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

2.7.3 臨床的有効性

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 5
表目次 7
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 薬剤クラス及び目標とする適応症 10
2.7.3.1.2 臨床的有効性を評価した試験の概要 11
2.7.3.1.3 試験デザイン及び試験方法 13
2.7.3.1.3.1 試験の目的 13
2.7.3.1.3.1.1 4467 試験（主要な第 3 相試験） 13
2.7.3.1.3.1.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験） 13
2.7.3.1.3.1.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験） 14
2.7.3.1.3.2 試験デザイン 14
2.7.3.1.3.2.1 4467 試験（主要な第 3 相試験） 14
2.7.3.1.3.2.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験） 16
2.7.3.1.3.2.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験） 17
2.7.3.1.3.3 対照薬の選択 17
2.7.3.1.3.4 無作為割り付け及び盲検化 19
2.7.3.1.3.4.1 4467 試験（主要な第 3 相試験） 19
2.7.3.1.3.4.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験） 19
2.7.3.1.3.4.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験） 19
2.7.3.1.3.5 試験対象集団 20
2.7.3.1.3.5.1 適格性基準 20
2.7.3.1.3.5.1.1 選択基準 20
2.7.3.1.3.5.1.2 除外基準 22
2.7.3.1.3.5.2 治験薬の早期投与中止 22
2.7.3.1.3.6 投与方法及び投与計画 23
2.7.3.1.3.7 投与期間 24
2.7.3.1.3.8 有効性に関するエンドポイント 24
2.7.3.1.4 データの提示及び統計手法 25
2.7.3.1.4.1 臨床試験における統計手法 25
2.7.3.1.4.1.1 統計解析に関する一般的考察 25
2.7.3.1.4.1.2 解析対象集団の定義 25
2.7.3.1.4.1.3 4467 試験（検証的試験） 26
2.7.3.1.4.1.3.1 プライマリーエンドポイント：52 週の成長速度 26
2.7.3.1.4.1.3.2 補足的セカンダリーエンドポイント 28
2.7.3.1.4.1.4 4469 試験（補足的な第 3 相試験） 28

2.7.3.1.4.1.4.1　プライマリーエンドポイント：有害事象の発現件数 28
2.7.3.1.4.1.5　4245 試験（補足的な第 2 相試験） 28
2.7.3.1.4.2　本概要における統計手法 29
2.7.3.1.4.2.1　部分集団での有効性の評価 29
2.7.3.1.4.2.2　4467 試験（検証的試験）における日本人集団に対する一貫性の評価 30
2.7.3.1.4.2.3　4245 試験（補足的試験）における日本人集団に対する一貫性の評価 30
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 31
2.7.3.2.1　序文 31
2.7.3.2.2　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間及び延長期間 I（52 週から 104 週まで .31
2.7.3.2.2.1　目的及び試験デザイン 31
2.7.3.2.2.2　試験対象集団 31
2.7.3.2.2.3　有効性の結果 33
2.7.3.2.3　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間 39
2.7.3.2.3.1　目的及び試験デザイン 39
2.7.3.2.3.2　試験対象集団 39
2.7.3.2.3.3　有効性の結果 39
2.7.3.2.4　4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで 41
2.7.3.2.4.1　目的及び試験デザイン 41
2.7.3.2.4.2　試験対象集団 42
2.7.3.2.4.3　有効性の結果 42
2.7.3.3　全試験を通じての結果の比較と解析 45
2.7.3.3.1　試験対象集団 45
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳 45
2.7.3.3.1.1.1　SGA 性低身長症 45
2.7.3.3.1.1.2　NS における低身長 47
2.7.3.3.1.2　被験者背景及びベースライン特性 47
2.7.3.3.1.2.1　SGA 性低身長症 47
2.7.3.3.1.2.2　NS における低身長 50
2.7.3.3.1.3　既往歴、併発疾患及び併用薬剤 51
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 52
2.7.3.3.2.1　成長に関するパラメータ 52
2.7.3.3.2.1.1　SGA 性低身長症 52
2.7.3.3.2.1.2　NS における低身長 59
2.7.3.3.2.2　薬力学的作用に関するエンドポイント（IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア） 63
2.7.3.3.2.2.1　SGA 性低身長症 63
2.7.3.3.2.2.2　NS における低身長 66
2.7.3.3.2.3　臨床アウトカム評価（COA） 67
2.7.3.3.2.3.1　SGA 性低身長症 67

2.7.3.3.2.3.2　NS における低身長 72
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 74
2.7.3.3.3.1　年齢 74
2.7.3.3.3.1.1　SGA 性低身長症 74
2.7.3.3.3.1.2　NS における低身長 75
2.7.3.3.3.2　性別 75
2.7.3.3.3.2.1　SGA 性低身長症 75
2.7.3.3.3.2.2　NS における低身長 76
2.7.3.3.3.3　人種 77
2.7.3.3.3.3.1　SGA 性低身長症 77
2.7.3.3.3.3.2　NS における低身長 78
2.7.3.3.4　治療遵守率 78
2.7.3.3.4.1　SGA 性低身長症 79
2.7.3.3.4.2　NS における低身長 79
2.7.3.3.5　全試験を通じての結論 79
2.7.3.4　推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 81
2.7.3.4.1　第 2 相試験（4245 試験）の結果（第 3 相試験で 0.24 mg/kg 週 1 回投与を選択した根拠） 81
2.7.3.4.2　第 3 相試験（4467 試験）の結果 82
2.7.3.4.2.1　SGA 性低身長症 82
2.7.3.4.2.2　NS における低身長 82
2.7.3.4.3　第 3 相試験（4469 試験）の結果 83
2.7.3.4.4　ソマプシタンの用量と IGF-I SD スコアの関連 83
2.7.3.4.5　日本人の SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児における用量 84
2.7.3.4.6　ソマプシタンの推奨臨床用法及び用量 84
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 85
2.7.3.5.1　SGA 性低身長症 85
2.7.3.5.1.1　長期間投与の有効性に関する結果 85
2.7.3.5.1.1.1　第 2 相試験（4245 試験）：208 週までの投与 85
2.7.3.5.1.1.2　SGA 性低身長症小児を対象とした第 3 相試験（4467 試験）：104 週までの投与 86
2.7.3.5.1.2　抗体の産生 90
2.7.3.5.2　NS における低身長 91
2.7.3.5.2.1　NS における低身長小児を対象とした第 3 相試験（4467 試験）：104 週までの投与 91
2.7.3.5.2.2　208 週までの補足的データ（SGA 性低身長症小児を対象とした 4245 試験） 95
2.7.3.5.2.3　抗体の産生 96
2.7.3.6　付録 97
参考文献 98

2.7.3.6 付録
2.7.3.6.1 有効性評価に関する解析帳票（4467 試験、52 週、SGA 性低身長症）
2.7.3.6.2 有効性評価に関する解析帳票（4467 試験、52 週、NS における低身長）
2.7.3.6.3 日本人集団の解析帳票（4467 試験、52 週、SGA 性低身長症）
2.7.3.6.4 日本人集団の解析帳票（4467 試験、52 週、NS における低身長）
2.7.3.6.5 日本人集団の解析帳票（4245 試験、208 週）
2.7.3.6.6 国別の被験者の内訳（4467 試験）

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1 アルブミンと結合したソマプシタン 10
図 2.7.3.1-2 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ソマプシタンの臨床試験の概要 11
図 2.7.3.1-3 4467 試験（主要な第 3 相試験）の試験デザイン 15
図 2.7.3.1-4 4469 試験（補足的な第 3 相試験）の試験デザイン 16
図 2.7.3.1-5 4245 試験（補足的な第 2 相試験）の試験デザイン 17
図 2.7.3.2-1 被験者の内訳（4467 試験、SGA 性低身長症） 32
図 2.7.3.2-2 被験者の内訳（4467 試験、NS における低身長） 33
図 2.7.3.3-1 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） 53
図 2.7.3.3-2 成長速度（cm/年）の統計解析（最大の解析対象集団、4245 試験、26 週間の主要期間） 56
図 2.7.3.3-3 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） 60
図 2.7.3.3-4 来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（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） 64
図 2.7.3.3-5 来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（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） 66
図 2.7.3.3-6 CIM-O スコアのベースラインから 52 週までの変化量（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） 69
図 2.7.3.3-7 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） 70
図 2.7.3.3-8 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） 70
図 2.7.3.3-9 GH-PPQ のフローチャート（4245 試験、208 週まで） 72
図 2.7.3.3-10 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） 73
図 2.7.3.3-11 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） 73

図 2.7.3.5-1　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（in-study 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、104 週まで）.....87
図 2.7.3.5-2　来院ごとの身長 SD スコアの平均の推移（in-study 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、104 週まで）.....88
図 2.7.3.5-3　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、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、104 週まで）.....89
図 2.7.3.5-4　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（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、104 週まで）.....92
図 2.7.3.5-5　来院ごとの身長 SD スコアの平均の推移（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、104 週まで）.....93
図 2.7.3.5-6　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、最大の解析対象集団、4467 試験、NS における低身長、104 週まで）.....94

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1 SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児に対するソマプシタンの有効性を評価した臨床試験の概要 12
表 2.7.3.1-2 ノルディトロピンの承認用量 18
表 2.7.3.1-3 主な選択基準 21
表 2.7.3.1-4 主な除外基準 22
表 2.7.3.1-5 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） 25
表 2.7.3.1-6 部分集団カテゴリー（4467 試験） 29
表 2.7.3.2-1 52 週における成長に関するパラメータの推定値の要約（4467 試験、SGA 性低身長症） 35
表 2.7.3.2-2 52 週における成長に関するパラメータの推定値の要約（4467 試験、NS における低身長） 37
表 2.7.3.2-3 26 週及び 52 週の成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアの推定値（4245 試験） 44
表 2.7.3.3-1 被験者背景の要約（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） 48
表 2.7.3.3-2 ベースライン特性及び有効性に関するエンドポイントの平均（SD）（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 49
表 2.7.3.3-3 被験者背景の要約（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） 50
表 2.7.3.3-4 ベースライン特性及び有効性に関するエンドポイントの平均（SD）（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 51
表 2.7.3.3-5 52 週のプライマリーエンドポイントの推定値の要約（4467 試験、SGA 性低身長症） 54
表 2.7.3.3-6 52 週の成長に関するパラメータの変化量の推定値の要約（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 55
表 2.7.3.3-7 208 週までの成長速度（観測値）（最大の解析対象集団、4245 試験） 58
表 2.7.3.3-8 来院ごとの身長 SD スコアのベースラインからの変化量の要約（最大の解析対象集団、4245 試験） 58
表 2.7.3.3-9 来院ごとの成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量の要約（最大の解析対象集団、4245 試験） 59
表 2.7.3.3-10 52 週のプライマリーエンドポイントの推定値の要約（4467 試験、NS における低身長） 61
表 2.7.3.3-11 52 週の成長に関するパラメータの変化量の推定値の要約（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 62

表 2.7.3.3-12　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 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群における年齢グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....74
表 2.7.3.3-13　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 回投与群における年齢グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....75
表 2.7.3.3-14　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 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群における年齢グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....75
表 2.7.3.3-15　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 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群における男女別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....76
表 2.7.3.3-16　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 回投与群における男女別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....76
表 2.7.3.3-17　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 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群における男女別の 52 週の成長速度（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....77
表 2.7.3.3-18　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 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群における人種グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....77
表 2.7.3.3-19　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 回投与群における人種グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....78
表 2.7.3.3-20　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 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群における人種グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....78
表 2.7.3.3-21　52 週の有効性に関するエンドポイントの推定値（in-study 観察期間、4467 試験及び 4245 試験）.....80
表 2.7.3.3-22　ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群における 52 週の 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（4467 試験、4469 試験及び 4245 試験）.....80
表 2.7.3.5-1　成長速度、身長 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量の平均（観測値）（SD）（4245 試験、208 週まで）.....86
表 2.7.3.5-2　成長に関するパラメータ及び薬力学的作用に関するパラメータの要約（4467 試験、SGA 性低身長症、104 週まで）.....90
表 2.7.3.5-3　成長に関するパラメータ及び薬力学的作用に関するパラメータの要約（4467 試験、NS における低身長、104 週まで）.....95

略語一覧

ADHD	:	attention deficit hyperactivity disorder（注意欠陥多動性障害）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
COA	:	clinical outcome assessment（臨床アウトカム評価）
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 GH（ヒト成長ホルモン）
ICH	:	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of 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）
IGFBP-3	:	insulin-like growth factor binding protein 3（インスリン様成長因子結合蛋白 3）
MAR	:	missing at random
MMRM	:	mixed model for repeated measurements（繰り返し測定に対する混合モデル）
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）
SD	:	standard deviation（標準偏差）
SGA	:	small for gestational age
SGA-CIM-O	:	small for gestational age - child impact measure-observer
TS	:	Turner syndrome（ターナー症候群）

臨床試験の表記：
本概要では、個々の臨床試験（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）。

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　　薬剤クラス及び目標とする適応症

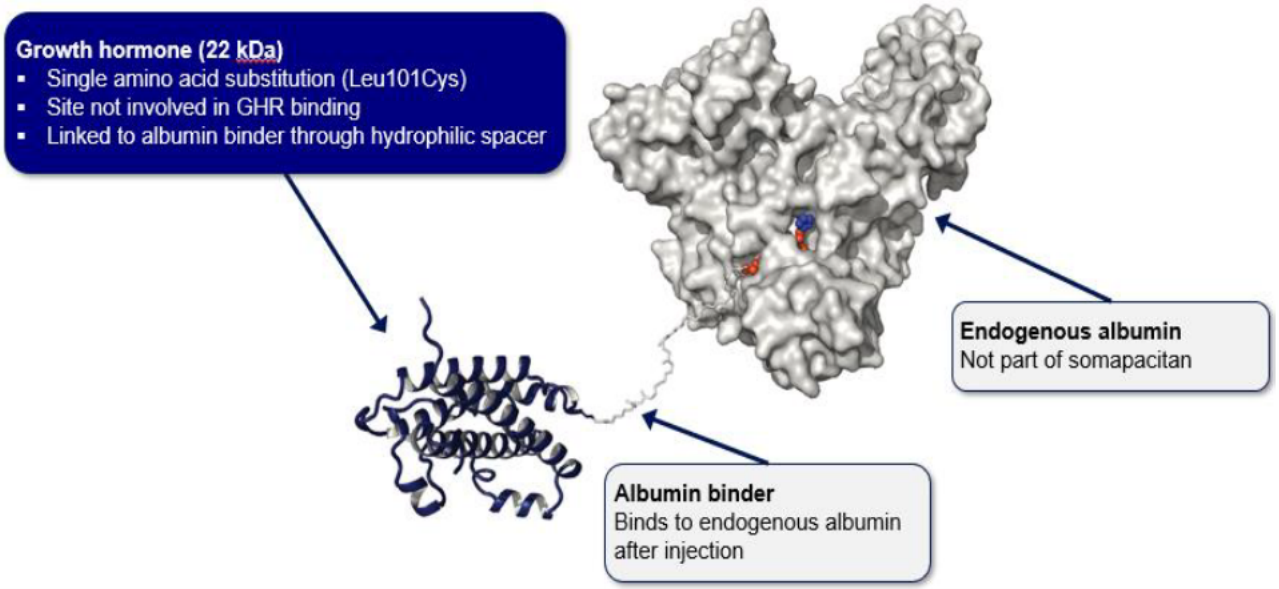
ソマプシタン（遺伝子組換え）は、ノボ ノルディスク社が開発した週 1 回皮下投与を目的とした長時間作用型の成長ホルモン（GH）である。本剤は、本邦では「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」及び「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」の効能又は効果で製造販売承認を受けており（販売名：ソグルーヤ皮下注）、米国、欧州及び海外各国でも製造販売承認を受けている。

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 2.7.3.1-1）。アルブミン結合部位（側鎖）は、親水性のスペーサー及び 16 鎖の脂肪酸部位から構成され、化学結合によりアミノ酸骨格の 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 2.7.3.1-1　　アルブミンと結合したソマプシタン

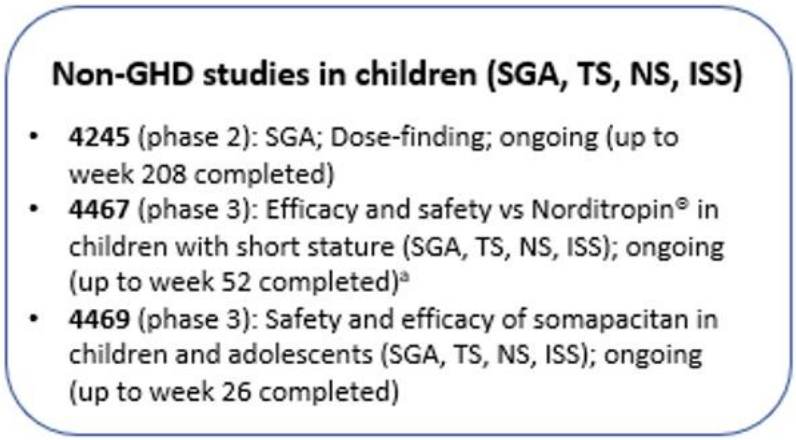


2.7.3.1.2　臨床的有効性を評価した試験の概要

ソマプシタンの臨床開発プログラムは、ノボ ノルディスク社が市販している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、成長ホルモン分泌不全症（GHD）における試験及び 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試験で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 2.7.3.1-2）。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関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。

図 2.7.3.1-2　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ソマプシタンの臨床試験の概要



[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.
Abbreviations: ISS: Idiopathic short stature; NS: Noonan syndrome; SGA: small for gestational age; TS: Turner syndrome

本概要では、4467 試験、4469 試験及び 4245 試験に基づいて、SGA 性低身長症及び NS における低身長に焦点を当てる。すべての臨床試験はヘルシンキ宣言[6]及び ICH-GCP[7]を遵守して実施された。

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試験の詳細を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児に対するソマプシタンの有効性を評価した臨床試験の概要

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

2.7.3.1.3 試験デザイン及び試験方法

2.7.3.1.3.1 試験の目的

本項には、4467 試験、4469 試験及び 4245 試験の主要目的及び副次的目的を提示する。

2.7.3.1.3.1.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）

4467 試験の主要目的：

- 4 つの疾患（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に、52 週の成長速度を指標とした長軸成長について、1 日 1 回投与のノルディトロピンに対する週 1 回投与のソマプシタンの非劣性を検証する。

4467 試験の副次的目的：

- 4 つの疾患（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に、長軸成長を評価するその他の評価項目について、ソマプシタン週 1 回投与とノルディトロピン 1 日 1 回投与を比較検討する。
- 4 つの疾患（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に、糖代謝に関する測定項目を指標とした安全性について、ソマプシタン週 1 回投与とノルディトロピン 1 日 1 回投与を比較検討する（安全性に関しては Module 2.7.4 に示す）。
- 4 つの疾患（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に、ソマプシタン週 1 回投与における定常状態の薬物動態を評価する（薬物動態の評価は Module 2.7.2 に示す）。
- 4 つの疾患（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に、糖代謝に関する測定項目を指標として、ソマプシタン週 1 回投与の長期安全性を評価する（安全性に関しては Module 2.7.4 に示す）。

2.7.3.1.3.1.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）

4469 試験の主要目的：

- 4 つの疾患（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）を有し、GH 製剤による治療歴のない小児又は GH 製剤による治療歴のある小児を対象に、ソマプシタン週 1 回投与の安全性を評価する（安全性に関しては Module 2.7.4 に示す）。

4469 試験の副次的目的：

- 4 つの疾患（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）を有し、GH 製剤による治療歴のない小児又は GH 製剤による治療歴のある小児を対象に、ソマプシタン週 1 回投与の長期安全性を評価する（安全性に関しては Module 2.7.4 に示す）。
- 4 つの疾患（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）を有し、GH 製剤による治療歴のない小児又は GH 製剤による治療歴のある小児を対象に、ソマプシタン週 1 回投与の有効性を評価する。
- 4 つの疾患（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）を有し、GH 製剤による治療歴のない小児又は GH 製剤による治療歴のある小児を対象に、ソマプシタン週 1 回投与における定常状態の薬物動態を評価する（薬物動態の評価は Module 2.7.2 に示す）。

2.7.3.1.3.1.3　4245 試験（補足的な第 2 相試験）

4245 試験の主要目的：

- 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 SGA 性低身長症小児を対象として、長軸成長に対するソマプシタンの有効性をノルディトロピンと比較検討する。

4245 試験の副次的目的：

- 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 SGA 性低身長症小児を対象として、ソマプシタンの有効性及び安全性をノルディトロピンと比較検討する（安全性に関しては Module 2.7.4 に示す）。

2.7.3.1.3.2　試験デザイン

2.7.3.1.3.2.1　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 2.7.3.1.3.5.1 項に示す。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。

試験デザインを図 2.7.3.1-3 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

SGA 性低身長症

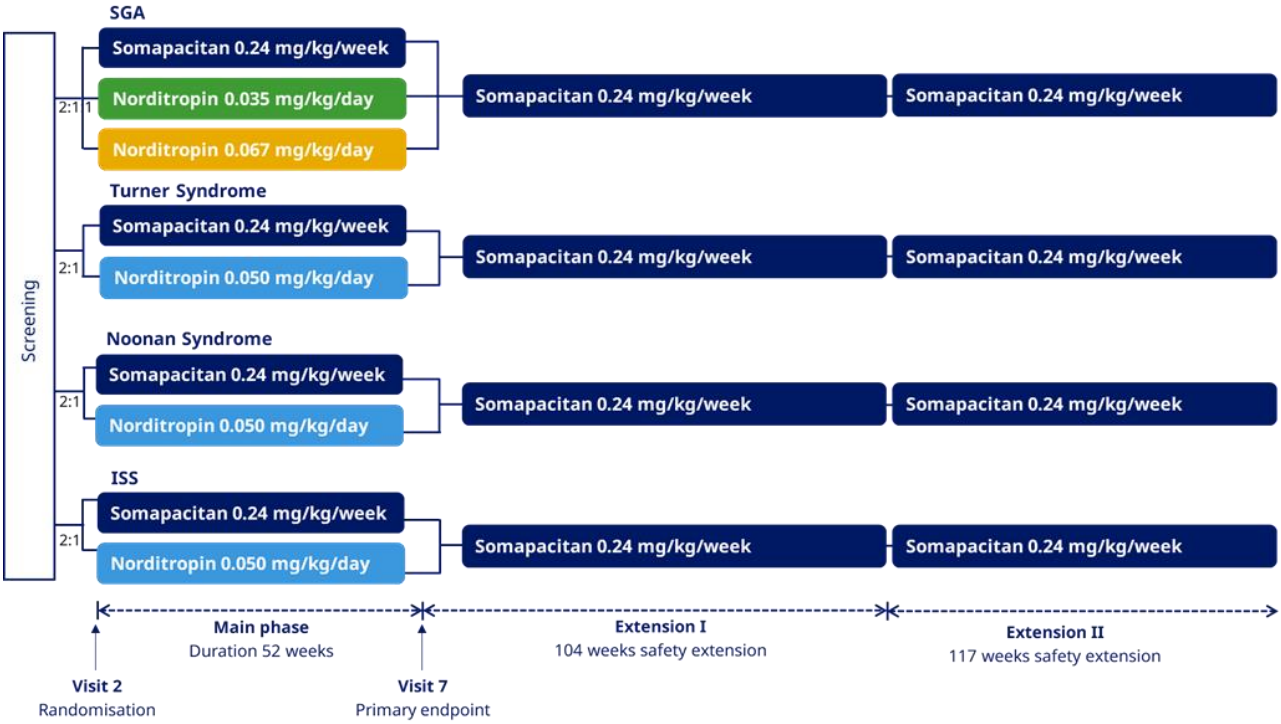
適格な被験者をソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与（4 例中 2 例）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与（4 例中 1 例）又はノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与（4 例中 1 例）のいずれかに 2：1：1 の比率で無作為に割り付けた。

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。

図 2.7.3.1-3　　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.

2.7.3.1.3.2.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）

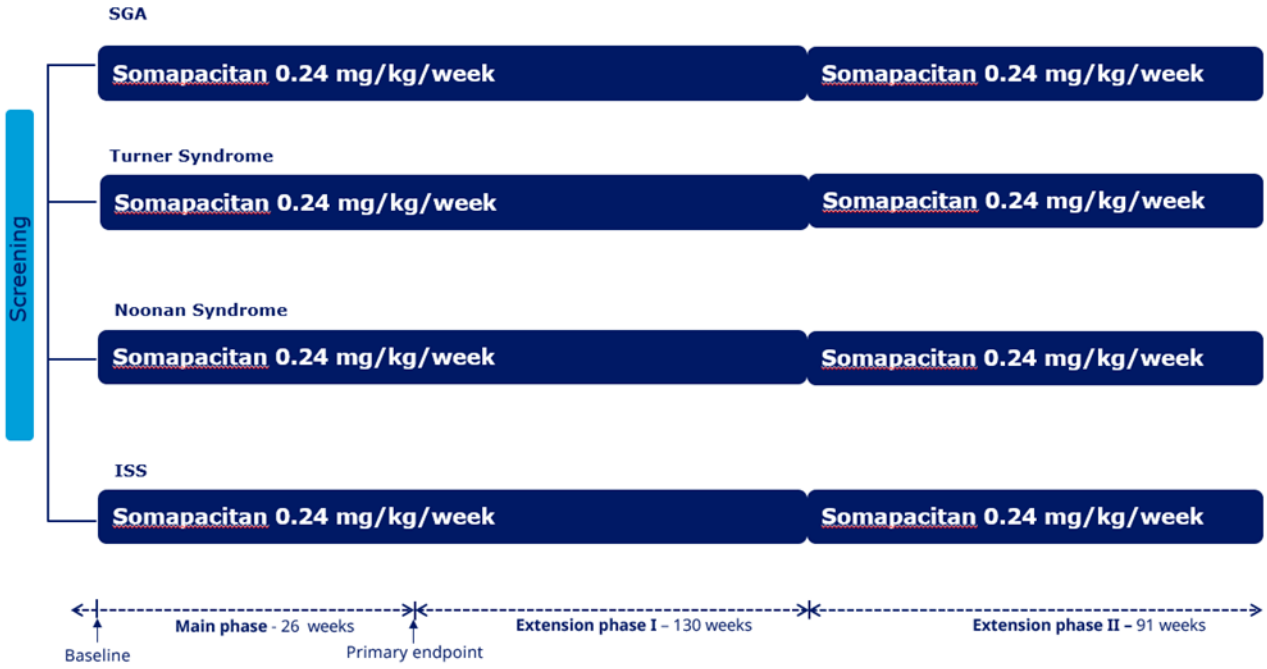
4469 試験は、SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症を有する小児を対象として、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の 26 週間（主要期間）における安全性及び有効性を評価することを目的とした、介入、国際共同、多施設共同、非盲検、非対照の第 3 相バスケット試験である。本試験の対象集団は 10 歳以上 18 歳未満（女児）又は 11 歳以上 18 歳未満（男児）の SGA 性低身長症、TS における低身長、NS における低身長又は特発性低身長症を有する小児とした。適格性基準の詳細は 2.7.3.1.3.5.1 項に示す。26 週間の主要期間の後、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。

試験デザインを図 2.7.3.1-4 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 2.7.3.1-4　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.

2.7.3.1.3.2.3　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2.7.3.1.3.5.1 項に示す。

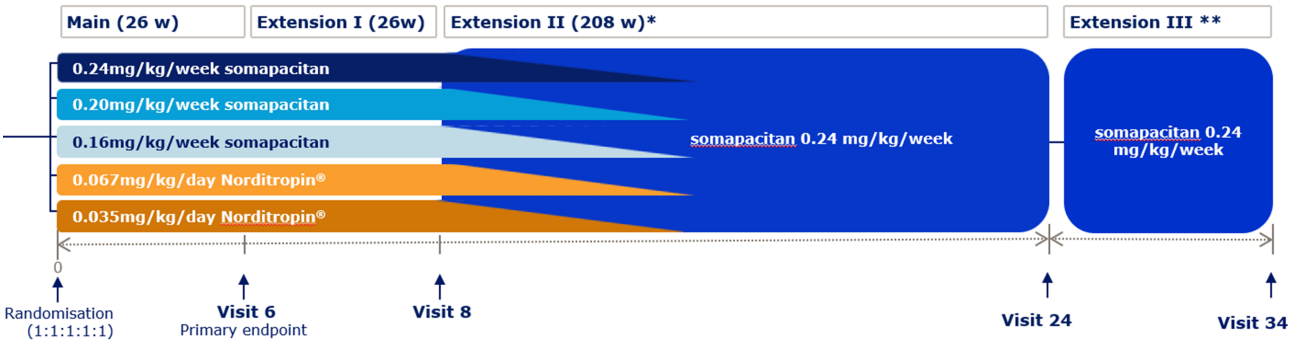
試験デザインを図 2.7.3.1-5 に示す。本試験は以下の期間で構成された。

- 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 2.7.3.1-5　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. Subject will have a follow-up visit 30 days after end of treatment.

2.7.3.1.3.3　対照薬の選択

ノルディトロピンは、ノボ ノルディスク社が商標登録している、1 日 1 回投与の hGH〔ソマトロピン（遺伝子組換え）〕製剤である。ノルディトロピンは、GHD の治療に用いる製剤として、現在世界

中で承認されている。さらに、いくつかの地域及び国では、TS における低身長、SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症、成人成長ホルモン分泌不全症、慢性腎臓病、プラダー・ウィリ症候群の治療に用いる製剤として承認されている。これらの適応症におけるノルディトロピンの承認用量は、適応症間で異なり、地域や国間でも異なる。ノルディトロピンは、これらの適応症の患者において安全かつ有効な治療薬であることが確認されており、ソマプシタンの臨床開発プログラムを通じて対照薬として用いられている。SGA 性低身長症及び NS における低身長の適応症におけるノルディトロピンの米国、欧州及び日本での承認用量を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　　ノルディトロピンの承認用量

	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

Abbreviations: NS: Noonan syndrome; SGA: small for gestational age

第 3 相試験である 4467 試験のような国際共同臨床試験では、ICH E17 ガイドラインにおいて、すべての参加地域で同一の対照薬を用いることが推奨されており、また当該対照薬の妥当性が十分に示されている場合には必ずしもすべての地域で承認されている必要はないことが認識されている[8]。検証的試験である 4467 試験の NS における低身長小児を対象としたサブ試験では、ノルディトロピンの用量として、0.050 mg/kg 1 日 1 回投与を選択した。この用量の選択は、米国をはじめとする多数の治験実施国で NS における低身長の治療として用いられている承認用量範囲内であり、また、実臨床において一般に用いられている治療用量であるとの報告[9]に基づいている。SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験では、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与を選択した。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与は欧州で承認されている用量であり、0.067 mg/kg 1 日 1 回投与は米国、日本をはじめとする国々で承認されている最高用量である。したがって、これら 2 つの用量を用いることで、これらの地域で現在承認されている対照薬との臨床的な関連性を示すことができる。

補足的試験である 4245 試験は、SGA 性低身長症小児を対象として実施されている。ノルディトロピンの用量（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）は臨床コンセンサスガイドライン[10]に基づいて設定しており、完了した臨床試験又は実施中の臨床試験により裏付けられている[11]。また、米国及び日本をはじめとするいくつかの国における承認用量範囲内である。

ノルディトロピンの用量については 2.7.3.4 項で詳細に考察している。

2.7.3.1.3.4　無作為割り付け及び盲検化

2.7.3.1.3.4.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）

SGA 性低身長症

SGA 性低身長症の適応取得を目的とした検証的試験である 4467 試験では、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。ノルディトロピン投与に割り付けられた被験者は、主要期間（52 週間）終了後はソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に割り当てられた。

NS における低身長

NS における低身長の適応取得を目的とした検証的試験である 4467 試験では、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。ノルディトロピン投与に割り付けられた被験者は、主要期間（52 週間）終了後はソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に割り当てられた。

4467 試験では無作為割り付けにあたり、いずれの疾患においても、地域（日本／その他の地域）、年齢（6 歳未満／6 歳以上）及び性別（男児／女児）で層別化し、これらの因子が治療群間で均等に分布するようにした。

本試験は非盲検試験として実施したが、プライマリーエンドポイントに関する測定の実施者に対する盲検性は維持された（すなわち、身長測定担当者に対して割り付け群の盲検性は維持された）。当該サブ試験の主要期間におけるデータベースロック（来院 7）まで、データの解釈に関与するノボ ノルディスク社のスタッフに対してプライマリーエンドポイントの盲検性は維持された。

2.7.3.1.3.4.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）

補足的試験である 4469 試験では、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。本試験は非盲検 1 群試験であり、治験実施医療機関レベルでの盲検化は行わなかった。

2.7.3.1.3.4.3　4245 試験（補足的な第 2 相試験）

補足的試験である 4245 試験では、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。ノルディトロピン投与（0.035 又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）及びソマプシタン投与（0.16 又は 0.20 mg/kg 週 1 回投与）に割り付けられた被験者は、主要期間（26 週間）及び延長期間 I（26 週間）の終了後はソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に割り当てられた。最初にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に割り付けられた被験者は、主要期間及び延長期間 I の終了後も継続してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回に割り当てられた。

無作為割り付けにあたり、地域（日本／その他の国）で層別化し、さらにその他の国では年齢（6 歳未満／6 歳以上）及び性別（男児／女児）で層別化することにより、これらの因子が治療群間で均等に分布するようにした。

本試験は非盲検試験として実施したが、プライマリーエンドポイントに関する測定の実施者に対する盲検性は維持された（すなわち、身長測定担当者に対して割り付け群の盲検性は維持された）。プライマリーエンドポイントのデータベースロック（26 週）まで、データの解釈に関与するノボ ノルディスク社のスタッフに対する盲検性は維持された。

2.7.3.1.3.5 試験対象集団

2.7.3.1.3.5.1 適格性基準

2.7.3.1.3.5.1.1 選択基準

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験における主な選択基準を表 2.7.3.1-3 に示し、すべての選択基準及び詳細についての一覧は、個々の治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）及び 4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

表 2.7.3.1-3　　主な選択基準

主な選択基準：4467 試験（主要試験）

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適用

- 成長ホルモン、IGF-I、グレリン類似物質などによる成長促進の治療歴がない
- 二次性徴発来前の小児：
  - a. 男児：
    - i. スクリーニング時点で年齢 2 歳 26 週以上、11.0 歳未満
    - ii. 精巣容量 4 mL 未満 [12]
  - b. 女児：
    - i. スクリーニング時点で年齢 2 歳 26 週以上、10.0 歳未満
    - ii. Tanner stage 1（乳腺発育なし、乳頭のみ突出）[12]

SGA 性低身長症小児に適用：

- SGA 性低身長症小児〔出生時の体重又は身長もしくはその両方が-2 標準偏差スコア（SD スコア）未満〕（各国の基準による）。日本のみ：出生時の体重及び出生時の身長が在胎週数相当の標準値の 10 パーセンタイル未満であり、出生時の体重又は出生時の身長が-2 SD スコア未満（国内の基準による）の小児
- スクリーニング時の身長が同性、同年齢（暦年齢）の平均身長の-2.5 SD 以下（米国疾病予防管理センターの基準[13]による）
- スクリーニング前 6～18 ヵ月の期間から算出する年間成長速度が同性、同年齢（暦年齢）の 50 パーセンタイル未満（Standards of Prader[14]による）
- 体容量指数（BMI）が 95 パーセンタイル未満（米国疾病予防管理センターの BMI パーセンタイル曲線による）

NS における低身長小児に適用：

- Van der Burgt のスコア表に基づく NS の臨床診断[15]。日本のみ：厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班発行の「ヌーナン症候群の診断基準と診療指針」の基準に基づく NS の診断。
- スクリーニング前 6～18 ヵ月に測定された過去の身長が得られている。
- 甲状腺ホルモン補充療法は、無作為割り付け前少なくとも 90 日間、適切かつ安定している必要がある（該当する場合）
- スクリーニング時の身長が同性、同年齢（暦年齢）の平均身長の-2.0 SD 以下（米国疾病予防管理センターの基準[13]による）。

主な選択基準：4469 試験（補足的試験）

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適用

- 骨端線閉鎖を伴わない：女児で骨年齢 14 歳未満、男児で骨年齢 16 歳未満と定義する
- 年齢：
  - a. 男児：スクリーニング時点で 11.0 歳以上、18.0 歳未満
  - b. 女児：スクリーニング時点で 10.0 歳以上、18.0 歳未満

4469 試験におけるこの他の主な選択基準は 4467 試験とほぼ同様であり、すべての選択基準及び詳細についての一覧は 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 3.3.1 に示す。

主な選択基準：4245 試験（補足的試験）

- 二次性徴発来前の小児
  - a. 男児：
    - i. スクリーニング時点で年齢 2 歳 26 週以上、11.0 歳未満
    - ii. 精巣容量 4 mL 未満
  - b. 女児：
    - i. スクリーニング時点で年齢 2 歳 26 週以上、10.0 歳未満
    - ii. Tanner stage 1（乳腺発育なし、乳頭のみ突出）
- 出生時の身長及び／又は体重が-2 SD スコア未満（各国の基準による）の SGA 性低身長症小児
- スクリーニング時の身長が同性、同年齢（暦年齢）の平均身長の-2.5 SD 以下（米国疾病予防管理センターの基準による）
- スクリーニング前 6～18 ヵ月の期間から算出する年間成長速度が同性、同年齢（暦年齢）の 50 パーセンタイル未満（Standard of Prader による）
- GH 又は IGF-I による治療歴がない

2.7.3.1.3.5.1.2 除外基準

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験における主な除外基準を表 2.7.3.1-4 に示し、すべての除外基準及び詳細についての一覧は、個々の治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）及び 4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

表 2.7.3.1-4　　主な除外基準

主な除外基準：4467 試験（検証的試験）
• 成長に影響を与える、又は立位での測定により成長を評価する際に影響を及ぼす可能性がある臨床的に問題となる異常を有する又はその疑いがある小児 • 成長ホルモン分泌不全症を有する又はその疑いがある小児（各国の標準診療に従う） • スクリーニング前 3 ヵ月のうちの連続 2 週間以上の期間、全身性コルチコステロイドの投与が必要であった炎症性疾患を併発している小児 • スクリーニング前 12 ヵ月のうちの連続 4 週間以上の期間、吸入ブデソニド換算で 400 µg/日（すなわちフルチカゾンフランカルボン酸エステル 250 µg/ 日）超の吸入グルココルチコイドの投与が必要であった小児 • 成長に影響を及ぼす可能性があるその他の治療薬〔例：注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療のためのメチルフェニデート〕を併用している小児 • ADHD と診断されている小児 • 頭蓋内腫瘍をはじめとする悪性腫瘍の既往／併発がある小児 すべての除外基準及び詳細についての一覧は、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 3.3.2 及び 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 3.3.2 に示す。
主な除外基準：4469 試験（補足的試験）
4469 試験の主な除外基準は 4467 試験とほぼ同様であり、すべての除外基準及び詳細についての一覧は 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 3.3.4 に示す。
主な除外基準：4245 試験（補足的試験）
• 成長に影響を与える、又は立位での測定により成長を評価する際に影響を及ぼす可能性がある臨床的に問題となる異常を有する又はその疑いがある小児 • 成長ホルモン分泌不全症を有する又はその疑いがある小児（各国の標準診療に従う） • スクリーニング前 3 ヵ月のうちの連続 2 週間以上の期間、全身性コルチコステロイドの投与が必要であった炎症性疾患を併発している小児 • スクリーニング前 12 ヵ月のうちの連続 4 週間以上の期間、吸入ブデソニド換算で 400 µg/日超の吸入グルココルチコイドの投与が必要であった小児 • 成長に影響を及ぼす可能性があるその他の治療薬〔例：ADHD の治療のためのメチルフェニデート〕を併用している小児 • ADHD と診断されている小児 • 頭蓋内腫瘍をはじめとする悪性腫瘍の既往／併発がある小児

2.7.3.1.3.5.2　　治験薬の早期投与中止

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験のいずれにおいても、被験者の要望に応じて、あるいは治験責任医師により安全性の懸念がある（許容できない有害事象が発現した場合など）又は試験手順を遵守できないと判断された場合には、治験薬の投与を中止できることとした。検証的試験である 4467 試験では、治験薬の投与中止基準として、妊娠した場合、妊娠を希望した場合、承認済み又は未承認の治験薬を用いた別の臨床試験に同時に参加した場合、腫瘍が認められた場合、ほぼ成人身長（NAH）に達した場合、骨端線閉鎖が確認された場合の 6 つを設定した。補足的試験である 4469 試験及び 4245 試験

における治験薬の投与中止基準は、治験総括報告書〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）、4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.7.3.1.3.6　投与方法及び投与計画

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験では、被験者の体重あたりの用量を用いた（2.7.3.1.3 項）。ソマプシタン及びノルディトロピンの用量は、被験者の実際の体重に基づいて、治験責任医師の判断により継続的に調整された。

4467 試験及び 4469 試験

治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された重度の有害事象が発現した場合、治験責任医師の判断により、投与中の用量から 25%ずつの減量が可能であった。最初の減量後に有害事象が持続する場合には、2 回目の減量の検討が可能であった。2 回目の減量後に有害事象が回復しなかった場合、治験薬の投与を中止することを可とした。減量後の用量での投与を少なくとも 4 週間継続した後は、治験責任医師の判断により減量前の用量に戻すことが可能であった。

IGF-I 標準偏差スコア（SD スコア）が 2 回の来院で連続して+3.0 を超え、それが再検査で確認された場合には、ノボ ノルディスク社から治験責任医師に通知され、治験責任医師は可能な限り速やかに被験者に連絡することとした。ソマプシタンの用量は、0.24 mg/kg 週 1 回投与から 0.21 mg/kg 週 1 回投与に減量することとした。最初の減量後に IGF-I SD スコアが 2 回連続して+3.0 を超え、それが再検査で確認された場合、ソマプシタンの用量を 0.21 mg/kg 週 1 回投与から 0.18 mg/kg 週 1 回投与に減量することとした。2 回目の減量後にも IGF-I SD スコアが 2 回連続して+3.0 を超え、それが再検査で確認された場合には、治験責任医師は被験者に個別の指示を行うこととした。ノルディトロピンの用量は、投与中の用量から 25%ずつ減量することとした。延長期間では、減量後に IGF-I SD スコアが+1.0 を下回る場合、減量前の（高い）用量までの増量が可能であった。

4245 試験

主要期間及び延長期間 I

治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象が発現した場合、治験責任医師の判断により、投与中の用量から 25%ずつの減量が可能であった。有害事象が持続する場合には治験薬の投与を中止することを可とし、回復した場合には治験責任医師の判断により減量前の用量に戻すことが可能であった。

延長期間 II 及び延長期間 III

有害事象に基づく治験薬の減量は、主要期間及び延長期間 I と同様の基準及び方法に従うこととした。

延長期間 II 及び延長期間 III ではさらに、IGF-I SD スコアが 2 回の来院で連続して+3.0 を超え、それが再検査で確認された場合にも、治験薬を減量することとした。減量のステップは 4467 試験及び 4469 試験と同様とした（上述に示す）。

2.7.3.1.3.7　投与期間

4467 試験の主要投与期間は 52 週間であり、この期間ではソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回（SGA 性低身長症）あるいはノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回（NS における低身長）が投与された。すべての被験者がソマプシタン投与（0.24 mg/kg 週 1 回投与）群に割り当てられる 104 週間の安全性延長期間は進行中である。

4469 試験では、26 週間の主要投与期間において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。ソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与する 130 週間の安全性延長期間は進行中である。さらに、延長期間 II に移行した被験者にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与する予定である。

4245 試験では、26 週間の主要投与期間及び 26 週間の延長期間 I において 3 つの用量（0.16、0.20 又は 0.24 mg/kg 週 1 回投与）のソマプシタン又は 2 つの用量（0.035 又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）のノルディトロピンのいずれかを投与した。52 週間の終了後、延長期間 II（208 週間）及び延長期間 III において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（すなわちソマプシタン 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。

試験デザインの詳細は 2.7.3.1.3.2 項に示した。

4467 試験では、52 週間の主要期間についてはすべてのデータが得られており、進行中の延長期間 I については SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児において 104 週まで（すなわち、52 週から 104 週まで）のデータが得られている。4469 試験では、26 週間の主要期間についてはすべてのデータが得られており、進行中の延長期間については一部のデータが得られている。4245 試験では、208 週までのすべてのデータが得られており、進行中の延長期間については一部のデータが得られている。

2.7.3.1.3.8　有効性に関するエンドポイント

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）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 2.7.3.1-5 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〔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、小児に対する疾患負担を評価する質問票〔Child Impact Measure-Observer（CIM-O）〕を用いた。

表 2.7.3.1-5　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[b]	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.
[b]The week 52 assessment was scheduled 4–6 days after dosing.

2.7.3.1.4　データの提示及び統計手法

2.7.3.1.4.1　臨床試験における統計手法

2.7.3.1.4.1.1　統計解析に関する一般的考察

ノボ ノルディスク社が統計解析の責任を有する。統計解析は ICH E9 に従って実施した。統計解析の詳細については、個々の治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）、4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.7.3.1.4.1.2　解析対象集団の定義

解析対象集団を ICH E9[16]に従って事前に定義した。

4467 試験（検証的試験）では、以下の解析対象集団をサブ試験ごとに治験実施計画書に定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者。被験者は予定された治療に従って解析に含められる。
- 安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を受けたすべての被験者。被験者は実際に受けた治療に従って解析に含められる。

本試験では、以下に示す観察期間に得られたデータポイントセットを用いた。

- In-study 観察期間：無作為割り付け日から来院 7 又は治験における最後のコンタクトのうち、いずれか早い日までのすべての観測値
- 補助的治療を伴わない in-study 観察期間：無作為割り付け日から来院 7、治験における最後のコンタクト又は補助的治療の初回実施日のうち、いずれか早い日までのすべての観測値
- 補助的治療又は治験薬の減量を伴わない in-study 観察期間：無作為割り付け日から来院 7、治験における最後のコンタクト、補助的治療の初回実施日又は有害事象もしくは IGF-I による治験薬の初回減量日のうち、いずれか早い日までのすべての観測値
- On-treatment 観察期間：治験薬の初回投与日から来院 7、治験における最後のコンタクト又は治験薬の最終投与後 14 日のうち、いずれか早い日までのすべての観測値

4469 試験では、最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団をサブ試験ごとに治験実施計画書に定義した。本試験では、in-study 観察期間及び on-treatment 観察期間の 2 つの観察期間を用いた（定義は上述に示した）。

4245 試験では、治験実施計画書において以下の解析対象集団を定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けたすべての被験者。被験者は実際に受けた治療に従って解析に含められる。
- 安全性解析対象集団（SAS）：無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けたすべての被験者。被験者は実際に受けた治療に従って解析に含められる。
- 治験実施計画書に適合した対象集団〔Per Protocol（PP）analysis set〕：最大の解析対象集団に含まれる被験者のうち、選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、無作為割り付けされた治療を 22 週以上（ソマプシタン群）又は 154 日以上（ノルディトロピン群）受けた被験者。被験者は実際に受けた治療に従って解析に含められる。

本試験の主要期間では以下の 2 つの観察期間を定義した。

- On-treatment 観察期間：治験薬の初回投与から治験における最後のコンタクト、来院 6 又は治験薬の最終投与後 14 日のうち、いずれか早い日までの期間
- In-study 観察期間：治験薬の初回投与から来院 6 又は治験における最後のコンタクトのうち、いずれか早い日までの期間

延長期間 I、II 及び III に移行する被験者の観察期間の定義は、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）に示す。

いずれの試験においても、有効性に関するエンドポイントの評価には最大の解析対象集団を用いた。4467 試験、4469 試験及び 4245 試験において、最大の解析対象集団から除外された被験者はいなかった。安全性解析対象集団は、安全性データの解析のみに用いた。

4245 試験の治験実施計画書に適合した対象集団は、有効性に関する感度分析に用いた。

2.7.3.1.4.1.3　4467 試験（検証的試験）

2.7.3.1.4.1.3.1 プライマリーエンドポイント：52 週の成長速度

検証的試験である 4467 試験のプライマリーエンドポイントは、52 週の成長速度（cm/年）であった。

52 週の成長速度は、ベースライン（0 週）及び 52 週（ランドマーク来院）時に測定した身長を用いて、「〔52 週の来院時の身長－ベースライン（0 週）の身長〕/〔ベースラインから 52 週の来院までの年数〕」により算出した。中間の来院時（13、26 及び 39 週）の成長速度は、52 週の成長速度の算出と同じ次の方法により算出した。成長速度=〔j 週の来院時の身長－ベースライン（0 週）の身長〕/〔ベースラインから j 週の来院までの年数〕。式中、j=13、26、39。

本試験では以下の 3 つの estimand を定義した。

- 主要 estimand：IGF-I 又は有害事象による治験薬の減量、あらゆる理由による治療中止及び補助的治療もしくは特に着目する薬剤の開始の有無にかかわらない、ソマプシタンとノルディトロピンの 52 週の成長速度の治療間差
- 追加 estimand 1：補助的治療を開始した被験者がいない場合の、IGF-I 又は有害事象による治験薬の減量、あらゆる理由による治療中止の有無にかかわらない、ソマプシタンとノルディトロピンの 52 週の成長速度の治療間差

- 追加 estimand 2：IGF-I 又は有害事象による治験薬の減量がない、あらゆる理由による治療中止がない、及び補助的治療を開始した被験者がいない場合の、ソマプシタンとノルディトロピンの 52 週の成長速度の治療間差

主要 estimand に基づいて主要目的を検討するためのプライマリーエンドポイントの主要解析は、最大の解析対象集団を用いて行った。Retrieved participant が極めて少なかったため、多重補完又は retrieved participant のみに基づく多重補完は実施しなかった。代わりに、ソマプシタン群の欠測値はノルディトロピン群から補完し、ノルディトロピン群の欠測値はノルディトロピン群から補完した。完全なデータセットごとに、治療、性別、年齢グループ、地域、身長 SD スコア（-3 未満又は-3 以上）、性別と年齢グループと地域との交互作用を固定効果、ベースラインの身長及びベースラインの IGF-I SD スコアを共変量とする共分散分析モデルを用いて 52 週の成長速度を解析した。

NS における低身長小児を対象としたサブ試験では、両側 95%信頼区間の下限が-1.6 cm/年を超える場合にソマプシタンの非劣性が検証されるものとした。SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験では、両側 95%信頼区間の下限が-1.6 cm/年を超える場合に低用量のノルディトロピンに対するソマプシタンの非劣性が検証されるものとした。低用量のノルディトロピンに対する非劣性が検証された場合には、検定手順を継続し、両側 95%信頼区間の下限が-1.6 cm/年を超える場合に高用量のノルディトロピンに対するソマプシタンの非劣性が検証されるものとした。階層的検定手順の詳細は、治験実施計画書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）、Appendix 9.1.1〕に示す。

非劣性マージンは、無治療と比較した際のノルディトロピン 0.033 mg/kg 1 日 1 回投与による成長速度の差が 3.3 cm/年であった SGA 性低身長症小児を対象とした試験に基づいて設定した。GH 製剤に対する成長反応は、SGA 性低身長症と NS における低身長で同様であることから、非劣性マージンをすべてのサブ試験で-1.6 cm/年とすることは妥当であると考えられる。

主要目的における追加 estimand 1 の評価のため、プライマリーエンドポイントの補足的解析を実施した。プライマリーエンドポイントの補足的解析には最大の解析対象集団を用いたが、補助的治療の開始後に評価されたデータは解析から除外した。

追加 estimand 1 の評価のため、補助的治療の開始までの各群の成長速度データ（13、26、39 及び 52 週の予定来院時の年間成長速度）について、無構造共分散行列を仮定した繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）による解析を実施した。この解析には無作為割り付けされたすべての被験者を含め、両群ともに missing at random（MAR）を仮定した。

追加 estimand 2 の評価のため、IGF-I 又は有害事象による治験薬の減量、治療中止もしくは補助的治療の開始のうち、いずれか最も早い時点までの成長速度データについて、追加 estimand 1 と同じ解析を実施した。

以下の追加の感度分析を実施した。

- 補足的解析の結果が MAR の仮定からの乖離に関して安定しているかどうかを検討するための、追加 estimand それぞれ（追加 estimand 1 及び追加 estimand 2）に関するプライマリーエンドポイントの補足的解析に対する tipping point 解析
- 結果の安定性をさらに検討するための、主要解析に基づくプライマリーエンドポイントの追加の tipping point 解析

2.7.3.1.4.1.3.2 補足的セカンダリーエンドポイント

有効性の補足的セカンダリーエンドポイントである身長 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量及び成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量は、主要解析と同様のモデルを用いて推定した。

有効性の補足的セカンダリーエンドポイントである骨年齢の 0 週から 52 週までの変化量に関する補足的な副次的 estimand は、プライマリーエンドポイントに関する主要 estimand と同様の estimand を用い、共分散分析モデルにより推定した。

有効性の補足的セカンダリーエンドポイントである IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量に関する補足的な副次的 estimand を評価するため、各群の治療中止までの IGF-I SD スコアについて、無構造共分散行列を仮定した MMRM による解析を実施した。この解析には無作為割り付けされたすべての被験者を含め、両群ともに MAR を仮定した。有効性の補足的セカンダリーエンドポイントであるインスリン様成長因子結合蛋白 3（IGFBP-3） SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量についても、同様のモデルを用いた。

104 週間の有効性の評価方法

104 週までの評価において、以下の 2 つの観察期間を用いた。

- On-treatment 観察期間：治験薬の初回投与日から来院 11、治験における最後のコンタクト又は治験薬の最終投与後 14 日のうち、いずれか早い日までの期間
- In-study 観察期間：無作為割り付け日から来院 11 又は治験における最後のコンタクトのうち、いずれか早い日までのすべての期間

有効性評価では、in-study 観察期間を用いてデータを提示した。

104 週の有効性解析では、成長に関するパラメータ〔成長速度（cm/年）ならびに 104 週までの成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、骨年齢及び骨年齢／暦年齢比とこれらのパラメータのベースラインからの変化量〕及び薬力学的作用に関するパラメータ（104 週までの IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアならびにこれらのパラメータのベースラインからの変化量）を、記述統計量を用いて要約した。

2.7.3.1.4.1.4 4469 試験（補足的な第 3 相試験）

2.7.3.1.4.1.4.1 プライマリーエンドポイント：有害事象の発現件数

プライマリーエンドポイントは、安全性に関するエンドポイント（有害事象の発現件数）であった。有効性のセカンダリーエンドポイントは、記述統計量を用いて解析した。

詳細は 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 3.7.1.2 に示す。

2.7.3.1.4.1.5 4245 試験（補足的な第 2 相試験）

プライマリーエンドポイントは、最初の 26 週間の投与期間における成長速度（cm/年）であった。プライマリーエンドポイントの主要解析は、最大の解析対象集団及び in-study 観察期間に基づいて実施した。13 週及び 26 週時点における年間成長速度について、治療、年齢グループ、性別、地域、性別と

年齢グループとの交互作用を固定効果、ベースラインの身長を共変量とし、すべての因子を週内で入れ子構造とする MMRM を用いて解析した。被験者内の繰り返し測定における変動に対し、無構造共分散行列を仮定した。無作為割り付け後の成長速度データがない被験者は主要解析に含めなかった。無作為割り付けされた治療を 26 週より前に中止した被験者のデータは、主要解析に用いた。感度分析として、治験実施計画書に適合した対象集団を用いた解析を実施した。延長期間 I（52 週）に成長速度の解析を再度実施した。延長期間 II 及び延長期間 III における年間成長速度も同じ方法で算出した。延長期間 II 及び延長期間 III の年間成長速度は、記述統計量を用いて解析した。

有効性のセカンダリーエンドポイントである身長 SD スコア、成長速度 SD スコア、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインから 26 週までの変化量について、プライマリーエンドポイントの解析と同様の MMRM を用いて解析した。ただし、共変量はそれぞれのエンドポイントに対応するベースライン値とした。52 週における有効性のセカンダリーエンドポイントについても、同様の解析を行った。延長期間（I、II 及び III）における IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのデータは、記述統計量を用いて解析した。

骨年齢は、52 週に評価した骨年齢／暦年齢比のベースラインからの変化量に対する共分散分析モデルを用いて解析した。このモデルでは、治療、年齢グループ、性別、性別と年齢グループとの交互作用を固定効果とし、ベースラインの骨年齢／暦年齢比を共変量とした。

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実施された GH-PPQ を用いた評価については、記述統計量を用いて解析した。

2.7.3.1.4.2 本概要における統計手法

2.7.3.1.4.2.1 部分集団での有効性の評価

上述の 4467 試験（第 3 相試験）における事前に規定した解析に加え、ソマプシタンの全体的な治療効果が様々な部分集団を通じて一貫しているかどうかを評価するため、表 2.7.3.1-6 に示す部分集団におけるプライマリーエンドポイント（52 週の成長速度）に対するソマプシタンの治療効果を評価した。

各部分集団について、主要解析のモデルに部分集団及び治療と部分集団の交互作用を加えたモデルを用いて、52 週の成長速度を解析した。この解析には最大の解析対象集団を用いた。

表 2.7.3.1-6 部分集団カテゴリー（4467 試験）

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

2.7.3.1.4.2.2　4467 試験（検証的試験）における日本人集団に対する一貫性の評価

「国際共同治験に関する基本的な考え方について」[17]及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構の助言に従い、全集団と日本人集団における有効性の一貫性を部分集団での解析により評価した。ソマプシタンのノルディトロピンに対する治療効果の推定値における日本人集団と全集団との間の一貫性は、プライマリーエンドポイントである 52 週の成長速度を用いて評価した。本評価は、52 週での成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア、IGFBP-3 SD スコア、骨年齢及び骨年齢／暦年齢比、ならびに成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア、IGFBP-3 SD スコア及び骨年齢のベースラインからの変化量の 4467 試験における日本人被験者を対象とした評価によりさらに補足された。

同様に、曝露及び投与量に関する情報について、日本人集団と全集団との間の一貫性を評価した。

2.7.3.1.4.2.3　4245 試験（補足的試験）における日本人集団に対する一貫性の評価

補足的試験である 4245 試験では、日本人被験者のみを対象として、成長速度、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア、IGFBP-3 SD スコア、骨年齢及び骨年齢／暦年齢比、ならびに成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、IGF-I SD スコア、IGFBP-3 SD スコア及び骨年齢のベースラインからの変化量について、208 週までのデータの記述的要約を示した。さらに、曝露及び投与量に関する情報の記述的要約も示した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　　序文

本項では、ソマプシタンの有効性の評価に含めた試験（2.7.3.1.2 項）の完了パートで得られた主な有効性の結果を試験ごとに提示する。試験デザインの詳細は 2.7.3.1.3 項に示した。全試験を通じた有効性の比較については 2.7.3.3.5 項に示す。

2.7.3.2.2　　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間及び延長期間 I（52 週から 104 週まで

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を対象として、週 1 回投与のソマプシタンの効果及び安全性を 1 日 1 回投与のノルディトロピンと比較し、ソマプシタンの長期安全性を評価するバスケット試験

2.7.3.2.2.1　　目的及び試験デザイン

第 3 相試験である 4467 試験の目的及び試験デザインの詳細は、2.7.3.1.3.1.1 項及び 2.7.3.1.3.2.1 項に示した。試験対象集団及び試験デザインを以下に要約する。

SGA 性低身長症

52 週間の主要期間では、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 142 例を、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 回投与又はノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与のいずれかに 2：1：1 の比率で無作為に割り付けた。52 週間の投与期間の後は 104 週間の延長期間 I に移行し、すべての被験者がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けた。

NS における低身長

52 週間の主要期間では、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 NS における低身長小児 77 例を、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与又はノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与のいずれかに 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は 104 週間の延長期間 I に移行し、すべての被験者がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けた。

本試験のプライマリーエンドポイントは、いずれの疾患についても 52 週の成長速度（cm/年）であった。

2.7.3.2.2.2　　試験対象集団

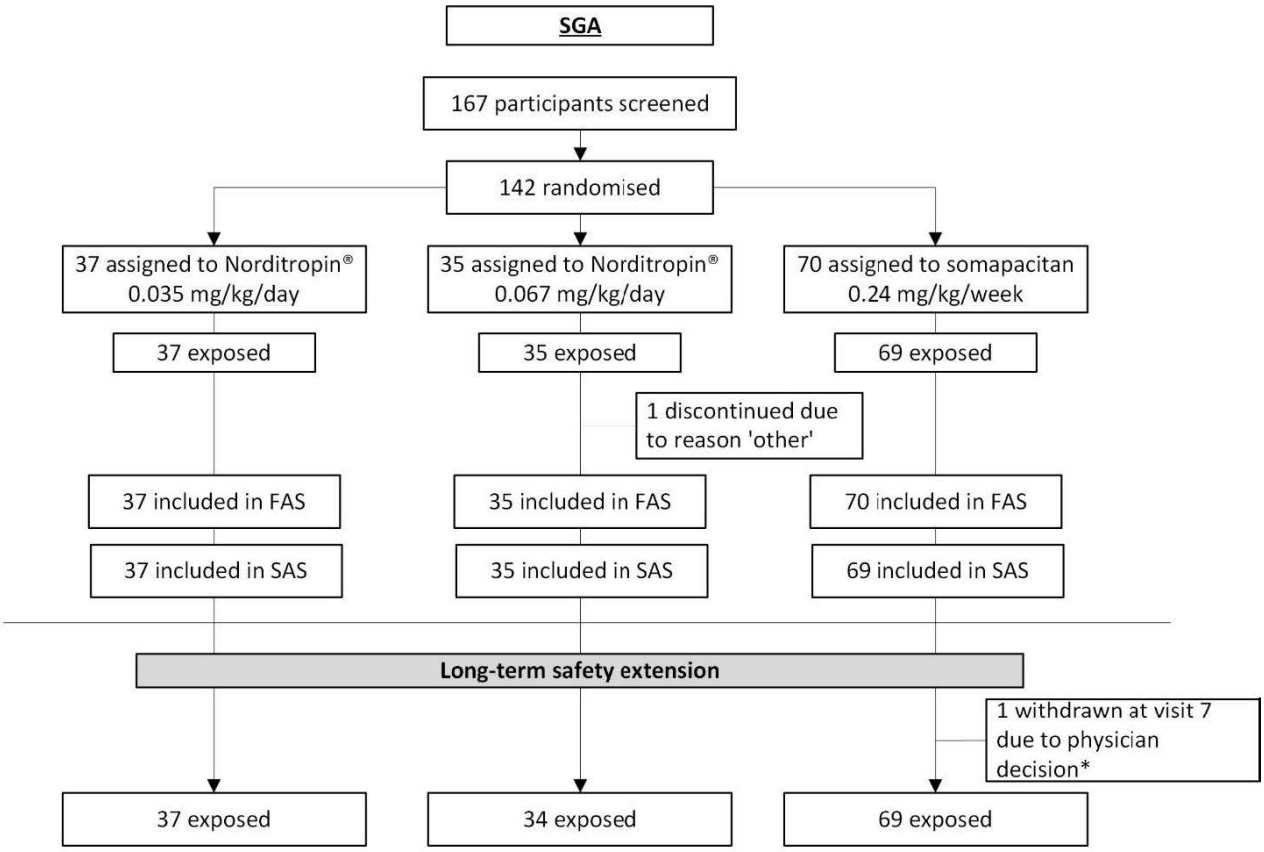
SGA 性低身長症

無作為割り付けされた 142 例のうち、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。適格性基準に違反して（ソマプシタン群に）無作為割り付けされた被験者 1 例は、治験薬の投与を受けなかった。6 歳未満が 62.7%、6 歳以上が 37.3%であった。女児が 51.4%、男児が 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%）及び米国（9.2%）から多くの被験者が組み入れられた。白人が 58.5%、アジア人が 35.9%であった。治験薬の投与を受けた 141 例中のうち 140 例が 52 週間の主要期間における投与を完了した。52 週の来院より前に治験薬の投与を中止した被験者は 1 例（ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群）であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4〕。52 週間の主要期間を完了した 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、治験の参加も中止した。

4467 試験（SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験）の被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示す。

図 2.7.3.2-1　　被験者の内訳（4467 試験、SGA 性低身長症）



* This participant was randomised in the study but not exposed to treatment and was withdrawn after completing the main 52-week period.
Abbreviations: FAS: full analysis set; SAS: safety analysis set

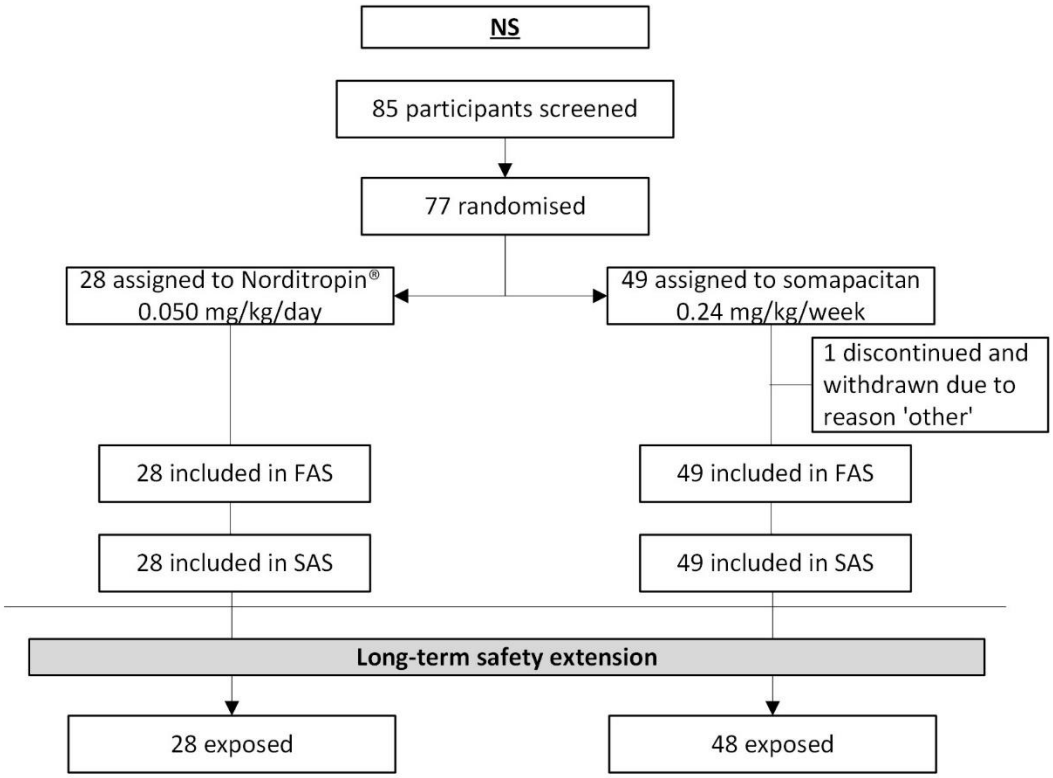
NS における低身長

無作為割り付けされた 77 例のうち、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。6 歳未満が 49.4%、6 歳以上が 50.6%であった。女児が 39.0%、男児が 61.0%であった。本試験は国際共同試験であり、日本（11.7%）、中国（10.4%）及びイタリア（10.4%）から多くの被験者が組み入れられた。白人が 50.6%、アジア人が 31.2%であった。治

験薬の投与を受けた 77 例のうち 76 例（98.7%）が 52 週間の主要期間における投与を完了した〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4〕。52 週間の主要期間を完了した 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・脱落基準により治験の参加を中止した。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／保護者により治験の参加を中止した。

4467 試験（NS における低身長小児を対象としたサブ試験）の被験者の内訳を図 2.7.3.2-2 に示す。

図 2.7.3.2-2　　被験者の内訳（4467 試験、NS における低身長）



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

4467 試験における被験者の内訳及びベースラインの被験者背景に関する詳細は、それぞれ 2.7.3.3.1.1 項及び 2.7.3.3.1.2 項に示す。

2.7.3.2.2.3　　有効性の結果

SGA 性低身長症

成長に関するパラメータ

52 週間の主要期間における成長に関する結果の詳細は治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.2 及び Section 5.1.3.1〕に示す。

主要 estimand について、プライマリーエンドポイントである 52 週の成長速度におけるソマプシタン 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。追加 estimand 1 及び追加 estimand 2 の結果は、主要 estimand の結果を支持するものであった。

- 主要 estimand について、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（表 2.7.3.2-1）。感度分析によってこれらの結果の安定性が確認された。
- 52 週の年間成長速度について、95%信頼区間の下限（0.92 cm/年）が 0 cm/年を超えたため、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与に対する優越性が示された。
- 52 週の年間成長速度について、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。
- 以上の結果から、SGA 性低身長症小児におけるソマプシタン（0.24 mg/kg 週 1 回投与）による 52 週の成長速度への効果は、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 回投与よりも高いことが示された。

補足的セカンダリーエンドポイントである、成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量、身長 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量及び骨年齢／暦年齢比のベースライン（0 週）から 52 週までの変化量については、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 回投与群との間で統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-1）。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 52 週までの変化量については、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大きかったが、骨年齢／暦年齢比のベースライン（0 週）からの変化量においては両群間で統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-1）。

補足的セカンダリーエンドポイントの結果はプライマリーエンドポイントの結果と一貫しており、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の有効性は、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 回投与と比較して高かった。

表 2.7.3.2-1　52 週における成長に関するパラメータの推定値の要約（4467 試験、SGA 性低身長症）

	Somapacitan 0.24 mg/kg/week 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]**
Primary endpoint (Height velocity [cm/year] after 52 weeks)					
Primary estimand	11.0	9.4	11.1	1.6 [0.92; 2.24]	-0.1 [-0.74; 0.60]
Additional estimand 1	11.0	9.4	11.1	1.6 [0.92; 2.24]	-0.1 [-0.74; 0.60]
Additional estimand 2	11.0	9.5	11.1	1.5 [0.87; 2.22]	-0.1 [-0.77; 0.63]
Secondary endpoints (change from baseline after 52 weeks)					
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]

Notes: For primary estimand, height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates. For additional estimand 1 and 2, height velocity at 13, 26, 39 and 52 weeks is 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, and baseline height velocity SDS and baseline IGF-I SDS as covariates, all nested within week as a factor.

There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

The non-inferiority margin is -1.6 cm/year.

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

予測されたとおり、成長速度及び成長速度 SD スコアは、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、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〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.8、Table 8.2.23 及び Table 8.2.29〕。

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

52 週間の主要期間における薬力学的作用に関するエンドポイントの結果の詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.3.2〕に示す。

補足的セカンダリーエンドポイントである、IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量及び IGFBP-3 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量について、ベースラインからの変化量の平均の推定値及び群間差の推定値は以下のとおりであった（52 週における評価は、投与後 4～6 日に予定された）。

- IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.48、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1.56、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2.62 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 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 スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1.14、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0.64、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1.13 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 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。

104 週の IGF-I SD スコアの平均（SD）は、3 つの投与群間で同様であった〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.45〕。同様の結果が IGFBP-3 SD スコアでもみられた〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.54〕。

COA

COA に関する結果の詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.5〕に示す。

全体として、小児／患者に対する GH 治療の負担を評価する 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 GH-INJ-PTB を用いた COA の結果は、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 回投与と比較してソマプシタン週 1 回投与において良好であった。

小児に対する SGA の疾病負担を評価する質問票〔Small for Gestational Age - Child Impact Measure-Observer（SGA-CIM-O）〕の結果から、ソマプシタン治療及びノルディトロピン治療のいずれによっても SGA の疾病負担が軽減されることが示された。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 回投与群及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群でより改善する（負担が軽減される）傾向がみられた。

NS における低身長

成長に関するパラメータ

52 週間の主要期間における成長に関する結果の詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.2 及び Section 5.1.3.1〕に示す。

主要 estimand について、プライマリーエンドポイントである 52 週の成長速度におけるソマプシタンのノルディトロピンに対する非劣性が検証された。追加 estimand 1 及び追加 estimand 2 の結果は、主要 estimand の結果を支持するものであった。

- 主要 estimand について、52 週における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/年であった。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、1.2 cm/年（95%信頼区間：0.32; 2.03）であった。
- 52 週の年間成長速度について、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。

補足的セカンダリーエンドポイントである、成長速度 SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量及び身長 SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量については、いずれもノルディトロピン 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 回投与群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-2）。骨年齢／暦年齢比のベースラインから 52 週までの変化量においては、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与とノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与との間で統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-2）。骨年齢／暦年齢比は、大部分の被験者において 52 週まで 1 を下回っていた。ベースライン（0 週）における骨年齢／暦年齢比の観測値の平均（標準偏差：SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 0.77（0.21）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0.73（0.17）であった。

表 2.7.3.2-2　52 週における成長に関するパラメータの推定値の要約（4467 試験、NS における低身長）

	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]**
Primary endpoint (Height velocity [cm/year] after 52 weeks)				
Primary estimand	10.4	9.2	1.2	0.32; 2.03
Additional estimand 1	10.4	9.2	1.2	0.39; 2.08
Additional estimand 2	10.5	9.2	1.3	0.42; 2.12
Secondary endpoints (change from baseline after 52 weeks)				
HSDS	1.07	0.75	0.32	0.16; 0.48
HVSDS	6.30	5.24	1.06	0.01; 2.10
Bone age/chronological age	0.02	0.03	-0.01	−0.06; 0.03

Notes: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates. For additional estimand 1 and 2, Height velocity at 13, 26, 39 and 52 weeks is 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, and baseline height velocity SDS and baseline IGF-I SDS as covariates, all nested within week as a factor. Missing values at week 52 are imputed based on available landmark visit data using multiple imputations.
The non-inferiority margin is -1.6 cm/year.
Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HSDS: height standard deviation score; HVSDS: height velocity standard deviation score

予測されたとおり、成長速度及び成長速度 SD スコアは、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）において、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〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.8、Table 8.2.23 及び Table 8.2.29〕。

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

52 週間の主要期間における薬力学的作用に関するエンドポイントの結果の詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.3.2〕に示す。

補足的セカンダリーエンドポイントである、IGF-I SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインから 52 週までの変化量は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で統計的に有意に大きかった。52 週における評価は、投与後 4～6 日に予定された。

- IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.35、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1.51 であった。群間差の推定値は、0.84（95%信頼区間：0.36; 1.31）であった。
- IGFBP-3 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1.21、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0.80 であった。群間差の推定値は、0.41（95%信頼区間：0.10; 0.73）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〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.45 及び Table 8.2.54〕。

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〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.48〕。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〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.57〕。

COA

COA に関する結果の詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.5〕に示す。

全体として、親権者／保護者に対する GH 治療の負担を評価する GH-INJ-PTB 質問票の結果は、ノルディトロピン 1 日 1 回投与と比較してソマプシタンにおいて良好であった。小児／患者に対する GH 治療の負担を評価する GH-INJ-CTB 質問票の結果は、ソマプシタンとノルディトロピンで同様であった。

2.7.3.2.3　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、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を対象として、ソマプシタン週 1 回投与の安全性及び有効性を評価するバスケット試験

2.7.3.2.3.1　目的及び試験デザイン

第 3 相試験である 4469 試験の目的及び試験デザインの詳細は、2.7.3.1.3.1.2 項及び 2.7.3.1.3.2.2 項に示した。主要目的は、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各疾患におけるソマプシタンの安全性を評価することであった。有効性に関するエンドポイント（補足的セカンダリーエンドポイント）は、26 週における成長速度、身長 SD スコアの変化量、成長速度 SD スコアの変化量、IGF-I SD スコアの変化量及び IGFBP-3 SD スコアの変化量であった。試験対象集団及び試験デザインを以下に要約する。

SGA 性低身長症

年齢 10 歳（女児）／11 歳（男児）以上 18 歳未満の GH 製剤による治療歴のない又は GH 製剤による治療歴のある被験者 12 例にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与した。

NS における低身長

年齢 10 歳（女児）／11 歳（男児）以上 18 歳未満の GH 製剤による治療歴のない又は GH 製剤による治療歴のある被験者 13 例にソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回投与した。

2.7.3.2.3.2　試験対象集団

SGA 性低身長症

12 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を受けた。そのうち 4 例が GH 製剤による治療歴のない被験者で、8 例が GH 製剤による治療歴のある被験者であった。

NS における低身長

13 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を受けた。そのうち 6 例が GH 製剤による治療歴のない被験者で、7 例が GH 製剤による治療歴のある被験者であった。

4469 試験の被験者の内訳及びベースラインの被験者背景の詳細は、それぞれ 2.7.3.3.1.1 項及び 2.7.3.3.1.2 項に示す。

2.7.3.2.3.3　有効性の結果

成長に関するエンドポイント

成長に関する結果の詳細は、治験総括報告書〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.3〕に示す。

成長に関するエンドポイント（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）について、GH 製剤による治療歴のない被験者では予測されたとおりこれらのパラメータが概ね改善され、GH 製剤による治療歴のある被験者ではこれらのパラメータが概ね維持（NS における低身

長）あるいは改善（SGA 性低身長症）された。結果を評価する際は、被験者数（特に GH 製剤による治療歴のない被験者数）が少なかったことを考慮する必要がある。26 週間の主要期間における成長速度、身長 SD スコアの変化量及び成長速度 SD スコアの変化量についての結果を以下に示す。

SGA 性低身長症

- 26 週における成長速度の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（4 例）で 11.3 cm/年（3.8）、GH 製剤による治療歴のある被験者（8 例）で 9.5 cm/年（2.0）であった。
- 身長 SD スコアの 0 週から 26 週までの変化量の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（4 例）で 0.50（0.21）、GH 製剤による治療歴のある被験者（8 例）で 0.24（0.13）であった。
- 成長速度 SD スコアの 0 週から 26 週までの変化量の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（4 例）で 3.53（2.49）、GH 製剤による治療歴のある被験者（8 例）で 1.04（1.18）であった。

NS における低身長

- 26 週における成長速度の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（6 例）で 9.1 cm/年（2.3）、GH 製剤による治療歴のある被験者（7 例）で 6.4 cm/年（2.0）であった。
- 身長 SD スコアの 0 週から 26 週までの変化量の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（6 例）で 0.35（0.26）、GH 製剤による治療歴のある被験者（7 例）で 0.11（0.14）であった。
- 成長速度 SD スコアの 0 週から 26 週までの変化量の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（6 例）で 3.43（2.75）、GH 製剤による治療歴のある被験者（7 例）で 0.22（0.93）であった。

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

薬力学的作用に関するエンドポイントの結果の詳細は、治験総括報告書〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.4〕に示す。

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）については、ソマプシタンの投与開始後に概ね改善が認められ、改善の程度は GH 製剤による治療歴のない被験者でより顕著であった。GH 製剤による治療歴のある被験者の一部では、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアは概ね維持あるいは改善された。結果を評価する際は、被験者数（特に GH 製剤による治療歴のない被験者数）が少なかったことを考慮する必要がある。26 週における IGF-I の評価のための検体は、ソマプシタンの投与後 4～6 日に採取された。他の GH 製剤からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替える場合、ソマプシタンの初回投与は、1 日 1 回投与の GH 製剤の最終投与の翌日以降、週 1 回投与の GH 製剤の最終投与の 7 日後以降に行う規定であった。しかしながら、本試験への組み入れ前の GH 治療に関する詳細情報は得られていない。このため、ソマプシタンの初回投与について、GH 製剤による治療歴のある被験者が治験実施計画書に規定された手順に従ったか、あるいは wash-out 期間を設けたのかは記録されていない。

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 スコアの変化量についての結果を以下に示す。

SGA 性低身長症

- IGF-I SD スコアの 0 週から 26 週までの変化量の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（4 例）で 1.61（1.52）、GH 製剤による治療歴のある被験者（8 例）で 1.39（1.14）であった。
- IGFBP-3 SD スコアの 0 週から 26 週までの変化量の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（4 例）で 0.69（0.93）、GH 製剤による治療歴のある被験者（8 例）で 1.22（1.00）であった。

NS における低身長

- IGF-I SD スコアの 0 週から 26 週までの変化量の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（6 例）で 1.01（1.38）、GH 製剤による治療歴のある被験者（7 例）で 2.23（1.87）であった。
- IGFBP-3 SD スコアの 0 週から 26 週までの変化量の平均（SD）は、GH 製剤による治療歴のない被験者（6 例）で 0.66（0.97）、GH 製剤による治療歴のある被験者（7 例）で 0.67（1.08）であった。

2.7.3.2.4　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 SGA 性低身長症の小児を対象として、ソマプシタンの週 1 回投与の有効性及び安全性をノルディトロピンの 1 日 1 回投与と比較検討する用量設定試験

2.7.3.2.4.1　目的及び試験デザイン

第 2 相試験である 4245 試験の目的及び試験デザインの詳細は、それぞれ 2.7.3.1.3.1.3 項及び 2.7.3.1.3.2.3 項に示した。試験対象集団及び試験デザインを以下に要約する。

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 62 例を、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（主要期間及び延長期間 I）。52 週以降は、すべての被験者がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回の投与を受けた（延長期間 II）。

プライマリーエンドポイントは、26 週の年間成長速度（cm/年）であった。補足的セカンダリーエンドポイントには、身長 SD スコア、成長速度 SD スコア、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインから 26 週までの変化量、ならびに骨年齢のベースラインから 52 週までの変化量が含まれた。

4245 試験の有効性パラメータについては、208 週までの観測値に基づく記述統計量を用いて提示する。また、52 週における事後解析として、成長速度、身長 SD スコア、成長速度 SD スコア、IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアの群間差を推定した。

2.7.3.2.4.2　　試験対象集団

4245 試験の被験者の内訳及びベースラインの被験者背景の詳細は、それぞれ 2.7.3.3.1.1 項及び 2.7.3.3.1.2 項に示す。

2.7.3.2.4.3　　有効性の結果

成長に関するエンドポイント

5 つのすべての投与群における、26 週及び 52 週の成長速度の平均の推定値、ならびに身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）から 26 週及び 52 週までの変化量の平均の推定値を表 2.7.3.2-3 に示す。26 週及び 52 週のいずれにおいても、ソマプシタンの用量群内において、3 つのすべての身長に関するエンドポイント（成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコア）の点推定値に用量－反応関係が認められた。26 週の成長速度（プライマリーエンドポイント）について、ソマプシタンとノルディトロピンとの間のいずれの比較においても統計的に有意な差は認められなかった（図 2.7.3.3-2）。すべての投与群において、成長速度のベースライン（0 週）からの増加は 208 週まで維持された（2.7.3.5 項）。

- すべての投与群において、成長に関するパラメータのベースライン（0 週）からの増加は 208 週まで維持された。
- 208 週の成長速度の平均（SD）は、投与群を通じて 6.6 cm/年（1.1）～7.7 cm/年（1.5）であった。
- 身長 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（SD）は、投与群を通じて 1.57（0.40）～2.20（0.68）であった
- 成長速度 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（SD）は、投与群を通じて 2.53（1.97）～4.07（2.75）であった。
- 大部分の被験者において、骨年齢／暦年齢比は 208 週間の投与期間を通じて 1 を下回っていた。
- 骨年齢／暦年齢比のベースライン（0 週）から 52 週までの変化量（観測値）の平均（SD）は、投与群を通じて-0.02（0.13）～0.07（0.08）であった。208 週までの変化量（観測値）の平均（SD）は、投与群を通じて 0.11（0.19）～0.26（0.20）であった。

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

ソマプシタン群では、26 週及び 52 週のいずれにおいても、用量依存的な IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコアの増加が認められた。208 週の IGF-I SD スコアの平均（SD）は投与群を通じて 0.96（0.95）～1.78（1.07）であり、IGFBP-3 SD スコアの平均（SD）は 0.11（0.67）～0.42（0.43）であった。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 週までの変化量は、ベースラインからソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回を投与していた被験者とノルディトロピン又は低用量のソマプシタンから切り替えた被験者とで同様であった。

- IGF-I 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（SD）は、投与群を通じて 1.52（0.94）～2.01（1.44）であった。
- 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（SD）は、投与群を通じて 0.63（0.67）～1.13（0.70）であった。

患者報告アウトカム（PRO）

- ノルディトロピン（0.035 又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた被験者を対象に行った GH-PPQ を用いた評価では、回答した被験者 23 例中 20 例がソマプシタンの方が好ましいと回答した。主な理由は、注射回数が少ないこと（70%）、注射の煩わしさが少ないこと（50%）、注射に対する不安が少ないこと（50%）であった。21 例中 16 例（80.0%）が、ノルディトロピン（0.035 又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）と比較してソマプシタンの方が高いアドヒアランスを期待できると回答した。

表 2.7.3.2-3　　26 週及び 52 週の成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアの推定値（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	9.3	11.2
HVSDS, change from baseline (week 0)	26	4.51[b]	7.02	6.86	6.06	7.52
	52[a]	4.24[b]	6.60	6.86	5.07	7.22
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	0.90	1.25

[a] The results for HV are derived from post-hoc analyses at week 52.

[b] One participant 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

2.7.3.3　全試験を通じての結果の比較と解析

本項では、2.7.3.2 項で要約した結果のより詳細な解析及び全試験を通じての考察を提示する。有効性の評価は、1 つの第 3 相検証的試験、1 つの第 3 相補足的試験及び 1 つの第 2 相補足的試験に基づいている。試験デザインが試験間で大きく異なるため、主に試験別及び疾患別にデータを提示する。

本項で提示するデータは、主に 4467 試験の 52 週間の主要期間、4469 試験の 26 週間の主要期間及び 4245 試験の 208 週までの期間に得られたものである。関連する結果を 3 試験間で比較した簡潔な結果を 2.7.3.3.5 項（全試験を通じての結論）に示す。

なお、4467 試験の 104 週までの成績（0 週にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に割り付けられた被験者における 104 週間のソマプシタンの投与、0 週にノルディトロピンに割り付けられ、52 週にソマプシタン投与に切り替えた被験者における 52 週間のソマプシタンの投与）は審査中に提出した。

追加で提出した 4467 試験の 104 週までのデータについて、被験者の内訳を 2.7.3.3.1.1 項、有効性の結果を 2.7.3.5.1.1.2 項及び 2.7.3.5.2.1 項に示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

2.7.3.3.1.1.1　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 167 例がスクリーニングを受け、142 例が無作為割り付けされた。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。

142 例（100.0%）の被験者が 52 週間の主要期間を完了し、140 例（98.6%）の被験者が主要期間における投与を完了した。

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、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。治験薬の投与を中止した被験者又は治験薬の投与を受けなかった被験者は、試験を継続し来院を実施することが可能であった。補助的治療を開始した被験者はいなかった。4467 試験の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験の被験者の内訳に関する詳細は、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.1 に示す。

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、治験の参加も中止した。

詳細については、4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Section 4.1 に示す。

日本人被験者

日本人被験者 16 例が 2：1：1 の比率で無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与：8 例、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与：5 例、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与：3 例）（付録 2.7.3.6.6、Table 1）。16 例すべての被験者が主要期間及び延長期間 I（52 週から 104 週まで）を完了した〔付録 2.7.3.6.6、Table 1、4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Section 8.1.2〕。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間

4469 試験では、12 例の被験者がスクリーニングを受けた。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 SGA 性低身長症小児 12 例（100.0%）が治験薬の投与を受けた〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 4.1〕。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 26 週間の主要期間及び 26 週間の投与期間を完了し、延長期間での投与に移行した。日本人被験者はいなかった。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

4245 試験では、70 例の被験者がスクリーニングを受けた。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、治験薬の投与を受けた。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）〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 4.1〕。

1 例（1.6%、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群）の被験者が主要期間において試験を中止し、1 例（1.6%、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群）の被験者が延長期間 I において有害事象により治験薬の投与を中止した。60 例（96.8%）の被験者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、延長期間 II での投与に移行した。

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〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 4.1〕。

日本人被験者

日本人被験者 17 例が 1：1：1：1：1 の比率で無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた（ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与：3 例、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与：4 例、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与：3 例、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与：3 例、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与：4 例）〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.1.2〕。17 例の被験者が主要期間を完了した〔4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）Table 14.1.2〕。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の被験者 1 例が、親権者による同意撤回のため安全性延長期間中に治験薬の投与を中止した〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Listing 9.2.11〕。

2.7.3.3.1.1.2　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

NS における低身長小児 85 例がスクリーニングを受け、77 例が無作為割り付けされた。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。補助的治療を開始した被験者はいなかった。4467 試験の NS における低身長小児を対象としたサブ試験における被験者の内訳に関する詳細は、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.1 に示す。

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 週までの期間に有害事象（1 例が「骨巨細胞腫瘍」、もう 1 例が「肺動脈弁閉鎖不全症」）により治験薬の投与を中止し、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 週までの期間に通院が不便であるという親権者の判断により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。

詳細については、4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Section 4.1 に示す。

日本人被験者

日本人被験者 9 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与：4 例、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与：5 例）（付録 2.7.3.6.6、Table 2）。9 例すべての被験者が主要期間及び延長期間 I（52 週から 104 週まで）を完了した〔付録 2.7.3.6.6、Table 2、4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Section 8.1.2〕。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間

4469 試験では、無作為割り付けされたすべての NS における低身長小児 13 例（100.0%）が治験薬の投与を受けた〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.1.2〕。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 26 週間の主要期間及び 26 週間の投与期間を完了し、延長期間での投与に移行した。日本人被験者はいなかった。

2.7.3.3.1.2　被験者背景及びベースライン特性

2.7.3.3.1.2.1　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 試験では、ベースラインにおける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群（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）とで概ね同様であった（表 2.7.3.3-1）。SGA 性低身長症小児の主なベースライン特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

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

表 2.7.3.3-1　被験者背景の要約（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）

	Norditropin 0.035 mg/kg/day N (%)	Norditropin 0.067 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Number of participants	37	35	70	142
Age group				
N	37 (100.0)	35 (100.0)	70 (100.0)	142 (100.0)
< 6 years	23 (62.2)	22 (62.9)	44 (62.9)	89 (62.7)
>=6 Years	14 (37.8)	13 (37.1)	26 (37.1)	53 (37.3)
Sex				
N	37 (100.0)	35 (100.0)	70 (100.0)	142 (100.0)
Female	20 (54.0)	18 (51.4)	35 (50.0)	73 (51.4)
Male	17 (46.0)	17 (48.6)	35 (50.0)	69 (48.6)
Ethnic				
N	37 (100.0)	35 (100.0)	70 (100.0)	142 (100.0)
Hispanic Or Latino	6 (16.2)	2 (5.7)	6 (8.6)	14 (9.9)
Not Hispanic Or Latino	30 (81.1)	30 (85.7)	59 (84.3)	119 (83.8)
Not Reported	1 (2.7)	3 (8.6)	5 (7.1)	9 (6.3)
Race				
N	37 (100.0)	35 (100.0)	70 (100.0)	142 (100.0)
Asian	18 (48.6)	10 (28.6)	23 (32.9)	51 (35.9)
Black Or African American	0	0	2 (2.9)	2 (1.4)
White	17 (46.0)	24 (68.6)	42 (60.0)	83 (58.5)
Not Reported	2 (5.4)	1 (2.9)	3 (4.3)	6 (4.2)

N: Number of participants, %: Percentage

表 2.7.3.3-2　ベースライン特性及び有効性に関するエンドポイントの平均（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

併発疾患及び併用薬剤の情報は、治験総括報告書〔4467 試験 SGA（Module 5.3.5.1）Table 8.1.7 及び Table 8.1.8）に示す。

<u>被験者背景及びベースライン特性における日本人集団と全集団との一貫性の評価</u>

被験者背景及びベースライン特性について、日本人集団と全集団との間で明らかな違いはみられなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 1 及び Table 2）。

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 SGA 性低身長症小児が組み入れられた。本試験には、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。

被験者 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、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〔年齢 2 歳 26 週以上 10.0 歳（女児）／11.0 歳（男児）未満〕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 26 週（Module 5.3.5.1）Section 10.2 及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4〕に示す。

被験者背景及びベースライン特性における日本人集団と全集団との一貫性の評価

被験者背景及びベースライン特性について、日本人集団と全集団との間で明らかな違いはみられなかった（付録 2.7.3.6.5、Table 1 及び Table 2）。

2.7.3.3.1.2.2　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 試験では、ベースラインにおける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 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群とで概ね同様であった。大部分の被験者〔53 例（68.8%）〕に protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11（PTPN11）遺伝子の変異が認められた〔表 2.7.3.3-3 及び 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.1.4〕。NS における低身長小児の主なベースライン特性を表 2.7.3.3-4 に示す。

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

表 2.7.3.3-3　被験者背景の要約（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）

	Norditropin 0.050 mg/kg/day N	(%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N	(%)	Total N	(%)
Number of participants	28		49		77	
Age group						
N	28	(100.0)	49	(100.0)	77	(100.0)
< 6 years	15	(53.6)	23	(46.9)	38	(49.4)
>=6 Years	13	(46.4)	26	(53.1)	39	(50.6)
Sex						
N	28	(100.0)	49	(100.0)	77	(100.0)
Female	11	(39.3)	19	(38.8)	30	(39.0)
Male	17	(60.7)	30	(61.2)	47	(61.0)
Ethnic						
N	28	(100.0)	49	(100.0)	77	(100.0)
Hispanic Or Latino	0		1	(2.0)	1	(1.3)
Not Hispanic Or Latino	24	(85.7)	44	(89.8)	68	(88.3)
Not Reported	4	(14.3)	4	(8.2)	8	(10.4)
Race						
N	28	(100.0)	49	(100.0)	77	(100.0)
Asian	9	(32.1)	15	(30.6)	24	(31.2)
Black Or African American	0		4	(8.2)	4	(5.2)
Multiple	1	(3.6)	0		1	(1.3)
White	14	(50.0)	25	(51.0)	39	(50.6)
Not Reported	4	(14.3)	5	(10.2)	9	(11.7)

%: Percentage, N: Number of participants

表 2.7.3.3-4　ベースライン特性及び有効性に関するエンドポイントの平均（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

併発疾患及び併用薬剤の情報は、治験総括報告書〔4467 試験 NS（Module 5.3.5.1）Table 8.1.7 及び Table 8.1.8〕に示す。

被験者背景及びベースライン特性における日本人集団と全集団との一貫性の評価

被験者背景及びベースライン特性について、日本人集団と全集団との間で明らかな違いはみられなかった（付録 2.7.3.6.4、Table 1 及び Table 2）。

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 NS における低身長小児が組み入れられた。本試験には、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。

被験者 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。

2.7.3.3.1.3　既往歴、併発疾患及び併用薬剤

既往歴、併発疾患及び併用薬剤は、4467 試験のすべてのサブ試験において投与群を通じて概ね同様であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4.2 及び 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4.2〕。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　　成長に関するパラメータ

2.7.3.3.2.1.1　　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（検証的試験）の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験の主要目的は、SGA 性低身長症小児を対象として、52 週の成長速度を指標とした長軸成長について、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 回投与に対するソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の非劣性を検証することであった。プライマリーエンドポイントは、GH 製剤投与後 52 週の成長速度（cm/年）であった。2.7.3.1.4.1.3.1 項に示したとおり、1 つの主要 estimand 及び 2 つの追加 estimand（追加 estimand 1 及び追加 estimand 2）を定義した。プライマリーエンドポイントである成長速度は、これら 3 つの estimand について解析した。本試験では、-1.6 cm/年の非劣性マージンを用い、52 週間の治療後のソマプシタンのノルディトロピンに対する非劣性を検証する検出力が保持されていた（詳細は 2.7.3.1.4.1.3.1 項に示す）。

52 週の年間成長速度：主要 estimand

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〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.2.1〕。

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。

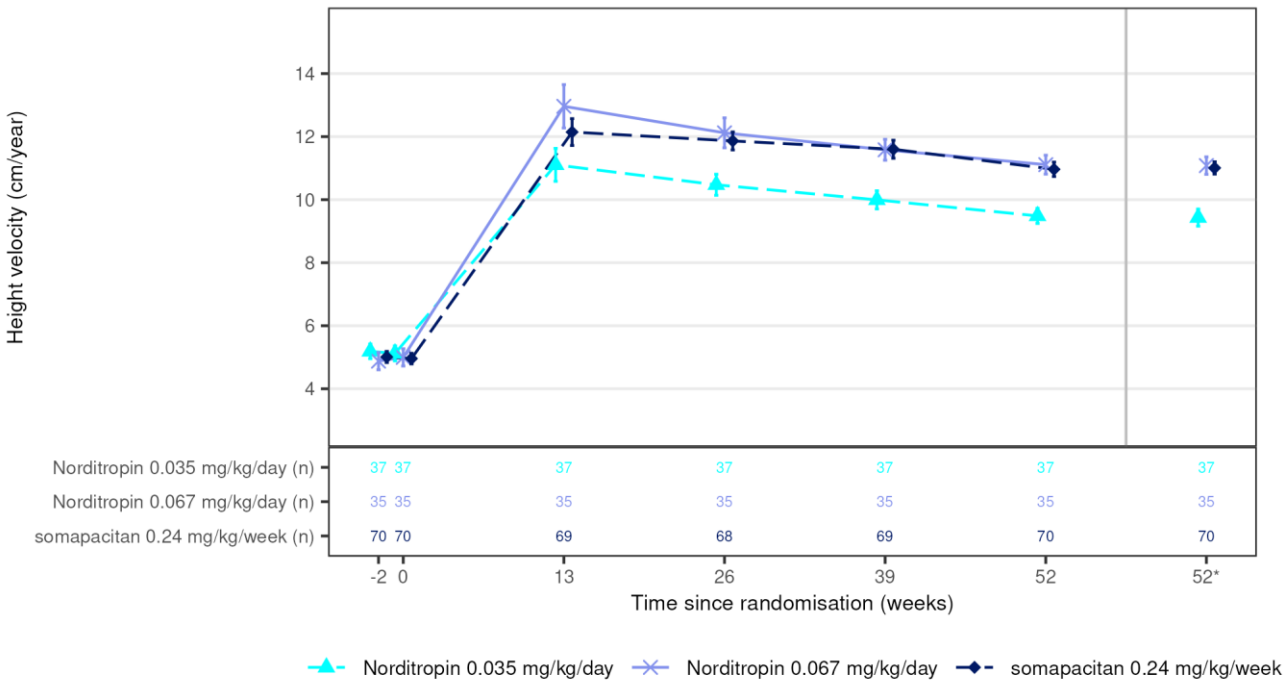
95%信頼区間の下限値が 0 cm/年を上回ったことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の低用量のノルディトロピン（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与）に対する優越性が示された（p<0.0001、付録 2.7.3.6.1、Table 4）。

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。

ベースライン（0 週）の成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 5.0 cm/年（1.4）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 5.1 cm/年（1.4）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 5.0 cm/年（1.6）であった。成長速度の平均（観測値）は、いずれの投与群においてもベースラインから 52 週で増加した（図 2.7.3.3-1）。52 週の成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 11.0 cm/年（1.9）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 9.5 cm/年（1.5）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 11.1 cm/年（1.8）であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.8〕。

感度分析により主要解析の結果の安定性が確認された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.2.1〕。

図 2.7.3.3-1　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.

52 週の年間成長速度：追加 estimand 1 及び追加 estimand 2

追加 estimand 1（補助的治療を伴わない in-study 観察期間）の結果は主要 estimand の結果と同様であり、補助的治療を開始した被験者がおらず、欠測データが少なかったことを反映していた〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.2.20 及び表 2.7.3.3-5〕。

追加 estimand 2（補助的治療、治療中止及び治験薬の減量を伴わない in-study 観察期間）の結果は主要 estimand の結果と同様であり、補助的治療を開始した被験者、治療を中止した被験者及び治験薬を減量した被験者が少なく、欠測データが少なかったことを反映していた〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.2.27 及び表 2.7.3.3-5〕。

表 2.7.3.3-5　52 週のプライマリーエンドポイントの推定値の要約（4467 試験、SGA 性低身長症）

	Somapacitan 0.24 mg/kg/week 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]**
Primary endpoint (Height velocity [cm/year] after 52 weeks)					
Primary estimand	11.0	9.4	11.1	1.6 [0.92; 2.24]	-0.1 [-0.74; 0.60]
Additional estimand 1	11.0	9.4	11.1	1.6 [0.92; 2.24]	-0.1 [-0.74; 0.60]
Additional estimand 2	11.0	9.5	11.1	1.5 [0.87; 2.22]	-0.1 [-0.77; 0.63]

Notes: For primary estimand, height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates. For additional estimand 1 and 2, height velocity at 13, 26, 39 and 52 weeks is 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, and baseline height velocity SDS and baseline IGF-I SDS as covariates, all nested within week as a factor.

There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.

The non-inferiority margin is -1.6 cm/year.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference

成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢のベースライン（0 週）から 52 週までの変化量

成長に関するセカンダリーエンドポイントである成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢のベースライン（0 週）からの変化量のすべての解析には、in-study 観察期間を用いた。

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）からの変化量は、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 回投与で統計的に有意に大きかった。骨年齢／暦年齢比のベースライン（0 週）からの変化量については、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与とノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与との間に統計的に有意な差は認められなかった。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（0 週）から 52 週までの変化量を指標とする、成長に関するセカンダリーエンドポイントのいずれについても、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与とノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与との間に統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-6　52 週の成長に関するパラメータの変化量の推定値の要約（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

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、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。

ベースライン（0 週）の成長速度 SD スコアの平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-2.01（1.17）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で-1.74（1.45）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で-2.05（1.42）であった。成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 7.06、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 5.23、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 7.16 であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.46 及び Table 8.2.52〕。

ベースライン（0 週）の身長 SD スコアの平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-3.03（0.61）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で-2.99（0.63）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で-3.15（0.82）であった。身長 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1.17、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0.85、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1.22 であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.38 及び Table 8.2.44〕。

骨年齢／暦年齢比について、いずれの投与群においてもベースライン（0 週）から 52 週で増加した（概ね 1 を下回った値）〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.55 及び Listing 8.3.7.2〕。

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 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 2.7.3.3-6）。

成長に関するエンドポイントにおける日本人集団と全集団との一貫性の評価

日本人被験者における 52 週の成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 11.1 cm/年（1.2）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 9.6 cm/年（0.8）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 11.7 cm/年（1.3）であった。

日本人集団でみられた成長速度の改善は、全集団の結果と一貫していた〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.8 及び付録 2.7.3.6.3、Table 5〕。

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（0 週）から 52 週までの変化量の平均（観測値）は、投与群を通じて、日本人集団と全集団とで概ね同様であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.49、Table 8.2.41 及び Table 8.2.55、付録 2.7.3.6.3、Table 7、Table 9 及び Table 16〕。

4467 試験の日本人集団における 52 週の成長速度、身長 SD スコア、成長速度 SD スコア、骨年齢及び骨年齢／暦年齢比、ならびに身長 SD スコア、成長速度 SD スコア及び骨年齢のベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の要約を付録 2.7.3.6.3、Table 5～Table 11 及び Table 16 に提示する。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間

成長に関する補足的セカンダリーエンドポイント

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〔詳細は 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.3 に示す〕。26 週間の主要期間の主な結果は、2.7.3.2.3 項に示した。

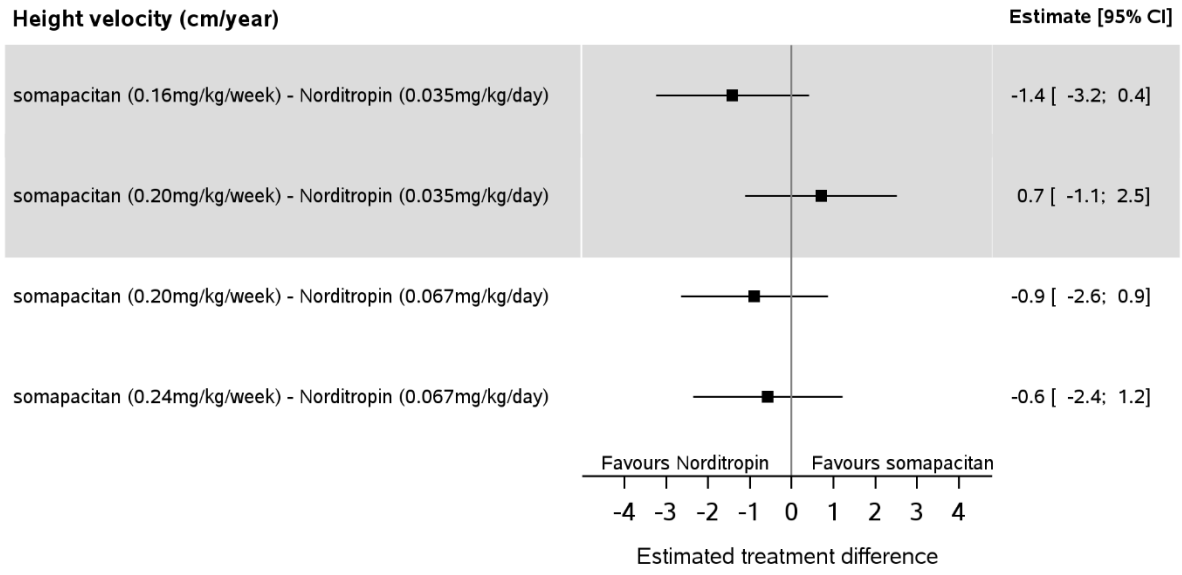
4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

52 週までの成長速度

26 週及び 52 週のいずれにおいても、ソマプシタンの用量群内において、点推定値（及び観測値）に用量－反応関係が認められた（表 2.7.3.2-3）。

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（図 2.7.3.3-2）。

図 2.7.3.3-2　　成長速度（cm/年）の統計解析（最大の解析対象集団、4245 試験、26 週間の主要期間）



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

52 週までの身長 SD スコア及び成長速度 SD スコア

全体として、成長に関するセカンダリーエンドポイントの結果から、52 週までの成長速度に関する結果が裏付けられた。4245 試験では、26 週及び 52 週のいずれにおいても、ソマプシタンの用量群内において、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアのベースライン（0 週）からの変化量の点推定値に用量－反応関係が認められた〔4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）Section 11.2.1.1 及び Section 11.2.1.2、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.3.1 及び Section 5.1.3.2〕。

52 週において、成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）からの変化量がノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較してソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で大きかったが、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）からの変化量について、いずれの用量のソマプシタン群とノルディトロピン群との間にも統計的に有意な差は認められなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.121 及び Table 8.2.123〕。

全体として、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与によって成長速度、身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアが一貫して持続的に改善されたことから、第 3 相臨床試験に用いるソマプシタンの用量として 0.24 mg/kg 週 1 回投与を選択したことの妥当性が裏付けられた（2.7.3.4.1 項で詳細に考察する）。

208 週までの成長に関するエンドポイント

組み入れ時期及び治験実施計画書第 8 版の適用開始時期が被験者によって異なることから、最初にソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与、ソマプシタン 0.20 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、又はノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与のいずれかに無作為割り付けされた被験者は、延長期間 II（52 週以降）の様々な時点においてソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与へ切り替えた。最初にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に割り付けられた被験者は、延長期間においても引き続き同じ用量の投与を受けた。

図表には、最初に無作為割り付けされた治療（ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与、ソマプシタン 0.20 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、又はノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）を受けた被験者数及びソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた被験者数を示す。また、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え前後別にデータを提示している。本概要では、成長に関するパラメータの解析については被験者全体に焦点を置き、薬力学的作用に関するパラメータの解析については切り替え前後別に収集したデータに焦点を置いている（2.7.3.3.2.2.1 項）。

成長速度のベースライン（0 週）からの増加は、すべての被験者で 208 週まで維持された。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みられたことから、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 0.20 mg/kg 週 1 回投与からソマプシタン 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。切り替え後から 208 週までの身長 SD スコアの変化量から、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群と比較してソマプシタン 0.20 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群で成長が加速したことが示唆され

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。

表 2.7.3.3-7 に最大の解析対象集団における来院ごとの成長速度（観測値）を記述統計量で示す。

表 2.7.3.3-7　208 週までの成長速度（観測値）（最大の解析対象集団、4245 試験）

	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)
Week 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)
Week 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)
Week 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)
Week 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)

Notes: Height velocity at baseline is based on the pre-screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Abbreviations: HV: height velocity, n: number of participants before switch/ after switch, SD: standard deviation

身長 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（観測値）（SD）は、投与群を通じて 1.57（0.40）～2.20（0.68）であった（表 2.7.3.3-8）。成長速度 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（観測値）（SD）は、投与群を通じて 2.53（1.97）～4.07（2.75）であった（表 2.7.3.3-9）。

表 2.7.3.3-8　来院ごとの身長 SD スコアのベースラインからの変化量の要約（最大の解析対象集団、4245 試験）

	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) HSDS (cm/year)					
Week 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)
Week 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)
Week 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)
Week 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)

Abbreviations: HSDS: height standard deviation score, n: number of participants before switch/ after switch, SD: standard deviation, SDS: standard deviation score

表 2.7.3.3-9　来院ごとの成長速度 SD スコアのベースラインからの変化量の要約（最大の解析対象集団、4245 試験）

	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) HVSDS (cm/year)					
Week 52	5.30 (3.17) (n=11/0)	7.60 (2.33) (n=13/0)	3.81 (2.56) (n=12/0)	6.17 (2.19) (n=13/0)	7.11 (2.82) (n=12)
Week 104	3.88 (2.42) (n=10/1)	4.44 (2.11) (n=12/1)	2.36 (2.19) (n=11/1)	3.36 (2.20) (n=11/1)	5.15 (2.49) (n=12)
Week 156	3.63 (2.25) (n=2/9)	3.13 (1.75) (n=2/11)	1.97 (1.98) (n=5/7)	2.41 (1.77) (n=5/7)	2.95 (1.75) (n=12)
Week 208	3.63 (2.37) (n=0/8)	4.07 (2.75) (n=0/11)	2.54 (2.32) (n=0/12)	2.53 (1.97) (n=0/11)	3.08 (1.81) (n=12)

Abbreviations: HVSDS: height velocity standard deviation score, n: number of participants before switch/ after switch, SD: standard deviation

骨年齢／暦年齢比は、すべての投与群で 208 週までを通じて増加し、平均値は 1 を下回っていた〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.110〕。208 週において NAH に達した被験者はいなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.4.2〕。

成長に関するエンドポイントにおける日本人集団と全集団との一貫性の評価

身長に関するエンドポイントについて、4245 試験の日本人集団と全集団との間で明らかな違いはみられなかった〔4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）Section 11.1 及び Section 11.2、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1、付録 2.7.3.6.5、Table 7～Table 27 及び Table 40～Table 45〕。

2.7.3.3.2.1.2　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

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の主要目的は、NS における低身長小児を対象として、52 週の成長速度を指標とした長軸成長について、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与に対するソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の非劣性を検証することであった。プライマリーエンドポイントは、GH 製剤投与後 52 週の成長速度（cm/年）であった。2.7.3.1.4.1.3.1 項に示したとおり、1 つの主要 estimand 及び 2 つの追加 estimand（追加 estimand 1 及び追加 estimand 2）を定義した。プライマリーエンドポイントである成長速度は、これら 3 つの estimand について解析した。本試験では、-1.6 cm/年の非劣性マージンを用い、52 週間の治療後のソマプシタンのノルディトロピンに対する非劣性を検証する検出力が保持されていた（詳細は 2.7.3.1.4.1.3.1 項に示す）。

52 週の年間成長速度：主要 estimand

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/年であった。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〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.2.1〕。

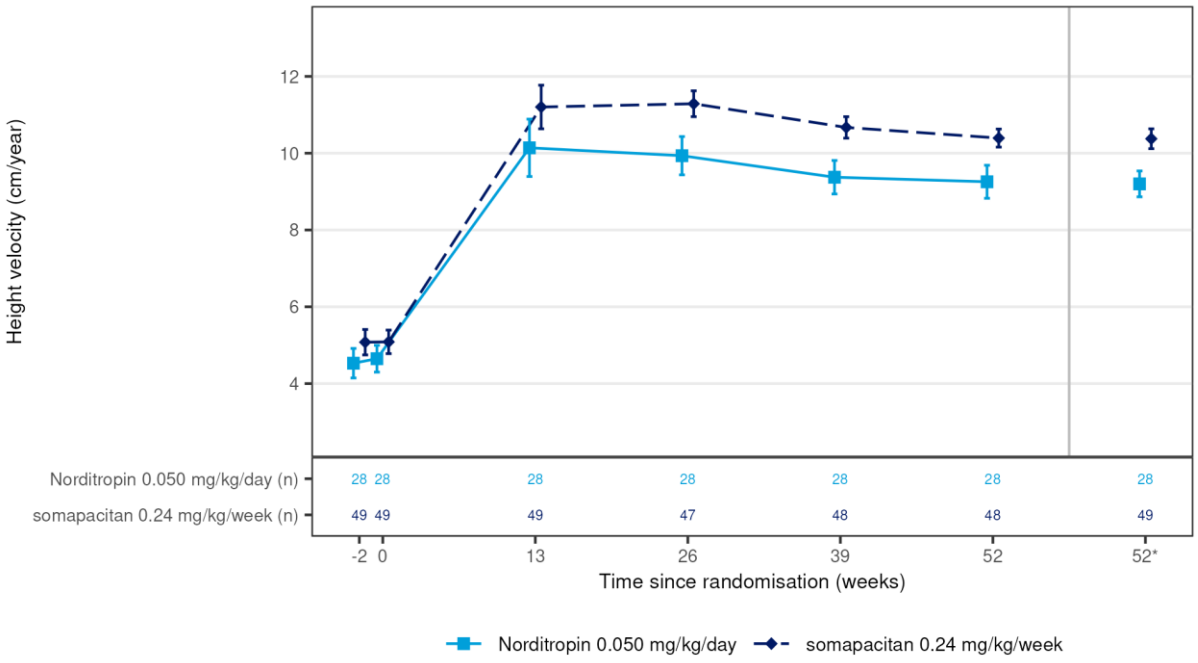
95%信頼区間の下限値（0.32 cm/年）が非劣性マージンである-1.6 cm/年を上回ったことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証された。

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（p=0.0071、付録 2.7.3.6.2、Table 4）。

ベースライン（0 週）の成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 5.1 cm/年（2.1）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 4.6 cm/年（1.8）であった。成長速度の平均（観測値）は、両群でベースラインから 52 週で増加した（図 2.7.3.3-3）。52 週の成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 10.4 cm/年（1.6）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 9.3 cm/年（2.3）であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.8〕。

感度分析により主要解析の結果の安定性が確認された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.2.1〕。

図 2.7.3.3-3　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.

52 週の年間成長速度：追加 estimand 1 及び追加 estimand 2

追加 estimand 1（補助的治療を伴わない in-study 観察期間）の結果は主要 estimand の結果と同様であり、補助的治療を開始した被験者がおらず、欠測データが少なかったことを反映していた〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.2.18 及び表 2.7.3.3-10〕。

追加 estimand 2（補助的治療、治療中止及び治験薬の減量を伴わない in-study 観察期間）の結果は主要 estimand の結果と同様であり、補助的治療を開始した被験者、治療を中止した被験者及び治験薬を減量した被験者が少なく、欠測データが少なかったことを反映していた〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.2.24 及び表 2.7.3.3-10〕。2 つの estimand で使用されたデータセット間の唯一の違いは、追加 estimand 2 ではソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の被験者が 2 例少ないことであった（49 例に対して 47 例）。

表 2.7.3.3-10　52 週のプライマリーエンドポイントの推定値の要約（4467 試験、NS における低身長）

	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]**
Primary endpoint (Height velocity [cm/year] after 52 weeks)				
Primary estimand	10.4	9.2	1.2	0.32; 2.03
Additional estimand 1	10.4	9.2	1.2	0.39; 2.08
Additional estimand 2	10.5	9.2	1.3	0.42; 2.12

Notes: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by age group by region interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates. For additional estimand 1 and 2, Height velocity at 13, 26, 39 and 52 weeks is 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, and baseline height velocity SDS and baseline IGF-I SDS as covariates, all nested within week as a factor. Missing values at week 52 are imputed based on available landmark visit data using multiple imputations.
The non-inferiority margin is -1.6 cm/year.
Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference

<u>成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢のベースライン（0 週）から 52 週までの変化量</u>

成長に関するセカンダリーエンドポイントである成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢のベースライン（0 週）からの変化量のすべての解析には、in-study 観察期間を用いた。

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ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で有意に大きかった。骨年齢／暦年齢比のベースライン（0 週）からの変化量については、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与とノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与との間に統計的に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11　52 週の成長に関するパラメータの変化量の推定値の要約（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)				
HSDS	1.07	0.75	0.32	0.16; 0.48
HVSDS	6.30	5.24	1.06	0.01; 2.10
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

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。

ベースライン（0 週）の成長速度 SD スコアの平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-1.64（2.38）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で-2.06（2.17）であった。成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 6.30、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 5.24 であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.42 及び Table 8.2.48〕。

ベースライン（0 週）の身長 SD スコアの平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-2.75（0.57）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で-2.62（0.68）であった。身長 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1.07、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0.75 であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.34 及び Table 8.2.40〕。

骨年齢／暦年齢比について、両群でベースライン（0 週）から 52 週で増加した（概ね 1 を下回った値）〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.2.51 及び Listing 8.3.7.2〕。

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 1 日 1 回投与の GH 製剤に対して優れているという結果が裏付けられた（表 2.7.3.3-11）。

成長に関するエンドポイントにおける日本人集団と全集団との一貫性の評価

日本人被験者における 52 週の成長速度の平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 11.2 cm/年（0.9）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 10.3 cm/年（1.1）であった。

日本人集団でみられた成長速度の改善は、全集団の結果と一貫していた〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.8 及び付録 2.7.3.6.4、Table 5〕。

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（0 週）から 52 週までの変化量の平均（観測値）は、投与群を通じて、日本人集団と全集団とで概ね同様であった〔4467 試験

NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.45、Table 8.2.37 及び Table 8.2.51、付録 2.7.3.6.4、Table 7、Table 9 及び Table 16〕。

4467 試験の日本人集団における 52 週の成長速度、身長 SD スコア、成長速度 SD スコア、骨年齢及び骨年齢／暦年齢比、ならびに身長 SD スコア、成長速度 SD スコア及び骨年齢のベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の要約を、付録 2.7.3.6.4、Table 5～Table 11 及び Table 16 に提示する。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間

成長に関する補足的セカンダリーエンドポイント

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〔詳細は 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.3 に示す〕。26 週間の主要期間の主な結果は、2.7.3.2.3 項に示した。

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

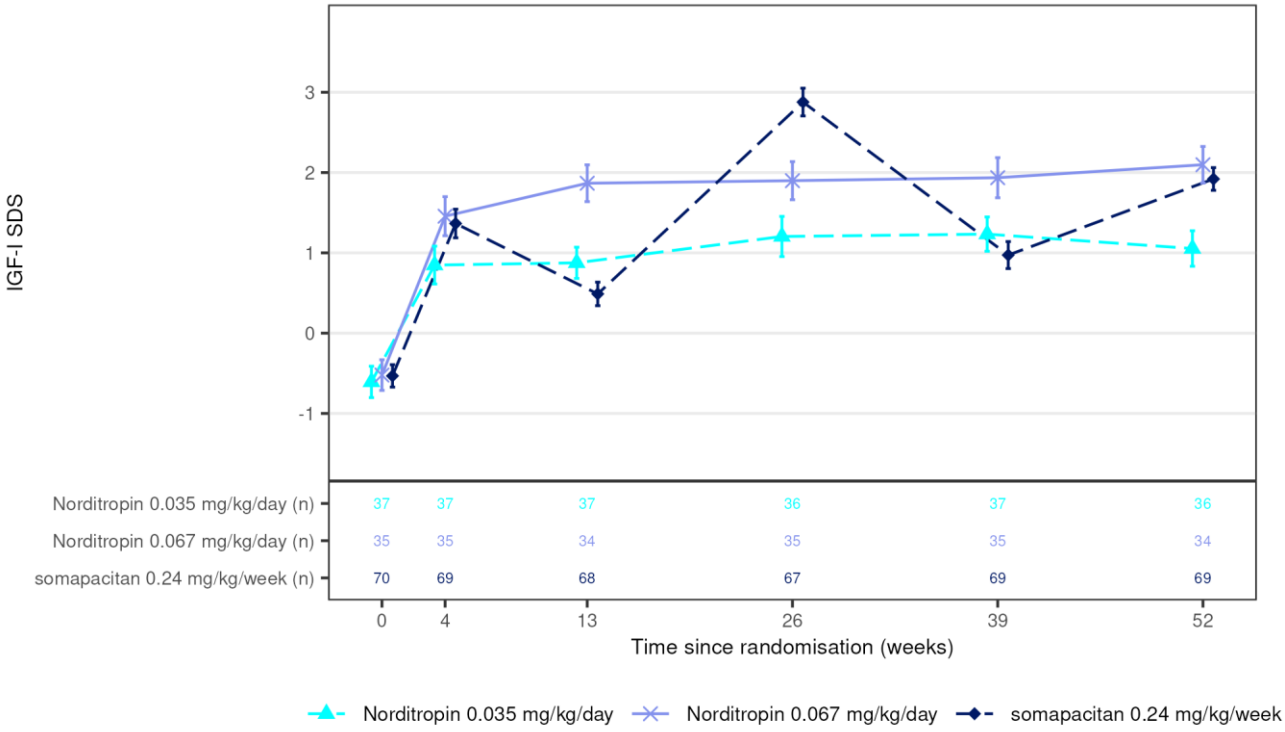
2.7.3.3.2.2.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

補足的セカンダリーエンドポイントである IGF-I SD スコアの変化量及び IGFBP-3 SD スコアの変化量を、解析計画書に記載した estimand（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）を用いて解析した〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.3.2〕。

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 回投与群において、IGF-I SD スコアはベースライン（0 週）から増加した（図 2.7.3.3-4）。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 2.7.3.3-4 の脚注に示す）。

図 2.7.3.3-4　来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（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.

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

IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）からの 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.48、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1.56、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2.62 であった。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〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.72〕。

IGFBP-3 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推移は、IGF-I SD スコアの平均の推移と一貫しており、ベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1.14、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0.64、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1.13 であった。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〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.83〕。

薬力学的作用に関するエンドポイントにおける日本人集団と全集団との一貫性の評価

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア、ならびに 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 52 週までの変化量について、4467 試験の日本人集団と全集団との間で明らかな違いはみられなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 12～Table 15）。

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補足的セカンダリーエンドポイント

薬力学的作用に関するエンドポイントに関して、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 スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインからの変化量に関する結果を 2.7.3.2.3.3 項に示し、進行中の延長期間の結果を含む詳細を 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.4 に示す。結果を評価するにあたっては、被験者数、特に GH 製剤による治療歴のない被験者が少ないことを考慮する必要がある。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

ベースライン（0 週）の IGF-I SD スコアの平均（SD）は、すべてのソマプシタン群及びノルディトロピン群を通じて同様であった〔-0.86（1.12）～-0.22（1.00）〕〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.53〕。IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、投与群を通じて 1.41～3.00 であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.125〕。

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。〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.53〕。

52 週のモデルで算出した平均 IGF-I SD スコア（$IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコア）は、Module 2.7.2、表 2.7.2.3-3 に示す。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における 208 週の IGF-I SD スコアの平均（観測値）（SD）は、1.78（1.07）であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.53〕。

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〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.74〕。

薬力学的作用に関するエンドポイントにおける日本人集団と全集団との一貫性の評価

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア、ならびに 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 週までの変化量について、4245 試験の日本人集団と全集団との間で明らかな違いはみられなかった（付録 2.7.3.6.5、Table 28～Table 39）。

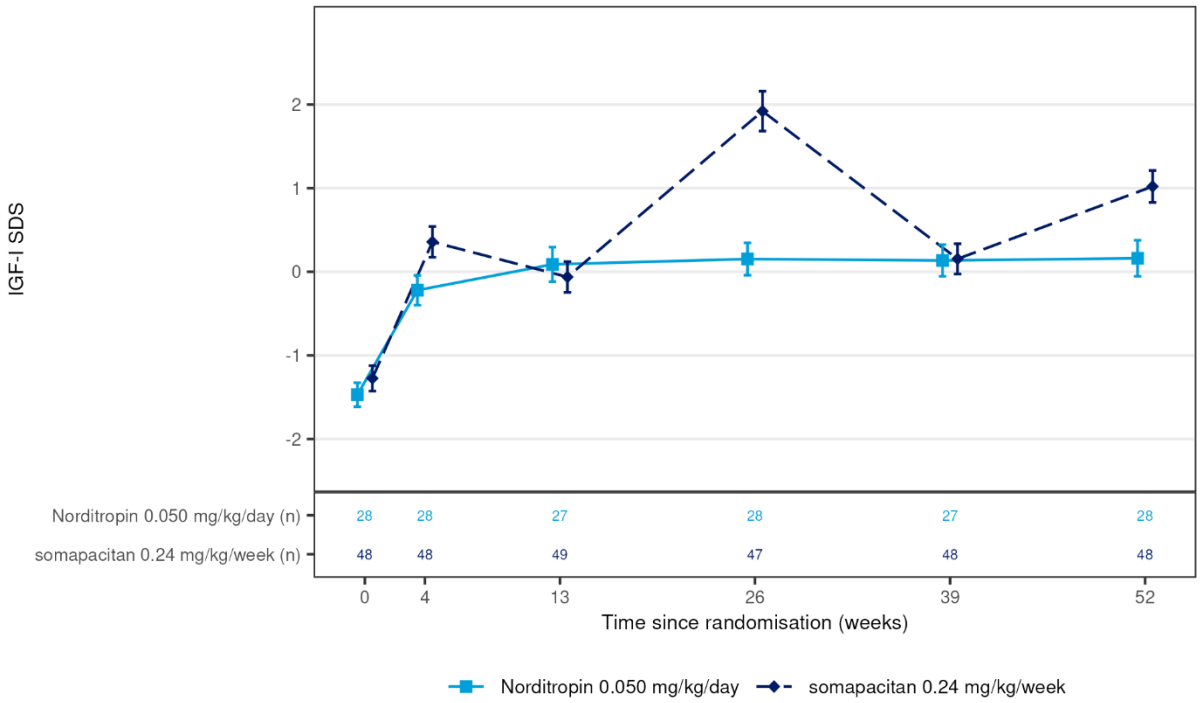
2.7.3.3.2.2.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

補足的セカンダリーエンドポイントである IGF-I SD スコアの変化量及び IGFBP-3 SD スコアの変化量を、解析計画書に記載した estimand（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）を用いて解析した〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.3.2〕。

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 回投与群及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群において、投与開始後に IGF-I SD スコアはベースライン（0 週）から増加した（図 2.7.3.3-5）。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 2.7.3.3-5 の脚注に示す）。

図 2.7.3.3-5　来院ごとの IGF-I SD スコアの平均の推移（in-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.

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

IGF-I SD スコアのベースライン（0 週）からの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2.35、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1.51 であった。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、0.84（95%信頼区間：0.36; 1.31）であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.68〕。

IGFBP-3 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推移は、IGF-I SD スコアの平均の推移と一貫しており、ベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1.21、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0.80 であった。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、0.41（95%信頼区間：0.10; 0.73）であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.79〕。

薬力学的作用に関するエンドポイントにおける日本人集団と全集団との一貫性の評価

IGF-I SD スコア及び IGFBP-3 SD スコア、ならびに 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 52 週までの変化量について、4467 試験の日本人集団と全集団との間で明らかな違いはみられなかった（付録 2.7.3.6.4、Table 12～Table 15）。

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補足的セカンダリーエンドポイント

薬力学的作用に関するエンドポイントに関して、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 スコア及び IGFBP-3 SD スコアのベースラインからの変化量に関する結果を 2.7.3.2.3.3 項に示し、進行中の延長期間の結果を含む詳細を 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.4 に示す。結果を評価するにあたっては、被験者数、特に GH 製剤による治療歴のない被験者が少ないことを考慮する必要がある。

2.7.3.3.2.3　臨床アウトカム評価（COA）

2.7.3.3.2.3.1　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

以下の 3 つの疾患特異的 COA 質問票を用いた評価を行った。

- GH-INJ-CTB（Growth Hormone Injection - Child Treatment Burden）：小児／患者に対する GH 治療の負担を評価。
- GH-INJ-PTB（Growth Hormone Injection - Parent Treatment Burden）：親権者／保護者に対する GH 治療の負担を評価。
- SGA-CIM-O（Small for Gestational Age - Child Impact Measure-Observer）：小児に対する SGA の疾病負担を評価。

すべての COA 質問票は、被験者の親権者／保護者が記入した。GH-INJ-CTB 及び GH-INJ-PTB のスコアは、0～100 であった。スコアが低いほど、健康状態が良好であること、すなわち、疾病又は治療の負担が少ないことを示している。52 週において、GH-INJ-CTB には 142 例中 114 例からの回答が得ら

れ、GH-INJ-PTB には 142 例中 115 例からの回答が得られた〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.101 及び Table 8.2.109〕。

SGA-CIM-O による評価は、0 週、26 週及び 52 週に実施した。GH-INJ-CTB 及び GH-INJ-PTB による評価は、26 週及び 52 週に実施した。すべての質問票の解析は、on-treatment 観察期間のデータセットを用いて行った（評価が実施可能であった国のみ）。

SGA-CIM-O

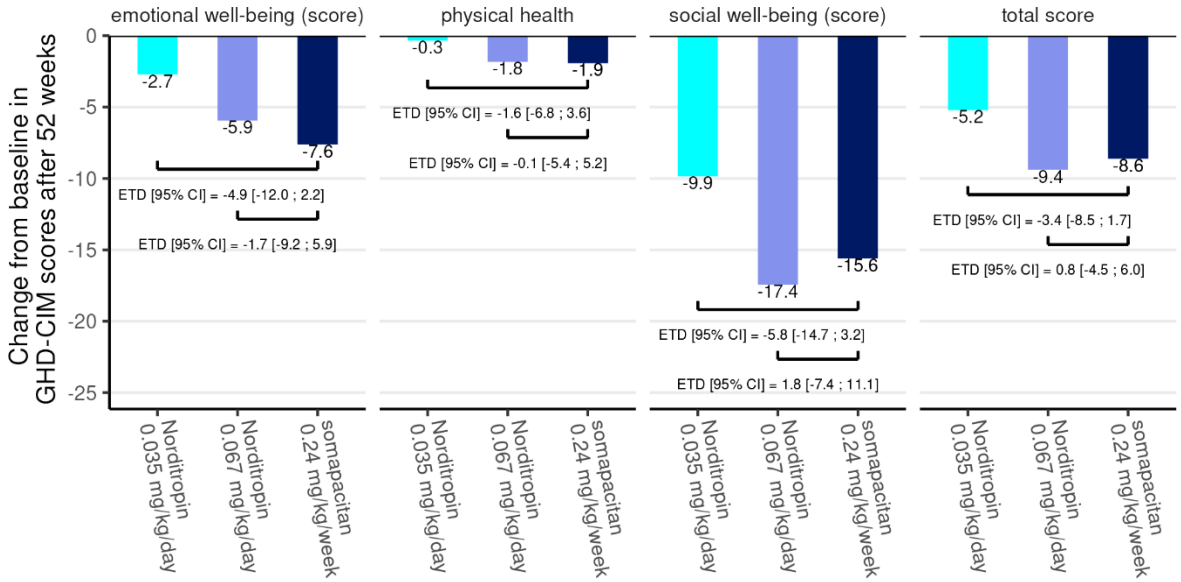
SGA-CIM-O を用いた評価では、3 つのドメイン（身体の健康、情緒面の健康、社会的健康）のスコア及び合計スコアを算出する。SGA-CIM-O を用いて、SGA 性低身長症小児に対する疾病負担の影響を評価した〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.5.2〕。

ベースライン（0 週）の SGA-CIM-O の合計スコアの平均（観測値）（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 29.0（13.1）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 32.4（18.0）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 35.0（15.1）であった。52 週では、すべての投与群で SGA-CIM-O の 3 つのドメイン（身体の健康、情緒面の健康、社会的健康）のスコア及び合計スコアがベースライン（0 週）から低下し、負担の軽減がみられた〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.120 及び Table 8.2.121〕。

SGA-CIM-O の合計スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量の平均の推定値は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-8.6、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で-5.2、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で-9.4 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-3.4（95%信頼区間：-8.5; 1.7）、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 0.8（95%信頼区間：-4.5; 6.0）であった（図 2.7.3.3-6）〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.126〕。

投与群間で統計的に有意な差は認められず、すべてのドメインの結果についてソマプシタン 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 回投与群との間で統計的に有意な差は認められなかった。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〔図 2.7.3.3-6 及び 4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.2.130〕。

図 2.7.3.3-6　　CIM-O スコアのベースラインから 52 週までの変化量（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）



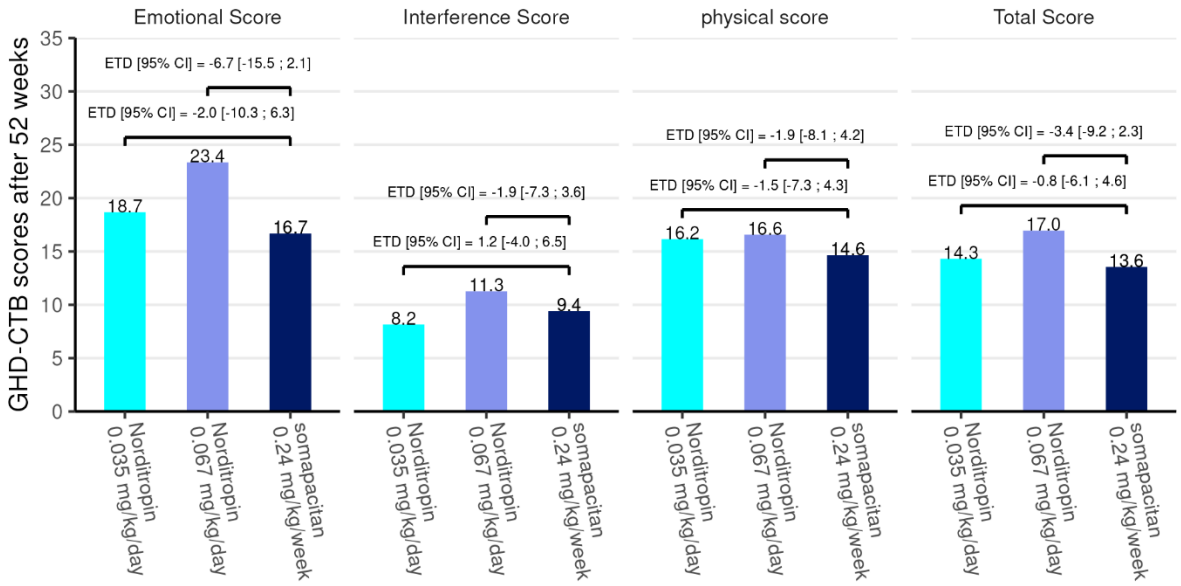
CI: Confidence interval, ETD: estimated treatment difference (somapacitan - Norditropin)
Figure is based on estimated mean.
Change from baseline to week 52 in CIM-O scores were analysed using a mixed model for repeated measurements, with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region interaction term as factors and baseline value as a covariate, all nested within week as a factor.

GH-INJ-CTB 及び GH-INJ-PTB

52 週の GH-INJ-PTB の 1 つのドメイン（日常生活への干渉）のスコア及び合計スコアは、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 2.7.3.3-8）。さらに、GH-INJ-PTB 及び GH-INJ-CTB の合計スコアの点推定値についても、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 回投与群で良好であり、その差は、GH-INJ-PTB については統計的に有意であったが、GH-INJ-CTB については統計的に有意ではなかった（図 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-8）。全体として、GH-INJ-CTB 及び GH-INJ-PTB のスコアは、ノルディトロピンと比較してソマプシタンで良好であった。

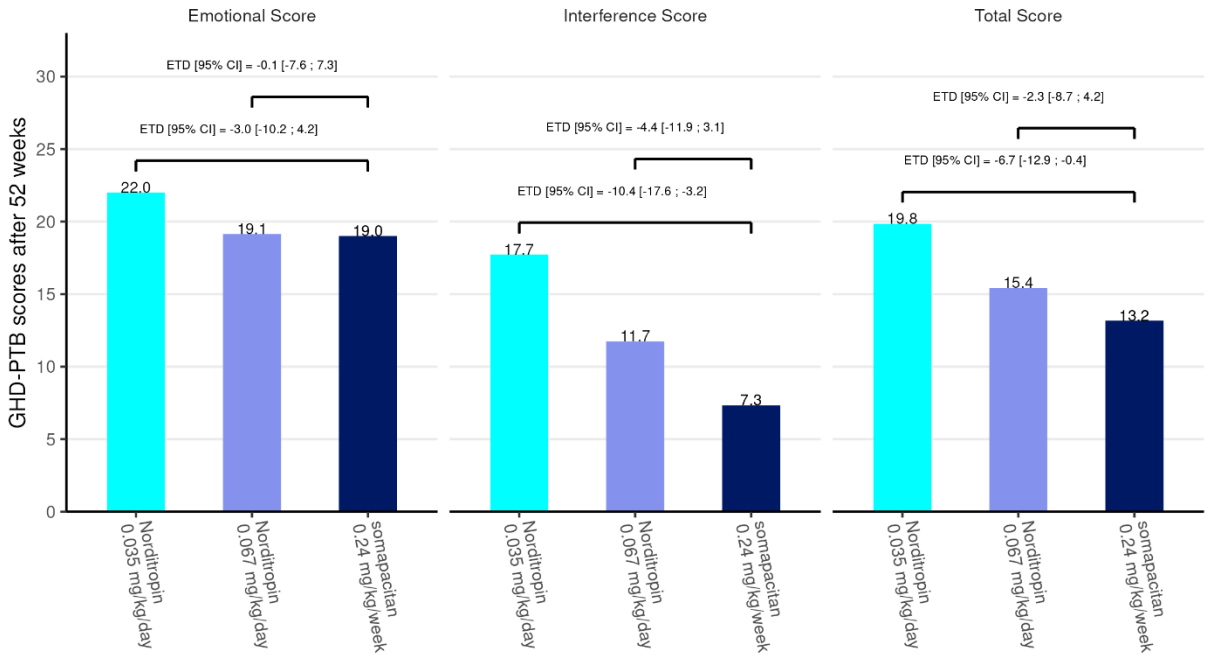
これらの結果から、1 日 1 回の GH 治療と比較して、ソマプシタンにより SGA 性低身長症小児とその保護者における治療負担が軽減されることが示唆された。

図 2.7.3.3-7　　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 2.7.3.3-8　　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.

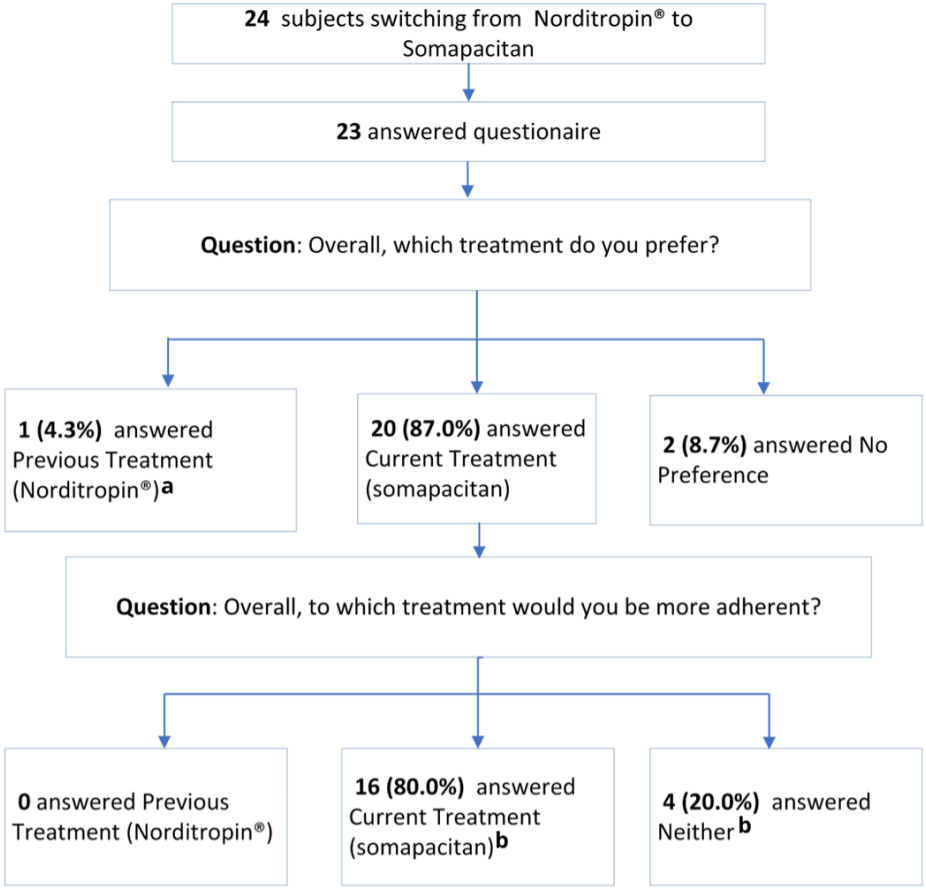
4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間

GH-PPQ-Child の結果は、4467 試験の COA の結果と一貫していた（8 例中 6 例が以前の治療よりもソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の方が好ましいと回答した）。詳細は 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.6.1.6 に示す。

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 2.7.3.3-9）。大部分の回答者（20 例中 16 例）が、以前のノルディトロピン 1 日 1 回投与よりもソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の方が「好ましいと強く思う」（9 例）又は「好ましいと非常に強く思う」（7 例）と回答した。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 20 例における主な理由は、注射回数が少ないこと（20 例中 14 例、70%）、子供にとって注射に対する不安が少ないこと（20 例中 10 例、50%）、子供にとって注射の煩わしさが少ないこと（20 例中 10 例、50%）、注射を忘れないように気を遣う必要が少ないこと（20 例中 9 例、45%）、注射の痛みが少ないこと（20 例中 8 例、40%）、注射のために予定を変更する必要が少ないこと（20 例中 7 例、35%）であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.5〕。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〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.5〕。

図 2.7.3.3-9　　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.

2.7.3.3.2.3.2　　NS における低身長

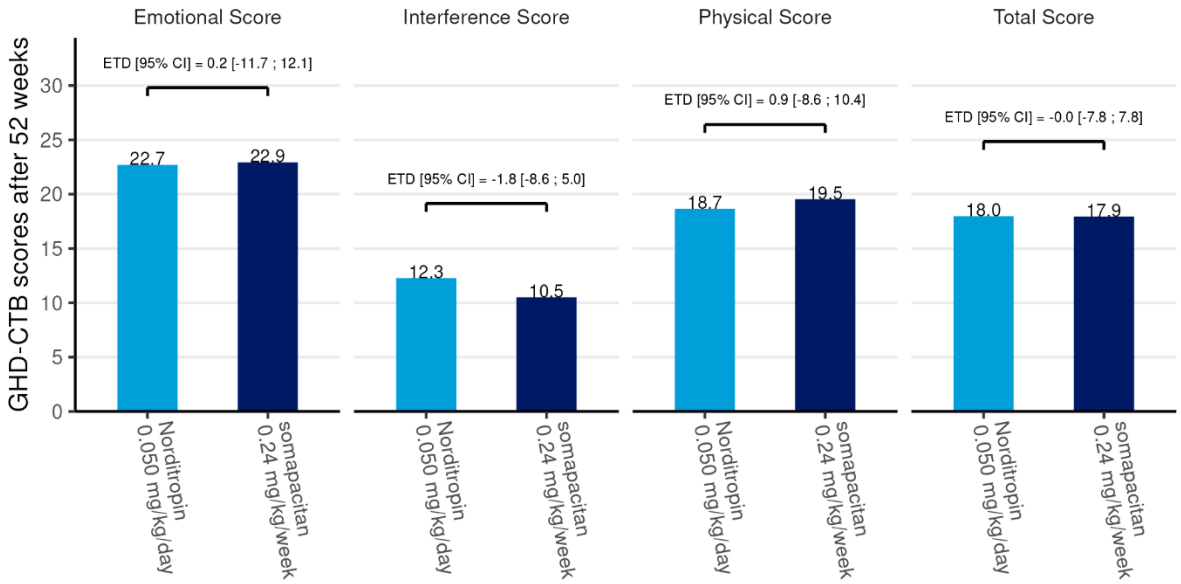
4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

GH-INJ-CTB 及び GH-INJ-PTB を用いた評価を実施した（2.7.3.3.2.3.1 項）。

すべての COA 質問票は、被験者の親権者／保護者が記入した。GH-INJ-CTB 及び GH-INJ-PTB のスコアは、0～100 であった。スコアが低いほど、健康状態が良好であること、すなわち、疾病又は治療の負担が少ないことを示している。52 週において、GH-INJ-CTB には 77 例中 54 例から回答が得られ、GH-INJ-PTB には 77 例中 57 例から回答が得られた〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.97 及び Table 8.2.105〕。

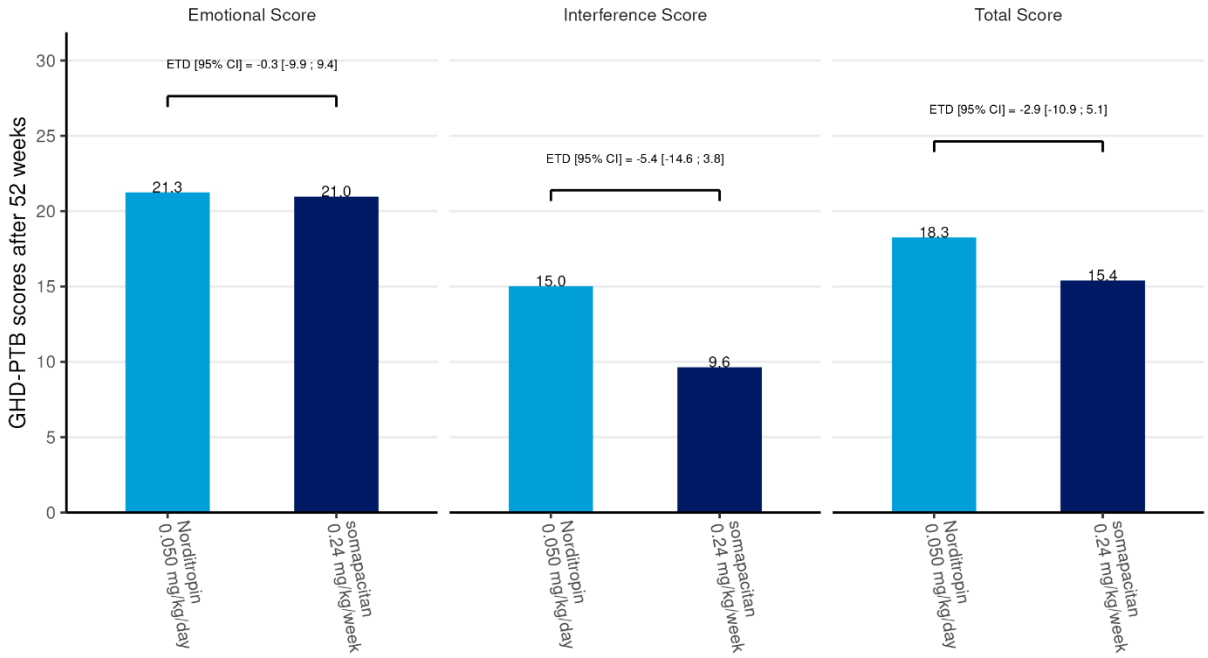
全体として、GH-INJ-PTB を用いた COA の結果は、ノルディトロピン 1 日 1 回と比較してソマプシタンで良好であった。GH-INJ-CTB を用いた COA の結果は、ソマプシタンとノルディトロピン 1 日 1 回とで同様であった。GH-INJ-CTB 及び GH-INJ-PTB の結果については、それぞれ図 2.7.3.3-10 及び図 2.7.3.3-11 に示す。

図 2.7.3.3-10　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 2.7.3.3-11　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 の結果は、4467 試験の COA の結果と一致していた（全 7 例が以前の治療よりもソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の方が好ましいと回答した）。詳細は 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.6.2.6 に示す。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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

プライマリーエンドポイント（52 週の成長速度）に対するソマプシタンの有効性を、被験者背景の要因（年齢、性別及び人種）を含む内因性民族的要因に基づく部分集団で評価した。本検討は 4467 試験で得られた結果に基づき行った。

部分集団における解析の結果は、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（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与、0.050 mg/kg 1 日 1 回投与及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）群のいずれにおいても、全集団と同様の傾向を示した。

2.7.3.3.3.1 年齢

2.7.3.3.3.1.1 SGA 性低身長症

52 週の成長速度の群間差の推定値について、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 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群（表 2.7.3.3-12）、及びソマプシタン 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（表 2.7.3.3-13）のいずれの比較においても、年齢グループ間で臨床的に意味のある差は認められなかった。2 つの年齢グループにおける 52 週の成長速度の推定値は、全集団（2.7.3.3.2.1 項）と同様の傾向を示した。比較にあたっては、年齢グループ間で被験者数に差があることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-12 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 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群における年齢グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Norditropin® 0.035 mg/kg/day	ETD	[95% CI]
Age <6 years				
N	44	23		
HV estimate (cm/year)	10.8	9.0	1.8	[0.9; 2.6]
Age ≥6 years				
N	26	14		
HV estimate (cm/year)	11.4	10.2	1.2	[0.1; 2.3]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by region, age group by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

表 2.7.3.3-13　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 回投与群における年齢グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Norditropin® 0.067 mg/kg/day	ETD	[95% CI]
Age <6 years				
N	44	22		
HV estimate (cm/year)	10.8	11.2	-0.4	[-1.3; 0.4]
Age ≥6 years				
N	26	13		
HV estimate (cm/year)	11.4	10.8	0.6	[-0.6; 1.7]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by region, age group by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

2.7.3.3.3.1.2　NS における低身長

52 週の成長速度の群間差の推定値について、年齢グループ間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.3.3-14）。2 つの年齢グループにおける 52 週の成長速度の推定値は、全集団（2.7.3.3.2.1 項）と同様の傾向を示した。比較にあたっては、年齢グループ間で被験者数に差があることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-14　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 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群における年齢グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Norditropin® 0.050 mg/kg/day	ETD	[95% CI]
Age <6 years				
N	23	15		
HV estimate (cm/year)	10.1	9.2	0.9	[-0.3; 2.1]
Age ≥6 years				
N	26	13		
HV estimate (cm/year)	10.6	9.3	1.3	[0.1; 2.5]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by region, age group by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

2.7.3.3.3.2　性別

2.7.3.3.3.2.1　SGA 性低身長症

52 週の成長速度の群間差（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与－ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与）の推定値は、男児で 2.5 cm/年、女児で 0.8 cm/年であった（表 2.7.3.3-15）。比較にあたっては、男女間で被験者数に差があることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-15　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 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群における男女別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	**Somapacitan 0.24 mg/kg/week**	**Norditropin® 0.035 mg/kg/day**	**ETD**	**[95% CI]**
Female participants				
N	35	20		
HV estimate (cm/year)	10.5	9.8	0.8	[-0.1; 1.7]
Male participants				
N	35	17		
HV estimate (cm/year)	11.5	9.0	2.5	[1.6; 3.5]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and age group by region, gender by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.
Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

52 週の成長速度の群間差（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与ーノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）の推定値について、男女間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.3.3-16）。男児及び女児における 52 週の成長速度の推定値は、全集団（2.7.3.3.2.1.1 項）と同様の傾向を示した。比較にあたっては、男女間で被験者数に差があることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-16　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 回投与群における男女別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	**Somapacitan 0.24 mg/kg/week**	**Norditropin® 0.067 mg/kg/day**	**ETD**	**[95% CI]**
Female participants				
N	35	18		
HV estimate (cm/year)	10.5	10.9	-0.4	[-1.3; 0.5]
Male participants				
N	35	17		
HV estimate (cm/year)	11.5	11.2	0.3	[-0.7; 1.2]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and age group by region, gender by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.
Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

2.7.3.3.3.2.2　NS における低身長

52 週の成長速度における群間差の推定値について、男女間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.3.3-17）。男児及び女児における 52 週の成長速度の推定値は、全集団（2.7.3.3.2.1 項）と同様の傾向を示した。比較にあたっては、男女間で被験者数に差があることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-17　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 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群における男女別の 52 週の成長速度（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Norditropin® 0.050 mg/kg/day	ETD	[95% CI]
Female participants				
N	19	11		
HV estimate (cm/year)	10.0	8.7	1.4	[0.0; 2.7]
Male participants				
N	30	17		
HV estimate (cm/year)	10.6	9.6	1.0	[-0.1; 2.1]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or ≥-3) and age group by region, gender by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

2.7.3.3.3.3　人種

2.7.3.3.3.3.1　SGA 性低身長症

52 週の成長速度の群間差の推定値について、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 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群（表 2.7.3.3-18）、及びソマプシタン 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（表 2.7.3.3-19）のいずれの比較においても、アジア人被験者と白人被験者との間で臨床的に意味のある差は認められなかった。2 つの人種グループにおける 52 週の成長速度の推定値は、全集団（2.7.3.3.2.1 項）と同じ傾向を示した。他の人種グループ又は民族については、被験者数が少なかったため、部分集団における解析は実施しなかった。比較にあたっては、人種グループ間で被験者数に差があることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-18　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 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群における人種グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Norditropin® 0.035 mg/kg/day	ETD	[95% CI]
White participants				
N	42	17		
HV estimate (cm/year)	11.3	9.9	1.4	[0.5; 2.3]
Asian participants				
N	23	18		
HV estimate (cm/year)	10.6	8.9	1.7	[0.7; 2.7]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, race, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by age group by region, race by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

表 2.7.3.3-19　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 回投与群における人種グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Norditropin® 0.067 mg/kg/day	ETD	[95% CI]
White participants				
N	42	24		
HV estimate (cm/year)	11.3	11.4	-0.0	[-0.9; 0.8]
Asian participants				
N	23	10		
HV estimate (cm/year)	10.6	10.5	0.1	[-1.1; 1.4]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, race, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by age group by region, race by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

2.7.3.3.3.2　NS における低身長

52 週の成長速度の群間差（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群－ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群）の推定値について、アジア人被験者と白人被験者との間で臨床的に意味のある差は認められなかった（表 2.7.3.3-20）。2 つの人種グループにおける 52 週の成長速度の推定値は、全集団（2.7.3.3.2.1 項）と同じ傾向を示した。他の人種グループ又は民族については、被験者数が少なかったため、部分集団における解析は実施しなかった。比較にあたっては、人種グループ間で被験者数に差があることに留意する必要がある。

表 2.7.3.3-20　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 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群における人種グループ別の 52 週の成長速度（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

Height velocity, 52 weeks	Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Norditropin® 0.050 mg/kg/day	ETD	[95% CI]
White participants				
N	25	14		
HV estimate (cm/year)	11.1	10.0	1.1	[0.2; 2.0]
Asian participants				
N	15	9		
HV estimate (cm/year)	9.8	7.5	2.4	[1.1; 3.6]

Note: Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, race, height SDS (<-3 or ≥-3) and gender by age group by region, race by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

Abbreviations: CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HV: height velocity; N: number of participants contributing to the analysis

2.7.3.3.4　治療遵守率

治療遵守率は、被験者日誌（eDiary）を用いて評価した。

2.7.3.3.4.1　SGA 性低身長症

4467 試験では、大部分の被験者が計画された治療を受けており、治療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）〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.5〕。

4469 試験では、いずれの被験者（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）においても、治療を継続していた被験者での 26 週までの治療遵守率の平均は、98.9%以上であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.2.15〕。

4245 試験では、いずれの投与群においても、切り替え前の治療遵守率の平均は 90.2%以上であり、切り替え後の治療遵守率の平均は 82.6%以上であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.7〕。

2.7.3.3.4.2　NS における低身長

4467 試験では、大部分の被験者が計画された治療を受けており、治療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）〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.5〕。

4469 試験では、いずれの被験者（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）においても、治療を継続していた被験者での 26 週までの治療遵守率の平均は、88.3%以上であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.2.14〕。

2.7.3.3.5　全試験を通じての結論

一般的に、試験間の比較は慎重に評価すべきである。4467 試験及び 4245 試験では、被験者数及び曝露期間に大きな差があった。2 つの試験においてソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回を投与した被験者について、成長に関する最も重要な 3 つの有効性に関するエンドポイントの 52 週における結果を表 2.7.3.3-21 に示す。4469 試験では、GH 製剤による治療歴のない被験者が極めて少なく、主要期間が短かったため、比較に含めていない。

52 週の成長速度ならびに身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）から 52 週までの変化量は、4467 試験と 4245 試験のソマプシタン（0.24 mg/kg 週 1 回投与）群間で同様であり、4467 試験のサブ試験間でも同様であった。

表 2.7.3.3-21　52 週の有効性に関するエンドポイントの推定値（in-study 観察期間、4467 試験及び 4245 試験）

	Somapacitan (0.24 mg/kg/week)			**Norditropin® (0.067 mg/kg/day)**		**Norditropin® (0.050 mg/kg/day)**	**Norditropin® (0.035 mg/kg/day)**	
Study	4245 SGA	4467 SGA	4467 NS	4245 SGA	4467 SGA	4467 NS	4245 SGA	4467 SGA
Participants (n)	12	70	49	13	35	28	12	37
Endpoint (52 weeks)								
HV (cm/year)	10.7	11.0	10.4	11.2	11.1	9.2	9.3	9.4
Change from baseline[a] in HVSDS	6.86	7.06	6.30	7.22	7.16	5.24	5.07	5.23
Change from baseline[a] in HSDS	1.20	1.17	1.07	1.25	1.22	0.75	0.90	0.85

[a] The HSDS and HVSDS were evaluated from baseline (week 0) to week 52.
Abbreviations: HSDS: height standard deviation score; HV: height velocity; HVSDS: height velocity standard deviation score

すべての試験及び疾患における 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 スコアを表 2.7.3.3-22 に示す。

表 2.7.3.3-22　ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群における 52 週の 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（4467 試験、4469 試験及び 4245 試験）

Study	**SGA**			**NS**	
	4467	4469	4245	4467	4469
IGF-I SDS Mean (SD)	1.92 (1.17) N=69	2.43 (1.18) N=5	2.75 (1.46) N=12	1.02 (1.32) N=48	1.08 (0.95) N=3
Model derived IGF-I_{avg} SDS Mean (SD)	2.10 (0.85) N=68	2.22 (0.69) N=12	2.52 (0.92) N=12	1.20 (0.96) N=49	0.88 (0.75) N=13
Change from baseline in model derived IGF-I_{avg} SDS Mean (SD)	2.65 (0.87) N=68	1.91 (0.72) N=12	2.74 (0.70) N=12	2.46 (0.64) N=49	1.72 (0.94) N=13

2.7.3.4　推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

本項には、選択した推奨用法及び用量の裏付けとなる臨床試験の結果の概要を提示する。

2.7.3.4.1　　第 2 相試験（4245 試験）の結果（第 3 相試験で 0.24 mg/kg 週 1 回投与を選択した根拠）

第 3 相試験に用いるソマプシタンの用量として、SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験（4245 試験）の 26 週間の主要期間の結果に基づいて、0.24 mg/kg 週 1 回投与を選択した。

4245 試験では、ソマプシタンの 3 つの用量（0.16、0.20 及び 0.24 mg/kg 週 1 回投与）及び対照薬であるノルディトロピンの 2 つの用量（0.035 及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）を検討した。ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与は、成長ホルモン分泌不全性低身長症（小児 GHD）患者で得られたソマプシタンのデータから、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与に相当する反応が得られると考え選択した。0.20 及び 0.24 mg/kg 週 1 回投与は、ソマプシタンの非線形の薬物動態に基づき、0.16 mg/kg 週 1 回投与で予測される曝露量のそれぞれ約 1.8 倍及び約 2.8 倍の曝露量範囲となるように選択した。

4245 試験のデータから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与が最も有効であることが示唆された。これは、曝露量の増加と IGF-I SD スコアの増加の両方が身長に関する反応の改善に関連していることが示された曝露－反応解析の結果とともに、年間成長速度、身長 SD スコアの変化量及び IGF-I 反応を含むデータを総合的に検討した結果に基づいている〔4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）Section 11〕。検討した用量範囲である 0.16～0.24 mg/kg 週 1 回投与について、安全性の問題はなく、報告された有害事象に明らかな用量依存性は認められず、また、その他の安全性パラメータにおいて用量間で臨床的に意味のある差は認められなかった〔4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）Section 12〕。

52 週（延長期間 I の終了）までのデータにより、主要期間の結果が裏付けられた（表 2.7.3.2-3）。さらに、延長期間 II の最初のパートでは、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替える 104 週まで、被験者の大部分が最初に無作為割り付けされた治療（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）を受けていた。これに基づき、104 週までのデータから、4245 試験で検討した用量範囲（0.16～0.24 mg/kg 週 1 回投与）においては、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与が最も効果の高い用量であり（2.7.3.3.2.1.1 項）、この用量範囲を通じて安全性プロファイルは同様であることが裏付けられた〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2〕。また、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 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、試験の開始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比較して、切り替え後に成長の改善がみられた。

第 3 相試験である 4467 試験及び 4469 試験では、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を含むすべてのサブ試験において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を適用した。1 日 1 回投与の GH 製剤の推奨用量範囲は両適応症間で同様であり [10, 18, 19]、実臨床では、SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症及び TS における低身長いずれに対する治療においても同様の用量が用いられている [9]。さらに、1 日 1 回投与の GH 製剤に対する全体的な臨床反応は、SGA 性低身長症と NS における低身長とで同様である [20, 21]。検証的な第 3 相試験である 4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与の治療効果は、SGA 性低身長症小児を対象とした

サブ試験と NS における低身長小児を対象としたサブ試験とで同様であった（2.7.3.3.5 項）。このことから、これらの疾患いずれに対しても同一用量を用いることの適切性が支持される。

2.7.3.4.2　第 3 相試験（4467 試験）の結果

2.7.3.4.2.1　SGA 性低身長症

SGA 性低身長症を適応症とする 1 日 1 回投与の GH 製剤の承認用量は、欧州では 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与であり、他の複数の国では 0.067 mg/kg までの 1 日 1 回投与である（詳細は 2.7.3.1.3.3 項に示した）。2.7.3.3 項に詳細を示したとおり、52 週の成長速度についてソマプシタン 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。さらに、52 週の成長速度についてノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与に対する優越性が示された。セカンダリーエンドポイントである成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量の結果は、成長速度の結果と同様であった。

4467 試験及び 4245 試験の IGF-I のデータに基づくと、モデルで算出した 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、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。52 週の IGF-I SD スコアの観測値及びモデルで算出した推定値の大部分は 0～3 であり、数例の被験者ではモデルで算出した IGF-I_{avg} SD スコアが+3 を超えていた。詳細は Module 2.7.2.5 に示す。IGF-I SD スコアに関する詳細は 2.7.3.4.4 項に示す。

また、COA 質問票の評価結果から、患者及び保護者に対する治療負担は、いずれの用量のノルディトロピンと比較してもソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与によってより軽減されることが示唆されたことから、ノルディトロピンよりもソマプシタンの方が好まれると考えられた。さらに、SGA の疾病負担は、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 回投与によってより軽減される傾向がみられた。

データを総合的に考慮し、SGA 性低身長症の治療におけるソマプシタンの推奨用量を 0.24 mg/kg 週 1 回投与とする。

2.7.3.4.2.2　NS における低身長

NS における低身長を適応症とする 1 日 1 回投与の GH 製剤の承認用量は、欧州では 0.066 mg/kg までの 1 日 1 回投与であり、米国（0.066 mg/kg までの 1 日 1 回投与）及び日本（0.067 mg/kg までの 1 日 1 回投与）でも同様である（詳細は 2.7.3.1.3.3 項に示した）。2.7.3.3 項に詳細を示したとおり、52 週の成長速度についてソマプシタンのノルディトロピンに対する非劣性が検証され、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア及び骨年齢のベースラインからの変化量（観測値）は両群で同様であったことから、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与が実対照薬であるノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与に代わる有効な治療となることが裏付けられた。さらに、52 週の成長速度についてソマプシタン 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。

また、IGF-I SD スコアの変化量は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群と比較してソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で大きかった。52 週の IGF-I SD スコアの観測値及びモデルで算出した

推定値の大部分は 0〜3 であり、数例の被験者ではモデルで算出した IGF-I_{avg} SD スコアが+3 を超えていた。詳細は Module 2.7.2.5 に示す。IGF-I SD スコアに関する詳細は 2.7.3.4.4 項に示す。

さらに、COA 質問票の評価結果から、保護者に対する治療負担は、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 回投与によってより軽減されることが示され、ノルディトロピンよりもソマプシタンの方が好まれることが示唆された。

データを総合的に考慮し、NS における低身長の治療におけるソマプシタンの推奨用量を 0.24 mg/kg 週 1 回投与とする。

2.7.3.4.3　第 3 相試験（4469 試験）の結果

4469 試験の 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いて、安全性及び有効性のデータは、組み入れられた被験者の年齢層で想定される GH 製剤による治療効果と同様であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1 及び Section 5.2〕。モデリングの結果から、4469 試験に組み入れられた被験者の年齢層における薬物動態特性及び薬力学的作用特性は、検証的な第 3 相試験である 4467 試験の患者集団と同様であることが示唆された。このことから、年齢及び二次性徴発来の有無に基づく用量の調整は推奨しない。

2.7.3.4.4　ソマプシタンの用量と IGF-I SD スコアの関連

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症の小児（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 [22-25]。GH 非補充療法の対象となる疾患では、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 [23]。

このため、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 [25]。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 [26]。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 [10, 19]。

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 [27]（欧州の小児 24,000 例）及びスウェーデンの研究 [28]（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（Module 2.7.4）。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。

2.7.3.4.5　日本人の SGA 性低身長症小児及び NS における低身長小児における用量

母集団薬物動態／薬力学解析に基づくと、SGA 性低身長症小児又は NS における低身長小児において、人種（白人、日本人、日本人以外のアジア人）がソマプシタンの薬物動態及び IGF-I 反応に与える影響は、臨床的に意味のあるものではなかった（Module 2.7.2.3.4.1.3）。4467 試験（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）の日本人集団におけるソマプシタンの 52 週の成長に関するパラメータの結果は、ノルディトロピンと同様であり、全集団における結果と一貫していた（2.7.3.3.2.1 項）。したがって、日本人の 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推奨用量を 0.24 mg/kg 週 1 回投与とする（詳細を 2.7.3.4.6 項に示す）。

2.7.3.4.6　ソマプシタンの推奨臨床用法及び用量

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。薬物動態及び薬力学的作用のデータより、ソマプシタンは週 1 回投与に適していることが支持される（Module 2.7.2）。

ソマプシタンの投与方法は週 1 回皮下投与とし、1 日のうちいつでも投与が可能である。大腿部、腹部、臀部又は上腕部に注射することとし、注射部位は毎週変えることとする。ソマプシタンは静脈内又は筋肉内に投与してはならない。

ソマプシタンの添付文書に提示する推奨用量は、SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験ならびに 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第 3 相試験で得られたデータに基づいている。治療に対する反応が SGA 性低身長症及び NS における低身長とで同様であることから、ソマプシタンの推奨用量はいずれの疾患においても同一とした。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与は、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤であるノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与と同様の安全性及び有効性を有し、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与と同様の安全性及びより高い治療効果を有することが示されている。このことから、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推奨用量を 0.24 mg/kg 週 1 回投与とする。

なお、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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 SGA 性低身長症

2.7.3.5.1.1 長期間投与の有効性に関する結果

2.7.3.5.1.1.1 第 2 相試験（4245 試験）：208 週までの投与

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最も長期に投与したデータは、SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験である 4245 試験で得られた結果を基盤としており、現在進行中の延長期間を含め、試験期間全体で有効性を評価している。本試験の完了パート（208 週まで）のデータを以下に要約する。進行中のパートのデータは、現時点では少数の被験者においてのみ得られており、これらに基づいて確かな結論を下すことは困難であるため、完了パートに焦点を置いて評価を行う。

主な有効性に関するエンドポイント（成長速度及び身長 SD スコアのベースライン（0 週）からの変化量）の平均（観測値）、及び身長 SD スコアのベースライン（0 週）及び 208 週の観測値について、208 週までの概要を表 2.7.3.5-1 に示す。この結果から、ソマプシタンの 208 週までの投与により持続的な成長の改善が得られることが示された。なお、各群の被験者数は評価時期によって異なることに留意する必要がある。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る被験者（12 例）では、208 週の身長 SD スコアの平均は-1.07 であり、成長速度 SD スコアのベースライン（0 週）からの変化量の平均は 3.08 であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.18〕。低身長に対する長期治療では、治療期間の経過とともに成長速度が全体的に低下することが予想される。

本試験の延長期間にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた被験者においても、208 週までの成長に関するパラメータに持続的な改善が認められた（2.7.3.3.2.1 項）。4245 試験において 54 例の被験者が最初の 208 週間を完了し、ソマプシタンの投与により成長に関する長期的なベネフィットが得られることが裏付けられた。

Module 2.7.2.3.2.3.1 に示すとおり、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 $IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコアを算出したが、$IGF\text{-}I_{avg}$ SD スコアは 4 年間の投与期間を通じて同様であった。

表 2.7.3.5-1　　成長速度、身長 SD スコア及び身長 SD スコアのベースラインからの変化量の平均（観測値）（SD）（4245 試験、208 週まで）

Endpoints (observed values)	Week	Somapacitan (0.24 mg/kg/week)[a]	N
HV (cm/year)	0	4.7 (2.0)	12
	52	10.6 (2.5)	12
	104	8.7 (1.3)	12
	208	6.6 (1.1)	12
HSDS	0	-3.07 (0.84)	12
	208	-1.07 (1.42)	12
Change from baseline in HSDS	26	0.66 (0.37)	12
	52	1.17 (0.47)	12
	104	1.76 (0.55)	12
	208	2.00 (0.63)	12

[a] Somapacitan data for the original 0.24 mg/kg/week cohort.
Notes: N denotes the numbers of participants contributing to the individual data points.
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 208, “baseline” HV is week 156.

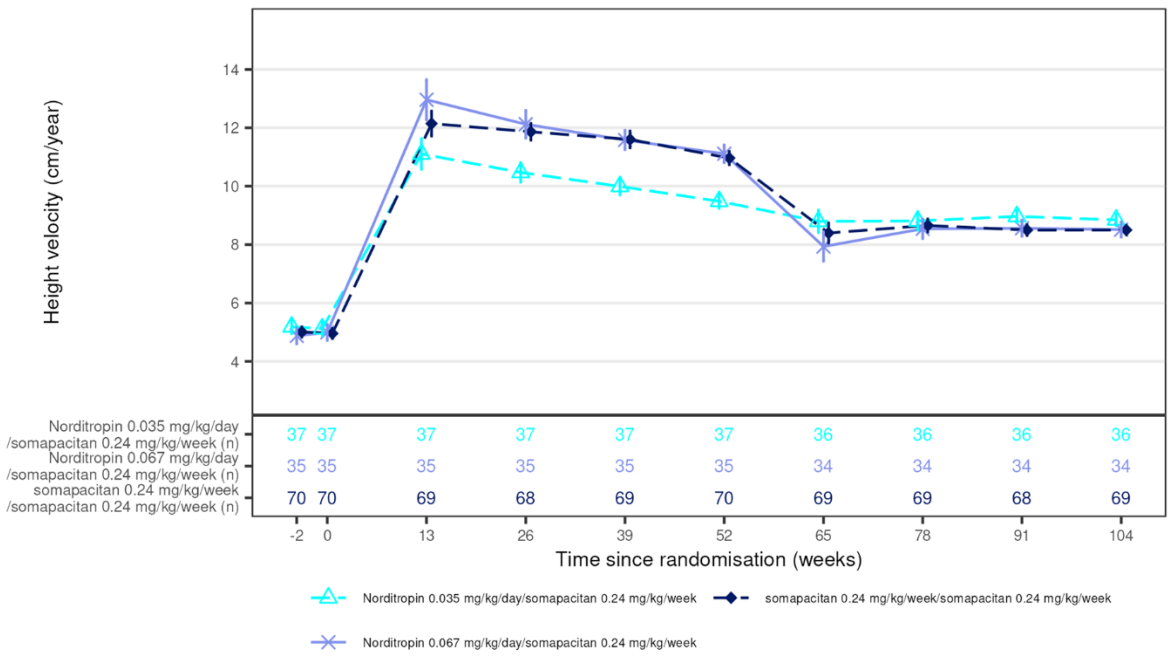
2.7.3.5.1.1.2　　SGA 性低身長症小児を対象とした第 3 相試験（4467 試験）：104 週までの投与

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（図 2.7.3.5-1、図 2.7.3.5-2 及び表 2.7.3.5-2）。

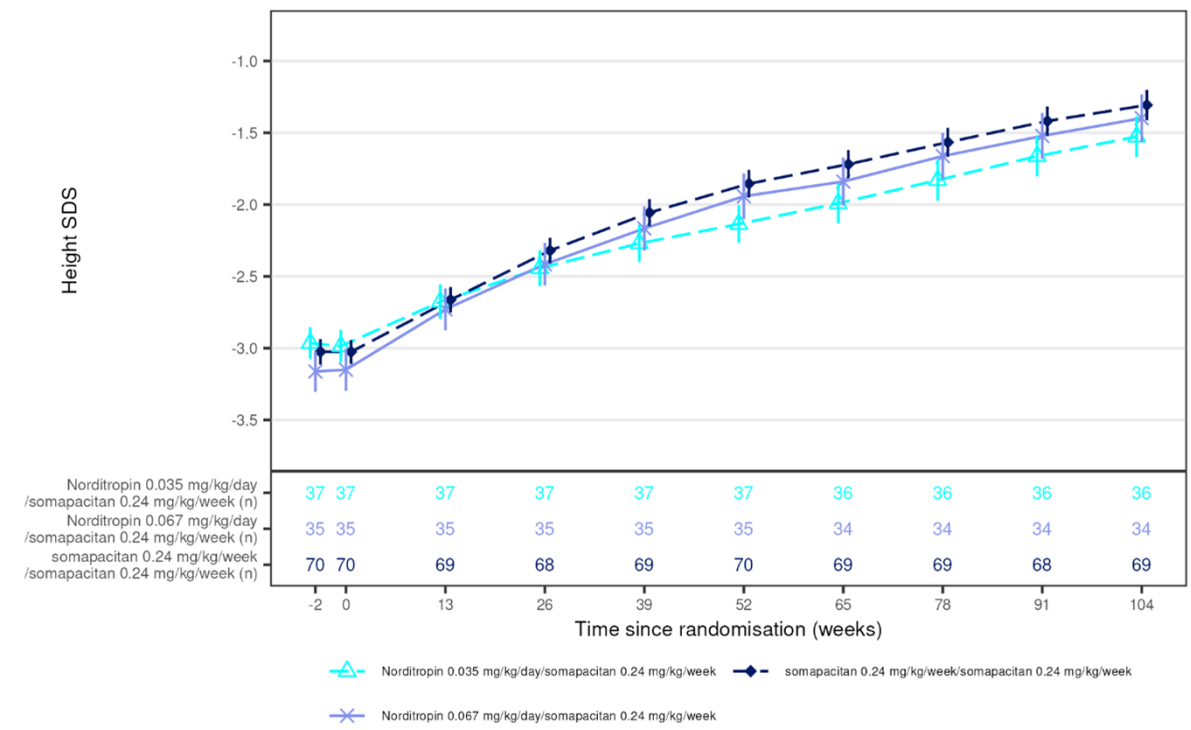
成長速度の算出にあたって用いたベースラインの身長は、52 週までは 0 週の身長を、52 週より後から 104 週までは 52 週の身長を用いた。104 週における成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアは、3 つの投与群の間で同様であった（表 2.7.3.5-2）。

図 2.7.3.5-1　　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（in-study 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、104 週まで）



Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. Height velocity calculation after week 52 and up to and including week 104 is using height at week 52 as baseline.

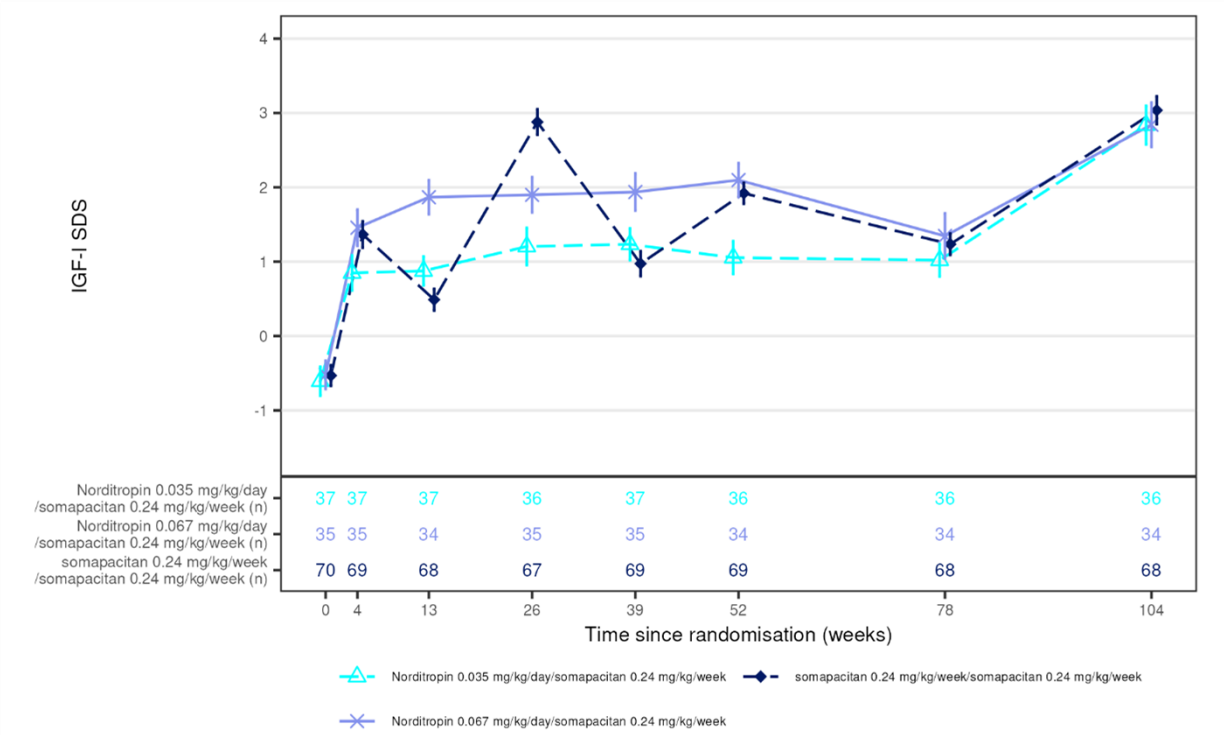
図 2.7.3.5-2　　来院ごとの身長 SD スコアの平均の推移（in-study 観察期間、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、104 週まで）



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

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（図 2.7.3.5-3）。同様の結果が IGFBP-3 SD スコアでもみられた〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.45 及び Figure 8.2.56〕。

図 2.7.3.5-3　　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、最大の解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、104 週まで）



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

表 2.7.3.5-2　成長に関するパラメータ及び薬力学的作用に関するパラメータの要約（4467 試験、SGA 性低身長症、104 週まで）

Endpoints (observed means)	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 0.24 mg/kg/week/ Somapacitan 0.24 mg/kg/week
HV (cm/year)	0	5.1 (n=37)	5.0 (n=35)	5.0 (n=70)
	52	9.5 (n=37)	11.1 (n=35)	11.0 (n=70)
	104	8.8 (n=36)	8.5 (n=34)	8.5 (n=69)
HVSDS	0	-1.74 (n=37)	-2.05 (n=35)	-2.01 (n=70)
	52	3.41 (n=37)	5.13 (n=35)	5.09 (n=70)
	104	3.19 (n=36)	2.87 (n=34)	2.81 (n=69)
HSDS	0	-2.99 (n=37)	-3.15 (n=35)	-3.03 (n=70)
	52	-2.14 (n=37)	-1.94 (n=35)	-1.85 (n=70)
	104	-1.53 (n=36)	-1.40 (n=34)	-1.31 (n=69)
IGF-I SDS	0	-0.61 (n=37)	-0.52 (n=35)	-0.53 (n=70)
	52	1.05 (n=36)	2.10 (n=34)	1.92 (n=69)
	104	2.84 (n=36)	2.84 (n=34)	3.04 (n=68)
IGFBP-3 SDS	0	-0.72 (n=37)	-0.74 (n=35)	-0.89 (n=70)
	52	-0.13 (n=37)	0.32 (n=34)	0.30 (n=69)
	104	0.55 (n=36)	0.74 (n=34)	0.49 (n=68)

Notes:
At week 52, blood samples were taken 4 to 6 days after dosing.
At week 104, blood samples were taken up to 4 days after dosing.
Abbreviations: HSDS = height standard deviation score; HV = height velocity; HVSDS = height velocity standard deviation score; IGF-I SDS = Insulin-like growth factor 1 standard deviation score; IGFBP-3 SDS = Insulin like growth factor binding protein – 3 standard deviation score

4467 試験の SGA 性低身長症小児における 104 週までの有効性のより詳細な結果は、治験総括報告書〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

4467 試験の SGA 性低身長症小児における 104 週まで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。日本人集団における 104 週の成長速度、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、骨年齢及び IGF-I SD スコアならびに成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、骨年齢及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量の要約を Module 5.3.5.4 に示す。

2.7.3.5.1.2　抗体の産生

いずれの長時間作用型 GH 製剤においても、長時間作用型 GH に対する抗体の産生が予測される。この場合、効果を減弱させる可能性があるような抗体の産生に注意すべきである。抗ソマプシタン抗体

が産生されると、ソマプシタン曝露量が減少し、抗体による中和作用のため効果が減弱する可能性がある。抗ソマプシタン抗体の産生は、有効性及び安全性の両面から観察された。抗体の評価に関する詳細は、Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

4467 試験の 52 週間のデータに基づくと、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 10 例（14.5%）の被験者に抗ソマプシタン抗体が認められ、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。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では抗 hGH 抗体が検出された被験者はいなかった。すべての被験者のうち、抗ソマプシタン抗体が連続 2 回以上陽性となったのは 7 例（10.1%）であり、3 例（4.3%）では 1 回陽性となった。

4469 試験（26 週）では、抗ソマプシタン抗体が陽性となった被験者はいなかった。

4245 試験（208 週）において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群では、208 週まで抗ソマプシタン抗体の産生はみられなかった。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の被験者 1 例（7.7%）で、治療切り替え前に一過性の抗 hGH 抗体が検出された。切り替え後は、いずれの投与群においても抗薬物抗体は認められなかった。

抗ソマプシタン抗体はいずれも中和作用を示さないものであった〔Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）〕。Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示すとおり、抗ソマプシタン抗体の産生は、4467 試験及び 4245 試験において IGF-I 濃度の正常化又は成長の促進に関するソマプシタンの有効性に影響を及ぼさず、4469 試験において抗ソマプシタン抗体の産生は認められなかった。

2.7.3.5.2　NS における低身長

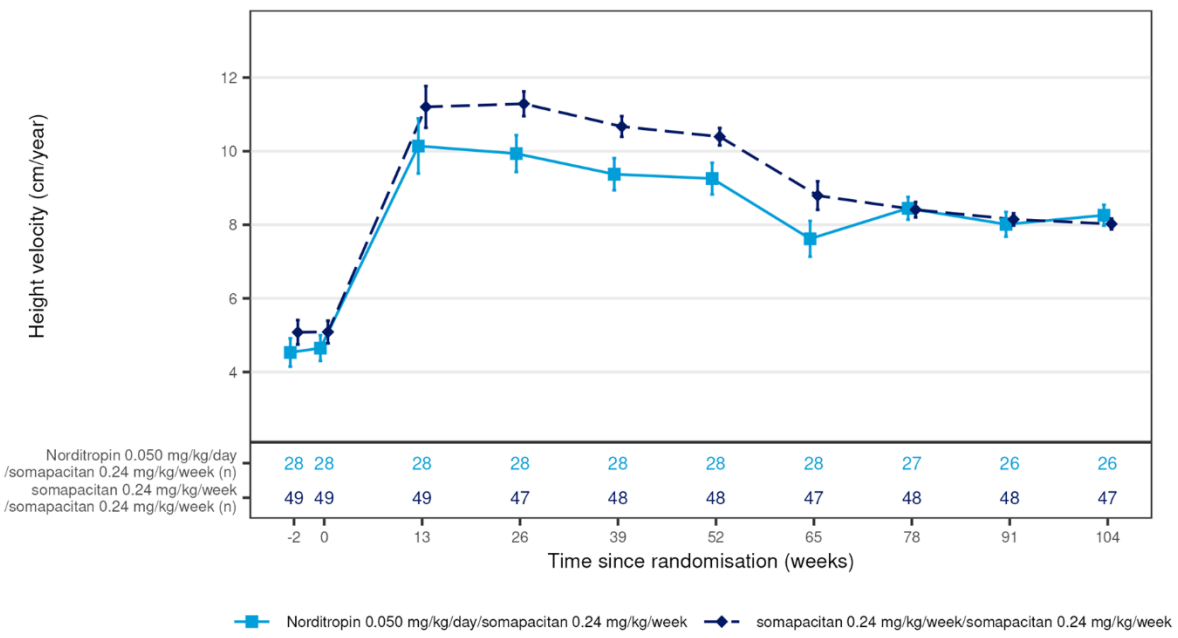
2.7.3.5.2.1　NS における低身長小児を対象とした第 3 相試験（4467 試験）：104 週までの投与

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（図 2.7.3.5-4、図 2.7.3.5-5 及び表 2.7.3.5-3）。

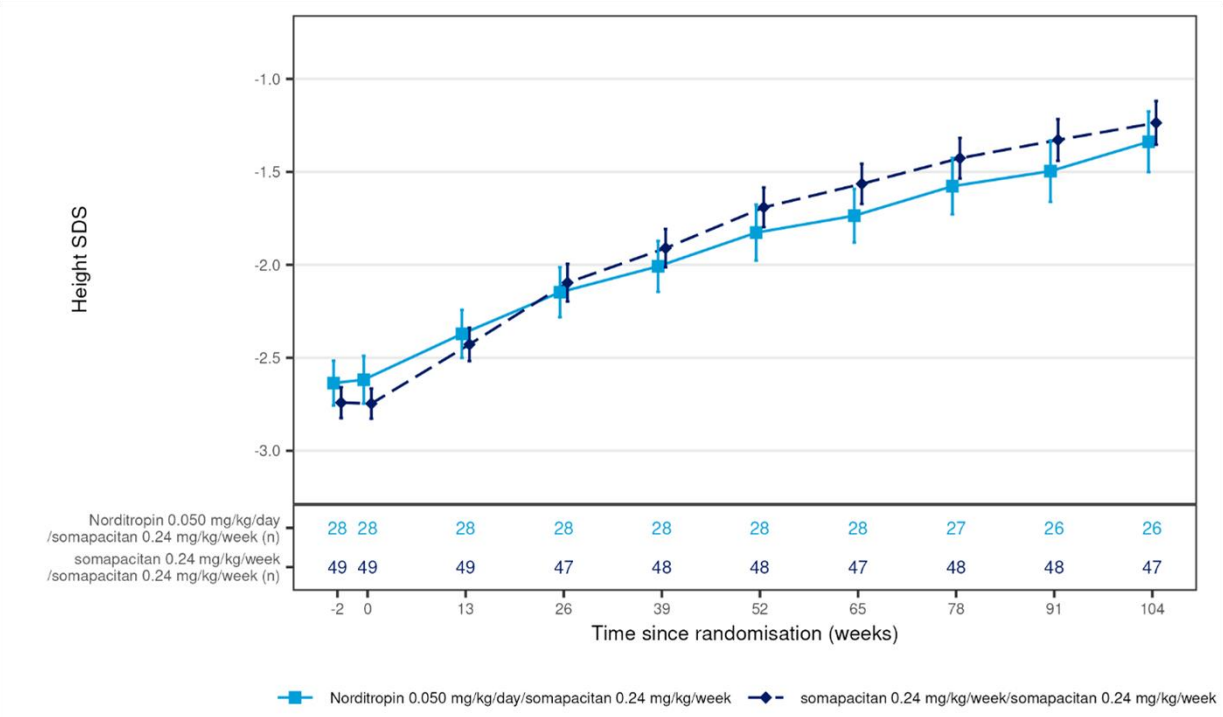
成長速度の算出にあたって用いたベースラインの身長は、52 週までは 0 週の身長を、52 週より後から 104 週までは 52 週の身長を用いた。104 週における成長速度、成長速度 SD スコア及び身長 SD スコアは、2 つの投与群の間で同様であった（表 2.7.3.5-3）。

図 2.7.3.5-4　　来院ごとの成長速度（cm/年）の平均の推移（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、104 週まで）



Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. Height velocity calculation after week 52 and up to and including week 104 is using height at week 52 as baseline.

図 2.7.3.5-5　　来院ごとの身長 SD スコアの平均の推移（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、104 週まで）

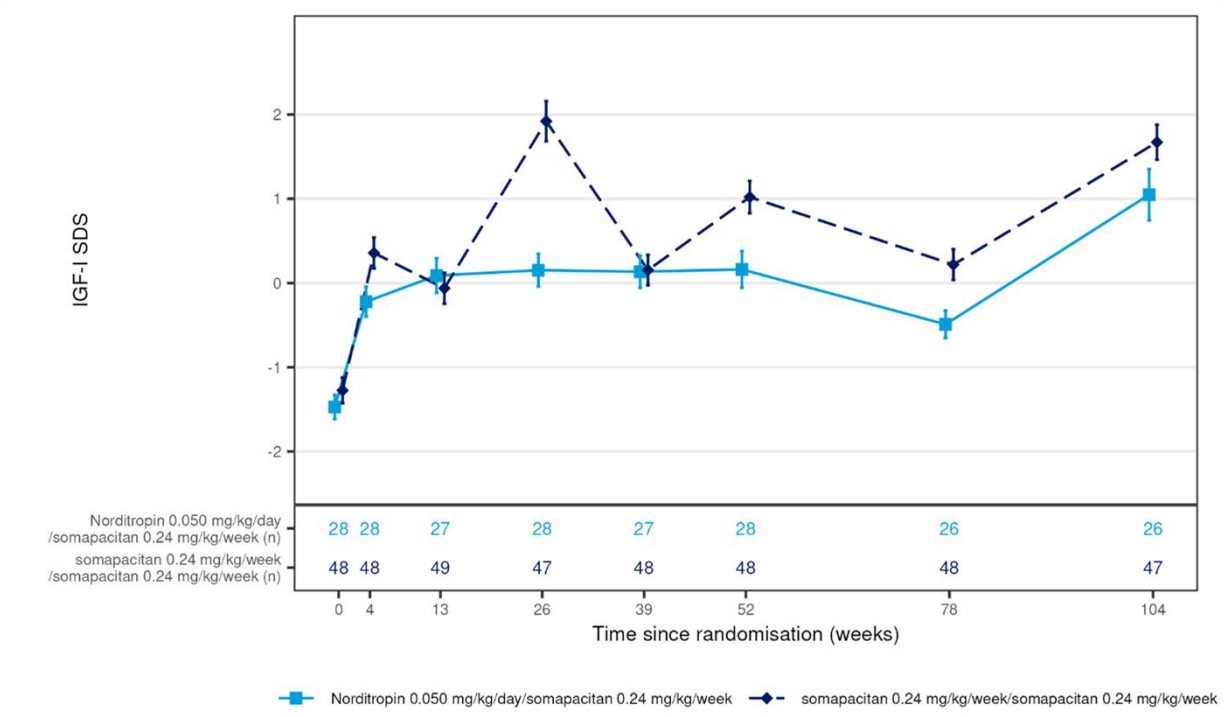


Error bars: +/- Standard error (mean)
Observed data.

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〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.45 及び Table 8.2.54〕。

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（図 2.7.3.5-6）。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〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1） Table 8.2.48、8.2.57 及び Figure 8.2.56〕。

図 2.7.3.5-6　　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、最大の解析対象集団、4467 試験、NS における低身長、104 週まで）



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

表 2.7.3.5-3　成長に関するパラメータ及び薬力学的作用に関するパラメータの要約（4467 試験、NS における低身長、104 週まで）

Endpoints (observed means)	Week	Norditropin® 0.050 mg/kg/day/ Somapacitan 0.24 mg/kg/week	Somapacitan 0.24 mg/kg/week/ Somapacitan 0.24 mg/kg/week
HV (cm/year)	0	4.6 (n=28)	5.1 (n=49)
	52	9.3 (n=28)	10.4 (n=48)
	104	8.3 (n=26)	8.0 (n=47)
HVSDS	0	-2.06 (n=28)	-1.64 (n=49)
	52	3.53 (n=28)	4.49 (n=48)
	104	2.50 (n=26)	2.24 (n=47)
HSDS	0	-2.62 (n=28)	-2.75 (n=49)
	52	-1.83 (n=28)	-1.69 (n=48)
	104	-1.34 (n=26)	-1.24 (n=47)
IGF-I SDS	0	-1.47 (n=28)	-1.27 (n=48)
	52	0.16 (n=28)	1.02 (n=48)
	104	1.05 (n=26)	1.67 (n=47)
IGFBP-3 SDS	0	-1.36 (n=28)	-1.29 (n=49)
	52	-0.48 (n=28)	-0.11 (n=48)
	104	-0.27 (n=26)	-0.06 (n=47)

Notes:
At week 52, blood samples were taken 4 to 6 days after dosing.
At week 104, blood samples were taken up to 4 days after dosing.
Abbreviations: HSDS = height standard deviation score; HV = height velocity; HVSDS = height velocity standard deviation score; IGF-I SDS = Insulin-like growth factor 1 standard deviation score; IGFBP-3 SDS = Insulin like growth factor binding protein – 3 standard deviation score

4467 試験の NS における低身長小児での 104 週までの有効性のより詳細な結果は、治験総括報告書〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

4467 試験の NS における低身長小児での 104 週まで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。日本人集団における 104 週の成長速度、成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、骨年齢及び IGF-I SD スコアならびに成長速度 SD スコア、身長 SD スコア、骨年齢及び IGF-I SD スコアのベースラインからの変化量の要約を Module 5.3.5.4 に示す。

2.7.3.5.2.2　208 週までの補足的データ（SGA 性低身長症小児を対象とした 4245 試験）

SGA 性低身長症及び NS における低身長のいずれの疾患においても、主要な有効性パラメータは成長の改善であり、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

（2.7.3.3.5 項）。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（2.7.3.5.1.1.1 項）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関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。

2.7.3.5.2.3　抗体の産生

いずれの長時間作用型 GH 製剤においても、長時間作用型 GH に対する抗体の産生が予測される。この場合、効果を減弱させる可能性があるような抗体の産生に注意すべきである。抗ソマプシタン抗体が産生されると、ソマプシタン曝露量が減少し、抗体による中和作用のため効果が減弱する可能性がある。抗ソマプシタン抗体の産生は、有効性及び安全性の両面から観察された。

4467 試験の 52 週間のデータに基づくと、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（4.1%）の被験者に抗ソマプシタン抗体が認められ（いずれも 1 回のみ抗体陽性を示した）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では 1 例（3.6%）の被験者に抗 hGH 抗体が認められた（少なくとも 2 回連続して抗体が陽性となった）。

4469 試験では、GH 製剤による治療歴のない被験者 1 例（16.7%）において、抗ソマプシタン抗体が認められた（1 回のみ抗体が陽性であった）。

抗ソマプシタン抗体はいずれも中和作用を示さないものであった〔Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）〕。Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示すとおり、抗ソマプシタン抗体の産生は、4467 試験及び 4469 試験において IGF-I 濃度の正常化又は成長の促進に関するソマプシタンの有効性に影響を及ぼさなかった。

2.7.3.6　付録

本概要に対する付録は、付録 2.7.3.6.1、付録 2.7.3.6.2、付録 2.7.3.6.3、付録 2.7.3.6.4、付録 2.7.3.6.5 及び付録 2.7.3.6.6 として添付した。

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. 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.
7. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripatite Guideline. Guideline for Good Clinical Practise E6(R2), Step 4. 09 Nov 2016.
8. ICH Harmonised Guideline. General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials E17, Final version. 2017.
9. 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.
10. 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.
11. Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, Ogawa Y, Yokoya S. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26(2):63-72.
12. Tanner JM, Whitehouse RW. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51:170-9.
13. Kuczmarski RJ. CDC growth Charts: United States. Advanced data from vital and health statistics. 2000.
14. Prader. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: first Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta Suppl. 52:1-1251989 1989.
15. 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. Am J Med Genet. 1994;53(2):187-91.
16. Guidelines. ICH Harmonised Tripartite Guideline on Statistical Principles For Clinical Trials. 1998.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Novo Nordisk Inc. Norditropin® (somatropin [rDNA origin] for injection), US Prescribing Information (PI). Feb 2018.
21. Norditropin® SimpleXx® (recombinant human growth hormone). Summary of product characteristics (SmPC). (http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2760/SPC/). 2012;Current version or any updates hereof.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.

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

2.7.3.6 付録
1. 有効性評価に関する解析帳票
（4467 試験、52 週、SGA 性低身長症）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Height velocity (cm/year) by age group after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - SGA - full analysis set....2
2: Height velocity (cm/year) by sex after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - SGA - full analysis set....3
3: Height velocity (cm/year) by race after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - SGA - full analysis set....4
4: Height velocity (cm/year) after 52 weeks of treatment - in-study - primary estimand - statistical analysis - study 4467 - SGA - full analysis set....5
5: Growth hormone injection - parent treatment burden (GH-INJ-PTB) - scores after 52 weeks of treatment - on-treatment - bar plot - study 4467 - SGA - full analysis set....6

1: Height velocity (cm/year) by age group after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - SGA - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
<6 years				
At week 52				
Norditropin 0.035 mg/kg/day	23	23	9.0	
Norditropin 0.067 mg/kg/day	22	22	11.2	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	44	44	10.8	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.035 mg/kg/day			1.8	[0.9; 2.6]
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.067 mg/kg/day			-0.4	[-1.3; 0.4]
>=6 years				
At week 52				
Norditropin 0.035 mg/kg/day	14	14	10.2	
Norditropin 0.067 mg/kg/day	13	13	10.8	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	26	26	11.4	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.035 mg/kg/day			1.2	[0.1; 2.3]
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.067 mg/kg/day			0.6	[-0.6; 1.7]

N: Number of participants contributing to the analysis, CI: Confidence interval Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by region, age group by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

2: Height velocity (cm/year) by sex after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - SGA - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Female				
At week 52				
Norditropin 0.035 mg/kg/day	20	20	9.8	
Norditropin 0.067 mg/kg/day	18	18	10.9	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	35	35	10.5	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.035 mg/kg/day			0.8	[-0.1; 1.7]
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.067 mg/kg/day			-0.4	[-1.3; 0.5]
Male				
At week 52				
Norditropin 0.035 mg/kg/day	17	17	9.0	
Norditropin 0.067 mg/kg/day	17	17	11.3	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	35	35	11.5	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.035 mg/kg/day			2.5	[1.6; 3.5]
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.067 mg/kg/day			0.3	[-0.7; 1.2]

N: Number of participants contributing to the analysis, CI: Confidence interval Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and age group by region, gender by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

3: Height velocity (cm/year) by race after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - SGA - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
WHITE				
At week 52				
Norditropin 0.035 mg/kg/day	17	17	9.9	
Norditropin 0.067 mg/kg/day	24	24	11.4	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	42	42	11.3	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.035 mg/kg/day			1.4	[0.5; 2.3]
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.067 mg/kg/day			-0.0	[-0.9; 0.8]
ASIAN				
At week 52				
Norditropin 0.035 mg/kg/day	18	18	8.9	
Norditropin 0.067 mg/kg/day	10	10	10.5	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	23	23	10.6	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.035 mg/kg/day			1.7	[0.7; 2.7]
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.067 mg/kg/day			0.1	[-1.1; 1.4]

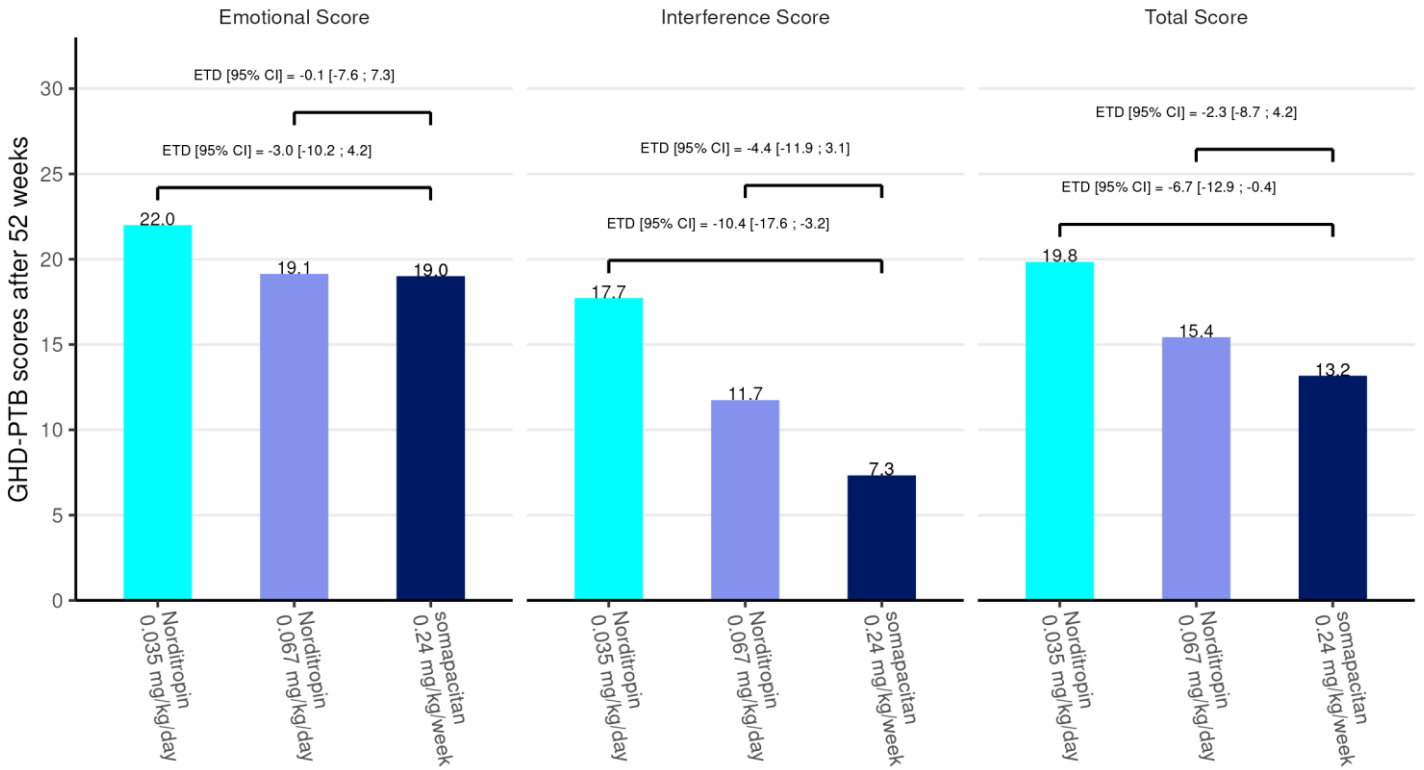
N: Number of participants contributing to the analysis, CI: Confidence interval Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, race, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region, race by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

4: Height velocity (cm/year) after 52 weeks of treatment - in-study - primary estimand - statistical analysis - study 4467 - SGA - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	Non-inferiority confirmed	Superiority confirmed	p-value
Height velocity (cm/year)							
At week 52							
Norditropin 0.035 mg/kg/day	37	37	9.4				
Norditropin 0.067 mg/kg/day	35	35	11.1				
somapacitan 0.24 mg/kg/week	70	70	11.0				
Treatment difference at week 52							
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.035 mg/kg/day			1.6	[0.91 ; 2.23]	Yes	Yes	<.0001
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.067 mg/kg/day			-0.1	[-0.75 ; 0.60]	Yes	No	

N: Number of participants contributing to the analysis, CI: Confidence interval Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group, region by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.
There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.
The non-inferiority margin is -1.6 cm/year.
p-value is based on two-sided superiority test.

5: Growth hormone injection - parent treatment burden (GH-INJ-PTB) - scores after 52 weeks of treatment - on-treatment - bar plot - study 4467 - SGA - full analysis set



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.

nn8640/nn8640-non-ghd-summary/pmda_bla_20250620_er
25APR2025:07:41:25 - fstattrimtbmbarplot.R/fqsenptbsco52barplotontrfassga.png

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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

2.7.3.6 付録
2. 有効性評価に関する解析帳票
（4467 試験、52 週、NS における低身長）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Height velocity (cm/year) by age group after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - NS - full analysis set 2
2: Height velocity (cm/year) by sex after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - NS - full analysis set 2
3: Height velocity (cm/year) by race after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - NS - full analysis set 3
4: Height velocity (cm/year) after 52 weeks of treatment - in-study - primary estimand - statistical analysis - study 4467 - NS - full analysis set 4
5: Growth hormone injection - parent treatment burden (GH-INJ-PTB) - scores after 52 weeks of treatment - on-treatment - bar plot - study 4467 - NS - full analysis set 5

1: Height velocity (cm/year) by age group after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - NS - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
<6 years				
At week 52				
Norditropin 0.050 mg/kg/day	15	15	9.2	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	23	23	10.1	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.050 mg/kg/day			0.9	[-0.3; 2.1]
>=6 years				
At week 52				
Norditropin 0.050 mg/kg/day	13	13	9.3	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	26	26	10.6	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.050 mg/kg/day			1.3	[0.1; 2.5]

N: Number of participants contributing to the analysis, CI: Confidence interval Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by region, age group by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

nn8640/nn8640-non-ghd-summary/pmda_bla_20250620_er
25APR2025:06:29:01 - avstrtpolhvbyagegrpanaly.sas/avstrtpolhvprimalyagefasns.txt

2: Height velocity (cm/year) by sex after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - NS - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
Female				
At week 52				
Norditropin 0.050 mg/kg/day	11	11	8.7	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	19	19	10.0	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.050 mg/kg/day			1.4	[0.0; 2.7]
Male				
At week 52				
Norditropin 0.050 mg/kg/day	17	17	9.6	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	30	30	10.6	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.050 mg/kg/day			1.0	[-0.1; 2.1]

N: Number of participants contributing to the analysis, CI: Confidence interval Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and age group by region, gender by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

nn8640/nn8640-non-ghd-summary/pmda_bla_20250620_er
25APR2025:06:29:15 - avstrtpolhvbysexanaly.sas/avstrtpolhvprimalysexfasns.txt

3: Height velocity (cm/year) by race after 52 weeks of treatment - in - study - treatment policy - statistical analysis - study 4467 - NS - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI
Height velocity (cm/year)				
WHITE				
At week 52				
Norditropin 0.050 mg/kg/day	14	14	10.0	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	25	25	11.1	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.050 mg/kg/day			1.1	[0.2; 2.0]
ASIAN				
At week 52				
Norditropin 0.050 mg/kg/day	9	9	7.5	
somapacitan 0.24 mg/kg/week	15	15	9.8	
Treatment difference at week 52				
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.050 mg/kg/day			2.4	[1.1; 3.6]

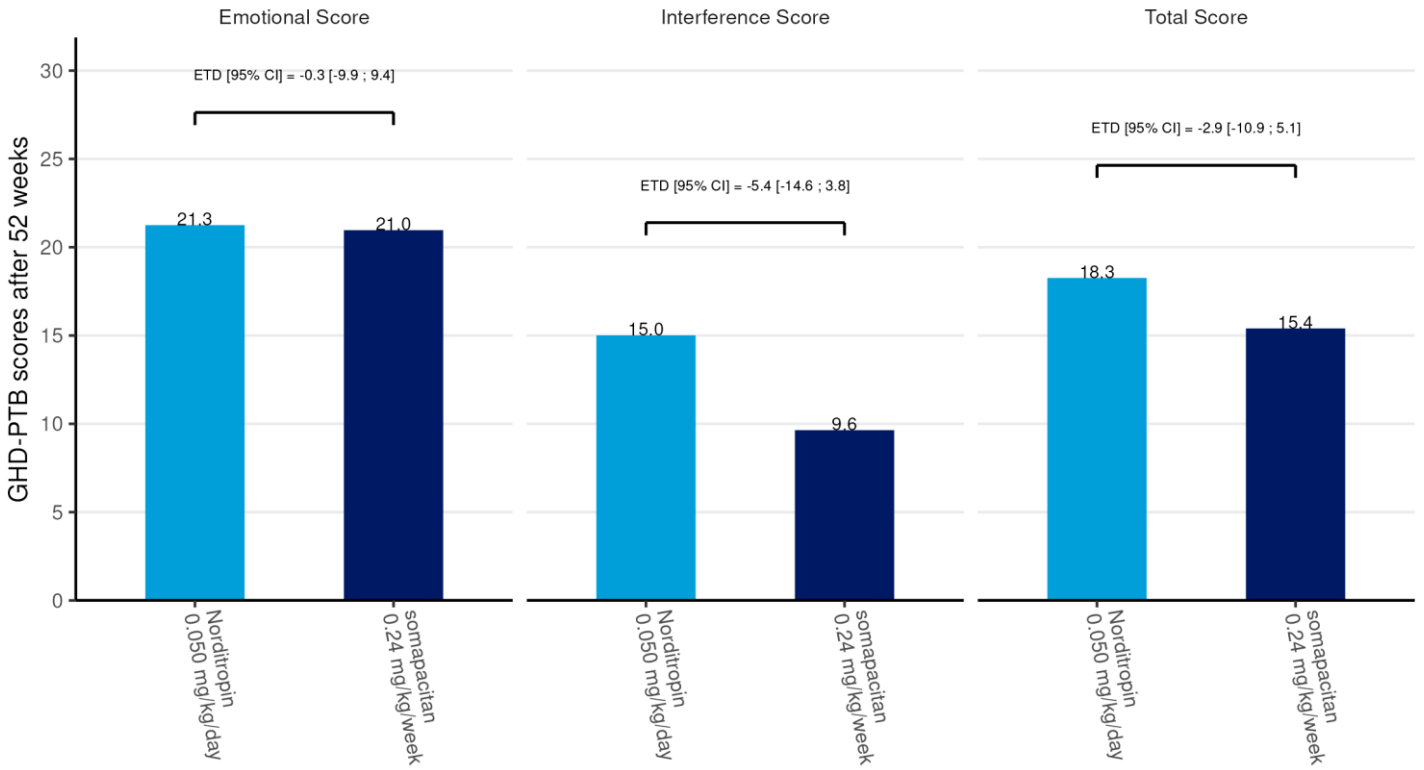
N: Number of participants contributing to the analysis, CI: Confidence interval Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, race, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group by region, race by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.

4: Height velocity (cm/year) after 52 weeks of treatment - in-study - primary estimand - statistical analysis - study 4467 - NS - full analysis set

	Full analysis set	N	Estimate	95% CI	Non-inferiority confirmed	Superiority confirmed	p-value
Height velocity (cm/year)							
At week 52							
Norditropin 0.050 mg/kg/day	28	28	9.2				
somapacitan 0.24 mg/kg/week	49	49	10.4				
Treatment difference at week 52							
somapacitan 0.24 mg/kg/week - Norditropin 0.050 mg/kg/day			1.2	[0.32 ; 2.03]	Yes	Yes	0.0071

N: Number of participants contributing to the analysis, CI: Confidence interval Height velocity at week 52 is analysed using an analysis of covariance model with treatment, gender, age group, region, height SDS (<-3 or >=-3) and gender by age group, region by treatment interaction term as factors, and baseline height and baseline IGF-I SDS as covariates.
There were no missing values at week 52, so no multiple imputation was done.
The non-inferiority margin is -1.6 cm/year.
p-value is based on two-sided superiority test.

5: Growth hormone injection - parent treatment burden (GH-INJ-PTB) - scores after 52 weeks of treatment - on-treatment - bar plot - study 4467 - NS - full analysis set



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.

nn8640/nn8640-non-ghd-summary/pmda_bla_20250620_er
25APR2025:07:41:28 - fstattrimtbmbarplot.R/fqsenptbsco52barplotontrfasns.png

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

SGA 性低身長症
ヌーナン症候群における低身長

2.7.3.6 付録
3. 日本人集団の解析帳票
（4467 試験、52 週、SGA 性低身長症）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of demographics - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....2
2: Summary of baseline characteristics - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....3
3: Summary of exposure - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set.....5
4: Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set.....6
5: Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....7
6: Summary of height velocity SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....9
7: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....11
8: Summary of height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....12
9: Summary of change from baseline in height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....14
10: Summary of bone age by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set.....15
11: Summary of change from baseline in bone age by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....16
12: Summary of IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....17
13: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....19
14: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....21
15: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....23
16: Summary of Bone age to chronological age ratio by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set.....25

1: Summary of demographics - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day N (%)	Norditropin 0.067 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Number of participants	5	3	8	16
Age group				
N	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
<6 years	4 (80.0)	3 (100.0)	7 (87.5)	14 (87.5)
>=6 years	1 (20.0)	0	1 (12.5)	2 (12.5)
Sex				
N	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Female	3 (60.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	7 (43.8)
Male	2 (40.0)	2 (66.7)	5 (62.5)	9 (56.3)
Country				
N	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Japan	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Ethnic				
N	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Not Hispanic or Latino	5 (100.0)	2 (66.7)	8 (100.0)	15 (93.8)
Not Reported	0	1 (33.3)	0	1 (6.3)
Race				
N	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Asian	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Baseline height SDS				
N	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
-2.5 to -3	3 (60.0)	2 (66.7)	2 (25.0)	7 (43.8)
< -3	2 (40.0)	1 (33.3)	6 (75.0)	9 (56.3)

N: Number of participants, %: Percentage, SDS: Standard deviation score

2: Summary of baseline characteristics - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Age (yrs)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	4.28 (1.96)	3.27 (0.60)	3.83 (1.71)	3.86 (1.60)
Median	4.20	3.20	3.20	3.30
Min ; Max	2.7 ; 7.5	2.7 ; 3.9	2.8 ; 7.9	2.7 ; 7.9
Height (cm)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	91.2 (11.4)	85.8 (4.0)	87.9 (9.9)	88.6 (9.3)
Median	92.6	85.4	85.7	86.3
Min ; Max	79.0 ; 108.6	82.1 ; 90.0	78.9 ; 110.6	78.9 ; 110.6
Body weight (kg)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	12.80 (3.36)	11.10 (0.78)	11.98 (2.77)	12.07 (2.65)
Median	11.50	11.50	11.30	11.50
Min ; Max	9.7 ; 18.1	10.2 ; 11.6	9.8 ; 18.4	9.7 ; 18.4
BMI (kg/m^2)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	15.21 (1.07)	15.08 (0.86)	15.37 (0.89)	15.27 (0.89)
Median	15.42	15.12	14.97	15.24
Min ; Max	13.4 ; 16.3	14.2 ; 15.9	14.6 ; 16.9	13.4 ; 16.9
Birth length (cm)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	40.66 (4.98)	38.33 (8.14)	42.78 (3.87)	41.28 (5.05)
Median	39.00	42.00	43.65	43.30
Min ; Max	34.8 ; 47.0	29.0 ; 44.0	33.5 ; 45.8	29.0 ; 47.0
Birth weight (g)				
N	5	3	8	16

N: Number of participants, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score, IGF-I: Insulin-like growth factor I, yrs: Years

Summary of baseline characteristics - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Mean (SD)	1698.8 (677.16)	1444.3 (792.93)	2089.6 (411.86)	1846.5 (597.01)
Median	1664.0	1785.0	2170.0	2054.0
Min ; Max	900.0 ; 2602	538.0 ; 2010	1150 ; 2524	538.0 ; 2602
Gestational age at birth (weeks)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	36.18 (3.77)	33.70 (7.37)	37.98 (2.53)	36.61 (4.10)
Median	35.80	37.50	38.40	38.10
Min ; Max	30.80 ; 41.00	25.20 ; 38.40	32.00 ; 40.10	25.20 ; 41.00
Baseline IGF-I SDS				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.47 (1.24)	-0.39 (0.79)	-0.67 (1.03)	-0.26 (1.12)
Median	0.61	-0.73	-0.83	-0.20
Min ; Max	-1.33 ; 2.14	-0.95 ; 0.51	-1.88 ; 1.01	-1.88 ; 2.14
Baseline height SDS				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-2.95 (0.39)	-2.96 (0.24)	-3.27 (0.40)	-3.11 (0.39)
Median	-2.81	-2.98	-3.21	-3.08
Min ; Max	-3.55 ; -2.62	-3.19 ; -2.70	-3.99 ; -2.84	-3.99 ; -2.62
Mothers height (cm)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	156.8 (3.6)	154.3 (5.1)	150.3 (6.4)	153.1 (5.9)
Median	155.9	153.0	151.0	153.5
Min ; Max	153.0 ; 161.0	150.0 ; 159.9	141.0 ; 157.5	141.0 ; 161.0
Fathers height (cm)				
N	4	3	8	15
Mean (SD)	167.3 (4.6)	167.0 (8.8)	167.8 (7.2)	167.5 (6.4)
Median	167.6	171.0	165.8	166.0
Min ; Max	162.0 ; 172.0	157.0 ; 173.1	163.2 ; 185.1	157.0 ; 185.1

N: Number of participants, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score, IGF-I: Insulin-like growth factor I, yrs: Years

3: Summary of exposure - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week
Number of exposed participants	5	3	8
Total duration (days)	1843	1107	2920
Exposure (days)			
Mean (SD)	368.60 (1.52)	369.00 (1.00)	365.00 (0.00)
Median	369.0	369.0	365.0
Min ; Max	366 ; 370	368 ; 370	365 ; 365

SD: Standard deviation
Exposure days in the treatment period are calculated as time from first date on randomised treatment to last date on randomised treatment for Norditropin and plus six days for somapacitan or to visit 7 (week 52), which ever comes first.

4: Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week
Number of participants	5	3	8
Average weekly dose (mg pr kg pr week)			
Visit 3 (Week 4)			
N	4	3	8
Mean (SD)	0.246 (0.011)	0.473 (0.015)	0.243 (0.002)
Median	0.251	0.480	0.243
Min; Max	0.23 ; 0.25	0.46 ; 0.48	0.24 ; 0.25
Visit 4 (Week 13)			
N	5	3	8
Mean (SD)	0.248 (0.006)	0.465 (0.014)	0.240 (0.002)
Median	0.246	0.459	0.240
Min; Max	0.24 ; 0.26	0.46 ; 0.48	0.24 ; 0.24
Visit 5 (Week 26)			
N	5	3	8
Mean (SD)	0.247 (0.010)	0.471 (0.002)	0.241 (0.003)
Median	0.245	0.472	0.241
Min; Max	0.23 ; 0.26	0.47 ; 0.47	0.24 ; 0.24
Visit 6 (Week 39)			
N	5	3	8
Mean (SD)	0.249 (0.007)	0.446 (0.027)	0.240 (0.002)
Median	0.248	0.458	0.239
Min; Max	0.24 ; 0.26	0.41 ; 0.46	0.24 ; 0.24
Visit 7 (Week 52)			
N	5	3	8
Mean (SD)	0.244 (0.006)	0.435 (0.066)	0.241 (0.002)
Median	0.242	0.470	0.241
Min; Max	0.24 ; 0.25	0.36 ; 0.48	0.24 ; 0.24

N: Number of participants, SD: Standard deviation

5: Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Height velocity (cm/year)				
Visit 1 (Week -2)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	6.9 (2.1)	5.2 (2.5)	6.5 (1.2)	6.4 (1.8)
Median	6.6	4.3	6.2	6.2
Min ; Max	4.7 ; 9.2	3.3 ; 8.1	4.6 ; 8.5	3.3 ; 9.2
Visit 2 (Week 0)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	6.7 (2.2)	6.0 (2.3)	6.1 (1.4)	6.3 (1.8)
Median	6.2	5.6	6.0	6.0
Min ; Max	4.1 ; 9.2	3.9 ; 8.5	4.4 ; 8.6	3.9 ; 9.2
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	10.6 (2.1)	15.1 (1.1)	11.6 (3.0)	12.0 (2.9)
Median	9.9	15.1	12.6	12.6
Min ; Max	8.4 ; 13.9	14.0 ; 16.3	6.5 ; 15.8	6.5 ; 16.3
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	10.7 (1.4)	13.3 (0.8)	11.9 (1.9)	11.8 (1.8)
Median	9.9	13.1	11.8	11.8
Min ; Max	9.6 ; 13.0	12.6 ; 14.2	9.1 ; 14.8	9.1 ; 14.8
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	10.4 (1.5)	12.6 (0.7)	11.3 (1.6)	11.2 (1.6)
Median	10.5	12.3	11.0	11.4
Min ; Max	8.2 ; 11.9	12.0 ; 13.4	9.1 ; 14.6	8.2 ; 14.6
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	9.6 (0.8)	11.7 (1.3)	11.1 (1.2)	10.7 (1.3)
Median	9.2	11.2	11.0	10.8

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline (visit 2) is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Min ; Max	8.7 ; 10.5	10.8 ; 13.2	9.5 ; 13.6	8.7 ; 13.6
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	9.6 (0.8)	11.7 (1.3)	11.1 (1.2)	10.7 (1.3)
Median	9.2	11.2	11.0	10.8
Min ; Max	8.7 ; 10.5	10.8 ; 13.2	9.5 ; 13.6	8.7 ; 13.6

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline (visit 2) is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

6: Summary of height velocity SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Height velocity SDS				
Visit 1 (Week -2)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-1.02 (1.11)	-2.79 (1.40)	-1.63 (0.66)	-1.65 (1.09)
Median	-0.72	-3.38	-1.40	-1.32
Min ; Max	-2.96 ; -0.28	-3.79 ; -1.19	-2.83 ; -0.81	-3.79 ; -0.28
Visit 2 (Week 0)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-1.25 (1.35)	-2.21 (1.72)	-1.80 (0.76)	-1.70 (1.13)
Median	-0.78	-1.60	-1.70	-1.50
Min ; Max	-3.59 ; -0.11	-4.15 ; -0.88	-3.26 ; -0.75	-4.15 ; -0.11
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	3.19 (2.61)	5.47 (1.65)	2.89 (2.31)	3.47 (2.38)
Median	3.28	5.88	2.74	3.47
Min ; Max	0.31 ; 7.16	3.66 ; 6.87	-0.47 ; 6.78	-0.47 ; 7.16
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	3.19 (1.53)	5.19 (2.72)	3.69 (1.15)	3.82 (1.66)
Median	2.84	5.22	4.24	4.15
Min ; Max	1.06 ; 5.14	2.45 ; 7.89	2.13 ; 4.74	1.06 ; 7.89
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	3.82 (2.11)	5.42 (1.07)	3.70 (1.24)	4.06 (1.59)
Median	3.39	5.09	3.49	3.81
Min ; Max	1.46 ; 7.22	4.55 ; 6.62	2.13 ; 5.53	1.46 ; 7.22
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	3.12 (1.99)	4.51 (1.03)	4.20 (1.11)	3.92 (1.45)
Median	2.16	4.43	4.47	3.87

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline (visit 2) is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

Summary of height velocity SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Min ; Max	1.77 ; 6.53	3.52 ; 5.58	2.69 ; 5.35	1.77 ; 6.53
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	3.12 (1.99)	4.51 (1.03)	4.20 (1.11)	3.92 (1.45)
Median	2.16	4.43	4.47	3.87
Min ; Max	1.77 ; 6.53	3.52 ; 5.58	2.69 ; 5.35	1.77 ; 6.53

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline (visit 2) is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

7: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Change in height velocity SDS				
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	4.44 (3.88)	7.68 (3.25)	4.69 (2.58)	5.17 (3.18)
Median	4.06	7.48	4.05	4.65
Min ; Max	1.00 ; 10.76	4.53 ; 11.02	1.07 ; 8.21	1.00 ; 11.02
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	4.45 (2.01)	7.40 (3.52)	5.49 (1.55)	5.52 (2.22)
Median	5.20	9.37	5.81	5.81
Min ; Max	1.75 ; 6.42	3.33 ; 9.49	2.89 ; 7.46	1.75 ; 9.49
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	5.08 (1.77)	7.63 (1.46)	5.50 (1.56)	5.77 (1.77)
Median	4.95	8.22	5.04	5.06
Min ; Max	3.50 ; 8.00	5.97 ; 8.70	4.01 ; 8.79	3.50 ; 8.79
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	4.38 (2.12)	6.72 (2.13)	5.99 (1.51)	5.62 (1.92)
Median	4.34	7.18	5.90	5.25
Min ; Max	2.27 ; 7.31	4.40 ; 8.58	4.23 ; 7.97	2.27 ; 8.58
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	4.38 (2.12)	6.72 (2.13)	5.99 (1.51)	5.62 (1.92)
Median	4.34	7.18	5.90	5.25
Min ; Max	2.27 ; 7.31	4.40 ; 8.58	4.23 ; 7.97	2.27 ; 8.58

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline (visit 2) is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

8: Summary of height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Height SDS				
Visit 1 (Week -2)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-2.89 (0.37)	-3.00 (0.27)	-3.17 (0.46)	-3.05 (0.40)
Median	-2.76	-3.04	-3.01	-3.01
Min ; Max	-3.39 ; -2.48	-3.25 ; -2.72	-3.90 ; -2.71	-3.90 ; -2.48
Visit 2 (Week 0)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-2.95 (0.39)	-2.96 (0.24)	-3.27 (0.40)	-3.11 (0.39)
Median	-2.81	-2.98	-3.21	-3.08
Min ; Max	-3.55 ; -2.62	-3.19 ; -2.70	-3.99 ; -2.84	-3.99 ; -2.62
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-2.67 (0.45)	-2.31 (0.12)	-2.86 (0.45)	-2.70 (0.44)
Median	-2.55	-2.28	-2.67	-2.57
Min ; Max	-3.32 ; -2.16	-2.45 ; -2.21	-3.70 ; -2.36	-3.70 ; -2.16
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-2.38 (0.39)	-1.99 (0.11)	-2.44 (0.45)	-2.34 (0.41)
Median	-2.23	-2.03	-2.32	-2.22
Min ; Max	-2.93 ; -1.92	-2.08 ; -1.87	-3.19 ; -1.91	-3.19 ; -1.87
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-2.13 (0.32)	-1.69 (0.17)	-2.18 (0.39)	-2.07 (0.37)
Median	-2.13	-1.70	-2.10	-2.08
Min ; Max	-2.57 ; -1.72	-1.86 ; -1.52	-2.76 ; -1.55	-2.76 ; -1.52
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-2.09 (0.36)	-1.48 (0.21)	-1.90 (0.41)	-1.88 (0.41)
Median	-2.04	-1.51	-1.89	-1.86
Min ; Max	-2.70 ; -1.74	-1.68 ; -1.25	-2.38 ; -1.24	-2.70 ; -1.24

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

Summary of height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-2.09 (0.36)	-1.48 (0.21)	-1.90 (0.41)	-1.88 (0.41)
Median	-2.04	-1.51	-1.89	-1.86
Min ; Max	-2.70 ; -1.74	-1.68 ; -1.25	-2.38 ; -1.24	-2.70 ; -1.24

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

9: Summary of change from baseline in height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Change in height SDS				
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.28 (0.11)	0.65 (0.14)	0.41 (0.18)	0.41 (0.19)
Median	0.24	0.71	0.45	0.45
Min ; Max	0.18 ; 0.46	0.49 ; 0.74	0.15 ; 0.71	0.15 ; 0.74
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.57 (0.20)	0.97 (0.17)	0.83 (0.26)	0.77 (0.26)
Median	0.51	0.91	0.80	0.80
Min ; Max	0.41 ; 0.89	0.84 ; 1.16	0.47 ; 1.21	0.41 ; 1.21
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.81 (0.30)	1.27 (0.20)	1.09 (0.32)	1.04 (0.33)
Median	0.97	1.19	1.07	1.04
Min ; Max	0.35 ; 1.09	1.12 ; 1.49	0.67 ; 1.71	0.35 ; 1.71
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.86 (0.21)	1.48 (0.40)	1.37 (0.36)	1.23 (0.40)
Median	0.85	1.31	1.33	1.25
Min ; Max	0.59 ; 1.07	1.19 ; 1.93	0.86 ; 2.02	0.59 ; 2.02
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.86 (0.21)	1.48 (0.40)	1.37 (0.36)	1.23 (0.40)
Median	0.85	1.31	1.33	1.25
Min ; Max	0.59 ; 1.07	1.19 ; 1.93	0.86 ; 2.02	0.59 ; 2.02

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

10: Summary of bone age by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Bone age (years)				
Visit 2 (Week 0)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	2.73 (1.35)	3.06 (0.82)	3.02 (2.04)	2.94 (1.59)
Median	2.50	2.67	2.33	2.58
Min ; Max	1.5 ; 5.0	2.5 ; 4.0	1.5 ; 7.8	1.5 ; 7.8
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	4.27 (2.61)	4.17 (1.04)	4.10 (2.14)	4.17 (2.03)
Median	3.00	4.50	3.33	3.50
Min ; Max	2.5 ; 8.8	3.0 ; 5.0	2.5 ; 8.8	2.5 ; 8.8
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	4.27 (2.61)	4.17 (1.04)	4.10 (2.14)	4.17 (2.03)
Median	3.00	4.50	3.33	3.50
Min ; Max	2.5 ; 8.8	3.0 ; 5.0	2.5 ; 8.8	2.5 ; 8.8

N: Number of participants, SD: Standard deviation

11: Summary of change from baseline in bone age by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Change in bone age (years)				
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.53 (1.32)	1.11 (0.67)	1.08 (0.46)	1.23 (0.82)
Median	1.00	1.00	1.08	1.00
Min ; Max	0.5 ; 3.8	0.5 ; 1.8	0.5 ; 1.8	0.5 ; 3.8
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.53 (1.32)	1.11 (0.67)	1.08 (0.46)	1.23 (0.82)
Median	1.00	1.00	1.08	1.00
Min ; Max	0.5 ; 3.8	0.5 ; 1.8	0.5 ; 1.8	0.5 ; 3.8

N: Number of participants, SD: Standard deviation

12: Summary of IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
IGF-I SDS				
Visit 2 (Week 0)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.47 (1.24)	-0.39 (0.79)	-0.67 (1.03)	-0.26 (1.12)
Median	0.61	-0.73	-0.83	-0.20
Min ; Max	-1.33 ; 2.14	-0.95 ; 0.51	-1.88 ; 1.01	-1.88 ; 2.14
Visit 3 (Week 4)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.81 (1.75)	1.36 (0.40)	1.63 (1.16)	1.64 (1.22)
Median	1.58	1.36	1.43	1.47
Min ; Max	0.05 ; 4.33	0.97 ; 1.76	0.48 ; 3.93	0.05 ; 4.33
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.76 (0.99)	2.26 (0.96)	0.58 (0.66)	1.26 (1.06)
Median	2.20	1.99	0.61	1.20
Min ; Max	0.58 ; 2.88	1.47 ; 3.33	-0.52 ; 1.27	-0.52 ; 3.33
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	2.49 (1.81)	2.34 (0.93)	3.02 (1.29)	2.72 (1.36)
Median	2.53	1.90	2.90	2.61
Min ; Max	0.71 ; 5.32	1.70 ; 3.41	1.43 ; 5.37	0.71 ; 5.37
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.84 (1.69)	2.67 (2.03)	0.81 (1.33)	1.48 (1.64)
Median	1.83	1.93	1.23	1.71
Min ; Max	-0.67 ; 3.96	1.10 ; 4.97	-1.31 ; 2.42	-1.31 ; 4.97
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.61 (0.86)	1.80 (1.82)	1.66 (0.59)	1.67 (0.90)

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

Summary of IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Median	1.75	1.47	1.56	1.57
Min ; Max	0.36 ; 2.72	0.18 ; 3.77	1.03 ; 2.82	0.18 ; 3.77
Minimum in-study value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.31 (1.01)	-0.39 (0.79)	-0.67 (1.03)	-0.31 (1.03)
Median	0.61	-0.73	-0.83	-0.20
Min ; Max	-1.33 ; 1.36	-0.95 ; 0.51	-1.88 ; 1.01	-1.88 ; 1.36
Maximum in-study value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	2.67 (1.70)	2.96 (1.73)	3.21 (1.29)	2.99 (1.41)
Median	2.70	1.99	3.15	2.73
Min ; Max	0.71 ; 5.32	1.93 ; 4.97	1.43 ; 5.37	0.71 ; 5.37
Minimum on-treatment value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.31 (1.01)	-0.39 (0.79)	-0.67 (1.03)	-0.31 (1.03)
Median	0.61	-0.73	-0.83	-0.20
Min ; Max	-1.33 ; 1.36	-0.95 ; 0.51	-1.88 ; 1.01	-1.88 ; 1.36
Maximum on-treatment value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	2.67 (1.70)	2.96 (1.73)	3.21 (1.29)	2.99 (1.41)
Median	2.70	1.99	3.15	2.73
Min ; Max	0.71 ; 5.32	1.93 ; 4.97	1.43 ; 5.37	0.71 ; 5.37
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.61 (0.86)	1.80 (1.82)	1.66 (0.59)	1.67 (0.90)
Median	1.75	1.47	1.56	1.57
Min ; Max	0.36 ; 2.72	0.18 ; 3.77	1.03 ; 2.82	0.18 ; 3.77

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

13: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Change in IGF-I SDS				
Visit 3 (Week 4)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.35 (0.78)	1.75 (1.17)	2.30 (1.03)	1.90 (1.02)
Median	1.38	2.09	2.33	1.93
Min ; Max	0.24 ; 2.20	0.45 ; 2.71	0.54 ; 3.96	0.24 ; 3.96
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.30 (0.55)	2.65 (0.40)	1.25 (0.76)	1.53 (0.83)
Median	1.45	2.81	1.11	1.53
Min ; Max	0.71 ; 1.91	2.20 ; 2.94	0.23 ; 2.70	0.23 ; 2.94
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	2.02 (0.80)	2.73 (0.15)	3.69 (1.95)	2.99 (1.59)
Median	2.04	2.66	3.04	2.65
Min ; Max	0.94 ; 3.18	2.63 ; 2.90	1.67 ; 7.25	0.94 ; 7.25
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.37 (0.54)	3.06 (1.25)	1.49 (0.95)	1.75 (1.06)
Median	1.32	2.67	1.18	1.66
Min ; Max	0.66 ; 1.97	2.05 ; 4.45	0.57 ; 3.15	0.57 ; 4.45
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.14 (1.15)	2.19 (1.19)	2.34 (1.04)	1.94 (1.16)
Median	1.68	2.42	2.34	2.03
Min ; Max	-0.78 ; 2.11	0.91 ; 3.26	0.84 ; 3.98	-0.78 ; 3.98
Minimum in-study value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-0.16 (0.35)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-0.05 (0.19)

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

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction
Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	-0.78 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	-0.78 ; 0.00
Maximum in-study value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	2.21 (0.57)	3.35 (0.96)	3.88 (1.77)	3.26 (1.50)
Median	2.04	2.94	3.04	2.93
Min ; Max	1.71 ; 3.18	2.67 ; 4.45	1.96 ; 7.25	1.71 ; 7.25
Minimum on-treatment value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-0.16 (0.35)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-0.05 (0.19)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	-0.78 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	-0.78 ; 0.00
Maximum on-treatment value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	2.21 (0.57)	3.35 (0.96)	3.88 (1.77)	3.26 (1.50)
Median	2.04	2.94	3.04	2.93
Min ; Max	1.71 ; 3.18	2.67 ; 4.45	1.96 ; 7.25	1.71 ; 7.25
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.14 (1.15)	2.19 (1.19)	2.34 (1.04)	1.94 (1.16)
Median	1.68	2.42	2.34	2.03
Min ; Max	-0.78 ; 2.11	0.91 ; 3.26	0.84 ; 3.98	-0.78 ; 3.98

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

14: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
IGFBP-3 SDS				
Visit 2 (Week 0)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.03 (0.88)	0.17 (1.29)	-0.77 (0.72)	-0.34 (0.93)
Median	-0.05	0.49	-1.01	-0.62
Min ; Max	-0.90 ; 1.08	-1.25 ; 1.27	-1.55 ; 0.75	-1.55 ; 1.27
Visit 3 (Week 4)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.60 (0.97)	0.83 (0.74)	0.01 (0.91)	0.35 (0.92)
Median	0.74	0.79	-0.24	0.07
Min ; Max	-0.75 ; 1.53	0.12 ; 1.59	-1.04 ; 1.80	-1.04 ; 1.80
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.59 (0.46)	1.39 (0.64)	0.12 (0.65)	0.50 (0.74)
Median	0.79	1.37	-0.09	0.69
Min ; Max	-0.19 ; 0.94	0.76 ; 2.04	-0.58 ; 1.16	-0.58 ; 2.04
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.85 (0.99)	1.34 (1.10)	1.20 (1.29)	1.12 (1.11)
Median	0.59	1.16	0.62	0.64
Min ; Max	-0.26 ; 2.38	0.35 ; 2.52	0.19 ; 3.91	-0.26 ; 3.91
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.47 (0.82)	1.35 (1.26)	0.08 (0.84)	0.44 (0.97)
Median	0.53	1.53	0.24	0.43
Min ; Max	-0.47 ; 1.64	0.00 ; 2.51	-1.02 ; 1.10	-1.02 ; 2.51
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.38 (0.40)	1.16 (1.29)	0.58 (0.63)	0.62 (0.73)

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein-3 standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Median	0.37	0.86	0.47	0.46
Min ; Max	-0.04 ; 0.98	0.05 ; 2.58	-0.11 ; 1.31	-0.11 ; 2.58
Minimum in-study value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-0.09 (0.73)	0.01 (1.10)	-0.96 (0.46)	-0.50 (0.79)
Median	-0.05	0.49	-1.07	-0.83
Min ; Max	-0.90 ; 0.76	-1.25 ; 0.79	-1.55 ; -0.10	-1.55 ; 0.79
Maximum in-study value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.07 (0.89)	1.64 (0.91)	1.39 (1.17)	1.33 (1.00)
Median	0.83	1.59	0.88	0.88
Min ; Max	0.09 ; 2.38	0.76 ; 2.58	0.51 ; 3.91	0.09 ; 3.91
Minimum on-treatment value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-0.09 (0.73)	0.01 (1.10)	-0.96 (0.46)	-0.50 (0.79)
Median	-0.05	0.49	-1.07	-0.83
Min ; Max	-0.90 ; 0.76	-1.25 ; 0.79	-1.55 ; -0.10	-1.55 ; 0.79
Maximum on-treatment value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.07 (0.89)	1.64 (0.91)	1.39 (1.17)	1.33 (1.00)
Median	0.83	1.59	0.88	0.88
Min ; Max	0.09 ; 2.38	0.76 ; 2.58	0.51 ; 3.91	0.09 ; 3.91
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.38 (0.40)	1.16 (1.29)	0.58 (0.63)	0.62 (0.73)
Median	0.37	0.86	0.47	0.46
Min ; Max	-0.04 ; 0.98	0.05 ; 2.58	-0.11 ; 1.31	-0.11 ; 2.58

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein-3 standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

15: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Change in IGFBP-3 SDS				
Visit 3 (Week 4)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.57 (0.38)	0.66 (1.00)	0.77 (1.11)	0.69 (0.87)
Median	0.71	1.10	0.61	0.75
Min ; Max	-0.02 ; 0.93	-0.49 ; 1.37	-0.65 ; 2.97	-0.65 ; 2.97
Visit 4 (Week 13)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.55 (0.65)	1.22 (0.68)	0.88 (0.99)	0.84 (0.83)
Median	0.53	0.88	0.87	0.82
Min ; Max	-0.14 ; 1.47	0.77 ; 2.00	-0.77 ; 2.43	-0.77 ; 2.43
Visit 5 (Week 26)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.82 (0.46)	1.17 (0.47)	1.97 (1.63)	1.46 (1.27)
Median	0.64	1.25	1.44	1.28
Min ; Max	0.37 ; 1.32	0.67 ; 1.60	-0.06 ; 5.08	-0.06 ; 5.08
Visit 6 (Week 39)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.44 (0.25)	1.18 (0.11)	0.85 (0.99)	0.78 (0.74)
Median	0.55	1.24	0.74	0.67
Min ; Max	0.00 ; 0.62	1.05 ; 1.25	-0.61 ; 2.37	-0.61 ; 2.37
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.35 (0.59)	0.99 (0.54)	1.34 (1.13)	0.97 (0.96)
Median	0.42	1.30	1.56	0.99
Min ; Max	-0.59 ; 0.86	0.37 ; 1.31	-0.85 ; 2.56	-0.85 ; 2.56
Minimum in-study value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-0.12 (0.26)	-0.16 (0.28)	-0.19 (0.35)	-0.16 (0.30)

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein-3 standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reductio
- on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	-0.59 ; 0.00	-0.49 ; 0.00	-0.85 ; 0.00	-0.85 ; 0.00
Maximum in-study value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.04 (0.33)	1.47 (0.47)	2.15 (1.53)	1.68 (1.19)
Median	0.88	1.31	1.85	1.36
Min ; Max	0.71 ; 1.47	1.10 ; 2.00	0.11 ; 5.08	0.11 ; 5.08
Minimum on-treatment value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	-0.12 (0.26)	-0.16 (0.28)	-0.19 (0.35)	-0.16 (0.30)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	-0.59 ; 0.00	-0.49 ; 0.00	-0.85 ; 0.00	-0.85 ; 0.00
Maximum on-treatment value*				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	1.04 (0.33)	1.47 (0.47)	2.15 (1.53)	1.68 (1.19)
Median	0.88	1.31	1.85	1.36
Min ; Max	0.71 ; 1.47	1.10 ; 2.00	0.11 ; 5.08	0.11 ; 5.08
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.35 (0.59)	0.99 (0.54)	1.34 (1.13)	0.97 (0.96)
Median	0.42	1.30	1.56	0.99
Min ; Max	-0.59 ; 0.86	0.37 ; 1.31	-0.85 ; 2.56	-0.85 ; 2.56

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein-3 standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

16: Summary of Bone age to chronological age ratio by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.035 mg/kg/day	Norditropin 0.067 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	3	8	16
Bone age vs. chronological age ratio				
Visit 2 (Week 0)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.64 (0.20)	0.90 (0.09)	0.74 (0.14)	0.74 (0.17)
Median	0.56	0.89	0.76	0.76
Min ; Max	0.46 ; 0.99	0.82 ; 0.99	0.48 ; 0.98	0.46 ; 0.99
Visit 7 (Week 52)				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.77 (0.25)	0.94 (0.14)	0.80 (0.16)	0.82 (0.19)
Median	0.66	0.99	0.78	0.83
Min ; Max	0.55 ; 1.06	0.79 ; 1.05	0.64 ; 0.99	0.55 ; 1.06
Last in-study value				
N	5	3	8	16
Mean (SD)	0.77 (0.25)	0.94 (0.14)	0.80 (0.16)	0.82 (0.19)
Median	0.66	0.99	0.78	0.83
Min ; Max	0.55 ; 1.06	0.79 ; 1.05	0.64 ; 0.99	0.55 ; 1.06

N: Number of participants, SD: Standard deviation

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

2.7.3.6 付録
4. 日本人集団の解析帳票
（4467 試験、52 週、NS における低身長）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of demographics - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....2
2: Summary of baseline characteristics - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....4
3: Summary of exposure - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set.....5
4: Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set.....5
5: Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....6
6: Summary of height velocity SDS by visit -in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....7
7: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....8
8: Summary of height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....9
9: Summary of change from baseline in height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....10
10: Summary of bone age by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set.....10
11: Summary of change from baseline in bone age by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....11
12: Summary of IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....12
13: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....14
14: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....16
15: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....18
16: Summary of Bone age to chronological age ratio by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set.....19

1: Summary of demographics - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Number of participants	5	4	9
Age group			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
<6 years	4 (80.0)	4 (100.0)	8 (88.9)
>=6 years	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Sex			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Female	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (33.3)
Male	3 (60.0)	3 (75.0)	6 (66.7)
Country			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Japan	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Ethnic			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not Hispanic or Latino	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Race			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Asian	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Baseline height SDS			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
-2 to -3	4 (80.0)	2 (50.0)	6 (66.7)
< -3	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (33.3)
BRAF gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	5 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
Not done	0	1 (25.0)	1 (11.1)
CBL gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	5 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
Not done	0	1 (25.0)	1 (11.1)
HRAS gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
Not done	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
KRAS gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	5 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
Not done	0	1 (25.0)	1 (11.1)
LZTR1 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (33.3)
Not done	4 (80.0)	2 (50.0)	6 (66.7)
MAP2K1 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Detected	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Not detected	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
Not done	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
MAP2K2 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
Not done	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)

N: Number of participants, %: Percentage, SDS: Standard deviation score

Summary of demographics - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
NF1 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (33.3)
Not done	4 (80.0)	2 (50.0)	6 (66.7)
NRAS gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	5 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
Not done	0	1 (25.0)	1 (11.1)
PTPN11 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Detected	3 (60.0)	2 (50.0)	5 (55.6)
Not detected	2 (40.0)	2 (50.0)	4 (44.4)
RAF1 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	5 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
Not done	0	1 (25.0)	1 (11.1)
RASA2 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (33.3)
Not done	4 (80.0)	2 (50.0)	6 (66.7)
RIT1 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Detected	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Not detected	4 (80.0)	3 (75.0)	7 (77.8)
Not done	0	1 (25.0)	1 (11.1)
SHOC2 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	5 (100.0)	3 (75.0)	8 (88.9)
Not done	0	1 (25.0)	1 (11.1)
SOS1 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Detected	0	1 (25.0)	1 (11.1)
Not detected	5 (100.0)	2 (50.0)	7 (77.8)
Not done	0	1 (25.0)	1 (11.1)
SOS2 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (33.3)
Not done	4 (80.0)	2 (50.0)	6 (66.7)
SPRED1 gene mutation			
N	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Not detected	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (33.3)
Not done	4 (80.0)	2 (50.0)	6 (66.7)

N: Number of participants, %: Percentage, SDS: Standard deviation score

2: Summary of baseline characteristics - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Age (yrs)			
N	5	4	9
Mean (SD)	4.54 (1.36)	3.25 (0.26)	3.97 (1.19)
Median	3.90	3.20	3.60
Min ; Max	3.3 ; 6.5	3.0 ; 3.6	3.0 ; 6.5
Height (cm)			
N	5	4	9
Mean (SD)	92.9 (6.7)	85.9 (2.3)	89.8 (6.2)
Median	89.6	86.0	88.0
Min ; Max	86.6 ; 101.0	83.1 ; 88.3	83.1 ; 101.0
Body weight (kg)			
N	5	4	9
Mean (SD)	13.88 (3.17)	11.00 (0.64)	12.60 (2.73)
Median	13.40	11.15	11.60
Min ; Max	10.6 ; 18.9	10.1 ; 11.6	10.1 ; 18.9
BMI (kg/m^2)			
N	5	4	9
Mean (SD)	15.93 (1.86)	14.96 (1.39)	15.50 (1.65)
Median	15.99	15.13	15.99
Min ; Max	13.7 ; 18.5	13.4 ; 16.2	13.4 ; 18.5
Baseline IGF-I SDS			
N	5	4	9
Mean (SD)	-1.52 (0.31)	-0.99 (0.86)	-1.29 (0.64)
Median	-1.48	-1.16	-1.37
Min ; Max	-1.89 ; -1.14	-1.83 ; 0.19	-1.89 ; 0.19
Baseline height SDS			
N	5	4	9
Mean (SD)	-2.86 (0.33)	-3.04 (0.56)	-2.94 (0.43)
Median	-2.70	-3.04	-2.87
Min ; Max	-3.42 ; -2.62	-3.73 ; -2.36	-3.73 ; -2.36
Mothers height (cm)			
N	5	4	9
Mean (SD)	156.2 (4.0)	154.8 (6.9)	155.6 (5.2)
Median	156.0	156.5	156.0
Min ; Max	152.2 ; 162.8	145.0 ; 161.0	145.0 ; 162.8
Fathers height (cm)			
N	5	4	9
Mean (SD)	173.3 (10.2)	169.6 (7.0)	171.6 (8.6)
Median	177.0	170.9	174.0
Min ; Max	156.7 ; 182.1	160.5 ; 176.0	156.7 ; 182.1

N: Number of participants, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score, IGF-I: Insulin-like growth factor I, yrs: Years

3: Summary of exposure - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week
Number of exposed participants	5	4
Total duration (days)	1846	1462
Exposure (days)		
Mean (SD)	369.20 (1.10)	365.50 (1.29)
Median	370.0	365.5
Min ; Max	368 ; 370	364 ; 367

SD: Standard deviation
Exposure days in the treatment period are calculated as time from first date on randomised treatment to last date on randomised treatment for Norditropin and plus six days for somapacitan or to visit 7 (week 52), which ever comes first.

nn8640/nn8640-non-ghd-summary/pmda_bla_20250620_er
25APR2025:06:34:09 - tslexposumsasjp.sas/tslexposumsasnsjp.txt

4: Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week
Number of participants	5	4
Average weekly dose (mg pr kg pr week)		
Visit 3 (Week 4)		
N	5	4
Mean (SD)	0.353 (0.010)	0.241 (0.002)
Median	0.352	0.241
Min; Max	0.34 ; 0.36	0.24 ; 0.24
Visit 4 (Week 13)		
N	5	4
Mean (SD)	0.355 (0.008)	0.241 (0.003)
Median	0.355	0.242
Min; Max	0.34 ; 0.36	0.24 ; 0.24
Visit 5 (Week 26)		
N	5	4
Mean (SD)	0.352 (0.009)	0.241 (0.003)
Median	0.350	0.241
Min; Max	0.34 ; 0.36	0.24 ; 0.24
Visit 6 (Week 39)		
N	5	4
Mean (SD)	0.349 (0.008)	0.239 (0.003)
Median	0.350	0.239
Min; Max	0.34 ; 0.36	0.24 ; 0.24
Visit 7 (Week 52)		
N	5	4
Mean (SD)	0.351 (0.008)	0.240 (0.001)
Median	0.353	0.239
Min; Max	0.34 ; 0.36	0.24 ; 0.24

N: Number of participants, SD: Standard deviation

nn8640/nn8640-non-ghd-summary/pmda_bla_20250620_er
25APR2025:06:33:11 - tecdosevisitsumsasjp.sas/tecdosevisitsumsasnsjp.txt

5: Summary of height velocity (cm/year) by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Height velocity (cm/year)			
Visit 1 (Week -2)			
N	5	4	9
Mean (SD)	5.6 (1.7)	7.1 (1.7)	6.3 (1.8)
Median	4.9	7.2	6.4
Min ; Max	3.8 ; 7.9	5.0 ; 8.9	3.8 ; 8.9
Visit 2 (Week 0)			
N	5	4	9
Mean (SD)	5.1 (1.3)	6.6 (1.1)	5.8 (1.4)
Median	4.6	6.5	5.7
Min ; Max	3.8 ; 7.2	5.6 ; 7.8	3.8 ; 7.8
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	13.8 (3.4)	11.7 (0.8)	12.8 (2.7)
Median	12.5	11.6	12.0
Min ; Max	10.0 ; 17.5	11.0 ; 12.6	10.0 ; 17.5
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	11.3 (0.9)	12.3 (1.2)	11.8 (1.1)
Median	11.1	12.0	11.7
Min ; Max	10.5 ; 12.4	11.2 ; 14.0	10.5 ; 14.0
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	10.4 (1.3)	11.4 (0.6)	10.8 (1.1)
Median	10.3	11.4	10.7
Min ; Max	9.2 ; 12.6	10.7 ; 12.0	9.2 ; 12.6
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	10.3 (1.1)	11.2 (0.9)	10.7 (1.1)
Median	10.6	11.0	10.6
Min ; Max	8.6 ; 11.5	10.3 ; 12.4	8.6 ; 12.4
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	10.3 (1.1)	11.2 (0.9)	10.7 (1.1)
Median	10.6	11.0	10.6
Min ; Max	8.6 ; 11.5	10.3 ; 12.4	8.6 ; 12.4

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline (visit 2) is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

6: Summary of height velocity SDS by visit -in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Height velocity SDS			
Visit 1 (Week -2)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-1.89 (1.50)	-1.42 (1.63)	-1.68 (1.48)
Median	-1.95	-1.38	-1.95
Min ; Max	-3.28 ; 0.49	-3.28 ; 0.34	-3.28 ; 0.49
Visit 2 (Week 0)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-2.16 (1.34)	-1.83 (1.40)	-2.02 (1.29)
Median	-2.27	-2.32	-2.27
Min ; Max	-3.84 ; -0.23	-2.87 ; 0.19	-3.84 ; 0.19
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	6.98 (2.63)	2.49 (1.15)	4.98 (3.09)
Median	7.61	2.42	4.39
Min ; Max	4.39 ; 10.59	1.19 ; 3.92	1.19 ; 10.59
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	4.71 (1.00)	4.03 (0.92)	4.41 (0.97)
Median	4.74	4.11	4.47
Min ; Max	3.72 ; 6.13	2.87 ; 5.01	2.87 ; 6.13
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	3.78 (1.10)	3.23 (0.56)	3.54 (0.90)
Median	3.71	3.36	3.60
Min ; Max	2.30 ; 5.39	2.44 ; 3.75	2.30 ; 5.39
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	3.78 (0.74)	3.77 (1.58)	3.78 (1.10)
Median	3.85	3.53	3.76
Min ; Max	3.04 ; 4.71	2.10 ; 5.90	2.10 ; 5.90
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	3.78 (0.74)	3.77 (1.58)	3.78 (1.10)
Median	3.85	3.53	3.76
Min ; Max	3.04 ; 4.71	2.10 ; 5.90	2.10 ; 5.90

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline (visit 2) is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

7: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Change in height velocity SDS			
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	9.14 (3.88)	4.32 (1.81)	7.00 (3.90)
Median	10.17	4.07	6.09
Min ; Max	4.62 ; 14.43	2.57 ; 6.57	2.57 ; 14.43
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	6.87 (1.86)	5.86 (1.72)	6.42 (1.77)
Median	6.82	6.10	6.60
Min ; Max	3.96 ; 8.59	3.57 ; 7.66	3.57 ; 8.59
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	5.95 (2.01)	5.06 (1.34)	5.55 (1.71)
Median	5.60	5.53	5.60
Min ; Max	3.83 ; 9.23	3.10 ; 6.08	3.10 ; 9.23
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	5.95 (1.39)	5.60 (0.62)	5.79 (1.07)
Median	5.85	5.50	5.71
Min ; Max	4.50 ; 7.69	4.97 ; 6.41	4.50 ; 7.69
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	5.95 (1.39)	5.60 (0.62)	5.79 (1.07)
Median	5.85	5.50	5.71
Min ; Max	4.50 ; 7.69	4.97 ; 6.41	4.50 ; 7.69

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline (visit 2) is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 6.

8: Summary of height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Height SDS			
Visit 1 (Week -2)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-2.80 (0.35)	-2.95 (0.69)	-2.87 (0.50)
Median	-2.74	-2.88	-2.78
Min ; Max	-3.38 ; -2.47	-3.86 ; -2.20	-3.86 ; -2.20
Visit 2 (Week 0)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-2.86 (0.33)	-3.04 (0.56)	-2.94 (0.43)
Median	-2.70	-3.04	-2.87
Min ; Max	-3.42 ; -2.62	-3.73 ; -2.36	-3.73 ; -2.36
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-2.38 (0.46)	-2.65 (0.47)	-2.50 (0.45)
Median	-2.28	-2.63	-2.41
Min ; Max	-3.15 ; -1.95	-3.23 ; -2.10	-3.23 ; -1.95
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-2.26 (0.39)	-2.15 (0.53)	-2.21 (0.43)
Median	-2.18	-2.06	-2.18
Min ; Max	-2.89 ; -1.82	-2.86 ; -1.62	-2.89 ; -1.62
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-2.08 (0.51)	-1.94 (0.48)	-2.02 (0.47)
Median	-1.86	-1.83	-1.86
Min ; Max	-2.96 ; -1.72	-2.61 ; -1.49	-2.96 ; -1.49
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-1.85 (0.52)	-1.64 (0.52)	-1.76 (0.50)
Median	-1.85	-1.51	-1.69
Min ; Max	-2.58 ; -1.28	-2.35 ; -1.20	-2.58 ; -1.20
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	-1.85 (0.52)	-1.64 (0.52)	-1.76 (0.50)
Median	-1.85	-1.51	-1.69
Min ; Max	-2.58 ; -1.28	-2.35 ; -1.20	-2.58 ; -1.20

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

9: Summary of change from baseline in height SDS by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Change in height SDS			
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.47 (0.24)	0.40 (0.11)	0.44 (0.19)
Median	0.35	0.42	0.37
Min ; Max	0.27 ; 0.74	0.26 ; 0.50	0.26 ; 0.74
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.60 (0.17)	0.89 (0.14)	0.73 (0.21)
Median	0.53	0.87	0.73
Min ; Max	0.44 ; 0.88	0.73 ; 1.08	0.44 ; 1.08
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.78 (0.26)	1.10 (0.16)	0.92 (0.27)
Median	0.76	1.15	0.89
Min ; Max	0.46 ; 1.15	0.87 ; 1.24	0.46 ; 1.24
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.01 (0.31)	1.40 (0.20)	1.18 (0.33)
Median	1.02	1.39	1.16
Min ; Max	0.59 ; 1.42	1.16 ; 1.65	0.59 ; 1.65
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.01 (0.31)	1.40 (0.20)	1.18 (0.33)
Median	1.02	1.39	1.16
Min ; Max	0.59 ; 1.42	1.16 ; 1.65	0.59 ; 1.65

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

10: Summary of bone age by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Bone age (years)			
Visit 2 (Week 0)			
N	5	4	9
Mean (SD)	3.23 (0.80)	3.04 (1.20)	3.15 (0.94)
Median	3.00	3.00	3.00
Min ; Max	2.5 ; 4.5	2.0 ; 4.2	2.0 ; 4.5
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	4.30 (1.35)	4.38 (0.48)	4.33 (1.00)
Median	4.50	4.25	4.50
Min ; Max	2.5 ; 6.0	4.0 ; 5.0	2.5 ; 6.0
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	4.30 (1.35)	4.38 (0.48)	4.33 (1.00)
Median	4.50	4.25	4.50
Min ; Max	2.5 ; 6.0	4.0 ; 5.0	2.5 ; 6.0

N: Number of participants, SD: Standard deviation

11: Summary of change from baseline in bone age by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Change in bone age (years)			
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.07 (0.78)	1.33 (0.78)	1.19 (0.74)
Median	1.50	1.42	1.50
Min ; Max	0.0 ; 1.8	0.5 ; 2.0	0.0 ; 2.0
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.07 (0.78)	1.33 (0.78)	1.19 (0.74)
Median	1.50	1.42	1.50
Min ; Max	0.0 ; 1.8	0.5 ; 2.0	0.0 ; 2.0

N: Number of participants, SD: Standard deviation

12: Summary of IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
IGF-I SDS			
Visit 2 (Week 0)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-1.52 (0.31)	-0.99 (0.86)	-1.29 (0.64)
Median	-1.48	-1.16	-1.37
Min ; Max	-1.89 ; -1.14	-1.83 ; 0.19	-1.89 ; 0.19
Visit 3 (Week 4)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.33 (0.66)	0.54 (1.13)	0.43 (0.84)
Median	0.20	0.54	0.32
Min ; Max	-0.21 ; 1.46	-0.83 ; 1.92	-0.83 ; 1.92
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.68 (0.70)	0.03 (1.52)	0.39 (1.11)
Median	0.29	-0.38	0.20
Min ; Max	0.14 ; 1.79	-1.32 ; 2.19	-1.32 ; 2.19
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.84 (0.74)	2.56 (0.67)	1.60 (1.12)
Median	0.85	2.79	1.57
Min ; Max	-0.09 ; 1.62	1.57 ; 3.06	-0.09 ; 3.06
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.42 (0.73)	0.50 (0.84)	0.46 (0.73)
Median	0.34	0.53	0.34
Min ; Max	-0.50 ; 1.29	-0.41 ; 1.34	-0.50 ; 1.34
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.39 (0.94)	1.42 (1.13)	0.85 (1.10)
Median	-0.05	1.32	0.65
Min ; Max	-0.55 ; 1.80	0.31 ; 2.72	-0.55 ; 2.72
Minimum in-study value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	-1.52 (0.31)	-0.99 (0.86)	-1.29 (0.64)
Median	-1.48	-1.16	-1.37
Min ; Max	-1.89 ; -1.14	-1.83 ; 0.19	-1.89 ; 0.19
Maximum in-study value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.12 (0.63)	2.56 (0.67)	1.76 (0.97)
Median	0.99	2.79	1.62
Min ; Max	0.20 ; 1.80	1.57 ; 3.06	0.20 ; 3.06
Minimum on-treatment value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	-1.52 (0.31)	-0.99 (0.86)	-1.29 (0.64)
Median	-1.48	-1.16	-1.37
Min ; Max	-1.89 ; -1.14	-1.83 ; 0.19	-1.89 ; 0.19
Maximum on-treatment value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.12 (0.63)	2.56 (0.67)	1.76 (0.97)
Median	0.99	2.79	1.62

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

Summary of IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Min ; Max	0.20 ; 1.80	1.57 ; 3.06	0.20 ; 3.06
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.39 (0.94)	1.42 (1.13)	0.85 (1.10)
Median	-0.05	1.32	0.65
Min ; Max	-0.55 ; 1.80	0.31 ; 2.72	-0.55 ; 2.72

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

13: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Change in IGF-I SDS			
Visit 3 (Week 4)			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.86 (0.49)	1.53 (0.38)	1.71 (0.45)
Median	1.68	1.64	1.68
Min ; Max	1.38 ; 2.60	0.99 ; 1.85	0.99 ; 2.60
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	2.20 (0.61)	1.02 (0.67)	1.68 (0.86)
Median	2.10	0.78	1.63
Min ; Max	1.62 ; 2.93	0.50 ; 2.01	0.50 ; 2.93
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	2.37 (0.45)	3.55 (0.74)	2.89 (0.83)
Median	2.33	3.71	2.64
Min ; Max	1.80 ; 2.95	2.56 ; 4.21	1.80 ; 4.21
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.95 (0.48)	1.49 (0.66)	1.74 (0.58)
Median	1.76	1.29	1.67
Min ; Max	1.39 ; 2.47	0.94 ; 2.44	0.94 ; 2.47
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.92 (0.69)	2.41 (1.14)	2.14 (0.89)
Median	1.84	1.97	1.84
Min ; Max	1.22 ; 2.94	1.60 ; 4.09	1.22 ; 4.09
Minimum in-study value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Median	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00
Maximum in-study value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	2.64 (0.36)	3.55 (0.74)	3.04 (0.71)
Median	2.74	3.71	2.94
Min ; Max	2.10 ; 2.95	2.56 ; 4.21	2.10 ; 4.21
Minimum on-treatment value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Median	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00	0.00 ; 0.00
Maximum on-treatment value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	2.64 (0.36)	3.55 (0.74)	3.04 (0.71)
Median	2.74	3.71	2.94
Min ; Max	2.10 ; 2.95	2.56 ; 4.21	2.10 ; 4.21
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.92 (0.69)	2.41 (1.14)	2.14 (0.89)
Median	1.84	1.97	1.84

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

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy o treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Min ; Max	1.22 ; 2.94	1.60 ; 4.09	1.22 ; 4.09

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

14: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
IGFBP-3 SDS			
Visit 2 (Week 0)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.95 (0.62)	-0.88 (0.58)	-0.92 (0.57)
Median	-1.25	-1.13	-1.15
Min ; Max	-1.60 ; -0.06	-1.25 ; -0.01	-1.60 ; -0.01
Visit 3 (Week 4)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.12 (0.45)	-0.66 (0.81)	-0.36 (0.66)
Median	-0.08	-0.59	-0.23
Min ; Max	-0.77 ; 0.50	-1.65 ; 0.18	-1.65 ; 0.50
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.14 (0.56)	-0.39 (1.00)	-0.25 (0.74)
Median	-0.32	-0.62	-0.40
Min ; Max	-0.76 ; 0.73	-1.33 ; 1.01	-1.33 ; 1.01
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.10 (0.56)	0.68 (0.60)	0.25 (0.68)
Median	-0.16	0.70	-0.04
Min ; Max	-0.62 ; 0.84	-0.04 ; 1.37	-0.62 ; 1.37
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.32 (0.31)	-0.05 (0.83)	-0.20 (0.57)
Median	-0.47	-0.07	-0.28
Min ; Max	-0.67 ; 0.04	-1.02 ; 0.96	-1.02 ; 0.96
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.01 (0.52)	0.54 (0.87)	0.23 (0.71)
Median	-0.09	0.59	-0.03
Min ; Max	-0.43 ; 0.87	-0.40 ; 1.37	-0.43 ; 1.37
Minimum in-study value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.97 (0.61)	-1.01 (0.70)	-0.98 (0.61)
Median	-1.25	-1.18	-1.25
Min ; Max	-1.60 ; -0.06	-1.65 ; -0.01	-1.65 ; -0.01
Maximum in-study value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.15 (0.40)	0.79 (0.70)	0.44 (0.61)
Median	-0.01	0.92	0.03
Min ; Max	-0.09 ; 0.87	-0.04 ; 1.37	-0.09 ; 1.37
Minimum on-treatment value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.97 (0.61)	-1.01 (0.70)	-0.98 (0.61)
Median	-1.25	-1.18	-1.25
Min ; Max	-1.60 ; -0.06	-1.65 ; -0.01	-1.65 ; -0.01
Maximum on-treatment value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.15 (0.40)	0.79 (0.70)	0.44 (0.61)
Median	-0.01	0.92	0.03

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein-3 standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Min ; Max	-0.09 ; 0.87	-0.04 ; 1.37	-0.09 ; 1.37
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.01 (0.52)	0.54 (0.87)	0.23 (0.71)
Median	-0.09	0.59	-0.03
Min ; Max	-0.43 ; 0.87	-0.40 ; 1.37	-0.43 ; 1.37

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein-3 standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

15: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Change in IGFBP-3 SDS			
Visit 3 (Week 4)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.83 (0.27)	0.22 (0.57)	0.56 (0.51)
Median	0.84	0.24	0.56
Min ; Max	0.55 ; 1.16	-0.51 ; 0.88	-0.51 ; 1.16
Visit 4 (Week 13)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.80 (0.45)	0.49 (0.50)	0.66 (0.47)
Median	0.78	0.56	0.65
Min ; Max	0.24 ; 1.28	-0.18 ; 1.02	-0.18 ; 1.28
Visit 5 (Week 26)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.85 (0.48)	1.56 (0.68)	1.16 (0.65)
Median	0.90	1.41	1.09
Min ; Max	0.18 ; 1.45	0.93 ; 2.48	0.18 ; 2.48
Visit 6 (Week 39)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.63 (0.60)	0.83 (0.89)	0.72 (0.70)
Median	0.78	0.54	0.78
Min ; Max	-0.10 ; 1.23	0.15 ; 2.08	-0.10 ; 2.08
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.94 (0.51)	1.42 (0.62)	1.15 (0.58)
Median	0.93	1.27	1.15
Min ; Max	0.14 ; 1.51	0.85 ; 2.28	0.14 ; 2.28
Minimum in-study value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.02 (0.04)	-0.13 (0.25)	-0.07 (0.17)
Median	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	-0.10 ; 0.00	-0.51 ; 0.00	-0.51 ; 0.00
Maximum in-study value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.10 (0.37)	1.67 (0.57)	1.35 (0.53)
Median	1.23	1.50	1.28
Min ; Max	0.55 ; 1.51	1.20 ; 2.48	0.55 ; 2.48
Minimum on-treatment value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	-0.02 (0.04)	-0.13 (0.25)	-0.07 (0.17)
Median	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	-0.10 ; 0.00	-0.51 ; 0.00	-0.51 ; 0.00
Maximum on-treatment value*			
N	5	4	9
Mean (SD)	1.10 (0.37)	1.67 (0.57)	1.35 (0.53)
Median	1.23	1.50	1.28
Min ; Max	0.55 ; 1.51	1.20 ; 2.48	0.55 ; 2.48
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.94 (0.51)	1.42 (0.62)	1.15 (0.58)
Median	0.93	1.27	1.15

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein-3 standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - in-study without use of ancillary therapy or treatment discontinuation regardless of dose reduction - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Min ; Max	0.14 ; 1.51	0.85 ; 2.28	0.14 ; 2.28

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein-3 standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.

16: Summary of Bone age to chronological age ratio by visit - in-study - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - full analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day	somapacitan 0.24 mg/kg/week	Total
Number of participants	5	4	9
Bone age vs. chronological age ratio			
Visit 2 (Week 0)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.71 (0.06)	0.92 (0.41)	0.80 (0.28)
Median	0.69	0.90	0.69
Min ; Max	0.64 ; 0.78	0.53 ; 1.36	0.53 ; 1.36
Visit 7 (Week 52)			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.76 (0.17)	1.01 (0.16)	0.87 (0.20)
Median	0.77	0.98	0.84
Min ; Max	0.53 ; 1.01	0.84 ; 1.23	0.53 ; 1.23
Last in-study value			
N	5	4	9
Mean (SD)	0.76 (0.17)	1.01 (0.16)	0.87 (0.20)
Median	0.77	0.98	0.84
Min ; Max	0.53 ; 1.01	0.84 ; 1.23	0.53 ; 1.23

N: Number of participants, SD: Standard deviation

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

2.7.3.6 付録
5. 日本人集団の解析帳票
（4245 試験、208 週）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of demographics - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 3
2: Summary of baseline characteristics - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 4
3: Summary of exposure - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 6
4: Summary of exposure - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 7
5: Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 8
6: Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 11
7: Summary of height velocity (cm/year) by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 14
8: Summary of height velocity (cm/year) by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 18
9: Summary of height velocity (cm/year) by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 22
10: Summary of height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 24
11: Summary of height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 28
12: Summary of height velocity SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 32
13: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 34
14: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 38
15: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 41
16: Summary of height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 43
17: Summary of height SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 47
18: Summary of height SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 50
19: Summary of change from baseline in height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 52
20: Summary of change from baseline in height SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 56
21: Summary of change from baseline in height SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 59
22: Summary of bone age by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 61

23: Summary of bone age by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 62
24: Summary of bone age by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 63
25: Summary of change from baseline in bone age by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 64
26: Summary of change from baseline in bone age by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 65
27: Summary of change from baseline in bone age by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 66
28: Summary of IGF-I SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 67
29: Summary of IGF-I SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 70
30: Summary of IGF-I SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 73
31: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 74
32: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 77
33: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 80
34: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 81
35: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 85
36: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 88
37: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 89
38: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 92
39: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set 95
40: Summary of bone age to chronological age ratio by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 96
41: Summary of bone age to chronological age ratio by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 97
42: Summary of bone age to chronological age ratio by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 98
43: Summary of change from baseline in bone age to chronological age ratio by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 99
44: Summary of change from baseline in bone age to chronological age ratio by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 100
45: Summary of change from baseline in bone age to chronological age ratio by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 101

1: Summary of demographics - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) N (%)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) N (%)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) N (%)	Total N (%)
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Age group						
N	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
< 6 years	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	15 (88.2)
>=6 years	0	0	0	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (11.8)
Sex						
N	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
Female	2 (66.7)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (33.3)	6 (35.3)
Male	1 (33.3)	3 (75.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	2 (66.7)	11 (64.7)
Country						
N	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
Japan	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
Ethnicity						
N	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
Race						
N	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)
Asian	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	17 (100.0)

N: Number of participants, %: Percentage

2: Summary of baseline characteristics - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Age (yrs)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	3.00 (0.26)	4.33 (1.07)	3.57 (0.55)	4.83 (1.09)	5.20 (3.66)	4.23 (1.67)
Median	3.10	4.10	3.30	4.70	3.50	3.90
Min ; Max	2.7 ; 3.2	3.3 ; 5.8	3.2 ; 4.2	3.9 ; 6.0	2.7 ; 9.4	2.7 ; 9.4
Height (cm)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	84.1 (2.4)	91.9 (6.1)	87.4 (4.4)	93.0 (5.9)	95.2 (20.0)	90.6 (9.1)
Median	85.1	91.9	85.7	93.5	86.5	86.5
Min ; Max	81.3 ; 85.9	84.5 ; 99.5	84.0 ; 92.4	86.5 ; 98.7	81.0 ; 118.0	81.0 ; 118.0
Body weight (kg)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	10.53 (0.86)	12.55 (1.90)	11.97 (1.62)	13.10 (1.87)	13.83 (4.93)	12.45 (2.45)
Median	10.70	11.90	11.70	12.85	12.10	11.70
Min ; Max	9.6 ; 11.3	11.1 ; 15.3	10.5 ; 13.7	11.3 ; 15.4	10.0 ; 19.4	9.6 ; 19.4
BMI (kg/m^2)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	14.87 (0.41)	14.80 (0.87)	15.64 (1.20)	15.08 (0.88)	15.11 (1.13)	15.08 (0.86)
Median	14.79	14.96	16.05	14.96	15.24	15.11
Min ; Max	14.5 ; 15.3	13.7 ; 15.5	14.3 ; 16.6	14.2 ; 16.3	13.9 ; 16.2	13.7 ; 16.6
Birth length (cm)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	44.6 (1.6)	41.5 (3.6)	40.0 (4.4)	44.3 (2.9)	44.3 (2.5)	42.9 (3.3)
Median	44.8	42.0	42.0	45.2	44.0	44.0
Min ; Max	42.9 ; 46.0	37.1 ; 44.9	35.0 ; 43.0	40.0 ; 46.7	42.0 ; 47.0	35.0 ; 47.0
Birth weight (g)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2178.7 (540.8)	1789.5 (600.4)	1664.0 (417.8)	2111.0 (391.2)	2333.3 (60.7)	2007.6 (466.1)
Median	2354.0	1782.0	1862.0	2235.0	2350.0	2185.0

N: Number of participants, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, yrs: Years

Summary of baseline characteristics - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	1572 ; 2610	1074 ; 2520	1184 ; 1946	1544 ; 2430	2266 ; 2384	1074 ; 2610
Gestational age at birth (weeks)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	38.77 (2.25)	36.20 (2.62)	36.73 (0.95)	38.93 (1.71)	38.90 (1.66)	37.86 (2.12)
Median	39.70	36.30	36.70	39.60	38.20	37.70
Min ; Max	36.2 ; 40.4	33.0 ; 39.2	35.8 ; 37.7	36.4 ; 40.1	37.7 ; 40.8	33.0 ; 40.8
Mothers height (cm)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	153.5 (3.1)	152.3 (2.3)	151.7 (0.3)	149.8 (2.1)	151.3 (4.0)	151.6 (2.6)
Median	152.5	152.0	151.7	150.0	152.5	151.7
Min ; Max	151.0 ; 157.0	150.0 ; 155.1	151.5 ; 152.0	147.0 ; 152.2	146.9 ; 154.6	146.9 ; 157.0
Fathers height (cm)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	163.8 (6.5)	164.9 (6.0)	169.5 (1.3)	167.4 (8.2)	169.0 (1.0)	166.8 (5.5)
Median	164.5	164.7	170.0	167.4	169.0	168.1
Min ; Max	157.0 ; 170.0	158.0 ; 172.0	168.0 ; 170.5	159.8 ; 175.0	168.1 ; 170.0	157.0 ; 175.0

N: Number of participants, BMI: Body mass index, SD: Standard deviation, yrs: Years

3: Summary of exposure - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)
Number of participants	3	4	3	4	3
Total exposure (days)	2750	3556	2701	3497	4371
Exposure (days)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	916.7 (0.6)	889.0 (151.8)	900.3 (60.3)	874.3 (97.5)	1457.0 (7.0)
Median	917.0	871.5	923.0	923.0	1457.0
Min ; Max	916 ; 917	728 ; 1085	832 ; 946	728 ; 923	1450 ; 1464

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Exposure days in the treatment period 'before switch' are calculated as time from first date on randomised treatment to last date on randomised treatment or to switching date, which ever comes first. Exposure days for subjects in 'somapacitan (0.24mg/kg/week)' arm are calculated as time from first date on randomised treatment to last date on randomised treatment plus six days or to visit 20 (week 208).
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

4: Summary of exposure - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)
Number of participants	3	4	3	4
Total exposure (days)	1621	1929	1688	2348
Exposure (days)				
N	3	4	3	4
Mean (SD)	540.3 (0.6)	482.3 (241.0)	562.7 (53.7)	587.0 (98.9)
Median	540.0	498.0	540.0	540.0
Min ; Max	540 ; 541	204 ; 729	524 ; 624	533 ; 735

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Exposure days in the treatment period 'after switch' are calculated as time from first day after switching date to last date on randomised treatment plus six days or to visit 20 (week 208), which ever comes first.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

5: Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)
Number of participants	3	4	3	4	3
Average weekly dose (mg/kg/week)					
Visit 3 (Week 4)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.244 (0.014)	0.466 (0.012)	0.169 (0.016)	0.210 (0.020)	0.241 (0.001)
Median	0.248	0.465	0.162	0.200	0.240
Min; Max	0.23 ; 0.26	0.46 ; 0.48	0.16 ; 0.19	0.20 ; 0.24	0.24 ; 0.24
Visit 4 (Week 8)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.248 (0.006)	0.467 (0.009)	0.159 (0.000)	0.200 (0.001)	0.239 (0.001)
Median	0.245	0.468	0.159	0.200	0.238
Min; Max	0.24 ; 0.26	0.46 ; 0.48	0.16 ; 0.16	0.20 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 6 (Week 26)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.244 (0.003)	0.473 (0.006)	0.159 (0.001)	0.200 (0.001)	0.240 (0.002)
Median	0.243	0.474	0.159	0.199	0.241
Min; Max	0.24 ; 0.25	0.47 ; 0.48	0.16 ; 0.16	0.20 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 7 (Week 39)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.248 (0.020)	0.468 (0.010)	0.161 (0.000)	0.200 (0.002)	0.240 (0.001)
Median	0.246	0.467	0.161	0.200	0.240
Min; Max	0.23 ; 0.27	0.46 ; 0.48	0.16 ; 0.16	0.20 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 8 (Week 52)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.247 (0.011)	0.466 (0.007)	0.160 (0.001)	0.201 (0.001)	0.240 (0.001)
Median	0.246	0.465	0.160	0.201	0.240
Min; Max	0.24 ; 0.26	0.46 ; 0.47	0.16 ; 0.16	0.20 ; 0.20	0.24 ; 0.24

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)
Visit 9 (Week 65)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.244 (0.003)	0.465 (0.007)	0.160 (0.001)	0.200 (0.002)	0.239 (0.002)
Median	0.244	0.467	0.160	0.200	0.239
Min; Max	0.24 ; 0.25	0.46 ; 0.47	0.16 ; 0.16	0.20 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 10 (Week 78)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.240 (0.007)	0.472 (0.007)	0.160 (0.001)	0.191 (0.016)	0.241 (0.001)
Median	0.241	0.473	0.160	0.199	0.241
Min; Max	0.23 ; 0.25	0.46 ; 0.48	0.16 ; 0.16	0.17 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 11 (Week 91)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.242 (0.008)	0.470 (0.003)	0.159 (0.000)	0.177 (0.046)	0.239 (0.001)
Median	0.239	0.470	0.159	0.199	0.239
Min; Max	0.24 ; 0.25	0.47 ; 0.47	0.16 ; 0.16	0.11 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 12 (Week 104)					
N	3	4	3	4	3
Mean (SD)	0.238 (0.005)	0.463 (0.004)	0.160 (0.001)	0.178 (0.043)	0.239 (0.000)
Median	0.236	0.462	0.160	0.200	0.239
Min; Max	0.24 ; 0.24	0.46 ; 0.47	0.16 ; 0.16	0.11 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 13 (Week 117)					
N	3	3	3	3	3
Mean (SD)	0.245 (0.010)	0.465 (0.008)	0.159 (0.001)	0.200 (0.000)	0.239 (0.001)
Median	0.246	0.461	0.159	0.200	0.239
Min; Max	0.24 ; 0.25	0.46 ; 0.47	0.16 ; 0.16	0.20 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 14 (Week 130)					
N	3	2	2	3	3
Mean (SD)	0.246 (0.001)	0.469 (0.007)	0.160 (0.001)	0.199 (0.001)	0.240 (0.002)
Median	0.245	0.469	0.160	0.198	0.240
Min; Max	0.24 ; 0.25	0.46 ; 0.47	0.16 ; 0.16	0.20 ; 0.20	0.24 ; 0.24
Visit 15 (Week 143)					

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)
N	-	1	-	-	3
Mean (SD)		0.455 (NA)			0.241 (0.002)
Median		0.455			0.240
Min; Max		0.45 ; 0.45			0.24 ; 0.24
Visit 16 (Week 156)					
N	-	1	-	-	3
Mean (SD)		0.460 (NA)			0.242 (0.001)
Median		0.460			0.241
Min; Max		0.46 ; 0.46			0.24 ; 0.24
Visit 17 (Week 169)					
N	-	-	-	-	3
Mean (SD)					0.240 (0.002)
Median					0.241
Min; Max					0.24 ; 0.24
Visit 18 (Week 182)					
N	-	-	-	-	3
Mean (SD)					0.238 (0.004)
Median					0.240
Min; Max					0.23 ; 0.24
Visit 19 (Week 195)					
N	-	-	-	-	3
Mean (SD)					0.240 (0.001)
Median					0.240
Min; Max					0.24 ; 0.24
Visit 20 (Week 208)					
N	-	-	-	-	3
Mean (SD)					0.240 (0.002)
Median					0.239
Min; Max					0.24 ; 0.24

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

6: Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)
Number of participants	3	4	3	4
Average weekly dose (mg/kg/week)				
Visit 10 (Week 78)				
N	-	-	-	-
Mean (SD)				
Median				
Min; Max				
Visit 11 (Week 91)				
N	-	-	-	-
Mean (SD)				
Median				
Min; Max				
Visit 12 (Week 104)				
N	-	-	-	-
Mean (SD)				
Median				
Min; Max				
Visit 13 (Week 117)				
N	-	1	-	1
Mean (SD)		0.239 (NA)		0.138 (NA)
Median		0.239		0.138
Min; Max		0.24 ; 0.24		0.14 ; 0.14
Visit 14 (Week 130)				
N	-	2	1	1
Mean (SD)		0.239 (0.002)	0.240 (NA)	0.137 (NA)
Median		0.239	0.240	0.137

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)
Min; Max		0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.14 ; 0.14
Visit 15 (Week 143)				
N	3	3	3	3
Mean (SD)	0.240 (0.002)	0.241 (0.001)	0.240 (0.001)	0.240 (0.002)
Median	0.240	0.241	0.240	0.241
Min; Max	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24
Visit 16 (Week 156)				
N	3	2	3	3
Mean (SD)	0.240 (0.002)	0.241 (0.001)	0.240 (0.002)	0.240 (0.001)
Median	0.240	0.241	0.241	0.241
Min; Max	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24
Visit 17 (Week 169)				
N	3	4	3	4
Mean (SD)	0.241 (0.001)	0.241 (0.001)	0.241 (0.001)	0.215 (0.051)
Median	0.241	0.241	0.241	0.240
Min; Max	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.14 ; 0.24
Visit 18 (Week 182)				
N	3	3	3	4
Mean (SD)	0.242 (0.001)	0.238 (0.000)	0.240 (0.001)	0.225 (0.031)
Median	0.242	0.238	0.240	0.240
Min; Max	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.18 ; 0.24
Visit 19 (Week 195)				
N	3	3	3	4
Mean (SD)	0.240 (0.002)	0.241 (0.001)	0.240 (0.002)	0.226 (0.030)
Median	0.239	0.241	0.239	0.240
Min; Max	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.18 ; 0.24
Visit 20 (Week 208)				
N	3	3	3	4
Mean (SD)	0.240 (0.002)	0.239 (0.001)	0.239 (0.001)	0.240 (0.002)

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of actual dose by visit (mg/kg/week) - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)
Median	0.240	0.239	0.239	0.240
Min; Max	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24	0.24 ; 0.24

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

7: Summary of height velocity (cm/year) by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Height velocity (cm/year)						
Visit 2 (Week 0)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	6.7 (0.6)	4.7 (0.5)	5.3 (0.5)	6.1 (0.4)	6.1 (2.1)	5.8 (1.1)
Median	6.5	4.6	5.1	6.1	5.4	5.7
Min ; Max	6.3 ; 7.5	4.3 ; 5.4	4.9 ; 5.9	5.7 ; 6.7	4.5 ; 8.4	4.3 ; 8.4
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	11.7 (2.7)	13.5 (3.6)	11.7 (1.7)	11.7 (2.4)	10.3 (3.3)	11.9 (2.7)
Median	11.6	13.8	11.1	12.7	10.7	12.3
Min ; Max	9.1 ; 14.4	8.9 ; 17.4	10.3 ; 13.6	8.2 ; 13.2	6.7 ; 13.3	6.7 ; 17.4
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	10.8 (2.2)	12.0 (2.4)	10.0 (1.7)	11.4 (1.7)	10.9 (1.2)	11.1 (1.8)
Median	10.7	11.6	10.4	11.7	11.6	11.3
Min ; Max	8.7 ; 13.0	9.9 ; 14.9	8.1 ; 11.4	9.2 ; 13.2	9.6 ; 11.7	8.1 ; 14.9
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	9.4 (1.1)	11.8 (1.6)	9.9 (0.8)	11.2 (1.5)	10.7 (1.9)	10.7 (1.6)
Median	9.1	11.8	10.2	11.8	10.6	10.5
Min ; Max	8.4 ; 10.5	10.5 ; 13.4	9.0 ; 10.4	8.9 ; 12.2	8.8 ; 12.6	8.4 ; 13.4
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	9.7 (0.8)	11.3 (1.3)	9.2 (0.4)	10.6 (1.2)	10.6 (1.7)	10.3 (1.3)
Median	9.6	11.4	9.2	10.8	10.6	10.1
Min ; Max	9.0 ; 10.5	9.8 ; 12.7	8.8 ; 9.6	9.1 ; 11.6	8.8 ; 12.3	8.8 ; 12.7

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 9 (Week 65)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	10.7 (2.8)	9.5 (2.5)	9.5 (2.6)	7.5 (3.5)	9.6 (2.9)	9.3 (2.7)
Median	11.9	10.0	9.4	7.8	9.8	9.8
Min ; Max	7.5 ; 12.8	6.0 ; 11.9	7.1 ; 12.2	3.2 ; 11.4	6.6 ; 12.3	3.2 ; 12.8
Visit 10 (Week 78)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	9.1 (1.3)	7.8 (1.8)	7.5 (2.5)	8.5 (1.9)	10.3 (0.3)	8.6 (1.8)
Median	9.1	7.5	7.3	8.2	10.5	9.1
Min ; Max	7.8 ; 10.4	6.0 ; 10.3	5.1 ; 10.1	6.8 ; 10.6	10.0 ; 10.5	5.1 ; 10.6
Visit 11 (Week 91)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	8.7 (0.9)	8.3 (1.0)	7.0 (2.2)	7.6 (1.9)	9.8 (1.2)	8.2 (1.6)
Median	8.6	8.3	6.6	7.6	9.5	8.5
Min ; Max	7.9 ; 9.6	7.2 ; 9.6	5.1 ; 9.4	5.4 ; 9.7	8.8 ; 11.1	5.1 ; 11.1
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	8.6 (0.7)	7.6 (1.0)	7.2 (1.7)	7.4 (1.5)	8.9 (0.9)	7.9 (1.3)
Median	8.8	8.0	7.0	7.2	8.5	8.2
Min ; Max	7.9 ; 9.2	6.2 ; 8.3	5.6 ; 9.0	6.2 ; 9.2	8.3 ; 9.9	5.6 ; 9.9
Visit 13 (Week 117)						
N	3/0	3/1	3/0	3/1	3	15/2
Mean (SD)	5.6 (1.2)	4.8 (1.5)	5.4 (2.6)	7.2 (0.1)	8.3 (1.7)	6.2 (1.9)
Median	5.1	4.8	5.1	7.1	8.6	6.5
Min ; Max	4.8 ; 7.0	3.4 ; 6.3	2.9 ; 8.2	7.0 ; 7.3	6.5 ; 9.9	2.9 ; 9.9
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	7.1 (0.7)	6.1 (1.2)	6.7 (1.8)	6.9 (1.1)	8.5 (0.6)	7.0 (1.3)
Median	7.0	5.9	7.2	6.7	8.7	7.2

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	6.4 ; 7.9	4.8 ; 7.8	4.7 ; 8.1	5.9 ; 8.2	7.8 ; 8.8	4.7 ; 8.8
Visit 15 (Week 143)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	6.5 (1.1)	6.1 (1.8)	6.6 (1.7)	6.4 (1.1)	8.1 (0.9)	6.7 (1.4)
Median	6.6	6.2	7.2	6.0	8.2	6.6
Min ; Max	5.4 ; 7.6	3.7 ; 8.1	4.6 ; 7.9	5.4 ; 8.0	7.2 ; 9.0	3.7 ; 9.0
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	7.4 (1.5)	6.2 (1.7)	6.8 (1.5)	6.6 (1.1)	8.3 (1.3)	7.0 (1.5)
Median	7.0	6.0	6.6	7.0	7.7	7.0
Min ; Max	6.2 ; 9.1	4.3 ; 8.2	5.4 ; 8.4	5.0 ; 7.4	7.4 ; 9.8	4.3 ; 9.8
Visit 17 (Week 169)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	7.1 (3.8)	8.6 (5.7)	8.1 (3.3)	6.4 (1.8)	7.6 (0.6)	7.5 (3.0)
Median	5.6	8.6	8.1	7.0	7.5	7.4
Min ; Max	4.3 ; 11.4	2.9 ; 14.3	4.8 ; 11.4	3.8 ; 7.9	7.1 ; 8.3	2.9 ; 14.3
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	9.1 (0.1)	8.1 (2.4)	9.0 (2.1)	7.0 (0.8)	8.0 (0.9)	8.2 (1.5)
Median	9.1	7.6	8.1	6.9	7.8	7.9
Min ; Max	9.0 ; 9.2	6.0 ; 10.6	7.4 ; 11.4	6.3 ; 7.9	7.3 ; 9.0	6.0 ; 11.4
Visit 19 (Week 195)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	7.7 (1.8)	7.0 (1.5)	8.1 (2.3)	7.0 (0.8)	7.5 (0.6)	7.4 (1.3)
Median	8.0	6.6	7.4	7.1	7.2	7.3
Min ; Max	5.8 ; 9.2	5.8 ; 8.7	6.2 ; 10.6	6.1 ; 7.8	7.1 ; 8.2	5.8 ; 10.6
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Mean (SD)	7.4 (0.9)	7.2 (1.1)	7.6 (1.7)	7.0 (0.7)	7.0 (0.2)	7.2 (0.9)
Median	7.1	7.2	7.3	7.0	6.9	7.1
Min ; Max	6.7 ; 8.4	6.1 ; 8.3	6.1 ; 9.5	6.2 ; 7.9	6.9 ; 7.2	6.1 ; 9.5
Last in-trial value till 208 Week						
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	7.4 (0.9)	6.7 (1.4)	7.6 (1.7)	7.0 (0.7)	7.0 (0.2)	7.1 (1.0)
Median	7.1	6.6	7.3	7.0	6.9	7.1
Min ; Max	6.7 ; 8.4	5.2 ; 8.3	6.1 ; 9.5	6.2 ; 7.9	6.9 ; 7.2	5.2 ; 9.5

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

8: Summary of height velocity (cm/year) by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Height velocity (cm/year)						
Visit 2 (Week 0)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	6.7 (0.6)	4.7 (0.5)	5.3 (0.5)	6.1 (0.4)	6.1 (2.1)	5.8 (1.1)
Median	6.5	4.6	5.1	6.1	5.4	5.7
Min ; Max	6.3 ; 7.5	4.3 ; 5.4	4.9 ; 5.9	5.7 ; 6.7	4.5 ; 8.4	4.3 ; 8.4
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	11.7 (2.7)	13.5 (3.6)	11.7 (1.7)	11.7 (2.4)	10.3 (3.3)	11.9 (2.7)
Median	11.6	13.8	11.1	12.7	10.7	12.3
Min ; Max	9.1 ; 14.4	8.9 ; 17.4	10.3 ; 13.6	8.2 ; 13.2	6.7 ; 13.3	6.7 ; 17.4
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	10.8 (2.2)	12.0 (2.4)	10.0 (1.7)	11.4 (1.7)	10.9 (1.2)	11.1 (1.8)
Median	10.7	11.6	10.4	11.7	11.6	11.3
Min ; Max	8.7 ; 13.0	9.9 ; 14.9	8.1 ; 11.4	9.2 ; 13.2	9.6 ; 11.7	8.1 ; 14.9
Visit 7 (Week 39)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	9.4 (1.1)	11.8 (1.6)	9.9 (0.8)	11.2 (1.5)	10.7 (1.9)	10.7 (1.6)
Median	9.1	11.8	10.2	11.8	10.6	10.5
Min ; Max	8.4 ; 10.5	10.5 ; 13.4	9.0 ; 10.4	8.9 ; 12.2	8.8 ; 12.6	8.4 ; 13.4
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	9.7 (0.8)	11.3 (1.3)	9.2 (0.4)	10.6 (1.2)	10.6 (1.7)	10.3 (1.3)
Median	9.6	11.4	9.2	10.8	10.6	10.1
Min ; Max	9.0 ; 10.5	9.8 ; 12.7	8.8 ; 9.6	9.1 ; 11.6	8.8 ; 12.3	8.8 ; 12.7

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 9 (Week 65)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	10.7 (2.8)	9.5 (2.5)	9.5 (2.6)	7.5 (3.5)	9.6 (2.9)	9.3 (2.7)
Median	11.9	10.0	9.4	7.8	9.8	9.8
Min ; Max	7.5 ; 12.8	6.0 ; 11.9	7.1 ; 12.2	3.2 ; 11.4	6.6 ; 12.3	3.2 ; 12.8
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	9.1 (1.3)	7.8 (1.8)	7.5 (2.5)	8.5 (1.9)	10.3 (0.3)	8.6 (1.8)
Median	9.1	7.5	7.3	8.2	10.5	9.1
Min ; Max	7.8 ; 10.4	6.0 ; 10.3	5.1 ; 10.1	6.8 ; 10.6	10.0 ; 10.5	5.1 ; 10.6
Visit 11 (Week 91)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	8.7 (0.9)	8.3 (1.0)	7.0 (2.2)	7.6 (1.9)	9.8 (1.2)	8.2 (1.6)
Median	8.6	8.3	6.6	7.6	9.5	8.5
Min ; Max	7.9 ; 9.6	7.2 ; 9.6	5.1 ; 9.4	5.4 ; 9.7	8.8 ; 11.1	5.1 ; 11.1
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	8.6 (0.7)	7.6 (1.0)	7.2 (1.7)	7.4 (1.5)	8.9 (0.9)	7.9 (1.3)
Median	8.8	8.0	7.0	7.2	8.5	8.2
Min ; Max	7.9 ; 9.2	6.2 ; 8.3	5.6 ; 9.0	6.2 ; 9.2	8.3 ; 9.9	5.6 ; 9.9
Visit 13 (Week 117)						
N	3	3	3	3	3	15
Mean (SD)	5.6 (1.2)	5.3 (1.5)	5.4 (2.6)	7.2 (0.1)	8.3 (1.7)	6.4 (1.9)
Median	5.1	5.9	5.1	7.2	8.6	6.5
Min ; Max	4.8 ; 7.0	3.6 ; 6.3	2.9 ; 8.2	7.1 ; 7.3	6.5 ; 9.9	2.9 ; 9.9
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	7.1 (0.7)	5.4 (0.9)	6.4 (2.4)	7.1 (1.2)	8.5 (0.6)	7.0 (1.4)
Median	7.0	5.4	6.4	7.2	8.7	7.2

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	6.4 ; 7.9	4.8 ; 6.1	4.7 ; 8.1	5.9 ; 8.2	7.8 ; 8.8	4.7 ; 8.8
Visit 15 (Week 143)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		3.7 (NA)			8.1 (0.9)	7.0 (2.3)
Median		3.7			8.2	7.7
Min ; Max		3.7 ; 3.7			7.2 ; 9.0	3.7 ; 9.0
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		4.3 (NA)			8.3 (1.3)	7.3 (2.3)
Median		4.3			7.7	7.5
Min ; Max		4.3 ; 4.3			7.4 ; 9.8	4.3 ; 9.8
Visit 17 (Week 169)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					7.6 (0.6)	7.6 (0.6)
Median					7.5	7.5
Min ; Max					7.1 ; 8.3	7.1 ; 8.3
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					8.0 (0.9)	8.0 (0.9)
Median					7.8	7.8
Min ; Max					7.3 ; 9.0	7.3 ; 9.0
Visit 19 (Week 195)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					7.5 (0.6)	7.5 (0.6)
Median					7.2	7.2
Min ; Max					7.1 ; 8.2	7.1 ; 8.2
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Mean (SD)					7.0 (0.2)	7.0 (0.2)
Median					6.9	6.9
Min ; Max					6.9 ; 7.2	6.9 ; 7.2

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

9: Summary of height velocity (cm/year) by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Height velocity (cm/year)					
Visit 13 (Week 117)					
N	-	1	-	1	2
Mean (SD)		3.4 (NA)		7.0 (NA)	5.2 (2.6)
Median		3.4		7.0	5.2
Min ; Max		3.4 ; 3.4		7.0 ; 7.0	3.4 ; 7.0
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		6.7 (1.4)	7.2 (NA)	6.2 (NA)	6.7 (0.9)
Median		6.7	7.2	6.2	6.7
Min ; Max		5.7 ; 7.8	7.2 ; 7.2	6.2 ; 6.2	5.7 ; 7.8
Visit 15 (Week 143)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	6.5 (1.1)	6.8 (1.1)	6.6 (1.7)	6.4 (1.1)	6.6 (1.1)
Median	6.6	6.2	7.2	6.0	6.2
Min ; Max	5.4 ; 7.6	6.2 ; 8.1	4.6 ; 7.9	5.4 ; 8.0	4.6 ; 8.1
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	7.4 (1.5)	6.8 (1.5)	6.8 (1.5)	6.6 (1.1)	6.9 (1.2)
Median	7.0	6.9	6.6	7.0	6.9
Min ; Max	6.2 ; 9.1	5.2 ; 8.2	5.4 ; 8.4	5.0 ; 7.4	5.0 ; 9.1
Visit 17 (Week 169)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	7.1 (3.8)	8.6 (5.7)	8.1 (3.3)	6.4 (1.8)	7.5 (3.4)
Median	5.6	8.6	8.1	7.0	7.3

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity (cm/year) by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	4.3 ; 11.4	2.9 ; 14.3	4.8 ; 11.4	3.8 ; 7.9	2.9 ; 14.3
Visit 18 (Week 182)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	9.1 (0.1)	8.1 (2.4)	9.0 (2.1)	7.0 (0.8)	8.2 (1.6)
Median	9.1	7.6	8.1	6.9	7.9
Min ; Max	9.0 ; 9.2	6.0 ; 10.6	7.4 ; 11.4	6.3 ; 7.9	6.0 ; 11.4
Visit 19 (Week 195)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	7.7 (1.8)	7.0 (1.5)	8.1 (2.3)	7.0 (0.8)	7.4 (1.5)
Median	8.0	6.6	7.4	7.1	7.4
Min ; Max	5.8 ; 9.2	5.8 ; 8.7	6.2 ; 10.6	6.1 ; 7.8	5.8 ; 10.6
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	7.4 (0.9)	7.2 (1.1)	7.6 (1.7)	7.0 (0.7)	7.3 (1.0)
Median	7.1	7.2	7.3	7.0	7.1
Min ; Max	6.7 ; 8.4	6.1 ; 8.3	6.1 ; 9.5	6.2 ; 7.9	6.1 ; 9.5

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Height velocity at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

10: Summary of height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Height velocity SDS						
Visit 1 (Week -2)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-1.87 (0.59)	-2.50 (1.11)	-2.94 (0.73)	-0.97 (0.74)	-2.01 (1.28)	-2.02 (1.07)
Median	-1.84	-2.28	-2.60	-0.86	-2.61	-1.84
Min ; Max	-2.48 ; -1.29	-3.87 ; -1.59	-3.78 ; -2.44	-1.81 ; -0.33	-2.88 ; -0.53	-3.87 ; -0.33
Visit 2 (Week 0)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-2.17 (0.48)	-2.52 (0.92)	-2.79 (0.74)	-0.58 (0.62)	-1.37 (0.40)	-1.85 (1.04)
Median	-2.18	-2.30	-2.61	-0.56	-1.49	-1.70
Min ; Max	-2.64 ; -1.68	-3.77 ; -1.70	-3.61 ; -2.16	-1.34 ; 0.14	-1.70 ; -0.92	-3.77 ; 0.14
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.79 (2.18)	6.51 (2.27)	3.80 (2.36)	4.58 (2.43)	2.60 (0.42)	4.05 (2.52)
Median	1.74	7.50	2.76	4.03	2.46	3.12
Min ; Max	-0.37 ; 3.98	3.12 ; 7.91	2.13 ; 6.50	2.29 ; 7.99	2.27 ; 3.08	-0.37 ; 7.99
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.35 (1.31)	5.07 (0.88)	2.73 (1.22)	4.40 (1.65)	3.62 (2.20)	3.77 (1.66)
Median	2.81	5.19	2.17	3.99	3.14	3.56
Min ; Max	0.87 ; 3.38	4.05 ; 5.86	1.89 ; 4.13	2.93 ; 6.70	1.71 ; 6.02	0.87 ; 6.70
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.80 (1.23)	6.05 (1.52)	2.71 (0.59)	5.72 (1.66)	3.26 (1.49)	4.14 (2.13)
Median	1.21	5.63	2.96	6.43	2.46	3.25
Min ; Max	0.98 ; 3.22	4.71 ; 8.22	2.03 ; 3.13	3.25 ; 6.78	2.35 ; 4.98	0.98 ; 8.22

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.13 (0.94)	5.43 (1.32)	2.08 (0.74)	5.09 (1.21)	4.33 (1.09)	3.98 (1.76)
Median	1.62	4.93	2.25	5.40	4.82	4.48
Min ; Max	1.54 ; 3.22	4.48 ; 7.37	1.27 ; 2.71	3.45 ; 6.10	3.08 ; 5.09	1.27 ; 7.37
Visit 9 (Week 65)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.92 (2.52)	3.54 (3.26)	2.48 (2.57)	1.53 (4.21)	3.45 (1.93)	2.76 (2.84)
Median	4.08	3.82	1.39	1.47	3.91	3.13
Min ; Max	0.03 ; 4.65	-0.64 ; 7.17	0.64 ; 5.42	-3.34 ; 6.52	1.34 ; 5.11	-3.34 ; 7.17
Visit 10 (Week 78)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.35 (1.76)	1.63 (2.38)	1.05 (2.24)	2.83 (2.19)	3.90 (0.59)	2.33 (1.99)
Median	3.05	1.20	0.89	2.46	4.17	3.05
Min ; Max	0.34 ; 3.65	-0.68 ; 4.80	-1.12 ; 3.36	0.79 ; 5.59	3.23 ; 4.31	-1.12 ; 5.59
Visit 11 (Week 91)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.26 (1.33)	2.37 (1.48)	0.54 (1.90)	1.77 (2.20)	3.36 (0.62)	2.06 (1.69)
Median	1.88	2.56	0.12	1.67	3.56	2.61
Min ; Max	1.15 ; 3.73	0.41 ; 3.95	-1.12 ; 2.61	-0.62 ; 4.35	2.66 ; 3.84	-1.12 ; 4.35
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.10 (1.01)	1.62 (1.48)	0.77 (1.42)	1.66 (1.72)	2.96 (0.37)	1.80 (1.36)
Median	2.03	2.29	0.55	1.33	3.17	2.28
Min ; Max	1.12 ; 3.14	-0.59 ; 2.49	-0.52 ; 2.30	0.18 ; 3.81	2.54 ; 3.19	-0.59 ; 3.81
Visit 13 (Week 117)						
N	3/0	3/1	3/0	3/1	3	15/2
Mean (SD)	-1.17 (1.20)	-1.42 (1.69)	-1.06 (3.34)	1.36 (0.19)	2.19 (1.92)	-0.02 (2.22)
Median	-1.80	-1.39	-1.07	1.40	1.80	0.21

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	-1.93 ; 0.21	-3.03 ; 0.15	-4.40 ; 2.29	1.09 ; 1.55	0.50 ; 4.28	-4.40 ; 4.28
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	0.83 (0.38)	0.06 (1.42)	0.64 (1.97)	1.13 (1.34)	2.00 (0.08)	0.89 (1.28)
Median	1.00	-0.15	1.24	1.15	1.96	1.10
Min ; Max	0.40 ; 1.10	-1.42 ; 1.96	-1.55 ; 2.24	-0.13 ; 2.36	1.94 ; 2.09	-1.55 ; 2.36
Visit 15 (Week 143)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	0.49 (1.22)	0.15 (2.08)	0.51 (1.90)	0.49 (1.35)	1.62 (0.43)	0.61 (1.44)
Median	0.52	0.40	1.20	0.33	1.46	0.88
Min ; Max	-0.75 ; 1.69	-2.56 ; 2.38	-1.64 ; 1.96	-0.98 ; 2.29	1.29 ; 2.11	-2.56 ; 2.38
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	1.51 (1.71)	0.23 (1.90)	0.74 (1.67)	0.97 (1.74)	1.82 (0.40)	1.00 (1.52)
Median	1.04	0.16	0.47	1.44	1.79	1.27
Min ; Max	0.08 ; 3.41	-1.92 ; 2.53	-0.78 ; 2.54	-1.52 ; 2.53	1.44 ; 2.24	-1.92 ; 3.41
Visit 17 (Week 169)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	1.10 (4.16)	2.79 (6.89)	2.48 (4.00)	1.06 (1.35)	1.39 (0.23)	1.72 (3.42)
Median	-0.51	3.09	2.30	1.51	1.50	1.52
Min ; Max	-2.02 ; 5.82	-4.25 ; 9.52	-1.42 ; 6.56	-0.92 ; 2.12	1.12 ; 1.54	-4.25 ; 9.52
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	3.53 (0.24)	2.30 (2.81)	3.41 (2.64)	1.53 (0.46)	1.45 (0.56)	2.39 (1.71)
Median	3.43	1.92	2.37	1.46	1.33	1.98
Min ; Max	3.35 ; 3.81	-0.30 ; 5.29	1.45 ; 6.42	1.05 ; 2.15	0.96 ; 2.05	-0.30 ; 6.42
Visit 19 (Week 195)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Mean (SD)	1.75 (2.15)	1.14 (1.66)	2.34 (2.82)	1.56 (1.11)	1.31 (1.13)	1.62 (1.62)
Median	2.21	0.73	1.50	1.26	1.11	1.31
Min ; Max	-0.59 ; 3.64	-0.26 ; 2.97	0.03 ; 5.49	0.64 ; 3.07	0.29 ; 2.52	-0.59 ; 5.49
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	1.45 (1.09)	1.37 (1.25)	1.80 (2.17)	1.69 (0.85)	0.69 (0.53)	1.42 (1.15)
Median	1.11	1.44	1.38	1.75	0.88	1.19
Min ; Max	0.56 ; 2.67	0.08 ; 2.59	-0.13 ; 4.14	0.72 ; 2.55	0.10 ; 1.10	-0.13 ; 4.14
Last in-trial value till 208 Week						
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	1.45 (1.09)	0.90 (1.39)	1.80 (2.17)	1.69 (0.85)	0.69 (0.53)	1.30 (1.21)
Median	1.11	0.76	1.38	1.75	0.88	1.11
Min ; Max	0.56 ; 2.67	-0.52 ; 2.59	-0.13 ; 4.14	0.72 ; 2.55	0.10 ; 1.10	-0.52 ; 4.14

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

11: Summary of height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Height velocity SDS						
Visit 1 (Week -2)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-1.87 (0.59)	-2.50 (1.11)	-2.94 (0.73)	-0.97 (0.74)	-2.01 (1.28)	-2.02 (1.07)
Median	-1.84	-2.28	-2.60	-0.86	-2.61	-1.84
Min ; Max	-2.48 ; -1.29	-3.87 ; -1.59	-3.78 ; -2.44	-1.81 ; -0.33	-2.88 ; -0.53	-3.87 ; -0.33
Visit 2 (Week 0)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-2.17 (0.48)	-2.52 (0.92)	-2.79 (0.74)	-0.58 (0.62)	-1.37 (0.40)	-1.85 (1.04)
Median	-2.18	-2.30	-2.61	-0.56	-1.49	-1.70
Min ; Max	-2.64 ; -1.68	-3.77 ; -1.70	-3.61 ; -2.16	-1.34 ; 0.14	-1.70 ; -0.92	-3.77 ; 0.14
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.79 (2.18)	6.51 (2.27)	3.80 (2.36)	4.58 (2.43)	2.60 (0.42)	4.05 (2.52)
Median	1.74	7.50	2.76	4.03	2.46	3.12
Min ; Max	-0.37 ; 3.98	3.12 ; 7.91	2.13 ; 6.50	2.29 ; 7.99	2.27 ; 3.08	-0.37 ; 7.99
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.35 (1.31)	5.07 (0.88)	2.73 (1.22)	4.40 (1.65)	3.62 (2.20)	3.77 (1.66)
Median	2.81	5.19	2.17	3.99	3.14	3.56
Min ; Max	0.87 ; 3.38	4.05 ; 5.86	1.89 ; 4.13	2.93 ; 6.70	1.71 ; 6.02	0.87 ; 6.70
Visit 7 (Week 39)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.80 (1.23)	6.05 (1.52)	2.71 (0.59)	5.72 (1.66)	3.26 (1.49)	4.14 (2.13)
Median	1.21	5.63	2.96	6.43	2.46	3.25
Min ; Max	0.98 ; 3.22	4.71 ; 8.22	2.03 ; 3.13	3.25 ; 6.78	2.35 ; 4.98	0.98 ; 8.22

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.13 (0.94)	5.43 (1.32)	2.08 (0.74)	5.09 (1.21)	4.33 (1.09)	3.98 (1.76)
Median	1.62	4.93	2.25	5.40	4.82	4.48
Min ; Max	1.54 ; 3.22	4.48 ; 7.37	1.27 ; 2.71	3.45 ; 6.10	3.08 ; 5.09	1.27 ; 7.37
Visit 9 (Week 65)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.92 (2.52)	3.54 (3.26)	2.48 (2.57)	1.53 (4.21)	3.45 (1.93)	2.76 (2.84)
Median	4.08	3.82	1.39	1.47	3.91	3.13
Min ; Max	0.03 ; 4.65	-0.64 ; 7.17	0.64 ; 5.42	-3.34 ; 6.52	1.34 ; 5.11	-3.34 ; 7.17
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.35 (1.76)	1.63 (2.38)	1.05 (2.24)	2.83 (2.19)	3.90 (0.59)	2.33 (1.99)
Median	3.05	1.20	0.89	2.46	4.17	3.05
Min ; Max	0.34 ; 3.65	-0.68 ; 4.80	-1.12 ; 3.36	0.79 ; 5.59	3.23 ; 4.31	-1.12 ; 5.59
Visit 11 (Week 91)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.26 (1.33)	2.37 (1.48)	0.54 (1.90)	1.77 (2.20)	3.36 (0.62)	2.06 (1.69)
Median	1.88	2.56	0.12	1.67	3.56	2.61
Min ; Max	1.15 ; 3.73	0.41 ; 3.95	-1.12 ; 2.61	-0.62 ; 4.35	2.66 ; 3.84	-1.12 ; 4.35
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.10 (1.01)	1.62 (1.48)	0.77 (1.42)	1.66 (1.72)	2.96 (0.37)	1.80 (1.36)
Median	2.03	2.29	0.55	1.33	3.17	2.28
Min ; Max	1.12 ; 3.14	-0.59 ; 2.49	-0.52 ; 2.30	0.18 ; 3.81	2.54 ; 3.19	-0.59 ; 3.81
Visit 13 (Week 117)						
N	3	3	3	3	3	15
Mean (SD)	-1.17 (1.20)	-0.88 (1.59)	-1.06 (3.34)	1.45 (0.09)	2.19 (1.92)	0.11 (2.20)
Median	-1.80	-0.07	-1.07	1.42	1.80	0.21

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	-1.93 ; 0.21	-2.71 ; 0.15	-4.40 ; 2.29	1.38 ; 1.55	0.50 ; 4.28	-4.40 ; 4.28
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	0.83 (0.38)	-0.66 (1.08)	0.34 (2.68)	1.48 (1.40)	2.00 (0.08)	0.95 (1.37)
Median	1.00	-0.66	0.34	2.21	1.96	1.10
Min ; Max	0.40 ; 1.10	-1.42 ; 0.10	-1.55 ; 2.24	-0.13 ; 2.36	1.94 ; 2.09	-1.55 ; 2.36
Visit 15 (Week 143)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		-2.56 (NA)			1.62 (0.43)	0.57 (2.12)
Median		-2.56			1.46	1.37
Min ; Max		-2.56 ; -2.56			1.29 ; 2.11	-2.56 ; 2.11
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		-1.92 (NA)			1.82 (0.40)	0.89 (1.90)
Median		-1.92			1.79	1.61
Min ; Max		-1.92 ; -1.92			1.44 ; 2.24	-1.92 ; 2.24
Visit 17 (Week 169)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					1.39 (0.23)	1.39 (0.23)
Median					1.50	1.50
Min ; Max					1.12 ; 1.54	1.12 ; 1.54
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					1.45 (0.56)	1.45 (0.56)
Median					1.33	1.33
Min ; Max					0.96 ; 2.05	0.96 ; 2.05
Visit 19 (Week 195)						
N	-	-	-	-	3	3

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Mean (SD)					1.31 (1.13)	1.31 (1.13)
Median					1.11	1.11
Min ; Max					0.29 ; 2.52	0.29 ; 2.52
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					0.69 (0.53)	0.69 (0.53)
Median					0.88	0.88
Min ; Max					0.10 ; 1.10	0.10 ; 1.10

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

12: Summary of height velocity SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Height velocity SDS					
Visit 13 (Week 117)					
N	-	1	-	1	2
Mean (SD)		-3.03 (NA)		1.09 (NA)	-0.97 (2.91)
Median		-3.03		1.09	-0.97
Min ; Max		-3.03 ; -3.03		1.09 ; 1.09	-3.03 ; 1.09
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		0.78 (1.67)	1.24 (NA)	0.08 (NA)	0.72 (1.08)
Median		0.78	1.24	0.08	0.66
Min ; Max		-0.40 ; 1.96	1.24 ; 1.24	0.08 ; 0.08	-0.40 ; 1.96
Visit 15 (Week 143)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	0.49 (1.22)	1.06 (1.24)	0.51 (1.90)	0.49 (1.35)	0.62 (1.27)
Median	0.52	0.88	1.20	0.33	0.52
Min ; Max	-0.75 ; 1.69	-0.08 ; 2.38	-1.64 ; 1.96	-0.98 ; 2.29	-1.64 ; 2.38
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.51 (1.71)	0.95 (1.53)	0.74 (1.67)	0.97 (1.74)	1.04 (1.48)
Median	1.04	0.83	0.47	1.44	1.04
Min ; Max	0.08 ; 3.41	-0.52 ; 2.53	-0.78 ; 2.54	-1.52 ; 2.53	-1.52 ; 3.41
Visit 17 (Week 169)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.10 (4.16)	2.79 (6.89)	2.48 (4.00)	1.06 (1.35)	1.79 (3.82)
Median	-0.51	3.09	2.30	1.51	1.65

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of height velocity SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	-2.02 ; 5.82	-4.25 ; 9.52	-1.42 ; 6.56	-0.92 ; 2.12	-4.25 ; 9.52
Visit 18 (Week 182)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	3.53 (0.24)	2.30 (2.81)	3.41 (2.64)	1.53 (0.46)	2.60 (1.82)
Median	3.43	1.92	2.37	1.46	2.15
Min ; Max	3.35 ; 3.81	-0.30 ; 5.29	1.45 ; 6.42	1.05 ; 2.15	-0.30 ; 6.42
Visit 19 (Week 195)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.75 (2.15)	1.14 (1.66)	2.34 (2.82)	1.56 (1.11)	1.69 (1.75)
Median	2.21	0.73	1.50	1.26	1.50
Min ; Max	-0.59 ; 3.64	-0.26 ; 2.97	0.03 ; 5.49	0.64 ; 3.07	-0.59 ; 5.49
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.45 (1.09)	1.37 (1.25)	1.80 (2.17)	1.69 (0.85)	1.59 (1.21)
Median	1.11	1.44	1.38	1.75	1.38
Min ; Max	0.56 ; 2.67	0.08 ; 2.59	-0.13 ; 4.14	0.72 ; 2.55	-0.13 ; 4.14

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

13: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in Height velocity SDS						
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	3.95 (2.65)	9.02 (2.82)	6.59 (3.10)	5.16 (2.10)	3.97 (0.20)	5.90 (2.91)
Median	3.92	9.64	5.37	5.06	4.00	5.06
Min ; Max	1.32 ; 6.62	5.13 ; 11.69	4.29 ; 10.11	2.70 ; 7.84	3.76 ; 4.16	1.32 ; 11.69
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	4.52 (1.29)	7.59 (1.73)	5.52 (1.96)	4.99 (1.16)	4.99 (2.44)	5.61 (1.90)
Median	5.06	7.49	4.78	4.70	4.84	5.13
Min ; Max	3.05 ; 5.45	5.74 ; 9.64	4.05 ; 7.74	3.98 ; 6.56	2.63 ; 7.51	2.63 ; 9.64
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	3.97 (1.67)	8.57 (1.99)	5.50 (1.10)	6.31 (1.92)	4.63 (1.63)	5.99 (2.26)
Median	3.39	8.53	5.12	6.72	4.05	6.21
Min ; Max	2.66 ; 5.86	6.41 ; 10.81	4.63 ; 6.74	3.67 ; 8.12	3.38 ; 6.47	2.66 ; 10.81
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	4.29 (1.37)	7.94 (1.61)	4.87 (0.99)	5.67 (1.62)	5.70 (1.02)	5.83 (1.79)
Median	3.72	7.66	4.87	5.78	6.01	5.86
Min ; Max	3.30 ; 5.85	6.49 ; 9.95	3.88 ; 5.86	3.87 ; 7.24	4.56 ; 6.52	3.30 ; 9.95
Visit 9 (Week 65)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	5.09 (2.10)	6.06 (3.03)	5.27 (3.31)	2.11 (3.95)	4.82 (1.75)	4.60 (3.03)
Median	6.26	6.56	4.00	2.50	5.62	5.62
Min ; Max	2.67 ; 6.34	1.94 ; 9.18	2.79 ; 9.03	-2.92 ; 6.38	2.82 ; 6.03	-2.92 ; 9.18

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 10 (Week 78)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	4.51 (1.33)	4.14 (1.88)	3.84 (2.98)	3.41 (1.74)	5.27 (0.97)	4.18 (1.76)
Median	5.23	4.09	3.50	3.19	5.79	4.18
Min ; Max	2.98 ; 5.33	1.90 ; 6.49	1.04 ; 6.97	1.80 ; 5.45	4.15 ; 5.87	1.04 ; 6.97
Visit 11 (Week 91)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	4.42 (1.29)	4.89 (0.60)	3.33 (2.64)	2.35 (1.94)	4.73 (0.34)	3.90 (1.72)
Median	3.79	4.86	2.73	2.70	4.77	4.21
Min ; Max	3.57 ; 5.91	4.18 ; 5.64	1.04 ; 6.22	-0.20 ; 4.21	4.36 ; 5.05	-0.20 ; 6.22
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	4.26 (1.31)	4.13 (0.78)	3.56 (2.16)	2.24 (1.32)	4.33 (0.28)	3.65 (1.40)
Median	4.67	4.14	3.16	2.26	4.24	4.08
Min ; Max	2.80 ; 5.32	3.18 ; 5.07	1.63 ; 5.90	0.79 ; 3.66	4.11 ; 4.65	0.79 ; 5.90
Visit 13 (Week 117)						
N	3/0	3/1	3/0	3/1	3	15/2
Mean (SD)	0.99 (1.63)	1.10 (1.11)	1.73 (3.88)	1.94 (0.48)	3.56 (1.93)	1.82 (1.95)
Median	0.38	1.45	1.09	2.03	2.72	1.94
Min ; Max	-0.25 ; 2.84	-0.45 ; 1.94	-1.79 ; 5.89	1.28 ; 2.43	2.20 ; 5.77	-1.79 ; 5.89
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	3.00 (0.64)	2.58 (0.73)	3.43 (2.40)	1.71 (1.50)	3.37 (0.33)	2.74 (1.32)
Median	2.68	2.27	3.40	2.03	3.43	2.68
Min ; Max	2.58 ; 3.74	2.11 ; 3.66	1.05 ; 5.85	-0.28 ; 3.07	3.01 ; 3.66	-0.28 ; 5.85
Visit 15 (Week 143)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	2.65 (1.53)	2.67 (1.18)	3.30 (2.30)	1.07 (1.33)	2.99 (0.61)	2.46 (1.51)
Median	3.16	2.69	3.36	0.62	2.99	2.89

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	0.93 ; 3.87	1.21 ; 4.08	0.97 ; 5.57	0.04 ; 3.00	2.38 ; 3.59	0.04 ; 5.57
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	3.68 (1.91)	2.75 (1.29)	3.53 (2.30)	1.55 (1.31)	3.19 (0.51)	2.85 (1.56)
Median	3.67	2.63	2.63	1.72	3.14	2.71
Min ; Max	1.77 ; 5.59	1.49 ; 4.23	1.83 ; 6.14	-0.18 ; 2.94	2.71 ; 3.73	-0.18 ; 6.14
Visit 17 (Week 169)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	3.26 (4.52)	5.47 (7.50)	5.27 (3.81)	1.64 (1.55)	2.75 (0.27)	3.55 (3.89)
Median	1.18	4.79	5.90	2.11	2.82	2.77
Min ; Max	0.16 ; 8.45	-1.66 ; 13.29	1.19 ; 8.72	-0.50 ; 2.83	2.46 ; 2.98	-1.66 ; 13.29
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	5.70 (0.51)	4.99 (3.59)	6.20 (2.27)	2.11 (0.95)	2.82 (0.82)	4.22 (2.37)
Median	5.99	3.61	5.98	2.33	2.44	3.68
Min ; Max	5.11 ; 5.99	2.29 ; 9.06	4.06 ; 8.57	0.90 ; 2.88	2.25 ; 3.75	0.90 ; 9.06
Visit 19 (Week 195)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	3.92 (2.34)	3.83 (2.69)	5.13 (2.50)	2.14 (1.00)	2.67 (1.34)	3.45 (2.05)
Median	3.89	3.31	5.11	2.23	2.03	2.99
Min ; Max	1.59 ; 6.28	1.43 ; 6.74	2.64 ; 7.65	1.06 ; 3.04	1.77 ; 4.22	1.06 ; 7.65
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	3.61 (1.47)	4.06 (2.29)	4.59 (1.94)	2.27 (1.02)	2.06 (0.65)	3.25 (1.67)
Median	2.80	4.02	4.99	2.19	1.81	2.77
Min ; Max	2.74 ; 5.31	1.78 ; 6.37	2.48 ; 6.30	1.14 ; 3.58	1.59 ; 2.80	1.14 ; 6.37
Last in-trial value till 208 Week						

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	3.61 (1.47)	3.42 (2.27)	4.59 (1.94)	2.27 (1.02)	2.06 (0.65)	3.15 (1.68)
Median	2.80	2.90	4.99	2.19	1.81	2.74
Min ; Max	2.74 ; 5.31	1.49 ; 6.37	2.48 ; 6.30	1.14 ; 3.58	1.59 ; 2.80	1.14 ; 6.37

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.

14: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in Height velocity SDS						
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	3.95 (2.65)	9.02 (2.82)	6.59 (3.10)	5.16 (2.10)	3.97 (0.20)	5.90 (2.91)
Median	3.92	9.64	5.37	5.06	4.00	5.06
Min ; Max	1.32 ; 6.62	5.13 ; 11.69	4.29 ; 10.11	2.70 ; 7.84	3.76 ; 4.16	1.32 ; 11.69
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	4.52 (1.29)	7.59 (1.73)	5.52 (1.96)	4.99 (1.16)	4.99 (2.44)	5.61 (1.90)
Median	5.06	7.49	4.78	4.70	4.84	5.13
Min ; Max	3.05 ; 5.45	5.74 ; 9.64	4.05 ; 7.74	3.98 ; 6.56	2.63 ; 7.51	2.63 ; 9.64
Visit 7 (Week 39)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	3.97 (1.67)	8.57 (1.99)	5.50 (1.10)	6.31 (1.92)	4.63 (1.63)	5.99 (2.26)
Median	3.39	8.53	5.12	6.72	4.05	6.21
Min ; Max	2.66 ; 5.86	6.41 ; 10.81	4.63 ; 6.74	3.67 ; 8.12	3.38 ; 6.47	2.66 ; 10.81
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	4.29 (1.37)	7.94 (1.61)	4.87 (0.99)	5.67 (1.62)	5.70 (1.02)	5.83 (1.79)
Median	3.72	7.66	4.87	5.78	6.01	5.86
Min ; Max	3.30 ; 5.85	6.49 ; 9.95	3.88 ; 5.86	3.87 ; 7.24	4.56 ; 6.52	3.30 ; 9.95
Visit 9 (Week 65)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	5.09 (2.10)	6.06 (3.03)	5.27 (3.31)	2.11 (3.95)	4.82 (1.75)	4.60 (3.03)
Median	6.26	6.56	4.00	2.50	5.62	5.62
Min ; Max	2.67 ; 6.34	1.94 ; 9.18	2.79 ; 9.03	-2.92 ; 6.38	2.82 ; 6.03	-2.92 ; 9.18

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	4.51 (1.33)	4.14 (1.88)	3.84 (2.98)	3.41 (1.74)	5.27 (0.97)	4.18 (1.76)
Median	5.23	4.09	3.50	3.19	5.79	4.18
Min ; Max	2.98 ; 5.33	1.90 ; 6.49	1.04 ; 6.97	1.80 ; 5.45	4.15 ; 5.87	1.04 ; 6.97
Visit 11 (Week 91)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	4.42 (1.29)	4.89 (0.60)	3.33 (2.64)	2.35 (1.94)	4.73 (0.34)	3.90 (1.72)
Median	3.79	4.86	2.73	2.70	4.77	4.21
Min ; Max	3.57 ; 5.91	4.18 ; 5.64	1.04 ; 6.22	-0.20 ; 4.21	4.36 ; 5.05	-0.20 ; 6.22
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	4.26 (1.31)	4.13 (0.78)	3.56 (2.16)	2.24 (1.32)	4.33 (0.28)	3.65 (1.40)
Median	4.67	4.14	3.16	2.26	4.24	4.08
Min ; Max	2.80 ; 5.32	3.18 ; 5.07	1.63 ; 5.90	0.79 ; 3.66	4.11 ; 4.65	0.79 ; 5.90
Visit 13 (Week 117)						
N	3	3	3	3	3	15
Mean (SD)	0.99 (1.63)	1.62 (0.48)	1.73 (3.88)	1.78 (0.44)	3.56 (1.93)	1.94 (1.98)
Median	0.38	1.84	1.09	1.96	2.72	1.94
Min ; Max	-0.25 ; 2.84	1.06 ; 1.94	-1.79 ; 5.89	1.28 ; 2.09	2.20 ; 5.77	-1.79 ; 5.89
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	3.00 (0.64)	2.24 (0.17)	3.45 (3.39)	1.81 (1.82)	3.37 (0.33)	2.76 (1.43)
Median	2.68	2.24	3.45	2.63	3.43	2.68
Min ; Max	2.58 ; 3.74	2.11 ; 2.36	1.05 ; 5.85	-0.28 ; 3.07	3.01 ; 3.66	-0.28 ; 5.85
Visit 15 (Week 143)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		1.21 (NA)			2.99 (0.61)	2.54 (1.02)
Median		1.21			2.99	2.69

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max		1.21 ; 1.21			2.38 ; 3.59	1.21 ; 3.59
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		1.85 (NA)			3.19 (0.51)	2.86 (0.79)
Median		1.85			3.14	2.93
Min ; Max		1.85 ; 1.85			2.71 ; 3.73	1.85 ; 3.73
Visit 17 (Week 169)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.75 (0.27)	2.75 (0.27)
Median					2.82	2.82
Min ; Max					2.46 ; 2.98	2.46 ; 2.98
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.82 (0.82)	2.82 (0.82)
Median					2.44	2.44
Min ; Max					2.25 ; 3.75	2.25 ; 3.75
Visit 19 (Week 195)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.67 (1.34)	2.67 (1.34)
Median					2.03	2.03
Min ; Max					1.77 ; 4.22	1.77 ; 4.22
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.06 (0.65)	2.06 (0.65)
Median					1.81	1.81
Min ; Max					1.59 ; 2.80	1.59 ; 2.80

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

15: Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Change in Height velocity SDS					
Visit 13 (Week 117)					
N	-	1	-	1	2
Mean (SD)		-0.45 (NA)		2.43 (NA)	0.99 (2.04)
Median		-0.45		2.43	0.99
Min ; Max		-0.45 ; -0.45		2.43 ; 2.43	-0.45 ; 2.43
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		2.92 (1.04)	3.40 (NA)	1.42 (NA)	2.67 (1.05)
Median		2.92	3.40	1.42	2.79
Min ; Max		2.18 ; 3.66	3.40 ; 3.40	1.42 ; 1.42	1.42 ; 3.66
Visit 15 (Week 143)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	2.65 (1.53)	3.16 (0.82)	3.30 (2.30)	1.07 (1.33)	2.43 (1.67)
Median	3.16	2.89	3.36	0.62	2.89
Min ; Max	0.93 ; 3.87	2.50 ; 4.08	0.97 ; 5.57	0.04 ; 3.00	0.04 ; 5.57
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	3.68 (1.91)	3.04 (1.41)	3.53 (2.30)	1.55 (1.31)	2.84 (1.76)
Median	3.67	3.41	2.63	1.72	2.63
Min ; Max	1.77 ; 5.59	1.49 ; 4.23	1.83 ; 6.14	-0.18 ; 2.94	-0.18 ; 6.14
Visit 17 (Week 169)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	3.26 (4.52)	5.47 (7.50)	5.27 (3.81)	1.64 (1.55)	3.74 (4.32)

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in height velocity SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Median	1.18	4.79	5.90	2.11	2.72
Min ; Max	0.16 ; 8.45	-1.66 ; 13.29	1.19 ; 8.72	-0.50 ; 2.83	-1.66 ; 13.29
Visit 18 (Week 182)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	5.70 (0.51)	4.99 (3.59)	6.20 (2.27)	2.11 (0.95)	4.55 (2.51)
Median	5.99	3.61	5.98	2.33	4.06
Min ; Max	5.11 ; 5.99	2.29 ; 9.06	4.06 ; 8.57	0.90 ; 2.88	0.90 ; 9.06
Visit 19 (Week 195)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	3.92 (2.34)	3.83 (2.69)	5.13 (2.50)	2.14 (1.00)	3.63 (2.18)
Median	3.89	3.31	5.11	2.23	3.04
Min ; Max	1.59 ; 6.28	1.43 ; 6.74	2.64 ; 7.65	1.06 ; 3.04	1.06 ; 7.65
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	3.61 (1.47)	4.06 (2.29)	4.59 (1.94)	2.27 (1.02)	3.53 (1.73)
Median	2.80	4.02	4.99	2.19	2.80
Min ; Max	2.74 ; 5.31	1.78 ; 6.37	2.48 ; 6.30	1.14 ; 3.58	1.14 ; 6.37

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Height velocity SDS at baseline is based on the pre screening height measurement used for inclusion criteria 5.
Height velocity calculation up to and including week 52 is using height at week 0 as baseline. After week 52 up to week 104, after 104 up to 156 and after 156 up to 208 are using heights at week 52, 104 and 156 respectively as baseline.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

16: Summary of height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Height SDS (score)						
Visit 2 (Week 0)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-2.77 (0.24)	-2.85 (0.24)	-2.96 (0.30)	-3.34 (0.38)	-3.00 (0.20)	-3.00 (0.32)
Median	-2.90	-2.93	-3.09	-3.31	-2.92	-2.97
Min ; Max	-2.92 ; -2.50	-3.04 ; -2.51	-3.18 ; -2.62	-3.75 ; -2.97	-3.23 ; -2.85	-3.75 ; -2.50
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-2.42 (0.12)	-2.38 (0.46)	-2.57 (0.20)	-2.97 (0.42)	-2.73 (0.22)	-2.62 (0.38)
Median	-2.40	-2.45	-2.67	-3.02	-2.78	-2.55
Min ; Max	-2.55 ; -2.31	-2.85 ; -1.75	-2.70 ; -2.34	-3.34 ; -2.50	-2.92 ; -2.49	-3.34 ; -1.75
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-2.11 (0.31)	-2.09 (0.50)	-2.37 (0.07)	-2.63 (0.52)	-2.32 (0.16)	-2.31 (0.40)
Median	-1.99	-2.22	-2.40	-2.67	-2.41	-2.40
Min ; Max	-2.46 ; -1.88	-2.53 ; -1.39	-2.42 ; -2.29	-3.16 ; -2.02	-2.41 ; -2.14	-3.16 ; -1.39
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-2.09 (0.09)	-1.80 (0.47)	-2.17 (0.15)	-2.36 (0.50)	-2.07 (0.37)	-2.09 (0.38)
Median	-2.05	-1.86	-2.18	-2.31	-2.24	-2.14
Min ; Max	-2.19 ; -2.03	-2.28 ; -1.20	-2.31 ; -2.01	-2.98 ; -1.82	-2.31 ; -1.65	-2.98 ; -1.20
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-1.80 (0.08)	-1.58 (0.52)	-2.07 (0.17)	-2.20 (0.51)	-1.78 (0.43)	-1.89 (0.43)
Median	-1.77	-1.60	-2.11	-2.22	-1.96	-1.89
Min ; Max	-1.89 ; -1.74	-2.17 ; -0.92	-2.22 ; -1.88	-2.80 ; -1.56	-2.10 ; -1.29	-2.80 ; -0.92
Visit 9 (Week 65)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

Summary of height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Mean (SD)	-1.58 (0.14)	-1.43 (0.41)	-1.87 (0.04)	-2.08 (0.63)	-1.60 (0.51)	-1.72 (0.45)
Median	-1.58	-1.43	-1.87	-2.08	-1.79	-1.79
Min ; Max	-1.72 ; -1.45	-1.93 ; -0.95	-1.91 ; -1.84	-2.83 ; -1.32	-1.99 ; -1.02	-2.83 ; -0.95
Visit 10 (Week 78)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-1.48 (0.16)	-1.42 (0.44)	-1.90 (0.09)	-1.92 (0.63)	-1.34 (0.41)	-1.62 (0.45)
Median	-1.53	-1.36	-1.95	-1.95	-1.52	-1.61
Min ; Max	-1.61 ; -1.29	-2.01 ; -0.95	-1.95 ; -1.80	-2.63 ; -1.15	-1.64 ; -0.87	-2.63 ; -0.87
Visit 11 (Week 91)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-1.40 (0.10)	-1.27 (0.51)	-1.87 (0.14)	-1.90 (0.68)	-1.18 (0.57)	-1.53 (0.53)
Median	-1.38	-1.31	-1.90	-1.91	-1.50	-1.51
Min ; Max	-1.51 ; -1.31	-1.85 ; -0.62	-1.99 ; -1.72	-2.70 ; -1.09	-1.53 ; -0.52	-2.70 ; -0.52
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-1.27 (0.14)	-1.28 (0.61)	-1.81 (0.16)	-1.83 (0.65)	-1.15 (0.54)	-1.48 (0.53)
Median	-1.23	-1.45	-1.85	-1.87	-1.44	-1.47
Min ; Max	-1.43 ; -1.16	-1.79 ; -0.42	-1.94 ; -1.63	-2.51 ; -1.05	-1.47 ; -0.53	-2.51 ; -0.42
Visit 13 (Week 117)						
N	3/0	3/1	3/0	3/1	3	15/2
Mean (SD)	-1.33 (0.17)	-1.36 (0.55)	-1.81 (0.23)	-1.75 (0.63)	-1.07 (0.52)	-1.47 (0.50)
Median	-1.25	-1.51	-1.91	-1.80	-1.30	-1.49
Min ; Max	-1.52 ; -1.21	-1.79 ; -0.63	-1.96 ; -1.55	-2.39 ; -0.99	-1.43 ; -0.47	-2.39 ; -0.47
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	-1.21 (0.15)	-1.29 (0.58)	-1.73 (0.24)	-1.69 (0.65)	-0.95 (0.53)	-1.39 (0.53)
Median	-1.15	-1.41	-1.79	-1.82	-1.25	-1.38
Min ; Max	-1.38 ; -1.09	-1.79 ; -0.56	-1.92 ; -1.46	-2.26 ; -0.84	-1.25 ; -0.33	-2.26 ; -0.33
Visit 15 (Week 143)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

Summary of height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Mean (SD)	-1.28 (0.31)	-1.27 (0.72)	-1.71 (0.27)	-1.70 (0.73)	-0.89 (0.51)	-1.39 (0.59)
Median	-1.24	-1.31	-1.76	-1.85	-1.08	-1.42
Min ; Max	-1.62 ; -0.99	-2.05 ; -0.44	-1.95 ; -1.42	-2.32 ; -0.77	-1.28 ; -0.32	-2.32 ; -0.32
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	-1.10 (0.44)	-1.25 (0.74)	-1.64 (0.32)	-1.62 (0.68)	-0.81 (0.39)	-1.30 (0.59)
Median	-1.15	-1.32	-1.79	-1.65	-0.88	-1.27
Min ; Max	-1.51 ; -0.64	-1.97 ; -0.38	-1.86 ; -1.27	-2.34 ; -0.83	-1.15 ; -0.39	-2.34 ; -0.38
Visit 17 (Week 169)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	-1.06 (0.43)	-0.92 (0.60)	-1.53 (0.38)	-1.55 (0.68)	-0.76 (0.40)	-1.19 (0.56)
Median	-0.91	-0.72	-1.51	-1.61	-0.83	-1.14
Min ; Max	-1.55 ; -0.73	-1.60 ; -0.45	-1.92 ; -1.16	-2.25 ; -0.75	-1.13 ; -0.34	-2.25 ; -0.34
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	-0.81 (0.47)	-0.88 (0.60)	-1.36 (0.38)	-1.44 (0.65)	-0.69 (0.37)	-1.06 (0.55)
Median	-0.88	-0.69	-1.25	-1.47	-0.79	-1.03
Min ; Max	-1.24 ; -0.31	-1.56 ; -0.40	-1.78 ; -1.06	-2.15 ; -0.65	-1.00 ; -0.29	-2.15 ; -0.29
Visit 19 (Week 195)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	-0.89 (0.29)	-0.88 (0.65)	-1.32 (0.42)	-1.38 (0.62)	-0.70 (0.30)	-1.06 (0.51)
Median	-0.75	-0.87	-1.08	-1.35	-0.86	-0.94
Min ; Max	-1.23 ; -0.70	-1.54 ; -0.24	-1.81 ; -1.08	-2.07 ; -0.73	-0.89 ; -0.35	-2.07 ; -0.24
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	-0.88 (0.42)	-0.80 (0.70)	-1.34 (0.45)	-1.30 (0.57)	-0.73 (0.36)	-1.03 (0.52)
Median	-0.78	-0.80	-1.12	-1.33	-0.88	-1.00
Min ; Max	-1.35 ; -0.52	-1.50 ; -0.11	-1.86 ; -1.03	-1.89 ; -0.65	-1.00 ; -0.32	-1.89 ; -0.11
Visit 24A						
N	-	0/1	-	-	-	0/1

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

Summary of height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Mean (SD)		-1.86 (NA)				-1.86 (NA)
Median		-1.86				-1.86
Min ; Max		-1.86 ; -1.86				-1.86 ; -1.86
Last in-trial value till 208 Week						
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	-0.88 (0.42)	-1.07 (0.78)	-1.34 (0.45)	-1.30 (0.57)	-0.73 (0.36)	-1.08 (0.54)
Median	-0.78	-1.15	-1.12	-1.33	-0.88	-1.00
Min ; Max	-1.35 ; -0.52	-1.86 ; -0.11	-1.86 ; -1.03	-1.89 ; -0.65	-1.00 ; -0.32	-1.89 ; -0.11

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

17: Summary of height SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Height SDS (score)						
Visit 2 (Week 0)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-2.77 (0.24)	-2.85 (0.24)	-2.96 (0.30)	-3.34 (0.38)	-3.00 (0.20)	-3.00 (0.32)
Median	-2.90	-2.93	-3.09	-3.31	-2.92	-2.97
Min ; Max	-2.92 ; -2.50	-3.04 ; -2.51	-3.18 ; -2.62	-3.75 ; -2.97	-3.23 ; -2.85	-3.75 ; -2.50
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-2.42 (0.12)	-2.38 (0.46)	-2.57 (0.20)	-2.97 (0.42)	-2.73 (0.22)	-2.62 (0.38)
Median	-2.40	-2.45	-2.67	-3.02	-2.78	-2.55
Min ; Max	-2.55 ; -2.31	-2.85 ; -1.75	-2.70 ; -2.34	-3.34 ; -2.50	-2.92 ; -2.49	-3.34 ; -1.75
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-2.11 (0.31)	-2.09 (0.50)	-2.37 (0.07)	-2.63 (0.52)	-2.32 (0.16)	-2.31 (0.40)
Median	-1.99	-2.22	-2.40	-2.67	-2.41	-2.40
Min ; Max	-2.46 ; -1.88	-2.53 ; -1.39	-2.42 ; -2.29	-3.16 ; -2.02	-2.41 ; -2.14	-3.16 ; -1.39
Visit 7 (Week 39)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-2.09 (0.09)	-1.80 (0.47)	-2.17 (0.15)	-2.36 (0.50)	-2.07 (0.37)	-2.09 (0.38)
Median	-2.05	-1.86	-2.18	-2.31	-2.24	-2.14
Min ; Max	-2.19 ; -2.03	-2.28 ; -1.20	-2.31 ; -2.01	-2.98 ; -1.82	-2.31 ; -1.65	-2.98 ; -1.20
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-1.80 (0.08)	-1.58 (0.52)	-2.07 (0.17)	-2.20 (0.51)	-1.78 (0.43)	-1.89 (0.43)
Median	-1.77	-1.60	-2.11	-2.22	-1.96	-1.89
Min ; Max	-1.89 ; -1.74	-2.17 ; -0.92	-2.22 ; -1.88	-2.80 ; -1.56	-2.10 ; -1.29	-2.80 ; -0.92
Visit 9 (Week 65)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-1.58 (0.14)	-1.43 (0.41)	-1.87 (0.04)	-2.08 (0.63)	-1.60 (0.51)	-1.72 (0.45)

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of height SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Median	-1.58	-1.43	-1.87	-2.08	-1.79	-1.79
Min ; Max	-1.72 ; -1.45	-1.93 ; -0.95	-1.91 ; -1.84	-2.83 ; -1.32	-1.99 ; -1.02	-2.83 ; -0.95
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-1.48 (0.16)	-1.42 (0.44)	-1.90 (0.09)	-1.92 (0.63)	-1.34 (0.41)	-1.62 (0.45)
Median	-1.53	-1.36	-1.95	-1.95	-1.52	-1.61
Min ; Max	-1.61 ; -1.29	-2.01 ; -0.95	-1.95 ; -1.80	-2.63 ; -1.15	-1.64 ; -0.87	-2.63 ; -0.87
Visit 11 (Week 91)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-1.40 (0.10)	-1.27 (0.51)	-1.87 (0.14)	-1.90 (0.68)	-1.18 (0.57)	-1.53 (0.53)
Median	-1.38	-1.31	-1.90	-1.91	-1.50	-1.51
Min ; Max	-1.51 ; -1.31	-1.85 ; -0.62	-1.99 ; -1.72	-2.70 ; -1.09	-1.53 ; -0.52	-2.70 ; -0.52
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-1.27 (0.14)	-1.28 (0.61)	-1.81 (0.16)	-1.83 (0.65)	-1.15 (0.54)	-1.48 (0.53)
Median	-1.23	-1.45	-1.85	-1.87	-1.44	-1.47
Min ; Max	-1.43 ; -1.16	-1.79 ; -0.42	-1.94 ; -1.63	-2.51 ; -1.05	-1.47 ; -0.53	-2.51 ; -0.42
Visit 13 (Week 117)						
N	3	3	3	3	3	15
Mean (SD)	-1.33 (0.17)	-1.60 (0.31)	-1.81 (0.23)	-1.63 (0.71)	-1.07 (0.52)	-1.49 (0.46)
Median	-1.25	-1.77	-1.91	-1.49	-1.30	-1.49
Min ; Max	-1.52 ; -1.21	-1.79 ; -1.25	-1.96 ; -1.55	-2.39 ; -0.99	-1.43 ; -0.47	-2.39 ; -0.47
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	-1.21 (0.15)	-1.76 (0.05)	-1.69 (0.33)	-1.54 (0.71)	-0.95 (0.53)	-1.38 (0.49)
Median	-1.15	-1.76	-1.69	-1.51	-1.25	-1.38
Min ; Max	-1.38 ; -1.09	-1.79 ; -1.72	-1.92 ; -1.46	-2.26 ; -0.84	-1.25 ; -0.33	-2.26 ; -0.33
Visit 15 (Week 143)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		-2.05 (NA)			-0.89 (0.51)	-1.18 (0.71)
Median		-2.05			-1.08	-1.18

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of height SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max		-2.05 ; -2.05			-1.28 ; -0.32	-2.05 ; -0.32
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		-1.97 (NA)			-0.81 (0.39)	-1.10 (0.66)
Median		-1.97			-0.88	-1.02
Min ; Max		-1.97 ; -1.97			-1.15 ; -0.39	-1.97 ; -0.39
Visit 17 (Week 169)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					-0.76 (0.40)	-0.76 (0.40)
Median					-0.83	-0.83
Min ; Max					-1.13 ; -0.34	-1.13 ; -0.34
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					-0.69 (0.37)	-0.69 (0.37)
Median					-0.79	-0.79
Min ; Max					-1.00 ; -0.29	-1.00 ; -0.29
Visit 19 (Week 195)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					-0.70 (0.30)	-0.70 (0.30)
Median					-0.86	-0.86
Min ; Max					-0.89 ; -0.35	-0.89 ; -0.35
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					-0.73 (0.36)	-0.73 (0.36)
Median					-0.88	-0.88
Min ; Max					-1.00 ; -0.32	-1.00 ; -0.32

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

18: Summary of height SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Height SDS (score)					
Visit 13 (Week 117)					
N	-	1	-	1	2
Mean (SD)		-0.63 (NA)		-2.12 (NA)	-1.37 (1.05)
Median		-0.63		-2.12	-1.37
Min ; Max		-0.63 ; -0.63		-2.12 ; -2.12	-2.12 ; -0.63
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		-0.83 (0.38)	-1.79 (NA)	-2.13 (NA)	-1.40 (0.70)
Median		-0.83	-1.79	-2.13	-1.44
Min ; Max		-1.10 ; -0.56	-1.79 ; -1.79	-2.13 ; -2.13	-2.13 ; -0.56
Visit 15 (Week 143)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	-1.28 (0.31)	-1.02 (0.61)	-1.71 (0.27)	-1.70 (0.73)	-1.45 (0.56)
Median	-1.24	-0.96	-1.76	-1.85	-1.47
Min ; Max	-1.62 ; -0.99	-1.66 ; -0.44	-1.95 ; -1.42	-2.32 ; -0.77	-2.32 ; -0.44
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	-1.10 (0.44)	-1.01 (0.70)	-1.64 (0.32)	-1.62 (0.68)	-1.36 (0.58)
Median	-1.15	-0.89	-1.79	-1.65	-1.29
Min ; Max	-1.51 ; -0.64	-1.76 ; -0.38	-1.86 ; -1.27	-2.34 ; -0.83	-2.34 ; -0.38
Visit 17 (Week 169)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	-1.06 (0.43)	-0.92 (0.60)	-1.53 (0.38)	-1.55 (0.68)	-1.29 (0.56)
Median	-0.91	-0.72	-1.51	-1.61	-1.25
Min ; Max	-1.55 ; -0.73	-1.60 ; -0.45	-1.92 ; -1.16	-2.25 ; -0.75	-2.25 ; -0.45

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

Summary of height SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 18 (Week 182)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	-0.81 (0.47)	-0.88 (0.60)	-1.36 (0.38)	-1.44 (0.65)	-1.15 (0.56)
Median	-0.88	-0.69	-1.25	-1.47	-1.19
Min ; Max	-1.24 ; -0.31	-1.56 ; -0.40	-1.78 ; -1.06	-2.15 ; -0.65	-2.15 ; -0.31
Visit 19 (Week 195)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	-0.89 (0.29)	-0.88 (0.65)	-1.32 (0.42)	-1.38 (0.62)	-1.14 (0.52)
Median	-0.75	-0.87	-1.08	-1.35	-1.08
Min ; Max	-1.23 ; -0.70	-1.54 ; -0.24	-1.81 ; -1.08	-2.07 ; -0.73	-2.07 ; -0.24
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	-0.88 (0.42)	-0.80 (0.70)	-1.34 (0.45)	-1.30 (0.57)	-1.10 (0.54)
Median	-0.78	-0.80	-1.12	-1.33	-1.03
Min ; Max	-1.35 ; -0.52	-1.50 ; -0.11	-1.86 ; -1.03	-1.89 ; -0.65	-1.89 ; -0.11
Visit 24A					
N	-	1	-	-	1
Mean (SD)		-1.86 (NA)			-1.86 (NA)
Median		-1.86			-1.86
Min ; Max		-1.86 ; -1.86			-1.86 ; -1.86

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

19: Summary of change from baseline in height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in Height SDS (score)						
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.35 (0.16)	0.47 (0.26)	0.39 (0.11)	0.36 (0.10)	0.27 (0.11)	0.38 (0.16)
Median	0.35	0.49	0.39	0.37	0.31	0.36
Min ; Max	0.19 ; 0.52	0.14 ; 0.76	0.28 ; 0.51	0.24 ; 0.47	0.14 ; 0.36	0.14 ; 0.76
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.66 (0.25)	0.76 (0.31)	0.59 (0.23)	0.70 (0.23)	0.68 (0.16)	0.69 (0.22)
Median	0.62	0.73	0.69	0.73	0.71	0.69
Min ; Max	0.44 ; 0.93	0.46 ; 1.12	0.33 ; 0.76	0.41 ; 0.95	0.51 ; 0.83	0.33 ; 1.12
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.68 (0.22)	1.05 (0.32)	0.80 (0.16)	0.98 (0.31)	0.93 (0.30)	0.90 (0.27)
Median	0.71	1.08	0.87	1.03	0.99	0.89
Min ; Max	0.45 ; 0.89	0.71 ; 1.32	0.61 ; 0.91	0.58 ; 1.28	0.61 ; 1.20	0.45 ; 1.32
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.97 (0.19)	1.27 (0.36)	0.89 (0.14)	1.13 (0.36)	1.22 (0.37)	1.11 (0.31)
Median	1.01	1.34	0.96	1.15	1.28	1.01
Min ; Max	0.76 ; 1.14	0.82 ; 1.59	0.73 ; 0.98	0.77 ; 1.48	0.82 ; 1.56	0.73 ; 1.59
Visit 9 (Week 65)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.19 (0.13)	1.42 (0.27)	1.09 (0.27)	1.26 (0.41)	1.40 (0.45)	1.28 (0.31)
Median	1.20	1.46	1.22	1.32	1.44	1.27
Min ; Max	1.06 ; 1.32	1.06 ; 1.68	0.78 ; 1.27	0.74 ; 1.65	0.94 ; 1.83	0.74 ; 1.83
Visit 10 (Week 78)						

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

Summary of change from baseline in height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.30 (0.08)	1.43 (0.30)	1.06 (0.36)	1.42 (0.38)	1.66 (0.35)	1.38 (0.33)
Median	1.31	1.57	1.14	1.45	1.72	1.37
Min ; Max	1.21 ; 1.37	0.98 ; 1.60	0.67 ; 1.38	0.93 ; 1.82	1.28 ; 1.98	0.67 ; 1.98
Visit 11 (Week 91)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.38 (0.23)	1.57 (0.31)	1.09 (0.42)	1.43 (0.43)	1.82 (0.47)	1.46 (0.40)
Median	1.41	1.64	1.19	1.49	1.74	1.46
Min ; Max	1.13 ; 1.59	1.14 ; 1.88	0.63 ; 1.46	0.87 ; 1.88	1.39 ; 2.32	0.63 ; 2.32
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.50 (0.37)	1.57 (0.38)	1.16 (0.44)	1.51 (0.36)	1.85 (0.44)	1.52 (0.40)
Median	1.69	1.50	1.24	1.53	1.80	1.55
Min ; Max	1.07 ; 1.73	1.20 ; 2.09	0.68 ; 1.55	1.06 ; 1.92	1.45 ; 2.32	0.68 ; 2.32
Visit 13 (Week 117)						
N	3/0	3/1	3/0	3/1	3	15/2
Mean (SD)	1.44 (0.40)	1.49 (0.31)	1.16 (0.49)	1.59 (0.33)	1.93 (0.39)	1.52 (0.41)
Median	1.64	1.44	1.18	1.60	1.80	1.62
Min ; Max	0.98 ; 1.71	1.21 ; 1.87	0.66 ; 1.63	1.17 ; 1.98	1.62 ; 2.38	0.66 ; 2.38
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	1.57 (0.39)	1.56 (0.35)	1.24 (0.45)	1.65 (0.35)	2.05 (0.43)	1.61 (0.42)
Median	1.75	1.52	1.17	1.58	1.98	1.67
Min ; Max	1.12 ; 1.83	1.24 ; 1.94	0.83 ; 1.72	1.31 ; 2.13	1.67 ; 2.51	0.83 ; 2.51
Visit 15 (Week 143)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	1.49 (0.54)	1.57 (0.50)	1.25 (0.46)	1.63 (0.40)	2.11 (0.37)	1.61 (0.48)
Median	1.68	1.62	1.14	1.55	1.95	1.68
Min ; Max	0.89 ; 1.91	0.99 ; 2.07	0.86 ; 1.76	1.24 ; 2.20	1.84 ; 2.53	0.86 ; 2.53
Visit 16 (Week 156)						

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

Summary of change from baseline in height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	1.67 (0.64)	1.60 (0.53)	1.32 (0.55)	1.72 (0.31)	2.19 (0.23)	1.70 (0.49)
Median	1.77	1.60	1.23	1.66	2.08	1.77
Min ; Max	0.99 ; 2.26	1.07 ; 2.13	0.83 ; 1.91	1.41 ; 2.14	2.04 ; 2.46	0.83 ; 2.46
Visit 17 (Week 169)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	1.71 (0.66)	1.88 (0.38)	1.44 (0.51)	1.78 (0.32)	2.24 (0.24)	1.81 (0.46)
Median	2.01	2.06	1.17	1.70	2.11	2.02
Min ; Max	0.95 ; 2.17	1.44 ; 2.14	1.11 ; 2.02	1.50 ; 2.22	2.09 ; 2.51	0.95 ; 2.51
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	1.96 (0.66)	1.92 (0.38)	1.60 (0.45)	1.90 (0.30)	2.31 (0.23)	1.93 (0.43)
Median	2.04	2.11	1.37	1.84	2.23	2.07
Min ; Max	1.26 ; 2.58	1.48 ; 2.17	1.31 ; 2.12	1.61 ; 2.32	2.13 ; 2.56	1.26 ; 2.58
Visit 19 (Week 195)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	1.88 (0.53)	1.92 (0.39)	1.64 (0.42)	1.96 (0.24)	2.30 (0.22)	1.94 (0.38)
Median	2.17	1.99	1.54	1.96	2.34	2.07
Min ; Max	1.27 ; 2.20	1.50 ; 2.27	1.28 ; 2.10	1.68 ; 2.24	2.06 ; 2.50	1.27 ; 2.50
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	1.89 (0.65)	2.00 (0.44)	1.63 (0.47)	2.04 (0.20)	2.27 (0.24)	1.97 (0.41)
Median	2.14	2.06	1.50	1.98	2.24	2.06
Min ; Max	1.15 ; 2.38	1.54 ; 2.40	1.23 ; 2.15	1.87 ; 2.32	2.04 ; 2.52	1.15 ; 2.52
Visit 24A						
N	-	0/1	-	-	-	0/1
Mean (SD)		1.13 (NA)				1.13 (NA)
Median		1.13				1.13
Min ; Max		1.13 ; 1.13				1.13 ; 1.13

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

Summary of change from baseline in height SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Last in-trial value till 208 Week						
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	1.89 (0.65)	1.78 (0.56)	1.63 (0.47)	2.04 (0.20)	2.27 (0.24)	1.92 (0.45)
Median	2.14	1.80	1.50	1.98	2.24	2.06
Min ; Max	1.15 ; 2.38	1.13 ; 2.40	1.23 ; 2.15	1.87 ; 2.32	2.04 ; 2.52	1.13 ; 2.52

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

20: Summary of change from baseline in height SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in Height SDS (score)						
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.35 (0.16)	0.47 (0.26)	0.39 (0.11)	0.36 (0.10)	0.27 (0.11)	0.38 (0.16)
Median	0.35	0.49	0.39	0.37	0.31	0.36
Min ; Max	0.19 ; 0.52	0.14 ; 0.76	0.28 ; 0.51	0.24 ; 0.47	0.14 ; 0.36	0.14 ; 0.76
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.66 (0.25)	0.76 (0.31)	0.59 (0.23)	0.70 (0.23)	0.68 (0.16)	0.69 (0.22)
Median	0.62	0.73	0.69	0.73	0.71	0.69
Min ; Max	0.44 ; 0.93	0.46 ; 1.12	0.33 ; 0.76	0.41 ; 0.95	0.51 ; 0.83	0.33 ; 1.12
Visit 7 (Week 39)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.68 (0.22)	1.05 (0.32)	0.80 (0.16)	0.98 (0.31)	0.93 (0.30)	0.90 (0.27)
Median	0.71	1.08	0.87	1.03	0.99	0.89
Min ; Max	0.45 ; 0.89	0.71 ; 1.32	0.61 ; 0.91	0.58 ; 1.28	0.61 ; 1.20	0.45 ; 1.32
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.97 (0.19)	1.27 (0.36)	0.89 (0.14)	1.13 (0.36)	1.22 (0.37)	1.11 (0.31)
Median	1.01	1.34	0.96	1.15	1.28	1.01
Min ; Max	0.76 ; 1.14	0.82 ; 1.59	0.73 ; 0.98	0.77 ; 1.48	0.82 ; 1.56	0.73 ; 1.59
Visit 9 (Week 65)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.19 (0.13)	1.42 (0.27)	1.09 (0.27)	1.26 (0.41)	1.40 (0.45)	1.28 (0.31)
Median	1.20	1.46	1.22	1.32	1.44	1.27
Min ; Max	1.06 ; 1.32	1.06 ; 1.68	0.78 ; 1.27	0.74 ; 1.65	0.94 ; 1.83	0.74 ; 1.83
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in height SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Mean (SD)	1.30 (0.08)	1.43 (0.30)	1.06 (0.36)	1.42 (0.38)	1.66 (0.35)	1.38 (0.33)
Median	1.31	1.57	1.14	1.45	1.72	1.37
Min ; Max	1.21 ; 1.37	0.98 ; 1.60	0.67 ; 1.38	0.93 ; 1.82	1.28 ; 1.98	0.67 ; 1.98
Visit 11 (Week 91)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.38 (0.23)	1.57 (0.31)	1.09 (0.42)	1.43 (0.43)	1.82 (0.47)	1.46 (0.40)
Median	1.41	1.64	1.19	1.49	1.74	1.46
Min ; Max	1.13 ; 1.59	1.14 ; 1.88	0.63 ; 1.46	0.87 ; 1.88	1.39 ; 2.32	0.63 ; 2.32
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.50 (0.37)	1.57 (0.38)	1.16 (0.44)	1.51 (0.36)	1.85 (0.44)	1.52 (0.40)
Median	1.69	1.50	1.24	1.53	1.80	1.55
Min ; Max	1.07 ; 1.73	1.20 ; 2.09	0.68 ; 1.55	1.06 ; 1.92	1.45 ; 2.32	0.68 ; 2.32
Visit 13 (Week 117)						
N	3	3	3	3	3	15
Mean (SD)	1.44 (0.40)	1.36 (0.22)	1.16 (0.49)	1.57 (0.40)	1.93 (0.39)	1.49 (0.43)
Median	1.64	1.27	1.18	1.56	1.80	1.61
Min ; Max	0.98 ; 1.71	1.21 ; 1.61	0.66 ; 1.63	1.17 ; 1.98	1.62 ; 2.38	0.66 ; 2.38
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	1.57 (0.39)	1.26 (0.02)	1.44 (0.39)	1.66 (0.42)	2.05 (0.43)	1.63 (0.42)
Median	1.75	1.26	1.44	1.54	1.98	1.67
Min ; Max	1.12 ; 1.83	1.24 ; 1.28	1.17 ; 1.72	1.31 ; 2.13	1.67 ; 2.51	1.12 ; 2.51
Visit 15 (Week 143)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		0.99 (NA)			2.11 (0.37)	1.83 (0.63)
Median		0.99			1.95	1.89
Min ; Max		0.99 ; 0.99			1.84 ; 2.53	0.99 ; 2.53
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		1.07 (NA)			2.19 (0.23)	1.91 (0.59)

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in height SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Median		1.07			2.08	2.06
Min ; Max		1.07 ; 1.07			2.04 ; 2.46	1.07 ; 2.46
Visit 17 (Week 169)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.24 (0.24)	2.24 (0.24)
Median					2.11	2.11
Min ; Max					2.09 ; 2.51	2.09 ; 2.51
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.31 (0.23)	2.31 (0.23)
Median					2.23	2.23
Min ; Max					2.13 ; 2.56	2.13 ; 2.56
Visit 19 (Week 195)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.30 (0.22)	2.30 (0.22)
Median					2.34	2.34
Min ; Max					2.06 ; 2.50	2.06 ; 2.50
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.27 (0.24)	2.27 (0.24)
Median					2.24	2.24
Min ; Max					2.04 ; 2.52	2.04 ; 2.52

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

21: Summary of change from baseline in height SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Change in Height SDS (score)					
Visit 13 (Week 117)					
N	-	1	-	1	2
Mean (SD)		1.87 (NA)		1.63 (NA)	1.75 (0.17)
Median		1.87		1.63	1.75
Min ; Max		1.87 ; 1.87		1.63 ; 1.63	1.63 ; 1.87
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		1.85 (0.13)	0.83 (NA)	1.62 (NA)	1.54 (0.49)
Median		1.85	0.83	1.62	1.69
Min ; Max		1.76 ; 1.94	0.83 ; 0.83	1.62 ; 1.62	0.83 ; 1.94
Visit 15 (Week 143)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.49 (0.54)	1.77 (0.38)	1.25 (0.46)	1.63 (0.40)	1.54 (0.43)
Median	1.68	1.90	1.14	1.55	1.58
Min ; Max	0.89 ; 1.91	1.34 ; 2.07	0.86 ; 1.76	1.24 ; 2.20	0.86 ; 2.20
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.67 (0.64)	1.78 (0.48)	1.32 (0.55)	1.72 (0.31)	1.63 (0.46)
Median	1.77	1.97	1.23	1.66	1.76
Min ; Max	0.99 ; 2.26	1.23 ; 2.13	0.83 ; 1.91	1.41 ; 2.14	0.83 ; 2.26
Visit 17 (Week 169)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.71 (0.66)	1.88 (0.38)	1.44 (0.51)	1.78 (0.32)	1.71 (0.44)
Median	2.01	2.06	1.17	1.70	1.80
Min ; Max	0.95 ; 2.17	1.44 ; 2.14	1.11 ; 2.02	1.50 ; 2.22	0.95 ; 2.22

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

Summary of change from baseline in height SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 18 (Week 182)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.96 (0.66)	1.92 (0.38)	1.60 (0.45)	1.90 (0.30)	1.85 (0.42)
Median	2.04	2.11	1.37	1.84	1.86
Min ; Max	1.26 ; 2.58	1.48 ; 2.17	1.31 ; 2.12	1.61 ; 2.32	1.26 ; 2.58
Visit 19 (Week 195)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.88 (0.53)	1.92 (0.39)	1.64 (0.42)	1.96 (0.24)	1.86 (0.36)
Median	2.17	1.99	1.54	1.96	1.99
Min ; Max	1.27 ; 2.20	1.50 ; 2.27	1.28 ; 2.10	1.68 ; 2.24	1.27 ; 2.27
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.89 (0.65)	2.00 (0.44)	1.63 (0.47)	2.04 (0.20)	1.90 (0.42)
Median	2.14	2.06	1.50	1.98	2.06
Min ; Max	1.15 ; 2.38	1.54 ; 2.40	1.23 ; 2.15	1.87 ; 2.32	1.15 ; 2.40
Visit 24A					
N	-	1	-	-	1
Mean (SD)		1.13 (NA)			1.13 (NA)
Median		1.13			1.13
Min ; Max		1.13 ; 1.13			1.13 ; 1.13

N: Number of participants, SD: Standard deviation, SDS: Standard deviation score
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.
Visit 24A: Performed for participants who discontinue treatment before visit 24.

22: Summary of bone age by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Bone age (years)						
Visit 2 (Week 0)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.89 (0.54)	2.58 (0.82)	2.22 (0.38)	3.69 (1.55)	4.67 (3.79)	3.20 (1.78)
Median	2.67	2.67	2.00	3.50	3.00	2.67
Min ; Max	2.5 ; 3.5	1.5 ; 3.5	2.0 ; 2.7	2.0 ; 5.8	2.0 ; 9.0	1.5 ; 9.0
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	3.50 (0.00)	3.75 (0.96)	3.00 (0.50)	5.08 (1.69)	5.50 (3.91)	4.20 (1.89)
Median	3.50	3.50	3.00	5.25	3.50	3.50
Min ; Max	3.5 ; 3.5	3.0 ; 5.0	2.5 ; 3.5	3.0 ; 6.8	3.0 ; 10.0	2.5 ; 10.0
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	4.72 (0.48)	4.50 (1.22)	4.06 (0.10)	6.08 (1.62)	7.08 (3.45)	5.29 (1.89)
Median	5.00	4.25	4.00	5.92	5.75	5.00
Min ; Max	4.2 ; 5.0	3.5 ; 6.0	4.0 ; 4.2	4.5 ; 8.0	4.5 ; 11.0	3.5 ; 11.0
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	5.94 (0.92)	6.44 (0.66)	4.50 (0.87)	7.71 (1.70)	7.94 (4.11)	6.57 (2.12)
Median	6.00	6.50	5.00	7.42	6.83	6.00
Min ; Max	5.0 ; 6.8	5.8 ; 7.0	3.5 ; 5.0	6.0 ; 10.0	4.5 ; 12.5	3.5 ; 12.5
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	6.86 (1.05)	7.28 (1.55)	6.28 (0.48)	9.00 (1.83)	8.94 (5.58)	7.76 (2.58)
Median	7.00	6.83	6.00	9.00	7.83	7.00
Min ; Max	5.8 ; 7.8	6.0 ; 9.0	6.0 ; 6.8	7.0 ; 11.0	4.0 ; 15.0	4.0 ; 15.0

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation

23: Summary of bone age by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Bone age (years)						
Visit 2 (Week 0)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.89 (0.54)	2.58 (0.82)	2.22 (0.38)	3.69 (1.55)	4.67 (3.79)	3.20 (1.78)
Median	2.67	2.67	2.00	3.50	3.00	2.67
Min ; Max	2.5 ; 3.5	1.5 ; 3.5	2.0 ; 2.7	2.0 ; 5.8	2.0 ; 9.0	1.5 ; 9.0
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	3.50 (0.00)	3.75 (0.96)	3.00 (0.50)	5.08 (1.69)	5.50 (3.91)	4.20 (1.89)
Median	3.50	3.50	3.00	5.25	3.50	3.50
Min ; Max	3.5 ; 3.5	3.0 ; 5.0	2.5 ; 3.5	3.0 ; 6.8	3.0 ; 10.0	2.5 ; 10.0
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	4.72 (0.48)	4.50 (1.22)	4.06 (0.10)	6.08 (1.62)	7.08 (3.45)	5.29 (1.89)
Median	5.00	4.25	4.00	5.92	5.75	5.00
Min ; Max	4.2 ; 5.0	3.5 ; 6.0	4.0 ; 4.2	4.5 ; 8.0	4.5 ; 11.0	3.5 ; 11.0
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		5.75 (NA)			7.94 (4.11)	7.40 (3.53)
Median		5.75			6.83	6.29
Min ; Max		5.8 ; 5.8			4.5 ; 12.5	4.5 ; 12.5
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					8.94 (5.58)	8.94 (5.58)
Median					7.83	7.83
Min ; Max					4.0 ; 15.0	4.0 ; 15.0

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

24: Summary of bone age by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Bone age (years)					
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	5.94 (0.92)	6.67 (0.58)	4.50 (0.87)	7.71 (1.70)	6.32 (1.61)
Median	6.00	7.00	5.00	7.42	6.00
Min ; Max	5.0 ; 6.8	6.0 ; 7.0	3.5 ; 5.0	6.0 ; 10.0	3.5 ; 10.0
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	6.86 (1.05)	7.28 (1.55)	6.28 (0.48)	9.00 (1.83)	7.48 (1.64)
Median	7.00	6.83	6.00	9.00	7.00
Min ; Max	5.8 ; 7.8	6.0 ; 9.0	6.0 ; 6.8	7.0 ; 11.0	5.8 ; 11.0

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

25: Summary of change from baseline in bone age by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in bone age (years)						
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.61 (0.54)	1.17 (0.93)	0.78 (0.25)	1.40 (0.74)	0.83 (0.29)	1.00 (0.64)
Median	0.83	1.00	0.83	1.04	1.00	1.00
Min ; Max	0.0 ; 1.0	0.3 ; 2.3	0.5 ; 1.0	1.0 ; 2.5	0.5 ; 1.0	0.0 ; 2.5
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.83 (0.44)	1.92 (1.06)	1.83 (0.44)	2.40 (1.52)	2.42 (0.38)	2.09 (0.89)
Median	1.67	1.75	2.00	2.00	2.50	2.00
Min ; Max	1.5 ; 2.3	0.8 ; 3.3	1.3 ; 2.2	1.1 ; 4.5	2.0 ; 2.8	0.8 ; 4.5
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	3.06 (0.48)	3.85 (0.51)	2.28 (1.25)	4.02 (2.10)	3.28 (0.69)	3.37 (1.25)
Median	3.33	3.88	3.00	3.75	3.50	3.33
Min ; Max	2.5 ; 3.3	3.3 ; 4.3	0.8 ; 3.0	2.1 ; 6.5	2.5 ; 3.8	0.8 ; 6.5
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	3.97 (0.63)	4.72 (1.21)	4.06 (0.75)	5.31 (1.80)	4.28 (2.06)	4.52 (1.35)
Median	4.33	5.33	4.00	5.13	4.83	4.33
Min ; Max	3.3 ; 4.3	3.3 ; 5.5	3.3 ; 4.8	3.5 ; 7.5	2.0 ; 6.0	2.0 ; 7.5

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation

26: Summary of change from baseline in bone age by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in bone age (years)						
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.61 (0.54)	1.17 (0.93)	0.78 (0.25)	1.40 (0.74)	0.83 (0.29)	1.00 (0.64)
Median	0.83	1.00	0.83	1.04	1.00	1.00
Min ; Max	0.0 ; 1.0	0.3 ; 2.3	0.5 ; 1.0	1.0 ; 2.5	0.5 ; 1.0	0.0 ; 2.5
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.83 (0.44)	1.92 (1.06)	1.83 (0.44)	2.40 (1.52)	2.42 (0.38)	2.09 (0.89)
Median	1.67	1.75	2.00	2.00	2.50	2.00
Min ; Max	1.5 ; 2.3	0.8 ; 3.3	1.3 ; 2.2	1.1 ; 4.5	2.0 ; 2.8	0.8 ; 4.5
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		4.25 (NA)			3.28 (0.69)	3.52 (0.75)
Median		4.25			3.50	3.67
Min ; Max		4.3 ; 4.3			2.5 ; 3.8	2.5 ; 4.3
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					4.28 (2.06)	4.28 (2.06)
Median					4.83	4.83
Min ; Max					2.0 ; 6.0	2.0 ; 6.0

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

27: Summary of change from baseline in bone age by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Change in bone age (years)					
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	3.06 (0.48)	3.72 (0.54)	2.28 (1.25)	4.02 (2.10)	3.33 (1.39)
Median	3.33	3.50	3.00	3.75	3.33
Min ; Max	2.5 ; 3.3	3.3 ; 4.3	0.8 ; 3.0	2.1 ; 6.5	0.8 ; 6.5
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	3.97 (0.63)	4.72 (1.21)	4.06 (0.75)	5.31 (1.80)	4.58 (1.25)
Median	4.33	5.33	4.00	5.13	4.33
Min ; Max	3.3 ; 4.3	3.3 ; 5.5	3.3 ; 4.8	3.5 ; 7.5	3.3 ; 7.5

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

28: Summary of IGF-I SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
IGF-I SDS						
Visit 2 (Week 0)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-0.14 (0.98)	-0.46 (0.75)	-0.04 (1.01)	-0.24 (0.80)	-0.81 (0.99)	-0.34 (0.82)
Median	0.21	-0.28	-0.27	-0.56	-1.34	-0.36
Min ; Max	-1.24 ; 0.62	-1.50 ; 0.20	-0.92 ; 1.06	-0.76 ; 0.92	-1.43 ; 0.33	-1.50 ; 1.06
Visit 3 (Week 4)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.53 (0.43)	1.56 (1.36)	0.77 (1.37)	0.38 (0.97)	0.37 (1.32)	0.93 (1.14)
Median	1.64	1.60	1.21	0.06	0.21	1.21
Min ; Max	1.05 ; 1.88	-0.10 ; 3.15	-0.76 ; 1.87	-0.38 ; 1.77	-0.86 ; 1.77	-0.86 ; 3.15
Visit 4 (Week 8)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.42 (0.84)	1.81 (1.00)	1.87 (2.03)	2.91 (0.76)	2.01 (1.68)	2.05 (1.24)
Median	1.26	2.21	2.37	2.92	1.63	2.34
Min ; Max	0.67 ; 2.34	0.35 ; 2.49	-0.37 ; 3.60	2.08 ; 3.72	0.55 ; 3.85	-0.37 ; 3.85
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.49 (1.12)	2.10 (1.08)	0.83 (0.87)	0.45 (0.89)	1.11 (1.50)	1.21 (1.13)
Median	1.82	2.26	1.16	0.31	1.72	1.48
Min ; Max	0.25 ; 2.41	0.64 ; 3.25	-0.16 ; 1.48	-0.34 ; 1.55	-0.59 ; 2.21	-0.59 ; 3.25
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.91 (0.94)	2.19 (1.06)	1.66 (0.95)	2.32 (0.85)	1.69 (2.10)	1.81 (1.17)
Median	1.08	2.14	2.12	2.40	2.24	2.12
Min ; Max	-0.10 ; 1.75	1.07 ; 3.39	0.57 ; 2.28	1.21 ; 3.26	-0.63 ; 3.47	-0.63 ; 3.47

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of IGF-I SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.29 (0.84)	2.40 (0.91)	2.12 (0.94)	2.52 (0.82)	1.93 (1.67)	2.28 (0.94)
Median	2.10	2.43	2.51	2.72	2.14	2.51
Min ; Max	1.55 ; 3.21	1.28 ; 3.48	1.05 ; 2.80	1.35 ; 3.29	0.17 ; 3.49	0.17 ; 3.49
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.34 (0.02)	2.58 (1.08)	1.43 (0.74)	2.47 (0.95)	2.62 (2.45)	2.31 (1.18)
Median	2.34	2.53	1.41	2.35	2.39	2.32
Min ; Max	2.32 ; 2.37	1.50 ; 3.74	0.70 ; 2.17	1.62 ; 3.55	0.29 ; 5.17	0.29 ; 5.17
Visit 10 (Week 78)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.25 (0.56)	2.79 (0.93)	2.30 (0.74)	2.03 (1.07)	2.29 (0.65)	2.34 (0.78)
Median	2.40	2.51	2.52	1.90	2.07	2.40
Min ; Max	1.63 ; 2.72	2.01 ; 4.14	1.48 ; 2.92	0.94 ; 3.37	1.79 ; 3.02	0.94 ; 4.14
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.93 (0.98)	2.19 (1.53)	0.68 (1.69)	1.03 (0.83)	1.94 (1.28)	1.56 (1.27)
Median	2.17	2.27	0.21	1.26	1.89	1.71
Min ; Max	0.85 ; 2.77	0.26 ; 3.97	-0.72 ; 2.56	-0.11 ; 1.71	0.68 ; 3.25	-0.72 ; 3.97
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	2.13 (0.79)	2.61 (2.05)	2.98 (0.73)	1.28 (1.36)	2.93 (1.65)	2.33 (1.44)
Median	2.41	2.64	3.15	1.80	2.54	2.23
Min ; Max	1.24 ; 2.75	0.31 ; 4.85	2.18 ; 3.60	-0.73 ; 2.23	1.50 ; 4.73	-0.73 ; 4.85
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	1.61 (0.31)	0.63 (0.87)	1.09 (1.58)	0.91 (0.83)	1.86 (0.63)	1.17 (0.93)
Median	1.72	0.63	1.13	1.06	1.70	1.32

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of IGF-I SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	1.26 ; 1.84	-0.35 ; 1.58	-0.51 ; 2.65	-0.12 ; 1.66	1.32 ; 2.55	-0.51 ; 2.65
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/2	0/3	0/4	3	3/12
Mean (SD)	2.16 (1.51)	2.18 (1.93)	2.56 (0.43)	2.34 (0.40)	2.16 (1.49)	2.29 (1.00)
Median	2.56	2.18	2.43	2.19	1.68	2.24
Min ; Max	0.49 ; 3.43	0.82 ; 3.55	2.21 ; 3.03	2.04 ; 2.92	0.99 ; 3.83	0.49 ; 3.83
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	1.44 (0.39)	0.96 (0.16)	1.96 (1.38)	1.18 (0.84)	1.78 (0.37)	1.45 (0.76)
Median	1.59	0.99	2.73	1.07	1.56	1.36
Min ; Max	1.00 ; 1.74	0.79 ; 1.11	0.37 ; 2.77	0.28 ; 2.31	1.56 ; 2.21	0.28 ; 2.77
Minimum on-treatment value till 208 Week*						
N	3/0	3/1	3/0	3/1	3	15/2
Mean (SD)	-0.14 (0.98)	-0.54 (0.71)	-0.04 (1.01)	-0.33 (0.83)	-0.81 (0.99)	-0.38 (0.82)
Median	0.21	-0.41	-0.27	-0.74	-1.34	-0.48
Min ; Max	-1.24 ; 0.62	-1.50 ; 0.19	-0.92 ; 1.06	-0.76 ; 0.92	-1.43 ; 0.33	-1.50 ; 1.06
Maximum on-treatment value till 208 Week*						
N	2/1	2/2	2/1	3/1	3	12/5
Mean (SD)	3.00 (0.56)	3.98 (0.69)	3.41 (0.33)	3.15 (0.64)	3.17 (1.78)	3.37 (0.87)
Median	3.21	3.93	3.60	3.33	2.54	3.36
Min ; Max	2.37 ; 3.43	3.23 ; 4.85	3.03 ; 3.60	2.24 ; 3.72	1.79 ; 5.17	1.79 ; 5.17
Last on-treatment value till 208 Week						
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	1.44 (0.39)	0.64 (0.67)	1.96 (1.38)	1.18 (0.84)	1.78 (0.37)	1.34 (0.85)
Median	1.59	0.89	2.73	1.07	1.56	1.15
Min ; Max	1.00 ; 1.74	-0.35 ; 1.11	0.37 ; 2.77	0.28 ; 2.31	1.56 ; 2.21	-0.35 ; 2.77

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

29: Summary of IGF-I SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
IGF-I SDS						
Visit 2 (Week 0)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-0.14 (0.98)	-0.46 (0.75)	-0.04 (1.01)	-0.24 (0.80)	-0.81 (0.99)	-0.34 (0.82)
Median	0.21	-0.28	-0.27	-0.56	-1.34	-0.36
Min ; Max	-1.24 ; 0.62	-1.50 ; 0.20	-0.92 ; 1.06	-0.76 ; 0.92	-1.43 ; 0.33	-1.50 ; 1.06
Visit 3 (Week 4)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.53 (0.43)	1.56 (1.36)	0.77 (1.37)	0.38 (0.97)	0.37 (1.32)	0.93 (1.14)
Median	1.64	1.60	1.21	0.06	0.21	1.21
Min ; Max	1.05 ; 1.88	-0.10 ; 3.15	-0.76 ; 1.87	-0.38 ; 1.77	-0.86 ; 1.77	-0.86 ; 3.15
Visit 4 (Week 8)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.42 (0.84)	1.81 (1.00)	1.87 (2.03)	2.91 (0.76)	2.01 (1.68)	2.05 (1.24)
Median	1.26	2.21	2.37	2.92	1.63	2.34
Min ; Max	0.67 ; 2.34	0.35 ; 2.49	-0.37 ; 3.60	2.08 ; 3.72	0.55 ; 3.85	-0.37 ; 3.85
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.49 (1.12)	2.10 (1.08)	0.83 (0.87)	0.45 (0.89)	1.11 (1.50)	1.21 (1.13)
Median	1.82	2.26	1.16	0.31	1.72	1.48
Min ; Max	0.25 ; 2.41	0.64 ; 3.25	-0.16 ; 1.48	-0.34 ; 1.55	-0.59 ; 2.21	-0.59 ; 3.25
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.91 (0.94)	2.19 (1.06)	1.66 (0.95)	2.32 (0.85)	1.69 (2.10)	1.81 (1.17)
Median	1.08	2.14	2.12	2.40	2.24	2.12
Min ; Max	-0.10 ; 1.75	1.07 ; 3.39	0.57 ; 2.28	1.21 ; 3.26	-0.63 ; 3.47	-0.63 ; 3.47
Visit 7 (Week 39)						

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of IGF-I SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.29 (0.84)	2.40 (0.91)	2.12 (0.94)	2.52 (0.82)	1.93 (1.67)	2.28 (0.94)
Median	2.10	2.43	2.51	2.72	2.14	2.51
Min ; Max	1.55 ; 3.21	1.28 ; 3.48	1.05 ; 2.80	1.35 ; 3.29	0.17 ; 3.49	0.17 ; 3.49
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.34 (0.02)	2.58 (1.08)	1.43 (0.74)	2.47 (0.95)	2.62 (2.45)	2.31 (1.18)
Median	2.34	2.53	1.41	2.35	2.39	2.32
Min ; Max	2.32 ; 2.37	1.50 ; 3.74	0.70 ; 2.17	1.62 ; 3.55	0.29 ; 5.17	0.29 ; 5.17
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.25 (0.56)	2.79 (0.93)	2.30 (0.74)	2.03 (1.07)	2.29 (0.65)	2.34 (0.78)
Median	2.40	2.51	2.52	1.90	2.07	2.40
Min ; Max	1.63 ; 2.72	2.01 ; 4.14	1.48 ; 2.92	0.94 ; 3.37	1.79 ; 3.02	0.94 ; 4.14
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.93 (0.98)	2.19 (1.53)	0.68 (1.69)	1.03 (0.83)	1.94 (1.28)	1.56 (1.27)
Median	2.17	2.27	0.21	1.26	1.89	1.71
Min ; Max	0.85 ; 2.77	0.26 ; 3.97	-0.72 ; 2.56	-0.11 ; 1.71	0.68 ; 3.25	-0.72 ; 3.97
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	2.13 (0.79)	0.94 (0.89)	3.38 (0.32)	1.95 (0.27)	2.93 (1.65)	2.28 (1.13)
Median	2.41	0.94	3.38	1.92	2.54	2.23
Min ; Max	1.24 ; 2.75	0.31 ; 1.57	3.15 ; 3.60	1.68 ; 2.23	1.50 ; 4.73	0.31 ; 4.73
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		0.19 (NA)			1.86 (0.63)	1.44 (0.98)
Median		0.19			1.70	1.51
Min ; Max		0.19 ; 0.19			1.32 ; 2.55	0.19 ; 2.55

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of IGF-I SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.16 (1.49)	2.16 (1.49)
Median					1.68	1.68
Min ; Max					0.99 ; 3.83	0.99 ; 3.83
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					1.78 (0.37)	1.78 (0.37)
Median					1.56	1.56
Min ; Max					1.56 ; 2.21	1.56 ; 2.21

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

30: Summary of IGF-I SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
IGF-I SDS					
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		4.28 (0.80)	2.18 (NA)	-0.73 (NA)	2.51 (2.42)
Median		4.28	2.18	-0.73	2.95
Min ; Max		3.72 ; 4.85	2.18 ; 2.18	-0.73 ; -0.73	-0.73 ; 4.85
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.61 (0.31)	0.77 (1.00)	1.09 (1.58)	0.91 (0.83)	1.08 (0.93)
Median	1.72	1.08	1.13	1.06	1.26
Min ; Max	1.26 ; 1.84	-0.35 ; 1.58	-0.51 ; 2.65	-0.12 ; 1.66	-0.51 ; 2.65
Visit 18 (Week 182)					
N	3	2	3	4	12
Mean (SD)	2.16 (1.51)	2.18 (1.93)	2.56 (0.43)	2.34 (0.40)	2.32 (0.92)
Median	2.56	2.18	2.43	2.19	2.33
Min ; Max	0.49 ; 3.43	0.82 ; 3.55	2.21 ; 3.03	2.04 ; 2.92	0.49 ; 3.55
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.44 (0.39)	0.96 (0.16)	1.96 (1.38)	1.18 (0.84)	1.37 (0.81)
Median	1.59	0.99	2.73	1.07	1.11
Min ; Max	1.00 ; 1.74	0.79 ; 1.11	0.37 ; 2.77	0.28 ; 2.31	0.28 ; 2.77

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

31: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in IGF-I SDS						
Visit 3 (Week 4)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.66 (0.55)	2.03 (1.01)	0.82 (0.66)	0.61 (0.46)	1.19 (0.54)	1.27 (0.82)
Median	1.44	1.94	0.81	0.71	1.43	1.26
Min ; Max	1.26 ; 2.29	1.01 ; 3.22	0.15 ; 1.48	-0.01 ; 1.05	0.57 ; 1.55	-0.01 ; 3.22
Visit 4 (Week 8)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.56 (0.45)	2.28 (0.31)	1.91 (1.74)	3.15 (0.43)	2.82 (0.78)	2.39 (0.94)
Median	1.71	2.35	1.31	3.03	2.97	2.45
Min ; Max	1.05 ; 1.91	1.86 ; 2.56	0.55 ; 3.87	2.80 ; 3.73	1.98 ; 3.52	0.55 ; 3.87
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.63 (0.15)	2.56 (0.59)	0.87 (0.51)	0.69 (0.60)	1.92 (1.11)	1.55 (0.94)
Median	1.62	2.44	0.76	0.52	1.88	1.55
Min ; Max	1.49 ; 1.79	2.06 ; 3.32	0.42 ; 1.43	0.18 ; 1.55	0.84 ; 3.06	0.18 ; 3.32
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.05 (0.55)	2.65 (0.93)	1.70 (0.76)	2.55 (0.96)	2.50 (1.49)	2.15 (1.06)
Median	1.14	2.88	1.48	2.52	3.13	1.96
Min ; Max	0.46 ; 1.55	1.37 ; 3.46	1.06 ; 2.55	1.55 ; 3.63	0.80 ; 3.58	0.46 ; 3.63
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.42 (0.47)	2.87 (0.95)	2.16 (0.55)	2.76 (1.03)	2.74 (1.01)	2.62 (0.79)
Median	2.59	2.97	1.96	2.60	3.15	2.59
Min ; Max	1.89 ; 2.79	1.76 ; 3.75	1.74 ; 2.78	1.78 ; 4.04	1.59 ; 3.48	1.59 ; 4.04

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.48 (1.00)	3.04 (0.61)	1.47 (0.31)	2.70 (0.73)	3.43 (1.58)	2.65 (1.02)
Median	2.13	3.01	1.62	2.56	3.73	2.49
Min ; Max	1.70 ; 3.61	2.32 ; 3.81	1.11 ; 1.68	1.98 ; 3.72	1.72 ; 4.84	1.11 ; 4.84
Visit 10 (Week 78)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.39 (0.56)	3.25 (1.01)	2.35 (0.47)	2.26 (0.65)	3.10 (0.37)	2.68 (0.74)
Median	2.52	3.26	2.39	2.12	3.22	2.52
Min ; Max	1.78 ; 2.87	2.28 ; 4.21	1.85 ; 2.79	1.70 ; 3.11	2.69 ; 3.41	1.70 ; 4.21
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	2.07 (0.10)	2.66 (1.79)	0.73 (0.68)	1.27 (0.72)	2.75 (0.58)	1.90 (1.20)
Median	2.09	3.27	0.48	1.18	2.92	2.07
Min ; Max	1.96 ; 2.15	0.06 ; 4.04	0.20 ; 1.50	0.65 ; 2.07	2.11 ; 3.23	0.06 ; 4.04
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	2.27 (0.42)	3.08 (2.76)	3.02 (0.44)	1.51 (1.59)	3.74 (0.75)	2.67 (1.63)
Median	2.48	2.92	3.10	1.72	3.88	2.68
Min ; Max	1.79 ; 2.54	0.11 ; 6.35	2.54 ; 3.42	-0.37 ; 2.98	2.93 ; 4.40	-0.37 ; 6.35
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	1.74 (0.67)	1.09 (1.44)	1.13 (0.64)	1.15 (0.96)	2.67 (0.42)	1.51 (1.03)
Median	1.52	1.03	1.40	0.97	2.74	1.52
Min ; Max	1.22 ; 2.50	-0.28 ; 2.58	0.41 ; 1.59	0.24 ; 2.41	2.21 ; 3.05	-0.28 ; 3.05
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/2	0/3	0/4	3	3/12
Mean (SD)	2.30 (0.81)	2.32 (2.41)	2.60 (1.29)	2.57 (0.99)	2.98 (0.60)	2.57 (1.03)
Median	1.93	2.32	2.48	2.95	3.10	2.90

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Min ; Max	1.73 ; 3.22	0.62 ; 4.03	1.37 ; 3.95	1.11 ; 3.29	2.33 ; 3.50	0.62 ; 4.03
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	1.58 (0.63)	1.56 (0.95)	2.00 (0.90)	1.42 (0.36)	2.59 (0.62)	1.80 (0.74)
Median	1.54	1.59	1.71	1.37	2.90	1.65
Min ; Max	0.97 ; 2.24	0.59 ; 2.49	1.28 ; 3.01	1.04 ; 1.90	1.88 ; 2.99	0.59 ; 3.01
Minimum on-treatment value till 208 Week*						
N	3/0	3/1	3/0	3/1	3	15/2
Mean (SD)	0.00 (0.00)	-0.07 (0.14)	0.00 (0.00)	-0.09 (0.18)	0.00 (0.00)	-0.04 (0.11)
Median	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
Min ; Max	0.00 ; 0.00	-0.28 ; 0.00	0.00 ; 0.00	-0.37 ; 0.00	0.00 ; 0.00	-0.37 ; 0.00
Maximum on-treatment value till 208 Week*						
N	2/1	2/2	2/1	3/1	3	12/5
Mean (SD)	3.14 (0.52)	4.45 (1.39)	3.45 (0.79)	3.39 (0.59)	3.98 (0.82)	3.71 (0.93)
Median	3.22	4.21	3.87	3.36	3.88	3.73
Min ; Max	2.59 ; 3.61	3.03 ; 6.35	2.54 ; 3.95	2.80 ; 4.04	3.22 ; 4.84	2.54 ; 6.35
Last on-treatment value till 208 Week						
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	1.58 (0.63)	1.10 (1.20)	2.00 (0.90)	1.42 (0.36)	2.59 (0.62)	1.68 (0.88)
Median	1.54	1.09	1.71	1.37	2.90	1.59
Min ; Max	0.97 ; 2.24	-0.28 ; 2.49	1.28 ; 3.01	1.04 ; 1.90	1.88 ; 2.99	-0.28 ; 3.01

IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

32: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in IGF-I SDS						
Visit 3 (Week 4)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.66 (0.55)	2.03 (1.01)	0.82 (0.66)	0.61 (0.46)	1.19 (0.54)	1.27 (0.82)
Median	1.44	1.94	0.81	0.71	1.43	1.26
Min ; Max	1.26 ; 2.29	1.01 ; 3.22	0.15 ; 1.48	-0.01 ; 1.05	0.57 ; 1.55	-0.01 ; 3.22
Visit 4 (Week 8)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.56 (0.45)	2.28 (0.31)	1.91 (1.74)	3.15 (0.43)	2.82 (0.78)	2.39 (0.94)
Median	1.71	2.35	1.31	3.03	2.97	2.45
Min ; Max	1.05 ; 1.91	1.86 ; 2.56	0.55 ; 3.87	2.80 ; 3.73	1.98 ; 3.52	0.55 ; 3.87
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.63 (0.15)	2.56 (0.59)	0.87 (0.51)	0.69 (0.60)	1.92 (1.11)	1.55 (0.94)
Median	1.62	2.44	0.76	0.52	1.88	1.55
Min ; Max	1.49 ; 1.79	2.06 ; 3.32	0.42 ; 1.43	0.18 ; 1.55	0.84 ; 3.06	0.18 ; 3.32
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.05 (0.55)	2.65 (0.93)	1.70 (0.76)	2.55 (0.96)	2.50 (1.49)	2.15 (1.06)
Median	1.14	2.88	1.48	2.52	3.13	1.96
Min ; Max	0.46 ; 1.55	1.37 ; 3.46	1.06 ; 2.55	1.55 ; 3.63	0.80 ; 3.58	0.46 ; 3.63
Visit 7 (Week 39)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.42 (0.47)	2.87 (0.95)	2.16 (0.55)	2.76 (1.03)	2.74 (1.01)	2.62 (0.79)
Median	2.59	2.97	1.96	2.60	3.15	2.59
Min ; Max	1.89 ; 2.79	1.76 ; 3.75	1.74 ; 2.78	1.78 ; 4.04	1.59 ; 3.48	1.59 ; 4.04
Visit 8 (Week 52)						

N: Number of participants, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.48 (1.00)	3.04 (0.61)	1.47 (0.31)	2.70 (0.73)	3.43 (1.58)	2.65 (1.02)
Median	2.13	3.01	1.62	2.56	3.73	2.49
Min ; Max	1.70 ; 3.61	2.32 ; 3.81	1.11 ; 1.68	1.98 ; 3.72	1.72 ; 4.84	1.11 ; 4.84
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.39 (0.56)	3.25 (1.01)	2.35 (0.47)	2.26 (0.65)	3.10 (0.37)	2.68 (0.74)
Median	2.52	3.26	2.39	2.12	3.22	2.52
Min ; Max	1.78 ; 2.87	2.28 ; 4.21	1.85 ; 2.79	1.70 ; 3.11	2.69 ; 3.41	1.70 ; 4.21
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	2.07 (0.10)	2.66 (1.79)	0.73 (0.68)	1.27 (0.72)	2.75 (0.58)	1.90 (1.20)
Median	2.09	3.27	0.48	1.18	2.92	2.07
Min ; Max	1.96 ; 2.15	0.06 ; 4.04	0.20 ; 1.50	0.65 ; 2.07	2.11 ; 3.23	0.06 ; 4.04
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	2.27 (0.42)	0.88 (1.08)	2.98 (0.62)	2.14 (1.20)	3.74 (0.75)	2.47 (1.18)
Median	2.48	0.88	2.98	2.68	3.88	2.54
Min ; Max	1.79 ; 2.54	0.11 ; 1.64	2.54 ; 3.42	0.76 ; 2.98	2.93 ; 4.40	0.11 ; 4.40
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		-0.01 (NA)			2.67 (0.42)	2.00 (1.38)
Median		-0.01			2.74	2.48
Min ; Max		-0.01 ; -0.01			2.21 ; 3.05	-0.01 ; 3.05
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.98 (0.60)	2.98 (0.60)
Median					3.10	3.10
Min ; Max					2.33 ; 3.50	2.33 ; 3.50

N: Number of participants, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					2.59 (0.62)	2.59 (0.62)
Median					2.90	2.90
Min ; Max					1.88 ; 2.99	1.88 ; 2.99

N: Number of participants, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

33: Summary of change from baseline in IGF-I SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Change in IGF-I SDS					
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		5.28 (1.52)	3.10 (NA)	-0.37 (NA)	3.32 (2.80)
Median		5.28	3.10	-0.37	3.65
Min ; Max		4.20 ; 6.35	3.10 ; 3.10	-0.37 ; -0.37	-0.37 ; 6.35
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.74 (0.67)	1.46 (1.52)	1.13 (0.64)	1.15 (0.96)	1.35 (0.91)
Median	1.52	2.07	1.40	0.97	1.40
Min ; Max	1.22 ; 2.50	-0.28 ; 2.58	0.41 ; 1.59	0.24 ; 2.41	-0.28 ; 2.58
Visit 18 (Week 182)					
N	3	2	3	4	12
Mean (SD)	2.30 (0.81)	2.32 (2.41)	2.60 (1.29)	2.57 (0.99)	2.47 (1.11)
Median	1.93	2.32	2.48	2.95	2.69
Min ; Max	1.73 ; 3.22	0.62 ; 4.03	1.37 ; 3.95	1.11 ; 3.29	0.62 ; 4.03
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.58 (0.63)	1.56 (0.95)	2.00 (0.90)	1.42 (0.36)	1.62 (0.66)
Median	1.54	1.59	1.71	1.37	1.54
Min ; Max	0.97 ; 2.24	0.59 ; 2.49	1.28 ; 3.01	1.04 ; 1.90	0.59 ; 3.01

N: Number of participants, IGF-I SDS: Insulin-like growth factor I standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

34: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
IGFBP-3 SDS						
Visit 2 (Week 0)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-0.58 (0.96)	-0.48 (0.48)	-0.18 (0.69)	-0.20 (0.34)	-0.82 (0.56)	-0.44 (0.58)
Median	-0.72	-0.58	-0.58	-0.22	-0.83	-0.58
Min ; Max	-1.47 ; 0.44	-0.88 ; 0.12	-0.58 ; 0.62	-0.60 ; 0.23	-1.37 ; -0.25	-1.47 ; 0.62
Visit 3 (Week 4)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.39 (0.56)	0.36 (0.80)	0.39 (0.75)	0.11 (0.83)	0.07 (0.72)	0.26 (0.67)
Median	0.13	0.37	0.65	0.02	-0.10	0.33
Min ; Max	0.01 ; 1.04	-0.63 ; 1.34	-0.45 ; 0.97	-0.70 ; 1.11	-0.54 ; 0.86	-0.70 ; 1.34
Visit 4 (Week 8)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.37 (0.82)	0.64 (0.87)	0.47 (1.25)	1.18 (0.84)	0.89 (0.81)	0.73 (0.86)
Median	-0.07	0.63	0.76	0.94	0.47	0.72
Min ; Max	-0.14 ; 1.32	-0.42 ; 1.71	-0.91 ; 1.54	0.47 ; 2.38	0.36 ; 1.82	-0.91 ; 2.38
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.46 (0.64)	0.74 (0.45)	0.26 (0.55)	0.11 (0.48)	0.72 (0.58)	0.46 (0.53)
Median	0.14	0.82	0.44	0.11	0.89	0.44
Min ; Max	0.05 ; 1.20	0.14 ; 1.17	-0.35 ; 0.70	-0.37 ; 0.61	0.08 ; 1.21	-0.37 ; 1.21
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-0.06 (0.67)	0.74 (0.57)	0.99 (0.58)	0.97 (0.65)	0.55 (0.80)	0.66 (0.68)
Median	-0.36	0.51	1.23	0.93	0.76	0.56
Min ; Max	-0.52 ; 0.71	0.36 ; 1.59	0.33 ; 1.40	0.32 ; 1.72	-0.33 ; 1.22	-0.52 ; 1.72

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.98 (0.82)	0.71 (0.69)	0.65 (0.64)	0.73 (0.68)	0.57 (0.21)	0.73 (0.58)
Median	0.66	0.49	0.40	0.66	0.53	0.53
Min ; Max	0.37 ; 1.91	0.15 ; 1.72	0.16 ; 1.38	-0.04 ; 1.62	0.38 ; 0.79	-0.04 ; 1.91
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.54 (0.33)	1.00 (0.50)	0.61 (0.35)	1.09 (0.57)	1.06 (0.87)	0.88 (0.54)
Median	0.36	1.02	0.43	1.04	1.05	0.91
Min ; Max	0.33 ; 0.91	0.42 ; 1.55	0.38 ; 1.01	0.45 ; 1.85	0.20 ; 1.93	0.20 ; 1.93
Visit 10 (Week 78)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.84 (0.94)	1.28 (0.85)	1.04 (0.02)	0.80 (0.50)	0.89 (0.36)	0.98 (0.59)
Median	0.61	0.92	1.05	0.77	0.74	0.83
Min ; Max	0.04 ; 1.87	0.75 ; 2.54	1.02 ; 1.06	0.21 ; 1.43	0.63 ; 1.30	0.04 ; 2.54
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.66 (0.86)	1.06 (0.66)	0.18 (1.05)	0.85 (0.78)	0.83 (0.18)	0.74 (0.72)
Median	0.40	1.09	-0.14	1.16	0.91	0.91
Min ; Max	-0.04 ; 1.62	0.27 ; 1.81	-0.67 ; 1.35	-0.29 ; 1.36	0.63 ; 0.94	-0.67 ; 1.81
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	0.63 (0.35)	1.21 (0.73)	1.07 (0.02)	0.37 (0.68)	1.49 (0.44)	0.94 (0.63)
Median	0.49	1.44	1.07	0.18	1.38	1.07
Min ; Max	0.37 ; 1.03	0.15 ; 1.80	1.04 ; 1.09	-0.21 ; 1.35	1.12 ; 1.98	-0.21 ; 1.98
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	0.41 (1.00)	0.53 (0.21)	0.67 (0.95)	0.85 (0.92)	0.93 (0.54)	0.68 (0.69)

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Median	-0.04	0.50	1.17	0.59	0.79	0.58
Min ; Max	-0.28 ; 1.56	0.32 ; 0.80	-0.42 ; 1.26	0.06 ; 2.17	0.47 ; 1.52	-0.42 ; 2.17
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/2	0/3	0/4	3	3/12
Mean (SD)	0.31 (0.17)	0.60 (0.83)	0.80 (0.61)	0.85 (0.41)	0.94 (0.52)	0.72 (0.49)
Median	0.34	0.60	0.74	0.84	1.15	0.58
Min ; Max	0.13 ; 0.46	0.01 ; 1.19	0.22 ; 1.45	0.43 ; 1.30	0.35 ; 1.32	0.01 ; 1.45
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	0.33 (0.18)	0.37 (0.21)	0.68 (0.27)	0.60 (0.42)	0.72 (0.11)	0.54 (0.29)
Median	0.24	0.28	0.60	0.55	0.74	0.57
Min ; Max	0.20 ; 0.54	0.23 ; 0.61	0.45 ; 0.98	0.17 ; 1.14	0.59 ; 0.81	0.17 ; 1.14
Minimum on-treatment value till 208 Week*						
N	2/1	3/1	2/1	4/0	3	14/3
Mean (SD)	-0.62 (0.91)	-0.50 (0.44)	-0.42 (0.58)	-0.37 (0.42)	-0.82 (0.56)	-0.53 (0.53)
Median	-0.72	-0.58	-0.58	-0.51	-0.83	-0.60
Min ; Max	-1.47 ; 0.34	-0.88 ; 0.01	-0.91 ; 0.22	-0.70 ; 0.23	-1.37 ; -0.25	-1.47 ; 0.34
Maximum on-treatment value till 208 Week*						
N	3/0	2/2	2/1	2/2	3	12/5
Mean (SD)	1.02 (0.78)	1.83 (0.50)	1.45 (0.08)	1.47 (0.75)	1.63 (0.31)	1.50 (0.56)
Median	0.66	1.68	1.45	1.43	1.52	1.52
Min ; Max	0.49 ; 1.91	1.45 ; 2.54	1.38 ; 1.54	0.65 ; 2.38	1.38 ; 1.98	0.49 ; 2.54
Last on-treatment value till 208 Week						
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	0.33 (0.18)	0.36 (0.17)	0.68 (0.27)	0.60 (0.42)	0.72 (0.11)	0.53 (0.28)

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Median	0.24	0.30	0.60	0.55	0.74	0.54
Min ; Max	0.20 ; 0.54	0.23 ; 0.61	0.45 ; 0.98	0.17 ; 1.14	0.59 ; 0.81	0.17 ; 1.14

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

35: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
IGFBP-3 SDS						
Visit 2 (Week 0)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-0.58 (0.96)	-0.48 (0.48)	-0.18 (0.69)	-0.20 (0.34)	-0.82 (0.56)	-0.44 (0.58)
Median	-0.72	-0.58	-0.58	-0.22	-0.83	-0.58
Min ; Max	-1.47 ; 0.44	-0.88 ; 0.12	-0.58 ; 0.62	-0.60 ; 0.23	-1.37 ; -0.25	-1.47 ; 0.62
Visit 3 (Week 4)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.39 (0.56)	0.36 (0.80)	0.39 (0.75)	0.11 (0.83)	0.07 (0.72)	0.26 (0.67)
Median	0.13	0.37	0.65	0.02	-0.10	0.33
Min ; Max	0.01 ; 1.04	-0.63 ; 1.34	-0.45 ; 0.97	-0.70 ; 1.11	-0.54 ; 0.86	-0.70 ; 1.34
Visit 4 (Week 8)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.37 (0.82)	0.64 (0.87)	0.47 (1.25)	1.18 (0.84)	0.89 (0.81)	0.73 (0.86)
Median	-0.07	0.63	0.76	0.94	0.47	0.72
Min ; Max	-0.14 ; 1.32	-0.42 ; 1.71	-0.91 ; 1.54	0.47 ; 2.38	0.36 ; 1.82	-0.91 ; 2.38
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.46 (0.64)	0.74 (0.45)	0.26 (0.55)	0.11 (0.48)	0.72 (0.58)	0.46 (0.53)
Median	0.14	0.82	0.44	0.11	0.89	0.44
Min ; Max	0.05 ; 1.20	0.14 ; 1.17	-0.35 ; 0.70	-0.37 ; 0.61	0.08 ; 1.21	-0.37 ; 1.21
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-0.06 (0.67)	0.74 (0.57)	0.99 (0.58)	0.97 (0.65)	0.55 (0.80)	0.66 (0.68)
Median	-0.36	0.51	1.23	0.93	0.76	0.56
Min ; Max	-0.52 ; 0.71	0.36 ; 1.59	0.33 ; 1.40	0.32 ; 1.72	-0.33 ; 1.22	-0.52 ; 1.72
Visit 7 (Week 39)						

N: Number of participants, IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of IGFBP-3 SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.98 (0.82)	0.71 (0.69)	0.65 (0.64)	0.73 (0.68)	0.57 (0.21)	0.73 (0.58)
Median	0.66	0.49	0.40	0.66	0.53	0.53
Min ; Max	0.37 ; 1.91	0.15 ; 1.72	0.16 ; 1.38	-0.04 ; 1.62	0.38 ; 0.79	-0.04 ; 1.91
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.54 (0.33)	1.00 (0.50)	0.61 (0.35)	1.09 (0.57)	1.06 (0.87)	0.88 (0.54)
Median	0.36	1.02	0.43	1.04	1.05	0.91
Min ; Max	0.33 ; 0.91	0.42 ; 1.55	0.38 ; 1.01	0.45 ; 1.85	0.20 ; 1.93	0.20 ; 1.93
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.84 (0.94)	1.28 (0.85)	1.04 (0.02)	0.80 (0.50)	0.89 (0.36)	0.98 (0.59)
Median	0.61	0.92	1.05	0.77	0.74	0.83
Min ; Max	0.04 ; 1.87	0.75 ; 2.54	1.02 ; 1.06	0.21 ; 1.43	0.63 ; 1.30	0.04 ; 2.54
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.66 (0.86)	1.06 (0.66)	0.18 (1.05)	0.85 (0.78)	0.83 (0.18)	0.74 (0.72)
Median	0.40	1.09	-0.14	1.16	0.91	0.91
Min ; Max	-0.04 ; 1.62	0.27 ; 1.81	-0.67 ; 1.35	-0.29 ; 1.36	0.63 ; 0.94	-0.67 ; 1.81
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	0.63 (0.35)	0.79 (0.91)	1.07 (0.03)	0.57 (0.68)	1.49 (0.44)	0.91 (0.58)
Median	0.49	0.79	1.07	0.28	1.38	1.04
Min ; Max	0.37 ; 1.03	0.15 ; 1.43	1.04 ; 1.09	0.08 ; 1.35	1.12 ; 1.98	0.08 ; 1.98
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		0.58 (NA)			0.93 (0.54)	0.84 (0.47)
Median		0.58			0.79	0.69
Min ; Max		0.58 ; 0.58			0.47 ; 1.52	0.47 ; 1.52

N: Number of participants, IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of IGFBP-3 SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					0.94 (0.52)	0.94 (0.52)
Median					1.15	1.15
Min ; Max					0.35 ; 1.32	0.35 ; 1.32
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					0.72 (0.11)	0.72 (0.11)
Median					0.74	0.74
Min ; Max					0.59 ; 0.81	0.59 ; 0.81

N: Number of participants, IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

36: Summary of IGFBP-3 SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
IGFBP-3 SDS					
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		1.63 (0.25)	1.07 (NA)	-0.21 (NA)	1.03 (0.88)
Median		1.63	1.07	-0.21	1.26
Min ; Max		1.45 ; 1.80	1.07 ; 1.07	-0.21 ; -0.21	-0.21 ; 1.80
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	0.41 (1.00)	0.51 (0.25)	0.67 (0.95)	0.85 (0.92)	0.63 (0.75)
Median	-0.04	0.41	1.17	0.59	0.52
Min ; Max	-0.28 ; 1.56	0.32 ; 0.80	-0.42 ; 1.26	0.06 ; 2.17	-0.42 ; 2.17
Visit 18 (Week 182)					
N	3	2	3	4	12
Mean (SD)	0.31 (0.17)	0.60 (0.83)	0.80 (0.61)	0.85 (0.41)	0.66 (0.49)
Median	0.34	0.60	0.74	0.84	0.52
Min ; Max	0.13 ; 0.46	0.01 ; 1.19	0.22 ; 1.45	0.43 ; 1.30	0.01 ; 1.45
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	0.33 (0.18)	0.37 (0.21)	0.68 (0.27)	0.60 (0.42)	0.50 (0.30)
Median	0.24	0.28	0.60	0.55	0.45
Min ; Max	0.20 ; 0.54	0.23 ; 0.61	0.45 ; 0.98	0.17 ; 1.14	0.17 ; 1.14

N: Number of participants, IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

37: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in IGFBP-3 SDS						
Visit 3 (Week 4)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.98 (0.55)	0.84 (0.72)	0.57 (0.58)	0.31 (0.77)	0.89 (0.53)	0.70 (0.62)
Median	0.73	0.76	0.35	0.35	1.11	0.73
Min ; Max	0.60 ; 1.60	0.21 ; 1.63	0.13 ; 1.23	-0.51 ; 1.06	0.29 ; 1.26	-0.51 ; 1.63
Visit 4 (Week 8)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.95 (0.35)	1.12 (0.80)	0.65 (1.30)	1.38 (1.11)	1.70 (0.46)	1.17 (0.85)
Median	0.88	1.02	0.14	1.02	1.84	1.19
Min ; Max	0.65 ; 1.33	0.42 ; 2.01	-0.33 ; 2.12	0.51 ; 2.98	1.19 ; 2.07	-0.33 ; 2.98
Visit 5 (Week 13)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.05 (0.41)	1.22 (0.62)	0.44 (0.51)	0.31 (0.62)	1.54 (0.90)	0.89 (0.73)
Median	0.86	1.14	0.23	0.12	1.14	0.91
Min ; Max	0.76 ; 1.52	0.54 ; 2.03	0.08 ; 1.02	-0.19 ; 1.21	0.91 ; 2.57	-0.19 ; 2.57
Visit 6 (Week 26)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.53 (0.50)	1.22 (0.70)	1.17 (0.72)	1.18 (0.84)	1.36 (0.82)	1.10 (0.70)
Median	0.28	1.38	0.91	1.24	1.47	1.10
Min ; Max	0.20 ; 1.10	0.24 ; 1.88	0.61 ; 1.98	0.33 ; 1.90	0.49 ; 2.13	0.20 ; 2.13
Visit 7 (Week 39)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.56 (0.53)	1.19 (0.67)	0.83 (0.14)	0.93 (0.91)	1.38 (0.35)	1.16 (0.60)
Median	1.47	1.17	0.75	0.64	1.35	1.04
Min ; Max	1.09 ; 2.13	0.40 ; 2.01	0.74 ; 0.98	0.22 ; 2.21	1.04 ; 1.75	0.22 ; 2.21

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.12 (0.68)	1.48 (0.15)	0.79 (0.35)	1.29 (0.81)	1.87 (0.74)	1.32 (0.63)
Median	1.05	1.48	0.96	1.01	2.18	1.27
Min ; Max	0.48 ; 1.83	1.30 ; 1.64	0.39 ; 1.01	0.71 ; 2.44	1.03 ; 2.41	0.39 ; 2.44
Visit 10 (Week 78)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.43 (0.66)	1.76 (0.88)	1.22 (0.72)	1.00 (0.73)	1.70 (0.62)	1.42 (0.71)
Median	1.44	1.75	1.63	0.75	2.00	1.60
Min ; Max	0.76 ; 2.08	0.70 ; 2.84	0.40 ; 1.64	0.47 ; 2.02	0.99 ; 2.12	0.40 ; 2.84
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	1.25 (0.16)	1.54 (0.95)	0.36 (0.41)	1.05 (0.87)	1.64 (0.60)	1.18 (0.76)
Median	1.19	1.93	0.44	1.15	1.45	1.19
Min ; Max	1.13 ; 1.43	0.14 ; 2.17	-0.09 ; 0.72	-0.03 ; 1.92	1.16 ; 2.31	-0.09 ; 2.31
Visit 14 (Week 130)						
N	3/0	2/2	2/1	3/1	3	13/4
Mean (SD)	1.22 (0.62)	1.68 (1.18)	1.25 (0.72)	0.57 (0.93)	2.31 (0.15)	1.37 (0.94)
Median	1.21	2.02	1.66	0.19	2.23	1.67
Min ; Max	0.60 ; 1.84	0.02 ; 2.68	0.42 ; 1.67	-0.03 ; 1.94	2.21 ; 2.49	-0.03 ; 2.68
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	1.00 (0.51)	1.01 (0.56)	0.85 (0.82)	1.05 (1.18)	1.74 (1.00)	1.12 (0.81)
Median	1.12	0.95	0.63	0.60	1.30	1.04
Min ; Max	0.44 ; 1.43	0.46 ; 1.66	0.16 ; 1.75	0.24 ; 2.77	1.04 ; 2.89	0.16 ; 2.89
Visit 18 (Week 182)						
N	0/3	0/2	0/3	0/4	3	3/12
Mean (SD)	0.90 (0.88)	0.97 (1.52)	0.98 (1.25)	1.05 (0.72)	1.76 (0.21)	1.14 (0.85)

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Median	1.18	0.97	1.32	1.06	1.72	1.32
Min ; Max	-0.10 ; 1.60	-0.11 ; 2.05	-0.40 ; 2.03	0.19 ; 1.90	1.57 ; 1.98	-0.40 ; 2.05
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	0.91 (0.81)	0.91 (0.71)	0.85 (0.44)	0.80 (0.39)	1.53 (0.67)	0.99 (0.59)
Median	0.92	1.16	1.03	0.74	1.57	0.98
Min ; Max	0.10 ; 1.71	0.11 ; 1.47	0.36 ; 1.18	0.43 ; 1.31	0.84 ; 2.18	0.10 ; 2.18
Minimum on-treatment value till 208 Week*						
N	2/1	3/1	2/1	4/0	3	14/3
Mean (SD)	-0.03 (0.06)	-0.03 (0.06)	-0.24 (0.21)	-0.17 (0.24)	0.00 (0.00)	-0.10 (0.16)
Median	0.00	0.00	-0.33	-0.09	0.00	0.00
Min ; Max	-0.10 ; 0.00	-0.11 ; 0.00	-0.40 ; 0.00	-0.51 ; 0.00	0.00 ; 0.00	-0.51 ; 0.00
Maximum on-treatment value till 208 Week*						
N	3/0	2/2	2/1	2/2	3	12/5
Mean (SD)	1.60 (0.47)	2.31 (0.63)	1.63 (0.77)	1.68 (0.99)	2.44 (0.39)	1.94 (0.72)
Median	1.47	2.49	2.03	1.41	2.23	2.12
Min ; Max	1.21 ; 2.13	1.42 ; 2.84	0.75 ; 2.12	0.91 ; 2.98	2.21 ; 2.89	0.75 ; 2.98
Last on-treatment value till 208 Week						
N	0/3	0/4	0/3	0/4	3	3/14
Mean (SD)	0.91 (0.81)	0.84 (0.60)	0.85 (0.44)	0.80 (0.39)	1.53 (0.67)	0.97 (0.58)
Median	0.92	0.89	1.03	0.74	1.57	0.92
Min ; Max	0.10 ; 1.71	0.11 ; 1.47	0.36 ; 1.18	0.43 ; 1.31	0.84 ; 2.18	0.10 ; 2.18

IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation
*Including all scheduled and un-scheduled visits.
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.

38: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in IGFBP-3 SDS						
Visit 3 (Week 4)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.98 (0.55)	0.84 (0.72)	0.57 (0.58)	0.31 (0.77)	0.89 (0.53)	0.70 (0.62)
Median	0.73	0.76	0.35	0.35	1.11	0.73
Min ; Max	0.60 ; 1.60	0.21 ; 1.63	0.13 ; 1.23	-0.51 ; 1.06	0.29 ; 1.26	-0.51 ; 1.63
Visit 4 (Week 8)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.95 (0.35)	1.12 (0.80)	0.65 (1.30)	1.38 (1.11)	1.70 (0.46)	1.17 (0.85)
Median	0.88	1.02	0.14	1.02	1.84	1.19
Min ; Max	0.65 ; 1.33	0.42 ; 2.01	-0.33 ; 2.12	0.51 ; 2.98	1.19 ; 2.07	-0.33 ; 2.98
Visit 5 (Week 13)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.05 (0.41)	1.22 (0.62)	0.44 (0.51)	0.31 (0.62)	1.54 (0.90)	0.89 (0.73)
Median	0.86	1.14	0.23	0.12	1.14	0.91
Min ; Max	0.76 ; 1.52	0.54 ; 2.03	0.08 ; 1.02	-0.19 ; 1.21	0.91 ; 2.57	-0.19 ; 2.57
Visit 6 (Week 26)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.53 (0.50)	1.22 (0.70)	1.17 (0.72)	1.18 (0.84)	1.36 (0.82)	1.10 (0.70)
Median	0.28	1.38	0.91	1.24	1.47	1.10
Min ; Max	0.20 ; 1.10	0.24 ; 1.88	0.61 ; 1.98	0.33 ; 1.90	0.49 ; 2.13	0.20 ; 2.13
Visit 7 (Week 39)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.56 (0.53)	1.19 (0.67)	0.83 (0.14)	0.93 (0.91)	1.38 (0.35)	1.16 (0.60)
Median	1.47	1.17	0.75	0.64	1.35	1.04
Min ; Max	1.09 ; 2.13	0.40 ; 2.01	0.74 ; 0.98	0.22 ; 2.21	1.04 ; 1.75	0.22 ; 2.21
Visit 8 (Week 52)						

N: Number of participants, IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.12 (0.68)	1.48 (0.15)	0.79 (0.35)	1.29 (0.81)	1.87 (0.74)	1.32 (0.63)
Median	1.05	1.48	0.96	1.01	2.18	1.27
Min ; Max	0.48 ; 1.83	1.30 ; 1.64	0.39 ; 1.01	0.71 ; 2.44	1.03 ; 2.41	0.39 ; 2.44
Visit 10 (Week 78)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.43 (0.66)	1.76 (0.88)	1.22 (0.72)	1.00 (0.73)	1.70 (0.62)	1.42 (0.71)
Median	1.44	1.75	1.63	0.75	2.00	1.60
Min ; Max	0.76 ; 2.08	0.70 ; 2.84	0.40 ; 1.64	0.47 ; 2.02	0.99 ; 2.12	0.40 ; 2.84
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	1.25 (0.16)	1.54 (0.95)	0.36 (0.41)	1.05 (0.87)	1.64 (0.60)	1.18 (0.76)
Median	1.19	1.93	0.44	1.15	1.45	1.19
Min ; Max	1.13 ; 1.43	0.14 ; 2.17	-0.09 ; 0.72	-0.03 ; 1.92	1.16 ; 2.31	-0.09 ; 2.31
Visit 14 (Week 130)						
N	3	2	2	3	3	13
Mean (SD)	1.22 (0.62)	0.88 (1.20)	1.05 (0.88)	0.78 (1.02)	2.31 (0.15)	1.29 (0.89)
Median	1.21	0.88	1.05	0.34	2.23	1.67
Min ; Max	0.60 ; 1.84	0.02 ; 1.73	0.42 ; 1.67	0.04 ; 1.94	2.21 ; 2.49	0.02 ; 2.49
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		0.46 (NA)			1.74 (1.00)	1.42 (1.04)
Median		0.46			1.30	1.17
Min ; Max		0.46 ; 0.46			1.04 ; 2.89	0.46 ; 2.89
Visit 18 (Week 182)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					1.76 (0.21)	1.76 (0.21)
Median					1.72	1.72
Min ; Max					1.57 ; 1.98	1.57 ; 1.98

N: Number of participants, IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					1.53 (0.67)	1.53 (0.67)
Median					1.57	1.57
Min ; Max					0.84 ; 2.18	0.84 ; 2.18

N: Number of participants, IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

39: Summary of change from baseline in IGFBP-3 SDS by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - full analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Change in IGFBP-3 SDS					
Visit 14 (Week 130)					
N	-	2	1	1	4
Mean (SD)		2.49 (0.27)	1.66 (NA)	-0.03 (NA)	1.65 (1.20)
Median		2.49	1.66	-0.03	1.98
Min ; Max		2.30 ; 2.68	1.66 ; 1.66	-0.03 ; -0.03	-0.03 ; 2.68
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	1.00 (0.51)	1.19 (0.53)	0.85 (0.82)	1.05 (1.18)	1.02 (0.75)
Median	1.12	1.29	0.63	0.60	0.91
Min ; Max	0.44 ; 1.43	0.61 ; 1.66	0.16 ; 1.75	0.24 ; 2.77	0.16 ; 2.77
Visit 18 (Week 182)					
N	3	2	3	4	12
Mean (SD)	0.90 (0.88)	0.97 (1.52)	0.98 (1.25)	1.05 (0.72)	0.98 (0.88)
Median	1.18	0.97	1.32	1.06	1.23
Min ; Max	-0.10 ; 1.60	-0.11 ; 2.05	-0.40 ; 2.03	0.19 ; 1.90	-0.40 ; 2.05
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	0.91 (0.81)	0.91 (0.71)	0.85 (0.44)	0.80 (0.39)	0.86 (0.52)
Median	0.92	1.16	1.03	0.74	0.92
Min ; Max	0.10 ; 1.71	0.11 ; 1.47	0.36 ; 1.18	0.43 ; 1.31	0.10 ; 1.71

N: Number of participants, IGFBP-3 SDS: Insulin-like growth factor binding protein 3 standard deviation score, SD: Standard deviation
Post randomisation only measurements from the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn subjects, and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other subjects, are included.
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

40: Summary of bone age to chronological age ratio by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Bone age vs. chronological age ratio						
Visit 2 (Week 0)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.96 (0.25)	0.60 (0.21)	0.61 (0.02)	0.74 (0.21)	0.87 (0.28)	0.75 (0.23)
Median	0.83	0.53	0.61	0.76	0.96	0.63
Min ; Max	0.81 ; 1.25	0.45 ; 0.89	0.59 ; 0.63	0.51 ; 0.95	0.56 ; 1.11	0.45 ; 1.25
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.87 (0.05)	0.69 (0.11)	0.65 (0.07)	0.85 (0.16)	0.85 (0.17)	0.78 (0.14)
Median	0.85	0.71	0.67	0.91	0.94	0.81
Min ; Max	0.83 ; 0.92	0.56 ; 0.81	0.57 ; 0.70	0.61 ; 0.96	0.66 ; 0.96	0.56 ; 0.96
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	0.94 (0.11)	0.70 (0.13)	0.73 (0.07)	0.88 (0.13)	1.00 (0.21)	0.84 (0.17)
Median	0.96	0.71	0.76	0.84	0.97	0.82
Min ; Max	0.82 ; 1.04	0.55 ; 0.85	0.64 ; 0.77	0.76 ; 1.06	0.81 ; 1.22	0.55 ; 1.22
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	0.99 (0.18)	0.88 (0.10)	0.69 (0.18)	0.98 (0.15)	0.97 (0.26)	0.90 (0.19)
Median	0.97	0.86	0.79	0.94	1.01	0.86
Min ; Max	0.82 ; 1.18	0.79 ; 1.01	0.49 ; 0.80	0.86 ; 1.17	0.68 ; 1.20	0.49 ; 1.20
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	0.98 (0.17)	0.93 (0.21)	0.83 (0.10)	1.01 (0.11)	0.94 (0.36)	0.94 (0.19)
Median	0.97	0.93	0.83	1.00	1.12	0.95
Min ; Max	0.81 ; 1.16	0.72 ; 1.14	0.73 ; 0.93	0.88 ; 1.16	0.53 ; 1.17	0.53 ; 1.17

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation

41: Summary of bone age to chronological age ratio by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Bone age vs. chronological age ratio						
Visit 2 (Week 0)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.96 (0.25)	0.60 (0.21)	0.61 (0.02)	0.74 (0.21)	0.87 (0.28)	0.75 (0.23)
Median	0.83	0.53	0.61	0.76	0.96	0.63
Min ; Max	0.81 ; 1.25	0.45 ; 0.89	0.59 ; 0.63	0.51 ; 0.95	0.56 ; 1.11	0.45 ; 1.25
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.87 (0.05)	0.69 (0.11)	0.65 (0.07)	0.85 (0.16)	0.85 (0.17)	0.78 (0.14)
Median	0.85	0.71	0.67	0.91	0.94	0.81
Min ; Max	0.83 ; 0.92	0.56 ; 0.81	0.57 ; 0.70	0.61 ; 0.96	0.66 ; 0.96	0.56 ; 0.96
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	0.94 (0.11)	0.70 (0.13)	0.73 (0.07)	0.88 (0.13)	1.00 (0.21)	0.84 (0.17)
Median	0.96	0.71	0.76	0.84	0.97	0.82
Min ; Max	0.82 ; 1.04	0.55 ; 0.85	0.64 ; 0.77	0.76 ; 1.06	0.81 ; 1.22	0.55 ; 1.22
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		0.91 (NA)			0.97 (0.26)	0.95 (0.22)
Median		0.91			1.01	0.96
Min ; Max		0.91 ; 0.91			0.68 ; 1.20	0.68 ; 1.20
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					0.94 (0.36)	0.94 (0.36)
Median					1.12	1.12
Min ; Max					0.53 ; 1.17	0.53 ; 1.17

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

42: Summary of bone age to chronological age ratio by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Bone age vs. chronological age ratio					
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	0.99 (0.18)	0.87 (0.12)	0.69 (0.18)	0.98 (0.15)	0.89 (0.18)
Median	0.97	0.81	0.79	0.94	0.86
Min ; Max	0.82 ; 1.18	0.79 ; 1.01	0.49 ; 0.80	0.86 ; 1.17	0.49 ; 1.18
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	0.98 (0.17)	0.93 (0.21)	0.83 (0.10)	1.01 (0.11)	0.94 (0.15)
Median	0.97	0.93	0.83	1.00	0.93
Min ; Max	0.81 ; 1.16	0.72 ; 1.14	0.73 ; 0.93	0.88 ; 1.16	0.72 ; 1.16

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

43: Summary of change from baseline in bone age to chronological age ratio by visit - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in bone age vs. chronological age						
Visit 8 (Week 52)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-0.10 (0.21)	0.09 (0.19)	0.03 (0.06)	0.11 (0.12)	-0.02 (0.13)	0.03 (0.15)
Median	-0.00	0.09	0.04	0.06	0.00	0.02
Min ; Max	-0.33 ; 0.05	-0.08 ; 0.27	-0.02 ; 0.09	0.02 ; 0.28	-0.17 ; 0.10	-0.33 ; 0.28
Visit 12 (Week 104)						
N	3/0	4/0	3/0	4/0	3	17/0
Mean (SD)	-0.02 (0.17)	0.10 (0.18)	0.11 (0.09)	0.14 (0.25)	0.12 (0.12)	0.09 (0.17)
Median	0.01	0.08	0.15	0.11	0.12	0.12
Min ; Max	-0.21 ; 0.13	-0.06 ; 0.31	0.01 ; 0.18	-0.10 ; 0.43	0.01 ; 0.25	-0.21 ; 0.43
Visit 16 (Week 156)						
N	0/3	1/3	0/3	0/4	3	4/13
Mean (SD)	0.03 (0.11)	0.28 (0.15)	0.08 (0.20)	0.24 (0.33)	0.09 (0.04)	0.16 (0.20)
Median	0.01	0.27	0.19	0.24	0.10	0.12
Min ; Max	-0.07 ; 0.14	0.12 ; 0.46	-0.15 ; 0.20	-0.08 ; 0.54	0.05 ; 0.12	-0.15 ; 0.54
Visit 20 (Week 208)						
N	0/3	0/3	0/3	0/4	3	3/13
Mean (SD)	0.02 (0.12)	0.28 (0.19)	0.22 (0.12)	0.27 (0.28)	0.06 (0.10)	0.18 (0.20)
Median	0.01	0.25	0.21	0.28	0.06	0.13
Min ; Max	-0.10 ; 0.14	0.11 ; 0.49	0.10 ; 0.34	-0.00 ; 0.53	-0.03 ; 0.17	-0.10 ; 0.53

N: Number of participants before switch/ after switch, SD: Standard deviation

44: Summary of change from baseline in bone age to chronological age ratio by visit - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)	Norditropin (0.067mg/kg/day)	somapacitan (0.16mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)	somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	3	17
Change in bone age vs. chronological age						
Visit 8 (Week 52)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-0.10 (0.21)	0.09 (0.19)	0.03 (0.06)	0.11 (0.12)	-0.02 (0.13)	0.03 (0.15)
Median	-0.00	0.09	0.04	0.06	0.00	0.02
Min ; Max	-0.33 ; 0.05	-0.08 ; 0.27	-0.02 ; 0.09	0.02 ; 0.28	-0.17 ; 0.10	-0.33 ; 0.28
Visit 12 (Week 104)						
N	3	4	3	4	3	17
Mean (SD)	-0.02 (0.17)	0.10 (0.18)	0.11 (0.09)	0.14 (0.25)	0.12 (0.12)	0.09 (0.17)
Median	0.01	0.08	0.15	0.11	0.12	0.12
Min ; Max	-0.21 ; 0.13	-0.06 ; 0.31	0.01 ; 0.18	-0.10 ; 0.43	0.01 ; 0.25	-0.21 ; 0.43
Visit 16 (Week 156)						
N	-	1	-	-	3	4
Mean (SD)		0.46 (NA)			0.09 (0.04)	0.18 (0.19)
Median		0.46			0.10	0.11
Min ; Max		0.46 ; 0.46			0.05 ; 0.12	0.05 ; 0.46
Visit 20 (Week 208)						
N	-	-	-	-	3	3
Mean (SD)					0.06 (0.10)	0.06 (0.10)
Median					0.06	0.06
Min ; Max					-0.03 ; 0.17	-0.03 ; 0.17

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

45: Summary of change from baseline in bone age to chronological age ratio by visit - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)	Total
Number of participants	3	4	3	4	14
Change in bone age vs. chronological age					
Visit 16 (Week 156)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	0.03 (0.11)	0.22 (0.11)	0.08 (0.20)	0.24 (0.33)	0.15 (0.21)
Median	0.01	0.21	0.19	0.24	0.14
Min ; Max	-0.07 ; 0.14	0.12 ; 0.33	-0.15 ; 0.20	-0.08 ; 0.54	-0.15 ; 0.54
Visit 20 (Week 208)					
N	3	3	3	4	13
Mean (SD)	0.02 (0.12)	0.28 (0.19)	0.22 (0.12)	0.27 (0.28)	0.20 (0.21)
Median	0.01	0.25	0.21	0.28	0.14
Min ; Max	-0.10 ; 0.14	0.11 ; 0.49	0.10 ; 0.34	-0.00 ; 0.53	-0.10 ; 0.53

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Switch date: Date when participants changed the treatment and had the first dose of somapacitan 0.24mg/kg/week. This date itself belongs to the before switch period.

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

2.7.3.6 付録
6. 国別の被験者の内訳
（4467 試験）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of participant disposition by country – SGA - all participants 2
2: Summary of participant disposition by country – NS - all participants 8

1: Summary of participant disposition by country – SGA - all participants

	Norditropin 0.035 mg/kg/day N (%)	Norditropin 0.067 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Belgium				
Screened				3
Randomised	0	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Exposed*	0	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Completed treatment period*	0	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Full analysis set	0	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Safety analysis set*	0	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Brazil				
Screened				5
Randomised	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
Exposed*	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
Completed treatment period*	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
Full analysis set	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
Safety analysis set*	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
Bulgaria				
Screened				10
Randomised	3 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
Exposed*	3 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	3 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
Completed treatment period*	3 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
Full analysis set	3 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
Safety analysis set*	3 (100.0)	4 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
China				
Screened				15
Randomised	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
Exposed*	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
Completed treatment period*	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
Full analysis set	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
Safety analysis set*	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
Croatia				
Screened				1
Randomised	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Finland				
Screened				3

N: Number of participants, %: Percentage
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52) without premature discontinuation of randomised treatment.
*: Includes participants 'as treated'.
Study period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52).
**: One participant who was not exposed in main study period is not included in the count of discontinuations.
***: Screen failure participant

Summary of participant disposition by country - SGA - all participants

	Norditropin 0.035 mg/kg/day N (%)	Norditropin 0.067 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Randomised	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)
Exposed*	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)
Completed treatment period*	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)
Full analysis set	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)
Safety analysis set*	3 (100.0)	0	0	3 (100.0)
France				
Screened				4
Randomised	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Germany				
Screened				1
Randomised	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Greece				
Screened				6
Randomised	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)
Exposed*	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)
Completed treatment period*	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)
Full analysis set	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)
Safety analysis set*	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	6 (100.0)
India				
Screened				5
Randomised	3 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)
Exposed*	3 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	3 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)
Completed treatment period*	3 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)
Full analysis set	3 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)
Safety analysis set*	3 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)
Israel				
Screened				6
Randomised	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)
Exposed*	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)

N: Number of participants, %: Percentage
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52) without premature discontinuation of randomised treatment.
*: Includes participants 'as treated'.
Study period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52).
**: One participant who was not exposed in main study period is not included in the count of discontinuations.
***: Screen failure participant

Summary of participant disposition by country - SGA - all participants

	Norditropin 0.035 mg/kg/day N (%)	Norditropin 0.067 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)
Completed treatment period*	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)
Full analysis set	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)
Safety analysis set*	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)
Italy				
Screened				4
Randomised	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Japan				
Screened				18
Randomised	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Exposed*	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Completed treatment period*	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Full analysis set	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Safety analysis set*	5 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Korea				
Screened				4
Randomised	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Exposed*	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Completed treatment period*	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Full analysis set	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Safety analysis set*	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Lithuania				
Screened***				1
Randomised	0	0	0	0
Malaysia**				
Screened				4
Randomised	0	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	2 (66.7)	3 (75.0)
Mexico				
Screened				11

N: Number of participants, %: Percentage
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52) without premature discontinuation of randomised treatment.
*: Includes participants 'as treated'.
Study period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52).
**: One participant who was not exposed in main study period is not included in the count of discontinuations.
***: Screen failure participant

Summary of participant disposition by country - SGA - all participants

	Norditropin 0.035 mg/kg/day N (%)	Norditropin 0.067 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Randomised	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	10 (100.0)
Exposed*	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	10 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	10 (100.0)
Completed treatment period*	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	10 (100.0)
Full analysis set	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	10 (100.0)
Safety analysis set*	4 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	10 (100.0)
Poland				
Screened				12
Randomised	0	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Exposed*	0	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Completed treatment period*	0	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Full analysis set	0	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Safety analysis set*	0	5 (100.0)	6 (100.0)	11 (100.0)
Portugal				
Screened				2
Randomised	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Saudi Arabia				
Screened***				1
Randomised	0	0	0	0
Serbia				
Screened				8
Randomised	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	0	3 (100.0)	4 (100.0)
Slovenia				
Screened				4
Randomised	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Exposed*	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Completed treatment period*	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Full analysis set	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)

N: Number of participants, %: Percentage
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52) without premature discontinuation of randomised treatment.
*: Includes participants 'as treated'.
Study period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52).
**: One participant who was not exposed in main study period is not included in the count of discontinuations.
***: Screen failure participant

Summary of participant disposition by country - SGA - all participants

	Norditropin 0.035 mg/kg/day N (%)	Norditropin 0.067 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
South Africa				
Screened				2
Randomised	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Spain				
Screened				6
Randomised	0	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Exposed*	0	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Completed treatment period*	0	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Full analysis set	0	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Safety analysis set*	0	2 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)
Switzerland				
Screened				1
Randomised	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Exposed*	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Completed treatment period*	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Full analysis set	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Thailand				
Screened				9
Randomised	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
Exposed*	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
Completed treatment period*	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
Full analysis set	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
Safety analysis set*	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
United Kingdom				
Screened				4
Randomised	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
United States				
Screened				17

N: Number of participants, %: Percentage
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52) without premature discontinuation of randomised treatment.
*: Includes participants 'as treated'.
Study period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52).
**: One participant who was not exposed in main study period is not included in the count of discontinuations.
***: Screen failure participant

Summary of participant disposition by country – SGA - all participants

	Norditropin 0.035 mg/kg/day N (%)	Norditropin 0.067 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Randomised	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)
Exposed*	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)
Discontinued study product*	0	1 (25.0)	0	1 (7.7)
Withdrawn from study	0	0	0	0
Completed study period	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)
Completed treatment period*	3 (100.0)	3 (75.0)	6 (100.0)	12 (92.3)
Full analysis set	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)
Safety analysis set*	3 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	13 (100.0)

N: Number of participants, %: Percentage
Treatment period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52) without premature discontinuation of randomised treatment.
*: Includes participants 'as treated'.
Study period: The period from visit 2 (Week 0) to visit 7 (Week 52).
**: One participant who was not exposed in main study period is not included in the count of discontinuations.
***: Screen failure participant

2: Summary of participant disposition by country – NS - all participants

	Norditropin 0.050 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Belgium			
Screened			2
Randomised	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Brazil			
Screened			5
Randomised	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)
Bulgaria			
Screened			4
Randomised	0	3 (100.0)	3 (100.0)
Exposed*	0	3 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	0	3 (100.0)	3 (100.0)
Completed treatment period*	0	3 (100.0)	3 (100.0)
Full analysis set	0	3 (100.0)	3 (100.0)
Safety analysis set*	0	3 (100.0)	3 (100.0)
China			
Screened			8
Randomised	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Exposed*	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Completed treatment period*	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Full analysis set	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Safety analysis set*	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
France			
Screened			7
Randomised	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Exposed*	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Completed treatment period*	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Full analysis set	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Safety analysis set*	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
Greece			
Screened			2
Randomised	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0

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

Summary of participant disposition by country - NS - all participants

	Norditropin 0.050 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
India			
Screened			1
Randomised	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Withdrawn from study	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Completed study period	0	0	0
Completed treatment period*	0	0	0
Full analysis set	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Israel			
Screened			1
Randomised	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Italy			
Screened			8
Randomised	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Exposed*	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Completed treatment period*	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Full analysis set	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Safety analysis set*	2 (100.0)	6 (100.0)	8 (100.0)
Japan			
Screened			9
Randomised	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Exposed*	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Completed treatment period*	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Full analysis set	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Safety analysis set*	5 (100.0)	4 (100.0)	9 (100.0)
Korea			
Screened			1
Randomised	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	1 (100.0)

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

Summary of participant disposition by country - NS - all participants

	Norditropin 0.050 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Latvia			
Screened			2
Randomised	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Lithuania			
Screened			1
Randomised	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Malaysia			
Screened			2
Randomised	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Poland			
Screened			6
Randomised	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Exposed*	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Completed treatment period*	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Full analysis set	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Safety analysis set*	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
Portugal			
Screened			2
Randomised	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	0	2 (100.0)	2 (100.0)
Saudi Arabia			
Screened			2
Randomised	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0

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

Summary of participant disposition by country - NS - all participants

	Norditropin 0.050 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Serbia			
Screened			3
Randomised	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Exposed*	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Completed treatment period*	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Full analysis set	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Safety analysis set*	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
Slovenia			
Screened			1
Randomised	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Exposed*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Completed treatment period*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Full analysis set	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Safety analysis set*	0	1 (100.0)	1 (100.0)
South Africa			
Screened			4
Randomised	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Spain			
Screened			3
Randomised	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Thailand			
Screened			3
Randomised	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)

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

Summary of participant disposition by country - NS - all participants

	Norditropin 0.050 mg/kg/day N (%)	somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)	Total N (%)
United Kingdom			
Screened			2
Randomised	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Exposed*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Completed treatment period*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Full analysis set	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
Safety analysis set*	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
United States			
Screened			6
Randomised	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Exposed*	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Discontinued study product*	0	0	0
Withdrawn from study	0	0	0
Completed study period	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Completed treatment period*	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Full analysis set	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
Safety analysis set*	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)

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