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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 6
略語一覧 7
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的根拠及び目標とする適応症 8
2.5.1.2 疾患の背景 9
2.5.1.2.1 成長の catch-up が不十分な Small for Gestational Age（SGA）小児 9
2.5.1.2.2 ヌーナン症候群（NS） 9
2.5.1.3 アンメットメディカルニーズ 10
2.5.1.4 臨床開発プログラム 11
2.5.1.5 規制当局との協議 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 ソマプシタンの臨床薬理データの評価の概要 15
2.5.3.2 薬物動態特性 15
2.5.3.2.1 SGA 性低身長症 15
2.5.3.2.2 NS における低身長 16
2.5.3.3 薬力学的作用特性 17
2.5.3.3.1 SGA 性低身長症 18
2.5.3.3.2 NS における低身長 18
2.5.3.4 内因性民族的要因がソマプシタンの薬物動態及び薬力学的作用の特性に与える影響 18
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 ソマプシタンの臨床的有効性評価の概要 22
2.5.4.1.1 試験デザイン 22
2.5.4.1.1.1 4467 試験（主要な第 3 相試験） 22
2.5.4.1.1.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験） 23
2.5.4.1.1.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験） 24
2.5.4.1.2 エンドポイント及び統計的考察 25
2.5.4.2 試験対象集団の特性 26
2.5.4.2.1 被験者の内訳 26
2.5.4.2.1.1 SGA 性低身長症 26
2.5.4.2.1.2 NS における低身長 27
2.5.4.2.2 被験者背景及びベースライン特性 28
2.5.4.2.2.1 SGA 性低身長症 28
2.5.4.2.2.2 NS における低身長 29

2.5.4.2.3 治療遵守率（4467 試験、主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間） 30
2.5.4.3 4467 試験、4469 試験及び 4245 試験の完了パートにおける有効性 31
2.5.4.3.1 成長に関するパラメータ 31
2.5.4.3.1.1 SGA 性低身長症 31
2.5.4.3.1.2 NS における低身長 34
2.5.4.3.2 IGF-I SD スコア及びインスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3）SD スコア 36
2.5.4.3.2.1 SGA 性低身長症 36
2.5.4.3.2.2 NS における低身長 38
2.5.4.3.3 臨床アウトカム評価（COA） 39
2.5.4.3.3.1 SGA 性低身長症 39
2.5.4.3.3.2 NS における低身長 42
2.5.4.3.4 部分集団における有効性 44
2.5.4.4 効果の持続 44
2.5.4.4.1 4245 試験（第 2 相試験）における長期の有効性データ 44
2.5.4.4.2 成長に対する長期的なベネフィットへの短期データの外挿 46
2.5.4.4.2.1 SGA 性低身長症 46
2.5.4.4.2.2 NS における低身長 50
2.5.4.5 推奨用法・用量 53
2.5.5 安全性の概括評価 56
2.5.5.1 ソマプシタンの臨床的安全性評価の概要 56
2.5.5.2 4467 試験、4469 試験及び 4245 試験の完了パートにおける安全性 56
2.5.5.2.1 曝露状況 56
2.5.5.2.1.1 SGA 性低身長症 56
2.5.5.2.1.2 NS における低身長 57
2.5.5.2.2 比較的よくみられる有害事象 57
2.5.5.2.2.1 SGA 性低身長症 57
2.5.5.2.2.2 NS における低身長 62
2.5.5.2.3 死亡 66
2.5.5.2.4 その他の重篤な有害事象 66
2.5.5.2.4.1 SGA 性低身長症 66
2.5.5.2.4.2 NS における低身長 68
2.5.5.2.5 治験薬の投与中止、治験薬の投与中断又は治験薬の減量に至った有害事象 70
2.5.5.2.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 70
2.5.5.2.5.2 治験薬の投与中断に至った有害事象 70
2.5.5.2.5.2.1 SGA 性低身長症 70
2.5.5.2.5.2.2 NS における低身長 70
2.5.5.2.5.3 治験薬の減量に至った有害事象 71
2.5.5.2.5.3.1 SGA 性低身長症 71

2.5.5.2.5.3.2 NS における低身長 71
2.5.5.2.6 特に注目すべき安全性領域の有害事象 71
2.5.5.2.7 連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者での有害事象 73
2.5.5.2.7.1 SGA 性低身長症 73
2.5.5.2.7.2 NS における低身長 74
2.5.5.2.8 部分集団における安全性 74
2.5.5.2.9 臨床検査パラメータ 74
2.5.5.2.9.1 免疫原性 74
2.5.5.2.9.1.1 SGA 性低身長症 74
2.5.5.2.9.1.2 NS における低身長 75
2.5.5.2.9.2 血糖コントロール 75
2.5.5.2.9.3 その他の臨床検査パラメータ 75
2.5.5.2.10 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 75
2.5.5.2.10.1 バイタルサイン及び心電図 75
2.5.5.2.10.2 体重 76
2.5.5.2.10.3 身体所見 76
2.5.5.2.10.4 骨年齢 76
2.5.5.3 Adverse drug reaction 76
2.5.5.4 4467 試験の延長期間 I（104 週まで）の有害事象 77
2.5.5.4.1 SGA 性低身長症 77
2.5.5.4.2 NS における低身長 78
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 79
2.5.6.1 疾患領域 79
2.5.6.1.1 疾患及び状況 79
2.5.6.1.2 治療の現状 79
2.5.6.2 ベネフィット 80
2.5.6.2.1 好ましい効果 80
2.5.6.2.2 好ましい効果に関する不確実性又は限界 81
2.5.6.3 リスク 82
2.5.6.3.1 好ましくない効果 82
2.5.6.3.2 好ましくない効果に関する不確実性又は限界 84
2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価 84
参考文献 85

図目次

ページ

図 2.5.1-1 アルブミンと結合したソマプシタン 8
図 2.5.1-2 ソマプシタンを用いた小児を対象とした臨床試験の概要 11
図 2.5.3-1 モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイル（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症） 16
図 2.5.3-2 モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイル（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長） 17
図 2.5.3-3 SGA 性低身長症小児での IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差に関する母集団薬力学共変量解析 19
図 2.5.3-4 NS における低身長小児での IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差に関する母集団薬力学共変量解析 21
図 2.5.4-1 4467 試験（主要な第 3 相試験）の試験デザイン 23
図 2.5.4-2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）の試験デザイン 24
図 2.5.4-3 4245 試験（補足的な第 2 相試験）の試験デザイン 25
図 2.5.4-4 来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（主要 estimand、in-study 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 32
図 2.5.4-5 来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（主要 estimand、in-study 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 35
図 2.5.4-6 来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（治験薬の減量にかかわらず補助的治療又は治療中止を伴わない in-study 観察期間、4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 37
図 2.5.4-7 来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（治験薬の減量にかかわらず補助的治療又は治療中止を伴わない in-study 観察期間、4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 39
図 2.5.4-8 52 週の GH-INJ-CTB スコア（on-treatment 観察期間、最大の解析対象集団、 4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 40
図 2.5. 4-9 52 週の GH-INJ-PTB スコア（on-treatment 観察期間、最大の解析対象集団、 4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 41
図 2.5.4-10 GH-PPQ のフローチャート（4245 試験、208 週まで） 42
図 2.5.4-11 52 週の GH-INJ-CTB スコア（on-treatment 観察期間、最大の解析対象集団、 4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 43
図 2.5.4-12 52 週の GH-INJ-PTB スコア（on-treatment 観察期間、最大の解析対象集団、 4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 43
図 2.5.5-1 有害事象－特に注目すべき安全性領域別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 72
図 2.5.5-2 有害事象－特に注目すべき安全性領域別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 73

表目次

ページ

表 2.5.1-1 GH 非補充療法の対象となる疾患の適応取得を目的とした小児対象の臨床試験（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）の主な試験デザインの特徴の概要 12
表 2.5.4-1 有効性に関するエンドポイント（4467 試験、4469 試験及び 4245 試験） 26
表 2.5.4-2 被験者背景及びベースライン特性の平均（SD）（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 28
表 2.5.4-3 被験者背景及びベースライン特性の平均（SD）（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 30
表 2.5.4-4 成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢／暦年齢比のベースラインから 52 週までの変化量の推定値（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 33
表 2.5.4-5 26 週及び 52 週の成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアの推定値（4245 試験） 34
表 2.5.4-6 成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢／暦年齢比のベースラインから 52 週までの変化量の推定値（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 36
表 2.5.4-7 成長速度、身長 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量の平均（観測値）（SD）（ソマプシタン及びノルディトロピンの比較、4245 試験、208 週まで） 45
表 2.5.4-8 4467 試験（第 3 相試験）のデータと過去の臨床試験及び観察研究のデータとの比較（SGA 性低身長症） 48
表 2.5.4-9 4245 試験（第 2 相試験）のデータと過去の臨床試験及び観察研究のデータとの比較 50
表 2.5.4-10 4467 試験（第 3 相試験）のデータと過去の臨床試験及び観察研究のデータとの比較（NS における低身長） 52
表 2.5.4-11 第 3 相試験（4467 試験）のデータと過去の臨床試験（GH 製剤の 0.066 mg/kg 1 日 1 回投与を含む）との比較（NS における低身長） 54
表 2.5.5-1 有害事象の要約－on-treatment 観察期間〔安全性解析対象集団、4467 試験（52 週間の主要期間）、SGA 性低身長症〕 59
表 2.5.5-2 有害事象の要約－on-treatment 観察期間〔安全性解析対象集団、4467 試験（52 週間の主要期間）、NS における低身長〕 64
表 2.5.5-3 重篤な有害事象－被験者別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 67
表 2.5.5-4 重篤な有害事象－被験者別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 69
表 2.5.5-5 Adverse drug reaction（SGA 性低身長症、NS における低身長） 77
表 2.5.6-1 SGA 性低身長症及び NS における低身長に対する GH 製剤による標準治療の現状（米国、欧州及び日本） 80

略語一覧

AGHD	:	adult growth hormone deficiency（成人成長ホルモン分泌不全症）
C_{avg}	:	average steady-state drug concentration in a dosing interval（投与間隔における定常状態での薬物濃度の平均）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
COA	:	clinical outcome assessment（臨床アウトカム評価）
GCP	:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全／成長ホルモン分泌不全性低身長症）
GH-INJ-CTB	:	growth hormone - injection - child treatment burden
GH-INJ-PTB	:	growth hormone - injection - parent treatment burden
GH-PPQ	:	growth hormone - patient preference questionnaire
hGH	:	human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IGF-I	:	insulin-like growth factor I（インスリン様成長因子-I）
IGF-I_{avg}	:	average IGF-I in a dosing interval（投与間隔における平均 IGF-I）
IGFBP-3	:	insulin-like growth factor binding protein-3（インスリン様成長因子結合蛋白 3）
MedDRA	:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
NAH	:	near adult height（ほぼ成人身長）
NS	:	Noonan syndrome（ヌーナン症候群）
PTPN11	:	protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11（非受容体 11 型チロシンホスファターゼ）
R_{acc}	:	accumulation ratio at steady-state compared to single dose（単回投与と比較した定常状態における累積率）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SGA	:	small for gestational age
t_{max}	:	time to maximum observed concentration（最高血中濃度到達時間）
TS	:	Turner syndrome（ターナー症候群）

臨床試験の表記：
ソマプシタン開発プログラムにおける個々の臨床試験は、プロジェクト番号 NN8640 に続く 4 桁の番号（例：NN8640-4467）で識別する。本概括評価では、個々の試験（NN8640-xxxx）を「xxxx 試験」と表記する（例：「NN8640-4467」の場合「4467 試験」と表記する）。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的根拠及び目標とする適応症

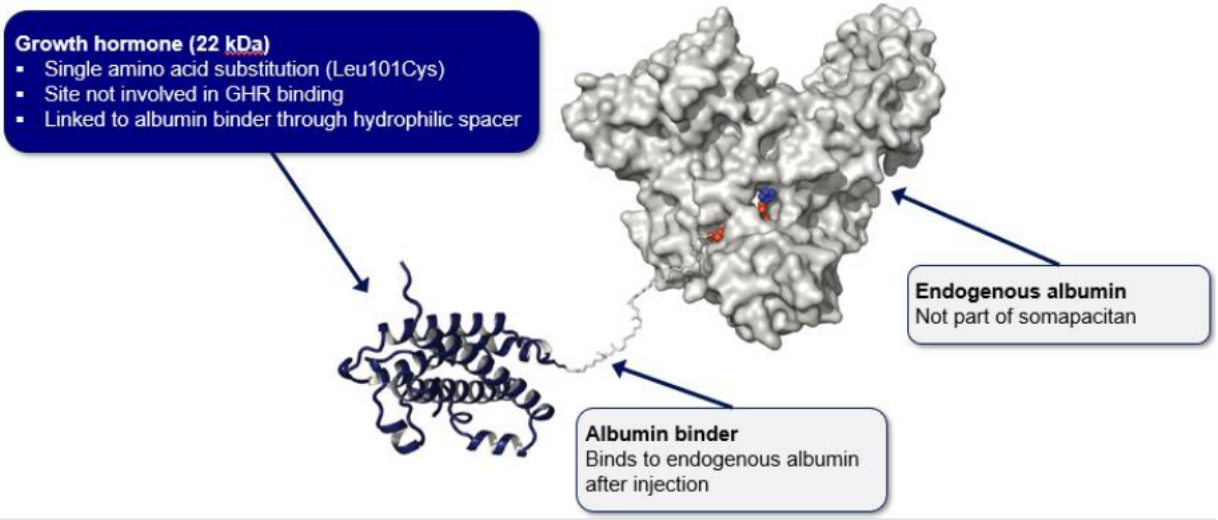
ソマプシタン（遺伝子組換え）は、ノボ ノルディスク社が開発した週 1 回皮下投与を目的とした長時間作用型の成長ホルモン（GH）である。本剤は、本邦では「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」及び「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」の効能又は効果で製造販売承認を受けており（販売名：ソグルーヤ皮下注）、米国、欧州及び海外各国でも製造販売承認を受けている。

ソマプシタンは現在、小児における、small for gestational age（SGA）性低身長症、ヌーナン症候群（NS）における低身長、特発性低身長症及びターナー症候群（TS）における低身長の適応取得を目的として開発中である。このうち、本承認申請の対象は SGA 性低身長症及び NS における低身長であり、特発性低身長症及び TS における低身長は対象外である。

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

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

図 2.5.1-1　　アルブミンと結合したソマプシタン



Abbreviations: GHR: growth hormone receptor

2.5.1.2 疾患の背景

2.5.1.2.1 成長の catch-up が不十分な Small for Gestational Age（SGA）小児

SGA 性低身長症小児は、低身長症例全体の約 20%を占める[6]。SGA は出生時の大きさで評価され、出生時の身長又は体重が在胎週数及び性別の平均を 2 標準偏差（SD）スコア以上下回る状態（すなわち、-2 SD スコア未満）と定義される[7]。SGA 性低身長症小児の約 85～90%は、2 歳までに平均の -2 SD スコアを超える正常な体重及び身長に catch-up するが、残りの 10～15%は目標身長よりも低いままである[6-10]。

SGA 小児で不十分な成長の catch-up と低身長が持続することの原因はほとんど分かっていない。SGA の診断は、SGA の診断と治療に関する consensus guidelines に基づいて定義されている[11]。SGA における障害の根底には、GH-axis 障害の存在が関与しているという仮説がある。また、SGA の臨床的特徴に代謝異常も含まれることがある[11]。

報告されている SGA の有病率は国によって異なるが、これは SGA の不均一性によるものであり、結果として診断患者数に国で差が生じていると考えられる。以下に、SGA 小児のデータ（成長の catch-up がみられたか否かは問わない）を示す。日本における SGA の有病率は、3.5%と報告されている[12]。米国及びオーストラリアにおける SGA の有病率は、約 11%である[13]。2015 年から欧州で実施されている 12 のコホート分析では、SGA の乳児の発現率は、スウェーデンの 4.6%からスペインの 15.3%までであり、欧州全体でかなり大きなばらつきがみられ、有病率は北欧で低く南欧で高くなる傾向がある[14]。1987～2010 年の間に出生した 1,390,165 例の小児を対象としたフィンランドの研究では、SGA 小児はわずか 3.1%であることが明らかにされた[15]。

2.5.1.2.2 ヌーナン症候群（NS）

NS は、主に常染色体優性遺伝の疾患である[16]。NS の患者の約 50%は、非受容体 11 型チロシンホスファターゼ（PTPN11）遺伝子にミスセンス変異があり、SOS1、RAF1、KRAS 遺伝子の変異は顕著ではなく、それぞれ 10%、10%、2%未満とされている[17]。NS の患者の約半数は散発性である。また、新たな突然変異を示す可能性があり、まれな型としてヌーナン常染色体劣性遺伝も報告されている[16, 18]。NS は、臨床的特徴のみで診断することができるが、新たな遺伝子型と表現型の相関を考慮し、通常は遺伝子診断が実施される[19]。NS と臨床的に診断された患者で、遺伝子スクリーニングの結果が依然として陰性となる割合は約 30%である[20]。

NS の患者は、特徴的な顔貌をもたらす頭蓋顔面異形性及び先天性心疾患〔特に肺動脈弁狭窄（50～60%）及び肥大型心筋症（22%）〕を特徴とする[21]。

NS の小児の多くは、低身長（50～70%）[22]や二次性徴の遅発、また男児では停留精巣により、内分泌専門医を受診する。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る[23]。その後、小児期を通して身長が同性の平均の-2 SD を下回るような成長速度の低下が高頻度でみられる[22]。

多くの報告では、NS は、1,000～2,500 人の出生あたり 1 人（10,000 人の出生あたり 4～10 人）に発症するとされている[24, 25]。性別を問わず等しく罹患するが、親のうち一方が NS を有し、PTPN11 遺伝子の突然変異（NS の患者の約 50%を占める）を有する場合、その欠損が遺伝する小児の男女比は 2：1 である[26]。日本における患者数は約 600 人と推定されているが、実際の数は不明である。

2.5.1.3 アンメットメディカルニーズ

SGA 性低身長症及び NS における低身長は、成長速度の低下、及び予測される身長と比較して顕著に低い成人身長を特徴とする。同年代の小児と比較して、小さくかつ幼く、太って見えることがあり、このような低身長の臨床症状は、小児期において心理社会的な負の影響を及ぼす可能性がある。低身長を呈する小児の親は、低身長が小児期の現在及び成人期に予測される心理社会的機能に及ぼす影響に対して懸念を持っており、この懸念は低身長の治療を行うという決断に大きな影響を与えている[27]。

患者が GH 治療を受け入れて継続すること、すなわちアドヒアランスは、治療の成功を決定する第一の要因である。GH 治療におけるアドヒアランス不良は、成長速度の顕著な低下[28]、追加検査の実施、薬剤の用量の不要な変更、また医療コストの増加[29, 30]に関連している。これまでに、小児における GH 治療へのアドヒアランス不良の割合を評価することを目的とした様々な調査が実施されており、調査方法及び定義によって、5～82%と報告されている[29]。GH 治療を受けている小児では、1 日 1 回の GH 製剤の投与開始後 1 年間で、66%においてアドヒアランス不良（処方された製剤の投与を週あたり 1 回以上行わなかった）が報告された[31]。アドヒアランス不良は、成長ホルモン分泌不全性低身長症（小児 GHD）の長軸方向の正常な成長を妨げ、治療失敗による心理及び行動に対する負の影響をもたらし、生活の質を低下させる[32, 33]。

アドヒアランスは、複雑で多面的な問題の表れである[31]。複雑な治療及び頻回投与は、アドヒアランスに対する主な障壁となることが一貫して示されており、より単純な投与法によって患者にとって長期的に良好なアドヒアランスが得られることが明確に示されている[34]。小児 GHD における治療の嗜好性を評価した研究では、投与回数が投与における最も重要な因子であることが明らかとなり、患者及び保護者は、注射スケジュールに関して 1 日 1 回投与よりも週 1 回投与を好んだ[35]。ソマトロピンによる治療は、効果的かつ安全であることが確認されているが、幼児期から最終身長に到達するまでの間、連日の皮下注射が必要であるという難点を持つ。GH 治療において、1 日 1 回の注射は小児及びその保護者にとって負担となっており、アドヒアランスを調査した研究では、投与の困難さがアドヒアランスの低さの一因である可能性が示されている[28, 36]。小児集団では、注射針に対する恐怖心及び注射回数は、治療を特に困難なものにしている[37]。

したがって、長時間作用型の GH 製剤の開発によって連日投与の負担を軽減できる可能性があり、それによってアドヒアランスの向上及び治療の継続性、そして臨床的ベネフィット及び転帰の明確な改善が期待される[38]。他の慢性疾患（糖尿病や骨粗鬆症等）では、投与回数の減少がアドヒアランスを直ちに改善することが示されている[39-41]。長時間作用型の GH 製剤が 1 日 1 回投与の GH 治療より進歩した治療となる可能性があることは、Growth Hormone Research Society により認められている[38]。さらに、近年発出された小児内分泌学の国際的な専門家による consensus statement では、長時間作用型の GH 製剤における技術革新が小児及び親権者／保護者に対して負担の少ない治療の選択肢を与えること、それによって治療へのアドヒアランス、生活の質、及び臨床的転帰が改善され、アンメットメディカルニーズが満たされる可能性があることが強調されている[42]。

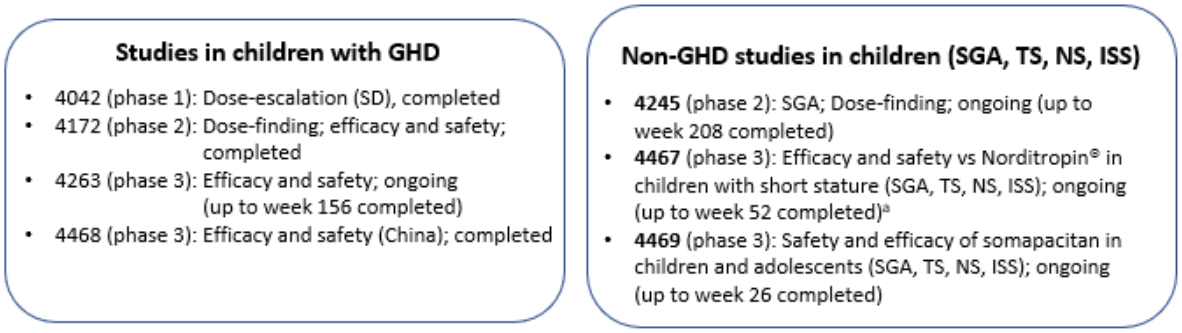
2.5.1.4 臨床開発プログラム

ソマプシタンの臨床開発プログラムは、ノボ ノルディスク社が市販しているノルディトロピン注〔（ソマトロピン）以降、ノルディトロピンとする〕の使用により得られている広範な情報に基づき計画された。ノルディトロピンは、実対照薬として用いられた。

SGA 性低身長症、NS における低身長、TS における低身長及び特発性低身長症の小児を対象としたソマプシタンのグローバル臨床開発プログラムは、3 つの臨床試験から構成される（図 2.5.1-2）。このうち、本承認申請の対象は SGA 性低身長症及び NS における低身長であり、特発性低身長症及び TS における低身長は対象外である。SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験及び NS における低身長小児を対象としたサブ試験における主要な有効性パラメータは成長の改善であり、いずれの疾患においても有効性の評価には同じパラメータが用いられている。したがって、GH 療法という点において、NS における低身長と SGA 性低身長症は密接に関連する疾患であると考えることができる。このことから、SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験である 4245 試験で得られた投与後 208 週までのデータは、NS における低身長小児でのソマプシタン治療による成長に対する長期的なベネフィットを支持するデータとみなすことができる。

すべての臨床試験はヘルシンキ宣言[43]及び ICH-GCP[44]を遵守して実施された。

図 2.5.1-2　　ソマプシタンを用いた小児を対象とした臨床試験の概要



[a]The main period in study 4467 is completed for all four indications (SGA, NS, TS and ISS) and up to week 104 of the ongoing extension period I in the SGA, NS and ISS indications is also completed.
Notes: Studies in scope for this application are in bold.
Abbreviations: GHD: growth hormone deficiency (children); ISS: idiopathic short stature; NS: Noonan syndrome; SGA: children born small for gestational age; TS: Turner syndrome.

4467 試験（検証的な第 3 相試験）、4469 試験（補足的な第 3 相試験）及び 4245 試験（補足的な第 2 相試験）の主な試験デザインの特徴の概要を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1　GH 非補充療法の対象となる疾患の適応取得を目的とした小児対象の臨床試験（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験）の主な試験デザインの特徴の概要

試験 ID	試験デザイン	投与被験者数	用法及び用量
NN8640–4467（第 3 相）	SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長及び特発性低身長症の小児における有効性及び安全性 無作為割り付け、国際共同、多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間、第 3 相バスケット試験 試験の状況：進行中（SGA 性低身長症、NS における低身長及び特発性低身長症の小児は 104 週までは完了、TS における低身長小児は 52 週までは完了） 総試験期間：最長 273 週間（最長 5.5 年間）	GH 製剤による治療歴のない、SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症の小児 SGA 性低身長症 無作為割り付け被験者数：142 例 女児：73 例、男児：69 例 NS における低身長 無作為割り付け被験者数：77 例 女児：30 例、男児：47 例 年齢 男児：2.5 歳以上 11.0 歳未満 女児：2.5 歳以上 10.0 歳未満 参加国：日本（SGA 低身長症小児 16 例及び NS における低身長小児 9 例）を含む複数国[a]	0～52 週（主要期間） SGA 性低身長症： ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回又はノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回もしくは 0.067 mg/kg 1 日 1 回（2：1：1） TS における低身長、NS における低身長及び特発性低身長症： ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回又はノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回（2：1） 52～156 週（延長期間 I）及び 156 週以降（延長期間 II） ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回（全例）
NN8640–4469（第 3 相）	SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長及び特発性低身長症の小児及び青年における安全性及び有効性 国際共同、多施設共同、非盲検、第 3 相バスケット試験 試験の状況：進行中（26 週までは完了） 総試験期間：最長 247 週間（最長 5 年間）	GH 製剤による治療歴のない又は治療歴のある、SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症の小児及び青年 SGA 性低身長症 投与被験者数：12 例 女児：5 例、男児：7 例 NS における低身長 投与被験者数：13 例 女児：4 例、男児：9 例 年齢： 男児：11.0 歳以上 18.0 歳未満 女児：10.0 歳以上 18.0 歳未満 参加国：複数国[b]（日本人被験者なし）	0～26 週（主要期間）、26～156 週（延長期間 I）及び 156 週以降（延長期間 II） ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回（全例）
NN8640–4245（第 2 相）	SGA 性低身長症小児における有効性及び安全性 無作為割り付け、国際共同、多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間、第 2 相試験 試験の状況：進行中（208 週までは完了） 総試験期間：最長 377 週間（最長 7.5 年間）	2 歳又はそれ以上の年齢においても成長の catch-up がみられなかった GH 製剤による治療歴のない二次性徴発来前の SGA 性低身長症小児 無作為割り付け被験者数：62 例 女児：22 例、男児：40 例 年齢： 男児：2.5 歳以上 11.0 歳未満 女児：2.5 歳以上 10.0 歳未満 参加国：日本（17 例）を含む複数国[c]	0～52 週（主要期間 26 週間＋延長期間 26 週間） ソマプシタン 0.16、0.20 もしくは 0.24 mg/kg 週 1 回又はノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回もしくは 0.067 mg/kg 1 日 1 回（1：1：1：1：1） 52～208 週（安全性延長期間）及び 208 週以降（長期安全性延長期間） ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回（全例）

[a] 4467 試験の参加国：オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、中国、クロアチア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、インド、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ラトビア、リトアニア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、サウジアラビア、セルビア、スロベニア、南アフリカ、スペイン、スイス、タイ、英国及び米国
[b] 4469 試験の参加国：韓国、マレーシア、ポーランド、スペイン及び米国
[c] 4245 試験の参加国：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、日本、ラトビア、ロシア、タイ、ウクライナ及び米国
略語：GH：成長ホルモン、NS：ヌーナン症候群、SGA：small for gestational age、TS：ターナー症候群

2.5.1.5 規制当局との協議

ソマプシタンの臨床開発プログラムは、SGA 及び NS の小児の診断及び治療に関する consensus guidelines[11, 27, 45-50]、ならびに 2018～2024 年に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）から受けた科学的な助言に基づき計画し、実施した。機構との対面助言記録を Module 1.13 に示す。

「国際共同治験に関する基本的考え方について」[51]及び機構との合意に基づき、第 3 相試験（4467 試験）及び第 2 相試験（4245 試験）において、ソマプシタンの有効性及び安全性に関する日本人集団と全集団との間の一貫性を評価した。4467 試験及び 4245 試験における有効性及び安全性に関する日本人集団と全集団との一貫性の評価結果は、それぞれ Module 2.7.3（有効性）及び Module 2.7.4（安全性）に示す。さらに、薬物動態及び薬力学的作用プロファイルの類似性は、第 3 相試験及び第 2 相試験のデータに基づくモデリング解析により、日本人の SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児と、日本人以外（白人、その他）の SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児との間で検討した（Module 2.7.2.3.4.1.3）。薬物動態及び薬力学的作用プロファイル、ならびに有効性及び安全性について、日本人集団と全集団との間に一貫性が認められたことから、4467 試験の全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えられる。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ソマプシタン製剤は、5 mg、10 mg 又は 15 mg のソマプシタンが 1.5 mL カートリッジに入った溶解操作が不要なリキッドタイプ製剤で、反復投与で使用する使い捨てのプレフィルドペン型注入器 PDS290 に装填された製剤である。5 mg、10 mg 及び 15 mg 製剤はいずれも既承認であり、本承認申請において新たな剤形追加はない。リキッドタイプ製剤は、澄明～僅かに濁った無色～微黄色の液であり、微粒子を認めない。

ソマプシタン及びノルディトロピンの測定ならびに抗体の評価は、成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）の適応取得を目的とした承認申請時と同じ検査機関で行った。ただし、4467 試験（第 3 相試験）の中国人被験者の検体については、[redacted] 社で測定を行った。抗体測定のバリデーションについては、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。ソマプシタン及びノルディトロピンの測定に関する最新のバリデーション報告書は、Module 5.3.1.4 に提示する。

ソマプシタンの製剤組成については、Module 3.2.P.2.2、Section 2.2（AGHD 及び小児 GHD の適応取得を目的とした承認申請資料）に示す。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ソマプシタンの臨床薬理データの評価の概要

ソマプシタンの週 1 回皮下投与後の薬物動態及び薬力学的作用の特性は、SGA 性低身長症小児、NS における低身長小児、特発性低身長症小児又は TS における低身長小児を対象とした 3 つの試験で構成される開発プログラム（図 2.5.1-2）において評価した。

ソマプシタンの定常状態における薬物動態及び薬力学的作用の特性の解析ならびに曝露－反応解析を、4467 試験及び 4245 試験のデータに基づいて実施した。解析を補助する目的で、小児 GHD 患者を対象とした 4042 試験で得られたソマプシタンの単回投与後の薬物動態データを用いた。4469 試験で得られた薬物動態及び薬力学的作用データも解析の補足として用いた。結果は、検証的な第 3 相試験である 4467 試験で用いたソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に焦点を置いて提示する。

4245 試験（第 2 相試験）、4467 試験（第 3 相バスケット試験）及び 4469 試験（第 3 相バスケット試験）の主な試験デザインの概要を表 2.5.1-1 に示す。臨床薬理試験である 4042 試験については、小児 GHD の効能追加を目的とした承認事項一部変更承認申請時に提出した資料において説明している。

2.5.3.2 薬物動態特性

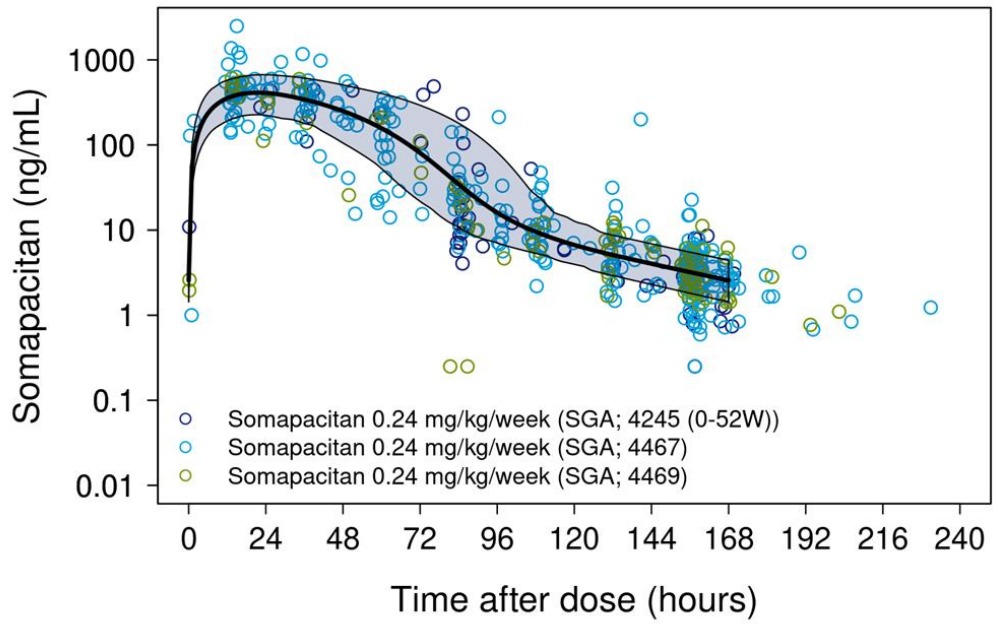
2.5.3.2.1 SGA 性低身長症

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における薬物動態特性について、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データから推定したパラメータに焦点を置いて評価した。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験のデータについて、ソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与した SGA 性低身長症小児での、モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイルを観測値と重ね合わせて図 2.5.3-1 に示す。

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくと、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与後の定常状態における最高血清中ソマプシタン濃度到達時間（t_{max}）の平均は 22.2 時間であった（Module 2.7.2.3.1.3.1）。累積率（R_{acc}）は小さかった（1.07）ことから、ソマプシタンが投与間隔（168 時間）の間に体内からほぼ消失し、ソマプシタン週 1 回の 1～2 回投与後に定常状態に到達することが示唆された。さらなる詳細は Module 2.7.2.3.1.3.1 に示す。

モデルに基づく解析では、検討した 0.16、0.20 及び 0.24 mg/kg の週 1 回投与の範囲内において、ソマプシタン用量の増加に伴ってソマプシタン曝露量が増加した。0.24 mg/kg 週 1 回投与後のソマプシタン濃度の平均（C_{avg}）の推定値は、4245 試験及び 4467 試験で同様であった。4469 試験では、4245 試験及び 4467 試験での推定値よりも低かった（Module 2.7.2、表 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-3 に示す）。

図 2.5.3-1　　モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイル（4245 試験、4467 試験及び 4469 試験、SGA 性低身長症）



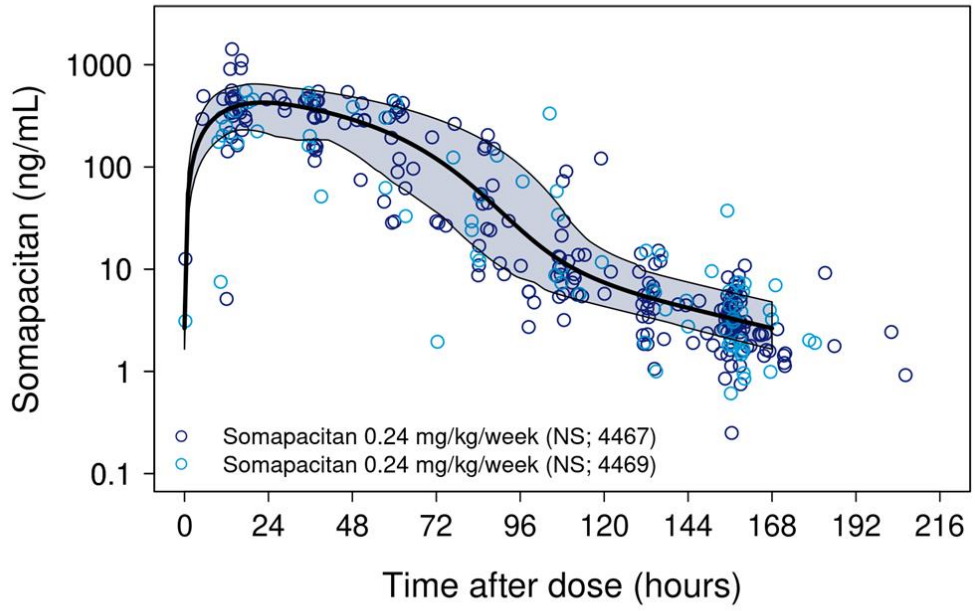
Notes: Full lines are geometric means of individual estimates at steady state week 52 for studies 4245, 4467 and 4469. Areas are 90% range of individual estimates. Symbols are individual observed concentrations for week 4−52 in studies 4245, 4467 and 4469.

2.5.3.2.2　NS における低身長

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における薬物動態特性について、4467 試験（主要な第 3 相試験）及び 4469 試験（補足的な第 3 相試験）から推定したパラメータに焦点を置いて評価した。4467 試験及び 4469 試験のデータについて、ソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与した NS における低身長小児での、モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイルを観測値と重ね合わせて図 2.5.3-2 に示す。

4467 試験及び 4469 試験の併合データに基づくと、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与後の t_{max} は 23.4 時間であった（Module 2.7.2.3.1.3.2）。累積率は小さかったことから（R_{acc}：1.06）、ソマプシタンが投与間隔（168 時間）の間に体内からほぼ消失し、ソマプシタン週 1 回の 1～2 回投与後に定常状態に到達することが示唆された。モデルから算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与後の C_{avg} 及び最高血中ソマプシタン濃度（C_{max}）は、4467 試験と比較して 4469 試験で低かった。さらなる詳細は Module 2.7.2.3.1.3.2 に示す。

図 2.5.3-2　　モデルで算出した定常状態における薬物動態プロファイル（4467 試験及び 4469 試験、NS における低身長）



Notes: Full lines are geometric means of individual estimates at steady state week 52 for studies 4467 and 4469. Areas are 90% range of individual estimates. Symbols are individual observed concentrations for week 4−52.

2.5.3.3　薬力学的作用特性

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験でのスパースサンプリングによる薬物動態及び薬力学的作用データに基づき、母集団薬物動態／薬力学モデリングを用いて IGF-I に関するパラメータを推定した。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における薬力学的作用特性は、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験の併合データから算出したパラメータに焦点を置いて評価した。4245 試験、4467 試験及び 4469 試験のデータ（試験別データ及び併合データ）を用いたモデルで算出した薬力学的作用の結果について、Module 2.7.2、表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に要約する。

いずれの疾患（SGA 性低身長症及び NS における低身長）においても、投与開始後 1～2 回の投与で定常状態に到達し、累積の程度は小さかった。ソマプシタンの長期の投与期間を通じた IGF-I を評価するため、4245 試験（4 年間）において 1 年ごとの平均 IGF-I SD スコア（IGF-I_{avg} SD スコア）を算出した。IGF-I_{avg} SD スコアは、4 年間の投与期間を通じて同様であった。

ソマプシタン用量と IGF-I_{avg} SD スコアとの間、及びソマプシタン用量と IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量との間に、用量－反応関係が認められた。NS における低身長小児に対しては 1 用量（0.24 mg/kg 週 1 回投与）のみのソマプシタンを用いたため、NS における低身長小児での用量－反応関係の評価では、SGA 性低身長症小児から得られたデータを最適な代替データとして使用した（Module 2.7.2.3.2.3）。

試験別にモデルで算出した IGF-I プロファイルは、SGA 性低身長症小児については SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）、Figure 6-12（4467 試験及び 4469 試験）及び Figure 6-13（4245 試

験）、NS における低身長小児については SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）、Figure 7-11（4467 試験及び 4469 試験）に示す。

2.5.3.3.1　SGA 性低身長症

- SGA 性低身長症小児では、モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における IGF-I_{avg} SD スコアの平均は、2.17 であった。第 2 相試験（4245 試験）ならびに第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）のソマプシタンの薬物動態／薬力学的作用の併合データを用いてモデルから算出した、定常状態における最高血中 IGF-I 濃度到達時間（IGF-I t_{max}）の平均は、64.6 時間であった（Module 2.7.2.3.2.2.1）。
- SGA 性低身長症小児では、モデルで算出した IGF-I_{avg} SD スコアはソマプシタン用量の増加に伴って増加した。0.24 mg/kg 週 1 回投与における IGF-I_{avg} SD スコアは、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験で同様であった。ソマプシタンの長期の投与期間を通じた IGF-I を評価するため、4245 試験（4 年間）において 1 年ごとの IGF-I_{avg} SD スコアを算出した。IGF-I_{avg} SD スコアは、4 年間の投与期間を通じて同様であった（Module 2.7.2.3.2.3.1）。
- 4245 試験と 4467 試験の併合データ、及び 4467 試験データを用いてモデルから算出した、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与における IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与と同様であり、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して大きかった（Module 2.7.2.3.2.5.1）。

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験について、モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与における定常状態での IGF-I SD スコアのプロファイルを観測値と重ね合わせて Module 2.7.2.3.2.2.1、図 2.7.2.3-11 に示す。

2.5.3.3.2　NS における低身長

- NS における低身長小児では、モデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の定常状態における IGF-I_{avg} SD スコアの平均は、1.13 であった。4467 試験及び 4469 試験のソマプシタンの薬物動態／薬力学的作用の併合データを用いてモデルから算出した、定常状態における IGF-I t_{max} の平均は、68.2 時間であった（Module 2.7.2.3.2.2.2）。
- 4467 試験のデータを用いてモデルから算出した IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与で大きかった。さらなる詳細は Module 2.7.2.3.2.5.2 に示す。

4467 試験及び 4469 試験のモデルで算出したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与における定常状態での IGF-I SD スコアのプロファイルを観測値と重ね合わせて Module 2.7.2.3.2.2.2、図 2.7.2.3-13 に示す。

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

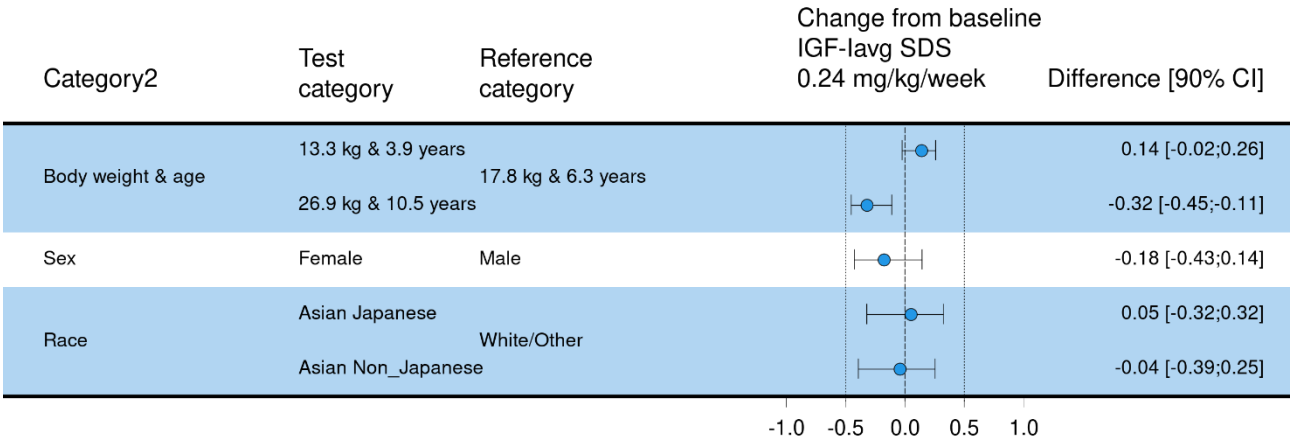
内因性民族的要因（体重、性別及び人種）が SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児におけるソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応に与える影響の程度について、4245 試験、4467 試験及び 4469 試験で得られたデータに基づく相対的な曝露量に対する被験者背景の共変量のフォレストプロットを

用いて評価した。ソマプシタン曝露量を Module 2.7.2、図 2.7.2.3-24 及び図 2.7.2.3-26 に示す。IGF-I 反応については、及び図 2.5.3-3 及び図 2.5.3-4 に示す。

SGA 性低身長症

- ソマプシタンの薬物動態に影響を与える有意な共変量は、体重のみであることが示された。体重 17.8 kg の被験者を基準とすると、ソマプシタン曝露量は、体重が基準より小さい被験者でやや大きく、体重が基準より大きい被験者でやや小さかった。ソマプシタンの投与は体重あたりの用量（mg/kg/週）で行われたため、体重カテゴリー間で認められた曝露量の差はごくわずかであった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-24）。
- SGA 性低身長症小児では、性別及び人種は、ソマプシタン曝露量に有意な影響を与える共変量ではなかった。
- IGF-I 反応（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量を用いて評価）に対して被験者背景の共変量（体重、性別及び人種）が及ぼす影響は、比較的小さい（<0.5 SD スコア）か、有意ではなかった（図 2.5.3-3）。
- 観察された体重範囲を通じて、IGF-I 反応の推定値にわずかな差が認められた。体重 17.8 kg、年齢 6.3 歳の白人男児を基準として、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に対する被験者背景の共変量の影響を比較した。IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に対して、性別及び人種による有意な影響はみられなかった（図 2.5.3-3 及び Module 2.7.2.3.4.2.1.1）。

図 2.5.3-3　SGA 性低身長症小児での IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差に関する母集団薬力学共変量解析



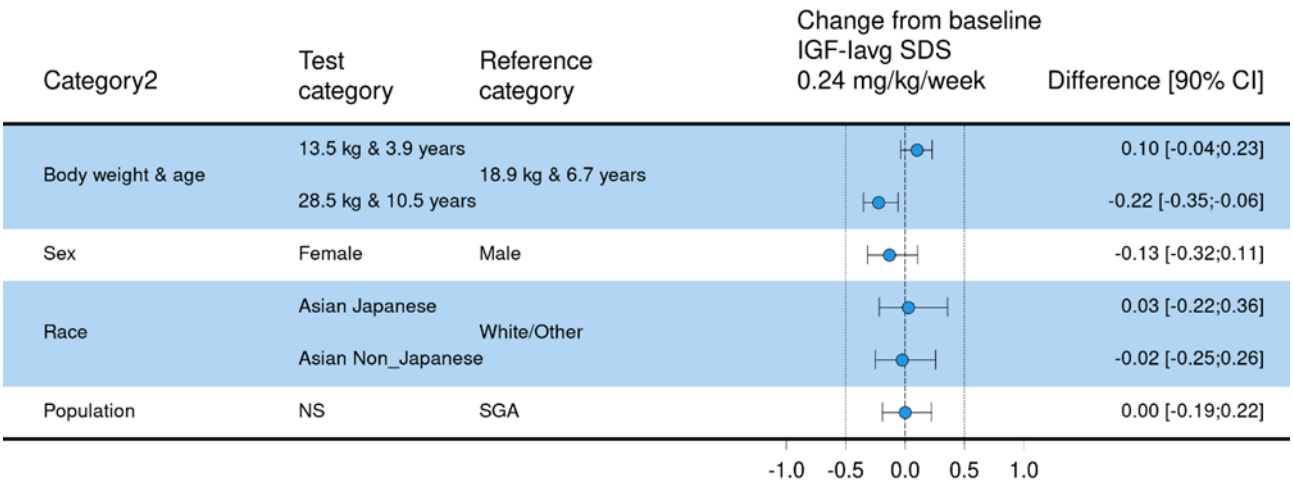
Notes: The plots show change from baseline IGF-I_{avg} SDS during a dosing interval at steady-state for somapacitan 0.24 mg/kg/week. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals for difference to the reference participant (White male of 6.3 years with a body weight of 17.8 kg). Confidence intervals were obtained by bootstrap. For the test categories of low body weight (5^{th} percentile) and high body weight (95^{th} percentile), age was adjusted for appropriate SDS calculation based on the observed correlation between body weight and age. Vertical dotted lines indicate the [-0.5; 0.5] interval.
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

SGA 性低身長症小児におけるソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析については、Module 2.7.2.3.4.1.1.1、図 2.7.2.3-24 に示す。体重による被験者ごとの平均曝露量の予測値については、Module 2.7.2.3.4.1.1.1、図 2.7.2.3-25 に示す。

NS における低身長

- 体重は、ソマプシタンの薬物動態に影響を与える有意な共変量であった。体重 18.9 kg の被験者を基準とすると、ソマプシタン曝露量は、体重が基準より小さい被験者でやや大きく、体重が基準より大きい被験者でやや小さかった。ソマプシタンの投与は体重あたりの用量（mg/kg/週）で行われたため、体重カテゴリー間で認められた曝露量の差はごくわずかであった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-26）。
- 人種間での評価では、ソマプシタン曝露量は日本人以外のアジア人カテゴリーで大きかった。白人／その他のカテゴリーと比較して、日本人以外のアジア人カテゴリーの被験者が少なかったため、この人種による影響は慎重に解釈する必要がある。
- IGF-I 反応（IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量を用いて評価）に対して被験者背景の共変量（体重、性別、人種及び患者集団）が及ぼす影響は、比較的小さい（＜0.5 SD スコア）か、有意ではなかった（図 2.5.3-4）。
- 観測された体重範囲を通じて、IGF-I 反応の推定値にわずかな差が認められた。体重 18.9 kg、年齢 6.7 歳、SGA 性低身長症の白人男児を基準として、IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に対する被験者背景の共変量の影響を比較した。IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量に対して、性別及び人種による有意な影響はみられなかった（図 2.5.3-4 及び Module 2.7.2.3.4.2.1.2）。
- NS における低身長小児では、患者集団がソマプシタン曝露量に影響を与える統計的に有意な共変量であった。ソマプシタン曝露量は、SGA 性低身長症小児と比較して NS における低身長小児で大きかった（Module 2.7.2、図 2.7.2.3-26）。しかしながら、投与後 52 週においては、個々の定常状態における C_{avg} は SGA 性低身長症小児と NS における低身長小児とで同様であった〔SGA-NS Modelling report（Module 5.3.3.5）、Figure 11-10A〕。IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量において、SGA 性低身長症小児と NS における低身長小児との間で有意な差は認められなかった（図 2.5.3-4 及び Module 2.7.2.3.4.2.1.2）。

図 2.5.3-4　NS における低身長小児での IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の差に関する母集団薬力学共変量解析



Notes: The plots show change from baseline IGF-I_{avg} SDS during a dosing interval at steady-state for somapacitan 0.24 mg/kg/week. The points and bars show estimated means and 90% confidence intervals for difference to the reference participant (White male of 6.7 years with a body weight of 18.9 kg). Confidence intervals were obtained by bootstrap. For the test categories of low body weight (5th percentile) and high body weight (95th percentile), age was adjusted for appropriate SDS calculation based on the observed correlation between body weight and age. Vertical dotted lines indicate the [-0.5; 0.5] interval.
Abbreviations: IGF-I_{avg} SDS: Average IGF-I standard deviation score in a dosing interval.

NS における低身長小児におけるソマプシタン曝露量の母集団薬物動態共変量解析については、Module 2.7.2.3.4.1.1.2、図 2.7.2.3-26 に示す。体重による被験者ごとの平均曝露量の予測値については、Module 2.7.2.3.4.1.1.2、図 2.7.2.3-27 に示す。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 ソマプシタンの臨床的有効性評価の概要

有効性の評価は、主に検証的な第 3 相試験である 4467 試験の完了した 52 週間の主要期間の結果に基づいて実施し、第 2 相試験である 4245 試験（208 週まで完了）の長期データ及び追加の年齢層を対象として実施した第 3 相試験である 4469 試験（26 週の主要期間完了）により補足した。4467 試験、4469 試験及び 4245 試験の主な試験デザインの特徴の概要を表 2.5.1-1 に示す。

2.5.4.1.1 試験デザイン

2.5.4.1.1.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）

4467 試験は、GH 製剤による治療歴のない二次性徴発来前の SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症を有する小児を対象として、ソマプシタン週 1 回投与の 52 週時点における効果及び安全性をノルディトロピン 1 日 1 回投与と比較検討することを目的とした、介入、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、第 3 相バスケット試験である。適格性基準の詳細は Module 2.7.3.1.3.5.1 に示す。主要期間の後に、安全性をさらに評価するために 104 週間の延長期間を設定した。さらに、SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症の小児に対して自国でソマプシタンの処方が可能となる前に延長期間 I を完了した被験者は、延長期間 II に移行し投与を継続できることとした。延長期間 II は、自国でソマプシタンの処方が可能となるまで又は最長 2027 年 10 月までの期間とし、被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与することとした。投与終了の 30 日後には、事後調査来院を実施することとした。

SGA 性低身長症

適格な被験者をソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与（4 例中 2 例）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与（4 例中 1 例）又はノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与（4 例中 1 例）のいずれかに 2：1：1 の比率で無作為に割り付けた。

NS における低身長、TS における低身長及び特発性低身長症

適格な被験者をソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与（3 例中 2 例）又はノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与（3 例中 1 例）のいずれかに 2：1 の比率で無作為に割り付けた。

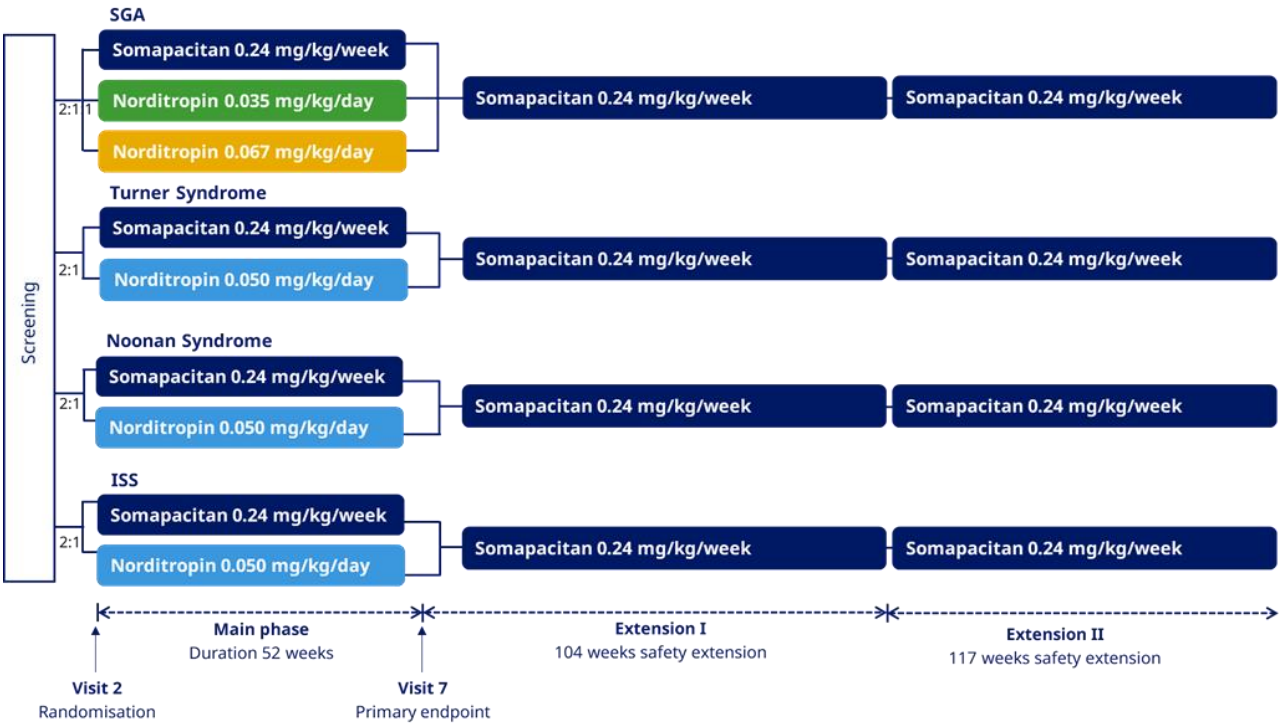
52 週間の投与期間の後、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を行う 1 群の 104 週間の延長期間を設け、安全性を評価することとした。さらに、117 週間の延長期間 II に移行する被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与することとした。

試験デザインを図 2.5.4-1 に示す。本試験は以下の期間で構成された。

- 最長 3 週間のスクリーニング期間（TS における低身長及び NS における低身長については最長 6 週間）
- 52 週間の主要投与期間（SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長及び特発性低身長症の小児を対象とした 4 つすべてのサブ試験が完了）

- 104 週間の投与延長期間 I〔進行中、SGA 性低身長症、NS における低身長及び特発性低身長症の小児を対象とした 3 つのサブ試験は投与延長期間 I の 52 週まで完了（52 週から 104 週まで完了）〕
- 最長 117 週間の投与延長期間 II
- 30 日間の事後調査期間

図 2.5.4-1　　4467 試験（主要な第 3 相試験）の試験デザイン



Note: Participants who remain on treatment in the extension II period may continue on somapacitan until it becomes available for prescription for children with SGA, TS, NS or ISS in their country or October 2027 i.e. up to 117 weeks.

2.5.4.1.1.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）

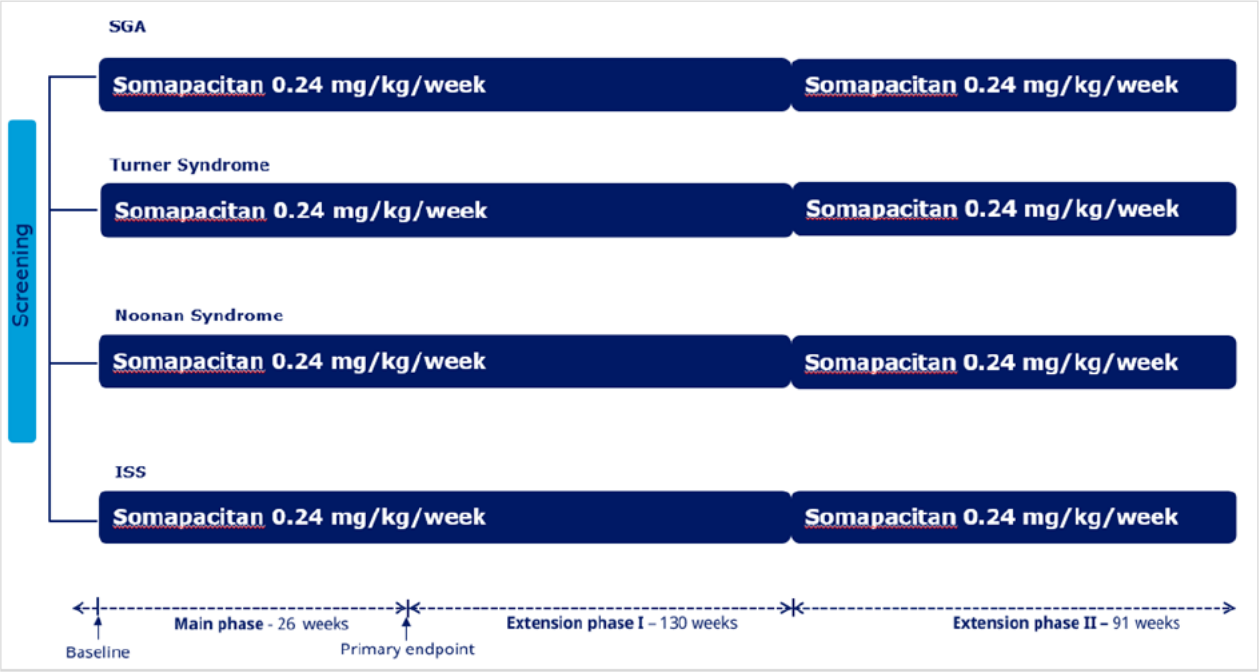
4469 試験は、SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症を有する小児を対象として、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の 26 週間（主要期間）における安全性及び有効性を評価することを目的とした、介入、国際共同、多施設共同、非盲検、非対照の第 3 相バスケット試験である。本試験の対象集団は 10 歳以上 18 歳未満（女児）又は 11 歳以上 18 歳未満（男児）の SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症を有する小児とした。適格性基準の詳細は Module 2.7.3.1.3.5.1 に示す。26 週間の主要期間の後、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を行う 130 週間の延長期間 I を設け、長期安全性を評価することとした。さらに、SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症の小児に対して自国でソマプシタンの処方が可能となる前に延長期間 I を完了した被験者は、延長期間 II に移行し投与を継続できることとした。延長期間 II は、自国でソマプシタンの処方が可能となるまで又は最長 2027 年 10 月までの期間とし、被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与することとした。投与終了の 30 日後には、事後調査来院を実施することとした。

試験デザインを図 2.5.4-2 に示す。本試験は以下の期間で構成された。

- 最長 3 週間（SGA 性低身長症及び特発性低身長症）又は 6 週間（TS における低身長及び NS における低身長）のスクリーニング期間
- 26 週間の主要投与期間（完了）
- 130 週間の投与延長期間 I（進行中）
- 最長 91 週間の投与延長期間 II
- 30 日間の事後調査期間

本試験に組み入れられたすべての被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与した。

図 2.5.4-2　　4469 試験（補足的な第 3 相試験）の試験デザイン



Note: Participants who remain on treatment in the extension II period may continue on somapacitan until it becomes available for prescription for children with SGA, TS, NS or ISS in their country or October 2027 i.e. up to 91 weeks.

2.5.4.1.1.3　4245 試験（補足的な第 2 相試験）

4245 試験は、2 歳又はそれ以上の年齢においても成長の catch-up がみられなかった、GH 製剤による治療歴のない、二次性徴発来前の SGA 性低身長症小児を対象として、ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性を GH 製剤（ノルディトロピン）の 1 日 1 回投与と比較検討することを目的とした、用量設定、無作為割り付け、国際共同、多施設共同、非盲検、5 群並行群間、実薬対照試験である。適格性基準の詳細はModule 2.7.3.1.3.5.1 に示す。

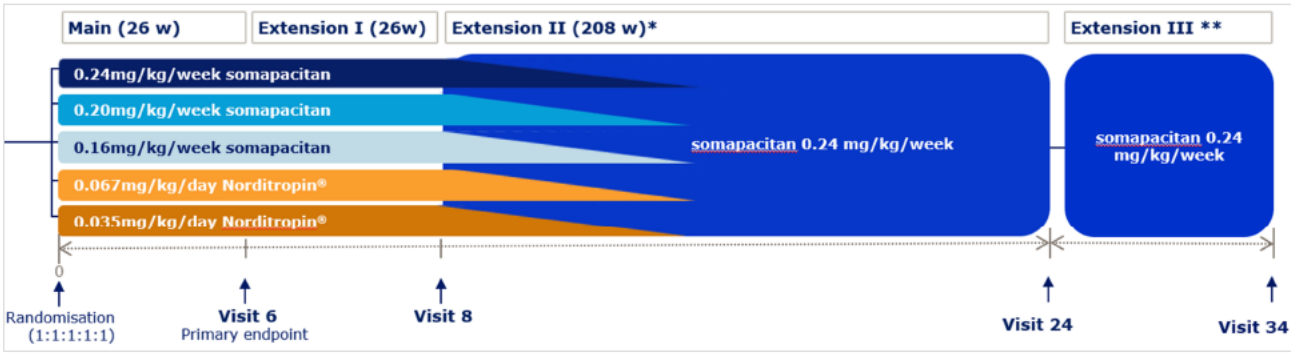
試験デザインを図 2.5.4-3 に示す。本試験は以下の期間で構成された。

- 26 週間の主要投与期間（完了）
- 26 週間の投与延長期間（延長期間 I）（完了）
- 208 週間の追加の投与延長期間（延長期間 II）（進行中）
- 30 日間の事後調査期間

延長期間 II の終了後、SGA 性低身長症小児に対してソマプシタンを処方できない国の被験者には、自国でソマプシタンの処方が可能となるまで又は最長 2026 年 12 月まで、延長期間 III において投与を継続するよう提案することとした。

主要期間及び延長期間 I では、ソマプシタン週 1 回投与の 3 つの用量群及びノルディトロピン 1 日 1 回投与の 2 つの実薬対照群の計 5 群の並行群間試験デザインであった。被験者を、ソマプシタンの 3 つの用量群（0.16、0.20 又は 0.24 mg/kg 週 1 回投与）又はノルディトロピンの 2 つの用量群（0.035 又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）のいずれかに 1：1：1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。延長期間 II では、すべての被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与した。治験実施計画書改訂の承認前（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替えが可能となる前）に延長期間 II に移行した被験者においては、最初に割り付けられた治療で延長期間 II を開始した。延長期間 III に移行した被験者には、ソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与することとした。

図 2.5.4-3　　4245 試験（補足的な第 2 相試験）の試験デザイン



*Participants completing the study after the safety extension II (visit 24; week 260) will have a follow-up visit 30 days after end of treatment.

**Participants who remain on treatment in the extension III period until somapacitan becomes available for prescription for children with SGA or December 2026 at the latest. Participant will have a follow-up visit 30 days after end of treatment.

2.5.4.1.2　エンドポイント及び統計的考察

4467 試験（52 週間の主要期間）、4469 試験（26 週間の主要期間）及び 4245 試験（26 週間の主要期間及び延長期間）の 3 試験で規定し検討したすべての有効性に関するエンドポイントの概要を表 2.5.4-1 に示す。4467 試験の各サブ試験は、それぞれのプライマリーエンドポイントの解析において検出力を有するように計画された。統計手法は Module 2.7.3.1.4 に示す。4245 試験及び 4469 試験では、ノルディトロピンからソマプシタンに切り替えた被験者において、臨床アウトカム評価（COA）質問票である Growth Hormone-Patient Preference Questionnaire（GH-PPQ）を用いた評価を実施した。4467 試験では、エンドポイントとして設定はしていないが、追加の評価として、小児／患者に対する GH 治療の負担を評価する質問票〔Growth Hormone Injection - Child Treatment Burden（GH-INJ-CTB）〕及び親権者／保護者に対する GH 治療の負担を評価する質問票〔Growth Hormone Injection - Parent Treatment Burden（GH-INJ-PTB）〕を用い、SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験では、小児に対する疾病負担を評価する質問票〔Child Impact Measure-Observer（CIM-O）〕を用いた。

表 2.5.4-1　　有効性に関するエンドポイント（4467 試験、4469 試験及び 4245 試験）

Endpoints	Study 4467 (phase 3)	Study 4469 (phase 3)	Study 4245 (phase 2)
Growth-related parameters	HV (primary endpoint) Change in HSDS Change in HVSDS Change in bone age[a]	HV (secondary endpoint) Change in HSDS Change in HVSDS	HV (primary endpoint) Change in HSDS Change in HVSDS Change in bone age
Pharmacodynamic parameters	Change in IGF-I SDS Change in IGFBP-3 SDS	Change in IGF-I SDS Change in IGFBP-3 SDS	Change in IGF-I SDS Change in IGFBP-3 SDS

[a]Bone age was evaluated from baseline (week 0) to week 52 for study 4467 SGA and NS sub-studies.

2.5.4.2　試験対象集団の特性

4245 試験、4467 試験及び 4469 試験における主な適格性基準を Module 2.7.3.1.3.5.1 に示し、すべての選択基準及び除外基準の一覧は、個々の治験総括報告書〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）及び 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）〕に示す。

治療効果に対する二次性徴発来後の成長スパートの影響を避けるため、4467 試験（検証的試験）には二次性徴発来前の小児のみが組み入れられた。

2.5.4.2.1　被験者の内訳

第 3 相試験（4467 試験及び 4469 試験）及び第 2 相試験（4245 試験）の完了パートにおける被験者の内訳を以下に要約し、詳細については Module 2.7.3.3.1.1 に示す。

2.5.4.2.1.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

SGA 性低身長症小児 142 例（100%）が無作為割り付けされ、141 例（99.3%）が治験薬の投与を受けた。このうち 69 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を、37 例がノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与を、35 例がノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与を受けた。ソマプシタン群では、69 例すべての被験者が 52 週間の主要期間を完了した。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例の被験者が、52 週間の主要期間に治験薬の投与を中止した。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、無作為割り付けされたが治験薬の投与を受けなかった 1 例の被験者が、52 週間の主要期間終了後、来院 7 に試験を中止した。142 例（100.0%）が 52 週間の主要期間を完了し、140 例（98.6%）が主要期間における投与を完了した。

4467 試験（主要な第 3 相試験）：延長期間 I（52 週から 104 週まで）

140 例（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群：69 例、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群：37 例、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群：34 例）が、延長期間 I に移行した（52 週から 104 週まで完了）。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例が、52 週から 104 週までの期間に有害事象「気分変化」により治験薬の投与を中止し、試験を中止した。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

SGA 性低身長症小児 12 例（100.0%）が治験薬の投与を受けた。GH 製剤による治療歴のある被験者が 8 例、GH 製剤による治療歴のない被験者が 4 例であった。12 例すべての被験者（100.0%）が主要期間における 26 週間の投与を完了し、延長期間での投与に移行した。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

2 歳又はそれ以上の年齢においても成長の catch-up がみられなかった二次性徴発来前の SGA 性低身長症小児 62 例（100.0%）が無作為割り付けされた。このうち 37 例がソマプシタン投与を受け（0.16 mg/kg 週 1 回投与：12 例、0.20 mg/kg 週 1 回投与：13 例、0.24 mg/kg 週 1 回投与：12 例）、25 例がノルディトロピン投与を受けた（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与：12 例、0.067 mg/kg 1 日 1 回投与：13 例）。

60 例（96.8%）が主要期間における 26 週間の投与及び延長期間 I における 26 週間の投与（52 週に終了）を完了した。

208 週までに、5 例（8.1%）の被験者が延長期間 II での治療切り替え後に治験薬の投与を中止し、試験を中止した（親権者／保護者による中止：2 例、被験者自身による中止：2 例、医師の判断による中止：1 例）。延長期間 II では、48 例（77.4%）の被験者がノルディトロピン投与又は低用量のソマプシタン投与からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた。

2.5.4.2.1.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

77 例（100%）の NS における低身長小児が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。49 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を、28 例がノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与を受けた。76 例（98.7%）の被験者が 52 週間の主要期間及び 52 週間の投与期間を完了した。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例の被験者が、主要期間に治験薬の投与を中止し（親権者／保護者による中止）、試験を中止した。

4467 試験（主要な第 3 相試験）：延長期間 I（52 週から 104 週まで）

75 例（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群：48 例、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群：27 例）が、延長期間 I に移行した（52 週から 104 週まで完了）。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 2 例が、52 週から 104 週までの期間に治験薬の投与を中止し、それぞれ、医師の判断及び試験実施計画書で規定された中止・脱落基準により試験を中止した。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 1 例が、52 週から 104 週までの期間に治験薬の投与を中止し、親権者／保護者により試験を中止した。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

NS における低身長小児 13 例が治験薬の投与を受けた。GH 製剤による治療歴のある小児が 7 例、GH 製剤による治療歴のない小児が 6 例であった。13 例（100.0%）の被験者が主要期間における 26 週間の投与を完了し、延長期間での投与に移行した。

2.5.4.2.2　被験者背景及びベースライン特性

2.5.4.2.2.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

4467 試験には、GH 製剤による治療歴のない二次性徴発来前の小児が組み入れられた。被験者背景は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群とノルディトロピン投与群とで概ね同様であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-1）。無作為割り付けされた 142 例のうち、6 歳未満が 89 例（62.7%）、6 歳以上が 53 例（37.3%）であった。女児が 73 例（51.4%）、男児が 69 例（48.6%）であった。本試験は国際共同試験であり、日本（11.3%）、中国（9.9%）、米国（9.2%）、ポーランド（7.8%）、メキシコ（7.0%）及びブルガリア（5.6%）から多くの被験者が組み入れられた。大部分の被験者が白人（58.5%）及びアジア人（35.9%）であった。

SGA 性低身長症小児の主なベースライン特性を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2　被験者背景及びベースライン特性の平均（SD）（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

	Norditropin® 0.035 mg/kg/day	**Norditropin® 0.067 mg/kg/day**	**Somapacitan 0.24 mg/kg/week**	**Total**
Number of participants	37	35	70	142
Mean (SD)				
Age (yrs)	5.64 (1.95)	5.37 (1.80)	5.55 (2.03)	5.53 (1.94)
Height (cm)	98.0 (10.5)	95.8 (9.5)	97.4 (11.6)	97.2 (10.8)
Birth length (cm)	43.4 (4.9)	42.1 (5.8)	42.9 (5.7)	42.8 (5.5)
Birth weight (g)	2098.6 (607.0)	1848.5 (687.5)	1985.4 (692.3)	1981.2 (671.3)
Gestational age at birth (weeks)	37.12 (3.33)	36.21 (3.77)	36.60 (3.72)	36.64 (3.62)
Mother's height (cm)	156.8 (5.4)	156.9 (6.8)	155.3 (6.3)	156.1 (6.2)
Father's height (cm)	169.1 (5.9)	170.5 (9.2)	170.1 (6.4)	170.0 (7.1)
HV (cm/year)	5.1 (1.4)	5.0 (1.6)	5.0 (1.4)	5.0 (1.5)
HVSDS	-1.74 (1.45)	-2.05 (1.42)	-2.01 (1.17)	-1.95 (1.31)
HSDS	-3.0 (0.6)	-3.2 (0.8)	-3.0 (0.6)	-3.0 (0.7)
IGF-I SDS	-0.6 (1.2)	-0.5 (1.1)	-0.5 (1.2)	-0.6 (1.2)

Abbreviations: HV: height velocity; HSDS: height standard deviations score; IGF-I: insulin-like growth factor type 1; SD: standard deviation; SDS: standard deviations score

被験者背景及びベースライン特性の詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4〕に示す。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

4469 試験には、GH 製剤による治療歴のない被験者及び治療歴のある被験者の両方が組み入れられた。本試験で検討された年齢層は、年齢 10 歳（女児）／11 歳（男児）以上 18 歳未満であった。

組み入れられた 12 例のうち、女児が 5 例（41.7%）、男児が 7 例（58.3%）であった。本試験は国際共同試験であり、ポーランド（58.3%）、米国（16.7%）、マレーシア（16.7%）及び韓国（8.3%）から被験者が組み入れられた。

被験者背景及びベースライン特性の詳細は、治験総括報告書〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 4.4〕に示す。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

4245 試験（補足的試験）には、年齢 2 歳 26 週以上 10 歳（女児）／11 歳（男児）未満の GH 製剤による治療歴のない二次性徴発来前の SGA 性低身長症小児が組み入れられた。

最大の解析対象集団に含まれた 62 例のうち、6 歳未満が 31 例（50.0%）、6 歳以上が 31 例（50.0%）であった。女児が 22 例（35.5%）、男児が 40 例（64.5%）であった。

本試験は国際共同試験であり、日本（27.4%）、ロシア（21.0%）、ウクライナ（9.7%）及び米国（9.7%）から多くの被験者が組み入れられた。

被験者背景及びベースライン特性の詳細は、治験総括報告書〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4〕に示す。

2.5.4.2.2.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

4467 試験には、GH 製剤による治療歴のない二次性徴発来前の小児が組み入れられた。被験者背景は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群とノルディトロピン投与群とで概ね同様であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-3）。無作為割り付けされた 77 例のうち、6 歳未満が 38 例（49.4%）、6 歳以上が 39 例（50.6%）であった。女児が 30 例（39.0%）、男児が 47 例（61.0%）であった。本試験は国際共同試験であり、日本（11.7%）、イタリア（10.4%）、中国（10.4%）、フランス（7.8%）、ブラジル（6.5%）、米国（5.2%）及びポーランド（5.2%）から多くの被験者が組み入れられた。大部分の被験者が白人（50.6%）及びアジア人（31.2%）であった。また、大部分の被験者（68.8%）に PTPN11 遺伝子の変異が認められた。

NS における低身長小児の主なベースライン特性を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3　被験者背景及びベースライン特性の平均（SD）（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

	Norditropin® 0.050 mg/kg/day	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	28	49	77
Mean (SD)			
Age (yrs)	6.13 (2.18)	6.17 (2.45)	6.16 (2.34)
Mother's height (cm)	159.4 (7.2)	158.6 (6.9)	158.9 (7.0)
Father's height (cm)	173.5 (8.2)	171.2 (9.2)	172.1 (8.9)
HV (cm/year)	4.6 (1.8)	5.1 (2.1)	4.9 (2.0)
HVSDS	-2.06 (2.17)	-1.64 (2.38)	-1.79 (2.30)
HSDS	-2.6 (0.7)	-2.7 (0.6)	-2.7 (0.6)
IGF-I SDS	-1.5 (0.8)	-1.3 (1.1)	-1.3 (1.0)

Abbreviations: HV: height velocity; HSDS: height standard deviations score; IGF-I: insulin-like growth factor type 1: SD: standard deviation; SDS: standard deviations score

被験者背景及びベースライン特性の詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4〕に示す。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

4469 試験には、GH 製剤による治療歴のない被験者及び治療歴のある被験者の両方が組み入れられた。本試験で検討された年齢層は、年齢 10 歳（女児）／11 歳（男児）以上 18 歳未満であった。

組み入れられた 13 例のうち、女児が 4 例（30.8%）、男児が 9 例（69.2%）であった。本試験は国際共同試験であり、ポーランド（46.1%）、米国（23.1%）、スペイン（15.4%）、マレーシア（7.7%）及び韓国（7.7%）から被験者が組み入れられた。

被験者背景及びベースライン特性の詳細は、治験総括報告書〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 4.4〕に示す。

2.5.4.2.3　治療遵守率（4467 試験、主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

治療遵守率は、被験者日誌（eDiary）を用いて評価した。

SGA 性低身長症

大部分の被験者が計画された治療を受けており、治療を継続していた被験者における治療遵守率の平均は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 91.8%、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 94.7%、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 93.6%であった（なお、治験薬の投与を中止した 1 例の被験者の投与中止後の期間は含めていない）（Module 2.7.3.3.4.1）。

NS における低身長

大部分の被験者が計画された治療を受けており、治療を継続していた被験者における治療遵守率の平均は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 86.2%、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 88.3%であった（なお、治験薬の投与を中止した 1 例の被験者の投与中止後の期間は含めていない）（Module 2.7.3.3.4.2）。

2.5.4.3　4467 試験、4469 試験及び 4245 試験の完了パートにおける有効性

2.5.4.3.1　成長に関するパラメータ

4467 試験（主要な試験）では、プライマリーエンドポイントである 52 週の成長速度を評価するために以下の 3 つの estimand が定義された（詳細は Module 2.7.3.1.4.1.3.1 に示す）。

- 主要 estimand：52 週までに得られたすべてのデータを用いて評価した。
- 追加 estimand 1：補助的治療の開始後に得られたデータを除く 52 週までに得られたすべてのデータを用いて評価した。
- 追加 estimand 2：補助的治療の開始、治験薬の投与中止又は治験薬の減量後に得られたデータを除く 52 週までに得られたすべてのデータを用いて評価した。

主要 estimand は治療方針ストラテジーに対応し、2 つの追加 estimand は仮想ストラテジーに対応する。

補足的セカンダリーエンドポイントである成長速度 SD スコアの変化量、身長 SD スコアの変化量及び骨年齢の変化量は、主要 estimand を用いて解析した。

2.5.4.3.1.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

52 週の年間成長速度（プライマリーエンドポイント）

成長速度の平均（観測値）（SD）は、いずれの群でもベースラインから 52 週で増加し、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では 5.0 cm/年（1.4）（ベースライン）から 11.0 cm/年（1.9）（52 週）に、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では 5.1 cm/年（1.4）（ベースライン）から 9.5 cm/年（1.5）（52 週）に、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群では 5.0 cm/年（1.6）（ベースライン）から 11.1 cm/年（1.8）（52 週）に増加した（図 2.5.4-4）。52 週の年間成長速度の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 11.0 cm/年、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 9.4 cm/年、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 11.1 cm/年であった。群間差の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与で 1.6 cm/年（95%信頼区間：0.92; 2.24）、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与で-0.1 cm/年（95%信頼区間：-0.74; 0.60）であった。

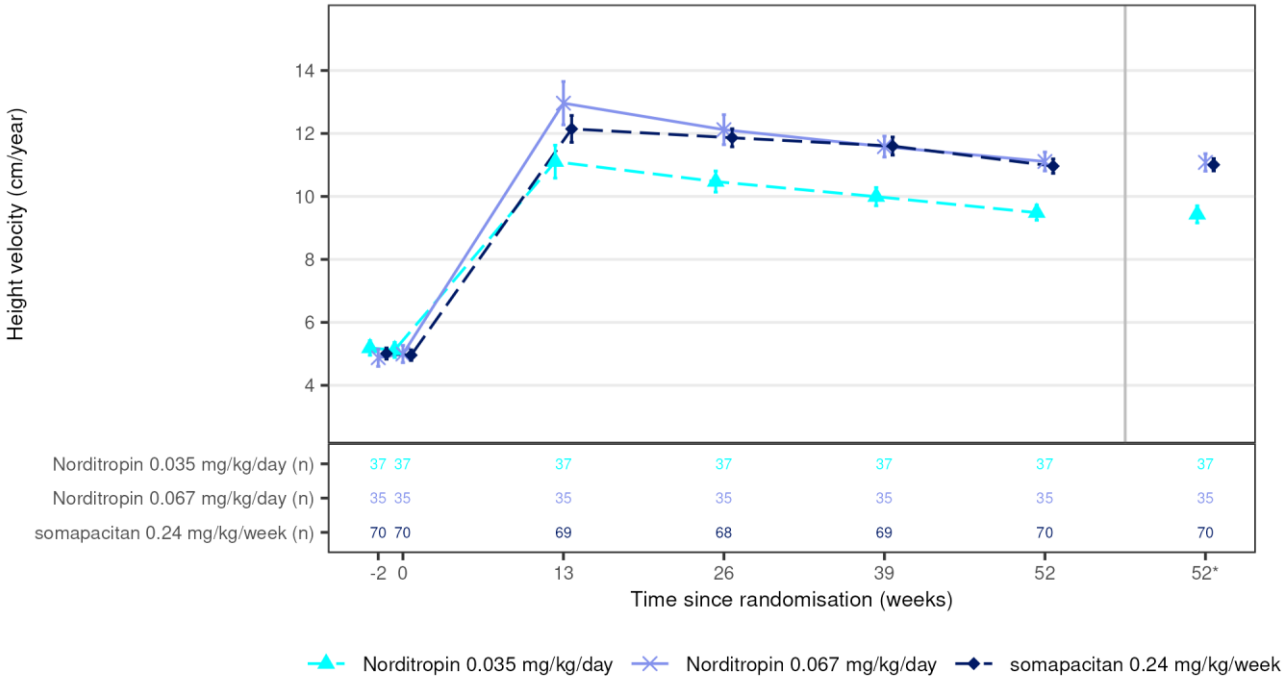
追加 estimand 1 及び追加 estimand 2 についての結果は、主要 estimand の結果と同様であった（Module 2.7.3.3.2.1.1）。

95%信頼区間の下限値（ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与に対して-0.74 cm/年、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与に対して 0.92 cm/年）が非劣性マージンである-1.6 cm/年を上回ったことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のノルディトロピン（0.067 mg/kg 1 日 1 回投与及び 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与）に対する非劣性が検証された。

95%信頼区間の下限値が 0 cm/年を上回ったことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の低用量のノルディトロピン（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与）に対する優越性が示された。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与に対する優越性は示されなかった。

プライマリーエンドポイントの解析結果から、SGA 性低身長症小児において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与によって、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与と同様の成長速度が得られ、またノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して大きな成長速度が得られることが示された。

図 2.5.4-4　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（主要 estimand、in-study 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
*Estimated mean from the statistical analysis.

日本人被験者 16 例の部分集団においても、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与により成長速度（cm/年）が増加した。日本人被験者における成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では 6.1 cm/年（1.4）（ベースライン）から 11.1 cm/年（1.2）（52 週）に、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では 6.7 cm/年（2.2）（ベースライン）から 9.6 cm/年（0.8）（52 週）に、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群では 6.0 cm/年（2.3）（ベースライン）から 11.7 cm/年（1.3）（52 週）に増加した（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.3、Table 5）。この結果は、上述の全集団における成長速度の平均（観測値）（SD）の結果と一貫していた。したがって、全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えられる。

<u>成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢</u>

すべての成長に関する有効性のパラメータについて、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群のいずれにおいても、52 週間の治療後に増加がみられた。

ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）からの変化量が有意に大きかった。骨年齢／暦年齢比のベースライン（0 週）からの変化量には、両群間で有意な差は認められなかった（表 2.5.4-4）。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群とノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群との間では、セカンダリーエンドポイントのいずれにおいても、統計的に有意な差は認められなかった（表 2.5.4-4）。

全体として、4467 試験における身長に関するエンドポイントの結果により、SGA 性低身長症小児の成長に対するソマプシタン週 1 回投与の好ましい効果、すなわち、ソマプシタン週 1 回投与の効果はノルディトロピンに対して非劣性であるという結果が裏付けられた。

表 2.5.4-4　成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢／暦年齢比のベースラインから 52 週までの変化量の推定値（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

	Somapacitan estimated mean (n=70)	**Norditropin® 0.035 mg/kg/day estimated mean (n=37)**	**Norditropin® 0.067 mg/kg/day estimated mean (n=35)**	**ETD (somapacitan-Norditropin® 0.035 mg/kg/day) [95%CI]**	**ETD (somapacitan-Norditropin® 0.067 mg/kg/day) [95%CI]**
HSDS	1.17	0.85	1.22	0.32 [0.18; 0.47]	-0.05 [-0.20; 0.10]
HVSDS	7.06	5.23	7.16	1.84 [1.07; 2.61]	-0.09 [-0.87; 0.68]
Bone age/ chronological age	0.07	0.03	0.08	0.04 [-0.01; 0.10]	-0.01 [-0.07; 0.04]

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

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

成長速度、身長 SD スコアの変化量及び成長速度 SD スコアの変化量の平均（観測値）は、GH 製剤による治療歴のない被験者及び治療歴のある被験者のいずれにおいても、概ね増加がみられた。26 週間の主要期間の主な結果は、Module 2.7.3.2.3.3 に示す。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

4245 試験のプライマリーエンドポイントは、26 週の年間成長速度であった。26 週及び 52 週のいずれにおいても、ソマプシタンの用量群内において、点推定値（及び観測値）に用量－反応関係が認められた（表 2.5.4-5）。

26 週間の治療後の成長速度について、いずれの比較においてもソマプシタン群とノルディトロピン群との間で統計的に有意な差はみられなかった（Module 2.7.3、図 2.7.3.3-2）。

表 2.5.4-5　　26 週及び 52 週の成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアの推定値（4245 試験）

Endpoints (estimated values)	Weeks	Somapacitan 0.16 mg/kg/week	Somapacitan 0.20 mg/kg/week	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Norditropin® 0.035 mg/kg/day	Norditropin® 0.067 mg/kg/day
Number of participants		**12**	**13**	**12**	**12**	**13**
HV (cm/year)	26	8.9	11.0	11.3	10.3	11.9
	52[a]	8.5	10.4	10.7	9.2	11.2
HVSDS, change from baseline (week 0)	26	4.51[b]	7.02	6.86	6.06	7.52
	52[a]	4.22[b]	6.58	6.85	4.97	7.19
HSDS, change from baseline (week 0)	26	0.42	0.65	0.69	0.58	0.73
	52[a]	0.71	1.08	1.20	0.88	1.25

[a]The results for HV are derived from post-hoc analyses at week 52.[b] Participant [redacted]003 in the somapacitan 0.16 mg/kg/week group had a wrong pre-screening height reported, resulting in a high HV at baseline.
Abbreviations: HSDS: height standard deviation score; HV: height velocity; HVSDS: height velocity standard deviation score.

4245 試験における長期の有効性データ（208 週まで）の詳細については 2.5.4.4 項に示す。

2.5.4.3.1.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

52 週の年間成長速度（プライマリーエンドポイント）

成長速度の平均（観測値）（SD）は、いずれの群でもベースラインから 52 週で増加し、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では 5.1 cm/年（2.1）（ベースライン）から 10.4 cm/年（1.6）（52 週）に、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では 4.6 cm/年（1.8）（ベースライン）から 9.3 cm/年（2.3）（52 週）に増加した（図 2.5.4-5）。52 週の年間成長速度の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 10.4 cm/年、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 9.2 cm/年であり、群間差の推定値は 1.2 cm/年（95%信頼区間：0.32; 2.03）であった。

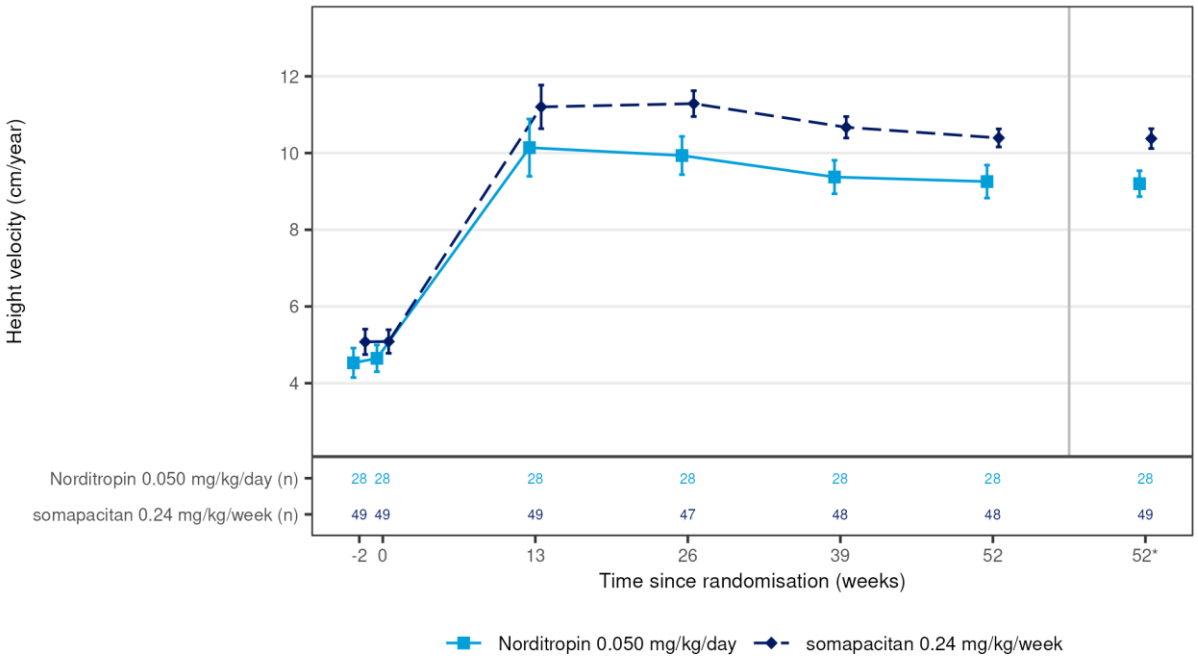
追加 estimand 1 及び追加 estimand 2 についての結果は、主要 estimand の結果と同様であった（Module 2.7.3.3.2.1.2）。

95%信頼区間の下限値（0.32 cm/年）が非劣性マージンである-1.6 cm/年を上回ったことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証された。

95%信頼区間の下限値が 0 cm/年を上回ったことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与に対する優越性が示された。

プライマリーエンドポイントの解析結果から、NS における低身長小児において、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与によって大きな成長速度が得られることが示された。

図 2.5.4-5　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（主要 estimand、in-study 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
*Estimated mean from the statistical analysis.

日本人被験者 9 例の部分集団においても、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与により成長速度（cm/年）が増加した。日本人被験者における成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では 6.6 cm/年（1.1）（ベースライン）から 11.2 cm/年（0.9）（52 週）に、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では 5.1 cm/年（1.3）（ベースライン）から 10.3 cm/年（1.1）（52 週）に増加した（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.4、Table 5）。この結果は、上述の全集団における成長速度の平均（観測値）（SD）の結果と一貫していた。したがって、全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えられる。

成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢

すべての成長に関する有効性のパラメータについて、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群の両群で、ベースライン（0 週）と比較して治療後 52 週に増加がみられた。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）からの変化量が有意に大きかった。骨年齢／暦年齢比のベースライン（0 週）からの変化量には、両群間で統計的に有意な差は認められなかった（表 2.5.4-6）。

全体として、4467 試験における身長に関するエンドポイントの結果により、NS における低身長小児の成長に対するソマプシタン週 1 回投与の好ましい効果、すなわち、ソマプシタン週 1 回投与の効果は既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤に対して非劣性であるという結果が裏付けられた。

表 2.5.4-6　成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢／暦年齢比のベースラインから 52 週までの変化量の推定値（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

	Somapacitan 0.24 mg/kg/week estimated mean (n=49)	**Norditropin® 0.050 mg/kg/day estimated mean (n=28)**	**ETD (somapacitan-Norditropin®)**	**[95%CI]**
Secondary endpoints (change from baseline after 52 weeks)				
HVSDS	6.30	5.24	1.06	0.01; 2.10
HSDS	1.07	0.75	0.32	0.16; 0.48
Bone age/chronological age	0.02	0.03	-0.01	-0.06; 0.03

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

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

成長速度、身長 SD スコアの変化量及び成長速度 SD スコアの変化量の平均（観測値）は、GH 製剤による治療歴のない被験者では概ね増加し、GH 製剤による治療歴のある被験者では概ね維持された。26 週間の主要期間の主な結果は、Module 2.7.3.2.3.3 に示す。

2.5.4.3.2　IGF-I SD スコア及びインスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3）SD スコア

4467 試験（主要な試験）では、治験薬の投与中止後に得られたデータを除き、52 週までのすべての利用可能なデータを用いた estimand により、薬力学的作用に関するエンドポイントを解析した。

2.5.4.3.2.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

GH 製剤による治療歴のない患者集団で予測されたとおり、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回の投与開始後、IGF-I SD スコアはベースラインから増加した（図 2.5.4-6）。なお、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の IGF-I SD スコアは、投与後の評価時期の影響を受けていることに留意する必要がある（詳細は図 2.5.4-6 の脚注に示す）。

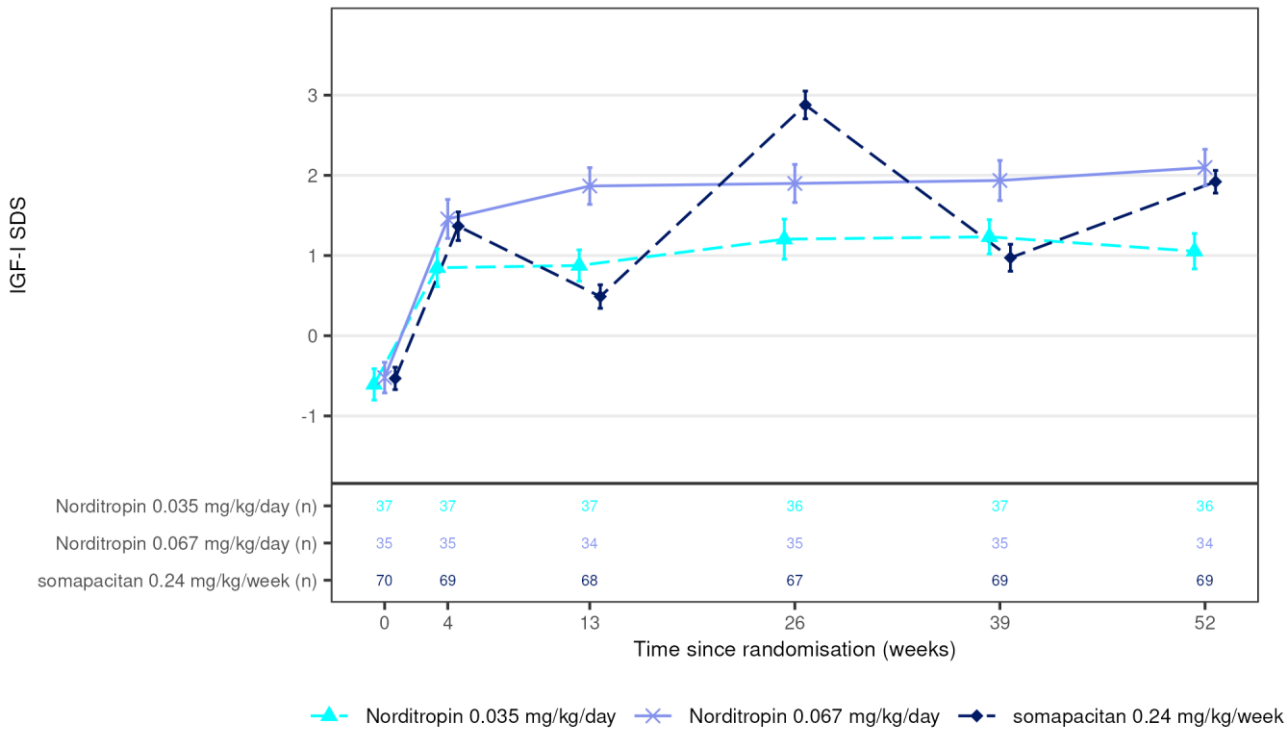
IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の群間差の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与で 0.93（95%信頼区間：0.49; 1.37）、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与で-0.13（95%信頼区間：-0.57; 0.31）であった。

IGFBP-3 SD スコアの結果は、IGF-I SD スコアの結果と一貫していた（Module 2.7.3.3.2.2.1）。IGFBP-3 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の群間差の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与で 0.51（95%信頼区間：0.22; 0.79）、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与で 0.01（95%信頼区間：-0.28; 0.31）であった。

ソマプシタンの 1 週間の IGF-I SD スコアのプロファイルを考慮した $IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコアのモデリング解析を 2.5.3.3 項に示す。この解析結果により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与による IGF-I SD ス

コアのベースラインからの変化量は、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与と同様であり、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して大きいという結果が支持された。

図 2.5.4-6　来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（治験薬の減量にかかわらず補助的治療又は治療中止を伴わない in-study 観察期間、4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.

Notes: Blood samples were to be taken at the following timepoints after dosing of somapacitan 0.24 mg/kg/week:
week 4: up to 2 days after dosing
week 13 and week 39: day 7 after dosing
week 26: 2 to 4 days after dosing
week 52: 4 to 6 days after dosing

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコアの変化量及び IGFBP-3 SD スコアの変化量）に関して、治療効果は試験対象集団で予測されたとおりであり、4467 試験の結果と一貫していた。26 週間の主要期間における IGF-I SD スコアの変化量及び IGFBP-3 SD スコアの変化量に関する結果は、Module 2.7.3.2.3.3 に示す。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

26 週及び 52 週において、ソマプシタン用量依存的な IGF-I SD スコアの増加がみられた。26 週の IGF-I SD スコアの平均（観測値）は、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群で 1.01、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で 1.67、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.81 であった。52 週の IGF-I SD スコアの平均（観測値）は、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群で 0.90、ソマプシタン

0.20 mg/kg 週 1 回投与群で 1.69、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.75 であった。IGFBP-3 SD スコアの結果は、IGF-I SD スコアの結果と同様の傾向を示した。

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースライン（0 週）から 208 週までの変化量の平均は、無作為割り付け時からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を継続していた被験者と、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与、又はソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与のいずれかから切り替えた被験者との間で同様であった（Module 2.7.3.3.2.2.1）。

2.5.4.3.2.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

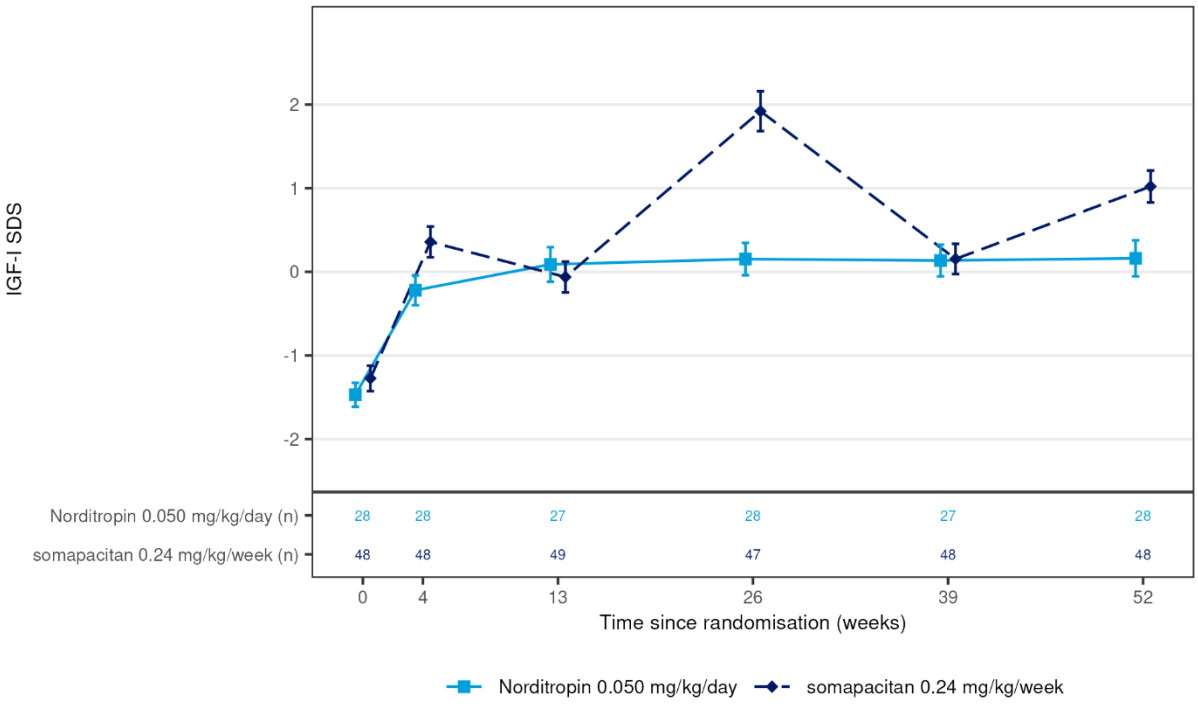
GH 製剤による治療歴のない患者集団で予測されたとおり、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回の投与開始後、IGF-I SD スコアはベースラインから増加した（図 2.5.4-7）。なお、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の IGF-I SD スコアは、投与後の評価時期の影響を受けていることに留意する必要がある（詳細は図 2.5.4-7 の脚注に示す）。

IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の群間差（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与）の推定値は、0.84（95%信頼区間：0.36; 1.31）であった。

IGFBP-3 SD スコアの結果は、IGF-I SD スコアの結果と一貫していた（Module 2.7.3.3.2.2.2）。IGFBP-3 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の群間差（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与）の推定値は、0.41（95%信頼区間：0.10; 0.73）であった。

ソマプシタンの 1 週間の IGF-I SD スコアのプロファイルを考慮した IGF-I_{avg} SD スコアのモデリング解析を 2.5.3.3 項に示す。この解析結果により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与による IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して大きいという結果が支持された。

図 2.5.4-7　　来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（治験薬の減量にかかわらず補助的治療又は治療中止を伴わない in-study 観察期間、4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.

Notes: Blood samples were to be taken at the following timepoints after dosing of somapacitan 0.24 mg/kg/week:
week 4: up to 2 days after dosing
week 13 and week 39: day 7 after dosing
week 26: 2 to 4 days after dosing
week 52: 4 to 6 days after dosing

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

治療効果は試験対象集団で予測されたとおりであり、4467 試験の結果と一貫していた。26 週間の主要期間における IGF-I SD スコアの変化量及び IGFBP-3 SD スコアの変化量に関する結果は、Module 2.7.3.2.3.3 に示す。

2.5.4.3.3　臨床アウトカム評価（COA）

2.5.4.3.3.1　SGA 性低身長症

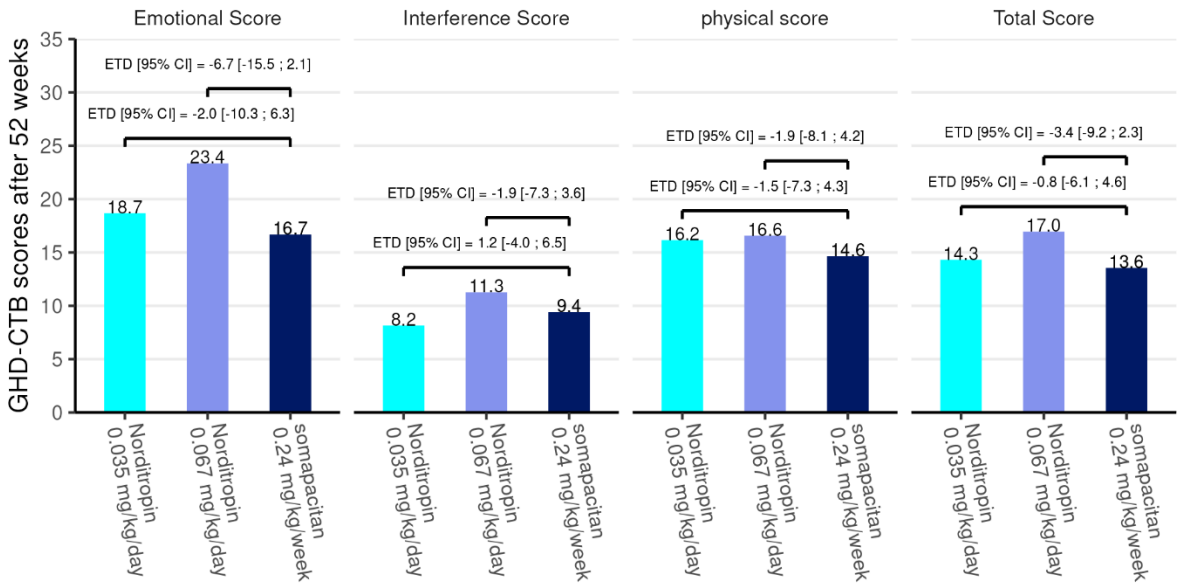
4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

SGA 性低身長症小児における疾病負担を評価するために、疾患特異的な質問票〔SGA -Child Impact Measure-Observer（SGA-CIM-O）〕を用いた。スコアは概してノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で低かったことから、1 日 1 回（0.035 mg/kg）の GH 治療と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回での治療により疾病負担がより軽減される可能性が示唆された（Module 2.7.3.3.2.3.1）。

GH 治療の負担を評価するために、小児／患者に対する GH 治療の負担を評価する質問票（GH-INJ-CTB）及び親権者／保護者に対する GH 治療の負担を評価する質問票（GH-INJ-PTB）を用いた。GH-

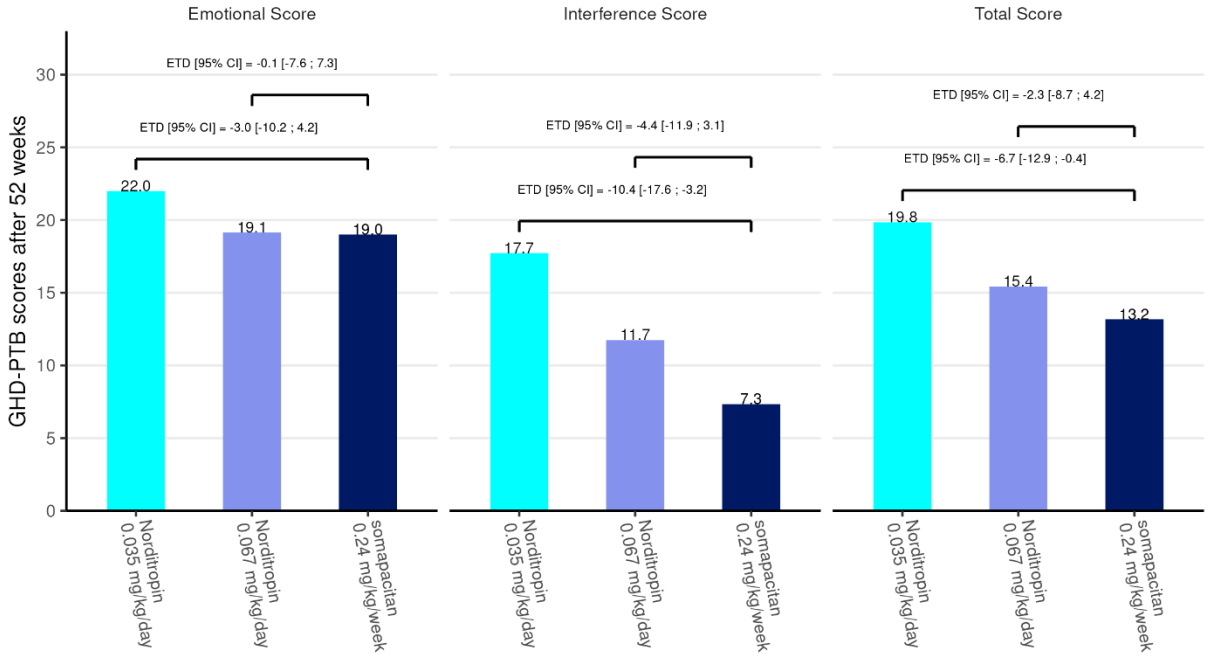
INJ-PTB について、52 週の 1 つのドメイン（日常生活への干渉）及び合計スコアは、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で統計的に有意に良好であった（図 2.5. 4-9）。治療負担に関する 2 つの COA の結果を総合的にみると、個々のドメイン及び合計スコアのいずれについても、全体として、ノルディトロピンと比較してソマプシタンにおいて良好な結果であった（図 2.5.4-8 及び図 2.5. 4-9）。

図 2.5.4-8　　52 週の GH-INJ-CTB スコア（on-treatment 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference (somapacitan - Norditropin), GH-INJ-CTB: Growth hormone injection - child treatment burden
Figure is based on estimated mean.
GH-INJ-CTB scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

図 2.5. 4-9　　52 週の GH-INJ-PTB スコア（on-treatment 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference (somapacitan - Norditropin), GH-INJ-PTB: Growth hormone injection - parent treatment burden
Figure is based on estimated mean.
GH-INJ-PTB scores will be analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within a week as a factor.

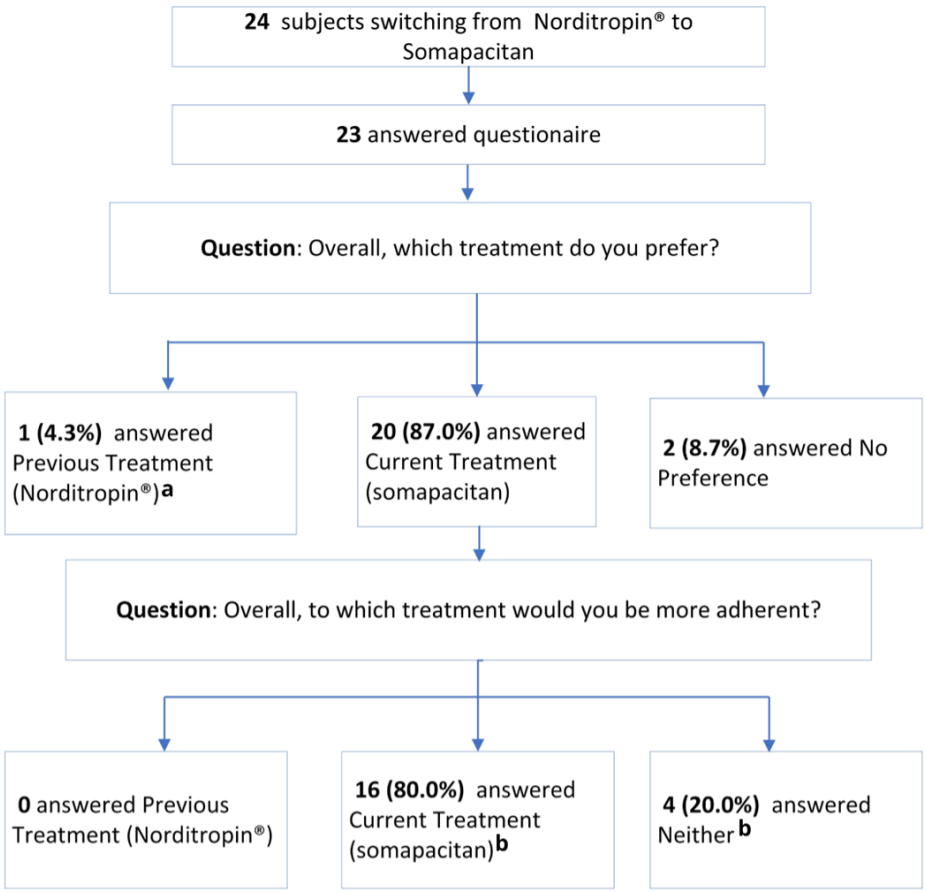
4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

GH-PPQ-Child を用いて、GH 治療に対する被験者の嗜好を評価した。本質問票に回答した被験者の大部分は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を好み、以前の治療と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の方が高いアドヒアランスを期待できると回答した（Module 2.7.3.3.2.3.1）。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

被験者 24 例がノルディトロピン投与からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた（ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与からの切り替え：11 例、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与からの切り替え：13 例）。質問票への回答が得られた 23 例中 20 例が現在の治療（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与）の方が好ましいと回答した（図 2.5.4-10）。主な理由は、注射回数が少ないこと（70%）、注射に対する不安が少ないこと（50%）、痛みが少ないこと（40%）であった。質問票に回答した 21 例中 16 例が、ノルディトロピンと比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の方が高いアドヒアランスを期待できると回答した。1 例はノルディトロピンの方が好ましく、ソマプシタンと比較してノルディトロピンの方が高いアドヒアランスを期待できると回答した（Module 2.7.3.3.2.3.1）。

図 2.5.4-10　　GH-PPQ のフローチャート（4245 試験、208 週まで）



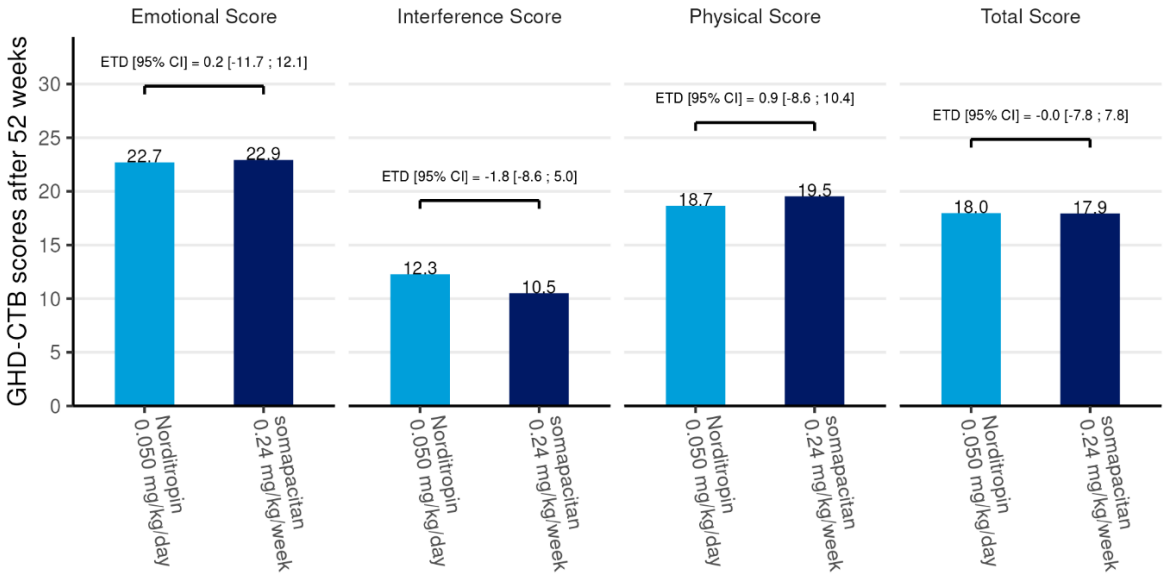
[a] subject showed more adherence to the previous treatment.
[b] Percentage based on the 20 subjects answering 'Current Treatment' to the previous question.

2.5.4.3.3.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

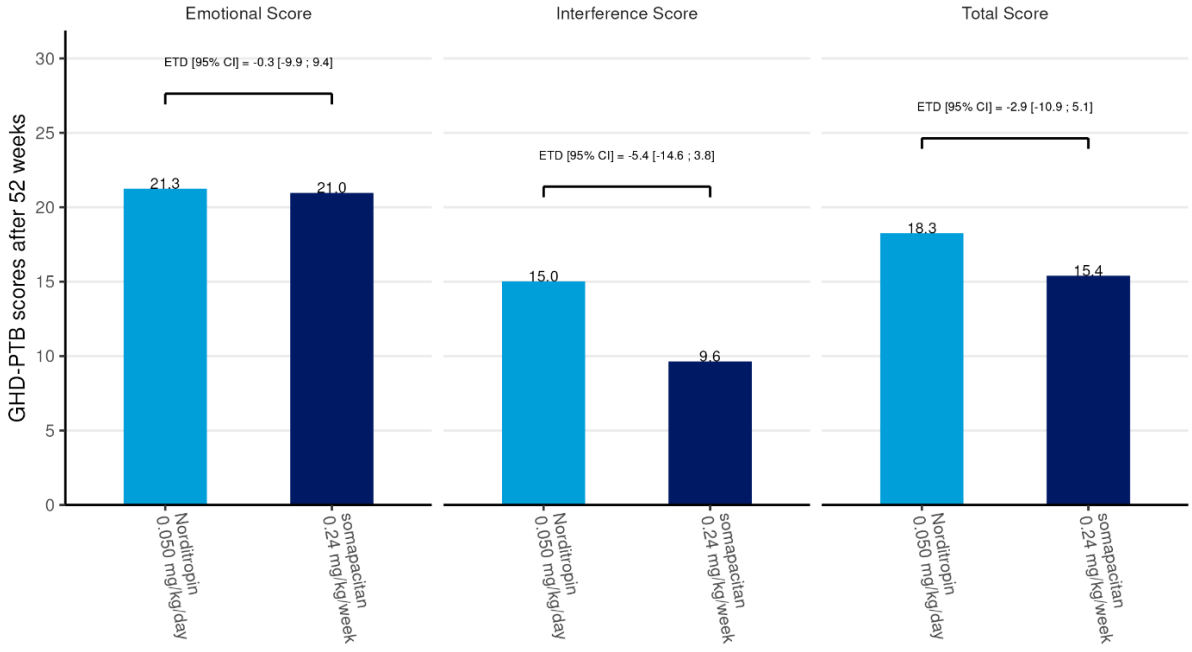
GH 治療の負担を評価するために、GH-INJ-CTB 及び GH-INJ-PTB を用いた。全体として、GH-INJ-PTB を用いた COA の結果は、ノルディトロピン 1 日 1 回と比較してソマプシタンで良好であった（図 2.5.4-12）。GH-INJ-CTB を用いた COA の結果は、ソマプシタンとノルディトロピン 1 日 1 回とで同様であった（図 2.5.4-11）。

図 2.5.4-11　52 週の GH-INJ-CTB スコア（on-treatment 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference (somapacitan - Norditropin), GH-INJ-CTB: Growth hormone injection - child treatment burden
Figure is based on estimated mean.
GH-INJ-CTB scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, study, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within week as a factor.

図 2.5.4-12　52 週の GH-INJ-PTB スコア（on-treatment 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference (somapacitan - Norditropin), GH-INJ-PTB: Growth hormone injection - parent treatment burden
Figure is based on estimated mean.
GH-INJ-PTB scores will be analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region interaction term as factors, all nested within a week as a factor.

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間）

GH-PPQ-Child を用いて、GH 治療に対する被験者の嗜好を評価した。本質問票に回答した被験者の大部分は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を好み、以前の治療と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の方が高いアドヒアランスを期待できると回答した（Module 2.7.3.3.2.3.2）。

2.5.4.3.4　部分集団における有効性

4467 試験では、ソマプシタンによる成長速度の改善は、検討したすべての部分集団〔年齢（6 歳未満／6 歳以上）、性別（男児／女児）、人種（アジア人／白人）〕を通じて一貫していたことから、本試験の結果は、SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児に広く適用することができると考えられる。成長速度の推定値について、いずれの部分集団においても、ソマプシタンとノルディトロピンとの間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Module 2.7.3.3.3）。

2.5.4.4　効果の持続

2.5.4.4.1　4245 試験（第 2 相試験）における長期の有効性データ

ソマプシタンを最も長期に投与したデータは、現在進行中の長期安全性延長期間を含め、試験期間を通してすべての有効性の評価を行っている 4245 試験（補足的な試験）で得られたものである。当該試験における評価は、完了パート（208 週まで）のデータに焦点を置いている。

4245 試験でソマプシタン（0.16、0.20 又は 0.24 mg/kg 週 1 回投与）又はノルディトロピン（0.035 又は 0.067 mg/kg/day 1 日 1 回投与）のいずれかで治療を開始した被験者における、主な有効性に関するエンドポイント（成長速度、身長 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量）の平均（観測値）の経時的な変化の概要を表 2.5.4-7 に示す。

ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与又はノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた被験者では、切り替え後に成長速度の増加が認められたことから、切り替えにより成長の改善が得られることが示唆される。身長 SD スコアの変化量は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え時点（104 週前後）までは、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群と比較してソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で小さかった。身長 SD スコアの 208 週までの結果から、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回で投与を開始した被験者においても、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え後は成長の catch-up がみられたことが示唆された。このことは、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与によって成長に対するより大きなベネフィットがもたらされることを支持している。

IGF-I SD スコアの平均（観測値）及びモデルで算出した IGF-I_{avg} SD スコアは、208 週まで概ね安定していた（Module 2.7.3.3.2.2.1 及び Module 2.7.2.3.2.4）。

表 2.5.4-7　成長速度、身長 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量の平均（観測値）（SD）（ソマプシタン及びノルディトロピンの比較、4245 試験、208 週まで）

Endpoints (observed values)	Week	Norditropin® (0.035 mg/kg/day)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week)	Norditropin® (0.067 mg/kg/day)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week)	Somapacitan (0.16 mg/kg/week)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week)	Somapacitan (0.20 mg/kg/week)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week)	Somapacitan (0.24 mg/kg/week)
Mean (SD)						
HV (cm/year)	Week 0 (baseline)	4.9 (1.6) (n=12/0)	4.4 (1.3) (n=13/0)	5.6 (1.5) (n=12/0)	5.3 (1.4) (n=13/0)	4.7 (2.0) (n=12)
	52	9.4 (1.7) (n=11/0)	11.2 (1.6) (n=13/0)	8.5 (1.5) (n=12/0)	10.3 (1.9) (n=13/0)	10.6 (2.5) (n=12)
	104	7.9 (1.2) (n=10/1)	8.1 (1.7) (n=12/1)	7.1 (1.2) (n=11/1)	7.8 (1.6) (n=11/1)	8.7 (1.3) (n=12)
	156	8.1 (2.0) (n=2/9)	7.0 (1.5) (n=2/11)	6.6 (1.4) (n=5/7)	7.1 (1.4) (n=5/7)	6.7 (1.6) (n=12)
	208	7.7 (1.5) (n=0/8)	7.4 (1.2) (n=0/11)	7.6 (1.5) (n=0/12)	7.6 (1.2) (n=0/11)	6.6 (1.1) (n=12)
HSDS	0	-3.15 (0.61) (n=12/0)	-3.03 (0.61) (n=13/0)	-2.92 (0.48) (n=12/0)	-3.01 (0.48) (n=13/0)	-3.07 (0.84) (n=12)
	208	-1.33 (0.93) (n=0/8)	-0.82 (1.06) (n=0/11)	-1.34 (0.70) (n=0/12)	-0.83 (0.77) (n=0/11)	-1.07 (1.42) (n=12)
Change from baseline in HSDS	52	0.94 (0.29) (n=11/0)	1.26 (0.37) (n=13/0)	0.71 (0.26) (n=12/0)	1.07 (0.38) (n=13/0)	1.17 (0.47) (n=12)
	104	1.42 (0.46) (n=10/1)	1.71 (0.49) (n=12/1)	1.06 (0.37) (n=11/1)	1.47 (0.57) (n=11/1)	1.76 (0.55) (n=12)
	156	1.74 (0.62) (n=2/9)	1.90 (0.64) (n=2/11)	1.28 (0.42) (n=5/7)	1.75 (0.73) (n=5/7)	1.90 (0.63) (n=12)
	208	1.87 (0.48) (n=0/8)	2.20 (0.68) (n=0/11)	1.57 (0.40) (n=0/12)	2.13 (0.61) (n=0/11)	2.00 (0.63) (n=12)

Notes: The number ("n=x/y") indicates the number of participants on their original treatment (Norditropin® 0.035/0.067 mg/kg/day or somapacitan 0.16/0.20 mg/kg/week) and those who switched to somapacitan 0.24 mg/kg/week.

For HV at week 104, the derivation formula is: (height at 104 weeks visit-height at 52 weeks visit) / (time from 52 weeks visit to 104 weeks visit in years). Likewise, for HV calculations at week 156, "baseline" HV is week 104 and for HV calculations at week 208, "baseline" HV is week 156.

Abbreviations: HV: height Velocity, HSDS: height standard deviations score, n: number of subjects before switch/ after switch, SD: standard deviation

2.5.4.4.2　成長に対する長期的なベネフィットへの短期データの外挿

第 3 相試験である 4467 試験のプライマリーエンドポイントは、52 週の年間成長速度であった。小児 GHD 患者では、1 日 1 回投与の GH 治療において、治療開始後 1 年間の成長速度の改善は、身長 SD スコアと同様に成長に対する長期的なベネフィットと関連していることが示されている [52, 53]。

4467 試験の SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児で得られたデータをさらに評価するため、有効性の結果について、1 日 1 回投与の GH 製剤を用いて実施された臨床試験及び観察研究で得られたデータと比較した。

2.5.4.4.2.1　SGA 性低身長症

4467 試験（第 3 相試験）では、52 週の成長速度がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与によって 11.0 cm/年（平均の観測値及び推定値）にまで改善され、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証された。さらに、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与に対する優越性が示された（2.5.4.3.1.1 項）。これらの結果は、ソマプシタンを投与した SGA 性低身長症小児での成長に対するベネフィットを支持するものである。

4467 試験の SGA 性低身長症小児での 104 週までの有効性の結果から、ソマプシタンの長期的な投与における効果の持続が裏付けられた。予測されたとおり、3 つの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）のいずれにおいても、成長速度及び成長速度 SD スコアは 52 週から 104 週にかけて減少したが、ベースライン（0 週）を上回る値であった。身長 SD スコアはベースラインから継続して増加しており、GH 製剤による治療を受けた小児にみられる既知の長軸成長の傾向と同様であった。

104 週の IGF-I SD スコアの平均（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 3.04（1.56）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.84（1.56）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.84（1.75）であり、投与群間で同様であった。同様の結果が IGFBP-3 SD スコアでもみられた（Module 2.7.3.5.1.1.2）。

4467 試験の SGA 性低身長症小児における 104 週までのソマプシタンの有効性プロファイルは、日本人集団と全集団で同様であった。

SGA 性低身長症小児を対象に、4467 試験で得られたデータと 1 日 1 回投与の GH 製剤を用いて実施された臨床試験及び観察研究で得られたデータとの比較を表 2.5.4-8 に示す。試験間でのデータの比較は、慎重に評価する必要がある。それを考慮しても、これらのデータにより、SGA 性低身長症小児におけるソマプシタン投与によって、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤と同程度の成長に対する短期的及び長期的なベネフィットを期待できることが裏付けられた。4467 試験の 1 年間及び 2 年間のデータは、ノルディトロピンの米国の添付文書に記載されている成人身長の長期的な改善との相関を示す試験データと同様であった。さらに、NordiNet 観察研究（ノルディトロピンの欧州での使用データ）及び ANSWER 観察研究（ノルディトロピンの米国での使用データ）と比較すると、4467 試験の 1 年間及び 2 年間のデータにおいて大幅な改善がみられている。NordiNet 観察研究及び ANSWER 観察研究では、ほぼ成人身長（NAH）の長期的な改善が認められたことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に

よって実臨床においても成長に対する長期的なベネフィットを期待できることが支持される。また、日本人 SGA 性低身長症小児を対象に行われた GHLiquid-1516 試験と比較すると、4467 試験の 1 年間及び 2 年間のデータでより大きな成長の改善が認められた（表 2.5.4-8）。

補足的なエビデンスとして、4245 試験（第 2 相試験）の 208 週の身長 SD スコアの改善について、NordiNet 観察研究及び ANSWER 観察研究において NAH に到達した患者のデータと比較した（表 2.5.4-9）。4245 試験では、208 週までに NAH に達した被験者はおらず、0 週から 208 週まで継続してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けた被験者（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の被験者）は限られるものの、この比較によりソマプシタンによって成長に対する長期的なベネフィットを期待できることが支持される。

表 2.5.4-8　4467 試験（第 3 相試験）のデータと過去の臨床試験及び観察研究のデータとの比較（SGA 性低身長症）

Study Observed data	Baseline age (years)	GH treatment	Average treatment duration in study (mean)	Baseline HSDS	1-year HV (cm/year)	1-year change from baseline in HSDS	2-year change from baseline in HSDS	Change from baseline in HSDS at final height /NAH
Clinical studies								
Norditropin® US PI (Study 1, n=53)	Study 1: range: 3-11 (n=53)	Somatropin 0.033 mg/kg/day	Male: 9.5 years Female: 7.9 years	Mean: -3.2 (n=26)	Mean: 9.7 (n=10)	-	Mean: 1.4 (n=26)	Mean: 1.4 (n=19)
(Study 2, n=84)		Somatropin 0.067 mg/kg/day		Mean: -3.2 (n=27)	Mean: 11.1 (n=19)	-	Mean: 1.8 (n=26)	Mean: 1.8 (n=19)
	Study 2: range: 3-8 (n=84[a])	Somatropin 0.033 mg/kg/day		Mean: -3.0 (n=35)	-	Mean: 0.6 (n=33)	Mean: 0.8 (n=33)	
		Somatropin 0.067 mg/kg/day		Mean: -2.9 (n=34)	-	Mean: 0.9 (n=34)	Mean: 1.4 (n=32)	
Study 4467, somapacitan (n=70)	Mean: 5.55 (n=70)	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	~2 years	Mean: -3.03 (n=70)	Mean: 11.0 (n=70)	Mean: 1.17 (n=70)	Mean: 1.73 (n=69)	-
Study ID: GHLiquid-1516	Mean: 5.23 (n=82)	Somatropin 0.033 mg/kg/day or Somatropin 0.067 mg/kg/day	Somatropin 0.033 mg/kg/day: 99.2 weeks Somatropin 0.067 mg/kg/day: 102.2 weeks	Mean: -2.95 (n=33) Mean: -2.90 (n=34)	-	Mean: 0.55 (n=33) Mean: 0.89 (n=34)	Mean: 0.79 (n=33) Mean: 1.39 (n=34)	-
Observational studies								
NordiNet IOS (Study ID: GHLiquid-3676), n=3200	Mean: 7.92 (n=3200)	Somatropin 0.037 mg/kg/day	3.64 years	Mean: -2.97 (n=3200)	-	Mean: 0.65 (n=2231)	Mean: 1.01 (n=1882)	Mean: 1.11 (n=190)

Study Observed data	Baseline age (years)	GH treatment	Average treatment duration in study (mean)	Baseline HSDS	1-year HV (cm/year)	1-year change from baseline in HSDS	2-year change from baseline in HSDS	Change from baseline in HSDS at final height /NAH
ANSWER Program (Study ID: HGH-2149), n=898	Mean: 9.00 (n=898)	Somatropin, mean: 0.054 mg/kg/day	2.24 years	Mean: -2.41 (n=898)	Mean: Female: 8.03 (n=114) Male: 8.12 (n=195)	Mean: 0.59 (n=591)	Mean: 0.98 (n=380)	Mean: 0.99 (n=44)

[a]15 subjects received no treatment;

Notes: "-" denotes data not available;

Abbreviations: GH: growth hormone, HSDS: height standard deviation score; HV: height velocity; NAH: near adult height

表 2.5.4-9　　4245 試験（第 2 相試験）のデータと過去の臨床試験及び観察研究のデータとの比較

Study Observed data	Baseline age (years)	GH treatment	Average treatment in study (mean)	Baseline HSDS	HSDS change from baseline to NAH (observational studies) / year 4 (study 4245)
NordiNet IOS (Study ID: GHLiquid-3676) n=3200	Mean: 7.92 (n=3200)	Somatropin 0.037 mg/kg/day	3.64 years	Mean: -2.97 (n=3200)	Mean: 1.11 (n= 190)
ANSWER Program (Study ID: HGH-2149), n=898	Mean: 9.00 (n=898)	Somatropin, mean: 0.054 mg/kg/day	2.24 years	Mean: -2.41 (n=898)	Mean: 0.99 (n=44)
Study 4245, n=12	Mean: 6.0 (n=12)[a]	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	~4 years	Mean: -3.07 (n=12)	Mean: 2.0 (n=12)

[a]participants randomised to somapacitan 0.24 mg/kg/week from week 0 to week 208
Abbreviations: GH: growth hormone, HSDS: height standard deviation score; NAH: near adult height

2.5.4.4.2.2　NS における低身長

4467 試験（第 3 相試験）では、52 週の成長速度がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与によって 10.4 cm/年（平均の観測値及び推定値）にまで改善され、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検証された。95%信頼区間の下限が 0 cm/年を上回っていたことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与に対する優越性も示された（2.5.4.3.1.2 項）。これらの結果は、ソマプシタンを投与した NS における低身長小児での成長に対するベネフィットを支持するものである。

4467 試験の NS における低身長小児での 104 週までの有効性の結果から、ソマプシタンの長期的な投与における効果の持続が裏付けられた。予測されたとおり、2 つの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）のいずれにおいても、成長速度及び成長速度 SD スコアは 52 週から 104 週にかけて減少したが、ベースライン（0 週）を上回る値であった。身長 SD スコアはベースラインから継続して増加しており、GH 製剤による治療を受けた小児にみられる既知の長軸成長の傾向と同様であった。

104 週の IGF-I SD スコアの平均（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 1.67（1.42）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1.05（1.55）であった。104 週の IGFBP-3 SD スコアの平均（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で-0.06（0.86）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-0.27（0.96）であった（Module 2.7.3.5.2.1）。

IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）から 104 週までの変化量の平均（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 2.91（1.25）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.63（1.47）であり、投与群間で同様であった。また、IGFBP-3 SD スコアのベースライン（0 週）から 104 週までの変化量の平均（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 1.26（0.98）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1.14（0.88）であり、投与群間で同様であった（Module 2.7.3.5.2.1）。

4467 試験の NS における低身長小児における 104 週までのソマプシタンの有効性プロファイルは、日本人集団と全集団で同様であった。

NS における低身長小児を対象に、4467 試験で得られたデータと 1 日 1 回投与の GH 製剤を用いて実施された臨床試験及び観察研究で得られたデータとの比較を表 2.5.4-10 に示す。試験間でのデータの比較は、慎重に評価する必要がある。それを考慮しても、これらのデータにより、NS における低身長小児でのソマプシタン投与によって、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤と同程度の成長に対する短期的及び長期的なベネフィットを期待できることが裏付けられた。4467 試験の 1 年間及び 2 年間のデータは、GHLiquid-4020 試験（日本人被験者）、及び成人身長の長期的な改善との相関を示すノルディトロピンの米国の添付文書に記載されている試験データと同様であった。さらに、NordiNet 観察研究（ノルディトロピンの欧州での使用データ）及び ANSWER 観察研究（ノルディトロピンの米国での使用データ）と比較すると、4467 試験の 1 年間及び 2 年間のデータにおいて大幅な改善がみられている。NordiNet 観察研究及び ANSWER 観察研究では、NAH の長期的な改善が認められたことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与によって実臨床においても成長に対する長期的なベネフィットを期待できることが支持される。

4467 試験で対照薬として用いたノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与は、米国の添付文書に記載されているノルディトロピン用量の上限である 0.066 mg/kg 1 日 1 回投与よりも低用量であるため、表 2.5.4-10 に示したデータから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与によって、1 日 1 回投与の GH 製剤の既存承認用量と同程度の成長に対する長期的なベネフィットを期待できることが裏付けられた（2.5.4.5 項）。

NS における低身長と SGA 性低身長症は、GH 療法という点において密接に関連する疾患であると考えることができる。このことから、SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験である 4245 試験で得られた長期データ（表 2.5.4-7）は、NS における低身長小児でのソマプシタン治療による長期的なベネフィットを支持するデータとみなすことができる。

表 2.5.4-10　4467 試験（第 3 相試験）のデータと過去の臨床試験及び観察研究のデータとの比較（NS における低身長）

Study Observed data	Baseline age (years)	GH treatment	Average treatment in study (mean)	Baseline HSDS	1-year HV (cm/year)	1-year change from baseline in HSDS	2-year change from baseline in HSDS	Change from baseline in HSDS at final height /NAH
Clinical studies								
Norditropin® US PI (n=24)	Range: 3-14 (n=24)	Somatropin 0.033 mg/kg/day[a] Somatropin 0.066 mg/kg/day[a]	-	-	Mean: 8.55 (n=24) Mean: 10.1 (n=24)	-	- -	All dose levels combined[a]: 1.5 (n=24)
GHLiquid-4020 (n=51)	Mean: 6.3	Somatropin 0.033 mg/kg/day	4 .29 years (0.033 mg/kg/day group)	Mean: -3.24 (n=25)	Mean: 7.88 (n=25)	Mean: 0.61 (n=25)	Mean: 0.84 (n=25)	-
		Somatropin 0.066 mg/kg/day	4.16 years (0.066 mg/kg/day group)	Mean: -3.25 (n=26)	Mean: 9.90 (n=26)	Mean: 1.00 (n=26)	Mean: 1.47 (n=26)	-
Study 4467, somapacitan (n=49)	Mean: 6.17 (n=49)	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	~2 years	Mean: -2.74 (n=49)	Mean: 10.4 (n=48)	Mean: 1.06 (n=48)	Mean: 1.52 (n=47)	
Observational studies								
NordiNet IOS (Study ID: GHLiquid-3676), n=106	Mean: 8.9 (n=106)	Somatropin 0.037 mg/kg/day	3.40 years	Mean: -2.83 (n=106)	-	Mean: 0.51 (n=70)	Mean: 0.83 (n=56)	Mean: 1.43 (n=14)
ANSWER Program (Study ID: HGH-2149), (n=160)	Mean: 9.61 (n=160)	Somatropin 0.050 mg/kg/day	2.59 years	Mean: -2.54 (n=160)	Mean: Female: 7.15 (n=11) Male: 8.16 (n=38)	Mean: 0.45 (n=107)	Mean: 0.82 (n=73)	Mean: 1.32 (n=10)

[a]Dose after year 2 is not reported

Notes: "-" denotes data not available;

Abbreviations: GH: growth hormone; HSDS: height standard deviation score; HV: height velocity; NAH: near adult height

2.5.4.5 推奨用法・用量

データを総合的に評価した結果、SGA 性低身長症及び NS における低身長に対する治療では、ソマプシタンの推奨用量を 0.24 mg/kg 週 1 回投与とする。GH 製剤による治療歴のない患者ならびに 1 日 1 回投与の GH 製剤及び他の週 1 回投与の GH 製剤によるこれまでの治療から切り替える患者のいずれにおいても、同用量とする。有効性及び安全性には、検討したすべての部分集団で臨床的に意味のある違いが認められなかったため、上述の推奨用量以外に、特定の患者集団に対する推奨用法・用量を設定する必要はないと考えられる。

臨床ガイドラインの推奨用法・用量は、SGA 性低身長症及び NS における低身長の治療において臨床的に意味のある結果を得るために IGF-I SD スコアが+2 を超える程度となる用量が必要となる可能性を反映したものとなっている [11, 47, 48]。ソマプシタンの臨床試験及び 1 日 1 回投与の GH 製剤を用いた観察研究のデータからは、これによって安全性のリスクは生じないことが示唆される（2.5.6.3.1 項）。ただし、保守的な対応として、臨床試験では以下の治験薬の減量基準を適用した。

- IGF-I SD スコアが+3 を超える場合は、次回のソマプシタン投与後に再評価を行う。IGF-I SD スコアが引き続き+3 を超える場合は、0.03 mg/kg/週ずつ減量することが推奨される。患者によっては複数回の減量が必要となる場合もある。
- 治験薬の減量後に十分な成長がみられていない患者では、忍容性に問題がない場合には最高用量である 0.24 mg/kg/週まで徐々に増量してもよい。

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

4467 試験（検証的試験）で適用された投与方法

SGA 性低身長症

4467 試験（検証的試験）におけるソマプシタンの用量は 0.24 mg/kg 週 1 回投与とした。この用量は、検討したすべての用量（0.16、0.20 及び 0.24 mg/kg 週 1 回投与）において用量－反応関係が示され、検討したすべての用量で良好な忍容性が示された 4245 試験（第 2 相試験）の結果（年間成長速度、身長 SD スコアの変化量及び IGF-I 反応等の総合的なデータ、モデリング解析による検討結果を含む）に基づき選択した。

安全性及び有効性のデータを総合的に評価した結果、ソマプシタンの治療効果がノルディトロピンと同様であり、0.24 mg/kg 週 1 回投与までの用量において臨床的に意味のある効果が認められることが裏付けられる（Module 2.7.3.4.2 及び Module 2.7.2.3.2.5）。

NS における低身長

4467 試験（検証的試験）におけるソマプシタンの用量は 0.24 mg/kg 週 1 回投与とした。この用量は、4245 試験（第 2 相試験）の結果に基づき選択した。

実臨床では、SGA 性低身長症及び NS における低身長に対する治療に同様の用量が用いられており [54]、1 日 1 回投与の GH 製剤の推奨用量範囲は両疾患で同様であることから [11, 47, 48]、4467 試験（第 3 相試験）の NS における低身長小児にはソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を用いた。4467 試験で SGA

性低身長症及び NS における低身長を通じて同様の治療効果が得られたことから、GH 非補充療法の対象となる両疾患に同一用量（0.24 mg/kg 週 1 回投与）を用いることが支持された（Module 2.7.3.2.2.3 及び Module 2.7.2.3.1.4）。

4467 試験（検証的試験）の NS における低身長小児を対象としたサブ試験において対照としたノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与は、日本の添付文書に記載されているノルディトロピンの最高用量である 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与よりも低用量であるため、4467 試験の結果を 1 日 1 回投与の GH 製剤（0.066 mg/kg 1 日 1 回投与を含む）を用いた NS における低身長小児を対象とした他の試験のデータと比較した（表 2.5.4-11）。試験間でのデータの比較は慎重に評価する必要があるが、これらのデータにより、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与による成長の改善は、1 日 1 回投与の GH 製剤において現在承認されている用量と同程度であることが裏付けられる。

NS における低身長と SGA 性低身長症は、GH 療法という点において密接に関連する疾患であると考えることができる。このことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証された 4467 試験の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験で得られた結果により、ソマプシタンの治療効果が 1 日 1 回投与の GH 製剤において現在承認されている用量と同程度であることがさらに裏付けられる。

表 2.5.4-11　第 3 相試験（4467 試験）のデータと過去の臨床試験（GH 製剤の 0.066 mg/kg 1 日 1 回投与を含む）との比較（NS における低身長）

Study Observed data	Baseline age (years)	GH treatment	Baseline HSDS	1-year HV (cm/year)	1-year change from baseline in HSDS
Norditropin® US PI (n=24)[a]	Range: 3-14	Somatropin 0.066 mg/kg/day	-	Mean: 10.1	-
GHLiquid-4020 (n=51)[b]	Mean: 6.3 (n=51)[b]	Somatropin 0.066 mg/kg/day	Mean: -3.25 (n=26)	Mean: 9.90 (n=26)	Mean: 1.00 (n=26)
Study 4467, somapacitan (n=49)	Mean: 6.17 (n=49)	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Mean: -2.75	Mean: 10.4 (n=48)	Mean: 1.06 (n=48)

[a]The study included a total of 24 children receiving either somatropin 0.033 or 0.066 mg/kg/day. It is not detailed how many children received either dose

[b]The study included a total of 51 children receiving either somatropin 0.033 or 0.066 mg/kg/day.

Notes: "-" denotes data not available;

Abbreviations: GH: growth hormone; HSDS: height standard deviation score; HV: height velocity

用量－反応

SGA 性低身長症

4245 試験において用量－反応関係を検討し、ソマプシタン曝露量及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量が、ソマプシタン用量依存的に増加することが示された。このことは、検討したすべての用量（0.16、0.20 及び 0.24 mg/kg 週 1 回投与）を通じて用量－反応関係が示された第 3 相試験及び第 2 相試験のデータに基づくモデリング解析によりさらに裏付けられた（2.5.3.2.1 項及び 2.5.3.3.1 項）。

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

と IGF-I 反応との関係がノルディトロピンとソマプシタンとで同様であることが示唆された（Module 2.7.2.3.2.3）。

NS における低身長

NS における低身長小児に対しては 1 用量（0.24 mg/kg 週 1 回投与）のみのソマプシタンを用いたため、用量－反応関係を評価できず、SGA 性低身長症小児から得られたデータを最適な代替データとして使用した。

成長速度（cm/年）の曝露－反応解析により、ソマプシタン曝露量の増加及び IGF-I_{avg} SD スコアのベースラインからの変化量の増加に伴い、反応が増加することが示された。ノルディトロピン 0.050 mg/kg を 1 日 1 回投与した NS における低身長小児で得られたデータから、成長速度と IGF-I 反応との関係がノルディトロピンとソマプシタンとで同様であることが示唆された（Module 2.7.2.3.2.3）。

投与方法

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

ソマプシタンの投与を忘れた場合は、あらかじめ定めた投与日から 3 日以内であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。投与日から 3 日を超えていれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与を再開すること。投与を 2 回以上忘れた場合は、あらかじめ定めた曜日に投与を再開すること。これらの推奨は、薬物動態／薬力学的作用モデリングに基づく（Module 2.7.2.3.6）。

ソマプシタンの投与の柔軟性及び週 1 回投与の定めた曜日の変更を裏付けるために追加で検討した母集団薬物動態／薬力学解析の評価を Module 2.7.2.3.6.1 に示し、1 日 1 回投与の GH 製剤からの切り替えに関する評価を Module 2.7.2.3.6.3 に示す。これらの解析に基づくと、1 日 1 回投与の GH 治療からソマプシタンの週 1 回投与に切り替える患者は、週 1 回投与を行う曜日を選択し、最後の 1 日 1 回投与の GH 製剤による治療を初回のソマプシタン投与前日（又は 8 時間以上前）に行うこととする。週 1 回投与の定めた曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 4 日間（96 時間）以上間隔を空けること。曜日を変更した後は、週 1 回投与を継続すること。あらかじめ定めた投与日に投与できない場合、その 2 日前まで又は 3 日後までに投与することができるが、少なくとも 4 日間（96 時間）の投与間隔を空けること。その後はあらかじめ定めた曜日に週 1 回投与を再開すること。

特別な患者集団における投与

ソマプシタン曝露量及び IGF-I 反応に対する内因性民族的要因の影響の評価（2.5.3.4 項）ならびに検討した部分集団における有効性（2.5.4.3.4 項）及び安全性（2.5.5.2.8 項）の評価に基づくと、いずれの部分集団においても特定の推奨用法・用量を設定する必要はないと考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 ソマプシタンの臨床的安全性評価の概要

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

現時点で得られている SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児に対するソマプシタンの安全性情報は、3 つの臨床試験（第 2 相試験：4245 試験、第 3 相試験：4467 試験及び 4469 試験）から得られたデータに基づいている。各試験のデザイン、対象集団、用法・用量、及び対照薬の概要を表 2.5.1-1 に示す。

検証的な国際共同第 3 相試験である 4467 試験は、安全性評価における主要な試験であり、1 日 1 回投与のノルディトロピンを実対照薬とする完了した主要期間（52 週間）において主要な安全性データが得られている。

この第 3 相試験のデータは、最初の 52 週間に対照としてノルディトロピン群を設定した SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験である 4245 試験（208 週まで完了）、及び追加の年齢層を対象とした第 3 相単群試験である 4469 試験（26 週まで完了）から得られる安全性データにより補足される。

安全性評価は、標準的な安全性パラメータ〔有害事象（重篤な有害事象及び死亡を含む）、臨床検査項目（抗薬物抗体を含む）、IGF-I、バイタルサインならびに心電図〕に基づいて行った。ソマプシタンの臨床経験、ならびに規制当局からの助言及び要求事項に基づき、ソマプシタンの安全性評価を支持するために、特に注目すべき安全性領域を定義した。特に注目すべき安全性領域は、各領域に特有の国際医薬用語集（MedDRA）検索に基づいて評価した。

2.5.5.2 4467 試験、4469 試験及び 4245 試験の完了パートにおける安全性

2.5.5.2.1 曝露状況

2.5.5.2.1.1 SGA 性低身長症

第 3 相試験（4467 試験、52 週間の主要期間）では、SGA 性低身長症小児 69 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を受けた。総曝露期間は、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群（総曝露日数 13655 日、約 37 人・年）及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群（総曝露日数 12885 日、約 35 人・年）と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（総曝露日数 25200 日、約 69 人・年）で約 2 倍長く、割り付け比率が 2：1：1 であったことを反映していた。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例が 52 週間の主要期間に治験薬の投与を中止した（Module 2.7.4.1.3.1.1 及び Module 2.7.4、表 2.7.4.1-2）。

4467 試験では、延長期間 I に移行したすべての SGA 性低身長症小児がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けた（52 週から 104 週まで完了）。

延長期間 I の 52 週から 104 週までの期間において、被験者あたりの曝露期間の平均は 3 つの投与群間で同様であった（Module 2.7.4.1.3.5.1）。

補足的な第 3 相試験（4469 試験）では、SGA 性低身長症小児 12 例（GH 製剤による治療歴のない被験者 4 例、GH 製剤による治療歴のある被験者 8 例）がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を受けた（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-3）。

補足的な第 2 相試験（4245 試験）では、被験者 62 例が最大で 4 年間（208 週間）にわたってソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を受けた。最初の 1 年間は、一部（25 例）の被験者が 4467 試験（検証的な第 3 相試験）での用量（0.24 mg/kg 週 1 回投与）よりも低用量（0.16 及び 0.20 mg/kg 週 1 回投与）のソマプシタンに、25 例の被験者がノルディトロピンに無作為割り付けされた。延長期間 II の様々な時点（主に投与後 91～204 週）で、すべての被験者がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた。4245 試験では、試験デザイン上、時間経過に伴い治療が切り替えられたため、本試験の様々な時点における曝露を要約した。詳細は、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 4.1.1 に示す。

2.5.5.2.1.2　NS における低身長

第 3 相試験（4467 試験、52 週間の主要期間）では、NS における低身長小児 49 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を受けた。総曝露期間は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群（総曝露日数 10191 日、約 28 人・年）と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（総曝露日数 17694 日、約 48 人・年）で約 2 倍長く、割り付け比率が 2：1 であったことを反映していた。いずれの投与群においても、被験者あたりの曝露期間の平均は約 1 年であった（Module 2.7.4.1.3.2.1 及び 表 2.7.4.1-5）。

4467 試験では、延長期間 I に移行したすべての NS における低身長小児（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 48 例、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 27 例）がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けた（52 週から 104 週まで完了）。

延長期間 I の 52 週から 104 週までの期間において、被験者あたりの曝露期間の平均は 2 つの投与群間で同様であった（Module 2.7.4.1.3.5.2）。

補足的な第 3 相試験（4469 試験）では、NS における低身長小児 13 例（GH 製剤による治療歴のない被験者 6 例、GH 製剤による治療歴のある被験者 7 例）がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を受けた（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-6）。

2.5.5.2.2　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.2.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

4467 試験において、SGA 性低身長症小児に対する 52 週までのソマプシタン週 1 回皮下投与の安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）の安全性プロファイルと同様であった（表 2.5.5-1）。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。

3 つの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群）における投与期間は 52 週間であったため、4467 試験における安全性評価は、有害事象を発現した被験者の割合（特定の有害事象を発現した被験者数／すべての被験者数）に焦点を置いて行った。必要に応じて有害事象の単位時間あたりの発現件数を提示した。

4467 試験の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験の有害事象の要約を以下に示し、さらなる詳細は Module 2.7.4.2.1.1.1 に示す。

当該試験におけるソマプシタンの全体的な安全性プロファイルの特徴を以下に示す。

- 大部分の有害事象は、軽度又は中等度に分類された。
- 重篤な有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例 2 件認められた。転帰はいずれも「回復」であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

有害事象を発現した被験者の割合は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 85.5%、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 86.5%、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 80.0%であった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群（420.0 件/100 人・年）及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群（362.4 件/100 人・年）と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（321.8 件/100 人・年）で少なかった（表 2.5.5-1）。

特に注目すべき安全性領域における有害事象の要約を Module 2.7.4.2.5 に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域における有害事象の発現件数は、概して少なかった。全体として、特に注目すべき安全性領域において報告された有害事象の結果から、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与の安全性プロファイルは同様であることが支持された。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群において高頻度（5%以上）に報告された有害事象は、「上気道感染」（20.3%）、「発熱」（17.4%）、「咳嗽」（15.9%）、「上咽頭炎」（13.0%）、「インフルエンザ」（10.1%）、「嘔吐」（10.1%）等であり、小児でよくみられる事象であった（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-1）。

高頻度（2%以上）に報告された有害事象を、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.3.1.7～Figure 8.3.1.11（5 つの図にデータを分割して提示）及び Table 8.3.1.4 に示す。

重度の有害事象は、3 つの投与群で計 6 件報告された（表 2.5.5-1）。6 件の重度の有害事象はいずれも重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。重度の有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の「マイコプラズマ性肺炎」及び「息詰まり」、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の「扁桃肥大」及び「インフルエンザ」、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の「メタニューモウイルス感染」及び「扁桃肥大」であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.15 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。治験薬の投与中断に至った重度の重篤な有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件（「マイコプラズマ性肺炎」）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 件（「インフルエンザ」）認められた。重度の有害事象の転帰はいずれも「回復」であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.2.2.3〕。

4467 試験における日本人集団と全集団との一貫性の評価

4467 試験では、ソマプシタンを投与した SGA 性低身長症小児における有害事象のプロファイルは、日本人集団と全集団とで同様であった。

表 2.5.5-1　有害事象の要約－on-treatment 観察期間〔安全性解析対象集団、4467 試験（52 週間の主要期間）、SGA 性低身長症〕

	Norditropin 0.035mg/kg/day				Norditropin 0.067mg/kg/day				somapacitan 0.24mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	37				35				69				141			
Total patient years at risk	37.39				35.32				68.99				141.69			
Events	32	(86.5)	157	420.0	28	(80.0)	128	362.4	59	(85.5)	222	321.8	119	(84.4)	507	357.8
Serious																
Yes	3	(8.1)	5	13.4	4	(11.4)	6	17.0	2	(2.9)	2	2.9	9	(6.4)	13	9.2
No	32	(86.5)	152	406.6	27	(77.1)	122	345.5	59	(85.5)	220	318.9	118	(83.7)	494	348.6
Severity																
Severe	2	(5.4)	2	5.3	2	(5.7)	2	5.7	2	(2.9)	2	2.9	6	(4.3)	6	4.2
Moderate	8	(21.6)	40	107.0	7	(20.0)	17	48.1	15	(21.7)	33	47.8	30	(21.3)	90	63.5
Mild	31	(83.8)	115	307.6	27	(77.1)	109	308.6	56	(81.2)	187	271.0	114	(80.9)	411	290.1
Related to trial product																
Probable	2	(5.4)	2	5.3	2	(5.7)	2	5.7	6	(8.7)	7	10.1	10	(7.1)	11	7.8
Possible	1	(2.7)	4	10.7	4	(11.4)	6	17.0	8	(11.6)	15	21.7	13	(9.2)	25	17.6
Unlikely	32	(86.5)	151	403.9	28	(80.0)	120	339.8	56	(81.2)	200	289.9	116	(82.3)	471	332.4
Missing	0				0				0				0			
Related to technical complaint																
Yes	2	(5.4)	2	5.3	2	(5.7)	2	5.7	0				4	(2.8)	4	2.8
No	32	(86.5)	155	414.6	28	(80.0)	126	356.8	59	(85.5)	222	321.8	119	(84.4)	503	355.0
Missing	0				0				0				0			
Action taken to trial product																
Drug interrupted	2	(5.4)	9	24.1	2	(5.7)	3	8.5	1	(1.4)	2	2.9	5	(3.5)	14	9.9
Drug withdrawn	0				0				0				0			
Dose reduced	2	(5.4)	3	8.0	0				0				2	(1.4)	3	2.1
Dose increased	0				0				1	(1.4)	1	1.4	1	(0.7)	1	0.7

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

	Norditropin 0.035mg/kg/day			Norditropin 0.067mg/kg/day			somapacitan 0.24mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Dose not changed	32	(86.5)	145 387.9	28	(80.0)	123 348.3	59	(85.5)	219 317.4	119	(84.4)	487 343.7
Unknown	0			0			0			0		
Not applicable	0			2	(5.7)	2 5.7	0			2	(1.4)	2 1.4
Missing	0			0			0			0		
Outcome												
Fatal	0			0			0			0		
Not recovered/not resolved	7	(18.9)	8 21.4	7	(20.0)	11 31.1	16	(23.2)	21 30.4	30	(21.3)	40 28.2
Recovered/resolved with sequelae	0			0			0			0		
Recovering/resolving	3	(8.1)	5 13.4	2	(5.7)	2 5.7	4	(5.8)	4 5.8	9	(6.4)	11 7.8
Recovered/resolved	32	(86.5)	144 385.2	26	(74.3)	115 325.6	55	(79.7)	197 285.5	113	(80.1)	456 321.8
Unknown	0			0			0			0		
*Injection site reaction												
Yes	1	(2.7)	2 5.3	2	(5.7)	2 5.7	5	(7.2)	8 11.6	8	(5.7)	12 8.5
No	31	(83.8)	155 414.6	28	(80.0)	126 356.8	59	(85.5)	214 310.2	118	(83.7)	495 349.3
AEs leading to discontinuation	1	(2.7)	1 2.7	0			0			1	(0.7)	1 0.7

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
Only measurements from the first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間＋進行中の延長期間）

SGA 性低身長症小児に対するソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回皮下投与は、良好な忍容性を示し、臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の問題は認められなかった。

GH 製剤による治療歴のない被験者では、75.0%に有害事象が認められ、単位時間あたりの発現件数は 97.8 件/100 人・年であった。GH 製剤による治療歴のある被験者では、75.0%に有害事象が認められ、単位時間あたりの発現件数は 195.9 件/100 人・年であった。

GH 製剤による治療歴のない被験者及び治療歴のある被験者全体で、重篤な有害事象が 1 例 3 件（「便秘」、「消化管内微生物過剰増殖」及び「胃食道逆流性疾患」）報告され、重度の有害事象の報告はなかった。治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象は 2 例 2 件（「腹痛」及び「嗜眠」）報告された。治験薬の減量に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.1.3、Table 8.3.1.27 及び Table 8.3.1.43〕。

特に注目すべき安全性領域における有害事象を Module 2.7.4.2.5 に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域における有害事象の発現件数は、概して少なかった。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

4245 試験において、SGA 性低身長症小児に対する 208 週までのソマプシタン週 1 回皮下投与の安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。

4245 試験における主な安全性評価には、0～208 週間のデータを用いた。すべての投与群について、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の投与開始から 208 週までに得られたすべての有害事象データを併合したソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群についても解析した（Module 2.7.4.1.2.3.1）。

0～208 週の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 154.3 件/100 人・年、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群で 177.4 件/100 人・年であった。

切り替え前では、すべての投与群における有害事象の単位時間あたりの発現件数は 123.0～282.1 件/100 人・年であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-2）。

切り替え後では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は 130.5～277.3 件/100 人・年であった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-3）。

有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であった。

切り替え前の期間において高頻度（10%以上）に報告された有害事象は、「上咽頭炎」、「発熱」、「頭痛」及び「耳感染」等であり、小児でよくみられる事象であった。

切り替え後の期間において高頻度（10%以上）に報告された有害事象は、「上咽頭炎」、「インフルエンザ」、「鼻炎」等であり、小児でよくみられる事象であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.1〕

本試験の主要期間及び延長期間（26 週、52 週及び 208 週まで）の詳細は治験総括報告書に示す〔4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）Section 12、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2〕。有害事象の概要は、Module 2.7.4、表 2.7.4.2-2（切り替え前）、Module 2.7.4、表 2.7.4.2-3（切り替え後）及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.3（切り替え前後含むソマプシタン併合）に示す。

特に注目すべき安全性領域の有害事象を Module 2.7.4.2.5 に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域における有害事象の発現件数は、概して少なかった。全体として、特に注目すべき安全性領域に

おいて報告された有害事象の結果から、ソマプシタンとノルディトロピンの安全性プロファイルは同様であることが支持された。

2.5.5.2.2.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

4467 試験において、NS における低身長小児に対する 52 週までのソマプシタン週 1 回皮下投与の安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）の安全性プロファイルと同様であった（表 2.5.5-2）。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。

4467 試験の NS における低身長小児を対象としたサブ試験の有害事象の要約を以下に示し、さらなる詳細は Module 2.7.4.2.1.2.1 に示す。

当該試験におけるソマプシタンの全体的な安全性プロファイルの特徴を以下に示す。

- 大部分の有害事象は、軽度又は中等度に分類された。
- 重篤な有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例 5 件認められた。転帰はいずれも「回復」であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で同時に報告された重篤な有害事象 2 件（「肺炎」及び「喘息」）により、治験薬の投与中断に至った。
- ソマプシタン群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

有害事象を発現した被験者の割合は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 89.8%、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 82.1%であった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（517.7 件/100 人・年）とノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群（494.6 件/100 人・年）とで概ね同様であった（表 2.5.5-2）。

特に注目すべき安全性領域における有害事象の要約を Module 2.7.4.2.5 に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域における有害事象の発現件数は、概して少なかった。全体として、特に注目すべき安全性領域において報告された有害事象の結果から、ソマプシタンとノルディトロピンの安全性プロファイルが同様であることが支持された。

ソマプシタン群において高頻度（5%以上）に報告された有害事象は、「上咽頭炎」（24.5%）、「上気道感染」（20.4%）、「胃腸炎」（14.3%）等であり、小児でよくみられる事象であった（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-2）。

高頻度（2%以上）に報告された有害事象を、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.3.1.7～Figure 8.3.1.9（3 つの図にデータを分割して提示）及び Table 8.3.1.4 に示す。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、2 例 6 件の有害事象が重度に分類された。1 例で報告された重度の有害事象は、「熱性痙攣」（重篤、治験薬との因果関係「なし」）であった。残る 1 例で報告された重度の有害事象は、「関節痛」（3 件）、「頚部痛」及び「四肢痛」であり、いずれも非重篤で、治験薬との因果関係は「あり」と判定された。3 件の「関節痛」及び 1 件の「頚部痛」は同時に報告された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された重度の有害事象は、「アデノイド肥大」及び「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」であった。いずれも重篤な有害事象であり、治験責任医師により

治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4467 試験における日本人集団と全集団との一貫性の評価

4467 試験では、ソマプシタンを投与した NS における低身長小児での有害事象のプロファイルは、日本人集団と全集団とで同様であった。

表 2.5.5-2　有害事象の要約－on-treatment 観察期間〔安全性解析対象集団、4467 試験（52 週間の主要期間）、NS における低身長〕

	Norditropin 0.050mg/kg/day				somapacitan 0.24mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	28				49				77			
Total patient years at risk	27.90				48.48				76.38			
Events	23	(82.1)	138	494.6	44	(89.8)	251	517.7	67	(87.0)	389	509.3
Serious												
Yes	3	(10.7)	3	10.8	4	(8.2)	5	10.3	7	(9.1)	8	10.5
No	23	(82.1)	135	483.8	44	(89.8)	246	507.4	67	(87.0)	381	498.8
Severity												
Severe	2	(7.1)	2	7.2	2	(4.1)	6	12.4	4	(5.2)	8	10.5
Moderate	8	(28.6)	17	60.9	13	(26.5)	21	43.3	21	(27.3)	38	49.7
Mild	22	(78.6)	119	426.5	42	(85.7)	224	462.0	64	(83.1)	343	449.1
Related to trial product												
Probable	5	(17.9)	9	32.3	5	(10.2)	13	26.8	10	(13.0)	22	28.8
Possible	5	(17.9)	10	35.8	11	(22.4)	29	59.8	16	(20.8)	39	51.1
Unlikely	22	(78.6)	119	426.5	44	(89.8)	209	431.1	66	(85.7)	328	429.4
Missing	0				0				0			
Related to technical complaint												
Yes	0				2	(4.1)	3	6.2	2	(2.6)	3	3.9
No	23	(82.1)	138	494.6	44	(89.8)	248	511.5	67	(87.0)	386	505.3
Missing	0				0				0			
Action taken to trial product												
Drug interrupted	4	(14.3)	9	32.3	2	(4.1)	3	6.2	6	(7.8)	12	15.7
Drug withdrawn	0				0				0			
Dose reduced	0				1	(2.0)	5	10.3	1	(1.3)	5	6.5
Dose increased	0				0				0			
Dose not changed	23	(82.1)	128	458.8	44	(89.8)	243	501.2	67	(87.0)	371	485.7
Unknown	0				0				0			
Not applicable	1	(3.6)	1	3.6	0				1	(1.3)	1	1.3
Missing	0				0				0			

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

	Norditropin 0.050mg/kg/day			somapacitan 0.24mg/kg/week			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Outcome									
Fatal	0			0			0		
Not recovered/not resolved	6 (21.4)	11	39.4	15 (30.6)	18	37.1	21 (27.3)	29	38.0
Recovered/resolved with sequelae	1 (3.6)	1	3.6	0			1 (1.3)	1	1.3
Recovering/resolving	1 (3.6)	1	3.6	2 (4.1)	2	4.1	3 (3.9)	3	3.9
Recovered/resolved	22 (78.6)	125	448.0	44 (89.8)	231	476.5	66 (85.7)	356	466.1
Unknown	0			0			0		
*Injection site reaction									
Yes	5 (17.9)	8	28.7	4 (8.2)	23	47.4	9 (11.7)	31	40.6
No	22 (78.6)	130	465.9	44 (89.8)	228	470.3	66 (85.7)	358	468.7
AEs leading to discontinuation	0			0			0		

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
Only measurements from the first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間＋進行中の延長期間）

NS における低身長小児に対するソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回皮下投与は、良好な忍容性を示し、臨床的に問題となる安全性又は局所忍容性の問題は認められなかった。

GH 製剤による治療歴のない被験者では 66.7%に有害事象が認められ、単位時間あたりの発現件数は 391.1 件/100 人・年であった。GH 製剤による治療歴のある被験者では 85.7%に有害事象が認められ、単位時間あたりの発現件数は 233.4 件/100 人・年であった。

GH 製剤による治療歴のない被験者及び治療歴のある被験者全体で、重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告はなかった。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は 5 例 8 件〔「挫傷」（2 件）、「てんかん」、「頭痛」、「大動脈弁閉鎖不全症」、「注射部位内出血」、「血中甲状腺刺激ホルモン増加」及び「後天性リポジストロフィー」〕報告された。治験薬の減量に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.1.2 及び Table 8.3.1.42、Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.18 及び Listing 9.2.7.26〕。

特に注目すべき安全性領域における有害事象を Module 2.7.4.2.5 に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域における有害事象の発現件数は、概して少なかった。

2.5.5.2.3　死亡

SGA 性低身長症小児又は NS における低身長小児を対象としたソマプシタンの臨床試験において、死亡の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.3.1）Listing 8.3.2.1、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.3.1）Listing 8.3.2.1、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Listing 8.3.2.2 及び Listing 8.3.2.3、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Listing 8.3.2.1〕。

2.5.5.2.4　その他の重篤な有害事象

2.5.5.2.4.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

重篤な有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（2.9%）2 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例（8.1%）5 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 4 例（11.4%）6 件報告された（表 2.5.5-3）。いずれも転帰は「回復」で、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例に認められた 2 件の重篤な有害事象（「扁桃肥大」及び「アデノイド肥大」）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で報告された 1 件の重篤な有害事象（「マイコプラズマ性肺炎」）、及びノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された 4 件の重篤な有害事象（「上気道感染」、「インフルエンザ」、「レンサ球菌性肺炎」及び「ヘモフィルス性肺炎」）により、治験薬の投与が中断された。詳細は Module 2.7.4.2.3.1.1 に示す。

表 2.5.5-3　　重篤な有害事象－被験者別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

Treatment group Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	PT	Onset date/ Outcome	Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality	Action taken to trial product	Case number
Somapacitan 0.24 mg/kg/week ■■■101	F/■.5/12.7	息詰まり	03AUG2023 Recovered	1/2	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1100304
Somapacitan 0.24 mg/kg/week ■■■101	M/■.1/14.9	マイコプラズマ性肺炎	13NOV2023 Recovered	158/24	Severe/ Unlikely	Drug interrupted	1143899
Norditropin® 0.035 mg/kg/day ■■■103	M/■.4/13.1	上気道感染	20OCT2023 Recovered	88/12	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted	1133992
Norditropin® 0.035 mg/kg/day ■■■101[#]	F/■.3/13.4	扁桃肥大	08MAY2024 Recovered	316/17	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1225069
Norditropin® 0.035 mg/kg/day ■■■102	F/■.1/14.0	インフルエンザ	13DEC2023 Recovered	171/8	Severe/ Unlikely	Drug interrupted	1153390
		レンサ球菌性肺炎	17JUN2024 Recovered	358/15	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted	1243604
		ヘモフィルス性肺炎	17JUN2024 Recovered	358/15	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted	
Norditropin® 0.067 mg/kg/day ■■■101	M/■.2/14.4	ウイルス感染	15OCT2023 Recovered	182/1	Mild/ Unlikely	Dose not changed	1134689
Norditropin® 0.067 mg/kg/day ■■■101	M/■/14.9	細気管支炎	13AUG2023 Recovered	221/9	Mild/ Unlikely	Dose not changed	1127179
Norditropin® 0.067 mg/kg/day ■■■103[#]	M/■.9/14.2	メタニューモウイルス感染	28JUL2023 Recovered	185/12	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1098619
		扁桃肥大	31AUG2023 Recovered	219/205	Moderate/ Possible	Dose not changed	1186808
		アデノイド肥大	31AUG2023 Recovered	219/205	Moderate/ Possible	Dose not changed	
Norditropin® 0.067 mg/kg/day ■■■101[#]	M/■.2/15.9	扁桃肥大	21DEC2022 Recovered	92/183	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1076359

[#]Japanese subjects〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.4, Listing 9.2.4.2〕

Abbreviations: BMI = body mass index (kg/m^2) at baseline; F = female; M = male; PT = preferred term; yrs = years.

重篤な有害事象に関して 52 週間の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後に報告された更新情報

52 週間の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後に、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で新たに 2 件の重篤な有害事象（「扁桃肥大」及び「アデノイド肥大」）が 52 週間の主要期間において発現した事象として追加された（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、Listing 10）。いずれの重

篤な有害事象も重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。

さらに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、1 例で同時に報告された同一の「メラノサイト性母斑」に関連する 2 件の有害事象が、4467 試験の 52 週間の主要期間の後に重篤な有害事象に変更され、転帰は「回復」となった。「メラノサイト性母斑」は外科的に切除され、病理検査により組織に表皮基底層のメラノーシス及び母斑細胞過形成が認められた。辺縁部に母斑細胞は認められず、底部（左足底）に境界母斑は認められなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1） Section 5.2.4.5.10〕。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間＋進行中の延長期間）

GH 製剤による治療歴のある被験者 1 例で 3 件の重篤な有害事象が報告された（「便秘」、「消化管内微生物過剰増殖」及び「胃食道逆流性疾患」）。3 件の重篤な有害事象は、いずれも重症度は軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Listing 8.3.2.7〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

SGA 性低身長症小児を対象とした本第 2 相試験では、4467 試験（第 3 相試験）と同様に、重篤な有害事象の発現件数は少なかった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-6）。

延長期間 II において、1 件の重篤な有害事象「発育性股関節形成不全」について治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）。当該事象は治験薬の投与変更に至るものではなかった。

切り替え前では、3 例 3 件の重篤な有害事象が報告された。このうち 2 例 2 件の重篤な有害事象（「喘息」及び「鼠径ヘルニア」）はノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された。1 例 1 件の重篤な有害事象「1 型糖尿病」はソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で報告され、治験薬との因果関係は「なし」と判定されたが、治験薬の投与中止に至った（Module 2.7.4.2.3.1.3）。

切り替え後では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で、1 例 1 件の重篤な有害事象（「扁桃肥大」）が報告された。

2.5.5.2.4.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

重篤な有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例（8.2%）5 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例（10.7%）3 件報告された（表 2.5.5-4）。ソマプシタン群の重篤な有害事象はいずれも回復した。治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象はなかった。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で報告された 2 件の重篤な有害事象（「肺炎」及び「喘息」）、及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された 1 件の重篤な有害事象（「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」）により、治験薬の投与が中断された。詳細は Module 2.7.4.2.3.2.1 に示す。

表 2.5.5-4　　重篤な有害事象－被験者別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

Treatment group Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m²)	PT	Onset date/ Outcome	Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality	Action taken to trial product	Case number
Somapacitan 0.24 mg/kg/week [redacted]301	F/[redacted].8/14.0	喘息	23MAR2023/ Recovered	4/11	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted	1044515
		臍径ヘルニア	23MAR2023/ Recovered	4/11	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted	1044519
Somapacitan 0.24 mg/kg/week [redacted]303	F/[redacted].2/16.6	扁桃肥大	03OCT2024/ Recovered	352/3	Mild/ Unlikely	Dose not changed	1319019
Somapacitan 0.24 mg/kg/week [redacted]301[#]	M/[redacted].3/13.4	1 型糖尿病	09DEC2023/ Recovered	265/5	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1151326
Somapacitan 0.24 mg/kg/week [redacted]301	F/[redacted].4/13.8	発育性股関節形成不全	01APR2023/ Recovered	3/46	Moderate/ Unlikely	Dose not changed	1073593
Norditropin® 0.050 mg/kg/day [redacted]301	M/[redacted].4/14.0	喘息	04JUN2023/ Recovered	60/3	Moderate/ Unlikely	Dose not changed	1088472
Norditropin® 0.050 mg/kg/day [redacted]301	M/[redacted]/15.7	臍径ヘルニア	09AUG2023/ Not recovered	210/-	Severe/ Unlikely	Drug interrupted	1113622
Norditropin® 0.050 mg/kg/day [redacted]302[#]	M/[redacted].4/14.7	扁桃肥大	30JAN2024/ Recovered	350/175	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1249878

[#]Japanese subjects〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.4, Listing 9.2.4.2〕

Abbreviations: BMI = body mass index (kg/m²) at baseline; F = female; M = male; NS = Noonan syndrome; PT = preferred term; yrs = years.

重篤な有害事象に関して 52 週間の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後に報告された更新情報

52 週間の治験総括報告書で報告された重篤な有害事象に関して、NS における低身長小児を対象とした 4467 試験のデータベースロックから本概括評価の cut-off date までに更新された情報はなかった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Listing 9 及び Listing 10）。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間＋進行中の延長期間）

4469 試験において、NS における低身長小児で報告された重篤な有害事象はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.1.10〕。

2.5.5.2.5　治験薬の投与中止、治験薬の投与中断又は治験薬の減量に至った有害事象

2.5.5.2.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児を対象とした 4467 試験（主要な第 3 相試験）では、52 週間の主要期間にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で試験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の SGA 性低身長症小児 1 例が、有害事象「気分変化」により、延長期間（投与後 52 週以降）に治験薬の投与中止に至った（Module 2.7.4.2.4.1.1）。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）では、SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児のいずれにおいても、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）では、208 週までに、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え前に有害事象「1 型糖尿病」により治験薬の投与中止に至った（Module 2.7.4.2.4.1.1）。

2.5.5.2.5.2　治験薬の投与中断に至った有害事象

2.5.5.2.5.2.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

52 週間の主要期間において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の 2 例及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 2 例が、有害事象により治験薬の投与中断に至った。転帰はいずれも「回復」であった〔2.5.5.2.4.1 項、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.7〕。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間＋進行中の延長期間）

4469 試験において、治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった〔Module 2.7.4.2.4.2.1〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

4245 試験では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例が有害事象「眼窩周囲浮腫」（治験薬との因果関係は「可能性あり」）、及びソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 1 例が有害事象「インフルエンザ」（治験薬との因果関係は「なし」）により、治験薬の投与中断に至った。いずれも非重篤であり、完全に回復した〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.6〕。

2.5.5.2.5.2.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 2 例及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群の 4 例が、有害事象により治験薬の投与中断に至った。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」（重度、転帰「未回復」）を除いて、いずれも完全に回復した。治験薬との因果関係は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された「発疹」を除き、いずれも治験責任医師により「なし」と判定され、投与が再開された（Module 2.7.4.2.4.2.2）。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間＋進行中の延長期間）

4469 試験において、治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった（Module 2.7.4.2.4.2.2）。

2.5.5.2.5.3　治験薬の減量に至った有害事象

2.5.5.2.5.3.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

52 週間の主要期間において、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例の被験者が Day 31 に同時に発現した「易刺激性」及び「攻撃性」により、また、別の 1 例の被験者が Day 1 に発現した「製品処方過誤」により、治験薬の減量に至った。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、治験薬の減量に至った被験者はいなかった（Module 2.7.4.2.4.2.1）。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間＋進行中の延長期間）

4469 試験において、治験薬の減量に至った有害事象はなかった（Module 2.7.4.2.4.2.1）。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

4245 試験では 208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群において、以下に示す 2 例 2 件の治験薬の減量に至った有害事象が認められた。

- 「注射部位反応」：1 例 1 件（Day 904）
- 「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」：1 例 1 件（Day 1464）

切り替え前においては、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例の被験者が Day 1 に発現した有害事象「頭痛」により治験薬の減量に至った。

切り替え後においては、ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例の被験者が Day 1375 に発現した有害事象「頭痛」により治験薬の減量に至った（Module 2.7.4.2.4.2.1）。

2.5.5.2.5.3.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

52 週間の主要期間にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例の被験者が、3 件の「関節痛」、1 件の「四肢痛」及び 1 件の「頚部痛」により治験薬の減量に至った。転帰はいずれも「回復」であった（Module 2.7.4.2.4.2.2）。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では、治験薬の減量に至った被験者はいなかった。

4469 試験（補足的な第 3 相試験、26 週間の主要期間＋進行中の延長期間）

4469 試験において、治験薬の減量に至った有害事象はなかった（Module 2.7.4.2.4.2.2）。

2.5.5.2.6　特に注目すべき安全性領域の有害事象

ソマプシタンの臨床経験、ならびに規制当局からの助言及び要求事項に基づき、ソマプシタンの安全性評価を支持するために、特に注目すべき安全性領域を定義した。特に注目すべき安全性領域は、

各領域に特有の MedDRA 検索（狭義）に基づいて評価した。特に注目すべき安全性領域及び MedDRA 検索語の概要は、Module 2.7.4、表 2.7.4.2-10 に示す。

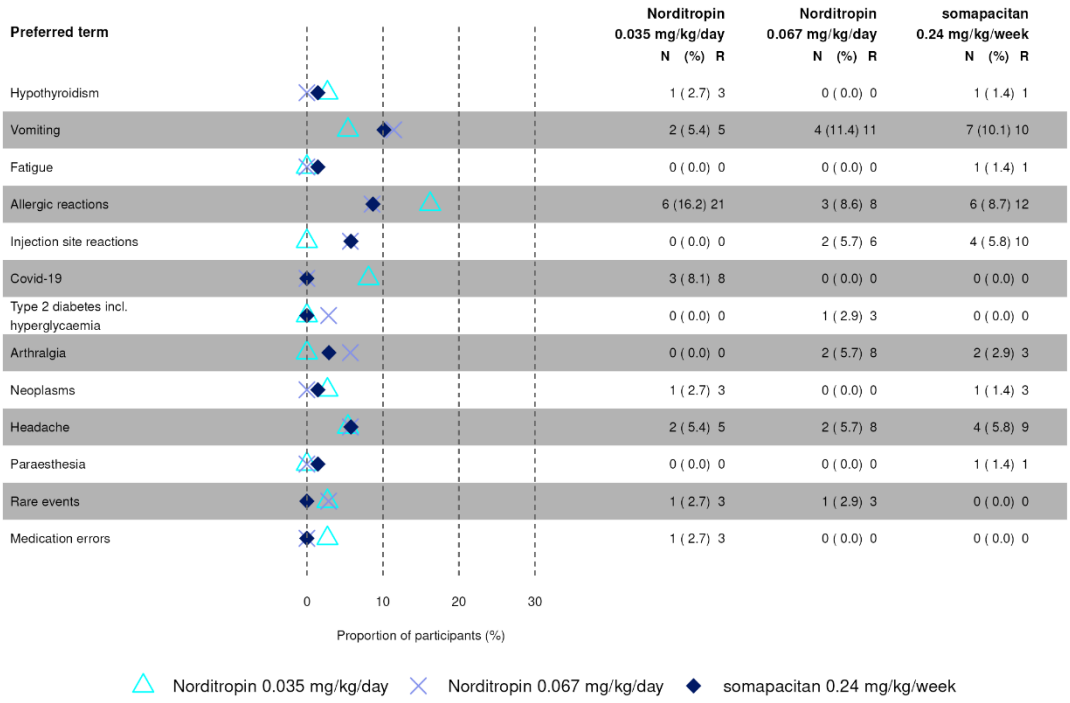
全体として、各投与群における有害事象は予測されるクラスエフェクトと一致していた。

選択した特に注目すべき安全性領域における有害事象の発現件数は、概して少なかった。全体として、報告された特に注目すべき安全性領域における有害事象の評価結果から、ソマプシタンとノルディトロピンの安全性プロファイルが同様であることが支持された。主要な第 3 相試験である 4467 試験（52 週間の主要期間）において、SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児で認められた有害事象について、特に注目すべき安全性領域別にそれぞれ図 2.5.5-1 及び図 2.5.5-2 に示す。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）及び 4469 試験（補足的な第 3 相試験）での特に注目すべき安全性領域における有害事象は、4467 試験と一貫していた。

特に注目すべき安全性領域ごとの詳細は、器官別大分類別及び基本語別にModule 2.7.4.2.5.3～Module 2.7.4.2.5.14 に示す。

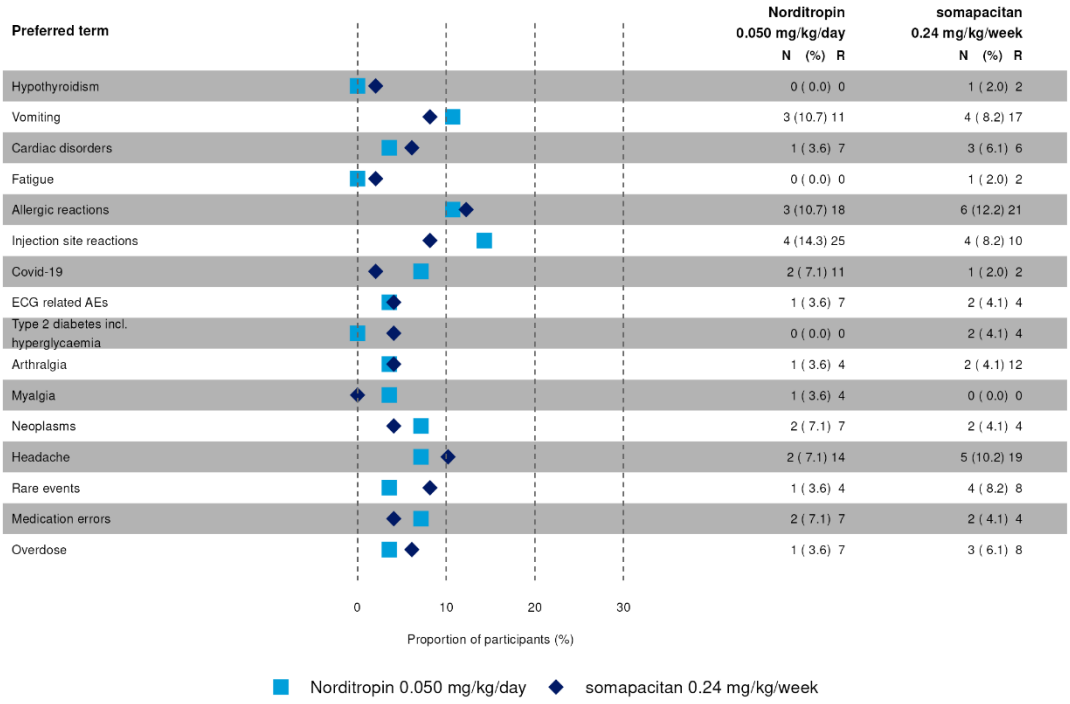
図 2.5.5-1　　有害事象－特に注目すべき安全性領域別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version &meddrav.
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

nn8640/nn8640-4467sga/csr_wk52_20250109_er
29JAN2025:12:46:19 - faemostfreqsfa.R/faesfaontrt1sga.png

図 2.5.5-2　　有害事象－特に注目すべき安全性領域別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version &meddrav.
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

nn8640/nn8640-4467ns/csr_wk52_20250204_er
03FEB2025:20:57:35 - faemostfreqsfa.R/faesfaontrt1ns.png

2.5.5.2.7　連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者での有害事象

2.5.5.2.7.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 20.3%、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 24.3%及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 48.6%）と、この基準に該当しない被験者とを比較した（Module 2.7.4.2.4.3.1）。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 4 例が、IGF-I SD スコアに基づく治験薬の減量基準を満たしたことにより治験薬を減量した〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.6 及び Appendix 9.1.1、Protocol Section 6.5〕。ソマプシタン群では、IGF-I SD スコアに基づく治験薬の減量基準を満たしたことにより治験薬を減量した被験者はいなかった（Module 2.7.4.2.4.4.1）。

有害事象プロファイルは、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者と、この基準に該当しない被験者との間で同様であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.4.6.1〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験、208 週まで）

連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者で報告された有害事象の発現件数及び種類は、該当する投与群のその他の被験者と同様であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.4.6〕。

2.5.5.2.7.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験、52 週間の主要期間）

連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群 10.2%）と、この基準に該当しない被験者とを比較した（Module 2.7.4.2.4.3.2）。ソマプシタン群では、IGF-I SD スコアに基づく治験薬の減量基準を満たしたことにより治験薬を減量した被験者はいなかった。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者はいなかった（Module 2.7.4.2.4.3.2）。

有害事象プロファイルは、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者と、この基準に該当しない被験者との間で同様であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.4.6.1〕。

2.5.5.2.8　部分集団における安全性

4467 試験（主要な試験）では、ICH M4E ガイドラインに従い、本承認申請の対象である GH 非補充療法の対象となる疾患（SGA 性低身長症及び NS における低身長）ごとに性別（男児／女児）及び年齢（6 歳未満／6 歳以上）の部分集団における有害事象も評価した。

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

部分集団の詳細は、Module 2.7.4.5.1 に示す。

2.5.5.2.9　臨床検査パラメータ

2.5.5.2.9.1　免疫原性

ソマプシタンで観察された免疫原性は低く、これは他の GH 製剤での報告と一致している。

4467 試験及び 4469 試験では、抗ソマプシタン抗体の産生は、薬物動態、薬力学的作用、有効性又は報告された有害事象（注射部位反応及びアレルギー反応を含む）に影響を及ぼさないと考えられた。4245 試験では抗ソマプシタン抗体は検出されなかった〔Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4〕。

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

2.5.5.2.9.1.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な試験）の 52 週間の主要期間において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 10 例（14.5%）で抗ソマプシタン抗体が認められた。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で抗 hGH 抗体が検出された被験者はおらず、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群では 1 例（2.9%）の被験者に抗 hGH 抗体が認められた。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、7 例

（10.1%）で少なくとも 2 回連続して抗ソマプシタン抗体が陽性となった。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で抗体陽性を示した検体はいずれも、*in vitro* 中和抗体は陰性であった。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で抗 hGH 抗体が検出された被験者は中国の被験者であった。中国では中和活性の測定が実施されていなかったことから、中和活性は測定しなかった（Module 2.7.4.3.1.1.1 及び Module 2.7.4、表 2.7.4.3-1）。

補足的な第 3 相試験である 4469 試験の SGA 性低身長症小児では、抗体は検出されなかった。補足的な第 2 相試験である 4245 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え前にノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例（7.7%）で一過性の抗 hGH 抗体が検出された（1 回のみ抗体陽性を示した）（Module 2.7.4.3.1.1.2 及び Module 2.7.4.3.1.1.3）。

2.5.5.2.9.1.2　NS における低身長

4467 試験（主要な試験）の 52 週間の主要期間において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 2 例（4.1%）及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例（3.6%）で抗体が認められた。このうち、ソマプシタン群では 2 回連続して抗体が陽性となった被験者はいなかったが、ノルディトロピン群では 1 例（3.6%）で少なくとも 2 回連続して抗体が陽性となった。抗体陽性を示した検体はいずれも、*in vitro* 中和抗体は陰性であった（Module 2.7.4.3.1.2.1 及び Module 2.7.4、表 2.7.4.3-2）。

補足的な第 3 相試験である 4469 試験の NS における低身長小児では、GH 製剤による治療歴のない被験者及び治療歴のある被験者全体で、GH 製剤による治療歴のない被験者 1 例で抗ソマプシタン抗体が認められた（1 回のみ抗体陽性を示した）。当該被験者では、*in vitro* 中和抗体は検出されなかった（Module 2.7.4.3.1.2.2）。

2.5.5.2.9.2　血糖コントロール

いずれの糖代謝パラメータについても、ソマプシタン群とノルディトロピン群の結果は同様であった。血糖コントロールに関連する結果の詳細を Module 2.7.4.3.2 に示す。

2.5.5.2.9.3　その他の臨床検査パラメータ

SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児で評価した、血液学的パラメータ及び血液生化学的パラメータについては、いずれの試験及び投与群でも、臨床的に問題となるスクリーニング時からの明らかな変化は認められなかった（Module 2.7.4.3.3）。

2.5.5.2.10 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目に関する結果を以下に要約し、詳細を Module 2.7.4.4 に示す。

2.5.5.2.10.1 バイタルサイン及び心電図

SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児を対象とした臨床試験では、ソマプシタンの投与後にバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均）に臨床的に問題となるベースライ

ンからの変化は認められなかった。平均値は、ソマプシタン群とノルディトロピン群とで同様であった。

2.5.5.2.10.2 体重

4467 試験（52 週まで）、4245 試験（208 週まで）及び 4469 試験（cut-off date まで）では、成長期の小児で予想されるとおり、いずれの投与群においても体重の平均値のベースラインからの増加が認められた。

2.5.5.2.10.3 身体所見

4467 試験及び 4469 試験では、身体所見について併発疾患及び有害事象の報告に関連するデータを収集し、Module 2.7.4.2 に示す全体的な有害事象の解析に含めた。

4245 試験については、身体所見の要約を 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.6.1（切り替え前）及び Table 8.3.6.2（切り替え後）に示す。臨床的に問題となる身体所見は 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Listing 8.3.7.3 に示す。

2.5.5.2.10.4 骨年齢

4467 試験（52 週まで）、4469 試験（cut-off date まで）及び 4245 試験（208 週まで）では、骨年齢／暦年齢比は、大部分の被験者で 1 を下回っていた。骨年齢のベースラインからの変化量にソマプシタン群とノルディトロピン群との間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（Module 2.7.4.4.3）。

2.5.5.3 Adverse drug reaction

ノボ ノルディスク社は集積したデータに基づき、すべての有害事象とソマプシタンとの因果関係を評価した。Adverse drug reaction の評価は、その生物学的妥当性及び詳細な医学的評価に基づいて行った。

特定されたソマプシタンの adverse drug reaction を表 2.5.5-5 に示す。Adverse drug reaction は、進行中の主要な第 3 相試験（4467 試験、52 週間の主要期間）の SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児で収集された安全性データ及び GH 製剤のクラスエフェクトと考えられる adverse drug reaction に基づくものである。主要な第 3 相試験（4467 試験）での発現頻度に基づき、adverse drug reaction の発現頻度を算出した。全体として、adverse drug reaction は非重篤であり、軽度であった。

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

表 2.5.5-5　　Adverse drug reaction（SGA 性低身長症、NS における低身長）

内分泌障害	
Common	- 甲状腺機能低下症[#]
代謝および栄養障害	
Common	- 高血糖 (seen in NS)
筋骨格系および結合組織障害	
Common	- 関節痛[#] - 四肢痛*[#]
神経系障害	
Very Common Common	- 頭痛 (seen in NS) - 頭痛 (seen in SGA)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Common	- 注射部位反応[#] - 疲労[#]

[#]seen in SGA and NS
*Includes mainly leg pain (2.7%) and pain in lower extremities (1.6%)
Abbreviations: NS = Noonan syndrome; SGA = small for gestational age.

2.5.5.4　4467 試験の延長期間 I（104 週まで）の有害事象

2.5.5.4.1　SGA 性低身長症

全体として、104 週までのソマプシタンの安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。

3 つの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）のいずれにおいても、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与 1 年目と比較して投与 2 年目（52 週から 104 週まで）で少なかった。

得られたデータから、0 週からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を継続していた被験者と 52 週にノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与又はノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与へ切り替えた被験者との間で、安全性パラメータに違いは認められなかった。

4467 試験の 104 週までの期間について、ソマプシタンの投与を受けた SGA 性低身長症小児の日本人集団における安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと同様であった。

4467 試験の 104 週までの有害事象のさらなる詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.5.5.4.2　NS における低身長

全体として、104 週までのソマプシタンの安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。

いずれの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）においても、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与 1 年目と比較して投与 2 年目（52 週から 104 週まで）で少なかった。

得られたデータから、0 週からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を継続していた被験者と 52 週にノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与へ切り替えた被験者との間で、安全性パラメータに違いは認められなかった。

4467 試験の 104 週までの期間について、ソマプシタンの投与を受けた NS における低身長小児の日本人集団における安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと同様であった。

4467 試験の 104 週までの有害事象のさらなる詳細は治験総括報告書〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　疾患領域

2.5.6.1.1　疾患及び状況

SGA

日本における SGA の有病率は、3.5%と報告されている [12]。2015 年から欧州で実施されている 12 のコホート分析によると、SGA の乳児の発現率は、スウェーデンでの 4.6%からスペインでの 15.3%までであり、欧州全体で大きなばらつきがみられ、有病率は北欧で低く南欧で高くなる傾向がある [14]。1987～2010 年の間に出生した 1,390,165 例の小児を対象としたフィンランドの研究では、SGA 小児はわずか 3.1%であることが明らかにされた [15]。SGA 性低身長症小児の約 10～15%では成長の catch-up がみられず、平均の-2 SD スコアを下回ったままである [6-10]。

SGA の乳児は、小児期及び成人期に低身長となるリスクが高い。また、インスリン抵抗性などの代謝異常がみられることがあり、この代謝異常によって中年期以降に 2 型糖尿病及び心血管疾患を発症する可能性もある。さらに、SGA は、神経発達の遅れ及び認知機能障害のリスクの増大に関連しており、生活の質全般に影響を及ぼす。

NS

NS の有病率は、1,000～2,500 人の出生あたり 1 人と推定されている [24, 25]。日本における患者数は約 600 人と推定されているが、実際の数は不明である。NS を有する患者においては、典型的な特徴として、特徴的な顔貌、先天性心疾患、低身長がみられ、発達遅延がみられることもある。また、出血性疾患やリンパ異常を有することもあり、特定の種類の癌の発症のしやすさとも関連する可能性がある。さらに、学習障害や社会性の問題等の認知及び行動の問題がみられる場合があり、NS は全体的な幸福感に影響を及ぼす。

2.5.6.1.2　治療の現状

米国、欧州及び日本における SGA 性低身長症及び NS における低身長に対する現在の標準治療は、GH 製剤の 1 日 1 回皮下投与である（表 2.5.6-1）。

複雑な治療及び頻回投与は、アドヒアランスに対する主な障壁となることが一貫して示されており、より単純な投与法によって患者にとって長期的に良好なアドヒアランスが得られることが明確に示されている [34]。GH 治療において、1 日 1 回の注射は小児及びその保護者にとって負担となっており、アドヒアランスを調査した研究では、GH 治療を受けている小児の約 25%が週に 3 回以上投与しておらず、投与の困難さがアドヒアランスの低さの一因である可能性が示されている [28, 36]。小児集団では、注射針に対する恐怖心及び注射回数は、治療を特に困難なものにしている [37]。

ソマプシタン週 1 回投与は、注射回数を大幅に減少させ（年間で 365 回から 52 回に減少）、複雑な投与の負担を大きく軽減させる。ソマプシタンによって（既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤よりも）簡便な治療選択肢を提供することで、GH 非補充療法の対象となる疾患を有する患者におけるアドヒアランスが向上し、それにより治療効果が高まる可能性がある。したがって、ソマプシタン週 1 回投与は、SGA 性低身長症及び NS における低身長の治療において、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）と全般的に同様の有効性及び安全性を有する新たな治療選択肢となりうる。

表 2.5.6-1　SGA 性低身長症及び NS における低身長に対する GH 製剤による標準治療の現状（米国、欧州及び日本）

	SGA	NS
US	up to 0.067 mg/kg/day	up to 0.066 mg/kg/day
EU	0.035 mg/kg/day	0.066 mg/kg/day is the recommended dose, however in some cases 0.033 mg/kg/day may be sufficient
Japan	0.033 mg/kg/day is starting dose and can be increased up to 0.067 mg/kg/day	0.033 mg/kg/day is starting dose and can be increased up to 0.067 mg/kg/day

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　好ましい効果

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

1 日 1 回投与の GH 製剤と比較して、ソマプシタンによって注射回数を年間 313 回減少（365 回から 52 回に減少）させることができ、1 日 1 回の注射による治療負担を軽減することが可能となる。このことによってアドヒアランスが改善し、そして臨床転帰の改善が期待される。臨床試験で得られた COA の評価結果から、1 日 1 回投与の GH 製剤と比較して、ソマプシタンによって被験者及びその保護者の負担が軽減されることが、対象疾患である SGA 性低身長症及び NS における低身長を通じて一貫して裏付けられている。さらに、保護者による評価では、1 日 1 回投与（ノルディトロピン）よりも週 1 回投与（ソマプシタン）の方が「好ましいと強く思う」又は「好ましいと非常に強く思う」との回答結果が得られた。

他の慢性疾患（若年性特発性関節炎、糖尿病及び骨粗鬆症等）では、投与回数の減少がアドヒアランスを直接改善することが示されている [39-41, 55, 56]。長時間作用型の GH 製剤が 1 日 1 回投与の GH 治療より進歩した治療となる可能性があることは、Growth Hormone Research Society により認められている [38, 57, 58]。

結論として、投与回数の減少により、患者自身及び親権者／保護者における時間的負担や労力、心理的負担が軽減されること、ならびにアドヒアランスと臨床的転帰が改善されることが期待される。

SGA 性低身長症

検証的な第 3 相試験である 4467 試験では、SGA 性低身長症小児において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 52 週の成長速度は、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群と同様であり、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較して大きかった。

身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの改善が認められたことから、SGA 性低身長症小児において、ソマプシタンが成長の促進に有効であることが示された。身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群とノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群とで同様であり、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で大きかった。

有効性の評価結果から、既存承認用量であるノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与は、成長に対してより高いベネフィットをもたらす可能性が示された。

さらに、4467 試験の SGA 性低身長症小児での 104 週までの有効性の結果から、ソマプシタンの長期的な投与における効果の持続が裏付けられた。予測されたとおり、3 つの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）のいずれにおいても、成長速度及び成長速度 SD スコアは 52 週から 104 週にかけて減少したが、ベースライン（0 週）を上回る値であった。身長 SD スコアはベースラインから継続して増加しており、GH 製剤による治療を受けた小児にみられる既知の長軸成長の傾向と同様であった。

補足的な第 2 相試験である 4245 試験では、ソマプシタンの投与によって身長 SD スコアが少なくとも 208 週まで持続的に改善され、ソマプシタンが成長における長期的なベネフィットをもたらす可能性が裏付けられた。

全体として、ソマプシタンは、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与と同様に疾病負担を軽減することが示され、このことにより、2 つの製剤の効果が同程度であることが期待される。ソマプシタンは、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与と比較して、疾病負担を大きく軽減した。

NS における低身長

検証的な第 3 相試験である 4467 試験では、NS における低身長小児において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 52 週の成長速度は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較して大きかった。

身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの改善が認められたことから、NS における低身長小児において、ソマプシタンが成長の促進に有効であることが示された。身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、ノルディトロピン群と比較してソマプシタン群で大きかった。

さらに、4467 試験の NS における低身長小児での 104 週までの有効性の結果から、ソマプシタンの長期的な投与における効果の持続が裏付けられた。予測されたとおり、2 つの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）のいずれにおいても、成長速度及び成長速度 SD スコアは 52 週から 104 週にかけて減少したが、ベースライン（0 週）を上回る値であった。身長 SD スコアはベースラインから継続して増加しており、GH 製剤による治療を受けた小児にみられる既知の長軸成長の傾向と同様であった。

結果を総合的にみると、NS における低身長において、成長に対するベネフィットは、ソマプシタンと既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤とで同様であることが示唆された。

2.5.6.2.2　好ましい効果に関する不確実性又は限界

4467 試験（第 3 相試験）の 52 週間の主要期間において治験薬の投与を中止した被験者が極めて少なかったことから（SGA 性低身長症小児で 1 例、NS における低身長小児で 1 例）、本試験は適切に実施されたとみなすことができる。

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

これらの試験で全体的に治療遵守率が高かったのは、臨床試験という枠組み内で綿密なモニタリングと観察が行われていたことによると考えられる。SGA 性低身長症及び NS における低身長において、週 1 回投与による治療負担の軽減がアドヒアランスに与える影響は、他の慢性疾患での経験[39-41, 55, 56]に基づくと、管理された臨床試験以外の場ではさらに大きくなると推測される。

国際共同試験には様々な背景及びベースライン特性を有する被験者を組み入れた。しかしながら、組み入れられた全被験者数が少なかったことから、いくつかの部分集団における被験者数が少なかった。

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

4245 試験（第 2 相試験）の長期データにより、208 週までのソマプシタン投与の成長に対する持続的なベネフィットが示されたが、当該データは限られた被験者数（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を 4 年間受けた 12 例、4 年間の中で他の投与群からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた被験者 42 例）に基づくものである。

しかし、52 週の成長速度の改善が最終成人身長を含む長期的なベネフィットに外挿可能であることは、1 日 1 回投与の GH 製剤の使用経験により裏付けられている[52, 53]。さらに、4467 試験で得られた身長に基づくパラメータと過去の臨床試験及び観察研究で得られたデータとの比較により、ソマプシタン投与によって、1 日 1 回投与の GH 製剤と同様に成長の長期的な改善が期待されることが裏付けられている。NS における低身長小児において用いた対照薬の用量は、1 日 1 回投与のノルディトロピンの添付文書に記載されている最大用量よりも低かった。しかし、過去の臨床試験及び観察研究との比較の総合的な評価に基づくと、ソマプシタンの治療効果が 1 日 1 回投与の GH 製剤と同様であることが支持される。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 好ましくない効果

一般的な安全性

ソマプシタンは、4467 試験（主要な第 3 相試験）では 104 週まで、4469 試験（補足的な第 3 相試験）では 26 週まで、4245 試験（補足的な第 2 相試験）では 208 週まで、それぞれ皮下投与された。

SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児にソマプシタンを週 1 回投与したときの安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。特に、いずれの試験においても、ソマプシタンの投与中止に至った有害事象はなかった。

4467 試験（主要な第 3 相試験）では、SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児のいずれにおいても、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与 1 年目と比較して投与 2 年目（52 週から 104 週まで）で少なかった。SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児を対象としたサブ試験で得られたデータから、0 週からソマプシタンの投与を継続していた被験者と 52 週にノルディトロピンからソマプシタンへ切り替えた被験者との間で、安全性パラメータに違いは認められなかった。

GHD と GH 非補充療法の対象となる疾患では GH 治療に対する生理的反応が異なるため、一般に、GH 非補充療法の対象となる疾患による低身長の小児（SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児等）において治療効果を得るには、小児 GHD における治療よりも高用量の GH の投与が必要となる[59-62]。GH 非補充療法の対象となる疾患では、GH-IGF-I axis に障害をもたらす様々な病態によって、高用量の GH の投与の必要性が生じる可能性がある[60]。GH 非補充療法の対象となる疾患による低身長の小児の大部分では、IGF-I 濃度は正常であるが、様々な病態によって直接的又は間接的に GH-IGF-I axis が障害されていると考えられる。GH 製剤による SGA 性低身長症及び NS における低身長の治療では、IGF-I SD スコアが+2 を超える程度の薬理学的用量の GH 製剤を投与する必要がある[62]。このことは、Growth Hormone Research Society が 2018 年に発出した提言にも記載されている[63]。したがって、GH 補充療法すなわち小児 GHD において一般に受け入れられている IGF-I SD スコアの正常範囲（-2～+2）を、SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児に外挿することはできない。このことを踏まえ、臨床ガイドラインの推奨用法及び用量は、SGA 性低身長症及び NS における低身長の治療で臨床的に意味のある結果を得るために 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を反映したものとなっている[11, 47, 48]。

IGF-I SD スコアが高値となる 1 日 1 回投与の GH 製剤の使用に関しては、これまで懸念が指摘されてきた。しかし、SAGhE 研究[64]（欧州の小児 24,000 例）及びスウェーデンの研究[65]（53,000 例を超える小児）における全集団を含む包括的なレジストリ研究により、低用量と比較して高用量の GH 製剤（0.040 mg/kg/日以上又は 0.050 mg/kg/日以上）の投与によって、がんのリスク及びがんによる死亡率、あるいは心血管イベントのリスクは上昇しないことが明らかにされている。

SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児を対象とした臨床試験では、ソマプシタン群の被験者における有害事象プロファイルは、IGF-I SD スコアが 2 回の来院で連続して+2 を超えた被験者と、この基準に該当しない被験者とで同様であった。このことから、低用量のソマプシタン又は既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤と比較して、第 3 相試験に用いたソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与が有害事象のリスク上昇に関連することはないことが支持される。

ただし、4467 試験（主要な第 3 相試験）では保守的な対応として、治験薬の減量基準を適用した。

ソマプシタンの安全性プロファイルは、年齢及び性別を含む部分集団を通じて一貫していた。

Adverse drug reaction

ソマプシタンの GH 非補充療法の対象となる疾患における adverse drug reaction として特定されたものは、甲状腺機能低下症、高血糖、関節痛、四肢痛、頭痛、注射部位反応及び疲労である。全体として、特定された adverse drug reaction は非重篤で、軽度又は中等度に分類された。特定されたソマプシタンの adverse drug reaction は、GH 製剤のクラスエフェクトと全体的に一致している。

2.5.6.3.2　好ましくない効果に関する不確実性又は限界

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

4245 試験（第 2 相試験）の長期データにより、ソマプシタンの安全性プロファイルが 1 日 1 回投与の GH 製剤と同様であることが裏付けられたが、当該データは限られた被験者数（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を 4 年間受けた 12 例、4 年間の中で他の投与群からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた被験者 42 例）に基づくものである。しかし、ソマプシタンの安全性データを総合的に評価した結果、ソマプシタンの安全性プロファイルは 1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）と概して同様であることが示されたため、長期安全性に関して特定の懸念はないと考えられる。

国際共同試験には様々な背景及びベースライン特性を有する被験者を組み入れた。しかしながら、組み入れられた全被験者数が少なかったことから、いくつかの部分集団における被験者数が少なかった。

ソマプシタンが受胎能、妊娠及び授乳に与える潜在的な影響に関する臨床経験は少ない。同様に、特別な状況（過量投与又は薬物乱用及び依存）でのソマプシタンの使用に関して利用可能なデータは得られていない。

2.5.6.4　ベネフィットーリスク評価

週 1 回投与のソマプシタンは、1 日 1 回投与の GH 製剤と同様に成長に対する有益な効果を有し、また 1 日 1 回投与の GH 製剤と同様の安全性プロファイルを有することが示された。ソマプシタンは、1 日 1 回投与の GH 製剤に比べ、必要な注射回数を年間 365 回から 52 回に減らすことを可能とする。週 1 回投与による治療負担の軽減によって、アドヒアランスと臨床的転帰の改善が期待できる。

また、COA の結果から、ソマプシタンによる治療によって、小児及び親権者に対する GH 治療の負担が軽減され、小児及び親権者／保護者に対する SGA の疾病負担が改善されることが示唆された。

薬物動態及び薬力学的作用プロファイル、有効性及び安全性について、日本人集団と全集団との間に一貫性が認められたことから、4467 試験の全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切と考えられる。

現時点で得られている安全性及び有効性のデータから、SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児におけるソマプシタンのベネフィット - リスクプロファイルは良好であると考えられる。

参考文献

1. Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. Pharm Res. 2004;21(8):1498-504.
2. Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):199-211.
3. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. J Med Chem. 2015;58(18):7370-80.
4. Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J. Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. Endocr Rev. 1987;8(4):426-38.
5. Jorgensen JO, Moller N, Wolthers T, Moller J, Grofte T, Vahl N, et al. Fuel metabolism in growth hormone-deficient adults. Metabolism. 1995;44(10 Suppl 4):103-7.
6. van der Steen M, Hokken-Koelega A. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. Endocrinol Metab Clin North Am2016. p. 283–94
7. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory B. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics. 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
8. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. Horm Res. 1998;49(# Suppl 2):7-13.
9. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. Adv Nutr. 2019;10(1):104-11.
10. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? Pediatr Res. 1995;38(2):267-71.
11. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):804-10.
12. Fujita K, Nagasaka M, Iwatani S, Koda T, Kurokawa D, Yamana K, et al. Prevalence of small for gestational age (SGA) and short stature in children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: Population-based study. Pediatr Int. 2016;58(5):372-6.
13. Osuchukwu O, Reed D. Small for Gestational Age. [Updated 2020 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
14. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Švancara J, Riitta-Järvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. J Epidemiol Community Health. 2015;69(9):826-33.
15. Räisänen S, Gissler M, Sankilampi U, Saari J, Kramer MR, Heinonen S. Contribution of socioeconomic status to the risk of small for gestational age infants--a population-based study of 1,390,165 singleton live births in Finland. Int J Equity Health. 2013;12:28.
16. van Der Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. American journal of medical genetics. 2000;94(1):46-51.
17. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2011;25(1):161-79.
18. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. Genet Med. 2018.
19. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. American journal of medical genetics. 1994;53(2):187-91.
20. Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25(1):67-73.
21. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. Congenit Heart Dis. 2011;6(1):41-7.
22. Romano AA. Growth and Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. Pediatric endocrinology reviews : PER. 2019;16(Suppl 2):459-64.
23. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. European journal of pediatrics. 1988;148(3):220-7.
24. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan Syndrome (Turner Phenotype). JAMA Pediatrics. 1974;127(1):48-55.
25. van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;Jan 14:2-4.
26. Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2005;6:45-68.

27. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. Curr Opin Pediatr. 2017;29(4):466-71.
28. Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. Arch Dis Child. 2008;93(2):147-8.
29. Fisher B, Acerini C. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review. Horm Res Paediatr2013. p. 189-96.
30. Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, Langham S, Tauber M, Veimo D, et al. Observations of nonadherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. Clin Ther. 2008;30(2):307-16.
31. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E, et al. Non-Compliance with Growth Hormone Treatment in Children Is Common and Impairs Linear Growth. Plos One. 2011;6(1):e16223.
32. Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. Acta Clin Belg. 2010;65(1):13-22.
33. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Society E. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1587-609.
34. Hauber AB, Nguyen H, Posner J, Kalsekar I, Ruggles J. A discrete-choice experiment to quantify patient preferences for frequency of glucagon-like peptide-1 receptor agonist injections in the treatment of type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2016;32(2):251-62.
35. Tanaka T, Sato T, Yuasa Mhwm A, Akiyama T, Tawseef A. Patient preferences for growth hormone treatment in Japanese children. Pediatr Int. 2021.
36. Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth. Pediatr Endocrinol Rev. 2005;2 Suppl 3:327-31.
37. McLenon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2019;75(1):30-42.
38. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. Eur J Endocrinol. 2016;174(6):C1-8.
39. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2016;32(7):1243-52.
40. Giorgino F, Penfornis A, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: clinical consequences and strategies for improvement. Patient Prefer Adherence. 2018;12:707-19.
41. Iglay K, Cao X, Mavros P, Joshi K, Yu S, Tunceli K. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy. Clin Ther. 2015;37(8):1813-21.e1.
42. Aristides M, Wayne C, Mehul D, Cheri D, Ferrez C-SP, Reiko H, et al. Long-Acting Growth Hormone Therapy in Pediatric Growth Hormone Deficiency: A Consensus Statement. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 3 December 2024 2024. p. 1-9.
43. World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. 1 Oct 2013.
44. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripatite Guideline. Guideline for Good Clinical Practise E6(R2), Step 4. 09 Nov 2016.
45. Lawson Wilkins Paediatric Endocrinology Society. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Paediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr. 2003;143:415-21.
46. GH Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1868-70.
47. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Horm Res Paediatr. 2016;86(6):361-97.
48. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010;126(4):746-59.
49. Tanaka T, Yokoya S, Nishi Y, Hasegawa Y, Yorihuji T, Hujieda K, et al. Guideline of GH treatment for SGA short stature. http://jspe.umin.jp/medical/files/guide11104641.pdf. Journal of Japan Pediatric Society. 2007;111:641-6.
50. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究班. 「分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治療ガイドラインの作成と新規病因遺伝子探索」（研究代表者 松原洋一）平成 23~24 年度総合研究報告書（2013 年 3 月. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2012/123151/201231093B/201231093B0001.pdf.

51. 厚生労働省. 国際共同治験に関する基本的考え方（薬食審査発第 0928010 号）. 2007 年 9 月 28 日.
52. de Ridder MA, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):925-31.
53. Ranke MB, Martin DD, Lindberg A. Prediction model of total pubertal growth in idiopathic growth hormone deficiency: analysis of data from KIGS. Horm Res. 2003;60(Suppl 1):58-9.
54. Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, Blair J, Miller BS, Rohrer TR, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet® IOS and ANSWER Program. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;104(10):4730-42.
55. McMurtry CM, Pillai Riddell R, Taddio A, Racine N, Asmundson GJ, Noel M, et al. Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear. Clin J Pain. 2015;31(10 Suppl):S3-11.
56. Jacobse J, Ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, Ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. Eur J Pediatr. 2019;178(1):17-20.
57. Yuen KCJ, Miller BS, Biller BMK. The current state of long-acting growth hormone preparations for growth hormone therapy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25(4):267-73.
58. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019;25(11):1191-232.
59. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. 2009;19(1):1-11.
60. Savage MO, Burren CP, Rosenfeld RG. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(6):721-8.
61. Savage MO, Bang P. The variability of responses to growth hormone therapy in children with short stature. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(Suppl 2):S178-84.
62. Wit JM, Deeb A, Bin-Abbas B, Al Mutair A, Koledova E, Savage MO. Achieving Optimal Short- and Long-term Responses to Paediatric Growth Hormone Therapy. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019;11(4):329-40.
63. Johannsson G, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski M, Casanueva FF, Chanson P, et al. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. Endocr Connect. 2018;7(3):R126-R34.
64. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1661-72.
65. Tidblad A, Bottai M, Kieler H, Albertsson-Wikland K, Sävendahl L. Association of Childhood Growth Hormone Treatment With Long-term Cardiovascular Morbidity. JAMA Pediatr. 2021;175(2):e205199.