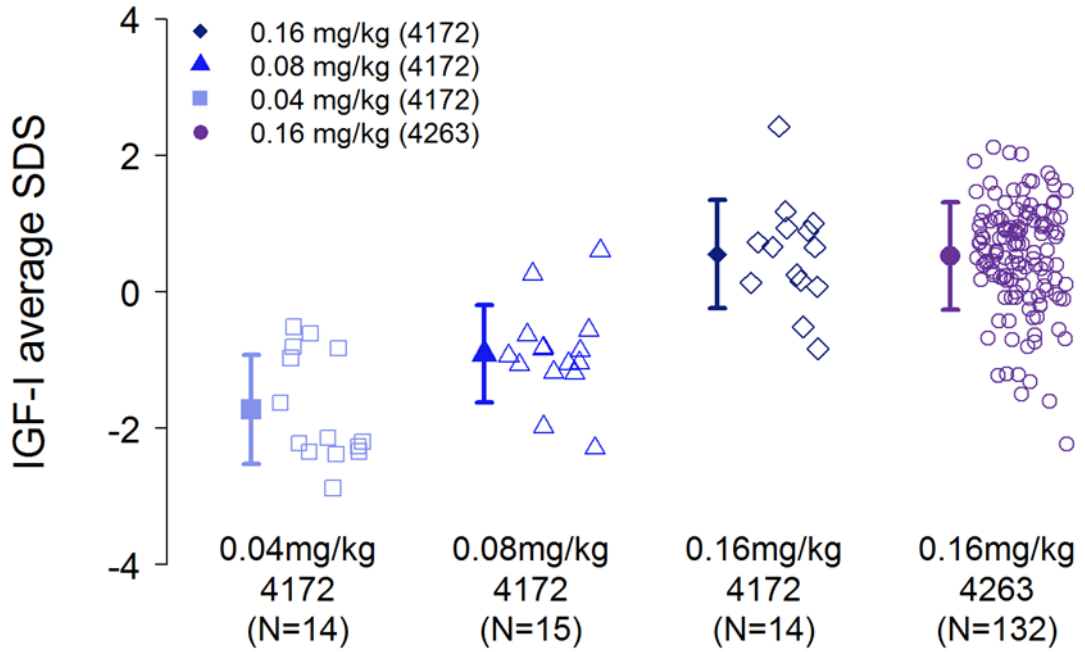


Abbreviations: cfb: change from baseline; EOT: End of trial

第 2 相及び第 3 相試験（4172 試験及び 4263 試験）で検討した 0.04～0.16 mg/kg/週の用量範囲で、モデルから算出した平均 IGF-I（IGF-I_{avg}）SD スコアのベースラインからの変化量はソマプシタンの用量増加に伴い増加し、4042 試験の単回投与の結果と一致していた（表 2.7.2.3-5）。同様の用量依存的な増加が、モデルから算出したすべての薬力学的作用パラメータで認められた（表 2.7.2.3-5）。

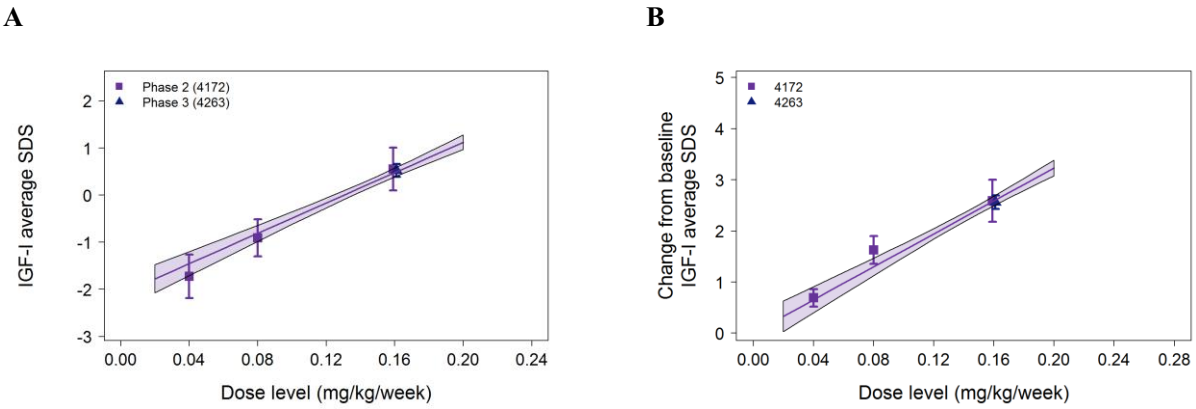
ソマプシタンと IGF-I_{avg} SD スコア（図 2.7.2.3-10 及び図 2.7.2.3-11A）及びソマプシタンと IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量（図 2.7.2.3-11B）の間に、明確な用量－反応関係が認められた。ソマプシタンの用量－IGF-I 反応関係は線形モデルによって記述された。線形モデルに基づくと、ソマプシタンの用量を 0.02 mg/kg 変更した場合、平均 IGF-I SD スコアについて 0.32（95%信頼区間：0.28; 0.37）の変化をもたらすと予測される〔Modelling report（M 5.3.3.5）Table 5-3〕。

図 2.7.2.3-10　被験者ごとの IGF-I_{avg} SD スコアの推定値（用量別）（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）



Notes: Open symbols are individual estimates of IGF-I. Closed symbols and bars indicate means with standard deviations. Data are from year 1 in trial 4172 by dose level and year 1 in trial 4263.
Abbreviations: IGF-I average SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

図 2.7.2.3-11　モデルで算出した用量－IGF-I 反応（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）

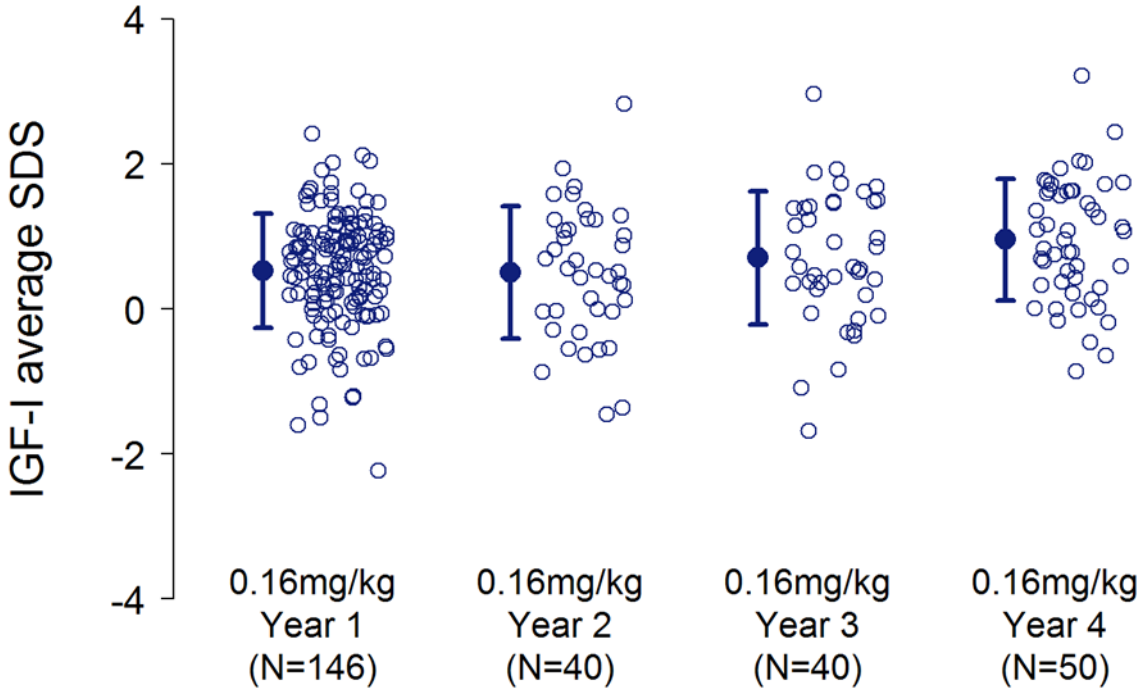


Notes: Symbols and bars indicate means with 95% CIs of individual estimates. Lines are linear fit to individual estimates with 95% CIs.
Abbreviations: CI: confidence interval.

2.7.2.3.2.4 薬力学的作用の時間依存性（投与期間との関係）

投与期間を通じた IGF-I 濃度の推移を評価するため、ソマプシタンを 0.16 mg/kg/週の用量で投与したときの IGF-I_{avg} SD スコアを 4172 試験（4 年）及び 4263 試験（1 年）の投与年別に推定した（図 2.7.2.3-12）。4 年間の投与期間中、IGF-I_{avg} SD スコアのレベルは概ね同様であった。

図 2.7.2.3-12　投与期間を通じた 1 週間の平均 IGF-I SD スコア（IGF-I_{avg} SD スコア）（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）



Notes: Closed symbols and bars indicate means with standard deviations. Open symbols are individual estimated IGF I_{avg} SDS. Data are from year 1-4 in trial 4172 and year 1 in trial 4263 for the 0.16 mg/kg/week dose level. Subjects switching from Norditropin to somapacitan after 3 years of treatment (at week 156) in trial 4172 are included in year 4 data.

2.7.2.3.2.5 ノルディトロピンとの比較

臨床薬理試験（4042 試験）ならびに第 2 相及び第 3 相試験（4172 試験及び 4263 試験）では、実対照薬としてノルディトロピンを用いた。4172 試験及び 4263 試験におけるノルディトロピンの用量は、小児 GHD 患者に対して承認されたノルディトロピンの最高用量に相当する 0.034 mg/kg/日とした[13]。4042 試験で選択したノルディトロピンの用量は、小児 GHD 患者に使用する hGH 製剤の推奨用量範囲内の代表する用量として 0.03 mg/kg とした[14]。

4042 試験、4172 試験及び 4263 試験で得られた観測値及びモデルで算出したデータに基づき、0.16 mg/kg/週のソマプシタン及びノルディトロピンを投与した後の IGF-I SD スコアを比較した。

4042 試験では、探索的な統計解析により、IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} に基づきソマプシタン及びノルディトロピンの IGF-I レベルを比較した。0.16 mg/kg のソマプシタンにおける比較の解析結果を表 2.7.2.3-6 に示す。IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ では、0.16 mg/kg のソマプシタンと 0.03 mg/kg/日のノルディトロピン間で統計的に有意な差はみられなかったが、C_{max} はノルディトロピンと比較して 0.16 mg/kg のソマプシタンで有意に大きくなり、週 1 回投与のソマプシタンは 1 日 1 回投与のノルディトロピンと比較して投与間隔内での変動が大きいことが示唆された。

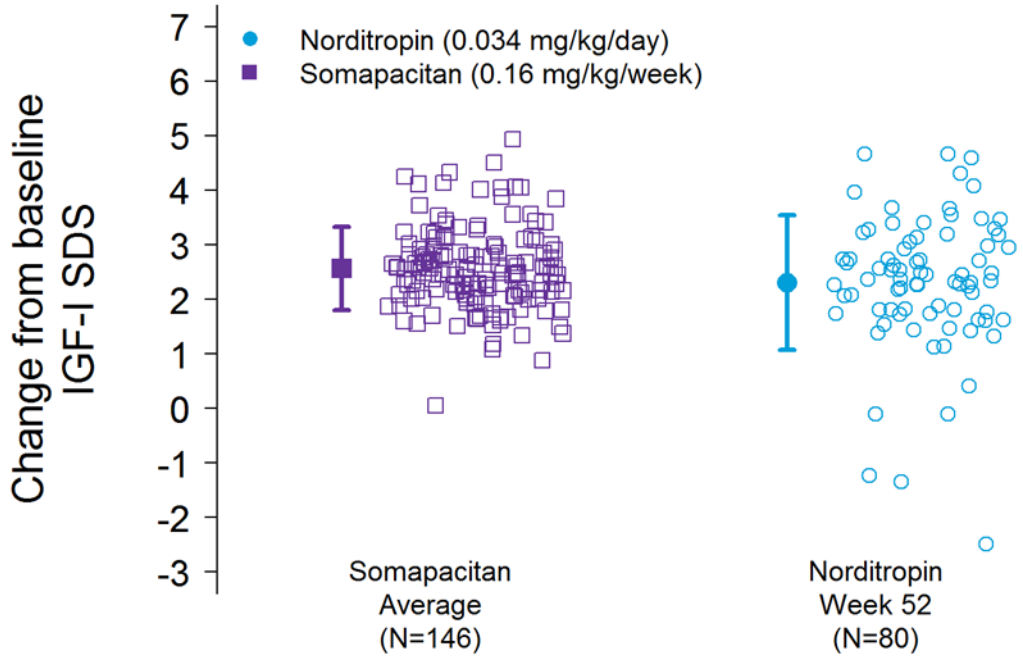
表 2.7.2.3-6　ソマプシタンとノルディトロピン間で IGF-I を比較する探索的な統計解析（4042 試験）

PD parameter	Somapacitan 0.16 mg/kg compared to Norditropin 0.03 mg/kg/day	Estimate (95% CI)	p-value for Test of Ratio=1
$AUC_{0\text{-}168h}$ (ng·h/mL)	Somapacitan 0.16 mg/kg / Norditropin	1.25 (0.98-1.59)	0.0672
C_{max} (ng/mL)	Somapacitan 0.16 mg/kg / Norditropin	1.61 (1.26-2.05)	0.0004

Analysis using an ANCOVA model on log transformed data with ln(baseline value) as covariate and treatment as a factor.

4172 試験及び 4263 試験の統合データでは、IGF-I SD スコアのベースラインの観測値は、0.16 mg/kg/週のソマプシタンと比較して 0.034 mg/kg/日のノルディトロピンでやや小さかった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-13A〕。投与後 52 週でも、モデルから算出した 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの平均 IGF-I SD スコアと比較して 0.034 mg/kg/日のノルディトロピンの平均（観測値）でやや小さかった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-13A〕。しかしながら、モデルから算出したソマプシタンの平均 IGF-I SD スコアのベースラインから投与後 52 週までの変化量とノルディトロピンのベースラインから投与後 52 週までの変化量（観測値）は同様であった（図 2.7.2.3-13）。

図 2.7.2.3-13　ソマプシタンの平均 IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量とノルディトロピンのベースラインからの変化量（観測値）の比較（4172 試験及び 4263 試験の併合データ）



Notes: Closed symbols with error bars are means with standard deviations. Open symbols are individual estimated weekly $IGF\text{-}I_{avg}$ SDS for somapacitan) or observed IGF-I SDS for Norditropin based on data at week 52 in trials 4263 and 4172.

4263 試験の被験者の IGF-I SD スコアを区分し、その分布をソマプシタン（モデルから算出）とノルディトロピン（観測値）間で比較した（表 2.7.2.3-7）。ソマプシタン投与を受けた被験者の大部分

（97%）における投与後 52 週の平均 IGF-I SD スコアは基準範囲内（-2～+2）であり、+3 を超えた被験者はいなかった。IGF-I SD スコアの分布は、2 つの群間で概ね同様であった。

表 2.7.2.3-7　IGF-I SD スコアの区分別の IGF-I SD スコアの分布（4263 試験）

Treatment	type	N	IGF-I SDS < -2 N (%)	IGF-I SDS -2 to 0 N (%)	IGF-I SDS 0 to 2 N (%)	IGF-I SDS >2 to 3 N (%)	IGF-I SDS >3 N (%)
Somapacitan	Average	132	1 (0.8%)	28 (21.2%)	100 (75.8%)	3 (2.3%)	0 (0%)
Norditropin	Observed	67	3 (4.5%)	25 (37.3%)	37 (55.2%)	2 (3%)	0 (0%)

Notes: Data are estimated IGF-I_{avg} SDS for somapacitan or observed IGF-I SDS for Norditropin at week 52 in trial 4263.
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

2.7.2.3.2.6 IGFBP-3

4042 試験では、ソマプシタンの薬力学的作用の特性を検討するための補足的なバイオマーカーとして IGFBP-3 を用いた。母集団薬物動態／薬力学モデリング解析を用いた IGFBP-3 の評価は行わなかった。

4042 試験では、ソマプシタン投与後に IGFBP-3 の用量依存的な増加がみられた〔治験総括報告書、4042 試験（M 5.3.3.2）Section 11.3.3〕。IGFBP-3 の結果は IGF-I での結果を補足するものであった〔治験総括報告書、4042 試験（M 5.3.3.2）〕。

2.7.2.3.2.7 薬力学的作用特性の結論

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き、モデルで算出された 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの IGF-I_{avg} SD スコアの平均は 0.53（90%範囲：-0.83; 1.64）であった。

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では、定常状態における IGF-I の最高血中濃度到達時間（IGF-I t_{max}）の平均は 57.6 時間であった。

IGF-I 濃度は、投与開始後 1～2 回で定常状態に達した。投与中止後、IGF-I 濃度は最終投与から 1～2 週間でベースラインのレベルとなった。

4042 試験のソマプシタンの単回投与、ならびに薬力学的作用の検体をスパースに採取した 4172 試験及び 4263 試験のデータを用いた母集団薬物動態／薬力学モデリングから、ソマプシタン用量の増加に伴い IGF-I 反応が大きくなることが示された。

ソマプシタンの用量－IGF-I 反応関係は線形モデルによって記述された。線形モデルに基づくと、ソマプシタンの用量を 0.02 mg/kg 変更した場合、平均 IGF-I SD スコアについて 0.32（95%信頼区間：0.28; 0.37）の変化をもたらすと予測される。

第 2 相及び第 3 相試験の 4 年間の投与期間中、IGF-I_{avg} SD スコアのレベルは概ね同様であった。

4042 試験ならびに 4172 試験及び 4263 試験に基づく薬物動態／薬力学的モデリング解析により、0.16 mg/kg/週のソマプシタン及びノルディトロピンを投与した後の IGF-I のレベルを比較した。4042 試験において、IGF-I の $AUC_{0\text{-}168h}$ では、0.16 mg/kg のソマプシタンと 0.03 mg/kg/日のノルディトロピン間で統計的に有意な差はみられなかったが、IGF-I の C_{max} はノルディトロピンと比較して 0.16 mg/kg のソマプシタンで有意に大きくなった。4172 試験及び 4263 試験では、モデルから算出した 0.16 mg/kg のソ

マプシタンの平均 IGF-I SD スコアのベースラインから投与後 52 週までの変化量と 0.034 mg/kg/日のノルディトロピンのベースラインから投与後 52 週までの変化量（観測値）は同様であった。

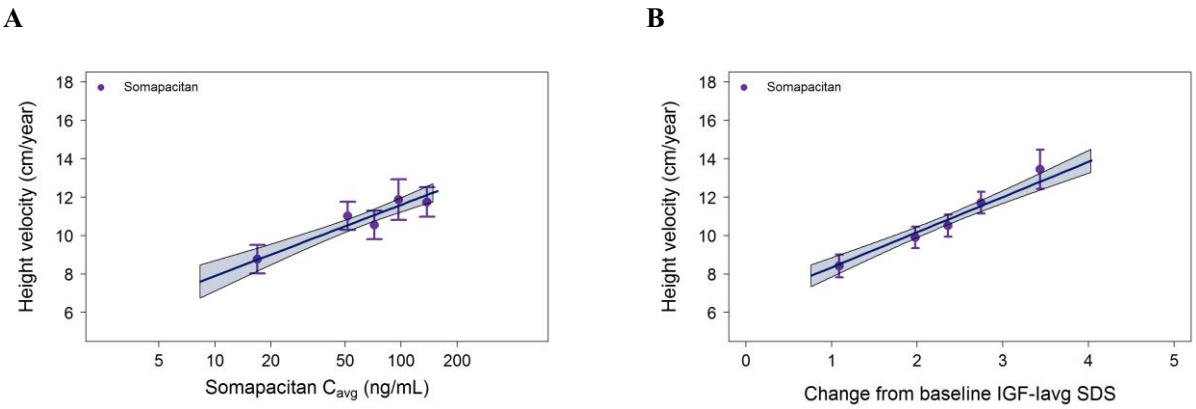
4263 試験では、ソマプシタン投与を受けた被験者の大部分（97%）の投与後 52 週の平均 IGF-I SD スコアは基準範囲内（-2～+2）であり、+3 を超えた被験者はいなかった。

2.7.2.3.3 身長に関連する有効性のエンドポイントに基づく曝露－反応の評価

4172 試験及び 4263 試験では、プライマリーエンドポイントである成長速度（cm/年）、ならびに有効性の補足的エンドポイントである身長 SD スコアのベースラインからの変化量及び成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量について、曝露－反応解析を実施した。各エンドポイントとソマプシタン曝露量（C_{avg}）及び IGF-I 反応（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量）の関係を検討した。

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（図 2.7.2.3-14A）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（図 2.7.2.3-14B）に伴い、反応が大きくなることが示された。有効性の補足的エンドポイントに関する曝露－反応解析も、プライマリーエンドポイントと同様の結果であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.3.3 に示す〕。

図 2.7.2.3-14 小児 GHD 患者におけるソマプシタン曝露量（A）及び IGF-I 反応（B）に対する成長速度（cm/年）



Notes: Closed symbols with bars are observed mean height velocities with 95% CIs versus estimates of somapacitan C_{avg} (A) or change from baseline IGF-Iavg SDS (B) plotted in five equally large patient groups. Lines with shaded areas are population predicted exposure-response relationships with 95% CIs.
Abbreviations: C_{avg}: average steady-state concentration in a dosing interval; IGF Iavg SDS: average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

2.7.2.3.4 内因性及び外因性民族的要因

2.7.2.3.4.1 内因性民族的要因

2.7.2.3.4.1.1 内因性民族的要因の概要

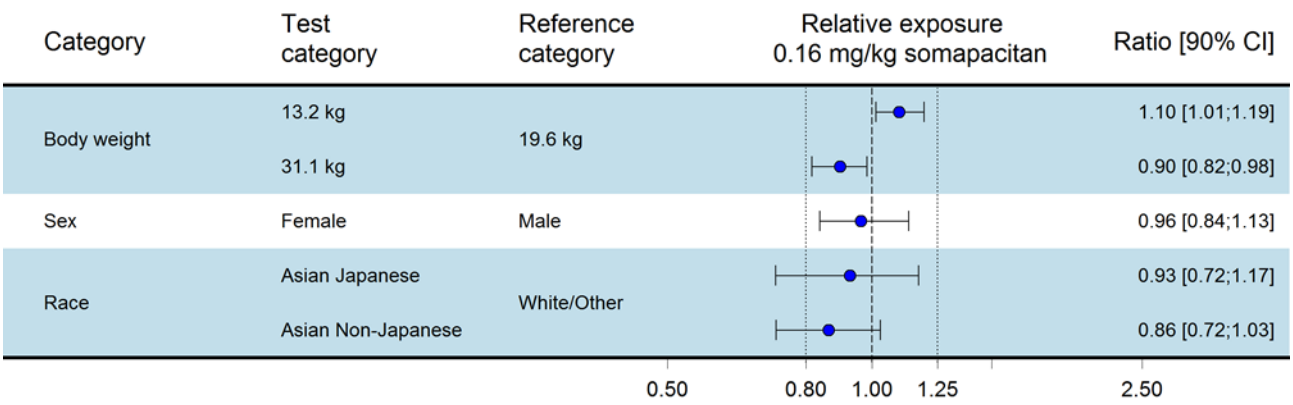
内因性民族的要因（体重、性別及び人種）が小児 GHD におけるソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応に与える影響の程度について、小児 GHD 患者を対象とした 4042 試験（臨床薬理試験）、4172 試験（第 2 相試験）及び 4263 試験（第 3 相試験）で得られたデータに基づくモデリング解析で検討した

（2.7.2.1.4.7）。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〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 8-5〕。腎機能及び肝機能障害がソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応に与える影響については、既承認申請時に説明している。

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。

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 2.7.2.3-15）。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 2.7.2.3-15 に示した。

図 2.7.2.3-15　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.

被験者背景（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〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-18〕。

モデリング解析に基づく各内因性民族的要因の結果の詳細を以下の 2.7.2.3.4.1.2～2.7.2.3.4.1.4 に記述した。

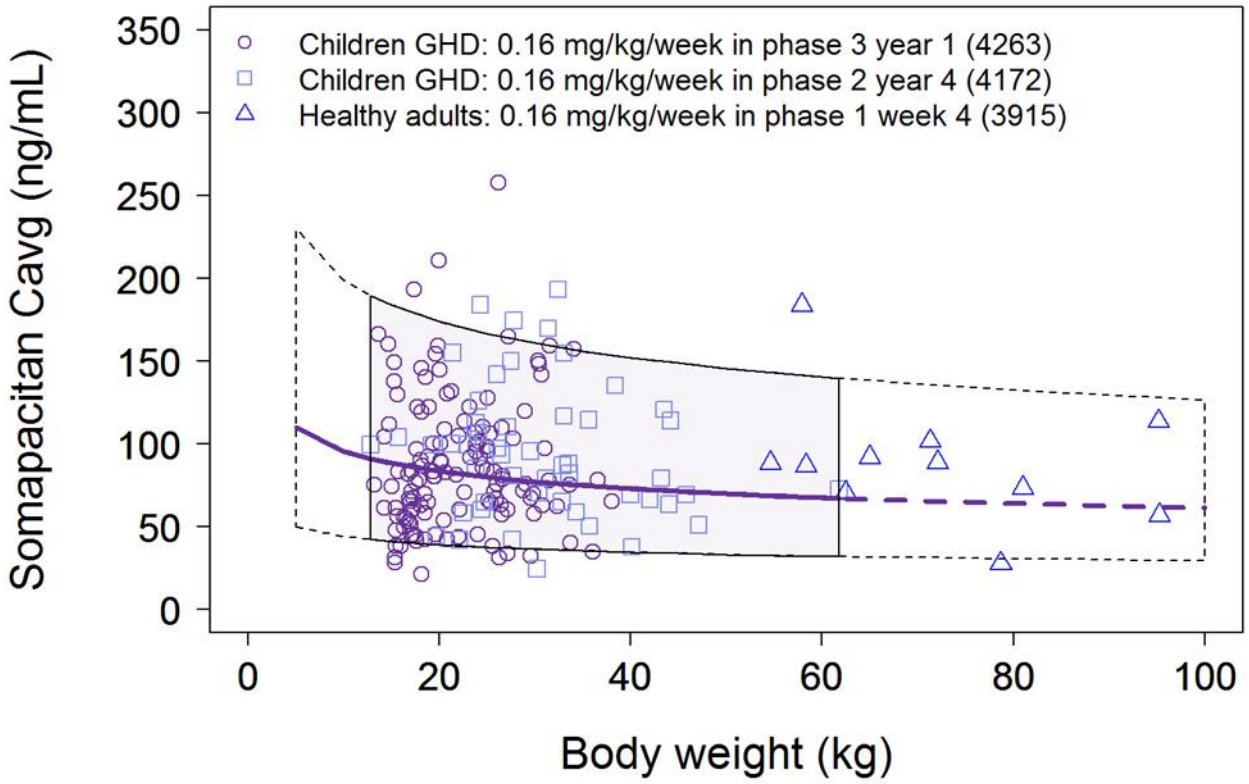
2.7.2.3.4.1.2 体重

解析に含められた被験者のベースライン時の体重の平均（範囲）は、17.2（6.0～41.2）kg であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Table 8-2〕。

体重はソマプシタン曝露量に有意な影響を与え、体重 19.6 kg の基準となる被験者（reference subject）と比較して体重が小さい被験者では曝露量が大きく、体重が大きい被験者では曝露量が小さかった（図 2.7.2.3-15）。ソマプシタンは体重当たりで投与されるため（mg/kg）、体重カテゴリー間で認められた曝露量の差は比較的小さかった（図 2.7.2.3-15）。

体重の増加がソマプシタン曝露量に与える影響を評価するため、小児 GHD 患者（4172 試験及び 4263 試験）及び健康成人被験者（3915 試験）のデータを用いて、体重によるソマプシタン C_{avg} のグラフィカルな解析を実施した。体重を考慮した場合、ソマプシタンの薬物動態は小児及び成人で同様であった（図 2.7.2.3-16）。小児被験者では、4172 試験（4 年目）及び 4263 試験（1 年目）で観測された最高体重に対し各被験者の C_{avg} をプロットし、被験者ごとの薬物動態パラメータに基づく C_{avg} の予測値をより大きい、又は小さい体重に外挿した。体重が大きい方に外挿した値と第 1 相試験（3915 試験）で健康成人被験者に 0.16 mg/kg/週のソマプシタンを 4 週間投与したときに得られた実際の曝露量を比較した。4172 試験及び 4263 試験に基づく予測は、3915 試験で得られた、より体重の大きい被験者での曝露量とよく一致しており、小児が成人になるまでの体重範囲でのソマプシタン曝露量の特徴をよく表していることが示された。この結果は、3 つの第 1 相試験、すなわち 3915 試験（健康成人被験者）、3947 試験（AGHD 患者）及び 4042 試験（小児 GHD 患者）に基づく既存のモデリング解析と一致しており、体重を考慮した場合、ソマプシタン曝露量は成人と小児間で一致していた[15]。

図 2.7.2.3-16　体重による被験者ごとの曝露量の平均（C_{avg}）の予測値



Notes: Line and area are geometric mean and 90% range of individual predictions across the body weight range. Circles and squares are individual estimates of exposure by body weight at week 52 (year 1) for subjects in trial 4263 and at week 208 (year 4) for subjects in trial 4172. Open triangles are observed PK values from healthy adults in trial 3915 after 4 weeks treatment with somapacitan 0.16 mg/kg/week. Vertical full lines represent the body weight range covered by data from trials 4172 and 4263. Vertical dashed lines represent the body weight range covered by model-based extrapolations.

年齢、性別及び人種間の相関を考慮に入れた場合、体重範囲を通じた IGF-I 反応（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量）にはわずかな差がみられたのみであった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.2.7〕。

2.7.2.3.4.1.3 性別

解析に含められた被験者は、女児 64 例（30.5%）及び男児 146 例（69.5%）であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Table 8-2〕。

小児 GHD において、性別のソマプシタン曝露量及び IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に対する有意な影響はみられなかった〔図 2.7.2.3-15 及び Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-18〕。

2.7.2.3.4.1.4 人種

解析に含められた被験者を 3 つの人種カテゴリーに分けた〔白人（137 例 65.2%）、日本人（30 例 14.3%）及び日本人以外のアジア人（43 例 20.5%）〕〔Modelling report（M 5.3.3.5）Table 8-2〕。

小児 GHD において、人種のソマプシタン曝露量に対する有意な影響はみられなかった（図 2.7.2.3-15）。

IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量には、人種カテゴリー間でわずかな差がみられた。全体として、この小さな影響は臨床的に意味のあるものではなく、用量への影響はないと考えられる。

白人／その他の人種カテゴリーと比較して、日本人では IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量がやや小さく〔-0.30（90%信頼区間：-0.55; -0.04）〕、日本人以外のアジア人ではやや大きかった〔0.50（90%信頼区間：0.24; 0.76）〕〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 5-18〕。ベースラインの IGF-I SD スコアは人種カテゴリー間でばらつきがあり、白人／その他人種カテゴリー（reference subject）と比較して、日本人でやや大きく、日本人以外のアジア人で顕著に小さかった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 8-3C〕。投与後 52 週では、IGF-I_{avg} SD スコアの平均（絶対値）は人種カテゴリー間で同様であった〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 8-3C〕。いずれの人種カテゴリーにおいても、IGF-I_{avg} SD スコアの平均は基準範囲の上限である SD スコア +2 を下回った〔Modelling report（M 5.3.3.5）Figure 8-3C〕。

白人／その他人種カテゴリー（reference subject）と比較して、日本人及び日本人以外のアジア人カテゴリーに含まれる被験者数が比較的少なく、また日本人以外のアジア人に含められた被験者は様々な国で組み入れられた被験者で構成されていた（ドイツ、インド、韓国、タイ及び米国から組み入れられた被験者を含む）ことから、観察された人種の影響は慎重に解釈する必要がある。

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、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。3915 試験の詳細を 2.7.2.2.3 及び Module 2.7.6 に示す。

2.7.2.3.4.1.5 内因性民族的要因の要約

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。

体重はソマプシタン曝露量に有意な影響を与えるが、ソマプシタンは体重当たりで投与されるため（mg/kg）、体重カテゴリー間で認められた曝露量の差は小さなものであった。

第 2 相及び第 3 相試験のデータに基づくソマプシタン曝露量（推定値）を、より大きい又は小さい体重に外挿し、体重増加がソマプシタン曝露量に与える影響を評価した。第 2 相及び第 3 相試験に基づく予測は、より体重の大きい健康成人被験者での曝露量と一致しており、小児が成人になるまでの体重範囲でのソマプシタン曝露量の特徴をよく表していることが示された。

年齢、性別及び人種間の相関を考慮に入れた場合、体重範囲を通じた $IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコアのベースラインからの変化量にはわずかな差がみられたのみであった。

小児 GHD において、性別のソマプシタン曝露量及び $IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコアのベースラインからの変化量に対する有意な影響はみられなかった。

小児 GHD において、人種のソマプシタン曝露量に対する有意な影響はみられなかった。

$IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコアのベースラインからの変化量には、人種カテゴリー間でわずかな差がみられた。これらの影響は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.4.2 外因性民族的要因

外因性民族的要因の検討は実施しなかった。ソマプシタンの潜在的な薬物相互作用の評価については、既承認申請時に資料を提出している。

2.7.2.3.5 投与方法に関する考察

2.7.2.3.5.1 柔軟な投与を行う場合及び投与する曜日を変更する場合

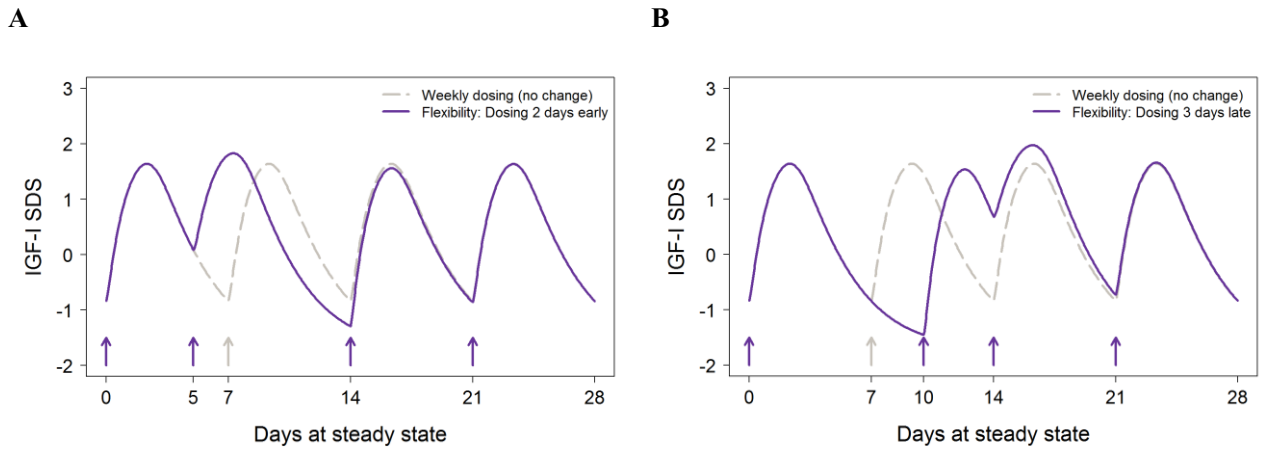
薬物動態及び IGF-I SD スコアに関するシミュレーションにより、少なくとも 4 日間（96 時間）の投与間隔を維持しながら、ソマプシタンの週 1 回投与方法を柔軟に変更した場合又は週 1 回の投与する曜日を変更した場合の影響を評価した。

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。あらかじめ定めた投与曜日の 2 日前まで又は 3 日後までででの投与を許容し、その後あらかじめ定めた投与曜日に週 1 回の投与を行った場合の IGF-I SD スコア推移プロファイルへの影響を図 2.7.2.3-17 に示す。

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。あらかじめ定めた曜日から 3 日早めた又は 3 日遅らせた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイルへの影響を図 2.7.2.3-18 に示す。

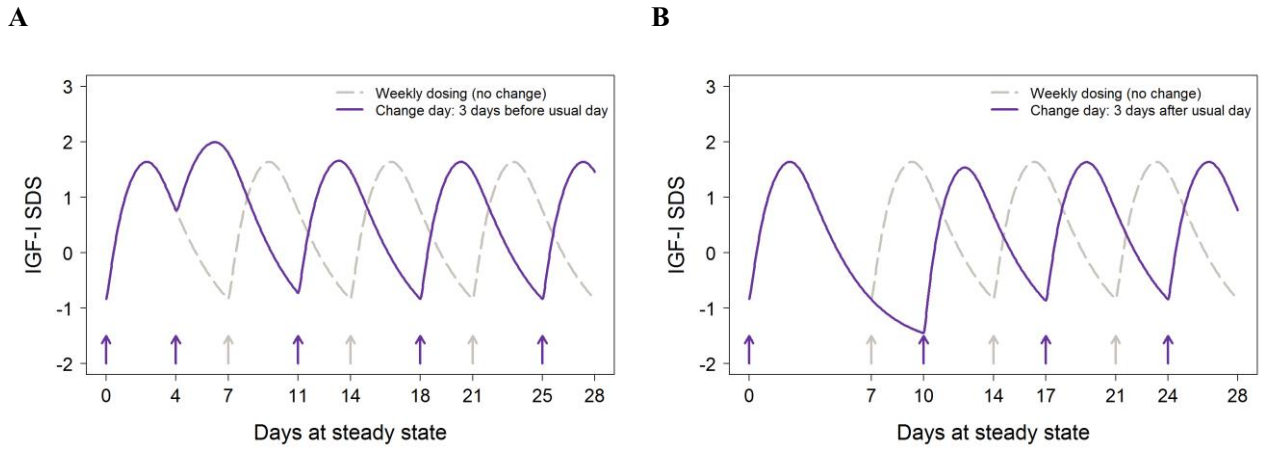
いずれの場合も薬物動態及び IGF-I SD スコアへの影響は軽微であり、通常の週 1 回投与を再開してから 1～2 回の投与で定常状態に到達した。各シナリオの薬物動態、C_{max} ならびに IGF-I の最大値及び最小値の差異に関する情報は、Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.2.9.1 に示す。

図 2.7.2.3-17　柔軟な投与を行う場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル



Notes: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent profiles at steady state with a weekly dosing interval.

図 2.7.2.3-18　投与する曜日を変更する場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル

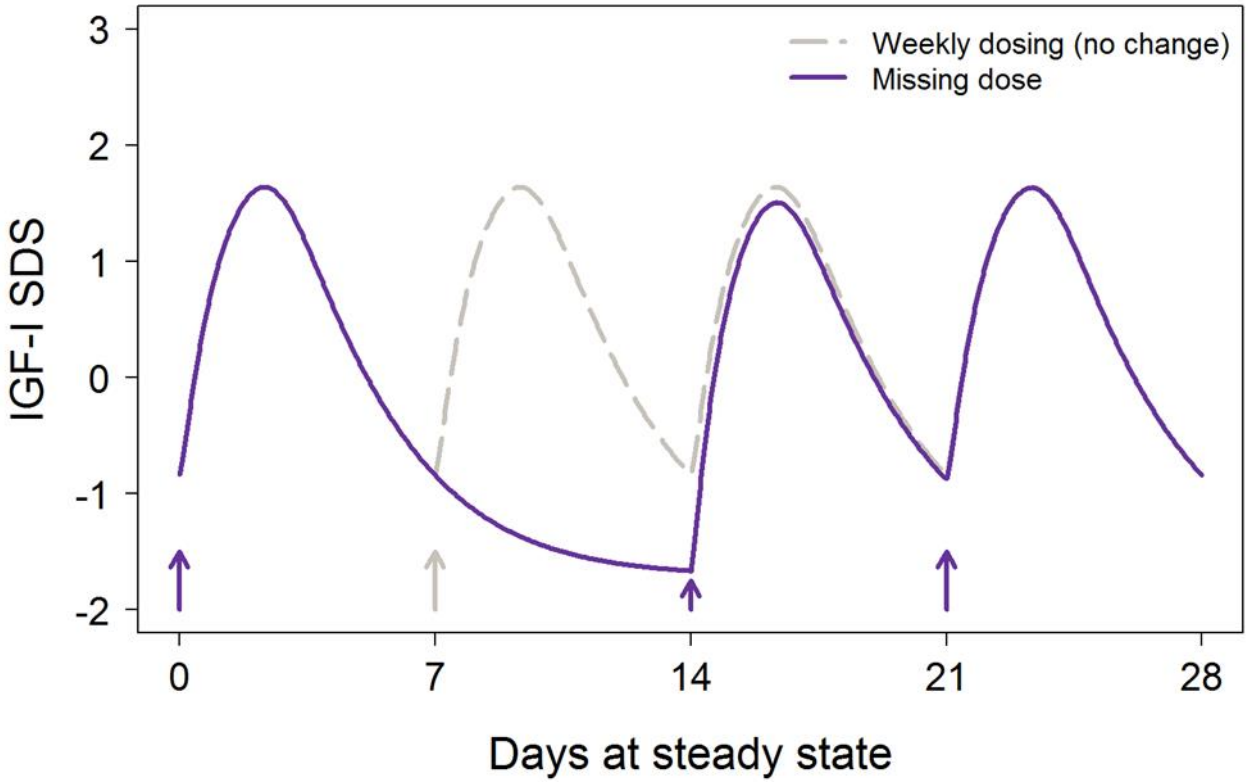


Notes: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent the regular dosing interval with no change of dosing day.

2.7.2.3.5.2 投与を忘れた場合

ソマプシタンの投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与曜日から 3 日以内であれば投与可能であり、その場合、ソマプシタンの IGF-I SD スコア推移プロファイルへの影響は少ない（図 2.7.2.3-17B 及び図 2.7.2.3-18B）。投与を忘れてから 3 日を超えていれば投与せず、図 2.7.2.3-19 のとおり次のあらかじめ定めた投与曜日に投与を再開する。あらかじめ定めた週 1 回の投与を再開してから、1～2 回の投与で定常状態に到達する。投与を忘れた後の薬物動態、C_{max} ならびに IGF-I の最大値及び最小値の差異に関する情報は、Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.2.9.2 に示す。

図 2.7.2.3-19　投与を 1 回忘れた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル

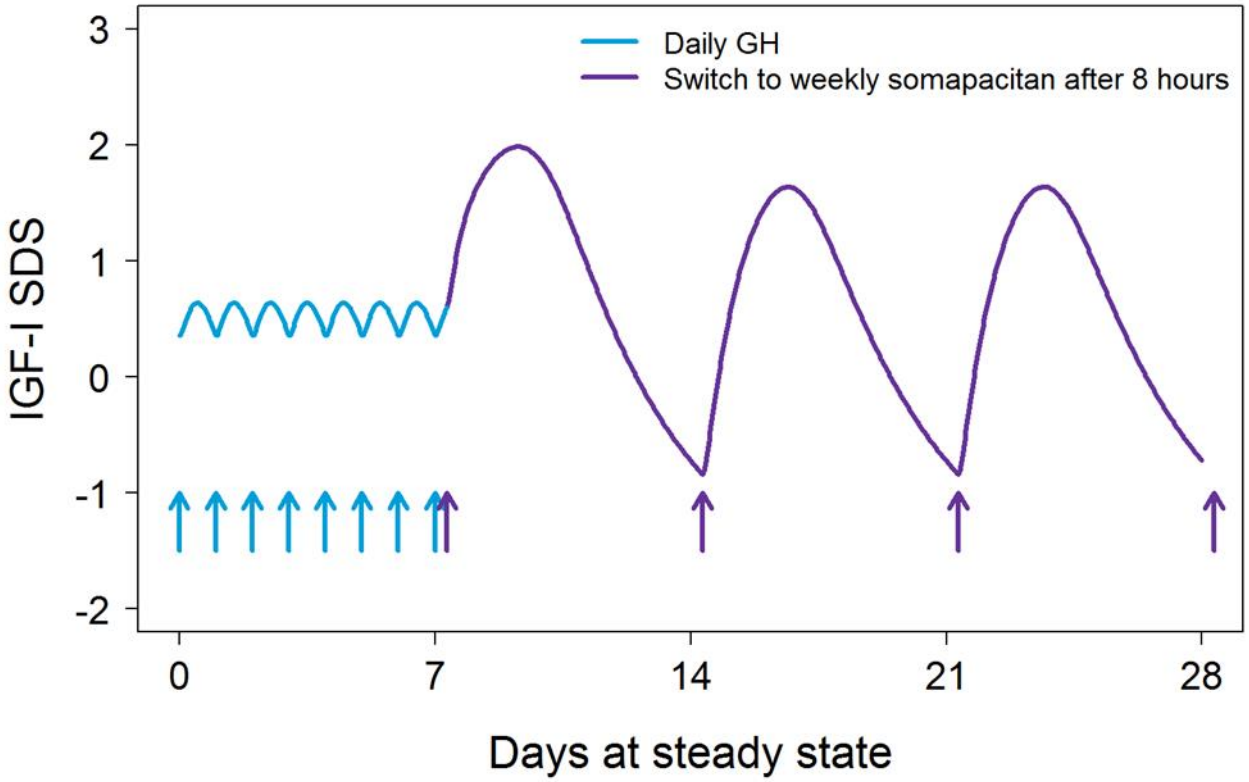


Notes: Lines are means of individual predictions. Dotted lines represent the regular dosing interval if no dose was missed.

2.7.2.3.5.3 1 日 1 回投与の GH 治療から週 1 回投与のソマプシタンに切り替える場合

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、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。1 日 1 回投与の hGH 製剤（0.034 mg/kg/日）を最後に投与してから 8 時間経過後、ソマプシタン週 1 回投与（0.16 mg/kg/週）に切り替えた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイルを図 2.7.2.3-20 に示す。切り替え後の薬物動態及び IGF-I 濃度に関するデータは、Modelling report（M 5.3.3.5）Section 5.2.9.3 に示す。2 回目のソマプシタン投与後に定常状態に到達すると予測される。

図 2.7.2.3-20　1 日 1 回投与の GH 治療から切り替えた場合の IGF-I SD スコア推移プロファイル



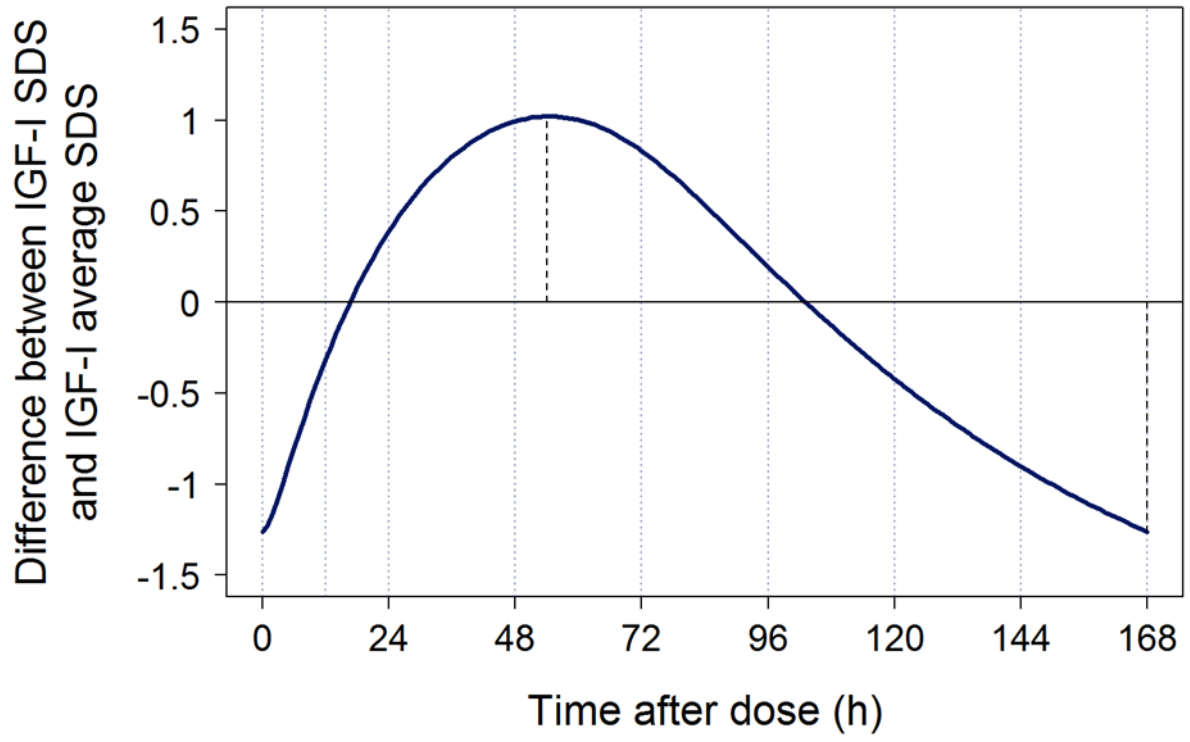
Notes: Lines are means of individual predictions for Norditropin 0.034 mg/kg/day and somapacitan 0.16 mg/kg/week based on an exploratory model for combined effect of daily Norditropin followed by weekly somapacitan. The profile for daily GH represents the steady state profile for the last week of treatment prior to the switch.

2.7.2.3.5.4 IGF-I のモニタリング

処方医がソマプシタンによる治療中に IGF-I のモニタリングを行う際の補助情報として、投与後の異なる時点で採取した IGF-I 検体に基づいて 1 週間の平均 IGF-I SD スコアを算出するためのガイダンスを作成した。

1 週間の平均 IGF-I SD スコアと投与後の各時点の定常状態における IGF-I SD スコアとの差異を図 2.7.2.3-21 に図示した。ソマプシタンの投与間隔内の特定の時間区分で採取された検体に基づき 1 週間の平均 IGF-I SD スコアを算出するための式を表 2.7.2.3-8 に示す。注射後 2 日に採取された検体の IGF-I 値は、期待される IGF-I SD スコアの最大値をほぼ近似した値となり、注射後 4 日に採取された検体の IGF-I 値は、1 週間（投与間隔）の平均 IGF-I SD スコアを最も近似した値となる。1 週間内のいずれの日に採取された検体でも、1 週間の平均 IGF-I SD スコアの算出が可能である。IGF-I 測定のために、投与後最初の 24 時間以内に検体を採取することは推奨されない。

図 2.7.2.3-21　1 週間の平均 IGF-I SD スコアと IGF-I SD スコアの差



Notes: The dark blue line indicates the difference between IGF-I SDS and IGF-I_{avg} SDS as predicted by the formulas for IGF-I_{avg} by time after dose. Dotted lines indicate the time of maximum and minimum IGF-I SDS levels.
Abbreviations: IGF-I_{avg}: average IGF-I in a dosing interval.

表 2.7.2.3-8　投与後の時間区分別の推定 IGF-I_{avg} SD スコアの算出式

Time after dose	**Adjustment of measured IGF-I SDS to approximate average IGF-I SDS**
1 day after dose (25-48 hours)	IGF-I SDS -0.8
2 day after dose (49-72 hours)	IGF-I SDS -1.0
3 day after dose (73-96 hours)	IGF-I SDS -0.5
4 day after dose (97-120 hours)	IGF-I SDS + 0.1
5 day after dose (121-144 hours)	IGF-I SDS + 0.7
6 day after dose (145-168 hours)	IGF-I SDS + 1.1

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1　　免疫原性

免疫原性の詳細については、Integrated summary of immunogenicity（M 5.3.5.3）を参照のこと。

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] International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripatite Guideline. Guideline for Good Clinical Practise E6(R2), Step 4. 09 Nov 2016.
[7] World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. Oct 2013.
[8] 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.
[9] Tanner JM, Whitehouse RW. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51:170-9.
[10] Nicholls AR, Holt RI. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. Front Horm Res. 2016;47:101-14.
[11] Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(5):701-11.
[12] Bidlingmaier M, Friedrich N, Rebecca T, Emeny JS, Wolthers OD, Roswall J, et al. Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1712-21.
[13] Novo Nordisk A/S. Norditropin (somatropin [rDNA origin] for injection), EU Summary of Product Characteristics (SmPC). Apr 2018.
[14] 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.
[15] Juul RV, Rasmussen MH, Agersø H, Overgaard RV. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Weekly Somapacitan in Children and Adults: Supporting Dosing Rationales with a Model-Based Analysis of Three Phase I Trials. Clin Pharmacokinet. 2019;58(1):63-75.

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

2.7.3 臨床的有効性

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
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 背景 9
2.7.3.1.2 小児 GHD におけるソマプシタンの臨床的有効性を評価した試験の概要 10
2.7.3.1.3 試験デザイン及び方法 11
2.7.3.1.3.1 各試験の有効性に関する目的 11
2.7.3.1.3.1.1 4263 試験（第 3 相検証的試験） 12
2.7.3.1.3.1.2 4172 試験（第 2 相用量設定補足的試験） 12
2.7.3.1.3.2 試験デザイン 12
2.7.3.1.3.2.1 4263 試験（第 3 相検証的試験） 12
2.7.3.1.3.2.2 4172 試験（第 2 相用量設定補足的試験） 13
2.7.3.1.3.3 対照薬の選択 14
2.7.3.1.3.4 無作為割り付け及び盲検化 15
2.7.3.1.3.4.1 4263 試験 15
2.7.3.1.3.4.2 4172 試験 15
2.7.3.1.3.5 試験対象集団 16
2.7.3.1.3.5.1 組み入れ基準 16
2.7.3.1.3.5.1.1 選択基準 16
2.7.3.1.3.5.1.2 除外基準 17
2.7.3.1.3.5.2 治験薬の早期投与中止 17
2.7.3.1.3.6 投与方法及び投与計画 18
2.7.3.1.3.7 投与期間 18
2.7.3.1.3.8 有効性に関するエンドポイント 18
2.7.3.1.4 データの提示及び統計手法 19
2.7.3.1.4.1 臨床試験における統計手法 19
2.7.3.1.4.1.1 統計解析に関する一般的考察 19
2.7.3.1.4.1.2 解析対象集団の定義 19
2.7.3.1.4.1.3 4263 試験（第 3 相検証的試験） 20
2.7.3.1.4.1.3.1 プライマリーエンドポイント 20
2.7.3.1.4.1.3.2 補足的セカンダリーエンドポイント 22
2.7.3.1.4.1.3.3 探索的エンドポイント 23
2.7.3.1.4.1.3.4 104 週間の有効性の評価方法 23
2.7.3.1.4.1.4 4172 試験（補足的試験） 24

2.7.3.1.4.2　本臨床概要における統計手法.....24
2.7.3.1.4.2.1　部分集団での有効性の評価.....24
2.7.3.1.4.2.1.1　4263 試験（検証的試験）における日本人集団に対する一貫性の評価.....25
2.7.3.1.4.2.1.2　4172 試験における日本人集団に対する一貫性の評価.....25
2.7.3.2　個々の試験結果の要約.....26
2.7.3.2.1　概要.....26
2.7.3.2.2　4263 試験（検証的試験：52 週間の主要期間及び 104 週までの安全性延長期間）.....26
2.7.3.2.2.1　目的及び試験デザイン.....26
2.7.3.2.2.2　試験対象集団.....26
2.7.3.2.2.3　有効性の結果.....26
2.7.3.2.2.3.1　成長に関するパラメータ.....26
2.7.3.2.2.3.2　薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア）.....27
2.7.3.2.2.3.3　PRO 調査票.....28
2.7.3.2.3　4172 試験（補足的第 2 相試験）.....29
2.7.3.2.3.1　目的及び試験デザイン.....29
2.7.3.2.3.2　試験対象集団.....29
2.7.3.2.3.3　有効性の結果.....29
2.7.3.2.3.3.1　成長に関するパラメータ.....29
2.7.3.2.3.3.1.1　コホート I.....29
2.7.3.2.3.3.1.2　コホート II 及び III.....31
2.7.3.2.3.3.2　薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア）.....31
2.7.3.2.3.3.2.1　コホート I.....31
2.7.3.2.3.3.2.2　コホート II 及び III.....31
2.7.3.2.3.3.3　PRO 調査票.....31
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....33
2.7.3.3.1　試験対象集団.....33
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳.....33
2.7.3.3.1.1.1　4263 試験（検証的試験）.....33
2.7.3.3.1.1.2　4172 試験（補足的試験）.....34
2.7.3.3.1.1.2.1　コホート I（最初のコホート）.....35
2.7.3.3.1.1.2.2　コホート II 及び III.....35
2.7.3.3.1.2　ベースラインの被験者背景及び疾患の特性.....36
2.7.3.3.1.2.1　4263 試験（検証的試験）.....36
2.7.3.3.1.2.2　4172 試験（補足的試験）.....38
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討.....39
2.7.3.3.2.1　成長に関するパラメータ.....39
2.7.3.3.2.1.1　4263 試験（検証的試験）.....39
2.7.3.3.2.1.1.1　52 週の成長速度（治療方針ストラテジーestimand、in-trial 観察期間）.....39

2.7.3.3.2.1.1.2　52 週の成長速度（仮想ストラテジーestimand、on-treatment 観察期間）.....40
2.7.3.3.2.1.1.3　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 52 週までの変化量（in-trial 観察期間）.....41
2.7.3.3.2.1.1.4　成長に関するエンドポイントに関する日本人集団と全集団との一貫性の評価.....42
2.7.3.3.2.1.2　4172 試験（補足的試験）.....43
2.7.3.3.2.1.2.1　コホート I.....43
2.7.3.3.2.1.2.2　コホート II 及び III.....44
2.7.3.3.2.2　薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア）.....45
2.7.3.3.2.2.1　4263 試験（検証的試験）.....45
2.7.3.3.2.2.1.1　日本人集団と全集団の一貫性.....46
2.7.3.3.2.2.2　4172 試験（補足的試験）.....47
2.7.3.3.2.2.2.1　コホート I.....47
2.7.3.3.2.2.2.2　コホート II 及び III.....47
2.7.3.3.2.3　PRO 調査票.....47
2.7.3.3.2.3.1　4263 試験（検証的試験）.....47
2.7.3.3.2.3.1.1　TRIM-CGHD-O.....48
2.7.3.3.2.3.1.2　TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P.....48
2.7.3.3.2.3.1.3　G-DAT.....49
2.7.3.3.2.3.2　4172 試験（補足的試験）.....49
2.7.3.3.2.3.2.1　コホート I.....49
2.7.3.3.2.3.2.2　コホート II 及び III.....50
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較.....50
2.7.3.3.3.1　年齢.....50
2.7.3.3.3.2　性別.....51
2.7.3.3.3.3　hGH 製剤による治療歴のない患者と治療歴のある患者の比較.....51
2.7.3.3.4　治療遵守率.....51
2.7.3.3.5　全試験を通じた有効性の評価.....52
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....53
2.7.3.4.1　第 1 相試験（4042 試験）の結果〔第 2 相試験（4172 試験）の用量設定の根拠〕.....53
2.7.3.4.2　第 2 相試験（4172 試験）の結果（第 3 相試験で 0.16 mg/kg/週を選択した根拠）.....53
2.7.3.4.3　第 3 相試験（4263 試験）の結果.....54
2.7.3.4.4　日本人小児 GHD 患者における用量.....54
2.7.3.4.5　ソマプシタンの推奨臨床用量及び用法.....55
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性.....56
2.7.3.5.1　長期的に投与したときの有効性の結果.....56
2.7.3.5.1.1　4172 試験における 208 週まで投与したときの有効性の結果.....56
2.7.3.5.1.2　4263 試験における 104 週まで投与したときの有効性の結果.....57
2.7.3.5.2　4263 試験の 52 週の成長速度の長期的な成長への外挿.....61

2.7.3.5.3　抗体の産生 61
参考文献 62

2.7.3.6 付録
2.7.3.6.1 解析帳票
2.7.3.6.2 解析帳票（日本人集団の結果を含む）

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1　アルブミンと結合したソマプシタン 9
図 2.7.3.1-2　小児集団を対象とした進行中及び完了したソマプシタンの試験の概要 10
図 2.7.3.1-3　試験デザイン（4263 試験） 13
図 2.7.3.1-4　試験デザイン（4172 試験） 14
図 2.7.3.3-1　被験者の内訳（4263 試験） 33
図 2.7.3.3-2　試験対象集団及び被験者の内訳の概要（4172 試験） 35
図 2.7.3.3-3　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） 40
図 2.7.3.3-4　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（仮想ストラテジーestimand、on-treatment 観察期間、FAS） 41
図 2.7.3.3-5　来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、FAS） 46
図 2.7.3.3-6　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） 49
図 2.7.3.5-1　104 週までの来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（in-trial 観察期間、FAS）（4263 試験） 58
図 2.7.3.5-2　104 週までの来院ごとの身長 SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、FAS）（4263 試験） 58
図 2.7.3.5-3　104 週までの来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、FAS）（4263 試験） 59

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1　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 11
表 2.7.3.1-2　小児 GHD 患者を対象とした 4172 試験及び 4263 試験における主な選択基準 16
表 2.7.3.1-3　小児 GHD 患者を対象とした 4172 試験及び 4263 試験における主な除外基準 17
表 2.7.3.1-4　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 19
表 2.7.3.1-5　本臨床概要に記載される 4263 試験及び 4172 試験の追加の評価項目 19
表 2.7.3.1-6　部分集団カテゴリー（4263 試験） 24
表 2.7.3.2-1　52 週における成長に関するパラメータの推定値の要約（4263 試験） 27
表 2.7.3.2-2　26 週の成長速度（cm/年）（主要解析）（FAS）（4172 試験） 30

表 2.7.3.2-3　26 週及び 52 週の成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアの推定値（4172 試験）.....30
表 2.7.3.3-1　被験者背景の要約（FAS、4263 試験）.....37
表 2.7.3.3-2　ベースラインの特性及び有効性に関するエンドポイントの平均（標準偏差）（4263 試験）.....38
表 2.7.3.3-3　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）.....41
表 2.7.3.3-4　26 週、52 週、104 週及び 156 週の成長速度の観測値及び推定値（4172 試験）.....43
表 2.7.3.3-5　年齢別の 52 週の成長速度（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）（4263 試験）.....51
表 2.7.3.3-6　男女別の 52 週の成長速度（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）（4263 試験）.....51
表 2.7.3.3-7　52 週の有効性に関するエンドポイントの推定値の 4263 試験及び 4172 試験の比較（in-trial 観察期間）.....52
表 2.7.3.4-1　観察研究において小児 GHD 患者で使用されている 1 日 1 回投与の hGH 製剤の用量.....54
表 2.7.3.5-1　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）.....56
表 2.7.3.5-2　成長に関するパラメータ及び IGF-I SD スコアの要約（4263 試験、104 週）.....60

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
ANCOVA	:	analysis of covariance （共分散分析）
BMI	:	body mass index〔体容量指数：体重(kg)／身長$(m)^2$〕
CI	:	confidence interval（信頼区間）
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）
G-DAT	:	growth hormone device assessment tool
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）
GH-PPQ	:	growth hormone – patient preference questionnaire
GLP-1	:	glucagon like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
HV	:	height velocity（成長速度）
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）
LAR	:	legally authorized representative（法定代理人）
MAR	:	missing at random
MD	:	multiple-dose（反復投与）
MMRM	:	mixed model for repeated measurements（繰り返し測定に対する混合モデル）
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
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）
SEM	:	standard error of the mean（標準誤差）
SGA	:	small for gestational age
TB-CGHD-O	:	Treatment burden measure – child-growth hormone deficiency – observer
TB-CGHD-P	:	Treatment burden measure – child-growth hormone deficiency – parent/guardian
TRIM-CGHD-O	:	Treatment related impact measure – child-growth hormone deficiency – observer

本臨床概要では、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：
本臨床概要では、個々の臨床試験（NN8640-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN8640-4263」の場合「4263 試験」と表記する）。

製剤の表記：
本臨床概要では、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。

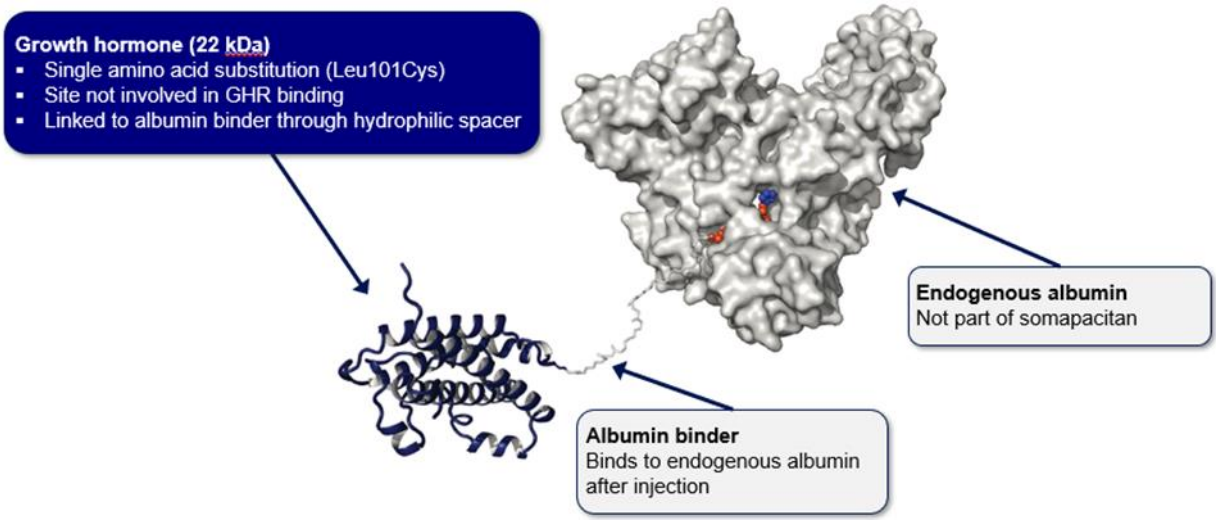
2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　　背景

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 回投与のヒト成長ホルモン（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ヒト成長ホルモン（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）を含むアミノ酸骨格とアルブミン結合部位からなる（図 2.7.3.1-1）。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]。

図 2.7.3.1-1　　アルブミンと結合したソマプシタン



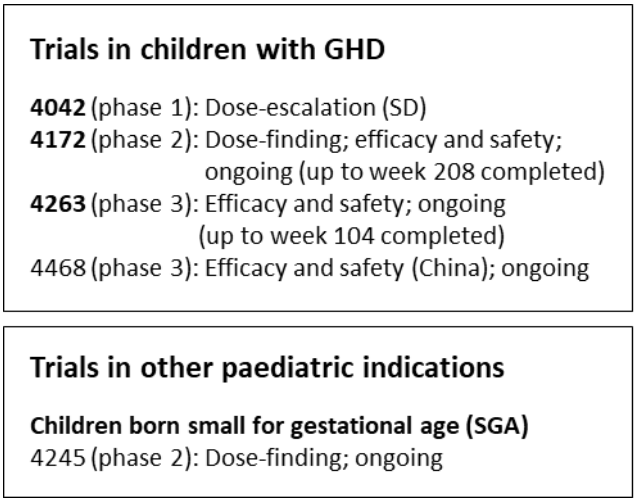
ソマプシタンの薬理作用は hGH と同様である。GH は、小児の正常な長軸成長に必要不可欠であり、成長板に対する GH を介する直接作用及び肝臓でのインスリン様成長因子-I（IGF-I）分泌促進によ

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]。

2.7.3.1.2　小児 GHD におけるソマプシタンの臨床的有効性を評価した試験の概要

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 Norditropin FlexPro（以降、ノルディトロピンと表記する）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、ソマプシタンの臨床開発プログラムで実対照薬として用いられた（2.7.3.1.3.3）。

図 2.7.3.1-2　小児集団を対象とした進行中及び完了したソマプシタンの試験の概要



小児集団を対象としたソマプシタンの試験の概要を図 2.7.3.1-2 に示す。本承認申請に関係する試験の試験 ID を太字で示す。

この有効性の臨床概要には、4263 試験及び 4172 試験で得られた成績を提示し、忍容性の確認を目的とした単回投与試験である 4042 試験は含めない。

4263 試験は、小児 GHD 患者を対象としたソマプシタンの有効性を評価する第 3 相検証的試験であり、第 2 相試験である 4172 試験の結果により補足される。4172 試験では、ソマプシタンを 4 年間（208 週間）投与したときの有効性の結果が得られている。2 つの試験のさらなる詳細を表 2.7.3.1-1 に示す。

なお、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。

- 統計手法に関する情報：2.7.3.1.4.1.3.4
- 被験者の内訳：2.7.3.3.1.1.1
- 有効性の成績：2.7.3.2.2.3.1、2.7.3.2.2.3.2 及び 2.7.3.5.1.2

表 2.7.3.1-1　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 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 [b] 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 [c]	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[d] 1 例（組み入れ時点で年齢 2.5 歳未満） コホート III[d] 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 [e] 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：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

[c]: 最大の解析対象集団（57 例）に基づく。

[d]: 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。

[e]: 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

2.7.3.1.3　試験デザイン及び方法

2.7.3.1.3.1 各試験の有効性に関する目的

本項には、4263 試験及び 4172 試験の主要目的及び副次的目的を示す。

2.7.3.1.3.1.1 4263 試験（第 3 相検証的試験）

4263 試験の主要目的は以下のとおりである。

- 小児 GHD 患者を対象として投与後 52 週の長軸成長に対する週 1 回投与のソマプシタンの有効性を 1 日 1 回投与のノルディトロピンと比較して検証する。

4263 試験の副次的目的は以下のとおりである。

- 小児 GHD 患者を対象としてソマプシタンの安全性をノルディトロピンと比較する（安全性の目的については、Module 2.7.4 に提示）。

2.7.3.1.3.1.2 4172 試験（第 2 相用量設定補足的試験）

4172 試験（コホート I）の主要目的は以下のとおりである。

- 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、投与後 26 週における複数用量の週 1 回投与のソマプシタンの有効性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン）と比較して評価する。

4172 試験（コホート II 及び III）の主要目的は以下のとおりである。

- 小児 GHD 患者を対象として、13 週間以上、最大 208 週間までの投与期間における週 1 回投与のソマプシタンの安全性を評価する。

4172 試験（コホート I）の副次的目的は以下のとおりである。

- 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、26 週間投与における複数用量の週 1 回投与のソマプシタンの安全性を評価する。
- 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、最大 364 週間投与における複数用量の週 1 回投与のソマプシタンの有効性及び安全性をノルディトロピンと比較して評価する。
- 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、患者報告アウトカム（PRO）調査票を用いて、幸福感、心理社会的機能、治療満足度及び好みに対するソマプシタンの影響をノルディトロピンと比較検討する。
- 試験期間を通じてソマプシタン及びノルディトロピンの薬物動態をモニタリングする。

コホート II 及び III では、副次的目的を設定しなかった。

2.7.3.1.3.2 試験デザイン

2.7.3.1.3.2.1 4263 試験（第 3 相検証的試験）

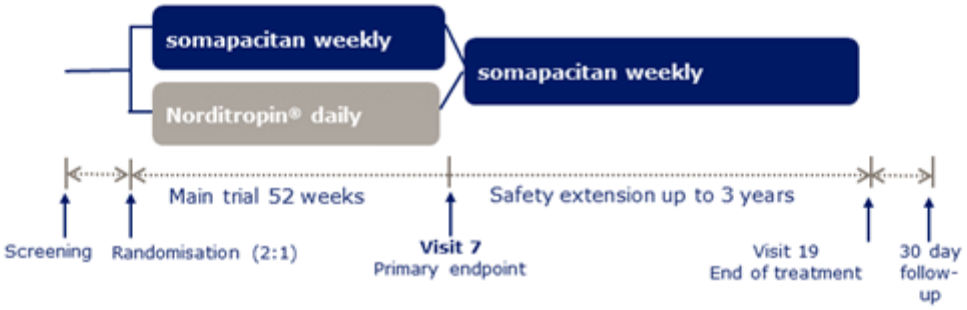
4263 試験は、無作為割り付け、非盲検 2 群（ソマプシタン及びノルディトロピン）試験であり、小児 GHD 患者を対象として週 1 回投与のソマプシタンの 52 週後における効果及び安全性を 1 日 1 回投与のノルディトロピンと比較検討するよう計画された。これに続き、週 1 回投与のソマプシタンの安全性を評価するために、3 年間の 1 群の安全性延長期間を設定した。有効性に関する本試験の目的は、

投与後 52 週のノルディトロピンに対するソマプシタンの非劣性を検証することであった（2.7.3.1.4.1.3.1 に詳細を示す）。

試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。当該試験は、以下の期間からなる。

- 2 週間のスクリーニング期間
- 52 週間の無作為割り付け、非盲検 2 群の主要期間（完了）
- 156 週間（3 年間）の非盲検の安全性延長期間（進行中）
- （少なくとも）30 日間の事後調査期間

図 2.7.3.1-3　　試験デザイン（4263 試験）



Notes: Fixed doses of somapacitan (0.16mg/kg/week) and Norditropin (0.034mg/kg/day) were used throughout the first 52 weeks according to the randomisation scheme (2:1). From week 52 and the rest of the trial, all subjects are allocated to or are treated with somapacitan (0.16mg/kg/week)

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 週以降の 3 年間の安全性延長期間では、すべての被験者はソマプシタン（0.16 mg/kg/週）を投与した。ソマプシタンの用量選択の詳細は、2.7.3.4 に示す。

試験デザインの詳細は、治験総括報告書に示す〔4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 9.1〕。

2.7.3.1.3.2.2 4172 試験（第 2 相用量設定補足的試験）

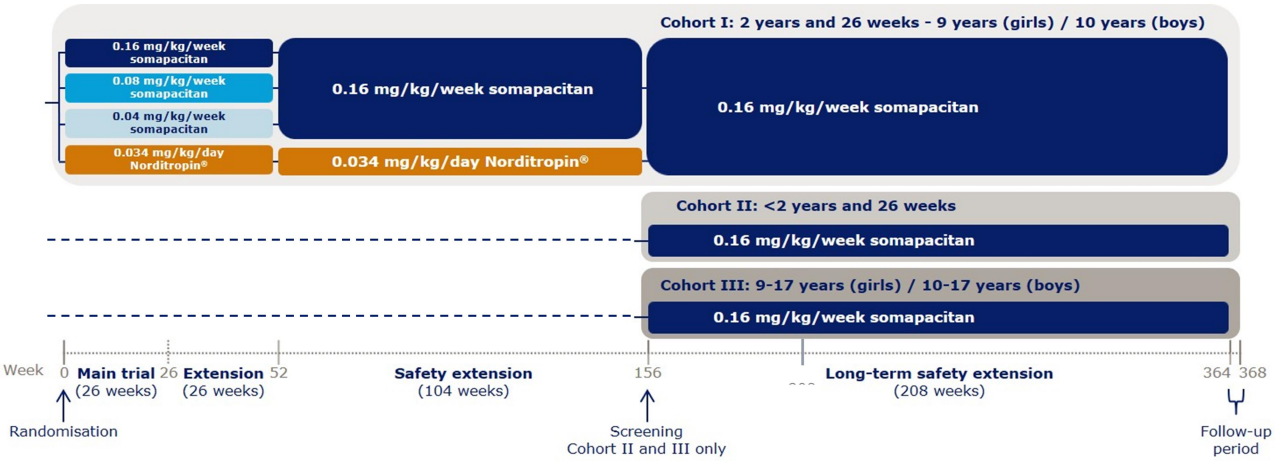
4172 試験は、無作為割り付け、国際共同、実薬対照（非盲検）、用量設定（用量間の比較は二重盲検）、並行群間比較試験であり、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、週 1 回投与のソマプシタンの有効性及び安全性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（ノルディトロピン）と比較するよう計画された。試験デザインを図 2.7.3.1-4 に示し、盲検化の詳細を 2.7.3.1.3.4.2 に示す。

被験者は、26 週の主要期間及び 26 週の延長期間の週 1 回投与のソマプシタン（0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週）あるいは 1 日 1 回投与のノルディトロピン（0.034 mg/kg/日）に、1：1：1：1 の比率で無作為に割り付けられた。主要期間及び延長期間完了後、被験者は、104 週間の非盲検の安全性延長期間、それに続く 208 週間の長期安全性延長期間で試験を継続することとしていた。試験デザイン（図 2.7.3.1-4）に示すとおり、最初にソマプシタンに割り付けられたすべての被験者は、52 週以降、

0.16 mg/kg/週のソマプシタンを投与し、ノルディトロピンに割り付けられた被験者は、156 週時に 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に切り替えた。

長期安全性延長期間では、2 つの患者コホート〔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。コホート II 及びコホート III は、すべての小児の年齢グループにおける安全性及び有効性を評価することという米国食品医薬品局（FDA）からの助言に基づいて追加した。試験デザインの詳細は、治験総括報告書に示す〔4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）Section 9.1、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 9.1 及び 4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 9.1〕。

図 2.7.3.1-4　　試験デザイン（4172 試験）



2.7.3.1.3.3 対照薬の選択

ノルディトロピンは、ノボ ノルディスク社が商標登録している、1 日 1 回投与の hGH〔ソマトロピン（遺伝子組換え）〕製剤である。ノルディトロピンは、小児 GHD の治療に用いる製剤として、現在世界中で承認されている。さらに、いくつかの地域及び国では、ターナー症候群における低身長、SGA 性低身長症、ヌーナン症候群における低身長、慢性腎不全、AGHD、プラダーウィリー症候群及び特発性低身長症の治療に用いる製剤として承認されている。これらの適応症におけるノルディトロピンの承認用量は、適応症間で異なり、地域や国間でも異なる。ノルディトロピンは、これらの適応症において安全かつ効果の高い治療を提供しており、ソマプシタンの臨床開発プログラムの多くの試験において、対照薬として用いられている。

2000 年に「Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society」[6]が発行され、当該コンセンサスガイドラインでは、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。当該コンセンサスガイドラインは、日本小児内分泌学会、the Councils and Drug and Therapeutics Committees of the European Society for Pediatric Endocrinology、the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society、the Councils of the Australasian Pediatric Endocrinology Group 及び the Sociedad Latino-americana de Endocrinologia Pediatrica といった国際学会から承認されている。

欧州及び米国での小児 GHD におけるノルディトロピンの承認用量はそれぞれ 0.025～0.035 mg/kg/日及び 0.024～0.034 mg/kg/日である。日本での小児 GHD におけるノルディトロピンの承認用量は 0.175 mg/kg/週（0.025～0.029 mg/kg/日）であり、これは欧州及び米国での承認用量範囲の下限の用量に相当する。「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」[7]には、「国内での承認用法・用量とは異なるものの、国際的な教科書、診療ガイドライン等で既に用法・用量が確立しており、国内の医療現場においても国際的な用法・用量が広く受け入れられている場合には、治験における用法・用量を国際的な用法・用量に合わせることが可能な場合もあると考えられる」と記載されている。

これらを考慮し、第 3 相国際共同検証的試験である 4263 試験の主要期間及び第 2 相補足的国際共同試験である 4172 試験で、実対照薬であるノルディトロピンの用量として 0.034 mg/kg/日を用いた。本用量は、コンセンサスガイドラインで受け入れられている用量の範囲内であり、欧州及び米国での承認用量範囲の上限の用量のノルディトロピンに対するソマプシタンの非劣性（2.7.3.1.4.1 に詳細を示す）を検討することとした。

ノルディトロピン用量に関する詳細は 2.7.3.4 に示す。

2.7.3.1.3.4 無作為割り付け及び盲検化

2.7.3.1.3.4.1 4263 試験

4263 試験では、ソマプシタン（3 例中 2 例）又はノルディトロピン（3 例中 1 例）のいずれかの投与を行う群に、比率 2：1 で被験者を無作為に割り付けた。主要期間（52 週間）完了後、ノルディトロピン投与に割り付けられた被験者は、ソマプシタン投与に再度割り当てられた。無作為割り付けにあたり、地域（日本／その他の国）、年齢（無作為割り付け時に 6 歳未満／6 歳以上）、性別（男児／女児）及び GH 頂値（7.0 ng/mL 未満／7.0 ng/mL 以上）で層別化し、これらの因子が両群で均等に分布するようにした。

本試験は非盲検試験として実施したが、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）。プライマリーエンドポイントを評価（来院 7）するためのデータベースロックまで、すべてのデータの解釈に関与するノボ ノルディスク社のスタッフの盲検性は維持された。

2.7.3.1.3.4.2 4172 試験

4172 試験では、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行う群に、1：1：1：1 の比率で被験者を無作為に割り付けた。

無作為割り付けは地域によって層別した（日本／その他の国）。さらに、その他の国／地域内の年齢（6 歳未満／6 歳以上）及び性別で層別し、2 つの因子のプライマリーエンドポイントに対するバイアスを最小限となるようにした。

主要期間（26 週間）では、異なる用量のソマプシタンの週 1 回投与は二重盲検とし、実対照薬群であるノルディトロピンの 1 日 1 回投与は非盲検であった。主要期間のデータベースロック（2018 年 4 月 13 日）後、ノボ ノルディスク社に対する盲検は解除されたが、被験者及び試験実施医療機関のスタ

ッフに対する割り付けられたソマプシタンの用量に関する盲検は延長期間完了（52 週）まで維持された。1 用量のみのソマプシタン（0.16 mg/kg/週）を用いた残りの試験期間では盲検は解除された。

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）。

すでに本試験に組み入れられた被験者（コホート I）の年齢範囲外の小児におけるソマプシタンの安全性、忍容性及び有効性を評価するために、コホート I における 156 週時（長期安全性延長期間）に、2 つの患者コホートを追加した。したがって、現時点において、コホート II（年齢 2.5 歳未満）及びコホート III〔年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）、17 歳以下〕では、少なくとも 13 週間、非盲検の 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けるように被験者を組み入れている。

2.7.3.1.3.5 試験対象集団

2.7.3.1.3.5.1 組み入れ基準

2.7.3.1.3.5.1.1 選択基準

4263 試験及び 4172 試験における主な選択基準を表 2.7.3.1-2 に示す。各試験におけるすべての選択基準については、各試験の治験総括報告書に示す〔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）〕。

表 2.7.3.1-2　小児 GHD 患者を対象とした 4172 試験及び 4263 試験における主な選択基準

主な選択基準（4263試験、第 3 相検証的試験）

- 二次性徴発来前の小児
  - 男児
    - スクリーニング時点で年齢2歳26週以上、11.0歳未満
    - 精巣容量4 mL未満[8]
  - 女児
    - スクリーニング時点で年齢2歳26週以上、10.0歳未満
    - Tanner stage 1[8]（乳腺発育なし、乳頭のみ突出）
- 無作為割り付け前の12ヵ月以内に、2種類の異なるGH分泌刺激試験でGH頂値が10.0 ng/mL以下であり、GHDと確定診断されている（WHO International Somatropin 98/574標準品による）。
  日本のみ：スクリーニングの前12ヵ月以内に、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、その他の場合には2種類の異なるGH分泌刺激試験（リコンビナントGHを標準品として用いる測定）でのGH頂値が6 ng/mL以下であり、GHDと確定診断されている。
- スクリーニング時の身長が同性、同年齢（暦年齢）の平均身長の-2.0 SD未満
  [米国疾病予防管理センター（CDC）の基準[9]による]
- スクリーニング前6～18ヵ月間から算出するスクリーニング時の年間成長速度が同性、同年齢（暦年齢）の25パーセンタイル未満（Standard of Prader[10]による）
- スクリーニング時のIGF-I SDスコアが-1.0未満（該当する年齢及び性別の標準範囲に基づく）（中央測定による）
- GH あるいは IGF-I による治療歴がない

主な選択基準（4172 試験、第 2 相用量設定補足的試験）

- 二次性徴発来前の小児
  - 男児：スクリーニング時点で Tanner stage 1[8]（陰毛なし、精巣容量 4 mL 未満）、年齢 2 歳 26 週以上、10.0 歳以下
  - 女児：スクリーニング時点で Tanner stage 1[8]（乳腺発育なし、乳頭のみ突出、陰毛なし）、年齢 2 歳 26 週以上、9.0 歳以下

- スクリーニングの前12ヵ月以内に、2種類の異なるGH分泌刺激試験でのGH頂値が7.0 ng/mL以下であり、GHDと確定診断されている。3つ以上の下垂体ホルモンの欠乏がある被験者については、1つのGH分泌刺激試験でよい。
  日本のみ：スクリーニングの前12ヵ月以内に、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、その他の場合には2種類の異なるGH分泌刺激試験（リコンビナントGHを標準品として用いる測定）でのGH頂値が6 ng/mL以下であり、GHDと確定診断されている。
- GHあるいはIGF-Iによる治療歴がない
- スクリーニング時の身長が同性、同年齢（暦年齢）の平均身長の-2.0 SD未満
  [米国疾病予防管理センター（CDC）[9]の2～20歳の男児及び女児の身長発育パーセンタイル曲線及び体重発育パーセンタイル曲線に基づく]
- スクリーニング前6～18ヵ月間から算出するスクリーニング時の年間成長速度が同性、同年齢（暦年齢）の25パーセンタイル未満、又は-0.7 SDスコア未満（Standard of Prader[10]に基づく）

2.7.3.1.3.5.1.2 除外基準

4263試験及び4172試験における主な除外基準を表 2.7.3.1-3に示す。各試験におけるすべての除外基準については、各試験の治験総括報告書に示す〔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）〕。

表 2.7.3.1-3　小児GHD患者を対象とした4172試験及び4263試験における主な除外基準

主な除外基準（4263試験、第3相検証的試験）
• 成長に影響を与える又は立位での測定により成長を評価する際に影響を及ぼす可能性がある、臨床的に問題となる異常を有する被験者 • スクリーニング前3ヵ月のうちの連続2週間以上の期間、全身性コルチコステロイドの投与が必要であった炎症性疾患を併発している被験者 • スクリーニング前12ヵ月のうちの連続4週間以上の期間、吸入ブデソニド換算で400 μg/日超の吸入グルココルチコイドの投与が必要であった被験者 • 注意欠陥多動性障害と診断されている被験者 • 成長に影響を及ぼす可能性があるその他の治療薬（注意欠陥多動性障害の治療のためのメチルフェニデート等）を併用している被験者 • 頭蓋内腫瘍をはじめとする悪性腫瘍の既往／併発がある被験者
主な除外基準（4172試験、第2相用量設定補足的試験）
• 成長に影響を与える又は立位／臥位での測定により成長を評価する際に影響を及ぼす可能性がある、臨床的に問題となる異常を有する被験者 • ターナー症候群、ラロン症候群、ヌーナン症候群又はGH受容体欠損等、染色体異数性及び重大な遺伝子変異により低身長を伴う医学的な「症候群」 • ラッセル・シルバー症候群、骨異形成症等、骨格異常の原因となる先天性異常 • 脊柱側彎症、脊椎後弯症、二分脊椎症等、重大な脊椎異常 • SGA性低身長症（出生時の体重及び／又は身長が在胎週数相当の標準値の-2 SD未満） • 成長に影響を及ぼす可能性があるその他の治療薬（注意欠陥多動性障害の治療のためのメチルフェニデート等）を併用している被験者（コホートII及びIIIのGH治療実施中の被験者は除く） • 悪性腫瘍あるいは頭蓋内腫瘍の既往／併発がある被験者

2.7.3.1.3.5.2 治験薬の早期投与中止

4263試験及び4172試験いずれの試験においても、被験者の自由意思により、あるいは治験責任医師が、安全性の懸念（許容できない有害事象等）がある、又は被験者が試験の手順を遵守していないと判断した場合には、治験薬の投与中止を可とした。検証的試験である4263試験では、4つの治験薬の早期投与中止基準（妊娠した場合、妊娠を希望した場合、既承認又は未承認の治験薬を使用する別の

治験に同時に参加した場合及び腫瘍が認められる場合）を設定した。補足的試験である 4172 試験の治験薬の早期投与中止基準は、治験総括報告書に示す〔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）〕。

2.7.3.1.3.6 投与方法及び投与計画

4263 試験及び 4172 試験では、被験者の体重当たりの用量を用いた（2.7.3.1.3）。ソマプシタン及びノルディトロピンの投与量は、被験者の実際の体重に基づいて、治験責任医師の判断により、継続的に調整された。

いずれの試験においても、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合、治験責任医師の判断により、現在の用量から 25%ずつの減量が可能であった。有害事象が持続する場合、被験者の治療を中止することを可としていた。有害事象が消失した場合には、治験責任医師の判断により元の用量に戻すことが可能であった。

4263 試験では、IGF-I SD スコアが 2 回の来院で連続して+2.5 を超える場合、ノボ ノルディスク社から治験責任医師に通知され、その後、現在の用量から 25%減量することとしていた。各群 1 例の被験者が、IGF-I SD スコアの基準により用量を減量したが、いずれの被験者においてもこれに関連する安全性の懸念はみられなかった（Module 2.7.4）。

2.7.3.1.3.7 投与期間

4263 試験の主要治療期間は 52 週間であり、この期間では 0.16 mg/kg/週のソマプシタン及び 0.034 mg/kg/日のノルディトロピンが投与された。すべての被験者が 0.16 mg/kg/週のソマプシタンを投与する群に割り当てられる 3 年間の安全性延長期間は進行中である。

4172 試験では、図 2.7.3.1-4 に示すとおり、被験者は、ベースラインから 52 週までに、ノルディトロピン（0.034 mg/kg/日）もしくは 3 用量のソマプシタン（0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週）のいずれかの投与を受けるよう無作為割り付けされた。52 週以降の残りの試験期間では、最初にソマプシタンに割り付けられたすべての被験者は、0.16 mg/kg/週のソマプシタンを投与する群に割り当てられた。ノルディトロピンに割り付けられた被験者は、156 週時に 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に切り替え、残りの試験期間ではこの治療を継続することとした。本試験の試験期間は長いため、ソマプシタンの長期有効性（及び安全性）パラメータの評価が可能である。

2.7.3.1.3.8 有効性に関するエンドポイント

4263 試験及び 4172 試験で評価するよう規定されたすべての有効性に関するエンドポイントの概要を表 2.7.3.1-4 に示す。被験者及び親権者／法定代理人の GH 治療及び疾患に対する負担ならびに医療機器に関する評価を検討するために、質問票（PRO 調査票）を使用した。PRO 調査票を用いた評価は有効性に関するエンドポイントとして規定していなかったが、追加の評価項目として本項に含めた（表 2.7.3.1-5）。

表 2.7.3.1-4　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

表 2.7.3.1-5　本臨床概要に記載される 4263 試験及び 4172 試験の追加の評価項目

Endpoints	**Trial 4263 (confirmatory)[b]**	**Trial 4172 (Supportive)**
Patient-reported outcomes (PRO)[a]	Treatment Burden Measure-Child GHD- Observer (TB-CGHD-O) Treatment Burden Measure-Child GHD-Parent/Guardian (TB-CGHD-P) Change in Treatment Related Impact measure-Child-Growth Hormone Deficiency-Observer (TRIM-CGHD-O) Growth Hormone Device Assessment Tool (G-DAT)	Treatment Burden Measure-Child GHD- Observer (TB-CGHD-O) Treatment Burden Measure-Child GHD-Parent/Guardian (TB-CGHD-P) Change in Treatment Related Impact measure-Child-Growth Hormone Deficiency-Observer (TRIM-CGHD-O) Patient-Preference-Questionnaires (PPQ)

a The PROs were not used in cohorts II and III of trial 4172.
b A PPQ will also be filled out by the parents/caregivers in trial 4263 at week 56, however, this will not be described in this efficacy summary

2.7.3.1.4　データの提示及び統計手法

2.7.3.1.4.1 臨床試験における統計手法

2.7.3.1.4.1.1 統計解析に関する一般的考察

ノボ ノルディスク社が統計解析の責任を有する。統計解析は ICH E9[11]に従って実施した。統計解析の詳細については、Module 5 の個々の治験総括報告書に示す〔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）〕。

2.7.3.1.4.1.2 解析対象集団の定義

解析対象集団を ICH E9[11] に従って事前に定義した。

4263 試験（検証的試験）では、ICH E9[11] に従い、盲検解除前に以下の解析対象集団を治験実施計画書に定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者。被験者は「無作為割り付けされた通り」に解析された。
- Per protocol（PP）解析対象集団：FAS に含まれる被験者のうち、選択／除外基準に違反せず、無作為割り付けされた治療を 47 週間以上（ソマプシタン群）又は 329 日以上（ノルディトロピン

群）（主要期間の予定投与期間の 90%に相当）受けた被験者。被験者は「治療された通り」に解析された。

- 安全性解析対象集団（SAS）：無作為割り付けされ、無作為割り付けされた治療を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。被験者は「治療された通り」に解析された。

以下の 2 つの観察期間を用いた。

- On-treatment 観察期間：治験薬の初回投与から治験における最後のコンタクト、来院 7 又は最終投与から 14 日後のうち最も早い日までの期間
- In-trial 観察期間：治験薬の初回投与から来院 7 又は治験における最後のコンタクトのうちいずれか早い方の日までの期間

治験実施計画書では、補助的治療を伴わない in-trial 観察期間も定義したが、本観察期間は使用しなかった。なお、主要 estimand〔欧州医薬品庁（EMA）〕の評価に用いるデータ（無作為割り付けされた治療の中止まで）は治験実施計画書に事前規定された通りであり、統計解析モデルの記載とともに記述した（2.7.3.1.4.1.3.1）。

4172 試験のコホート I では、ICH E9[11] に従い、盲検解除前に FAS、SAS 及び PP 解析対象集団を定義した。ただし、FAS 及び PP 解析対象集団の定義は、試験によってわずかに異なっていた。4172 試験では、FAS の定義に「割り付けられた治療を少なくとも 1 回受けた被験者」という条件を追加し、被験者は「無作為割り付けされた通り」ではなく「治療された通り」に解析された。PP 解析対象集団は、FAS の被験者のうち、選択基準及び除外基準に違反せず、主要期間中に無作為割り付けされた治療を少なくとも 22 週間（ソマプシタン群）又は 154 日間（ノルディトロピン群）受けた被験者と定義した。

4172 試験のコホート II 及び III では、0.16 mg/kg/週のソマプシタンの治療を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を解析に含めた。

2 つの試験いずれにおいても、有効性に関するエンドポイントの評価には FAS を用いた。4263 試験では、FAS から除外された被験者はいなかったが、4172 試験ではコホート I の 2 例（ソマプシタン 0.04 mg/kg/週群）が選択基準又は除外基準に違反しているにもかかわらず誤って無作為割りつけられたことから 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。

PP 解析対象集団は有効性に関する補足的な解析、感度分析に用い、SAS は安全性に関するエンドポイントの解析のみに用いた。

2.7.3.1.4.1.3 4263 試験（第 3 相検証的試験）

2.7.3.1.4.1.3.1 プライマリーエンドポイント

4263 試験のプライマリーエンドポイントは、52 週の年間成長速度（cm/年）であった。

成長速度は、ベースライン及び 52 週の来院（ランドマーク来院）時に測定した身長を用いて、「（52 週の来院時の身長 - ベースラインの身長）/（ベースラインから 52 週の来院までの年数）」で算出した。中間の来院時（13、26 及び 39 週）の年間成長速度は、52 週の成長速度と同じ方法で算出した

〔成長速度=（j 週の来院時の身長 - ベースラインの身長）/（ベースラインから j 週の来院までの年数）。式中、j=13、26、39。〕。

ソマプシタンのノルディトロピンに対する非劣性は、治療間差の両側 95%信頼区間の下限が-1.8 cm/年を超える場合に検証されるものとした〔詳細は、治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 9.7.1 に示す〕。

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、非劣性マージン（-1.8 cm/年）の選択にあたり、SGA 性低身長症小児を対象としたノルディトロピンの試験（GHLIQUID-1424）[12]を参照した。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 [12]。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[13]。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[14,15]〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 9.2 も参照のこと〕。

第 2 相試験終了時に規制当局から得られた主要 estimand に関するフィードバックが様々であったため、FDA/独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（機構）と EMA で estimand に関して異なるストラテジーを設定した〔治療方針ストラテジー（FDA 及び機構）に基づくものと仮想ストラテジー（EMA）に基づくもの〕。2 つのストラテジーの定義は以下のとおりである。

- 治療方針ストラテジー：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：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 週における年間成長速度の平均の治療間差。

プライマリーエンドポイントに対するソマプシタンのノルディトロピンに対する非劣性を検証するための主要解析は、主要 estimand に基づく。治療方針ストラテジーに基づく estimand（治療方針ストラテジーestimand）と仮想ストラテジーに基づく estimand（仮想ストラテジーestimand）の解析は別々に実施した。

治療方針ストラテジーestimand（FDA 及び機構）に関するプライマリーエンドポイントの主要解析は、FAS を用いて行った。治験実施計画書に従うと、52 週のデータ欠測の場合、補完されるよう計画していたが、52 週のデータ欠測の被験者がいなかったため、データの補完は実施しなかった。主要 estimand（治療方針ストラテジーestimand）に関するプライマリーエンドポイントの主要解析の感度分析として tipping point analysis が計画されていたが、52 週のデータ欠測の被験者がいなかったため、実施しなかった。

52 週の成長速度は、事前定義の共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。このモデルでは、治療、性別、年齢群、地域、GH 頂値群及び性別と年齢群と地域との交互作用を固定効果、ベースラインの身長を共変量とした。

もう一つの主要 estimand〔仮想ストラテジーestimand（EMA）〕に関するプライマリーエンドポイントの主要解析においても FAS を対象とするが、無作為割り付けされた治療を中止した後に得られたデータは解析に使用しないこととした。この主要 estimand（仮想ストラテジーestimand）を推定するために、無作為割り付けされた治療の中止までの各群の成長速度データ（13、26、39 及び 52 週の予定来院時の年間成長速度）について、無構造共分散行列を仮定した繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）による解析を実施した。この解析には無作為割り付けされたすべての被験者を含め、両群ともに missing at random（MAR）を仮定した。MMRM では、性別、年齢群、地域、GH 頂値群及び性別と年齢群と地域との交互作用を固定効果、ベースラインの身長を共変量とし、すべての因子を週内で入れ子構造にした。

1 例の被験者が治療を中止し、この被験者の来院 7 の測定値は治療中のデータではなかったため、この主要 estimand（EMA）に関するプライマリーエンドポイントの解析の感度分析として tipping point analysis を実施した。

補足的な感度分析として、PP 解析対象集団を対象とし、主要 estimand（仮想ストラテジーestimand）における主要解析と同じ解析モデルを用いてプライマリーエンドポイントの解析を実施した。

2.7.3.1.4.1.3.2 補足的セカンダリーエンドポイント

すべての有効性の補足的セカンダリーエンドポイントは、主要期間（52 週間の投与期間）における in-trial 観察期間に基づいて解析した。2 つの薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア）は on-treatment 観察期間及び in-trial 観察期間に基づいて解析した（後述）。セカンダリーエンドポイントは階層的検定手順に含まれず、多重性の調整は行わなかった。

身長 SD スコアは CDC の標準値 [9]、成長速度 SD スコアは Prader standards の標準値 [10] を参照データとして求めた。ベースラインの成長速度の算出に用いる期間は、治験前の身長測定（スクリーニング前 6～18 ヵ月間）から無作為割り付け来院日までとした。

身長 SD スコア（-10～+10）及び成長速度 SD スコア（-10～+10）のベースラインから主要期間終了（52 週まで）の変化量の解析には、主要 estimand（治療方針ストラテジーestimand）に関するプライマリーエンドポイントの解析と同じ解析モデルを用いた。ただし、このモデルではベースラインの身長ではなく、それぞれベースラインの身長 SD スコア及びベースラインの成長速度 SD スコアを共変量とした。52 週の治療間差を推定し、その 95%信頼区間及び p 値を示した。

骨年齢の変化量は、52 週に評価した暦年暦に対する骨年齢の比（骨年齢／暦年齢比）の変化量に対する ANCOVA モデルを用いて解析した。このモデルでは、治療、性別、年齢群、地域、GH 頂値群及び性別と年齢群と地域との交互作用を固定効果、スクリーニング時の骨年齢／暦年齢比を共変量とした。治療間差の推定値をその 95%信頼区間及び p 値とともに示した。解析対象のエンドポイントに関して無作為割り付け後のデータのない被験者は、解析に含まれなかった。

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量の解析には、すべてのベースライン後の値のベースラインからの変化量を従属変数とし、無構造共分散行列を仮定した

MMRM を用いた。このモデルでは、治療、性別、年齢群、地域、GH 頂値群及び性別と年齢群と地域との交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、すべての因子を週内で入れ子構造にした。各エンドポイントについて、MMRM から 52 週の治療間差を推定し、その 95%信頼区間及び p 値を示した。解析対象のエンドポイントに関して無作為割り付け後のデータのない被験者は、解析に含めなかった。解析は on-treatment 観察期間及び in-trial 観察期間に基づいて実施した。血清中 IGF-I 濃度データは母集団薬物動態モデリング、母集団薬物動態／薬力学モデリング及び曝露－反応モデリングに用いた（詳細は Module 2.7.2 に示す）。

2.7.3.1.4.1.3.3 探索的エンドポイント

探索的エンドポイントは on-treatment 観察期間に基づいて解析した。TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P スコアの解析には、すべてのベースライン後の値を従属変数とし、無構造共分散行列を仮定した MMRM を用いた。このモデルでは、治療、性別、年齢群、地域、GH 頂値群及び性別と年齢群と地域との交互作用を固定効果とし、すべての因子を週内で入れ子構造にした。MMRM から治療間差を推定し、その 95%信頼区間及び p 値を 26 週と 52 週で別々に示した。TRIM-CGHD-O スコアのベースラインから 26 週及び 52 週までの変化量の解析には無構造共分散行列を仮定した MMRM を用いた。このモデルでは、治療、性別、年齢群、地域、GH 頂値群及び性別と年齢群と地域との交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とし、すべての因子を週内で入れ子構造にした。MMRM から治療間差を推定し、その 95%信頼区間及び p 値を 26 週と 52 週で別々に示した。なお、TRIM-CGHD-O スコアの解析に誤りがあった（ベースライン値を含めない解析モデルで解析された）ため、修正した結果を付録 2.7.3.6.1、Table 14 及び Figure 15～18 に含めた。この修正は、当該探索的エンドポイントに関する全般的な結論（2.7.3.2.2.3.3 及び 2.7.3.3.2.3.1.1 に示す）に影響を及ぼすものではなかった。26 週の G-DAT の解析には記述統計量を用いた。

2.7.3.1.4.1.3.4 104 週間の有効性の評価方法

104 週までの評価において、以下の 2 つの観察期間を用いた。

- On-treatment 観察期間：治験薬の初回投与から治験における最後のコンタクト、来院 11 又は最終投与から 14 日後のうち最も早い日までの期間
- In-trial 観察期間：治験薬の初回投与から来院 11 又は治験における最後のコンタクトのうちいずれか早い方の日までの期間

有効性評価では in-trial 観察期間を用いてデータを提示した。

104 週間の有効性解析では、成長に関するパラメータ〔成長速度（cm/年）ならびに 104 週までの成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、骨年齢及び骨年齢／暦年齢比とこれらのパラメータのベースラインからの変化量〕及び薬力学的作用に関するエンドポイント（104 週までの IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアならびにこれらのベースラインからの変化量）を記述的に要約した。

2.7.3.1.4.1.4 4172 試験（補足的試験）

コホート I のプライマリーエンドポイントは、26 週の成長速度（cm/年）であった。26 週の年間成長速度は、治療、年齢群、性別、地域及び性別と年齢群の交互作用を固定効果、ベースラインの身長を共変量として、すべての因子を週内で入れ子構造とする、MMRM で解析された。被験者内の繰り返し測定に対する変動に対し、無構造共分散行列を仮定した。この MMRM から、26 週でのソマプシタンとノルディトロピンの治療間差を推定し、対応する 95%信頼区間を算出した。無作為割り付け後の成長速度のデータがない被験者は、主要解析に含まなかった。プライマリーエンドポイントの主要解析は FAS に基づいて行った。感度分析として、PP 解析対象集団を対象として解析を繰り返し実施した。補足的セカンダリーエンドポイントとして、52 週においても成長速度の解析を繰り返し実施した。104 週及び 156 週の成長速度は、事後解析として解析した。208 週の成長速度は記述統計量で示した。

有効性のセカンダリーエンドポイントである身長 SD スコア、成長速度 SD スコア、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアにおけるベースラインからの変化量、ならびに TRIM-CGHD-O のベースラインからの変化量及び 52 週の 2 つの TB-CGHD 調査票を、プライマリーエンドポイントの主要解析に用いた MMRM と同様に、それぞれのベースライン値を共変量として MMRM で解析した。これらの解析は、13 週、26 週、39 週、52 週（PRO 調査票に関するエンドポイントは 26 週及び 52 週）の評価に基づく。試験期間中の血清中ソマプシタン濃度及び血清中 hGH 濃度、160 週の PPQ の評価、ならびに 208 週までの暦年暦に対する骨年齢の進行は記述統計量を用いて解析した。

52 週（52 週を含む）までの評価は、3 つのすべてのソマプシタン用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）群及びノルディトロピン（0.034 mg/kg/日）群間で解析した。52 週以降の有効性のすべてのセカンダリーエンドポイントは記述統計量を用いて解析した。セカンダリーエンドポイントは階層的検定手順に含まれず、多重性の調整は行わなかった。

コホート II 及び III については、成長速度ならびに成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインからの変化量はすべて記述統計量を用いて解析した。

2.7.3.1.4.2 本臨床概要における統計手法

2.7.3.1.4.2.1 部分集団での有効性の評価

上述した、4263 試験の事前に規定した解析に加え、ソマプシタンの全体的な治療効果が様々な部分集団を通じて一貫しているかどうかを評価するため、表 2.7.3.1-6 に示す部分集団における、プライマリーエンドポイント（52 週の成長速度）に対するソマプシタンの治療効果を評価した。

各部分集団について、治療方針ストラテジーestimand の主要解析と同じモデルを用いて、52 週の成長速度を解析した。この解析には FAS を用いた。

表 2.7.3.1-6　　部分集団カテゴリー（4263 試験）

Subgroup variable	Categories
Age	Age <6 years of age Age ≥ 6 years of age
Sex	Male Female

Subgroup variable	Categories
Region	Japanese Rest of world

2.7.3.1.4.2.1.1 4263 試験（検証的試験）における日本人集団に対する一貫性の評価

「国際共同治験に関する基本的考え方について」[16]及び機構の助言に従い、全集団と日本人集団の結果の一貫性を部分集団での検討により評価した。ソマプシタンのノルディトロピンに対する治療効果の推定値の日本人集団と全集団間の一貫性は、プライマリーエンドポイントである 52 週の成長速度を用いて評価した。本評価は、52 週での成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア、骨年齢及び骨年齢／暦年齢比ならびに成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア、骨年齢及び骨年齢／暦年齢比のベースラインからの変化量の日本人被験者を対象とした評価によりさらに補足された。同様に、曝露及び投与量に関する情報について、記述的要約に基づき日本人集団と全集団間の一貫性も評価した。

2.7.3.1.4.2.1.2 4172 試験における日本人集団に対する一貫性の評価

補足的試験である 4172 試験では、日本人被験者のみを対象として、成長速度、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアならびに成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量の 208 週までのデータの記述的要約を示した。さらに、曝露及び投与量に関する情報の記述的要約も示した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　　概要

本項では、本臨床概要でソマプシタンの有効性の評価に含めた試験（表 2.7.3.1-1）を叙述する。この叙述では主要な結果を提示する。試験結果の詳細な解析は 2.7.3.3 に示す。試験別の安全性の結果は Module 2.7.4 に記載する。

2.7.3.2.2　　4263 試験（検証的試験：52 週間の主要期間及び 104 週までの安全性延長期間）

小児 GHD 患者を対象として、週 1 回投与のソマプシタン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試験〔4263 試験（52 週）及び（104 週）（M 5.3.5.1）〕

2.7.3.2.2.1 目的及び試験デザイン

検証的試験である 4263 試験の目的及び試験デザインは、2.7.3.1.3.1.1 及び 2.7.3.1.3.2.1 にそれぞれ示す。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〕200 例が 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。プライマリーエンドポイントは、52 週の成長速度（cm/年）であった。

2.7.3.2.2.2 試験対象集団

無作為割り付けされた 200 例のうち、132 例がソマプシタン投与を、68 例がノルディトロピン投与を受けた。6 歳未満が 48.5%、6 歳以上が 51.5%であった。女児が 25.5%及び男児が 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%）及びインド（10.0%）から多くの被験者が組み入れられた。白人が 57.0%及びアジア人が 37.0%であった。GHD の原因は、器質性が 12.0%、特発性が 88.0%であった〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 10-2〕。

2.7.3.2.2.3 有効性の結果

2.7.3.2.2.3.1 成長に関するパラメータ

- 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、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-0.5 cm/年（-1.1; 0.2）であった（表 2.7.3.2-1）。
- 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（表 2.7.3.2-1）。感度分析でも、これらの結論に違いはなかった。

- プライマリーエンドポイントにおいて非劣性が検証されたことから、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。
- 成長に関するセカンダリーエンドポイントでは、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 2.7.3.2-1）。
- 補足的セカンダリーエンドポイントの結果は、プライマリーエンドポイントの結果を支持するものであった。すなわち、ソマプシタンの有効性は既存の 1 日 1 回投与の GH 治療と同様であった。

表 2.7.3.2-1　　52 週における成長に関するパラメータの推定値の要約（4263 試験）

	Somapacitan estimated mean (n=132)	Norditropin estimated mean (n=68)	ETD (somapacitan-Norditropin)	[95%CI]	P-value
Primary endpoint (Height velocity after 52 weeks)					
HV – treatment policy estimand	11.2[a]	11.7	-0.5	[-1.1; 0.2]	N/A
HV – hypothetical strategy estimand	11.2[a]	11.7	-0.5	[-1.1; 0.2]	N/A
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

[a] HV unit is cm/year.

Notes: HV at week 52 and change from baseline in HVSDS, HSDS and change in bone age to chronological age ratio was analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height, HVSDS, HSDS and bone age, as covariates, respectively. The hypothetical estimand was estimated using MMRM (see Section 2.7.3.1.4.1.3.1).

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HSDS: height standard deviation score; HVSDS: height velocity standard deviation scores; N/A: not applicable.

- 104 週間を通じてソマプシタンを投与した被験者（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（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〔治験総括報告書、4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.8、14.2.15 及び 14.2.25〕。
- 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〔治験総括報告書、4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.8、14.2.14、14.2.24 及び 14.2.30〕。

2.7.3.2.2.3.2 薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア）

- 2 つの群いずれにおいても、試験期間中に IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアの平均は正常化し、基準範囲内（-2～+2）となり、群間で同様であった。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）及びノルディトロピン群で 0.10（1.09）であった（in-trial 観察期間）〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.58〕。52 週の IGFBP-3 SD スコアの平均（観測値）（SD）はソマプシタン群で-0.33（0.96）及びノルディトロ

ピン群で -0.46（0.94）であった（in-trial 観察期間）〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.80〕。

- ベースラインから 52 週までの増加量の推定値は、IGF-I SD スコアでは、ソマプシタン群で 2.36、ノルディトロピン群で 2.33 であり〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.64〕、IGFBP-3 SD スコアでは、いずれの群でも 1.61 であった（in-trial 観察期間）〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.86〕。
- ベースラインから 52 週までの変化量は、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアいずれにおいても、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）（in-trial 観察期間）は、IGF-I SD スコアでは 0.03（-0.30; 0.36）、IGFBP-3 SD スコアでは 0.01（-0.22; 0.23）〕〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.64 及び Table 14.2.86〕。
- IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアいずれにおいても、in-trial 観察期間及び on-treatment 観察期間の結果及び結論に大きな違いはなかった〔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/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〔治験総括報告書、4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.41〕。IGFBP-3 SD スコアでも同様の結果が得られた〔治験総括報告書、4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.59〕。
- したがって、薬力学的作用に関するエンドポイントの結果は、週 1 回投与のソマプシタンが小児 GHD に対し効果的かつ安全な GH 補充療法を提供することを支持するものであった。

2.7.3.2.2.3.3 PRO 調査票

治療の負担を測定する 2 つの調査票の TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P（定義は表 2.7.3.1-4 及び 2.7.3.3.2.3.1 に示す）の 52 週の評価では、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群でスコアがより小さく、ノルディトロピンに対しソマプシタンで治療の負担が少ないことが示された〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.4.1.2 及び 11.4.1.3〕。TB-CGHD-P（親権者／法定代理人）では、26 週及び 52 週いずれにおいても、すべてのドメインのスコア及び合計スコアで、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で統計的に有意に良好な結果であった〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.4.1.3〕。TB-CGHD-O（観察者）では、26 週及び 52 週いずれにおいても、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で改善する傾向（スコアが小さくなる傾向）がみられたが、群間で統計的に有意な差はみられなかった〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.4.1.2〕。

TRIM-CGHD-O（定義は表 2.7.3.1-4 及び 2.7.3.3.2.3.1 に示す）の 52 週の評価では、すべてのドメイン（身体の健康スコア、情緒面の健康スコア及び社会的健康スコア）及び合計スコアは、ソマプシタン群及びノルディトロピン群で極めて近い値であった（その差は小さく、統計的な有意差はみられなかった）〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.4.1.1〕。

2.7.3.2.3　4172 試験（補足的第 2 相試験）

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 回投与のノルディトロピンと比較検討する試験〔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）〕

2.7.3.2.3.1 目的及び試験デザイン

4172 試験の目的及び試験デザインは、2.7.3.1.3.1.2 及び 2.7.3.1.3.2.2 にそれぞれ示す。最初のコホート（コホート I）では、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〕59 例が、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。

プライマリーエンドポイントは、26 週の成長速度（cm/年）であった。補足的セカンダリーエンドポイントには、52 週までの成長速度、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア及び骨年齢が含まれた。本試験の副次的目的は、364 週までの GH 治療の有効性（及び安全性）を評価することであった。

コホート I の年齢範囲外の、年齢 2.5 歳未満及び年齢 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）17 歳以下の小児 GHD 患者における週 1 回投与のソマプシタンの 13 週間以上、208 週間以下の投与期間における安全性を評価することを主要目的として、コホート I の 156 週時にコホート II 及び III を設定した。コホート II 及び III における有効性の評価は、コホート I の長期安全性延長期間での評価と同一とした（PRO 調査票を除く）。スクリーニングされた 15 例の被験者のうち、2021 年 8 月 26 日のカットオフ日までに、計 10 例の被験者がコホート II 及び III において 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けた（組み入れ継続中）。

2.7.3.2.3.2 試験対象集団

4172 試験の被験者の内訳及びベースラインの被験者背景は、2.7.3.3.1.1.2 及び 2.7.3.3.1.2.2 にそれぞれ示す。

2.7.3.2.3.3 有効性の結果

2.7.3.2.3.3.1 成長に関するパラメータ

2.7.3.2.3.3.1.1 コホート I

26 週及び 52 週のいずれにおいても、ソマプシタン用量群内において、成長速度の観測値及び推定値に用量依存的な増加がみられた（26 週：表 2.7.3.2-2 及び表 2.7.3.2-3、52 週：表 2.7.3.2-3 及び表 2.7.3.3-4）。26 週の成長速度は、いずれのソマプシタン用量群においても、ノルディトロピン群と比較して統計的に有意に大きくなかったが、52 週では、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で統計的に有意に大きく〔群間差の推定値及び 95%信頼区間：1.8 cm/年（0.5; 3.1）〕、成長速度の推定値はソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で 11.7 cm/年、ノルディトロピン群で 9.9 cm/年であった〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Table 11-1〕。

52 週時に低用量から 0.16mg/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 がみられた〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.8〕。156 週及び 208 週いずれにおいても、すべての群を通じてベースラインに対する成長速度の増加が維持されていた（2.7.3.5.1）。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 11 例の被験者でも、ベースラインに対する成長速度の増加が 208 週でも維持されていた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 11.3.1〕。

表 2.7.3.2-2　26 週の成長速度（cm/年）（主要解析）（FAS）（4172 試験）

	FAS	N	Estimate	95% CI
Height velocity				
At week 26				
Norditropin (0.034mg/kg/day)	14	14	11.41	
somapacitan (0.04mg/kg/week)	14	14	7.75	
somapacitan (0.08mg/kg/week)	15	15	10.87	
somapacitan (0.16mg/kg/week)	14	14	13.08	
Treatment difference at week 26				
somapacitan (0.04mg/kg/week)- Norditropin (0.034mg/kg/day)			-3.66	[-5.57;-1.76]
somapacitan (0.08mg/kg/week)- Norditropin (0.034mg/kg/day)			-0.55	[-2.41; 1.32]
somapacitan (0.16mg/kg/week)- Norditropin (0.034mg/kg/day)			1.67	[-0.22; 3.56]

CI: Confidence interval, N: Number of subjects
Height velocity at 13 and 26 weeks will be analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, age group, sex, region and sex by age group interaction as factors and height at baseline as a covariate, all nested within week as a factor.

4 つのすべての群で、成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアは、ベースラインから 26 週及び 52 週で増加した（表 2.7.3.2-3）。26 週及び 52 週のいずれにおいても、ソマプシタンの用量群内において、3 つのすべての身長に関するエンドポイント（成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコア）の点推定値（及び観測値）に用量反応関係がみられた。

表 2.7.3.2-3　26 週及び 52 週の成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアの推定値（4172 試験）

Endpoints (estimated values)	**Weeks**	**Somapacitan 0.04mg/kg/week**	**Somapacitan 0.08mg/kg/week**	**Somapacitan 0.16mg/kg/week**	**Norditropin 0.034mg/kg/day**
Number of subjects		**14**	**15**	**14**	**15**
HV (cm/year)	26	7.8	10.9	13.1	11.4
	52	7.5	9.7	11.7	9.9
HVSDS, change from baseline	26	4.59	8.49	9.85	8.23
	52	4.39	7.29	8.38	6.73
HSDS, change from baseline	26	0.27	0.63	0.87	0.71
	52	0.49	0.98	1.42	1.07

成長速度及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量でみられたとおり（2.7.3.5.1）、有効性に関するエンドポイントで得られた有益な効果は、104 週、156 週及び 208 週でもほぼ維持されていた。

156 週の成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で 8.4（1.7） cm/年、ノルディトロピン群で 7.6（2.0） cm/年であり、ベースラインからの増加は両群で同様であった〔ベースラインはそれぞれ 3.8（1.5） cm/年及び 3.5（1.6） cm/年〕（表 2.7.3.5-1）。身長 SD スコアのベースラインから 156 週までの変化量の平均（観測値）（SD）も、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で 2.67（1.42）、ノルディトロピン群で 2.10（0.85）であり、群間で同様であった（表 2.7.3.5-1）。

2.7.3.3.2.1.2 及び 2.7.3.5.1 に記載したとおり、ノルディトロピンで到達した身長の増加は、ソマプシタンに切り替え後も維持されていた。

Module 2.7.4 に記載したとおり、安全性及び忍容性に対する長期的な影響は良好であり、208 週までの投与で、ソマプシタンと 1 日 1 回投与の GH 治療で同様であった。

2.7.3.2.3.3.1.2 コホート II 及び III

コホート II 及び III に組み入れられた年齢グループでも、ソマプシタンは、GH 治療で期待される治療効果を有していることが支持された。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（成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコア）に対する治療効果は維持され、治療歴のない被験者では、身長に関するエンドポイントすべてにおいて増加がみられた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3〕。

2.7.3.2.3.3.2 薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア）

2.7.3.2.3.3.2.1 コホート I

ソマプシタンの投与開始後、26 週〔治験総括報告書、4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.1.3〕及び 52 週〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.1.4〕の IGF-I SD スコアのピークでの観測値（投与後 1～4 日目に採取した検体）で用量依存的な増加がみられた。IGF-I SD スコアの平均はベースラインから増加し、208 週まで基準範囲内（-2～+2）で維持された〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.1.4 及び 4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 11.3.4.1〕。このことは、ソマプシタンが小児 GHD に対し効果的な GH 補充療法を提供することを支持している。IGFBP-3 SD スコアでも IGF-I SD スコアと同様の結果が得られた〔治験総括報告書、4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.1.4、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.1.5 及び 4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 11.3.5.1〕。

2.7.3.2.3.3.2.2 コホート II 及び III

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 IGF-I SD スコアに対する効果は維持されており、治療歴のない被験者では、IGF-I SD スコアが増加し、基準範囲内で維持された〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.4.2〕。

2.7.3.2.3.3.3 PRO 調査票

TRIM-CGHD-O、TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P のすべての調査票の 156 週までの結果から、GH 治療及び疾患の負担について、ノルディトロピンと比較して最高用量である 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〔治験総括報告書、4172 試験（26 週）（M5.3.5.1）Section 11.2.1.5 及び 4172 試験（156 週）（M5.3.5.1）Section 11.2.1.7〕。

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、被験者及び親権者／法定代理人の治療に対する負担は 156 週と比較して 208 週で減少することが示された〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.1.7.2 及び 11.3.1.7.3〕。

TRIM-CGHD-O のスコアでは、156 週にノルディトロピンから切り替えた被験者及びソマプシタンの投与を継続した被験者で、疾患の治療に対する負担が 156 週から 208 週で減少した〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.1.7.1〕。

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の親権者／法定代理人は、1 日 1 回投与（ノルディトロピン）と比較して週 1 回投与のソマプシタンによる治療が好ましいと回答した。週 1 回投与のソマプシタンでは、より高い治療遵守が可能となるとの回答が多かった〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.1.7.4〕。

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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、2.7.3.2 で要約した結果のより詳細な解析及び試験間での考察を提示する。有効性の評価は、1 つの第 3 相検証的試験及び第 2 相補足的試験に基づいている。試験デザインが試験間で大きく異なるため、試験別にデータを提示する。関連する結果を 2 つの試験間で比較した簡潔な結果は 2.7.3.3.3.2 に示す。

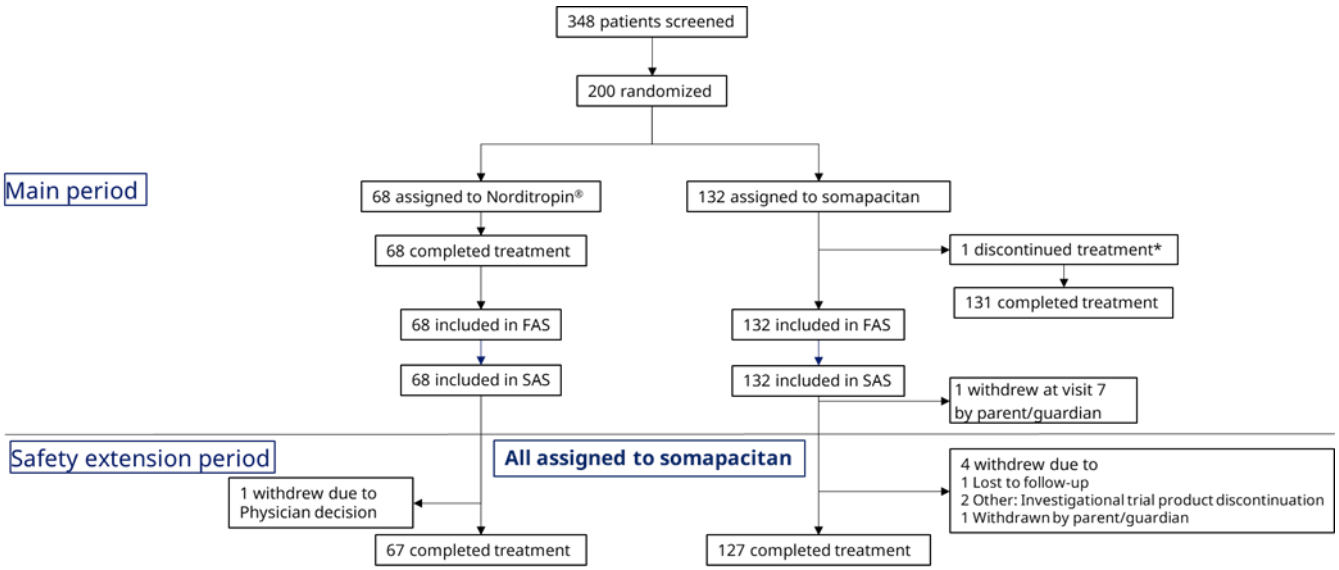
2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 4263 試験（検証的試験）

4263 試験〔主要期間及び安全性延長期間（104 週まで）〕の被験者の内訳を図 2.7.3.3-1 に示す。

図 2.7.3.3-1　　被験者の内訳（4263 試験）



*: Protocol deviation: Included in the trial in violation of the inclusion and/or exclusion criteria. This subject withdrew at visit 7.
Abbreviations: FAS: full analysis set; SAS: safety analysis set

主要期間

小児 GHD と診断された被験者 348 例がスクリーニングを受け、148 例がスクリーニング不適格例であった。スクリーニングを受けた被験者のうち、200 例が無作為割り付けされ、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。

ソマプシタン群の 10 例及びノルディトロピン群の 4 例の被験者は、選択又は除外基準を違反していたが誤って無作為割り付けされた。計 200 例の被験者が 52 週間の主要期間を完了し、199 例（99.5%）の被験者が治験薬の投与を完了し、1 例の被験者が治験薬投与を早期に中止した。この被験者は、選択又は除外基準を違反していたため（無作為割り付け時に松果体嚢胞が認められた）、治験依頼者の判断により治験薬投与が中止された。試験中止例はいなかった。治験薬投与を中止した被験者は、試験の継続が許容されていたため、観察のための来院を行った。選択又は除外基準を違反していた 14 例の被験者は、PP 解析対象集団から除外された。治験薬投与を早期に中止した 1 例を除き、誤って無作為

化された被験者は、治験実施計画書からの逸脱により安全性上のリスクが増加することはないと判断されたため、治験薬投与を継続した。4263 試験の被験者の内訳に関するすべての記載は治験総括報告書に示す〔4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 10.1〕。

安全性延長期間

安全性延長期間（52 週以降）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（図 2.7.3.3-1）。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。有害事象により試験の中止に至った被験者はいなかった。被験者の内訳に関するさらなる詳細は治験総括報告書に示す〔4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）Section 10.1〕。

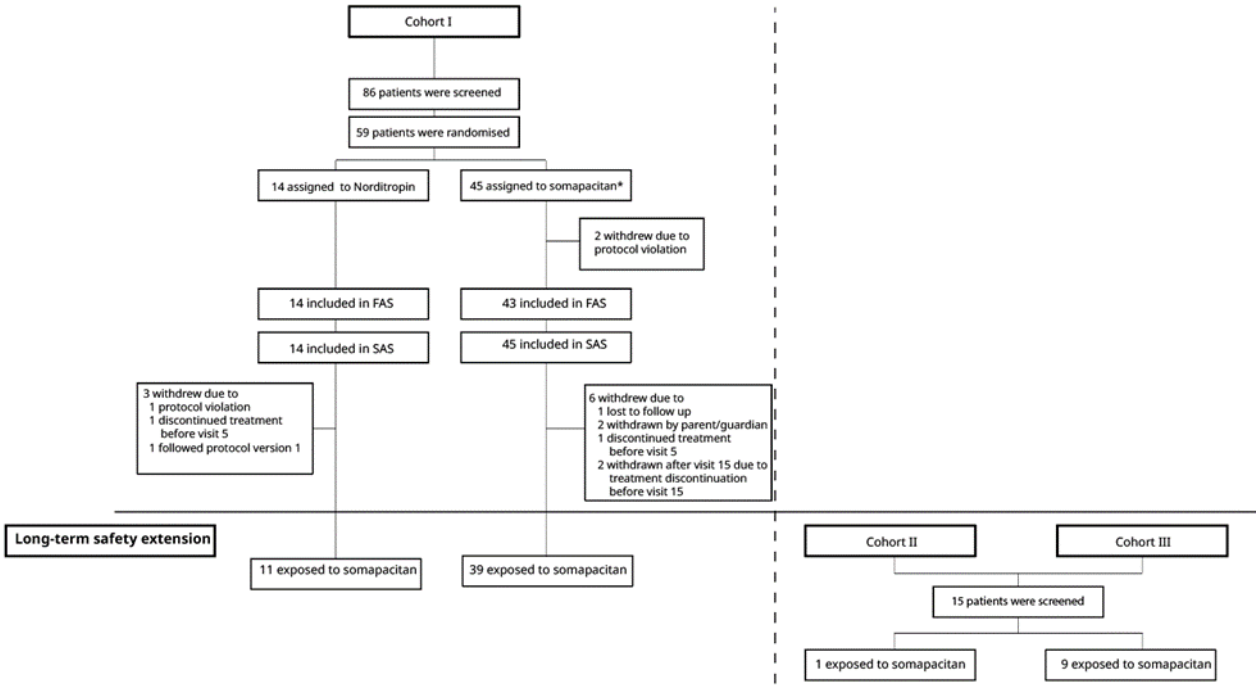
日本人集団と全集団との一貫性の評価

4263 試験では、日本人被験者 30 例が 2：1 の割合で無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた（ソマプシタン群 19 例及びノルディトロピン 11 例）（表 2.7.3.3-1）。30 例すべての被験者が主要期間及び安全性延長期間（104 週まで）を完了した〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Appendix 14.1、Table 14.1.2 及び 4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）Appendix 14.1、Table 14.1.2〕。

2.7.3.3.1.1.2 4172 試験（補足的試験）

4172 試験の 3 つすべてのコホートの試験対象集団及び被験者の内訳の概要を図 2.7.3.3-2 に示す。

図 2.7.3.3-2　　試験対象集団及び被験者の内訳の概要（4172 試験）



Abbreviations: FAS: full analysis set; SAS: safety analysis set

2.7.3.3.1.1.2.1 コホート I（最初のコホート）

4172 試験の最初に計画したコホート I では、計 86 例の小児 GHD 患者がスクリーニングを受け、59 例（100%）が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 10.1〕。2 例の被験者は、選択又は除外基準を違反していたが誤って無作為割り付けされたため FAS から除外され、また、来院 3（4 週）前に治験薬の投与を中止した。計 53 例（89.8%）の小児が 26 週間の主要期間、26 週間の延長期間（52 週時で終了）及び 104 週間の安全性延長期間を完了した（計 156 週）。治験薬の投与を受けた 59 例の被験者のうち、計 50 例（84.7%）の被験者が 156 週以降の長期安全性延長期間で治験薬の投与を継続した。156 週前に治験薬投与を中止した 8 例の被験者の内訳は、ソマプシタン群が 6 例（0.04/0.16 mg/kg/週群 4 例、0.08/0.16 mg/kg/週群 1 例、0.16/0.16 mg/kg/週群 1 例）、ノルディトロピン群が 2 例であった〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 10.1〕。治験薬投与を中止した 8 例の被験者のうち、2 例は有害事象（「ネフローゼ症候群」及び「薬物過敏症」）のため、2 例は親権者／法定代理人の申し出により、4 例は治験実施計画書違反のために治験薬投与を中止した。

2.7.3.3.1.1.2.2 コホート II 及び III

コホート I の年齢範囲外の、年齢 2.5 歳未満及び 9 歳超（女児）／10 歳超（男児）17 歳以下の小児 GHD 患者における週 1 回投与のソマプシタンの安全性を評価するために、コホート I の 156 週時にコホート II 及び III を設定した。スクリーニングを受けた 15 例の被験者のうち、2021 年 8 月 26 日のカットオフ日までに、計 10 例の被験者がコホート II 及び III において 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）〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 10.1.1〕。hGH 製剤による治療歴のある小児 GHD 患者 1 例（2.5 歳未満）をコホート II に、小児 GHD

患者 9 例〔9 歳超（女児）／10 歳超（男児）〕をコホート III に登録した。コホート III の 9 例の被験者のうち、2 例は hGH 製剤による治療歴がなく、7 例は hGH 製剤による治療歴のある被験者であった。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。

4172 試験の被験者の内訳に関するすべての記載は治験総括報告書に示す〔4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）Section 10.1、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 10.1 及び 4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 10.1〕。

日本人集団と全集団との一貫性の評価

4172 試験では、コホート I に日本人被験者 12 例が組み入れられた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 14.1、Table 14.1.3〕。安全性延長期間中に、ノルディトロピン群の 1 例の被験者が有害事象により試験中止に至った（Module 2.7.4.2.4.1 に示す）。

2021 年 8 月 26 日のカットオフ日までに、hGH 製剤による治療歴のある日本人被験者をコホート II 及び III にそれぞれ 1 例ずつ組み入れた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 14.1、Table 14.1.4〕。

2.7.3.3.1.2 ベースラインの被験者背景及び疾患の特性

2.7.3.3.1.2.1 4263 試験（検証的試験）

4263 試験では、ベースラインにおける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（表 2.7.3.3-1）。小児 GHD 患者の主なベースラインの特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

すべての被験者背景及びベースラインの特性は、治験総括報告書〔4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 10〕に示す。

表 2.7.3.3-1　被験者背景の要約（FAS、4263 試験）

	Norditropin N (%)	somapacitan N (%)	Total N (%)
Number of subjects	68	132	200
Age group			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
<6 years	33 (48.5)	64 (48.5)	97 (48.5)
>=6 year	35 (51.5)	68 (51.5)	103 (51.5)
Sex			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Female	18 (26.5)	33 (25.0)	51 (25.5)
Male	50 (73.5)	99 (75.0)	149 (74.5)
Country			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Austria	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Canada	0	1 (0.8)	1 (0.5)
France	1 (1.5)	6 (4.5)	7 (3.5)
Germany	2 (2.9)	1 (0.8)	3 (1.5)
India	9 (13.2)	11 (8.3)	20 (10.0)
Israel	1 (1.5)	4 (3.0)	5 (2.5)
Italy	1 (1.5)	3 (2.3)	4 (2.0)
Japan	11 (16.2)	19 (14.4)	30 (15.0)
Korea	4 (5.9)	12 (9.1)	16 (8.0)
Latvia	0	2 (1.5)	2 (1.0)
Poland	1 (1.5)	0	1 (0.5)
Russia	4 (5.9)	17 (12.9)	21 (10.5)
Serbia	2 (2.9)	3 (2.3)	5 (2.5)
Slovenia	0	2 (1.5)	2 (1.0)
Spain	2 (2.9)	0	2 (1.0)
Switzerland	1 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.0)
Thailand	2 (2.9)	3 (2.3)	5 (2.5)
Ukraine	6 (8.8)	8 (6.1)	14 (7.0)
United Kingdom	3 (4.4)	4 (3.0)	7 (3.5)
United States	18 (26.5)	34 (25.8)	52 (26.0)
Ethnicity			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Hispanic or Latino	1 (1.5)	4 (3.0)	5 (2.5)
Not Hispanic or Latino	63 (92.6)	119 (90.2)	182 (91.0)
Not reported	4 (5.9)	9 (6.8)	13 (6.5)
Race			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
White	36 (52.9)	78 (59.1)	114 (57.0)
Asian	28 (41.2)	46 (34.8)	74 (37.0)
Black or African American	1 (1.5)	0	1 (0.5)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Not reported	3 (4.4)	7 (5.3)	10 (5.0)
GHD cause			
N	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Idiopathic	61 (89.7)	115 (87.1)	176 (88.0)
Organic	7 (10.3)	17 (12.9)	24 (12.0)

N: Number of subjects, %: Percentage, GHD: Growth hormone deficiency

表 2.7.3.3-2　ベースラインの特性及び有効性に関するエンドポイントの平均（標準偏差）（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 deviations score, HSDS=Height standard deviations score, IGF-I=Insulin like Growth Factor 1

併発疾患及び併用薬剤の情報は、治験総括報告書〔4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.1.6 及び 14.1.7〕に示す。

日本人集団と全集団との一貫性の評価

被験者背景及びベースラインの特性について、日本人集団と全集団で明らかな違いはなかった（付録 2.7.3.6.2、Table 17 及び 18）。

2.7.3.3.1.2.2 4172 試験（補足的試験）

4172 試験のコホート I では、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〔年齢 2.5 歳以上、9 歳（女児）／10 歳（男児）以下〕を組み入れた。

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].5 歳の被験者が 1 例組み入れられた。当該被験者は、日本で組み入れられたアジア人男児であり、GHD の原因は器質性であった〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Table 10-4〕。

コホート III には、米国、日本を含む 5 ヵ国から組み入れられた。これらのうち、8 例が白人であり、1 例がアジア人であった〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Table 10-4〕。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〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 10.6〕。GHD の原因は 8 例が特発性であり、1 例が器質性であった〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Table 10-4〕。コホート III では、hGH 製剤による治療歴のない 2 例の被験者は 2 次性徴を発来（Tanner stage >1）していた。hGH 製剤による治療歴のある 7 例の被験者のうち、5 例は 2 次性徴発来前であったが、2 例はスクリーニング時に 2 次性徴を発来していた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 10.2〕。

コホート II 及び III に組み入れられた 10 例すべてが 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 10〕。

すべての被験者背景及びベースラインの特性は、治験総括報告書〔4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）Section 10.2、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 10.2 及び 4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 10.2〕に示す。

日本人集団と全集団との一貫性の評価

被験者背景及びベースラインの特性について、日本人集団と全集団で明らかな違いはなかった（付録 2.7.3.6.2、Table 1 及び 2）。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 成長に関するパラメータ

2.7.3.3.2.1.1 4263 試験（検証的試験）

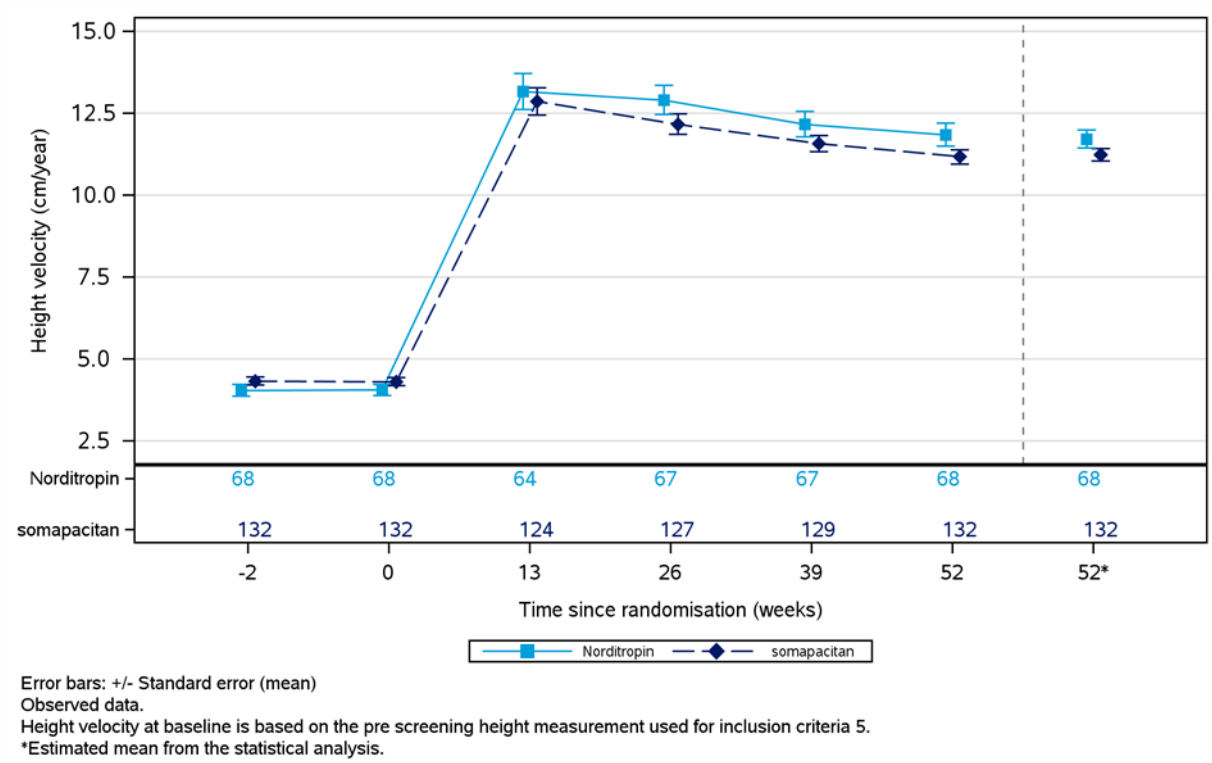
検証的試験である 4263 試験の主要目的は、小児 GHD 患者を対象として、ソマプシタンとノルディトロピンの長軸成長に対する効果を比較することであった。プライマリーエンドポイントは、GH 投与後 52 週の成長速度（cm/年）であった。2.7.3.1.4.1.3.1 に示したとおり、第 2 相試験終了時に規制当局から得られた主要 estimand に関するフィードバックが様々であったため、estimand に関して 2 つの異なるストラテジーを設定した。1 つは治療方針ストラテジー（FDA 及び機構）に基づくものであり、1 つは仮想ストラテジー（EMA）に基づくものである。プライマリーエンドポイントである成長速度は、これら 2 つの 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 観察期間を用いて算出した（2.7.3.1.4.1.2 に観察期間の定義を示す）。本試験では、-1.8 cm/年の非劣性マージンを用い、52 週間の治療後のノルディトロピンに対するソマプシタンの非劣性を検証するための検出力が保持されていた（詳細は、2.7.3.1.4.1.3.1 に示す）。

2.7.3.3.2.1.1.1　52 週の成長速度（治療方針ストラテジーestimand、in-trial 観察期間）

In-trial 観察期間における成長速度（cm/年）の観測値は、0 週から 13 週で約 3 倍増加した。ソマプシタン群及びノルディトロピン群の成長速度（cm/年）の平均（SD）は、0 週では 4.3（1.4）及び 4.1（1.4）、13 週では 12.9（4.7）及び 13.2（4.4）であった（図 2.7.3.3-3）。52 週でもこれらの増加は維持されており、52 週の成長速度（プライマリーエンドポイント）の観測値は、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（2.5） cm/年及び 11.8（2.9） cm/年であった。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〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.1.3.1〕。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。ソマプシタン及びノルディトロピンの 2 つの治療法は、hGH 製剤による治療歴のない小児 GHD 患者における成長速度の促進に関し、同様の有効性を有することが示された。

図 2.7.3.3-3　　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）

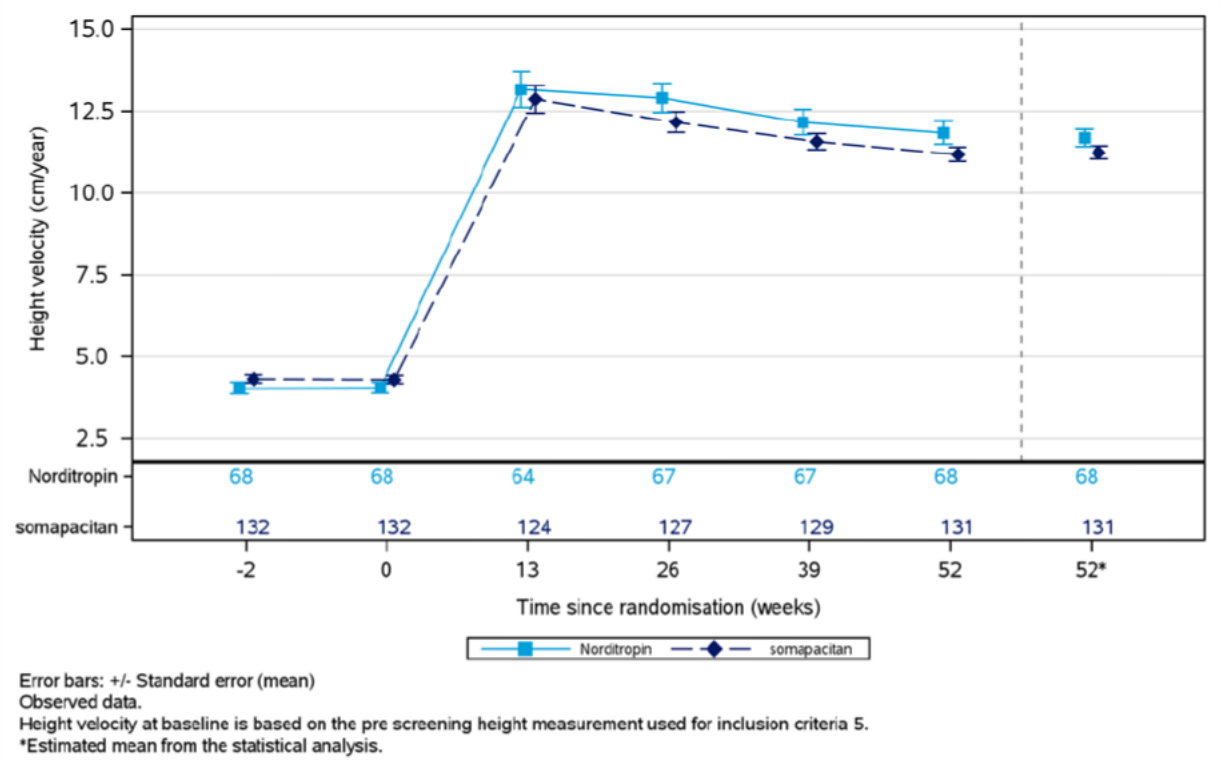


Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
*Estimated mean from the statistical analysis.

2.7.3.3.2.1.1.2　52 週の成長速度（仮想ストラテジーestimand、on-treatment 観察期間）

図 2.7.3.3-4 で示されるとおり、仮想ストラテジーestimand（on-treatment 観察期間）でのプライマリーエンドポイントの結果は、治療方針ストラテジーestimand の結果と極めて近い値であった（表 2.7.3.2-1）。2 つの estimand で使用されたデータセット間の唯一の違いは、仮想ストラテジーestimand ではソマプシタン群で 1 例少ないことであった（132 例ではなく 131 例）。同様に、統計解析の結果では、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）であり、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〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.1.3.2〕。On-treatment 観察期間のデータを用いた PP 解析では、主要解析の結果の安定性が確認された〔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）：-0.5 cm/年（-1.2; 0.2）〕〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.1.3.3〕。

図 2.7.3.3-4　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（仮想ストラテジーestimand、on-treatment 観察期間、FAS）



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.

2.7.3.3.2.1.1.3 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 52 週までの変化量（in-trial 観察期間）

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／暦年暦比のベースラインから 52 週までの変化量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 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-3　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

Notes: Change from baseline in HVSDS, HSDS and change in bone age to chronological age ratio was analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, and HVSDS, HSDS and bone age, as covariates, respectively.

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

すべての成長に関するエンドポイントにおいて、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 週で増加がみられた。身長 SD スコアの平均（観測値）（SD）は、ベースラインから 52 週で、ソマプシタン群では-2.99（1.02）から-1.78（0.95）、ノルディトロピン群では-3.47（1.52）から-2.09（1.12）にそれぞれ増加した〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.37〕。

成長速度 SD スコアの平均（観測値）（SD）は、ベースラインから 52 週で、ソマプシタン群では-2.35（1.51）から 5.61（2.85）、ノルディトロピン群では-2.52（1.55）から 6.45（3.51）にそれぞれ増加した〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.25〕。

骨年齢（歳）の平均（観測値）（SD）は、ベースラインから 52 週で、ソマプシタン群では 4.15（1.74）から 5.30（2.02）、ノルディトロピン群では 4.24（2.01）から 5.52（2.22）にそれぞれ緩やかに増加した〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.45〕。骨年齢／暦年齢比について、いずれの群でもベースラインから 52 週で緩やかな増加がみられ（概ね 1 を下回った値）〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Figure 11-9 及び Section 14.3.7、Table 14.3.7.2〕、骨端線の早期閉鎖のリスクは大きなものではないことが示唆された。4263 試験の身長に関するエンドポイントの結果から、小児 GHD の成長に対する週 1 回投与のソマプシタンの有益な効果が裏付けられ、既存の 1 日 1 回投与の GH 治療効果に対し週 1 回投与のソマプシタンの治療効果が劣っていないことが示された（表 2.7.3.3-3）。

2.7.3.3.2.1.1.4 成長に関するエンドポイントに関する日本人集団と全集団との一貫性の評価

4263 試験の日本人集団では、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、10.3 cm/年及び 9.9 cm/年であり、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 0.3 cm/年（-0.9; 1.5）であった（付録 2.7.3.6.1、Table 2）。

日本人集団では、52 週の成長速度の改善は、ソマプシタン群とノルディトロピン群で同程度であった。全集団でみられたソマプシタン群とノルディトロピン群で同程度の成長速度の改善は、日本人集団においても観察された（2.7.3.3.2.1.1.1 及び付録 2.7.3.6.1、Table 2）。いずれの群においても、成長速度の推定値は、日本人集団では他の国と比較してやや小さかった（付録 2.7.3.6.1、Table 2）。

プライマリーエンドポイントである成長速度の結果で、全集団と日本人集団で類似した結果がみられたことから、全集団の結果を日本人集団に外挿することが可能と考えられる。

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 52 週までの変化量（観測値）のいずれにおいても、両群ともに、日本人集団と全集団間で概ね同様であった〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.26、14.2.38 及び 14.2.46 ならびに付録 2.7.3.6.2、Table 22、24 及び 26〕。

4263 試験における日本人集団の 52 週の成長速度、身長 SD スコア、成長速度 SD スコア及び骨年齢ならびに身長 SD スコア、成長速度 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の要約を付録 2.7.3.6.2、Table 19～26 に提示する。

2.7.3.3.2.1.2 4172 試験（補足的試験）

2.7.3.3.2.1.2.1 コホートⅠ

コホートⅠの評価方法

最初にソマプシタン投与（0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週）に無作為割り付けされた被験者は、52 週以降、同用量（0.16 mg/kg/週）のソマプシタン投与を受けていたため、その後の解析では、ソマプシタン投与を受けたすべての被験者からなる 1 つの群に併合した。52 週以降の有効性に関するエンドポイントについては、この併合群とノルディトロピン群間で解析された。ノルディトロピン群の被験者は、156 週以降ソマプシタン投与に切り替えた（11 例）。この 2 つのグループは、ここではソマプシタン併合群及びノルディトロピン/ソマプシタン群と表記する。なお、本臨床概要（付録 2.7.3.6.1、Table 4～9）及び 208 週の治験総括報告書〔4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）〕では、特定の目的のために、最初のソマプシタンの 3 つの用量群の結果を群間比較に用いた。

52 週までの成長速度

26 週及び 52 週のいずれにおいても、ソマプシタンの用量群内において、成長速度の点推定値（及び観測値）に用量反応関係がみられた（表 2.7.3.3-4）。26 週における年間の成長速度は、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〔群間差の推定値及び 95%信頼区間：1.67 cm/年（-0.22; 3.56）〕〔治験総括報告書、4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）Table 11-1〕。52 週の成長速度は、最高用量（0.16 mg/kg/週）のソマプシタン群のみが、ノルディトロピン群と比較して統計的に有意に大きかった〔群間差の推定値及び 95%信頼区間：1.8 cm/年（0.5; 3.1）〕〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Table 11-1〕。

表 2.7.3.3-4　26 週、52 週、104 週及び 156 週の成長速度の観測値及び推定値（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 (observed)	11.3 (3.3)	8.0 (2.0)	10.9 (1.9)	12.9 (3.5)
Week 26 (estimated)	11.4	7.8	10.9	13.1
Week 52 (observed)	9.8 (2.3)	7.8 (1.8)	9.7 (1.8)	11.5 (2.6)
Week 52 (estimated)	9.9	7.5	9.7	11.7
Week 104 (observed)	9.0 (2.3)	10.6 (1.4)	10.0 (1.6)	9.2 (1.7)
Week 156 (observed)	7.6 (2.0)	8.9 (1.7)	7.8 (1.5)	8.4 (1.7)

Abbreviations: HV: height velocity; SD=standard deviation

52 週までの身長 SD スコア及び成長速度 SD スコア

概して、52 週までの成長速度の結果は、成長に関するセカンダリーエンドポイントにより支持された。26 週及び 52 週のいずれにおいても、ソマプシタンの用量群内において、身長 SD スコア及び成長

速度 SD スコアのベースラインからの変化量の点推定値に用量反応関係がみられた〔治験総括報告書、4172 試験（26 週）（M5.3.5.1）Section 11.2.1.1 及び 11.2.1.2、4172 試験（156 週）（M5.3.5.1）Section 11.2.1.2 及び 11.2.1.3〕。52 週の身長 SD スコアの変化量について、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で統計的に有意に大きかった〔群間差の推定値及び 95%信頼区間：0.35（0.05; 0.65）〕。ソマプシタン 0.08 mg/kg/週群及び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〔群間差の推定値及び 95%信頼区間：-0.10（-0.39; 0.20）〕。ソマプシタン 0.04 mg/kg/週群及びノルディトロピン群間では統計的な有意差がみられ、ノルディトロピン群で大きかった〔群間差の推定値及び 95%信頼区間：-0.58（-0.88; -0.28）〕〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M5.3.5.1）Table 11-3〕。成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量（推定値）について、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週群及び 0.08 mg/kg/週群では、ノルディトロピン群と比較して統計的な有意差はみられなかったが、ソマプシタン 0.04 mg/kg/週群及びノルディトロピン群間では統計的な有意差がみられ、ノルディトロピン群で大きかった〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M5.3.5.1）Section 11.2.1.3〕。

全体として、成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアに関する結果から、ソマプシタン 0.16 mg/kg/週にて 4263 試験を実施することが支持された（詳細な考察は 2.7.3.4.2 に示す）。

208 週までの成長に関するエンドポイント

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（表 2.7.3.3-4）。また、156 週及び 208 週いずれにおいても、すべての群を通じてベースラインに対する成長速度の増加が維持されていた（付録 2.7.3.6.1、Table 5）。成長速度 SD スコア（付録 2.7.3.6.1、Table 7）及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量（付録 2.7.3.6.1、Table 9）についても同様の結果が得られた。成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアに対する効果の持続に関する詳細を 2.7.3.5.1 に示す。

ベースラインの骨年齢／暦年齢比は小さく、4 つの群間を通じて同様であった。骨年齢／暦年齢比は、208 週の試験期間を通じて緩やかに増加したが、平均は 1 を下回っていた〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M5.3.5.1）Section 11.2.1.6、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.6〕。208 週の試験期間中に、コホート I の被験者で成人身長近くまでに到達した被験者はいなかった〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.6.1〕。

4172 試験の日本人集団の成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアならびに成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量の詳細な要約を付録 2.7.3.6.2、Table 3～7（156 週）及び Table 10～14（208 週）に示した。

2.7.3.3.2.1.2.2 コホート II 及び III

コホート III 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 及び 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〕。

日本人集団と全集団の一貫性

4172 試験では、日本人集団と全集団間で身長に関するエンドポイントに明らかな違いは認められなかった〔治験総括報告書、4172 試験（26 週）（M5.3.5.1）Section 11.1 及び 11.2、4172 試験（156 週）（M5.3.5.1）Section 11.1 及び 11.2、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.1、11.3.2 及び 11.3.3 ならびに付録 2.7.3.6.2、Table 3～7 及び Table 10～14〕。

2.7.3.3.2.2 薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア）

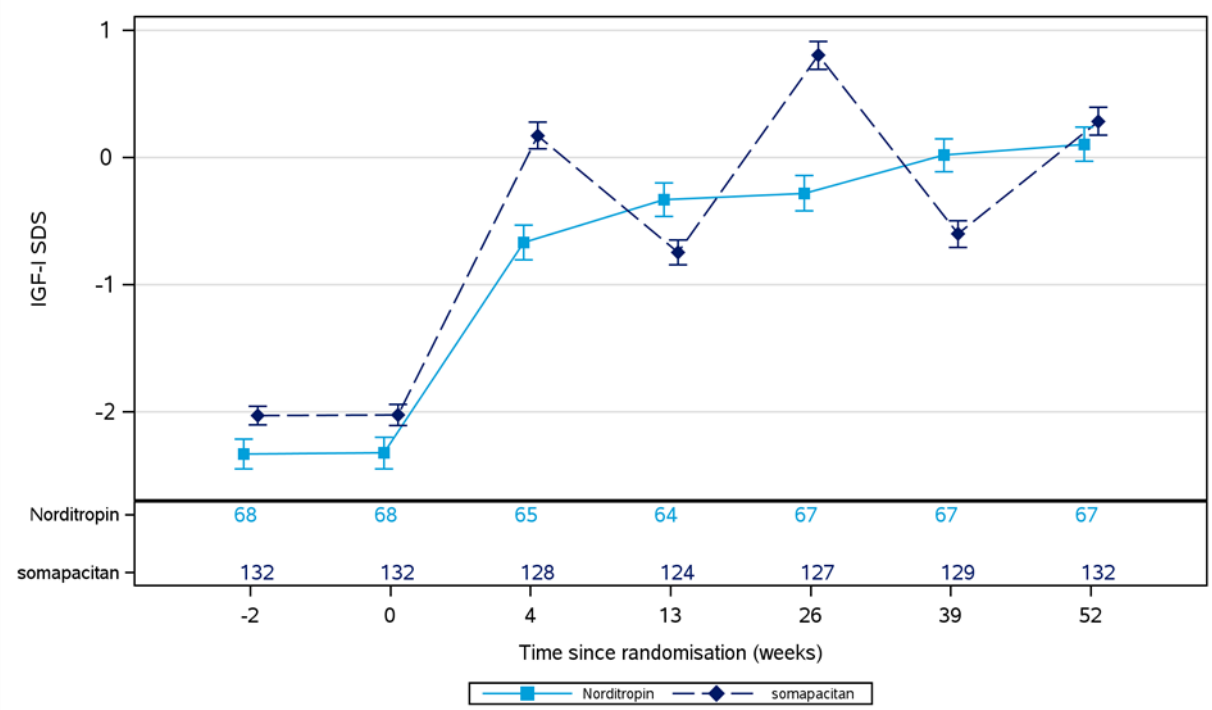
2.7.3.3.2.2.1 4263 試験（検証的試験）

4263 試験では、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量を補足的なセカンダリーエンドポイントとして設定した。IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのいずれにおいても、in-trial 観察期間及び on-treatment 観察期間について算出した（観察期間の定義については 2.7.3.1.4.1.2 に示す）。本項には、in-trial 観察期間の結果を示す（on-treatment 観察期間でも同様の結果が示された）。

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、ソマプシタン群及びノルディトロピン群の投与開始後、IGF-I SD スコアはベースラインからすぐに増加した（図 2.7.3.3-5）。いずれの群においても、IGF-I SD スコアの平均（観測値）（SD）は、ベースラインにおける非常に小さい値（-2 未満）から 52 週では基準範囲内（-2～+2）まで増加した〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.58〕。

IGF-I 測定のための検体採取は、4 週及び 26 週では投与後 1～4 日（IGF-I SD スコアのピーク値付近）、13 週及び 39 週では投与後 7 日（IGF-I SD スコアのトラフ値付近）、52 週では投与後 4～6 日（IGF-I SD スコアの平均値付近）の異なる時点で実施したことに注意すべきである。モデルで算出された平均 IGF-I SD スコアの詳細については、Module 2.7.2 に示す。

図 2.7.3.3-5　　来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、FAS）



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

IGF-I SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量の平均（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 2.36 及び 2.33 であった〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.64〕。IGF-I SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量の群間差（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 0.03（-0.30; 0.36）であり、ソマプシタン群及び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。

ベースラインから 52 週までの IGFBP-3 SD スコアの平均の推移は、IGF-I SD スコアの平均の推移と類似しており、ベースラインから 52 週までの変化量（推定値）は、いずれの群においても+1.61 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 0.01（-0.22; 0.23）であった〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.86〕。

結論として、薬力学的作用に関するエンドポイントである IGF-I 及び IGFBP-3 を増加させることについて、ソマプシタンと 1 日 1 回投与の GH 治療は同程度に有効であった。

2.7.3.3.2.2.1.1 日本人集団と全集団の一貫性

日本人集団と全集団との間で、52 週の IGF-I SD スコア及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量について、明らかな違いはみられなかった（付録 2.7.3.6.2、Table 27 及び 28）。

2.7.3.3.2.2.2 4172 試験（補足的試験）

2.7.3.3.2.2.2.1 コホートⅠ

ベースラインにおける IGF-I SD スコアは、ソマプシタンのすべての群及びノルディトロピン群を通じて同様であった（-2.53～-2.04 の範囲）〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Table 10-4〕。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〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.24、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.36〕。

ソマプシタンについては、26 週及び 52 週の IGF-I SD スコアのピーク値（投与後 1~4 日目に採取した検体に基づく）で用量依存的な IGF-I SD スコアの増加がみられた。26 週の IGF-I SD スコアの平均（観測値）は-1.46（0.04 mg/kg/週）、-0.60（0.08 mg/kg/週）及び 0.97（0.16 mg/kg/週）であった〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.24〕。52 週の IGF-I SD スコアの平均（観測値）は-1.41（0.04 mg/kg/週）、-0.48（0.08 mg/kg/週）及び 1.25（0.16 mg/kg/週）であった〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.24〕。

モデルで算出された 52 週の平均 IGF-I SD スコアは Module 2.7.2、表 2.7.2.3-5 に示す。208 週の IGF-I SD スコアの平均（観測値）（SD）（投与後 4~6 日に採取した検体に基づく）は、ソマプシタン併合群で 1.29（1.23）、ノルディトロピン/ソマプシタン群で 0.94（1.60）であった〔治験総括報告書（4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.36〕。

IGFBP-3 SD スコアの結果は IGF-I SD スコアと同じ傾向であった〔治験総括報告書、4172 試験（26 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.1.4、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.1.5、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 11.3.5〕。IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアについて、0～208 週にソマプシタンを投与した被験者 39 例における 156～208 週の結果と、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 例の 156～208 週の結果で、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 11.3.4 及び 11.3.5〕。

日本人集団と全集団との間で、IGF-I SD スコア及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量〔26 週（付録 2.7.3.6.2、Table 8 及び 9）、52 週（付録 2.7.3.6.2、Table 8 及び 9）、156 週（付録 2.7.3.6.2、Table 8 及び 9）及び 208 週（付録 2.7.3.6.2、Table 15 及び 16）〕に明らかな違いはみられなかった。

2.7.3.3.2.2.2.2 コホートⅡ及びⅢ

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 スコアの改善がみられた。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 11.3.4 及び 11.3.5〕。

2.7.3.3.2.3 PRO 調査票

2.7.3.3.2.3.1 4263 試験（検証的試験）

4 つの疾患特有の PRO 調査票を用いて評価した。

- Treatment Related Impact Measure – Child-Growth Hormone Deficiency – Observer（TRIM-CGHD-O）：小児 GHD 患者の疾患の負担を測定[17]
- Treatment Burden Measure-Child GHD- Observer（TB-CGHD-O）：小児の GH 治療の負担を測定[18]
- Treatment Burden Measure-Child GHD- Parent/Guardian（TB-CGHD-P）：親権者／法定代理人の GH 治療の負担を測定[19]
- Growth Hormone Device Assessment Tool（G-DAT）：GH 製剤の医療機器に関する評価

すべての調査票は、被験者の親権者／法定代理人が記入した。TRIM-CGHD-O、TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P の PRO 調査票のスコアは 0～100 であった。スコアが低いほど、健康状態が良好であること、すなわち、疾患又は治療の負担が少ないことを示している。TRIM-CGHD-O は 0 週、26 週及び 52 週に評価した。TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P は 26 週及び 52 週に評価した。

G-DAT は 26 週にのみ評価した。本調査票は、親権者／法定代理人が子の GH 治療に用いる医療機器についてどのように感じているかについての情報を収集するために、親権者／法定代理人が記入した。

すべての調査票の解析には、on-treatment 観察期間のデータセットを用いて実施した（調査が実施可能な国のみ）。

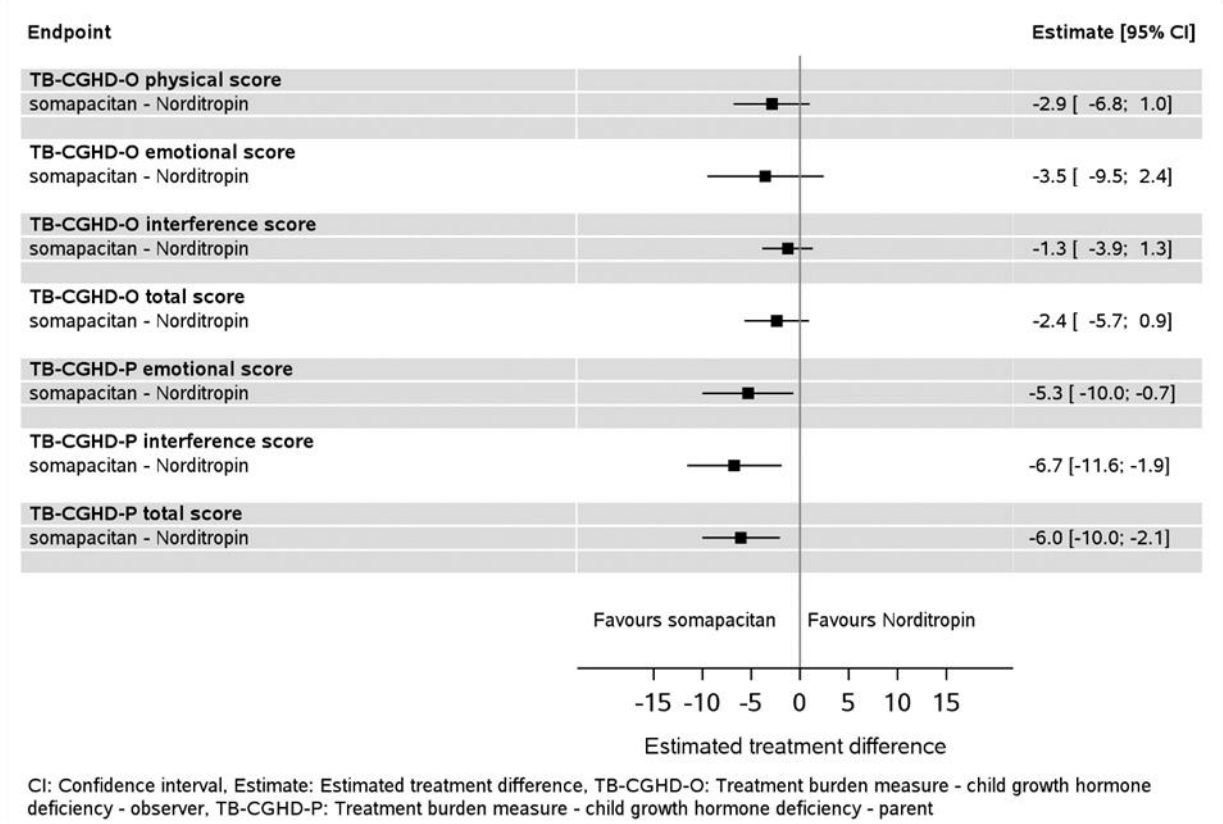
2.7.3.3.2.3.1.1 TRIM-CGHD-O

小児 GHD と診断された患者に対する GHD の疾患及び治療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 TRIM-CGHD-O を用いた〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M5.3.5.1）Section 11.4.1.1〕。いずれの群においても、TRIM-CGHD-O のすべてのドメイン（身体の健康スコア、情緒面の健康スコア及び社会的健康スコア）及び合計スコアはベースラインと比較して 52 週で小さくなり、改善がみられた〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M5.3.5.1）Figure 14.2.123〕。3 つのドメインのスコア及び合計スコアの減少は群間で極めて近い値であり（3 つのドメイン及び合計スコアいずれにおいても、統計的な有意差はみられなかった）、小児における GHD の疾患の負担の軽減はソマプシタンと 1 日 1 回投与の GH 治療で同程度に有効であることが確認された〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M5.3.5.1）Figure 14.2.121〕。

2.7.3.3.2.3.1.2 TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P

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 2.7.3.3-6）。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 2.7.3.3-6）。

図 2.7.3.3-6　　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.

全体として、TB-CGHD-O 及び TB-CGHD-P の結果は、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で良好であった。この結果は、ソマプシタンが 1 日 1 回投与の GH 治療と比較して、小児 GHD 及びその保護者の治療の負担を軽減できることを示唆している。

2.7.3.3.2.3.1.3 G-DAT

G-DAT 調査票は、親権者／法定代理人が子の GH 治療に用いる医療機器についてどのように感じているかについての情報を収集するために、親権者／法定代理人が記入した。親権者／法定代理人は、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、その使用及び使用方法の習得が「容易である」又は「非常に容易である」と回答した〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M5.3.5.1）Section 11.4.1.4〕。

2.7.3.3.2.3.2 4172 試験（補足的試験）

2.7.3.3.2.3.2.1 コホート I

4172 試験では、調査が実施可能な国において、TRIM-CGHD-O 及び 2 つの TB-CGHD 調査票の回答を収集した。TRIM-CGHD-O の 26 週、52 週及び 156 週の結果（点推定値）から、ノルディトロピン群と比較して最高用量であるソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で良好であることが示された〔治験総括報告

書、4172 試験（26 週）（M5.3.5.1）Section 11.2.1.5 及び 4172 試験（156 週）（M5.3.5.1）Section 11.2.1.7〕。

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-O 及び TB-CGHD-P の評価では、156 週と比較して 208 週で被験者及び親権者／法定代理人の治療に対する負担が減少することが示された〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.1.7.2 及び 11.3.1.7.3〕。208 週までの TRIM-CGHD-O のスコアでは、ノルディトロピンから切り替えた被験者も含めたすべての被験者で、疾患の治療に対する負担が減少し、試験期間を通じて維持されていた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.1.7.1〕。

156 週にノルディトロピンからソマプシタンに切り替えたコホート I の被験者に対して、160 週に growth hormone preference questionnaire（GH-PPQ）を実施した。治験薬を切り替えた被験者 11 例のすべての親権者／法定代理人が調査票に回答した。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。主要な理由には、被験者の身体的な痛みが少なくなったこと及び精神的ストレスの低減が含まれていた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M5.3.5.1）Section 11.3.1.7.4〕。

2.7.3.3.2.3.2.2 コホート II 及び III

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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

部分集団における解析の目的は、ソマプシタンの全般的な治療効果が部分集団を通じて一貫しているかどうか、すなわちソマプシタンを小児 GHD 患者集団に広く適用できるかどうかを評価することである。

プライマリーエンドポイント〔52 週の成長速度（cm/年）〕に対するソマプシタンの有効性を、被験者背景の要因（年齢、性別及び hGH 製剤による治療歴の有無）を含む内因性民族的要因に基づく部分集団で評価した。4263 試験で得られた結果に基づき本検討を行った。

2.7.3.3.3.1 年齢

52 週の成長速度の群間差の推定値は、2 つの年齢群間で同様であった（表 2.7.3.3-5）。群間差の推定値はいずれの年齢群においても数値的に小さく、1 cm/年未満であった。2 つの年齢群いずれにおいても、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。いずれの群でも、52 週の成長速度（推定値）の増加は、高年齢群（6 歳以上）と比較して低年齢群（6 歳未満）でやや大きかった（表 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-5　　年齢別の 52 週の成長速度（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）（4263 試験）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan	Norditropin	ETD	[95% CI]
Age < 6 years				
N	64	33		
HV estimate (cm/year)	12.2	12.6	-0.4	[-1.4; 0.7]
Age ≥ 6 years				
N	68	35		
HV estimate (cm/year)	10.3	11.0	-0.7	[-1.5; 0.1]

Notes: Height velocity at week 52 was analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, region, GH peak group and gender by region interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.
Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; N = number of subjects contributing to the analysis; HV: height velocity

2.7.3.3.3.2 性別

52 週の成長速度の群間差の推定値は、男女間で同様であった（表 2.7.3.3-6）。男児及び女児いずれの被験者においても、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（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-6　　男女別の 52 週の成長速度（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）（4263 試験）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan	Norditropin	ETD	[95% CI]
Female subjects				
N	33	18		
HV estimate (cm/year)	11.8	12.3	-0.5	[-2.2; 1.1]
Male subjects				
N	50	50		
HV estimate (cm/year)	11.1	11.5	-0.4	[-1.1; 0.3]

Notes: Height velocity at week 52 was analysed using an analysis of covariance model with treatment, age group, region, GH peak group and age group by region interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.
Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; N = number of subjects contributing to the analysis; HV: height velocity

2.7.3.3.3.3 hGH 製剤による治療歴のない患者と治療歴のある患者の比較

4263 試験及び 4172 試験のコホート I のすべての被験者は、無作為割り付け時に hGH 製剤による治療歴はなかった。4172 試験のコホート III の hGH 製剤による治療歴のある被験者では、成長に関するエンドポイント及び薬力学的作用に関するエンドポイントいずれにおいても、ソマプシタンの投与開始後でも、これまでの治療で得られていた効果は維持されていた。4172 試験の 156 週時点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に関する考察については、2.7.3.5.1 に示す。

2.7.3.3.4　　治療遵守率

治療遵守率は被験者日誌を用いて評価した。

4263 試験では、大部分の被験者が計画された治療を受けており、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）〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 10.3.1〕。

4172 試験では、治験薬投与を継続していたすべての被験者における 208 週までの治療遵守率は、すべての群で 90%を超えていた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.9〕。コホート II 及び III の治療遵守率については治験総括報告書〔4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Section 10.3.1〕に示す。

2.7.3.3.5　全試験を通じた有効性の評価

一般的に、試験間の比較は慎重に評価すべきである。4263 試験と 4172 試験では、被験者数と曝露期間に大きな違いがあった。2 つの試験で 0.16 mg/kg/週のソマプシタンを投与した被験者について、成長に関連する最も重要な 3 つのエンドポイントの 52 週の結果を表 2.7.3.3-7 に示す。

表 2.7.3.3-7　52 週の有効性に関するエンドポイントの推定値の 4263 試験及び 4172 試験の比較（in-trial 観察期間）

	Somapacitan (0.16mg/kg/week)		**Norditropin (0.034mg/kg/day)**	
Trial	4263	4172	4263	4172
Subjects	(n=132)	(n=14)	(n=68)	(n=14)
Endpoint (52 weeks)				
HV (cm/year)	11.2	11.7	11.7	9.9
Change from baseline in HVSDS	8.05	8.38	8.82	6.73
Change from baseline in HSDS	1.25	1.42	1.30	1.07

Abbreviations: HV: height velocity; HVSDS: height velocity standard deviation score; HSDS: height standard deviation score

52 週の成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、両試験の 0.16 mg/kg/週のソマプシタン群間で同程度であったが、ノルディトロピンの推定値は、被験者数の少ない 4172 試験の方が 4263 試験と比較してやや小さかった（表 2.7.3.3-7）。なお、これらの小さい値は、14 例のみの被験者に基づくものであったことに留意すべきである。

いずれの試験でも IGF-I SD スコアの平均は基準範囲内であった〔治験総括報告書、4263 試験（52 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.2 及び 4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 11.2.1.4〕。52 週のモデルで算出した平均 IGF-I SD スコアは、試験間で同様であった（4263 試験：0.53、4172 試験：0.55）（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-5）。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項には、推奨用法・用量の設定の根拠となる臨床試験の結果の概要を提示する。

2.7.3.4.1　　第 1 相試験（4042 試験）の結果〔第 2 相試験（4172 試験）の用量設定の根拠〕

小児 GHD 患者を対象として 1 日 1 回投与の hGH 製剤と比較したソマプシタンの用量反応及び薬物動態特性は、臨床薬理試験である 4042 試験で最初に検討した（詳細は Module 2.7.2 に示す）。血清中ソマプシタン濃度の平均は、用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg）の増加に伴い大きくなった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-1）。ソマプシタンの忍容性は、いずれの用量においても良好であった（Module 2.7.4.2.1.2.3）。

検討したソマプシタンの用量（0.02、0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg）において、IGF-I の増加は用量依存的であった（ベースライン値で調整）。ソマプシタンの IGF-I SD スコアプロファイルは 1 週間の投与間隔をカバーしており、ソマプシタンの薬力学的作用特性は小児 GHD において週 1 回投与に適していることが示された（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-9）。Module 2.7.2.2.2.1 に記載したとおり、ソマプシタンの IGF-I 反応に用量依存的な増加がみられ、0.16 mg/kg の用量のみでノルディトロピンの IGF-I 反応と比較して大きな反応が得られた。

2.7.3.4.2　　第 2 相試験（4172 試験）の結果（第 3 相試験で 0.16 mg/kg/週を選択した根拠）

4172 試験で使用したソマプシタンの用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）は、成長に関するエンドポイント及び IGF-I SD スコアに関し、1 日 1 回投与の hGH 製剤の治療効果と一致する用量を決定するために選択した。最高用量である 0.16 mg/kg/週の設定根拠は、平均 IGF-I 値が 0.03 mg/kg/日のノルディトロピンの値を上回ると予想され、かつ 2.0 を超えない IGF-I SD スコアが確実に維持されると考えられたためである。また、2 つの低用量については、0.03 mg/kg/日のノルディトロピンの平均 IGF-I 値と比較して、0.04 mg/kg/週では IGF-I の最大値、0.08 mg/kg/週では平均 IGF-I 値が一致すると予想されたため、4172 試験で検討する用量にこれらの用量を含めた。

安全性延長期間では、2 つの低用量及びノルディトロピンと同様の安全性及び忍容性を確保しつつ、最も高い有効性が得られるように（最適なリスクーベネフィットのバランスを得るため）、ソマプシタンの用量として 0.16 mg/kg/週を選択した。

4172 試験の 26 週及び 52 週の身長に関する評価、すなわち主な有効性に関するエンドポイントである成長速度ならびに成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量は、用量依存的に増加し、0.16 mg/kg/週が最も効果的な用量であることが示された（表 2.7.3.2-3）。検討したすべての用量で、ソマプシタンの忍容性は良好であった〔治験総括報告書、4172 試験（156 週）（M 5.3.5.1）Section 12.1〕。

0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与は、小児 GHD において 26 週及び 52 週いずれにおいても、1 日 1 回投与の hGH 製剤と同様の安全性及び忍容性、ならびに最も近い治療効果をもたらすことが示された。

2.7.3.4.3　第 3 相試験（4263 試験）の結果

2.7.3.3 に詳細に記載したとおり、52 週の成長速度について、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、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が 2 つの群間で同様であったことから、0.16 mg/kg/週のソマプシタンは、実対照薬である 0.034 mg/kg/日のノルディトロピンに代わる効果的なもうひとつの治療の選択肢となり得ることが支持される。

Module 2.7.2.3.2.5 に示すとおり、4263 試験及び 4172 試験の IGF-I データに基づき、ソマプシタンのモデルで算出した IGF-I SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、ノルディトロピンの IGF-I SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量（観測値）と同様であった。さらに、4263 試験では、IGF-I SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量の観測値及び推定値は、ソマプシタンとノルディトロピンで極めて近い値であった（2.7.3.3.2.2.1）。選択した 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの用量と 1 日 1 回投与の hGH 製剤で同様の IGF-I 値が得られたことで、最適な治療効果を得るために、本用量を設定することの妥当性が確認された。

さらに、PRO 調査票を用いた治療及び疾患に対する負担の評価では、1 日 1 回投与の hGH 製剤と比較して 0.16 mg/kg/週のソマプシタンが好まれ、特に親権者／法定代理人の治療上の負担が小さくなることが示された。

ノルディトロピンの 0.034 mg/kg/日の投与量は、欧州及び米国を含むいくつかの地域における承認用量の最高用量である。日本における承認用量は 0.025～0.029 mg/kg/日（0.175 mg/kg/週）である（詳細は、2.7.3.1.3.3 に示す）。小児 GHD の治療のために米国、欧州及び日本の実臨床で用いられている hGH 製剤の 1 日投与量には重複がみられている（表 2.7.3.4-1）。4263 試験で得られたソマプシタンの効果が、ノルディトロピンの承認用量又は実臨床における用量と比べて少なくとも同程度（劣らない）であることを示す結果は、小児 GHD 治療の実臨床における hGH 製剤の 1 日投与量に関する複数の観察研究から得られたエビデンス（表 2.7.3.4-1）により裏付けられる。

表 2.7.3.4-1　観察研究において小児 GHD 患者で使用されている 1 日 1 回投与の hGH 製剤の用量

	NordiNet IOS[a]	**ANSWER[b]**	**Nordipad[c]**
Number of patients	7141	8580	1874
GH dose during treatment, mg/kg/day (mean [SD])	0.032 (0.008)	0.046 (0.012)	0.028
GH dose during treatment, mg/kg/day [median (P10; P90)]	0.032 [0.024; 0.041]	0.044 [0.034; 0.061]	0.028 [0.025; 0.033]

[a] primarily conducted in Europe. Data based on Sävendahl et al, 2019[20]
[b] conducted in the US. Data based on Sävendahl et al, 2019[20]
[c] conducted in Japan. Numbers calculated based on doses in mg/kg/week[21]

2.7.3.4.4　日本人小児 GHD 患者における用量

母集団薬物動態／薬力学解析に基づくと、小児 GHD において、人種（日本人、日本人以外のアジア人及び白人）が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（Module 2.7.2.3.4.1.1）。4263 試験では、日本人集団のノルディトロピンに対するソマプシタンの 52 週の成長速度の結果は、全集団における主要解析の結果と一貫していた（2.7.3.3.2.1.1.4）。した

がって、日本人小児 GHD におけるソマプシタンの推奨用量は 0.16 mg/kg/週である（詳細を 2.7.3.4.5 に示す）。

2.7.3.4.5　ソマプシタンの推奨臨床用量及び用法

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。薬物動態及び薬力学的作用のデータより、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（Module 2.7.2）。

ソマプシタンの投与方法は週 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。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。

ソマプシタンの添付文書に提示する推奨用量は、上記に示した小児 GHD 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験のデータに基づいている。小児 GHD におけるソマプシタンの推奨用量は 0.16 mg/kg/週とする。この用量は、成長に関するエンドポイント（成長速度ならびに成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量）について、既存の 1 日 1 回投与の GH 治療と同様の有効性を有することが確認されており、かつ安全性プロファイルが同様であることが示されている。なお、hGH 製剤による治療歴のない患者と同様に、1 日 1 回投与の hGH 製剤及び他の週 1 回投与の GH 製剤からソマプシタンに切り替える患者にも同じ用量が適用される。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 長期的に投与したときの有効性の結果

2.7.3.5.1.1 4172 試験における 208 週まで投与したときの有効性の結果

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いる。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及び有効性のアウトカムである身長 SD スコアのベースライン及び 208 週の観測値を表 2.7.3.5-1 に示す。比較のために、ソマプシタン併合群のデータを含めた。なお、各群の被験者数は測定時点で異なる。

表 2.7.3.5-1 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 (0.16mg/kg/week)[a]	N	Norditropin (0.034mg/kg/day)[b]	N	Somapacitan pooled[c]	N
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)	11	7.4 (1.6)	38
HSDS	0	-3.84 (2.02)	14	-3.39 (1.05)	14	-3.80 (1.79)	43
	208	-0.95 (0.91)	13	-1.24 (1.20)	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)	11	2.85 (1.25)	38

[a] Somapacitan data for the original 0.16 mg/kg/week cohort, also after pooling at week 52.
[b] Norditropin data for the original cohort, Norditropin changed to somapacitan (0.16mg/kg/week) at week 156.
[c] Combined data for all three somapacitan cohorts.
Notes: N denotes the numbers 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.

表 2.7.3.5-1 では、初期の週 1 回投与のソマプシタンで得られた、26 週での成長に関する効果（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で評価される）は、大部分が持

続しており、156 週の 1 日 1 回投与の GH 治療の成長に関する効果と概ね同程度であったことが示された。一般的に、小児 GHD の長期的な GH 治療では成長速度が経時的に減少するはよく知られている。

156 週時にノルディトロピンからソマプシタンへ切り替えた被験者とベースラインからソマプシタンを投与していた被験者で、同様の改善がみられた（表 2.7.3.5-1）。成長速度 SD スコアのベースラインから 208 週までの変化量でも同様の傾向がみられた〔治験総括報告書、4172 試験（208 週）（M 5.3.5.1）Table 14.2.34〕。

さらに、104 週以降では、ソマプシタン併合群の結果と 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの結果は同様であり（表 2.7.3.5-1）、このことは、2 つの低用量のソマプシタンで治療を開始した被験者で臨床的に意味のある成長の catch-up がみられていることを示している。

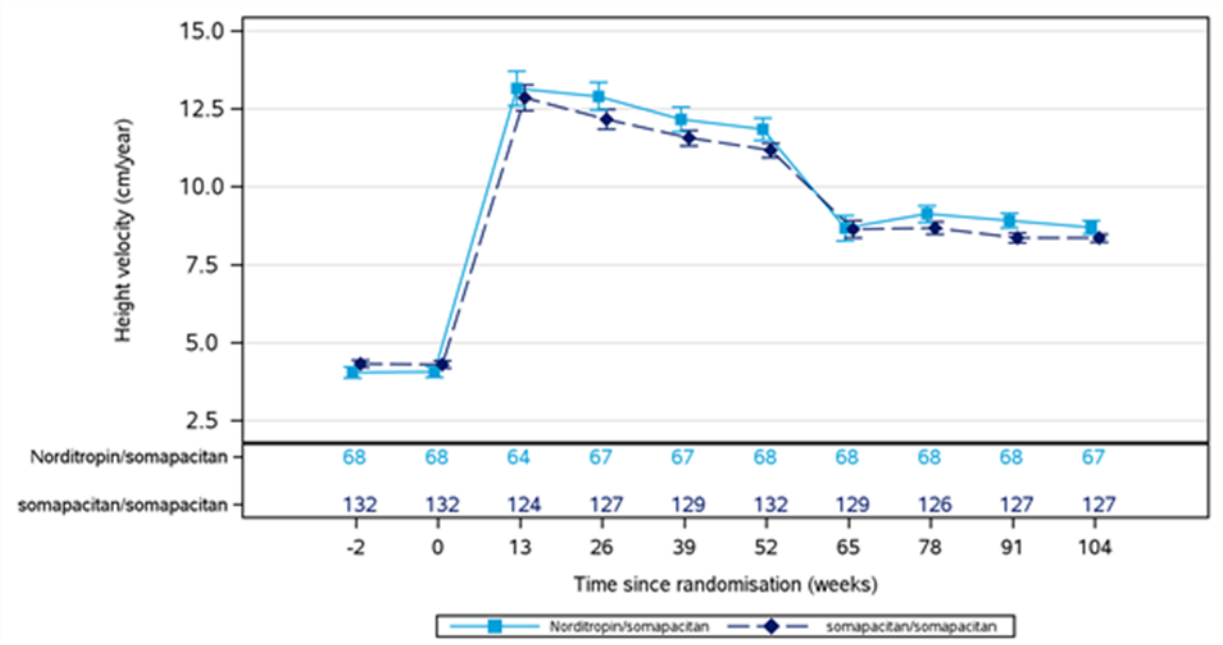
2.7.3.3.2.2.2.1 に記載したとおり、すべての群の IGF-I SD スコアはベースラインから 208 週まで+2 以下が維持されており、骨年齢／暦年齢比はいずれの群においても 208 週の試験期間を通じて緩やかに増加したが、平均は 1 を下回っていた（2.7.3.3.2.1.2.1）。

2.7.3.5.1.2 4263 試験における 104 週まで投与したときの有効性の結果

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。

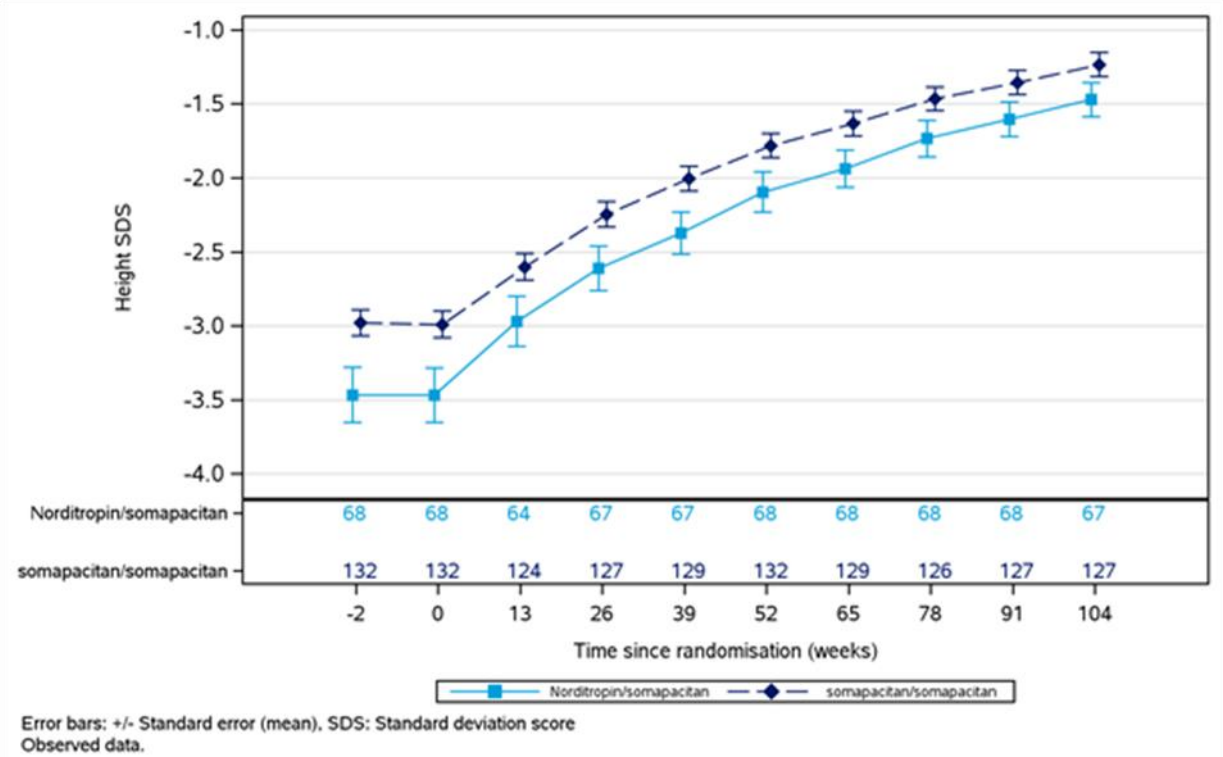
ソマプシタン/ソマプシタン群及びノルディトロピン/ソマプシタン群のいずれにおいても、52 週でみられていた身長に関するパラメータ（成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコア）のベースラインからの増加は、104 週においても概ね維持されていた（図 2.7.3.5-1、図 2.7.3.5-2 及び表 2.7.3.5-2）。成長速度の算出にあたって用いたベースラインの身長は、52 週までは 0 週の身長を、52 週より後から 104 週までは 52 週の身長を用いた。104 週における成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアは、ソマプシタン/ソマプシタン群及びノルディトロピン/ソマプシタン群で同様であった（表 2.7.3.5-2）。

図 2.7.3.5-1　104 週までの来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（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.
Height velocity calculation upto and including week 52 is using height at week 0 as baseline. Height velocity calculation after week 52 is using height at week 52 as baseline.

図 2.7.3.5-2　104 週までの来院ごとの身長 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), SDS: Standard deviation score
Observed data.

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（図 2.7.3.5-3）。IGFBP-3 SD スコアでも同様の結果が得られた〔治験総括報告書、4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）Figure 14.2.62〕。

図 2.7.3.5-3　104 週までの来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-trial 観察期間、FAS）（4263 試験）

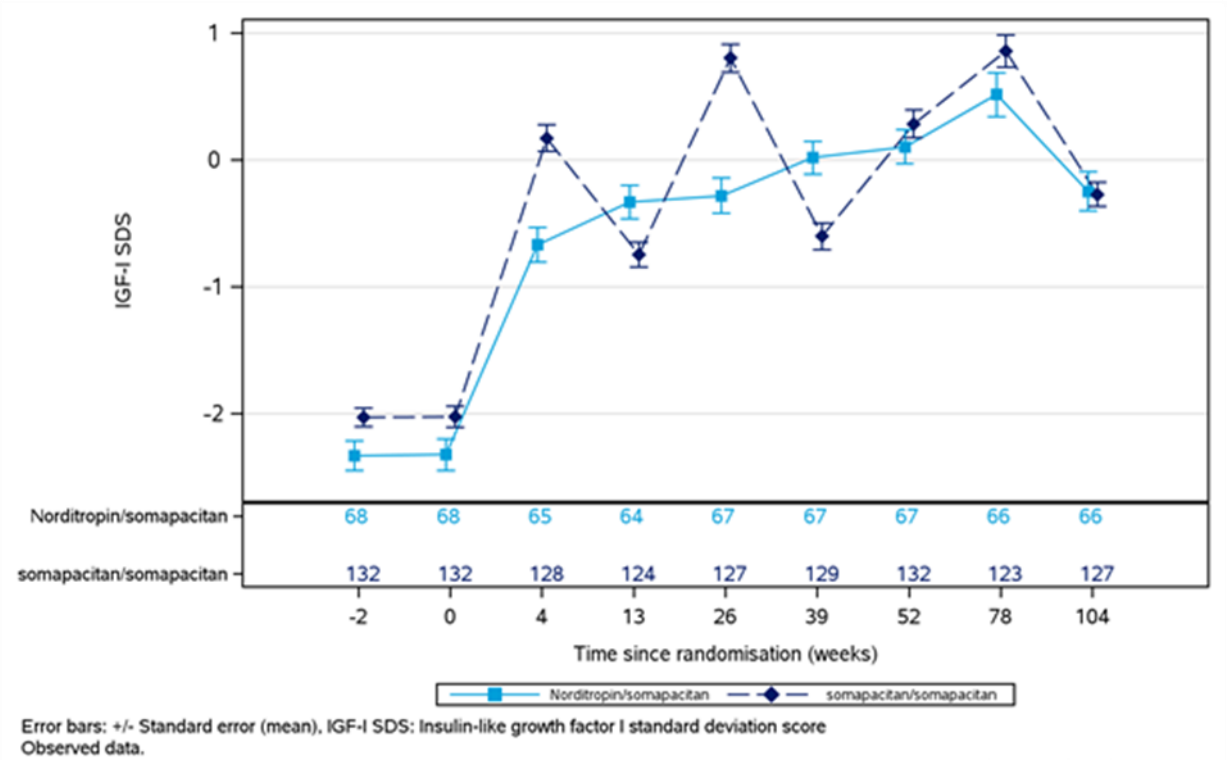


表 2.7.3.5-2　成長に関するパラメータ及び IGF-I SD スコアの要約（4263 試験、104 週）

Endpoints (observed values)	Week	Somapacitan/ Somapacitan[a]	N	Norditropin®/ Somapacitan[b]	N
HV (cm/year)	0	4.3 (1.4)	132	4.1 (1.4)	68
	52	11.2 (2.5)	132	11.8 (2.9)	68
	104	8.4 (1.5)	127	8.7 (1.8)	67
HSDS	0	-2.99 (1.02)	132	-3.47 (1.52)	68
	52	-1.78 (0.95)	132	-2.09 (1.12)	68
	104	-1.23 (0.91)	127	-1.47 (0.94)	67
Change from baseline in HSDS	52	1.21 (0.54)	132	1.37 (0.69)	68
	104	1.75 (0.72)	127	1.97 (0.98)	67
HVSDS	0	-2.35 (1.51)	132	-2.52 (1.55)	68
	52	5.61 (2.85)	132	6.45 (3.51)	68
	104	2.86 (1.90)	127	3.13 (2.13)	67
Change from baseline in HVSDS	52	7.97 (3.36)	132	8.97 (4.38)	68
	104	5.21 (2.58)	127	5.62 (3.15)	67
IGF-I SDS	0	-2.03 (0.97)	132	-2.33 (1.03)	68
	52	0.28 (1.28)	132	0.10 (1.09)	67
	104	-0.27 (1.06)	127	-0.25 (1.25)	66
Change from baseline in IGF-I SDS	52	2.32 (1.27)	132	2.41 (1.09)	67
	104	1.78 (0.98)	127	2.05 (1.33)	66

Observed mean (SD)

[a] Subjects were treated with somapacitan 0.16 mg/kg/week for 104 weeks.

[b] Subjects were treated with Norditropin® 0.034 mg/kg/day for 52 weeks, and switched to somapacitan 0.16 mg/kg/week.

Notes: N denotes the numbers of subjects contributing to the individual data points for each of the groups. HV calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. HV calculation after week 52 up to and including week 104 is using height at week 52 as baseline. Blood samples for IGF-I measurements in subjects treated with somapacitan at week 52 and week 104 were taken at day 4-6 after dosing (around average IGF-I SDS level) and day 7 after dosing (around trough IGF-I SDS level), respectively.

4263 試験の 104 週までの有効性のより詳細な結果は治験総括報告書に示す〔4263 試験（104 週）（M 5.3.5.1）〕。

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。日本人集団においても、有効性パラメータは、104 週間を通じてソマプシタンを投与した被験者及び 52 週で Norditropin からソマプシタン投与に切り替えた被験者で同様であった。日本人被験者における 104 週の成長速度、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、骨年齢及び IGF-I SD スコアならびに成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、骨年齢及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量の要約を M 5.3.5.4 に示す。

2.7.3.5.2　4263 試験の 52 週の成長速度の長期的な成長への外挿

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、GH 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[22,23]。

第 3 相試験である 4263 試験では、52 週の成長速度の平均（推定値）は 11.2 cm/年であり、ソマプシタンの投与によって成長速度が増加し、ノルディトロピンに対し非劣性であることが検証されたことのいずれによっても、ソマプシタンが効果的な GH 補充を提供できることが裏付けられており、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（2.7.3.3.2.1.1）。

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（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。

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 週までのデータを総合的にみると、ソマプシタンが持続的な成長の改善をもたらすことが支持されており、この改善が 1 日 1 回投与の GH 治療でみられる改善と同様であることが裏付けられる。

2.7.3.5.3　抗体の産生

いずれの長時間作用型 GH 製剤においても、長時間作用型 GH に対する抗体の産生が予測される。この場合、効果を減弱させる可能性があるような抗体の産生は注意すべきである。抗ソマプシタン抗体が産生すると、薬物曝露量が減少し、中和作用のため効果が減弱する可能性がある。抗ソマプシタン抗体の産生は、有効性及び安全性両方の理由から、小児 GHD における臨床試験を通じて観察された。

抗ソマプシタン抗体が検出された被験者は、4263 試験（主要期間）では 20 例、4172 試験では 10 例であった。大部分は一過性であり、1 回の来院時にのみ認められた。短期間（4263 試験では 52 週間）及び中～長期間（4172 試験では 208 週間まで）の評価いずれにおいても、抗ソマプシタン抗体は低力価かつ中和能はみられなかった。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ソマプシタンの有効性に影響を及ぼさないことが示された〔Integrated Summary of Immunogenicity（M 5.3.5.3）に示す〕。

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] 「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について（平成 24 年 9 月 5 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）
[8] Tanner JM, Whitehouse RW. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51:170-9.
[9] Kuczmarski RJ. CDC growth Charts: United States. Advanced data from vital and health statistics. 2000.
[10] Prader. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: first Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta Suppl. 52:1-1251989 1989.
[11] Guidelines. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Statistical Principles For Clinical Trials. 1998.
[12] 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.
[13] 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.
[14] European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for BioPartners GmbH, Valtropin. 31 May 2007, Current version or any updates hereof.
[15] European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Somatropin Biopartners. 05 Aug 2013.
[16] 国際共同治験に関する基本的考え方について（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）
[17] Brod M, Højby Rasmussen M, Vad K, Alolga S, Bushnell DM, Bedoin J, et al. Psychometric Validation of the Growth Hormone Deficiency-Child Impact Measure (GHD-CIM). Pharmacoecon Open. 2021.
[18] Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bedoin J. SUN-248 Growth Hormone Deficiency (GHD): Assessing Burden of Treatment in Children and Adolescents. J Endocr Soc. 2019;3 (suppl 1): SUN-248.
[19] Brod M, Rasmussen MH, Vad K, Alolga S, Bodoin J. Growth Hormone Deficiency (GHD): Assessing Parent Burden for Child Growth Hormone Deficiency Treatment: The Growth Hormone Deficiency - Parent Treatment Burden Measure (GHD-PTB). ESPE Abstracts (2019) 92 P1-371.
[20] Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair J, Miller BS, Rohrer TR, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet® IOS and ANSWER Program. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;104(10):4730-42.
[21] Novo Nordisk A/S. Non-interventional study report (GH-3910), NordiPAD Study. A Japanese, multicentre, uncontrolled, observational (non-interventional), prospective study to evaluate long term safety and effectiveness of Norditropin® in patients with short stature due to GHD or Turner syndrome without closed epiphyses. 11 April 2017.
[22] 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.
[23] 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.

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

2.7.3.6 付録
1. 解析帳票

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Height velocity (cm/year) by agegroup after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set....2
2: Height velocity (cm/year) by region after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set....3
3: Height velocity (cm/year) by sex after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set....4
4: Summary of height velocity (cm/year) by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....5
5: Change from baseline in height velocity (cm/year) by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....7
6: Summary of height velocity SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....9
7: Change from baseline in height velocity SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....11
8: Summary of height SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....13
9: Change from baseline in height SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....15
10: Height velocity (cm/year) by US/ non-US after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set....17
11: Height velocity (cm/year) by Europe/ non-Europe after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set....18
12: Height velocity (cm/year) by US/ non-US after 52 weeks of treatment - in-trial - hypothetical strategy - statistical analysis - full analysis set....19
13: Height velocity (cm/year) by Europe/ non-Europe after 52 weeks of treatment - in-trial - hypothetical strategy - statistical analysis - full analysis set....20
14: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 26 and 52 weeks of treatment - on-treatment - statistical analysis - full analysis set....21
15: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 26 weeks of treatment - on-treatment - bar plot - full analysis set....24
16: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 52 weeks of treatment - on-treatment - bar plot - full analysis set....25
17: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 26 weeks of treatment - on-treatment - statistical analysis - forest plot - full analysis set....26
18: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 52 weeks of treatment - on-treatment - statistical analysis - forest plot - full analysis set....27

Clinical Summary of Efficacy

1: Height velocity (cm/year) by agegroup after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
<6 years				
At week 52				
Norditropin	33	33	12.6	
somapacitan	64	64	12.2	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.4	[-1.4; 0.7]
>=6 year				
At week 52				
Norditropin	35	35	11.0	
somapacitan	68	68	10.3	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.7	[-1.5; 0.1]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, region, GH peak group and gender by region interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

2: Height velocity (cm/year) by region after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Japan				
At week 52				
Norditropin	11	11	9.9	
somapacitan	19	19	10.3	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			0.3	[-0.9; 1.5]
Rest of the world				
At week 52				
Norditropin	57	57	12.0	
somapacitan	113	113	11.4	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.6	[-1.4; 0.1]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, GH peak group and gender by age group interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

3: Height velocity (cm/year) by sex after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Female				
At week 52				
Norditropin	18	18	12.3	
somapacitan	33	33	11.8	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.5	[-2.2; 1.1]
Male				
At week 52				
Norditropin	50	50	11.5	
somapacitan	99	99	11.1	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.4	[-1.1; 0.3]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, age group, region, GH peak group and age group by region interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

4: Summary of height velocity (cm/year) by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Height velocity (cm/year)					
Visit 1 (Week -3)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	3.6 (1.5)	4.0 (1.5)	4.8 (1.1)	3.7 (1.5)	4.2 (1.4)
Median	3.5	4.3	5.2	4.0	4.2
Min ; Max	1.2 ; 6.1	1.1 ; 6.4	2.2 ; 6.8	0.0 ; 6.2	0.0 ; 6.8
Visit 2 (Week 0)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	3.5 (1.6)	4.0 (1.8)	4.8 (1.4)	3.8 (1.4)	4.2 (1.6)
Median	3.6	4.4	5.2	4.0	4.5
Min ; Max	1.4 ; 5.6	0.2 ; 7.0	2.1 ; 6.9	0.0 ; 5.9	0.0 ; 7.0
Visit 15 (Week 156)					
N	11	12	14	14	40
Mean (SD)	7.6 (2.0)	8.9 (1.7)	7.8 (1.5)	8.4 (1.6)	8.3 (1.7)
Median	8.1	8.7	7.7	8.1	8.1
Min ; Max	5.2 ; 12.0	6.0 ; 11.3	5.8 ; 10.3	5.6 ; 11.4	5.6 ; 11.4
Visit 17 (Week 169)					
N	10	11	13	12	36
Mean (SD)	5.4 (3.6)	7.6 (3.2)	6.8 (2.2)	8.9 (2.7)	7.7 (2.9)
Median	4.9	7.6	6.7	8.5	7.4
Min ; Max	0.8 ; 12.4	0.8 ; 13.0	3.5 ; 11.6	4.5 ; 13.2	0.8 ; 13.2
Visit 18 (Week 182)					
N	11	11	12	11	34
Mean (SD)	6.6 (2.5)	7.6 (2.0)	7.3 (1.5)	8.2 (2.5)	7.7 (2.0)
Median	5.4	6.6	7.1	9.3	7.1
Min ; Max	3.4 ; 12.4	5.5 ; 10.8	5.2 ; 9.8	5.3 ; 12.9	5.2 ; 12.9
Visit 19 (Week 195)					

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
HV at week 156 is based on third year data and height measurements at subsequent weeks are based on fourth year height measurements..

Summary of height velocity (cm/year) by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
N	11	11	12	13	36
Mean (SD)	6.6 (2.1)	7.4 (1.3)	6.9 (0.9)	8.0 (2.4)	7.5 (1.8)
Median	6.6	7.7	7.0	7.7	7.2
Min ; Max	3.6 ; 11.1	5.5 ; 9.6	5.6 ; 9.0	4.3 ; 13.1	4.3 ; 13.1
Visit 20 (Week 208)					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	6.6 (1.6)	7.6 (1.4)	7.0 (1.0)	7.7 (2.2)	7.4 (1.6)
Median	6.6	7.5	6.9	7.0	7.1
Min ; Max	4.4 ; 9.9	5.3 ; 10.5	5.4 ; 8.8	4.7 ; 12.1	4.7 ; 12.1
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	6.6 (1.6)	7.6 (1.4)	7.0 (1.0)	7.7 (2.2)	7.4 (1.6)
Median	6.6	7.5	6.9	7.0	7.1
Min ; Max	4.4 ; 9.9	5.3 ; 10.5	5.4 ; 8.8	4.7 ; 12.1	4.7 ; 12.1

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
HV at week 156 is based on third year data and height measurements at subsequent weeks are based on fourth year height measurements..

5: Change from baseline in height velocity (cm/year) by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Change in Height velocity (cm/year)					
Visit 1 (Week -3)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	0.1 (0.8)	-0.0 (0.5)	-0.0 (0.6)	-0.1 (0.5)	-0.0 (0.5)
Median	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Min ; Max	-1.3 ; 2.1	-1.0 ; 0.9	-1.5 ; 1.1	-1.1 ; 0.5	-1.5 ; 1.1
Visit 2 (Week 0)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min ; Max	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0	0.0 ; 0.0
Visit 15 (Week 156)					
N	11	12	14	14	40
Mean (SD)	4.2 (3.1)	4.4 (2.4)	3.0 (2.1)	4.6 (2.4)	4.0 (2.4)
Median	3.6	4.5	2.8	4.4	3.8
Min ; Max	-0.1 ; 9.9	0.8 ; 9.1	-0.3 ; 6.1	1.0 ; 10.2	-0.3 ; 10.2
Visit 17 (Week 169)					
N	10	11	13	12	36
Mean (SD)	1.9 (4.4)	3.2 (4.3)	2.2 (2.0)	5.2 (3.9)	3.5 (3.7)
Median	2.5	4.1	1.9	4.1	3.3
Min ; Max	-4.2 ; 10.2	-6.3 ; 9.5	-1.2 ; 6.5	-0.1 ; 13.1	-6.3 ; 13.1
Visit 18 (Week 182)					
N	11	11	12	11	34
Mean (SD)	3.2 (3.1)	3.1 (2.9)	2.2 (1.6)	4.5 (3.8)	3.2 (3.0)
Median	2.6	3.8	1.8	4.4	2.2
Min ; Max	-0.2 ; 10.2	-1.6 ; 8.1	-0.9 ; 4.4	-0.6 ; 12.9	-1.6 ; 12.9

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
HV at week 156 is based on third year data and height measurements at subsequent weeks are based on fourth year height measurements..

Change from baseline in height velocity (cm/year) by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Visit 19 (Week 195)					
N	11	11	12	13	36
Mean (SD)	3.1 (3.0)	2.9 (2.2)	1.9 (1.3)	4.2 (3.5)	3.0 (2.7)
Median	3.6	3.0	2.1	3.2	2.9
Min ; Max	-1.4 ; 8.9	-1.5 ; 7.5	-0.7 ; 3.6	-0.4 ; 13.1	-1.5 ; 13.1
Visit 20 (Week 208)					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	3.2 (2.5)	3.2 (2.1)	2.3 (1.5)	3.9 (3.2)	3.1 (2.5)
Median	3.7	3.0	2.3	3.0	2.9
Min ; Max	-0.2 ; 7.8	-1.3 ; 7.8	-1.0 ; 5.3	0.1 ; 12.1	-1.3 ; 12.1
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	3.2 (2.5)	3.2 (2.1)	2.3 (1.5)	3.9 (3.2)	3.1 (2.5)
Median	3.7	3.0	2.3	3.0	2.9
Min ; Max	-0.2 ; 7.8	-1.3 ; 7.8	-1.0 ; 5.3	0.1 ; 12.1	-1.3 ; 12.1

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
HV at week 156 is based on third year data and height measurements at subsequent weeks are based on fourth year height measurements..

6: Summary of height velocity SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Height velocity SDS					
Visit 1 (Week -3)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	-3.18 (2.08)	-2.87 (1.58)	-1.86 (1.41)	-2.97 (1.79)	-2.55 (1.67)
Median	-3.11	-2.96	-2.17	-2.26	-2.29
Min ; Max	-6.63 ; 0.36	-5.86 ; -0.36	-4.22 ; 1.71	-6.71 ; -1.09	-6.71 ; 1.71
Visit 2 (Week 0)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	-3.14 (2.14)	-2.86 (1.83)	-1.84 (1.64)	-2.85 (1.80)	-2.50 (1.81)
Median	-2.99	-2.90	-1.59	-2.19	-2.28
Min ; Max	-6.40 ; 0.72	-6.89 ; -0.44	-4.90 ; 1.43	-6.75 ; -0.43	-6.89 ; 1.43
Visit 15 (Week 156)					
N	11	12	14	14	40
Mean (SD)	2.05 (2.36)	2.94 (1.54)	2.28 (1.58)	2.43 (1.67)	2.53 (1.62)
Median	1.63	2.76	1.90	2.06	2.07
Min ; Max	-0.70 ; 7.37	0.14 ; 6.27	0.38 ; 5.09	0.16 ; 5.59	0.14 ; 6.27
Visit 17 (Week 169)					
N	10	11	13	12	36
Mean (SD)	0.53 (3.89)	1.81 (3.62)	1.25 (2.18)	3.17 (3.57)	2.06 (3.24)
Median	-0.83	2.61	1.59	1.83	1.84
Min ; Max	-2.64 ; 7.87	-6.91 ; 6.80	-2.98 ; 4.56	-0.53 ; 10.15	-6.91 ; 10.15
Visit 18 (Week 182)					
N	11	11	12	11	34
Mean (SD)	1.11 (3.00)	1.49 (1.71)	1.81 (1.59)	2.20 (2.94)	1.84 (2.15)
Median	0.04	1.55	1.67	1.12	1.56
Min ; Max	-2.07 ; 7.80	-0.72 ; 4.96	-0.34 ; 4.38	-1.15 ; 9.11	-1.15 ; 9.11
Visit 19 (Week 195)					
N	11	11	12	13	36
Mean (SD)	0.99 (2.26)	1.60 (1.24)	1.46 (1.16)	2.17 (2.74)	1.76 (1.92)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

Summary of height velocity SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Median	0.71	1.64	1.35	1.38	1.43
Min ; Max	-1.26 ; 6.20	-0.56 ; 4.23	0.06 ; 3.36	-0.81 ; 9.37	-0.81 ; 9.37
Visit 20 (Week 208)					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	0.88 (1.61)	1.68 (1.25)	1.38 (1.12)	1.59 (2.41)	1.55 (1.70)
Median	0.30	1.68	1.44	1.02	1.29
Min ; Max	-0.61 ; 4.70	-0.28 ; 4.68	-0.40 ; 3.13	-0.76 ; 8.70	-0.76 ; 8.70
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	0.88 (1.61)	1.68 (1.25)	1.38 (1.12)	1.59 (2.41)	1.55 (1.70)
Median	0.30	1.68	1.44	1.02	1.29
Min ; Max	-0.61 ; 4.70	-0.28 ; 4.68	-0.40 ; 3.13	-0.76 ; 8.70	-0.76 ; 8.70

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

7: Change from baseline in height velocity SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Change in Height velocity SDS					
Visit 1 (Week -3)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	-0.04 (0.98)	-0.01 (0.52)	-0.02 (0.70)	-0.12 (0.55)	-0.05 (0.60)
Median	0.08	0.08	0.05	0.07	0.05
Min ; Max	-1.75 ; 2.13	-0.85 ; 1.03	-1.60 ; 1.28	-1.29 ; 0.57	-1.60 ; 1.28
Visit 2 (Week 0)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00
Visit 15 (Week 156)					
N	11	12	14	14	40
Mean (SD)	5.26 (3.86)	5.39 (2.47)	4.17 (2.78)	5.28 (2.96)	4.92 (2.80)
Median	4.89	4.81	3.75	4.66	4.33
Min ; Max	-0.64 ; 11.63	2.43 ; 10.60	-0.92 ; 7.91	2.23 ; 12.34	-0.92 ; 12.34
Visit 17 (Week 169)					
N	10	11	13	12	36
Mean (SD)	3.50 (4.69)	4.39 (4.63)	3.44 (2.25)	6.06 (5.10)	4.60 (4.25)
Median	3.85	5.37	3.25	3.84	3.97
Min ; Max	-2.09 ; 12.13	-6.47 ; 11.13	-0.74 ; 7.74	0.79 ; 16.13	-6.47 ; 16.13
Visit 18 (Week 182)					
N	11	11	12	11	34
Mean (SD)	4.32 (3.85)	3.89 (2.63)	3.64 (2.09)	5.17 (4.59)	4.22 (3.30)
Median	3.62	2.65	3.27	2.98	2.95
Min ; Max	-1.10 ; 12.06	-0.19 ; 9.30	-0.50 ; 7.69	0.15 ; 15.86	-0.50 ; 15.86
Visit 19 (Week 195)					
N	11	11	12	13	36

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

Change from baseline in height velocity SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Mean (SD)	4.20 (3.53)	3.99 (2.27)	3.29 (1.83)	4.97 (4.31)	4.11 (3.13)
Median	5.01	3.66	2.84	3.69	3.59
Min ; Max	-1.50 ; 10.46	-0.12 ; 8.57	-0.10 ; 6.75	0.73 ; 16.12	-0.12 ; 16.12
Visit 20 (Week 208)					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	4.09 (3.17)	4.13 (2.28)	3.53 (1.97)	4.39 (3.88)	4.02 (2.85)
Median	4.63	4.13	3.26	2.70	3.28
Min ; Max	-1.33 ; 8.96	0.17 ; 9.02	-0.06 ; 6.51	1.38 ; 15.45	-0.06 ; 15.45
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	4.09 (3.17)	4.13 (2.28)	3.53 (1.97)	4.39 (3.88)	4.02 (2.85)
Median	4.63	4.13	3.26	2.70	3.28
Min ; Max	-1.33 ; 8.96	0.17 ; 9.02	-0.06 ; 6.51	1.38 ; 15.45	-0.06 ; 15.45

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

8: Summary of height SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Height SDS					
Visit 1 (Week -3)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	-3.35 (1.03)	-4.06 (1.88)	-3.54 (1.46)	-3.80 (1.94)	-3.79 (1.77)
Median	-3.05	-3.45	-2.94	-2.91	-3.01
Min ; Max	-5.50 ; -2.09	-9.04 ; -2.24	-6.89 ; -2.19	-8.03 ; -1.96	-9.04 ; -1.96
Visit 2 (Week 0)					
N	14	14	15	14	43
Mean (SD)	-3.39 (1.05)	-4.07 (1.89)	-3.53 (1.46)	-3.84 (1.99)	-3.80 (1.79)
Median	-3.16	-3.47	-2.97	-2.90	-3.06
Min ; Max	-5.54 ; -2.18	-9.04 ; -2.35	-6.88 ; -1.94	-8.08 ; -2.03	-9.04 ; -1.94
Visit 15 (Week 156)					
N	11	12	14	14	40
Mean (SD)	-1.42 (1.18)	-1.75 (1.72)	-1.27 (1.01)	-1.16 (0.83)	-1.37 (1.24)
Median	-1.28	-1.44	-0.89	-0.91	-0.94
Min ; Max	-3.76 ; 0.21	-5.40 ; 0.28	-3.76 ; -0.14	-2.60 ; -0.05	-5.40 ; 0.28
Visit 17 (Week 169)					
N	10	11	13	12	36
Mean (SD)	-1.17 (0.96)	-1.66 (1.76)	-1.07 (1.01)	-0.99 (0.69)	-1.23 (1.24)
Median	-1.31	-1.34	-0.77	-0.82	-0.81
Min ; Max	-2.26 ; 0.35	-5.20 ; 0.37	-3.75 ; -0.26	-2.44 ; -0.22	-5.20 ; 0.37
Visit 18 (Week 182)					
N	11	11	12	11	34
Mean (SD)	-1.32 (1.17)	-1.25 (1.38)	-0.73 (0.57)	-0.81 (0.57)	-0.92 (0.93)
Median	-1.37	-1.14	-0.60	-0.75	-0.76
Min ; Max	-3.49 ; 0.57	-4.37 ; 0.41	-1.98 ; -0.06	-2.06 ; -0.13	-4.37 ; 0.41
Visit 19 (Week 195)					
N	11	11	12	13	36
Mean (SD)	-1.29 (1.22)	-1.18 (1.35)	-0.70 (0.56)	-0.96 (0.85)	-0.94 (0.97)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

Summary of height SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Median	-1.46	-1.16	-0.48	-0.76	-0.71
Min ; Max	-3.49 ; 0.71	-4.21 ; 0.54	-2.03 ; -0.08	-2.58 ; 0.19	-4.21 ; 0.54
Visit 20 (Week 208)					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	-1.24 (1.20)	-1.37 (1.64)	-0.89 (1.03)	-0.95 (0.91)	-1.06 (1.23)
Median	-1.47	-1.31	-0.63	-0.77	-0.73
Min ; Max	-3.58 ; 0.70	-4.65 ; 0.73	-3.62 ; 0.05	-2.55 ; 0.35	-4.65 ; 0.73
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	-1.24 (1.20)	-1.37 (1.64)	-0.89 (1.03)	-0.95 (0.91)	-1.06 (1.23)
Median	-1.47	-1.31	-0.63	-0.77	-0.73
Min ; Max	-3.58 ; 0.70	-4.65 ; 0.73	-3.62 ; 0.05	-2.55 ; 0.35	-4.65 ; 0.73

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

9: Change from baseline in height SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Change in Height SDS					
Visit 15 (Week 156)					
N	11	12	14	14	40
Mean (SD)	2.10 (0.85)	2.39 (0.98)	2.37 (0.95)	2.67 (1.40)	2.48 (1.14)
Median	2.39	1.88	2.28	2.32	2.25
Min ; Max	1.08 ; 3.48	1.36 ; 4.38	0.88 ; 4.26	1.03 ; 5.62	0.88 ; 5.62
Visit 17 (Week 169)					
N	10	11	13	12	36
Mean (SD)	2.22 (0.85)	2.42 (1.06)	2.49 (0.95)	2.90 (1.53)	2.60 (1.21)
Median	2.48	2.07	2.50	2.37	2.28
Min ; Max	1.04 ; 3.41	1.24 ; 4.56	0.97 ; 4.39	1.00 ; 5.85	0.97 ; 5.85
Visit 18 (Week 182)					
N	11	11	12	11	34
Mean (SD)	2.20 (0.86)	2.61 (1.12)	2.30 (0.83)	2.70 (1.44)	2.53 (1.15)
Median	2.25	2.04	2.09	2.34	2.24
Min ; Max	1.18 ; 3.42	1.33 ; 4.66	1.07 ; 3.83	0.95 ; 5.99	0.95 ; 5.99
Visit 19 (Week 195)					
N	11	11	12	13	36
Mean (SD)	2.23 (0.95)	2.67 (1.10)	2.33 (0.81)	3.01 (1.57)	2.68 (1.24)
Median	2.36	2.20	2.08	2.52	2.35
Min ; Max	0.99 ; 3.47	1.41 ; 4.83	1.21 ; 3.85	0.79 ; 6.30	0.79 ; 6.30
Visit 20 (Week 208)					
N	11	12	13	13	38
Mean (SD)	2.28 (0.97)	2.77 (1.09)	2.74 (0.98)	3.03 (1.59)	2.85 (1.25)
Median	2.30	2.39	2.70	2.52	2.52
Min ; Max	1.06 ; 3.71	1.48 ; 5.05	1.62 ; 4.91	0.78 ; 6.24	0.78 ; 6.24
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer					
N	11	12	13	13	38

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

Change from baseline in height SDS by visit - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04mg/kg/week)	somapacitan (0.08mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Mean (SD)	2.28 (0.97)	2.77 (1.09)	2.74 (0.98)	3.03 (1.59)	2.85 (1.25)
Median	2.30	2.39	2.70	2.52	2.52
Min ; Max	1.06 ; 3.71	1.48 ; 5.05	1.62 ; 4.91	0.78 ; 6.24	0.78 ; 6.24

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

10: Height velocity (cm/year) by US/ non-US after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Non-US				
At week 52				
Norditropin	50	50	12.2	
somapacitan	98	98	11.6	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.6	[-1.4; 0.2]
US				
At week 52				
Norditropin	18	18	10.4	
somapacitan	34	34	10.3	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.1	[-1.1; 0.8]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

11: Height velocity (cm/year) by Europe/ non-Europe after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Europe				
At week 52				
Norditropin	23	23	12.4	
somapacitan	48	48	12.1	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.4	[-1.7; 1.0]
Non-Europe				
At week 52				
Norditropin	45	45	11.3	
somapacitan	84	84	10.8	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.4	[-1.1; 0.2]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

12: Height velocity (cm/year) by US/ non-US after 52 weeks of treatment - in-trial - hypothetical strategy - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Non-US				
At week 52				
Norditropin	50	50	12.1	
somapacitan	98	97	11.6	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.6	[-1.4; 0.2]
US				
At week 52				
Norditropin	18	18	10.4	
somapacitan	34	34	10.3	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.1	[-1.1; 0.8]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at 13, 26, 39 and 52 weeks is analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction terms as factors and baseline height as a covariate, all nested within week as a factor.

13: Height velocity (cm/year) by Europe/ non-Europe after 52 weeks of treatment - in-trial - hypothetical strategy - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Europe				
At week 52				
Norditropin	23	23	12.4	
somapacitan	48	47	12.1	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.3	[-1.7; 1.1]
Non-Europe				
At week 52				
Norditropin	45	45	11.2	
somapacitan	84	84	10.8	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			-0.4	[-1.1; 0.2]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at 13, 26, 39 and 52 weeks is analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction terms as factors and baseline height as a covariate, all nested within week as a factor.

14: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 26 and 52 weeks of treatment - on-treatment - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
Trim-cghd-o physical functioning (score)					
Change from baseline at week 26					
Norditropin	68	44	-2.6		
somapacitan	132	88	-3.9		
Change from baseline at week 52					
Norditropin	68	46	-4.6		
somapacitan	132	91	-4.4		
Treatment difference at week 26					
somapacitan - Norditropin			-1.2	[-5.7; 3.2]	0.5795
Treatment difference at week 52					
somapacitan - Norditropin			0.2	[-3.9; 4.3]	0.9307
Trim-cghd-o emotional well-being (score)					
Change from baseline at week 26					
Norditropin	68	37	-7.1		
somapacitan	132	78	-4.7		
Change from baseline at week 52					
Norditropin	68	44	-8.3		
somapacitan	132	81	-10.8		
Treatment difference at week 26					
somapacitan - Norditropin			2.4	[-4.0; 8.8]	0.4516

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-O scores will be analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 26 and 52 weeks of treatment - on-treatment - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
Treatment difference at week 52					
somapacitan - Norditropin			-2.5	[-6.6; 1.6]	0.2329
Trim-cghd-o social well-being (score)					
Change from baseline at week 26					
Norditropin	68	39	-10.4		
somapacitan	132	84	-5.1		
Change from baseline at week 52					
Norditropin	68	46	-11.4		
somapacitan	132	85	-14.9		
Treatment difference at week 26					
somapacitan - Norditropin			5.3	[-2.4;12.9]	0.1751
Treatment difference at week 52					
somapacitan - Norditropin			-3.5	[-10.7; 3.7]	0.3346
Trim-cghd-o total score (score)					
Change from baseline at week 26					
Norditropin	68	43	-7.8		
somapacitan	132	87	-3.7		
Change from baseline at week 52					
Norditropin	68	48	-9.4		
somapacitan	132	90	-9.6		

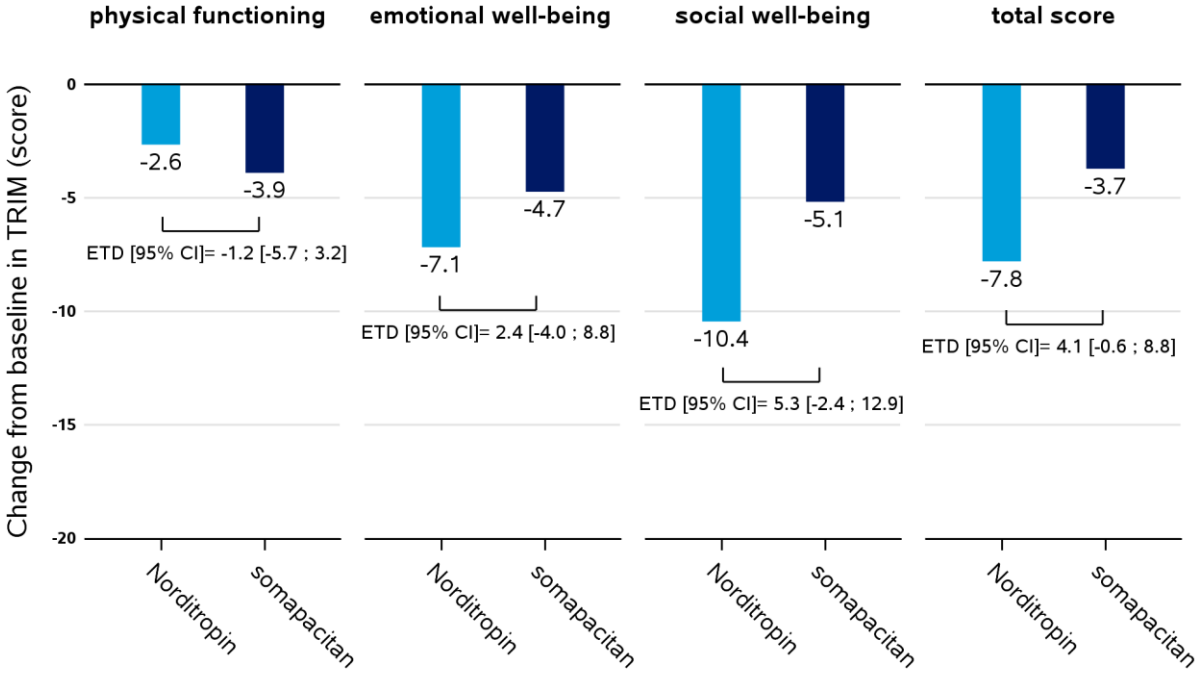
N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-O scores will be analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 26 and 52 weeks of treatment - on-treatment - statistical analysis - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	p-value
Treatment difference at week 26					
somapacitan - Norditropin			4.1	[-0.6; 8.8]	0.0884
Treatment difference at week 52					
somapacitan - Norditropin			-0.2	[-3.9; 3.4]	0.8914

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
Change from baseline to week 26 and 52 in TRIM-CGHD-O scores will be analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

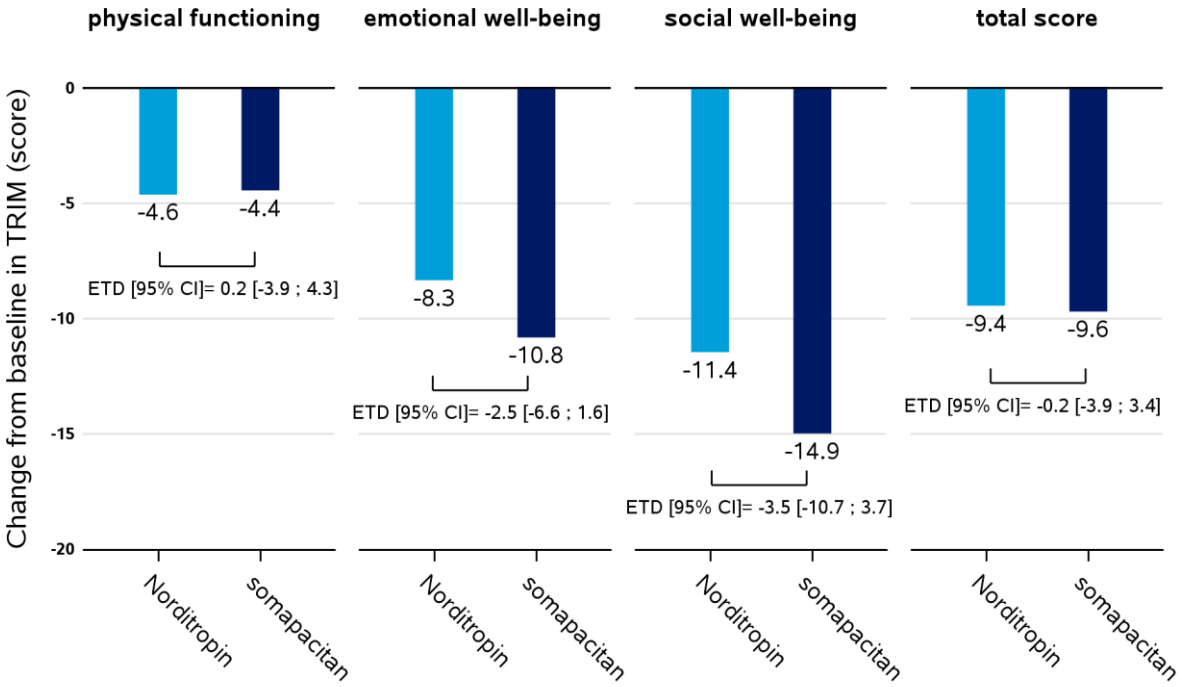
15: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 26 weeks of treatment - on-treatment - bar plot - full analysis set



CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
Figure is based on estimated mean.
Change from baseline to week 26 in TRIM-CGHD-O scores will be analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ise_20220310_er
21APR2022:11:06:20 - fstattrimtbmbarplot.sas/ftrimchbscore26barplotontrfas.png

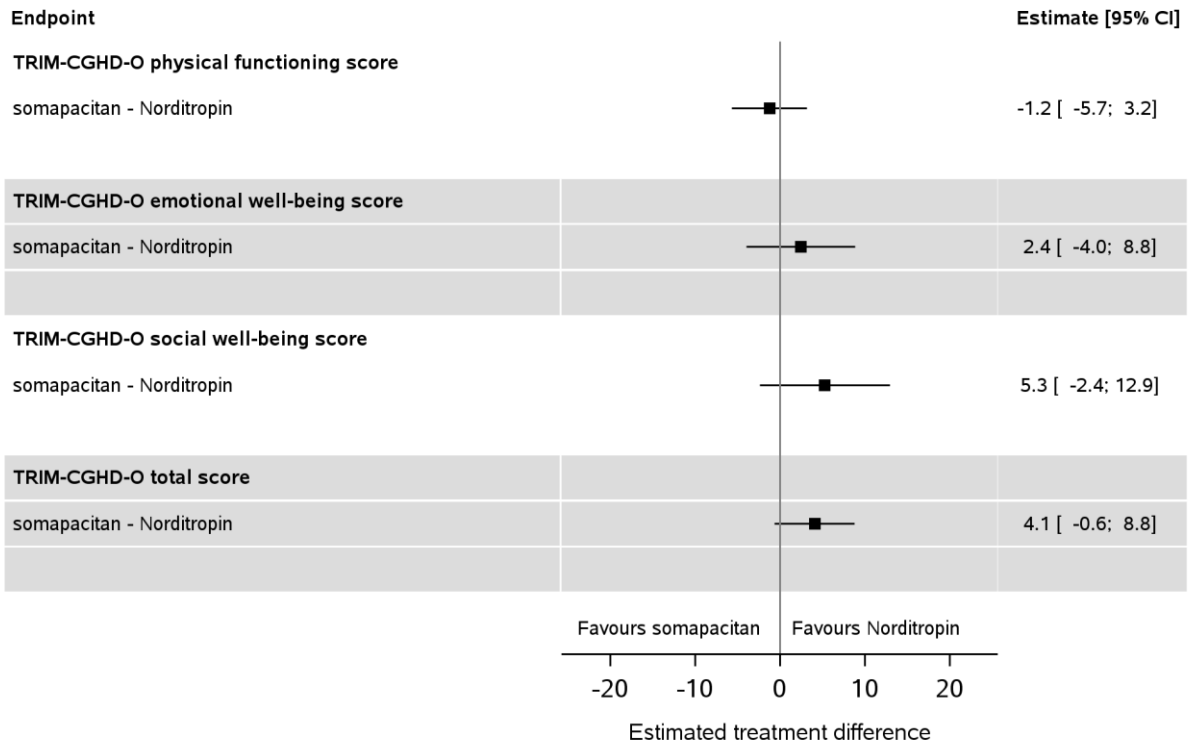
16: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 52 weeks of treatment - on-treatment - bar plot - full analysis set



CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer
Figure is based on estimated mean.
Change from baseline to week 52 in TRIM-CGHD-O scores will be analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, GH peak group and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ise_20220310_er
21APR2022:11:06:15 - fstattrimtbmbarplot.sas/ftrimchbscoreexplbarplotontrfas.png

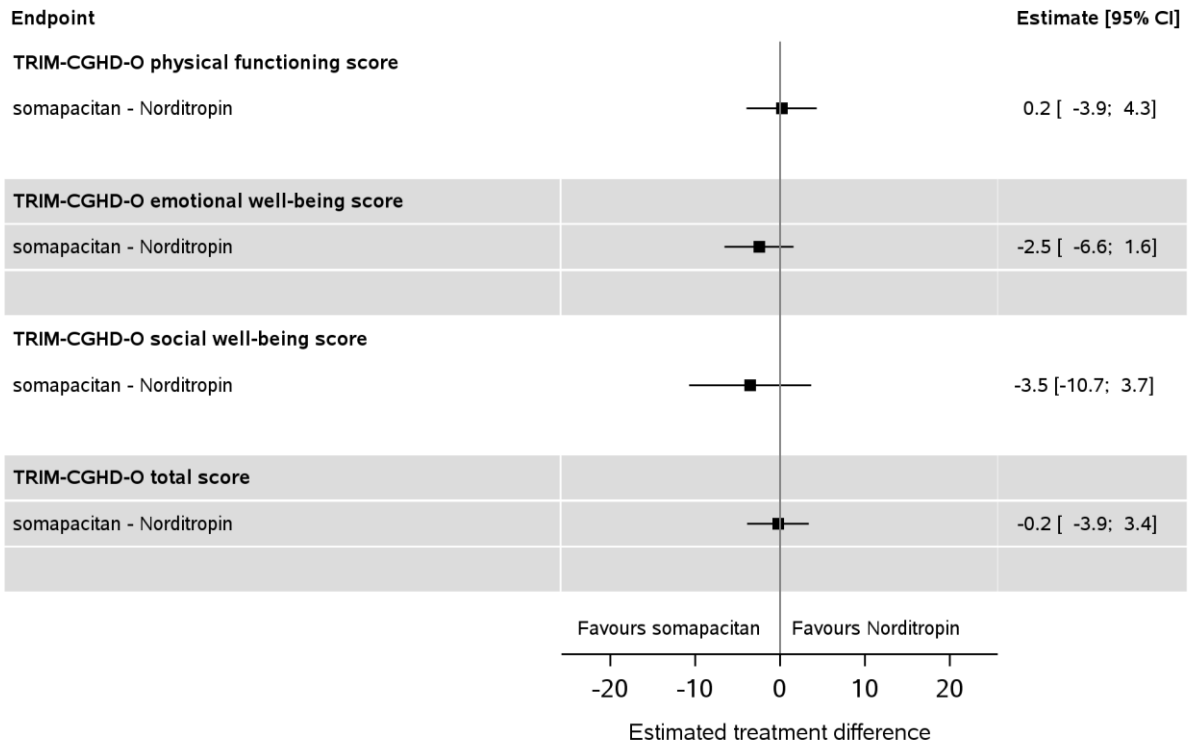
17: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 26 weeks of treatment - on-treatment - statistical analysis - forest plot - full analysis set



CI: Confidence interval, Estimate: Estimated treatment difference, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ise_20220310_er
21APR2022:11:06:28 - ftrimforest.sas/ftrimscoreforest26ontrfas.png

18: Change from baseline in treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer scores after 52 weeks of treatment - on-treatment - statistical analysis - forest plot - full analysis set



CI: Confidence interval, Estimate: Estimated treatment difference, TRIM-CGHD-O: Treatment related impact measure - child growth hormone deficiency - observer

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ise_20220310_er
21APR2022:11:06:24 - ftrimforest.sas/ftrimscoreforestontrfas.png

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

2.7.3.6 付録
2. 解析帳票（日本人集団の結果を含む）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of demographics - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set 3
2: Summary of baseline characteristics - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set 4
3: Summary of height velocity (cm/year) by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set 5
4: Summary of height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set....8
5: Summary of change from baseline in height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set 11
6: Summary of height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set....14
7: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set 17
8: Summary of IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set....20
9: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set 24
10: Summary of height velocity (cm/year) by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....27
11: Summary of height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....29
12: Summary of change from baseline in height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I 31
13: Summary of height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I 33
14: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I 35
15: Summary of IGF- I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I....37
16: Summary of change from baseline in IGF- I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I 39
17: Summary of demographics - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set 41
18: Summary of baseline characteristics - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set 42
19: Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set 43
20: Height velocity (cm/year) after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set....45
21: Summary of height velocity SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set 46
22: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set....48
23: Summary of height SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set....49
24: Summary of change from baseline in height SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set 51
25: Summary of bone age by visit - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - safety analysis set....52
26: Summary of change from baseline in bone age by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set 53

27: Summary of IGF-I SDS by visit - on-treatment - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set 54
28: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - on-treatment - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set 56

Clinical Summary of Efficacy Japanese specific

1: Summary of demographics - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled	Total
Number of subjects	3	3	3	3	9	12
Age group						
N	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
< 6 years	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	8 (88.9)	10 (83.3)
>= 6 years	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)	2 (16.7)
Sex						
N	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Female	0	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)	1 (8.3)
Male	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	3 (100.0)	8 (88.9)	11 (91.7)
Country						
N	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Japan	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Ethnicity						
N	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Race						
N	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Asian	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
GHD cause						
N	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Idiopathic	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (77.8)	10 (83.3)
Organic	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)	2 (16.7)

N: Number of subjects, %: Percentage, GHD: Growth hormone deficiency
Age group is based on age at screening and is the grouping used in the stratification in the randomisation.

2: Summary of baseline characteristics - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled	Total
Number of subjects	3	3	3	3	9	12
Age (yrs)						
N	3	3	3	3	9	12
Mean (SD)	5.13 (1.25)	3.83 (0.46)	4.57 (1.10)	5.50 (3.70)	4.63 (2.08)	4.76 (1.86)
Median	5.10	4.10	4.20	4.10	4.10	4.10
Min ; Max	3.9 ; 6.4	3.3 ; 4.1	3.7 ; 5.8	2.7 ; 9.7	2.7 ; 9.7	2.7 ; 9.7
Height (cm)						
N	3	3	3	3	9	12
Mean (SD)	94.4 (7.9)	88.1 (3.5)	93.7 (7.0)	97.6 (22.9)	93.2 (12.8)	93.5 (11.4)
Median	95.5	86.3	91.2	91.6	91.2	91.4
Min ; Max	86.0 ; 101.6	86.0 ; 92.1	88.2 ; 101.6	78.3 ; 123.0	78.3 ; 123.0	78.3 ; 123.0
Body weight (kg)						
N	3	3	3	3	9	12
Mean (SD)	13.97 (0.97)	11.73 (1.16)	13.37 (1.33)	16.53 (8.02)	13.88 (4.62)	13.90 (3.96)
Median	14.20	11.90	13.70	14.40	12.80	13.30
Min ; Max	12.9 ; 14.8	10.5 ; 12.8	11.9 ; 14.5	9.8 ; 25.4	9.8 ; 25.4	9.8 ; 25.4
BMI (kg/m^2)						
N	3	3	3	3	9	12
Mean (SD)	15.79 (1.57)	15.09 (1.00)	15.27 (1.22)	16.64 (0.61)	15.67 (1.12)	15.70 (1.17)
Median	15.57	15.08	15.29	16.79	15.97	15.77
Min ; Max	14.3 ; 17.5	14.1 ; 16.1	14.0 ; 16.5	16.0 ; 17.2	14.0 ; 17.2	14.0 ; 17.5
GH peak (ug/L)						
N	3	3	3	3	9	12
Mean (SD)	4.23 (0.72)	4.63 (1.25)	4.78 (0.68)	3.78 (1.63)	4.40 (1.18)	4.36 (1.05)
Median	4.30	4.81	4.39	4.09	4.39	4.39
Min ; Max	3.48 ; 4.91	3.30 ; 5.78	4.38 ; 5.57	2.02 ; 5.24	2.02 ; 5.78	2.02 ; 5.78

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

3: Summary of height velocity (cm/year) by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	3	3	3	9
Height velocity (cm/year)					
Visit 2 (Week 0)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	4.7 (0.7)	5.8 (1.2)	5.3 (0.7)	3.2 (1.1)	4.8 (1.5)
Median	4.6	5.5	5.6	3.7	4.7
Min ; Max	4.1 ; 5.6	4.7 ; 7.0	4.5 ; 5.8	1.9 ; 4.0	1.9 ; 7.0
Visit 4 (Week 13)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	10.0 (3.7)	5.3 (1.4)	11.4 (1.9)	13.3 (3.9)	10.0 (4.3)
Median	10.7	5.5	12.3	15.2	9.2
Min ; Max	5.9 ; 13.2	3.8 ; 6.6	9.2 ; 12.6	8.8 ; 15.9	3.8 ; 15.9
Visit 5 (Week 26)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	9.7 (1.8)	6.2 (1.2)	10.8 (0.6)	12.3 (3.3)	9.8 (3.3)
Median	9.9	6.0	10.5	12.6	10.5
Min ; Max	7.8 ; 11.4	5.0 ; 7.5	10.5 ; 11.6	8.8 ; 15.4	5.0 ; 15.4
Visit 6 (Week 39)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	9.1 (1.1)	6.2 (1.0)	10.0 (0.5)	11.5 (2.3)	9.2 (2.7)
Median	9.5	6.0	10.2	11.5	9.4
Min ; Max	7.8 ; 10.0	5.4 ; 7.3	9.4 ; 10.4	9.1 ; 13.8	5.4 ; 13.8
Visit 7 (Week 52)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	8.8 (1.4)	6.1 (0.7)	9.5 (0.6)	10.5 (1.7)	8.7 (2.2)
Median	9.0	6.4	9.8	11.4	8.9
Min ; Max	7.2 ; 10.1	5.3 ; 6.7	8.9 ; 9.9	8.6 ; 11.5	5.3 ; 11.5
Visit 8 (Week 65)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	6.8 (0.5)	10.2 (2.7)	11.2 (3.1)	8.5 (2.9)	10.0 (2.8)
Median	6.8	11.0	10.0	9.7	10.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Min ; Max	6.5 ; 7.2	7.3 ; 12.4	9.0 ; 14.7	5.3 ; 10.6	5.3 ; 14.7
Visit 9 (Week 78)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	7.2 (0.0)	9.6 (0.3)	9.9 (0.2)	8.7 (1.4)	9.4 (0.9)
Median	7.2	9.7	10.0	9.3	9.7
Min ; Max	7.2 ; 7.2	9.2 ; 9.8	9.6 ; 10.0	7.1 ; 9.8	7.1 ; 10.0
Visit 10 (Week 91)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	6.6 (0.4)	8.8 (1.5)	10.2 (0.1)	8.0 (1.0)	9.0 (1.3)
Median	6.6	9.3	10.2	8.3	9.3
Min ; Max	6.3 ; 6.9	7.1 ; 10.0	10.1 ; 10.3	6.9 ; 8.7	6.9 ; 10.3
Visit 11 (Week 104)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	7.0 (0.0)	9.5 (0.4)	10.1 (0.5)	7.6 (0.4)	9.0 (1.2)
Median	7.0	9.3	10.1	7.8	9.3
Min ; Max	7.0 ; 7.0	9.2 ; 10.0	9.5 ; 10.6	7.1 ; 7.9	7.1 ; 10.6
Visit 12 (Week 117)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	5.9 (2.9)	6.9 (1.9)	7.2 (2.4)	10.8 (1.8)	8.3 (2.6)
Median	5.9	7.5	7.2	10.1	8.4
Min ; Max	3.9 ; 8.0	4.7 ; 8.4	4.7 ; 9.6	9.4 ; 12.9	4.7 ; 12.9
Visit 13 (Week 130)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	6.9 (0.1)	9.0 (0.4)	8.2 (1.2)	8.9 (2.0)	8.7 (1.2)
Median	6.9	9.2	7.9	9.2	9.2
Min ; Max	6.8 ; 7.0	8.6 ; 9.4	7.3 ; 9.5	6.8 ; 10.8	6.8 ; 10.8
Visit 14 (Week 143)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	6.4 (0.2)	8.1 (0.6)	8.3 (1.0)	8.3 (0.8)	8.2 (0.7)
Median	6.4	8.1	8.1	8.5	8.1
Min ; Max	6.2 ; 6.5	7.5 ; 8.6	7.4 ; 9.4	7.3 ; 9.0	7.3 ; 9.4
Visit 15 (Week 156)					

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	6.0 (1.2)	8.4 (0.8)	8.0 (1.5)	7.8 (1.2)	8.1 (1.1)
Median	6.0	8.1	7.5	7.9	7.9
Min ; Max	5.2 ; 6.9	7.8 ; 9.2	6.8 ; 9.6	6.5 ; 9.0	6.5 ; 9.6
End of trial					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	6.0 (1.2)	8.4 (0.8)	8.0 (1.5)	7.8 (1.2)	8.1 (1.1)
Median	6.0	8.1	7.5	7.9	7.9
Min ; Max	5.2 ; 6.9	7.8 ; 9.2	6.8 ; 9.6	6.5 ; 9.0	6.5 ; 9.6

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

4: Summary of height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	3	3	3	9
Height SDS					
Visit 1 (Week -3)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-3.29 (0.35)	-3.30 (0.56)	-2.82 (0.22)	-3.13 (0.94)	-3.08 (0.60)
Median	-3.15	-3.27	-2.88	-2.89	-2.89
Min ; Max	-3.69 ; -3.04	-3.88 ; -2.75	-3.01 ; -2.58	-4.17 ; -2.33	-4.17 ; -2.33
Visit 2 (Week 0)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-3.33 (0.41)	-3.18 (0.63)	-2.83 (0.23)	-3.12 (1.08)	-3.04 (0.65)
Median	-3.22	-3.13	-2.91	-2.71	-2.91
Min ; Max	-3.78 ; -2.98	-3.83 ; -2.58	-3.00 ; -2.57	-4.34 ; -2.31	-4.34 ; -2.31
Visit 4 (Week 13)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-3.08 (0.16)	-3.21 (0.68)	-2.50 (0.26)	-2.68 (0.90)	-2.80 (0.66)
Median	-3.02	-3.25	-2.50	-2.21	-2.51
Min ; Max	-3.26 ; -2.97	-3.87 ; -2.51	-2.75 ; -2.24	-3.72 ; -2.11	-3.87 ; -2.11
Visit 5 (Week 26)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.83 (0.13)	-3.09 (0.79)	-2.24 (0.20)	-2.30 (0.96)	-2.54 (0.75)
Median	-2.81	-3.02	-2.20	-1.91	-2.34
Min ; Max	-2.98 ; -2.71	-3.92 ; -2.34	-2.46 ; -2.07	-3.39 ; -1.59	-3.92 ; -1.59
Visit 6 (Week 39)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.77 (0.20)	-3.09 (0.82)	-2.09 (0.21)	-2.01 (0.56)	-2.40 (0.73)
Median	-2.65	-2.97	-2.11	-1.71	-2.28
Min ; Max	-3.00 ; -2.65	-3.95 ; -2.33	-2.28 ; -1.87	-2.66 ; -1.67	-3.95 ; -1.67
Visit 7 (Week 52)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.59 (0.02)	-3.03 (0.70)	-1.99 (0.19)	-1.91 (0.71)	-2.31 (0.74)
Median	-2.59	-3.08	-2.05	-1.60	-2.14
Min ; Max	-2.60 ; -2.57	-3.70 ; -2.31	-2.14 ; -1.78	-2.72 ; -1.41	-3.70 ; -1.41

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.

Summary of height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Visit 8 (Week 65)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.52 (0.01)	-2.78 (0.81)	-1.72 (0.10)	-1.73 (0.61)	-2.08 (0.73)
Median	-2.52	-2.68	-1.69	-1.57	-1.83
Min ; Max	-2.52 ; -2.51	-3.64 ; -2.03	-1.83 ; -1.63	-2.41 ; -1.22	-3.64 ; -1.22
Visit 9 (Week 78)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.40 (0.00)	-2.58 (0.72)	-1.57 (0.16)	-1.56 (0.58)	-1.90 (0.69)
Median	-2.40	-2.56	-1.61	-1.41	-1.71
Min ; Max	-2.40 ; -2.40	-3.31 ; -1.86	-1.71 ; -1.40	-2.21 ; -1.07	-3.31 ; -1.07
Visit 10 (Week 91)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.41 (0.05)	-2.55 (0.91)	-1.34 (0.13)	-1.54 (0.61)	-1.81 (0.79)
Median	-2.41	-2.43	-1.32	-1.36	-1.48
Min ; Max	-2.44 ; -2.37	-3.51 ; -1.70	-1.48 ; -1.23	-2.22 ; -1.04	-3.51 ; -1.04
Visit 11 (Week 104)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.27 (0.03)	-2.22 (0.76)	-1.12 (0.07)	-1.49 (0.61)	-1.61 (0.69)
Median	-2.27	-2.24	-1.09	-1.26	-1.26
Min ; Max	-2.29 ; -2.25	-2.97 ; -1.44	-1.20 ; -1.08	-2.18 ; -1.03	-2.97 ; -1.03
Visit 12 (Week 117)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.25 (0.05)	-2.17 (0.81)	-1.09 (0.16)	-1.25 (0.50)	-1.50 (0.70)
Median	-2.25	-2.07	-1.04	-1.13	-1.27
Min ; Max	-2.29 ; -2.22	-3.03 ; -1.42	-1.27 ; -0.96	-1.80 ; -0.82	-3.03 ; -0.82
Visit 13 (Week 130)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.12 (0.08)	-1.89 (0.69)	-0.92 (0.14)	-1.19 (0.45)	-1.33 (0.60)
Median	-2.12	-1.89	-0.84	-1.19	-1.19
Min ; Max	-2.17 ; -2.06	-2.57 ; -1.20	-1.08 ; -0.82	-1.65 ; -0.75	-2.57 ; -0.75
Visit 14 (Week 143)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.12 (0.08)	-1.87 (0.66)	-0.80 (0.15)	-1.19 (0.42)	-1.29 (0.62)
Median	-2.12	-1.78	-0.86	-1.01	-1.01

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.

Summary of height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Min ; Max	-2.18 ; -2.06	-2.57 ; -1.27	-0.91 ; -0.62	-1.67 ; -0.89	-2.57 ; -0.62
Visit 15 (Week 156)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.11 (0.02)	-1.70 (0.57)	-0.72 (0.28)	-1.18 (0.47)	-1.20 (0.58)
Median	-2.11	-1.78	-0.83	-0.95	-0.95
Min ; Max	-2.12 ; -2.09	-2.24 ; -1.10	-0.93 ; -0.41	-1.72 ; -0.88	-2.24 ; -0.41
End of trial					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.11 (0.02)	-1.70 (0.57)	-0.72 (0.28)	-1.18 (0.47)	-1.20 (0.58)
Median	-2.11	-1.78	-0.83	-0.95	-0.95
Min ; Max	-2.12 ; -2.09	-2.24 ; -1.10	-0.93 ; -0.41	-1.72 ; -0.88	-2.24 ; -0.41

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.

5: Summary of change from baseline in height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	3	3	3	9
Change in Height SDS					
Visit 4 (Week 13)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	0.25 (0.26)	-0.03 (0.09)	0.33 (0.08)	0.44 (0.22)	0.25 (0.25)
Median	0.20	-0.05	0.33	0.50	0.25
Min ; Max	0.01 ; 0.53	-0.12 ; 0.07	0.25 ; 0.40	0.19 ; 0.63	-0.12 ; 0.63
Visit 5 (Week 26)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	0.49 (0.28)	0.09 (0.16)	0.58 (0.11)	0.82 (0.38)	0.50 (0.39)
Median	0.41	0.11	0.54	0.96	0.50
Min ; Max	0.27 ; 0.81	-0.09 ; 0.24	0.50 ; 0.71	0.39 ; 1.12	-0.09 ; 1.12
Visit 6 (Week 39)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	0.56 (0.23)	0.09 (0.20)	0.74 (0.05)	1.11 (0.55)	0.65 (0.53)
Median	0.56	0.16	0.72	1.04	0.70
Min ; Max	0.33 ; 0.78	-0.13 ; 0.25	0.70 ; 0.80	0.60 ; 1.68	-0.13 ; 1.68
Visit 7 (Week 52)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	0.74 (0.41)	0.15 (0.11)	0.83 (0.10)	1.21 (0.46)	0.73 (0.52)
Median	0.65	0.13	0.79	1.30	0.77
Min ; Max	0.38 ; 1.19	0.06 ; 0.27	0.77 ; 0.95	0.71 ; 1.62	0.06 ; 1.62
Visit 8 (Week 65)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.99 (0.42)	0.40 (0.19)	1.11 (0.15)	1.39 (0.60)	0.96 (0.55)
Median	0.99	0.46	1.17	1.49	0.94
Min ; Max	0.69 ; 1.28	0.19 ; 0.55	0.94 ; 1.22	0.74 ; 1.93	0.19 ; 1.93
Visit 9 (Week 78)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.10 (0.40)	0.60 (0.10)	1.25 (0.12)	1.56 (0.62)	1.14 (0.53)
Median	1.10	0.57	1.20	1.64	1.17
Min ; Max	0.82 ; 1.38	0.52 ; 0.71	1.17 ; 1.39	0.90 ; 2.14	0.52 ; 2.14

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.

Summary of change from baseline in height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Visit 10 (Week 91)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.09 (0.35)	0.63 (0.29)	1.48 (0.18)	1.58 (0.59)	1.23 (0.57)
Median	1.09	0.70	1.42	1.68	1.34
Min ; Max	0.85 ; 1.34	0.31 ; 0.88	1.34 ; 1.69	0.95 ; 2.12	0.31 ; 2.12
Visit 11 (Week 104)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.23 (0.37)	0.96 (0.15)	1.70 (0.22)	1.64 (0.56)	1.43 (0.47)
Median	1.23	0.90	1.70	1.69	1.48
Min ; Max	0.97 ; 1.49	0.86 ; 1.13	1.48 ; 1.92	1.05 ; 2.17	0.86 ; 2.17
Visit 12 (Week 117)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.25 (0.45)	1.01 (0.19)	1.74 (0.27)	1.87 (0.68)	1.54 (0.55)
Median	1.25	1.06	1.64	1.89	1.53
Min ; Max	0.93 ; 1.57	0.79 ; 1.16	1.53 ; 2.04	1.18 ; 2.54	0.79 ; 2.54
Visit 13 (Week 130)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.38 (0.32)	1.29 (0.08)	1.91 (0.22)	1.93 (0.79)	1.71 (0.52)
Median	1.38	1.26	1.82	1.97	1.74
Min ; Max	1.15 ; 1.61	1.24 ; 1.38	1.74 ; 2.16	1.12 ; 2.70	1.12 ; 2.70
Visit 14 (Week 143)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.38 (0.32)	1.31 (0.05)	2.03 (0.34)	1.93 (0.69)	1.76 (0.51)
Median	1.38	1.31	2.00	1.82	1.71
Min ; Max	1.15 ; 1.61	1.25 ; 1.35	1.71 ; 2.38	1.30 ; 2.67	1.25 ; 2.67
Visit 15 (Week 156)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.39 (0.43)	1.47 (0.12)	2.10 (0.44)	1.94 (0.61)	1.84 (0.47)
Median	1.39	1.48	1.98	1.77	1.74
Min ; Max	1.09 ; 1.69	1.36 ; 1.59	1.74 ; 2.59	1.43 ; 2.62	1.36 ; 2.62
End of trial					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.39 (0.43)	1.47 (0.12)	2.10 (0.44)	1.94 (0.61)	1.84 (0.47)
Median	1.39	1.48	1.98	1.77	1.74

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.

Summary of change from baseline in height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Min ; Max	1.09 ; 1.69	1.36 ; 1.59	1.74 ; 2.59	1.43 ; 2.62	1.36 ; 2.62

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.

6: Summary of height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	3	3	3	9
Height velocity SDS					
Visit 2 (Week 0)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.08 (0.41)	-2.08 (1.42)	-1.60 (0.19)	-3.32 (2.21)	-2.33 (1.52)
Median	-2.21	-2.90	-1.59	-3.04	-1.79
Min ; Max	-2.41 ; -1.61	-2.90 ; -0.44	-1.79 ; -1.42	-5.65 ; -1.26	-5.65 ; -0.44
Visit 4 (Week 13)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	3.14 (3.41)	-1.97 (1.10)	4.10 (3.03)	5.36 (0.56)	2.50 (3.76)
Median	4.45	-2.07	3.71	5.05	3.71
Min ; Max	-0.73 ; 5.70	-3.02 ; -0.82	1.28 ; 7.30	5.03 ; 6.00	-3.02 ; 7.30
Visit 5 (Week 26)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	3.19 (1.34)	-0.63 (1.50)	4.43 (1.96)	5.41 (4.52)	3.07 (3.81)
Median	3.03	-1.27	4.98	3.08	2.54
Min ; Max	1.95 ; 4.61	-1.71 ; 1.09	2.26 ; 6.06	2.54 ; 10.62	-1.71 ; 10.62
Visit 6 (Week 39)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	3.44 (1.42)	-0.59 (1.30)	3.68 (2.03)	4.70 (1.33)	2.60 (2.79)
Median	3.58	-1.28	4.36	4.87	3.29
Min ; Max	1.96 ; 4.79	-1.39 ; 0.91	1.39 ; 5.28	3.29 ; 5.94	-1.39 ; 5.94
Visit 7 (Week 52)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	3.04 (1.54)	-0.69 (1.02)	3.79 (0.92)	3.94 (1.76)	2.35 (2.54)
Median	3.57	-0.36	3.94	3.02	2.82
Min ; Max	1.31 ; 4.25	-1.83 ; 0.13	2.80 ; 4.62	2.82 ; 5.97	-1.83 ; 5.97
Visit 8 (Week 65)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.67 (0.11)	4.32 (3.40)	5.87 (3.58)	2.11 (1.84)	4.10 (3.10)
Median	0.67	5.33	4.75	2.32	3.84

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Min ; Max	0.59 ; 0.75	0.53 ; 7.10	2.97 ; 9.87	0.17 ; 3.84	0.17 ; 9.87
Visit 9 (Week 78)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.10 (0.50)	3.84 (0.37)	4.28 (0.16)	2.47 (1.01)	3.53 (0.98)
Median	1.10	3.84	4.28	2.10	3.84
Min ; Max	0.75 ; 1.46	3.46 ; 4.20	4.12 ; 4.44	1.71 ; 3.62	1.71 ; 4.44
Visit 10 (Week 91)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.68 (0.57)	2.94 (1.68)	4.65 (0.17)	2.33 (0.57)	3.31 (1.37)
Median	0.68	3.27	4.64	2.09	3.27
Min ; Max	0.28 ; 1.08	1.13 ; 4.43	4.49 ; 4.84	1.92 ; 2.98	1.13 ; 4.84
Visit 11 (Week 104)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.07 (0.10)	3.70 (0.61)	4.59 (0.42)	1.50 (0.51)	3.26 (1.45)
Median	1.07	3.44	4.52	1.50	3.44
Min ; Max	1.00 ; 1.14	3.27 ; 4.39	4.21 ; 5.04	0.98 ; 2.00	0.98 ; 5.04
Visit 12 (Week 117)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-0.06 (3.09)	0.90 (2.12)	1.29 (2.75)	4.82 (2.64)	2.34 (2.87)
Median	-0.06	1.55	1.41	4.52	2.34
Min ; Max	-2.24 ; 2.13	-1.48 ; 2.62	-1.51 ; 3.98	2.34 ; 7.59	-1.51 ; 7.59
Visit 13 (Week 130)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.37 (0.50)	3.43 (0.44)	2.49 (1.27)	3.19 (2.23)	3.03 (1.37)
Median	1.37	3.47	2.25	3.75	3.47
Min ; Max	1.02 ; 1.73	2.97 ; 3.85	1.36 ; 3.86	0.74 ; 5.08	0.74 ; 5.08
Visit 14 (Week 143)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.62 (0.32)	2.28 (0.61)	2.89 (0.71)	2.10 (1.03)	2.42 (0.78)
Median	0.62	2.29	2.52	1.59	2.44
Min ; Max	0.39 ; 0.85	1.66 ; 2.88	2.44 ; 3.71	1.42 ; 3.28	1.42 ; 3.71
Visit 15 (Week 156)					

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.17 (0.90)	2.64 (0.88)	2.54 (1.54)	1.15 (0.85)	2.11 (1.22)
Median	0.17	2.30	1.73	0.97	1.99
Min ; Max	-0.47 ; 0.81	1.99 ; 3.64	1.57 ; 4.32	0.41 ; 2.08	0.41 ; 4.32
End of trial					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.17 (0.90)	2.64 (0.88)	2.54 (1.54)	1.15 (0.85)	2.11 (1.22)
Median	0.17	2.30	1.73	0.97	1.99
Min ; Max	-0.47 ; 0.81	1.99 ; 3.64	1.57 ; 4.32	0.41 ; 2.08	0.41 ; 4.32

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

7: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	3	3	3	9
Change in Height velocity SDS					
Visit 4 (Week 13)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	5.22 (3.20)	0.11 (0.64)	5.70 (3.15)	8.67 (2.23)	4.83 (4.24)
Median	6.06	-0.11	5.13	9.04	5.13
Min ; Max	1.67 ; 7.92	-0.38 ; 0.83	2.87 ; 9.09	6.28 ; 10.70	-0.38 ; 10.70
Visit 5 (Week 26)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	5.27 (1.35)	1.45 (0.23)	6.03 (1.92)	8.73 (4.69)	5.40 (4.07)
Median	4.64	1.53	6.77	8.19	4.33
Min ; Max	4.35 ; 6.82	1.19 ; 1.63	3.84 ; 7.47	4.33 ; 13.67	1.19 ; 13.67
Visit 6 (Week 39)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	5.52 (1.34)	1.49 (0.14)	5.28 (2.09)	8.02 (3.10)	4.93 (3.40)
Median	5.19	1.50	5.78	8.98	4.55
Min ; Max	4.37 ; 7.00	1.35 ; 1.62	2.98 ; 7.07	4.55 ; 10.52	1.35 ; 10.52
Visit 7 (Week 52)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	5.12 (1.21)	1.39 (1.02)	5.39 (1.11)	7.26 (2.76)	4.68 (3.03)
Median	5.78	1.07	5.53	8.68	4.22
Min ; Max	3.72 ; 5.86	0.57 ; 2.53	4.22 ; 6.41	4.08 ; 9.02	0.57 ; 9.02
Visit 8 (Week 65)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.58 (0.31)	6.40 (3.34)	7.47 (3.46)	5.43 (3.51)	6.43 (3.10)
Median	2.58	5.77	6.54	6.89	6.54
Min ; Max	2.36 ; 2.80	3.42 ; 10.01	4.56 ; 11.29	1.43 ; 7.97	1.43 ; 11.29
Visit 9 (Week 78)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	3.02 (0.92)	5.92 (1.12)	5.88 (0.18)	5.79 (2.14)	5.86 (1.21)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Median	3.02	6.36	5.86	6.66	6.07
Min ; Max	2.36 ; 3.67	4.64 ; 6.75	5.71 ; 6.07	3.36 ; 7.36	3.36 ; 7.36
Visit 10 (Week 91)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.59 (0.99)	5.02 (1.08)	6.25 (0.32)	5.64 (2.30)	5.64 (1.39)
Median	2.59	4.87	6.08	6.02	6.05
Min ; Max	1.89 ; 3.30	4.02 ; 6.17	6.05 ; 6.62	3.17 ; 7.74	3.17 ; 7.74
Visit 11 (Week 104)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.98 (0.52)	5.78 (0.82)	6.19 (0.24)	4.81 (2.46)	5.59 (1.44)
Median	2.98	6.17	6.11	5.05	6.11
Min ; Max	2.61 ; 3.35	4.84 ; 6.33	6.00 ; 6.46	2.24 ; 7.15	2.24 ; 7.15
Visit 12 (Week 117)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.85 (2.66)	2.98 (2.22)	2.89 (2.84)	8.14 (4.85)	4.67 (3.99)
Median	1.85	1.99	3.20	7.56	3.60
Min ; Max	-0.03 ; 3.74	1.42 ; 5.52	-0.09 ; 5.57	3.60 ; 13.24	-0.09 ; 13.24
Visit 13 (Week 130)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	3.29 (0.93)	5.51 (1.83)	4.09 (1.34)	6.51 (4.38)	5.37 (2.68)
Median	3.29	6.37	4.04	6.79	5.45
Min ; Max	2.63 ; 3.94	3.41 ; 6.75	2.78 ; 5.45	1.99 ; 10.74	1.99 ; 10.74
Visit 14 (Week 143)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.53 (0.75)	4.36 (1.98)	4.49 (0.74)	5.41 (3.15)	4.75 (1.96)
Median	2.53	5.19	4.31	4.46	4.46
Min ; Max	2.00 ; 3.06	2.10 ; 5.78	3.86 ; 5.30	2.84 ; 8.93	2.10 ; 8.93
Visit 15 (Week 156)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.08 (0.48)	4.73 (2.09)	4.14 (1.56)	4.47 (2.89)	4.44 (1.96)
Median	2.08	5.20	3.52	3.45	3.52
Min ; Max	1.74 ; 2.42	2.43 ; 6.54	2.99 ; 5.91	2.23 ; 7.73	2.23 ; 7.73

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
End of trial					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.08 (0.48)	4.73 (2.09)	4.14 (1.56)	4.47 (2.89)	4.44 (1.96)
Median	2.08	5.20	3.52	3.45	3.52
Min ; Max	1.74 ; 2.42	2.43 ; 6.54	2.99 ; 5.91	2.23 ; 7.73	2.23 ; 7.73

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

8: Summary of IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	3	3	3	9
IGF-I SDS					
Visit 1 (Week -3)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-1.99 (0.27)	-1.53 (0.24)	-2.34 (0.56)	-1.86 (0.39)	-1.91 (0.51)
Median	-1.97	-1.64	-2.29	-1.96	-1.81
Min ; Max	-2.27 ; -1.72	-1.69 ; -1.25	-2.92 ; -1.81	-2.18 ; -1.43	-2.92 ; -1.25
Visit 2 (Week 0)					
N	3	2	3	3	8
Mean (SD)	-1.69 (0.17)	-1.26 (0.57)	-2.43 (0.40)	-1.77 (0.65)	-1.89 (0.68)
Median	-1.74	-1.26	-2.45	-1.50	-1.84
Min ; Max	-1.83 ; -1.50	-1.66 ; -0.85	-2.82 ; -2.02	-2.51 ; -1.30	-2.82 ; -0.85
Visit 3 (Week 4)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-0.46 (0.93)	-1.29 (0.05)	-2.01 (0.26)	-1.31 (0.33)	-1.54 (0.41)
Median	-0.94	-1.32	-2.13	-1.35	-1.35
Min ; Max	-1.05 ; 0.61	-1.32 ; -1.23	-2.19 ; -1.72	-1.61 ; -0.95	-2.19 ; -0.95
Visit 4 (Week 13)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-0.29 (0.35)	-1.40 (0.30)	-1.93 (0.45)	-1.09 (0.28)	-1.48 (0.48)
Median	-0.45	-1.50	-2.13	-1.21	-1.42
Min ; Max	-0.53 ; 0.12	-1.64 ; -1.07	-2.24 ; -1.42	-1.30 ; -0.77	-2.24 ; -0.77
Visit 5 (Week 26)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-0.28 (0.41)	-0.38 (0.62)	-0.03 (0.29)	1.07 (0.75)	0.22 (0.83)
Median	-0.25	-0.10	-0.10	0.78	0.04
Min ; Max	-0.71 ; 0.12	-1.10 ; 0.04	-0.29 ; 0.29	0.52 ; 1.93	-1.10 ; 1.93
Visit 6 (Week 39)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	0.60 (0.58)	-0.92 (0.33)	-1.71 (0.52)	-1.08 (0.19)	-1.24 (0.48)
Median	0.68	-0.79	-1.66	-1.06	-1.22

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Min ; Max	-0.03 ; 1.13	-1.30 ; -0.68	-2.26 ; -1.22	-1.28 ; -0.90	-2.26 ; -0.68
Visit 7 (Week 52)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-1.12 (1.72)	-0.56 (1.02)	-0.27 (0.45)	1.11 (0.95)	0.09 (1.07)
Median	-0.40	-0.88	-0.30	0.61	0.20
Min ; Max	-3.08 ; 0.13	-1.38 ; 0.59	-0.71 ; 0.20	0.52 ; 2.21	-1.38 ; 2.21
Visit 8 (Week 65)					
N	2	2	3	3	8
Mean (SD)	0.36 (0.41)	-1.18 (0.55)	-1.16 (0.53)	-0.97 (0.14)	-1.09 (0.37)
Median	0.36	-1.18	-0.98	-0.94	-0.96
Min ; Max	0.07 ; 0.65	-1.56 ; -0.79	-1.76 ; -0.75	-1.12 ; -0.85	-1.76 ; -0.75
Visit 9 (Week 78)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-0.03 (0.21)	1.47 (0.83)	1.17 (1.10)	1.44 (1.03)	1.36 (0.87)
Median	-0.03	1.43	1.21	1.35	1.35
Min ; Max	-0.18 ; 0.12	0.65 ; 2.32	0.05 ; 2.24	0.46 ; 2.52	0.05 ; 2.52
Visit 10 (Week 91)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	-0.07 (0.72)	-0.26 (0.54)	-0.92 (0.84)	-1.09 (0.29)	-0.76 (0.64)
Median	-0.07	-0.48	-0.82	-0.93	-0.82
Min ; Max	-0.58 ; 0.44	-0.66 ; 0.35	-1.81 ; -0.14	-1.42 ; -0.91	-1.81 ; 0.35
Visit 11 (Week 104)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.64 (0.54)	1.56 (0.86)	1.33 (0.42)	1.35 (0.81)	1.41 (0.64)
Median	0.64	1.60	1.17	1.32	1.32
Min ; Max	0.25 ; 1.02	0.69 ; 2.40	1.02 ; 1.82	0.55 ; 2.16	0.55 ; 2.40
Visit 12 (Week 117)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.91 (0.12)	-0.31 (0.38)	-0.93 (0.96)	-0.63 (0.04)	-0.62 (0.58)
Median	0.91	-0.45	-0.93	-0.62	-0.60
Min ; Max	0.83 ; 1.00	-0.60 ; 0.12	-1.89 ; 0.02	-0.66 ; -0.60	-1.89 ; 0.12
Visit 13 (Week 130)					

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.77 (0.22)	1.69 (0.88)	1.25 (0.10)	0.99 (1.11)	1.31 (0.77)
Median	0.77	1.36	1.24	0.48	1.24
Min ; Max	0.62 ; 0.93	1.02 ; 2.69	1.16 ; 1.35	0.23 ; 2.26	0.23 ; 2.69
Visit 14 (Week 143)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.75 (0.22)	-0.03 (0.13)	-0.54 (0.53)	-0.05 (0.34)	-0.21 (0.41)
Median	0.75	0.04	-0.43	-0.16	-0.16
Min ; Max	0.59 ; 0.91	-0.19 ; 0.05	-1.11 ; -0.07	-0.32 ; 0.34	-1.11 ; 0.34
Visit 15 (Week 156)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.54 (0.03)	1.77 (0.54)	1.86 (0.81)	1.07 (0.67)	1.57 (0.70)
Median	0.54	1.88	2.05	0.90	1.81
Min ; Max	0.52 ; 0.57	1.19 ; 2.25	0.96 ; 2.55	0.49 ; 1.81	0.49 ; 2.55
End of trial					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.54 (0.03)	1.77 (0.54)	1.86 (0.81)	1.07 (0.67)	1.57 (0.70)
Median	0.54	1.88	2.05	0.90	1.81
Min ; Max	0.52 ; 0.57	1.19 ; 2.25	0.96 ; 2.55	0.49 ; 1.81	0.49 ; 2.55
Visit 15 (Week 156) - Treatment completers					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	0.54 (0.03)	1.77 (0.54)	1.86 (0.81)	1.07 (0.67)	1.57 (0.70)
Median	0.54	1.88	2.05	0.90	1.81
Min ; Max	0.52 ; 0.57	1.19 ; 2.25	0.96 ; 2.55	0.49 ; 1.81	0.49 ; 2.55
Overall minimum value for each subject*					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-2.13 (0.83)	-1.62 (0.05)	-2.51 (0.29)	-1.77 (0.65)	-1.97 (0.54)
Median	-1.83	-1.64	-2.45	-1.50	-1.66
Min ; Max	-3.08 ; -1.50	-1.66 ; -1.56	-2.82 ; -2.26	-2.51 ; -1.30	-2.82 ; -1.30
Overall maximum value for each subject*					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	0.99 (0.15)	1.98 (0.67)	1.95 (0.66)	1.59 (0.84)	1.84 (0.66)
Median	1.02	1.88	2.05	1.35	1.88

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Min ; Max	0.83 ; 1.13	1.36 ; 2.69	1.24 ; 2.55	0.90 ; 2.52	0.90 ; 2.69

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

9: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	3	3	3	9
Change in IGF-I SDS					
Visit 3 (Week 4)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	1.23 (0.98)	0.09 (0.49)	0.42 (0.46)	0.46 (0.39)	0.33 (0.43)
Median	0.78	0.34	0.63	0.34	0.34
Min ; Max	0.56 ; 2.36	-0.47 ; 0.42	-0.11 ; 0.73	0.15 ; 0.90	-0.47 ; 0.90
Visit 4 (Week 13)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	1.40 (0.41)	-0.02 (0.19)	0.50 (0.57)	0.68 (0.57)	0.39 (0.52)
Median	1.30	0.00	0.58	0.53	0.20
Min ; Max	1.05 ; 1.86	-0.22 ; 0.16	-0.11 ; 1.03	0.20 ; 1.31	-0.22 ; 1.31
Visit 5 (Week 26)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	1.41 (0.56)	1.00 (0.62)	2.40 (0.42)	2.85 (0.72)	2.08 (0.98)
Median	1.58	0.75	2.53	3.22	2.02
Min ; Max	0.79 ; 1.86	0.55 ; 1.70	1.92 ; 2.74	2.02 ; 3.30	0.55 ; 3.30
Visit 6 (Week 39)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	2.29 (0.54)	0.46 (0.46)	0.72 (0.82)	0.69 (0.72)	0.62 (0.61)
Median	2.18	0.36	1.16	0.60	0.60
Min ; Max	1.80 ; 2.87	0.07 ; 0.96	-0.23 ; 1.23	0.02 ; 1.46	-0.23 ; 1.46
Visit 7 (Week 52)					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	0.57 (1.65)	0.83 (1.24)	2.16 (0.06)	2.88 (0.71)	1.96 (1.15)
Median	1.43	0.26	2.15	3.03	2.15
Min ; Max	-1.33 ; 1.63	-0.03 ; 2.25	2.11 ; 2.22	2.11 ; 3.51	-0.03 ; 3.51
Visit 8 (Week 65)					
N	2	2	3	3	8
Mean (SD)	2.02 (0.64)	0.07 (1.11)	1.27 (0.87)	0.80 (0.75)	0.79 (0.89)
Median	2.02	0.07	1.70	0.38	0.62

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Min ; Max	1.57 ; 2.48	-0.71 ; 0.86	0.26 ; 1.84	0.36 ; 1.67	-0.71 ; 1.84
Visit 9 (Week 78)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.64 (0.02)	2.85 (0.48)	3.60 (1.32)	3.21 (1.09)	3.22 (0.95)
Median	1.64	3.09	3.24	3.82	3.17
Min ; Max	1.62 ; 1.65	2.30 ; 3.17	2.50 ; 5.06	1.96 ; 3.86	1.96 ; 5.06
Visit 10 (Week 91)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	1.59 (0.95)	1.12 (0.12)	1.51 (1.13)	0.68 (0.37)	1.11 (0.69)
Median	1.59	1.18	2.00	0.59	1.09
Min ; Max	0.92 ; 2.26	0.99 ; 1.21	0.22 ; 2.30	0.37 ; 1.09	0.22 ; 2.30
Visit 11 (Week 104)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.30 (0.31)	2.95 (0.53)	3.76 (0.81)	3.12 (0.94)	3.28 (0.77)
Median	2.30	3.26	3.61	3.46	3.26
Min ; Max	2.08 ; 2.52	2.34 ; 3.26	3.04 ; 4.64	2.05 ; 3.83	2.05 ; 4.64
Visit 12 (Week 117)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.58 (0.11)	1.08 (0.68)	1.50 (1.22)	1.15 (0.67)	1.24 (0.80)
Median	2.58	1.07	1.89	0.84	1.07
Min ; Max	2.50 ; 2.65	0.40 ; 1.77	0.13 ; 2.47	0.68 ; 1.92	0.13 ; 2.47
Visit 13 (Week 130)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.44 (0.01)	3.08 (0.43)	3.68 (0.37)	2.76 (0.79)	3.17 (0.63)
Median	2.44	3.00	3.80	2.75	3.26
Min ; Max	2.43 ; 2.45	2.69 ; 3.54	3.26 ; 3.98	1.98 ; 3.56	1.98 ; 3.98
Visit 14 (Week 143)					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.42 (0.01)	1.35 (0.60)	1.90 (0.92)	1.72 (0.69)	1.66 (0.69)
Median	2.42	1.70	2.02	1.84	1.70
Min ; Max	2.41 ; 2.42	0.67 ; 1.70	0.92 ; 2.75	0.98 ; 2.35	0.67 ; 2.75
Visit 15 (Week 156)					

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (156w) - full analysis set

Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.21 (0.26)	3.16 (0.36)	4.29 (1.21)	2.84 (0.38)	3.43 (0.93)
Median	2.21	3.10	4.50	3.01	3.10
Min ; Max	2.02 ; 2.39	2.83 ; 3.54	2.99 ; 5.37	2.40 ; 3.11	2.40 ; 5.37
End of trial					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.21 (0.26)	3.16 (0.36)	4.29 (1.21)	2.84 (0.38)	3.43 (0.93)
Median	2.21	3.10	4.50	3.01	3.10
Min ; Max	2.02 ; 2.39	2.83 ; 3.54	2.99 ; 5.37	2.40 ; 3.11	2.40 ; 5.37
Visit 15 (Week 156) - Treatment completers					
N	2	3	3	3	9
Mean (SD)	2.21 (0.26)	3.16 (0.36)	4.29 (1.21)	2.84 (0.38)	3.43 (0.93)
Median	2.21	3.10	4.50	3.01	3.10
Min ; Max	2.02 ; 2.39	2.83 ; 3.54	2.99 ; 5.37	2.40 ; 3.11	2.40 ; 5.37
Overall minimum value for each subject*					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	-0.44 (0.77)	-0.24 (0.41)	-0.08 (0.13)	0.00 (0.00)	-0.10 (0.24)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	-1.33 ; 0.00	-0.71 ; 0.00	-0.23 ; 0.00	0.00 ; 0.00	-0.71 ; 0.00
Overall maximum value for each subject*					
N	3	3	3	3	9
Mean (SD)	2.68 (0.18)	3.36 (0.31)	4.38 (1.06)	3.36 (0.83)	3.70 (0.86)
Median	2.65	3.54	4.50	3.82	3.54
Min ; Max	2.52 ; 2.87	3.00 ; 3.54	3.26 ; 5.37	2.40 ; 3.86	2.40 ; 5.37

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
End of trial contains visit 15 or end of trial visits 15 or 32.
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

10: Summary of height velocity (cm/year) by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	9
Height velocity (cm/year)		
Visit 1 (Week -3)		
N	3	9
Mean (SD)	5.1 (1.1)	4.5 (1.5)
Median	5.2	4.5
Min ; Max	4.0 ; 6.1	1.9 ; 6.4
Visit 2 (Week 0)		
N	3	9
Mean (SD)	4.7 (0.7)	4.8 (1.5)
Median	4.6	4.7
Min ; Max	4.1 ; 5.6	1.9 ; 7.0
Visit 15 (Week 156)		
N	2	9
Mean (SD)	6.0 (1.2)	8.1 (1.1)
Median	6.0	7.9
Min ; Max	5.2 ; 6.9	6.5 ; 9.6
Visit 17 (Week 169)		
N	2	9
Mean (SD)	7.9 (4.0)	6.9 (3.0)
Median	7.9	7.2
Min ; Max	5.1 ; 10.7	0.8 ; 11.5
Visit 18 (Week 182)		
N	2	9
Mean (SD)	7.2 (2.6)	7.1 (1.8)
Median	7.2	5.9
Min ; Max	5.4 ; 9.1	5.5 ; 10.1

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
HV at week 156 is based on third year data and height measurements at subsequent weeks are based on fourth year height measurements..

Summary of height velocity (cm/year) by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Visit 19 (Week 195)		
N	2	9
Mean (SD)	6.4 (1.9)	7.3 (1.3)
Median	6.4	7.1
Min ; Max	5.0 ; 7.7	5.5 ; 10.2
Visit 20 (Week 208)		
N	2	9
Mean (SD)	6.7 (1.6)	7.1 (1.3)
Median	6.7	7.1
Min ; Max	5.5 ; 7.9	5.6 ; 9.7
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer		
N	2	9
Mean (SD)	6.7 (1.6)	7.1 (1.3)
Median	6.7	7.1
Min ; Max	5.5 ; 7.9	5.6 ; 9.7

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
HV at week 156 is based on third year data and height measurements at subsequent weeks are based on fourth year height measurements..

11: Summary of height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	9
Height SDS		
Visit 1 (Week -3)		
N	3	9
Mean (SD)	-3.29 (0.35)	-3.08 (0.60)
Median	-3.15	-2.89
Min ; Max	-3.69 ; -3.04	-4.17 ; -2.33
Visit 2 (Week 0)		
N	3	9
Mean (SD)	-3.33 (0.41)	-3.04 (0.65)
Median	-3.22	-2.91
Min ; Max	-3.78 ; -2.98	-4.34 ; -2.31
Visit 15 (Week 156)		
N	2	9
Mean (SD)	-2.11 (0.02)	-1.20 (0.58)
Median	-2.11	-0.95
Min ; Max	-2.12 ; -2.09	-2.24 ; -0.41
Visit 17 (Week 169)		
N	2	9
Mean (SD)	-1.99 (0.18)	-1.16 (0.60)
Median	-1.99	-0.90
Min ; Max	-2.12 ; -1.86	-2.30 ; -0.32
Visit 18 (Week 182)		
N	2	9
Mean (SD)	-1.93 (0.28)	-1.11 (0.58)
Median	-1.93	-0.96
Min ; Max	-2.13 ; -1.73	-2.16 ; -0.32
Visit 19 (Week 195)		
N	2	9

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

Summary of height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Mean (SD)	-1.96 (0.40)	-1.04 (0.57)
Median	-1.96	-0.83
Min ; Max	-2.25 ; -1.67	-2.07 ; -0.28
Visit 20 (Week 208)		
N	2	9
Mean (SD)	-1.83 (0.41)	-0.98 (0.55)
Median	-1.83	-0.94
Min ; Max	-2.12 ; -1.54	-1.81 ; -0.08
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer		
N	2	9
Mean (SD)	-1.83 (0.41)	-0.98 (0.55)
Median	-1.83	-0.94
Min ; Max	-2.12 ; -1.54	-1.81 ; -0.08

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

12: Summary of change from baseline in height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	9
Change in Height SDS		
Visit 15 (Week 156)		
N	2	9
Mean (SD)	1.39 (0.43)	1.84 (0.47)
Median	1.39	1.74
Min ; Max	1.09 ; 1.69	1.36 ; 2.62
Visit 17 (Week 169)		
N	2	9
Mean (SD)	1.51 (0.22)	1.88 (0.57)
Median	1.51	1.80
Min ; Max	1.35 ; 1.66	1.24 ; 2.89
Visit 18 (Week 182)		
N	2	9
Mean (SD)	1.57 (0.12)	1.93 (0.58)
Median	1.57	1.75
Min ; Max	1.48 ; 1.66	1.33 ; 3.02
Visit 19 (Week 195)		
N	2	9
Mean (SD)	1.54 (0.00)	2.01 (0.53)
Median	1.54	1.88
Min ; Max	1.54 ; 1.54	1.41 ; 2.98
Visit 20 (Week 208)		
N	2	9
Mean (SD)	1.67 (0.01)	2.06 (0.52)
Median	1.67	1.94
Min ; Max	1.67 ; 1.68	1.48 ; 2.92
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer		

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

Summary of change from baseline in height SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
N	2	9
Mean (SD)	1.67 (0.01)	2.06 (0.52)
Median	1.67	1.94
Min ; Max	1.67 ; 1.68	1.48 ; 2.92

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

13: Summary of height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	9
Height velocity SDS		
Visit 1 (Week -3)		
N	3	9
Mean (SD)	-1.76 (1.14)	-2.59 (1.55)
Median	-1.17	-2.19
Min ; Max	-3.08 ; -1.03	-5.68 ; -0.94
Visit 2 (Week 0)		
N	3	9
Mean (SD)	-2.08 (0.41)	-2.33 (1.52)
Median	-2.21	-1.79
Min ; Max	-2.41 ; -1.61	-5.65 ; -0.44
Visit 15 (Week 156)		
N	2	9
Mean (SD)	0.17 (0.90)	2.11 (1.22)
Median	0.17	1.99
Min ; Max	-0.47 ; 0.81	0.41 ; 4.32
Visit 17 (Week 169)		
N	2	9
Mean (SD)	3.00 (6.28)	0.65 (3.56)
Median	3.00	1.20
Min ; Max	-1.44 ; 7.44	-6.91 ; 6.09
Visit 18 (Week 182)		
N	2	9
Mean (SD)	2.13 (4.56)	0.91 (1.71)
Median	2.13	0.53
Min ; Max	-1.10 ; 5.35	-0.72 ; 4.51
Visit 19 (Week 195)		

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
N	2	9
Mean (SD)	1.23 (3.34)	1.29 (1.13)
Median	1.23	1.08
Min ; Max	-1.14 ; 3.59	-0.56 ; 3.21
Visit 20 (Week 208)		
N	2	9
Mean (SD)	0.89 (2.05)	1.06 (0.94)
Median	0.89	1.20
Min ; Max	-0.56 ; 2.34	-0.51 ; 2.29
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer		
N	2	9
Mean (SD)	0.89 (2.05)	1.06 (0.94)
Median	0.89	1.20
Min ; Max	-0.56 ; 2.34	-0.51 ; 2.29

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

14: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	9
Change in Height velocity SDS		
Visit 15 (Week 156)		
N	2	9
Mean (SD)	2.08 (0.48)	4.44 (1.96)
Median	2.08	3.52
Min ; Max	1.74 ; 2.42	2.23 ; 7.73
Visit 17 (Week 169)		
N	2	9
Mean (SD)	4.91 (6.70)	2.98 (4.73)
Median	4.91	3.25
Min ; Max	0.18 ; 9.65	-6.47 ; 11.74
Visit 18 (Week 182)		
N	2	9
Mean (SD)	4.04 (4.99)	3.24 (2.82)
Median	4.04	2.50
Min ; Max	0.51 ; 7.56	-0.19 ; 10.16
Visit 19 (Week 195)		
N	2	9
Mean (SD)	3.14 (3.77)	3.62 (2.32)
Median	3.14	3.66
Min ; Max	0.47 ; 5.80	-0.12 ; 8.49
Visit 20 (Week 208)		
N	2	9
Mean (SD)	2.80 (2.47)	3.39 (1.83)
Median	2.80	3.30
Min ; Max	1.05 ; 4.55	0.17 ; 6.67

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer		
N	2	9
Mean (SD)	2.80 (2.47)	3.39 (1.83)
Median	2.80	3.30
Min ; Max	1.05 ; 4.55	0.17 ; 6.67

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

15: Summary of IGF- I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	9
IGF-I SDS		
Visit 1 (Week -3)		
N	3	9
Mean (SD)	-1.99 (0.27)	-1.91 (0.51)
Median	-1.97	-1.81
Min ; Max	-2.27 ; -1.72	-2.92 ; -1.25
Visit 2 (Week 0)		
N	3	8
Mean (SD)	-1.69 (0.17)	-1.89 (0.68)
Median	-1.74	-1.84
Min ; Max	-1.83 ; -1.50	-2.82 ; -0.85
Visit 15 (Week 156)		
N	2	9
Mean (SD)	0.54 (0.03)	1.57 (0.70)
Median	0.54	1.81
Min ; Max	0.52 ; 0.57	0.49 ; 2.55
Visit 18 (Week 182)		
N	2	9
Mean (SD)	0.07 (0.08)	-0.02 (0.56)
Median	0.07	-0.07
Min ; Max	0.02 ; 0.13	-0.90 ; 0.94
Visit 20 (Week 208)		
N	2	9
Mean (SD)	1.47 (0.99)	1.43 (0.98)
Median	1.47	1.56
Min ; Max	0.77 ; 2.17	-0.59 ; 2.57

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of IGF- I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Visit 20 (Week 208) – Treatment completer		
N	2	9
Mean (SD)	1.47 (0.99)	1.43 (0.98)
Median	1.47	1.56
Min ; Max	0.77 ; 2.17	-0.59 ; 2.57
Overall minimum value for each subject*		
N	3	9
Mean (SD)	-2.13 (0.83)	-1.97 (0.54)
Median	-1.83	-1.66
Min ; Max	-3.08 ; -1.50	-2.82 ; -1.30
Overall maximum value for each subject*		
N	3	9
Mean (SD)	1.38 (0.70)	1.90 (0.65)
Median	1.13	1.97
Min ; Max	0.83 ; 2.17	0.94 ; 2.69

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

16: Summary of change from baseline in IGF- I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Number of subjects	3	9
Change in IGF-I SDS		
Visit 15 (Week 156)		
N	2	9
Mean (SD)	2.21 (0.26)	3.43 (0.93)
Median	2.21	3.10
Min ; Max	2.02 ; 2.39	2.40 ; 5.37
Visit 18 (Week 182)		
N	2	9
Mean (SD)	1.74 (0.31)	1.84 (0.65)
Median	1.74	1.99
Min ; Max	1.52 ; 1.96	1.12 ; 2.76
Visit 20 (Week 208)		
N	2	9
Mean (SD)	3.13 (0.76)	3.29 (1.30)
Median	3.13	3.47
Min ; Max	2.60 ; 3.67	1.43 ; 5.39
Visit 20 (Week 208) - Treatment completer		
N	2	9
Mean (SD)	3.13 (0.76)	3.29 (1.30)
Median	3.13	3.47
Min ; Max	2.60 ; 3.67	1.43 ; 5.39
Overall minimum value for each subject*		
N	3	9
Mean (SD)	-0.44 (0.77)	-0.10 (0.24)
Median	0.00	0.00
Min ; Max	-1.33 ; 0.00	-0.71 ; 0.00

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of change from baseline in IGF- I SDS by visit - japanese subgroup - trial 4172 (208w) - full analysis set - cohort I

Cohort I Treatment group	Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled
Overall maximum value for each subject*		
N	3	9
Mean (SD)	3.07 (0.53)	3.76 (0.86)
Median	2.87	3.63
Min ; Max	2.65 ; 3.67	2.44 ; 5.39

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

17: Summary of demographics - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Age group			
N	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
<6 years	6 (54.5)	12 (63.2)	18 (60.0)
>=6 year	5 (45.5)	7 (36.8)	12 (40.0)
Sex			
N	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
Female	4 (36.4)	6 (31.6)	10 (33.3)
Male	7 (63.6)	13 (68.4)	20 (66.7)
Country			
N	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
Japan	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
Ethnicity			
N	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
Not Hispanic or Latino	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
Race			
N	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
Asian	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
GHD cause			
N	11 (100.0)	19 (100.0)	30 (100.0)
Idiopathic	11 (100.0)	16 (84.2)	27 (90.0)
Organic	0	3 (15.8)	3 (10.0)

N: Number of subjects, %: Percentage, GHD: Growth hormone deficiency

18: Summary of baseline characteristics - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Age (yrs)			
N	11	19	30
Mean (SD)	5.90 (2.24)	5.76 (2.56)	5.81 (2.41)
Median	5.50	4.60	4.75
Min ; Max	3.2 ; 9.6	2.8 ; 10.8	2.8 ; 10.8
Height (cm)			
N	11	19	30
Mean (SD)	98.8 (14.4)	99.1 (13.9)	99.0 (13.8)
Median	95.2	92.7	94.1
Min ; Max	79.5 ; 121.6	81.5 ; 126.4	79.5 ; 126.4
Body weight (kg)			
N	11	19	30
Mean (SD)	15.13 (3.85)	15.86 (5.18)	15.59 (4.68)
Median	14.70	13.90	14.25
Min ; Max	10.5 ; 21.3	10.5 ; 31.2	10.5 ; 31.2
BMI (kg/m^2)			
N	11	19	30
Mean (SD)	15.40 (1.40)	15.87 (1.66)	15.69 (1.56)
Median	15.19	15.80	15.55
Min ; Max	13.3 ; 17.7	13.5 ; 20.6	13.3 ; 20.6
GH peak (ug/L)			
N	11	19	30
Mean (SD)	4.70 (0.77)	4.85 (1.24)	4.80 (1.08)
Median	4.80	5.20	4.90
Min ; Max	3.50 ; 5.90	1.90 ; 6.00	1.90 ; 6.00

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

19: Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Height velocity (cm/year)			
Visit 1 (Week -2)			
N	11	19	30
Mean (SD)	4.7 (0.9)	5.1 (1.4)	4.9 (1.2)
Median	5.0	5.4	5.1
Min ; Max	3.2 ; 5.9	2.3 ; 7.3	2.3 ; 7.3
Visit 2 (Week 0)			
N	11	19	30
Mean (SD)	4.6 (0.9)	4.9 (1.2)	4.8 (1.1)
Median	4.8	5.0	4.9
Min ; Max	3.4 ; 6.0	3.0 ; 7.0	3.0 ; 7.0
Visit 4 (Week 13)			
N	11	19	30
Mean (SD)	11.5 (3.6)	11.9 (3.6)	11.8 (3.5)
Median	10.8	11.0	10.9
Min ; Max	6.2 ; 17.7	7.1 ; 18.5	6.2 ; 18.5
Visit 5 (Week 26)			
N	11	19	30
Mean (SD)	11.3 (2.6)	10.9 (2.5)	11.0 (2.5)
Median	10.4	10.4	10.4
Min ; Max	8.7 ; 17.4	7.3 ; 15.6	7.3 ; 17.4
Visit 6 (Week 39)			
N	11	19	30
Mean (SD)	10.2 (2.3)	10.7 (2.0)	10.5 (2.1)
Median	9.4	10.3	9.9
Min ; Max	7.6 ; 15.7	7.5 ; 14.6	7.5 ; 15.7
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30
Mean (SD)	9.8 (2.6)	10.3 (2.0)	10.1 (2.2)
Median	9.8	10.1	10.0
Min ; Max	6.2 ; 15.5	7.0 ; 14.7	6.2 ; 15.5
Last in-trial value			
N	11	19	30

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Mean (SD)	9.8 (2.6)	10.3 (2.0)	10.1 (2.2)
Median	9.8	10.1	10.0
Min ; Max	6.2 ; 15.5	7.0 ; 14.7	6.2 ; 15.5

N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.

20: Height velocity (cm/year) after 52 weeks of treatment - in-trial - treatment policy - statistical analysis - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
At week 52				
Norditropin	11	11	9.9	
somapacitan	19	19	10.3	
Treatment difference at week 52				
somapacitan - Norditropin			0.3	[-0.9; 1.5]

N: Number of subjects contributing to the analysis, CI: Confidence interval
Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, GH peak group and gender by age group interaction term as factors, and baseline height as covariate. There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

nn8640/nn8640-ghd-summary/ghd_ise_20220310_er
25MAR2022:09:05:49 - avstrtpolhvprimanaly4263jp.sas/avstrtpolhvprimanalyfas4263.txt

21: Summary of height velocity SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Height velocity SDS			
Visit 1 (Week -2)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-2.12 (1.33)	-1.67 (0.78)	-1.83 (1.02)
Median	-1.90	-1.38	-1.47
Min ; Max	-4.96 ; -0.73	-3.63 ; -0.80	-4.96 ; -0.73
Visit 2 (Week 0)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-1.98 (1.44)	-1.81 (0.84)	-1.87 (1.07)
Median	-1.53	-1.62	-1.58
Min ; Max	-4.93 ; -0.05	-4.00 ; -0.75	-4.93 ; -0.05
Visit 4 (Week 13)			
N	11	19	30
Mean (SD)	5.81 (3.28)	5.20 (3.46)	5.43 (3.35)
Median	5.17	4.45	4.60
Min ; Max	0.14 ; 10.80	0.24 ; 11.84	0.14 ; 11.84
Visit 5 (Week 26)			
N	11	19	30
Mean (SD)	5.61 (2.21)	4.60 (2.23)	4.97 (2.24)
Median	4.92	3.64	4.70
Min ; Max	2.24 ; 10.42	2.41 ; 9.11	2.24 ; 10.42
Visit 6 (Week 39)			
N	11	19	30
Mean (SD)	4.59 (1.77)	4.73 (2.01)	4.68 (1.90)
Median	4.08	4.03	4.06
Min ; Max	2.78 ; 8.70	2.02 ; 7.99	2.02 ; 8.70
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30
Mean (SD)	4.34 (2.14)	4.45 (1.88)	4.41 (1.94)
Median	4.55	3.87	4.52
Min ; Max	1.12 ; 8.47	0.92 ; 7.91	0.92 ; 8.47
Last in-trial value			
N	11	19	30

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.

Summary of height velocity SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Mean (SD)	4.34 (2.14)	4.45 (1.88)	4.41 (1.94)
Median	4.55	3.87	4.52
Min ; Max	1.12 ; 8.47	0.92 ; 7.91	0.92 ; 8.47

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.

22: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Change in height velocity SDS			
Visit 4 (Week 13)			
N	11	19	30
Mean (SD)	7.79 (4.56)	7.02 (3.62)	7.30 (3.93)
Median	6.66	6.20	6.46
Min ; Max	1.55 ; 15.73	2.09 ; 13.16	1.55 ; 15.73
Visit 5 (Week 26)			
N	11	19	30
Mean (SD)	7.58 (3.42)	6.41 (2.22)	6.84 (2.72)
Median	6.76	5.11	6.08
Min ; Max	3.94 ; 15.34	4.14 ; 10.64	3.94 ; 15.34
Visit 6 (Week 39)			
N	11	19	30
Mean (SD)	6.57 (2.90)	6.54 (2.26)	6.55 (2.46)
Median	5.54	5.54	5.54
Min ; Max	4.13 ; 13.62	3.86 ; 11.54	3.86 ; 13.62
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30
Mean (SD)	6.32 (3.01)	6.27 (2.27)	6.28 (2.51)
Median	5.99	5.58	5.78
Min ; Max	2.53 ; 13.40	2.54 ; 11.05	2.53 ; 13.40
Last in-trial value			
N	11	19	30
Mean (SD)	6.32 (3.01)	6.27 (2.27)	6.28 (2.51)
Median	5.99	5.58	5.78
Min ; Max	2.53 ; 13.40	2.54 ; 11.05	2.53 ; 13.40

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.

23: Summary of height SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Height SDS			
Visit 1 (Week -2)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-3.25 (0.67)	-2.91 (0.48)	-3.04 (0.57)
Median	-3.18	-2.67	-2.85
Min ; Max	-4.55 ; -2.51	-4.15 ; -2.24	-4.55 ; -2.24
Visit 2 (Week 0)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-3.29 (0.71)	-2.94 (0.47)	-3.07 (0.58)
Median	-3.22	-2.87	-2.94
Min ; Max	-4.64 ; -2.48	-4.17 ; -2.21	-4.64 ; -2.21
Visit 4 (Week 13)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-2.93 (0.67)	-2.57 (0.46)	-2.70 (0.56)
Median	-2.89	-2.52	-2.62
Min ; Max	-4.59 ; -2.27	-3.65 ; -1.66	-4.59 ; -1.66
Visit 5 (Week 26)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-2.59 (0.54)	-2.33 (0.50)	-2.42 (0.52)
Median	-2.54	-2.30	-2.41
Min ; Max	-3.97 ; -2.08	-3.38 ; -1.37	-3.97 ; -1.37
Visit 6 (Week 39)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-2.45 (0.58)	-2.07 (0.50)	-2.21 (0.55)
Median	-2.37	-2.10	-2.19
Min ; Max	-4.06 ; -1.95	-3.15 ; -1.10	-4.06 ; -1.10
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-2.25 (0.68)	-1.87 (0.53)	-2.01 (0.61)
Median	-2.04	-1.89	-1.99
Min ; Max	-4.18 ; -1.76	-2.79 ; -0.84	-4.18 ; -0.84
Last in-trial value			
N	11	19	30
Mean (SD)	-2.25 (0.68)	-1.87 (0.53)	-2.01 (0.61)

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

Summary of height SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Median	-2.04	-1.89	-1.99
Min ; Max	-4.18 ; -1.76	-2.79 ; -0.84	-4.18 ; -0.84

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

24: Summary of change from baseline in height SDS by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Change in height SDS			
Visit 4 (Week 13)			
N	11	19	30
Mean (SD)	0.36 (0.23)	0.37 (0.22)	0.37 (0.22)
Median	0.29	0.29	0.29
Min ; Max	0.05 ; 0.82	0.03 ; 0.80	0.03 ; 0.82
Visit 5 (Week 26)			
N	11	19	30
Mean (SD)	0.69 (0.36)	0.61 (0.29)	0.64 (0.31)
Median	0.54	0.53	0.54
Min ; Max	0.38 ; 1.54	0.26 ; 1.24	0.26 ; 1.54
Visit 6 (Week 39)			
N	11	19	30
Mean (SD)	0.84 (0.41)	0.87 (0.34)	0.86 (0.36)
Median	0.68	0.79	0.78
Min ; Max	0.46 ; 1.87	0.36 ; 1.63	0.36 ; 1.87
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.04 (0.60)	1.07 (0.44)	1.06 (0.50)
Median	0.98	0.95	0.96
Min ; Max	0.34 ; 2.50	0.37 ; 2.05	0.34 ; 2.50
Last in-trial value			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.04 (0.60)	1.07 (0.44)	1.06 (0.50)
Median	0.98	0.95	0.96
Min ; Max	0.34 ; 2.50	0.37 ; 2.05	0.34 ; 2.50

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score

25: Summary of bone age by visit - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - safety analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Bone age (years)			
Visit 1 (Week -2)			
N	11	19	30
Mean (SD)	3.83 (1.56)	4.12 (1.83)	4.01 (1.71)
Median	3.50	3.50	3.50
Min ; Max	2.0 ; 6.0	2.0 ; 8.0	2.0 ; 8.0
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30
Mean (SD)	5.14 (1.60)	5.26 (2.32)	5.21 (2.05)
Median	5.00	4.50	4.50
Min ; Max	3.5 ; 8.0	3.0 ; 10.0	3.0 ; 10.0
Last in-trial value			
N	11	19	30
Mean (SD)	5.14 (1.60)	5.26 (2.32)	5.21 (2.05)
Median	5.00	4.50	4.50
Min ; Max	3.5 ; 8.0	3.0 ; 10.0	3.0 ; 10.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation

26: Summary of change from baseline in bone age by visit - in-trial - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Change in bone age (years)			
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.31 (0.36)	1.14 (0.86)	1.20 (0.71)
Median	1.33	1.00	1.00
Min ; Max	0.8 ; 2.0	0.0 ; 3.0	0.0 ; 3.0

N: Number of subjects, SD: Standard deviation

27: Summary of IGF-I SDS by visit - on-treatment - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
IGF-I SDS			
Visit 1 (Week -2)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-1.81 (0.53)	-1.59 (0.51)	-1.67 (0.52)
Median	-1.65	-1.45	-1.48
Min ; Max	-2.81 ; -1.16	-2.86 ; -1.07	-2.86 ; -1.07
Visit 2 (Week 0)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-1.68 (0.62)	-1.43 (0.66)	-1.52 (0.65)
Median	-1.64	-1.46	-1.52
Min ; Max	-2.66 ; -0.44	-2.50 ; 0.19	-2.66 ; 0.19
Visit 3 (Week 4)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-0.36 (0.95)	0.17 (0.83)	-0.03 (0.90)
Median	-0.62	-0.21	-0.34
Min ; Max	-2.29 ; 1.21	-0.66 ; 1.98	-2.29 ; 1.98
Visit 4 (Week 13)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-0.07 (0.84)	-0.86 (0.58)	-0.57 (0.78)
Median	-0.11	-0.90	-0.74
Min ; Max	-1.58 ; 1.39	-1.72 ; 0.60	-1.72 ; 1.39
Visit 5 (Week 26)			
N	11	19	30
Mean (SD)	-0.11 (1.14)	0.35 (0.82)	0.18 (0.96)
Median	-0.24	0.02	-0.04
Min ; Max	-1.52 ; 2.58	-0.68 ; 1.80	-1.52 ; 2.58
Visit 6 (Week 39)			
N	11	19	30
Mean (SD)	0.16 (1.16)	-0.40 (0.78)	-0.19 (0.96)
Median	-0.17	-0.52	-0.32
Min ; Max	-1.48 ; 2.98	-1.70 ; 1.30	-1.70 ; 2.98
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of IGF-I SDS by visit - on-treatment - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Mean (SD)	0.25 (1.18)	0.54 (1.07)	0.44 (1.10)
Median	0.53	0.44	0.48
Min ; Max	-1.67 ; 2.33	-1.37 ; 3.19	-1.67 ; 3.19
Minimum on-treatment value*			
N	11	19	30
Mean (SD)	-0.64 (1.00)	-0.92 (0.58)	-0.82 (0.76)
Median	-0.68	-0.92	-0.90
Min ; Max	-2.29 ; 1.21	-1.72 ; 0.60	-2.29 ; 1.21
Maximum on-treatment value*			
N	11	19	30
Mean (SD)	0.67 (0.96)	0.95 (0.92)	0.84 (0.93)
Median	0.53	0.82	0.72
Min ; Max	-0.39 ; 2.98	-0.20 ; 3.19	-0.39 ; 3.19
Last on-treatment value			
N	11	19	30
Mean (SD)	0.25 (1.18)	0.54 (1.07)	0.44 (1.10)
Median	0.53	0.44	0.48
Min ; Max	-1.67 ; 2.33	-1.37 ; 3.19	-1.67 ; 3.19

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

28: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - on-treatment - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Number of subjects	11	19	30
Change in IGF-I SDS			
Visit 3 (Week 4)			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.32 (1.23)	1.60 (0.82)	1.50 (0.98)
Median	1.59	1.54	1.58
Min ; Max	-1.85 ; 2.85	0.17 ; 3.31	-1.85 ; 3.31
Visit 4 (Week 13)			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.61 (1.05)	0.57 (0.38)	0.95 (0.85)
Median	1.86	0.50	0.86
Min ; Max	-1.15 ; 3.04	-0.08 ; 1.19	-1.15 ; 3.04
Visit 5 (Week 26)			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.57 (1.27)	1.79 (0.79)	1.71 (0.98)
Median	1.73	1.57	1.71
Min ; Max	-0.88 ; 4.23	0.63 ; 3.67	-0.88 ; 4.23
Visit 6 (Week 39)			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.84 (1.26)	1.04 (0.55)	1.33 (0.94)
Median	2.09	1.01	1.33
Min ; Max	-0.19 ; 4.62	-0.09 ; 2.08	-0.19 ; 4.62
Visit 7 (Week 52)			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.93 (1.45)	1.98 (0.93)	1.96 (1.12)
Median	2.27	2.07	2.14
Min ; Max	-1.23 ; 3.97	-0.37 ; 3.97	-1.23 ; 3.97
Minimum on-treatment value*			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.04 (1.24)	0.51 (0.44)	0.71 (0.84)
Median	1.44	0.44	0.64
Min ; Max	-1.85 ; 2.85	-0.37 ; 1.19	-1.85 ; 2.85
Maximum on-treatment value*			
N	11	19	30

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - on-treatment - japanese subgroup - trial 4263 (52w) - full analysis set

	Norditropin	somapacitan	Total
Mean (SD)	2.34 (1.06)	2.38 (0.88)	2.37 (0.94)
Median	2.33	2.28	2.31
Min ; Max	0.37 ; 4.62	0.80 ; 3.97	0.37 ; 4.62
Last on-treatment value			
N	11	19	30
Mean (SD)	1.93 (1.45)	1.98 (0.93)	1.96 (1.12)
Median	2.27	2.07	2.14
Min ; Max	-1.23 ; 3.97	-0.37 ; 3.97	-1.23 ; 3.97

N: Number of subjects, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.