

審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注10mg、同皮下注15mg
[一 般 名] ソマプシタン（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 5 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg、②同皮下注 15 mg
- [一 般 名] ソマプシタン（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日
- [剤形・含量] ①1 筒（1.5 mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）5 mg 又は 10 mg を含有する水性注射剤
- ②1 筒（1.5 mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）15 mg を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症及び骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

- ①
- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
 - ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
 - ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
 - ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長
- ②
- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
 - ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
 - ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

（下線部追加）

[用法及び用量]

①

- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

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

- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症

- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

②

- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症

- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙

審査報告 (1)

令和 8 年 4 月 9 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg、②同皮下注 15 mg
- [一 般 名] ソマプシタン（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日
- [剤形・含量] ①1 筒（1.5 mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）5 mg 又は 10 mg を含有する水性注射剤
- ②1 筒（1.5 mL）中にソマプシタン（遺伝子組換え）15 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

①

- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

②

- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

①

- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

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

- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

・骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症

・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

通常、ソマブシタン（遺伝子組換え）として 0.24 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

②

・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

・骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症

・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

通常、ソマブシタン（遺伝子組換え）として 0.24 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	49
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、ソマプシタン（遺伝子組換え）を有効成分として含有する週 1 回投与の hGH 製剤であり、本邦において、2021 年 1 月に「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」、2023 年 6 月に「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」を効能・効果として承認されている。

Small for Gestational Age (SGA) は、国内ガイドラインでは、GH 治療の対象となる SGA の定義として、「出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の 10 パーセンタイル未満で、かつ出生の体重または身長のどちらかが、在胎週数相当の -2 SD 未満」とされ、本邦における SGA の有病率は 3.5%と報告されている (Pediatr Int 2016; 58: 372-6)。SGA 児の約 85~90%は、2 歳までに平均の -2 SD スコアを超える身長に到達 (catch-up) する (Endocrinol Metab Clin North Am 2016; 45: 283-94、Pediatrics 2003; 111: 1253-61 等) 一方で、2 歳までに catch-up しない場合には、小児期を通じて低身長のまま経過することが知られており、これを SGA 性低身長症と呼び、低身長症例全体の約 20%を占める (Endocrinol Metab Clin North Am 2016; 45: 283-94)。

ヌーナン症候群 (NS) は、RAS/MAPK シグナル伝達経路に関わる遺伝子の変異が認められる遺伝性疾患で、NS 患者の約 50%は *PTPN11* 遺伝子にミスセンス変異を有し、その他 *SOS1*、*RAF1*、*KRAS* 遺伝子等の変異が特定されており、主に常染色体顕性遺伝である (Am J Med Genet 2000; 94: 46-51、Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 161-79)。NS は、典型的な顔貌、先天性心疾患、低身長、発達遅滞等を伴い、国内外ともに van der Burgt のスコア表 (Am J Med Genet 1994; 53: 187-91) に基づく臨床診断が行われており、遺伝子診断も考慮される (Pediatrics 2010; 126: 746-59、国内ガイドライン)。発症頻度は海外では 1000~2500 人の出生あたり 1 人との報告がある (Orphanet J Rare Dis 2007; 14: 2-4)。NS では、出生時の体重及び身長は通常正常であるが、成長障害がある場合では生後 1 年以内に発育不全がみられ (Pediatr Endocrinol Rev 2019; 16: 459-64)、その後、小児期を通して身長が同性の平均の -2 SD を下回る成長速度の低下が高頻度でみられる (Eur J Pediatr 1988; 148: 220-7)。

SGA 性低身長症及び NS における低身長に対しては、hGH 製剤による治療が標準的に行われているが、従来の hGH 製剤は 1 週間に 6~7 回の皮下投与が必要であり、連日の注射は患者やその保護者等の負担となっていることから、週 1 回投与の hGH 製剤である本剤は、注射回数を減らすことでこれらの負担を軽減させ、アドヒアランスを向上させることが期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等により SGA 性低身長症及び NS における低身長に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、本剤は、米国及び欧州を含む 50 以上の国において、成人成長ホルモン分泌不全症及び骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症の適応に対して承認を取得しており、SGA 性低身長症及び NS における低身長の適応に対して、2026 年 2 月に米国で承認され、2026 年 3 月現在、欧州で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、初回承認時に提出した下垂体摘出ラットを用いた検討において、本薬投与時に体重、鼻一尾長及び骨成長の増加が示されており（令和 2 年 11 月 9 日付け審

査報告書「ソグルーヤ皮下注 5 mg 他」参照）、SGA 性低身長症及び NS における低身長に対する薬理作用についても評価済みであるとして、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床試験では、市販製剤と同一の製剤が用いられた。

ヒト血清中の本薬の定量には LOCI 法が、hGH の定量には ELISA 法が用いられ、血清中本薬濃度の定量下限は 0.500 ng/mL、血清中 hGH 濃度の定量下限は 0.3125 ng/mL であった。ヒト血清中抗本薬抗体及び抗 hGH 抗体の検出には ELISA 法、それぞれの中和抗体の検出にはセルベースアッセイ法が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として 3 試験（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験¹⁾）の成績が提出された。また、4 試験（4042 試験²⁾、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）の成績を用いた母集団薬物動態/薬力学解析の結果が提出された。以下に主な成績を記述する。

6.2.1 母集団薬物動態/薬力学解析（CTD5.3.3.5-1）

SGA 性低身長症及び NS における低身長のそれぞれの患者について、母集団薬物動態/薬力学解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM（ver.7.5.1））。

両疾患における解析に用いた基本モデルについて、母集団薬物動態モデルとして、トランジットコンパートメントを伴う吸収過程及び 1 次吸収過程の二つの吸収過程並びに非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルが、母集団薬物動態/薬力学モデルとして、IGF-I の生成速度定数 (k_{in}) を促進する間接反応モデルが構築された。投与部位コンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数 (k_a)、投与部位コンパートメントからトランジットコンパートメントへの見

1) 4469 試験の主な試験デザインは、以下のとおり。

試験デザイン：非盲検非対照試験。バスケット試験として実施され、SGA 性低身長症患者、NS における低身長患者、ターナー症候群における低身長患者及び特発性低身長症患者を対象とした各サブ試験が設定された。

対象集団及び目標例数：最大目標例数は 50 例であり、各適応症において少なくとも以下の例数を組み入れることとされた。

- ・SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症：hGH による治療歴を問わない、10 歳以上 18 歳未満（女児）又は 11 歳以上 18 歳未満（男児）の外国人患者 各 10 例

- ・ターナー症候群における低身長：hGH による治療歴を問わない、10 歳以上 18 歳未満の外国人女児 10 例

用法・用量：本薬 0.24 mg/kg を週 1 回反復皮下投与（26 週間の主要期間の後、延長期間に移行する）

2) 4042 試験の主な試験デザインは、以下のとおり（令和 5 年 5 月 2 日付け審査報告書「ソグルーヤ皮下注 5mg 他」参照）。

試験デザイン：実薬対照無作為化非盲検試験

対象集団：hGH 製剤で治療中の外国人小児 GHD 患者

目標例数：32 例

用法・用量：本薬 0.02、0.04、0.08 若しくは 0.16 mg/kg を単回皮下投与又はノルディトロピン 0.03 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間皮下投与

かけの 0 次吸収速度定数 (k_0/F)、トランジットコンパートメントから中心コンパートメントへの移行速度定数 (k_{tr})、見かけの分布容積 (V/F)、見かけの最大非線形消失速度 (V_{max}/F)、ミカエリス・メンテン定数 (k_m)、相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel})、 k_{in} 、IGF-I の消失速度定数 (k_{out})、最大 IGF-I 生成量 (E_{max}) 及び E_{max} の 50% の効果を示す本薬血清中濃度 (EC_{50}) がモデルパラメータとされた。

6.2.1.1 SGA 性低身長症

SGA 性低身長症に係る母集団薬物動態/薬力学解析が、小児 GHD 患者 24 例 (4042 試験) 及び SGA 性低身長症患者 139 例 (4245 試験、4467 試験及び 4469 試験) の計 163 例³⁾から得られた 1155 点の血清中本薬濃度データ及び 966 点の血清中 IGF-I 濃度データを用いて実施された。

F_{rel} 、 k_{in} 及び E_{max} に対する共変量として、体重、性別、人種 (白人/その他、日本人、日本人以外のアジア人) 及び試験 (4042 試験、4245 試験、4467 試験又は 4469 試験) がフルモデル法により検討された。その結果、 F_{rel} に対する共変量として体重及び試験 (4467 試験に対する 4042 試験の影響) が、 k_{in} に対する共変量として体重及び性別が、 E_{max} に対する共変量として体重が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルに基づいて、特定された共変量による本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した結果、体重が本薬の薬物動態及び薬力学に最も大きな影響を及ぼす変動要因であった。体重が薬物動態に及ぼす影響について、本剤 0.24 mg/kg を反復皮下投与したときの平均血清中本薬濃度は、体重が 17.8 kg の患者に対し、13.3 kg 及び 26.9 kg の患者ではそれぞれ 1.07 倍及び 0.91 倍となると推定された。体重が薬力学に及ぼす影響については、体重 17.8 kg の患者に対する体重 13.3 kg 又は 26.9 kg の患者における IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差 (平均値) は、それぞれ 0.14 及び -0.32 と推定された。

最終モデルを用いて、SGA 性低身長症患者に本剤を週 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータを推定した結果、表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1 SGA 性低身長症患者に本剤を週 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験	評価時期	用量 (mg/kg/週)	例数	C_{max} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
4245	投与 1 年後	0.16	12	196.4 (46.6)	46.4 (38.7)	16.4±2.8	38.2±1.5
		0.20	13	235.1 (45.6)	71.4 (39.0)	23.8±5.5	36.3±3.3
		0.24	12	434.3 (48.7)	140.0 (48.8)	23.7±6.5	34.8±3.2
	投与 2 年後	0.16	11	199.0 (46.3)	47.4 (33.5)	16.7±2.6	38.0±1.3
		0.20	11	227.5 (49.5)	70.2 (40.3)	24.2±5.6	36.3±3.5
		0.24	16	408.5 (47.2)	127.1 (51.4)	22.9±5.7	35.5±3.2
	投与 3 年後	0.16	5	194.5 (56.9)	47.2 (38.4)	16.6±3.4	38.1±0.9
		0.20	4	260.9 (75.6)	73.2 (65.7)	19.8±3.5	37.3±1.8
		0.24	46	384.8 (37.8)	118.8 (39.4)	23.4±5.3	36.5±2.9
	投与 4 年後	0.24	58	372.8 (39.4)	113.5 (39.6)	23.0±5.0	36.7±2.7
4467	投与 1 年後	0.24	68	431.2 (30.5)	130.6 (37.1)	22.2±3.8	37.2±1.7
4469	投与 1 年後	0.24	12	351.1 (26.8)	96.6 (26.6)	20.4±4.2	37.5±1.9

C_{max} 及び C_{avg} : 幾何平均値 (変動係数%)、 t_{max} 及び $t_{1/2}$: 平均値±標準偏差

3) 母集団薬物動態/薬力学解析の対象患者における各背景項目の平均値 [範囲] 又は例数 (割合) は、以下のとおりであった。

年齢: 6.6 [2.6, 15] 歳

体重: 17.6 [6.3, 42.6] kg

性別: 男性 95 例 (58.3%)、女性 68 例 (41.7%)

人種: 白人/その他 115 例 (70.6%)、日本人 24 例 (14.7%)、日本人以外のアジア人 24 例 (14.7%)

表 2 SGA 性低身長症患者に本剤を週 1 回反復皮下投与したときの薬力学パラメータの推定値

試験	評価時期	用量 (mg/kg/週)	例数	IGF-I _{avg} SD スコア	ベースラインからの IGF-I _{avg} SD スコアの 変化量	IGF-I _{max} SD スコア	IGF-I _{min} SD スコア
4245	投与 1 年後	0.16	12	1.23±0.89	1.70±0.45	2.27±0.98	0.18±0.85
		0.20	13	1.78±0.76	2.04±0.59	2.79±0.79	0.57±0.71
		0.24	12	2.52±0.92	2.74±0.70	3.58±0.98	1.06±0.95
	投与 2 年後	0.16	11	1.29±0.88	1.69±0.51	2.32±0.98	0.25±0.86
		0.20	11	2.01±0.66	2.18±0.59	2.99±0.71	0.83±0.62
		0.24	16	2.34±1.06	2.78±0.79	3.39±1.11	0.95±1.02
	投与 3 年後	0.16	5	1.12±0.82	1.73±0.52	2.12±1.04	0.12±0.70
		0.20	4	2.18±1.04	2.40±0.37	3.15±1.16	1.09±0.88
		0.24	46	2.19±0.92	2.73±0.85	3.23±0.95	0.85±0.90
	投与 4 年後	0.24	58	2.25±0.90	2.71±0.84	3.28±0.92	0.96±0.90
4467	投与 1 年後	0.24	68	2.10±0.85	2.65±0.87	3.20±0.85	0.67±0.90
4469	投与 1 年後	0.24	12	2.22±0.69	1.91±0.72	3.19±0.64	1.11±0.83

平均値±標準偏差

6.2.1.2 NS における低身長

NS における低身長に係る母集団薬物動態/薬力学解析が、小児 GHD 患者 24 例（4042 試験）、SGA 性低身長症患者 139 例（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）及び NS 患者 62 例（4467 試験及び 4469 試験）の計 225 例⁴⁾から得られた 1454 点の血清中本薬濃度データ及び 1320 点の血清中 IGF-I 濃度データを用いて実施された。

F_{rel} 、 k_{in} 及び E_{max} に対する共変量として、体重、性別、人種（白人/その他、日本人、日本人以外のアジア人）、疾患（NS、SGA 性低身長症）及び試験（4042 試験、4245 試験、4467 試験又は 4469 試験）がフルモデル法により検討された。その結果、 F_{rel} に対する共変量として体重、疾患及び試験（4467 試験に対する 4042 試験の影響）が、 k_{in} に対する共変量として体重、性別、疾患及び試験（4467 試験に対する 4469 試験の影響）が、 E_{max} に対する共変量として体重、性別、疾患及び試験（4467 試験に対する 4469 試験の影響）が最終モデルに組み込まれた。

最終モデルに基づいて、特定された共変量による本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した結果、疾患が本薬の薬物動態に、体重が本薬の薬力学に、それぞれ最も大きな影響を及ぼす変動要因であった。疾患が薬物動態に及ぼす影響について、本剤 0.24 mg/kg を反復皮下投与したときの平均血清中本薬濃度は、SGA 性低身長症患者に対し、NS 患者では 1.28 倍となると推定された。体重が薬力学に及ぼす影響については、体重 18.9 kg の患者に対する体重 13.5 kg 又は 28.5 kg の患者における IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差（平均値）は、それぞれ 0.10 及び -0.22 と推定された。

最終モデルを用いて、NS 患者に本剤を週 1 回 1 年間反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータを推定した結果、表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3 NS 患者に本剤を週 1 回 1 年間反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験	用量 (mg/kg/週)	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
4467	0.24	49	463.1 (31.1)	152.8 (33.5)	23.3±4.3	36.3±1.4
4469	0.24	13	344.7 (40.4)	108.0 (46.9)	23.6±6.9	36.7±2.0

C_{max} 及び C_{avg}：幾何平均値（変動係数%）、t_{max} 及び t_{1/2}：平均値±標準偏差

4) 母集団薬物動態/薬力学解析の対象患者における各背景項目の平均値〔範囲〕又は例数（割合）は、以下のとおりであった。

年齢：6.9 [2.6, 15] 歳

体重：18.3 [6.3, 55.8] kg

性別：男性 134 例（59.6%）、女性 91 例（40.4%）

人種：白人/その他 160 例（71.1%）、日本人 28 例（12.4%）、日本人以外のアジア人 37 例（16.4%）

表4 NS患者に本剤を週1回1年間反復皮下投与したときの薬力学パラメータの推定値

試験	用量 (mg/kg/週)	例数	IGF-I _{avg} SD スコア	ベースラインからの IGF-I _{avg} SD スコアの 変化量	IGF-I _{max} SD スコア	IGF-I _{min} SD スコア
4467	0.24	49	1.20±0.96	2.46±0.64	2.21±1.02	-0.25±0.91
4469	0.24	13	0.88±0.75	1.72±0.94	1.58±0.76	-0.00±0.83

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学の比較について

申請者は、以下のように説明している。本剤の既承認効能・効果である成人成長ホルモン分泌不全症及び小児 GHD を対象とした臨床試験では、日本人と外国人との間で臨床上問題となる薬物動態及び薬力学の差異は確認されていない（令和2年11月9日付け及び令和5年5月2日付け審査報告書「ソグルーヤ皮下注5mg他」参照）。

SGA 性低身長症患者又は NS 患者の本剤の薬物動態について、母集団薬物動態/薬力学解析モデルを用いて、SGA 性低身長症患者を対象とした国際共同第 II 相試験（4245 試験）、SGA 性低身長症患者及び NS 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（4467 試験）での人種（白人/その他、日本人、日本人以外のアジア人）別の薬物動態パラメータを推定した結果は、表5のとおりであった。SGA 性低身長症患者に本剤 0.16、0.20 又は 0.24 mg/kg、若しくは NS 患者に本剤 0.24 mg/kg を週1回投与したときの定常状態における C_{max} 及び C_{avg} は、日本人、日本人以外のアジア人、白人/その他の間で違いが認められた用量群や評価時期もあったが、これらの曝露量の違いは、各人種での患者数が限られるため、人種差ではなく個体間変動による差異である可能性が考えられた。

表5 人種別の薬物動態パラメータの推定値

対象疾患	試験	評価 時期	用量 (mg/kg/週)	C _{max} (ng/mL)			C _{avg} (ng/mL)		
				日本人	日本人以外の アジア人	白人/その他	日本人	日本人以外の アジア人	白人/その他
SGA 性 低身長症	4245	投与 1年後	0.16	197.7 (32.3) (3 例)	202.9 (57.0) (3 例)	192.6 (56.8) (6 例)	48.0 (24.4) (3 例)	43.6 (38.1) (3 例)	47.0 (50.4) (6 例)
			0.20	241.1 (28.2) (4 例)	—	232.5 (53.8) (9 例)	77.7 (19.2) (4 例)	—	68.8 (46.3) (9 例)
			0.24	303.8 (53.4) (3 例)	678.1 (45.6) (3 例)	415.6 (31.5) (6 例)	117.4 (38.7) (3 例)	235.0 (63.2) (3 例)	117.9 (26.0) (6 例)
		投与 2年後	0.16	192.7 (31.8) (3 例)	197.9 (57.1) (3 例)	203.6 (58.5) (5 例)	46.4 (23.4) (3 例)	42.2 (37.8) (3 例)	51.5 (40.6) (5 例)
			0.20	232.4 (28.6) (4 例)	—	224.7 (62.1) (7 例)	74.1 (19.6) (4 例)	—	68.1 (50.7) (7 例)
			0.24	290.3 (53.7) (3 例)	653.3 (44.9) (3 例)	393.1 (36.3) (10 例)	110.5 (38.4) (3 例)	221.5 (61.3) (3 例)	112.2 (42.1) (10 例)
		投与 3年後	0.24	362.2 (34.8) (15 例)	497.4 (53.4) (6 例)	375.2 (34.5) (25 例)	121.6 (28.7) (15 例)	154.2 (64.3) (6 例)	110.0 (37.0) (25 例)
		投与 4年後	0.24	350.4 (33.8) (16 例)	478.6 (48.6) (7 例)	364.8 (39.0) (35 例)	115.3 (28.0) (16 例)	140.4 (60.0) (7 例)	107.9 (39.5) (35 例)
	4467	投与 1年後	0.24	402.7 (26.6) (8 例)	516.4 (32.8) (14 例)	413.1 (28.8) (46 例)	122.6 (30.9) (8 例)	157.1 (43.6) (14 例)	124.8 (34.8) (46 例)
NS における 低身長	4467	投与 1年後	0.24	515.7 (34.5) (4 例)	492.0 (26.6) (11 例)	448.4 (32.4) (34 例)	183.2 (41.0) (4 例)	160.8 (38.1) (11 例)	147.2 (31.3) (34 例)

幾何平均値（変動係数%）（評価例数）、—：該当なし

薬力学的作用について、4245 試験及び 4467 試験における人種（白人/その他、日本人、日本人以外のアジア人）別の母集団薬物動態/薬力学解析モデルで算出した IGF-I_{avg} SD スコア及びベースラインからの IGF-I_{avg} SD スコアの変化量は表6のとおりであった。本剤 0.16、0.20 又は 0.24 mg/kg/週を投与したと

きのベースラインからの IGF-I_{avg} SD スコアの変化量は、SGA 性低身長症及び NS のいずれにおいても、人種間で概ね同程度であり、人種は本薬の薬力学に大きな影響を及ぼす因子ではなかった。

表 6 人種別の本薬の薬力学パラメータの推定値

対象疾患	試験	評価 時期	用量 (mg/kg/週)	IGF-I _{avg} SD スコア			ベースラインからの IGF-I _{avg} SD スコアの変化量		
				日本人	日本人以外の アジア人	白人/その他	日本人	日本人以外の アジア人	白人/その他
SGA 性 低身長症	4245	投与 1 年後	0.16	1.91±1.21 (3 例)	1.03±0.78 (3 例)	0.99±0.73 (6 例)	1.95±0.48 (3 例)	1.35±0.54 (3 例)	1.75±0.37 (6 例)
			0.20	1.91±0.58 (4 例)	—	1.72±0.85 (9 例)	2.15±0.54 (4 例)	—	1.99±0.64 (9 例)
			0.24	2.14±1.28 (3 例)	2.84±0.62 (3 例)	2.55±0.95 (6 例)	2.95±0.43 (3 例)	2.94±0.97 (3 例)	2.53±0.72 (6 例)
		投与 2 年後	0.16	1.88±1.20 (3 例)	0.97±0.73 (3 例)	1.12±0.76 (5 例)	1.92±0.47 (3 例)	1.29±0.57 (3 例)	1.80±0.44 (5 例)
			0.20	2.00±0.57 (4 例)	—	2.01±0.75 (7 例)	2.23±0.54 (4 例)	—	2.15±0.65 (7 例)
			0.24	2.26±1.38 (3 例)	2.94±0.56 (3 例)	2.19±1.10 (10 例)	3.07±0.55 (3 例)	3.05±1.08 (3 例)	2.61±0.79 (10 例)
		投与 3 年後	0.24	2.43±0.77 (15 例)	2.08±1.19 (6 例)	2.07±0.95 (25 例)	2.83±0.71 (15 例)	2.44±0.99 (6 例)	2.74±0.99 (25 例)
		投与 4 年後	0.24	2.42±0.74 (16 例)	2.18±1.15 (7 例)	2.19±0.93 (35 例)	2.78±0.73 (16 例)	2.62±0.84 (7 例)	2.70±0.90 (35 例)
		投与 1 年後	0.24	2.11±0.55 (8 例)	2.55±1.11 (14 例)	1.97±0.77 (46 例)	2.79±0.91 (8 例)	2.41±0.84 (14 例)	2.69±0.88 (46 例)
	4467								
NS における 低身長	4467	投与 1 年後	0.24	1.56±0.70 (4 例)	0.96±1.02 (11 例)	1.24±0.97 (34 例)	2.55±0.38 (4 例)	2.39±0.66 (11 例)	2.48±0.66 (34 例)

平均値±標準偏差（評価例数）、—：該当なし

以上の結果から、SGA 性低身長症患者及び NS 患者において認められた曝露量の人種間の差は、薬力学は人種間で概ね同程度であったことから、臨床的に意義のある差異ではないと考える。

機構は、SGA 性低身長症及び NS における低身長に対して本薬を投与した際の薬物動態及び薬力学について、臨床的に意味のある民族間差は認められないとする申請者の説明に問題はないと考える。

6.R.2 本剤とノルディトロピンとの薬力学の異同について

申請者は、以下のように説明している。構築した母集団薬物動態/薬力学解析モデルに基づき、SGA 性低身長症患者又は NS 患者に対して、本剤 0.24 mg/kg を週 1 回又はノルディトロピン 0.035～0.067 mg/kg を 1 日 1 回、いずれも 1 年間反復皮下投与したときの薬力学パラメータを推定した結果は、表 7 のとおりであった。SGA 性低身長症患者では、IGF-I_{avg} SD スコアは、本剤群では、ノルディトロピン 0.035 mg/kg/日群と比較して高値を示す傾向が認められ、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/日群と比較して概ね同程度であった。一方で、本剤は週 1 回投与製剤であるため、連日投与製剤であるノルディトロピン 0.067 mg/kg/日群と比較して、IGF-I_{max} SD スコアは高値を、IGF-I_{min} SD スコアは低値を示す傾向が認められ、1 週間あたりの IGF-I SD スコアの変動が大きい傾向が認められた。また、NS 患者では、本剤群ではノルディトロピン 0.050 mg/kg/日群と比較して、IGF-I_{avg} SD スコア及び IGF-I_{max} SD スコアは高値、IGF-I_{min} SD スコアは低値を示す傾向が認められた。

表7 本剤を週1回又はノルディトロピンを1日1回で1年間反復皮下投与したときの薬力学パラメータの推定値

対象疾患	試験	投与群	用量	例数	IGF-I _{avg} SD スコア	ベースラインか らの IGF-I _{avg} SD スコアの変化量	IGF-I _{max} SD スコア	IGF-I _{min} SD スコア
SGA 性低 身長症	4245	本剤	0.24 mg/kg/週	12	2.52±0.92	2.74±0.70	3.58±0.98	1.06±0.95
		ノルディ トロピン	0.035 mg/kg/日	12	1.11±1.11	1.97±0.50	1.15±1.10	1.03±1.11
			0.067 mg/kg/日	13	2.27±0.83	2.89±0.45	2.32±0.82	2.17±0.83
	4467	本剤	0.24 mg/kg/週	68	2.10±0.85	2.65±0.87	3.20±0.85	0.67±0.90
		ノルディ トロピン	0.035 mg/kg/日	36	1.46±1.26	2.07±0.77	1.50±1.26	1.36±1.27
			0.067 mg/kg/日	35	2.36±1.28	2.88±0.71	2.41±1.27	2.24±1.28
NS における 低身長	4467	本剤	0.24 mg/kg/週	49	1.20±0.796	2.46±0.64	2.21±1.02	-0.25±0.91
		ノルディ トロピン	0.050 mg/kg/日	27	0.56±0.84	2.03±0.56	0.60±0.83	0.49±0.85

平均値±標準偏差

また、母集団薬物動態/薬力学解析モデルに基づき、4467 試験の SGA 性低身長症患者及び NS 患者の IGF-I_{avg} SD スコアの分布を推定した結果、表 8 のとおりであった。SGA 性低身長症小児及び NS 患者では、母集団薬物動態/薬力学解析モデルで算出した 4467 試験における IGF-I SD スコアは、大部分の参加者で 0～+3 の範囲内であった。投与 52 週時の IGF-I_{avg} SD スコアが +3 を超えた参加者の割合は、SGA 性低身長症においては、本剤群でノルディトロピン 0.035 mg/kg/日群より高く、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/日群より低い傾向が、NS においては、本剤群でノルディトロピン 0.050 mg/kg/日群より高い傾向が認められた。

表8 4467 試験において SGA 性低身長症患者又は NS 患者に本剤を週1回又はノルディトロピンを1日1回投与したときの IGF-I_{avg} SD スコアの推定値の分布

対象疾患	投与群	用量	例数	IGF-I _{avg} SD スコア				
				-2 以下	-2 超 0 以下	0 超 +2 以下	+2 超 +3 以下	+3 超
SGA 性低身 長症	本剤	0.24 mg/kg/週	68	0 (0)	0 (0)	36.8 (25)	50.0 (34)	13.2 (9)
	ノルディ トロピン	0.035 mg/kg/日	36	0 (0)	11.1 (4)	52.8 (19)	27.8 (10)	8.3 (3)
		0.067 mg/kg/日	35	0 (0)	2.9 (1)	42.9 (15)	20.0 (7)	34.3 (12)
NS における 低身長	本剤	0.24 mg/kg/週	49	0 (0)	8.2 (4)	75.5 (37)	12.2 (6)	4.1 (2)
	ノルディ トロピン	0.050 mg/kg/日	27	0 (0)	25.9 (7)	70.4 (19)	3.7 (1)	0 (0)

割合% (例数)

機構は、以下のように考える。本剤群における IGF-I_{avg} SD スコアについて、SGA 性低身長症患者では、ノルディトロピンの承認用量の最大用量である 0.067 mg/kg/日群と同程度であったことから、薬力学的な観点からは、本剤 0.24 mg/kg/週投与とノルディトロピン 0.067 mg/kg/日投与で同程度の有効性が得られる可能性はある。一方で、NS 患者では、投与 1 年後の IGF-I_{avg} は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg/日群と比較して、本剤 0.24 mg/kg/週群で高値を示す傾向が認められた。また、いずれの疾患でも本剤は週 1 回投与製剤であり、連日投与製剤であるノルディトロピンと比較して、1 週間あたりの IGF-I SD スコアの変動が大きく、特に IGF-I_{max} SD スコアは本剤群で高値傾向が認められている。したがって、これらの本剤群とノルディトロピン群での薬力学的なプロファイルの差異に伴う、両剤の有効性及び安全性の異同については、SGA 性低身長症患者及び NS 患者における臨床成績を踏まえ、7.R.1 項及び 7.R.2 項で議論する。

6.R.3 抗体産生による薬物動態及び薬力学への影響について

申請者は、以下のように説明している。SGA 性低身長症を対象とした国際共同第 II 相試験（4245 試験）において、抗本薬抗体は検出されなかった。SGA 性低身長症及び NS を対象とした国際共同第 III 相試験（4467 試験）及び海外第 III 相試験（4469 試験）のうち、4467 試験（主要期間）では、本剤投与開

始後に SGA 性低身長症患者 14.5% (10/69 例)、NS 患者 4.1% (2/49 例) で抗本薬抗体が認められた。4469 試験においては、SGA 性低身長症の患者では抗本薬抗体は検出されなかったが、NS 患者では 7.7% (1/13 例) に本剤投与開始後に抗本薬抗体が認められた。なお、中和作用を有する抗体はいずれの試験でも検出されなかった。

母集団薬物動態/薬力学解析モデルに基づき、4467 試験及び 4469 試験における抗本薬抗体の有無別に薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータを推定した結果は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。本薬の曝露量 (C_{max} 及び C_{avg}) は、SGA 性低身長症患者においては抗本薬抗体が発現した参加者で陰性であった参加者に比較してやや低い傾向が認められたが、薬力学は、抗本薬抗体陽性であった患者と陰性であった患者の間で大きく異なる傾向は認められなかったことから、SGA 性低身長症患者の抗本薬抗体の陽性例と陰性例で認められた本薬の薬物動態の差異は、薬力学的作用に関する結果を踏まえると臨床的に意義のある差異ではないと考えられた。

表 9 4467 試験及び 4469 試験において本剤 0.24 mg/kg を週 1 回反復皮下投与したときの
抗本薬抗体有無別^{a)}の本薬の薬物動態パラメータの推定値

試験	対象疾患	抗本薬抗体	例数	C_{max} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)
4467	SGA 性低身長症	陰性	58	442.3 (31.6)	133.3 (38.9)
		陽性	10	372.3 (18.4)	115.9 (22.2)
	NS における低身長	陰性	47	462.3 (31.8)	153.1 (34.2)
		陽性	2	489.8, 474.8	154.3, 138.7
4469	NS における低身長	陰性	12	342.4 (42.3)	105.5 (48.2)
		陽性	1	374.0	143.3

C_{max} 及び C_{avg} : 幾何平均値 (変動係数%)、2 例以下は個別値

a) スクリーニングアッセイにおいて事前に設定したカットポイント以上の結果を示した検体に対して確認アッセイを行い、確認アッセイにおいてカットポイント以上の結果を示した検体を陽性とした。

表 10 4467 試験及び 4469 試験において本剤 0.24 mg/kg を週 1 回皮下投与したときの
抗本薬抗体有無別^{a)}の本薬の薬力学パラメータの推定値

試験	対象疾患	抗本薬抗体	例数	IGF-I _{avg} SD スコア	ベースラインからの IGF-I _{avg} SD スコアの変化量
4467	SGA 性低身長症	陰性	58	2.13±0.89	2.57±0.78
		陽性	10	1.98±0.57	3.10±1.26
	NS における低身長	陰性	47	1.21±0.97	2.45±0.65
		陽性	2	1.64, 0.36	2.45, 3.00
4469	NS における低身長	陰性	12	0.88±0.79	1.78±0.96
		陽性	1	0.89	0.99

平均値±標準偏差、2 例以下は個別値

a) スクリーニングアッセイにおいて事前に設定したカットポイント以上の結果を示した検体に対して確認アッセイを行い、確認アッセイにおいてカットポイント以上の結果を示した検体を陽性とした。

機構は、抗本薬抗体の陽性例が少なく、結果の解釈に限界はあるものの、NS における低身長患者では抗本薬抗体の発現の有無で本薬の薬物動態及び薬力学に大きな差異は認められておらず、SGA 性低身長症患者の抗本薬抗体の陽性例と陰性例で認められた本薬の薬物動態の差異は、薬力学的作用に関する結果を踏まえると臨床的に意義のある差異ではないとする申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 11 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	4245 試験 (jRCT2080224776)	II	SGA 性低身長症 患者	62	<主要期間、延長期間 I> 本剤 (0.16、0.20 若しくは 0.24 mg/kg) を週 1 回又は ノルディトロピン (0.035 若しくは 0.067 mg/kg) を 1 日 1 回、皮下投与 <延長期間 II> 本剤 0.24 mg/kg を週 1 回、皮下投与	有効性 安全性
評価	国際 共同	4467 試験 (jRCT2031220263)	III	SGA 性低身長症 患者	141	<主要期間> 本剤 0.24 mg/kg を週 1 回又はノルディトロピン (0.035 若しくは 0.067 mg/kg) を 1 日 1 回、皮下投 与 <延長期間 I> 本剤 0.24 mg/kg を週 1 回、皮下投与	有効性 安全性
				NS における低身長 患者	77	<主要期間> 本剤 0.24 mg/kg を週 1 回又はノルディトロピン 0.050 mg/kg を 1 日 1 回、皮下投与 <延長期間 I> 本剤 0.24 mg/kg を週 1 回、皮下投与	有効性 安全性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 SGA 性低身長症患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2 : 4245 試験<2019 年 7 月～継続中 (2025 年 1 月 17 日データカットオフ)>)

日本人を含む小児 SGA 性低身長症患者⁵⁾ (目標参加者数 60 例⁶⁾ (本剤 0.16 mg/kg 群、本剤 0.20 mg/kg 群、本剤 0.24 mg/kg 群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 : 各群 12 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期間 (1～3 週間)、主要期間 (26 週間)、延長期間 I (26 週間)、延長期間 II (4 年間)、延長期間 III (本剤が処方可能となる時点又は最長 2026 年 12 月まで) 及び後観察期間 (30 日間) から構成された⁷⁾。データカットオフ時点では、すべての参加者の延長期間 II の 3 年時 (投与期間合計 4 年間) までのデータが含まれた。

主な選択基準は、①及び②の基準を満たす hGH 製剤で未治療の 2.5 歳以上 11.0 歳未満 (男児) 又は 2.5 歳以上 10.0 歳未満 (女児) の二次性徴発来前⁸⁾の SGA 性低身長症患者⁹⁾ とされた (①スクリーニング時の身長 SD スコアが -2.5 以下、②スクリーニングの 6～18 カ月前の期間から算出された年間成長速度が同性・同年齢の 50 パーセンタイル未満)。

用法・用量は、主要期間及び延長期間 I では、本剤 0.16、0.20 若しくは 0.24 mg/kg を週 1 回、又はノルディトロピン 0.035 若しくは 0.067 mg/kg を 1 日 1 回、大腿部、臀部、上腕部又は腹部に 52 週間皮下投

5) 日本、米国、オーストリア、フランス、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、ラトビア、ロシア、タイ、ウクライナ

6) 投与 26 週時の年間成長速度について、1 日 1 回投与の hGH 製剤の SGA 性低身長症患者を対象とした第 III 相試験 (hgh-1424 試験) を参考に標準偏差を 2.6 cm/年と仮定すると、評価時点で各群 11 例 (合計 55 例) のデータが利用可能であるとき、2 群間の真の平均値の差が 3.25 cm/年以上であれば、有意水準両側 5% のもとで 80% の確率で 2 群間の差が検出可能とされた。小児 GHD 患者を対象とした本剤の第 II 相試験 (NN8640-4172 試験) における脱落率を踏まえ、目標参加者数は各群 12 例 (合計 60 例) とされた。

7) 以下のいずれか条件を満たし、ほぼ成人身長に達したと判断される場合は治験薬の投与を中止することとされた。
 ・9 カ月以上の期間に基づき算出した成長速度が 2 cm/年未満、かつ骨年齢が 16 歳以上 (男児) 又は 14 歳以上 (女児) に達した場合
 ・骨年齢が利用できない場合、9 カ月以上の期間に基づき算出した成長速度が 2 cm/年未満、かつ暦年齢が 17 歳以上 (男児) 又は 15 歳以上 (女児) に達した場合

8) 男児は精巣容量 4 mL 未満、女児は Tanner 分類の 1 度 (乳腺発育なし、乳頭のみ突出) に分類される参加者が対象とされた。

9) 日本以外は、「出生時の体重又は出生時の身長が -2SD スコア未満 (各国の基準による)」に該当する場合とされ、日本は、「出生時の体重及び出生時の身長が在胎週数相当の標準値の 10 パーセンタイル未満であり、出生時の体重又は出生時の身長が -2SD スコア未満 (国内の基準による)」に該当する場合とされた。

与（自己投与）とされた。延長期間II以降は、治験実施計画書第8版の適用時点から¹⁰⁾、本剤 0.24 mg/kg を週1回皮下投与に切り替えられた。

無作為割付けされた62例¹¹⁾（本剤 0.16 mg/kg 群 12 例（うち日本人 3 例）、本剤 0.20 mg/kg 群 13 例（うち日本人 4 例）、本剤 0.24 mg/kg 群 12 例（うち日本人 3 例）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 12 例（うち日本人 3 例）、及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 13 例（うち日本人 4 例））全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。主要期間を完了した61例が延長期間Iに移行し、60例が延長期間Iを完了し延長期間IIに移行した。治験中止例は、主要期間にノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 1 例（保護者の同意撤回）、延長期間I完了後延長期間II移行前に本剤 0.20 mg/kg 群 1 例（医師の判断）で認められた。延長期間IIでは、ノルディトロピン 0.035 mg/kg／本剤 0.24 mg 群 3 例（保護者の同意撤回 2 例、参加者の同意撤回 1 例、いずれも本剤 0.24 mg/kg への切替え後に中止）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg／本剤 0.24 mg 群 2 例（参加者の同意撤回、医師の判断、各 1 例、いずれも本剤 0.24 mg/kg への切替え後に中止）であった。

有効性について、主要評価項目である主要期間（投与26週間）の年間成長速度は、表12のとおりであった¹²⁾。

表12 投与26週時の年間成長速度 [4245 試験（主要期間）、FAS]

全体集団	本剤 0.16 mg/kg 群 (12 例)	本剤 0.20 mg/kg 群 (13 例)	本剤 0.24 mg/kg 群 (12 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (12 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (13 例)
年間成長速度 ^{a)} (cm/年)	8.9±1.8 (12)	11.1±2.6 (13)	11.2±3.4 (12)	10.5±2.0 (11)	11.9±2.4 (13)
ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 との群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	-1.4 [-3.2, 0.4]	0.7 [-1.1, 2.5]	—	—	—
ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 との群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	—	-0.9 [-2.6, 0.9]	-0.6 [-2.4, 1.2]	—	—
日本人部分集団	本剤 0.16 mg/kg 群 (3 例)	本剤 0.20 mg/kg 群 (4 例)	本剤 0.24 mg/kg 群 (3 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (3 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (4 例)
年間成長速度 ^{a)} (cm/年)	10.0±1.7 (3)	11.4±1.7 (4)	10.9±1.2 (3)	10.8±2.2 (3)	12.0±2.4 (4)

平均値±標準偏差（評価例数）、群間差は最小二乗平均の群間差、—：該当なし

a) 投与26週時の身長とベースライン時の身長の差を測定間隔で除して年換算することで算出

b) 年間成長速度（投与13週時点、投与26週時点）を目的変数とし、評価時点（投与13週時点、投与26週時点）でネストした治療群、評価時点でネストした年齢層（6歳未満、6歳以上）、評価時点でネストした性別（男、女）、評価時点でネストした地域（日本、その他）、評価時点でネストした性別と年齢層の交互作用、及び評価時点でネストしたベースライン時の身長を説明変数としたMMRMにより算出。参加者を変量効果とし、共分散構造には無構造が仮定された。

c) 本剤 0.20 mg/kg 群又は本剤 0.24 mg/kg 群とノルディトロピン 0.067 mg/kg 群、本剤 0.16 mg/kg 群又は本剤 0.20 mg/kg 群とノルディトロピン 0.035 mg/kg 群の比較が事前に計画された。

主要期間における主な副次評価項目の結果は、表13のとおりであった。

10) 国際共同第III相試験（4467試験）の本剤の用量が0.24 mg/kgに決定したことを踏まえ、すべての参加者で本剤 0.24 mg/kg の投与に切り替えることとした改訂。

11) 地域（日本、その他の国）で層別した上で、さらにその他の国で年齢（6歳未満、6歳以上）及び性別（男性、女性）で層別化し、5群に1:1:1:1:1で無作為に割り付けられた。

12) 目標参加者数は仮説検定の検出力に基づき設定されたが、正式な仮説検定は計画されず、点推定値と信頼区間によって有効性を評価すると計画された。

表 13 投与 26 週時の主な副次評価項目の結果 [4245 試験 (主要期間)、FAS]

全体集団		本剤 0.16 mg/kg 群 (12 例)	本剤 0.20 mg/kg 群 (13 例)	本剤 0.24 mg/kg 群 (12 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (12 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (13 例)
年間 成長速度 SD スコア	ベースライン	-1.10±1.99 (12)	-1.21±1.59 (13)	-2.07±1.10 (12)	-1.97±1.60 (12)	-2.09±1.38 (13)
	投与 26 週時	2.93±1.68 (12)	5.39±3.17 (12)	5.17±3.54 (12)	4.35±2.31 (11)	5.77±1.51 (13)
	投与 26 週時の変化量	4.03±2.68 (12)	6.77±3.35 (12)	7.24±3.80 (12)	6.37±3.05 (11)	7.86±1.88 (13)
身長 SD スコア	ベースライン	-2.92±0.48 (12)	-3.01±0.48 (13)	-3.07±0.84 (12)	-3.15±0.61 (12)	-3.03±0.61 (13)
	投与 26 週時	-2.50±0.51 (12)	-2.38±0.57 (12)	-2.40±1.03 (12)	-2.58±0.67 (11)	-2.29±0.68 (13)
	投与 26 週時の変化量	0.41±0.20 (12)	0.66±0.29 (12)	0.66±0.37 (12)	0.61±0.19 (11)	0.73±0.30 (13)
IGF-I SD スコア ^{a)}	ベースライン	-0.47±0.75 (12)	-0.26±0.91 (13)	-0.22±1.00 (12)	-0.86±1.12 (12)	-0.61±0.80 (13)
	投与 26 週時	1.01±1.18 (12)	1.67±1.08 (12)	2.81±1.60 (12)	0.71±1.03 (11)	1.52±1.22 (13)
	投与 26 週時の変化量	1.48±0.90 (12)	1.93±1.07 (12)	3.03±1.42 (12)	1.59±0.67 (11)	2.13±1.07 (13)
日本人部分集団		本剤 0.16 mg/kg 群 (3 例)	本剤 0.20 mg/kg 群 (4 例)	本剤 0.24 mg/kg 群 (3 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (3 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (4 例)
年間 成長速度 SD スコア	ベースライン	-2.79±0.74 (3)	-0.58±0.62 (4)	-1.37±0.40 (3)	-2.17±0.48 (3)	-2.52±0.92 (4)
	投与 26 週時	2.73±1.22 (3)	4.40±1.65 (4)	3.62±2.20 (3)	2.35±1.31 (3)	5.07±0.88 (4)
	投与 26 週時の変化量	5.52±1.96 (3)	4.99±1.16 (4)	4.99±2.44 (3)	4.52±1.29 (3)	7.59±1.73 (4)
身長 SD スコア	ベースライン	-2.96±0.30 (3)	-3.34±0.38 (4)	-3.00±0.20 (3)	-2.77±0.24 (3)	-2.85±0.24 (4)
	投与 26 週時	-2.37±0.07 (3)	-2.63±0.52 (4)	-2.32±0.16 (3)	-2.11±0.31 (3)	-2.09±0.50 (4)
	投与 26 週時の変化量	0.59±0.23 (3)	0.70±0.23 (4)	0.68±0.16 (3)	0.66±0.25 (3)	0.76±0.31 (4)
IGF-I SD スコア ^{a)}	ベースライン	-0.04±1.01 (3)	-0.24±0.80 (4)	-0.81±0.99 (3)	-0.14±0.98 (3)	-0.46±0.75 (4)
	投与 26 週時	1.66±0.95 (3)	2.32±0.85 (4)	1.69±2.10 (4)	0.91±0.94 (3)	2.19±1.06 (4)
	投与 26 週時の変化量	1.70±0.76 (3)	2.55±0.96 (4)	2.50±1.49 (3)	1.05±0.55 (3)	2.65±0.93 (4)

平均値±標準偏差 (評価例数)、変化量：ベースラインからの変化量

a) IGF-I は、投与 26 週時で本剤群では投与 4-6 日後、ノルディトロピン群では投与日に測定された。

主要+延長期間 I+延長期間 II (投与 4 年間) における主な評価項目の結果は、表 14 のとおりであった。

表 14 投与 4 年時までの主な評価項目の結果 [4245 試験 (主要+延長期間 I+延長期間 II) : FAS^{a)}] ~

全体集団		本剤 0.16/0.24 mg/kg 群 (12 例)	本剤 0.20/0.24 mg/kg 群 (13 例)	本剤 0.24 mg/kg 継続群 (12 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (12 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (13 例)
年間 成長速度 ^{b)} (cm/年)	投与 52 週時	8.5±1.5 (12)	10.3±1.9 (13)	10.6±2.5 (12)	9.4±1.7 (11)	11.2±1.6 (13)
	投与 2 年時	7.1±1.2 (12)	7.8±1.6 (12)	8.7±1.3 (12)	7.9±1.2 (11)	8.1±1.7 (13)
	投与 3 年時	6.6±1.4 (12)	7.1±1.4 (12)	6.7±1.6 (12)	8.1±2.0 (11)	7.0±1.5 (13)
	投与 4 年時	7.6±1.5 (12)	7.6±1.2 (11)	6.6±1.1 (12)	7.7±1.5 (8)	7.4±1.2 (11)
年間 成長速度 SD スコア	ベースライン	-1.10±1.99 (12)	-1.21±1.59 (13)	-2.07±1.10 (12)	-1.97±1.60 (12)	-2.09±1.38 (13)
	投与 52 週時	2.71±1.70 (12)	4.97±1.74 (13)	5.04±2.54 (12)	3.27±2.09 (11)	5.51±1.82 (13)
	投与 52 週時の変化量	3.81±2.56 (12)	6.17±2.19 (13)	7.11±2.82 (12)	5.30±3.17 (11)	7.60±2.33 (13)
	投与 2 年時	1.26±1.10 (12)	2.16±1.87 (12)	3.07±1.94 (12)	1.86±1.55 (11)	2.35±1.79 (11)
	投与 3 年時	0.87±1.04 (12)	1.21±1.78 (12)	0.88±1.43 (12)	1.61±1.48 (11)	1.05±1.52 (13)
	投与 4 年時	1.44±1.68 (12)	1.71±1.18 (11)	1.01±1.68 (12)	1.26±1.07 (8)	1.79±1.85 (11)
	投与 4 年時の変化量	2.54±2.32 (12)	2.53±1.97 (11)	3.08±1.81 (12)	3.63±2.37 (8)	4.07±2.75 (11)
身長 SD スコア	ベースライン	-2.92±0.48 (12)	-3.01±0.48 (13)	-3.07±0.84 (12)	-3.15±0.61 (12)	-3.03±0.61 (13)
	投与 52 週時	-2.21±0.57 (12)	-1.94±0.62 (13)	-1.90±1.11 (12)	-2.25±0.66 (11)	-1.77±0.73 (13)
	投与 52 週時の変化量	0.71±0.26 (12)	1.07±0.38 (13)	1.17±0.47 (12)	0.94±0.29 (11)	1.26±0.37 (13)
	投与 2 年時	-1.86±0.60 (12)	-1.56±0.82 (12)	-1.30±1.23 (12)	-1.77±0.65 (11)	-1.31±0.84 (13)
	投与 3 年時	-1.63±0.68 (12)	-1.28±0.99 (12)	-1.17±1.38 (12)	-1.45±0.71 (11)	-1.12±0.97 (13)
	投与 4 年時	-1.34±0.70 (12)	-0.83±0.77 (11)	-1.07±1.42 (12)	-1.33±0.93 (8)	-0.82±1.06 (11)
	投与 4 年時の変化量	1.57±0.40 (12)	2.13±0.61 (11)	2.00±0.63 (12)	1.87±0.48 (8)	2.20±0.68 (11)
IGF-I SD スコア ^{c)}	ベースライン	-0.47±0.75 (12)	-0.26±0.91 (13)	-0.22±1.00 (12)	-0.86±1.12 (12)	-0.61±0.80 (13)
	投与 52 週時	0.90±0.87 (11)	1.69±1.58 (12)	2.75±1.46 (12)	1.10±1.24 (11)	1.83±1.45 (13)
	投与 52 週時の変化量	1.41±0.61 (11)	2.09±1.28 (12)	2.97±1.27 (12)	1.98±0.71 (11)	2.44±0.99 (13)
	投与 2 年時	0.65±1.07 (12)	0.97±1.21 (12)	1.58±2.04 (12)	0.70±1.59 (9)	2.01±1.62 (13)
	投与 3 年時	0.23±1.16 (12)	1.21±0.91 (12)	1.84±1.07 (12)	1.40±1.04 (11)	1.17±1.36 (13)
	投与 4 年時	1.10±1.30 (12)	1.22±0.60 (10)	1.78±1.07 (12)	0.96±0.95 (11)	1.43±0.46 (8)
	投与 4 年時の変化量	1.57±1.21 (12)	1.52±0.94 (10)	2.00±1.10 (12)	2.01±1.44 (8)	1.70±1.13 (11)
骨年齢	ベースライン	0.67±0.18 (12)	0.76±0.16 (13)	0.82±0.28 (12)	0.73±0.24 (12)	0.71±0.19 (13)

/暦年齢比	投与 52 週時	0.74±0.14 (12)	0.79±0.14 (11)	0.81±0.28 (12)	0.71±0.21 (11)	0.78±0.19 (13)
	投与 52 週時の変化量	0.07±0.08 (12)	0.03±0.12 (11)	0.00±0.10 (12)	-0.02±0.13 (11)	0.06±0.14 (13)
	投与 2 年時	0.78±0.12 (12)	0.84±0.15 (12)	0.89±0.27 (12)	0.87±0.16 (10)	0.83±0.17 (13)
	投与 3 年時	0.83±0.18 (12)	0.92±0.13 (12)	0.93±0.24 (12)	0.87±0.16 (11)	0.95±0.11 (13)
	投与 4 年時	0.90±0.14 (12)	0.98±0.09 (11)	0.96±0.21 (12)	0.90±0.14 (8)	0.97±0.13 (11)
日本部分集団	投与 4 年時の変化量	0.23±0.20 (12)	0.21±0.19 (11)	0.14±0.16 (12)	0.11±0.19 (8)	0.26±0.20 (11)
		本剤 0.16/0.24 mg/kg 群 (3 例)	本剤 0.20/0.24 mg/kg 群 (4 例)	本剤 0.24 mg/kg 継続群 (3 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (3 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (4 例)
年間 成長速度 ^{b)} (cm/年)	投与 52 週時	9.2±0.4 (3)	10.6±1.2 (4)	10.6±1.7 (3)	9.7±0.8 (3)	11.3±1.3 (4)
	投与 2 年時	7.2±1.7 (3)	7.4±1.5 (4)	8.9±0.9 (3)	8.6±0.7 (3)	7.6±1.0 (4)
	投与 3 年時	6.8±1.5 (3)	6.6±1.1 (4)	8.3±1.3 (3)	7.4±1.5 (3)	6.2±1.7 (4)
	投与 4 年時	7.6±1.7 (3)	7.0±0.7 (4)	7.0±0.2 (3)	7.4±0.9 (3)	7.2±1.1 (3)
年間 成長速度 SD スコア	ベースライン	-2.79±0.74 (3)	-0.58±0.62 (4)	-1.37±0.40 (3)	-2.17±0.48 (3)	-2.52±0.92 (4)
	投与 52 週時	2.08±0.74 (3)	5.09±1.21 (4)	4.33±1.09 (3)	2.13±0.94 (3)	5.43±1.32 (4)
	投与 52 週時の変化量	4.87±0.99 (3)	5.67±1.62 (4)	5.70±1.02 (3)	4.29±1.37 (3)	7.94±1.61 (4)
	投与 2 年時	0.77±1.42 (3)	1.66±1.72 (4)	2.96±0.37 (3)	2.10±1.01 (3)	1.62±1.48 (4)
	投与 3 年時	0.74±1.67 (3)	0.97±1.74 (4)	1.82±0.40 (3)	1.51±1.71 (3)	0.23±1.90 (4)
	投与 4 年時	1.80±2.17 (3)	1.69±0.85 (4)	0.69±0.53 (3)	1.45±1.09 (3)	1.37±1.25 (3)
	投与 4 年時の変化量	4.59±1.94 (3)	2.27±1.02 (4)	2.06±0.65 (3)	3.61±1.47 (3)	4.06±2.29 (3)
身長 SD スコア	ベースライン	-2.96±0.30 (3)	-3.34±0.38 (4)	-3.00±0.20 (3)	-2.77±0.24 (3)	-2.85±0.24 (4)
	投与 52 週時	-2.07±0.17 (3)	-2.20±0.51 (4)	-1.78±0.43 (3)	-1.80±0.08 (3)	-1.58±0.52 (4)
	投与 52 週時の変化量	0.89±0.14 (3)	1.13±0.36 (4)	1.22±0.37 (3)	0.97±0.19 (3)	1.27±0.36 (4)
	投与 2 年時	-1.81±0.16 (3)	-1.83±0.65 (4)	-1.15±0.54 (3)	-1.27±0.14 (3)	-1.28±0.61 (4)
	投与 3 年時	-1.64±0.32 (3)	-1.62±0.68 (4)	-0.81±0.39 (3)	-1.10±0.44 (3)	-1.25±0.74 (4)
	投与 4 年時	-1.34±0.45 (3)	-1.30±0.57 (4)	-0.73±0.36 (3)	-0.88±0.42 (3)	-0.80±0.70 (3)
	投与 4 年時の変化量	1.63±0.47 (3)	2.04±0.20 (4)	2.27±0.24 (3)	1.89±0.65 (3)	2.00±0.44 (3)
IGF-I SD スコア ^{c)}	ベースライン	-0.04±1.01 (3)	-0.24±0.80 (4)	-0.81±0.99 (3)	-0.14±0.98 (3)	-0.46±0.75 (4)
	投与 52 週時	1.43±0.74 (3)	2.47±0.95 (4)	2.62±2.45 (3)	2.34±0.02 (3)	2.58±1.08 (4)
	投与 52 週時の変化量	1.47±0.31 (3)	2.70±0.73 (4)	3.43±1.58 (3)	2.48±1.00 (3)	3.04±0.61 (4)
	投与 2 年時	0.68±1.69 (3)	1.03±0.83 (4)	1.94±1.28 (3)	1.93±0.98 (3)	2.19±1.53 (4)
	投与 3 年時	1.09±1.58 (3)	0.91±0.83 (4)	1.86±0.63 (3)	1.61±0.31 (3)	0.63±0.87 (4)
	投与 4 年時	1.96±1.38 (3)	1.18±0.84 (4)	1.78±0.37 (3)	1.44±0.39 (3)	0.96±0.16 (3)
	投与 4 年時の変化量	2.00±0.90 (3)	1.42±0.36 (4)	2.59±0.62 (3)	1.58±0.63 (3)	1.56±0.95 (3)
骨年齢 /暦年齢比	ベースライン	0.61±0.02 (3)	0.74±0.21 (4)	0.87±0.28 (3)	0.96±0.25 (3)	0.60±0.21 (4)
	投与 52 週時	0.65±0.07 (3)	0.85±0.16 (4)	0.85±0.17 (3)	0.87±0.05 (3)	0.69±0.11 (4)
	投与 52 週時の変化量	0.03±0.06 (3)	0.11±0.12 (4)	-0.02±0.13 (3)	-0.10±0.21 (3)	0.09±0.19 (4)
	投与 2 年時	0.73±0.07 (3)	0.88±0.13 (4)	1.00±0.21 (3)	0.94±0.11 (3)	0.70±0.13 (4)
	投与 3 年時	0.69±0.18 (3)	0.98±0.15 (4)	0.97±0.26 (3)	0.99±0.18 (3)	0.88±0.10 (4)
	投与 4 年時	0.83±0.10 (3)	1.01±0.11 (4)	0.94±0.36 (3)	0.98±0.17 (3)	0.93±0.21 (3)
	投与 4 年時の変化量	0.22±0.12 (3)	0.27±0.28 (4)	0.06±0.10 (3)	0.02±0.12 (3)	0.28±0.19 (3)

平均値±標準偏差（評価例数）、変化量：ベースラインからの変化量

a) 骨年齢/暦年齢比は安全性解析対象集団

b) 各評価時点とその 52 週前時点の身長の変化を測定間隔で除して年換算することで算出

c) IGF-I の測定タイミングは、以下のとおりであった。

本剤群：投与 52 週時点では投与 4-6 日後、2 年、3 年及び 4 年時点では投与 0-7 日後

ノルディトロピン群：いずれの測定時点も投与日

安全性について、主要期間（投与 26 週間）において、全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 15 のとおりであった。また日本人部分集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 16 のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4245 試験（主要期間）、全体集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤 0.16 mg/kg 群 (12 例)		本剤 0.20 mg/kg 群 (13 例)		本剤 0.24 mg/kg 群 (12 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (12 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (13 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	50.0 (6)	8.3 (1)	61.5 (8)	7.7 (1)	41.7 (5)	0 (0)	58.3 (7)	0 (0)	38.5 (5)	15.4 (2)
上咽頭炎	25.0 (3)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
嘔吐	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
鼻炎	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.24.0

表 16 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4245 試験（主要期間）、日本人部分集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤 0.16 mg/kg 群 (3 例)		本剤 0.20 mg/kg 群 (4 例)		本剤 0.24 mg/kg 群 (3 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (3 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (4 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	66.7 (2)	0 (0)	100.0 (4)	25.0 (1)	66.7 (2)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	75.0 (3)	25.0 (1)
上咽頭炎	66.7 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.24.0

主要＋延長期間I＋延長期間II（投与 4 年間）において、全体集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 17（本剤 0.24 mg/kg への切替え前）及び表 18（本剤 0.24 mg/kg への切替え後）のとおりであった。日本人部分集団において、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 19（本剤 0.24 mg/kg への切替え前）及び表 20（本剤 0.24 mg/kg への切替え後）のとおりであった。

表 17 本剤 0.24 mg/kg への切替え前においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4245 試験 (主要+延長期間 I+延長期間 II)、全体集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤 0.16/ 0.24 mg/kg 群 (12 例)		本剤 0.20/ 0.24 mg/kg 群 (13 例)		本剤 0.24 mg/kg 継続群 (12 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (12 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (13 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	83.3 (10)	16.7 (2)	92.3 (12)	23.1 (3)	83.3 (10)	25.0 (3)	75.0 (9)	0 (0)	76.9 (10)	15.4 (2)
上咽頭炎	33.3 (4)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)	41.7 (5)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
発熱	25.0 (3)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	16.7 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
挫傷	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)
上気道感染	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
コロナウイルス感染	16.7 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	16.7 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	16.7 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
中耳炎	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
咽頭炎	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
外耳炎	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節痛	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻炎	16.7 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
耳感染	16.7 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
胃腸炎	16.7 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	16.7 (2)	8.3 (1)	7.7 (1)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	7.7 (1)
発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.1

表 18 本剤 0.24 mg/kg への切替え後においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4245 試験 (主要+延長期間 I+延長期間 II)、全体集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤 0.16/ 0.24 mg/kg 群 (12 例)		本剤 0.20/ 0.24 mg/kg 群 (13 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (12 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (13 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	66.7 (8)	25.0 (3)	76.9 (10)	0 (0)	83.3 (10)	16.7 (2)	53.8 (7)	15.4 (2)
鼻炎	16.7 (2)	0 (0)	23.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
インフルエンザ	25.0 (3)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
発熱	16.7 (2)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	8.3 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
水痘	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	33.3 (4)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)
ウイルス性気道感染	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.1

表 19 本剤 0.24 mg/kg への切替え前においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 [4245 試験 (主要+延長期間 I+延長期間 II)、日本人部分集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤 0.16/ 0.24 mg/kg 群 (3 例)		本剤 0.20/ 0.24 mg/kg 群 (4 例)		本剤 0.24 mg/kg 継続群 (3 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (3 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (4 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100.0 (3)	0 (0)	100.0 (4)	25.0 (1)	100.0 (3)	33.3 (1)	66.7 (2)	0 (0)	100.0 (4)	25.0 (1)
上咽頭炎	66.7 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	100.0 (3)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	75.0 (3)	0 (0)
挫傷	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
コロナウイルス感染	66.7 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	66.7 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	33.3 (1)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)
上気道感染	33.3 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)
中耳炎	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)
発熱	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.1

表 20 本剤 0.24 mg/kg への切替え後においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 [4245 試験 (主要+延長期間 I+延長期間 II)、日本人部分集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤 0.16/ 0.24 mg/kg 群 (3 例)		本剤 0.20/ 0.24 mg/kg 群 (4 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (3 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg/ 本剤 0.24 mg/kg 群 (4 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100.0 (3)	0 (0)	100.0 (4)	0 (0)	100.0 (3)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)
インフルエンザ	100.0 (3)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)
上咽頭炎	100.0 (3)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.1

主要+延長期間 I+延長期間 II (投与 4 年間) において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 0.24 mg/kg 継続群 1 例 (発育性股関節形成不全) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。その他の群では、本剤 0.24 mg/kg への切替え前は、本剤 0.20/0.24 mg/kg 群 1 例 (1 型糖尿病)、ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群 2 例 (喘息 (日本人)、鼠経ヘルニア、各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤 0.24 mg/kg への切替え後は、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群 1 例 (扁桃肥大 (日本人)) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 0.24 mg/kg への切替え前の本剤 0.20/0.24 mg/kg 群 1 例 (1 型糖尿病) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (4467 試験)

国際共同第 III 相試験 (4467 試験) は、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験であり、バスケット試験として実施され、SGA 性低身長症患者、NS における低身長患者、ターナー症候群における低身長患者及び特発性低身長症患者を対象とした各サブ試験から構成された。

各サブ試験は、スクリーニング期間 (3~6 週間)、主要期間 (52 週間)、延長期間 I (104 週間)、延長期間 II (本剤が処方可能となる又は最長 2027 年 10 月まで) 及び後観察期間 (30 日間) から構成され

た¹³⁾。本申請では、SGA 性低身長症及び NS における低身長患者を対象としたサブ試験が提出され、データカットオフ時点では、すべての参加者の延長期間 I の 1 年時（投与期間合計 2 年間）までの試験成績が含まれた。

7.2.1.1 4467 試験の SGA 性低身長症患者を対象としたサブ試験（CTD5.3.5.1-3 及び 5.3.5.1-5<2022 年 8 月～継続中（2025 年 11 月 10 日データカットオフ）>

日本人を含む小児 SGA 性低身長症患者¹⁴⁾（目標参加者数 140 例¹⁵⁾：本剤群 70 例、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 35 例、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 35 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、①～③の基準を満たす hGH 製剤で未治療の 2.5 歳以上 11.0 歳未満（男児）又は 2.5 歳以上 10.0 歳未満（女児）の二次性徴発来前⁸⁾の SGA 性低身長症患者¹⁶⁾とされた（①スクリーニング時の身長 SD スコアが -2.5 以下、②スクリーニングの 6～18 カ月前の期間から算出された年間成長速度が同性・同年齢の 50 パーセンタイル未満、③BMI が 95 パーセンタイル未満）。

用法・用量は、主要期間では、本剤 0.24 mg/kg を週 1 回、又はノルディトロピン 0.035 mg/kg 若しくは 0.067 mg/kg を 1 日 1 回、大腿部、臀部、上腕部又は腹部に 52 週間皮下投与（自己投与）とされた。延長期間 I では、本剤 0.24 mg/kg を週 1 回皮下投与（自己投与）とされた。なお、試験期間を通して、重度の副作用が発現した場合は、治験責任医師の判断により現在の曝露量から 25%減少する用量¹⁷⁾に減量することが可能とされ、IGF-I SD スコアが 2 回連続で +3.0 を超え、4 週間以内の再検査でも +3.0 を超えていることが確認された場合には、現在の曝露量から 25%減少する用量に減量することとされた。

無作為割付けされた 142 例¹⁸⁾（本剤 0.24 mg/kg 群 70 例（うち日本人 8 例）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 37 例（うち日本人 5 例）及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 35 例（うち日本人 3 例））全例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。また、無作為化後に組入れ基準に不適格であることが判明した 1 例を除く 141 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。主要期間を完了し

13) 以下のいずれか条件を満たし、ほぼ成人身長に達したと判断された場合又は骨端線閉鎖が確認された場合には治験薬の投与を中止することとされた。

- ・ 9 カ月以上の期間に基づき算出した成長速度が 2 cm/年未満、かつ骨年齢が 16 歳以上（男児）又は 14 歳以上（女児）に達した場合
- ・ 骨年齢が利用できない場合、9 カ月以上の期間に基づき算出した成長速度が 2 cm/年未満、かつ暦年齢が 17 歳以上（男児）又は 15 歳以上（女児）に達した場合

14) 日本、米国、カナダ、ブラジル、リトアニア、ドイツ、南アフリカ、メキシコ、ラトビア、オーストリア、ベルギー、フィンランド、フランス、オランダ、ポルトガル、スペイン、スイス、英国、インド、韓国、マレーシア、タイ、ブルガリア、クロアチア、ギリシャ、イスラエル、イタリア、ポーランド、サウジアラビア、セルビア、スロベニア、中国

15) 主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、非劣性マージン -1.6 cm/年のもとで階層的手順に従い、1 回目の非劣性検定（有意水準片側 2.5% の 2 標本 t 検定で本剤群とノルディトロピン 0.035 mg/kg 群を比較）で統計学的に有意な結果が得られた場合に、2 回目の非劣性検定（有意水準片側 2.5% の 2 標本 t 検定で本剤群とノルディトロピン 0.067 mg/kg 群を比較）を実施することとし、これらの非劣性検定の検出力に基づいて次のように目標参加者数が設定された。標準偏差を保守的に 2.2 cm/年、欠測割合を 5% と仮定し、2 回目の非劣性検定で検出力 90%以上を確保するために必要な参加者数は割付比 2:1:1（本剤群：ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群：ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群）のもとで全体 140 例と算出された。ただし、真の群間差（本剤群－対照群）について、本剤群とノルディトロピン 0.035 mg/kg 群で 0.5 cm/年、本剤群とノルディトロピン 0.067 mg/kg 群で 0 cm/年と仮定し、治験薬の投与を中止したものの治験開始 52 週時の結果が観測された参加者（参加者のうち 5%と想定）と治験薬を 52 週まで投与継続していた参加者の真の平均に差がないと仮定することで算出したとされた。また、仮に全ての群で真の平均に差がないとした場合でも、1 回目の非劣性検定で 90%以上、2 回目の非劣性検定で 83%以上の検出力が確保できるとされた。

16) 日本以外は、「出生時の体重又は出生時の身長が -2SD スコア未満（各国の基準による）」に該当する場合とされ、日本は、「出生時の体重及び出生時の身長が在胎週数相当の標準値の 10 パーセンタイル未満であり、出生時の体重又は出生時の身長が -2 SD スコア未満（国内の基準による）の小児」に該当する場合とされた。

17) 本剤 0.24 mg/kg を週 1 回投与時は、初回は 0.21 mg/kg に、さらに減量する場合は 0.18 mg/kg に減量する。また、ノルディトロピン 0.035 mg/kg を 1 日 1 回投与時は、初回は 0.026 mg/kg に、さらに減量する場合は 0.020 mg/kg に減量し、ノルディトロピン 0.067 mg/kg を 1 日 1 回投与時は、初回は 0.050 mg/kg に、さらに減量する場合は 0.035 mg/kg に減量する。

18) 性別、地域（日本、その他）及び年齢（6 歳未満、6 歳以上）で層別化した上で、本剤群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 群に 2:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。

た 142 例のうち、140 例（本剤継続群 69 例（うち日本人 8 例）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤群 37 例（うち日本人 5 例）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤群 34 例（うち日本人 3 例））が延長期間 I に移行した。治験中止例は、主要期間では認められず、主要期間完了後延長期間 I 移行前に中止した 2 例（本剤 0.24 mg/kg 群 1 例（治験担当医師による決定）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 1 例（参加者の同意撤回））、延長期間 I の 1 例（ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤群 1 例（保護者の同意撤回））であった。

有効性について、主要評価項目である主要期間（投与 52 週時）の年間成長速度は、表 21 のとおりであり、全体集団の群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に規定した非劣性マージンである -1.6 cm/年¹⁹⁾を上回ったことから、本剤のノルディトロピン 0.035 mg/kg 及びノルディトロピン 0.067 mg/kg に対する非劣性が示された²⁰⁾。

表 21 投与 52 週時の年間成長速度 [4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、FAS]

全体集団	本剤群 (70 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (37 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (35 例)
年間成長速度 ^{a)} (cm/年)	11.0±1.9 (70)	9.5±1.5 (37)	11.1±1.8 (35)
ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群との群間差 ^{b)}	1.6 [0.92, 2.24]	—	—
ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群との群間差 ^{b)}	-0.1 [-0.74, 0.60]	—	—
日本人部分集団	本剤群 (8 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (5 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (3 例)
年間成長速度 ^{a)} (cm/年)	11.1±1.2 (8)	9.6±0.8 (5)	11.7±1.3 (3)
ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群との群間差 ^{c)}	0.6 [-0.90, 2.06]	—	—
ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群との群間差 ^{c)}	-1.1 [-2.63, 0.51]	—	—

平均値±標準偏差（評価例数）、群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]、—：該当なし

中間事象として「IGF-I 及び有害事象による治験薬の減量」、「あらゆる理由による治療中止」及び「補助的治療及び特に着目する薬剤の開始」が定義され、中間事象が発生した後に集められたデータは解析に含められた。

a) ベースライン時及び投与 52 週時の身長差を測定間隔で除して年換算することで算出

b) 治療群、性別（男、女）、年齢層（6 歳未満、6 歳以上）、地域（日本、その他）、身長 SD スコア（-3 未満、-3 以上）、性別・年齢層・地域の交互作用、ベースライン時の身長、及び IGF-I SD スコアを説明変数とした共分散分析により算出された。

c) 治療群、性別（男、女）、年齢層（6 歳未満、6 歳以上）、身長 SD スコア（-3 未満、-3 以上）、性別・年齢層の交互作用、ベースライン時の身長、及び IGF-I SD スコアを説明変数とした共分散分析により算出された。

主要期間における主な副次評価項目の結果は、表 22 のとおりであった。

19) SGA 性低身長症患者を対象としたノルディトロピンの臨床試験 (GHILQUID-1424 試験) において、投与 1 年後の年間成長速度（平均値±標準偏差）はノルディトロピン 0.033 mg/kg/日群で 9.4 ± 1.4 cm/年、0.100 mg/kg/日群で 12.4 ± 1.8 cm/年であった。また、ベースラインから投与 1 年後の身長の変化量に関して、無治療と比較したときのノルディトロピンの治療効果の推定値 [95%信頼区間] は、ノルディトロピン 0.033 mg/kg/日群で 3.3 cm [2.9, 3.7]、0.100 mg/kg/日群で 6.5 cm [6.0, 6.9] であった。これらの結果から、プラセボと比較したノルディトロピン 0.033 mg/kg/日又は 0.067 mg/kg/日投与時の期待される効果は、SGA 性低身長症患者を対象とした GHILQUID-1424 試験で観察されたノルディトロピン 0.033 ~0.100 mg/kg/日投与時の治療効果 (3.3~6.5 cm/年) の範囲の値と同程度となることが示唆された。以上より、本試験で設定された非劣性マージン (-1.6 cm/年) は、プラセボ群と比較したノルディトロピン 0.033 mg/kg/日群又は 0.067 mg/kg/日群の治療効果の 1/2 以下であることから妥当と考えられた。

20) 本剤のノルディトロピン 0.035 mg/kg に対する非劣性が示された場合に、本剤のノルディトロピン 0.067 mg/kg に対する非劣性を判定することで第一種の過誤の確率を両側 5%に制御する計画とされた。

表 22 主な副次評価項目の結果 [4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、FAS]

全体集団		本剤群 (70 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (37 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (35 例)
年間成長速度 SD スコア	ベースライン	-2.01±1.17 (70)	-1.74±1.45 (37)	-2.05±1.42 (35)
	投与 52 週時	5.09±2.17 (70)	3.41±1.65 (37)	5.13±2.16 (35)
	投与 52 週時の変化量	7.09±2.33 (70)	5.15±2.30 (37)	7.18±2.77 (35)
身長 SD スコア	ベースライン	-3.03±0.61 (70)	-2.99±0.63 (37)	-3.15±0.82 (35)
	投与 52 週時	-1.85±0.73 (70)	-2.14±0.74 (37)	-1.94±0.89 (35)
	投与 52 週時の変化量	1.17±0.40 (70)	0.85±0.31 (37)	1.21±0.40 (35)
IGF-I SD スコア ^{a)}	ベースライン	-0.53±1.17 (70)	-0.61±1.19 (37)	-0.52±1.13 (35)
	投与 52 週時	1.92±1.17 (69)	1.05±1.33 (36)	2.10±1.33 (34)
	投与 52 週時の変化量	2.46±1.29 (69)	1.60±1.17 (36)	2.61±0.93 (34)
骨年齢/暦年齢比	ベースライン	0.75±0.17 (70)	0.71±0.15 (37)	0.71±0.25 (34)
	投与 52 週時	0.81±0.19 (69)	0.74±0.17 (37)	0.80±0.28 (35)
	投与 52 週時の変化量	0.07±0.13 (69)	0.03±0.12 (37)	0.08±0.17 (34)
日本人部分集団		本剤群 (8 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (5 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (3 例)
年間成長速度 SD スコア	ベースライン	-1.80±0.76 (8)	-1.25±1.35 (5)	-2.21±1.72 (3)
	投与 52 週時	4.20±1.11 (8)	3.12±1.99 (5)	4.51±1.03 (3)
	投与 52 週時の変化量	5.99±1.51 (8)	4.38±2.12 (5)	6.72±2.13 (3)
身長 SD スコア	ベースライン	-3.27±0.40 (8)	-2.95±0.39 (5)	-2.96±0.24 (3)
	投与 52 週時	-1.90±0.41 (8)	-2.09±0.36 (5)	-1.48±0.21 (3)
	投与 52 週時の変化量	1.37±0.36 (8)	0.86±0.21 (5)	1.48±0.40 (3)
IGF-I SD スコア ^{a)}	ベースライン	-0.67±1.03 (8)	0.47±1.24 (5)	-0.39±0.79 (3)
	投与 52 週時	1.66±0.59 (8)	1.61±0.86 (5)	1.80±1.82 (3)
	投与 52 週時の変化量	2.34±1.04 (8)	1.14±1.15 (5)	2.19±1.19 (3)
骨年齢/暦年齢比	ベースライン	0.74±0.14 (8)	0.64±0.20 (5)	0.90±0.09 (3)
	投与 52 週時	0.80±0.16 (8)	0.77±0.25 (5)	0.94±0.14 (3)
	投与 52 週時の変化量	0.06±0.10 (8)	0.13±0.14 (5)	0.04±0.17 (3)

平均値±標準偏差 (評価例数)、変化量: ベースラインからの変化量

a) 投与 52 週時における IGF-I の測定タイミングは、本剤群で投与 4-6 日後、ノルディトロピン群で投与日であった。

延長期間 I における主な評価項目の結果は、表 23 のとおりであった。また、延長期間 I までの身長 SD スコアの推移は、図 1 のとおりであった。

表 23 主な副次評価項目の結果 [4467 試験 (SGA 性低身長症、延長期間 I)、FAS]

全体集団		本剤継続群 (70 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤群 (37 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤群 (35 例)
年間成長速度 ^{a)} (cm/年)	投与 104 週時	8.5±1.3 (69)	8.8±1.2 (36)	8.5±1.5 (34)
年間成長速度 SD スコア	投与 104 週時	2.81±1.58 (69)	3.19±1.33 (36)	2.87±1.60 (34)
	投与 104 週時の変化量	4.78±1.79 (69)	4.97±2.15 (36)	4.88±2.11 (34)
身長 SD スコア	投与 104 週時	-1.31±0.80 (69)	-1.53±0.79 (36)	-1.40±0.91 (34)
	投与 104 週時の変化量	1.73±0.51 (69)	1.47±0.41 (36)	1.74±0.51 (34)
IGF-I SD スコア ^{b)}	投与 104 週時	3.04±1.56 (68)	2.84±1.56 (36)	2.84±1.75 (34)
	投与 104 週時の変化量	3.59±1.68 (68)	3.41±1.31 (36)	3.36±1.28 (34)
骨年齢/暦年齢比	投与 104 週時	0.86±0.20 (68)	0.82±0.20 (35)	0.87±0.18 (34)
	投与 104 週時の変化量	0.12±0.14 (68)	0.10±0.15 (35)	0.15±0.20 (33)
日本人部分集団		本剤群 (8 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (5 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (3 例)
年間成長速度 ^{a)} (cm/年)	投与 104 週時	8.6±0.7 (8)	9.3±1.3 (5)	10.1±1.4 (3)
年間成長速度 SD スコア	投与 104 週時	2.47±0.90 (8)	3.53±1.53 (5)	3.94±0.84 (3)
	投与 104 週時の変化量	4.27±1.23 (8)	4.78±2.29 (5)	6.15±1.78 (3)
身長 SD スコア	投与 104 週時	-1.31±0.42 (8)	-1.36±0.51 (5)	-0.66±0.40 (3)
	投与 104 週時の変化量	1.96±0.33 (8)	1.59±0.41 (5)	2.30±0.41 (3)
IGF-I SD スコア ^{b)}	投与 104 週時	3.38±1.66 (8)	4.12±1.91 (5)	3.80±1.78 (3)
	投与 104 週時の変化量	4.05±2.08 (8)	3.66±1.54 (5)	4.19±0.99 (3)
骨年齢/暦年齢比	投与 104 週時	0.84±0.14 (8)	0.82±0.21 (5)	0.92±0.27 (3)
	投与 104 週時の変化量	0.10±0.16 (8)	0.18±0.13 (5)	0.02±0.30 (3)

平均値±標準偏差 (評価例数)、変化量：ベースラインからの変化量

a) 投与 104 週時及び投与 52 週時の身長差を測定間隔で除して年換算することで算出

b) 投与 104 週時における IGF-I の測定タイミングは、本剤群で投与前から投与 4 日後まで、ノルディトロピン群で投与日であった。

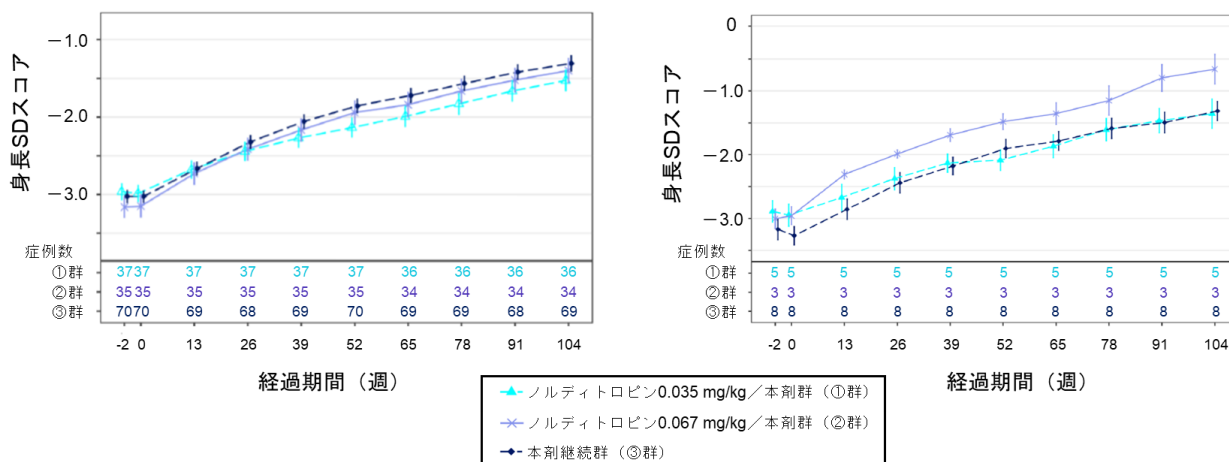


図 1 身長 SD スコアの推移 (左図：全体集団、右図：日本人部分集団)
[平均値±標準誤差、4467 試験 (SGA 性低身長症、主要+延長期間 I) : FAS]

安全性について、主要期間 (投与 52 週間) において、全体集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 24 のとおりであった。また、日本人部分集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 25 のとおりであった。

表 24 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、全体集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤群 (69 例)		ノルデイトロビン 0.035 mg/kg 群 (37 例)		ノルデイトロビン 0.067 mg/kg 群 (35 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	85.5 (59)	18.8 (13)	86.5 (32)	8.1 (3)	80.0 (28)	17.1 (6)
上気道感染	20.3 (14)	0 (0)	21.6 (8)	0 (0)	14.3 (5)	0 (0)
発熱	17.4 (12)	0 (0)	16.2 (6)	0 (0)	17.1 (6)	0 (0)
咳嗽	15.9 (11)	0 (0)	16.2 (6)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)
上咽頭炎	13.0 (9)	0 (0)	27.0 (10)	0 (0)	17.1 (6)	0 (0)
嘔吐	10.1 (7)	2.9 (2)	5.4 (2)	0 (0)	11.4 (4)	0 (0)
インフルエンザ	10.1 (7)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)
気管支炎	7.2 (5)	0 (0)	10.8 (4)	0 (0)	11.4 (4)	0 (0)
中耳炎	7.2 (5)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)
結膜炎	7.2 (5)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)
頭痛	5.8 (4)	1.4 (1)	5.4 (2)	0 (0)	5.7 (2)	2.9 (1)
水痘	5.8 (4)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
扁桃炎	4.3 (3)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)
ウイルス感染	2.9 (2)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	8.6 (3)	0 (0)
鼻炎	2.9 (2)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)
関節痛	2.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)
咽頭炎	2.9 (2)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
耳感染	2.9 (2)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
手足口病	1.4 (1)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)
扁桃肥大	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	5.7 (2)	2.9 (1)
腹痛	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)
節足動物咬傷	0 (0)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)
COVID-19	0 (0)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.0

表 25 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、日本人部分集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤群 (8 例)		ノルデイトロビン 0.035 mg/kg 群 (5 例)		ノルデイトロビン 0.067 mg/kg 群 (3 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	87.5 (7)	12.5 (1)	100.0 (5)	0 (0)	100.0 (3)	66.7 (2)
発熱	62.5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	37.5 (3)	0 (0)	60.0 (3)	0 (0)	66.7 (2)	0 (0)
上気道感染	37.5 (3)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
インフルエンザ	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	33.3 (1)	0 (0)
気管支炎	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
結膜炎	25.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	25.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
扁桃肥大	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	66.7 (2)	33.3 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.0

延長期間 I において、全体集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 26 のとおりであった。また、日本人部分集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 26 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4467 試験 (SGA 性低身長症、延長期間 I)、全体集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤継続群 (69 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤群 (37 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤群 (34 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	72.5 (50)	11.6 (8)	81.1 (30)	8.1 (3)	67.6 (23)	8.8 (3)
上咽頭炎	13.0 (9)	0 (0)	18.9 (7)	0 (0)	14.7 (5)	0 (0)
上気道感染	8.7 (6)	0 (0)	10.8 (4)	0 (0)	11.8 (4)	0 (0)
インフルエンザ	4.3 (3)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)
中耳炎	5.8 (4)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
気管支炎	7.2 (5)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
結膜炎	4.3 (3)	0 (0)	10.8 (4)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
胃腸炎	4.3 (3)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)
扁桃炎	1.4 (1)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)
ウイルス感染	2.9 (2)	1.4 (1)	2.7 (1)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)
咽頭炎	2.9 (2)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼻炎	0 (0)	0 (0)	8.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COVID-19	1.4 (1)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	4.3 (3)	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)
発熱	10.1 (7)	0 (0)	13.5 (5)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)
下痢	2.9 (2)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	5.4 (2)	2.7 (1)	2.9 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.28.0

表 27 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4467 試験 (SGA 性低身長症、延長期間 I)、日本人部分集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤継続群 (8 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤群 (5 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤群 (3 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100.0 (8)	0 (0)	100.0 (5)	0 (0)	100.0 (3)	0 (0)
上咽頭炎	62.5 (5)	0 (0)	60.0 (3)	0 (0)	3 (100.0)	0 (0)
中耳炎	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
手足口病	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹	25.0 (2)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.28.0

死亡例は、主要及び延長期間 I のいずれにおいても認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間において、本剤群 2 例 (息詰まり、マイコプラズマ性肺炎、各 1 例)、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 3 例 [上気道感染、扁桃肥大 (日本人)、インフルエンザ/レンサ球菌性肺炎/ヘルペスウイルス性肺炎、各 1 例] 及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 4 例 [ウイルス感染、細気管支炎、メタニューモウイルス感染/扁桃肥大/アデノイド肥大 (日本人)、扁桃肥大 (日本人)、各 1 例] に認められ、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群の 1 例に認められた扁桃肥大/アデノイド肥大は、治験薬との因果関係は否定されなかった。延長期間 I においては、本剤継続群 2 例 (肺炎、細菌性扁桃炎/マイコプラズマ性気管支炎/白血球減少症、各 1 例)、ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤群 3 例 [肺炎、扁桃肥大/アデノイド肥大 (日本人)、扁桃炎/腸間膜リンパ節炎、各 1 例]、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤群 1 例 (インフルエンザ) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、主要期間において、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 1 例 (気分変化) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。延長期間 I においては、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.1.2 4467試験のNSにおける低身長症患者を対象としたサブ試験(CTD5.3.5.1-4及び5.3.5.1-6<2022年8月～継続中(2025年12月22日データカットオフ)>)

日本人を含む小児NS患者²¹⁾(目標参加者数75例²²⁾:本剤群50例、ノルディトロピン0.050 mg/kg群25例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、①～③の基準を満たすhGH製剤で未治療の2.5歳以上11.0歳未満(男児)又は2.5歳以上10.0歳未満(女児)の二次性徴発来前⁸⁾のNSにおける低身長患者とされた(①Van der Burgtのスコア表に基づきNSと臨床診断される²³⁾、②スクリーニング前6～18カ月に測定された過去の身長が得られている、③スクリーニング時の身長SDスコアが-2.0以下)。

用法・用量は、主要期間では、本剤0.24 mg/kgを週1回、ノルディトロピン0.050 mg/kgを1日1回、大腿部、臀部、上腕部又は腹部に52週間皮下投与(自己投与)とされた。延長期間Iでは、本剤0.24 mg/kgを週1回皮下投与(自己投与)とされた。なお、試験期間を通して、重度の副作用が発現した場合は、治験責任医師の判断により現在の曝露量から25%減少する用量²⁴⁾に減量することが可能とされ、IGF-I SDスコアが2回連続で+3.0を超え、4週間以内の再検査でも+3.0を超えていることが確認された場合には、現在の曝露量から25%減少する用量に減量することとされた。

無作為割付けされた77例[本剤群49例(うち日本人4例)、ノルディトロピン0.050 mg/kg群28例(うち日本人5例)]全例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。また、無作為割付けされた全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。主要期間を完了した76例のうち、75例[本剤継続群48例(うち日本人4例)、ノルディトロピン0.050 mg/kg/本剤群27例(うち日本人5例)]が延長期間Iに移行した。治験中止例は、主要期間では本剤群1例(保護者の同意撤回)、延長期間Iでは本剤継続群1例(保護者の同意撤回)及びノルディトロピン0.050 mg/kg/本剤群2例(医師の判断、治験実施計画書での規定、各1例)であった。

有効性について、主要評価項目である主要期間(投与52週時)の年間成長速度は表28のとおりであり、全体集団の群間差の95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージンである-1.6 cm/年²⁵⁾を上回ったことから、本剤のノルディトロピン0.050 mg/kgに対する非劣性が示された。

21) 日本、米国、カナダ、ブラジル、リトアニア、ドイツ、南アフリカ、メキシコ、ラトビア、オーストリア、ベルギー、フィンランド、フランス、オランダ、ポルトガル、スペイン、スイス、英国、インド、韓国、マレーシア、タイ、ブルガリア、クロアチア、ギリシャ、イスラエル、イタリア、ポーランド、サウジアラビア、セルビア、スロベニア、中国

22) 主要評価項目である投与52週時の年間成長速度について、標準偏差を1.8 cm/年、欠測割合を5%と仮定し、有意水準片側2.5%の2標本t検定を用いて非劣性マージン-1.6 cm/年の非劣性検定で検出力90%以上を確保するために必要な参加者数は、割付比2:1(本剤群:ノルディトロピン群)のもとで全体75例と算出された。ただし、真の群間差について、本剤群とノルディトロピン群で0 cm/年と仮定し、治験薬の投与を中止したものの52週時の結果が観測された参加者(参加者のうち5%と想定)と治験薬を52週まで投与継続していた参加者の真の平均に差がないと仮定することで算出したとされた。

23) 日本のみ、厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班発行の「ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」に基づきNSの臨床診断がなされた患者とされた。

24) 本剤0.24 mg/kgを週1回投与時は、初回は0.21 mg/kgに、さらに減量する場合は0.18 mg/kgに減量する。また、ノルディトロピン0.050 mg/kgを1日1回投与時は、初回は0.035 mg/kgに、さらに減量する場合は0.026 mg/kgに減量する。

25) NSにおける低身長患者を対象としたプラセボ対象試験の報告は限られており、また、観察研究から、GH製剤に対する成長反応はSGA性低身長症とNSにおける低身長で同様であると考えられたことから(Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS. Karger, 2007. p319-25, p332-9, p347-55, p400-6)、4467試験のSGA性低身長患者を対象としたサブ試験と同一の非劣性マージンが設定された。なお、NSにおける低身長患者を対象とした1日1回投与のhGH製剤(0.33 mg/kg/週)の臨床試験において、52週時の年間成長速度はhGH製剤群で8.4 cm/年、無治療群で5.6 cm/年、群間差は2.8 cm/年であり(J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1953-6)、設定された非劣性マージン(-1.6 cm/年)はその群間差の約1/2であったため妥当であると考えられた。

表 28 52 週時の年間成長速度 [4467 試験 (NS、主要期間)、FAS]

評価項目	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (49 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28 例)	本剤群 (4 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (5 例)
年間成長速度 ^{a)} (cm/年)	10.4±1.6 (48)	9.3±2.3 (28)	11.2±0.9 (4)	10.3±1.1 (5)
群間差	1.2 [0.32, 2.03] ^{b)}		2.0 [−3.29, 7.23] ^{c)}	

平均値±標準偏差 (評価例数)、群間差は最小二乗平均 [95%信頼区間]

中間事象として「IGF-I 及び有害事象による治験薬の減量」、「あらゆる理由による治療中止」及び「補助的治療及び特に着目する薬剤の開始」が定義され、中間事象が発生した後に集められたデータは解析に含められた。

a) ベースライン時及び投与 52 週時の身長差を測定間隔で除して年換算することで算出

b) 治療群、性別 (男、女)、年齢層 (6 歳未満、6 歳以上)、地域 (日本、その他)、身長 SD スコア (−3 未満、−3 以上)、性別・年齢層・地域の交互作用、ベースライン時の身長、及び IGF-I SD スコアを説明変数とした共分散分析により算出された。ただし、IGF-1SD スコアで欠測が確認された (本剤群 1 例) ため、平均値を用いて補完された。また、欠測値はノルディトロピン群のデータに基づいた多重代入法により補完された。

c) 治療群、性別 (男、女)、年齢層 (6 歳未満、6 歳以上)、身長 SD スコア (−3 未満、−3 以上)、性別・年齢層の交互作用、ベースライン時の身長、及び IGF-I SD スコアを説明変数とした共分散分析により算出された。

主要期間における主な副次評価項目の結果は、表 29 のとおりであった。

表 29 主な副次評価項目の結果 [4467 試験 (NS、主要期間)、FAS]

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (49 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28 例)	本剤群 (4 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (5 例)
年間成長速度 SD スコア	ベースライン	−1.64±2.38 (49)	−2.06±2.17 (28)	−1.83±1.40 (4)	−2.16±1.34 (5)
	投与 52 週時	4.49±1.96 (48)	3.53±2.49 (28)	3.77±1.58 (4)	3.78±0.74 (5)
	投与 52 週時の変化量	6.10±3.00 (48)	5.59±3.02 (28)	5.60±0.62 (4)	5.95±1.39 (5)
身長 SD スコア	ベースライン	−2.75±0.57 (49)	−2.62±0.68 (28)	−3.04±0.56 (4)	−2.86±0.33 (5)
	投与 52 週時	−1.69±0.74 (48)	−1.83±0.79 (28)	−1.64±0.52 (4)	−1.85±0.52 (5)
	投与 52 週時の変化量	1.06±0.34 (48)	0.79±0.42 (28)	1.40±0.20 (4)	1.01±0.31 (5)
IGF-I SD スコア ^{a)}	ベースライン	−1.27±1.06 (48)	−1.47±0.76 (28)	−0.99±0.86 (4)	−1.52±0.31 (5)
	投与 52 週時	1.02±1.32 (48)	0.16±1.14 (28)	1.42±1.13 (4)	0.39±0.94 (5)
	投与 52 週時の変化量	2.29±1.16 (47)	1.63±0.81 (28)	2.41±1.14 (4)	1.92±0.69 (5)
骨年齢 ／暦年齢比	ベースライン	0.77±0.21 (49)	0.73±0.17 (28)	0.92±0.41 (4)	0.71±0.06 (5)
	投与 52 週時	0.79±0.17 (48)	0.77±0.13 (28)	1.01±0.16 (4)	0.76±0.17 (5)
	投与 52 週時の変化量	0.01±0.12 (48)	0.04±0.12 (28)	0.09±0.27 (4)	0.05±0.15 (5)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 投与 52 週時における IGF-I の測定タイミングは、本剤群で投与 4-6 日後、ノルディトロピン群で投与日であった。

延長期間 I における主な評価項目の結果は、表 30 のとおりであった。また、延長期間 I までの身長 SD スコアの推移は、図 2 のとおりであった。

表 30 主な副次評価項目の結果 [4467 試験 (NS、延長期間 I) : FAS]

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤継続群 (49 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg／本剤群 (28 例)	本剤継続群 (4 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg／本剤群 (5 例)
年間成長速度 ^{a)} (cm/年)	投与 104 週時	8.0±1.0 (47)	8.3±1.4 (26)	8.4±0.6 (4)	8.8±1.6 (5)
年間成長速度 SD スコア	投与 104 週時	2.24±1.17 (47)	2.50±1.59 (26)	2.22±0.94 (4)	3.10±1.41 (5)
	投与 104 週時の変化量	3.90±2.59 (47)	4.79±2.20 (26)	4.05±1.29 (4)	5.27±1.84 (5)
身長 SD スコア	投与 104 週時	−1.24±0.80 (47)	−1.34±0.83 (26)	−1.14±0.49 (4)	−1.29±0.70 (5)
	投与 104 週時の変化量	1.52±0.42 (47)	1.31±0.44 (26)	1.91±0.36 (4)	1.56±0.42 (5)
IGF-I SD スコア ^{b)}	投与 104 週時	1.67±1.42 (47)	1.05±1.55 (26)	2.75±1.40 (4)	2.37±0.97 (5)
	投与 104 週時の変化量	2.91±1.25 (46)	2.63±1.47 (26)	3.74±1.31 (4)	3.90±0.84 (5)
骨年齢／暦年齢比	投与 104 週時	0.87±0.18 (47)	0.78±0.15 (26)	1.00±0.15 (4)	0.76±0.21 (5)
	投与 104 週時の変化量	0.09±0.15 (47)	0.06±0.15 (26)	0.07±0.26 (4)	0.06±0.18 (5)

平均値±標準偏差 (評価例数)、変化量：ベースラインからの変化量

a) 投与 104 時及び投与 52 週時の身長差を測定間隔で除して年換算することで算出

b) 投与 104 週時における IGF-I の測定タイミングは、本剤群で投与前から投与 4 日後まで、ノルディトロピン群で投与日であった。

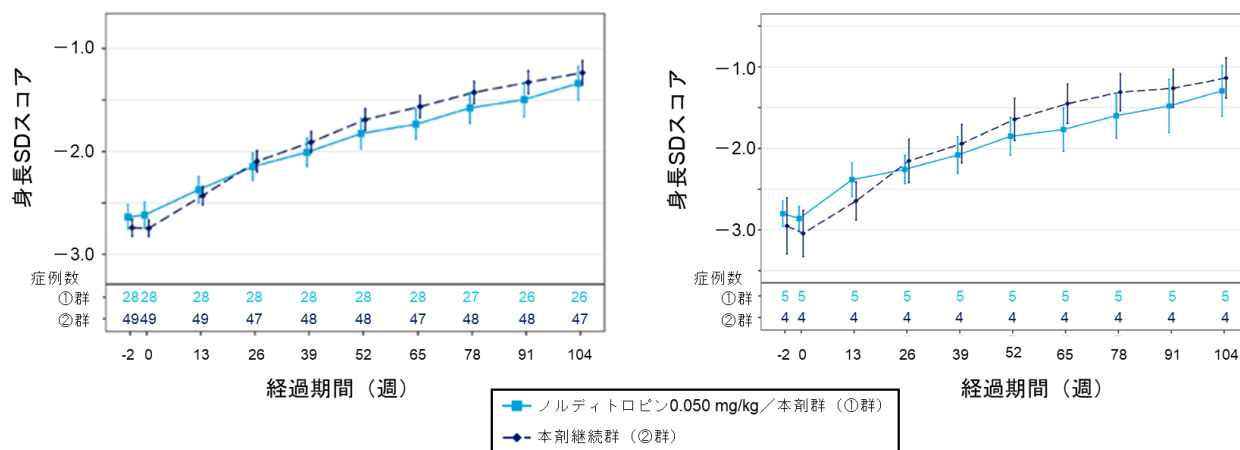


図2 身長SDスコアの推移 (左図: 全体集団、右図: 日本人部分集団)
[平均値±標準誤差、4467試験 (NS、主要+延長期間I) : FAS]

安全性について、主要期間（投与52週間）において、全体集団のいずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表31のとおりであった。また、日本人部分集団のいずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表32のとおりであった。

表31 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4467試験 (NS、主要期間)、全体集団: 安全性解析対象集団]

事象名	本剤群 (49例)		ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	89.8 (44)	30.6 (15)	82.1 (23)	28.6 (8)
上咽頭炎	24.5 (12)	0 (0)	3.6 (1)	0 (0)
上気道感染	20.4 (10)	0 (0)	21.4 (6)	0 (0)
胃腸炎	14.3 (7)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
咳嗽	12.2 (6)	0 (0)	14.3 (4)	0 (0)
インフルエンザ	10.2 (5)	2.0 (1)	14.3 (4)	0 (0)
頭痛	10.2 (5)	8.2 (4)	7.1 (2)	3.6 (1)
発熱	8.2 (4)	0 (0)	17.9 (5)	0 (0)
嘔吐	8.2 (4)	0 (0)	10.7 (3)	0 (0)
中耳炎	8.2 (4)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
扁桃炎	8.2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位内出血	6.1 (3)	6.1 (3)	10.7 (3)	10.7 (3)
下痢	6.1 (3)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
肺炎	6.1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	4.1 (2)	2.0 (1)	7.1 (2)	3.6 (1)
咽頭炎	4.1 (2)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
気管支炎	4.1 (2)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	4.1 (2)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
鼻炎	2.0 (1)	0 (0)	10.7 (3)	0 (0)
COVID-19	2.0 (1)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
アデノイド肥大	2.0 (1)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
創傷	0 (0)	0 (0)	10.7 (3)	0 (0)
口腔内潰瘍形成	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
腹痛	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)
皮膚乳頭腫	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.1

表 32 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4467 試験 (NS、主要期間)、日本人部分集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤群 (4 例)		ノルデイトロピン 0.050 mg/kg 群 (5 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.0 (3)	0 (0)	100.0 (5)	0 (0)
インフルエンザ	50.0 (2)	0 (0)	60.0 (3)	0 (0)
中耳炎	50.0 (2)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)
上咽頭炎	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	0 (0)	0 (0)	60.0 (3)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.1

延長期間 I において、全体集団のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 33 のとおりであった。また、日本人部分集団のいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 33 いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4467 試験 (NS、延長期間 I)、全体集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤継続群 (48 例)		ノルデイトロピン 0.050 mg/kg/本剤群 (27 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	85.4 (41)	18.8 (9)	77.8 (21)	22.2 (6)
上咽頭炎	20.8 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	6.3 (3)	0 (0)	14.8 (4)	0 (0)
インフルエンザ	10.4 (5)	0 (0)	11.1 (3)	0 (0)
胃腸炎	4.2 (2)	0 (0)	7.4 (2)	0 (0)
気管支炎	4.2 (2)	0 (0)	7.4 (2)	0 (0)
肺炎	8.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	6.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.28.1

表 34 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
[4467 試験 (NS、延長期間 I)、日本人部分集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤継続群 (4 例)		ノルデイトロピン 0.050 mg/kg/本剤群 (5 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (4)	0 (0)	100 (5)	0 (0)
中耳炎	50.0 (2)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)
上気道感染	25.0 (1)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)
上咽頭炎	75.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	0 (0)	0 (0)	40.0 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.28.1

死亡例は、主要及び延長期間 I のいずれにおいても認められなかった。重篤な有害事象は、主要期間において、本剤群 4 例 [肺炎/喘息、胃腸炎、熱性痙攣 (日本人)、真珠腫、各 1 例] 及びノルデイトロピン 0.05 mg/kg 群 3 例 [下気道感染、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、アデノイド肥大 (日本人)、各 1 例] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、延長期間 I において、本剤継続群 5 例 (肺炎 2 例、誤嚥性肺炎 1 例、上咽頭炎/下痢 1 例、腹痛 1 例) 及びノルデイトロピン 0.050 mg/kg/本剤群 1 例 (骨巨細胞腫瘍 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は主要期間では認められず、延長期間 I において、ノルデイトロピン 0.050 mg/kg/本剤群 2 例 (肺動脈弁閉鎖不全症、骨巨細胞腫瘍、各 1 例) に認められ、このうち、肺動脈弁閉鎖不全症は因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 試験デザインの適切性について

申請者は、国際共同第 III 相試験（4467 試験）の SGA 性低身長症患者又は NS における低身長患者を対象とした各サブ試験のデザインの適切性について、以下のように説明している。

4467 試験の各対象疾患（SGA 性低身長症、NS における低身長）での本剤による治療の目的は、成長速度を増加させることにより、低身長を改善することであるため、主要評価項目は投与 52 週時の年間成長速度とした。対照薬は、欧米及び本邦で SGA 性低身長症及び NS における低身長に対する効能・効果で承認されている既承認の 1 日 1 回投与の hGH 製剤であるノルディトロピンを用い、ノルディトロピンに対する本剤の非劣性を検証することとした。また、本剤とノルディトロピンでは週あたりの投与回数が異なり、二重盲検試験として実施するためにはダブルダミー法とする必要があるものの、4467 試験の対象は小児であり、ダブルダミー法とすることによる投与回数の増加は侵襲性の観点から許容困難と考え、非盲検試験とした。なお、身長測定は治療の割付けについて盲検化された者が実施することとした。

本剤の用量は、hGH 製剤で未治療の SGA 性低身長症患者を対象とした 4245 試験成績等を踏まえ、hGH 製剤で未治療の SGA 性低身長症患者を対象としたサブ試験（SGA サブ試験）と hGH 製剤で未治療の NS における低身長患者を対象としたサブ試験（NS サブ試験）のいずれも 0.24 mg/kg/週の 1 用量を設定した（「7.R.4 用法・用量について」の項を参照）。

対照群のノルディトロピンの用量について、SGA サブ試験では、SGA 性低身長症に対する承認用量が、欧州では 0.035 mg/kg/日、米国では最高 0.066 mg/kg/日まで、日本では 0.033～0.067 mg/kg/日と設定されていることから、各地域において臨床的な解釈が可能となる情報を得るために、0.035 及び 0.067 mg/kg/日の 2 用量を設定し、それぞれに対する本剤の非劣性を検証することとした。NS サブ試験のノルディトロピンの用量について、NS における低身長に対する承認用量は、欧州では 0.033～0.066 mg/kg/日、米国では最高 0.067 mg/kg/日まで、日本では 0.033～0.067 mg/kg/日と設定されている。一方で、実臨床での NS における低身長に対する hGH の投与量（平均値±標準偏差）は、米国及び欧州における観察研究の結果から、それぞれ 0.048 ± 0.011 mg/kg/日及び 0.040 ± 0.009 mg/kg/日であったとの報告がある（J Clin Endocrinol Metab 2019; 10: 4730-42）。また、本邦では、ノルディトロピンの製造販売後調査において、NS における低身長の適応取得以降、新たにノルディトロピンの投与を開始した NS 患者（34 例）のノルディトロピン投与開始 1 年後の投与量（平均値±標準偏差）は 0.042 ± 0.012 mg/kg/日であり、ノルディトロピンの第 III 相試験（GHLIQUID-4020 試験）に参加し、その後、製造販売後調査に移行した NS 患者（35 例）でのノルディトロピン投与開始 4～8 年後の投与量は表 35 のとおりであった。

表 35 ノルディトロピンの NS 患者対象第 III 相試験（GHLIQUID-4020 試験）に参加後、製造販売後調査に移行した症例におけるノルディトロピンの投与量

投与開始後の年数 ^{a)}	4 年後	5 年後	6 年後	7 年後	8 年後
例数	33	33	33	30	14
投与量 (mg/kg/日)	0.048 ± 0.017	0.040 ± 0.012	0.043 ± 0.011	0.047 ± 0.012	0.046 ± 0.014

平均値±標準偏差

a) 投与開始 3.5 年後までは GHLIQUID-4020 試験の無作為割付けに基づく投与量（0.050 mg/kg/日）が投与され、投与開始 4 年後以降は、ノルディトロピンの承認用法・用量（0.033～0.066 mg/kg/日）に従い投与が行われた。

以上より、実臨床での NS における低身長に対する 1 日 1 回投与の hGH 製剤の平均投与量は、欧米及び本邦で大きな違いはないと考えられた。この点に加え、4467 試験を検証的試験として実施するにあた

り、対照群として複数の用量群を設定することは、NS は希少な疾患であることから実施可能性の観点で困難であることも踏まえ、対照薬であるノルディトロピンの用量は、各地域の承認用量範囲であり、かつ臨床用量を反映した 0.050 mg/kg/日の 1 用量とし、本剤のノルディトロピン 0.050 mg/kg/日に対する非劣性を検証することとした。

また、国際共同試験である 4467 試験に本邦から参加することの妥当性については、以下のように考える。

SGA 性低身長症に関する外因性民族的要因について、海外において SGA の診断は、Consensus statement に基づき「出生時の身長又は体重が在胎週数及び性別の平均の -2 SD 未満」と定義されている (J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 804-10)。国内ガイドラインでは、Consensus statement を参考に、ICD-10 の基準も踏まえて、GH 治療の対象となる SGA の定義は、「出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の 10 パーセンタイル未満で、かつ出生の体重または身長のどちらかが、在胎週数相当の -2 SD 未満」とされているが、実際は欧米の定義と大きな差はないと考えられるとされている。国内外ともに、SGA で出生した小児が 2 歳までに目標身長に catch-up しない場合は SGA 性低身長症とされ、成長障害の改善及び成人身長を標準範囲に到達させることを目的として GH 治療が行われる。治療開始時の基準として、Consensus statement では 2~3.9 歳かつ身長 SD スコアが -2.5 未満、又は 4 歳以上かつ身長 SD スコアが -2 未満とされており、本邦では 3 歳以上かつ身長 SD スコアが -2.5 未満とされ、大きな差異はないと考えられる。内因性民族的要因について、SGA 性低身長症において、その成長が catch-up しない理由及び catch-up しない場合に低身長のまま経過する原因はほとんどわかっておらず、病態に民族差があるとの報告はない。また、本剤の薬物動態及び薬力学について、4245 試験において日本人と外国人で臨床的に問題となる違いは認められなかった (「6.R.1 国内外の薬物動態及び薬力学の比較について」の項を参照)。

NS に関する外因性民族的要因について、NS の診断は、国内外ともに Van der Burgt のスコア表 (Am J Med Genet 1994; 53:187-91) に基づき、主に臨床的特徴に基づき行われており、国内外で診断方法は同様である。また、NS における低身長に対しては成長障害の改善及び成人身長を標準範囲に到達させることを目的として GH 治療が行われている。治療開始時の基準として、本邦では 3 歳以上かつ身長 SD スコアが -2 以下、国際的なコンセンサスガイドラインでは身長 SD スコアが -2 以下であることとされており (Pediatrics 2010; 126: 746-59)、概ね同様である。内因性民族的要因について、日本人と非日本人で NS に関連する遺伝子変異に民族差があるとの報告はない。

以上より、SGA 性低身長症及び NS における低身長では、外因性及び内因性民族性要因に大きな国内外差はないと考えられることから、本邦から 4467 試験に参加することは可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。4467 試験の SGA サブ試験及び NS サブ試験における主要評価項目を投与 52 週時の年間成長速度と設定したこと、対照薬として既承認の 1 日 1 回投与の hGH 製剤の一つであるノルディトロピンを用いて非劣性を検証することとしたことは妥当である。また、本試験を非盲検試験としたことは、4467 試験の対象集団及び二重盲検とすることによる侵襲性に加え、主要評価項目はバイアスが混入しにくいと考えられる身長に関する評価項目であり、かつ評価者盲検の措置が講じられていたことを考慮すると、やむを得ない。対照薬であるノルディトロピンの用量は、SGA サブ試験では、各国における承認用量を踏まえ 0.035 及び 0.067 mg/kg/日を設定したことは妥当である。NS サブ試験で

は、試験の実施可能性も考慮すると 1 用量を設定したことはやむを得ず、その用量として実臨床での用量を反映した 0.050 mg/kg/日を選択したことは妥当と考える。国際共同試験である 4467 試験に本邦から参加したことについて、外因性及び内因性民族的要因の国内外差に関する申請者の説明を踏まえると、大きな問題はなかったものとする。4467 試験の結果の解釈については、次項以降で議論する。

7.R.1.2 SGA 性低身長症に対する有効性について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第 II 相試験 (4245 試験) において、投与 26 週時及び投与 52 週時のいずれにおいても本剤投与により年間成長速度、年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアは概ね用量依存的に改善する傾向が認められた (表 12、表 13 及び表 14)。また、国際共同第 III 相試験 (4467 試験) の SGA サブ試験では、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤のノルディトロピン 0.035 mg/kg 及び 0.067 mg/kg のいずれに対する非劣性も示された (表 21)。投与 52 週時の年間成長速度並びに副次評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量は、点推定値で比較すると本剤群においてノルディトロピン 0.035 mg/kg 群と比較して大きい傾向が認められ、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群と同程度の結果であった (表 22)。

長期投与時の有効性について、4467 試験において、本剤継続群と各ノルディトロピン／本剤群のいずれも投与 52 週から 104 週時にかけての年間成長速度及び年間成長速度 SD スコアは投与 52 週時と比較して低値を示す傾向が認められたものの (表 23)、これは一般に hGH 製剤で治療を受けた低身長患者にみられる傾向と同様であり (J Clin. Endocrinol Metab 2023; 108: 1043-52、Horm Res Paediatr 2020; 93: 380-95)、成長速度はいずれの評価期間でもベースライン時を上回り、成長速度 SD スコアは 0 を超えていた。また、身長 SD スコアはベースラインから投与 104 週まで継続して増加した (表 23)。4245 試験においても同様に、本剤投与継続により、年間成長速度、年間成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアはベースラインと比較して投与 4 年時まで改善する傾向が示された (表 14)。4467 試験及び 4245 試験のいずれにおいても、各群の骨年齢／暦年齢比はベースラインと比較して改善傾向にあり、大部分の参加者で骨年齢／暦年齢比は 1 を上回らず、骨年齢に関連する有害事象は認められなかった。なお、いずれの試験においてもデータカットオフ時点で最終身長に達した参加者はいなかった。

4245 試験及び 4467 試験の主要評価項目である投与 26 週時及び投与 52 週時の年間成長速度は、日本人部分集団と全体集団で明らかな違いは認められなかった (表 12 及び表 21)。また、その他の成長に関する項目においても、改善の程度に日本人部分集団と全体集団で明らかな違いは認められなかった (表 13、表 14、表 22 及び表 23)。

4467 試験におけるベースラインにおける参加者背景は表 36、主要期間での性別及び年齢別の有効性の結果は表 37 及び表 38 のとおりであり、成長に関する項目 (年間成長速度、年間成長速度 SD スコアの変化量、身長 SD スコアの変化量) 及び IGF-I SD スコアの変化量について、各部分集団間で大きな違いは認められず、本剤群とノルディトロピン群の間でも部分集団間の傾向に明らかな違いは認められなかった。

表 36 ベースラインの参加者背景 [4467 試験 (SGA 性低身長症)、FAS]

全体集団		本剤群 (70 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (37 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (35 例)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	5.55±2.03 (70)	5.64±1.95 (37)	5.37±1.80 (35)
	6 歳未満 ^{a)}	62.9 (44)	62.2 (23)	62.9 (22)
	6 歳以上 ^{a)}	37.1 (26)	37.8 (14)	37.1 (13)
性別	男性 ^{a)}	50.0 (35)	46.0 (17)	48.6 (17)
	女性 ^{a)}	50.0 (35)	54.0 (20)	51.4 (18)
体重 (kg)		14.02±3.62 (70)	14.18±3.66 (37)	13.33±2.58 (35)
身長 (cm)		97.4±11.6 (70)	98.0±10.5 (37)	95.8±9.5 (35)
日本人部分集団		本剤群 (8 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (5 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (3 例)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	3.83±1.71 (8)	4.28±1.96 (5)	3.27±0.60 (3)
	6 歳未満 ^{a)}	87.5 (7)	80.0 (4)	100.0 (3)
	6 歳以上 ^{a)}	12.5 (1)	20.0 (1)	0 (0)
性別	男性 ^{a)}	62.5 (5)	40.0 (2)	66.7 (2)
	女性 ^{a)}	37.5 (3)	60.0 (3)	33.3 (1)
体重 (kg)		11.98±2.77 (8)	12.80±3.36 (5)	11.10±0.78 (3)
身長 (cm)		87.9±9.9 (8)	91.2±11.4 (5)	85.8±4.0 (3)

平均値±標準偏差 (評価例数)、a) 割合% (該当例数)

表 37 男女別の投与 52 週時の年間成長速度並びにベースラインから投与 52 週時までの年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量 [4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、FAS]

全体集団		本剤群 (70 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (37 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (35 例)
年間成長速度 (cm/年)	男性	11.5±1.8 (35)	9.4±1.5 (17)	11.6±1.7 (17)
	女性	10.4±1.9 (35)	9.6±1.4 (20)	10.6±1.8 (18)
年間成長速度 SD スコアの変化量	男性	7.64±2.33 (35)	4.77±2.38 (17)	7.73±2.83 (17)
	女性	6.55±2.24 (35)	5.48±2.25 (20)	6.66±2.69 (18)
身長 SD スコアの変化量	男性	1.29±0.39 (35)	0.83±0.36 (17)	1.31±0.42 (17)
	女性	1.05±0.37 (35)	0.87±0.28 (20)	1.11±0.37 (18)
IGF-I SD スコアの変化量	男性	2.47±1.31 (35)	1.61±0.73 (16)	2.70±1.01 (16)
	女性	2.45±1.29 (34)	1.59±1.45 (20)	2.53±0.88 (18)

平均値±標準偏差 (評価例数)

表 38 年齢別の投与 52 週時の年間成長速度並びにベースラインから投与 52 週時までの身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量 [4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、FAS]

全体集団		本剤群 (70 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (37 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (35 例)
年間成長速度 (cm/年)	6 歳未満	11.3±1.7 (44)	9.5±1.5 (23)	11.6±1.7 (22)
	6 歳以上	10.5±2.2 (26)	9.5±1.4 (14)	10.2±1.5 (13)
年間成長速度 SD スコア変化量	6 歳未満	7.05±2.27 (44)	4.86±2.38 (23)	7.11±2.73 (22)
	6 歳以上	7.16±2.47 (26)	5.62±2.16 (14)	7.29±2.96 (13)
身長 SD スコアの 変化量	6 歳未満	1.24±0.42 (44)	0.84±0.36 (23)	1.34±0.41 (22)
	6 歳以上	1.06±0.33 (26)	0.86±0.23 (14)	0.99±0.29 (13)
IGF-I SD スコアの 変化量	6 歳未満	2.51±1.18 (43)	1.46±1.04 (22)	2.87±0.91 (21)
	6 歳以上	2.37±1.47 (26)	1.82±1.36 (14)	2.20±0.83 (13)

平均値±標準偏差 (評価例数)

また、参考資料として提出した海外第 III 相試験 (4469 試験) では、10 歳以上 18 歳未満 (女兒) 又は 11 歳以上 18 歳未満 (男児) の外国人 SGA 性低身長症患者 12 例を対象として、本剤 0.24 mg/kg を週 1 回投与した結果、年間成長速度 (平均値±標準偏差) は、hGH 製剤未治療の患者 (4 例) では、ベースライン時で 4.6±2.2 cm/年、投与 26 週時で 11.3±3.8 cm/年と改善が認められ、hGH 製剤で治療歴のある患者 (8 例) ではベースライン時で 7.2±2.2 cm/年、投与 26 週時で 9.5±2.0 cm/年であり、年間成長速度

が低下する傾向は認められなかった。その他、身長 SD スコア等の成長に関する項目でも同様の傾向が認められた。

以上より、SGA 性低身長症に対する本剤の有効性は示され、日本人患者においても有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。4467 試験の SGA サブ試験において、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤のノルディトロピン 0.035 mg/kg 及びノルディトロピン 0.067 mg/kg に対する非劣性が示された。年間成長速度と同様に、身長 SD スコアのベースラインからの変化量等の成長に関する副次評価項目も本剤群及び各ノルディトロピン群で改善が認められ、本剤群での改善の程度は、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群と概ね同程度であったことから、認められた結果は臨床的に意義のある結果であったと考える。また、4467 試験の主要+延長期間 I（投与 2 年間）及び 4245 試験（投与 4 年間）において、本剤が継続投与された期間中、成長に関する項目は投与 1 年時と比較して投与 2 年目以降で低値となる傾向が認められたものの、これは hGH 治療においても認められている事象であり、ベースライン時に比較すると改善傾向は維持されていた。日本人における有効性について、4245 試験及び 4467 試験における年間成長速度等の成長に関する項目の改善傾向に日本人部分集団と全体集団で明らかな違いは認められないことを確認した。以上より、SGA 性低身長症に対する本剤の有効性は示され、日本人患者においても有効性が期待できると判断した。

7.R.1.3 NS における低身長に対する有効性について

申請者は、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験（4467 試験）の NS サブ試験において、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤のノルディトロピン 0.050 mg/kg に対する非劣性が示された（表 28）。投与 52 週時の年間成長速度並びに副次評価項目であるベースラインから投与 52 週時までの年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量は、点推定値で比較するとノルディトロピン 0.050 mg/kg 群と比較し、本剤群で大きい傾向が認められた（表 29）。

長期投与時の有効性について、4467 試験において、SGA サブ試験と同様に、本剤継続群及びノルディトロピン 0.050 mg/kg/本剤群のいずれも投与 52 週から 104 週時にかけての年間成長速度及び年間成長速度 SD スコアは投与 52 週時と比較して低値を示す傾向が認められたものの、成長速度はいずれの評価期間でもベースライン時を上回り、成長速度 SD スコアは 0 を超えていた。また、身長 SD スコアはベースラインから投与 104 週まで継続して増加した（表 30）。各群の骨年齢/暦年齢比はベースラインと比較して改善傾向にあり、大部分の参加者で骨年齢/暦年齢比は 1 を上回らず、骨年齢に関連する有害事象は認められなかった。なお、データカットオフ時点で最終身長に達した参加者はいなかった。

4467 試験の主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度は、日本人部分集団と全体集団で明らかな違いは認められなかった（表 28）。また、その他の成長に関する項目においても、改善の程度に日本人部分集団と全体集団で明らかな違いは認められなかった（表 29 及び表 30）。

4467 試験のベースラインの参加者背景は表 39、主要期間における性別及び年齢別の有効性の結果は表 40 及び表 41 のとおりであり、各成長に関する項目及び IGF-I SD スコアの変化量について、各部分集団間で明らかな違いは認められず、本剤群とノルディトロピン群の間でも部分集団間の傾向に明らかな違いは認められなかった。

表 39 ベースラインの参加者背景 [4467 試験 (NS)、FAS]

項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (49 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28 例)	本剤群 (4 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (5 例)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	6.17±2.45	6.13±2.18	3.25±0.26	4.54±1.36
	6 歳未満 ^{a)}	46.9 (23)	53.6 (15)	100.0 (4)	80.0 (4)
	6 歳以上 ^{a)}	53.1 (26)	46.4 (13)	0 (0)	20.0 (1)
性別	男性 ^{a)}	61.2 (30)	60.7 (17)	75.0 (3)	60.0 (3)
	女性 ^{a)}	38.8 (19)	39.3 (11)	25.0 (1)	40.0 (2)
体重 (kg)		15.99±4.27	16.09±3.91	11.00±0.64	13.88±3.17
身長 (cm)		102.0±13.2	102.3±11.6	85.9±2.3	92.9±6.7

平均値±標準偏差、a) 割合% (該当例数)

表 40 男女別の投与 52 週時の年間成長速度並びにベースラインから投与 52 週時までの年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量 [4467 試験 (NS、主要期間)、FAS]

評価項目		全体集団	
		本剤群 (49 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28 例)
年間成長速度 (cm/年)	男性	10.8±1.6 (29 例)	9.7±2.3 (17 例)
	女性	9.7±1.4 (19 例)	8.6±2.1 (11 例)
年間成長速度 SD スコアの変化量	男性	6.57±2.96 (29 例)	5.94±3.04 (17 例)
	女性	5.39±3.00 (19 例)	5.04±3.04 (11 例)
身長 SD スコアの変化量	男性	1.14±0.36 (29 例)	0.86±0.38 (17 例)
	女性	0.94±0.27 (19 例)	0.68±0.46 (11 例)
IGF-I SD スコアの変化量	男性	2.17±1.11 (28 例)	1.55±0.93 (17 例)
	女性	2.48±1.24 (19 例)	1.76±0.61 (11 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

表 41 年齢別の投与 52 週時の年間成長速度並びにベースラインから投与 52 週時までの年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアの変化量 [4467 試験 (NS、主要期間)、FAS]

評価項目		全体集団	
		本剤群 (49 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28 例)
年間成長速度 (cm/年)	6 歳未満	11.1±1.6 (23 例)	10.0±2.2 (15 例)
	6 歳以上	9.7±1.4 (25 例)	8.4±2.2 (13 例)
年間成長速度 SD スコアの変化量	6 歳未満	6.76±2.23 (23 例)	5.66±2.60 (15 例)
	6 歳以上	5.50±3.51 (25 例)	5.50±3.55 (13 例)
身長 SD スコアの変化量	6 歳未満	1.24±0.36 (23 例)	0.88±0.47 (15 例)
	6 歳以上	0.89±0.21 (25 例)	0.69±0.33 (13 例)
IGF-I SD スコアの変化量	6 歳未満	2.55±1.32 (22 例)	1.61±0.82 (15 例)
	6 歳以上	2.07±0.98 (25 例)	1.66±0.84 (13 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

また、参考資料として提出した海外第 III 相試験 (4469 試験) では、10 歳以上 18 歳未満 (女兒) 又は 11 歳以上 18 歳未満 (男児) の外国人の NS 患者 13 例を対象として、本剤 0.24 mg/kg を週 1 回投与した結果、年間成長速度 (平均値±標準偏差) は、hGH 製剤未治療の患者 (6 例) では、ベースライン時で 4.2 ± 2.3 cm/年、投与 26 週時で 9.1 ± 2.3 cm/年と改善が認められ、hGH 製剤で治療歴のある患者 (7 例) ではベースライン時で 6.2 ± 1.5 cm/年、投与 26 週時で 6.4 ± 2.0 cm/年であり、年間成長速度が低下する傾向は認められなかった。その他、身長 SD スコア等の成長に関する項目でも同様の傾向が認められた。

以上より、NS における低身長に対する本剤の有効性は示され、日本人患者においても有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。4467 試験の NS サブ試験において、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤のノルディトロピン 0.050 mg/kg に対する非劣性が示された。年間成長速

度と同様に、身長 SD スコアのベースラインからの変化量等の副次評価項目も本剤群及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 群で改善が認められており、ノルディトロピン 0.05 mg/kg が実臨床での投与量を反映した用量であることを考慮すると、認められた結果は臨床的に意義のある結果であったと考えられる。また、4467 試験の延長期間 I において、本剤が投与 104 週時まで継続投与された期間中、年間成長速度等の成長に関する項目は投与 52 週時と比較して投与 104 週時で低値となる傾向が認められたものの、SGA サブ試験と同様にベースラインに比較した改善傾向は維持されていた。また、4467 試験における年間成長速度等の成長に関する項目の改善傾向は、日本人部分集団と全体集団で明らかな違いは認められないことを確認した。以上より、NS における低身長に対する本剤の有効性は示され、日本人患者においても有効性が期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 SGA 性低身長症に対する安全性について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 II 相試験（4245 試験）の主要期間（投与 26 週間）における有害事象の発現状況は、表 42 のとおりであった。本剤のいずれの用量群においても、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び重症度が重度の有害事象の発現は認められず、有害事象及び副作用の発現状況は、ノルディトロピン群を含め投与群間で明らかな違いは認められなかった。

表 42 有害事象の発現状況 [4245 試験（主要期間）、全体集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤 0.16 mg/kg 群 (12 例)	本剤 0.20 mg/kg 群 (13 例)	本剤 0.24 mg/kg 群 (12 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (12 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (13 例)
すべての有害事象	50.0 (6)	61.5 (8)	41.7 (5)	58.3 (7)	38.5 (5)
すべての副作用	8.3 (1)	7.7 (1)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	41.7 (5)	61.5 (8)	41.7 (5)	50.0 (6)
	中等度	25.0 (3)	7.7 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)
	重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

国際共同第 III 相試験（4467 試験）の SGA サブ試験の主要期間（投与 52 週間）における有害事象の発現状況は、表 43 のとおりであった。投与群間で有害事象の発現割合に明らかな違いは認められず、大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。本剤群で重篤な有害事象は 2 例（息詰まり、マイコプラズマ性肺炎、各 1 例）に認められ、いずれも重症度は重度であったが、治験薬との因果関係は否定された。また、hGH 製剤での知見等を踏まえて設定した、本剤投与時に注目すべき事象である、糖代謝障害に関連する事象、甲状腺機能低下に関連する事象、副腎皮質機能低下に関連する事象、頭蓋内圧亢進に関連する事象、新生物に関連する事象、嘔吐、末梢性浮腫、頭痛、筋骨格系障害、アレルギー反応に関連する事象及び注射部位反応について、本剤群と各ノルディトロピン群で発現状況に明らかな違いは認められなかった。日本人部分集団での安全性の結果について、全体集団と比較して有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 43 有害事象の発現状況 [4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、安全性解析対象集団]

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤群 (69 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (37 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (35 例)	本剤群 (8 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (5 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (3 例)
すべての有害事象	85.5 (59)	86.5 (32)	80.0 (28)	87.5 (7)	100 (5)	100 (3)
すべての副作用	18.8 (13)	8.1 (3)	17.1 (6)	12.5 (1)	0 (0)	66.7 (2)
重篤な有害事象	2.9 (2)	8.1 (3)	11.4 (4)	0 (0)	20.0 (1)	66.7 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	81.2 (56)	83.8 (31)	77.1 (27)	75.0 (6)	100 (5)
	中等度	21.7 (15)	21.6 (8)	20.0 (7)	25.0 (2)	20.0 (1)
	重度	2.9 (2)	5.4 (2)	5.7 (2)	0 (0)	20.0 (1)
糖代謝障害に関連する事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺機能低下に関連する事象 ^{b)}	1.4 (1)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{e)}	1.4 (1)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	10.1 (7)	5.4 (2)	11.4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛 ^{f)}	5.8 (4)	5.4 (2)	5.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害 ^{g)}	2.9 (2)	0 (0)	5.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー反応に関連する事象 ^{h)}	8.7 (6)	16.2 (6)	8.6 (3)	25.0 (2)	20.0 (1)	66.7 (2)
注射部位反応 ⁱ⁾	5.8 (4)	0 (0)	5.7 (2)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.27.0

a) SMQ 高血糖/糖尿病の発症に該当する事象

b) SMQ 甲状腺機能低下症に該当する事象

c) HLT 副腎皮質機能低下に該当する事象

d) HLT 頭蓋内圧亢進性障害に該当する事象

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

f) HLT 頭痛 NSC に該当する事象

g) PT 関節痛、筋肉痛、関節硬直、筋骨格硬直又は側弯症に該当する事象

h) SMQ 過敏症に該当する事象

i) HLT 注射部位反応に該当する事象

長期投与時の安全性について、4467 試験の SGA サブ試験の延長期間 I における有害事象の発現状況は、表 44 のとおりであった。SGA サブ試験の主要期間と延長期間 I との間で、本剤投与時の有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、また、各ノルディトロピン/本剤群において、延長期間 I の本剤切替え後の有害事象の発現状況は、主要期間のノルディトロピン投与時及び延長期間 I の本剤継続群と明らかな違いは認められなかった。なお、4245 試験 (投与 4 年間) においても同様に、本剤の長期投与により臨床的に懸念される傾向は認められなかった。4467 試験及び 4245 試験のいずれも、日本人部分集団での長期投与時の安全性の結果について、全体集団と比較して有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 44 有害事象の発現状況 [4467 試験 (SGA 性低身長症、延長期間 I)、安全性解析対象集団]

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤継続群 (69 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg ／本剤群 (37 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg ／本剤群 (34 例)	本剤継続群 (8 例)	ノルディトロピン 0.035 mg/kg ／本剤群 (5 例)	ノルディトロピン 0.067 mg/kg ／本剤群 (3 例)
すべての有害事象	72.5 (50)	81.1 (30)	67.6 (23)	100 (8)	100 (5)	100 (3)
すべての副作用	11.6 (8)	8.8 (3)	8.9 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	2.9 (2)	8.1 (3)	2.9 (1)	0 (0)	20.0 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	65.2 (45)	70.3 (26)	55.9 (19)	75.0 (6)	100 (5)
	中等度	23.2 (16)	24.3 (9)	20.6 (7)	37.5 (3)	20.0 (1)
	重度	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	20.0 (1)
糖代謝障害に関連する事象 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺機能低下に関連する事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{c)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{d)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{e)}	0 (0)	2.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	2.9 (2)	2.7 (1)	2.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛 ^{f)}	0 (0)	0 (0)	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害 ^{g)}	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー反応に関連する事象 ^{h)}	7.2 (5)	10.8 (4)	8.8 (3)	37.5 (3)	20.0 (1)	33.3 (1)
注射部位反応 ⁱ⁾	8.7 (6)	5.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.28.0

a)～i) 表 43 の a)～i)と同じ

4467 試験の SGA サブ試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 45 のとおりであり、いずれの投与群においても、有害事象及び副作用は投与後 3 カ月までに多く発現する傾向が認められたが、投与が長期間になるに伴って有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。重篤な有害事象の発現件数は少なく、発現時期別の発現状況の評価には一定の限界はあるが、特定の時期に多く発現する明確な傾向は認められなかった。

表 45 発現時期別の有害事象の発現状況
[4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間+延長期間 I)、全体集団：安全性解析対象集団]

評価期間		0< ≤3 カ月	3< ≤6 カ月	6< ≤9 カ月	9< ≤12 カ月	12< ≤15 カ月	15< ≤18 カ月	18< ≤21 カ月	21< ≤24 カ月
本剤 継続群	すべての 有害事象	55.1 (38/69) 400.0 [68]	47.8 (33/69) 305.8 [52]	40.6 (28/69) 276.4 [47]	44.9 (31/69) 276.4 [47]	40.6 (28/69) 258.8 [44]	43.5 (30/69) 258.8 [44]	34.8 (24/69) 229.4 [39]	26.1 (18/69) 147.0 [25]
	すべての 副作用	8.7 (6/69) 47.1 [8]	5.8 (4/69) 29.4 [5]	4.3 (3/69) 29.4 [5]	1.4 (1/69) 5.9 [1]	4.3 (3/69) 29.4 [5]	2.9 (2/69) 11.8 [2]	2.9 (2/69) 11.8 [2]	2.9 (2/69) 11.8 [2]
	重篤な 有害事象	2.9 (2/69) 17.6 [3]	2.9 (2/69) 17.6 [3]	0 (0/69) 0 [0]	0 (0/69) 0 [0]	2.9 (2/69) 11.8 [2]	0 (0/69) 0 [0]	1.4 (1/69) 11.8 [2]	0 (0/69) 0 [0]
	ノルディ トロピン 0.035 mg/kg ／本剤群 a)	すべての 有害事象	67.6 (25/37) 581.3 [53]	43.2 (16/37) 372.9 [34]	51.4 (19/37) 351.0 [32]	37.8 (14/37) 318.1 [29]	43.2 (16/37) 408.8 [37]	44.4 (16/36) 405.8 [36]	41.7 (15/36) 202.9 [18]
	すべての 副作用	5.4 (2/37) 54.8 [5]	0 (0/37) 0 [0]	2.7 (1/37) 11.0 [1]	0 (0/37) 0 [0]	8.1 (3/37) 44.2 [4]	2.8 (1/36) 11.3 [1]	0 (0/36) 0 [0]	0 (0/36) 0 [0]
	重篤な 有害事象	2.7 (1/37) 11.0 [1]	2.7 (1/37) 11.0 [1]	0 (0/37) 0 [0]	5.4 (2/37) 32.9 [3]	2.7 (1/37) 22.1 [2]	5.6 (2/36) 33.8 [3]	0 (0/36) 0 [0]	0 (0/36) 0 [0]
ノルディ トロピン 0.067 mg/kg ／本剤群 a)	すべての 有害事象	57.1 (20/35) 463.8 [40]	54.3 (19/35) 417.4 [36]	40.0 (14/35) 347.9 [30]	28.6 (10/35) 197.2 [17]	32.4 (11/34) 274.5 [23]	38.2 (13/34) 358.1 [30]	44.1 (15/34) 238.7 [20]	32.4 (11/34) 240.7 [20]
	すべての 副作用	2.9 (1/35) 11.6 [1]	0 (0/35) 0 [0]	11.4 (4/35) 58.0 [5]	2.9 (1/35) 11.6 [1]	0 (0/34) 0 [0]	0 (0/34) 0 [0]	2.9 (1/34) 11.9 [1]	5.9 (2/34) 48.1 [4]
	重篤な 有害事象	0 (0/35) 0 [0]	2.9 (1/35) 11.6 [1]	8.6 (3/35) 58.0 [5]	0 (0/35) 0 [0]	0 (0/34) 0 [0]	0 (0/34) 0 [0]	2.9 (1/34) 11.9 [1]	0 (0/34) 0 [0]

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

a) 主要期間 (投与 0～52 週) ではノルディトロピンが投与され、延長期間 I (投与 52～104 週) では本剤が投与された。

4467 試験の SGA サブ試験の主要期間における性別及び年齢別の有害事象の発現状況は表 46 及び表 47 のとおりであり、各部分集団間で明らかな違いは認められなかった。

表 46 性別での有害事象の発現状況
[4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、全体集団：安全性解析対象集団]

[407] 試験（SCA）性別別表、主要副作用、副作用群、安全性評価対象集団							
事象名		本剤群 (69 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (37 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (35 例)	
		男性 (35 例)	女性 (34 例)	男性 (17 例)	女性 (20 例)	男性 (17 例)	女性 (18 例)
すべての有害事象		85.7 (30)	85.3 (29)	88.2 (15)	85.0 (17)	82.4 (14)	77.8 (14)
すべての副作用		25.7 (9)	11.8 (4)	11.8 (2)	5.0 (1)	23.5 (4)	11.1 (2)
重篤な有害事象		2.9 (1)	2.9 (1)	5.9 (1)	10.0 (2)	23.5 (4)	0 (0)
重症度	軽度	82.9 (29)	79.4 (27)	88.2 (15)	80.0 (16)	82.4 (14)	72.2 (13)
	中等度	14.3 (5)	29.4 (10)	23.5 (4)	20.0 (4)	23.5 (4)	16.7 (3)
	重度	2.9 (1)	2.9 (1)	0 (0)	10.0 (2)	11.8 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

表 47 年齢別の有害事象の発現状況
[4467 試験 (SGA 性低身長症、主要期間)、全体集団：安全性解析対象集団]

事象名	本剤群 (69 例)		ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群 (37 例)		ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群 (35 例)		
	6 歳未満 (43 例)	6 歳以上 (34 例)	6 歳未満 (23 例)	6 歳以上 (34 例)	6 歳未満 (22 例)	6 歳以上 (34 例)	
すべての有害事象	88.4 (38)	80.8 (21)	78.3 (18)	100 (14)	81.8 (18)	76.9 (10)	
すべての副作用	20.9 (9)	15.4 (4)	4.3 (1)	14.3 (2)	22.7 (5)	7.7 (1)	
重篤な有害事象	4.7 (2)	0 (0)	8.7 (2)	7.1 (1)	13.6 (3)	7.7 (1)	
重症度	軽度	83.7 (36)	76.9 (20)	78.3 (18)	92.9 (13)	81.8 (18)	69.2 (9)
	中等度	20.9 (9)	23.1 (6)	26.1 (6)	14.3 (2)	22.7 (5)	15.4 (2)
	重度	4.7 (2)	0 (0)	4.3 (1)	7.1 (1)	9.1 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

本剤の既承認効能・効果である骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症 (小児 GHD) との安全性プロファイルの比較について、小児 GHD を対象とした国際共同第 III 相試験である 4263 試験の主要期間 (52 週間) において、本剤 0.16 mg/kg 群の有害事象は 71.2% (94/132 例)、副作用は 20.5% (27/132 例) に認められた。主な特に注目すべき有害事象の発現状況は、頭痛 12.1%、アレルギー反応

に関連する事象 9.1%、注射部位反応 5.3%、甲状腺機能低下に関連する事象 4.5%、筋骨格系障害 3.0%、糖代謝障害に関連する事象 2.3%、副腎皮質低下に関連する事象 1.5%、新生物に関連する事象 1.5%であり、4467 試験の SGA サブ試験の本剤群と比較し明らかな違いは認められなかった。

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

機構は、以下のように考える。臨床試験において本剤群で認められた主な有害事象は、1 週間に 6～7 回投与の hGH 製剤で既知の事象であり、ノルディトロピン群と比較して本剤群で新たに懸念すべき事象は認められていない。また、4245 試験及び 4467 試験の SGA サブ試験において、全体集団と比較して日本人部分集団で有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められなかった。本剤の既承認効能・効果である小児 GHD と比較しても、SGA 性低身長患者における本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。本剤投与時に特に注目すべき事象のうち、アレルギー反応及び免疫原性、糖代謝障害、新生物及び心血管系障害について検討した結果 (7.R.2.3～6) も踏まえると、1 週間に 6～7 回投与の hGH 製剤に準じて設定された、本剤の既存の注意喚起のもとで使用されるのであれば、本剤の安全性は管理可能と考える。

7.R.2.2 NS における低身長に対する安全性について

申請者は、以下のように説明している。国際共同第 III 相試験 (4467 試験) の NS サブ試験の主要期間 (投与 52 週間) における有害事象の発現状況は、表 48 のとおりであった。投与群間で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。本剤群で重篤な有害事象は 4 例 (肺炎/喘息、胃腸炎、熱性痙攣、真珠腫、各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、hGH 製剤での知見等を踏まえて設定した、本剤投与時に注目すべき事象である、糖代謝障害に関連する事象、甲状腺機能低下に関連する事象、副腎皮質機能低下に関連する事象、頭蓋内圧亢進に関連する事象、新生物に関連する事象、嘔吐、末梢性浮腫、頭痛、筋骨格系障害、アレルギー反応に関連する事象、注射部位反応及び心血管系障害に関する事象について、本剤群と各ノルディトロピン群で発現状況に明らかな違いは認められなかった。日本人部分集団の安全性の結果について、全体集団と比較して有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 48 有害事象の発現状況 [4467 試験 (NS、主要期間)、安全性解析対象集団]

		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (49 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28 例)	本剤群 (4 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (5 例)
すべての有害事象		89.8 (44)	82.1 (23)	75.0 (3)	100 (5)
すべての副作用		30.6 (15)	28.6 (8)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象		8.2 (4)	10.7 (3)	25.0 (1)	20.0 (1)
投与中止に至った有害事象		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	85.7 (42)	78.6 (22)	50.0 (2)	80.0 (4)
	中等度	26.5 (13)	28.6 (8)	25.0 (1)	20.0 (1)
	重度	4.1 (2)	7.1 (2)	25.0 (1)	20.0 (1)
糖代謝障害に関連する事象 ^{a)}		4.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺機能低下に関連する事象 ^{b)}		2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{c)}		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{d)}		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{e)}		4.1 (2)	7.1 (2)	0 (0)	20.0 (1)
嘔吐		8.2 (4)	10.7 (3)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛 ^{f)}		10.2 (5)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害 ^{g)}		4.1 (2)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)
アレルギー反応に関連する事象 ^{h)}		12.2 (6)	10.7 (3)	25.0 (1)	40.0 (2)
注射部位反応 ⁱ⁾		8.2 (4)	14.3 (4)	0 (0)	0 (0)
心血管系障害に関する事象 ^{j)}		6.1 (3)	3.6 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.27.1

a)～i) 表 43 の a)～i)と同じ

j) SOC 心臓障害に該当する事象

長期投与時の安全性について、4467 試験の NS サブ試験の延長期間 I における有害事象の発現状況は、表 49 のとおりであった。NS サブ試験の主要期間と延長期間 I との間で、本剤投与時の有害事象の発現状況に明らかな違いは認められず、また、ノルディトロピン 0.050 mg/kg/本剤群において、延長期間 I の本剤切替え後の有害事象の発現状況は、主要期間のノルディトロピン投与時及び延長期間 I の本剤継続群と同様であった。日本人部分集団での長期投与時の安全性の結果について、全体集団と比較して有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 49 有害事象の発現状況 [4467 試験 (NS、延長期間 I)、安全性解析対象集団]

		全体集団		日本人部分集団	
		本剤継続群 (48 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg/本剤群 (27 例)	本剤継続群 (4 例)	ノルディトロピン 0.050 mg/kg/本剤群 (5 例)
すべての有害事象		85.4 (41)	77.8 (21)	100 (4)	100 (5)
すべての副作用		18.8 (9)	22.2 (6)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象		10.4 (5)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象		0 (0)	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)
重症度	軽度	83.3 (40)	63.0 (17)	100 (4)	100 (5)
	中等度	18.8 (9)	22.2 (6)	25.0 (1)	0 (0)
	重度	2.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
糖代謝障害に関連する事象 ^{a)}		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
甲状腺機能低下に関連する事象 ^{b)}		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
副腎皮質機能低下に関連する事象 ^{c)}		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内圧亢進に関連する事象 ^{d)}		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
新生物に関連する事象 ^{e)}		2.1 (1)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
嘔吐		4.2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛 ^{f)}		4.2 (2)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系障害 ^{g)}		6.3 (3)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)
アレルギー反応に関連する事象 ^{h)}		10.4 (5)	7.4 (2)	0 (0)	40.0 (2)
注射部位反応 ⁱ⁾		4.2 (2)	7.4 (2)	0 (0)	0 (0)
心血管系障害に関する事象 ^{j)}		2.1 (1)	3.7 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.28.1

a)~i) 表 43 の a)~i)と同じ

j) SOC 心臓障害に該当する事象

4467 試験の NS サブ試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 50 のとおりであり、いずれの投与群においても、有害事象及び副作用は投与後 3 カ月までに多く発現する傾向が認められたが、投与期間が長期間になるに伴って有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。重篤な有害事象の発現件数は少なく発現時期別の発現状況の評価には一定の限界はあるが、特定の時期に多く発現する明確な傾向は認められなかった。

表 50 発現時期別の有害事象の発現状況 [4467 試験 (NS、主要+延長期間 I)：安全性解析対象集団]

評価期間		0< ≤3 カ月	3< ≤6 カ月	6< ≤9 カ月	9< ≤12 カ月	12< ≤15 カ月	15< ≤18 カ月	18< ≤21 カ月	21< ≤24 カ月
本剤 継続群	すべての有害事象	61.2 (30/49) 927.6 [112]	42.9 (21/49) 455.9 [55]	58.3 (28/48) 388.9 [46]	39.6 (19/48) 236.7 [28]	52.1 (25/48) 338.2 [40]	50.0 (24/48) 295.9 [35]	39.6 (19/48) 262.1 [31]	45.8 (22/48) 279.2 [33]
	すべての副作用	18.4 (9/49) 198.8 [24]	2.0 (1/49) 49.7 [6]	10.4 (5/49) 50.7 [6]	4.2 (2/48) 25.4 [3]	8.3 (4/48) 42.3 [5]	6.3 (3/48) 33.8 [4]	10.4 (5/48) 42.3 [5]	6.3 (3/48) 25.4 [3]
	重篤な有害事象	4.1 (2/49) 24.8 [3]	0 (0/49) 0 [0]	2.1 (1/49) 8.5 [1]	2.1 (1/48) 8.5 [1]	4.2 (2/48) 25.4 [3]	4.2 (2/48) 16.9 [2]	2.1 (1/48) 8.5 [1]	2.1 (1/48) 8.5 [1]
ノルディ トロピン 0.050 mg/kg /本剤群 ^{a)}	すべての有害事象	60.7 (17/28) 637.7 [44]	35.7 (10/28) 318.9 [22]	50.0 (14/28) 437.9 [30]	59.3 (16/27) 496.0 [33]	33.3 (9/27) 165.3 [11]	37.0 (10/27) 186.7 [12]	38.5 (10/26) 210.1 [13]	44.0 (11/25) 326.8 [20]
	すべての副作用	21.4 (6/28) 144.9 [10]	7.1 (2/28) 29.0 [2]	3.6 (1/28) 29.2 [2]	3.7 (1/27) 60.1 [4]	0 (0/27) 0 [0]	14.8 (4/27) 77.8 [5]	0 (0/26) 0 [0]	12.0 (3/25) 98.1 [6]
	重篤な有害事象	3.6 (1/28) 14.5 [1]	0 (0/28) 0 [0]	3.6 (1/28) 14.6 [1]	3.7 (1/27) 15.0 [1]	3.7 (1/27) 15.0 [1]	0 (0/27) 0 [0]	0 (0/26) 0 [0]	0 (0/25) 0 [0]

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

a) 主要期間 (投与 0 から 52 週) ではノルディトロピンが投与され、延長期間 I (投与 52~104 週) では本剤が投与された。

4467 試験の NS サブ試験の主要期間における性別及び年齢別の有害事象の発現状況は表 51 及び表 52 のとおりであり、各部分集団間で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

表 51 性別の有害事象の発現状況 [4467 試験 (NS、主要期間) : 安全性解析対象集団]

	本剤群 (49 例)		ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28 例)	
	男性 (30 例)	女性 (19 例)	男性 (17 例)	女性 (11 例)
すべての有害事象	83.3 (25)	100 (19)	70.6 (12)	100 (11)
すべての副作用	20.0 (6)	47.4 (9)	11.8 (2)	54.5 (6)
重篤な有害事象	3.3 (1)	15.8 (3)	17.6 (3)	0 (0)
重症度	軽度	80.0 (24)	94.7 (18)	64.7 (11)
	中等度	30.0 (9)	21.1 (4)	23.5 (4)
	重度	3.3 (1)	5.3 (1)	11.8 (2)

発現割合% (発現例数)

表 52 年齢別の有害事象の発現状況 [4467 試験 (NS、主要期間) : 安全性解析対象集団]

事象名	本剤群 (49 例)		ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群 (28 例)	
	6 歳未満 (23 例)	6 歳以上 (26 例)	6 歳未満 (15 例)	6 歳以上 (13 例)
すべての有害事象	91.3 (21)	88.5 (23)	86.7 (13)	76.9 (10)
すべての副作用	13.0 (3)	46.2 (12)	20.0 (3)	38.5 (5)
重篤な有害事象	8.7 (2)	7.7 (2)	20.0 (3)	0 (0)
重症度	軽度	87.0 (20)	84.6 (22)	80.0 (12)
	中等度	34.8 (8)	19.2 (5)	40.0 (6)
	重度	4.3 (1)	3.8 (1)	13.3 (2)

発現割合% (発現例数)

本剤の既承認効能・効果である小児 GHD との安全性プロファイルの比較について、小児 GHD を対象とした国際共同第 III 相試験 (4263 試験) の主要期間 (52 週間) と比較し、4467 試験の NS サブ試験の本剤群と比較して明らかな違いは認められなかった。

以上より、臨床試験で認められた本剤投与時の有害事象は、hGH 製剤で既知の事象と同様であり、本剤の安全性プロファイルはノルディトロピン 0.050 mg/kg 投与時と比べて特段の差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。4467 試験の NS サブ試験において本剤群で認められた主な有害事象は、1 週間に 6～7 回投与の hGH 製剤で既知の事象であり、ノルディトロピン群と比較して本剤群で新たに懸念すべき事象は認められていない。また、全体集団と比較して日本人部分集団において有害事象及び副作用の発現状況に明らかな違いは認められなかった。本剤の既承認効能・効果である小児 GHD と比較して、NS における低身長患者における本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。本剤投与時に特に注目すべき事象のうち、アレルギー反応及び免疫原性、糖代謝障害、新生物及び心血管系障害について検討した結果 (7.R.2.3～6) も踏まえると、1 週間に 6～7 回投与の hGH 製剤に準じて設定された、本剤の既存の注意喚起のもとで使用されるのであれば、本剤の安全性は管理可能と考える。

7.R.2.3 アレルギー反応及び免疫原性

申請者は、以下のように説明している。アレルギー反応に関連する事象²⁶⁾は、SGA 性低身長症において、4467 試験の SGA サブ試験の主要期間では、本剤群で 8.7% (6/69 例)、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群で 16.2% (6/37 例)、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群で 8.6% (3/35 例) に認められ、本剤群におけ

26) SMQ 過敏症に該当する事象

る発現割合はノルディトロピン群と比較し、上回る傾向は認められなかった。本剤群で認められた事象は、紅斑性皮疹 2 例、湿疹/アレルギー性鼻炎、アレルギー性咳嗽、アレルギー性副鼻腔炎、眼部腫脹、各 1 例であり、いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。延長期間 I では、本剤継続群で 7.2% (5/69 例：蕁麻疹 2 例、発疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、各 1 例)、ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤群で 10.8% (4/37 例：アレルギー性皮膚炎/アレルギー性鼻炎/アレルギー性結膜炎、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性呼吸器疾患、各 1 例)、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤群で 8.8% (3/34 例：アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、口唇浮腫、各 1 例)であった。いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度又は中等度であり、本剤の投与継続に伴い発現割合が高くなる傾向は認められず、ノルディトロピンから本剤への切替え後に発現割合が高くなる傾向も認められなかった。4245 試験 (208 週)での発現割合は、本剤 0.24 mg/kg 継続群で 25.0% (3/12 例：蕁麻疹/湿疹、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、各 1 例)であった。他の投与群では、本剤 0.24 mg/kg 切替え前は、本剤 0.16/0.24 mg/kg 群で 25.0% (3/12 例)、本剤 0.20/0.24 mg/kg 群で 23.1% (3/13 例)、ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群で 8.3% (1/12 例)、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群で 15.4% (2/13 例)であった。本剤 0.24 mg/kg に切替え後は、本剤 0.16/0.24 mg/kg 群で 8.3% (1/12 例：湿疹)、本剤 0.20/0.24 mg/kg 群で 7.7% (1/13 例：アレルギー性結膜炎)、ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群で 8.3% (1/12 例：アレルギー性結膜炎/湿疹)、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群で 7.7% (1/13 例：眼窩周囲浮腫)であった。認められた事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。ノルディトロピンから本剤への切替え後に発現割合が高くなる傾向も認められなかった。

NS において、4467 試験の NS サブ試験の主要期間では、アレルギー反応に関する事象の発現割合は本剤 0.24 mg/kg 群で 12.2% (6/49 例)、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群で 10.7% (3/28 例)であり、投与群間で同程度であった。本剤群で認められた事象は、蕁麻疹/口唇腫脹、蕁麻疹/アレルギー性鼻炎/皮膚炎、アレルギー性鼻炎、発疹、丘疹状蕁麻疹、アレルギー性咳嗽、各 1 例であり、いずれも非重篤かつ重症度は軽度であった。延長期間 I では、本剤継続群 10.4% (5/48 例：アレルギー性鼻炎 2 例、蕁麻疹、小水疱性皮疹、アレルギー性副鼻腔炎、各 1 例)、ノルディトロピン 0.050 mg/kg/本剤群 7.4% (2/27 例：湿疹、湿疹/アレルギー性鼻炎、各 1 例)であった。いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度であり、本剤の投与継続に伴い発現割合が高くなる傾向は認められず、ノルディトロピンから本剤への切替え後に発現割合が高くなる傾向も認められなかった。

アナフィラキシー反応に関連する事象²⁷⁾について、4467 試験の SGA サブ試験 (主要期間、延長期間 I) 及び 4245 試験 (208 週間)、4467 試験の NS サブ試験 (主要期間、延長期間 I) のいずれにおいても認められなかった。

4467 試験の SGA サブ試験及び NS サブ試験の主要期間における本剤群での抗本薬抗体産生の有無別の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであった。SGA 性低身長症で抗本薬抗体が陽性であった試験参加者の有害事象の発現割合は、抗本薬抗体が陰性であった参加者と比較し同程度であった。また NS の参加者では、抗本薬抗体が陽性であった症例数が限られているものの、重篤な有害事象は認められなかった。なお、本剤群における抗本薬抗体産生の有無別の年間成長速度の結果は表 54 のとおりであり、いずれの疾患においても抗本薬抗体産生の有無別で年間成長速度に明らかな違いは認められなかった。

27) SMQ アナフィラキシー反応に該当する事象

表 53 抗本薬抗体産生の有無別の有害事象の発現状況 [4467 試験 (主要期間) : 安全性解析対象集団]

	本剤群 (SGA 性低身長症)		本剤群 (NS)	
	陽性 (10 例)	陰性 (59 例)	陽性 (2 例)	陰性 (47 例)
すべての有害事象	80.0 (8)	86.4 (51)	100 (2)	89.4 (42)
すべての副作用	20.0 (2)	18.6 (11)	50.0 (1)	29.8 (14)
重篤な有害事象	10.0 (1)	1.7 (1)	0 (0)	8.5 (4)
アレルギー反応に関連する事象 ^{a)}	0 (0)	10.2 (6)	0 (0)	12.8 (6)
アナフィラキシー反応に関連する事象 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位反応 ^{c)}	10.0 (1)	6.8 (4)	0 (0)	8.5 (4)

発現割合% (発現例数)、SGA 性低身長症 : MedDRA/J ver.27.0、NS : MedDRA/J ver.27.1

a) SMQ 過敏症に該当する事象

b) SMQ アナフィラキシー反応に該当する事象

c) HLT 注射部位反応に該当する事象

表 54 抗本薬抗体産生の有無別の年間成長速度 (cm/年) の結果 [4467 試験 (主要期間) 、FAS]

評価時点	本剤群 (SGA 性低身長症)		本剤群 (NS)	
	陽性 (10 例)	陰性 (60 例)	陽性 (2 例)	陰性 (47 例)
投与 52 週	11.2±2.4 (10)	10.9±1.8 (60)	10.3, 10.4 (2)	10.4±1.7 (46)

平均値±標準偏差 (評価例数) 、2 例以下の場合は個別値 (例数)

以上のとおり、臨床試験において、アレルギー反応に関連する事象の発現状況は本剤群とノルディトロピン群で同程度であり、アナフィラキシー反応は認められなかった。また、抗本薬抗体による本剤の安全性及び有効性への影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、アレルギー反応に関連する事象の発現割合は、本剤群とノルディトロピン群で明らかな違いは認められず、アナフィラキシー反応は認められなかった。また、本剤投与後に一部の参加者で抗本薬抗体の発現が認められているが、抗本薬抗体産生の有無別の有害事象の発現状況や年間成長速度の検討から、臨床試験において抗本薬抗体の産生による本剤の安全性及び有効性への明らかな影響は認められなかったことを確認した。

7.R.2.4 糖代謝障害

申請者は、以下のように説明している。糖代謝障害に関連する事象²⁸⁾は、SGA 性低身長症において、4467 試験の SGA サブ試験の主要期間では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群のみで 2.9% (1/35 例 : 血中ブドウ糖増加) に認められた。延長期間 I では、いずれの投与群でも発現は認められなかった。4245 試験 (投与 4 年間) において、本剤 0.24 mg/kg 継続群では、8.3% (1/12 例 : 高血糖/グリコヘモグロビン増加) に認められ、他の投与群では、本剤 0.24 mg/kg への切替え前には、本剤 0.16/0.24 mg/kg 群で 0% (0/12 例) 、本剤 0.20/0.24 mg/kg 群で 7.7% (1/13 例 : 1 型糖尿病) 、ノルディトロピン 0.035 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群で 8.3% (1/12 例 : 高血糖) 、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群で 7.7% (1/13 例 : 空腹時血中ブドウ糖不良) に認められた。本剤 0.24 mg/kg への切替え後は、ノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤 0.24 mg/kg 群のみで 7.7% (1/13 例 : 空腹時血中ブドウ糖不良) に認められた。本剤 0.20/0.24 mg/kg 群の 1 例で認められた 1 型糖尿病は、重篤で重症度は中等度であり、本事象により治験を中止したが、本剤との因果関係は否定された。その他の事象は、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、転帰はいずれも回復であった。NS に関して、4467 試験の NS サブ試験の主要期間では、本剤 0.24 mg/kg 群で 4.1% (2/49 例 : 血中ブドウ糖増加 2 例) に認められた。当該 2 例は、いずれも非重篤かつ重症度は軽度であり、本剤との因果関係はなしと判定された。延長期間 I では、いずれの投与群でも発現は認められなかった。

28) SMQ 高血糖/糖尿病の発症に該当する事象

糖代謝検査値について、4467 試験の SGA サブ試験の主要期間及び延長期間 I 並びに 4245 試験（投与 4 年間）、4467 試験の NS サブ試験の主要期間及び延長期間 I では、本剤群と各ノルディトロピン群のいずれでも空腹時血糖値及び HbA1c の平均値はベースラインと同程度であり、大きな変化は認められなかった。また、空腹時インスリンの平均値はベースラインから増加したものの、本剤群と各ノルディトロピン群とでは同程度であり、ノルディトロピンから本剤の切替えにより空腹時インスリンが増加する傾向も認められなかった。

以上より、臨床試験において、糖代謝障害に関して本剤群とノルディトロピン群で臨床的に問題となる違いは認められなかった。したがって、本剤投与時の糖代謝障害に関するリスクについては、hGH 製剤と同様の注意喚起のもとで管理可能と考えた。

機構は、以下のように考える。糖代謝への影響について、本剤の臨床試験における糖代謝障害に関する有害事象の発現状況の結果から、ノルディトロピン群と比較して本剤群で糖代謝障害のリスクについて臨床的に問題となる傾向は認められていないことを確認した。したがって、既承認の hGH 製剤と同様に糖代謝障害に関する注意喚起を行うことが適切である。

7.R.2.5 新生物

申請者は、以下のように説明している。新生物に関連する事象²⁹⁾は、SGA 性低身長症に関して、4467 試験の SGA サブ試験の主要期間において、本剤群で 1.4% (1/69 例：メラノサイト性母斑)、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群で 2.7% (1/37 例：皮膚乳頭腫) が認められ、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群では認められなかった。本剤群で認められたメラノサイト性母斑 1 例（同一患者で認められたメラノサイト性母斑 2 件）は、いずれも重篤で、重症度は軽度であり、うち 1 件は因果関係が否定されず、治験薬の投与の一時中断に至った。転帰は、メラノサイト性母斑が外科的に切除されたことから回復とされた。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群で認められた皮膚乳頭腫は、非重篤であり、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。また、延長期間 I では、ノルディトロピン 0.035 mg/kg／本剤群のみで 2.7% (1/37 例：皮膚乳頭腫) に認められたが、非重篤かつ軽度な事象であり、治験薬との因果関係は否定された。4245 試験（投与 4 年間）において、新生物に関連する事象は、本剤 0.24 mg/kg 継続群で認められず、本剤 0.16／0.24 mg/kg 群では本剤 0.24 mg/kg への切替え前で 8.3% (1/12 例：皮膚乳頭腫)、切替え後で 8.3% (1/12 例：線維性骨皮質欠損) に認められ、その他の投与群では認められなかった。いずれの事象も非重篤かつ重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。NS に関して、4467 試験の NS サブ試験の主要期間において、本剤群で 4.1% (2/49 例：真珠種、メラノサイト性母斑、各 1 例)、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群で 7.1% (2/28 例：皮膚乳頭腫 2 例) に認められた。本剤群で認められた真珠腫 1 例は重篤な有害事象であり、重症度は中等度、メラノサイト性母斑 1 例は非重篤であり、重症度は軽度で、いずれも因果関係はなしと判断された。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群で認められた皮膚乳頭腫 2 例は、いずれも非重篤かつ重症度は軽度で、因果関係はなしと判断された。延長期間 I では、本剤継続群で 2.1% (1/48 例：メラノサイト性母斑) 及びノルディトロピン 0.050 mg/kg／本剤群 3.7% (1/27 例：骨巨細胞腫瘍) に認められた。本剤継続群で認められたメラノサイト性母斑は、非重篤かつ軽度な事象であり、因果関係は否定されず、転帰は未回復であった。ノルディトロピン 0.050 mg/kg／本剤群で認められた骨巨細胞腫瘍は、重篤かつ中等度の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

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

なお、hGH 製剤による治療を受けた SGA 性低身長症を含む成長障害を有する小児患者（3408 例）及び年齢、性別及び居住地域をマッチさせた一般集団（50036 例）を対象としたスウェーデンでの全国規模のコホート研究において、最大 35 年間（中央値：19.8 年間）の追跡の結果、一般集団と比較して hGH 製剤の投与を受けた小児患者集団で悪性新生物の有意な増加は認められなかったことが報告されている（Front Endocrinol(Lausanne) 2024; 15: 1360139）。

以上より、本剤投与により悪性新生物の発現は認められておらず、また、新生物の発現リスクが高くなる傾向は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績では、悪性新生物の発現は認められておらず、ノルディトロピン投与時と比較して本剤投与時で新生物の発現リスクが高くなる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.6 心血管系障害

申請者は、以下のように説明している。NS 患者では、50～70%の患者に肺動脈弁狭窄症、肥大型心筋症、心房中隔欠損症及び心室中隔欠損症等の先天性心疾患が認められ（Arch Dis Child 2014; 99: 629-34）、NS 患者に本剤を投与すると、理論的には hGH 製剤の投与に関連する体液貯留により心血管系に対する影響が生じる可能性がある。

心血管系障害に関する事象³⁰⁾について、4467 試験の NS サブ試験の主要期間では、本剤群で 6.1% (3/49 例：大動脈弁閉鎖不全症、心房補充調律、洞性頻脈、各 1 例)、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 群で 3.6% (1/28 例：頻脈) に認められ、いずれも非重篤であり、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。延長期間 I では、本剤継続群で 2.1% (1/48 例：上室性期外収縮)、ノルディトロピン 0.050 mg/kg / 本剤群で 3.7% (1/27 例：大動脈弁閉鎖不全症/肺動脈弁閉鎖不全症³¹⁾) に認められ、いずれも非重篤かつ重症度は軽度又は中等度であったが、このうち大動脈弁閉鎖不全症及び肺動脈弁閉鎖不全症は、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与中止に至り、大動脈弁閉鎖不全症の転帰は回復、肺動脈弁閉鎖不全症の転帰は未回復であった。

以上より、現時点では、本剤投与による NS 患者における心血管系に関する事象の発現リスクの増加を示唆する明確な情報は得られておらず、既承認の hGH 製剤の注意喚起に基づき設定された、心疾患を有する患者に対し本剤を慎重に投与する旨の注意喚起に従って本剤を投与することは適切と考える。

機構は、本剤の臨床試験成績等を踏まると、NS 患者において、心血管系に関する事象について既承認の hGH 製剤投与時を超えるリスクは明確には示されておらず、添付文書の既存の注意喚起の下で本剤を適切に投与することは可能であるとの相談者の考えに大きな問題はないものとする。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。実施した臨床試験から、SGA性低身長症及びNSにおける低身

30) SOC 心臓障害に該当する事象

31) 弁狭窄、中等度の左心室求心性肥大の既往を有し、生後数カ月で弁交連切開術及び弁形成術を受けた ■1 歳女性患者。52 週間の主要期間ではノルディトロピン 0.050 mg/kg/日群に割り付けられ、治験実施計画書で規定されているベースライン時点の心エコー検査により、軽度から中等度の肺不全を伴う軽度な右心室の拡大、肺動脈弁における軽度の残存圧較差、軽度の大動脈弁閉鎖不全が認められた。その後、延長期間 I において本剤 0.24mg/kg/週に切り替え、投与 548 日目に実施した心エコー検査により、壁厚の増加、大動脈弁閉鎖不全の悪化、右心室流出路における残存圧較差の軽度増加が認められ、治験薬の投与中止に至った。

長患者に対する本剤の有効性は示され、安全性プロファイルは既承認のhGH製剤と同様と考えられたことから、本剤の効能・効果に「骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症」及び「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」を追加することは適切と考える。

本剤の臨床的位置付けについて、SGA性低身長症及びNSにおける低身長に対して、成長障害の改善及び成人身長を標準範囲に到達させることを目標として1週間に6～7回投与のhGH製剤を用いた治療が標準的に行われているものの、1週間に6～7回の注射は小児及びその保護者にとって負担であることから、アドヒアランス不良の一因となっている可能性があり、アドヒアランスは治療効果と相関するとの報告がある (Arch Dis Child 2008; 93: 147-8)。本剤は、長鎖脂肪酸を含む側鎖の内因性アルブミンとの可逆的な非共有結合により、半減期及び作用持続時間が延長することにより、週1回投与が可能な長時間作用型のhGH製剤である。週1回投与の本剤により注射回数が減少することで、小児及びその保護者の負担を軽減し、アドヒアランスの向上が期待される。4467試験等の結果から、本剤は臨床的に十分な成長に対する効果が期待でき、安全性についても、既承認のhGH製剤であるノルディトロピンと比較して新たに懸念すべき事象は認められていない。したがって、本剤の臨床的位置付けは、1週間に6～7回投与のhGH製剤と同様であり、本剤の適用基準及び治療継続基準は既承認のhGH製剤及び国内ガイドラインと同様の基準を注意喚起することが適切であると考ええる。

以上より、週1回投与の本剤はSGA性低身長症及びNSにおける低身長に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。4467試験等において、SGA性低身長症及びNSにおける低身長患者に対する本剤の有効性が示されており (7.R.1 参照)、安全性は認められた有効性を考慮すると許容可能である (7.R.2 参照) ことから、本剤の効能・効果に、既承認の1週間に6～7回投与のhGH製剤と同様の「骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age) 性低身長症」及び「骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長」を追加することは妥当である。本剤の臨床的位置付けは、認められた有効性及び安全性を考慮すると、既承認の1週間に6～7回投与のhGH製剤と同様と考えられ、本剤の投与対象を既承認のhGH製剤及び国内ガイドラインに応じた適用基準及び治療継続基準を注意喚起することは適切である。また、1週間に6～7回投与のhGH製剤でアドヒアランスは良好ではないこと等が報告されている状況も踏まえると、週1回投与の本剤をSGA性低身長症患者及びNSにおける低身長に対する治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあると考える。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 用法・用量の適切性について

申請者は、以下のように説明している。SGA性低身長症患者を対象とした国際共同第II相試験 (4245試験) における本剤の用法・用量は、以下の点を踏まえ、0.16、0.20 及び 0.24 mg/kg の週1回投与とした。

- 小児 GHD 患者を対象とした国際共同第II相試験 (4172試験)³²⁾で得られた本薬及びノルディトロピン投与時のデータ等から、本剤 0.16 mg/kg の週1回投与ではノルディトロピン 0.035 mg/kg の1

32) 4172試験の主な試験デザインは、以下のとおり [ソグルーヤ皮下注 5mg 他 審査報告書 (令和5年5月2日付け)]。

試験デザイン：実薬対照無作為化試験 (本剤の各用量群は二重盲検、対照群は非盲検)

対象集団：日本人を含む小児 GHD 患者

目標例数：60例

用法・用量：本薬 (0.04、0.08 若しくは 0.16 mg/kg) を週1回又はノルディトロピン 0.034 mg/kg を1日1回52週間皮下投与

日 1 回投与に相当する有効性が、本剤 0.20 及び 0.24 mg/kg の週 1 回投与ではノルディトロピン 0.067 mg/kg の 1 日 1 回投与に相当する有効性が得られると考えられたこと。

- 小児GHDとSGA性低身長症及びNSにおける低身長では、GHに対する生理的反応の大きさが異なることから、hGH製剤による十分な治療効果を得るには小児GHDに対する用量より高用量の投与が必要になると考えられ（Growth Horm IGF Res 2009; 19: 1-11、J Clin Res Pediatr Endocrinol 2019; 11: 329-40等）、IGF-I SDスコアが正常範囲を超える程度の用量が必要となる可能性があること（Endocr Connect 2018; 7: R126-34）。

SGA 性低身長症患者を対象とした国際共同第 II 相試験（4245 試験）において、投与 26 週時の年間成長速度、年間成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び IGF-I SD スコアは、本剤 0.16 mg/kg 群と比較し、本剤 0.20 mg/kg 群及び 0.24 mg/kg 群でより改善する傾向が認められた。本剤 0.20 mg/kg 群と 0.24 mg/kg 群を比較すると、IGF-I SD スコアの変化量は本剤 0.24 mg/kg 群のほうが大きかった（表 12、表 13 及び表 14）。検討した本剤の 3 用量いずれも忍容性は良好であり、用量により有害事象の発現状況等に特段の差異は認められなかった（表 15、表 17 参照）。また、4245 試験のデータを用いた曝露－反応解析では、本薬の曝露量の増加及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い年間成長速度が増加することが示唆され、本剤 0.20 mg/kg よりも本剤 0.24 mg/kg を投与することでより大きな成長効果が期待できると考えた。以上に加え、試験の実施上の観点から、十分な統計学的検出力を担保した上で、対照群 2 用量群に加えて複数の本剤投与群を設定することが困難であったことも踏まえ、国際共同第 III 相試験（4467 試験）の SGA サブ試験における本剤の用量は、成長に関する最も大きな効果が期待できると考えられた 0.24 mg/kg の 1 用量を選択した。また、重度の副作用発現時又は IGF-I SD スコアが 2 回連続で +3.0 を超えた場合に本剤及びノルディトロピンの用量を減量する基準を設定することで、安全性も確保できると考えた。

以上の設定により実施した 4467 試験の SGA サブ試験の結果、主要評価項目である投与 52 週時の年間成長速度について、本剤群のノルディトロピン 0.035 mg/kg 群及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 群に対する非劣性が示された（7.R.1 参照）。また、4467 試験の SGA サブ試験等において認められた主な有害事象は hGH 製剤で既知の事象であり、ノルディトロピン群と比較して本剤群で新たに懸念すべき事象は認められなかった（7.R.2 参照）。

4467 試験の NS サブ試験では、以下の点を踏まえ、SGA サブ試験と同様に本剤の用量を 0.24 mg/kg とした。

- 1 日 1 回投与の hGH 製剤の臨床推奨用量の範囲は両適応症間で同様であり（J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 804-10、Paediatr 2010; 126: 746-59）、実臨床においても両疾患で同様の用量が用いられていること（J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 4730-42）
- KIGS データベースを用いた調査では、GH 治療開始後 1 年の成長速度は、SGA 性低身長症患者（891 例）で 8.4 cm/年（Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS. Karger; 2007. p400-6）、NS 患者（85 例）で 7.3 cm/年（Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS. Karger; 2007. p347-55）であり、概ね同様であったこと。

以上の設定により実施した 4467 試験の NS サブ試験の結果、本剤 0.24 mg/kg 群のノルディトロピン 0.050 mg/kg 群に対する非劣性が示された（表 28）。また、4467 試験の NS サブ試験で認められた主な有害事象は hGH 製剤で既知の事象であり、ノルディトロピン群と比較して本剤群で新たに懸念すべき事象は認められなかった（7.R.2 参照）。

以上より、SGA 性低身長症及び NS における低身長に対して、本剤の用法・用量を本剤 0.24 mg/kg を週 1 回、皮下投与とすることは適切と考えた。

7.R.4.2 本剤の減量規定の必要性について

申請者は、本剤の減量規定の必要性について、以下のように説明している。

4467 試験では、試験期間を通して、重度の副作用が発現した場合又は IGF-I SD スコアが 2 回の連続する来院で +3.0 を超え、4 週間以内の再検査でも +3.0 を超えている場合には、本剤及び対照薬のいずれも現在の曝露量から 25% 減少すると考えられる用量^{17)・24)}に減量することとされた。

SGA 性低身長症において、副作用により減量した症例は、4467 試験の主要期間ではノルディトロピン 0.035 mg/kg 群の 2 例（易刺激性/攻撃性、製品処方過誤、各 1 例）、延長期間 I では本剤継続群の 1 例（眼圧上昇）であった。本剤継続群の眼圧上昇は、非重篤かつ重症度は軽度であり、転帰は回復であった。NS において、副作用により減量した症例は、主要期間では本剤 0.24 mg/kg 群の 1 例（四肢痛/関節痛/頸部痛）であり、当該事象は非重篤で重症度は重度であり、転帰は回復であった。延長期間 I では、副作用により減量した症例は認められなかった。

SGA 性低身長症において、IGF-I SD スコアに基づく減量基準により減量した症例は、4467 試験の主要期間でのノルディトロピン 0.067 mg/kg 群の 4 例、延長期間 I での本剤継続群の 2 例及びノルディトロピン 0.067 mg/kg/本剤群の 1 例であった。これらの患者において、IGF-I SD スコアが +3.0 を超えたことに関連すると考えられる有害事象は認められなかった。NS において、主要期間及び延長期間 I いずれも IGF-I SD スコアに基づく減量基準による減量は認められなかった。

SGA 性低身長症において、母集団薬物動態/薬力学解析モデルで算出した 4467 試験での IGF-I_{avg} SD スコア及びそのベースラインからの変化量は、本剤群においてノルディトロピン 0.067 mg/kg 群と同程度であり、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 群よりも高値であった。また、NS において、4467 試験での IGF-I_{avg} SD スコア及びそのベースラインからの変化量は、本剤群でノルディトロピン 0.050 mg/kg 群よりも高値であった。また、SGA 性低身長症小児及び NS 小児では、母集団薬物動態/薬力学解析モデルで算出した 4467 試験における IGF-I SD スコアは、大部分の参加者で 0～+3 の範囲内であり、投与 52 週時の IGF-I_{avg} SD スコアが +3 を超えた参加者の割合は、SGA 性低身長症において、本剤群でノルディトロピン 0.035 mg/kg 群より高く、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群より低い傾向が、NS においては、本剤群でノルディトロピン 0.050 mg/kg 群より高い傾向が認められた。（6.R.2 参照）

以上のとおり、4467 試験の本剤群において IGF-I SD スコアに基づき減量した参加者は限られており、減量を要した参加者においても IGF-I 高値に伴うと考えられる安全性上の懸念は示唆されておらず、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 群と比較して本剤群で IGF-I_{avg} SD スコアが高くなる傾向は認められていない。しかしながら、本邦において 1 週間に 6～7 回投与の hGH 製剤は 0.033～0.067 mg/kg/日の用量範囲で用いられる一方で、本剤は基本的には固定用量で投与されること、また、本剤は 1 週間に 1 回投与の hGH 製剤であり、1 週間に 6～7 回投与の hGH 製剤とは異なる GH 及び IGF-I の変動を示し、特に IGF-I_{max} SD スコアは本剤群でノルディトロピン 0.067 mg/kg 投与時と比較して高値傾向が認められることも踏まえ、4467 試験の設定に基づき、SGA 性低身長症及び NS のいずれについても、本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が +3SD スコアを超えないよう定期的に測定し、必要な場合には投与量の減量を考慮する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、4467 試験での本剤の用量の設定は妥当である。4467 試験の結果、SGA 性低身長症患者において、本剤 0.24 mg/kg 週 1 回皮下投与のノルディトロピン 0.035 mg/kg 及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与に対する非劣性が示され、NS における低身長においても、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与に対する非劣性が示された (7.R.1 参照)。安全性は本剤群と各ノルディトロピン投与群で同程度であった (7.R.2 参照)。以上より、SGA 性低身長及び NS における低身長に係る本剤の用法・用量を、本剤 0.24mg/kg を週 1 回、皮下投与とすることは妥当である。本剤の IGF-I SD スコアに基づく減量規定については、申請者の説明を踏まえると、SGA 性低身長症及び NS における低身長のいずれに対しても、本剤の投与中は血清 IGF-I 濃度を定期的に測定し、必要な場合に投与中止又は投与量の減量を考慮する旨を注意喚起することは妥当である。また、重度の副作用による減量については、臨床試験における発現状況を医療現場に適切に情報提供することが適切と考える。用法・用量の適切性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。本剤の既承認効能・効果に対する追加の医薬品安全性監視活動として、成人成長ホルモン分泌不全症患者及び小児 GHD 患者を対象とした特定使用成績調査、及び小児 GHD 患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施中である。本剤の SGA 及び NS における安全性について、臨床試験では既承認の hGH 製剤と比べて新たな懸念は認められておらず、また、本剤の小児 GHD での安全性プロファイルと明らかな違いは認められていない (7.R.2 参照)。したがって、既承認効能・効果に対する特定使用成績調査等により設定された安全性検討事項である糖代謝障害、新生物及び糖尿病を合併する患者への投与時の安全性は適切に情報収集できると考えられることから、今回の適応の追加にあたり、新たな追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、現時点において、SGA 及び NS 患者を対象とした新たな安全性監視活動を実施する必要性は低いと考えられ、本一変申請の承認後も現在実施中の特定使用成績調査を継続することで、長期投与時の安全性及び有効性の情報を収集するとの申請者の方針は適切である。製造販売後調査の要否等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-4) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症及び骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は週 1 回投与の hGH 製剤であり、骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症及び骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長における治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 18 日

申請品目

〔販 売 名〕	①ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg、②同皮下注 15 mg
〔一 般 名〕	ソマブシタン（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 7 月 30 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。専門協議を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおりに設定することが適切と判断した。

〔効能・効果〕（今回の申請に関する部分のみ抜粋）

- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。専門協議を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおりに設定することが適切と判断した。

〔用法・用量〕（今回の申請に関する部分のみ抜粋）

- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、現在公表されている医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 55）、並びに追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動（表 56）を変更する必要はないと判断した。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（AGHD） ・特定使用成績調査（小児 GHD） ・製造販売後臨床試験（小児 GHD）	該当なし	該当なし

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
7	表 5	C _{max} （日本人）：402.7（26.6）（14 例）	C _{max} （日本人）：402.7（26.6）（8 例）
19、25	表 21 表 28	c) 治療群、性別（男、女）、年齢層（6 歳未満、6 歳以上）、身長 SD スコア（-3 未満、-3 以上）、性別・年齢層・地域の交互作用、ベースライン時の身長、及び IGF-I SD スコアを説明変数とした共分散分析により算出された。	c) 治療群、性別（男、女）、年齢層（6 歳未満、6 歳以上）、身長 SD スコア（-3 未満、-3 以上）、性別・年齢層の交互作用、ベースライン時の身長、及び IGF-I SD スコアを説明変数とした共分散分析により算出された。
21、25	表 23 表 30	b) IGF-I の測定タイミングは、以下のとおりであった。 本剤群：投与 52 週時点では投与 4-6 日後、投与 104 週時点では投与前から投与 4 日後まで ノルディトロピン群：いずれの測定時点も投与日	b) 投与 104 週時における IGF-I の測定タイミングは、本剤群で投与前から投与 4 日後まで、ノルディトロピン群で投与日であった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

①

- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

②

- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症
- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

(下線部追加)

[用法及び用量]

①

- ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

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

- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

②

- ・骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症

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

- ・骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症

- ・骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長

通常、ソマプシタン（遺伝子組換え）として 0.24 mg/kg を、週 1 回、皮下注射する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AGHD	Adult growth hormone deficiency	成人成長ホルモン分泌不全症
C _{avg}	Average steady-state concentration in a dosing interval	投与間隔における定常状態での平均濃度 (投与間隔毎の濃度－時間曲線下面積を投与間隔で除したもの)
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
hGH	Human growth hormone	ヒト成長ホルモン
HLT	High level term	高位語
IGF-I	Insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子-I
IGF-I _{avg}	Average IGF-I in a dosing interval	投与間隔での平均 IGF-I 濃度 (投与間隔毎の IGF-I 濃度の濃度－時間曲線下面積を投与間隔で除したもの)
IGF-I _{max}	Maximum IGF-I in a dosing interval	投与間隔での最大 IGF-I 濃度
IGF-I _{min}	Minimum IGF-I in a dosing interval	投与間隔での最小 IGF-I 濃度
LOCI	Luminescent oxygen channelling immunoassay	蛍光酸素チャネリング免疫測定
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NS	Noonan syndrome	ヌーナン症候群
PT	Preferred terms	基本語
SD スコア	Standard deviation score	標準偏差スコア (各患者の実数値と同性同年齢の平均値との差を標準偏差で除したスコア)
SGA	Small for gestational age	子宮内発育遅延
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Terminal half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
国内ガイドライン	－ (該当なし)	SGA 性低身長症における GH 治療の手引き (2017 年 4 月統合版) (日本小児内分泌学会 下垂体・成長障害委員会 編) ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意 (2020 年 5 月改訂版) (一般社団法人 日本小児内分泌学会 編)
機構	－ (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
4042 試験	－ (該当なし)	NN8640-4042 試験
4172 試験	－ (該当なし)	NN8640-4172 試験
4245 試験	－ (該当なし)	NN8640-4245 試験
4467 試験	－ (該当なし)	NN8640-4467 試験
4469 試験	－ (該当なし)	NN8640-4469 試験
小児 GHD	Growth hormone deficiency	骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症
本剤	－ (該当なし)	ソグルーヤ皮下注
本薬	－ (該当なし)	ソマプシタン (遺伝子組換え)