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

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

Page

目次 2
2.7.6.1 NN8640-3915 3
2.7.6.2 NN8640-4042 20
2.7.6.3 NN8640-4172(26w) 25
2.7.6.4 NN8640-4172(156w) 46
2.7.6.5 NN8640-4172(208w) 89
2.7.6.6 NN8640-4263(52w) 122
2.7.6.7 NN8640-4263(104w) 159

2.7.6.1 NN8640-3915

2.7.6.1.1 臨床試験概要

Trial registration ID-number： NCT01514500	UTN：U1111-1119-0539 EudraCT number：2011-000146-38
治験の標題： 健康被験者を対象とした NNC0195-0092 のヒトへの初回投与試験。健康被験者を対象として、NNC0195-0092 の皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する、無作為割り付け、1 施設、プラセボ対照、二重盲検、単回及び反復投与、用量漸増試験	
治験責任医師名： Dr. [redacted]（署名責任を有する医師）[redacted] Germany.	
治験実施施設： [redacted]（ドイツ）	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 最初の被験者の初回来院：2012 年 1 月 16 日 （ヒトへの初回投与：2012 年 1 月 23 日） 最後の被験者の最終来院：2013 年 3 月 18 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2013 年 4 月 29 日時点での臨床データベースに基づいている。	
目的： 主要目的： • 健康男性被験者を対象としてNNC0195-0092の単回及び反復皮下投与の安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する。 副次的目的： • 健康男性被験者を対象としてNNC0195-0092の単回及び反復皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用パラメータを検討する。 • 健康男性被験者を対象としてNNC0195-0092の単回及び反復皮下投与の局所忍容性（注射部位反応）をプラセボと比較検討する。	
治験方法： ヒトへの初回投与（FHD）試験は、健康男性被験者に NNC0195-0092 を皮下投与する、無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与、用量漸増試験であった。本試験では、健康男性被験者における NNC0195-0092 の単回及び反復皮下投与後の安全性、忍容性（注射部位反応）、薬物動態及び薬力学的作用をプラセボと比較して検討した。本試験は、単回投与パートと反復投与パートから構成され、semi-parallel デザインで実施した。 単回投与パート：5 用量（0.01、0.04、0.08、0.16 及び 0.32 mg/kg）について評価した。これら 5 用量における IGF-I 反応の評価後、ノボ ノルディスク社の安全性グループは、0.32 mg/kg までの薬力学的作用は将来的に治療で使用する際に期待される IGF-I 反応を超えていると判断した。そのため、予定された最終用量（0.64 mg/kg）への漸増を中止した。 各用量コホートに 8 例の被験者が含まれ、6 例は実薬（NNC0195-0092）、2 例はプラセボの投与を受けた。各被験者は、いずれか 1 つの用量にのみ割り当てられ、1 回のみ投与を受けた。投与後、被験者は治験実施医療機関に 8 日間入院し、その後 3 日間は毎日通院した。臨床上の安全性及び臨床検査における安全性を評価するため、被験者を注意深く観察した。	

反復投与パート：4用量（0.02、0.08、0.16及び0.24 mg/kg）について評価した。安全性グループにより、浮腫（グレード2以上）の増加を避けるために、予定していた0.32 mg/kgではなく、中間用量（0.24 mg/kg）に漸増することが推奨された。反復投与パートには、日本人健康男性被験者の4つの用量コホート及び非アジア人健康男性被験者の4つの用量コホートが含まれた。各用量コホートに8例の被験者が含まれ、6例は実薬（NNC0195-0092）、2例はプラセボの投与を受けた。各被験者は、いずれか1つの用量にのみ割り当てられた。すべての被験者は、1週間の投与間隔を空けて4回の投与を受けた（Day 1、8、15及び22）。1回目及び4回目の投与後、被験者は治験実施医療機関に3日間入院し、その後3日間は毎日通院した。2回目及び3回目の投与後は、2日間毎日通院した。

用量漸増

各用量の投与終了後、次の用量へ進むことを許可するために、安全性グループによる安全性データ、薬物動態及び薬力学的作用データの盲検下レビューが実施された。用量漸増前に、以下の品質チェックを実施していない盲検下データに基づき安全性を評価した。

- 安全性に関する臨床検査（血液学、血液生化学及び尿検査）：単回投与のDay 9まで、反復投与のDay 29まで
- 臨床上の安全性（心電図、バイタルサイン及び有害事象）：単回投与のDay 11まで、反復投与のDay 29まで
- 薬物動態及び薬力学的作用（IGF-I）：単回投与の投与後96時間、反復投与の4回目の投与後96時間を含む

日本人及び非アジア人被験者の用量漸増は、同時並行で実施した。

計画及び解析された被験者数：

112例の被験者を本試験に組み入れるため、十分な数の健康男性被験者をスクリーニングした。単回投与パートの最終用量を中止した（0.64 mg/kg、安全性の結果を参照）際に、組み入れ予定被験者数を104例に修正した。したがって、予定完了被験者数は104例であった〔単回投与パート40例（5つの各コホートに8例ずつ）、反復投与パート64例：非アジア人被験者32例及び日本人被験者32例（4つの各コホートに8例ずつ）〕。各コホートに8例の被験者が含まれ、6例はNNC0195-0092、2例はプラセボの投与を受けた。各被験者は、いずれか1つの用量にのみ割り当てられた。

- 予定被験者数：健康男性被験者112例
- 修正後の予定被験者数：健康男性被験者104例
- 解析対象被験者数：健康男性被験者105例
- 完了被験者数：健康男性被験者102例

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準：

- 健康男性被験者（非喫煙者）
- 年齢：20歳以上、45歳以下
- BMI：18.0 kg/m^{2}以上、28.0 kg/m^{2}以下
- 体重：50 kg以上、100 kg以下
- （日本人被験者）日本のパスポートを有し、両親が日本生まれ（反復投与を行う被験者のみに適用）
- （非アジア人被験者）両親がアジア以外の生まれ（反復投与を行う被験者のみに適用）

主な除外基準：

- 投与前4日以内に、激しい運動を行った被験者
- 無作為割り付け前3ヵ月以内に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

NNC0195-0092（6.7 mg/バイアル）、使い捨てバイアルに充填された凍結乾燥粉末製剤、皮下投与、ロット番号：[redacted]

- 単回投与の5つの用量：0.01、0.04、0.08、0.16及び0.32 mg/kg
- 反復投与の4つの用量：0.02、0.08、0.16及び0.24 mg/kg

投与期間：

- 単回投与パート：Day 40までの事後調査を含む単回投与
- 反復投与パート：Day 49までの事後調査を含む反復投与

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

NNC0195-0092 プラセボ（0.0 mg/バイアル）、有効成分以外は NNC0195-0092 と同様の凍結乾燥粉末製剤、ロット番号：[redacted]

評価基準：薬物動態及び薬力学的作用

セカンダリーエンドポイント

- 薬物動態に関するエンドポイント：$AUC_{0\text{-}168h}$、$AUC_{0\text{-}240h}$（単回投与パートのみ）、AUC（単回投与パートのみ）、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/f、V_z/f 及び R_{acc}（反復投与パートのみ）。薬物動態に関するエンドポイントは、血清中 NNC0195-0092 濃度に基づく。
- 薬力学的作用に関するエンドポイント：$AUC_{0\text{-}168h}$、$AUC_{0\text{-}240h}$（単回投与パートのみ）、C_{max}、t_{max} 及び 168 時間における ΔIGF-I。薬力学的作用に関するエンドポイントは、IGF-I 及び IGFBP-3 の血清中プロファイルに基づいて評価した。

評価基準：安全性

プライマリーエンドポイント

- 治験薬の初回投与から Day 40（単回投与パート）又は Day 49（反復投与パート）までの有害事象の発現頻度

セカンダリーエンドポイント

- 有害事象（発現頻度及び重症度）
- 臨床検査項目（血液学、血液生化学及び尿検査のベースラインからの変化）
- バイタルサイン
- 心電図
- 身体所見
- 抗 NNC0195-0092 抗体
- 注射部位反応〔初回投与から Day 40（単回投与パート）又は Day 49（反復投与パート）までの注射部位反応の発現件数〕

局所忍容性は、疼痛又は圧痛、そう痒、発疹、発赤（mm）、硬結（mm）、皮膚のえくぼ症状〔小さな窪み（mm）〕の触診、その他の症状に基づき、注射部位を目視検査と触診で評価した。それぞれの評価では、スケール（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）について報告された。臨床的に問題となる所見の場合、有害事象として報告された。

統計手法：

以下 2 つの解析集団を定義した：

- 最大の解析対象集団：無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けたすべての被験者（測定項目の評価が少なくとも 1 回行われた）
- 安全性解析対象集団：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者

すべての検定は有意水準 5%の両側検定とした。

記述統計量及び正式な統計解析では、プラセボの投与を受けた被験者は、割り付けられた用量に関係なく、試験パート（単回投与パート、日本人被験者の反復投与パート及び非アジア人被験者の反復投与パート）ごとに 1 つの群として併合した。また、用量間での比較は、試験パートごとに個別に行った。主要目的及び局所忍容性の比較についての副次的目的のいずれかに関連するプライマリーエンドポイント及びすべての補足的セカンダリーエンドポイントの解析は、安全性解析対象集団に基づき実施した。その他のすべてのエンドポイントの検討は、最大の解析対象集団に基づき実施した。

エンドポイントの評価は、主に要約及び一覧を用いて記述的に行った。治験薬の初回投与から Day 40（単回投与パート）又は Day 49（反復投与パート）までに発現した有害事象については、試験パート（単回投与パート、日本人被験者の反復投与パート及び非アジア人被験者の反復投与パート）、用量、MedDRA 器官別大分類及び基本語ごとに要約して評価し、さらに一覧表で示した。安全性の結果の結論は、安全性解析対象集団から得られたものである。薬物動態に関するエンドポイントの主な結論は、最大の解析対象集団における結果に基づいている（著しい外れ値は除外している）。

被験者背景：

組み入れられた非アジア人健康被験者 40 例（NNC0195-0092 群 30 例及びプラセボ群 10 例）全例が、本試験の単回投与パートを完了した。

組み入れられた日本人健康被験者 32 例全例が、反復投与パートを完了した。また、非アジア人健康被験者 33 例のうち、30 例が反復投与パートを完了した。日本人被験者 24 例及び非アジア人被験者 25 例が、4 つの用量のいずれかの週 1 回投与を受けた。反復投与のプラセボ群には 8 例が組み入れられ、各用量の NNC0195-0092 群には 6 例ずつが組み入れられた（0.24 mg/kg については 7 例）。NNC0195-0092 群の計 3 例が試験を中止した。1 例は同意を撤回し、2 例は有害事象（心電図の異常及び発熱を伴う鼻咽頭炎／感冒）のために試験を中止した。両被験者とも、当該有害事象から完全に回復した。

心電図の異常は「心電図 QT 延長」として報告された。重症度は軽度であったが、治験責任医師により、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。当該被験者における心電図の 13 の所見のうち、12 の所見については「異常、臨床的に問題なし」として報告された。単発に報告された QTc 延長は、QTc の正常変動の範囲内と判断された。

薬物動態及び薬力学的作用の結果：

健康男性被験者における NNC0195-0092 の単回及び反復皮下投与後の薬物動態パラメータを検討した：

- 健康男性被験者におけるNNC0195-0092の投与後の平均血清中濃度は用量依存的に高くなった。本試験で検討したすべての用量に基づく統計解析（NNC0195-0092のAUC、$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}）からは、用量比例性は確認されなかった。
- 予想される臨床用量（0.08 mg/kg以下）のみに限定した探索的な統計解析では、NNC0195-0092のAUC及び$AUC_{0\text{-}168h}$について用量比例性が示された。用量の増加に伴うC_{max}の増大については、用量比例性はみられなかった。
- 主な薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}）について、日本人と非アジア人被験者の間で違いはみられなかった。

健康男性被験者におけるNNC0195-0092の単回及び反復皮下投与後の薬力学的作用パラメータを検討した：

- 単回投与パートで検討した5つの用量のうち4つの用量（0.04、0.08、0.16及び0.32 mg/kg）でIGF-I濃度が上昇し、用量依存的なIGF-I反応がみられた。最低用量（0.01 mg/kg）でのIGF-I反応は、プラセボと同程度であった。
- 反復投与パートで検討したすべての用量（0.02、0.08、0.16及び0.24 mg/kg）でIGF-I濃度が上昇し、用量依存的なIGF-I反応がみられた。この用量反応は$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}に反映されていた。
- IGF-I SDスコアの平均プロファイルから、NNC0195-0092は週1回投与に適していることが示唆された。0.08 mg/kgまでの用量において、臨床的に意味のあるIGF-I反応がみられた。
- IGF-Iの結果との一貫性はないが、IGFBP-3についても用量依存的な反応が確認された。

安全性の結果：

- 本試験で得られた臨床データに基づくと、健康被験者においてNNC0195-0092（及びプラセボ）の単回及び反復皮下投与の忍容性は良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。
- 重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象の報告はなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。有害事象は主に最高用量で認められ、GH製剤でよく知られている有害事象（「末梢性浮腫」、「頭痛」、「筋肉痛」及び「関節痛」）と同様であった。
- 2例が有害事象（心電図の異常及び発熱を伴う鼻咽頭炎／感冒）のため試験を中止した。
- 空腹時血糖値に対するNNC0195-0092の影響はみられなかった。数例において空腹時インスリンの一過性の変化がみられたが、高用量のGH製剤を投与したときに予想される範囲内のものであった。インスリン高値は、実薬及びプラセボの両群で認められた。
- いずれの投与群においても、バイタルサイン及び身体所見について、スクリーニング以降に臨床的に問題となる異常へと変化したものはなかった。

<u>局所忍容性</u>

- 臨床的に問題となる局所忍容性の懸念は認められなかった。NNC0195-0092の投与を受けた79例中20例において一過性の注射部位反応が報告された。注射部位反応は、最高用量において最も多くみられた。重症度が中等度と判定された4件〔Day 10（単回投与、0.16 mg/kg）で報告された1件の疼痛／圧痛反応、ならびにDay 17（反復投与、0.24 mg/kg）で報告された1件の硬結及び2件の発赤反応〕を除き、大部分の注射部位反応は軽度と判定された。プラセボの投与を受けた26例中3例において注射部位反応が報告された。
- 健康被験者におけるNNC0195-0092投与の臨床安全性データからは、その後の健康被験者及び患者での反復投与を妨げるような安全性上の問題は認められなかった。

全体の結論：

• 日本人及び非アジア人健康男性被験者において、検討した NNC0195-0092 のすべての用量（単回投与：0.01～0.32 mg/kg、反復投与：0.02～0.24 mg/kg）の単回及び反復皮下投与の忍容性は良好であり、重大な安全性上の問題及び臨床的に問題となる局所忍容性の懸念は認められなかった。 • NNC0195-0092 の AUC、$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} は用量の増加に伴い大きくなったが、用量比例性からの乖離が認められた。 • 用量依存的な IGF-I 反応がみられた。IGF-I プロファイルから、NNC0195-0092 は週 1 回投与に適しており、その臨床用量は 0.08 mg/kg 以下であることが示唆された。 • 主な薬物動態及び薬力学的作用パラメータについて、日本人と非アジア人被験者の間で違いはみられなかった。
本試験は、ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月）及び ICH-GCP（1996 年 5 月）及び 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.1.2 有害事象に関する表

3915 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

1: AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, single dose

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.01 mg/kg NNC0195-0092			0.04 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.32 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	10			6			6			6			6			6			30		
Adverse Events	5	50%	7	3	50%	3	4	67%	8	5	83%	7	5	83%	11	4	67%	15	21	70%	44
神経系障害	2	20%	2	3	50%	3			0	2	33%	2	4	67%	5	3	50%	4	12	40%	14
頭痛	2	20%	2	2	33%	2			0	1	17%	1	4	67%	5	3	50%	4	10	33%	12
錯感覚			0			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1
浮動性めまい			0	1	17%	1			0			0			0			0	1	3%	1
筋骨格系および結合組織障害	1	10%	1			0	1	17%	1	3	50%	3	1	17%	3	3	50%	4	8	27%	11
筋肉痛			0			0			0	3	50%	3	1	17%	3	2	33%	2	6	20%	8
関節痛			0			0			0			0			0	2	33%	2	2	7%	2
四肢痛			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
背部痛	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	10%	1			0			0			0	1	17%	1	3	50%	5	4	13%	6
カテーテル留置部位静脈炎			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
全身性浮腫			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
注射部位紅斑			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
注射部位疼痛			0			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1
浮腫			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
末梢性浮腫			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
注射部位血腫	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
胃腸障害			0			0	1	17%	2			0	2	33%	2			0	3	10%	4
悪心			0			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1
下痢			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
歯痛			0			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1
嘔吐			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
臨床検査	1	10%	1			0	1	17%	1			0			0	2	33%	2	3	10%	3
体重増加			0			0			0			0			0	2	33%	2	2	7%	2
Ｃ－反応性蛋白増加			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
心電図ＱＴ延長	1	10%	1			0			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.

AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, single dose

(continued)

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.01 mg/kg NNC0195-0092			0.04 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.32 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
眼障害			0			0	1	17%	1	1	17%	1			0			0	2	7%	2
眼瞼浮腫			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
霧視			0			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1
感染症および寄生虫症	1	10%	1			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1
鼻炎			0			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1
ウイルス感染	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
血管障害			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
静脈炎			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
生殖系および乳房障害			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
勃起増強			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
皮膚および皮下組織障害	1	10%	1			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
多汗症			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
紅斑	1	10%	1			0			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.

2: AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, japanese subjec s

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo N	%	E	0.02 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.08 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.16 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.24 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	Total NNC0195-0092 N	%	E
Subjects Exposed	8			6			6			6			6			24		
Adverse Events	3	38%	4			0	2	33%	3	1	17%	2	2	33%	4	5	21%	9
神経系障害			0			0			0			0	2	33%	3	2	8%	3
体位性めまい			0			0			0			0	1	17%	2	1	4%	2
錯感覚			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
皮膚および皮下組織障害			0			0	2	33%	2			0			0	2	8%	2
皮膚刺激			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
蕁麻疹			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
胃腸障害			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
下痢			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
感染症および寄生虫症	1	13%	1			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
鼻咽頭炎	1	13%	1			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
口腔咽頭痛			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
臨床検査	2	25%	2			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
体温上昇			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
心電図ＱＴ延長	2	25%	2			0			0			0			0			0
傷害、中毒および処置合併症	1	13%	1			0			0			0			0			0
歯牙破折	1	13%	1			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.

3: AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, non as an sub ec s

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo N	%	E	0.02 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.08 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.16 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.24 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	Total NNC0195-0092 N	%	E
Subjects Exposed	8			6			6			6			7			25		
Adverse Events	5	63%	9	3	50%	4	5	83%	10	6	100%	23	7	100%	22	21	84%	59
一般・全身障害および投与部位の状態			0			0	1	17%	1	5	83%	9	3	43%	6	9	36%	16
末梢性浮腫			0			0			0	3	50%	4	2	29%	2	5	20%	6
注射部位紅斑			0			0			0			0	1	14%	3	1	4%	3
疲労			0			0			0	1	17%	1	1	14%	1	2	8%	2
カテーテル留置部位炎症			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
悪寒			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
顔面浮腫			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
注射部位刺激感			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
注射部位疼痛			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
筋骨格系および結合組織障害			0	1	17%	2	1	17%	3	5	83%	8	2	29%	2	9	36%	15
関節痛			0			0	1	17%	2	3	50%	3			0	4	16%	5
筋肉痛			0			0			0	2	33%	3	2	29%	2	4	16%	5
関節腫脹			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
筋痙縮			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
頚部痛			0	1	17%	1			0			0			0	1	4%	1
四肢痛			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
背部痛			0	1	17%	1			0			0			0	1	4%	1
神経系障害	3	38%	4			0	1	17%	2	2	33%	2	5	71%	5	8	32%	9
頭痛	3	38%	3			0	1	17%	2	1	17%	1	3	43%	3	5	20%	6
錯感覚			0			0			0	1	17%	1	2	29%	2	3	12%	3
下肢静止不能症候群	1	13%	1			0			0			0			0			0
臨床検査	1	13%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	5	4	16%	8
心電図ＱＴ延長			0	1	17%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	1	4	16%	4
心電図２相性Ｔ波			0			0			0			0	1	14%	2	1	4%	2
心電図Ｔ波逆転			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
心電図異常Ｔ波			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	13%	1			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.

AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, non-asian subjects

(continued)

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
感染症および寄生虫症	1	13%	1			0	1	17%	1	2	33%	2	2	29%	2	5	20%	5
鼻咽頭炎	1	13%	1			0	1	17%	1	1	17%	1	2	29%	2	4	16%	4
爪囲炎			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
血管障害			0	1	17%	1	1	17%	1			0			0	2	8%	2
血腫			0	1	17%	1			0			0			0	1	4%	1
静脈炎			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
精神障害			0			0	1	17%	1			0	1	14%	1	2	8%	2
不安			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
落ち着きのなさ			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
胃腸障害	1	13%	1			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
上腹部痛			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
下痢	1	13%	1			0			0			0			0			0
皮膚および皮下組織障害	1	13%	1			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
皮膚刺激	1	13%	1			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	13%	1			0			0			0			0			0
口腔咽頭痛	1	13%	1			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.

4: Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - sa e y analys s set, sing e dose

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.01 mg/kg NNC0195-0092			0.04 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.32 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	10			6			6			6			6			6			30		
Adverse Events	4	40%	5	2	33%	2	3	50%	6	3	50%	4	4	67%	10	4	67%	14	16	53%	36
神経系障害	2	20%	2	2	33%	2			0			0	4	67%	5	3	50%	4	9	30%	11
頭痛	2	20%	2	2	33%	2			0			0	4	67%	5	3	50%	4	9	30%	11
筋骨格系および結合組織障害	1	10%	1			0			0	3	50%	3	1	17%	3	3	50%	4	7	23%	10
筋肉痛			0			0			0	3	50%	3	1	17%	3	2	33%	2	6	20%	8
関節痛			0			0			0			0			0	2	33%	2	2	7%	2
背部痛	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	10%	1			0			0			0	1	17%	1	3	50%	4	4	13%	5
全身性浮腫			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
注射部位紅斑			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
注射部位疼痛			0			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1
浮腫			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
末梢性浮腫			0			0			0			0			0	1	17%	1	1	3%	1
注射部位血腫	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
胃腸障害			0			0	1	17%	2			0	1	17%	1			0	2	7%	3
悪心			0			0			0			0	1	17%	1			0	1	3%	1
下痢			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
嘔吐			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
臨床検査	1	10%	1			0	1	17%	1			0			0	2	33%	2	3	10%	3
体重増加			0			0			0			0			0	2	33%	2	2	7%	2
Ｃ－反応性蛋白増加			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
心電図ＱＴ延長	1	10%	1			0			0			0			0			0			0
眼障害			0			0	1	17%	1	1	17%	1			0			0	2	7%	2
眼瞼浮腫			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
霧視			0			0			0	1	17%	1			0			0	1	3%	1

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.
AE causality is based on judgement of investigators.

Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, single dose

(continued)

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo N	%	E	0.01 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.04 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.08 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.16 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	0.32 mg/kg NNC0195-0092 N	%	E	Total NNC0195-0092 N	%	E
生殖系および乳房障害			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
勃起増強			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
皮膚および皮下組織障害			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1
多汗症			0			0	1	17%	1			0			0			0	1	3%	1

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.
AE causality is based on judgement of investigators.

5: Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - sa e y analys s set, mut ple dose, japanese subjects

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	8			6			6			6			6			24		
Adverse Events	2	25%	2			0			0			0	1	17%	2	1	4%	2
胃腸障害			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
下痢			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
神経系障害			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
錯感覚			0			0			0			0	1	17%	1	1	4%	1
臨床検査	2	25%	2			0			0			0			0			0
心電図ＱＴ延長	2	25%	2			0			0			0			0			0

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.
AE causality is based on judgement of investigators.

6: Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - sa e y analys s set, mu tiple dose, non-asian subjects

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Subjects Exposed	8			6			6			6			7			25		
Adverse Events	2	25%	3	1	17%	1	4	67%	7	6	100%	20	7	100%	17	18	72%	45
一般・全身障害および投与部位の状態			0			0	1	17%	1	4	67%	8	3	43%	5	8	32%	14
末梢性浮腫			0			0			0	3	50%	4	2	29%	2	5	20%	6
注射部位紅斑			0			0			0			0	1	14%	3	1	4%	3
悪寒			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
顔面浮腫			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
注射部位刺激感			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
注射部位疼痛			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
疲労			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
筋骨格系および結合組織障害			0			0	1	17%	3	5	83%	8	2	29%	2	8	32%	13
関節痛			0			0	1	17%	2	3	50%	3			0	4	16%	5
筋肉痛			0			0			0	2	33%	3	2	29%	2	4	16%	5
関節腫脹			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
筋痙縮			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
四肢痛			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
臨床検査			0	1	17%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	5	4	16%	8
心電図ＱＴ延長			0	1	17%	1	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	1	4	16%	4
心電図２相性Ｔ波			0			0			0			0	1	14%	2	1	4%	2
心電図Ｔ波逆転			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
心電図異常Ｔ波			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
神経系障害	2	25%	2			0	1	17%	1	2	33%	2	3	43%	3	6	24%	6
錯感覚			0			0			0	1	17%	1	2	29%	2	3	12%	3
頭痛	1	13%	1			0	1	17%	1	1	17%	1	1	14%	1	3	12%	3
下肢静止不能症候群	1	13%	1			0			0			0			0			0
精神障害			0			0	1	17%	1			0	1	14%	1	2	8%	2
不安			0			0	1	17%	1			0			0	1	4%	1
落ち着きのなさ			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.
AE causality is based on judgement of investigators.

Possibly or probably related AEs by SOC, PT and treatment group - safety analysis set, multiple dose, non-asian subjects

(continued)

MedDRA System Organ Class - Preferred Term	Placebo			0.02 mg/kg NNC0195-0092			0.08 mg/kg NNC0195-0092			0.16 mg/kg NNC0195-0092			0.24 mg/kg NNC0195-0092			Total NNC0195-0092		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
胃腸障害	1	13%	1			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
上腹部痛			0			0			0			0	1	14%	1	1	4%	1
下痢	1	13%	1			0			0			0			0			0
皮膚および皮下組織障害			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1
皮膚刺激			0			0			0	1	17%	1			0	1	4%	1

N is defined as the number of subjects having the given event, or an event in the given system organ class at least once.
E is defined as the number of adverse events reported.
% is the percentage of exposed subjects having the event.
AE causality is based on judgement of investigators.

7: Adverse events leading to withdrawal from trial product - randomised sub ec s, m p e dose, non-asian subjects

Cohort/ Dose (mg/kg)/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (Y)/ BMI (kg/m^2)	No.	Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class	Onset Date: Time	Study Day /Duration (days)	Recovered (Y/N)	Serious /MESI (Y/N)	Severity /Causality	Action Taken
4/0.24/201184	M/42/25.5	1	Biphasic t-wave changes lead v3 and v4/ 心電図２相性Ｔ波/ 臨床検査	08JAN13: 08:00	2/ 7	Y	N/ N	Mild/ POSSIBLE	NA
		2	T-wave negativity lead v3 and v4/ 心電図Ｔ波逆転/ 臨床検査	14JAN13: 10:51	8/ 8	Y	N/ N	Mild/ POSSIBLE	NA
		3	Biphasic t-wave changes in lead v5 and v6/ 心電図２相性Ｔ波/ 臨床検査	14JAN13: 10:51	8/ 3	Y	N/ N	Mild/ POSSIBLE	PRODUCT WITHDRAWN PERMANENTLY
4/0.24/201190	M/26/26.2	4	Common cold/ 鼻咽頭炎/ 感染症および寄生虫症	25JAN13: 10:00	19/ 8	Y	N/ N	Moderate/ UNLIKELY	PRODUCT WITHDRAWN PERMANENTLY

AE causality is based on judgement of investigators.

2.7.6.2 NN8640-4042

2.7.6.2.1 臨床試験概要

Trial registration ID-number： NCT01973244	UTN：U1111-1138-2206 EudraCT number：2013-000013-20
治験の標題： 成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（小児 GHD 患者）を対象として、長時間作用型成長ホルモン（GH）（NNC0195-0092）の単回投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を 1 日 1 回投与の Norditropin SimpleXx と比較検討する、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、国際共同、用量漸増試験	
治験責任医師名： Prof.[redacted]（署名責任を有する医師）[redacted]Hospital, Department of [redacted], [redacted] Slovenia	
治験実施施設： 8 ヵ国（欧州及びイスラエル）、14 施設	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日（最初の被験者の初回来院）：2013 年 12 月 16 日 終了日（最後の被験者の最終来院）：2014 年 11 月 4 日	**開発のフェーズ**： 第 1 相
Cut-off date： データベースロック（DBL）：2014 年 12 月 16 日	
目的： <u>主要目的：</u> • 小児GHD患者を対象としてNNC0195-0092の単回皮下投与の安全性及び忍容性をNorditropin SimpleXxの1日1回、7日間投与と比較評価する。 <u>副次的目的：</u> • 小児GHD患者を対象としてNNC0195-0092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NNC0195-0092の単回皮下投与の局所忍容性（注射部位反応）をNorditropin SimpleXxの1日1回、7日間投与と比較評価する。 本試験の結果は、小児 GHD 患者を対象とした第 2/3 相検証的試験で用いる用量選択のための関連情報となる。	
治験方法： 本試験は、小児 GHD 患者を対象として、長時間作用型 GH（NNC0195-0092）の単回投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を Norditropin SimpleXx の 1 日 1 回投与と比較検討する、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、国際共同、用量漸増試験であった。 各コホートに 8 例ずつの小児 GHD 患者を含む 4 コホートで検討した（32 例）。各コホート内において、被験者は NNC0195-0092（0.02、0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg）の単回皮下投与（6 例）又は Norditropin SimpleXx（0.03 mg/kg/日）の 1 日 1 回、7 日間皮下投与（朝投与）（2 例）のいずれかに無作為に割り付けられた。各被験者は、いずれか 1 つの用量コホートにのみ割り当てられた。 本試験は、スクリーニング前来院（来院 0：同意取得）、スクリーニング来院（来院 1：適格性確認）、実施中の hGH 補充療法下でのインスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度を測定する来院（来院 2）、GH wash out 期間（7～10 日間）、無作為割り付け及び投与（来院 3、2 日間の入院を含む）、事後調査期間（来院 4～7）、及び試験終了時来院（来院 8）から構成された。 試験前に実施していた hGH 補充療法を Day 10 から再開した。臨床上の安全性及び臨床検査における安全性を評価するため、被験者を注意深く観察した。試験期間中、薬物動態、IGF-I 及びインスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3）の血清中濃度を継続的に分析した。抗 NNC0195-0092 抗体及び抗 hGH 抗体に関する血液検体の評価はベースライン及び試験終了時に行い、すべての血清検体は試験終了時に分析された。	

用量漸増

各用量コホートの終了後、次の用量へ進むことが許容可能かを判断するために、ノボ ノルディスク社の社内安全性グループが安全性データ、薬物動態及び薬力学的作用データのレビューを実施した。用量漸増前に、品質チェック実施前の以下のデータに基づき安全性を評価した。

- 臨床検査における安全性（血液学、血液生化学、尿検査、空腹時血糖値及び空腹時インスリン）：Day 10（来院7）まで
- 臨床上の安全性（心電図、バイタルサイン、有害事象、身体所見、局所忍容性及び被験者背景）：Day 10（来院7）まで
- 薬物動態及び薬力学的作用（IGF-I及びIGFBP-3）：投与後96時間（来院5）を含む
- 治験責任医師による安全性評価

用量漸増前に、安全性グループが各用量コホートの 7 例以上の安全性データを評価した。

計画及び解析された被験者数：

スクリーニング被験者数：小児 GHD 患者 34 例

投与被験者数：小児 GHD 患者 32 例（無作為割り付け及び投与被験者数）

完了被験者数：小児 GHD 患者 32 例（NNC0195-0092：24 例、Norditropin SimpleXx：8 例）

中止・脱落となった被験者はいなかった。

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 試験に関連する何らかの手順を実施する前に、本試験への参加について文書による同意が得られている被験者
- 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。各国特有の規定がある場合には、1つのGH分泌刺激試験でGH頂値が7.0 ng/mL以下のときにGHDと判定することが可能である。
- スクリーニング時点で二次性徴発来前である
  - 男児：Tanner stage 1 及び年齢 6 歳以上 13 歳未満
  - 女児：Tanner stage 1 及び年齢 6 歳以上 12 歳未満
- 体重：16.0 kg以上、50.0 kg以下
- 安定したGH補充療法を3ヵ月以上受けている

主な除外基準

- 無作為割り付け前3ヵ月以内に、何らかの治験薬の投与を受けた被験者
- 悪性腫瘍の既往歴／併発疾患を有する被験者
- 明らかに糖尿病（空腹時血糖値が7.0 mmol/L以上）を有する小児GHD患者

治験対象集団の設定根拠

小児 GHD（内因性 GH の分泌不全に起因する成長障害）患者は NNC0195-0092 の目標とする主な適応症の対象患者であるため、これらの患者を本試験に組み入れた。

治療薬が投与される可能性が高い小児患者における用量選択のための薬物動態試験は、小児集団を対象に実施すべきである。一般的に、小児集団における薬物動態試験は、患者を対象として実施される。その場合、健康被験者を対象とした試験と比べて被験者内変動が高くなる可能性があるが、実臨床での使用を反映したデータが得られる。

本剤の安全性及び忍容性の情報をいずれの性別でも得るために、性別を問わずに被験者を本試験に組み入れた。二次性徴発来前の小児において性差があることは予想されないため、男女で同数の被験者を組み入れることは企図しなかった。

被験薬、医療機器、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬：NNC0195-0092（6.7 mg/mL）、3 mL カートリッジ、単回皮下投与（体重に基づき投与量を算出）

最も正確な用量を投与し、同時に行う注射の回数を最小化するため、NNC0195-0092 の投与には 2 つの異なるプレフィルドのデュラブル型ペン型注入器（ノボペンエコー及びノボペン 4）を用いた。ペン型注入器の選択は、被験者の体重及び用量により決定した。すべての治験薬はノボ ノルディスク社により供給された。

ロット番号：[redacted]

投与期間：
NNC0195-0092：7 日間（単回投与）
Norditropin SimpleXx：7 日間（1 日 1 回、7 回投与）

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：
実対照薬：Norditropin SimpleXx、10 mg/1.5 mL、1 日 1 回、7 日間皮下投与、プレフィルドのデュラブル型ペン型注入器（ノルディペン）を用いた。すべての治験薬はノボ ノルディスク社により供給された。
ロット番号：[redacted]及び[redacted]

評価基準 - 薬物動態及び薬力学的作用：
薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント
投与後 0～168 時間の濃度－時間推移曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168h}$）（NNC0195-0092 群のみ）、$AUC_{0\text{-}240h}$（NNC0195-0092 群のみ）、$AUC_{0\text{-}24h}$（Norditropin SimpleXx の初回投与のみ）、AUC、最高血中濃度（C_{max}）、最高血中濃度到達時間（t_{max}）、終末相半減期（$t_{1/2}$）、平均滞留時間（MRT）、見かけの総クリアランス（CL/f）及び見かけの分布容積（V_z/f）
Norditropin SimpleXx 群では、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT、CL/f 及び V_z/f は初回投与後にのみ算出した。
薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイント
薬力学的作用に関するエンドポイントは、IGF-I 及び IGFBP-3 の血清中プロファイルに基づき評価した。
IGF-I
投与後 0～168 時間の血清中 IGF-I 濃度－時間推移曲線下面積（AUC $IGF\text{-}I_{0\text{-}168h}$）、AUC $IGF\text{-}I_{0\text{-}240h}$、$C_{max}$、$t_{max}$、168 時間後のΔIGF-I（血清中 IGF-I 濃度のベースラインからの変化量）、168 時間後の IGF-I SD（標準偏差）スコア及び C_{max} SD スコア
IGFBP-3
投与後 0～168 時間の血清中 IGFBP-3 濃度－時間推移曲線下面積（AUC $IGFBP\text{-}3_{0\text{-}168h}$）、AUC $IGFBP\text{-}3_{0\text{-}240h}$、$C_{max}$、$t_{max}$、168 時間後のΔIGFBP-3（血清中 IGFBP-3 濃度のベースラインからの変化量）、168 時間後の IGFBP-3 SD スコア及び C_{max} SD スコア
Norditropin SimpleXx 群では、C_{max}、t_{max} 及び C_{max} SD スコアは初回投与の 168 時間後に算出した。
IGF-I SD スコアの算出には、過去の試験（3947 試験及び 3915 試験）で用いた基準データセットよりも新しい基準データセット（Bidlingmaier*）を用いた。そのため、本試験と過去の試験の IGF-I SD スコアの比較は、過去の治験のデータを新しい基準データセットに基づき再計算した後にのみ行う。
* Bidlingmaier M, Friedrich N, Rebecca T., Emeny J, 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):1712-1721.

評価基準 - 安全性：
プライマリーエンドポイント（安全性）
- 治験薬の初回投与からDay 35（最終来院）までの有害事象の発現頻度

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント
- ベースラインからDay 35までの身体所見
- 以下の項目のベースラインからDay 35までの変化：体重、バイタルサイン、心電図及び安全性の臨床検査項目（血液学、血液生化学、尿検査、空腹時血糖値及び空腹時インスリン）
- ベースラインからDay 35（最終来院）までの抗NNC0195-0092抗体及び抗hGH抗体の産生
- 治験薬の初回投与からDay 35（最終来院）までの注射部位反応の発現件数

統計手法：
正式な被験者数の算出は実施していない。次のコホートに進むために必要な安全性、薬物動態及び薬力学的作用のデータを得ることができる最小限の被験者に治験薬を投与することとした。
- 最大の解析対象集団：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
- 安全性解析対象集団：治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者

統計的評価 – プライマリーエンドポイント
治験薬の初回投与から Day 35（最終来院）までの有害事象の発現頻度：小児 GHD 患者における NNC0195-0092 の週 1 回投与（単回投与）の安全性及び忍容性を Norditropin SimpleXx の 1 日 1 回投与と比較検討するために、記述統計量（要約表及び一覧表）を用いた。
初回投与以降、Day 35 までに発現したすべての有害事象を解析に含めた。有害事象は、投与、用量（Norditropin SimpleXx の投与を受けた被験者は、コホートに関係なく 1 つの群として併合した）、ICH

国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語ごとに要約した。記述統計量には、有害事象を発現した被験者数及び被験者の割合、ならびに有害事象発現件数を含めた。Norditropin SimpleXx の投与を受けた被験者については、用量コホート間での潜在的な違いについて検討した。有害事象は、用量及び被験者別に、重症度、治験薬との因果関係及び被験者背景の情報と供に一覧表で示した。初回投与前に発現した有害事象については、一覧表で別に示した。

被験者背景：

計 32 例の小児 GHD 患者が治験薬の投与を受けた（NNC0195-0092：男児 15 例、女児 9 例及び Norditropin SimpleXx：男児 8 例）。被験者は、スクリーニング時点で二次性徴発来前（Tanner stage 1）であり、3 ヵ月以上安定した GH 補充療法を受けていた。23 例は特発性 GHD、9 例は器質性 GHD であった。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）。投与群を通じた年齢の平均は 7.8～9.0 歳（最小値：6.0 歳、最大値：11.0 歳）であった。投与群を通じた体重の平均は 23.1～27.8 kg（最小値：17.0 kg、最大値：41.2 kg）であり、身長の平均は投与群間で同様であった。ベースライン時に投与群間を比較する統計解析は実施しなかった。

薬力学的作用及び薬物動態の結果：

計 32 例の小児 GHD 患者が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた（NNC0195-0092：24 例、Norditropin SimpleXx：8 例）。薬物動態及び薬力学的作用に関するエンドポイントの結果及び結論は、最大の解析対象集団（32 例全例）に基づくものであり、最大の解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。

薬物動態の要約

小児 GHD 患者における NNC0195-0092 単回皮下投与後の薬物動態パラメータを検討した：

- 単回投与後のNNC0195-0092の$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}の平均は用量増加に伴い大きくなった。NNC0195-0092の$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}は用量増加に伴い大きくなったが、その増加に用量比例性はみられなかった。用量を2倍にした場合、$AUC_{0\text{-}168h}$は3.47倍、C_{max}は2.86倍になると推定された。
- 曝露量の被験者間変動は大きかった〔変動係数（%）の最小値～最大値は、AUCで26.1～72.3、C_{max}で30.7～122.2であった〕。
- NNC0195-0092の薬物動態プロファイルは非線形であることが示された。

薬力学的作用の要約

小児 GHD 患者における NNC0195-0092 の単回皮下投与後又は Norditropin SimpleXx の 1 日 1 回、7 日間投与後の薬力学的作用パラメータを検討した：

IGF-I 及び IGFBP-3

- 検討したNNC0195-0092の用量（単回投与：0.02、0.04、0.08及び0.16 mg/kg）において、ベースライン値で調整した$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}について明らかな用量反応が認められた。

$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} に基づく IGF-I 反応

- 0.02 mg/kgのNNC0195-0092投与後の反応は、Norditropin SimpleXxよりも小さかった。
- 0.04 mg/kgのNNC0195-0092投与後の反応は、Norditropin SimpleXxと同様であった。
- 0.08 mg/kgのNNC0195-0092投与後の反応は、Norditropin SimpleXx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NNC0195-0092投与後の反応は、Norditropin SimpleXxよりも大きかった。

0.08 mg/kgのNNC0195-0092投与後のDay 1～3のIGF-I頂値が基準範囲を超えていた（IGF-I SDスコアが+2をわずかに超えていた）ことを除き、IGF-I及びIGFBP-3の平均の変化は基準範囲内であった。個々のIGF-I SDスコアでは、0.08及び0.16 mg/kgのNNC0195-0092投与後及びNorditropin SimpleXx投与後に+2よりも高い値が観察された。

安全性の結果：

- 小児GHD患者に対する単回皮下投与の忍容性は、検討したNNC0195-0092のすべての用量（0.02～0.16 mg/kg）で良好であり、臨床的に問題となる安全性上の所見及び局所忍容性の問題は認められなかった。
- 重篤な有害事象及び特に注目すべき医学的事象（MESI）は報告されなかった。また、試験の中止に至る有害事象は報告されなかった。

- 報告された有害事象はすべて軽度であった〔NNC0195-0092単回投与後に11例（46%）19件、Norditropin SimpleXx投与後に1例（13%）2件の有害事象が報告された〕。1件を除き、すべての有害事象は、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。NNC0195-0092 0.02 mg/kg投与後に報告された「血尿」は治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。2例以上の被験者で報告された有害事象は、「上咽頭炎」、「頭痛」及び「嘔吐」であった。器官別大分類内及び器官別大分類間いずれにおいても、報告された有害事象の種類及び発現頻度について、投与群に依存した明らかな傾向は認められなかった。大部分の有害事象は、1例又は2例の被験者で1件ずつ報告された。
- NNC0195-0092投与による空腹時血糖値及び空腹時インスリンに対する明らかな影響がみられたが、GH製剤を投与したときに予想される範囲内のものであった。
- いずれの投与群においても、バイタルサイン、身体所見及び心電図について、スクリーニング以降に臨床的に問題となる異常へと変化したものはなかった。
- 抗NNC0195-0092抗体及び抗hGH抗体は検出されなかった。
- 局所忍容性：NNC0195-0092の投与を受けた24例中3例において軽度かつ一過性の注射部位反応が4件報告された（0.16 mg/kg：注射部位疼痛2件、小さな挫傷1件、血腫1件）。

結論：

安全性

- 小児GHD患者に対する単回皮下投与の忍容性は、検討したNNC0195-0092すべての用量（単回投与：0.02～0.16 mg/kg）で良好であり、臨床的に問題となる安全性上の所見及び局所忍容性の問題は認められなかった。

薬物動態

- 小児におけるNNC0195-0092の薬物動態プロファイルは非線形であることが示された。
- 単回投与後、NNC0195-0092の平均血清中濃度は用量依存的に増加した。NNC0195-0092の$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}の平均は用量依存的に増加したが、その増加に用量比例性はみられなかった。

薬力学的作用

- 検討したNNC0195-0092の用量において、ベースライン値で調整した$AUC_{0\text{-}168h}$及びC_{max}について用量依存的なIGF-I反応が認められた。
- IGF-Iプロファイルから、NNC0195-0092は小児GHD患者において週1回投与が可能な製剤であることが示唆された。
- 0.04 mg/kg（及び0.08 mg/kg）のNNC0195-0092単回投与後のIGF-I反応は、1日1回投与のNorditropin SimpleXxと同様であると考えられた（なお、C_{max}ではNorditropin SimpleXxと比較して0.08 mg/kgのNNC0195-0092投与後で大きかった）。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）及び ICH-GCP（1996 年）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.3 NN8640-4172（主要期間、26 週）

2.7.6.3.1 臨床試験概要

治験依頼者名： Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark	
最終製剤名： ソマプシタン 5 mg/1.5mL PDS290-10 ペン型注入器、10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及び 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器	
有効成分名： ソマプシタン（NNC0195-0092）	
Trial ID：NN8640-4172	
Trial registration ID-number：NCT02616562 **小児の使用**： PIP number：001469-PIP01-13 PDCO による PIP 免除申請受理：2017 年 3 月 17 日	UTN：U1111-1166-7062 IND number：116327 EudraCT number：2015-000531-32 Japanese registration number：JapicCTI-163404
治験の標題： 成長ホルモン（GH）による治療歴がない二次性徴発来前の成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（小児 GHD 患者）を対象として、ソマプシタン（NNC0195-0092）の週 1 回投与の有効性及び安全性を 1 日 1 回投与の成長ホルモン製剤（Norditropin FlexPro）と比較検討する、無作為割り付け、国際共同、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験	
治験責任医師名： 本試験を実施した 29 施設のそれぞれに 1 名の治験責任医師を置いた。下記の治験責任医師が本治験の署名責任を有する医師（signatory investigator）に任命され、治験総括報告書をレビューし、承認した。 Signatory investigator [redacted] Professor of [redacted] [redacted] Unit, [redacted] Hospital, Sweden	
治験実施施設： 本試験は 11 ヵ国の 29 施設で実施された。内訳は以下の通り。オーストリア：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 1 施設。ブラジル：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。ドイツ：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 2 施設。インド：スクリーニング 3 施設、無作為割り付け 3 施設。イスラエル：スクリーニング 5 施設、無作為割り付け 5 施設。日本：スクリーニング 8 施設、無作為割り付け 7 施設。スロベニア：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。スウェーデン：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。トルコ：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。ウクライナ：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 2 施設。米国：スクリーニング 6 施設、無作為割り付け 5 施設。ベルギーの施設ではスクリーニング及び無作為割り付けを実施していない。	
公表文献（引用文献）： 本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし	
治験期間： 開始日（最初の被験者の初回来院）：2016 年 3 月 23 日 終了日（primary completion date）：2018 年 3 月 1 日 終了日（global completion date、主要期間の最後の被験者の最終来院）： 2018 年 3 月 1 日 中間解析：本試験は下記の cut-off date 時点で進行中であった。	**開発のフェーズ**： 第 2 相
Cut-off date： ここに提示する結果は、2018 年 4 月 13 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であった、来院 5（投与後 26 週）までの主要期間（来院 5 を含む）のすべてのデータを反映している。	
報告書作成日：2018 年 9 月 13 日	

開発の経緯及び治験の実施を正当と判断した理由：
本試験の目的は、二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、複数用量のソマプシタンの週 1 回皮下投与の有効性、安全性及び忍容性を検討することである。ソマプシタンの目標とする主な適応症は、小児 GHD 及び成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）である。本試験の結果により、小児 GHD 患者を対象とする第 3 相検証的試験の用量選択に関連する情報が得られる予定である。
試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者及び親権者又は法定代理人に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、文書による同意及び小児用アセントを取得した。被験者は、各国の法的要件に従い、治験依頼者が締結した保険契約の対象となっている。

目的：

主要目的：

- 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ソマプシタンの週1回投与の有効性を1日1回投与のhGH製剤（Norditropin FlexPro）と比較して評価する。

副次的目的：

- 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ソマプシタンの週1回投与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156週間投与における複数用量のソマプシタンの週1回投与の有効性及び安全性をNorditropin FlexPro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、幸福感、心理社会的機能及び治療満足度に対するソマプシタンの影響をNorditropin FlexProと比較検討する。
- 試験期間を通じてソマプシタン及びNorditropinの薬物動態をモニタリングする。

治験方法：
本試験は、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、ソマプシタンの週 1 回投与の安全性及び有効性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（Norditropin）と比較検討する、無作為割り付け、国際共同、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験であった。被験者は主要期間において 26 週間投与を行った。主要期間（投与後 26 週）を完了したすべての被験者がそれに続く延長期間（投与後 52 週）を継続し、104 週間の安全性延長期間（投与後 156 週まで）に入る予定である。
主要期間及び延長期間は、盲検化されたソマプシタンの 3 つの用量群（0.04 mg/kg/週、0.08 mg/kg/週又は 0.16 mg/kg/週）（二重盲検）及び非盲検の 1 つの実薬対照群（Norditropin 0.034 mg/kg/日）の計 4 群の並行群間試験として計画された。104 週間の安全性延長期間は、ソマプシタンの 1 つの用量群（0.16 mg/kg/週投与）及び 1 つの実薬対照群（Norditropin 0.034mg/kg/日）の計 2 群の並行群間試験として計画された。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非盲検の 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に再度割り当てられ、Norditropin に割り付けられた被験者は 0.034 mg/kg/日の Norditropin 投与を継続する。
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（RoW）〕。無作為割り付けにおいてはさらに RoW 地域内の年齢（6 歳未満／6 歳以上）及び性別で層別した。投与期間中のすべての来院時に体重を測定し、投与量の算出に用いた。被験者は、身体的評価、有効性評価、有害事象の確認及び安全性に関する臨床検査のために 13 週間ごとに来院した。

計画及び解析された被験者数：
小児 GHD 患者 60 例を組み入れるよう計画し、59 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。計 58 例（98.3%）が 26 週間の主要期間を完了し、うち 56 例（94.9%）が無作為割り付けされた治験薬の投与を中止することなく 26 週間の試験期間を完了した。以下の 3 例が治験薬の投与を中止した。

- ソマプシタン0.04 mg/kg/週群：2例が選択・除外基準の違反により中止し、うち1例は親権者が試験参加継続に関する同意を撤回したため中止した。
- Norditropin群：1例が非重篤な有害事象（軽度の「薬物過敏症」、因果関係：あり）により中止した。

被験者の内訳及び解析対象集団

	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	Total N (%)
Screened					88
Randomised	14 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	59 (100.0)
Exposed*	14 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	59 (100.0)
Discontinued trial product*	1 (7.1)	2 (12.5)	0	0	3 (5.1)
- Adverse event	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.7)
- Protocol violation	0	2 (12.5)	0	0	2 (3.4)
Withdrawn from trial*	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)
- Withdrawal by parent/guardian	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)
Completed trial period*	14 (100.0)	15 (93.8)	15 (100.0)	14 (100.0)	58 (98.3)
Completed treatment period*	13 (92.9)	14 (87.5)	15 (100.0)	14 (100.0)	56 (94.9)
Full analysis set*	14 (100.0)	14 (87.5)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (96.6)
Per protocol analysis set*	12 (85.7)	14 (87.5)	13 (86.7)	14 (100.0)	53 (89.8)
Safety analysis set*	14 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	59 (100.0)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. *: Includes subjects 'as treated'.
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 5 (Week 26) without premature discontinuation of randomised treatment.
Trial period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 5 (Week 26).

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 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（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（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
    （*Tanner JM, Whitehouse RW. Arch Dis Child 1976; 51:170-179*）
- 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（3パーセンタイル未満に相当）〔米国疾病予防管理センター（CDC）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〕（*Kuczmarski RJ. CDC growth charts: United States. 2000*）
- 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に基づく）（*Helv Paediatr Acta 1989; Suppl. 52:1-125*）

主な除外基準

- 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
  - 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
- Small for gestational age（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（ADHD）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
- 悪性腫瘍あるいは頭蓋内腫瘍の既往／併発がある被験者

治験対象集団の設定根拠

hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者は、プライマリーエンドポイント〔26 週の成長速度（cm/年）〕を評価する上で感度が高く、よく知られている患者集団であるため、本試験の対象集団とした。小児 GHD は、ソマプシタンの主要な適応症の対象集団である。治療効果に対する二次性徴の成長スパートの影響を排除するため、二次性徴発来前の小児のみを組み入れた。本剤の有効性及び安全性の情報をいずれの性別でも得るために、性別を問わずに被験者を本試験に組み入れた。

被験薬、医療機器、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬：ソマプシタン 5 mg/1.5mL PDS290-10 ペン型注入器、ソマプシタン 10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及びソマプシタン 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器、週 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズの PDS290-10 及び PDS290-15

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]

各投与量は体重に基づいて算出する。被験薬は大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射し、投与のたびにこれらの部位の中でローテーションする。

投与期間：

ソマプシタン（週 1 回投与）：26 週間＋26 週間の延長期間＋104 週間の安全性延長期間（計 156 週間）

Norditropin FlexPro（1 日 1 回投与）：26 週間＋26 週間の延長期間＋104 週間の安全性延長期間（計 156 週間）

対照薬、医療機器、用量及び投与方法、ロット番号：

実対照薬：Norditropin FlexPro（ソマトロピン）、10 mg/1.5 mL、1 日 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズ

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]

各投与量は体重に基づいて算出する。被験薬は大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射し、投与のたびにこれらの部位の中でローテーションする。

評価基準‐有効性：

<u>プライマリーエンドポイント</u>

- 26週の成長速度（cm/年）：ベースライン及び投与後26週において身長計を用いて測定した立位身長から算出。

<u>有効性の補足的セカンダリーエンドポイント</u>

以下の項目のベースラインから主要期間終了時（投与後 26 週）までの変化量を主要目的の評価に用いた：

- 身長SDスコア及び成長速度SDスコア
- インスリン様成長因子-I（IGF-I）SDスコア及びインスリン様成長因子結合蛋白3（IGFBP-3）SDスコア
- 試験期間中の血清中ソマプシタンの濃度及び変化

IGF-I 及び IGFBP-3 測定のための血液検体を採取した。

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、幸福感、心理社会的機能及び治療満足度に対するソマプシタンの影響を Norditropin FlexPro と比較するという副次的目的を検討するために以下の患者報告アウトカム（PRO）調査票のスコアを用いた。

- Treatment Related Impact Measure‐Child Growth Hormone Deficiency- Observer（TRIM-CGHD-O）のスコアのベースラインから投与後26週、52週、104週及び156週までの変化
- Treatment Burden Measure‐Child Growth Hormone Deficiency‐Observer（TB-CGHD-O）の投与後26週、52週、104週及び156週時点でのスコア
- Treatment Burden Measure‐Child Growth Hormone Deficiency‐Parent/Guardian（TB-CGHD-P）の投与後26週、52週、104週及び156週時点でのスコア

評価基準‐安全性：

<u>安全性の補足的セカンダリーエンドポイント</u>

以下のエンドポイントは、投与後 156 週までの安全性に関する副次的目的を検討するために用いた：

- 有害事象（注射部位反応を含む）の発現頻度
- 抗ソマプシタン抗体及び抗hGH抗体の産生
- テクニカルな苦情の発現頻度

- 投与後52、104及び156週時点の暦年齢に対する骨年齢（左手根骨のX線。Greulich & Pyle法に基づく中央評価）の進行
- 身体所見及びバイタルサインのベースラインから投与後26、52、104及び156週までの変化
- 安全性に関する臨床検査項目〔血液学的検査、血液生化学的検査、ホルモン（空腹時血清コルチゾール、甲状腺機能検査等）、脂質、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びHbA1c〕のベースラインから投与後26、52、104及び156週までの変化

安全性に関する臨床検査項目、抗ソマプシタン抗体及び抗 hGH 抗体の産生の評価のために血液検体を採取した。

統計手法：
被験者数の算出では、投与後 26 週の成長速度の標準偏差を 3.1 cm/年と仮定し、成長速度のデルタ値として-3.8 cm/年及び有意水準 2.5%（片側）を用いた。これにより各投与群の被験者数は 15 例とした。試験中の中止・脱落を最大で 7%と想定し、ソマプシタンと Norditropin の治療の効果が等しいとすると、各投与群に無作為割り付けされた被験者数が 15 例の場合、ソマプシタン群を Norditropin 群と比較した場合の治療間差の 95%信頼区間が選択したデルタ値を完全に上回る確率は 87%となる。

<u>解析対象集団</u>
<u>最大の解析対象集団（FAS）：</u>無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。例外的な場合に限り、被験者を FAS から除外できることとした。
<u>安全性解析対象集団（SAS）：</u>無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。
<u>治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団：</u>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（Norditropin 群）受けた被験者と定義した。
2 例が誤って無作為割り付けされ、来院 3 の前に治験薬の投与を中止したため、FAS（及び PP 解析対象集団）から除外された。さらに 4 例が PP 解析対象集団から除外された。このうち 1 例は十分な治験薬の投与を受けていなかったため除外され、3 例は選択又は除外基準の違反により除外された。
<u>プライマリーエンドポイント</u>
26 週の成長速度（cm/年）。身長はベースライン、投与後 13 週及び投与後 26 週に測定され、プライマリーエンドポイントは次式から算出した：成長速度＝（投与後 26 週の来院時の身長－ベースラインの身長）／〔ベースラインから投与後 26 週の来院までの期間（年）〕。投与後 13 週の来院では、投与後 13 週における年間成長速度を次式から同様に算出した：（投与後 13 週の来院時の身長－ベースラインの身長）／〔ベースラインから投与後 13 週の来院までの期間（年）〕。
主要解析：投与後 13 週及び 26 週における年間成長速度は、治療、年齢グループ、性別、地域及び性別と年齢グループ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（nested）とする、繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）で解析した。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 Norditropin 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、主要解析に含めなかった。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。
<u>有効性のセカンダリーエンドポイント</u>
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主要期間終了時（投与後 26 週）までの変化量を、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、ベースライン値を共変量、治療、年齢グループ、性別、地域及び性別と年齢グループの交互作用を固定効果として、すべての因子を週内で入れ子（nested）とする、MMRM で解析した。PRO に関するエンドポイントについては、このモデルは治療、年齢グループ、性別、地域及び性別と年齢グループの交互作用を固定効果とする分散分析に相当する。TRIM-CGHD-O のスコアのベースラインからの変化については、ベースラインスコアを共変量として分散分析のモデルに追加した。また、試験期間中のソマプシタン及び hGH の血清中濃度を、記述統計量を用いて解析した。
<u>安全性の補足的セカンダリーエンドポイント</u>
有害事象は記述統計量を用いて解析した。治験薬の初回投与から 26 週まで（又は治験薬の最終投与後 14 日までの、いずれか短い方）の期間に発現したすべての有害事象を主要期間の解析に含めた。投与後

52、104 及び 157 週まで（1 週間のフォローアップ期間を含む）の有害事象についても同様の表を作成する。その他のすべての安全性エンドポイントは、記述統計量を用いて解析した。
主要期間のデータは、すべての被験者が 26 週間の投与を完了した時点で解析した。また、すべての被験者が 52 週間及び 104 週間の投与を完了した時点でもデータを解析する。最終解析は投与後 157 週以降にすべての被験者が本試験を完了した時点で実施する。

被験者背景：
治験薬を投与した小児 GHD 患者 59 例（男児 60%、女児 40%）は、スクリーニング時点で hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児であった。被験者は 11 ヵ国から登録された。57 例が FAS に含められ、このうち 28 例（49.1%）が白人であり、28 例（49.1%）がアジア人、1 例（1.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。投与群を通じたベースラインの年齢の平均は 5.8～6.1 歳であった（最小値：2.8 歳、最大値：9.8 歳）。投与群を通じた体重の平均は 14.0～15.5 kg であった（最小値：6.0 kg、最大値：27.0 kg）。

被験者背景

	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	Total N (%)
Number of subjects	14	14	15	14	57
Age group					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
< 6 years	7 (50.0)	7 (50.0)	9 (60.0)	8 (57.1)	31 (54.4)
>= 6 years	7 (50.0)	7 (50.0)	6 (40.0)	6 (42.9)	26 (45.6)
Sex					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
Female	5 (35.7)	7 (50.0)	5 (33.3)	6 (42.9)	23 (40.4)
Male	9 (64.3)	7 (50.0)	10 (66.7)	8 (57.1)	34 (59.6)
Race					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
White	7 (50.0)	6 (42.9)	9 (60.0)	6 (42.9)	28 (49.1)
Asian	6 (42.9)	8 (57.1)	6 (40.0)	8 (57.1)	28 (49.1)
Black or African American	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.8)
GHD cause					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
Idiopathic	12 (85.7)	14 (100.0)	14 (93.3)	13 (92.9)	53 (93.0)
Organic	2 (14.3)	0	1 (6.7)	1 (7.1)	4 (7.0)

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

ベースラインでの身長 SD スコアの平均は-4.07～-3.38（最小値：-9.04、最大値：-1.94）、成長速度 SD スコアの平均は-3.14～-1.84（最小値：-6.89、最大値：1.43）であった。ベースライン時の IGF-I SD スコアの平均はすべての投与群で-2 以下であった。

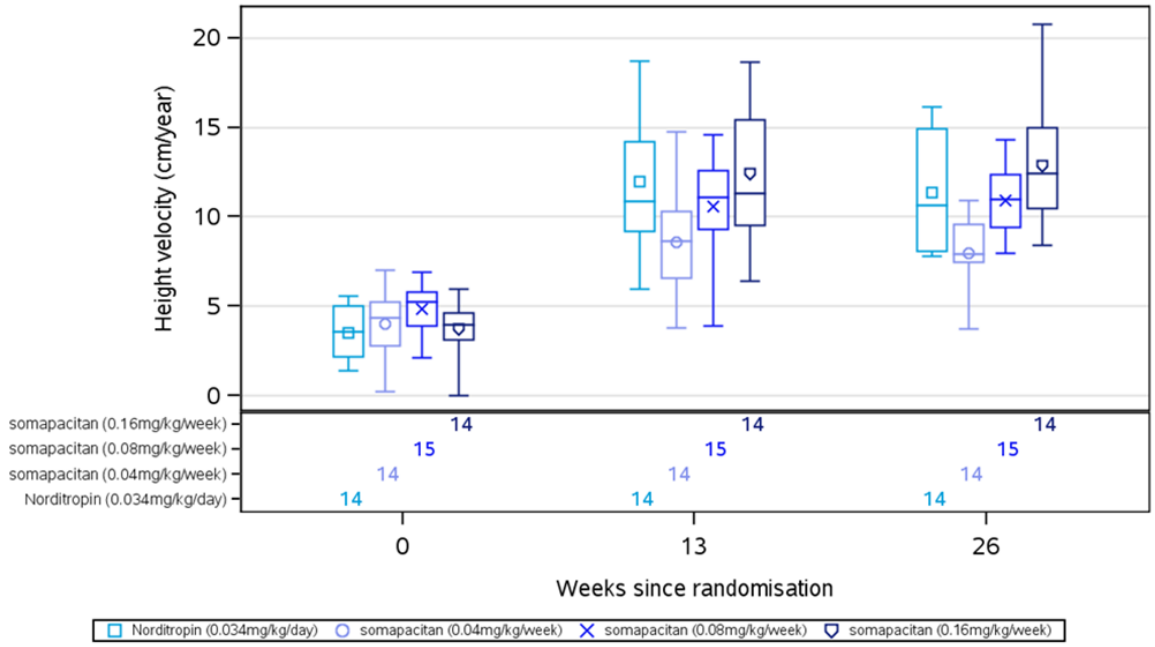
有効性の結果：
結果及び結論は、FAS〔小児 GHD 患者 57 例（96.6%）〕及び PP 解析対象集団〔小児 GHD 患者 53 例（89.8%）〕に基づくものである。
0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週のソマプシタン又は 0.034 mg/kg/日の Norditropin の 26 週間投与後、以下の結論が得られた。

<u>プライマリーエンドポイント - 成長速度</u>

- プライマリーエンドポイント及び身長に関する補足的エンドポイントの点推定値について、ソマプシタンを投与した群において、用量反応関係が認められた。
- 26週の成長速度について、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差はみられず、群間差（ソマプシタン0.16 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）は1.67 cm/年（-0.22; 3.56）であった。26週の成長速度の平均（観測値）はソマプシタン0.16 mg/kg/週群で12.88 cm/年、Norditropin群で11.35 cm/年であった。
- 26週の成長速度について、ソマプシタン0.08 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差はみられなかった。群間差（ソマプシタン0.08 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）は-0.55 cm/年（-2.41; 1.32）であった。
- ソマプシタン0.04 mg/kg/週群及びNorditropin群間では統計的な有意差がみられ、26週の成長速度はNorditropin群で大きかった。群間差（ソマプシタン0.04 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）は-3.66 cm/年（-5.57; -1.76）であった。

- 感度分析により主要解析の結果が裏付けられた。
- 点推定値の評価に基づくと、26週において、ソマプシタン0.16 mg/kg/週はNorditropinと比較して、一貫して最も大きい効果を示した。

成長速度（cm/年）（来院ごと）



26 週の成長速度、身長 SD スコア、成長速度 SD スコアの平均（観測値）

	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) week 26	11.35 (3.27)	7.96 (2 04)	10.92 (1.90)	12.88 (3.46)
HV (cm/year) at baseline	3.50 (1.59)	4.02 (1 80)	4.84 (1.39)	3.76 (1.46)
HSDS week 26	-2.72 (0.91)	-3.75 (1.89)	-2.89 (1.28)	-2.94 (1.63)
Change in HSDS	0.66 (0.37)	0.31 (0.29)	0.63 (0.29)	0.88 (0.52)
HVSDS week 26	5.89 (4.14)	2.07 (2 39)	5.43 (2.48)	7.17 (4.78)
Change in HVSDS	9.02 (5.03)	4.93 (3.25)	7.27 (3.76)	10.01 (4.67)

補足的セカンダリーエンドポイント

- 補足的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スコアでは、プライマリーエンドポイントと同様の結果が得られた。
- ソマプシタン0.16 mg/kg/週群では、IGF-I SDスコアの平均は+2未満であった（下表参照）。
- TRIM-CGHD-Oの身体の健康スコアについては、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差がみられ、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群で良好な結果であった。ベースラインから投与後26週までの変化量の群間差の推定値（95%信頼区間）は-13.50（-23.77; -3.24）であった。TRIM-CGHD-Oのこれ以外のスコアには群間で統計的に有意な差はみられなかった。
- 投与後26週のTB-CGHD-O及びTB-CGHD-Pのスコアについて、群間で統計的に有意な差はみられなかったが、点推定値はいずれもソマプシタン群で良好な結果であった。

ベースライン及び 26 週の IGF-I SD スコアの平均

	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

Baseline	-2.01 (0.73)	-2.45(0.97)[a]	-2.47(0.76)	-1.97(1.03)
Min; Max	-3.45; -1.03	-3.75; -0.85	-4.06; -1.37	-3.99; -0.66
Week 26	0.02 (0.86)	-1.31 (1.24)	-0.38 (1.26)[b]	1.24 (1.55)
Min; Max	-1.69; 1.55	-3.34; 0.20	-2.83; 2.18	-1.24; 4.20
Change in IGF-I SDS	2.03 (0.84)	1.08 (0.57)	2.15 (1.05)	3.21 (1.47)

Mean (SD). Note: For somapacitan, IGF-I is taken at peak value at week 26.
[a] At baseline (week 0) n= 13 subjects; [b] At week 26 n=14 subjects.

安全性の結果：

結果及び結論は、治験薬の投与を受けたすべての被験者を含む安全性解析対象集団に基づくものである〔59 例（100%）〕。

ソマプシタンの皮下投与の忍容性は、検討したすべての用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）で良好であり、臨床的に問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題は認められなかった。

- 単位時間あたりの有害事象の発現件数は、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群とNorditropin群で同様であり、ソマプシタン0.04 mg/kg/週群及び0.08 mg/kg/週群で少なかった。
- 最も高頻度で報告された有害事象（2～5例で発現）は、「上咽頭炎」、「発熱」、「インフルエンザ」、「貧血」、「血液学的検査異常」及び「蕁麻疹」であった。重度の非重篤な有害事象1件（「脂肪組織萎縮症」、ソマプシタン0.04 mg/kg/週群）を除き、いずれの有害事象も軽度又は中等度に分類された。
- 治験薬投与の中止に至った非重篤な有害事象が1件報告された（軽度の「薬物過敏症」、Norditropin群）。
- 2例3件の重篤な有害事象が報告された。治験薬との因果関係が「あり」と判定された2件の事象（「全身性浮腫」及び「嘔吐」）がソマプシタン0.16 mg/kg/週群の1例で、治験薬との因果関係が「なし」と判定された1件の事象「下垂体機能低下症」がソマプシタン0.08 mg/kg/週群の1例で報告された。
- ソマプシタン0.04 mg/kg/週群の1例に2件の注射部位反応（「注射部位血腫」及び「脂肪組織萎縮症」）が報告された。「脂肪組織萎縮症」は重度に分類されたが、注射部位を変えた後に回復した。治験責任医師又は外部の皮膚科専門医により、注射部位に皮膚の変化は認められないと評価された（重度の事象は「脂肪組織萎縮症」のみであった）。
- テクニカルな苦情に関する有害事象は認められなかった。
- HbA1c、空腹時血糖値又はインスリンについては、いずれの投与群でもベースラインから投与後26週までに臨床的に問題となる明らかな変化はみられなかった。
- その他の安全性の観察項目〔身体所見、バイタルサイン、糖代謝及び安全性に関する臨床検査項目（血液生化学的検査、血液学的検査、ホルモン及び脂質）〕に臨床的に問題となる明らかな変化はみられなかった。
- Norditropin群の1例において低力価の抗hGH抗体が持続して認められた。3例（各ソマプシタン群でそれぞれ1例）において一過性の低力価の抗ソマプシタン抗体が認められた（抗体検査で1回陽性）。抗体陽性を示した検体はいずれも*in vitro*での中和作用は認められなかった。

結論：

- プライマリーエンドポイントである最初の26週間投与における成長速度の解析から、ソマプシタンを投与した群において、用量反応関係が認められ（点推定値）、この結果は身長に関するエンドポイントの評価からも裏付けられた。
  - ソマプシタン 0.16 mg/kg/週は Norditropin（0.034 mg/kg/日）と比較して、一貫して最も大きい効果を示した。
- TRIM-CGHD-Oの身体の健康スコアについては、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差がみられ、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群で良好な結果であった。TRIM-CGHD-Oのこれ以外のスコアには群間で統計的に有意な差はみられなかった。TB-CGHD-O及びTB-CGHD-Pのスコアについて、群間で統計的に有意な差はみられなかったが、点推定値はいずれもソマプシタン群で良好な結果であった。
- ソマプシタンの皮下投与の忍容性は、検討したすべての用量（0.04、0.08及び0.16 mg/kg/週）で良好であり、臨床的に問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題（注射部位反応を含む）は認められなかった。

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）及び ICH-GCP（1996 年）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.3.2　　有害事象に関する表

4172 試験（主要期間）の有害事象に関する表を次ページより示す。

1: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%) E R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%) E R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%) E R	Total N (%) E R
Number of subjects	14	16	15	14	59
Total patient years at risk	6.7	7.3	7.6	7.2	28.7
All adverse events	10 (71.4) 24 356.2	9 (56.3) 17 234.2	8 (53.3) 18 237.4	10 (71.4) 26 363.2	37 (62.7) 85 295.8
感染症および寄生虫症	7 (50.0) 14 207.8	3 (18.8) 3 41.3	6 (40.0) 9 118.7	4 (28.6) 8 111.7	20 (33.9) 34 118.3
上咽頭炎	2 (14.3) 3 44.5	0	1 (6.7) 2 26.4	2 (14.3) 3 41.9	5 (8.5) 8 27.8
インフルエンザ	2 (14.3) 3 44.5	0	2 (13.3) 2 26.4	0	4 (6.8) 5 17.4
上気道感染	1 (7.1) 1 14.8	1 (6.3) 1 13.8	0	1 (7.1) 1 14.0	3 (5.1) 3 10.4
ウイルス性気道感染	1 (7.1) 1 14.8	0	1 (6.7) 1 13.2	0	2 (3.4) 2 7.0
気道感染	1 (7.1) 2 29.7	0	0	0	1 (1.7) 2 7.0
中耳炎	1 (7.1) 1 14.8	0	0	1 (7.1) 1 14.0	2 (3.4) 2 7.0
アデノウイルス感染	0	0	1 (6.7) 1 13.2	0	1 (1.7) 1 3.5
ウイルス感染	0	1 (6.3) 1 13.8	0	0	1 (1.7) 1 3.5
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (6.7) 1 13.2	0	1 (1.7) 1 3.5
ヘルパンギーナ	0	0	1 (6.7) 1 13.2	0	1 (1.7) 1 3.5
ムンプス	1 (7.1) 1 14.8	0	0	0	1 (1.7) 1 3.5
胃腸炎	0	0	0	1 (7.1) 1 14.0	1 (1.7) 1 3.5
耳感染	1 (7.1) 1 14.8	0	0	0	1 (1.7) 1 3.5
水痘	0	0	1 (6.7) 1 13.2	0	1 (1.7) 1 3.5
肺炎	0	1 (6.3) 1 13.8	0	0	1 (1.7) 1 3.5
鼻炎	1 (7.1) 1 14.8	0	0	0	1 (1.7) 1 3.5
副鼻腔炎	0	0	0	1 (7.1) 1 14.0	1 (1.7) 1 3.5
扁桃炎	0	0	0	1 (7.1) 1 14.0	1 (1.7) 1 3.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1) 1 14.8	5 (31.3) 5 68.9	0	2 (14.3) 3 41.9	8 (13.6) 9 31.3
発熱	0	4 (25.0) 4 55.1	0	1 (7.1) 1 14.0	5 (8.5) 5 17.4
インフルエンザ様疾患	1 (7.1) 1 14.8	0	0	0	1 (1.7) 1 3.5
全身性浮腫	0	0	0	1 (7.1) 1 14.0	1 (1.7) 1 3.5
注射部位血腫	0	1 (6.3) 1 13.8	0	0	1 (1.7) 1 3.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
疼痛	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
傷害、中毒および処置合併症	0			2 (12.5)	2	27.6	1 (6.7)	1	13.2	3 (21.4)	4	55.9	6 (10.2)	7	24.4
挫傷	0			0			0			1 (7.1)	2	27.9	1 (1.7)	2	7.0
頭部損傷	0			1 (6.3)	1	13.8	1 (6.7)	1	13.2	0			2 (3.4)	2	7.0
口唇損傷	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
裂傷	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
橈骨骨折	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
胃腸障害	0			1 (6.3)	1	13.8	2 (13.3)	2	26.4	2 (14.3)	3	41.9	5 (8.5)	6	20.9
便秘	0			1 (6.3)	1	13.8	1 (6.7)	1	13.2	1 (7.1)	1	14.0	3 (5.1)	3	10.4
嘔吐	0			0			1 (6.7)	1	13.2	1 (7.1)	1	14.0	2 (3.4)	2	7.0
下痢	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
眼障害	1 (7.1)	4	59.4	0			0			1 (7.1)	1	14.0	2 (3.4)	5	17.4
斜視	1 (7.1)	2	29.7	0			0			0			1 (1.7)	2	7.0
眼乾燥	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
視神経乳頭陥凹	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
不同視	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	1	14.8	2 (12.5)	3	41.3	0			1 (7.1)	1	14.0	4 (6.8)	5	17.4
咳嗽	1 (7.1)	1	14.8	1 (6.3)	1	13.8	0			0			2 (3.4)	2	7.0
喘息	0			1 (6.3)	2	27.6	0			0			1 (1.7)	2	7.0
アレルギー性鼻炎	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
皮膚および皮下組織障害	0			1 (6.3)	1	13.8	2 (13.3)	2	26.4	1 (7.1)	2	27.9	4 (6.8)	5	17.4
汗疹	0			0			0			1 (7.1)	2	27.9	1 (1.7)	2	7.0
蕁麻疹	0			0			2 (13.3)	2	26.4	0			2 (3.4)	2	7.0
脂肪組織萎縮症	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	1	14.8	0			2 (13.3)	2	26.4	1 (7.1)	1	14.0	4 (6.8)	4	13.9

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
関節痛	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
筋痙縮	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
四肢痛	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
単径部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
血液およびリンパ系障害	2 (14.3)	2	29.7	1 (6.3)	1	13.8	0			1 (7.1)	1	14.0	4 (6.8)	4	13.9
貧血	2 (14.3)	2	29.7	0			0			1 (7.1)	1	14.0	3 (5.1)	3	10.4
血小板増加症	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
内分泌障害	0			1 (6.3)	1	13.8	1 (6.7)	1	13.2	0			2 (3.4)	2	7.0
下垂体機能低下症	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
甲状腺機能低下症	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
臨床検査	0			0			0			2 (14.3)	2	27.9	2 (3.4)	2	7.0
血液学的検査異常	0			0			0			2 (14.3)	2	27.9	2 (3.4)	2	7.0
免疫系障害	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
薬物過敏症	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
皮膚乳頭腫	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

2: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred te m sa ety ana ys s set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			59		
Total patient years at risk	6.7			7.3			7.6			7.2			28.7		
All serious adverse events	0			0			1 (6.7)	1	13.2	1 (7.1)	2	27.9	2 (3.4)	3	10.4
胃腸障害	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
嘔吐	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
全身性浮腫	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
内分泌障害	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
下垂体機能低下症	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

3: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term sa et ana ys s set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			59		
Total patient years at risk	6.7			7.3			7.6			7.2			28.7		
All severe adverse events	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
皮膚および皮下組織障害	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
脂肪組織萎縮症	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

4: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditrop n or somapac n by system organ class and preferred term a ety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			59		
Total patient years at risk	6.7			7.3			7.6			7.2			28.7		
All possibly or probably related adverse events	1 (7.1)	1	14.8	1 (6.3)	1	13.8	1 (6.7)	1	13.2	2 (14.3)	3	41.9	5 (8.5)	6	20.9
皮膚および皮下組織障害	0			1 (6.3)	1	13.8	1 (6.7)	1	13.2	0			2 (3.4)	2	7.0
脂肪組織萎縮症	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
蕁麻疹	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
胃腸障害	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
嘔吐	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
全身性浮腫	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
筋骨格系および結合組織障害	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
単径部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
免疫系障害	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
薬物過敏症	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

5: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred t m sa ety ana ysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			59		
Total patient years at risk	6.7			7.3			7.6			7.2			28.7		
All moderate adverse events	0			4 (25.0)	5	68.9	0			4 (28.6)	6	83.8	8 (13.6)	11	38.3
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1 (6.3)	1	13.8	0			1 (7.1)	2	27.9	2 (3.4)	3	10.4
発熱	0			1 (6.3)	1	13.8	0			1 (7.1)	1	14.0	2 (3.4)	2	7.0
全身性浮腫	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
胃腸障害	0			1 (6.3)	1	13.8	0			1 (7.1)	1	14.0	2 (3.4)	2	7.0
便秘	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
嘔吐	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
感染症および寄生虫症	0			1 (6.3)	1	13.8	0			1 (7.1)	1	14.0	2 (3.4)	2	7.0
ウイルス感染	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
上気道感染	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
血液およびリンパ系障害	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
血小板増加症	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
アレルギー性鼻炎	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
傷害、中毒および処置合併症	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
橈骨骨折	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
内分泌障害	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
甲状腺機能低下症	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

6: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term ety an y s set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			59		
Total patient years at risk	6.7			7.3			7.6			7.2			28.7		
All mild adverse events	10 (71.4)	24	356.2	6 (37.5)	11	151.6	8 (53.3)	18	237.4	7 (50.0)	20	279.3	31 (52.5)	73	254.0
感染症および寄生虫症	7 (50.0)	14	207.8	2 (12.5)	2	27.6	6 (40.0)	9	118.7	3 (21.4)	7	97.8	18 (30.5)	32	111.4
上咽頭炎	2 (14.3)	3	44.5	0			1 (6.7)	2	26.4	2 (14.3)	3	41.9	5 (8.5)	8	27.8
インフルエンザ	2 (14.3)	3	44.5	0			2 (13.3)	2	26.4	0			4 (6.8)	5	17.4
ウイルス性気道感染	1 (7.1)	1	14.8	0			1 (6.7)	1	13.2	0			2 (3.4)	2	7.0
気道感染	1 (7.1)	2	29.7	0			0			0			1 (1.7)	2	7.0
上気道感染	1 (7.1)	1	14.8	1 (6.3)	1	13.8	0			0			2 (3.4)	2	7.0
中耳炎	1 (7.1)	1	14.8	0			0			1 (7.1)	1	14.0	2 (3.4)	2	7.0
アデノウイルス感染	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
ヘルパンギーナ	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
ムンプス	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
胃腸炎	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
耳感染	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
水痘	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
肺炎	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
鼻炎	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
副鼻腔炎	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
扁桃炎	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	1	14.8	4 (25.0)	4	55.1	0			1 (7.1)	1	14.0	6 (10.2)	6	20.9
発熱	0			3 (18.8)	3	41.3	0			0			3 (5.1)	3	10.4
インフルエンザ様疾患	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
注射部位血腫	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
疼痛	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	0			2 (12.5)	2	27.6	1 (6.7)	1	13.2	2 (14.3)	3	41.9	5 (8.5)	6	20.9
挫傷	0			0			0			1 (7.1)	2	27.9	1 (1.7)	2	7.0
頭部損傷	0			1 (6.3)	1	13.8	1 (6.7)	1	13.2	0			2 (3.4)	2	7.0
口唇損傷	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
裂傷	0			1 (6.3)	1	13.8	0			0			1 (1.7)	1	3.5
眼障害	1 (7.1)	4	59.4	0			0			1 (7.1)	1	14.0	2 (3.4)	5	17.4
斜視	1 (7.1)	2	29.7	0			0			0			1 (1.7)	2	7.0
眼乾燥	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
視神経乳頭陥凹	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
不同視	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
胃腸障害	0			0			2 (13.3)	2	26.4	1 (7.1)	2	27.9	3 (5.1)	4	13.9
便秘	0			0			1 (6.7)	1	13.2	1 (7.1)	1	14.0	2 (3.4)	2	7.0
下痢	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
嘔吐	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	1	14.8	0			2 (13.3)	2	26.4	1 (7.1)	1	14.0	4 (6.8)	4	13.9
関節痛	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
筋痙縮	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
四肢痛	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
単径部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	14.0	1 (1.7)	1	3.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	1	14.8	2 (12.5)	3	41.3	0			0			3 (5.1)	4	13.9
咳嗽	1 (7.1)	1	14.8	1 (6.3)	1	13.8	0			0			2 (3.4)	2	7.0
喘息	0			1 (6.3)	2	27.6	0			0			1 (1.7)	2	7.0
皮膚および皮下組織障害	0			0			2 (13.3)	2	26.4	1 (7.1)	2	27.9	3 (5.1)	4	13.9
汗疹	0			0			0			1 (7.1)	2	27.9	1 (1.7)	2	7.0
蕁麻疹	0			0			2 (13.3)	2	26.4	0			2 (3.4)	2	7.0

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
血液およびリンパ系障害	2 (14.3)	2	29.7	0			0			1 (7.1)	1	14.0	3 (5.1)	3	10.4
貧血	2 (14.3)	2	29.7	0			0			1 (7.1)	1	14.0	3 (5.1)	3	10.4
臨床検査	0			0			0			2 (14.3)	2	27.9	2 (3.4)	2	7.0
血液学的検査異常	0			0			0			2 (14.3)	2	27.9	2 (3.4)	2	7.0
内分泌障害	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
下垂体機能低下症	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
免疫系障害	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
薬物過敏症	1 (7.1)	1	14.8	0			0			0			1 (1.7)	1	3.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5
皮膚乳頭腫	0			0			1 (6.7)	1	13.2	0			1 (1.7)	1	3.5

%: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, N: Number of subjects
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 20.1.

7: Listing of adverse events leading to premature discontinuation of trial produ y ana ysis set

Treatment group/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE no.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Duration (days)	Serious/ MESI (Y/N)	Technical complaint (Y/N)	Severity/ Causality**	Action taken to trial product
Norditropin (0.034mg/kg/day)/ [redacted]004	M/[redacted].1/13.9	2	免疫系障害/ 薬物過敏症/ ALLERGY TO NORDITROPIN	06APR2017/ Not Recovered/ Not Resolved	44/	N/N	N	Mild/ Probable	Drug Withdrawn

AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, MESI: Medical event of special interest, N: No, Y: Yes, yrs: Years
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 26 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
**AE causality is based on judgement of investigators.
MedDRA version 20.1.

2.7.6.4 NN8640-4172（安全性延長期間、156 週）

2.7.6.4.1 臨床試験概要

治験の標題：
成長ホルモン（GH）による治療歴がない二次性徴発来前の成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（小児 GHD 患者）を対象として、ソマプシタン（NNC0195-0092）の週 1 回投与の有効性及び安全性を 1 日 1 回投与の成長ホルモン製剤（Norditropin FlexPro）と比較検討する、無作為割り付け、国際共同、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験
www.clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Trial Investigating Efficacy and Safety of Once-weekly NNC0195-0092 (Somapacitan) Treatment Compared to Daily Growth Hormone Treatment (Norditropin® FlexPro®) in Growth Hormone Treatment naïve Pre-pubertal Children With Growth Hormone Deficiency.

Trial ID：NN8640-4172

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：NCT02616562 **小児の使用**： 該当せず	UTN：U1111-1166-7062 IND number：116327 EudraCT number：2015-000531-32 Japanese registration number：JapicCTI-163404

開発のフェーズ：
第 2 相

最終製剤名：
ソマプシタン 5 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器、10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及び 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器

有効成分名：
ソマプシタン（NNC0195-0092）

治験依頼者名：
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設：
本試験は 11 ヵ国の 29 施設で実施された。内訳は以下の通り。オーストリア：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 1 施設。ブラジル：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。ドイツ：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 2 施設。インド：スクリーニング 3 施設、無作為割り付け 3 施設。イスラエル：スクリーニング 5 施設、無作為割り付け 5 施設。日本：スクリーニング 8 施設、無作為割り付け 7 施設。スロベニア：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。スウェーデン：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。トルコ：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。ウクライナ：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 2 施設。米国：スクリーニング 6 施設、無作為割り付け 5 施設。ベルギーの施設ではスクリーニング及び無作為割り付けを実施していない。

公表文献（引用文献）：
Sävendahl L, Battelino T, Brod M, Højby Rasmussen M, Horikawa R, Juul RV, et al. Once-Weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GH Deficiency: Results from a Randomized Phase 2 Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(4).

治験期間：
開始日（最初の被験者の初回来院）：2016 年 3 月 23 日
終了日（primary completion date）：2020 年 9 月 3 日
終了日（trial completion/termination date、安全性延長期間の最後の被験者の最終来院）：2020 年 9 月 3 日
中間解析：本試験は下記の cut-off date 時点で進行中であった。

Cut-off date に関する情報：
ここに提示する結果は、2020 年 10 月 9 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったすべてのデータを反映している。

本試験の最初のデータベースロックは 2018 年 4 月 13 日に実施され、最初のデータベースロック以降無作為割り付けコードの盲検は解除されていた。

開発の経緯及び治験の実施を正当と判断した理由：

本試験の目的は、二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、複数用量のソマプシタンの週 1 回皮下投与の有効性、安全性及び忍容性を検討することである。ソマプシタンの目標とする主な適応症は、小児 GHD 及び成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）である。本試験の結果により、小児 GHD 患者を対象とする第 3 相検証的試験の用量選択に関連する情報が得られる予定である。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者及び親権者又は法定代理人に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、文書による同意及び小児用アセントを取得した。被験者は、各国の法的要件に従い、治験依頼者が締結した保険契約の対象となっている。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法：

目的及びエンドポイント：

本試験の主要目的及び副次的目的を、それぞれの目的を評価するためのエンドポイントとともに表 1 に示す。プライマリーエンドポイント及び 1 番目のセカンダリーエンドポイントの成績は主要期間の治験総括報告書に提示したため、本臨床試験概要及び治験総括報告書には含めない。

Estimand：

本試験では estimand は定義しなかった。

表 1 目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント
主要目的（コホート I） 1. 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ソマプシタンの週 1 回投与の有効性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（Norditropin FlexPro）と比較して評価する。	**プライマリーエンドポイント（コホート I）** • 最初の 26 週の成長速度（cm/年）：ベースライン及び投与後 26 週において身長計を用いて測定した立位身長から算出。 **セカンダリーエンドポイント（コホート I）** **有効性の補足的セカンダリーエンドポイント** 1. 以下の項目のベースライン（投与後 0 週）から主要期間終了時（投与後 26 週）までの変化量を主要目的の評価に用いた： • 身長標準偏差（SD）スコア • 成長速度 SD スコア〔ベースライン（投与後 0 週）から投与後 26 週の立位身長から算出〕 • インスリン様成長因子-I（IGF-I）SD スコア • インスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3）SD スコア 2. 以下の項目のベースライン（投与後 0 週）及び主要期間終了時（投与後 26 週）から延長期間終了時（投与後 52 週）までの変化量を延長期間の有効性の評価に関する副次的目的（副次的目的の 2 番目）を検討するために用いた： • 身長 SD スコア • 成長速度 SD スコア〔ベースライン（投与後 0 週）から投与後 52 週の立位身長から算出） • IGF-I SD スコア
副次的目的 1. 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ソマプシタンの週 1 回投与の安全性を評価する。 2. 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ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性を Norditropin FlexPro と比較して評価する。 3. 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（PRO）アウトカム調査票を用いて、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 Norditropin FlexPro と比較検討する。 4. 試験期間を通じてソマプシタン及び Norditropin の薬物動態をモニタリングする。	

	• IGFBP-3 SD スコア 3. 以下の項目を投与後 52 週の有効性の評価に関する副次的目的（副次的目的の 2 番目及び 4 番目）を検討するために用いた： • 52 週の成長速度（cm/年）〔ベースライン（投与後 0 週）及び投与後 52 週の立位身長から算出〕 • 暦年齢に対する骨年齢（左手根骨の X 線。Greulich & Pyle 法に基づく中央評価）の進行 • 試験期間中の血清中ソマプシタンの濃度及び変化 4. 以下の PRO 調査票のスコアを 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、幸福感、心理社会的機能及び治療満足度に対するソマプシタンの影響を Norditropin FlexPro と比較検討するという副次的目的（副次的目的の 3 番目）を検討するために用いた： • Treatment Related Impact Measure‐Child Growth Hormone Deficiency- Observer（TRIM-CGHD-O）のスコアの情緒面の健康スコア、身体の健康スコア、社会的健康スコア及び合計スコアのベースラインから投与後 26 週及び 52 週までの変化 • Treatment Burden Measure‐Child Growth Hormone Deficiency‐Observer（TB-CGHD-O）の投与後 26 週及び 52 週時点での合計スコア • TB-CGHD-P（Treatment Burden Measure‐Child Growth Hormone Deficiency‐Parent/Guardian）の投与後 26 週及び 52 週時点での合計スコア **安全性の補足的セカンダリーエンドポイント（コホート I）** 5. 以下のエンドポイントは、最大投与後 364 週の安全性評価に関する副次的目的（副次的目的の 2 番目）を検討するために用いる： • 有害事象（注射部位反応を含む）の発現頻度 • 抗ソマプシタン抗体及び抗 hGH 抗体の産生

統計手法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも1回受けたすべての被験者。例外的な場合に限り、被験者をFASから除外できることとした。2例（ソマプシタン 0.04 mg/kg/週群）が誤って無作為割り付けされ（選択又は除外基準の違反）、来院3（投与後4週）の前に治験薬の投与を中止したため、FASから除外された。
- 安全性解析対象集団（SAS）：無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASから除外された被験者はいなかった。

被験者数の算出

被験者数の算出では、投与後 26 週の成長速度の標準偏差を 3.1 cm/年と仮定し、成長速度のデルタ値として-3.8 cm/年及び有意水準 2.5%（片側）を用いた。これにより各投与群（ソマプシタン 0.04 mg/kg/週群、0.08 mg/kg/週群及び 0.16 mg/kg/週群ならびに Norditropin 群）の被験者数は 15 例とした。試験中の中止・脱落を最大で 7%と想定し、ソマプシタンと Norditropin の治療の効果が等しいとすると、各投与群に無作為割り付けされた被験者数が 15 例の場合、ソマプシタン群を Norditropin 群と比較した場合の治療間差の 95%信頼区間が選択したデルタ値を完全に上回る確率は 87%となる。

有効性の補足的セカンダリーエンドポイントの解析

- 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（投与後0週）から延長期間終了時（投与後52週）までの変化量を、ベースライン値を共変量、治療、年齢グループ、性別、地域及び性別と年齢グループの交互作用を固定効果として、すべての因子を週内で入れ子（nested）とする、繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）で解析した。PROに関するエンドポイントについては、このモデルは治療、年齢グループ、性別、地域及び性別と年齢グループの交互作用を固定効果とする分散分析に相当する。TRIM-CGHD-Oのスコアのベースラインからの変化については、ベースラインスコアを共変量として分散分析のモデルに追加した。
- 52週の成長速度及び2つのTB-CGHD PROは、治療、年齢グループ、性別、地域及び性別と年齢グループの交互作用を固定効果として、すべての因子を週内で入れ子（nested）とするMMRMにより解析した。成長速度の解析では、ベースラインの身長をモデルの共変量とし、同じく因子として週内で入れ子とした。このMMRMから、52週でのソマプシタンとNorditropinの治療間差を推定し、対応する95%信頼区間を算出した。

その他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、記述統計量を用いて投与 156 週まで解析した。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント

- 有害事象は記述統計量を用いて解析し、治療、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。記述統計量は、有害事象を発現した被験者数及び割合、発現事象件数及び単位時間あたりの発現件数を含む。有害事象は、治療及び被験者別に、重症度、治験薬との因果関係及び被験者背景の情報と供に一覧表で示した。
- 抗ソマプシタン抗体及び抗hGH抗体の産生は、記述統計量を用いて解析した。
- テクニカルな苦情及び注射部位反応の発現件数は、記述統計量を用いて解析した。
- 身体所見及びバイタルサインのベースラインから投与後156週までの変化は、記述統計量を用いて解析した。
- 安全性に関する臨床検査項目〔血液学的検査、血液生化学的検査、ホルモン（空腹時血清コルチゾール、甲状腺機能検査等）、脂質、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びHbA1c〕のベースラインから投与後156週までの変化は、記述統計量を用いて解析した。

治験実施計画書の改訂

治験実施計画書に対し計 11 の amendment を作成した。104 週間の安全性延長期間及び 208 週間の長期安全性延長期間の設定等の試験期間延長のためや、試験デザインの変更をエンドポイント及び統計手法に反映させるために amendment を作成した。Amendment no. 7～11 は、盲検解除後に作成された。

事後解析

事後解析として、成長速度及び PRO 調査票に対する感度分析及び追加解析を含めた。

治験方法：

本試験は、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、ソマプシタンの週 1 回投与の安全性及び有効性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（Norditropin）と比較検討する、無作為割り付け、国際共同、反復投与、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験であった。

本試験は、26 週間の主要期間、それに続く 26 週間の延長期間、104 週間の安全性延長期間、208 週間の長期安全性延長試験及び 30 日間の事後調査期間からなる。主要期間及び延長期間は、週 1 回投与のソマプシタンの 3 つの用量群及び 1 つの実薬対照群（1 日 1 回投与の Norditropin）の計 4 群の並行群間試験として計画された。安全性延長期間は、週 1 回投与のソマプシタンの 1 つの用量群及び 1 つの実薬対照群（1 日 1 回投与の Norditropin）の計 2 群の並行群間試験として計画された。

安全性延長期間では、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非盲検の 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に再度割り当てられ、Norditropin に割り付けられた被験者は 0.034 mg/kg/日の Norditropin 投与を継続した。長期安全性延長期間では、すべての被験者が 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与を受ける。

本臨床試験概要は、安全性延長期間終了まで（156 週間）の結果を示す。

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（RoW）〕。無作為割り付けにおいてはさらに RoW 地域内の年齢（6 歳未満／6 歳以上）及び性別で層別した。投与期間中のすべての来院時に体重を測定し、投与量の算出に用いた。被験者は、身体的評価、有効性評価、有害事象の確認及び安全性に関する臨床検査のため定期的に来院した。

計画及び解析された被験者数：

被験者の内訳を表 2 に示す。小児 GHD 患者 60 例を組み入れるよう計画し、86 例がスクリーニングされ、59 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。

計 53 例（89.8%）が 26 週間の主要期間、26 週間の延長期間、104 週間の安全性延長期間を完了し（計 156 週間）、うち 51 例（86.4%）が治験薬の投与を完了した。

8 例が治験薬の投与を中止した。

- ソマプシタン群6例（0.04/0.16 mg/kg/週：4例、0.08/0.16 mg/kg/週：1例、0.16/0.16 mg/kg/週：1例）
- Norditropin群2例

治験薬の投与を中止した 8 例の内訳は、有害事象のため（「薬物過敏症」及び「ネフローゼ症候群」）が 2 例（Norditropin 群）、親又は法定代理人が試験参加継続に関する同意を撤回したためが 2 例、治験実施計画書からの逸脱のためが 4 例であった。

表 2 被験者の内訳（投与群別、すべての被験者）

Treatment group Main + Extension / Safety extension	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	somapacitan (0.04/0.16 mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.08/0.16 mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.16/0.16 mg/kg/week) N (%)	Total N (%)
Screened					86
Randomised	14 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	59 (100.0)
Exposed in main*	14 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	59 (100.0)
Discontinued trial product in main*	1 (7.1)	2 (12.5)	0	0	3 (5.1)
- Adverse event	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.7)
- Protocol violation	0	2 (12.5)	0	0	2 (3.4)
Withdrawn from trial in main*	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)
- Withdrawal by parent/guardian	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)
Completed main trial period*	14 (100.0)	15 (93.8)	15 (100.0)	14 (100.0)	58 (98.3)
Completed main treatment period*	13 (92.9)	14 (87.5)	15 (100.0)	14 (100.0)	56 (94.9)
Exposed in extension*	13 (92.9)	14 (87.5)	15 (100.0)	14 (100.0)	56 (94.9)
Discontinued trial product in extension*	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.7)
- Adverse event	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.7)
Withdrawn from trial in extension*	0	0	0	0	0
Completed extension trial period*	14 (100.0)	15 (93.8)	15 (100.0)	14 (100.0)	58 (98.3)
Completed extension treatment period*	12 (85.7)	14 (87.5)	15 (100.0)	14 (100.0)	55 (93.2)
Exposed in safety extension**	11 (78.6)	13 (81.3)	14 (93.3)	13 (92.9)	51 (86.4)
Discontinued trial product in safety extension*	0	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (7.1)	4 (6.8)
- Protocol violation	0	1 (6.3)	1 (6.7)	0	2 (3.4)
- Withdrawal by parent/guardian	0	1 (6.3)	0	1 (7.1)	2 (3.4)
Withdrawn from trial in safety extension*	2 (14.3)	3 (18.8)	0	0	5 (8.5)
- Protocol violation	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.7)
- Lost to follow-up	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)
- Withdrawal by parent/guardian	0	1 (6.3)	0	0	1 (1.7)
- Other	1 (7.1)	1 (6.3)	0	0	2 (3.4)
Completed safety extension trial period*	12 (85.7)	12 (75.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	53 (89.8)
Completed safety extension treatment period*	12 (85.7)	12 (75.0)	14 (93.3)	13 (92.9)	51 (86.4)
Full analysis set*	14 (100.0)	14 (87.5)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (96.6)
Safety analysis set*	14 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	59 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 15 (Week 156) without premature discontinuation of randomised treatment.
Trial period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 15 (Week 156).
Main period: The period from visit 2 (Week 0) to and including visit 5 (Week 26).
Extension period: The period after visit 5 (Week 26) to and including visit 7 (Week 52).
Safety extension period: The period after visit 7 (Week 52) to and including visit 15 (Week 156).
One subject is following protocol version 1, where visit 7 is last visit. This subject is a completer of all the trial and treatment periods but is not exposed to treatment after visit 7.
Re-screened subjects are counted only once.
*: Includes subjects 'as treated'.
**: Includes subjects 'as treated'

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 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（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（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
（*Tanner JM, Whitehouse RW. Arch Dis Child 1976; 51:170-179*）

- 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）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〕（*Kuczmarski RJ. CDC growth charts: United States. 2000*）
- 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に基づく）（*Helv Paediatr Acta 1989; Suppl. 52:1-125*）

<u>主な除外基準</u>

- 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
  – 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
- Small for gestational age（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（ADHD）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

被験薬、医療機器、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬：ソマプシタン 5 mg/1.5mL PDS290-10 ペン型注入器、ソマプシタン 10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及びソマプシタン 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器、週 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズの PDS290-10 及び PDS290-15

用量：0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与

投与方法：大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射する。

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]

対照薬、医療機器、用量及び投与方法、ロット番号：

実対照薬：Norditropin FlexPro（ソマトロピン）、10 mg/1.5 mL、1 日 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズ

用量：0.034 mg/kg/日の Norditropin の 1 日 1 回投与

投与方法：大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射する。

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]

投与期間：

ソマプシタン（週 1 回投与）：26 週間＋26 週間の延長期間＋104 週間の安全性延長期間＋208 週間の長期安全性延長期間（計 364 週間、7 年間）

Norditropin FlexPro（1 日 1 回投与）：26 週間＋26 週間の延長期間＋104 週間の安全性延長期間（計 156 週間）

試験結果の要約及び結論

被験者背景：

被験者背景を表 3 に示す。治験薬を投与した小児 GHD 患者 59 例（男児 59.6%、女児 40.4%）は、スクリーニング時点で hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児であった。被験者は 11 ヵ国から登録された。57 例が FAS に含められ、このうち 28 例（49.1%）が白人であり、28 例（49.1%）がアジア人、1 例（1.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。投与群を通じたベースラインの年齢の平均は 5.8～6.1 歳であった（最小値：2.7 歳、最大値：9.7 歳）。

投与群を通じたベースラインでの成長速度（cm/年）の平均は、3.5～4.8（最小値：0.0、最大値：7.0）、身長 SD スコアの平均は-4.07～-3.39（最小値：-9.04、最大値：-1.94）、成長速度 SD スコアの平均は-3.14～-1.84（最小値：-6.89、最大値：1.43）、IGF-I SD スコアの平均は-2.53～-2.04（最小値：-4.15、最大値：-0.81）であった。被験者の多くは特発性の GHD であった（特発性：93%、器質性：7%）。

表 3 被験者背景（FAS）

Treatment group Main + Extension/ Safety extension	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	somapacitan (0.04/0.16 mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.08/0.16 mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.16/0.16 mg/kg/week) N (%)	Total N (%)
Number of subjects	14	14	15	14	57
Age group					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
< 6 years	7 (50.0)	7 (50.0)	9 (60.0)	8 (57.1)	31 (54.4)
>= 6 years	7 (50.0)	7 (50.0)	6 (40.0)	6 (42.9)	26 (45.6)
Sex					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
Female	5 (35.7)	7 (50.0)	5 (33.3)	6 (42.9)	23 (40.4)
Male	9 (64.3)	7 (50.0)	10 (66.7)	8 (57.1)	34 (59.6)
Country					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
Austria	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)
Brazil	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.8)
Germany	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)	4 (7.0)
India	3 (21.4)	4 (28.6)	3 (20.0)	4 (28.6)	14 (24.6)
Israel	0	0	2 (13.3)	2 (14.3)	4 (7.0)
Japan	3 (21.4)	3 (21.4)	3 (20.0)	3 (21.4)	12 (21.1)
Slovenia	1 (7.1)	0	2 (13.3)	0	3 (5.3)
Sweden	0	0	1 (6.7)	0	1 (1.8)
Turkey	1 (7.1)	0	1 (6.7)	0	2 (3.5)
Ukraine	4 (28.6)	1 (7.1)	1 (6.7)	1 (7.1)	7 (12.3)
United States	1 (7.1)	3 (21.4)	2 (13.3)	2 (14.3)	8 (14.0)
Ethnicity					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
Hispanic or Latino	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	13 (92.9)	15 (100.0)	14 (100.0)	56 (98.2)
Race					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
White	7 (50.0)	6 (42.9)	9 (60.0)	6 (42.9)	28 (49.1)
Asian	6 (42.9)	8 (57.1)	6 (40.0)	8 (57.1)	28 (49.1)
Black or African American	1 (7.1)	0	0	0	1 (1.8)
GHD cause					
N	14 (100.0)	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)	57 (100.0)
Idiopathic	12 (85.7)	14 (100.0)	14 (93.3)	13 (92.9)	53 (93.0)
Organic	2 (14.3)	0	1 (6.7)	1 (7.1)	4 (7.0)

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

有効性の結果：

結果及び結論は、FAS〔小児 GHD 患者 57 例（96.6%）〕に基づくものである。

<u>成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコア</u>

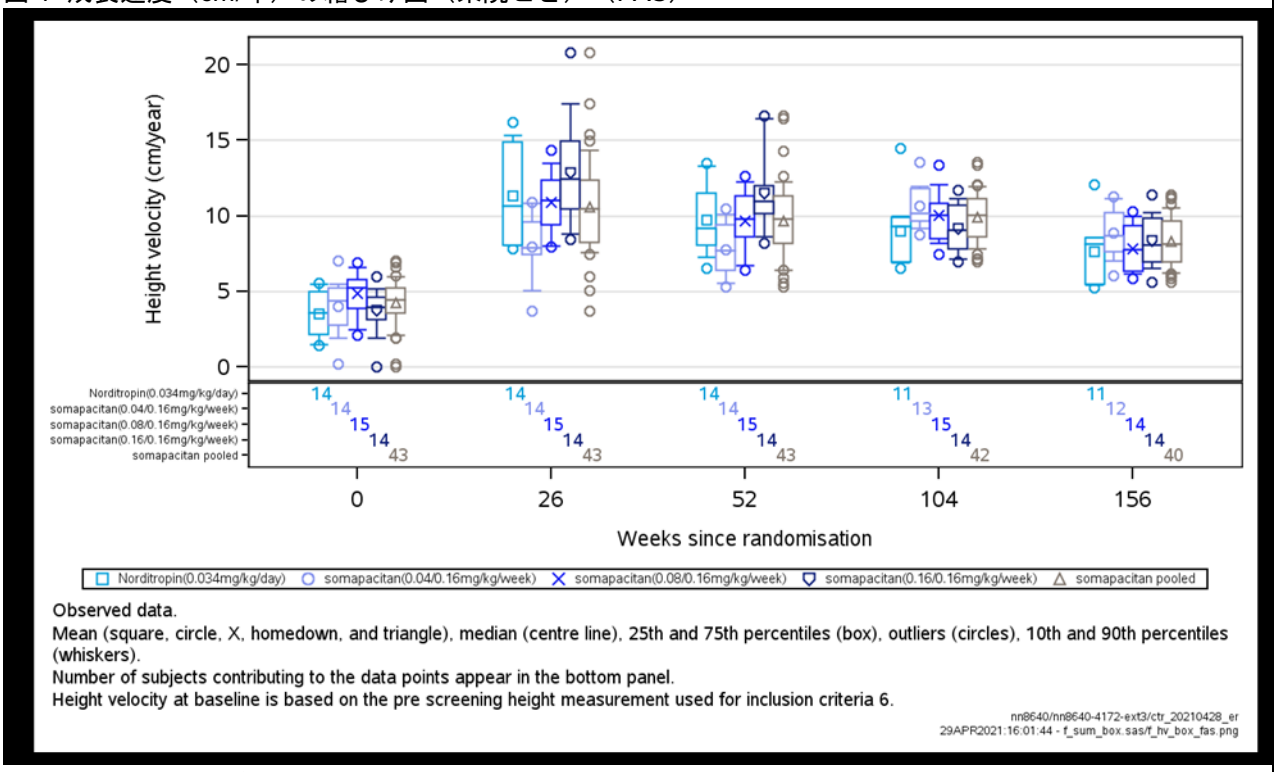
- 52週までの投与において、身長に関するエンドポイント（成長速度、身長SDスコア及び成長速度SDスコア）の点推定値について、ソマプシタンを投与した群において、用量反応関係が認められた。結果を表4に示す。

- 52週の成長速度について、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差がみられ、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群で大きかった〔群間差（ソマプシタン0.16 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）：1.8 cm/年（0.5; 3.1）〕。ソマプシタン0.08 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差はみられなかった〔群間差（ソマプシタン0.08 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）：-0.2 cm/年（-1.5; 1.1）〕。ソマプシタン0.04 mg/kg/週群及びNorditropin群間では統計的な有意差がみられ、52週の成長速度はNorditropin群で大きかった〔群間差（ソマプシタン0.04 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）：-2.4 cm/年（-3.7; -1.1）〕。
- 身長SDスコアのベースラインから投与後52週の変化量について、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差がみられ、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群で大きかった〔群間差（ソマプシタン0.16 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（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Norditropin群間で統計的な有意差はみられなかった〔群間差（ソマプシタン0.08 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（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Norditropin群間では統計的な有意差がみられ、Norditropin群で大きかった〔群間差（ソマプシタン0.04 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）：-0.58（-0.88; -0.28）〕。
- 成長速度SDスコアのベースラインから投与後52週の変化量について、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群及び0.08 mg/kg/週群では、Norditropin群と比較して統計的な有意差はみられなかった。Norditropin群との群間差の推定値（95%信頼区間）は、0.16 mg/kg/週群で1.64（-0.02; 3.31）、0.08 mg/kg/週群で-0.55（-1.18; 2.29）であった。ソマプシタン0.04 mg/kg/週群及びNorditropin群間では統計的な有意差がみられ、Norditropin群で大きかった〔群間差（ソマプシタン0.04 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）：-2.34（-4.01; -0.67）〕。
- 156週までの成長速度を図1に示す。52週及び156週の成長速度、身長SDスコア及び成長速度SDスコアの平均（推定値及び観測値）を投与群別に表4に示す。

表 4 52 週及び 156 週の成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの平均

	Norditropin 0.034 mg/kg/day	**Somapacitan 0.04/0.16 mg/kg/week**	**Somapacitan 0.08/0.16 mg/kg/week**	**Somapacitan 0.16/0.16 mg/kg/week**	**Somapacitan pooled**
Number of subjects	14	14	15	14	43
Estimated means					
HV week 52	9.9	7.5	9.7	11.7	NA
Change in HSDS week 52	1.07	0.49	0.98	1.42	NA
Change in HVSDS week 52	6.73	4.39	7.29	8.38	NA
Observed values (mean (SD))					
HV (cm/year) at baseline	3.5 (1.6)	4.0 (1.8)	4.8 (1.4)	3.8 (1.5)	4.2 (1.6)
HV week 52	9.8 (2.3)	7.8 (1.8)	9.7 (1.8)	11.5 (2.6)	9.6 (2.5)
HV week 156	7.6 (2.0)	8.9 (1.7)	7.8 (1.5)	8.4 (1.7)	8.3 (1.7)
HSDS week 52 (observed)	-2.41 (0.80)	-3.48 (1.78)	-2.57 (1.18)	-2.39 (1.24)	-2.81 (1.47)
Change in HSDS week 52	0.98 (0.50)	0.59 (0.46)	0.95 (0.48)	1.45 (0.86)	0.99 (0.70)
HSDS week 156	-1.42 (1.18)	-1.75 (1.76)	-1.27 (1.03)	-1.16 (0.85)	-1.37 (1.24)
Change in HSDS week 156	2.10 (0.85)	2.39 (1.00)	2.37 (0.97)	2.67 (1.42)	2.48 (1.14)
HVSDS week 52	4.28 (2.40)	1.86 (2.15)	4.30 (2.18)	5.75 (2.68)	3.98 (2.80)
Change in HVSDS week 52	7.41 (4.08)	4.72 (2.79)	6.14 (3.36)	8.60 (3.15)	6.48 (3.44)
HVSDS week 156	2.05 (2.36)	2.94 (1.58)	2.28 (1.61)	2.43 (1.70)	2.53 (1.62)
Change in HVSDS week 156	5.26 (3.86)	5.39 (2.53)	4.17 (2.83)	5.28 (3.02)	4.92 (2.80)

図 1 成長速度（cm/年）の箱ひげ図（来院ごと）（FAS）



IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア

- 投与後52週まででは、IGF-I SDスコア及びIGFBP-3 SDスコアの点推定値について、ソマプシタンを投与した群で用量依存的に増加する傾向がみられた。
- IGF-I SDスコアのベースラインから投与後52週までの変化量について、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差がみられ、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群で大きかった〔群間差（ソマプシタン0.16 mg/kg/週群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）：1.56（0.66; 2.46）〕。ソマプシタン0.04 mg/kg/週群及びソマプシタン0.08 mg/kg/週群では、Norditropin群と比較して統計的な有意差はみられなかった〔群間差の推定値（95%信頼区間）：ソマプシタン0.04 mg/kg/週群で-0.85（-1.78; 0.08）、ソマプシタン0.08 mg/kg/週群で0.05（-0.86; 0.97）〕。
- 投与後156週では、IGF-I SDスコアの平均（SD）はベースラインと比較して増加した。ソマプシタン0.04/0.16 mg/kg/週群では、-2.47（0.96）から0.97（1.13）へ、ソマプシタン0.08/0.16 mg/kg/週群では、-2.53（0.77）から1.03（1.32）へ、ソマプシタン0.16/0.16 mg/kg/週群では、-2.04（1.02）から1.63（0.89）へ、Norditropin群では-2.07（0.74）から1.30（0.94）へ増加した。
- 2回以上の連続する来院でIGF-I SDスコアが+2を超えた被験者は5例であった。3例がソマプシタン0.16/0.16 mg/kg/週群で、2例がNorditropin群であった。
- IGF-I SDスコアの平均（推定値及び観測値）を表5に示す。
- IGFBP-3 SDスコアの結果は、IGF-I SDスコアの結果と概ね同様であった。

表 5 ベースライン、52 週及び 156 週の IGF-I SD スコアの平均（推定値及び観測値）

	Norditropin 0.034 mg/kg/day	Somapacitan 0.04/0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.08/0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.16/0.16 mg/kg/week	Somapacitan pooled
Number of subjects	14	14	15	14	43
Estimated mean					
IGF-I SDS change to week 52	1.81	0.96	1.87	3.37	NA
Observed values (mean (SD))					
IGF-I SDS at Baseline	-2.07 (0.74)	-2.47 (0.96)	-2.53 (0.77)	-2.04 (1.02)	-2.35 (0.93)
Min; Max baseline	-3.53; -1.03	-3.84; -0.85	-4.15; -1.37	-4.07; -0.81	-4.15; -0.81
IGF-I SDS week 52	-0.40 (1.50)	-1.41 (1.19)	-0.48 (1.08)	1.25 (1.72)	-0.18 (1.74)
Min; Max week 52	-3.51; 1.18	-2.94; 0.59	-2.34; 1.09	-2.17; 3.92	-2.94; 3.92
Change to week 52	1.67 (1.78)	0.98 (0.67)	2.05 (1.00)	3.29 (1.73)	2.13 (1.53)
IGF-I SDS week 156	1.30 (0.94)	0.97 (1.13)	1.03 (1.32)	1.63 (0.89)	1.22 (1.14)
Min; Max week 156	0.28; 3.29	-1.38; 2.25	-1.98; 2.92	0.01; 2.59	-1.98; 2.92
Change to week 156	3.40 (1.58)	3.26 (1.04)	3.52 (1.43)	3.66 (1.29)	3.49 (1.25)

PRO 調査票

- 投与後52週では、TRIM-CGHD-O（GHD-CIM）の3つすべてのドメイン（情緒面の健康スコア、身体の健康スコア、社会的健康スコア）及び合計スコアについて、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群はNorditropin群と比較して良好な結果であった。全般的に、Norditropin群はソマプシタン0.04 mg/kg/週群及び0.08 mg/kg/週群と比較して良好な結果であった。いずれの比較においても、群間差の推定値に統計的な有意差はみられなかった。
- 投与後156週では、TRIM-CGHD-O（GHD-CIM）の3つすべてのドメイン及び合計スコアについて、3つのソマプシタン群はNorditropin群と比較して良好な結果であった（群間差の推定値の評価に基づく）。いずれの比較においても、群間差の推定値に統計的な有意差はみられなかった。
- 投与後52週では、TB-CGHD-O（GHD-CTB）の合計スコア（scoring algorithm 1）について、ソマプシタン0.08 mg/kg/週群及び0.16 mg/kg/週群はNorditropin群と比較して良好であったが、0.04 mg/kg/週群との比較ではNorditropin群で良好な結果であった。いずれの比較においても、群間差の推定値に統計的な有意差はみられなかった。
- 投与後52週では、TB-CGHD-O（GHD-CTB）の3つすべてのドメイン（身体的機能のスコア、情緒面の健康スコア及び日常生活への干渉のスコア）及び合計スコア（scoring algorithm 2、事後解析における定義）について、ソマプシタン0.08 mg/kg/週群及び0.16 mg/kg/週群はNorditropin群と比較して良好な結果であったが、0.04 mg/kg/週群とNorditropin群の比較では一貫した傾向はみられなかった（群間差の推定値の評価に基づく）。身体的機能のスコア（0.16 mg/kg/週群）及び日常生活への干渉のスコア（0.08 mg/kg/週群及び0.16 mg/kg/週群）では、Norditropin群と比較してソマプシタン群で良好であり、統計的な有意差がみられた。
- 投与後156週では、TB-CGHD-O（GHD-CTB）の3つのすべてのドメイン及び合計スコア（scoring algorithm 2、事後解析における定義）について、3つのソマプシタン群はNorditropin群と比較して良好な結果であった（群間差の推定値の評価に基づく）。身体的機能のスコア及び合計スコアでは、ソマプシタン0.16/0.16 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差がみられ、ソマプシタン0.16/0.16 mg/kg/週群で良好な結果であった。日常生活への干渉のスコアでは、ソマプシタン0.04/0.16 mg/kg/週群及び0.08/0.16 mg/kg/週群とNorditropin群との比較において、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。
- 投与後52週では、TB-CGHD-P（GHD-PTB）の合計スコア（scoring algorithm 1）について、すべてのソマプシタン群はNorditropin群と比較して良好な結果であった。いずれの比較においても、群間差の推定値に統計的な有意差はみられなかった。

- 投与後52週では、TB-CGHD-P（GHD-PTB）の2つのドメイン及び合計スコア（scoring algorithm 2、事後解析における定義）について、すべてのソマプシタン群はNorditropin群と比較して良好な結果であった（群間差の推定値の評価に基づく）。いずれの比較においても、群間差の推定値に統計的な有意差はみられなかった。
- 投与後156週では、TB-CGHD-P（GHD-PTB）の2つのドメイン及び合計スコア（scoring algorithm 2、事後解析における定義）について、日常生活への干渉のスコアでのNorditropin群とソマプシタン0.16/0.16 mg/kg/週群間の比較を除き、3つのソマプシタン群はNorditropin群と比較して良好な結果であった。いずれの比較においても、群間差の推定値に統計的な有意差はみられなかった。

<u>骨年齢</u>

暦年齢に対する骨年齢の比は、すべての投与群でベースラインから投与後 156 週で増加し、骨年齢は暦年齢に近づいた。結果を表 6 に示す。

表 6 52 週及び 156 週の暦年齢に対する骨年齢の比の要約

	Norditropin 0.034 mg/kg/day	**Somapacitan 0.04/0.16 mg/kg/week**	**Somapacitan 0.08/0.16 mg/kg/week**	**Somapacitan 0.16/0.16 mg/kg/week**	**Somapacitan pooled**
Number of subjects	14	14	15	14	43
Observed mean (SD)					
Ratio at Baseline	0.556 (0.148)	0.474 (0.150)	0.624 (0.178)	0.601 (0.199)	0.568 (0.185)
Ratio after 52 weeks	0.577 (0.176)	0.570 (0.147)	0.651 (0.176)	0.705 (0.207)	0.643 (0.182)
Ratio after 156 weeks	0.694 (0.223)	0.776 (0.179)	0.872 (0.220)	0.938 (0.234)	0.866 (0.219)

安全性の結果：

結果及び結論は、治験薬の投与を受けたすべての被験者を含む SAS に基づくものである〔59 例（100%）〕。

ソマプシタンの皮下投与の忍容性は、検討したすべての用量（0.04、0.08 及び 0.16 mg/kg/週）で良好であり、臨床的に問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題は認められなかった。

156 週投与により、以下の結論が得られた。

- 156週間の試験期間において、59例中54例で413件の有害事象が発現した。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタンを投与した群（ソマプシタン併合群で258.1件／100人・年）とNorditropin群（267.7件／100人・年）で同様であった。ソマプシタンを投与した群の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、0.08/0.16 mg/kg/週群（291.5件／100人・年）及び0.16/0.16 mg/kg/週群（300.3件／100人・年）で同様であったが、0.04/0.16 mg/kg/週群で少なかった（179.8件／100人・年）。
- 最も高頻度で報告された有害事象（いずれかの投与群で10%以上、すなわち2例以上の被験者で発現した有害事象）には、「発熱」、「インフルエンザ」、「上咽頭炎」、「便秘」、「嘔吐」、「アレルギー性鼻炎」、「胃腸炎」、「扁桃炎」、「中耳炎」、「上気道感染」、「血液学的検査異常」、「蕁麻疹」、「グルココルチコイド欠乏症」、「頭痛」、「喘息」及び「脂肪組織萎縮症」が含まれていた。
- 大部分の有害事象（413件中388件）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」と判定された。投与群全体で14例（23.7%）の被験者で発現した25件の有害事象が、治験薬との因果関係が「可能性あり」（12件）又は「あり」（13件）と判定された。治験薬の因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタンを投与した群（ソマプシタン併合群で14.6件／100人・年）とNorditropin群（19.7件／100人・年）で同様であった。ソマプシタン0.04/0.16 mg/kg/週群の2例で発現した2件の「脂肪組織萎縮症」について、治験薬との因果関係が「あり」と判定された。
- 大部分の有害事象が軽度（413件中360件）又は中等度（413件中50件）と分類された。3件の有害事象が重度と分類された。3件のうち、2件は「脂肪組織萎縮症」（ソマプシタン0.04/0.16 mg/kg/週群）であり、1件は「アデノイド切除」（Norditropin群）であった。中等度の有害事象の種類及び頻度について、治療に依存した明らかな傾向はみられなかった。

- 156週間の投与期間中に、6例（10.2%）11件の重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタンを投与した群（ソマプシタン併合群で6.5件／100人・年）とNorditropin群（8.5件／100人・年）で同様であった。11件中9件の重篤な有害事象で、治験薬との因果関係が「なし」と判定された。ソマプシタン0.16/0.16 mg/kg/週群の1例で、2件の重篤な有害事象（「全身性浮腫」及び「嘔吐」）が報告され、いずれも治験薬との因果関係が「あり」と判定され、予測できない重篤な副作用として報告された。
- 156週間の試験期間において、特に注目すべき医学的事象の報告はなかった。
- 有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。
- Norditropin群の2例が、有害事象により治験薬投与の中止に至った（「薬物過敏症」及び「ネフローゼ症候群」）。
- 7例（ソマプシタンを投与した5例及びNorditropinを投与した2例）が9件の有害事象により治験薬投与を中断した（「発熱」3件、「水痘」、「全身性浮腫」、「嘔吐」、「季節性アレルギー」、「食物アレルギー」及び「扁桃炎」）。
- 治験薬の投与量減量に至った有害事象はなかった。
- 5例9件の注射部位反応が報告された（重度に分類された、ソマプシタン0.04/0.16 mg/kg/週群の2例で報告された2件の「脂肪組織萎縮症」を含む）。重篤な有害事象として報告された注射部位反応はなかった。
- いずれの群においても、ベースラインから156週までの身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。臨床検査値異常に関連する有害事象が27件報告された。27件中、24件が軽度、3件が中等度に分類された。
- Norditropin群の1例で、糖代謝異常に関する有害事象が2件報告された（「血中ブドウ糖異常」及び「空腹時血中ブドウ糖不良」）。その他の被験者では、ベースラインから試験終了までの空腹時血糖値、空腹時インスリン及びHbA1cの平均について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- ソマプシタンを投与した10例及びNorditropinを投与した1例で、低力価かつ中和作用のない抗体が認められた。抗体陽性と判定されたいずれの検体においても、*in vitro*での中和反応は陰性となった。
- 成長中の小児で一般的に期待されるように、いずれの投与群においても体重の平均はベースラインから156週までで増加した。
- 苦情に関連する有害事象の報告はなかった。

結論：

- 52週までソマプシタンを投与した群において、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）に用量反応関係が認められた。
- 投与後52週では、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は、Norditropin群と比較してソマプシタン 0.16 mg/kg/週群で統計的な有意に大きかった。身長に関する3つのエンドポイント（成長速度ならびに身長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）について、ソマプシタン0.08 mg/kg/週群及びNorditropin群間で統計的な有意差はみられなかったが、0.04 mg/kg/週群及びNorditropin群間では統計的な有意差がみられ、Norditropin群で大きかった。
- 投与後156週では、ソマプシタンを投与した3つの群のいずれにおいても、身長に関するエンドポイント（成長速度ならびに身長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）の多くは、Norditropin群と比較して数値的に大きかった。
- PRO調査票（TRIM-CGHD-O、TB-CGHD-O及びTB-CGHD-P）では、Norditropinと比較してソマプシタンで、身体的機能、社会的健康及び情緒面の健康の改善ならびに日常生活への干渉の減少が大きいことが示唆された。TB CGHD-Oでは、一部のドメイン及び合計スコアについて、群間で統計的な有意差がみられた。
- ソマプシタンの皮下投与の忍容性は、検討したすべての用量（0.04、0.08及び0.16 mg/kg/週）で良好であり、臨床的に問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題（注射部位反応を含む）は認められなかった。

本報告書の発行日及び版数：

2021 年 5 月 12 日、第 2 版

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）及び ICH-GCP（1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.4.2　　有害事象に関する表

4172 試験（安全性延長期間）の有害事象に関する表を次ページより示す。

1: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			45		
Total patient years at risk	35.5			40.0			43.2			40.0			123.2		
All adverse events	14 (100.0)	95	267.7	12 (75.0)	72	179.8	14 (93.3)	126	291.5	14 (100.0)	120	300.3	40 (88.9)	318	258.1
感染症および寄生虫症	11 (78.6)	42	118.3	7 (43.8)	26	64.9	10 (66.7)	57	131.9	11 (78.6)	50	125.1	28 (62.2)	133	107.9
上咽頭炎	3 (21.4)	12	33.8	2 (12.5)	6	15.0	2 (13.3)	21	48.6	3 (21.4)	17	42.5	7 (15.6)	44	35.7
インフルエンザ	3 (21.4)	4	11.3	3 (18.8)	4	10.0	4 (26.7)	6	13.9	2 (14.3)	4	10.0	9 (20.0)	14	11.4
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 (6.7)	3	6.9	2 (14.3)	3	7.5	3 (6.7)	6	4.9
レンサ球菌性咽頭炎	0			0			0			1 (7.1)	3	7.5	1 (2.2)	3	2.4
副鼻腔炎	0			0			0			2 (14.3)	3	7.5	2 (4.4)	3	2.4
中耳炎	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	2	5.0	3 (20.0)	3	6.9	1 (7.1)	2	5.0	5 (11.1)	7	5.7
胃腸炎	2 (14.3)	2	5.6	1 (6.3)	1	2.5	2 (13.3)	3	6.9	2 (14.3)	2	5.0	5 (11.1)	6	4.9
扁桃炎	0			2 (12.5)	2	5.0	1 (6.7)	1	2.3	2 (14.3)	2	5.0	5 (11.1)	5	4.1
気道感染	2 (14.3)	3	8.5	1 (6.3)	2	5.0	0			1 (7.1)	2	5.0	2 (4.4)	4	3.2
鼻炎	3 (21.4)	3	8.5	0			0			1 (7.1)	2	5.0	1 (2.2)	2	1.6
上気道感染	2 (14.3)	3	8.5	1 (6.3)	1	2.5	2 (13.3)	2	4.6	1 (7.1)	1	2.5	4 (8.9)	4	3.2
気管支炎	2 (14.3)	3	8.5	2 (12.5)	2	5.0	0			1 (7.1)	1	2.5	3 (6.7)	3	2.4
肺炎	0			1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
せつ	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
外耳炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
結膜炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
細菌感染	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
二核アメーバ感染	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
白癬感染	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
膀胱炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
咽頭炎	0			1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	5	11.6	0			2 (4.4)	6	4.9
ウイルス性気道感染	1 (7.1)	3	8.5	0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
水痘	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	2	1.6
急性中耳炎	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
アデノウイルス感染	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
ヘルパンギーナ	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
レンサ球菌感染	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
細菌性結膜炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
歯感染	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
耳下腺炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
爪囲炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
尿路感染	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
膿痂疹	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
ウイルス感染	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
咽頭扁桃炎	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
喉頭炎	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
ＲＳウイルス気管支炎	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
ムンプス	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
口腔ヘルペス	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
歯膿瘍	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
耳感染	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
猩紅熱	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
胃腸障害	2 (14.3)	5	14.1	3 (18.8)	5	12.5	7 (46.7)	20	46.3	6 (42.9)	16	40.0	16 (35.6)	41	33.3
口内炎	0			0			1 (6.7)	3	6.9	1 (7.1)	7	17.5	2 (4.4)	10	8.1
嘔吐	1 (7.1)	4	11.3	1 (6.3)	1	2.5	2 (13.3)	2	4.6	3 (21.4)	3	7.5	6 (13.3)	6	4.9
下痢	0			0			2 (13.3)	7	16.2	1 (7.1)	2	5.0	3 (6.7)	9	7.3
便秘	0			2 (12.5)	3	7.5	2 (13.3)	4	9.3	1 (7.1)	1	2.5	5 (11.1)	8	6.5
腹痛	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
上腹部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
腸炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
悪心	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
アフタ性潰瘍	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
歯痛	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (42.9)	7	19.7	4 (25.0)	7	17.5	2 (13.3)	2	4.6	7 (50.0)	11	27.5	13 (28.9)	20	16.2
アレルギー性鼻炎	3 (21.4)	3	8.5	0			1 (6.7)	1	2.3	4 (28.6)	5	12.5	5 (11.1)	6	4.9
咳嗽	2 (14.3)	2	5.6	2 (12.5)	2	5.0	0			2 (14.3)	2	5.0	4 (8.9)	4	3.2
口腔咽頭痛	0			1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
気管支反応性亢進	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
喘鳴	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
扁桃肥大	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
鼻出血	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
喘息	0			2 (12.5)	4	10.0	0			0			2 (4.4)	4	3.2
アデノイド肥大	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
鼻漏	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			4 (25.0)	4	10.0	2 (13.3)	2	4.6	4 (28.6)	10	25.0	10 (22.2)	16	13.0
挫傷	0			0			0			1 (7.1)	3	7.5	1 (2.2)	3	2.4
皮膚裂傷	0			1 (6.3)	1	2.5	0			2 (14.3)	2	5.0	3 (6.7)	3	2.4
節足動物刺傷	0			1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
交通事故	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
口唇損傷	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
上肢骨折	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
橈骨骨折	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
頭部損傷	0			2 (12.5)	2	5.0	1 (6.7)	1	2.3	0			3 (6.7)	3	2.4
節足動物咬傷	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (21.4)	6	16.9	9 (56.3)	13	32.5	7 (46.7)	8	18.5	6 (42.9)	8	20.0	22 (48.9)	29	23.5
発熱	2 (14.3)	5	14.1	8 (50.0)	12	30.0	6 (40.0)	6	13.9	4 (28.6)	4	10.0	18 (40.0)	22	17.9
全身性浮腫	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
注射部位反応	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
注射部位不快感	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
疼痛	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
注射部位内出血	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
注射部位血腫	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
インフルエンザ様疾患	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	4 (28.6)	5	14.1	2 (12.5)	3	7.5	6 (40.0)	10	23.1	2 (14.3)	7	17.5	10 (22.2)	20	16.2
汗疹	0			0			0			1 (7.1)	3	7.5	1 (2.2)	3	2.4
発疹	0			0			1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	2	5.0	2 (4.4)	3	2.4

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
皮膚炎	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
蕁麻疹	1 (7.1)	1	2.8	0			2 (13.3)	2	4.6	0			2 (4.4)	2	1.6
湿疹	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
そう痒症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
白斑	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
皮膚萎縮	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
皮膚色素過剰	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
皮膚病変	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
表皮肥厚	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
脂肪組織萎縮症	0			2 (12.5)	2	5.0	0			0			2 (4.4)	2	1.6
皮下出血	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
皮膚症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
神経系障害	4 (28.6)	8	22.5	0			1 (6.7)	3	6.9	2 (14.3)	4	10.0	3 (6.7)	7	5.7
頭痛	2 (14.3)	2	5.6	0			0			1 (7.1)	3	7.5	1 (2.2)	3	2.4
知的能力障害	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
小発作てんかん	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
てんかん	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
会話障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
眼振	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
自律神経失調	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
注意力障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
熱性痙攣	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
発達性会話障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3)	2	5.6	1 (6.3)	1	2.5	4 (26.7)	6	13.9	3 (21.4)	3	7.5	8 (17.8)	10	8.1
四肢痛	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	1	2.5	3 (6.7)	3	2.4
関節痛	1 (7.1)	1	2.8	0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
単径部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
成長痛	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
筋肥大	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
筋痙縮	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
股関節変形	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
臨床検査	2 (14.3)	4	11.3	3 (18.8)	5	12.5	2 (13.3)	3	6.9	2 (14.3)	2	5.0	7 (15.6)	10	8.1
血液学的検査異常	0			0			0			2 (14.3)	2	5.0	2 (4.4)	2	1.6
ヘマトクリット増加	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
ヘモグロビン増加	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
血中ブドウ糖増加	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
コルチゾール減少	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血中リン増加	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
遊離サイロキシン減少	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
血小板数増加	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
血中ブドウ糖異常	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)	3	8.5	2 (12.5)	2	5.0	1 (6.7)	1	2.3	2 (14.3)	2	5.0	5 (11.1)	5	4.1
貧血	2 (14.3)	2	5.6	0			1 (6.7)	1	2.3	2 (14.3)	2	5.0	3 (6.7)	3	2.4
血小板減少症	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血小板増加症	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
単球増加症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
生殖系および乳房障害	0			0			0			1 (7.1)	2	5.0	1 (2.2)	2	1.6
亀頭包皮炎	0			0			0			1 (7.1)	2	5.0	1 (2.2)	2	1.6
精神障害	0			0			3 (20.0)	4	9.3	1 (7.1)	1	2.5	4 (8.9)	5	4.1
注意欠如・多動性障害	0			0			1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
悪夢	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
攻撃性	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
不眠症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
代謝および栄養障害	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	2	4.6	1 (7.1)	1	2.5	3 (6.7)	4	3.2
高血糖	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
高コレステロール血症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
高リン酸塩血症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
脂質異常症	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
眼障害	2 (14.3)	5	14.1	0			2 (13.3)	2	4.6	1 (7.1)	1	2.5	3 (6.7)	3	2.4
ドライアイ	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
アレルギー性結膜炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
近視	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
斜視	1 (7.1)	2	5.6	0			0			0			0		
視神経乳頭陥凹	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
視力障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
不同視	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
耳および迷路障害	0			0			1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
耳垢栓塞	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
耳痛	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
免疫系障害	2 (14.3)	4	11.3	1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
アナフィラキシーショック	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
アナフィラキシー反応	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
季節性アレルギー	1 (7.1)	2	5.6	0			0			0			0		
食物アレルギー	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
薬物過敏症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
内分泌障害	0			1 (6.3)	1	2.5	3 (20.0)	3	6.9	0			4 (8.9)	4	3.2
グルココルチコイド欠乏症	0			0			2 (13.3)	2	4.6	0			2 (4.4)	2	1.6
下垂体機能低下症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
甲状腺機能低下症	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血管障害	0			1 (6.3)	2	5.0	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	3	2.4
静脈障害	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
血腫	0			1 (6.3)	2	5.0	0			0			1 (2.2)	2	1.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	2	1.6
皮膚乳頭腫	0			1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	2	1.6
外科および内科処置	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
アデノイド切除	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
肝胆道系障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
胆嚢障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
腎および尿路障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
ネフローゼ症候群	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 0 to 52 safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			45		
Total patient years at risk	13.2			14.3			15.1			14.3			43.6		
All adverse events	13 (92.9)	45	341.4	11 (68.8)	30	210.4	11 (73.3)	47	311.5	13 (92.9)	52	364.8	35 (77.8)	129	295.8
感染症および寄生虫症	9 (64.3)	24	182.1	4 (25.0)	7	49.1	7 (46.7)	22	145.8	8 (57.1)	20	140.3	19 (42.2)	49	112.4
上咽頭炎	2 (14.3)	5	37.9	0			1 (6.7)	7	46.4	3 (21.4)	8	56.1	4 (8.9)	15	34.4
インフルエンザ	2 (14.3)	3	22.8	0			2 (13.3)	2	13.3	1 (7.1)	2	14.0	3 (6.7)	4	9.2
扁桃炎	0			2 (12.5)	2	14.0	0			2 (14.3)	2	14.0	4 (8.9)	4	9.2
上気道感染	2 (14.3)	3	22.8	1 (6.3)	1	7.0	2 (13.3)	2	13.3	1 (7.1)	1	7.0	4 (8.9)	4	9.2
中耳炎	1 (7.1)	1	7.6	1 (6.3)	1	7.0	2 (13.3)	2	13.3	1 (7.1)	1	7.0	4 (8.9)	4	9.2
胃腸炎	0			1 (6.3)	1	7.0	1 (6.7)	1	6.6	1 (7.1)	1	7.0	3 (6.7)	3	6.9
肺炎	0			1 (6.3)	1	7.0	0			1 (7.1)	1	7.0	2 (4.4)	2	4.6
鼻炎	2 (14.3)	2	15.2	0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
気管支炎	1 (7.1)	1	7.6	0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
二核アメーバ感染	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
副鼻腔炎	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
ウイルス性気道感染	1 (7.1)	2	15.2	0			1 (6.7)	2	13.3	0			1 (2.2)	2	4.6
アデノウイルス感染	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
ヘルパンギーナ	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
レンサ球菌感染	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
咽頭炎	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
水痘	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
ウイルス感染	0			1 (6.3)	1	7.0	0			0			1 (2.2)	1	2.3
気道感染	1 (7.1)	2	15.2	0			0			0			0		
ＲＳウイルス気管支炎	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
ムンプス	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
口腔ヘルペス	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
歯膿瘍	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
耳感染	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
胃腸障害	1 (7.1)	3	22.8	1 (6.3)	1	7.0	5 (33.3)	8	53.0	3 (21.4)	8	56.1	9 (20.0)	17	39.0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 0 to 52 - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
下痢	0			0			2 (13.3)	3	19.9	1 (7.1)	2	14.0	3 (6.7)	5	11.5
口内炎	0			0			0			1 (7.1)	2	14.0	1 (2.2)	2	4.6
便秘	0			1 (6.3)	1	7.0	2 (13.3)	3	19.9	1 (7.1)	1	7.0	4 (8.9)	5	11.5
嘔吐	1 (7.1)	3	22.8	0			1 (6.7)	1	6.6	1 (7.1)	1	7.0	2 (4.4)	2	4.6
腹痛	0			0			1 (6.7)	1	6.6	1 (7.1)	1	7.0	2 (4.4)	2	4.6
腸炎	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
傷害、中毒および処置合併症	0			3 (18.8)	3	21.0	2 (13.3)	2	13.3	3 (21.4)	6	42.1	8 (17.8)	11	25.2
挫傷	0			0			0			1 (7.1)	3	21.0	1 (2.2)	3	6.9
口唇損傷	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
上肢骨折	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
橈骨骨折	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
頭部損傷	0			2 (12.5)	2	14.0	1 (6.7)	1	6.6	0			3 (6.7)	3	6.9
節足動物咬傷	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
皮膚裂傷	0			1 (6.3)	1	7.0	0			0			1 (2.2)	1	2.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (14.3)	2	15.2	2 (12.5)	4	28.0	0			4 (28.6)	5	35.1	6 (13.3)	9	20.6
アレルギー性鼻炎	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
気管支反応性亢進	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
口腔咽頭痛	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
喘鳴	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
扁桃肥大	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
喘息	0			2 (12.5)	3	21.0	0			0			2 (4.4)	3	6.9
咳嗽	2 (14.3)	2	15.2	1 (6.3)	1	7.0	0			0			1 (2.2)	1	2.3
皮膚および皮下組織障害	2 (14.3)	2	15.2	2 (12.5)	2	14.0	2 (13.3)	2	13.3	2 (14.3)	3	21.0	6 (13.3)	7	16.1
汗疹	0			0			0			1 (7.1)	2	14.0	1 (2.2)	2	4.6
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
蕁麻疹	0			0			2 (13.3)	2	13.3	0			2 (4.4)	2	4.6
脂肪組織萎縮症	0			2 (12.5)	2	14.0	0			0			2 (4.4)	2	4.6
湿疹	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
皮膚症	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 0 to 52 - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1)	1	7.6	7 (43.8)	9	63.1	1 (6.7)	1	6.6	2 (14.3)	3	21.0	10 (22.2)	13	29.8
発熱	0			6 (37.5)	8	56.1	1 (6.7)	1	6.6	1 (7.1)	1	7.0	8 (17.8)	10	22.9
全身性浮腫	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
疼痛	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
注射部位血腫	0			1 (6.3)	1	7.0	0			0			1 (2.2)	1	2.3
インフルエンザ様疾患	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	1	7.6	1 (6.3)	1	7.0	2 (13.3)	2	13.3	2 (14.3)	2	14.0	5 (11.1)	5	11.5
四肢痛	0			1 (6.3)	1	7.0	1 (6.7)	1	6.6	1 (7.1)	1	7.0	3 (6.7)	3	6.9
凧径部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
筋痙縮	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
関節痛	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
血液およびリンパ系障害	2 (14.3)	2	15.2	1 (6.3)	1	7.0	1 (6.7)	1	6.6	2 (14.3)	2	14.0	4 (8.9)	4	9.2
貧血	2 (14.3)	2	15.2	0			1 (6.7)	1	6.6	2 (14.3)	2	14.0	3 (6.7)	3	6.9
血小板増加症	0			1 (6.3)	1	7.0	0			0			1 (2.2)	1	2.3
臨床検査	1 (7.1)	1	7.6	1 (6.3)	1	7.0	0			2 (14.3)	2	14.0	3 (6.7)	3	6.9
血液学的検査異常	0			0			0			2 (14.3)	2	14.0	2 (4.4)	2	4.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (6.3)	1	7.0	0			0			1 (2.2)	1	2.3
血小板数増加	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
眼障害	1 (7.1)	4	30.3	0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
ドライアイ	0			0			0			1 (7.1)	1	7.0	1 (2.2)	1	2.3
斜視	1 (7.1)	2	15.2	0			0			0			0		
視神経乳頭陥凹	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
不同視	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
精神障害	0			0			3 (20.0)	4	26.5	0			3 (6.7)	4	9.2
悪夢	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
攻撃性	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
注意欠如・多動性障害	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 0 to 52 - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
不眠症	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
内分泌障害	0			1 (6.3)	1	7.0	2 (13.3)	2	13.3	0			3 (6.7)	3	6.9
グルココルチコイド欠乏症	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
下垂体機能低下症	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
甲状腺機能低下症	0			1 (6.3)	1	7.0	0			0			1 (2.2)	1	2.3
神経系障害	1 (7.1)	1	7.6	0			1 (6.7)	2	13.3	0			1 (2.2)	2	4.6
小発作てんかん	0			0			1 (6.7)	2	13.3	0			1 (2.2)	2	4.6
熱性痙攣	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
皮膚乳頭腫	0			0			1 (6.7)	1	6.6	0			1 (2.2)	1	2.3
免疫系障害	2 (14.3)	3	22.8	0			0			0			0		
季節性アレルギー	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
食物アレルギー	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
薬物過敏症	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
腎および尿路障害	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		
ネフローゼ症候群	1 (7.1)	1	7.6	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

3: Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 52 o 156 - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			45		
Total patient years at risk	22.2			25.7			28.1			25.7			79.5		
All adverse events	10 (71.4)	50	224.9	9 (56.3)	42	163.1	12 (80.0)	79	281.2	11 (78.6)	68	264.9	32 (71.1)	189	237.7
感染症および寄生虫症	8 (57.1)	18	80.9	7 (43.8)	19	73.8	8 (53.3)	35	124.6	7 (50.0)	30	116.9	22 (48.9)	84	105.6
上咽頭炎	3 (21.4)	7	31.5	2 (12.5)	6	23.3	2 (13.3)	14	49.8	2 (14.3)	9	35.1	6 (13.3)	29	36.5
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 (6.7)	2	7.1	2 (14.3)	3	11.7	3 (6.7)	5	6.3
レンサ球菌性咽頭炎	0			0			0			1 (7.1)	3	11.7	1 (2.2)	3	3.8
インフルエンザ	1 (7.1)	1	4.5	3 (18.8)	4	15.5	3 (20.0)	4	14.2	1 (7.1)	2	7.8	7 (15.6)	10	12.6
気道感染	1 (7.1)	1	4.5	1 (6.3)	2	7.8	0			1 (7.1)	2	7.8	2 (4.4)	4	5.0
副鼻腔炎	0			0			0			1 (7.1)	2	7.8	1 (2.2)	2	2.5
胃腸炎	2 (14.3)	2	9.0	0			2 (13.3)	2	7.1	1 (7.1)	1	3.9	3 (6.7)	3	3.8
中耳炎	0			1 (6.3)	1	3.9	1 (6.7)	1	3.6	1 (7.1)	1	3.9	3 (6.7)	3	3.8
鼻炎	1 (7.1)	1	4.5	0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
せつ	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
外耳炎	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
結膜炎	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
細菌感染	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
白癬感染	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
膀胱炎	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
咽頭炎	0			1 (6.3)	1	3.9	1 (6.7)	4	14.2	0			2 (4.4)	5	6.3
急性中耳炎	1 (7.1)	1	4.5	0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
細菌性結膜炎	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
歯感染	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
耳下腺炎	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
爪囲炎	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
尿路感染	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
膿痂疹	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
扁桃炎	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
気管支炎	2 (14.3)	2	9.0	2 (12.5)	2	7.8	0			0			2 (4.4)	2	2.5
水痘	1 (7.1)	1	4.5	1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 52 to 156 - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
咽頭扁桃炎	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
喉頭炎	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
ウイルス性気道感染	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
猩紅熱	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
胃腸障害	2 (14.3)	2	9.0	3 (18.8)	4	15.5	4 (26.7)	12	42.7	4 (28.6)	8	31.2	11 (24.4)	24	30.2
口内炎	0			0			1 (6.7)	3	10.7	1 (7.1)	5	19.5	2 (4.4)	8	10.1
嘔吐	1 (7.1)	1	4.5	1 (6.3)	1	3.9	1 (6.7)	1	3.6	2 (14.3)	2	7.8	4 (8.9)	4	5.0
上腹部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
下痢	0			0			1 (6.7)	4	14.2	0			1 (2.2)	4	5.0
悪心	0			0			1 (6.7)	2	7.1	0			1 (2.2)	2	2.5
便秘	0			2 (12.5)	2	7.8	1 (6.7)	1	3.6	0			3 (6.7)	3	3.8
アフタ性潰瘍	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
歯痛	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
腹痛	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (35.7)	5	22.5	3 (18.8)	3	11.7	2 (13.3)	2	7.1	5 (35.7)	6	23.4	10 (22.2)	11	13.8
アレルギー性鼻炎	3 (21.4)	3	13.5	0			1 (6.7)	1	3.6	4 (28.6)	4	15.6	5 (11.1)	5	6.3
咳嗽	0			1 (6.3)	1	3.9	0			2 (14.3)	2	7.8	3 (6.7)	3	3.8
鼻出血	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
口腔咽頭痛	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
喘息	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
アデノイド肥大	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
鼻漏	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)	5	22.5	3 (18.8)	4	15.5	6 (40.0)	7	24.9	4 (28.6)	5	19.5	13 (28.9)	16	20.1
発熱	2 (14.3)	5	22.5	3 (18.8)	4	15.5	5 (33.3)	5	17.8	3 (21.4)	3	11.7	11 (24.4)	12	15.1
注射部位反応	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
注射部位不快感	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
注射部位内出血	0			0			1 (6.7)	2	7.1	0			1 (2.2)	2	2.5
皮膚および皮下組織障害	2 (14.3)	3	13.5	1 (6.3)	1	3.9	5 (33.3)	8	28.5	1 (7.1)	4	15.6	7 (15.6)	13	16.3

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 52 to 156 - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
発疹	0			0			1 (6.7)	1	3.6	1 (7.1)	2	7.8	2 (4.4)	3	3.8
皮膚炎	1 (7.1)	1	4.5	1 (6.3)	1	3.9	0			1 (7.1)	1	3.9	2 (4.4)	2	2.5
汗疹	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
そう痒症	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
湿疹	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
白斑	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
皮膚萎縮	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
皮膚色素過剰	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
皮膚病変	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
表皮肥厚	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
皮下出血	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
蕁麻疹	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
神経系障害	3 (21.4)	7	31.5	0			1 (6.7)	1	3.6	2 (14.3)	4	15.6	3 (6.7)	5	6.3
頭痛	2 (14.3)	2	9.0	0			0			1 (7.1)	3	11.7	1 (2.2)	3	3.8
知的能力障害	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
てんかん	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
会話障害	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
眼振	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
自律神経失調	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
注意力障害	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
発達性会話障害	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			1 (6.3)	1	3.9	0			3 (21.4)	4	15.6	4 (8.9)	5	6.3
皮膚裂傷	0			0			0			2 (14.3)	2	7.8	2 (4.4)	2	2.5
節足動物刺傷	0			1 (6.3)	1	3.9	0			1 (7.1)	1	3.9	2 (4.4)	2	2.5
交通事故	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
生殖系および乳房障害	0			0			0			1 (7.1)	2	7.8	1 (2.2)	2	2.5
亀頭包皮炎	0			0			0			1 (7.1)	2	7.8	1 (2.2)	2	2.5
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	1	4.5	0			3 (20.0)	4	14.2	1 (7.1)	1	3.9	4 (8.9)	5	6.3
関節痛	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 52 to 156 - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
成長痛	0			0			1 (6.7)	2	7.1	0			1 (2.2)	2	2.5
筋肥大	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
股関節変形	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
四肢痛	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
代謝および栄養障害	1 (7.1)	1	4.5	1 (6.3)	1	3.9	1 (6.7)	2	7.1	1 (7.1)	1	3.9	3 (6.7)	4	5.0
高血糖	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
高コレステロール血症	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
高リン酸塩血症	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
脂質異常症	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
耳および迷路障害	0			0			1 (6.7)	1	3.6	1 (7.1)	1	3.9	2 (4.4)	2	2.5
耳垢栓塞	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
耳痛	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
免疫系障害	1 (7.1)	1	4.5	1 (6.3)	1	3.9	0			1 (7.1)	1	3.9	2 (4.4)	2	2.5
アナフィラキシーショック	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
アナフィラキシー反応	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
季節性アレルギー	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
精神障害	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
注意欠如・多動性障害	0			0			0			1 (7.1)	1	3.9	1 (2.2)	1	1.3
臨床検査	2 (14.3)	3	13.5	2 (12.5)	4	15.5	2 (13.3)	3	10.7	0			4 (8.9)	7	8.8
ヘマトクリット増加	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
ヘモグロビン増加	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
血中ブドウ糖増加	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
コルチゾール減少	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
血中リン増加	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
遊離サイロキシン減少	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 52 to 156 - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
血中ブドウ糖異常	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
眼障害	1 (7.1)	1	4.5	0			2 (13.3)	2	7.1	0			2 (4.4)	2	2.5
アレルギー性結膜炎	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
近視	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
視力障害	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
血管障害	0			1 (6.3)	2	7.8	1 (6.7)	1	3.6	0			2 (4.4)	3	3.8
静脈障害	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
血腫	0			1 (6.3)	2	7.8	0			0			1 (2.2)	2	2.5
内分泌障害	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
グルココルチコイド欠乏症	0			0			1 (6.7)	1	3.6	0			1 (2.2)	1	1.3
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	1	4.5	1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
血小板減少症	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
単球増加症	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
皮膚乳頭腫	0			1 (6.3)	1	3.9	0			0			1 (2.2)	1	1.3
外科および内科処置	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
アデノイド切除	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
肝胆道系障害	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		
胆嚢障害	1 (7.1)	1	4.5	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

4: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred te m sa ety ana ys s set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			45		
Total patient years at risk	35.5			40.0			43.2			40.0			123.2		
All serious adverse events	2 (14.3)	3	8.5	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	3	6.9	2 (14.3)	4	10.0	4 (8.9)	8	6.5
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (6.7)	2	4.6	1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	3	2.4
扁桃炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
胃腸炎	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
ＲＳウイルス気管支炎	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
免疫系障害	0			1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
アナフィラキシーショック	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
アナフィラキシー反応	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
胃腸障害	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
嘔吐	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
全身性浮腫	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
内分泌障害	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
下垂体機能低下症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
外科および内科処置	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
アデノイド切除	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
腎および尿路障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
ネフローゼ症候群	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

5: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term sa et na ys s set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			45		
Total patient years at risk	35.5			40.0			43.2			40.0			123.2		
All severe adverse events	1 (7.1)	1	2.8	2 (12.5)	2	5.0	0			0			2 (4.4)	2	1.6
皮膚および皮下組織障害	0			2 (12.5)	2	5.0	0			0			2 (4.4)	2	1.6
脂肪組織萎縮症	0			2 (12.5)	2	5.0	0			0			2 (4.4)	2	1.6
外科および内科処置	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
アデノイド切除	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

6: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred t m sa ety ana ysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			45		
Total patient years at risk	35.5			40.0			43.2			40.0			123.2		
All moderate adverse events	5 (35.7)	9	25.4	5 (31.3)	18	45.0	3 (20.0)	5	11.6	9 (64.3)	18	45.0	17 (37.8)	41	33.3
感染症および寄生虫症	3 (21.4)	5	14.1	2 (12.5)	9	22.5	1 (6.7)	2	4.6	3 (21.4)	6	15.0	6 (13.3)	17	13.8
レンサ球菌性咽頭炎	0			0			0			1 (7.1)	3	7.5	1 (2.2)	3	2.4
扁桃炎	0			2 (12.5)	2	5.0	0			1 (7.1)	1	2.5	3 (6.7)	3	2.4
気道感染	0			1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
上気道感染	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
胃腸炎	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
気管支炎	1 (7.1)	1	2.8	2 (12.5)	2	5.0	0			0			2 (4.4)	2	1.6
中耳炎	0			1 (6.3)	2	5.0	0			0			1 (2.2)	2	1.6
ウイルス感染	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
咽頭扁桃炎	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
ＲＳウイルス気管支炎	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
急性中耳炎	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
歯膿瘍	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
猩紅熱	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			0			3 (21.4)	4	10.0	3 (6.7)	4	3.2
アレルギー性鼻炎	0			0			0			1 (7.1)	2	5.0	1 (2.2)	2	1.6
気管支反応性亢進	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
口腔咽頭痛	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
傷害、中毒および処置合併症	0			0			0			3 (21.4)	3	7.5	3 (6.7)	3	2.4
交通事故	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
上肢骨折	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
橈骨骨折	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	0			2 (12.5)	4	10.0	2 (13.3)	2	4.6	1 (7.1)	2	5.0	5 (11.1)	8	6.5
発熱	0			2 (12.5)	4	10.0	2 (13.3)	2	4.6	1 (7.1)	1	2.5	5 (11.1)	7	5.7

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%) E R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%) E R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%) E R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%) E R	somapacitan pooled N (%) E R
全身性浮腫	0	0	0	1 (7.1) 1 2.5	1 (2.2) 1 0.8
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.7) 1 2.3	1 (7.1) 1 2.5	2 (4.4) 2 1.6
高血糖	0	0	0	1 (7.1) 1 2.5	1 (2.2) 1 0.8
高コレステロール血症	0	0	1 (6.7) 1 2.3	0	1 (2.2) 1 0.8
胃腸障害	1 (7.1) 1 2.8	1 (6.3) 2 5.0	0	1 (7.1) 1 2.5	2 (4.4) 3 2.4
嘔吐	1 (7.1) 1 2.8	0	0	1 (7.1) 1 2.5	1 (2.2) 1 0.8
便秘	0	1 (6.3) 2 5.0	0	0	1 (2.2) 2 1.6
免疫系障害	0	1 (6.3) 1 2.5	0	1 (7.1) 1 2.5	2 (4.4) 2 1.6
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (7.1) 1 2.5	1 (2.2) 1 0.8
アナフィラキシー反応	0	1 (6.3) 1 2.5	0	0	1 (2.2) 1 0.8
血液およびリンパ系障害	0	1 (6.3) 1 2.5	0	0	1 (2.2) 1 0.8
血小板増加症	0	1 (6.3) 1 2.5	0	0	1 (2.2) 1 0.8
内分泌障害	0	1 (6.3) 1 2.5	0	0	1 (2.2) 1 0.8
甲状腺機能低下症	0	1 (6.3) 1 2.5	0	0	1 (2.2) 1 0.8
神経系障害	2 (14.3) 2 5.6	0	0	0	0
頭痛	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
熱性痙攣	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
ネフローゼ症候群	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

7: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term ety an y s set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			45		
Total patient years at risk	35.5			40.0			43.2			40.0			123.2		
All mild adverse events	14 (100.0)	85	239.5	12 (75.0)	52	129.9	14 (93.3)	121	279.9	13 (92.9)	102	255.3	39 (86.7)	275	223.2
感染症および寄生虫症	11 (78.6)	37	104.3	6 (37.5)	17	42.5	10 (66.7)	55	127.2	10 (71.4)	44	110.1	26 (57.8)	116	94.1
上咽頭炎	3 (21.4)	12	33.8	2 (12.5)	6	15.0	2 (13.3)	21	48.6	3 (21.4)	17	42.5	7 (15.6)	44	35.7
インフルエンザ	3 (21.4)	4	11.3	3 (18.8)	4	10.0	4 (26.7)	6	13.9	2 (14.3)	4	10.0	9 (20.0)	14	11.4
ウイルス性胃腸炎	0			0			1 (6.7)	3	6.9	2 (14.3)	3	7.5	3 (6.7)	6	4.9
副鼻腔炎	0			0			0			2 (14.3)	3	7.5	2 (4.4)	3	2.4
中耳炎	1 (7.1)	1	2.8	0			3 (20.0)	3	6.9	1 (7.1)	2	5.0	4 (8.9)	5	4.1
胃腸炎	2 (14.3)	2	5.6	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	2 (14.3)	2	5.0	4 (8.9)	4	3.2
鼻炎	3 (21.4)	3	8.5	0			0			1 (7.1)	2	5.0	1 (2.2)	2	1.6
扁桃炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
気道感染	2 (14.3)	3	8.5	1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
肺炎	0			1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
気管支炎	2 (14.3)	2	5.6	0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
せつ	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
外耳炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
結膜炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
細菌感染	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
二核アメーバ感染	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
白癬感染	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
膀胱炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
咽頭炎	0			1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	5	11.6	0			2 (4.4)	6	4.9
上気道感染	2 (14.3)	3	8.5	1 (6.3)	1	2.5	2 (13.3)	2	4.6	0			3 (6.7)	3	2.4
ウイルス性気道感染	1 (7.1)	3	8.5	0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
水痘	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	2	1.6
アデノウイルス感染	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
ヘルパンギーナ	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
レンサ球菌感染	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
急性中耳炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
細菌性結膜炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
歯感染	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
耳下腺炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
爪囲炎	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
尿路感染	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
膿痂疹	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
喉頭炎	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
ムンプス	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
口腔ヘルペス	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
耳感染	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
胃腸障害	2 (14.3)	4	11.3	2 (12.5)	3	7.5	7 (46.7)	20	46.3	5 (35.7)	15	37.5	14 (31.1)	38	30.8
口内炎	0			0			1 (6.7)	3	6.9	1 (7.1)	7	17.5	2 (4.4)	10	8.1
下痢	0			0			2 (13.3)	7	16.2	1 (7.1)	2	5.0	3 (6.7)	9	7.3
嘔吐	1 (7.1)	3	8.5	1 (6.3)	1	2.5	2 (13.3)	2	4.6	2 (14.3)	2	5.0	5 (11.1)	5	4.1
便秘	0			1 (6.3)	1	2.5	2 (13.3)	4	9.3	1 (7.1)	1	2.5	4 (8.9)	6	4.9
腹痛	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
上腹部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
腸炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
悪心	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
アフタ性潰瘍	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
歯痛	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	4 (28.6)	5	14.1	1 (6.3)	1	2.5	6 (40.0)	10	23.1	2 (14.3)	7	17.5	9 (20.0)	18	14.6
汗疹	0			0			0			1 (7.1)	3	7.5	1 (2.2)	3	2.4
発疹	0			0			1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	2	5.0	2 (4.4)	3	2.4
皮膚炎	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
蕁麻疹	1 (7.1)	1	2.8	0			2 (13.3)	2	4.6	0			2 (4.4)	2	1.6
湿疹	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
そう痒症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
白斑	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
皮膚萎縮	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
皮膚色素過剰	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
皮膚病変	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
表皮肥厚	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
皮下出血	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
皮膚症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (42.9)	7	19.7	4 (25.0)	7	17.5	2 (13.3)	2	4.6	5 (35.7)	7	17.5	11 (24.4)	16	13.0
アレルギー性鼻炎	3 (21.4)	3	8.5	0			1 (6.7)	1	2.3	3 (21.4)	3	7.5	4 (8.9)	4	3.2
咳嗽	2 (14.3)	2	5.6	2 (12.5)	2	5.0	0			2 (14.3)	2	5.0	4 (8.9)	4	3.2
喘鳴	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
扁桃肥大	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
鼻出血	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
喘息	0			2 (12.5)	4	10.0	0			0			2 (4.4)	4	3.2
口腔咽頭痛	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
アデノイド肥大	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
鼻漏	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			4 (25.0)	4	10.0	2 (13.3)	2	4.6	4 (28.6)	7	17.5	10 (22.2)	13	10.5
挫傷	0			0			0			1 (7.1)	3	7.5	1 (2.2)	3	2.4
皮膚裂傷	0			1 (6.3)	1	2.5	0			2 (14.3)	2	5.0	3 (6.7)	3	2.4
節足動物刺傷	0			1 (6.3)	1	2.5	0			1 (7.1)	1	2.5	2 (4.4)	2	1.6
口唇損傷	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
頭部損傷	0			2 (12.5)	2	5.0	1 (6.7)	1	2.3	0			3 (6.7)	3	2.4
節足動物咬傷	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (21.4)	6	16.9	7 (43.8)	9	22.5	5 (33.3)	6	13.9	5 (35.7)	6	15.0	17 (37.8)	21	17.0
発熱	2 (14.3)	5	14.1	6 (37.5)	8	20.0	4 (26.7)	4	9.3	3 (21.4)	3	7.5	13 (28.9)	15	12.2
注射部位反応	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
注射部位不快感	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
疼痛	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
注射部位内出血	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
注射部位血腫	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
インフルエンザ様疾患	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
神経系障害	2 (14.3)	6	16.9	0			1 (6.7)	3	6.9	2 (14.3)	4	10.0	3 (6.7)	7	5.7
頭痛	1 (7.1)	1	2.8	0			0			1 (7.1)	3	7.5	1 (2.2)	3	2.4
知的能力障害	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
小発作てんかん	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
てんかん	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
会話障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
眼振	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
自律神経失調	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
注意力障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
発達性会話障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3)	2	5.6	1 (6.3)	1	2.5	4 (26.7)	6	13.9	3 (21.4)	3	7.5	8 (17.8)	10	8.1
四肢痛	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	1 (7.1)	1	2.5	3 (6.7)	3	2.4
関節痛	1 (7.1)	1	2.8	0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
単径部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
成長痛	0			0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
筋肥大	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
筋痙縮	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
股関節変形	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
臨床検査	2 (14.3)	4	11.3	3 (18.8)	5	12.5	2 (13.3)	3	6.9	2 (14.3)	2	5.0	7 (15.6)	10	8.1
血液学的検査異常	0			0			0			2 (14.3)	2	5.0	2 (4.4)	2	1.6
ヘマトクリット増加	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
ヘモグロビン増加	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
血中ブドウ糖増加	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
コルチゾール減少	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血中リン増加	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%) E R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%) E R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%) E R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%) E R	somapacitan pooled N (%) E R
遊離サイロキシン減少	0	1 (6.3) 1 2.5	0	0	1 (2.2) 1 0.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
血小板数増加	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
血中ブドウ糖異常	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (21.4) 3 8.5	1 (6.3) 1 2.5	1 (6.7) 1 2.3	2 (14.3) 2 5.0	4 (8.9) 4 3.2
貧血	2 (14.3) 2 5.6	0	1 (6.7) 1 2.3	2 (14.3) 2 5.0	3 (6.7) 3 2.4
血小板減少症	0	1 (6.3) 1 2.5	0	0	1 (2.2) 1 0.8
単球増加症	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (7.1) 2 5.0	1 (2.2) 2 1.6
亀頭包皮炎	0	0	0	1 (7.1) 2 5.0	1 (2.2) 2 1.6
精神障害	0	0	3 (20.0) 4 9.3	1 (7.1) 1 2.5	4 (8.9) 5 4.1
注意欠如・多動性障害	0	0	1 (6.7) 1 2.3	1 (7.1) 1 2.5	2 (4.4) 2 1.6
悪夢	0	0	1 (6.7) 1 2.3	0	1 (2.2) 1 0.8
攻撃性	0	0	1 (6.7) 1 2.3	0	1 (2.2) 1 0.8
不眠症	0	0	1 (6.7) 1 2.3	0	1 (2.2) 1 0.8
眼障害	2 (14.3) 5 14.1	0	2 (13.3) 2 4.6	1 (7.1) 1 2.5	3 (6.7) 3 2.4
ドライアイ	0	0	0	1 (7.1) 1 2.5	1 (2.2) 1 0.8
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (6.7) 1 2.3	0	1 (2.2) 1 0.8
近視	0	0	1 (6.7) 1 2.3	0	1 (2.2) 1 0.8
斜視	1 (7.1) 2 5.6	0	0	0	0
視神経乳頭陥凹	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
視力障害	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
不同視	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (6.7) 1 2.3	1 (7.1) 1 2.5	2 (4.4) 2 1.6
耳垢栓塞	0	0	0	1 (7.1) 1 2.5	1 (2.2) 1 0.8

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
耳痛	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
内分泌障害	0			0			3 (20.0)	3	6.9	0			3 (6.7)	3	2.4
グルココルチコイド欠乏症	0			0			2 (13.3)	2	4.6	0			2 (4.4)	2	1.6
下垂体機能低下症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
血管障害	0			1 (6.3)	2	5.0	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	3	2.4
静脈障害	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
血腫	0			1 (6.3)	2	5.0	0			0			1 (2.2)	2	1.6
代謝および栄養障害	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	2	1.6
高リン酸塩血症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
脂質異常症	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	2	1.6
皮膚乳頭腫	0			1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	1	2.3	0			2 (4.4)	2	1.6
免疫系障害	2 (14.3)	4	11.3	0			0			0			0		
季節性アレルギー	1 (7.1)	2	5.6	0			0			0			0		
食物アレルギー	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
薬物過敏症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
肝胆道系障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
胆嚢障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

8: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapac n by system organ class and preferred term a ety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
Number of subjects	14			16			15			14			45		
Total patient years at risk	35.5			40.0			43.2			40.0			123.2		
All possibly or probably related adverse events	4 (28.6)	7	19.7	3 (18.8)	5	12.5	4 (26.7)	8	18.5	3 (21.4)	5	12.5	10 (22.2)	18	14.6
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			0			2 (14.3)	3	7.5	2 (4.4)	3	2.4
全身性浮腫	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
注射部位反応	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
注射部位不快感	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1)	1	2.8	0			2 (13.3)	2	4.6	1 (7.1)	1	2.5	3 (6.7)	3	2.4
鼡径部痛	0			0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
筋肥大	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
股関節変形	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
四肢痛	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
胃腸障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
嘔吐	1 (7.1)	1	2.8	0			0			1 (7.1)	1	2.5	1 (2.2)	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	1	2.8	2 (12.5)	2	5.0	2 (13.3)	2	4.6	0			4 (8.9)	4	3.2
皮膚萎縮	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
蕁麻疹	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
脂肪組織萎縮症	0			2 (12.5)	2	5.0	0			0			2 (4.4)	2	1.6
皮下出血	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
臨床検査	1 (7.1)	1	2.8	1 (6.3)	1	2.5	1 (6.7)	2	4.6	0			2 (4.4)	3	2.4
ヘマトクリット増加	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
ヘモグロビン増加	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
血中リン増加	0			1 (6.3)	1	2.5	0			0			1 (2.2)	1	0.8
血中ブドウ糖異常	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - safety analysis set

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.08/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan (0.16/0.16mg/kg/week) N (%)	E	R	somapacitan pooled N (%)	E	R
代謝および栄養障害	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (6.7)	2	4.6	0			1 (2.2)	2	1.6
高コレステロール血症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
高リン酸塩血症	0			0			1 (6.7)	1	2.3	0			1 (2.2)	1	0.8
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
血管障害	0			1 (6.3)	2	5.0	0			0			1 (2.2)	2	1.6
血腫	0			1 (6.3)	2	5.0	0			0			1 (2.2)	2	1.6
神経系障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
頭痛	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
免疫系障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		
薬物過敏症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk
Preferred term "Hip deformity" is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 23.0.

9: Listing of adverse events leading to premature discontinuation of trial produ y ana ysis set

Treatment group*/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)/ MESI (Y/N)	Technical complaint (Y/N)	Severity/ Causality**	Action taken to trial product
Norditropin (0.034 mg/kg/day)/ [redacted]004	M/[redacted].0/13.9	2	免疫系障害/ 薬物過敏症/ Allergy To Norditropin	06APR2017/ Not Recovered/ Not Resolved	44/ Main/	N/N	N	Mild/ Probable	Drug Withdrawn
Norditropin (0.034 mg/kg/day)/ [redacted]002	M/[redacted].1/15.6	5	腎および尿路障害/ ネフローゼ症候群/ Nephrotic Syndrome	30NOV2017/ Not Recovered/ Not Resolved	365/ Extension/	Y/N	N	Moderate/ Unlikely	Drug Withdrawn

AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, MESI: Medical event of special interest, N: No, No: Number, Y: Yes, yrs: Years
* main + extension / safety extension.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until week 156 or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
**AE causality is based on judgement of investigators.
MedDRA version 23.0.

2.7.6.5 NN8640-4172（長期安全性延長期間、208 週）

2.7.6.5.1 臨床試験概要

治験の標題：
成長ホルモン（GH）による治療歴がない二次性徴発来前の成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（小児 GHD 患者）を対象として、ソマプシタン（NNC0195-0092）の週 1 回投与の有効性及び安全性を 1 日 1 回投与の成長ホルモン製剤（Norditropin FlexPro）と比較検討する、無作為割り付け、国際共同、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験
www.clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Trial Investigating Efficacy and Safety of Once-weekly NNC0195-0092 (Somapacitan) Treatment Compared to Daily Growth Hormone Treatment (Norditropin® FlexPro®) in Growth Hormone Treatment naïve Pre-pubertal Children With Growth Hormone Deficiency.

Trial ID：NN8640-4172

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：NCT02616562 **小児の使用**： 該当せず	UTN：U1111-1166-7062 IND number：116327 EudraCT number：2015-000531-32 Japanese registration number：JapicCTI-163404

開発のフェーズ：
第 2 相

最終製剤名：
ソマプシタン 5 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器、10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及び 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器

有効成分名：
ソマプシタン（NNC0195-0092）

治験依頼者名：
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設：
本試験は 11 ヵ国の 29 施設で実施された。内訳は以下の通り。オーストリア：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 1 施設。ブラジル：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。ドイツ：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 2 施設。インド：スクリーニング 3 施設、無作為割り付け 3 施設。イスラエル：スクリーニング 5 施設、無作為割り付け 5 施設。日本：スクリーニング 8 施設、無作為割り付け 7 施設。スロベニア：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。スウェーデン：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。トルコ：スクリーニング 1 施設、無作為割り付け 1 施設。ウクライナ：スクリーニング 2 施設、無作為割り付け 2 施設。米国：スクリーニング 6 施設、無作為割り付け 5 施設。ベルギーの施設ではスクリーニング及び無作為割り付けを実施していない。

公表文献（引用文献）：
Sävendahl L, Battelino T, Brod M, Højby Rasmussen M, Horikawa R, Juul RV, et al. Once-Weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GH Deficiency: Results from a Randomized Phase 2 Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(4).
Sävendahl L, Battelino T, Rasmussen M, Brod M, Saenger P, Horikawa R. Effective GH replacement with once-weekly somapacitan vs daily GH in children with GHD: 3-year results from REAL 3. J Clin Endocrinol Metab 2021;epub ahead of print; doi: 10.1210/clinem/dgab928.

治験期間：
開始日（最初の被験者の初回来院）：2016 年 3 月 23 日
終了日（primary completion date）：2024 年 8 月 26 日（推定）
終了日（trial completion/termination date）：進行中
中間解析：本試験は下記の cut-off date 時点で進行中であった。

Cut-off date に関する情報：

ここに提示する結果は、2021 年 11 月 19 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったすべてのデータを反映している。
本試験の最初のデータベースロック（主要期間、26 週まで）は 2018 年 4 月 13 日に実施され、最初のデータベースロック以降無作為割り付けコードの盲検は解除されていた。

開発の経緯及び治験の実施を正当と判断した理由：
本試験の目的は、二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、複数用量のソマプシタンの週 1 回皮下投与の有効性、安全性及び忍容性を検討することであった。本試験の主要期間（26 週まで）の結果により、小児 GHD 患者を対象とする第 3 相検証的試験の用量選択に関連する情報が得られた。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者及び親権者又は法定代理人に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、文書による同意及び小児用アセントを取得した。被験者は、各国の法的要件に従い、治験依頼者が締結した保険契約の対象となっている。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法：

目的及びエンドポイント：

本試験の主要目的及び副次的目的を、それぞれの目的を評価するためのエンドポイントとともに表 1a 及び 1b に示す。コホート I の 156 週までのエンドポイントの成績は、発行済の治験総括報告書及び臨床試験概要〔26 週間（主要期間）及び 156 週間〕に提示した。

Estimand：

本試験では estimand は定義しなかった。

表 1a 目的及びエンドポイント（コホート I）

目的	**エンドポイント**
主要目的（コホート I） • 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ソマプシタンの週 1 回投与の有効性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（Norditropin FlexPro）と比較して評価する。	**プライマリーエンドポイント（コホート I）** • 最初の 26 週の成長速度（cm/年）：ベースライン及び投与後 26 週において身長計を用いて測定した立位身長から算出。
副次的目的 • 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ソマプシタンの週 1 回投与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ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性を Norditropin FlexPro 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 Norditropin FlexPro と比較検討する。 • 試験期間を通じてソマプシタン及び Norditropin の薬物動態をモニタリングする。	**セカンダリーエンドポイント（コホート I）** **有効性の補足的セカンダリーエンドポイント** • 以下の項目のベースライン（投与後 0 週）から主要期間終了時（投与後 26 週）までの変化量を主要目的の評価に用いた： 　• 身長標準偏差（SD）スコア 　• 成長速度 SD スコア〔ベースライン（投与後 0 週）から投与後 26 週の立位身長から算出〕 　• インスリン様成長因子-I（IGF-I）SD スコア 　• インスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3）SD スコア • 以下の項目のベースライン（投与後 0 週）及び主要期間終了時（投与後 26 週）から延長期間終了時（投与後 52 週）までの変化量を延長期間の有効性の評価に関する副次的目的（副次的目的の 2 番目）をサポートするために用いた： 　• 身長 SD スコア

	• 成長速度 SD スコア〔ベースライン（投与後 0 週）から投与後 52 週の立位身長から算出〕 • IGF-I SD スコア • IGFBP-3 SD スコア • 以下の項目を投与後 52 週の有効性の評価に関する副次的目的（副次的目的の 2 番目及び 4 番目）をサポートするために用いた： • 52 週の成長速度（cm/年）〔ベースライン（投与後 0 週）及び投与後 52 週の立位身長から算出〕 • 暦年齢に対する骨年齢（左手根骨の X 線。Greulich & Pyle 法に基づく中央評価）の進行 • 試験期間中の血清中ソマプシタンの濃度及び変化 • 以下の PRO 調査票のスコアを 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、幸福感、心理社会的機能及び治療満足度に対するソマプシタンの影響を Norditropin FlexPro と比較検討するという副次的目的（副次的目的の 3 番目）を検討するために用いた： • Treatment Related Impact Measure‐Child Growth Hormone Deficiency- Observer（TRIM-CGHD-O）のスコアの情緒面の健康スコア、身体の健康スコア、社会的健康スコア及び合計スコアのベースラインから投与後 26 週及び 52 週までの変化 • Treatment Burden Measure‐Child Growth Hormone Deficiency‐Observer（TB-CGHD-O）の投与後 26 週及び 52 週時点での合計スコア • TB-CGHD-P（Treatment Burden Measure‐Child Growth Hormone Deficiency‐Parent/Guardian）の投与後 26 週及び 52 週時点での合計スコア **安全性の補足的セカンダリーエンドポイント（コホート I）** • 以下のエンドポイントは、最大投与後 364 週の安全性評価に関する副次的目的（副次的目的の 2 番目）の評価をサポートするために用いる： • 有害事象（注射部位反応を含む）の発現頻度 • 抗ソマプシタン抗体及び抗 hGH 抗体の産生

表 1b 目的及びエンドポイント（コホート II 及び III）

目的	エンドポイント
主要目的（コホート II 及び III）	プライマリーエンドポイント（コホート II 及び III）

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ソマプシタンの週 1 回投与の安全性を評価する。	小児 GHD 患者を対象とした 13 週間以上、最大 208 週間までの投与期間における有害事象（注射部位反応を含む）の発現頻度

統計手法：

ICH-E9 に従い、盲検解除前にコホート I に関する以下の解析対象集団を治験実施計画書に定義した。

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも1回受けたすべての被験者。例外的な場合に限り、被験者をFASから除外することとしていた。2例（ソマパシタン0.04 mg/kg/週群）が誤って無作為割り付けされ（選択又は除外基準の違反）、来院3（投与後4週）の前に治験薬の投与を中止したため、FASから除外された。
- 安全性解析対象集団（SAS）：無作為割り付けされ、割り付けられた治療を少なくとも1回受けたすべての被験者。SASから除外された被験者はいなかった。

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。

被験者数の算出

被験者数の算出では、投与後 26 週の成長速度の標準偏差を 3.1 cm/年と仮定し、成長速度のデルタ値として-3.8 cm/年及び有意水準 2.5%（片側）を用いた。これにより各投与群（ソマプシタン 0.04 mg/kg/週群、0.08 mg/kg/週群及び 0.16 mg/kg/週群ならびに Norditropin 群）の被験者数は 15 例とした。試験中の中止・脱落を最大で 7%と想定し、ソマプシタンと Norditropin の治療の効果が等しいとすると、各投与群に無作為割り付けされた被験者数が 15 例の場合、ソマプシタン群を Norditropin 群と比較した場合の治療間差の 95%信頼区間が選択したデルタ値を完全に上回る確率は 87%となる。

有効性の補足的セカンダリーエンドポイントの解析（コホート I）

投与後 156 週から 208 週の有効性の補足的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。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイントの解析（コホート I）

- 有害事象は記述統計量を用いて解析し、治療、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。記述統計量は、有害事象を発現した被験者数及び割合、発現件数及び単位時間あたりの発現件数を含む。有害事象は、治療及び被験者別に、重症度、治験薬との因果関係及び被験者背景の情報と供に一覧表で示した。
- 抗ソマプシタン抗体及び抗hGH抗体の産生は、記述統計量を用いて解析した。
- テクニカルな苦情及び注射部位反応の発現件数は、記述統計量を用いて解析した。
- 身体所見及びバイタルサインのベースラインから投与後208週までの変化は、記述統計量を用いて解析した。
- 安全性に関する臨床検査項目〔血液学的検査、血液生化学的検査、ホルモン（空腹時血清コルチゾール、甲状腺機能検査等）、脂質、空腹時血糖値、空腹時インスリン及びHbA1c〕のベースラインから投与後208週までの変化は、記述統計量を用いて解析した。

プライマリーエンドポイント（コホート II 及び III）

有害事象は記述統計量を用いて解析し、治療、MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約した。記述統計量は、有害事象を発現した被験者数及び割合、発現件数及び単位時間あたりの発現件数を含む。有害事象は、治療及び被験者別に、重症度、治験薬との因果関係及び被験者背景の情報と供に一覧表で示した。

治験実施計画書の改訂

治験実施計画書に対し計 12 の amendment を作成した。104 週間の安全性延長期間及び 208 週間の長期安全性延長期間の設定等の試験期間延長のためや、2 つの患者コホート（コホート II 及び III）を追加するため、ならびに試験デザインの変更をエンドポイント及び統計手法に反映させるために amendment を作成した。Amendment no. 7～12 は、盲検解除後に作成された。

事後解析

事後解析として、156 週までの成長速度及び PRO 調査票に対する感度分析及び追加解析を含めた。

治験方法：

本試験は、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、ソマプシタンの週 1 回投与の安全性及び有効性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（Norditropin）と比較検討する、無作為割り付け、国際共同、反復投与、実薬対照（非盲検）、用量設定（二重盲検）、並行群間比較試験であった。

本試験は、26 週間の主要期間、それに続く 26 週間の延長期間、104 週間の安全性延長期間、208 週間の長期安全性延長試験及び 30 日間の事後調査期間からなる。主要期間及び延長期間は、週 1 回投与のソマプシタンの 3 つの用量群及び 1 つの実薬対照群（1 日 1 回投与の Norditropin）の計 4 群の並行群間試験として計画された。安全性延長期間は、週 1 回投与のソマプシタンの 1 つの用量群及び 1 つの実薬対照群（1 日 1 回投与の Norditropin）の計 2 群の並行群間試験として計画された。

安全性延長期間では、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非盲検の 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与に再度割り当てられ、Norditropin に割り付けられた被験者は 0.034 mg/kg/日の Norditropin 投与を継続した。長期安全性延長期間では、すべての被験者が 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与を受ける。

本臨床試験概要は、208 週までのデータを含む。有効性のデータは、主に投与後 156 週から 208 週までの結果を示す。安全性のデータは、投与後 156 週から 208 週までの結果、及びすべての投与期間（208 週間）の結果を示す。

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（RoW）〕。RoW 地域内で、さらに年齢（6 歳未満／6 歳以上）及び性別で層別した。投与期間中のすべての来院時に体重を測定し、投与量の算出に用いた。被験者は、身体的評価、有効性評価、有害事象の確認及び安全性に関する臨床検査のため定期的に来院した。

結果の提示にあたり、最初にソマプシタン（0.04 mg/kg/週、0.08 mg/kg/週及び 0.16 mg/kg/週）に割り付けられ、208 週まで治療を継続した被験者はソマプシタン併合群とし、Norditropin を 156 週まで投与した後、0.16 mg/kg/週のソマプシタンの投与に切り替え、208 週まで治療を継続した被験者は、Norditropin/ソマプシタン群と表記する。

計画及び解析された被験者数：

コホート I

被験者の内訳を表 2 に示す。小児 GHD 患者 60 例を組み入れるよう計画し、86 例がスクリーニングされ、59 例が無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた。

156 週まで：

計 53 例（89.8%）が 26 週間の主要期間、26 週間の延長期間、104 週間の安全性延長期間を完了し（計 156 週間）、うち 51 例（86.4%）が治験薬の投与を完了した。

8 例が治験薬の投与を中止した。

- ソマプシタン群6例（0.04/0.16 mg/kg/週：4例、0.08/0.16 mg/kg/週：1例、0.16/0.16 mg/kg/週：1例）
- Norditropin群2例

治験薬の投与を中止した 8 例の内訳は、有害事象のため（「薬物過敏症」及び「ネフローゼ症候群」）が 2 例（Norditropin 群）、親又は法定代理人が試験参加継続に関する同意を撤回したためが 2 例、治験実施計画書からの逸脱のためが 4 例であった。

156 週から 208 週まで：

コホート I において、156 週から 208 週に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。安全性延長期間（156 週）終了後に試験を中止した被験者は 2 例であり、この 2 例の被験者は長期安全性延長期間中に治験薬を投与しなかった。これらの長期安全性延長期間中に試験を中止した被験者を表 2 に示す。

コホート II 及び III

コホート II 及び III では、cut-off-date より前に治験薬の投与を中止した被験者又は試験を中止した被験者はいなかった。

表 2 被験者の内訳（投与群別、すべての被験者）（コホート I）

Treatment group	Norditropin / somapacitan N (%)	somapacitan pool N (%)	Total N (%)
Screened			86
Randomised	14 (100.0)	45 (100.0)	59 (100.0)
Exposed in main*	14 (100.0)	45 (100.0)	59 (100.0)
Discontinued trial product in main*	1 (7.1)	2 (4.4)	3 (5.1)
- Adverse event	1 (7.1)	0	1 (1.7)
- Protocol violation	0	2 (4.4)	2 (3.4)
Withdrawn from trial in main*	0	1 (2.2)	1 (1.7)
- Withdrawal by parent/guardian	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Completed main trial period*	14 (100.0)	44 (97.8)	58 (98.3)
Completed main treatment period*	13 (92.9)	43 (95.6)	56 (94.9)
Exposed in extension*	13 (92.9)	43 (95.6)	56 (94.9)
Discontinued trial product in extension*	1 (7.1)	0	1 (1.7)
- Adverse event	1 (7.1)	0	1 (1.7)
Withdrawn from trial in extension*	0	0	0
Completed extension trial period*	14 (100.0)	44 (97.8)	58 (98.3)
Completed extension treatment period*	12 (85.7)	43 (95.6)	55 (93.2)
Exposed in safety extension**	11 (78.6)	40 (88.9)	51 (86.4)
Discontinued trial product in safety extension*	0	4 (8.9)	4 (6.8)
- Protocol violation	0		2 (3.4)
- Withdrawal by parent/guardian	0		2 (3.4)
Withdrawn from trial in safety extension*	2 (14.3)	3 (6.7)	5 (8.5)
- Protocol violation	1 (7.1)	0	1 (1.7)
- Lost to follow-up	0	1 (2.2)	1 (1.7)
- Withdrawal by parent/guardian	0	1 (2.2)	1 (1.7)
- Other	1 (7.1)	1 (2.2)	2 (3.4)
Completed safety extension trial period*	12 (85.7)	41 (91.1)	53 (89.8)
Completed safety extension treatment period*	12 (85.7)	39 (86.7)	51 (86.4)
Exposed in long-term safety extension*	11 (78.6)	39 (86.7)	50 (84.7)
Discontinued trial product in long-term safety extension*	0	0	0
Withdrawn from trial in long-term safety extension*	0	2 (4.4)	2 (3.4)
- Other)	0	2 (4.4)	2 (3.4)
Completed long-term safety extension trial period	12 (85.7)	39 (86.7)	51 (86.4)
Completed long-term safety extension treatment period*	12 (85.7)	39 (86.7)	51 (86.4)
Full analysis set*	14 (100.0)	43 (95.6)	57 (96.6)
Safety analysis set*	14 (100.0)	45 (100.0)	59 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 15 (Week 156) without premature discontinuation of randomised treatment.
Trial period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 15 (Week 156).
Main period: The period from visit 2 (Week 0) to and including visit 5 (Week 26).
Extension period: The period after visit 5 (Week 26) to and including visit 7 (Week 52).
Safety extension period: The period after visit 7 (Week 52) to and including visit 15 (Week 156).
One subject is following protocol version 1, where visit 7 is last visit. This subject is a completer of all the trial and treatment periods but is not exposed to treatment after visit 7.
Re-screened subjects are counted only once.
*: Includes subjects 'as treated'. **: Includes subjects 'as treated'.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準（コホートI）

- 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（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（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
    （*Tanner JM, Whitehouse RW. Arch Dis Child 1976; 51:170-179*）
- 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）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〕（*Kuczmarski RJ. CDC growth charts: United States. 2000*）
- 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に基づく）（*Helv Paediatr Acta 1989; Suppl. 52:1-125*）

主な選択基準（コホートII）

- スクリーニング時点で年齢2歳26週未満、体重5 kg以上
- 各国の医療慣行に従ってGHDと確定診断されている（治験責任医師の診断による）
- hGH製剤による治療歴がない被験者では、GH及び／又はIGF-Iによる治療歴がない
- hGH製剤による治療歴がない被験者では、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）

主な選択基準（コホートIII）

- 年齢
  - 女児：スクリーニング時点で9歳超、17.0歳以下
  - 男児：スクリーニング時点で10歳超、17.0歳以下
- GHDと確定診断されている
  - hGH製剤による治療歴がない被験者では、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欠乏症を有する小児については、1種類の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
  - hGH製剤による治療歴がある被験者では、各国の医療慣行に従ってGHDと確定診断されている（治験責任医師の診断による）
- hGH製剤による治療歴がない被験者では、GH及び／又はIGF-Iによる治療歴がない
- 骨端線閉鎖を伴わない。女児で骨年齢14歳未満、男児で骨年齢16歳未満と定義する

主な除外基準（コホートI、II及びIII）

- 成長に影響を与える又は立位での身長測定／体長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
- Small for gestational age（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（ADHD）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

被験薬、医療機器、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬：ソマプシタン 5 mg/1.5mL PDS290-10 ペン型注入器、ソマプシタン 10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及びソマプシタン 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器、週 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズの PDS290-10 及び PDS290-15

用量：0.04、0.08 又は 0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与

投与方法：大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射する。

ロット番号：[redacted]

対照薬、医療機器、用量及び投与方法、ロット番号：

実対照薬：Norditropin FlexPro（ソマトロピン）、10 mg/1.5 mL、1 日 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズ

用量：0.034 mg/kg/日の Norditropin の 1 日 1 回投与

投与方法：大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射する。

ロット番号：[redacted]

投与期間：

ソマプシタン（週 1 回投与）：26 週間＋26 週間の延長期間＋104 週間の安全性延長期間＋208 週間の長期安全性延長期間（計 364 週間、7 年間）

Norditropin FlexPro（1 日 1 回投与）：26 週間＋26 週間の延長期間＋104 週間の安全性延長期間（計 156 週間）

試験結果の要約及び結論

<u>被験者背景及びベースライン特性（コホート I）</u>

被験者背景を表 3 に示す。治験薬を投与した小児 GHD 患者 59 例は、スクリーニング時点で hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児であった。被験者は 11 ヵ国から登録された。57 例が FAS（男児 59.6%、女児 40.4%）に含められ、このうち 28 例（49.1%）が白人であり、28 例（49.1%）がアジア人、1 例（1.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。投与群を通じたベースラインの年齢の平均は 5.9～6.1 歳であった（最小値：2.7 歳、最大値：9.7 歳）。被験者の多くは特発性の GHD であった（特発性：93%、器質性：7%）。

<u>被験者背景及びベースライン特性（コホート II 及び III）</u>

コホート II には、年齢[redacted]歳 5 ヵ月の被験者が 1 例（表中では[redacted]を行い[redacted].5 歳と示されている）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、器質性による GHD であった。

コホート III には、hGH 製剤による治療歴のない 2 例（いずれも男児であり、年齢の平均は 13.8 歳で、それぞれ、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。8 例が白人であり、1 例がアジア人であった。8 例が特発性による GHD であり、1 例が器質性による GHD であった。

表 3 被験者背景（FAS）（コホート I）

Treatment group	Norditropin / somapacitan N (%)	somapacitan pool N (%)	Total N (%)
Number of subjects	14	43	57
Age group			
N	14 (100.0)	43 (100.0)	57 (100.0)
< 6 years	7 (50.0)	24 (55.8)	31 (54.4)
>= 6 years	7 (50.0)	19 (44.2)	26 (45.6)
Sex			
N	14 (100.0)	43 (100.0)	57 (100.0)
Female	5 (35.7)	18 (41.9)	23 (40.4)
Male	9 (64.3)	25 (58.1)	34 (59.6)
Country			
N	14 (100.0)	43 (100.0)	57 (100.0)
Austria	0	1 (2.3)	1 (1.8)
Brazil	1 (7.1)	0	1 (1.8)
Germany	0	4 (9.3)	4 (7.0)
India	3 (21.4)	11 (25.6)	14 (24.6)
Israel	0	4 (9.3)	4 (7.0)
Japan	3 (21.4)	9 (20.9)	12 (21.1)
Slovenia	1 (7.1)	2 (4.7)	3 (5.3)
Sweden	0	1 (2.3)	1 (1.8)
Turkey	1 (7.1)	1 (2.3)	2 (3.5)
Ukraine	4 (28.6)	3 (7.0)	7 (12.3)
United States	1 (7.1)	7 (16.3)	8 (14.0)
Ethnicity			
N	14 (100.0)	43 (100.0)	57 (100.0)
Hispanic or Latino	0	1 (2.3)	1 (1.8)
Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	42 (97.7)	56 (98.2)
Race			
N	14 (100.0)	43 (100.0)	57 (100.0)
White	7 (50.0)	21 (48.8)	28 (49.1)
Asian	6 (42.9)	22 (51.2)	28 (49.1)
Black or African American	1 (7.1)	0	1 (1.8)
GHD cause			
N	14 (100.0)	43 (100.0)	57 (100.0)
Idiopathic	12 (85.7)	41 (95.3)	53 (93.0)
Organic	2 (14.3)	2 (4.7)	4 (7.0)

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

有効性の結果：

コホート I の結果は、長期安全性延長期間の開始（投与後 156 週）から投与後 208 週までの平均（観測値）を示す。コホート II 及び III の結果は、0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者に基づく。

<u>成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコア</u>

<u>コホート I</u>

- 概して、3つの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）について、投与後156週から208週の変化は2つの群（Norditropin/ソマプシタン群及びソマプシタン併合群）間で同様であった。
- 投与後156週及び208週の成長速度、身長SDスコア及び成長速度SDスコアの平均（観測値）を投与群別に表4a及び4bに示す。

<u>表 4a ベースライン、投与後 156 週及び 208 週の成長速度の平均（観測値）（コホート I）</u>

	Norditropin/somapacitan	**Somapacitan pooled**
Number of subjects (at baseline)	14	43
Mean (SD) HV (cm/year)		
Baseline	3.5 (1.6)	4.2 (1.6)
Week 156	7.6 (2.0)	8.3 (1.7)
Week 208	6.6 (1.6)	7.4 (1.6)

表 4b ベースライン、投与後 156 週及び 208 週の成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアの平均（観測値）（コホート I）

	Norditropin/somapacitan	Somapacitan pooled
Number of subjects (at baseline)	14	43
Observed values (mean (SD))		
HVSDS baseline	-3.14 (2.14)	-2.50 (1.81)
HVSDS week 156	2.05 (2.36)	2.53 (1.62)
HVSDS week 208	0.88 (1.61)	1.55 (1.70)
HSDS baseline	-3.39 (1.05)	-3.80 (1.79)
HSDS week 156	-1.42 (1.18)	-1.37 (1.24)
HSDS week 208	-1.24 (1.20)	-1.06 (1.23)

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身長に関するエンドポイントの改善がみられた。コホート II 及び III の hGH 製剤による治療歴がある被験者では、身長に関する効果は維持されていた。

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア

コホート I

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアについて、2 つの群（Norditropin/ソマプシタン群及びソマプシタン併合群）のいずれにおいても投与後 156 週から 208 週までに有意な変化はみられなかった（表 5）。

表 5 投与後208週までのIGF-I SDスコアの平均（推定値及び観測値）（コホートI）

	Norditropin/somapacitan	Somapacitan pooled
Number of subjects	**14**	**43**
Estimated mean		
IGF-I SDS change to week 52	1.81	NA
Observed values (mean (SD))		
IGF-I SDS at Baseline	-2.07 (0.74)	-2.35 (0.93)
Min; Max baseline	-3.53; -1.03	-4.15; -0.81
IGF-I SDS week 156	1.30 (0.94)	1.22 (1.14)
Min; Max week 156	0.28; 3.29	-1.98; 2.92
Change to week 156	3.40 (1.58)	3.49 (1.25)
IGF-I SDS week 208	0.94 (1.60)	1.29 (1.23)
Min; Max week 208	-2.24; 3.90	-1.71; 4.33
Change to week 208	3.05 (1.96)	3.61 (1.42)

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 IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアの改善がみられたが、コホート II 及び III の hGH 製剤による治療歴がある被験者では、これらのパラメータの値は維持されていた。

PRO 調査票（コホートⅠ）

- TRIM-CGHD-Oの評価では、いずれの治療でも疾患の負担にわずかな低下がみられ、156週と208週で同様であった。疾患の負担でみられた低下は、いずれの治療においても治療期間にわたって維持されていた。
- TB-CGHD-O及びTB-CGHD-Pのデータでは、156週でNorditropinからソマプシタンに切り替えた被験者で、疾患の負担が低下する傾向がみられた。これは、TB-CGHD-Oの身体の健康スコア、情緒面の健康スコア及び合計スコアで顕著であり、親及び保護者が、小児にとって1日1回の注射よりも週1回の注射の方でストレスが少ないと評価したことを示唆している。この結果は、GH-PPQの結果と一致するものである（結果は後述）。
- 160週のGH-PPQでは、回答者の大部分（11例中9例）が、週1回投与の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、1日1回投与のNorditropinよりも嗜好性が高かった。主要な理由の一覧には、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。

骨年齢（コホートⅠ）

- いずれの投与群でも、暦年齢に対する骨年齢の比は156週から208週で増加した（表6）。
- 大部分の被験者では、暦年齢に対する骨年齢の比は、概ね1を下回っていた。

表 6 投与後208週までの暦年齢に対する骨年齢の比の要約

	Norditropin /somapacitan	Somapacitan pooled
Number of subjects	**14**	**43**
Observed mean (SD)		
Ratio at Baseline	0.556 (0.148)	0.568 (0.185)
Ratio after 156 weeks	0.694 (0.223)	0.866 (0.219)
Ratio after 208 weeks	0.767 (0.116)	0.881 (0.194)

安全性の結果：

コホートⅠ

- 有害事象の単位時間あたりの発現件数は、Norditropin投与を受けた被験者群（270.8件／100人・年）と比較して2つのソマプシタン投与を受けた被験者群（0.04/0.08/0.16 mg/kg/週併合群及び0.16 mg/kg/週の投与を受けたすべての被験者群）で少なかった（248.2及び232.9件／100人・年）。
- 最も高頻度で報告された有害事象（いずれかの投与群で10%以上、すなわち2例以上の被験者で発現した有害事象）は、「上咽頭炎」「発熱」及び「インフルエンザ」を含む、通常小児でみられる疾患であった。有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、2つのソマプシタン投与を受けた被験者群（0.04/0.08/0.16 mg/kg/週併合群及び0.16 mg/kg/週の投与を受けたすべての被験者群、16.7及び16.7件／100人・年）とNorditropin投与を受けた被験者群（19.7件／100人・年）で同様であった。
- 208週までに死亡の報告はなかった。
- 重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、0.04/0.08/0.16 mg/kg/週併合群及び0.16 mg/kg/週の投与を受けたすべての被験者群（4.9及び4.2件／100人・年）とNorditropin投与を受けた被験者群（8.5件／100人・年）のいずれにおいても少なかった。11件の重篤な有害事象のうち9件は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与を受けた1例の被験者で報告された2件の重篤な事象（「全身性浮腫」及び「嘔吐」）は、治験薬との因果関係は「あり」と判定され、SUSARとして報告された。ソマプシタン投与を受けた2例の被験者で報告された2件の重篤な有害事象（「アナフィラキシー反応」及び「アナフィラキシーショック」）は、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- ソマプシタン投与を受けた被験者で、試験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。Norditropin投与を受けた被験者では、2例が治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した（重篤な有害事象である「薬物過敏症」及び「ネフローゼ症候群」）。治験薬の投与量減量に至った有害事象はなかった。

- ソマプシタン又はNorditropin投与あるいは両方の投与を受けた8例が有害事象により治験薬の投与を中断した〔ソマプシタン投与を受けた7例で8件の有害事象：3件の「発熱」、「扁桃炎」、2件の「水痘」、「全身性浮腫」（重篤な有害事象）、「嘔吐」（重篤な有害事象）。Norditropin投与を受けた2例で3件の有害事象：「発熱」、「季節性アレルギー」及び「食物アレルギー」〕。
- 特に注目すべき安全性領域に分類される有害事象の発現件数は概して少なく、ソマプシタンとNorditropin投与を受けた被験者間で明らかな違いはなかった。
  - ソマプシタン投与を受けた被験者で、3件の副腎皮質機能不全に関する事象が報告されたが、いずれも軽度又は中等度であり、ソマプシタン投与との因果関係は「なし」と判定された。
  - ソマプシタン投与を受けた6例の被験者で「嘔吐」が報告されたが、Norditropin投与を受けた被験者では1例の被験者で報告された。すべての事象は軽度又は中等度であり、短期間で回復した。1件が重篤な有害事象として報告された。
  - 4年間の試験期間において、注射部位反応が4例9件報告された。重篤な有害事象とされた注射部位反応はなかった。Norditropin投与を受けた被験者群及びNorditropin/ソマプシタン群で注射部位反応の発現はなかった。
  - ソマプシタン投与を受けた被験者で「脂肪組織萎縮症」が2例2件報告されたが、いずれも注射部位を変更した後に回復した。
  - 「2型糖尿病」の発現はなく、糖代謝に関し、臨床的に意味のある所見（空腹時血糖値及びHbA1cの平均の変化）はみられなかった。インスリンのベースラインからの増加がみられたが、GH治療を受ける小児GHDで予測されるものであり、このインスリンの変化はソマプシタン投与を受けた被験者とNorditropin投与を受けた被験者間で同様であった。
  - ソマプシタン投与を受けた2例の被験者で3件の良性新生物に関する事象（「皮膚乳頭腫」）が報告されたが、いずれも軽度で非重篤であり、転帰は回復であった。また、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。悪性新生物に関する有害事象は報告されなかった。
- いずれの群においても、ベースラインから208週までの身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。
- ソマプシタン投与を受けた10例及びNorditropin投与を受けた1例で、低力価かつ中和作用のない抗体が認められた。抗体陽性と判定されたいずれの検体においても、*in vitro*での中和反応は陰性となった。
- 安全性データに関し、ベースライン（0週）からソマプシタンを投与していた39例の被験者と156週でNorditropinからソマプシタン投与に切り替えた11例の被験者間で意味のある違いはみられなかった。Norditropinから切り替えた被験者で注射部位反応及び投薬過誤の報告はなかった。

<u>コホート II 及び III</u>

コホート II 及び III の被験者いずれにおいても、新規の安全性の懸念はみられなかった。したがって、コホート II 及び III に含められた年齢グループで特別な安全性の懸念は示されなかった。

結論：

<u>コホート I：投与後 156 週から 208 週</u>

4 年目の結果は、これまでの 3 年間の投与で得られた主な結果を支持する。

- 4年目で、新規の安全性の問題は特定されなかった。
- ソマプシタンの投与を継続した被験者の、4年目の身長に関するエンドポイントは、4年目にNorditropinからソマプシタンに切り替えた被験者で得られた結果と同様であった。

<u>コホート II 及び III</u>

コホート II 及び III で、新規の安全性の問題はみられなかった。

- すべての有害事象は軽度であり、非重篤で治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 注射部位反応は報告されなかった。

本報告書の発行日及び版数：

2022 年 2 月 2 日、第 1 版

本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）及び ICH-GCP（必須文書の保管を含む）（1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.5.2　　有害事象に関する表

4172 試験（長期安全性延長期間、208 週）の有害事象に関する表を次ページより示す。

1: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%)	E	R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
Number of subjects	14			11			45			52		
Total patient years at risk	35.5			10.8			162.0			143.4		
All adverse events	14 (100.0)	96	270.8	8 (72.7)	12	111.2	42 (93.3)	402	248.2	44 (84.6)	334	232.9
感染症および寄生虫症	11 (78.6)	42	118.5	4 (36.4)	6	55.6	28 (62.2)	165	101.9	30 (57.7)	142	99.0
上咽頭炎	3 (21.4)	12	33.8	1 (9.1)	1	9.3	7 (15.6)	55	34.0	8 (15.4)	49	34.2
インフルエンザ	3 (21.4)	4	11.3	0			9 (20.0)	14	8.6	8 (15.4)	12	8.4
中耳炎	1 (7.1)	1	2.8	0			6 (13.3)	10	6.2	4 (7.7)	7	4.9
胃腸炎	2 (14.3)	2	5.6	0			7 (15.6)	8	4.9	6 (11.5)	6	4.2
ウイルス性胃腸炎	0			0			3 (6.7)	7	4.3	3 (5.8)	6	4.2
気道感染	2 (14.3)	3	8.5	0			3 (6.7)	6	3.7	3 (5.8)	6	4.2
咽頭炎	0			0			2 (4.4)	6	3.7	2 (3.8)	5	3.5
レンサ球菌性咽頭炎	0			0			1 (2.2)	4	2.5	1 (1.9)	4	2.8
鼻炎	3 (21.4)	3	8.5	1 (9.1)	1	9.3	2 (4.4)	3	1.9	3 (5.8)	4	2.8
上気道感染	2 (14.3)	3	8.5	0			5 (11.1)	6	3.7	3 (5.8)	3	2.1
扁桃炎	0			0			5 (11.1)	5	3.1	3 (5.8)	3	2.1
気管支炎	2 (14.3)	3	8.5	0			3 (6.7)	3	1.9	3 (5.8)	3	2.1
急性中耳炎	1 (7.1)	1	2.8	0			2 (4.4)	3	1.9	2 (3.8)	3	2.1
尿路感染	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
副鼻腔炎	0			0			2 (4.4)	3	1.9	2 (3.8)	3	2.1
水痘	1 (7.1)	1	2.8	1 (9.1)	1	9.3	2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
ウイルス感染	0			1 (9.1)	1	9.3	2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
爪囲炎	0			0			2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
膿痂疹	0			0			2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
結膜炎	0			1 (9.1)	1	9.3	1 (2.2)	1	0.6	2 (3.8)	2	1.4
ウイルス性気道感染	1 (7.1)	3	8.5	1 (9.1)	1	9.3	1 (2.2)	2	1.2	1 (1.9)	1	0.7
肺炎	0			0			2 (4.4)	2	1.2	1 (1.9)	1	0.7
せつ	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%) E R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%) E R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R
咽頭扁桃炎	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
外耳炎	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
感染性皮膚炎	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
喉頭炎	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
細菌感染	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
細菌性結膜炎	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
細菌性上気道感染	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
歯感染	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
耳下腺炎	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
二核アメーバ感染	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
白癬感染	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
膀胱炎	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
アデノウイルス感染	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
ヘルパンギーナ	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
レンサ球菌感染	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
ＲＳウイルス気管支炎	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
ムンプス	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
歯膿瘍	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
耳感染	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
猩紅熱	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
胃腸障害	2 (14.3) 5 14.1	0	19 (42.2) 51 31.5	16 (30.8) 41 28.6
口内炎	0	0	2 (4.4) 12 7.4	2 (3.8) 12 8.4
便秘	0	0	6 (13.3) 11 6.8	5 (9.6) 7 4.9
下痢	0	0	4 (8.9) 10 6.2	3 (5.8) 7 4.9
嘔吐	1 (7.1) 4 11.3	0	6 (13.3) 6 3.7	5 (9.6) 5 3.5
腹痛	1 (7.1) 1 2.8	0	3 (6.7) 4 2.5	2 (3.8) 3 2.1
悪心	0	0	3 (6.7) 4 2.5	2 (3.8) 3 2.1
アフタ性潰瘍	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%)	E	R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
歯痛	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
上腹部痛	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
腸炎	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (21.4)	6	16.9	1 (9.1)	1	9.3	22 (48.9)	36	22.2	17 (32.7)	27	18.8
発熱	2 (14.3)	5	14.1	1 (9.1)	1	9.3	18 (40.0)	24	14.8	14 (26.9)	16	11.2
注射部位内出血	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
注射部位疼痛	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
倦怠感	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
全身性浮腫	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
注射部位反応	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
注射部位不快感	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
疼痛	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
注射部位血腫	0			0			1 (2.2)	1	0.6	0		
インフルエンザ様疾患	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	0			0			15 (33.3)	25	15.4	10 (19.2)	20	13.9
挫傷	0			0			2 (4.4)	4	2.5	2 (3.8)	4	2.8
節足動物刺傷	0			0			3 (6.7)	3	1.9	3 (5.8)	3	2.1
皮膚裂傷	0			0			3 (6.7)	3	1.9	2 (3.8)	2	1.4
節足動物咬傷	0			0			2 (4.4)	2	1.2	1 (1.9)	1	0.7
関節脱臼	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
交通事故	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
口唇損傷	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
上肢骨折	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
体内異物	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
動物咬傷	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
熱射病	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
熱傷	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%)	E	R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
橈骨骨折	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
靭帯捻挫	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
頭部損傷	0			0			3 (6.7)	3	1.9	0		
皮膚および皮下組織障害	4 (28.6)	5	14.1	2 (18.2)	2	18.5	11 (24.4)	23	14.2	10 (19.2)	20	13.9
湿疹	1 (7.1)	1	2.8	0			3 (6.7)	4	2.5	3 (5.8)	4	2.8
汗疹	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
発疹	0			0			2 (4.4)	3	1.9	2 (3.8)	3	2.1
皮膚炎	1 (7.1)	1	2.8	0			2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
そう痒症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
アレルギー性皮膚炎	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
白斑	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
皮膚萎縮	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
皮膚色素過剰	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
皮膚病変	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
表皮肥厚	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
アトピー性皮膚炎	0			1 (9.1)	1	9.3	0			1 (1.9)	1	0.7
蕁麻疹	1 (7.1)	1	2.8	0			2 (4.4)	2	1.2	0		
脂肪組織萎縮症	0			0			2 (4.4)	2	1.2	0		
皮脂欠乏性湿疹	0			1 (9.1)	1	9.3	0			0		
皮下出血	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
皮膚症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (42.9)	7	19.7	0			13 (28.9)	21	13.0	12 (23.1)	17	11.9
アレルギー性鼻炎	3 (21.4)	3	8.5	0			5 (11.1)	6	3.7	5 (9.6)	6	4.2
咳嗽	2 (14.3)	2	5.6	0			4 (8.9)	4	2.5	3 (5.8)	3	2.1
口腔咽頭痛	0			0			2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
鼻出血	0			0			2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
喘息	0			0			2 (4.4)	4	2.5	1 (1.9)	1	0.7
気管支反応性亢進	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%)	E	R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
喘鳴	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
扁桃肥大	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
アデノイド肥大	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
鼻漏	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	2 (14.3)	3	8.5	0			13 (28.9)	17	10.5	11 (21.2)	14	9.8
成長痛	0			0			3 (6.7)	4	2.5	3 (5.8)	4	2.8
関節痛	1 (7.1)	1	2.8	0			2 (4.4)	3	1.9	2 (3.8)	3	2.1
四肢痛	1 (7.1)	1	2.8	0			3 (6.7)	4	2.5	2 (3.8)	2	1.4
筋肉痛	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
筋肥大	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
股関節変形	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
軟部組織腫脹	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
尺骨部痛	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
筋痙縮	0			0			1 (2.2)	1	0.6	0		
足変形	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
臨床検査	2 (14.3)	4	11.3	0			9 (20.0)	12	7.4	7 (13.5)	10	7.0
血液学的検査異常	0			0			2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
コルチゾール減少	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
ヘマトクリット増加	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
ヘモグロビン増加	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
血中ブドウ糖増加	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
血中リン増加	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
心電図異常	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
遊離サイロキシン減少	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			1 (2.2)	1	0.6	0		

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%)	E	R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R
血中尿酸増加	0			0			1 (2.2)	1	0.6	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
血小板数増加	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
血中ブドウ糖異常	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
免疫系障害	2 (14.3)	4	11.3	1 (9.1)	1	9.3	6 (13.3)	7	4.3	7 (13.5)	8	5.6
季節性アレルギー	1 (7.1)	2	5.6	1 (9.1)	1	9.3	2 (4.4)	3	1.9	3 (5.8)	4	2.8
食物アレルギー	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
アナフィラキシーショック	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
アナフィラキシー反応	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
金属アレルギー	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
薬物過敏症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
神経系障害	4 (28.6)	8	22.6	0			3 (6.7)	8	4.9	3 (5.8)	6	4.2
頭痛	2 (14.3)	2	5.6	0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
てんかん	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
知的能力障害	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
片頭痛	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
小発作てんかん	0			0			1 (2.2)	2	1.2	0		
会話障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
眼振	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
自律神経失調	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
注意力障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
熱性痙攣	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
発達性会話障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
眼障害	2 (14.3)	5	14.1	1 (9.1)	1	9.3	5 (11.1)	5	3.1	6 (11.5)	6	4.2

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%)	E	R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
アレルギー性結膜炎	0			1 (9.1)	1	9.3	2 (4.4)	2	1.2	3 (5.8)	3	2.1
ドライアイ	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
眼瞼腫脹	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
近視	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
斜視	1 (7.1)	2	5.6	0			0			0		
視神経乳頭陥凹	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
視力障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
不同視	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
代謝および栄養障害	1 (7.1)	1	2.8	0			3 (6.7)	4	2.5	3 (5.8)	4	2.8
高コレステロール血症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
高リン血症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
高血糖	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
脂質異常症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
血管障害	0			0			2 (4.4)	4	2.5	2 (3.8)	4	2.8
血腫	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
静脈障害	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
血液およびリンパ系障害	3 (21.4)	3	8.5	0			5 (11.1)	5	3.1	3 (5.8)	3	2.1
貧血	2 (14.3)	2	5.6	0			3 (6.7)	3	1.9	2 (3.8)	2	1.4
血小板減少症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
血小板増加症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	0		
単球増加症	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
生殖系および乳房障害	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
亀頭包皮炎	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
内分泌障害	0			0			5 (11.1)	5	3.1	2 (3.8)	2	1.4

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%) E R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%) E R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%) E R
グルココルチコイド欠乏症	0	0	2 (4.4) 2 1.2	1 (1.9) 1 0.7
副腎機能不全	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
下垂体機能低下症	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (4.4) 3 1.9	2 (3.8) 2 1.4
皮膚乳頭腫	0	0	2 (4.4) 3 1.9	2 (3.8) 2 1.4
耳および迷路障害	0	0	2 (4.4) 2 1.2	2 (3.8) 2 1.4
耳垢栓塞	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
耳痛	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
精神障害	0	0	4 (8.9) 5 3.1	1 (1.9) 1 0.7
注意欠如・多動性障害	0	0	2 (4.4) 2 1.2	1 (1.9) 1 0.7
悪夢	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
攻撃性	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
不眠症	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
外科および内科処置	1 (7.1) 1 2.8	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
骨折観血的整復	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
アデノイド切除	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
肝胆道系障害	1 (7.1) 1 2.8	1 (9.1) 1 9.3	0	1 (1.9) 1 0.7
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	1 (9.1) 1 9.3	0	1 (1.9) 1 0.7
胆嚢障害	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
腎および尿路障害	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%) E R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%) E R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%) E R
ネフローゼ症候群	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 156 o 208 - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%) E R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%) E R
Number of subjects	11	39	50
Total patient years at risk	10.8	38.8	49.6
All adverse events	8 (72.7) 12 111.2	20 (51.3) 84 216.6	27 (54.0) 94 189.6
感染症および寄生虫症	4 (36.4) 6 55.6	13 (33.3) 32 82.5	17 (34.0) 38 76.6
上咽頭炎	1 (9.1) 1 9.3	4 (10.3) 11 28.4	5 (10.0) 12 24.2
中耳炎	0	2 (5.1) 3 7.7	2 (4.0) 3 6.1
胃腸炎	0	2 (5.1) 2 5.2	2 (4.0) 2 4.0
気道感染	0	2 (5.1) 2 5.2	2 (4.0) 2 4.0
急性中耳炎	0	1 (2.6) 2 5.2	1 (2.0) 2 4.0
上気道感染	0	2 (5.1) 2 5.2	2 (4.0) 2 4.0
尿路感染	0	1 (2.6) 2 5.2	1 (2.0) 2 4.0
ウイルス感染	1 (9.1) 1 9.3	1 (2.6) 1 2.6	2 (4.0) 2 4.0
鼻炎	1 (9.1) 1 9.3	1 (2.6) 1 2.6	2 (4.0) 2 4.0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.6) 1 2.6	1 (2.0) 1 2.0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (2.6) 1 2.6	1 (2.0) 1 2.0
感染性皮膚炎	0	1 (2.6) 1 2.6	1 (2.0) 1 2.0
細菌性上気道感染	0	1 (2.6) 1 2.6	1 (2.0) 1 2.0
爪囲炎	0	1 (2.6) 1 2.6	1 (2.0) 1 2.0
膿痂疹	0	1 (2.6) 1 2.6	1 (2.0) 1 2.0
ウイルス性気道感染	1 (9.1) 1 9.3	0	1 (2.0) 1 2.0
結膜炎	1 (9.1) 1 9.3	0	1 (2.0) 1 2.0
水痘	1 (9.1) 1 9.3	0	1 (2.0) 1 2.0
胃腸障害	0	7 (17.9) 10 25.8	6 (12.0) 9 18.2
便秘	0	2 (5.1) 3 7.7	2 (4.0) 3 6.1

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 156 to 208 - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
口内炎	0			1 (2.6)	2	5.2	1 (2.0)	2	4.0
腹痛	0			1 (2.6)	2	5.2	1 (2.0)	2	4.0
悪心	0			2 (5.1)	2	5.2	1 (2.0)	1	2.0
下痢	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
傷害、中毒および処置合併症	0			6 (15.4)	9	23.2	6 (12.0)	9	18.2
関節脱臼	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
挫傷	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
節足動物刺傷	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
節足動物咬傷	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
体内異物	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
動物咬傷	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
熱射病	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
熱傷	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
靱帯捻挫	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1)	1	9.3	3 (7.7)	7	18.0	4 (8.0)	8	16.1
注射部位疼痛	0			1 (2.6)	3	7.7	1 (2.0)	3	6.1
発熱	1 (9.1)	1	9.3	1 (2.6)	2	5.2	2 (4.0)	3	6.1
倦怠感	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
注射部位内出血	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
筋骨格系および結合組織障害	0			7 (17.9)	7	18.0	7 (14.0)	7	14.1
関節痛	0			2 (5.1)	2	5.2	2 (4.0)	2	4.0
成長痛	0			2 (5.1)	2	5.2	2 (4.0)	2	4.0
筋肉痛	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
四肢痛	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 156 to 208 - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
軟部組織腫脹	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	2	18.5	3 (7.7)	4	10.3	4 (8.0)	5	10.1
湿疹	0			2 (5.1)	3	7.7	2 (4.0)	3	6.1
皮膚萎縮	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
アトピー性皮膚炎	1 (9.1)	1	9.3	0			1 (2.0)	1	2.0
皮脂欠乏性湿疹	1 (9.1)	1	9.3	0			0		
免疫系障害	1 (9.1)	1	9.3	4 (10.3)	4	10.3	5 (10.0)	5	10.1
季節性アレルギー	1 (9.1)	1	9.3	2 (5.1)	2	5.2	3 (6.0)	3	6.1
金属アレルギー	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
食物アレルギー	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
眼障害	1 (9.1)	1	9.3	2 (5.1)	2	5.2	3 (6.0)	3	6.1
アレルギー性結膜炎	1 (9.1)	1	9.3	1 (2.6)	1	2.6	2 (4.0)	2	4.0
眼瞼腫脹	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
外科および内科処置	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
骨折観血的整復	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
血液およびリンパ系障害	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
血小板減少症	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
血管障害	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
血腫	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
鼻出血	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term from week 156 to 208 - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
神経系障害	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
片頭痛	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
生殖系および乳房障害	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
亀頭包皮炎	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
内分泌障害	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
副腎機能不全	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
皮膚乳頭腫	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
臨床検査	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
心電図異常	0			1 (2.6)	1	2.6	1 (2.0)	1	2.0
肝胆道系障害	1 (9.1)	1	9.3	0			1 (2.0)	1	2.0
非アルコール性脂肪性肝疾患	1 (9.1)	1	9.3	0			1 (2.0)	1	2.0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

3: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred te m sa ety ana ys s set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%)	E	R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
Number of subjects	14			11			45			52		
Total patient years at risk	35.5			10.8			162.0			143.4		
All serious adverse events	2 (14.3)	3	8.5	0			4 (8.9)	8	4.9	4 (7.7)	6	4.2
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	1	2.8	0			2 (4.4)	3	1.9	2 (3.8)	2	1.4
胃腸炎	0			0			1 (2.2)	2	1.2	1 (1.9)	1	0.7
扁桃炎	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
ＲＳウイルス気管支炎	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
免疫系障害	0			0			2 (4.4)	2	1.2	2 (3.8)	2	1.4
アナフィラキシーショック	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
アナフィラキシー反応	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
胃腸障害	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
嘔吐	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
全身性浮腫	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
内分泌障害	0			0			1 (2.2)	1	0.6	0		
下垂体機能低下症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	0		
外科および内科処置	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
アデノイド切除	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
腎および尿路障害	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%) E R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%) E R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%) E R
ネフローゼ症候群	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

4: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term sa et ana ys s set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%) E R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%) E R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%) E R
Number of subjects	14	11	45	52
Total patient years at risk	35.5	10.8	162.0	143.4
All severe adverse events	1 (7.1) 1 2.8	0	3 (6.7) 3 1.9	1 (1.9) 1 0.7
外科および内科処置	1 (7.1) 1 2.8	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
骨折観血的整復	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
アデノイド切除	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (4.4) 2 1.2	0
脂肪組織萎縮症	0	0	2 (4.4) 2 1.2	0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

5: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapac n by system organ class and preferred term a ety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%) E R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%) E R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%) E R
Number of subjects	14	11	45	52
Total patient years at risk	35.5	10.8	162.0	143.4
All possibly or probably related adverse events	4 (28.6) 7 19.7	1 (9.1) 1 9.3	12 (26.7) 27 16.7	12 (23.1) 24 16.7
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (6.7) 6 3.7	3 (5.8) 6 4.2
注射部位疼痛	0	0	1 (2.2) 3 1.9	1 (1.9) 3 2.1
全身性浮腫	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
注射部位反応	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
注射部位不快感	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
臨床検査	1 (7.1) 1 2.8	0	4 (8.9) 5 3.1	3 (5.8) 4 2.8
ヘマトクリット増加	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
ヘモグロビン増加	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
血中リン増加	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
心電図異常	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
血中尿酸増加	0	0	1 (2.2) 1 0.6	0
血中ブドウ糖異常	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1) 1 2.8	0	4 (8.9) 4 2.5	4 (7.7) 4 2.8
筋肥大	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
股関節変形	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
軟部組織腫脹	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7
単径部痛	0	0	1 (2.2) 1 0.6	1 (1.9) 1 0.7

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%)	E	R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%)	E	R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%)	E	R
四肢痛	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
血管障害	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
血腫	0			0			1 (2.2)	3	1.9	1 (1.9)	3	2.1
代謝および栄養障害	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (2.2)	2	1.2	1 (1.9)	2	1.4
高コレステロール血症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
高リン血症	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	1	2.8	0			4 (8.9)	4	2.5	1 (1.9)	1	0.7
皮膚萎縮	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
脂肪組織萎縮症	0			0			2 (4.4)	2	1.2	0		
蕁麻疹	0			0			1 (2.2)	1	0.6	0		
皮下出血	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
胃腸障害	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
嘔吐	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
神経系障害	1 (7.1)	1	2.8	0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
片頭痛	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
頭痛	1 (7.1)	1	2.8	0			0			0		
眼障害	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
眼瞼腫脹	0			0			1 (2.2)	1	0.6	1 (1.9)	1	0.7
肝胆道系障害	0			1 (9.1)	1	9.3	0			1 (1.9)	1	0.7

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - safety analysis set - cohort I

MedDRA system organ class Preferred term	Norditropin (0.034mg/kg/day) week 0-156 N (%) E R	Norditropin (0.034mg/kg/day) / somapacitan (0.16mg/kg/week) week 156-208 N (%) E R	somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled* week 0-208 N (%) E R	somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled* N (%) E R
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	1 (9.1) 1 9.3	0	1 (1.9) 1 0.7
免疫系障害	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0
薬物過敏症	1 (7.1) 1 2.8	0	0	0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Preferred term 'Hip deformity' is an injection site reaction.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
*The somapacitan (0.04/0.08/0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects randomised to somapacitan in cohort I. The somapacitan (0.16mg/kg/week) pooled arm contains all subjects from cohort I from the day they receive somapacitan 0.16mg/kg/week.
MedDRA version 24.1.

6: Listing of adverse events leading to premature discontinuation of trial produ y ana ysis set - cohort I

Treatment group*/ Subject ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious/ MESI (Y/N)	Tech complaint Norditropin/ somapacitan (Y/N)	Severity/ Causality** Norditropin/ somapacitan	Action taken to Norditropin/ somapacitan
Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)/ [redacted]004	M/[redacted].0/13.9	2	免疫系障害/ 薬物過敏症/ Allergy To Norditropin	06APR2017/ Not Recovered/ Not Resolved	45/ Main/	N/N	N/NA	Mild/ Probable/ NA	Drug Withdrawn/ NA
Norditropin (0.034mg/kg/day)/ somapacitan (0.16mg/kg/week)/ [redacted]002	M/[redacted].1/15.6	5	腎および尿路障害/ ネフローゼ症候群/ Nephrotic Syndrome	30NOV2017/ Not Recovered/ Not Resolved	366/ Extension/	Y/N	N/NA	Moderate/ Unlikely/ NA	Drug Withdrawn/ NA

AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, MESI: Medical event of special interest, N: No, NA: Not applicable, No: Number, Y: Yes, yrs: Years
* main + extension + safety extension / long-term safety extension.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
**AE causality is based on judgement of investigators.
MedDRA version 24.1.

2.7.6.6 NN8640-4263（主要期間、52 週）

2.7.6.6.1 臨床試験概要

治験の標題：
成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（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 Norditropin と比較する試験
www.clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Research Study in Children With a Low Level of Hormone to Grow. Treatment is Somapacitan Once a Week Compared to Norditropin® Once a Day (REAL4).

Trial ID：NN8640-4263

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：NCT03811535 **小児の使用**： 該当せず	UTN：U1111-1207-9691 IND number：116327 EudraCT number：2018-000231-27 Japanese registration number：JapicCTI-194773

開発のフェーズ：
第 3 相

最終製剤名：
ソマプシタン 5 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器、10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及び 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器

有効成分名：
ソマプシタン（NNC0195-0092）

治験依頼者名：
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設：
本試験は以下の国で実施された。

参加国	スクリーニング施設	無作為割り付け施設	参加国	スクリーニング施設	無作為割り付け施設
オーストリア	2	1	ラトビア	1	1
カナダ	1	1	ポーランド	1	1
デンマーク	1	0	ロシア	8	8
フランス	4	4	セルビア	5	3
ドイツ	3	2	スロベニア	1	1
ハンガリー	1	0	スペイン	2	2
インド	3	3	スイス	1	1
イスラエル	4	4	タイ	2	2
イタリア	3	2	ウクライナ	3	3
日本	17	14	英国	5	5
韓国	8	6	米国	23	22

公表文献（引用文献）：
本臨床試験概要作成時点での公表文献はなし

治験期間：
開始日：2019 年 5 月 20 日
終了日（primary completion date）：2021 年 11 月 10 日
終了日（trial completion/termination date）：該当せず
中間解析：本試験は主要期間（52 週まで）が終了し、下記の cut-off date 時点で進行中（延長期間）であった。

Cut-off date に関する情報：

ここに提示する結果は、以下の時点の臨床データベースにおいて利用可能であったすべてのデータを反映している。

1）2021 年 12 月 3 日（いくつかの抗ソマプシタン抗体、薬物動態及び 4 つの骨年齢の評価を除くすべてのデータ）

2）2021 年 12 月 17 日（抗ソマプシタン抗体、薬物動態及び骨年齢の評価のうち含まれていなかったものを追加）

開発の経緯及び治験の実施を正当と判断した理由：

本試験は、小児 GHD 患者を対象としたソマプシタンの臨床開発プログラムにおける有効性及び安全性を検証する主要な試験である。本試験は、hGH 製剤（Norditropin）の 1 日 1 回皮下投与に対するソマプシタンの週 1 回皮下投与の有効性及び安全性を比較するために計画された。本治験総括報告書には、52 週まで（主要期間）のデータを含める。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者及び親権者又は法定代理人に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、文書による同意及び小児用アセントを取得した。被験者は、各国の法的要件に従い、治験依頼者が締結した保険契約の対象となっている。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法：

目的及びエンドポイント：

本試験の主要目的及び副次的目的を、それぞれの目的を評価するためのエンドポイントとともに表 1 に示す。

表 1 目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント（単位）	期間
主要目的 小児 GHD 患者を対象として長軸成長に対するソマプシタンの有効性を Norditropin と比較する。	**プライマリーエンドポイント** 成長速度（cm/年）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週）
	セカンダリーエンドポイント **補足的セカンダリーエンドポイント**	
	効果	
	骨年齢の変化量（歳）	スクリーニング（来院 1）から来院 7（52 週）
	身長標準偏差（SD）スコアの変化量（-10～+10）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週）
	成長速度 SD スコアの変化量（-10～+10）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週）
	薬力学的作用	
	インスリン様成長因子-I（IGF-I）SD スコアの変化量（-10～+10）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週） ベースライン（0 週）から来院 11（104 週） ベースライン（0 週）から来院 15（156 週） ベースライン（0 週）から来院 19（208 週）
	インスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3）SD スコアの変化量（-10～+10）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週） ベースライン（0 週）から来院 11（104 週） ベースライン（0 週）から来院 15（156 週） ベースライン（0 週）から来院 19（208 週）
副次的目的	**補足的セカンダリーエンドポイント** **安全性**	

小児 GHD 患者を対象としてソマプシタンの安全性を Norditropin と比較する。	空腹時血糖値の変化量（mmol/L）	スクリーニング（来院 1）から来院 7（52 週） スクリーニング（来院 1）から来院 11（104 週） スクリーニング（来院 1）から来院 15（156 週） スクリーニング（来院 1）から来院 19（208 週）
	Homeostatic model assessment の変化量（%）	スクリーニング（来院 1）から来院 7（52 週） スクリーニング（来院 1）から来院 11（104 週） スクリーニング（来院 1）から来院 15（156 週） スクリーニング（来院 1）から来院 19（208 週）
	グリコヘモグロビン（HbA1c）の変化量（%）	スクリーニング（来院 1）から来院 7（52 週） スクリーニング（来院 1）から来院 11（104 週） スクリーニング（来院 1）から来院 15（156 週） スクリーニング（来院 1）から来院 19（208 週）
探索的目的	**探索的エンドポイント** **患者報告アウトカム質問票**	
	Treatment Burden Measure-Child GHD- Observer（TB-CGHD-O）（0～100）	来院 5（26 週） 来院 7（52 週）
	Treatment Burden Measure-Child GHD- Parent（TB-CGHD-P）（0～100）	来院 5（26 週） 来院 7（52 週）
	Growth Hormone Device Assessment Tool（G-DAT）（回答数）	来院 5（26 週）
	Treatment Related Impact measure-Child-Growth Hormone Deficiency-Observer（TRIM-CGHD-O）の変化量（総スコア、及び項目スコア）（0～100）	ベースライン（0 週）から来院 5（26 週） ベースライン（0 週）から来院 7（52 週）
	Norditropinからソマプシタンに切り替えた被験者	
	Growth Hormone Patient Preference Questionnaire（PPQ）（各回答のカテゴリーを選択した被験者数）	56 週

Estimand：

主要 estimand（FDA 及び PMDA）治療方針ストラテジーestimand：

小児 GHD 患者を対象とし、治療に対するアドヒアランス及び補助的治療の開始の有無にかかわらず、無作為割り付けされたすべての被験者におけるソマプシタンと Norditropin の 52 週における年間成長速度の平均の治療間差。

主要 estimand（EMA）補助的治療が利用できないとする仮想ストラテジーestimand：

52 週より前に補助的治療が利用できないと想定した場合（すなわち補助的治療を開始しないと仮定した場合）の、小児 GHD 患者におけるソマプシタンと Norditropin の 52 週の年間成長速度の平均の治療間差。

統計手法：

解析対象集団及び観察期間

ICH-E9 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る。
- Per protocol（PP）解析対象集団：FASに含まれる被験者のうち、選択基準／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（Norditropin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る。
- 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る。

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。主要 estimand（EMA）の評価に含めるデータについては、プライマリーエンドポイントの解析の項に規定した。

被験者数の算出

無作為割り付けされた治療を中止した被験者は、医学的理由により禁止とならない場合には補助的治療を開始すると予想された。本項では、「無作為割り付けされた治療を中止したが、ランドマーク来院データがある被験者」を retrieved subject と呼ぶ。ランドマーク来院データがない被験者及び retrieved subject の割合が両群間で同じであると仮定して被験者数を算出した。

FDA 及び PMDA の推奨する主要 estimand では、ソマプシタン群と Norditropin 群の無作為割り付けの比率を 2：1、非劣性マージンを-1.8 cm/年として、有意水準を 2.5%とする片側 2 標本 t 検定により被験者数を算出した。

補助的治療を許容した、又は中止後に得られたランドマーク来院データを解析に含めた臨床試験の結果は限られているため、52 週の成長速度の標準偏差を保守的に設定した（SD=3.5 cm/年）。両群間の年間成長速度の真の差を 0 cm/年、retrieved subject とランドマーク来院時に無作為割り付けされた治療を継続している被験者の間の年間成長速度に真の差がないと仮定して、標準偏差を 3.5 cm/年、主要な解析での検出力を 90%とした場合、被験者数は 192 例と算出された。

EMA の推奨する主要 estimand に対し、FDA 及び PMDA の推奨する主要 estimand の場合と同様の仮定の下で被験者数を算出した。被験者数が 192 例の場合、検出力は 88%となった。

日本人被験者数の算出

本試験には、30 例の日本人被験者を組み入れることとした。「国際共同治験に関する基本的考え方について」で例示されている 2 つの一貫性の基準を用い、プライマリーエンドポイント（52 週の成長速度）に関して、全集団と日本人集団で一貫した治療効果が得られる確率を算出した。試験全体の被験者数の設定で仮定した真の差及び標準偏差の仮定を用いると、基準 1（非劣性の評価に関し、全集団における治療効果の少なくとも半分が日本人集団で維持される）及び基準 2（すべての地域において、治療効果の推定値が-1.8 cm/年を上回る）を満たす確率はそれぞれ 76.0%及び 80.3%と算出された。よって、計画している被験者数により日本人集団及び全集団の間、ならびにすべての地域の間で一貫した結果が得られると考えられた。

プライマリーエンドポイントの解析

プライマリーエンドポイントは最初の 52 週間の成長速度（cm/年）である。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）時に測定した身長から以下の方法で算出する：成長速度=（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）。

両側 95%信頼区間の下限が-1.8 cm/年を超える場合、すなわち H_0：D≦-1.8 cm/年 vs H_A：D＞-1.8 cm/年〔D は治療間差（ソマプシタン - Norditropin）の平均値〕の片側検定の p 値が 2.5%未満の場合にソマプシタンの非劣性が検証されるものとした。非劣性が検証され、かつ両側 95%信頼区間の下限が 0 cm/年を超える場合、優越性が検証されるものとした。

治療方針ストラテジーestimand（FDA 及び PMDA）では、52 週の成長速度は、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。仮想ストラテジーestimand（EMA）では、無作為割り付けされた治療の中止までの各投与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）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。

セカンダリーエンドポイントの解析

身長 SD スコア及び成長速度 SD スコア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 週の治療間差の推定値を、その 95%信頼区間及び p 値とともに示した。

骨年齢の変化量は、52 週に評価した骨年齢／暦年齢の変化量に対する 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。

治験方法：

本試験は、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、ソマプシタンの週 1 回投与の効果及び安全性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（Norditropin）と比較検討する、無作為割り付け、非盲検 2 群（ソマプシタン及び Norditropin）並行群間比較試験であった。

本試験は、52 週間の主要期間、それに続く 3 年間の 1 群延長期間においてソマプシタンの週 1 回投与の安全性を評価する。個々の被験者の試験期間は 4 年間とし、事後調査期間を 30 日間とする。52 週間の主要期間が終了した。

主要期間の 52 週間にソマプシタンの週 1 回投与（3 例中 2 例）又は Norditropin の 1 日 1 回投与（3 例中 1 例）のいずれかの投与を行う群に、無作為割り付け比率 2：1 で被験者を割り付けた。

無作為割り付けにあたり、地域（日本／その他の国）、年齢群（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、これらの因子が両投与群で均等に分布するようにした。

計画及び解析された被験者数：

小児 GHD 患者 192 例を組み入れるよう計画し、200 例が 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与（132 例）又は 0.034 mg/kg/日の Norditropin 投与（68 例）のいずれかに無作為割り付けされた。被験者の内訳を表 2 に示す。200 例のすべての被験者が試験期間を終了し、199 例（99.5%）の被験者が投与期間を終了した。

表 2 被験者の内訳（投与群別）（すべての被験者）

	Norditropin N (%)	somapacitan N (%)	Total N (%)
Screened			348
Randomised	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Randomised in error	4 (5.9)	10 (7.6)	14 (7.0)
Exposed*	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Discontinued trial product*	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- Protocol deviation	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Withdrawn from trial	0	0	0
Completed trial period	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Completed treatment period*	68 (100.0)	131 (99.2)	199 (99.5)
Full analysis set	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Per protocol analysis set*	64 (94.1)	122 (92.4)	186 (93.0)
Safety analysis set*	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52) without premature
discontinuation of randomised treatment.
Trial period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52).
*: Includes subjects 'as treated'.

診断及び主要な組入れ基準：

<u>主な選択基準</u>

- 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
  - 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（乳腺発育なし、乳頭のみ突出）
- GHDと確定診断されている
  - 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。
  - スクリーニングの前に 1 種類の GH 分泌刺激試験のみが実施されている場合には、種類の異なる GH 分泌刺激試験を実施し、GHD を確認しなければならない。
  - 2 つ以上の下垂体ホルモン欠乏症（GHD 以外）を有する小児については、1 種類の GH 分泌刺激試験でよい。
- 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）の基準による〕
- 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

<u>主な除外基準</u>

- 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又は疑われる被験者
- 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

治験薬の投与中止基準

- 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
- 腫瘍が認められる場合

被験者本人又は被験者の親権者／法定代理人の希望により、いつでも同意を撤回することが可能であった。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬：ソマプシタン 5 mg/1.5mL PDS290-10 ペン型注入器、ソマプシタン 10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及びソマプシタン 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器、週 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズの PDS290 ペン型注入器

用量：0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与

投与方法：大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射する。

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

実対照薬：Norditropin FlexPro（ソマトロピン）、10 mg/1.5 mL、1 日 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズ

用量：0.034 mg/kg/日の Norditropin の 1 日 1 回投与

投与方法：大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射する。

ロット番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]

投与期間：

本試験は、52 週間の主要期間、それに続く 3 年間の延長期間からなる。個々の被験者の試験期間は 4 年間とし、事後調査期間を 30 日間とする。52 週間の主要期間が終了した。

試験結果の要約及び結論

被験者背景及びその他のベースライン特性：

被験者背景を表 3 に示す。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 Norditropin 群で概ね同様であった。

ベースラインにおける成長速度、成長速度 SD スコア、身長、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの平均（観測値）及び SD を表 4 に要約する。これらのパラメータのベースラインにおける平均は、ソマプシタン群と比較して Norditropin 群でやや小さかった。

表 3 被験者背景の要約

	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 4 ベースラインの成長速度、成長速度 SD スコア、身長、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコア

	Norditropin	**Somapacitan**
Number of subjects	68	132
Mean (SD)		
HV (cm/year)	4.1 (1.4)	4.3 (1.4)
HVSDS	-2.52 (1.55)	-2.35 (1.51)
Height (cm)	100.2 (15.0)	102.3 (12.5)
HSDS	-3.47 (1.52)	-2.99 (1.02)
IGF-I SDS	-2.33 (1.03)	-2.03 (0.97)

有効性の結果：

成長速度

- 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、52週の成長速度についてソマプシタンのNorditropinに対する非劣性が検証された。感度分析及びPP解析でも、これらの結論に違いはなかった。
- 52週の成長速度の推定値は、ソマプシタン0.16 mg/kg/週群及びNorditropin 0.034 mg/kg/日群で、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0.16 mg/kg/週群－Norditropin 0.034 mg/kg/日群）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。
- ソマプシタンのNorditropinに対する優越性は検証されなかった。

成長速度SDスコア、身長SDスコア及び骨年齢

- 成長速度SDスコア、身長SDスコア及び暦年齢に対する骨年齢の比のベースラインから投与後52週の変化量のいずれにおいても、投与群間で統計的な有意差はみられなかった（表5）。

表 5 成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢の平均（観測値）及び成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び暦年齢に対する骨年齢の比のベースラインから投与後 52 週の変化量の統計解析

	Norditropin 0.034 mg/kg/day	**Somapacitan 0.16 mg/kg/week**	**Estimated treatment difference (somapacitan - Norditropin) [95% CI]**
Number of subjects (at baseline)	68	132	
HVSDS, baseline	-2.52	-2.35	
HVSDS, week 52	6.45	5.61	-0.78 [-1.63; 0.08]
HSDS, baseline	-3.47	-2.99	
HSDS, week 52	-2.09	-1.78	-0.05 [-0.18; 0.08]
Bone age (years), baseline	4.24	4.15	
Bone age (years), week 52	5.52	5.30	-0.02 [-0.06; 0.01][a]

[a]Bone age to chronological age ratio

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア

- IGF-I SDスコア及びIGFBP-3 SDスコアの平均は、いずれの投与群でも試験期間を通じて増加した。
- 投与後52週のIGF-I SDスコアの平均はソマプシタン群（0.28）及びNorditropin群（0.10）で同様であり、基準範囲内（-2～+2）であった。
- 投与後52週では、IGF-I SDスコア及びIGFBP-3いずれにおいても、ソマプシタン群及びNorditropin群間で統計的な有意差はみられなかった〔IGF-I SDスコアの群間差（ソマプシタン群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）：0.03（-0.30; 0.36）（in-trial観察期間）、0.04（-0.29; 0.37）（on-treatment観察期間）、IGFBP-3 SDスコアの群間差（ソマプシタン群－Norditropin群）の推定値（95%信頼区間）：0.01（-0.22; 0.23）（in-trial観察期間）、0.02（-0.21; 0.24）（on-treatment観察期間）〕。

患者報告アウトカム調査票（探索的エンドポイント）

- 小児の治療に対する負担の観察者による評価（TB-CGHD-O）について、投与後52週のスコアでは、Norditropin群と比較してソマプシタン群で良好な傾向であったが、統計的な有意差はみられなかった。
- 親権者／法定代理人における治療に対する負担の評価（TB-CGHD-P）について、投与後52週のすべてのスコア（情緒面のスコア、日常生活への干渉のスコア及び合計スコア）で、ソマプシタン群とNorditropin群間で統計的な有意差がみられ、ソマプシタンで良好な結果であった。
- 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）を通して評価した小児／被験者における疾患に対する負担は、ソマプシタン群とNorditropin群のいずれの群においても投与後52週で改善がみられ、その改善の程度は同程度であった。

安全性の結果：

- 結果及び結論は、治験薬の投与を受けたすべての被験者を含むSASに基づくものである〔200例（100%）〕。52週までの結果を示す。
- ソマプシタンの安全性プロファイルは安全性プロファイルがよく知られている1日1回投与のhGH製剤（Norditropin等）と同様であった。問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題は認められなかった。
- 有害事象の発現状況から、ソマプシタンの安全性プロファイルは概ね良好であった。
  - 大部分の有害事象（98%）は、軽度又は中等度に分類された。
  - ソマプシタン群では、8 件の重篤な有害事象が報告された。すべての有害事象の転帰は回復であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（すなわち、予測できない重篤な副作用の報告はなかった）。
  - 有害事象により治験薬投与の中止に至った被験者はいなかった。
- 有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン群（232.3件／100人・年）とNorditropin群（212.8件／100人・年）で概ね同様であった。有害事象を発現した被験者の割合は、ソマプシタン群で71.2%であり、Norditropin群で60.3%であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象（いずれかの投与群で5%以上）は、「頭痛」、「上咽頭炎」、「四肢痛」及び「発熱」を含む、小児でよくみられる事象であった。
- ソマプシタン群で最も高頻度で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（2%以上）は、「頭痛」（ソマプシタン群で3.8%、Norditropin群で8.8%）及び「四肢痛」（ソマプシタン群で2.3%、Norditropin群で1.5%）であった。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたその他のすべての有害事象は、1～2例の被験者で報告され、異なる器官別大分類及び基本語にわたって報告された。Norditropin群で最も高頻度で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（2%以上）は、「頭痛」（発現した被験者の割合は、上述のとおり）、「嘔吐」（ソマプシタン群で1.5%、Norditropin群で2.9%）及び「高血糖」（ソマプシタン群で0.8%、Norditropin群で2.9%）であった。
- 本試験では、52週までに死亡の報告はなかった。
- 有害事象により試験を中止した被験者及び治験薬投与の中止に至った被験者はいなかった。
- 重篤な有害事象は、ソマプシタン群で6例（4.5%）8件、Norditropin群で2例（2.9%）3件報告された。
- ソマプシタンの臨床経験、規制当局からの助言及び要求事項に基づき、ソマプシタンの安全性評価において特に関連のある事象として、特に注目すべき安全性領域を定義した。概して、選択した安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は少なく、ソマプシタン群とNorditropin群間で明らかな違いは特定されなかった。
  - ソマプシタン群で 2 件の副腎皮質機能不全に関する有害事象が報告され、それぞれ軽度又は中等度に分類され、いずれの事象もソマプシタンとの因果関係は「なし」と判定された。Norditropin 群の 1 件の副腎皮質機能不全に関する有害事象は重篤な有害事象として報告された。
  - 52 週の投与期間において、注射部位反応を発現した被験者の割合は低く、ソマプシタン群（5.3%）と Norditropin 群（5.9%）で同様であった。
  - 注射部位反応は、ソマプシタン群で 7 例 9 件、Norditropin 群で 4 例 4 件報告された。
  - 「脂肪組織萎縮症」又は「脂肪肥大症」の有害事象は報告されなかった。ソマプシタン群で 1 件の軽度で非重篤の「後天性リポジストロフィー」が報告された。本事象は、用量変更せずに回復し、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
  - 心電図に関する有害事象の報告はなかった。
  - 「2 型糖尿病」の有害事象の報告はなかった。
  - 2 件の良性新生物（「皮膚乳頭腫」及び「リンパ管腫」）がソマプシタン群で報告された。いずれの事象も軽度に分類され、非重篤であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。悪性新生物の報告はなかった。
- いずれの群においても、ベースラインから52週までの身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。52週までに、空腹時血糖値及びHbA1cの平均の推移について、投与群間で明らかな違いはなかった。52週間を通じて、IGF-I SDスコアの平均は基準範囲内（-2～+2）であり、IGF-I SDスコア+2超と関連する有害事象はみられなかった。
- ソマプシタンを投与した20例（15.2%）及びNorditropinを投与した7例（10.3%）で、低力価かつ中和作用のない抗体が認められた。これらのうち、ソマプシタン群の2例（1.5%）及びNorditropin群の1例

（1.5%）で、少なくとも2回連続して抗体が陽性となった。抗体陽性と判定されたいずれの検体においても、*in vitro*での中和反応は陰性となった。
結論： • プライマリーエンドポイントである52週の成長速度についてソマプシタンのNorditropinに対する非劣性が検証された。 • 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スコア及び暦年齢に対する骨年齢の比のベースラインから投与後52週の変化量について、ソマプシタン群とNorditropin群間で統計的な有意差はみられなかった。 • 投与後52週のIGF-I SDスコアはソマプシタン群及びNorditropin群で同様であり、IGF-I SDスコアの平均は基準範囲内（-2～+2）であった。 • ソマプシタンの安全性プロファイルは安全性プロファイルがよく知られている1日1回投与のhGH製剤と同様であった。臨床的に問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題は認められなかった。
本報告書の発行日及び版数： 2022 年 3 月 18 日、第 1 版
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）及び ICH-GCP（1996 年 5 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.6.2　　有害事象に関する表

4263 試験（主要期間）の有害事象に関する表を次ページより示す。

1: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	68				132				200			
Total patient years at risk	69.1				133.4				202.5			
Events	41	(60.3)	147	212.8	94	(71.2)	310	232.3	135	(67.5)	457	225.6
感染症および寄生虫症	27	(39.7)	48	69.5	50	(37.9)	88	65.9	77	(38.5)	136	67.1
上咽頭炎	7	(10.3)	13	18.8	15	(11.4)	22	16.5	22	(11.0)	35	17.3
気管支炎	5	(7.4)	5	7.2	4	(3.0)	6	4.5	9	(4.5)	11	5.4
鼻炎	3	(4.4)	4	5.8	5	(3.8)	6	4.5	8	(4.0)	10	4.9
気道感染	2	(2.9)	2	2.9	4	(3.0)	6	4.5	6	(3.0)	8	3.9
ＣＯＶＩＤ－１９	3	(4.4)	3	4.3	3	(2.3)	3	2.2	6	(3.0)	6	3.0
インフルエンザ	2	(2.9)	2	2.9	3	(2.3)	3	2.2	5	(2.5)	5	2.5
伝染性軟属腫	3	(4.4)	3	4.3	2	(1.5)	2	1.5	5	(2.5)	5	2.5
上気道感染	1	(1.5)	1	1.4	3	(2.3)	5	3.7	4	(2.0)	6	3.0
中耳炎	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.5	4	(2.0)	4	2.0
ウイルス感染	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	4	3.0	3	(1.5)	5	2.5
歯膿瘍	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.7	3	(1.5)	3	1.5
耳感染	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	3	1.5
レンサ球菌性咽頭炎	1	(1.5)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	3	1.5
ウイルス性胃腸炎	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
急性中耳炎	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
手足口病	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
麦粒腫	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
扁桃炎	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
ウイルス性気道感染	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
ウイルス性消化管感染	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
ウイルス性上気道感染	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
ヘルパンギーナ	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
ヘルペス性皮膚炎	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
レンサ球菌感染	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
レンサ球菌性扁桃炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
胃腸炎	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
咽頭炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
感染	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
感染性腸炎	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
眼感染	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
寄生虫感染	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
気管炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
急性副鼻腔炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
真菌感染	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
潜伏結核	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
爪囲炎	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
尿路感染	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
膿痂疹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
肺炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
副鼻腔炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (16.2)	20	28.9	23 (17.4)	36	27.0	34 (17.0)	56	27.6
発熱	7 (10.3)	12	17.4	10 (7.6)	14	10.5	17 (8.5)	26	12.8
注射部位内出血	2 (2.9)	2	2.9	2 (1.5)	2	1.5	4 (2.0)	4	2.0
顔面腫脹	0			3 (2.3)	3	2.2	3 (1.5)	3	1.5
注射部位疼痛	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.5	3 (1.5)	3	1.5
注射部位血腫	0			2 (1.5)	4	3.0	2 (1.0)	4	2.0
疲労	0			2 (1.5)	4	3.0	2 (1.0)	4	2.0
ＰＦＡＰＡ症候群	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
顔面浮腫	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胸部不快感	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
局所反応	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
高体温症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
腫脹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
注射部位過敏反応	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
注射部位腫脹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
末梢腫脹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
末梢性浮腫	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
無力症	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
疼痛	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
神経系障害	7 (10.3)	13	18.8	19 (14.4)	26	19.5	26 (13.0)	39	19.3
頭痛	6 (8.8)	11	15.9	16 (12.1)	22	16.5	22 (11.0)	33	16.3
浮動性めまい	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.7	2 (1.0)	2	1.0
傾眠	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
失神寸前の状態	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
認知障害	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
微細運動機能障害	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	5 (7.4)	6	8.7	17 (12.9)	22	16.5	22 (11.0)	28	13.8
蕁麻疹	2 (2.9)	2	2.9	2 (1.5)	5	3.7	4 (2.0)	7	3.5
発疹	1 (1.5)	2	2.9	1 (0.8)	1	0.7	2 (1.0)	3	1.5
そう痒症	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
アトピー性皮膚炎	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
紅斑	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
皮膚炎	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.7	2 (1.0)	2	1.0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
乾癬	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
汗疹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
後天性リポジストロフィー	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
多形皮膚萎縮症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
脱毛症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
皮膚乾燥	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
皮膚亀裂	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
皮膚病変	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
毛孔性角化症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
胃腸障害	7 (10.3)	14	20.3	14 (10.6)	29	21.7	21 (10.5)	43	21.2
嘔吐	4 (5.9)	6	8.7	6 (4.5)	10	7.5	10 (5.0)	16	7.9
下痢	2 (2.9)	3	4.3	3 (2.3)	3	2.2	5 (2.5)	6	3.0
便秘	1 (1.5)	1	1.4	4 (3.0)	5	3.7	5 (2.5)	6	3.0
上腹部痛	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	4	3.0	3 (1.5)	5	2.5
悪心	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.5	3 (1.5)	3	1.5
腹痛	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
胃炎	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
胃食道逆流性疾患	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
血便排泄	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
歯痛	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
臍ヘルニア	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.9)	8	11.6	15 (11.4)	24	18.0	19 (9.5)	32	15.8
四肢痛	2 (2.9)	4	5.8	12 (9.1)	17	12.7	14 (7.0)	21	10.4
関節痛	2 (2.9)	2	2.9	2 (1.5)	3	2.2	4 (2.0)	5	2.5
筋肉痛	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
筋骨格硬直	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
頚部痛	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
成長痛	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
反応性関節炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	4	(5.9)	5	7.2	15	(11.4)	17	12.7	19	(9.5)	22	10.9
偶発的過量投与	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.7	3	(1.5)	3	1.5
挫傷	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
手骨折	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
頭部損傷	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
下肢骨折	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
関節脱臼	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
眼挫傷	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
偶発的過少量投与	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
処置による疼痛	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
足骨折	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
転倒	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
投薬過誤	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
脳振盪	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
皮膚擦過傷	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
皮膚裂傷	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
鼻部損傷	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
有毒性刺傷	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(7.4)	8	11.6	13	(9.8)	20	15.0	18	(9.0)	28	13.8
咳嗽	2	(2.9)	2	2.9	6	(4.5)	7	5.2	8	(4.0)	9	4.4
喘息	1	(1.5)	2	2.9	2	(1.5)	3	2.2	3	(1.5)	5	2.5
口腔咽頭痛	1	(1.5)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	4	2.0
呼吸障害	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
上気道の炎症	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
アレルギー性鼻炎	0				1	(0.8)	2	1.5	1	(0.5)	2	1.0
アデノイド肥大	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
肺臓炎	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
鼻閉	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
鼻漏	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
代謝および栄養障害	5 (7.4)		5	7.2	7 (5.3)		8	6.0	12 (6.0)		13	6.4
高コレステロール血症	1 (1.5)		1	1.4	2 (1.5)		2	1.5	3 (1.5)		3	1.5
高血糖	2 (2.9)		2	2.9	1 (0.8)		1	0.7	3 (1.5)		3	1.5
ヨウ素欠乏	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
亜鉛欠乏	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
空腹時血中ブドウ糖不良	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
高脂血症	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
脂質異常症	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
脱水	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
鉄欠乏	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
臨床検査	3 (4.4)		4	5.8	7 (5.3)		8	6.0	10 (5.0)		12	5.9
低比重リポ蛋白増加	0				2 (1.5)		2	1.5	2 (1.0)		2	1.0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
グリコヘモグロビン増加	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
コルチゾール減少	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
サイロキシン減少	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
トリヨードチロニン増加	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
関節吸引	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
血中コレステロール異常	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
血中ブドウ糖増加	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
内分泌障害	2 (2.9)		2	2.9	8 (6.1)		8	6.0	10 (5.0)		10	4.9
甲状腺機能低下症	1 (1.5)		1	1.4	4 (3.0)		4	3.0	5 (2.5)		5	2.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
続発性甲状腺機能低下症	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
急性副腎皮質機能不全	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
続発性副腎皮質機能不全	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
精神障害	3	(4.4)	3	4.3	5	(3.8)	5	3.7	8	(4.0)	8	3.9
チック	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
悪夢	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
遺尿	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
睡眠障害	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
全般性不安障害	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
注意欠如・多動性障害	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
不安	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	3	(4.4)	3	4.3	4	(3.0)	4	3.0	7	(3.5)	7	3.5
リンパ節症	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
鉄欠乏性貧血	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
好酸球増加症	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
低色素性貧血	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
貧血	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
眼障害	2	(2.9)	3	4.3	4	(3.0)	6	4.5	6	(3.0)	9	4.4
眼刺激	0				1	(0.8)	2	1.5	1	(0.5)	2	1.0
遠視	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
眼そう痒症	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
眼痛	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
眼瞼嚢胞	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
眼窩周囲浮腫	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
斜視	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
霧視	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.5	4	(2.0)	4	2.0
皮膚乳頭腫	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
リンパ管腫	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
脂肪腫	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
免疫系障害	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	3	1.5
季節性アレルギー	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
食物アレルギー	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
耳および迷路障害	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	2	1.5	2	(1.0)	3	1.5
耳垢栓塞	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
耳痛	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
耳鳴	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
生殖系および乳房障害	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
亀頭包皮炎	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
血管障害	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
ほてり	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
先天性、家族性および遺伝性障害	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
停留精巣	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

2: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred te m on re ment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of subjects	68			132			200		
Total patient years at risk	69.1			133.4			202.5		
Events	2	(2.9)	3 4.3	6	(4.5)	8 6.0	8	(4.0)	11 5.4
感染症および寄生虫症	2	(2.9)	2 2.9	1	(0.8)	1 0.7	3	(1.5)	3 1.5
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(1.5)	1 1.4	0			1	(0.5)	1 0.5
胃腸炎	1	(1.5)	1 1.4	0			1	(0.5)	1 0.5
中耳炎	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
胃腸障害	0			2	(1.5)	2 1.5	2	(1.0)	2 1.0
嘔吐	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
臍ヘルニア	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			2	(1.5)	2 1.5	2	(1.0)	2 1.0
アデノイド肥大	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
喘息	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
神経系障害	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
頭痛	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
停留精巣	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
代謝および栄養障害	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5
脱水	0			1	(0.8)	1 0.7	1	(0.5)	1 0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
内分泌障害	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
急性副腎皮質機能不全	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

3: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term on re men - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	68				132				200			
Total patient years at risk	69.1				133.4				202.5			
Events	1	(1.5)	1	1.4	4	(3.0)	7	5.2	5	(2.5)	8	3.9
神経系障害	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	3	1.5
頭痛	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	3	1.5
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(0.8)	2	1.5	1	(0.5)	2	1.0
疲労	0				1	(0.8)	2	1.5	1	(0.5)	2	1.0
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.8)	2	1.5	1	(0.5)	2	1.0
四肢痛	0				1	(0.8)	2	1.5	1	(0.5)	2	1.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
喘息	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

4: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred t m on rea ment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	68				132				200			
Total patient years at risk	69.1				133.4				202.5			
Events	12	(17.6)	27	39.1	27	(20.5)	50	37.5	39	(19.5)	77	38.0
感染症および寄生虫症	8	(11.8)	11	15.9	12	(9.1)	14	10.5	20	(10.0)	25	12.3
インフルエンザ	1	(1.5)	1	1.4	3	(2.3)	3	2.2	4	(2.0)	4	2.0
気管支炎	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.7	3	(1.5)	3	1.5
気道感染	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
上咽頭炎	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
ＣＯＶＩＤ－１９	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
ウイルス性消化管感染	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
ヘルパンギーナ	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
レンサ球菌感染	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
レンサ球菌性咽頭炎	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
胃腸炎	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
眼感染	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
急性中耳炎	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
歯膿瘍	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
爪囲炎	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
伝染性軟属腫	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
尿路感染	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
肺炎	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
扁桃炎	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.5)	1	1.4	6	(4.5)	7	5.2	7	(3.5)	8	3.9
咳嗽	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
口腔咽頭痛	0				2 (1.5)		2	1.5	2 (1.0)		2	1.0
喘息	0				2 (1.5)		2	1.5	2 (1.0)		2	1.0
アデノイド肥大	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
肺臓炎	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
胃腸障害	2 (2.9)		3	4.3	4 (3.0)		6	4.5	6 (3.0)		9	4.4
下痢	0				3 (2.3)		3	2.2	3 (1.5)		3	1.5
嘔吐	1 (1.5)		1	1.4	1 (0.8)		2	1.5	2 (1.0)		3	1.5
上腹部痛	1 (1.5)		1	1.4	1 (0.8)		1	0.7	2 (1.0)		2	1.0
胃炎	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	0				4 (3.0)		6	4.5	4 (2.0)		6	3.0
発熱	0				4 (3.0)		6	4.5	4 (2.0)		6	3.0
神経系障害	2 (2.9)		2	2.9	2 (1.5)		2	1.5	4 (2.0)		4	2.0
頭痛	2 (2.9)		2	2.9	1 (0.8)		1	0.7	3 (1.5)		3	1.5
認知障害	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)		2	2.9	2 (1.5)		2	1.5	3 (1.5)		4	2.0
発疹	1 (1.5)		2	2.9	0				1 (0.5)		2	1.0
アトピー性皮膚炎	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
蕁麻疹	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)		1	1.4	2 (1.5)		2	1.5	3 (1.5)		3	1.5
下肢骨折	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
手骨折	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
頭部損傷	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
代謝および栄養障害	1 (1.5)		1	1.4	2 (1.5)		2	1.5	3 (1.5)		3	1.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
亜鉛欠乏	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
高コレステロール血症	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
脱水	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
内分泌障害	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	3	1.5
急性副腎皮質機能不全	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
続発性甲状腺機能低下症	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
四肢痛	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
反応性関節炎	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
精神障害	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
悪夢	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
睡眠障害	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
臨床検査	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
低比重リポ蛋白増加	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
眼障害	1	(1.5)	2	2.9	0				1	(0.5)	2	1.0
眼痛	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
霧視	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
低色素性貧血	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
生殖系および乳房障害	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
亀頭包皮炎	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
先天性、家族性および遺伝性障害	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
停留精巣	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
免疫系障害	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
季節性アレルギー	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

5: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term on eatm n safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	68				132				200			
Total patient years at risk	69.1				133.4				202.5			
Events	35	(51.5)	119	172.2	87	(65.9)	253	189.6	122	(61.0)	372	183.7
感染症および寄生虫症	21	(30.9)	37	53.6	44	(33.3)	74	55.5	65	(32.5)	111	54.8
上咽頭炎	6	(8.8)	12	17.4	14	(10.6)	21	15.7	20	(10.0)	33	16.3
鼻炎	3	(4.4)	4	5.8	5	(3.8)	6	4.5	8	(4.0)	10	4.9
気管支炎	3	(4.4)	3	4.3	4	(3.0)	5	3.7	7	(3.5)	8	3.9
ＣＯＶＩＤ－１９	3	(4.4)	3	4.3	2	(1.5)	2	1.5	5	(2.5)	5	2.5
気道感染	1	(1.5)	1	1.4	3	(2.3)	5	3.7	4	(2.0)	6	3.0
上気道感染	1	(1.5)	1	1.4	3	(2.3)	5	3.7	4	(2.0)	6	3.0
中耳炎	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.5	4	(2.0)	4	2.0
伝染性軟属腫	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.5	4	(2.0)	4	2.0
ウイルス感染	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	4	3.0	3	(1.5)	5	2.5
耳感染	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	3	1.5
ウイルス性胃腸炎	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
歯膿瘍	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
手足口病	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
麦粒腫	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
レンサ球菌性咽頭炎	1	(1.5)	2	2.9	0				1	(0.5)	2	1.0
インフルエンザ	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
ウイルス性気道感染	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
ウイルス性上気道感染	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
ヘルペス性皮膚炎	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
レンサ球菌性扁桃炎	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
咽頭炎	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
感染	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
感染性腸炎	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
寄生虫感染	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
気管炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
急性中耳炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
急性副鼻腔炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
真菌感染	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
潜伏結核	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
膿痂疹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
副鼻腔炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
扁桃炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (16.2)	20	28.9	21 (15.9)	28	21.0	32 (16.0)	48	23.7
発熱	7 (10.3)	12	17.4	7 (5.3)	8	6.0	14 (7.0)	20	9.9
注射部位内出血	2 (2.9)	2	2.9	2 (1.5)	2	1.5	4 (2.0)	4	2.0
顔面腫脹	0			3 (2.3)	3	2.2	3 (1.5)	3	1.5
注射部位疼痛	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.5	3 (1.5)	3	1.5
注射部位血腫	0			2 (1.5)	4	3.0	2 (1.0)	4	2.0
疲労	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
ＰＦＡＰＡ症候群	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
顔面浮腫	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
胸部不快感	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
局所反応	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
高体温症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
腫脹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
注射部位過敏反応	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
注射部位腫脹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
末梢腫脹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
末梢性浮腫	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
無力症	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
疼痛	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
神経系障害	5 (7.4)	10	14.5	18 (13.6)	22	16.5	23 (11.5)	32	15.8
頭痛	3 (4.4)	8	11.6	15 (11.4)	19	14.2	18 (9.0)	27	13.3
浮動性めまい	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.7	2 (1.0)	2	1.0
傾眠	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
失神寸前の状態	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
微細運動機能障害	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	4 (5.9)	4	5.8	15 (11.4)	20	15.0	19 (9.5)	24	11.8
蕁麻疹	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	4	3.0	3 (1.5)	6	3.0
そう痒症	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
紅斑	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
皮膚炎	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.7	2 (1.0)	2	1.0
アトピー性皮膚炎	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
乾癬	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
汗疹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
後天性リポジストロフィー	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
多形皮膚萎縮症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
脱毛症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
発疹	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
皮膚乾燥	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
皮膚亀裂	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
皮膚病変	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
毛孔性角化症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
胃腸障害	5 (7.4)	11	15.9	13 (9.8)	23	17.2	18 (9.0)	34	16.8

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
嘔吐	3 (4.4)	5	7.2	6 (4.5)	8	6.0	9 (4.5)	13	6.4
便秘	1 (1.5)	1	1.4	4 (3.0)	5	3.7	5 (2.5)	6	3.0
悪心	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.5	3 (1.5)	3	1.5
下痢	2 (2.9)	3	4.3	0			2 (1.0)	3	1.5
上腹部痛	0			2 (1.5)	3	2.2	2 (1.0)	3	1.5
腹痛	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
胃食道逆流性疾患	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
血便排泄	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
歯痛	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
臍ヘルニア	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.9)	7	10.1	14 (10.6)	21	15.7	18 (9.0)	28	13.8
四肢痛	2 (2.9)	3	4.3	12 (9.1)	15	11.2	14 (7.0)	18	8.9
関節痛	2 (2.9)	2	2.9	2 (1.5)	3	2.2	4 (2.0)	5	2.5
筋肉痛	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
筋骨格硬直	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
頚部痛	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
成長痛	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.4)	4	5.8	14 (10.6)	15	11.2	17 (8.5)	19	9.4
偶発的過量投与	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	1	0.7	3 (1.5)	3	1.5
挫傷	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.7	2 (1.0)	2	1.0
関節脱臼	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
眼挫傷	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
偶発的過少量投与	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
手骨折	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
処置による疼痛	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
足骨折	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
転倒	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin			somapacitan			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
投薬過誤	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
頭部損傷	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
脳振盪	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
皮膚擦過傷	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
皮膚裂傷	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
鼻部損傷	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
有毒性刺傷	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.9)	7	10.1	10 (7.6)	12	9.0	14 (7.0)	19	9.4
咳嗽	2 (2.9)	2	2.9	5 (3.8)	5	3.7	7 (3.5)	7	3.5
呼吸障害	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.7	2 (1.0)	2	1.0
上気道の炎症	0			2 (1.5)	2	1.5	2 (1.0)	2	1.0
アレルギー性鼻炎	0			1 (0.8)	2	1.5	1 (0.5)	2	1.0
口腔咽頭痛	1 (1.5)	2	2.9	0			1 (0.5)	2	1.0
喘息	1 (1.5)	2	2.9	0			1 (0.5)	2	1.0
鼻閉	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
鼻漏	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
代謝および栄養障害	4 (5.9)	4	5.8	5 (3.8)	6	4.5	9 (4.5)	10	4.9
高血糖	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	1	0.7	3 (1.5)	3	1.5
高コレステロール血症	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.7	2 (1.0)	2	1.0
ヨウ素欠乏	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
空腹時血中ブドウ糖不良	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
高脂血症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
脂質異常症	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5
鉄欠乏	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (0.5)	1	0.5
臨床検査	3 (4.4)	4	5.8	5 (3.8)	6	4.5	8 (4.0)	10	4.9
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0			1 (0.8)	1	0.7	1 (0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
グリコヘモグロビン増加	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
コルチゾール減少	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
サイロキシン減少	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
トリヨードチロニン増加	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
関節吸引	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
血中コレステロール異常	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
低比重リポ蛋白増加	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
内分泌障害	1	(1.5)	1	1.4	6	(4.5)	6	4.5	7	(3.5)	7	3.5
甲状腺機能低下症	1	(1.5)	1	1.4	4	(3.0)	4	3.0	5	(2.5)	5	2.5
続発性甲状腺機能低下症	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
続発性副腎皮質機能不全	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	2	(2.9)	2	2.9	4	(3.0)	4	3.0	6	(3.0)	6	3.0
リンパ節症	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
鉄欠乏性貧血	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
好酸球増加症	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
貧血	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
精神障害	3	(4.4)	3	4.3	3	(2.3)	3	2.2	6	(3.0)	6	3.0
チック	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
遺尿	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
全般性不安障害	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
注意欠如・多動性障害	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
不安	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
眼障害	1	(1.5)	1	1.4	4	(3.0)	6	4.5	5	(2.5)	7	3.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼刺激	0				1 (0.8)		2	1.5	1 (0.5)		2	1.0
遠視	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
眼そう痒症	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
眼瞼嚢胞	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
眼窩周囲浮腫	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
斜視	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.9)		2	2.9	2 (1.5)		2	1.5	4 (2.0)		4	2.0
皮膚乳頭腫	1 (1.5)		1	1.4	1 (0.8)		1	0.7	2 (1.0)		2	1.0
リンパ管腫	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
脂肪腫	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
耳および迷路障害	1 (1.5)		1	1.4	1 (0.8)		2	1.5	2 (1.0)		3	1.5
耳垢栓塞	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
耳痛	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
耳鳴	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
免疫系障害	0				2 (1.5)		2	1.5	2 (1.0)		2	1.0
季節性アレルギー	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
食物アレルギー	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
血管障害	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
ほてり	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
生殖系および乳房障害	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
亀頭包皮炎	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

6: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapac n by system organ class and preferred term n reatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	68				132				200			
Total patient years at risk	69.1				133.4				202.5			
Events	11	(16.2)	26	37.6	27	(20.5)	61	45.7	38	(19.0)	87	43.0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(5.9)	4	5.8	11	(8.3)	17	12.7	15	(7.5)	21	10.4
注射部位内出血	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	3	1.5
注射部位疼痛	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.5	3	(1.5)	3	1.5
注射部位血腫	0				2	(1.5)	4	3.0	2	(1.0)	4	2.0
疲労	0				2	(1.5)	4	3.0	2	(1.0)	4	2.0
顔面腫脹	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
顔面浮腫	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
胸部不快感	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
局所反応	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
注射部位過敏反応	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
発熱	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
末梢性浮腫	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
神経系障害	6	(8.8)	10	14.5	6	(4.5)	8	6.0	12	(6.0)	18	8.9
頭痛	6	(8.8)	9	13.0	5	(3.8)	7	5.2	11	(5.5)	16	7.9
傾眠	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
浮動性めまい	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
胃腸障害	2	(2.9)	3	4.3	4	(3.0)	7	5.2	6	(3.0)	10	4.9
嘔吐	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	4	3.0	4	(2.0)	6	3.0
上腹部痛	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	2	1.5	2	(1.0)	3	1.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
悪心	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
代謝および栄養障害	2 (2.9)		2	2.9	4 (3.0)		4	3.0	6 (3.0)		6	3.0
高血糖	2 (2.9)		2	2.9	1 (0.8)		1	0.7	3 (1.5)		3	1.5
高コレステロール血症	0				2 (1.5)		2	1.5	2 (1.0)		2	1.0
空腹時血中ブドウ糖不良	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)		2	2.9	4 (3.0)		12	9.0	5 (2.5)		14	6.9
四肢痛	1 (1.5)		2	2.9	3 (2.3)		8	6.0	4 (2.0)		10	4.9
関節痛	0				2 (1.5)		3	2.2	2 (1.0)		3	1.5
成長痛	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
臨床検査	0				4 (3.0)		4	3.0	4 (2.0)		4	2.0
低比重リポ蛋白増加	0				2 (1.5)		2	1.5	2 (1.0)		2	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
血中ブドウ糖増加	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
精神障害	1 (1.5)		1	1.4	2 (1.5)		2	1.5	3 (1.5)		3	1.5
悪夢	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
注意欠如・多動性障害	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
不安	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)		1	1.4	2 (1.5)		2	1.5	3 (1.5)		3	1.5
アトピー性皮膚炎	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
皮膚亀裂	0				1 (0.8)		1	0.7	1 (0.5)		1	0.5
蕁麻疹	1 (1.5)		1	1.4	0				1 (0.5)		1	0.5
眼障害	1 (1.5)		2	2.9	1 (0.8)		1	0.7	2 (1.0)		3	1.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	Norditropin				somapacitan				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼痛	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
眼窩周囲浮腫	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
霧視	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(0.5)	1	0.5
血液およびリンパ系障害	0				2	(1.5)	2	1.5	2	(1.0)	2	1.0
リンパ節症	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
鉄欠乏性貧血	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
偶発的過量投与	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.7	2	(1.0)	2	1.0
内分泌障害	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5
甲状腺機能低下症	0				1	(0.8)	1	0.7	1	(0.5)	1	0.5

N: Number of subjects, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, %: Percentage
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
MedDRA version 24.1.

2.7.6.7 NN8640-4263（安全性延長期間、104 週）

2.7.6.7.1 臨床試験概要

治験の標題：
成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）の小児患者（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 Norditropin と比較する試験
www.clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Research Study in Children With a Low Level of Hormone to Grow. Treatment is Somapacitan Once a Week Compared to Norditropin® Once a Day (REAL4).
本臨床試験概要は、104 週までのデータを含む。

Trial ID：NN8640-4263

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：NCT03811535 **小児の使用**： 該当せず	UTN：U1111-1207-9691 IND number：116327 EudraCT number：2018-000231-27 Japanese registration number：JapicCTI-194773

開発のフェーズ：
第 3 相

最終製剤名：
ソマプシタン 5 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器、10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及び 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器

有効成分名：
ソマプシタン（NNC0195-0092）

治験依頼者名：
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設：
本試験は以下の国で実施された。

参加国	スクリーニング施設	無作為割り付け施設	参加国	スクリーニング施設	無作為割り付け施設
オーストリア	2	1	ラトビア	1	1
カナダ	1	1	ポーランド	1	1
デンマーク	1	0	ロシア	8	8
フランス	4	4	セルビア	5	3
ドイツ	3	2	スロベニア	1	1
ハンガリー	1	0	スペイン	2	2
インド	3	3	スイス	1	1
イスラエル	4	4	タイ	2	2
イタリア	3	2	ウクライナ	2	2
日本	17	14	英国	5	5
韓国	8	6	米国	23	22

公表文献（引用文献）：
Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, Polak M, Bang RB, Böttcher V, Stagi S, Horikawa R. Weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Children with GH Deficiency: The Randomized Phase 3 REAL4 Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Nov 25;107(12):3378-3388. PMID: 36062966. DOI: 10.1210/clinem/dgac513.

治験期間：
開始日：2019 年 5 月 20 日
終了日（primary completion date）：2021 年 11 月 10 日
終了日（trial completion/termination date）：該当せず

中間解析：本試験は下記の cut-off date 時点で進行中（延長期間）である。主要期間（52 週まで）及び延長期間の 104 週までが終了した。

Cut-off date に関する情報：

ここに提示する結果は、2022 年 12 月 22 日時点の臨床データベースにおいて利用可能であったすべてのデータを反映している。

開発の経緯及び治験の実施を正当と判断した理由：

本試験は、小児 GHD 患者を対象としたソマプシタンの臨床開発プログラムにおける有効性及び安全性を検証する主要な試験である。本試験は、二次性徴発来前の小児 GHD 患者における hGH 製剤（Norditropin）の 1 日 1 回皮下投与に対するソマプシタンの週 1 回皮下投与の有効性及び安全性を比較するために計画され、このことは本試験の主要期間（52 週間）で評価された。進行中の 3 年間の安全性延長期間では、ソマプシタンの安全性を検討する。本治験総括報告書には、104 週までのデータを含める。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者及び親権者又は法定代理人に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、文書による同意及び小児用アセントを取得した。被験者は、各国の法的要件に従い、治験依頼者が締結した保険契約の対象となっている。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法：

目的及びエンドポイント：

本試験の主要目的及び副次的目的を、それぞれの目的を評価するためのエンドポイントとともに表 1 に示す。52 週間の主要期間のエンドポイントに関する結果は、52 週の治験総括報告書及び臨床試験概要に提示する。

表 1 目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント（単位）	期間
主要目的 小児 GHD 患者を対象として長軸成長に対するソマプシタンの有効性を Norditropin と比較する。	**プライマリーエンドポイント** 成長速度（cm/年）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週）
	セカンダリーエンドポイント **補足的セカンダリーエンドポイント**	
	効果	
	骨年齢の変化量（歳）	スクリーニング（来院 1）から来院 7（52 週）
	身長標準偏差（SD）スコアの変化量（-10～+10）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週）
	成長速度 SD スコアの変化量（-10～+10）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週）
	薬力学的作用	
	インスリン様成長因子-I（IGF-I）SD スコアの変化量（-10～+10）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週） ベースライン（0 週）から来院 11（104 週） ベースライン（0 週）から来院 15（156 週） ベースライン（0 週）から来院 19（208 週）
	インスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3）SD スコアの変化量（-10～+10）	ベースライン（0 週）から来院 7（52 週） ベースライン（0 週）から来院 11（104 週） ベースライン（0 週）から来院 15（156 週） ベースライン（0 週）から来院 19（208 週）
副次的目的	**補足的セカンダリーエンドポイント** **安全性**	

小児 GHD 患者を対象としてソマプシタンの安全性を Norditropin と比較する。	空腹時血糖値の変化量（mmol/L）	スクリーニング（来院 1）から来院 7（52 週） スクリーニング（来院 1）から来院 11（104 週） スクリーニング（来院 1）から来院 15（156 週） スクリーニング（来院 1）から来院 19（208 週）
	Homeostatic model assessment の変化量（%）	スクリーニング（来院 1）から来院 7（52 週） スクリーニング（来院 1）から来院 11（104 週） スクリーニング（来院 1）から来院 15（156 週） スクリーニング（来院 1）から来院 19（208 週）
	グリコヘモグロビン（HbA1c）の変化量（%）	スクリーニング（来院 1）から来院 7（52 週） スクリーニング（来院 1）から来院 11（104 週） スクリーニング（来院 1）から来院 15（156 週） スクリーニング（来院 1）から来院 19（208 週）
探索的目的	**探索的エンドポイント** **患者報告アウトカム質問票のスコア**	
	Treatment Burden Measure-Child GHD-Observer（TB-CGHD-O）（0～100）	来院 5（26 週） 来院 7（52 週）
	Treatment Burden Measure-Child GHD-Parent（TB-CGHD-P）（0～100）	来院 5（26 週） 来院 7（52 週）
	Growth Hormone Device Assessment Tool（G-DAT）（回答数）	来院 5（26 週）
	Treatment Related Impact measure-Child-Growth Hormone Deficiency-Observer（TRIM-CGHD-O）の変化量（総スコア、及び項目スコア）（0～100）	ベースライン（0 週）から来院 5（26 週） ベースライン（0 週）から来院 7（52 週）
	Norditropinからソマプシタンに切り替えた被験者	
	Growth Hormone Patient Preference Questionnaire（PPQ）（各回答のカテゴリーを選択した被験者数）	56 週

52 週間の主要期間に関連する統計手法（estimand、解析対象集団及び被験者数の算出を含む）は、52 週の臨床試験概要に提示する。
安全性延長期間におけるエンドポイント及びその他の評価項目は記述統計量を用いて解析した。

統計手法：
解析対象集団及び観察期間
ICH-E9 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る。

- 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る。

さらに、52 週間の主要期間のデータの解析に用いるために定義された per protocol 解析対象集団は、104 週までの延長期間のデータの解析には用いなかった。

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

安全性評価では on-treatment 観察期間を用いてデータを提示した。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。

治験方法：

本試験は、hGH 製剤による治療歴がない二次性徴発来前の小児 GHD 患者を対象として、ソマプシタンの週 1 回投与の効果及び安全性を 1 日 1 回投与の hGH 製剤（Norditropin）と比較検討する、無作為割り付け、非盲検 2 群（ソマプシタン及び Norditropin）並行群間比較試験であった。

本試験は、52 週間の主要期間、それに続く 3 年間の 1 群延長期間においてソマプシタンの週 1 回投与の安全性を評価する。安全性延長期間（208 週間）の終了後、小児 GHD 患者に対するソマプシタンの処方が可能ではない国の被験者は、当該被験者の国でソマプシタンの処方が可能になるか、少なくとも 2025 年 9 月までのいずれかまで本試験を継続し、ソマプシタンによる治療を受ける機会が提供される。安全性延長期間終了時までの被験者の総試験期間は 4 年間となる予定である。ソマプシタンの処方が可能になるまで本試験の延長期間において治療を継続する被験者では、総試験期間は 4 年間以上となる予定である。52 週間の主要期間が終了している。

主要期間の 52 週間にソマプシタンの週 1 回投与（3 例中 2 例）又は Norditropin の 1 日 1 回投与（3 例中 1 例）のいずれかの投与を行う群に、無作為割り付け比率 2：1 で被験者を割り付けた。最初に Norditropin に無作為割り付けされた被験者は、安全性延長期間においてソマプシタンの 0.16 mg/kg/週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）、年齢群（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、これらの因子が両投与群で均等に分布するようにした。

計画及び解析された被験者数：

小児 GHD 患者 192 例を組み入れるよう計画し、200 例が 0.16 mg/kg/週のソマプシタン投与（132 例）又は 0.034 mg/kg/日の Norditropin 投与（68 例）のいずれかに無作為割り付けされた。被験者の内訳を表 2 に示す。主要期間においてソマプシタン群であった 1 例が 52 週間の主要期間で投与を中止し、52 週後に試験を中止した。ソマプシタン/ソマプシタン群の 4 例及び Norditropin/ソマプシタン群の 1 例が、安全性延長期間（52～104 週の間）において治験薬投与を中止し、試験を中止した。

表 2 被験者の内訳（投与群別）（すべての被験者）

	Norditropin/ somapacitan N (%)	somapacitan/ somapacitan N (%)	Total N (%)
Screened			348
Randomised	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Randomised in violation of incl/excl criteria	4 (5.9)	10 (7.6)	14 (7.0)
Exposed in main trial period*	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Discontinued trial product in main*	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- Protocol deviation	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Withdrawn from trial in main	0	0	0
Completed main trial period	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Completed main treatment period*	68 (100.0)	131 (99.2)	199 (99.5)
Withdrawn from trial at visit 7	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- Withdrawal by parent/guardian	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Exposed in the safety extension period*	68 (100.0)	131 (99.2)	199 (99.5)
Discontinued trial product in safety extension period*	1 (1.5)	4 (3.0)	5 (2.5)
- At the discretion of the investigator	1 (1.5)	0	1 (0.5)
- Lost to follow-up	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- Other	0	3 (2.3)	3 (1.5)
Withdrawn from trial in safety extension period	1 (1.5)	4 (3.0)	5 (2.5)
- Lost to follow-up	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- Other	0	2 (1.5)	2 (1.0)
- Physician decision	1 (1.5)	0	1 (0.5)
- Withdrawal by parent/guardian	0	1 (0.8)	1 (0.5)
Full analysis set	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)
Safety analysis set*	68 (100.0)	132 (100.0)	200 (100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage
Main treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52) without premature discontinuation of randomised treatment.
Main trial period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52).
Safety extension period: The period after visit 7 (Week 52) to and including visit 19 (Week 208).
*: Includes subjects 'as treated'.

診断及び主要な組入れ基準：

主な選択基準

- 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
  - 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（乳腺発育なし、乳頭のみ突出）
- GHDと確定診断されている
  - 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。
  – スクリーニングの前に 1 種類の GH 分泌刺激試験のみが実施されている場合には、種類の異なる GH 分泌刺激試験を実施し、GHD を確認しなければならない。
  – 2 つ以上の下垂体ホルモン欠乏症（GHD 以外）を有する小児については、1 種類の GH 分泌刺激試験でよい。
- 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）の基準による〕
- 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

主な除外基準

- 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又は疑われる被験者
- 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

治験薬の投与中止基準

1. 妊娠した場合
2. 妊娠を希望した場合
3. 父親になることを希望した場合
4. 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
5. 腫瘍が認められる場合
6. 成人身長付近（NAH）に到達した場合〔9ヵ月間以上の期間で計算した成長速度が2 cm/年を下回り、骨年齢が16歳（男児）/14歳（女児）以上に到達した場合をNAHと定義する〕。なお、骨年齢のデータが利用可能でない場合、9ヵ月間以上の期間で計算した成長速度が2 cm/年を下回り、暦年齢が17歳（男児）/15歳（女児）以上に到達した場合をNAHと定義する。

被験者は、治験責任医師の判断により、いつでも試験を中止することが可能であった。被験者本人又は被験者の親権者／法定代理人の希望により、いつでも同意を撤回することが可能であった。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬：ソマプシタン 5 mg/1.5mL PDS290-10 ペン型注入器、ソマプシタン 10 mg/1.5 mL PDS290-10 ペン型注入器及びソマプシタン 15 mg/1.5 mL PDS290-15 ペン型注入器、週 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズの PDS290 ペン型注入器

用量：0.16 mg/kg/週のソマプシタンの週 1 回投与

投与方法：大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射する。

ロット番号：[redacted]

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

実対照薬：Norditropin FlexPro（ソマトロピン）、10 mg/1.5 mL、1 日 1 回皮下投与

医療機器：ノボ ノルディスク社が開発したプレフィルドペン型注入器である FlexPro シリーズ

用量：0.034 mg/kg/日の Norditropin の 1 日 1 回投与

投与方法：大腿部、臀部、外側上腕又は腹部のいずれかに皮下注射する。

ロット番号：[redacted]

投与期間：
本試験は、52 週間の主要期間、それに続く 3 年間の延長期間からなる。安全性延長期間の終了後（208 週間）、小児 GHD 患者に対するソマプシタンの処方が可能ではない国の被験者は、当該被験者の国でソマプシタンの処方が可能になるか、少なくとも 2025 年 9 月までのいずれかまで本試験を継続し、ソマプシタンによる治療を受ける機会が提供される。安全性延長期間終了時までの被験者の総試験期間は 4 年間となる予定である。ソマプシタンの処方が可能になるまで本試験の延長期間において治療を継続する被験者では、総試験期間は 4 年間以上となる予定である。52 週間の主要期間が終了している。

試験結果の要約及び結論

被験者背景及びその他のベースライン特性：
被験者背景を表 3 に示す。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 Norditropin 群で概ね同様であった。
ベースラインにおける成長速度、成長速度 SD スコア、身長、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの平均（観測値）及び SD を表 4 に要約する。これらのパラメータのベースラインにおける平均は、ソマプシタン/ソマプシタン群と比較して Norditropin/ソマプシタン群でやや小さかった。

表 3 被験者背景の要約

	Norditropin/ somapacitan N (%)	somapacitan/ 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 4 ベースラインの成長速度、成長速度 SD スコア、身長、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコア

	Norditropin/somapacitan	**Somapacitan/somapacitan**
Number of subjects	68	132
Mean (SD)		
HV (cm/year)	4.1 (1.4)	4.3 (1.4)
HVSDS	-2.52 (1.55)	-2.35 (1.51)
Height (cm)	100.2 (15.0)	102.3 (12.5)
HSDS	-3.47 (1.52)	-2.99 (1.02)
IGF-I SDS	-2.33 (1.03)	-2.03 (0.97)

有効性の結果：

成長速度、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢

- 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Norditropinからソマプシタン投与に切り替えた被験者（Norditropin/ソマプシタン群）のいずれにおいても、52週間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。
- 成長速度、成長速度SDスコア、身長SDスコア及び骨年齢は、52週及び104週いずれにおいても、ソマプシタン/ソマプシタン群及びNorditropin/ソマプシタン群で同様であった。

表 5 104 週までの成長速度、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢の平均（観測値）

	Norditropin/ somapacitan	**Somapacitan/ somapacitan**
HV (cm/year), baseline	4.1 (n=68)	4.3 (n=132)
HV (cm/year), week 52	11.8 (n=68)	11.2 (n=132)
HV (cm/year), week 104	8.7 (n=67)	8.4 (n=127)
HVSDS, baseline	-2.52 (n=68)	-2.35 (n=132)
HVSDS, week 52	6.45 (n=68)	5.61 (n=132)
HVSDS, week 104	3.13 (n=67)	2.86 (n=127)
HSDS, baseline	-3.47 (n=68)	-2.99 (n=132)
HSDS, week 52	-2.09 (n=68)	-1.78 (n=132)
HSDS, week 104	-1.47 (n=67)	-1.23 (n=127)
Bone age (years), baseline	4.24 (n=68)	4.15 (n=132)
Bone age (years), week 52	5.52 (n=68)	5.30 (n=131)
Bone age (years), week 104	6.73 (n=66)	6.65 (n=126)

Notes: HV calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. HV calculation after week 52 is using height at week 52 as baseline.
n: number of subjects with observation

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア

- IGF-I SDスコアの平均は、52週のソマプシタン群及びNorditropin群、ならびに104週のソマプシタン/ソマプシタン群及びNorditropin/ソマプシタン群のいずれにおいても基準範囲内（-2～+2）であり、各群間で同様であった（表 6）。
- IGFBP-3 SDスコアでも同様の結果が得られた。

表 6 IGF-I SD スコア及びベースラインから 104 週までの変化量の平均（観測値）

	Norditropin®/ somapacitan	**Somapacitan/ somapacitan**
Observed mean		
IGF-I SDS, baseline	-2.33 (n=68)	-2.03 (n=132)
IGF-I SDS, week 52	0.10 (n=67)	0.28 (n=132)
IGF-I SDS, week 104	-0.25 (n=66)	-0.27 (n=127)
Observed mean change from baseline		
Change in IGF-I SDS, week 52	2.41 (n=67)	2.32 (n=132)
Change in IGF-I SDS, week 104	2.05 (n=66)	1.78 (n=127)

Notes: Week 52 visit was scheduled 4-6 days after last dosing. Week 104 visit was scheduled 7 days after last dosing.
n: number of subjects with observation

患者報告アウトカム調査票（探索的エンドポイント）

- 56 週の Growth Hormone Patient Preference Questionnaire では、回答者の大部分（50 回答者中 45 回答者）が、1 日 1 回の Norditropin による治療よりも週 1 回のソマプシタンによる治療を「強く」又は「とても強く」好むことが示された。
- 主に記載された回答理由は、「注射回数が減る」、「注射忘れの心配がより少ない」及び「小児の注射に対する心配や不満が少ない」であった。

- Norditropin よりもソマプシタンでアドヒアランスが向上する可能性があると回答した回答者が明らかに多かった。

安全性の結果：

- 結果及び結論は、治験薬の投与を受けたすべての被験者を含むSASに基づくものである〔200例（100%）〕。104週までの結果を示す。
- ソマプシタンの安全性プロファイルは安全性プロファイルがよく知られている1日1回投与のhGH製剤（Norditropin等）と同様であった。問題となる新たな安全性上の所見又は局所忍容性の問題は認められなかった。
- 有害事象の発現状況から、ソマプシタンの安全性プロファイルは概ね良好であった。
  - 大部分の有害事象（104 週までのソマプシタン/ソマプシタン群で 98.5%）は、軽度又は中等度に分類された。
  - ソマプシタン/ソマプシタン群では、104 週までに 9 例 12 件の重篤な有害事象が報告された。Norditropin 群では、52 週までに 2 例 3 件の重篤な有害事象が報告された。Norditropin/ソマプシタン群では、52～104 週で重篤な有害事象の報告はなかった。すべての有害事象の転帰は回復であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（すなわち、予測できない重篤な副作用の報告はなかった）。
  - 有害事象により治験薬投与の中止に至った被験者はいなかった。
- 52週間の主要期間において、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン群（245.0件／100人・年）とNorditropin群（217.1件／100人・年）で概ね同様であった。2年目（52～104週）では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン/ソマプシタン群（166.6件／100人・年）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（125.3件／100人・年）のいずれにおいても1年目と比較して少なかった。
- 最も高頻度で報告された有害事象〔ソマプシタン/ソマプシタン群（0～104週）で5%以上〕は、「上咽頭炎」、「頭痛」、「四肢痛」及び「発熱」（有害事象を発現した被験者の割合順）を含む、治療又は基礎疾患に関わらず、小児でよくみられる事象であった。
- ソマプシタン/ソマプシタン群（0～104週）で最も高頻度で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（2%以上）は、「頭痛」、「四肢痛」、「嘔吐」及び「注射部位内出血」であった。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたその他のすべての有害事象は、1～2例の被験者で報告され、異なる器官別大分類及び基本語にわたって報告された。Norditropin群（0～52週）で最も高頻度で報告された治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（2%以上）は、「頭痛」、「嘔吐」及び「高血糖」であった。
- 本試験では、104週までに死亡の報告はなかった。
- ソマプシタンの臨床経験、規制当局からの助言及び要求事項に基づき、ソマプシタンの安全性評価において特に関連のある事象として、特に注目すべき安全性領域を定義した。概して、選択した安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は少なかった。全体的に、特に注目すべき安全性領域で報告された有害事象は、安全性プロファイルがソマプシタンとNorditropinで同様であることを支持するものであった。
- いずれの群においても、ベースラインから104週までの身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。104週までに、空腹時血糖値及びHbA1cの平均の推移について、投与群間で明らかな違いはなかった。104週間を通じて、IGF-I SDスコアの平均は基準範囲内（-2～+2）であり、IGF-I SDスコア+2超と関連する有害事象はみられなかった。
- 0～104週で、ソマプシタン/ソマプシタン群の25例（18.9%）で、抗体が認められた（ベースラインで抗体陽性であったが、hGH製剤による治療歴がなかったため偽陽性である可能性が高い4例が含まれている）。これらの被験者のうち4例（3.0%）で、少なくとも2回連続して抗体が陽性となった。抗体陽性となった被験者で中和作用を有する抗体は認められなかった。Norditropin/ソマプシタン群では、0～52週において、7例（10.3%）で、Norditropinに対する抗体が陽性となった。これらの被験者のうち1例（1.5%）で、少なくとも2回連続して抗体が陽性となった。52～104週で、Norditropin/ソマプシタン群の5例（7.4%）で、抗ソマプシタン抗体が認められた。これらの被験者のうち3例（4.4%）で、ソマプシタン投与中に少なくとも2回連続して抗体が陽性となった。なお、Norditropin/ソマプシタン群の52～104週のデータは、抗Norditropin抗体がソマプシタンに結合する可能性による交絡がみられる可能性があるため注意が必要である。抗体陽性となった被験者で中和作用を有する抗体は認められなかった。

結論：

104 週までの結果

• 2年目の成長速度は、104週間を通じてソマプシタンを投与した被験者と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。 • 成長速度SDスコア、身長SDスコア及び骨年齢の104週までの変化量は、104週間を通じてソマプシタンを投与した被験者と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。 • いずれの群においても、IGF-I SDスコアの平均は基準範囲内（-2～+2）であった。 • 有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの群においても、1年目と比較して2年目で少なくなった。 • ソマプシタンの安全性プロファイルは安全性プロファイルがよく知られている1日1回投与のhGH製剤と同様であった。臨床的に問題となる新たな安全性上の所見は認められなかった。 • 局所忍容性の問題は認められなかった。
本報告書の発行日及び版数： 2023 年 2 月 9 日、第 1 版
本試験は、ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月）及び ICH-GCP（2016 年 11 月）及び FDA 21 CFR 312.120 を遵守して実施された。

2.7.6.7.2　　有害事象に関する表

4263 試験（安全性延長期間、104 週）の有害事象に関する表を次ページより示す。

1: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/ somapacitan week 52-104				Norditropin/ somapacitan week 52-104				somapacitan/ somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				68				131				68				132			
Total patient years at risk	133.4				69.1				126.1				67.1				259.5			
Events	96	(72.7)	327	245.0	41	(60.3)	150	217.1	82	(62.6)	210	166.6	39	(57.4)	84	125.3	114	(86.4)	537	206.9
感染症および寄生虫症	50	(37.9)	89	66.7	27	(39.7)	49	70.9	45	(34.4)	80	63.5	23	(33.8)	36	53.7	70	(53.0)	169	65.1
上咽頭炎	15	(11.4)	22	16.5	7	(10.3)	13	18.8	11	(8.4)	16	12.7	5	(7.4)	5	7.5	21	(15.9)	38	14.6
ＣＯＶＩＤ－１９	3	(2.3)	3	2.2	3	(4.4)	3	4.3	6	(4.6)	6	4.8	5	(7.4)	5	7.5	9	(6.8)	9	3.5
気管支炎	4	(3.0)	6	4.5	5	(7.4)	5	7.2	5	(3.8)	7	5.6	2	(2.9)	2	3.0	8	(6.1)	13	5.0
鼻炎	5	(3.8)	6	4.5	3	(4.4)	4	5.8	3	(2.3)	3	2.4	0				8	(6.1)	9	3.5
インフルエンザ	3	(2.3)	3	2.2	2	(2.9)	2	2.9	5	(3.8)	5	4.0	0				8	(6.1)	8	3.1
気道感染	4	(3.0)	7	5.2	2	(2.9)	2	2.9	3	(2.3)	5	4.0	1	(1.5)	1	1.5	6	(4.5)	12	4.6
上気道感染	3	(2.3)	5	3.7	1	(1.5)	1	1.4	4	(3.1)	5	4.0	3	(4.4)	3	4.5	5	(3.8)	10	3.9
ウイルス感染	2	(1.5)	4	3.0	1	(1.5)	1	1.4	3	(2.3)	3	2.4	1	(1.5)	1	1.5	5	(3.8)	7	2.7
中耳炎	2	(1.5)	2	1.5	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	4	3.2	1	(1.5)	1	1.5	3	(2.3)	6	2.3
ウイルス性胃腸炎	2	(1.5)	2	1.5	0				2	(1.5)	3	2.4	0				3	(2.3)	5	1.9
耳感染	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.6	2	(2.9)	3	4.5	3	(2.3)	4	1.5
胃腸炎	0				1	(1.5)	1	1.4	3	(2.3)	3	2.4	2	(2.9)	2	3.0	3	(2.3)	3	1.2
急性中耳炎	2	(1.5)	2	1.5	0				1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	2	3.0	3	(2.3)	3	1.2
手足口病	2	(1.5)	2	1.5	0				1	(0.8)	1	0.8	0				3	(2.3)	3	1.2
伝染性軟属腫	2	(1.5)	2	1.5	3	(4.4)	3	4.3	1	(0.8)	1	0.8	0				3	(2.3)	3	1.2
扁桃炎	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.6	1	(1.5)	1	1.5	3	(2.3)	3	1.2
ウイルス性気道感染	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	3	4.5	2	(1.5)	2	0.8
咽頭炎	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8
水痘	0				0				2	(1.5)	2	1.6	0				2	(1.5)	2	0.8
麦粒腫	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8
膿痂疹	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	2	0.8
ＲＳウイルス感染	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
ウイルス性消化管感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
ヘルパンギーナ	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
レンサ球菌感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
レンサ球菌性扁桃炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
外耳炎	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/ somapacitan week 52-104				Norditropin/ somapacitan week 52-104				somapacitan/ somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
寄生虫感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
気管炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
急性副鼻腔炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
結膜炎	0				0				1	(0.8)	1	0.8	2	(2.9)	2	3.0	1	(0.8)	1	0.4
歯肉炎	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
歯膿瘍	1	(0.8)	1	0.7	2	(2.9)	2	2.9	0				1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
耳下腺炎	0				1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
真菌感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
潜伏結核	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
帯状疱疹	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
尿路感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
肺炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
副鼻腔炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
コロナウイルス感染	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
ヘルペス性皮膚炎	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
感染性腸炎	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
眼感染	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
気管気管支炎	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
喉頭炎	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
爪囲炎	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(17.4)	36	27.0	11	(16.2)	20	28.9	6	(4.6)	12	9.5	5	(7.4)	7	10.4	27	(20.5)	48	18.5
発熱	10	(7.6)	14	10.5	7	(10.3)	12	17.4	5	(3.8)	6	4.8	2	(2.9)	4	6.0	14	(10.6)	20	7.7
注射部位内出血	2	(1.5)	2	1.5	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	3	2.4	0				3	(2.3)	5	1.9
顔面腫脹	3	(2.3)	3	2.2	0				0				0				3	(2.3)	3	1.2
注射部位血腫	2	(1.5)	4	3.0	0				0				0				2	(1.5)	4	1.5
疲労	2	(1.5)	4	3.0	0				0				0				2	(1.5)	4	1.5
注射部位疼痛	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	1	1.4	0				0				2	(1.5)	2	0.8
顔面浮腫	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
胸部不快感	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
局所反応	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
高体温症	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
腫脹	1	(0.8)	1	0.7	0				0				1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
注射部位腫脹	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
注射部位腫瘤	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
注射部位出血	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
注射部位反応	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
末梢腫脹	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
ＰＦＡＰＡ症候群	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
注射部位過敏反応	0			1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	0		
注射部位斑	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
末梢性浮腫	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
無力症	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
疼痛	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
胃腸障害	14 (10.6)	29	21.7	7 (10.3)	14	20.3	17 (13.0)	24	19.0	6 (8.8)	7	10.4	24 (18.2)	53	20.4
嘔吐	6 (4.5)	10	7.5	4 (5.9)	6	8.7	5 (3.8)	8	6.3	1 (1.5)	2	3.0	8 (6.1)	18	6.9
下痢	3 (2.3)	3	2.2	2 (2.9)	3	4.3	4 (3.1)	4	3.2	2 (2.9)	2	3.0	6 (4.5)	7	2.7
便秘	4 (3.0)	5	3.7	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	0			6 (4.5)	7	2.7
腹痛	2 (1.5)	2	1.5	0			2 (1.5)	2	1.6	0			4 (3.0)	4	1.5
上腹部痛	2 (1.5)	4	3.0	1 (1.5)	1	1.4	0			0			2 (1.5)	4	1.5
悪心	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	2 (1.5)	2	0.8
歯痛	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
消化不良	0			0			1 (0.8)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	2	0.8
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
口唇のひび割れ	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
口内炎	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
痔核	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
吐き戻し	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
臍ヘルニア	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
齲歯	0			0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
胃炎	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
血便排泄	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	15 (11.4)	26	19.5	4 (5.9)	8	11.6	12 (9.2)	18	14.3	3 (4.4)	4	6.0	24 (18.2)	44	17.0
四肢痛	12 (9.1)	17	12.7	2 (2.9)	4	5.8	5 (3.8)	7	5.6	0			15 (11.4)	24	9.2
筋肉痛	2 (1.5)	2	1.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			3 (2.3)	3	1.2
関節痛	2 (1.5)	3	2.2	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	4	1.5
姿勢異常	0			0			2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	2	0.8
足変形	0			0			2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	2	0.8
背部痛	0			0			2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	2	0.8
滑液嚢腫	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
頚部痛	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
骨痛	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
成長痛	1 (0.8)	1	0.7	0			0			1 (1.5)	2	3.0	1 (0.8)	1	0.4
脊柱後弯症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
側弯症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
反応性関節炎	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
筋骨格硬直	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
骨端離開	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
神経系障害	20 (15.2)	27	20.2	7 (10.3)	13	18.8	5 (3.8)	9	7.1	4 (5.9)	5	7.5	24 (18.2)	36	13.9
頭痛	17 (12.9)	23	17.2	6 (8.8)	11	15.9	3 (2.3)	5	4.0	3 (4.4)	4	6.0	19 (14.4)	28	10.8
ミオクローヌス	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
傾眠	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
失神寸前の状態	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
第４脳神経麻痺	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
認知障害	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
脳症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
浮動性めまい	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
嗜眠	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
構音障害	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
微細運動機能障害	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	15 (11.4)	17	12.7	4 (5.9)	5	7.2	13 (9.9)	15	11.9	7 (10.3)	7	10.4	24 (18.2)	32	12.3
挫傷	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	3 (2.3)	3	1.2
手骨折	2 (1.5)	2	1.5	0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	3 (2.3)	3	1.2
皮膚裂傷	1 (0.8)	1	0.7	0			2 (1.5)	2	1.6	0			3 (2.3)	3	1.2
頭部損傷	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
脳振盪	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
皮膚擦過傷	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	2 (1.5)	2	0.8
下肢骨折	0			1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
関節脱臼	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼挫傷	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
偶発的過少量投与	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
偶発的過量投与	1 (0.8)	1	0.7	2 (2.9)	2	2.9	0			0			1 (0.8)	1	0.4
骨格損傷	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
骨折	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
手首関節骨折	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/ somapacitan week 52-104				Norditropin/ somapacitan week 52-104				somapacitan/ somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
処置による疼痛	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
上肢骨折	0				0				1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
節足動物咬傷	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
前腕骨折	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
足骨折	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
転倒	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
鼻部損傷	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
有毒性刺傷	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
橈骨骨折	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
過量投与	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
四肢損傷	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
投薬過誤	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
動物咬傷	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(11.4)	22	16.5	5	(7.4)	8	11.6	11	(8.4)	13	10.3	4	(5.9)	4	6.0	23	(17.4)	35	13.5
咳嗽	6	(4.5)	7	5.2	2	(2.9)	2	2.9	5	(3.8)	6	4.8	0				9	(6.8)	13	5.0
呼吸障害	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	2	(1.5)	2	1.6	1	(1.5)	1	1.5	3	(2.3)	3	1.2
アレルギー性鼻炎	1	(0.8)	2	1.5	0				1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	3	1.2
鼻漏	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	2	1.6	0				2	(1.5)	3	1.2
喘息	2	(1.5)	3	2.2	1	(1.5)	2	2.9	0				0				2	(1.5)	3	1.2
アデノイド肥大	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
口腔咽頭痛	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	2	2.9	0				0				2	(1.5)	2	0.8
上気道の炎症	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
くしゃみ	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
鼻出血	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
鼻閉	1	(0.8)	1	0.7	0				0				1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
喘鳴	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
肺臓炎	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
発声障害	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
扁桃肥大	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
皮膚および皮下組織障害	17	(12.9)	22	16.5	5	(7.4)	6	8.7	9	(6.9)	9	7.1	3	(4.4)	3	4.5	22	(16.7)	31	11.9
蕁麻疹	2	(1.5)	5	3.7	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	1	1.5	3	(2.3)	6	2.3
そう痒症	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
アトピー性皮膚炎	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
紅斑	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
発疹	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/ somapacitan week 52-104				Norditropin/ somapacitan week 52-104				somapacitan/ somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚炎	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8
後天性リポジストロフィー	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	2	0.8
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
貨幣状湿疹	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
乾癬	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
汗疹	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
脂肪組織萎縮症	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
脂肪肥大症	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
湿疹	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
多形皮膚萎縮症	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
脱毛症	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
白色粃糠疹	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
皮膚乾燥	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
皮膚亀裂	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
毛孔性角化症	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
皮膚病変	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
臨床検査	7	(5.3)	8	6.0	3	(4.4)	4	5.8	4	(3.1)	4	3.2	3	(4.4)	3	4.5	10	(7.6)	12	4.6
コルチゾール減少	1	(0.8)	1	0.7	0				2	(1.5)	2	1.6	0				2	(1.5)	3	1.2
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	1	1.5	2	(1.5)	2	0.8
低比重リポ蛋白増加	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
コロナウイルス検査陽性	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
血中コレステロール異常	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
血中ブドウ糖増加	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
グリコヘモグロビン増加	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
サイロキシン減少	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
トリヨードチロニン増加	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
関節吸引	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
血中アルカリホスファターゼ増加	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
甲状腺機能検査異常	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
精神障害	5 (3.8)	5	3.7	3 (4.4)	3	4.3	5 (3.8)	6	4.8	3 (4.4)	3	4.5	9 (6.8)	11	4.2
注意欠如・多動性障害	0			1 (1.5)	1	1.4	4 (3.1)	4	3.2	0			4 (3.0)	4	1.5
チック	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
悪夢	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
遺尿	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
睡眠の質低下	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
睡眠障害	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
不安	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
うつ病	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
自閉症スペクトラム障害	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
全般性不安障害	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
不眠症	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
代謝および栄養障害	8 (6.1)	9	6.7	5 (7.4)	5	7.2	2 (1.5)	2	1.6	2 (2.9)	2	3.0	9 (6.8)	11	4.2
高コレステロール血症	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	0			0			2 (1.5)	2	0.8
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	2	0.8
ヨウ素欠乏	1 (0.8)	1	0.7	0			0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
高血糖	1 (0.8)	1	0.7	2 (2.9)	2	2.9	0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
高脂血症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
脂質異常症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
食欲亢進	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
体重増加不良	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
脱水	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
亜鉛欠乏	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
鉄欠乏	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
内分泌障害	8 (6.1)	9	6.7	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	1	0.8	0			9 (6.8)	10	3.9
甲状腺機能低下症	3 (2.3)	3	2.2	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			4 (3.0)	4	1.5
中枢性甲状腺機能低下症	4 (3.0)	4	3.0	0			0			0			4 (3.0)	4	1.5
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
急性副腎皮質機能不全	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
眼障害	5 (3.8)	10	7.5	2 (2.9)	3	4.3	2 (1.5)	2	1.6	0			7 (5.3)	12	4.6

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
遠視	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
眼刺激	1 (0.8)	2	1.5	0			0			0			1 (0.8)	2	0.8
眼そう痒症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼球斜位	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼瞼嚢胞	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
近視	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
霰粒腫	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼痛	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
斜視	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
霧視	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
免疫系障害	3 (2.3)	5	3.7	1 (1.5)	1	1.4	4 (3.1)	4	3.2	2 (2.9)	2	3.0	7 (5.3)	9	3.5
季節性アレルギー	2 (1.5)	3	2.2	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	2 (2.9)	2	3.0	4 (3.0)	5	1.9
食物アレルギー	2 (1.5)	2	1.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			3 (2.3)	3	1.2
薬物過敏症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
血液およびリンパ系障害	5 (3.8)	5	3.7	3 (4.4)	4	5.8	3 (2.3)	4	3.2	0			6 (4.5)	9	3.5
リンパ節症	3 (2.3)	3	2.2	0			2 (1.5)	3	2.4	0			3 (2.3)	6	2.3
リンパ節炎	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
貧血	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
好酸球増加症	0			2 (2.9)	2	2.9	0			0			0		
低色素性貧血	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
生殖系および乳房障害	3 (2.3)	3	2.2	1 (1.5)	1	1.4	3 (2.3)	3	2.4	0			6 (4.5)	6	2.3
亀頭包皮炎	3 (2.3)	3	2.2	0			1 (0.8)	1	0.8	0			4 (3.0)	4	1.5
持続勃起症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
精巣痛	0			1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
耳および迷路障害	1 (0.8)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	2 (1.5)	3	1.2
耳垢栓塞	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
耳鳴	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
耳痛	0			1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	0		
血管障害	0			1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	2	0.8

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血腫	0			0			2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	2	0.8
ほてり	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.5)	2	1.5	2 (2.9)	2	2.9	0			0			2 (1.5)	2	0.8
リンパ管腫	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
脂肪腫	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
腎および尿路障害	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
排尿困難	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
停留精巣	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
Number of subjects	200			
Total patient years at risk	326.6			
Events	153	(76.5)	621	190.1
感染症および寄生虫症	93	(46.5)	205	62.8
上咽頭炎	26	(13.0)	43	13.2
ＣＯＶＩＤ－１９	14	(7.0)	14	4.3
気管支炎	10	(5.0)	15	4.6
上気道感染	8	(4.0)	13	4.0
鼻炎	8	(4.0)	9	2.8
インフルエンザ	8	(4.0)	8	2.4
気道感染	7	(3.5)	13	4.0
ウイルス感染	6	(3.0)	8	2.4
耳感染	5	(2.5)	7	2.1
胃腸炎	5	(2.5)	5	1.5
中耳炎	4	(2.0)	7	2.1
急性中耳炎	4	(2.0)	5	1.5
扁桃炎	4	(2.0)	4	1.2
ウイルス性胃腸炎	3	(1.5)	5	1.5
レンサ球菌性咽頭炎	3	(1.5)	5	1.5
結膜炎	3	(1.5)	3	0.9
手足口病	3	(1.5)	3	0.9
伝染性軟属腫	3	(1.5)	3	0.9
ウイルス性気道感染	2	(1.0)	2	0.6
咽頭炎	2	(1.0)	2	0.6
歯膿瘍	2	(1.0)	2	0.6
水痘	2	(1.0)	2	0.6
麦粒腫	2	(1.0)	2	0.6
副鼻腔炎	2	(1.0)	2	0.6
膿痂疹	1	(0.5)	2	0.6
ＲＳウイルス感染	1	(0.5)	1	0.3
ウイルス性消化管感染	1	(0.5)	1	0.3
ウイルス性上気道感染	1	(0.5)	1	0.3
コロナウイルス感染	1	(0.5)	1	0.3
ヘルパンギーナ	1	(0.5)	1	0.3

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
レンサ球菌感染	1	(0.5)	1	0.3
レンサ球菌性扁桃炎	1	(0.5)	1	0.3
外耳炎	1	(0.5)	1	0.3
感染	1	(0.5)	1	0.3
寄生虫感染	1	(0.5)	1	0.3
気管炎	1	(0.5)	1	0.3
気管気管支炎	1	(0.5)	1	0.3
急性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	0.3
喉頭炎	1	(0.5)	1	0.3
歯肉炎	1	(0.5)	1	0.3
耳下腺炎	1	(0.5)	1	0.3
真菌感染	1	(0.5)	1	0.3
潜伏結核	1	(0.5)	1	0.3
帯状疱疹	1	(0.5)	1	0.3
尿路感染	1	(0.5)	1	0.3
肺炎	1	(0.5)	1	0.3
一般・全身障害および投与部位の状態	32	(16.0)	55	16.8
発熱	16	(8.0)	24	7.3
注射部位内出血	3	(1.5)	5	1.5
顔面腫脹	3	(1.5)	3	0.9
注射部位血腫	2	(1.0)	4	1.2
疲労	2	(1.0)	4	1.2
腫脹	2	(1.0)	2	0.6
注射部位疼痛	2	(1.0)	2	0.6
顔面浮腫	1	(0.5)	1	0.3
胸部不快感	1	(0.5)	1	0.3
局所反応	1	(0.5)	1	0.3
高体温症	1	(0.5)	1	0.3
注射部位過敏反応	1	(0.5)	1	0.3
注射部位腫脹	1	(0.5)	1	0.3
注射部位腫瘤	1	(0.5)	1	0.3
注射部位出血	1	(0.5)	1	0.3
注射部位反応	1	(0.5)	1	0.3
注射部位斑	1	(0.5)	1	0.3
末梢腫脹	1	(0.5)	1	0.3

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	31	(15.5)	39	11.9
挫傷	4	(2.0)	4	1.2
手骨折	4	(2.0)	4	1.2
皮膚擦過傷	3	(1.5)	3	0.9
皮膚裂傷	3	(1.5)	3	0.9
上肢骨折	2	(1.0)	2	0.6
頭部損傷	2	(1.0)	2	0.6
脳振盪	2	(1.0)	2	0.6
下肢骨折	1	(0.5)	1	0.3
過量投与	1	(0.5)	1	0.3
関節脱臼	1	(0.5)	1	0.3
眼挫傷	1	(0.5)	1	0.3
偶発的過少量投与	1	(0.5)	1	0.3
偶発的過量投与	1	(0.5)	1	0.3
骨格損傷	1	(0.5)	1	0.3
骨折	1	(0.5)	1	0.3
四肢損傷	1	(0.5)	1	0.3
手首関節骨折	1	(0.5)	1	0.3
処置による疼痛	1	(0.5)	1	0.3
節足動物咬傷	1	(0.5)	1	0.3
前腕骨折	1	(0.5)	1	0.3
足骨折	1	(0.5)	1	0.3
転倒	1	(0.5)	1	0.3
動物咬傷	1	(0.5)	1	0.3
鼻部損傷	1	(0.5)	1	0.3
有毒性刺傷	1	(0.5)	1	0.3
橈骨骨折	1	(0.5)	1	0.3
胃腸障害	30	(15.0)	60	18.4
嘔吐	9	(4.5)	20	6.1
下痢	8	(4.0)	9	2.8
便秘	6	(3.0)	7	2.1
腹痛	4	(2.0)	4	1.2
悪心	3	(1.5)	3	0.9
上腹部痛	2	(1.0)	4	1.2
消化不良	2	(1.0)	3	0.9
歯痛	2	(1.0)	2	0.6
齲歯	2	(1.0)	2	0.6

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)	1	0.3
口唇のひび割れ	1	(0.5)	1	0.3
口内炎	1	(0.5)	1	0.3
痔核	1	(0.5)	1	0.3
吐き戻し	1	(0.5)	1	0.3
臍ヘルニア	1	(0.5)	1	0.3
神経系障害	28	(14.0)	41	12.6
頭痛	22	(11.0)	32	9.8
ミオクローヌス	1	(0.5)	1	0.3
傾眠	1	(0.5)	1	0.3
構音障害	1	(0.5)	1	0.3
失神寸前の状態	1	(0.5)	1	0.3
第４脳神経麻痺	1	(0.5)	1	0.3
認知障害	1	(0.5)	1	0.3
脳症	1	(0.5)	1	0.3
浮動性めまい	1	(0.5)	1	0.3
嗜眠	1	(0.5)	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	27	(13.5)	48	14.7
四肢痛	15	(7.5)	24	7.3
筋肉痛	3	(1.5)	3	0.9
関節痛	2	(1.0)	4	1.2
成長痛	2	(1.0)	3	0.9
姿勢異常	2	(1.0)	2	0.6
側弯症	2	(1.0)	2	0.6
足変形	2	(1.0)	2	0.6
背部痛	2	(1.0)	2	0.6
滑液嚢腫	1	(0.5)	1	0.3
頚部痛	1	(0.5)	1	0.3
骨端離開	1	(0.5)	1	0.3
骨痛	1	(0.5)	1	0.3
脊柱後弯症	1	(0.5)	1	0.3
反応性関節炎	1	(0.5)	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27	(13.5)	39	11.9
咳嗽	9	(4.5)	13	4.0
呼吸障害	4	(2.0)	4	1.2

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
アレルギー性鼻炎	2	(1.0)	3	0.9
鼻漏	2	(1.0)	3	0.9
喘息	2	(1.0)	3	0.9
アデノイド肥大	2	(1.0)	2	0.6
口腔咽頭痛	2	(1.0)	2	0.6
上気道の炎症	2	(1.0)	2	0.6
鼻閉	2	(1.0)	2	0.6
くしゃみ	1	(0.5)	1	0.3
発声障害	1	(0.5)	1	0.3
鼻出血	1	(0.5)	1	0.3
喘鳴	1	(0.5)	1	0.3
扁桃肥大	1	(0.5)	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	25	(12.5)	34	10.4
蕁麻疹	4	(2.0)	7	2.1
後天性リポジストロフィー	2	(1.0)	3	0.9
そう痒症	2	(1.0)	2	0.6
アトピー性皮膚炎	2	(1.0)	2	0.6
紅斑	2	(1.0)	2	0.6
発疹	2	(1.0)	2	0.6
皮膚炎	2	(1.0)	2	0.6
アレルギー性皮膚炎	1	(0.5)	1	0.3
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	(0.5)	1	0.3
貨幣状湿疹	1	(0.5)	1	0.3
乾癬	1	(0.5)	1	0.3
汗疹	1	(0.5)	1	0.3
脂肪組織萎縮症	1	(0.5)	1	0.3
脂肪肥大症	1	(0.5)	1	0.3
湿疹	1	(0.5)	1	0.3
多形皮膚萎縮症	1	(0.5)	1	0.3
脱毛症	1	(0.5)	1	0.3
白色粃糠疹	1	(0.5)	1	0.3
皮膚乾燥	1	(0.5)	1	0.3
皮膚亀裂	1	(0.5)	1	0.3
毛孔性角化症	1	(0.5)	1	0.3
臨床検査	13	(6.5)	15	4.6

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	3	(1.5)	3	0.9
コルチゾール減少	2	(1.0)	3	0.9
低比重リポ蛋白増加	2	(1.0)	2	0.6
コロナウイルス検査陽性	1	(0.5)	1	0.3
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)	1	0.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	1	0.3
血中コレステロール異常	1	(0.5)	1	0.3
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)	1	0.3
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(0.5)	1	0.3
甲状腺機能検査異常	1	(0.5)	1	0.3
精神障害	12	(6.0)	14	4.3
注意欠如・多動性障害	4	(2.0)	4	1.2
チック	2	(1.0)	2	0.6
うつ病	1	(0.5)	1	0.3
悪夢	1	(0.5)	1	0.3
遺尿	1	(0.5)	1	0.3
自閉症スペクトラム障害	1	(0.5)	1	0.3
睡眠の質低下	1	(0.5)	1	0.3
睡眠障害	1	(0.5)	1	0.3
不安	1	(0.5)	1	0.3
不眠症	1	(0.5)	1	0.3
代謝および栄養障害	11	(5.5)	13	4.0
ヨウ素欠乏	2	(1.0)	2	0.6
高コレステロール血症	2	(1.0)	2	0.6
高血糖	2	(1.0)	2	0.6
空腹時血中ブドウ糖不良	1	(0.5)	2	0.6
高脂血症	1	(0.5)	1	0.3
脂質異常症	1	(0.5)	1	0.3
食欲亢進	1	(0.5)	1	0.3
体重増加不良	1	(0.5)	1	0.3
脱水	1	(0.5)	1	0.3

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled		
	N (%)	E	R
免疫系障害	9 (4.5)	11	3.4
季節性アレルギー	6 (3.0)	7	2.1
食物アレルギー	3 (1.5)	3	0.9
薬物過敏症	1 (0.5)	1	0.3
内分泌障害	9 (4.5)	10	3.1
甲状腺機能低下症	4 (2.0)	4	1.2
中枢性甲状腺機能低下症	4 (2.0)	4	1.2
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.5)	1	0.3
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.5)	1	0.3
眼障害	7 (3.5)	12	3.7
アレルギー性結膜炎	2 (1.0)	2	0.6
遠視	2 (1.0)	2	0.6
眼刺激	1 (0.5)	2	0.6
眼そう痒症	1 (0.5)	1	0.3
眼球斜位	1 (0.5)	1	0.3
眼瞼嚢胞	1 (0.5)	1	0.3
眼窩周囲浮腫	1 (0.5)	1	0.3
近視	1 (0.5)	1	0.3
霰粒腫	1 (0.5)	1	0.3
血液およびリンパ系障害	6 (3.0)	9	2.8
リンパ節症	3 (1.5)	6	1.8
リンパ節炎	1 (0.5)	1	0.3
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	1	0.3
貧血	1 (0.5)	1	0.3
生殖系および乳房障害	6 (3.0)	6	1.8
亀頭包皮炎	4 (2.0)	4	1.2
持続勃起症	1 (0.5)	1	0.3
精巣痛	1 (0.5)	1	0.3
耳および迷路障害	3 (1.5)	4	1.2
耳垢栓塞	2 (1.0)	2	0.6
耳痛	1 (0.5)	1	0.3
耳鳴	1 (0.5)	1	0.3

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled		
	N (%)	E	R
血管障害	2 (1.0)	2	0.6
血腫	2 (1.0)	2	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.0)	2	0.6
リンパ管腫	1 (0.5)	1	0.3
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	1	0.3
腎および尿路障害	1 (0.5)	1	0.3
排尿困難	1 (0.5)	1	0.3
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	1	0.3
停留精巣	1 (0.5)	1	0.3

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

3: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/ somapacitan week 52-104				Norditropin/ somapacitan week 52-104				somapacitan/ somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				68				131				68				132			
Total patient years at risk	133.4				69.1				126.1				67.1				259.5			
Events	6	(4.5)	8	6.0	2	(2.9)	3	4.3	3	(2.3)	4	3.2	0				9	(6.8)	12	4.6
感染症および寄生虫症	1	(0.8)	1	0.7	2	(2.9)	2	2.9	3	(2.3)	4	3.2	0				4	(3.0)	5	1.9
ＣＯＶＩＤ－１９	0				1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
インフルエンザ	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
胃腸炎	0				1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
気管支炎	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
中耳炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
胃腸障害	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
嘔吐	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
臍ヘルニア	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
アデノイド肥大	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
喘息	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
神経系障害	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
頭痛	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
停留精巣	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
代謝および栄養障害	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
脱水	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
内分泌障害	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
急性副腎皮質機能不全	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

4: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/ somapacitan week 52-104				Norditropin/ somapacitan week 52-104				somapacitan/ somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				68				131				68				132			
Total patient years at risk	133.4				69.1				126.1				67.1				259.5			
Events	4	(3.0)	7	5.2	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	2	(2.9)	2	3.0	5	(3.8)	8	3.1
神経系障害	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	1	1.4	0				0				2	(1.5)	2	0.8
頭痛	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	1	1.4	0				0				2	(1.5)	2	0.8
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.8)	2	1.5	0				0				0				1	(0.8)	2	0.8
疲労	1	(0.8)	2	1.5	0				0				0				1	(0.8)	2	0.8
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.8)	2	1.5	0				0				0				1	(0.8)	2	0.8
四肢痛	1	(0.8)	2	1.5	0				0				0				1	(0.8)	2	0.8
感染症および寄生虫症	0				0				1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
気管支炎	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
ＣＯＶＩＤ－１９	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
喘息	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
臨床検査	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
血中アルカリホスファターゼ増加	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

5: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/ somapacitan week 52-104				Norditropin/ somapacitan week 52-104				somapacitan/ somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				68				131				68				132			
Total patient years at risk	133.4				69.1				126.1				67.1				259.5			
Events	27	(20.5)	50	37.5	12	(17.6)	27	39.1	23	(17.6)	35	27.8	9	(13.2)	18	26.8	42	(31.8)	85	32.8
感染症および寄生虫症	12	(9.1)	14	10.5	8	(11.8)	11	15.9	11	(8.4)	17	13.5	5	(7.4)	8	11.9	22	(16.7)	31	11.9
上咽頭炎	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	4	(3.1)	5	4.0	0				5	(3.8)	6	2.3
インフルエンザ	3	(2.3)	3	2.2	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	0				4	(3.0)	4	1.5
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.8)	1	0.7	0				2	(1.5)	2	1.6	0				3	(2.3)	3	1.2
気管支炎	1	(0.8)	1	0.7	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	2	1.6	0				2	(1.5)	3	1.2
急性中耳炎	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8
ウイルス性消化管感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
ヘルパンギーナ	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
レンサ球菌感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
胃腸炎	0				1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
気道感染	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
歯肉炎	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
耳感染	0				0				1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	2	3.0	1	(0.8)	1	0.4
手足口病	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
水痘	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
帯状疱疹	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
尿路感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
肺炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
ウイルス感染	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
眼感染	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
気管気管支炎	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
結膜炎	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
歯膿瘍	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
爪囲炎	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
伝染性軟属腫	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
副鼻腔炎	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
扁桃炎	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	1	1.4	7	(5.3)	8	6.3	3	(4.4)	3	4.5	8	(6.1)	10	3.9

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
手骨折	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
下肢骨折	0			1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
骨格損傷	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
骨折	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
手首関節骨折	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
前腕骨折	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
頭部損傷	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
皮膚裂傷	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
橈骨骨折	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
四肢損傷	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
上肢骨折	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
皮膚擦過傷	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.5)	7	5.2	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	7 (5.3)	9	3.5
咳嗽	2 (1.5)	2	1.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			3 (2.3)	3	1.2
口腔咽頭痛	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
喘息	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
アデノイド肥大	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
喘鳴	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
肺臓炎	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
扁桃肥大	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
胃腸障害	4 (3.0)	6	4.5	2 (2.9)	3	4.3	2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	2	3.0	6 (4.5)	8	3.1
下痢	3 (2.3)	3	2.2	0			0			0			3 (2.3)	3	1.2
嘔吐	1 (0.8)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	2	3.0	1 (0.8)	2	0.8
口内炎	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
消化不良	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
上腹部痛	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
胃炎	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.0)	6	4.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			4 (3.0)	7	2.7
発熱	4 (3.0)	6	4.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			4 (3.0)	7	2.7
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	2	2.9	2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	4 (3.0)	4	1.5
アトピー性皮膚炎	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
脂肪組織萎縮症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
皮膚炎	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
蕁麻疹	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
後天性リポジストロフィー	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
発疹	0			1 (1.5)	2	2.9	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	3 (2.3)	3	1.2
姿勢異常	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
背部痛	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
反応性関節炎	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
骨端離開	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
四肢痛	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
内分泌障害	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			3 (2.3)	3	1.2
甲状腺機能低下症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
中枢性甲状腺機能低下症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
急性副腎皮質機能不全	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
神経系障害	2 (1.5)	2	1.5	2 (2.9)	2	2.9	0			1 (1.5)	1	1.5	2 (1.5)	2	0.8
頭痛	1 (0.8)	1	0.7	2 (2.9)	2	2.9	0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
認知障害	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
精神障害	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
悪夢	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
睡眠障害	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
代謝および栄養障害	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	0			0			2 (1.5)	2	0.8
高コレステロール血症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
脱水	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
亜鉛欠乏	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
臨床検査	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
低比重リポ蛋白増加	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
亀頭包皮炎	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
停留精巣	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼障害	0			1 (1.5)	2	2.9	0			0			0		
眼痛	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
霧視	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
血液およびリンパ系障害	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
低色素性貧血	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
免疫系障害	0			1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	0		
季節性アレルギー	0			1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	0		

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

6: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/ somapacitan week 52-104				Norditropin/ somapacitan week 52-104				somapacitan/ somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				68				131				68				132			
Total patient years at risk	133.4				69.1				126.1				67.1				259.5			
Events	89	(67.4)	270	202.3	35	(51.5)	122	176.6	77	(58.8)	174	138.0	34	(50.0)	64	95.4	108	(81.8)	444	171.1
感染症および寄生虫症	44	(33.3)	75	56.2	21	(30.9)	38	55.0	40	(30.5)	62	49.2	19	(27.9)	27	40.3	61	(46.2)	137	52.8
上咽頭炎	14	(10.6)	21	15.7	6	(8.8)	12	17.4	9	(6.9)	11	8.7	5	(7.4)	5	7.5	18	(13.6)	32	12.3
鼻炎	5	(3.8)	6	4.5	3	(4.4)	4	5.8	3	(2.3)	3	2.4	0				8	(6.1)	9	3.5
気管支炎	4	(3.0)	5	3.7	3	(4.4)	3	4.3	3	(2.3)	4	3.2	2	(2.9)	2	3.0	7	(5.3)	9	3.5
ＣＯＶＩＤ－１９	2	(1.5)	2	1.5	3	(4.4)	3	4.3	4	(3.1)	4	3.2	4	(5.9)	4	6.0	6	(4.5)	6	2.3
気道感染	3	(2.3)	6	4.5	1	(1.5)	1	1.4	3	(2.3)	5	4.0	0				5	(3.8)	11	4.2
上気道感染	3	(2.3)	5	3.7	1	(1.5)	1	1.4	4	(3.1)	5	4.0	3	(4.4)	3	4.5	5	(3.8)	10	3.9
ウイルス感染	2	(1.5)	4	3.0	1	(1.5)	1	1.4	3	(2.3)	3	2.4	0				5	(3.8)	7	2.7
インフルエンザ	0				1	(1.5)	1	1.4	4	(3.1)	4	3.2	0				4	(3.0)	4	1.5
中耳炎	2	(1.5)	2	1.5	2	(2.9)	2	2.9	2	(1.5)	4	3.2	1	(1.5)	1	1.5	3	(2.3)	6	2.3
ウイルス性胃腸炎	2	(1.5)	2	1.5	0				2	(1.5)	3	2.4	0				3	(2.3)	5	1.9
耳感染	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	1	1.5	3	(2.3)	3	1.2
伝染性軟属腫	2	(1.5)	2	1.5	2	(2.9)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.8	0				3	(2.3)	3	1.2
扁桃炎	1	(0.8)	1	0.7	0				2	(1.5)	2	1.6	1	(1.5)	1	1.5	3	(2.3)	3	1.2
ウイルス性気道感染	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8
胃腸炎	0				0				2	(1.5)	2	1.6	1	(1.5)	1	1.5	2	(1.5)	2	0.8
咽頭炎	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8
手足口病	2	(1.5)	2	1.5	0				0				0				2	(1.5)	2	0.8
麦粒腫	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	1	0.8	0				2	(1.5)	2	0.8
膿痂疹	1	(0.8)	1	0.7	0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	2	0.8
ＲＳウイルス感染	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
ウイルス性上気道感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
レンサ球菌性咽頭炎	0				1	(1.5)	2	2.9	1	(0.8)	1	0.8	1	(1.5)	3	4.5	1	(0.8)	1	0.4
レンサ球菌性扁桃炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
外耳炎	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
寄生虫感染	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
気管炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
急性中耳炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				1	(1.5)	2	3.0	1	(0.8)	1	0.4
急性副鼻腔炎	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
結膜炎	0			0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
歯膿瘍	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
耳下腺炎	0			1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
真菌感染	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
水痘	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
潜伏結核	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
副鼻腔炎	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
コロナウイルス感染	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
ヘルペス性皮膚炎	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
感染性腸炎	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
喉頭炎	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (15.9)	28	21.0	11 (16.2)	20	28.9	6 (4.6)	11	8.7	5 (7.4)	7	10.4	25 (18.9)	39	15.0
発熱	7 (5.3)	8	6.0	7 (10.3)	12	17.4	5 (3.8)	5	4.0	2 (2.9)	4	6.0	11 (8.3)	13	5.0
注射部位内出血	2 (1.5)	2	1.5	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	3	2.4	0			3 (2.3)	5	1.9
顔面腫脹	3 (2.3)	3	2.2	0			0			0			3 (2.3)	3	1.2
注射部位血腫	2 (1.5)	4	3.0	0			0			0			2 (1.5)	4	1.5
注射部位疼痛	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	0			0			2 (1.5)	2	0.8
疲労	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
顔面浮腫	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
胸部不快感	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
局所反応	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
高体温症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
腫脹	1 (0.8)	1	0.7	0			0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
注射部位腫脹	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
注射部位腫瘤	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
注射部位出血	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
注射部位反応	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
末梢腫脹	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
ＰＦＡＰＡ症候群	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
注射部位過敏反応	0			1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	0		
注射部位斑	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
末梢性浮腫	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
無力症	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
疼痛	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃腸障害	13 (9.8)	23	17.2	5 (7.4)	11	15.9	16 (12.2)	22	17.4	5 (7.4)	5	7.5	23 (17.4)	45	17.3
嘔吐	6 (4.5)	8	6.0	3 (4.4)	5	7.2	5 (3.8)	8	6.3	0			8 (6.1)	16	6.2
便秘	4 (3.0)	5	3.7	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	0			6 (4.5)	7	2.7
下痢	0			2 (2.9)	3	4.3	4 (3.1)	4	3.2	2 (2.9)	2	3.0	4 (3.0)	4	1.5
腹痛	2 (1.5)	2	1.5	0			2 (1.5)	2	1.6	0			4 (3.0)	4	1.5
上腹部痛	2 (1.5)	3	2.2	0			0			0			2 (1.5)	3	1.2
悪心	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	2 (1.5)	2	0.8
歯痛	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
口唇のひび割れ	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
痔核	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
消化不良	0			0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
吐き戻し	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
臍ヘルニア	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
齲歯	0			0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
血便排泄	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
神経系障害	19 (14.4)	23	17.2	5 (7.4)	10	14.5	5 (3.8)	9	7.1	3 (4.4)	4	6.0	23 (17.4)	32	12.3
頭痛	16 (12.1)	20	15.0	3 (4.4)	8	11.6	3 (2.3)	5	4.0	2 (2.9)	3	4.5	18 (13.6)	25	9.6
ミオクローヌス	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
傾眠	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
失神寸前の状態	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
第４脳神経麻痺	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
脳症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
浮動性めまい	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
嗜眠	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
構音障害	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
微細運動機能障害	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	14 (10.6)	23	17.2	4 (5.9)	7	10.1	10 (7.6)	16	12.7	2 (2.9)	3	4.5	21 (15.9)	39	15.0
四肢痛	12 (9.1)	15	11.2	2 (2.9)	3	4.3	5 (3.8)	7	5.6	0			15 (11.4)	22	8.5
筋肉痛	2 (1.5)	2	1.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			3 (2.3)	3	1.2
関節痛	2 (1.5)	3	2.2	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	4	1.5
足変形	0			0			2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	2	0.8
滑液嚢腫	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
頚部痛	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
骨痛	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
姿勢異常	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
成長痛	1 (0.8)	1	0.7	0			0			1 (1.5)	2	3.0	1 (0.8)	1	0.4
脊柱後弯症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
側弯症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
背部痛	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
筋骨格硬直	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (9.1)	14	10.5	4 (5.9)	7	10.1	10 (7.6)	11	8.7	3 (4.4)	3	4.5	19 (14.4)	25	9.6
咳嗽	5 (3.8)	5	3.7	2 (2.9)	2	2.9	5 (3.8)	5	4.0	0			8 (6.1)	10	3.9
呼吸障害	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	3 (2.3)	3	1.2
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	2	1.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	3	1.2
鼻漏	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	2	1.6	0			2 (1.5)	3	1.2
上気道の炎症	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
くしゃみ	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
アデノイド肥大	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
鼻出血	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
鼻閉	1 (0.8)	1	0.7	0			0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
口腔咽頭痛	0			1 (1.5)	2	2.9	0			0			0		
発声障害	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
喘息	0			1 (1.5)	2	2.9	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	15 (11.4)	20	15.0	4 (5.9)	4	5.8	7 (5.3)	7	5.6	2 (2.9)	2	3.0	18 (13.6)	27	10.4
蕁麻疹	1 (0.8)	4	3.0	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	2 (1.5)	5	1.9
そう痒症	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
紅斑	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
発疹	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
後天性リポジストロフィー	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	2	0.8
アトピー性皮膚炎	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
貨幣状湿疹	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
乾癬	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
汗疹	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
脂肪肥大症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
湿疹	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
多形皮膚萎縮症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
脱毛症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
白色粗糠疹	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
皮膚炎	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
皮膚乾燥	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
皮膚亀裂	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
毛孔性角化症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
皮膚病変	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
傷害、中毒および処置合併症	14 (10.6)	15	11.2	3 (4.4)	4	5.8	6 (4.6)	7	5.6	4 (5.9)	4	6.0	18 (13.6)	22	8.5
挫傷	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	3 (2.3)	3	1.2
脳振盪	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
皮膚擦過傷	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
皮膚裂傷	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
関節脱臼	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼挫傷	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
偶発的過少量投与	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
偶発的過量投与	1 (0.8)	1	0.7	2 (2.9)	2	2.9	0			0			1 (0.8)	1	0.4
手骨折	1 (0.8)	1	0.7	0			0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
処置による疼痛	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
上肢骨折	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
節足動物咬傷	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
足骨折	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
転倒	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
頭部損傷	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
鼻部損傷	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
有毒性刺傷	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
過量投与	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
投薬過誤	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
動物咬傷	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
臨床検査	5 (3.8)	6	4.5	3 (4.4)	4	5.8	4 (3.1)	4	3.2	2 (2.9)	2	3.0	8 (6.1)	10	3.9
コルチゾール減少	1 (0.8)	1	0.7	0			2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	3	1.2
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	2 (1.5)	2	0.8
コロナウイルス検査陽性	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
血中コレステロール異常	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
低比重リポ蛋白増加	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
グリコヘモグロビン増加	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
サイロキシン減少	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
トリヨードチロニン増加	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
関節吸引	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
甲状腺機能検査異常	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
精神障害	3 (2.3)	3	2.2	3 (4.4)	3	4.3	5 (3.8)	6	4.8	3 (4.4)	3	4.5	8 (6.1)	9	3.5
注意欠如・多動性障害	0			1 (1.5)	1	1.4	4 (3.1)	4	3.2	0			4 (3.0)	4	1.5
チック	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
遺尿	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
睡眠の質低下	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
不安	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
うつ病	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
自閉症スペクトラム障害	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
全般性不安障害	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
不眠症	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
眼障害	5 (3.8)	10	7.5	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	0			7 (5.3)	12	4.6
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
遠視	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
眼刺激	1 (0.8)	2	1.5	0			0			0			1 (0.8)	2	0.8
眼そう痒症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼球斜位	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼瞼嚢胞	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
近視	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
霰粒腫	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
斜視	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
代謝および栄養障害	6 (4.5)	7	5.2	4 (5.9)	4	5.8	2 (1.5)	2	1.6	2 (2.9)	2	3.0	7 (5.3)	9	3.5
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	2	0.8
ヨウ素欠乏	1 (0.8)	1	0.7	0			0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
高コレステロール血症	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
高血糖	1 (0.8)	1	0.7	2 (2.9)	2	2.9	0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
高脂血症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
脂質異常症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
食欲亢進	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
体重増加不良	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
鉄欠乏	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
免疫系障害	3 (2.3)	5	3.7	0			4 (3.1)	4	3.2	1 (1.5)	1	1.5	7 (5.3)	9	3.5
季節性アレルギー	2 (1.5)	3	2.2	0			2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	4 (3.0)	5	1.9
食物アレルギー	2 (1.5)	2	1.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			3 (2.3)	3	1.2
薬物過敏症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
内分泌障害	7 (5.3)	7	5.2	1 (1.5)	1	1.4	0			0			7 (5.3)	7	2.7
甲状腺機能低下症	3 (2.3)	3	2.2	1 (1.5)	1	1.4	0			0			3 (2.3)	3	1.2
中枢性甲状腺機能低下症	3 (2.3)	3	2.2	0			0			0			3 (2.3)	3	1.2
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
血液およびリンパ系障害	5 (3.8)	5	3.7	3 (4.4)	3	4.3	3 (2.3)	4	3.2	0			6 (4.5)	9	3.5
リンパ節症	3 (2.3)	3	2.2	0			2 (1.5)	3	2.4	0			3 (2.3)	6	2.3
リンパ節炎	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
貧血	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
好酸球増加症	0			2 (2.9)	2	2.9	0			0			0		
生殖系および乳房障害	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	3 (2.3)	3	2.4	0			5 (3.8)	5	1.9
亀頭包皮炎	2 (1.5)	2	1.5	0			1 (0.8)	1	0.8	0			3 (2.3)	3	1.2
持続勃起症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
精巣痛	0			1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
耳および迷路障害	1 (0.8)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	2 (1.5)	3	1.2
耳垢栓塞	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			2 (1.5)	2	0.8
耳鳴	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
耳痛	0			1 (1.5)	1	1.4	0			1 (1.5)	1	1.5	0		
血管障害	0			1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	2	0.8
血腫	0			0			2 (1.5)	2	1.6	0			2 (1.5)	2	0.8
ほてり	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/ somapacitan week 52-104			Norditropin/ somapacitan week 52-104			somapacitan/ somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.5)	2	1.5	2 (2.9)	2	2.9	0			0			2 (1.5)	2	0.8
リンパ管腫	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	1	0.7	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	1	0.4
脂肪腫	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
腎および尿路障害	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
排尿困難	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

7: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/somapacitan week 52-104				Norditropin/somapacitan week 52-104				somapacitan/somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	132				68				131				68				132			
Total patient years at risk	133.4				69.1				126.1				67.1				259.5			
Events	28	(21.2)	64	48.0	11	(16.2)	26	37.6	11	(8.4)	19	15.1	10	(14.7)	13	19.4	30	(22.7)	83	32.0
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(8.3)	17	12.7	4	(5.9)	4	5.8	3	(2.3)	6	4.8	2	(2.9)	2	3.0	14	(10.6)	23	8.9
注射部位内出血	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	1	1.4	1	(0.8)	3	2.4	0				3	(2.3)	5	1.9
注射部位血腫	2	(1.5)	4	3.0	0				0				0				2	(1.5)	4	1.5
疲労	2	(1.5)	4	3.0	0				0				0				2	(1.5)	4	1.5
注射部位疼痛	2	(1.5)	2	1.5	1	(1.5)	1	1.4	0				0				2	(1.5)	2	0.8
顔面腫脹	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
顔面浮腫	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
胸部不快感	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
局所反応	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
注射部位腫瘤	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
注射部位出血	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
注射部位反応	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
発熱	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
腫脹	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
注射部位過敏反応	0				1	(1.5)	1	1.4	0				1	(1.5)	1	1.5	0			
末梢性浮腫	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
神経系障害	7	(5.3)	9	6.7	6	(8.8)	10	14.5	0				2	(2.9)	2	3.0	7	(5.3)	9	3.5
頭痛	6	(4.5)	8	6.0	6	(8.8)	9	13.0	0				2	(2.9)	2	3.0	6	(4.5)	8	3.1
傾眠	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
浮動性めまい	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
筋骨格系および結合組織障害	4	(3.0)	13	9.7	1	(1.5)	2	2.9	3	(2.3)	5	4.0	2	(2.9)	3	4.5	6	(4.5)	18	6.9
四肢痛	3	(2.3)	8	6.0	1	(1.5)	2	2.9	3	(2.3)	5	4.0	0				5	(3.8)	13	5.0
関節痛	2	(1.5)	3	2.2	0				0				0				2	(1.5)	3	1.2
骨痛	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
成長痛	1	(0.8)	1	0.7	0				0				1	(1.5)	2	3.0	1	(0.8)	1	0.4
側弯症	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52			Norditropin week 0-52			somapacitan/somapacitan week 52-104			Norditropin/somapacitan week 52-104			somapacitan/somapacitan week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
胃腸障害	4 (3.0)	7	5.2	2 (2.9)	3	4.3	3 (2.3)	4	3.2	0			6 (4.5)	11	4.2
嘔吐	2 (1.5)	4	3.0	2 (2.9)	2	2.9	2 (1.5)	3	2.4	0			3 (2.3)	7	2.7
上腹部痛	1 (0.8)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	0			0			1 (0.8)	2	0.8
悪心	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
腹痛	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
代謝および栄養障害	5 (3.8)	5	3.7	2 (2.9)	2	2.9	1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	5 (3.8)	6	2.3
高コレステロール血症	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.8)	1	0.7	0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	2	0.8
高血糖	1 (0.8)	1	0.7	2 (2.9)	2	2.9	0			1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
食欲亢進	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	2 (1.5)	2	1.6	1 (1.5)	1	1.5	4 (3.0)	4	1.5
アトピー性皮膚炎	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
後天性リポジストロフィー	0			0			1 (0.8)	1	0.8	1 (1.5)	1	1.5	1 (0.8)	1	0.4
脂肪組織萎縮症	0			0			1 (0.8)	1	0.8	0			1 (0.8)	1	0.4
皮膚亀裂	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
蕁麻疹	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		
臨床検査	4 (3.0)	4	3.0	0			0			1 (1.5)	1	1.5	4 (3.0)	4	1.5
低比重リポ蛋白増加	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	0			0			0			1 (1.5)	1	1.5	0		
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	2	1.5	0			0			0			2 (1.5)	2	0.8
リンパ節症	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
精神障害	2 (1.5)	2	1.5	1 (1.5)	1	1.4	0			0			2 (1.5)	2	0.8
悪夢	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
不安	1 (0.8)	1	0.7	0			0			0			1 (0.8)	1	0.4
注意欠如・多動性障害	0			1 (1.5)	1	1.4	0			0			0		

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - on-treatment - safety analysis set

	somapacitan week 0-52				Norditropin week 0-52				somapacitan/somapacitan week 52-104				Norditropin/somapacitan week 52-104				somapacitan/somapacitan week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	2	2.9	0				0				1	(0.8)	1	0.4
眼窩周囲浮腫	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
眼痛	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
霧視	0				1	(1.5)	1	1.4	0				0				0			
血管障害	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
血腫	0				0				1	(0.8)	1	0.8	0				1	(0.8)	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	0				1	(1.5)	1	1.5	1	(0.8)	1	0.4
偶発的過量投与	1	(0.8)	1	0.7	1	(1.5)	1	1.4	0				0				1	(0.8)	1	0.4
挫傷	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
内分泌障害	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
甲状腺機能低下症	1	(0.8)	1	0.7	0				0				0				1	(0.8)	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				0				0				2	(2.9)	2	3.0	0			
発声障害	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			
扁桃肥大	0				0				0				1	(1.5)	1	1.5	0			

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

8: Summary of adverse events possibly or probably related to somapacitan by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
Number of subjects	200			
Total patient years at risk	326.6			
Events	40	(20.0)	96	29.4
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(8.0)	25	7.7
注射部位内出血	3	(1.5)	5	1.5
注射部位血腫	2	(1.0)	4	1.2
疲労	2	(1.0)	4	1.2
注射部位疼痛	2	(1.0)	2	0.6
顔面腫脹	1	(0.5)	1	0.3
顔面浮腫	1	(0.5)	1	0.3
胸部不快感	1	(0.5)	1	0.3
局所反応	1	(0.5)	1	0.3
腫脹	1	(0.5)	1	0.3
注射部位過敏反応	1	(0.5)	1	0.3
注射部位腫瘤	1	(0.5)	1	0.3
注射部位出血	1	(0.5)	1	0.3
注射部位反応	1	(0.5)	1	0.3
発熱	1	(0.5)	1	0.3
神経系障害	9	(4.5)	11	3.4
頭痛	8	(4.0)	10	3.1
傾眠	1	(0.5)	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	8	(4.0)	21	6.4
四肢痛	5	(2.5)	13	4.0
関節痛	2	(1.0)	3	0.9
成長痛	2	(1.0)	3	0.9
骨痛	1	(0.5)	1	0.3
側弯症	1	(0.5)	1	0.3
胃腸障害	6	(3.0)	11	3.4
嘔吐	3	(1.5)	7	2.1

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events possibly or probably related to somapacitan by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
上腹部痛	1	(0.5)	2	0.6
悪心	1	(0.5)	1	0.3
腹痛	1	(0.5)	1	0.3
代謝および栄養障害	6	(3.0)	7	2.1
高コレステロール血症	2	(1.0)	2	0.6
高血糖	2	(1.0)	2	0.6
空腹時血中ブドウ糖不良	1	(0.5)	2	0.6
食欲亢進	1	(0.5)	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	5	(2.5)	5	1.5
後天性リポジストロフィー	2	(1.0)	2	0.6
アトピー性皮膚炎	1	(0.5)	1	0.3
脂肪組織萎縮症	1	(0.5)	1	0.3
皮膚亀裂	1	(0.5)	1	0.3
臨床検査	5	(2.5)	5	1.5
低比重リポ蛋白増加	2	(1.0)	2	0.6
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)	1	0.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.5)	1	0.3
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)	1	0.3
血液およびリンパ系障害	2	(1.0)	2	0.6
リンパ節症	1	(0.5)	1	0.3
鉄欠乏性貧血	1	(0.5)	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.0)	2	0.6
発声障害	1	(0.5)	1	0.3
扁桃肥大	1	(0.5)	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.0)	2	0.6
偶発的過量投与	1	(0.5)	1	0.3
挫傷	1	(0.5)	1	0.3
精神障害	2	(1.0)	2	0.6

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of adverse events possibly or probably related to somapacitan by system organ class and preferred term - on-treatment - somapacitan pool - safety analysis set

	somapacitan pooled			
	N	(%)	E	R
悪夢	1	(0.5)	1	0.3
不安	1	(0.5)	1	0.3
眼障害	1	(0.5)	1	0.3
眼窩周囲浮腫	1	(0.5)	1	0.3
血管障害	1	(0.5)	1	0.3
血腫	1	(0.5)	1	0.3
内分泌障害	1	(0.5)	1	0.3
甲状腺機能低下症	1	(0.5)	1	0.3

N: Number of subjects, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 25.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 11 (week 104) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.