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

2.7.4 臨床的安全性

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 7
表目次 8
略語一覧 11
2.7.4.1 医薬品への曝露 12
2.7.4.1.1 背景 12
2.7.4.1.2 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 13
2.7.4.1.2.1 本臨床概要に含める臨床試験 13
2.7.4.1.2.2 安全性評価 17
2.7.4.1.2.3 安全性データ及び試験の提示 20
2.7.4.1.2.3.1 対象疾患別での提示 20
2.7.4.1.2.3.2 安全性データの提示順序 21
2.7.4.1.2.3.3 有害事象 21
2.7.4.1.2.3.4 臨床検査項目 22
2.7.4.1.2.3.5 IGF-I SD スコア 22
2.7.4.1.2.3.6 バイタルサイン、身体所見、心電図、TTE、体重、BMI 及び骨年齢 22
2.7.4.1.2.4 非臨床における所見 23
2.7.4.1.2.5 部分集団における安全性 23
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 23
2.7.4.1.3.1 SGA 性低身長症 23
2.7.4.1.3.1.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 23
2.7.4.1.3.1.1.1 日本人集団の曝露状況（4467 試験、52 週間の主要期間） 24
2.7.4.1.3.1.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 24
2.7.4.1.3.1.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで 25
2.7.4.1.3.1.3.1 日本人集団の曝露状況（4245 試験、208 週まで） 26
2.7.4.1.3.2 NS における低身長 26
2.7.4.1.3.2.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 26
2.7.4.1.3.2.1.1 日本人集団の曝露状況（4467 試験、52 週間の主要期間） 27
2.7.4.1.3.2.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 27
2.7.4.1.3.3 試験を中止・脱落した被験者数 28
2.7.4.1.3.3.1 SGA 性低身長症 28
2.7.4.1.3.3.2 NS における低身長 30
2.7.4.1.3.4 用量の調整 30
2.7.4.1.3.4.1 SGA 性低身長症 30
2.7.4.1.3.4.2 NS における低身長 31
2.7.4.1.3.5 4467 試験の延長期間 I の 52 週から 104 週までの期間の曝露 31

2.7.4.1.3.5.1 SGA 性低身長症 31
2.7.4.1.3.5.2 NS における低身長 31
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.7.4.1.4.1 組入れ基準 31
2.7.4.1.4.2 SGA 性低身長症 32
2.7.4.1.4.2.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 32
2.7.4.1.4.2.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間） 33
2.7.4.1.4.2.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 33
2.7.4.1.4.2.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで 33
2.7.4.1.4.2.3.1 日本人集団（4245 試験、208 週まで） 33
2.7.4.1.4.3 NS における低身長 34
2.7.4.1.4.3.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 34
2.7.4.1.4.3.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間） 34
2.7.4.1.4.3.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 35
2.7.4.2 有害事象 36
2.7.4.2.1 比較的よく見られる有害事象 36
2.7.4.2.1.1 SGA 性低身長症 36
2.7.4.2.1.1.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 36
2.7.4.2.1.1.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間） 40
2.7.4.2.1.1.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 41
2.7.4.2.1.1.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで 41
2.7.4.2.1.1.3.1 日本人集団（4245 試験、208 週まで） 47
2.7.4.2.1.2 NS における低身長 48
2.7.4.2.1.2.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 48
2.7.4.2.1.2.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間） 52
2.7.4.2.1.2.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 53
2.7.4.2.2 死亡 53
2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象 53
2.7.4.2.3.1 SGA 性低身長症 53
2.7.4.2.3.1.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 53
2.7.4.2.3.1.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間） 55
2.7.4.2.3.1.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 55
2.7.4.2.3.1.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで 55
2.7.4.2.3.1.3.1 日本人集団（4245 試験、208 週まで） 58
2.7.4.2.3.2 NS における低身長 58
2.7.4.2.3.2.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 58
2.7.4.2.3.2.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間） 59
2.7.4.2.3.2.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 60

2.7.4.2.4　その他の重要な有害事象 60
2.7.4.2.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 60
2.7.4.2.4.1.1　SGA 性低身長症 60
2.7.4.2.4.1.2　NS における低身長 60
2.7.4.2.4.2　治験薬の減量（又は投与中断）に至った有害事象 61
2.7.4.2.4.2.1　SGA 性低身長症 61
2.7.4.2.4.2.2　NS における低身長 62
2.7.4.2.4.3　連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者での有害事象 62
2.7.4.2.4.3.1　SGA 性低身長症 62
2.7.4.2.4.3.2　NS における低身長 64
2.7.4.2.4.4　連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者での有害事象 66
2.7.4.2.4.4.1　SGA 性低身長症 66
2.7.4.2.4.4.2　NS における低身長 66
2.7.4.2.5　器官別大分類別の有害事象の解析 66
2.7.4.2.5.1　特に注目すべき安全性領域の選択方法 66
2.7.4.2.5.2　特に注目すべき安全性領域の有害事象の要約 68
2.7.4.2.5.3　心臓障害 70
2.7.4.2.5.3.1　心臓障害 70
2.7.4.2.5.3.1.1　SGA 性低身長症 70
2.7.4.2.5.3.1.2　NS における低身長 71
2.7.4.2.5.4　内分泌障害 73
2.7.4.2.5.4.1　甲状腺機能低下症 73
2.7.4.2.5.4.1.1　SGA 性低身長症 73
2.7.4.2.5.4.1.2　NS における低身長 73
2.7.4.2.5.5　胃腸障害 73
2.7.4.2.5.5.1　嘔吐 73
2.7.4.2.5.5.1.1　SGA 性低身長症 73
2.7.4.2.5.5.1.2　NS における低身長 74
2.7.4.2.5.6　一般・全身障害および投与部位の状態 74
2.7.4.2.5.6.1　注射部位反応 74
2.7.4.2.5.6.1.1　SGA 性低身長症 74
2.7.4.2.5.6.1.2　NS における低身長 76
2.7.4.2.5.6.2　脂肪肥大症／リポジストロフィー／脂肪組織萎縮症 78
2.7.4.2.5.6.3　疲労 78
2.7.4.2.5.6.3.1　SGA 性低身長症 78
2.7.4.2.5.6.3.2　NS における低身長 78
2.7.4.2.5.7　免疫系障害 79
2.7.4.2.5.7.1　アレルギー反応 79

2.7.4.2.5.7.1.1　SGA 性低身長症 79
2.7.4.2.5.7.1.2　NS における低身長 81
2.7.4.2.5.8　感染症及び寄生虫症 83
2.7.4.2.5.8.1　新型コロナウイルス感染症（COVID-19） 83
2.7.4.2.5.8.1.1　SGA 性低身長症 83
2.7.4.2.5.8.1.2　NS における低身長 83
2.7.4.2.5.9　臨床検査 83
2.7.4.2.5.9.1　心電図に関連する有害事象 83
2.7.4.2.5.9.1.1　SGA 性低身長症 83
2.7.4.2.5.9.1.2　NS における低身長 84
2.7.4.2.5.10　代謝および栄養障害 86
2.7.4.2.5.10.1　高血糖／2 型糖尿病 86
2.7.4.2.5.10.1.1　SGA 性低身長症 86
2.7.4.2.5.10.1.2　NS における低身長 88
2.7.4.2.5.11　筋骨格系および結合組織障害 88
2.7.4.2.5.11.1　関節痛 88
2.7.4.2.5.11.1.1　SGA 性低身長症 88
2.7.4.2.5.11.1.2　NS における低身長 88
2.7.4.2.5.11.2　筋肉痛 89
2.7.4.2.5.11.2.1　SGA 性低身長症 89
2.7.4.2.5.11.2.2　NS における低身長 89
2.7.4.2.5.11.3　側弯症 89
2.7.4.2.5.12　良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） 90
2.7.4.2.5.12.1　新生物 90
2.7.4.2.5.12.1.1　SGA 性低身長症 90
2.7.4.2.5.12.1.2　NS における低身長 90
2.7.4.2.5.13　神経系障害 91
2.7.4.2.5.13.1　頭痛 91
2.7.4.2.5.13.1.1　SGA 性低身長症 91
2.7.4.2.5.13.1.2　NS における低身長 92
2.7.4.2.5.13.2　錯感覚 92
2.7.4.2.5.14　その他の事象 92
2.7.4.2.5.14.1　稀な事象 92
2.7.4.2.5.14.1.1　SGA 性低身長症 92
2.7.4.2.5.14.1.2　NS における低身長 93
2.7.4.2.5.14.2　投薬過誤 95
2.7.4.2.5.14.2.1　SGA 性低身長症 95
2.7.4.2.5.14.2.2　NS における低身長 95

2.7.4.2.5.14.3 過量投与 95
2.7.4.2.5.14.3.1 SGA 性低身長症 95
2.7.4.2.5.14.3.2 NS における低身長 95
2.7.4.2.6 Adverse drug reaction 96
2.7.4.2.7 4467 試験の延長期間 I（104 週まで）の有害事象 97
2.7.4.2.7.1 SGA 性低身長症 97
2.7.4.2.7.2 NS における低身長 103
2.7.4.3 臨床検査値の評価 107
2.7.4.3.1 免疫原性 107
2.7.4.3.1.1 SGA 性低身長症 107
2.7.4.3.1.1.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 107
2.7.4.3.1.1.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 108
2.7.4.3.1.1.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで 108
2.7.4.3.1.2 NS における低身長 109
2.7.4.3.1.2.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間 109
2.7.4.3.1.2.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間 110
2.7.4.3.2 血糖コントロール 110
2.7.4.3.2.1 SGA 性低身長症 110
2.7.4.3.2.2 NS における低身長 114
2.7.4.3.3 その他の血液学的検査及び血液生化学的検査 117
2.7.4.3.4 4467 試験の延長期間 I（104 週まで）の臨床検査値の評価 117
2.7.4.3.4.1 SGA 性低身長症 117
2.7.4.3.4.2 NS における低身長 117
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 119
2.7.4.4.1 バイタルサイン 119
2.7.4.4.2 体重及び BMI 119
2.7.4.4.2.1 SGA 性低身長症 119
2.7.4.4.2.2 NS における低身長 119
2.7.4.4.3 骨年齢 120
2.7.4.4.4 身体所見 120
2.7.4.4.5 心電図 120
2.7.4.4.6 TTE 120
2.7.4.4.7 二次性徴 121
2.7.4.4.8 4467 試験の延長期間 I（104 週まで）のバイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 121
2.7.4.4.8.1 SGA 性低身長症 121
2.7.4.4.8.2 NS における低身長 121
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 122

2.7.4.5.1 内因性民族的要因 122
2.7.4.5.1.1 男女別の安全性〔4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間〕 122
2.7.4.5.1.2 年齢グループ別の有害事象〔4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間〕 125
2.7.4.5.1.3 内因性民族的要因が日本人集団と全集団間の安全性に与える影響 128
2.7.4.5.2 外因性民族的要因 128
2.7.4.5.2.1 1 日 1 回投与の GH 製剤から切り替える患者〔4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで〕 128
2.7.4.5.3 薬物相互作用 128
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 128
2.7.4.5.5 過量投与 129
2.7.4.5.6 薬物乱用 129
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 129
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 129
2.7.4.6 市販後データ 130
2.7.4.7 付録 131
参考文献 132

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 性別及び年齢別の有害事象の解析帳票ならびにデータベースロック後の有害事象及び重篤な有害事象の更新情報〔4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間〕

2.7.4.7.2 性別及び年齢別の有害事象の解析帳票ならびにデータベースロック後の有害事象及び重篤な有害事象の更新情報〔4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間〕

2.7.4.7.3 日本人集団の有害事象の解析帳票〔4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間〕

2.7.4.7.4 日本人集団の有害事象の解析帳票〔4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間〕

2.7.4.7.5 日本人集団の有害事象の解析帳票〔4245 試験、208 週まで〕

図目次

ページ

図 2.7.4.1-1 アルブミンと結合したソマプシタン 12
図 2.7.4.1-2 4467 試験（主要な第 3 相試験）の試験デザイン 14
図 2.7.4.1-3 4469 試験（補足的な第 3 相試験）の試験デザイン 15
図 2.7.4.1-4 4245 試験（補足的な第 2 相試験）の試験デザイン 16
図 2.7.4.2-1 高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）－on-treatment 観察期間（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 39
図 2.7.4.2-2 高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間） 51
図 2.7.4.2-3 有害事象－特に注目すべき安全性領域別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間） 69

図 2.7.4.2-4 有害事象－特に注目すべき安全性領域別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....70
図 2.7.4.3-1 空腹時血糖値（mmol/L）の平均（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....111
図 2.7.4.3-2 HbA1c（%）の平均（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....112
図 2.7.4.3-3 空腹時インスリン（pmol/L）の平均（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....113
図 2.7.4.3-4 空腹時血糖値（mmol/L）の平均（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....114
図 2.7.4.3-5 HbA1c（%）の平均（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....115
図 2.7.4.3-6 空腹時インスリン（pmol/L）の平均（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....116

表目次

ページ

表 2.7.4.1-1 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安全性を評価した臨床試験の概要.....16
表 2.7.4.1-2 曝露状況（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....24
表 2.7.4.1-3 曝露状況（4469 試験、SGA 性低身長症、26 週間の主要期間及び進行中の延長期間）.....25
表 2.7.4.1-4 曝露状況－ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群（4245 試験、SGA 性低身長症、208 週まで）.....26
表 2.7.4.1-5 曝露状況（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....27
表 2.7.4.1-6 曝露状況（4469 試験、NS における低身長、26 週間の主要期間及び進行中の延長期間）.....28
表 2.7.4.1-7 臨床試験において試験を中止・脱落した被験者又は治験薬の投与を中止した被験者の要約（SGA 性低身長症、4467 試験：52 週間の主要期間、4469 試験：2024 年 11 月 24 日まで、4245 試験：208 週まで）.....29
表 2.7.4.1-8 臨床試験において試験を中止・脱落した被験者又は治験薬の投与を中止した被験者の要約（NS における低身長、4467 試験：52 週間の主要期間、4469 試験：2024 年 11 月 24 日まで）.....30
表 2.7.4.1-9 被験者背景及びベースライン特性（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....32
表 2.7.4.1-10 被験者背景及びベースライン特性（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....34
表 2.7.4.2-1 有害事象の概要－on-treatment 観察期間（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....37
表 2.7.4.2-2 有害事象の概要－切り替え前（4245 試験、SGA 性低身長症、208 週まで）.....43

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要－切り替え後（4245 試験、SGA 性低身長症、208 週まで）.....45
表 2.7.4.2-4　有害事象の概要－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....49
表 2.7.4.2-5　重篤な有害事象－被験者別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....54
表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象－被験者別（4245 試験、SGA 性低身長症、208 週まで）.....57
表 2.7.4.2-7　重篤な有害事象－被験者別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）...59
表 2.7.4.2-8　有害事象の概要－連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者－on-treatment 観察期間（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....63
表 2.7.4.2-9　有害事象の概要－連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....65
表 2.7.4.2-10　特に注目すべき安全性領域の概要.....67
表 2.7.4.2-11　心臓障害の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....72
表 2.7.4.2-12　注射部位反応の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....75
表 2.7.4.2-13　注射部位反応の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....77
表 2.7.4.2-14　アレルギー反応の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....80
表 2.7.4.2-15　アレルギー反応の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....82
表 2.7.4.2-16　心電図に関連する有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....85
表 2.7.4.2-17　高血糖を含む糖尿病の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－切り替え前（4245 試験、SGA 性低身長症）.....87
表 2.7.4.2-18　稀な有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....94
表 2.7.4.2-19　Adverse drug reaction（SGA 性低身長症、NS における低身長）.....96
表 2.7.4.2-20　有害事象の概要－on-treatment 観察期間〔安全性解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、延長期間 I（104 週まで）〕.....99
表 2.7.4.2-21　有害事象の概要－on-treatment 観察期間〔安全性解析対象集団、4467 試験、NS における低身長、延長期間 I（104 週まで）〕.....105
表 2.7.4.3-1　GH 抗体の要約－来院別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....108
表 2.7.4.3-2　GH 抗体の要約－来院別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....109
表 2.7.4.5-1　男女別の有害事象の概要（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....123
表 2.7.4.5-2　男女別の有害事象の概要（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....124
表 2.7.4.5-3　年齢グループ別の有害事象の概要（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）.....126

表 2.7.4.5-4　年齢グループ別の有害事象の概要（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）.....127

略語一覧

BMI	:	body mass index（体容量指数）
COVID-19	:	coronavirus disease-2019（新型コロナウイルス感染症）
GCP	:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
GH	:	growth hormone（成長ホルモン）
GHD	:	growth hormone deficiency（成長ホルモン分泌不全／成長ホルモン分泌不全性低身長症）
HbA1c	:	glycosylated haemoglobin（グリコヘモグロビン）
hGH	:	Human growth hormone（ヒト成長ホルモン）
HLGT	:	high level group term（高位グループ語）
HLT	:	high level term（高位語）
ICH	:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IGF-I	:	insulin-like growth factor 1（インスリン様成長因子-I）
MedDRA	:	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
NNMQ	:	Novo Nordisk constructed specific MedDRA based queries（ノボ ノルディスク社が構築した特定の MedDRA 検索式）
NS	:	Noonan syndrome（ヌーナン症候群）
PT	:	preferred term（基本語）
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
SMQ	:	standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	:	system organ class（器官別大分類）
TS	:	Turner syndrome（ターナー症候群）
TTE	:	transthoracic echocardiogram（経胸壁心エコー）

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）。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　　背景

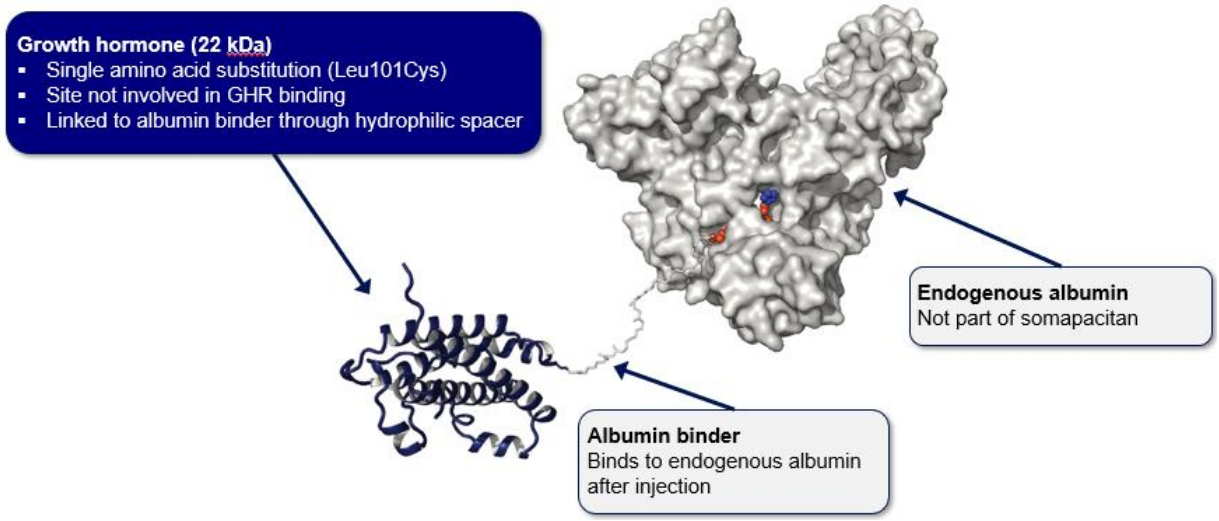
ソマプシタン（遺伝子組換え）は、ノボ ノルディスク社が開発した週 1 回皮下投与を目的とした長時間作用型の成長ホルモン（GH）である。本剤は、本邦では「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」及び「骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症」の効能又は効果で製造販売承認を受けており（販売名：ソグルーヤ皮下注）、米国、欧州及び海外各国でも製造販売承認を受けている。

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 2.7.4.1-1）。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 2.7.4.1-1　　アルブミンと結合したソマプシタン



2.7.4.1.2　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.2.1　本臨床概要に含める臨床試験

SGA 性低身長症及び NS における低身長に関するソマプシタンの安全性情報は、3 つの臨床試験（第 2 相試験：4245 試験、第 3 相試験：4467 試験及び 4469 試験）から得られたデータに基づいている。各試験のデザイン、対象集団、用法・用量及び対照薬の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

4467 試験（主要な第 3 相試験）

SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症及び TS における低身長の小児を対象とする検証的な国際共同第 3 相バスケット試験である 4467 試験は、安全性評価における主要な試験であり、二次性徴発来前の小児における完了した主要期間（52 週）のデータが得られている。本試験で検討した年齢グループは、女児は 2.5 歳以上 10 歳未満、男児は 2.5 歳以上 11 歳未満である。これらのデータは、追加の年齢グループ、すなわち 10 歳以上 18 歳未満の女児又は 11 歳以上 18 歳未満の男児を対象とした補足的な第 3 相試験（4469 試験）から得られるデータにより補足される。

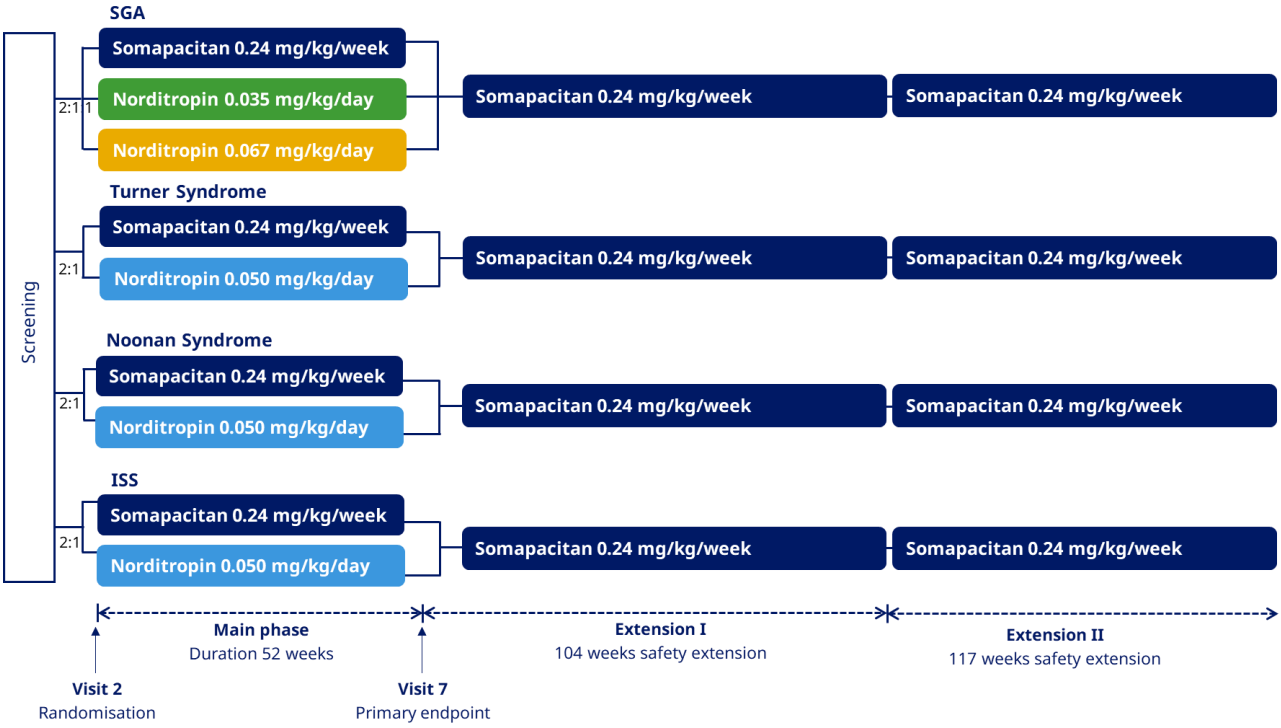
4467 試験では、GH 製剤による治療歴のない、SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児を対象として、ソマプシタン週 1 回投与の有効性及び安全性をノルディトロピン 1 日 1 回投与と比較検討した。

52 週間の主要期間（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）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 I を設定した。この期間では、すべての被験者がソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けることとした。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、被験者はソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けることとした（図 2.7.4.1-2）。

本試験における延長期間 I の終了までの各被験者の総投与期間は 3 年間である。延長期間 II に移行し投与を継続する被験者については、総試験期間は最長 5.5 年である。投与期間の後に、30 日以上の安全性事後調査期間を設定した。

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では、52 週の主要期間が完了し、進行中の延長期間 I における 52 週から 104 週までの期間についても完了した。

図 2.7.4.1-2　　4467 試験（主要な第 3 相試験）の試験デザイン



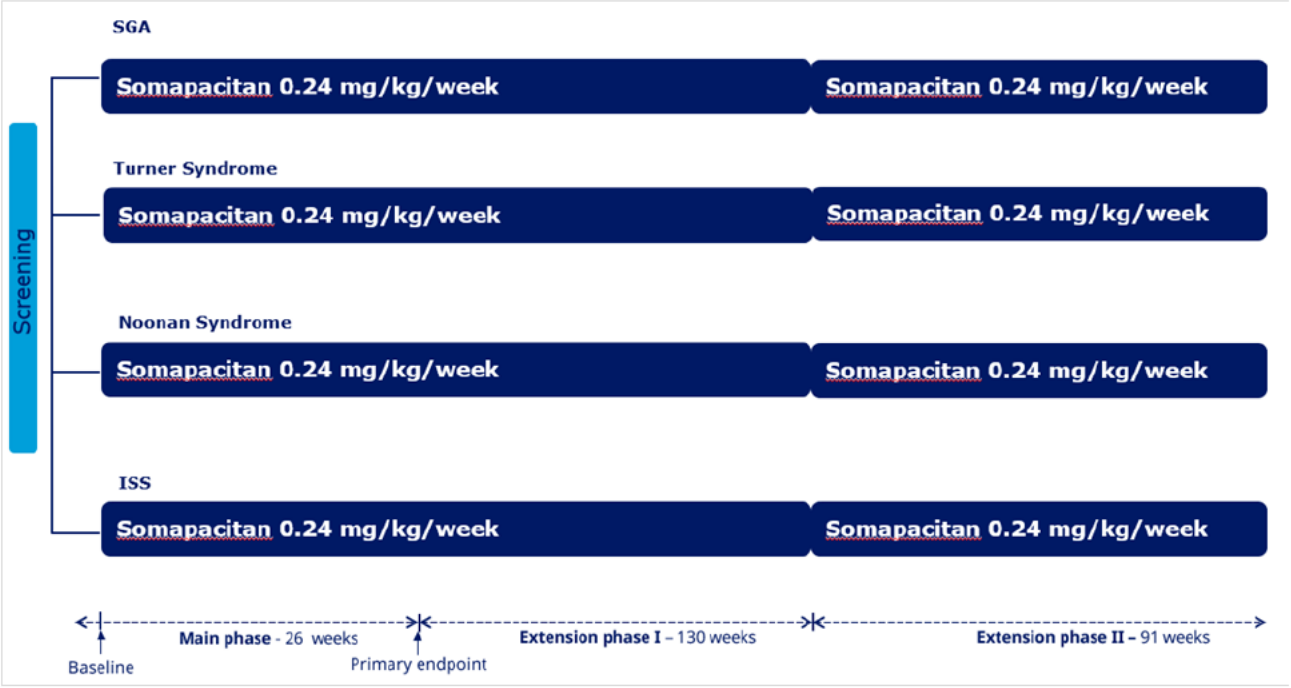
Note: Participants who remain on treatment in the extension II period may continue on somapacitan until it becomes available for prescription in their country or October 2027 i.e. up to 117 weeks.

4469 試験（補足的な第 3 相試験）

補足的な第 3 相試験である 4469 試験では、SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症、TS における低身長を有する小児を対象として、ソマプシタン 0.24 mg/kg の週 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。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、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、被験者はソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けることとした（図 2.7.4.1-3）。本試験で検討した年齢グループは、女児は 10 歳以上 18 歳未満、男児は 11 歳以上 18 歳未満であった。

本試験における延長期間 I の終了までの各被験者の総投与期間は 3 年である。延長期間 II に移行し投与を継続する被験者については、総試験期間は最長 5 年である。投与期間の後に、30 日間の安全性事後調査期間を設定した。

図 2.7.4.1-3　　4469 試験（補足的な第 3 相試験）の試験デザイン



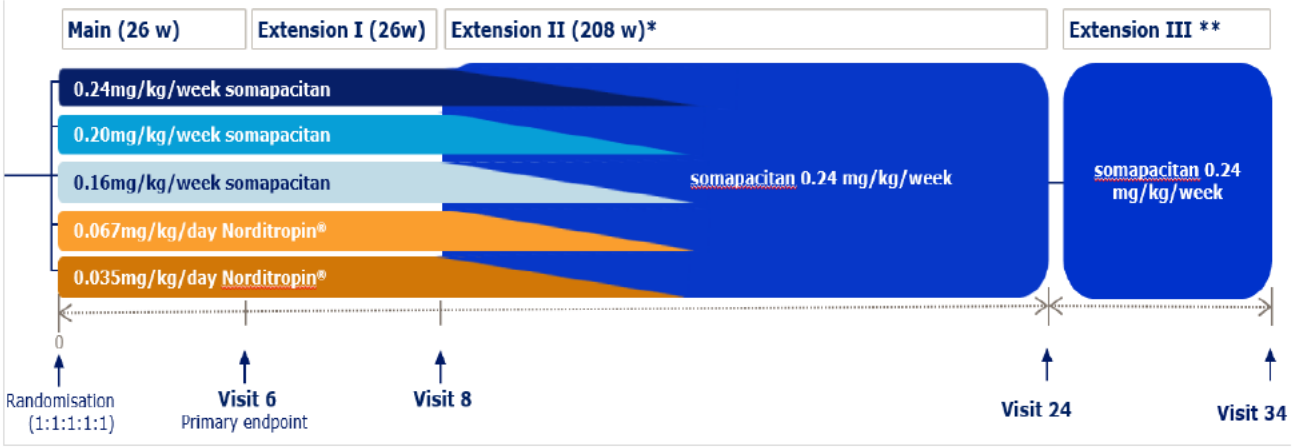
Note: Participants who remain on treatment in the extension II period may continue on somapacitan until it becomes available for prescription in their country or October 2027 i.e. up to 91 weeks.

4245 試験（補足的な第 2 相用量設定試験）

補足的な第 2 相用量設定試験である 4245 試験では、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 SGA 性低身長症小児を対象として、ソマプシタンの週 1 回皮下投与の有効性、安全性及び忍容性を GH 製剤（ノルディトロピン）の 1 日 1 回皮下投与と比較検討する。

本試験は 26 週間の主要期間（ソマプシタンとノルディトロピンの比較）、26 週間の延長期間（延長期間 I、ソマプシタンとノルディトロピンの比較）、208 週間の追加の延長期間（延長期間 II、すべての被験者がソマプシタンの週 1 回投与を受ける）、及び 30 日間の事後調査期間で構成される。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与へ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。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替えは、被験者が本試験に組み入れられた時期により行われた。自国で SGA 性低身長症小児にソマプシタンの処方が可能となっていない時点で延長期間 II を完了した被験者は、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できることとした（図 2.7.4.1-4）。本試験における延長期間 II の終了までの各被験者の総投与期間は 5 年である。

図 2.7.4.1-4　　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. Participants will have a follow-up visit 30 days after end of treatment.

臨床試験の概要

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

表 2.7.4.1-1　　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安全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・用量
NN8640–4467（第 3 相）	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、NS における低身長、特発性低身長症又は TS における低身長の小児 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 性低身長症小児 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 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）

試験 ID	試験デザイン	投与被験者数	用法・用量
NN8640–4469（第 3 相）	SGA 性低身長症、NS における低身長、特発性低身長症及び NS における低身長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、NS における低身長、特発性低身長症又は NS における低身長の小児及び青年 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 回投与（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 回投与又はノルディトロピン 0.035 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

2.7.4.1.2.2 安全性評価

安全性評価は、ソマプシタンの臨床試験で収集した以下の安全性情報に基づいて行った。

- 有害事象及び重篤な有害事象
- 特に注目すべき安全性領域
- 臨床検査項目：血液学的検査及び血液生化学的検査（糖代謝及び抗体パラメータを含む）等
- IGF-I

- バイタルサイン（収縮期／拡張期血圧及び脈拍数）
- 身体所見
- 心電図
- 経胸壁心エコー（TTE）（NS における低身長小児のみ）
- 体重及び体容量指数（BMI）
- 骨年齢

有害事象及び重篤な有害事象

有害事象は各試験の治験実施計画書〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Protocol Appendix 4、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Protocol Section 8.3 及び Appendix 3、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Protocol Section 8.3 及び Appendix 3〕で規定したとおり、ICH E2A に従って定義し、報告した。

特に注目すべき安全性領域

ソマプシタンの安全性プロファイルは、同クラスの市販されている既存の GH 製剤（ノルディトロピン等）と同様であることが予測された。

ソマプシタンの臨床経験、ならびに規制当局からの助言及び要求事項に基づき、ソマプシタンの安全性評価において特に関連のある事象として、特に注目すべき安全性領域を定義した（表 2.7.4.2-10）。特に注目すべき安全性領域は、器官別大分類別の有害事象の解析の項（2.7.4.2.5 項）に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域は、各領域に特有の国際医薬用語集（MedDRA）標準検索（狭域）に基づき評価した。詳細については、2.7.4.2.5 項に示す。

標準検索は MedDRA 検索式〔MedDRA 標準検索式（SMQ）又は器官別大分類（SOC）／高位グループ語（HLGT）／高位語（HLT）／基本語（PT）〕を用いて行った。適切な用語がない場合は、関連する基本語、高位語又は高位グループ語に基づいて、ノボ ノルディスク社が構築した特定の MedDRA 検索式（NNMQ）を用いた。標準検索は試験ごとに実施した。

GH の投与は、インスリン感受性を低下させることがあり、特に、反応性の高い患者に初めて投与した場合や高用量を投与した場合に起きやすく、小児患者よりも成人患者で起こりやすい。そのような場合、インスリン分泌能が不十分な患者では高血糖状態になる可能性がある。その結果、GH 製剤による治療中に、これまでに診断されていない耐糖能異常又は糖尿病が現れることがある。そのため、耐糖能異常の徴候を示した被験者を特定するために、糖代謝に関する詳細な調査を行うこととした。

他の注射剤と同様に、ソマプシタンの皮下投与後にも、注射部位において発赤、腫脹、そう痒及び圧痛といった局所的な副作用がみられることがある。局所忍容性は、注射部位反応を観察することにより評価した。

GH 製剤による治療で抗体の産生がみられている。ソマプシタンの投与を行った臨床試験では、*in vitro* の中和抗体を含めた、ソマプシタン及び GH 製剤に対する抗体の測定を実施した。本概要には、抗薬物抗体産生に関する主な結果と結論を示す。抗体評価に関する詳細は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

臨床検査項目

血液学的検査及び血液生化学的検査（糖代謝及び抗体パラメータを含む）等、標準的な臨床検査項目を評価した。臨床的に問題のある変化は、有害事象として報告された。

IGF-I

成長ホルモン分泌不全性低身長症（GHD）と GH 非補充療法の対象となる疾患では GH 治療に対する生理的反応が異なるため、一般に、GH 非補充療法の対象となる疾患による低身長の小児（SGA 性低身長症及び NS における低身長等）において治療効果を得るには、小児 GHD 患者における治療よりも高用量の GH の投与が必要となる [8-11]。

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 標準偏差スコア（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 [11]。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 [12]。したがって、小児 GHD 患者に対する GH 補充療法において一般的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 [13-15]。

IGF-I SD スコアを増加させる 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 試験 [16]（欧州の小児 24,000 例）やスウェーデンの研究 [17]（53,000 例を超える小児）の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、がんのリスクやがんによる死亡率、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。さらに、小児期の GH 製剤による治療によって IGF-I の生涯累積曝露量が健康な集団における一般的なレベルを超えることはないことがデータから示唆されている [18]。

バイタルサイン

医薬品が長期的に使用される場合、特に心血管リスクが高い患者集団では、わずかな血圧上昇であっても懸念事項となる可能性がある [19]。血圧及び脈拍数の変化量を来院ごとに投与群間で比較した。

身体所見

身体所見については、併発疾患及び有害事象の報告に関連するデータを収集した。

心電図

スクリーニング時及び試験期間中の事前に規定した時点で心電図を測定した。心電図結果は治験責任医師が評価し、「正常」、「異常、臨床的に問題なし」又は「異常、臨床的に問題あり」のいずれかに分類した。

TTE

NS の小児は、先天性心疾患や肥大型心筋症を有する可能性があるため、4467 試験及び 4469 試験ではスクリーニング時及び試験期間中の事前に規定した時点で TTE を実施した。TTE の結果は治験責任

医師が評価し、「正常」、「異常、臨床的に問題なし」又は「異常、臨床的に問題あり」のいずれかに分類した。

体重及び BMI

小児では、成長中に体重増加が見込まれる。体重及び BMI のベースラインからの変化量を検討した。

骨年齢

骨年齢のベースラインからの変化量を検討し、骨年齢／暦年齢比を算出した。

2.7.4.1.2.3 安全性データ及び試験の提示

2.7.4.1.2.3.1 対象疾患別での提示

安全性データは、ぞれぞれの対象疾患における個々の試験データに基づいて、対象疾患別に提示する。いずれの対象疾患についても、主要な国際共同第 3 相試験である 4467 試験を主に評価する（表 2.7.4.1-1）。各臨床試験で収集した安全性データの評価の詳細は、個々の治験総括報告書に示す。

国際共同第 3 相検証的試験である 4467 試験は、安全性の評価における主要な試験であり、完了した主要期間では、ノルディトロピンに対するソマプシタンの 52 週間の安全性データが得られた（図 2.7.4.1-2）。対照群を有する期間を設けることにより、製剤の一般的な安全性の問題に関連する最も意味のあるデータが得られ、安全性データを治療間で比較することができる。

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 0.24 mg/kg 週 1 回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 週までの成績は、以下の項に示す。

- 治験薬の曝露情報：2.7.4.1.3.5 項
- 有害事象：2.7.4.2.7 項
- 臨床検査値：2.7.4.3.4 項
- バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目：2.7.4.4.8 項

年長の小児を対象とした補足的な第 3 相試験である 4469 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与について、26 週間の主要期間と進行中の延長期間から得られた追加のデータを含む cut-off date（2024 年 11 月 24 日）までのデータを提示する（図 2.7.4.1-3）。

第 2 相試験である 4245 試験の安全性データは、第 3 相試験の安全性を補足するものである。52 週間（26 週間の主要期間及び 26 週間の延長期間 I）のノルディトロピン（0.035 mg/kg 又は 0.067 mg/kg の 1 日 1 回投与）に対するソマプシタンの用量（0.16 mg/kg、0.20 mg/kg 又は 0.24 mg/kg 週 1 回投与）の比較データ、ならびに進行中の 208 週間の追加の延長期間（延長期間 II）のデータが得られている。延長期間 II では、すべての被験者がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた（図 2.7.4.1-4）。

4245 試験における主な安全性評価には、0～208 週までのデータを用いた。また、以下のソマプシタンの併合データも評価した：

- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群：ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けたすべての被験者。これには、0 週からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けた被験者、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与又は 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、ならびにノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与又は 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が含まれる。

第 2 相試験である 4245 試験の結果は、以下の 2 つの治験総括報告書に示す。

- 26 週の主要期間の治験総括報告書：用量別の比較
- 208 週の治験総括報告書：ノルディトロピン群及び低用量のソマプシタン群からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え前と切り替え後のデータを含む。0～52 週の対照群を設定した期間の解析結果も含む。

日本人被験者の安全性

「国際共同治験に関する基本的な考え方について」[20]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、4467 試験（52 週間）及び 4245 試験（208 週間）において日本人集団と全集団の結果の一貫性を評価した。4469 試験には日本人被験者は組み入れなかった。

日本人集団と全集団で安全性の結果に一貫性がみられた場合、全集団の結果を日本人集団に外挿することは適切であると考えられる。

2 つの集団間の安全性の結果の一貫性を評価するため、日本人集団の安全性データ（有害事象プロファイル）を試験別に要約し、全集団の安全性データと比較した。日本人集団のデータは、付録 2.7.4.7.3～2.7.4.7.5 に示す。

日本人被験者は、日本の治験実施医療機関から組み入れられた SGA 性低身長症又は NS における低身長の小児と定義した。

2.7.4.1.2.3.2　安全性データの提示順序

安全性データは、対象疾患（SGA 性低身長症及び NS における低身長）ごとに、以下の順序で提示する。

- 4467 試験（主要な第 3 相試験）：二次性徴発来前の SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児における 52 週間の主要期間のデータ
  - 日本人集団の結果
- 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：SGA 性低身長症及び NS における低身長の年長の小児における cut-off date までのデータ
- 4245 試験（補足的な第 2 相試験）：二次性徴発来前の SGA 性低身長症小児における 208 週までのデータ
  - 日本人集団の結果

2.7.4.1.2.3.3　有害事象

安全性データは、記述統計量を用いて示した。有害事象は以下の MedDRA を用いてコード化した。

- MedDRA version 28.1
  - 4467 試験の NS における低身長小児を対象としたサブ試験の治験総括報告書（104 週）
- MedDRA version 28.0
  - 4467 試験の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験の治験総括報告書（104 週）
- MedDRA version 27.1
  - 4467 試験の NS における低身長小児を対象としたサブ試験の治験総括報告書（52 週）
  - 4469 試験の治験総括報告書（cut-off date まで）
  - 4245 試験の治験総括報告書（208 週）
- MedDRA version 27.0
  - 4467 試験の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験の治験総括報告書（52 週）
- MedDRA version 24.0
  - 4245 試験の治験総括報告書（26 週）

有害事象は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。比較的よく見られる有害事象及び重篤な有害事象の記述及び評価には、主に有害事象を発現した被験者の割合を使用し、有害事象の単位時間あたりの発現件数又は有害事象の発現件数は適宜提示した。さらに、重症度、有害事象の種類、治験薬との因果関係及び転帰も用いた。

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児を対象としたソマプシタンの臨床開発プログラムにおいて、死亡の報告はなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述は、個々の治験総括報告書に示す。

2.7.4.1.2.3.4　臨床検査項目

血液学的検査、血液生化学的検査及び免疫原性を含む臨床検査項目の評価は、各治験総括報告書に基づいて記載した。

血液学的検査及び血液生化学的検査については変化量を評価した。基準範囲外の臨床検査値については、基準範囲より高いか低いかを示した。

2.7.4.1.2.3.5　IGF-I SD スコア

基準となる集団の値に基づいて年齢別及び男女別の IGF-I SD スコアを算出した。IGF-I SD スコアについては、連続 2 回以上の来院において IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者と+2 を超えていない被験者の有害事象を比較する解析を実施した。

2.7.4.1.2.3.6　バイタルサイン、身体所見、心電図、TTE、体重、BMI 及び骨年齢

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）、身体所見、心電図、TTE、体重、BMI 及び骨年齢については、各治験総括報告書に基づいて記述し、ベースラインからの変化を評価した。

2.7.4.1.2.4　非臨床における所見

新たな非臨床試験は実施していない。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与のヒトでの曝露量と比較した動物の無毒性量での曝露量比を再度算出した。非臨床における安全性評価の詳細は Module 2.4 に示す。

2.7.4.1.2.5　部分集団における安全性

ICH M4E ガイドライン [21] に従い、以下の部分集団における有害事象も評価した。

- 性別（男児又は女児）
- 年齢（6 歳未満又は 6 歳以上）

これらの部分集団における安全性を検討するため、第 3 相試験である 4467 試験の有害事象の要約表を用いた。部分集団別の有害事象は 2.7.4.5.1 項に示す。

2.7.4.1.3　全般的な曝露状況

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児での曝露状況の詳細は、治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.6.1、4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Section 4.6.1、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.6.1、4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Section 4.6.1、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 4.6.3.1 及び Section 4.6.4.1、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 4.6.1〕に記載する。試験デザインの詳細は、2.7.4.1.2.1 項に示した。

2.7.4.1.3.1　SGA 性低身長症

2.7.4.1.3.1.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

第 3 相試験（4467 試験）の 52 週間の主要期間では、69 例の SGA 性低身長症小児がソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けた（表 2.7.4.1-2）。

第 3 相試験（4467 試験、52 週間の主要期間）では、ソマプシタン 0.24 mg/kg を週 1 回皮下投与し、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 及び 0.067 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与を対照薬として含めた。

総曝露期間は、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群（総曝露日数 13655 日、約 37 人・年）及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群（総曝露日数 12885 日、約 35 人・年）と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（総曝露日数 25200 日、約 69 人・年）で約 2 倍長く、割り付け比率が 2：1：1 であったことを反映していた。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例が 52 週間の主要期間に治験薬の投与を中止した〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.1.1〕。3 つの投与群において、被験者あたりの曝露期間の平均は約 1 年であった（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2　　曝露状況（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
Number of participants	37	35	69
Total duration (days)	13655	12885	25200
Exposure (days)			
N	37	35	69
Mean (SD)	369.1 (1.9)	368.1 (2.9)	365.2 (3.1)
Median	369.0	369.0	365.0
Min ; Max	365 ; 376	357 ; 372	351 ; 372

N: Number of participants, 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.

大部分の被験者が計画された治療を受け、治療を継続していた被験者の治療遵守率の平均（治験薬の投与を中止した被験者の投与中止後の曝露期間は含めていない）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〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.5〕。

2.7.4.1.3.1.1.1 日本人集団の曝露状況（4467 試験、52 週間の主要期間）

4467 試験では、8 例の日本人 SGA 性低身長症小児がソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受け（総曝露期間 8 人・年）、8 例の日本人 SGA 性低身長症小児がノルディトロピン 0.035 mg/kg 又は 0.067 mg/kg の 1 日 1 回投与を受けた（総曝露期間 8 人・年）（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.3、Table 3）。すべての日本人 SGA 性低身長症小児が 52 週間の投与を完了した。4467 試験の 52 週間の主要期間における日本人 SGA 性低身長症小児の曝露状況を Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.3、Table 3 に要約する。

SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験では、曝露日数の平均について日本人集団と全集団との間に意味のある違いは認められなかった〔4467 試験 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.1 及び Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.3、Table 3〕。

2.7.4.1.3.1.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

第 3 相試験（4469 試験、cut-off date まで）では、12 例の SGA 性低身長症小児（GH 製剤による治療歴のない被験者 4 例、GH 製剤による治療歴のある被験者 8 例）がソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けた（表 2.7.4.1-3）。

4469 試験における曝露状況を表 2.7.4.1-3 に要約する。

表 2.7.4.1-3　曝露状況（4469 試験、SGA 性低身長症、26 週間の主要期間及び進行中の延長期間）

	somapacitan (0.24 mg/kg/week) GH treatment naive	somapacitan (0.24 mg/kg/week) previously treated with GH
Number of participants	4	8
Total exposure (days)	1494	3542
Exposure (days)		
N	4	8
Mean (SD)	373.5 (64.4)	442.8 (109.5)
Median	347.0	376.0
Min ; Max	332 ; 468	356 ; 642

N: Number of participants, SGA: small for gestational age, GH: Growth hormone, SD: Standard deviation
Exposure days in the treatment period are calculated as time from first date on treatment to 24NOV2024.

大部分の被験者が計画された治療を受け、治療を継続していた被験者の治療遵守率の平均は、GH 製剤による治療歴のない被験者で 99.3%、GH 製剤による治療歴のある被験者で 98.9%であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.2.15〕。

2.7.4.1.3.1.3　4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

第 2 相用量設定試験（4245 試験）の完了した期間でソマプシタンの投与を受けた SGA 性低身長症小児の数を 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.1 及び Table 8.2.2 に要約する。本試験では、4 年（208 週）までのソマプシタンの投与を評価した。4245 試験は試験期間中に治療を変更する試験デザインであったため、曝露状況を試験の異なる期間に対して要約する。

本試験では、26 週間の主要期間及び 26 週間の延長期間 I においてソマプシタン 0.16 mg/kg、0.20 mg/kg 又は 0.24 mg/kg を週 1 回投与し、その後の延長期間 II の様々な時点（主に投与後 91～204 週）で、すべての被験者がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた。

同様に、ノルディトロピン（0.035 mg/kg 又は 0.067 mg/kg）の 1 日 1 回投与を受けた被験者は、最初の 1 年が経過した後の延長期間 II の様々な時点でソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与に切り替えた。

本概要では 5 つの投与群を以下のとおり表記する。

- 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
- ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群
- ソマプシタン 0.20 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群

4245 試験におけるソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群における曝露状況を表 2.7.4.1-4 に要約する。

本試験ではノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回皮下投与及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回皮下投与を対照薬として含めた。

表 2.7.4.1-4　曝露状況－ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群（4245 試験、SGA 性低身長症、208 週まで）

	somapacitan (0.24mg/kg/week) pooled
Number of subjects	62
Total exposure (days)	41586
Exposure (days)	
N	60
Mean (SD)	693.1 (424.0)
Median	544.0
Min ; Max	78 ; 1473

N: Number of participants, SD: Standard deviation
Exposure days in the somapacitan (0.24mg/kg/week) pooled treatment group 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), which ever comes first for somapacitan 0.24mg/kg/week), and 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, for subjects switching from Norditropin or from somapacitan another dose.

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群では、大部分の被験者が計画された治療を受け、治療を継続していた被験者の治療遵守率の平均は 95.3%であった。

その他の投与群について、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え後に治療を継続していた被験者の、切り替え後の治療遵守率の平均を以下に示す。

- 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：82.6%
- 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：87.2%
- ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群：92.0%
- ソマプシタン 0.20 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群：85.2%

詳細については、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.7 に示す。

2.7.4.1.3.1.3.1　日本人集団の曝露状況（4245 試験、208 週まで）

4245 試験の 208 週までの日本人集団における曝露状況を Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.5、Table 3 及び Table 4 に示す。

4245 試験では、曝露日数の平均について日本人集団と全集団との間に意味のある違いは認められなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.1 及び Table 8.2.2、Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.5、Table 3 及び Table 4〕。

2.7.4.1.3.2　NS における低身長

2.7.4.1.3.2.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

第 3 相試験（4467 試験、52 週間の主要期間）では、49 例の NS における低身長小児がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けた（表 2.7.4.1-5）。

ソマプシタン 0.24 mg/kg は週 1 回皮下投与し、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回皮下投与を対照薬とした。

総曝露期間は、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群（総曝露日数 10191 日、約 28 人・年）と比較して、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（総曝露日数 17694 日、約 48 人・年）で約 2 倍長く、割り付け比率が 2：1 であったことを反映していた。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例が 52 週間の主要期間に治験薬の投与を中止した〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.1.1〕。いずれの投与群においても、被験者あたりの曝露期間の平均は約 1 年であった（表 2.7.4.1-5）。

表 2.7.4.1-5　　曝露状況（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
Number of participants	28	49
Total duration (days)	10191	17694
Exposure (days)		
N	28	49
Mean (SD)	364.0 (24.8)	361.1 (29.2)
Median	369.0	365.0
Min ; Max	238 ; 371	162 ; 379

N: Number of participants, 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 or to visit 7 (week 52), which ever comes first.

大部分の被験者が計画されたとおりの治療を受け、治療を継続していた被験者の治療遵守率の平均（治験薬投与を中止した被験者の投与中止後の曝露期間は含めていない）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〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.5〕。

2.7.4.1.3.2.1.1　日本人集団の曝露状況（4467 試験、52 週間の主要期間）

4467 試験では、4 例の日本人 NS における低身長小児がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受け（総曝露期間 4 人・年）、5 例の日本人 NS における低身長小児がノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与を受けた（総曝露期間 5 人・年）（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.4、Table 3）。すべての日本人 NS における低身長小児が 52 週間の投与を完了した。4467 試験における 52 週間の主要期間の日本人 NS における低身長小児の曝露状況を Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.4、Table 3 に要約する。

NS における低身長小児を対象としたサブ試験では、曝露日数の平均について日本人集団と全集団との間に意味のある違いは認められなかった〔4467 試験 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.1 及び Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.4、Table 3〕。

2.7.4.1.3.2.2　　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

第 3 相試験（4469 試験、cut-off date まで）では、13 例の NS における低身長小児（GH 製剤による治療歴のない被験者 6 例、GH 製剤による治療歴のある被験者 7 例）がソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受けた（表 2.7.4.1-6）。

4469 試験における曝露状況を表 2.7.4.1-6 に要約する。

表 2.7.4.1-6　曝露状況（4469 試験、NS における低身長、26 週間の主要期間及び進行中の延長期間）

	somapacitan (0.24 mg/kg/week) GH treatment naive	somapacitan (0.24 mg/kg/week) previously treated with GH
Number of participants	6	7
Total exposure (days)	1868	2660
Exposure (days)		
N	6	7
Mean (SD)	311.3 (34.9)	380.0 (132.6)
Median	309.0	320.0
Min ; Max	265 ; 349	262 ; 626

N: Number of participants, NS: Noonan syndrome, GH: Growth hormone, SD: Standard deviation
Exposure days in the treatment period are calculated as time from first date on treatment to 24NOV2024.

大部分の被験者が計画された治療を受け、治療を継続していた被験者の治療遵守率の平均は、GH 製剤による治療歴のない被験者で 97.6%、GH 製剤による治療歴のある被験者で 88.3%であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.2.14〕。

2.7.4.1.3.3　試験を中止・脱落した被験者数

2.7.4.1.3.3.1　SGA 性低身長症

SGA 性低身長症小児について、臨床試験において試験を中止・脱落した被験者又は治験薬の投与を中止した被験者の数を試験別に表 2.7.4.1-7 に示す（4467 試験：52 週間の主要期間、4469 試験：2024 年 11 月 24 日まで、4245 試験：208 週まで）。

表 2.7.4.1-7　臨床試験において試験を中止・脱落した被験者又は治験薬の投与を中止した被験者の要約（SGA 性低身長症、4467 試験：52 週間の主要期間、4469 試験：2024 年 11 月 24 日まで、4245 試験：208 週まで）

Study ID	Number (%) of children withdrawn of total randomised	Reason for withdrawal	Reason for discontinuation of trial product
Phase 3			
Study 4467 (main 52-week period)	Somapacitan 0.24 mg/kg/week: 0 (0.0%)	NA	NA
	Norditropin® 0.067 mg/kg/day: 0 (0.0%)	NA	Other: Mother's decision (1 participant)
	Norditropin® 0.035 mg/kg/day: 0 (0.0%)	NA	NA
Phase 3			
Study 4469 (up to 24-Nov-2024)	None	NA	NA
Phase 2			
Study 4245 (up to week 208)	Main period:		
	Norditropin® 0.035 mg/kg/day: 1 of 12 participants (8.3%)	Withdrawal by parent/guardian (1 participant)	Other: Withdrawal of consent (1 participant)
	All other treatment groups	NA	NA
	Extension I period:		
	Somapacitan 0.20 mg/kg/week: 1 of 13 participants (7.7%)	Physician decision (1 participant)	AE : type 1 diabetes mellitus (1 participant)
	All other treatment groups	NA	NA
	Extension II before switch:		
	All treatment groups	NA	NA
	Extension II after switch:		
	Norditropin® (0.035 mg/kg/day)/somapacitan (0.24 mg/kg/week): 3 of 11 (25.0%)	Withdrawal by parent/guardian (2 participants)	Other: Withdrawal of consent (2 participants), participant tired of injecting shots (1 participant)
		Withdrawal by participant (1 participant)	
	Norditropin® (0.067 mg/kg/day)/somapacitan (0.24 mg/kg/week): 2 of 13 (15.4%)	Withdrawal by participant (1 participant)	Other: Withdrawal of consent (1 participant), Near adult height reached (1 participant)
		Physician decision: To ensure patient safety (1 participant)	

Abbreviations: AE = adverse event; NA = not applicable.

2.7.4.1.3.3.2　NS における低身長

NS における低身長小児について、臨床試験において試験を中止・脱落した被験者又は治験薬の投与を中止した被験者の数を試験別に表 2.7.4.1-8 に示す（4467 試験：52 週間の主要期間、4469 試験：2024 年 11 月 24 日まで）。

表 2.7.4.1-8　臨床試験において試験を中止・脱落した被験者又は治験薬の投与を中止した被験者の要約（NS における低身長、4467 試験：52 週間の主要期間、4469 試験：2024 年 11 月 24 日まで）

Study ID	Number (%) of participants withdrawn of total randomised	Reason for withdrawal	Reason for discontinuation of trial product
Phase 3			
Study 4467 (main 52-week period)	Somapacitan 0.24 mg/kg/week: 1 of 49 (2.0%)	Withdrawal by parent/guardian: Participant moved to [redacted] and could not come for visits	Withdrawal of consent (1 participant)
	Norditropin® 0.050 mg/kg/day: 0 (0.0%)	NA	NA
Study 4469 (up to 24-Nov-2024)	None	NA	NA

Abbreviations: NA = not applicable; [redacted]= [redacted].

2.7.4.1.3.4　用量の調整

2.7.4.1.3.4.1　SGA 性低身長症

4467 試験では、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の 2 例が有害事象により治験薬を減量した〔2.7.4.2.4.2.1 項、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.5 及び Section 4.6.2〕。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 4 例が IGF-I SD スコアに基づく治験薬の減量基準（連続 2 回以上の来院時に IGF-I SD スコアが+3 を超え、それが投与 24 時間後の再検査で確認された場合に、ノルディトロピン群では約 25%ずつ減量する）により、治験薬を減量した（2.7.4.2.4.4.1 項）。

ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群において、治験薬の減量に至った有害事象について以下に示す。

- 1 例に認められた治験薬の減量に至った有害事象は「易刺激性」及び「攻撃性」であった。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。
- 1 例は「製品処方過誤」により治験薬を減量した。

4469 試験では、用量を調節した被験者はいなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.19〕。

4245 試験では、4 例が有害事象により治験薬を減量した〔2.7.4.2.4.4.1 項、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.5〕。連続 2 回以上の来院時に IGF-I SD スコアが+3 を超えたことにより治験薬を減量した被験者はいなかった（2.7.4.2.4.4.1 項）。

治験薬の減量に至った有害事象について以下に示す。

- 2 例（ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群及びソマプシタン 0.20 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群の各 1 例）で「頭痛」が発現し、それぞれ、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」及び「可能性あり」と判定された。
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 1 例で発現した「注射部位反応」は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された。
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 1 例で発現した「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。

2.7.4.1.3.4.2　NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の NS における低身長小児 1 例が 5 件の有害事象（「関節痛」3 件、「四肢痛」1 件、「頚部痛」1 件）により治験薬を減量した。当該被験者で発現した治験薬の減量に至った有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された〔2.7.4.2.4.2.2 項及び 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.5〕。

4469 試験では、用量を調節した被験者はいなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.18〕。

2.7.4.1.3.5　4467 試験の延長期間 I の 52 週から 104 週までの期間の曝露

2.7.4.1.3.5.1　SGA 性低身長症

4467 試験では、延長期間 I に移行したすべての被験者（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 69 例、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 37 例、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 34 例）がソマプシタンの投与を受けた（52 週から 104 週まで完了）。延長期間 I の 52 週から 104 週までの期間において、被験者あたりの曝露期間の平均は 3 つの投与群間で同様であった。曝露に関する詳細は治験総括報告書〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 4.6.1〕に示す。

2.7.4.1.3.5.2　NS における低身長

4467 試験では、延長期間 I に移行したすべての被験者（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 48 例、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 27 例）がソマプシタンの投与を受けた（52 週から 104 週まで完了）。延長期間 I の 52 週から 104 週までの期間において、被験者あたりの曝露期間の平均は 2 つの投与群間で同様であった。曝露に関する詳細は治験総括報告書〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 4.6.1〕に示す。

2.7.4.1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1　組入れ基準

被験者の組み入れ基準については、Module 2.7.3.1.3.5 に示す

2.7.4.1.4.2　SGA 性低身長症

2.7.4.1.4.2.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

被験者背景及びベースライン特性は、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 回投与群で概ね同様であった（表 2.7.4.1-9）。

4467 試験では、142 例の SGA 性低身長症小児が無作為に割り付けられた。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群に無作為割り付けされた 1 例の被験者が治験薬の投与を受けず、141 例の SGA 性低身長症小児が治験薬の投与を受けた。

被験者は 48.6%が男児、51.4%が女児であり、スクリーニング時点で GH 製剤による治療歴のない二次性徴発来前（Tanner stage 1）の被験者であった。3 つの投与群におけるベースラインの年齢の平均は 5.53 歳であった。89 例（62.7%）が 6 歳未満、53 例（37.3%）が 6 歳以上であった。

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。

表 2.7.4.1-9　被験者背景及びベースライン特性（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 (years)	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)	-1.98 (1.15)	-1.93 (1.30)
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; HVSDS = height velocity standard deviations score; IGF-I = insulin like growth factor I; SD = standard deviation; SDS = standard deviations score; SGA = small for gestational age.

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

併発疾患及び併用薬剤の情報については、治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4 及び Section 4.5〕に示す。

2.7.4.1.4.2.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間）

4467 試験では、16 例の日本人 SGA 性低身長症小児が治験薬の投与を受けた。このうち、8 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を受けた。

4467 試験の SGA 性低身長症小児を対象としたサブ試験における被験者背景及びベースライン特性の要約は、Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.3、Table 1 及び Table 2 に示す。

2.7.4.1.4.2.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験では、12 例の SGA 性低身長症小児（男児 58.3%、女児 41.7%）が組み入れられた。GH 製剤による治療歴のない被験者は 4 例、GH 製剤による治療歴のある被験者は 8 例であった。ベースラインの年齢の平均は、GH 製剤による治療歴のない被験者で 12.50 歳、GH 製剤による治療歴のある被験者で 11.75 歳であった。被験者背景の詳細は、治験総括報告書〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 4.4.1〕に示す。

2.7.4.1.4.2.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

被験者背景及びベースライン特性は、ソマプシタン群とノルディトロピン群で概ね同様であった。

補足的な試験である 4245 試験に組み入れられた被験者は、GH 製剤による治療歴のない、二次性徴発来前の SGA 性低身長症小児であった〔女児は 2.5 歳以上 10 歳未満、男子は 2.5 歳以上 11 歳未満〕。

治験薬の投与を受けた 62 例のうち、31 例（50.0%）が 6 歳未満、31 例（50.0%）が 6 歳以上であった。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%）及びロシア（21.0%）から多くの被験者が組み入れられた。

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

併発疾患及び併用薬剤の情報については、治験総括報告書〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4 及び Section 4.5〕に示す。

2.7.4.1.4.2.3.1 日本人集団（4245 試験、208 週まで）

4245 試験では、17 例の日本人 SGA 性低身長症小児が治験薬の投与を受けた。このうち 3 例が 208 週間ソマプシタン 0.24 mg/kg の週 1 回投与を受け、14 例が 52 週以降の様々な時点において、ノルディトロピン（0.035 mg/kg もしくは 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）又はソマプシタン（0.16 mg/kg もしくは 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。

4245 試験における被験者背景及びベースライン特性の要約は、Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.5、Table 1 及び Table 2 に示す。

2.7.4.1.4.3 NS における低身長

2.7.4.1.4.3.1 4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

被験者背景及びベースライン特性は、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 回投与群で概ね同様であった（表 2.7.4.1-10）。

4467 試験では、77 例の NS における低身長小児（男児 61.0%、女児 39.0%）が治験薬の投与を受けた。スクリーニング時点で GH 製剤による治療歴のない二次性徴発来前（Tanner stage 1）の被験者であった。ベースラインの年齢の平均は両投与群で同様であり（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 6.17 歳、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 6.13 歳）、38 例（49.4%）が 6 歳未満、39 例（50.6%）が 6 歳以上であった。

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。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 29 例（59.2%）及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群の 24 例（85.7%）に protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11（PTPN11）遺伝子の変異が認められた。

表 2.7.4.1-10 被験者背景及びベースライン特性（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

Study 4467	**Norditropin® 0.050 mg/kg/day N (%)**	**Somapacitan 0.24 mg/kg/week N (%)**	**Total**
Number of participants	28	49	77
Mean (SD)			
Age (years)	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; HVSDS = height velocity standard deviation score; HSDS = height standard deviation score; IGF-I SDS = insulin like growth factor I standard deviation score; NS = Noonan syndrome; SD = standard deviation.

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

併発疾患及び併用薬剤の情報については、治験総括報告書〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 4.4 及び Section 4.5〕に示す。

2.7.4.1.4.3.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間）

4467 試験では、9 例の日本人 NS における低身長小児が治験薬の投与を受けた。このうち、4 例がソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群に割り付けられた。

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背景及びベースライン特性の要約は、Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.4、Table 1 及び Table 2 に示す。

2.7.4.1.4.3.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験では、13 例の NS における低身長小児（男児 69.2%、女児 30.8%）が組み入れられた。GH 製剤による治療歴のない被験者は 6 例、GH 製剤による治療歴のある被験者は 7 例であった。ベースラインの年齢の平均は、GH 製剤による治療歴のない被験者で 12.67 歳、GH 製剤による治療歴のある被験者で 12.29 歳であった。被験者背景の詳細は、治験総括報告書〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 4.4.2〕に示す。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1　SGA 性低身長症

2.7.4.2.1.1.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

4467 試験において、SGA 性低身長症小児に対する 52 週までのソマプシタン週 1 回皮下投与の安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。本試験では、2 年間の非盲検の延長期間 I が進行中である。

4467 試験の試験デザインは、図 2.7.4.1-2 に示す。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では 85.5%の被験者に有害事象が認められ、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では 86.5%、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群では 80.0%の被験者に有害事象が認められた（表 2.7.4.2-1）。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 321.8 件/100 人・年、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 420.0 件/100 人・年、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 362.4 件/100 人・年であった。

ソマプシタンの全体的な安全性プロファイルの特徴を以下に示す〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.1〕：

- 本試験の SGA 性低身長症小児では、大部分の有害事象の重症度が軽度又は中等度であった。
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、2 例 2 件の重篤な有害事象が報告され、転帰は「回復」であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

4467 試験の SGA 性低身長症小児での有害事象の概要は、表 2.7.4.2-1 に示す。

特に注目すべき安全性領域の有害事象の要約は、2.7.4.2.5 項に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は少なく、安全性プロファイルが投与群間で同様であることが支持された。

表 2.7.4.2-1　　有害事象の概要－on-treatment 観察期間（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

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

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

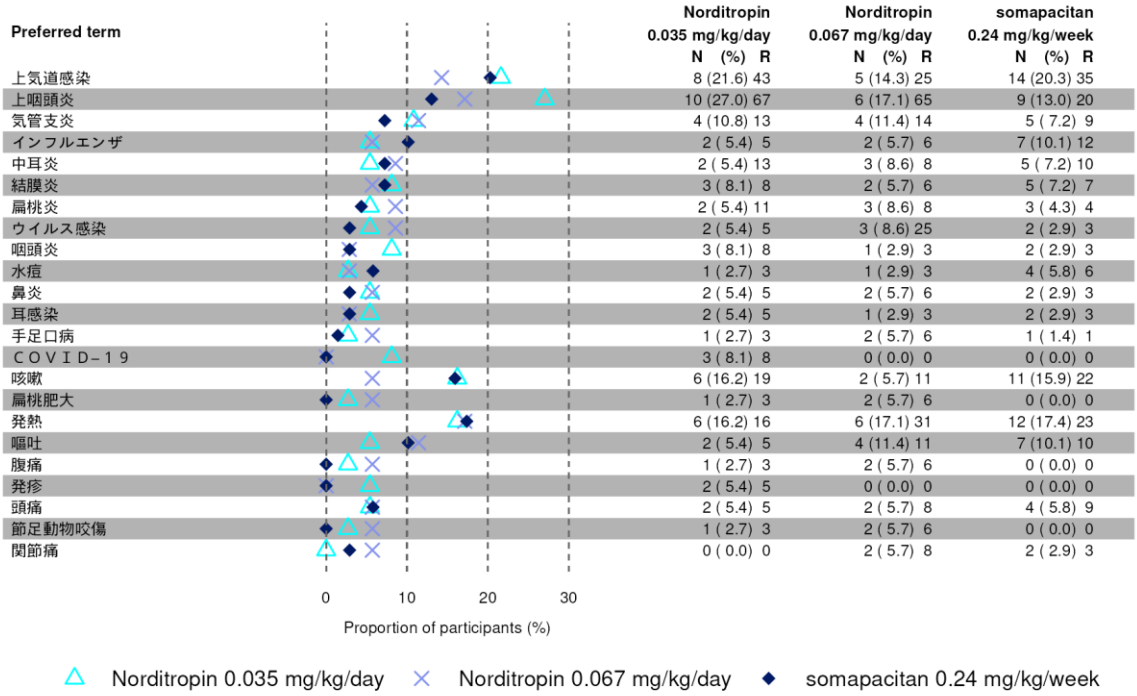
	Norditropin 0.035mg/kg/day			Norditropin 0.067mg/kg/day			somapacitan 0.24mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Dose not changed	32	(86.5)	145 387.9	28	(80.0)	123 348.3	59	(85.5)	219 317.4	119	(84.4)	487 343.7
Unknown	0			0			0			0		
Not applicable	0			2	(5.7)	2 5.7	0			2	(1.4)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

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

高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象を基本語別に図 2.7.4.2-1 に要約する。すべての有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約は 4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.3 に示す。

いずれの投与群においても、高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象は、小児でよくみられる事象であった（図 2.7.4.2-1）。

図 2.7.4.2-1　高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）－ on-treatment 観察期間（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



%: Percentage, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

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

治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 18.8%、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 8.1%、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 17.1%の被験者に認められた。ソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（基本語別）は、いずれも 1～3 例の被験者で認められた〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.18〕。

治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象において、最も高頻度で報告された器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」であった〔ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 5 例（7.2%）8 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例（2.7%）1 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（5.7%）2 件〕〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.18〕。

ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の重篤な有害事象 2 件（「アデノイド肥大」：転帰は「回復」で、治験薬投与の変更はなし、「扁桃肥大」：転帰は「回復」で、治験薬投与の変更はなし）を除き、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、非重篤であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.19 及び Table 8.3.1.20、ならびに Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.4〕。

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。3 つの投与群において、6 件の重度の有害事象が発現した。6 件の重度の有害事象はいずれも重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。重度の有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の「マイコプラズマ性肺炎」及び「息詰まり」、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の「扁桃肥大」及び「インフルエンザ」、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の「メタニューモウイルス感染」及び「扁桃肥大」であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.15 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

52 週間の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後の有害事象に関する更新

52 週間の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後に、新たに 8 件の有害事象が 52 週間の主要期間において発現した事象として追加された〔ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 6 件（このうち、「扁桃肥大」及び「アデノイド肥大」の 2 件は重篤な有害事象であった）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 件〕。8 件の有害事象はいずれも重症度は軽度又は中等度であり、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の「いびき」を除き、すべての有害事象が治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（付録 2.7.4.7.1、Listing 10）。52 週間の主要期間に発現した有害事象において更新された情報については、付録 2.7.4.7.1、Listing 9 に示す。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で報告された同一の「メラノサイト性母斑」に関する 2 件の有害事象（報告された事象名は、left plantar pigmented nevus 及び left plantar pigmented nevus increased rapidly）が重篤な有害事象に変更され、転帰も「回復」となった（付録 2.7.4.7.1、Listing 9）。「メラノサイト性母斑」は外科的に切除され、病理検査で組織に表皮基底層のメラノーシス及び母斑細胞過形成が認められた。辺縁部に母斑細胞は認められず、底部（左足底）に境界母斑は認められなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.4.5.10〕。

2.7.4.2.1.1.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間）

国際共同試験である 4467 試験において、ソマプシタンを投与した SGA 性低身長症小児の日本人集団の有害事象プロファイルは、全集団での有害事象プロファイルと同様であった（日本人集団は付録 2.7.4.7.3、Table 1、全集団は表 2.7.4.2-1）。

日本人集団では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 612.9 件/100 人・年、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 554.9 件/100 人・年、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 791.9 件/100 人・年であった。有害事象によりソマプシタンの投与を中止した日本人被験者はいなかった。日本人集団における有害事象の概要は付録 2.7.4.7.3、Table 1 に示す。

日本人集団において最も高頻度で認められた有害事象は「上咽頭炎」であった（付録 2.7.4.7.3、Table 2）。日本人集団における大部分の有害事象は、1～3 例に認められた。ソマプシタン 0.24 mg/kg

週 1 回投与群では、1 例の日本人被験者に 4 件の治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象が認められた（「注射部位紅斑」（2 件）、「注射部位内出血」及び「注射部位血腫」）。これらの治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象はいずれも、治験薬投与の変更に至るものではなかった（付録 2.7.4.7.3、Table 1 及び Table 7）。

2.7.4.2.1.1.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

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

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

GH 製剤による治療歴のない被験者及び GH 製剤による治療歴のある被験者全体で、1 例 3 件の重篤な有害事象（「便秘」、「消化管内微生物過剰増殖」及び「胃食道逆流性疾患」）が報告された。重度の有害事象の報告はなかった。2 例 2 件の治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された有害事象（「腹痛」及び「嗜眠」）が報告された。治験薬の減量に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.1.3、Table 8.3.1.43 及び Listing 8.3.2.7、Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.19 及び Listing 9.2.7.23〕。

特に注目すべき安全性領域の有害事象は 2.7.4.2.5 項に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は概ね少なかった。

2.7.4.2.1.1.3　4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

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

4245 試験の試験デザインは、図 2.7.4.1-4 に示す。

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

本試験の最初のパート（26 週及び 52 週まで）では、ソマプシタン 0.16 mg/kg、0.20 mg/kg 及び 0.24 mg/kg 週 1 回投与の用量反応を（ノルディトロピン 0.035 mg/kg 及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与との比較により）検討した。ソマプシタンは、検討したすべての用量で良好な忍容性を示した。重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現件数は、すべてのソマプシタン群で少なかった。安全性プロファイルは、3 つのソマプシタン群（0.16 mg/kg 週 1 回投与群、0.20 mg/kg 週 1 回投与群及び 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）及びノルディトロピン群（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群及び 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群）で同様であった。

0～208 週の有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 154.3 件/100 人・年（表 2.7.4.2-2）、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群で 177.4 件/100 人・年であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.3〕。

切り替え前では、すべての投与群における有害事象の単位時間あたりの発現件数は 123.0～282.1 件/100 人・年であった（表 2.7.4.2-2）。大部分の有害事象は、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

切り替え後では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は 130.5～277.3 件/100 人・年であった（表 2.7.4.2-3）。大部分の有害事象は、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

本試験の主要期間及び延長期間（26 週まで、52 週まで及び 208 週まで）の詳細は、治験総括報告書に示す〔4245 試験 26 週（Module 5.3.5.1）Section 12 及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2〕。有害事象の概要は、表 2.7.4.2-2（切り替え前）、表 2.7.4.2-3（切り替え後）及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.3（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群）に示す。

特に注目すべき安全性領域の有害事象は 2.7.4.2.5 項に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は概ね少なかった。全体として、特に注目すべき安全性領域の有害事象により、ソマプシタンとノルディトロピンの安全性プロファイルが同様であることが支持された。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要ー切り替え前（4245 試験、SGA 性低身長症、208 週まで）

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	12				13				12				13				12			
PYE	27.65				31.26				32.61				32.98				47.97			
Events	9	(75.0)	34	123.0	10	(76.9)	53	169.6	10	(83.3)	92	282.1	12	(92.3)	75	227.4	10	(83.3)	74	154.3
Serious																				
Yes	2	(16.7)	2	7.2	0				0				1	(7.7)	1	3.0	1	(8.3)	1	2.1
No	9	(75.0)	32	115.7	10	(76.9)	53	169.6	10	(83.3)	92	282.1	12	(92.3)	74	224.4	10	(83.3)	73	152.2
Severity																				
Severe	1	(8.3)	1	3.6	0				0				0				0			
Moderate	2	(16.7)	13	47.0	0				3	(25.0)	24	73.6	4	(30.8)	7	21.2	6	(50.0)	16	33.4
Mild	9	(75.0)	20	72.3	10	(76.9)	53	169.6	10	(83.3)	68	208.5	12	(92.3)	68	206.2	10	(83.3)	58	120.9
Related to trial product																				
Probable	0				2	(15.4)	3	9.6	1	(8.3)	2	6.1	2	(15.4)	2	6.1	3	(25.0)	6	12.5
Possible	0				2	(15.4)	2	6.4	1	(8.3)	4	12.3	1	(7.7)	1	3.0	2	(16.7)	3	6.3
Unlikely	9	(75.0)	34	123.0	10	(76.9)	48	153.6	10	(83.3)	86	263.7	12	(92.3)	72	218.3	10	(83.3)	65	135.5
Missing	0				0				0				0				0			
Related to technical complaint																				
Yes	0				0				0				0				0			
No	9	(75.0)	34	123.0	10	(76.9)	53	169.6	10	(83.3)	92	282.1	12	(92.3)	75	227.4	10	(83.3)	74	154.3
Missing	0				0				0				0				0			
Action taken to trial product																				
Drug interrupted	0				0				0				0				1	(8.3)	1	2.1
Drug withdrawn	0				0				0				1	(7.7)	1	3.0	0			
Dose reduced	0				0				0				1	(7.7)	1	3.0	2	(16.7)	2	4.2
Dose increased	0				0				0				0				0			
Dose not changed	9	(75.0)	34	123.0	9	(69.2)	49	156.8	9	(75.0)	90	276.0	12	(92.3)	73	221.3	10	(83.3)	71	148.0

Summary of adverse events - before switch - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Unknown	0				1	(7.7)	1	3.2	0				0				0			
Not applicable	0				1	(7.7)	3	9.6	1	(8.3)	2	6.1	0				0			
Missing	0				0				0				0				0			
Outcome																				
Fatal	0				0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	4	(33.3)	5	18.1	2	(15.4)	3	9.6	5	(41.7)	7	21.5	6	(46.2)	10	30.3	5	(41.7)	7	14.6
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0				0			
Recovering/resolving	0				0				0				0				0			
Recovered/resolved	8	(66.7)	29	104.9	10	(76.9)	50	160.0	9	(75.0)	85	260.6	12	(92.3)	65	197.1	10	(83.3)	67	139.7
Unknown	0				0				0				0				0			
Injection site reaction*																				
Yes	0				1	(7.7)	4	12.8	1	(8.3)	1	3.1	1	(7.7)	1	3.0	1	(8.3)	3	6.3
No	9	(75.0)	34	123.0	10	(76.9)	49	156.8	10	(83.3)	91	279.0	12	(92.3)	74	224.4	10	(83.3)	71	148.0
AEs leading to discontinuation	0				0				0				1	(7.7)	1	3.0	0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
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.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要－切り替え後（4245 試験、SGA 性低身長症、208 週まで）

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	12				13				12				13			
PYE	15.08				19.16				15.51				16.14			
Events	10	(83.3)	21	139.3	7	(53.8)	25	130.5	8	(66.7)	43	277.3	10	(76.9)	39	241.6
Serious																
Yes	0				1	(7.7)	1	5.2	0				0			
No	10	(83.3)	21	139.3	7	(53.8)	24	125.3	8	(66.7)	43	277.3	10	(76.9)	39	241.6
Severity																
Severe	0				1	(7.7)	1	5.2	0				0			
Moderate	6	(50.0)	9	59.7	3	(23.1)	7	36.5	3	(25.0)	12	77.4	3	(23.1)	5	31.0
Mild	8	(66.7)	12	79.6	6	(46.2)	17	88.7	7	(58.3)	31	199.9	10	(76.9)	34	210.6
Related to trial product																
Probable	0				0				2	(16.7)	2	12.9	0			
Possible	2	(16.7)	3	19.9	2	(15.4)	3	15.7	2	(16.7)	3	19.3	0			
Unlikely	10	(83.3)	18	119.4	7	(53.8)	22	114.8	7	(58.3)	38	245.0	10	(76.9)	39	241.6
Missing	0				0				0				0			
Related to technical complaint																
Yes	0				0				0				0			
No	10	(83.3)	21	139.3	7	(53.8)	25	130.5	8	(66.7)	43	277.3	10	(76.9)	39	241.6
Missing	0				0				0				0			
Action taken to trial product																
Drug interrupted	0				1	(7.7)	1	5.2	0				0			
Drug withdrawn	0				0				0				0			
Dose reduced	0				0				1	(8.3)	1	6.4	0			

Summary of adverse events - after switch - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dose increased	0				0				0				0			
Dose not changed	10	(83.3)	19	126.0	7	(53.8)	23	120.1	8	(66.7)	42	270.8	10	(76.9)	39	241.6
Unknown	0				0				0				0			
Not applicable	2	(16.7)	2	13.3	1	(7.7)	1	5.2	0				0			
Missing	0				0				0				0			
Outcome																
Fatal	0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	4	(33.3)	7	46.4	2	(15.4)	2	10.4	3	(25.0)	5	32.2	5	(38.5)	6	37.2
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0			
Recovering/resolving	0				0				0				0			
Recovered/resolved	8	(66.7)	14	92.9	7	(53.8)	23	120.1	7	(58.3)	38	245.0	9	(69.2)	33	204.4
Unknown	0				0				0				0			
Injection site reaction																
Yes	1	(8.3)	1	6.6	0				1	(8.3)	1	6.4	0			
No	10	(83.3)	20	132.6	7	(53.8)	25	130.5	8	(66.7)	42	270.8	10	(76.9)	39	241.6
AEs leading to discontinuation	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
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.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群において高頻度（いずれかの群で 10%以上）で報告された有害事象は、小児でよくみられる事象であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Figure 8.3.1.35～Figure 8.3.1.37〕。高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象を器官別大分類及び基本語別に 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.9 及び Table 8.3.1.10 に要約する。すべての有害事象の要約（投与群別）は 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.6（切り替え前）、Table 8.3.1.7（切り替え後）及び Table 8.3.1.8（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群）に示す。

大部分の有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3）。

切り替え前では、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例 1 件の有害事象（「喘息」、転帰は「回復」）が治験責任医師により重度に分類された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.40〕。

切り替え後では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 件の有害事象（「血中ゴナドトロピン増加」、転帰は「回復」）が治験責任医師により重度に分類された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.41〕。

治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても少なかった。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 18.76 件/100 人・年であり、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群で 17.57 件/100 人・年であった。切り替え前では、0.00～18.40 件/100 人・年、切り替え後では 0.00～32.24 件/100 人・年であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.46～Table 8.3.1.48〕。

ソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された大部分の有害事象は、非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.4〕。治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された 1 件の有害事象（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の「発育性股関節形成不全」）は重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.3.1.3 項）。

特に注目すべき安全性領域の有害事象は 2.7.4.2.5 項に示す。

詳細は 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2 に示す。

208 週の治験総括報告書のデータベースロック後の有害事象に関する更新

208 週の治験総括報告書で報告された有害事象に関して、4245 試験のデータベースロックから本概要の cut-off date までに更新された情報はなかった。

2.7.4.2.1.1.3.1 日本人集団（4245 試験、208 週まで）

4245 試験において、ソマプシタンを投与した日本人集団の有害事象プロファイルは、全集団での有害事象プロファイルと同様であった〔日本人集団は付録 2.7.4.7.5、Table 1、Table 2 及び Table 3、全集団は表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-3 及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 5-12〕。

0～208 週における日本人集団での有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 250.7 件/100 人・年（付録 2.7.4.7.5、Table 1）、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群で 293.3 件/100 人・年であった（付録 2.7.4.7.5、Table 3）。

切り替え前では、日本人集団におけるすべての投与群の有害事象の単位時間あたりの発現件数は225.8～378.6 件/100 人・年であった（付録 2.7.4.7.5、Table 1）。

切り替え後では、日本人集団におけるすべての投与群の有害事象の単位時間あたりの発現件数は157.7～519.3 件/100 人・年であった（付録 2.7.4.7.5、Table 2）。

有害事象によりソマプシタンの投与を中止した日本人被験者はいなかった。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群の日本人被験者において、最も高頻度で報告された有害事象は「上咽頭炎」であった（付録 2.7.4.7.5、Table 6）。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与併合群において、1 例の日本人被験者に 1 件の治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象「成長痛」が認められた（付録 2.7.4.7.5、Table 17）。当該事象は治験薬投与の変更に至るものではなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.4〕。

2.7.4.2.1.2　NS における低身長

2.7.4.2.1.2.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

4467 試験において、NS における低身長小児に対する 52 週までのソマプシタン週 1 回皮下投与の安全性プロファイルは、1 日 1 回投与の GH 製剤（ノルディトロピン等）で知られている安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。本試験では、2 年間の非盲検の延長期間 I が進行中である。

4467 試験の試験デザインは、図 2.7.4.1-2 に示す。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では 89.8%の被験者に有害事象が認められ、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では 82.1%の被験者に有害事象が認められた（表 2.7.4.2-4）。有害事象の単位時間あたりの発現件数はソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 517.7 件/100 人・年、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 494.6 件/100 人・年であった。

ソマプシタンの全体的な安全性プロファイルの特徴を以下に示す〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.1〕：

- NS における低身長小児では、大部分の有害事象の重症度が軽度又は中等度であった。
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例 5 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例 3 件の重篤な有害事象が報告された。8 件の重篤な有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 件「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」を除き、すべての重篤な有害事象の転帰は「回復」であった。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で同時に報告された 2 件の重篤な有害事象（「肺炎」及び「喘息」）ならびにノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された 1 件の重篤な有害事象「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」は、治験薬の投与中断に至った。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

4467 試験の NS における低身長小児での有害事象の概要は、表 2.7.4.2-4 に示す。

特に注目すべき安全性領域の有害事象の要約は、2.7.4.2.5 項に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は少なく、安全性プロファイルが投与群間で同様であることが支持された。

表 2.7.4.2-4　有害事象の概要－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

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

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

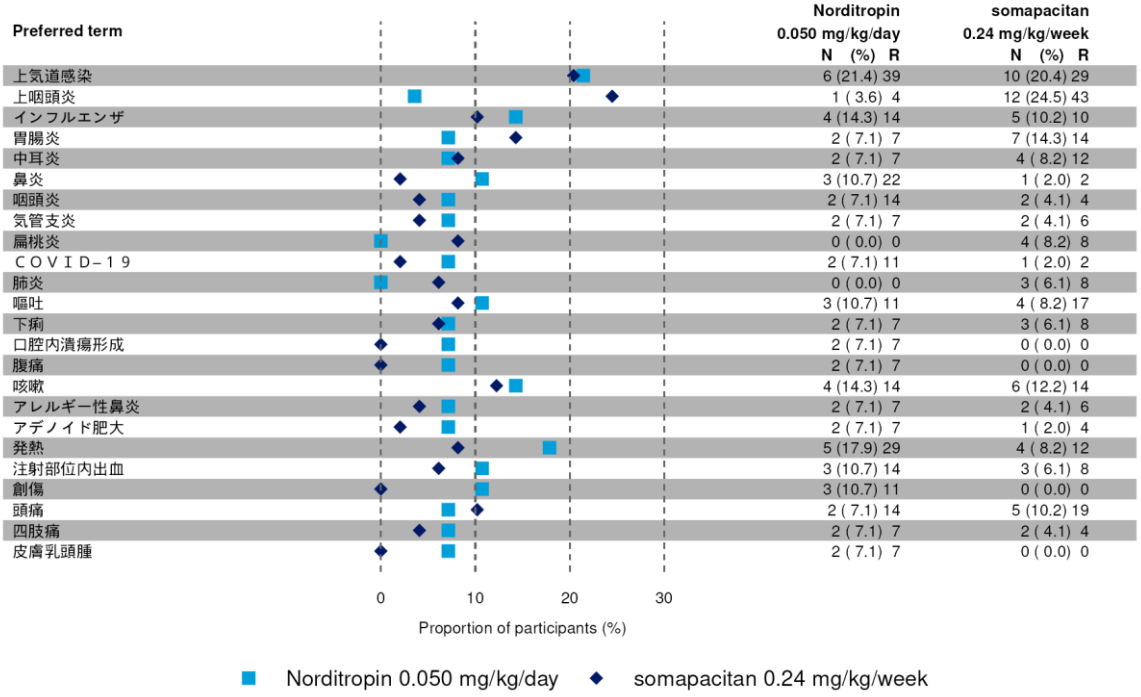
	Norditropin 0.050mg/kg/day				somapacitan 0.24mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Outcome												
Fatal	0				0				0			
Not recovered/not resolved	6	(21.4)	11	39.4	15	(30.6)	18	37.1	21	(27.3)	29	38.0
Recovered/resolved with sequelae	1	(3.6)	1	3.6	0				1	(1.3)	1	1.3
Recovering/resolving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

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

高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象を基本語別に図 2.7.4.2-2 に要約する。すべての有害事象の器官別大分類及び基本語別の要約は 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.3 に示す。

いずれの投与群においても、高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象は、小児でよくみられる事象であった（図 2.7.4.2-2）。

図 2.7.4.2-2　高頻度（いずれかの群で 5%以上）で報告された有害事象（基本語別）－on-treatment 観察期間（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



%: Percentage, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

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

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 30.6%、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 28.6%の被験者に発現した有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.16〕。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、4 例（8.2%）7 件の「頭痛」が治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。また、両投与群において、3 例 4 件の「注射部位内出血」が治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 6.1%、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 10.7%）。ソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたその他のすべての有害事象（基本語別）は、1～2 例の被験者で認められた〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.16〕。

治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象において、最も高頻度で報告された器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」であった〔ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 3 例（6.1%）4 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 4 例（14.3%）7 件〕〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.16〕。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例 5 件の重度の有害事象を除き、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.17 及び Table 8.3.1.18〕。重度の有害事象のうち 4 件は、同時に報告された事象であった。

大部分の有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（4.1%）6 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（7.1%）2 件の重度の有害事象が認められた〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.13〕。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で、重度の有害事象「熱性痙攣」が報告された（重篤な有害事象であり、因果関係は「なし」と判定された）。他の 1 例では、重度の有害事象として「関節痛」（3 件）、「頚部痛」及び「四肢痛」が報告された。いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は「あり」と判定された。3 件の「関節痛」及び 1 件の「頚部痛」は同時に報告された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群において報告された重度の有害事象は、「アデノイド肥大」及び「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」であった。いずれも重篤な有害事象であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

52 週間の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後の有害事象に関する更新

52 週間の主要期間に発現した有害事象において更新された情報については、付録 2.7.4.7.2、Listing 9 に示す。

2.7.4.2.1.2.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間）

国際共同試験である 4467 試験において、ソマプシタンを投与した日本人集団の有害事象プロファイルは、全集団での有害事象プロファイルと同様であった（日本人集団は付録 2.7.4.7.4、Table 1、全集団は表 2.7.4.2-4）。

NS における低身長小児の日本人集団における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 449.7 件/100 人・年、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 831.0 件/100 人・年であった。有害事象によりソマプシタンの投与を中止した日本人被験者はいなかった。4467 試験の NS における低身長小児の日本人集団での有害事象の概要は付録 2.7.4.7.4、Table 1 に示す。

日本人集団において最も高頻度で認められた有害事象は「インフルエンザ」であった（付録 2.7.4.7.4、Table 2）。日本人集団における有害事象はいずれも 1～3 例に認められた。日本人集団では、いずれの投与群においても治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象はなかった（付録 2.7.4.7.4、Table 7）。

2.7.4.2.1.2.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

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

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

GH 製剤による治療歴のない被験者及び GH 製剤による治療歴のある被験者全体で、重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告はなかった。5 例 8 件の治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象が報告された〔「挫傷」（2 件）、「てんかん」、「頭痛」、「大動脈弁閉鎖不全症」、「注射部位内出血」、「血中甲状腺刺激ホルモン増加」及び「後天性リポジストロフィー」〕。治験薬の減量に至った有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.1.2 及び Table 8.3.1.42、Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.18 及び Listing 9.2.7.22〕。

特に注目すべき安全性領域の有害事象は 2.7.4.2.5 項に示す。それぞれの特に注目すべき安全性領域における有害事象の発現件数は概ね少なかった。

2.7.4.2.2　死亡

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児を対象としたソマプシタンの臨床開発プログラムにおいて、死亡の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Listing 8.3.2.1、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Listing 8.3.2.1、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Listing 8.3.2.2 及び Listing 8.3.2.3、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Listing 8.3.2.1〕。

2.7.4.2.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.3.1　SGA 性低身長症

2.7.4.2.3.1.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群、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少なかった。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（2.9%）2 件（2.9 件/100 人・年）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例（8.1%）5 件（13.4 件/100 人・年）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 4 例（11.4%）6 件（17.0 件/100 人・年）の重篤な有害事象が報告された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.2〕。重篤な有害事象を被験者別に表 2.7.4.2-5 に示す。

ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例に認められた 2 件の重篤な有害事象（「扁桃肥大」及び「アデノイド肥大」）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。いずれも重症度は中等度で、転帰は「回復」であった。その他の重篤な有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はなかった。

ソマプシタン群の 1 例（「マイコプラズマ性肺炎」）及びノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の 2 例（1 例：「上気道感染」、1 例：「インフルエンザ」、「レンサ球菌性肺炎」及び「ヘモフィルス性肺炎」）が治験薬の投与を中断した。治験薬の投与中断に至った 5 件の重篤な有害事象の転帰はいずれも「回復」であった。

重篤な有害事象の概要は 4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.2 に示す。重篤な有害事象は器官別大分類及び基本語別に 4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.14 に示す。

重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 8.3.3 及び Appendix 9.3.1（症例記録の概要）〕に示す。

表 2.7.4.2-5　　重篤な有害事象－被験者別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

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

Treatment group Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	PT	Onset date/ Outcome	Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality	Action taken to trial product	Case number
Norditropin® 0.067 mg/kg/day ■■■101#	M/■.2/15.9	扁桃肥大	21DEC2022 Recovered	92/183	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1076359

Japanese subjects 〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.4, Listing 9.2.4.2〕
Abbreviations: BMI = body mass index (kg/m^2) at baseline; F = female; M = male; PT = preferred term; yrs = years.

52 週の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後の重篤な有害事象に関する更新

52 週の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後に、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で新たに 2 件の重篤な有害事象（「扁桃肥大」及び「アデノイド肥大」）が 52 週間の主要期間において発現した事象として追加された。いずれの重篤な有害事象も重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった（付録 2.7.4.7.1、Listing 10）。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で報告された同一の「メラノサイト性母斑」に関連する 2 件の有害事象（報告された事象名：left plantar pigmented nevus 及び left plantar pigmented nevus increased rapidly）が重篤な有害事象に変更され、転帰も「回復」となった。詳細は、2.7.4.2.1.1.1 項の「52 週間の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後の有害事象に関する更新」に示した。

2.7.4.2.3.1.1.1 日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間）

SGA 性低身長症小児の日本人集団では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で重篤な有害事象の報告はなかった。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例 1 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例 4 件の重篤な有害事象が報告された（表 2.7.4.2-5 及び付録 2.7.4.7.3、Table 3）。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例の日本人被験者で発現した 2 件の重篤な有害事象（「扁桃肥大」及び「アデノイド肥大」）は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。これら 2 件の重篤な有害事象の重症度は中等度で、転帰は「回復」であった（付録 2.7.4.7.3、Listing 10）。

2.7.4.2.3.1.2 4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

GH 製剤による治療歴のある被験者 1 例で 3 件の重篤な有害事象が報告された（「便秘」、「消化管内微生物過剰増殖」及び「胃食道逆流性疾患」）。3 件の重篤な有害事象は、いずれも重症度は軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.1.11 及び Listing 8.3.2.7〕。

2.7.4.2.3.1.3 4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

SGA 性低身長症小児を対象とした第 2 相試験では、重篤な有害事象の発現件数は少なかった。重篤な有害事象を被験者別に表 2.7.4.2-6 に示す。

重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、すべての投与群で少なかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.4 及び Table 8.3.1.5〕。

208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群では 1 例 1 件の重篤な有害事象「発育性股関節形成不全」が報告された。当該事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定され、治験薬投与の変更に至るものではなかった。

切り替え前では、3 例 3 件の重篤な有害事象が報告された。このうち 2 例 2 件の重篤な有害事象（「喘息」及び「鼠径ヘルニア」）はノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された。1 例 1 件の重篤な有害事象「1 型糖尿病」はソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で報告され、治験薬との因果関係は「なし」と判定され、治験薬の投与中止に至った（2.7.4.2.4.1.1 項）。

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

重篤な有害事象の概要は、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.4 及び Table 8.3.1.5 に示す。重篤な有害事象は器官別大分類及び基本語別に 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.38 及び Table 8.3.1.39 に示す。

重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 8.3.3 及び Appendix 9.3.1（症例記録の概要）〕に示す。

表 2.7.4.2-6　重篤な有害事象－被験者別（4245 試験、SGA 性低身長症、208 週まで）

Treatment group Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	PT	Onset date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Severity/ Causality	Action taken to trial product	Case number
Norditropin® (0.035 mg/kg/day)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week) [redacted]001[#]	F/[redacted].1/14.8	喘息	18OCT2021/ Recovered	594/ Extension II (before switch)/ 45	Severe/ Unlikely	Dose not changed	858725
Norditropin® (0.035 mg/kg/day)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week) [redacted]001	F/[redacted].7/13.0	鼡径ヘルニア	25MAR2020/ Recovered	184/ Extension I/ 430	Mild/ Unlikely	Dose not changed	823555
Norditropin® (0.067 mg/kg/day)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week) [redacted]002[#]	F/[redacted].3/15.5	扁桃肥大	30MAY2023/ Recovered	1380/ Extension II (after switch)/ 211	Mild/ Unlikely	Dose not changed	1154809
Somapacitan (0.20 mg/kg/week)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week) [redacted]001	M/[redacted].5/16.2	1 型糖尿病	09FEB2021/ Not recovered	370/ Extension II (before switch)/ NA	Moderate/ Unlikely	Drug withdrawn	786945
Somapacitan (0.24 mg/kg/week)/ somapacitan (0.24 mg/kg/week) [redacted]001	F/[redacted].9/14.0	発育性股関節形成不全	09MAR2022/ Recovered	771/ Extension II/ 199	Moderate/ Possible	Dose not changed	961077

[#] Japanese subjects 〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.4, Listing 9.2.4.2〕

Abbreviations: AE = adverse event; BMI = body mass index (kg/m^2) at baseline; F = female; M = male; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SGA = small for gestational age; yrs = years.

208 週間の治験総括報告書のデータベースロック後の重篤な有害事象に関する更新

208 週の治験総括報告書で報告された有害事象に関して、4245 試験のデータベースロックから本概要の cut-off date までに更新された情報はなかった。

2.7.4.2.3.1.3.1 日本人集団（4245 試験、208 週まで）

日本人被験者では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群において重篤な有害事象の報告はなかった（付録 2.7.4.7.5、Table 7）。

切り替え前では、日本人集団において、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例 1 件の重篤な有害事象「喘息」が報告された。当該事象の重症度は重度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（表 2.7.4.2-6、付録 2.7.4.7.5、Table 7 及び Listing 19）。

切り替え後では、日本人集団において、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例 1 例の重篤な有害事象「扁桃肥大」が報告された。当該事象の重症度は軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（表 2.7.4.2-6、付録 2.7.4.7.5、Table 8 及び Listing 19）。

2.7.4.2.3.2 NS における低身長

2.7.4.2.3.2.1 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を対象としたサブ試験では、重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は少なかった。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例（8.2%）5 件（10.3 件/100 人・年）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例（10.7%）3 件（10.8 件/100 人・年）の重篤な有害事象が報告された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.2〕。

重篤な有害事象を被験者別に表 2.7.4.2-7 に示す。

すべての重篤な有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象はなかった。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、1 例の被験者から同時に報告された 2 件の重篤な有害事象（「肺炎」：転帰は「回復」、「喘息」：転帰は「回復」）により治験薬の投与を中断した。ノルディトロピン群では、1 例の被験者が 1 件の重篤な有害事象（「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」：転帰は「未回復」）により治験薬の投与を中断した〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Listing 8.3.2.2〕。

重篤な有害事象の概要は 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.2 に示す。重篤な有害事象は器官別大分類及び基本語別に 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.12 に示す。

重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 8.3.3 及び Appendix 9.3.1（症例記録の概要）〕に示す。

表 2.7.4.2-7　　重篤な有害事象ー被験者別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

Treatment group Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m²)	PT	Onset date/ Outcome	Study day/ Duration (days)	Severity/ Causality	Action taken to study product	Case number
Somapacitan 0.24 mg/kg/week ■■■301	F/■.8/14.0	肺炎	23MAR2023/ Recovered	4/11	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted	1044515
		喘息	23MAR2023/ Recovered	4/11	Moderate/ Unlikely	Drug interrupted	1044519
Somapacitan 0.24 mg/kg/week ■■■303	F/■.2/16.6	胃腸炎	03OCT2024/ Recovered	352/3	Mild/ Unlikely	Dose not changed	1319019
Somapacitan 0.24 mg/kg/week ■■■301[#]	M/■.3/13.4	熱性痙攣	09DEC2023/ Recovered	265/5	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1151326
Somapacitan 0.24 mg/kg/week ■■■301	F/■.4/13.8	真珠腫	01APR2023/ Recovered	3/46	Moderate/ Unlikely	Dose not changed	1073593
Norditropin® 0.050 mg/kg/day ■■■301	M/■.4/14.0	下気道感染	04JUN2023/ Recovered	60/3	Moderate/ Unlikely	Dose not changed	1088472
Norditropin® 0.050 mg/kg/day ■■■301	M/■/15.7	閉塞性睡眠時無呼吸症候群	09AUG2023/ Not recovered	210/-	Severe/ Unlikely	Drug interrupted	1113622
Norditropin® 0.050 mg/kg/day ■■■302[#]	M/■.4/14.7	アデノイド肥大	30JAN2024/ Recovered	350/175	Severe/ Unlikely	Dose not changed	1249878

[#] Japanese subjects 〔4467 試験 NS 52 週 （Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.4, Listing 9.2.4.2〕.
Abbreviations: BMI = body mass index (kg/m²) at baseline; F = female; M = male; NS = Noonan syndrome; PT = preferred term; yrs = years.

52 週間の主要期間の治験総括報告書のデータベースロック後の重篤な有害事象に関する更新

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

2.7.4.2.3.2.1.1　日本人集団（4467 試験、52 週間の主要期間）

日本人集団では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例 1 件の重篤な有害事象「熱性痙攣」が報告され、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例 1 件の重篤な有害事象「アデノイド肥大」が報告された（表 2.7.4.2-7 及び付録 2.7.4.7.4、Table 3）。2 件の重篤な有害事象はいずれも、重症度は重度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（表 2.7.4.2-7 及び付録 2.7.4.7.4、Listing 10）。

2.7.4.2.3.2.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験の NS における低身長小児では、重篤な有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.1.10〕。

2.7.4.2.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬投与を中止した被験者又は試験を中止・脱落した被験者の一覧を 2.7.4.1.3.3 項に示し、以下に要約する。

2.7.4.2.4.1.1　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 試験の 52 週間の主要期間では、いずれの投与群においても有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例が有害事象「気分変化」を発現し、その後、延長期間（52 週以降）において治験薬の投与を中止した〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.8〕。

治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述（及び症例記録の概要）は、治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 8.3.3 及び Appendix 9.3.1〕に示す。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験では、有害事象により治験薬の投与を中止した SGA 性低身長症小児はいなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.27〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例の被験者が、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え前に有害事象「1 型糖尿病」により治験薬の投与を中止した。当該事象については 2.7.4.1.3.3.1 項にも示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述（及び症例記録の概要）は、治験総括報告書〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 8.3.3 及び Appendix 9.3.1〕に示す。

2.7.4.2.4.1.2　NS における低身長

4467 試験及び 4469 試験では、有害事象により治験薬の投与を中止した NS における低身長小児はいなかった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.8 及び 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.26〕。

2.7.4.2.4.2　治験薬の減量（又は投与中断）に至った有害事象

2.7.4.2.4.2.1　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

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 回投与群では、治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では、2 例 3 件の治験薬の減量に至った有害事象が認められた。1 例は Day 31 に「易刺激性」及び「攻撃性」が同時に報告され、他の 1 例では Day 1 に「製品処方過誤」が報告された。治験薬の減量に至った有害事象はいずれも非重篤で、重症度は中等度又は軽度であり、転帰は「回復」であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.5〕。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例 2 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例 9 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例 3 件であった。52 週間の主要期間では、「メラノサイト性母斑」を除いて、すべての治験薬の投与中断に至った有害事象の転帰は「回復」であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.7〕。「メラノサイト性母斑」は、4467 試験の 52 週間の主要期間以降に重篤な有害事象に変更され、転帰は「回復」となった（2.7.4.2.5.12.1.1 項）。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験では、治験薬の減量又は治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.19 及び Listing 9.2.7.23〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

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

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

切り替え前では、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例の被験者が Day 1 に発現した有害事象「頭痛」により治験薬を減量した。

切り替え後では、ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例の被験者が Day 1375 に発現した有害事象「頭痛」により治験薬を減量した。

治験薬の減量に至った有害事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」又は「あり」と判定された。2 件の「頭痛」の転帰は「未回復」であった。すべての治験薬の減量に至った有害事象は、治験総括報告書〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.5〕に示す。

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

2.7.4.2.4.2.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、1 例の被験者が 5 件の有害事象により治験薬の減量に至った〔「関節痛」（3 件）：いずれも Day 14 に発現、「頸部痛」：Day 14 に発現、「四肢痛」：Day 28 に発現〕。5 件すべての事象が非重篤で、重症度は重度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された。転帰はいずれも「回復」であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.5〕。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では、治験薬を減量した被験者はいなかった。

治験薬の投与中断に至った有害事象は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例 3 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 4 例 9 件であった。12 件の治験薬の投与中断に至った有害事象のうち、9 件は非重篤であり、3 件〔ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で同時に報告された「肺炎」及び「喘息」、ならびにノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群の「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」〕は重篤であった。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で報告された「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」（重度、転帰は「未回復」）を除いて、治験薬の投与中断に至った有害事象はいずれも重症度は軽度又は中等度であり、転帰は「回復」であった。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群の「発疹」を除き、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.7〕。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験の NS における低身長小児では、治験薬の減量又は治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.18 及び Listing 9.2.7.22〕。

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

2.7.4.2.4.3.1　SGA 性低身長症

4467 試験では、有害事象について、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者〔ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 69 例中 14 例（20.3%）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 37 例中 9 例（24.3%）及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 35 例中 17 例（48.6%）〕と、この基準に該当しないその他の被験者とを比較した〔表 2.7.4.2-8 及び 4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.28〕。

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

表 2.7.4.2-8　有害事象の概要－連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者－on-treatment 観察期間（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

	somapacitan 0.24 mg/kg/week IGF-1 SDS >2*				somapacitan 0.24 mg/kg/week IGF-1 SDS <=2*			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	14				55			
Total patient years at risk	14.00				55.00			
Events	12	(85.7)	27	192.8	47	(85.5)	195	354.5
Serious								
Yes	0				2	(3.6)	2	3.6
No	12	(85.7)	27	192.8	47	(85.5)	193	350.9
Severity								
Severe	0				2	(3.6)	2	3.6
Moderate	2	(14.3)	7	50.0	13	(23.6)	26	47.2
Mild	11	(78.6)	20	142.8	45	(81.8)	167	303.6
Related to trial product								
Probable	0				6	(10.9)	7	12.7
Possible	2	(14.3)	4	28.5	6	(10.9)	11	20.0
Unlikely	10	(71.4)	23	164.3	46	(83.6)	177	321.8
Related to technical complaint								
Yes	0				0			
No	12	(85.7)	27	192.8	47	(85.5)	195	354.5
Action taken to trial product								
Drug interrupted	0				1	(1.8)	2	3.6
Drug withdrawn	0				0			
Dose reduced	0				0			
Dose increased	0				1	(1.8)	1	1.8
Dose not changed	12	(85.7)	27	192.8	47	(85.5)	192	349.1
Unknown	0				0			
Not applicable	0				0			
Outcome								
Fatal	0				0			
Not recovered/not resolved	3	(21.4)	3	21.4	13	(23.6)	18	32.7
Recovered/resolved with sequelae	0				0			
Recovering/resolving	0				4	(7.3)	4	7.2
Recovered/resolved	10	(71.4)	24	171.4	45	(81.8)	173	314.5
Unknown	0				0			
Injection site reaction								
Yes	0				5	(9.1)	8	14.5
No	12	(85.7)	27	192.8	47	(85.5)	187	340.0
AEs leading to discontinuation	0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
*IGF-I SDS>2/IGF-I SDS<=2: participants with/without IGF-I SDS>2 at 2 (or more) consecutive visits.

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

2.7.4.2.4.3.2　NS における低身長

4467 試験では、有害事象について、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者〔ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群 49 例中 5 例（10.2%）〕と、この基準に該当しないその他の被験者とを比較した（表 2.7.4.2-9）。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者はいなかった。

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

表 2.7.4.2-9　有害事象の概要－連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者－on-treatment 観察期間（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 IGF-1 SDS >2*				somapacitan 0.24 mg/kg/week IGF-1 SDS <=2*			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				44			
Total patient years at risk	5.00				43.48			
Events	5	(100)	25	499.52	39	(88.6)	226	519.81
Serious								
Yes	0				4	(9.1)	5	11.50
No	5	(100)	25	499.52	39	(88.6)	221	508.31
Severity								
Severe	1	(20.0)	5	99.90	1	(2.3)	1	2.30
Moderate	1	(20.0)	1	19.98	12	(27.3)	20	46.00
Mild	4	(80.0)	19	379.64	38	(86.4)	205	471.51
Related to trial product								
Probable	2	(40.0)	7	139.87	3	(6.8)	6	13.80
Possible	0				11	(25.0)	29	66.70
Unlikely	5	(100)	18	359.66	39	(88.6)	191	439.31
Related to technical complaint								
Yes	0				2	(4.5)	3	6.90
No	5	(100)	25	499.52	39	(88.6)	223	512.91
Action taken to trial product								
Drug interrupted	0				2	(4.5)	3	6.90
Drug withdrawn	0				0			
Dose reduced	1	(20.0)	5	99.90	0			
Dose increased	0				0			
Dose not changed	5	(100)	20	399.62	39	(88.6)	223	512.91
Unknown	0				0			
Not applicable	0				0			
Outcome								
Fatal	0				0			
Not recovered/not resolved	0				15	(34.1)	18	41.40
Recovered/resolved with sequelae	0				0			
Recovering/resolving	0				2	(4.5)	2	4.60
Recovered/resolved	5	(100)	25	499.52	39	(88.6)	206	473.81
Unknown	0				0			
Injection site reaction								
Yes	1	(20.0)	2	39.96	3	(6.8)	21	48.30
No	5	(100)	23	459.56	39	(88.6)	205	471.51
AEs leading to discontinuation	0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
*IGF-I SDS>2/IGF-I SDS<=2: participants with/without IGF-I SDS>2 at 2 (or more) consecutive visits.

2.7.4.2.4.4　連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者での有害事象

2.7.4.2.4.4.1　SGA 性低身長症

4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+3 を超えた 18 例の被験者（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 6 例、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 9 例）で認められた有害事象の一覧を、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.14 に示す。

これらの被験者のうち、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 4 例が、IGF-I SD スコアに基づく治験薬の減量基準（連続 2 回以上の来院時に IGF-I SD スコアが+3 を超え、投与 24 時間後の再検査で確認された場合に、ノルディトロピン群では約 25%ずつ減量する）により、治験薬を減量した〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.4.6.2〕。これらの被験者で認められた有害事象は、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.6 に示す。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者において、有害事象は認められなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.51〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+3 を超えた 10 例の被験者の有害事象の一覧を、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.12 に示す。

連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+3 を超えたことにより、治験薬を減量した被験者はいなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.4.7〕。

2.7.4.2.4.4.2　NS における低身長

4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

いずれの投与群においても、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者において、有害事象は認められなかった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.14〕。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+3 を超えた被験者において、有害事象は認められなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.50〕。

2.7.4.2.5　器官別大分類別の有害事象の解析

2.7.4.2.5.1　特に注目すべき安全性領域の選択方法

ソマプシタンの臨床経験、ならびに規制当局からの助言及び要件事項に基づき、ソマプシタンの安全性の評価において特に関連のある事象として、以下の特に注目すべき安全性領域を定義した（表 2.7.4.2-10）。試験ごとに MedDRA 標準検索式を用いて検索した。

表 2.7.4.2-10　　特に注目すべき安全性領域の概要

評価した安全性領域（SOC 及び PT 別）	MedDRA 検索式（SMQ/HLT/HLGT/PT/SOC）	MedDRA コード／NNMQ コード
心臓障害	SOC：心臓障害	10007541
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	SMQ：甲状腺機能低下症	20000160
副腎皮質機能不全	HLT：副腎皮質機能低下＋ HLGT：視床下部および下垂体障害	10001343 + 10021112
胃腸障害		
膵炎	SMQ：急性膵炎	20000022
嘔吐	PT：嘔吐	10047700
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	HLT：注射部位反応	10022097
脂肪肥大症／リポジストロフィー／脂肪組織萎縮症	HLT：リポジストロフィー	10024606
末梢性浮腫	PT：末梢性浮腫	10030124
疲労	PT：疲労	10016256
無力症	PT：無力症	10003549
免疫系障害		
アレルギー反応	SMQ：過敏症	20000214
アナフィラキシー反応	SMQ：アナフィラキシー反応	20000021
感染症および寄生虫症		
COVID-19	HLT：コロナウイルス感染	10084510
臨床検査		
血中アルカリホスファターゼ増加（骨）	PT：血中アルカリホスファターゼ増加	10059570
薬物特異性抗体陽性	HLT：免疫学的検査 NEC	10021504
心電図に関連する有害事象	HLGT：不整脈	10007521
代謝および栄養障害		
高血糖／2 型糖尿病	SMQ：高血糖／糖尿病の発症	20000041
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	PT：関節痛	10003239
筋肉痛	PT：筋肉痛	10028411
関節硬直	PT：関節硬直	10023230
筋肉硬直	PT：筋骨格硬直	10052904
側弯症	PT：側弯症	10039722
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
新生物	SOC：良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	10029104
神経系障害		
頭痛	HLT：頭痛 NEC	10019233
錯感覚	PT：錯感覚	10033775
脳卒中	SMQ：中枢神経系血管障害	20000060
手根管症候群	PT：手根管症候群	10007697
良性頭蓋内圧亢進	HLT：頭蓋内圧亢進性障害	10062912
その他		
稀な事象	NNMQ：稀な事象	99999033
投薬過誤	SMQ：投薬過誤	20000224
乱用又は誤用	NNMQ：乱用／誤用	99999001
過量投与	NNMQ：過量投与	99999029
治験薬を介する感染性因子の伝播の疑い	NNMQ：伝播	99999035

略語：HLGT：高位グループ語、HLT：高位語、PT：基本語、NNMQ：ノボ ノルディスク社が構築した特定の MedDRA 標準検索式、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類

2.7.4.2.5.2　特に注目すべき安全性領域の有害事象の要約

SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児について、4467 試験における特に注目すべき安全性領域の有害事象の概要は、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.29～Table 8.3.1.61 及び 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.27～Table 8.3.1.59 に示す。全体として、各投与群における有害事象は予測されるクラスエフェクトと一致していた。

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験において、選択した特に注目すべき安全性領域に含まれる有害事象の発現件数は概ね少なかった。全体として、報告された特に注目すべき安全性領域に含まれる有害事象から、SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児でのソマプシタンとノルディトロピンの安全性プロファイルが同様であることが支持された。

特に注目すべき安全性領域における有害事象を器官別大分類、基本語及び対象疾患別に以下の項に示す。器官別大分類の項に特に注目すべき安全性領域の記載がない場合は、その安全性領域では、いずれの対象疾患においても有害事象が認められなかったことを示す。

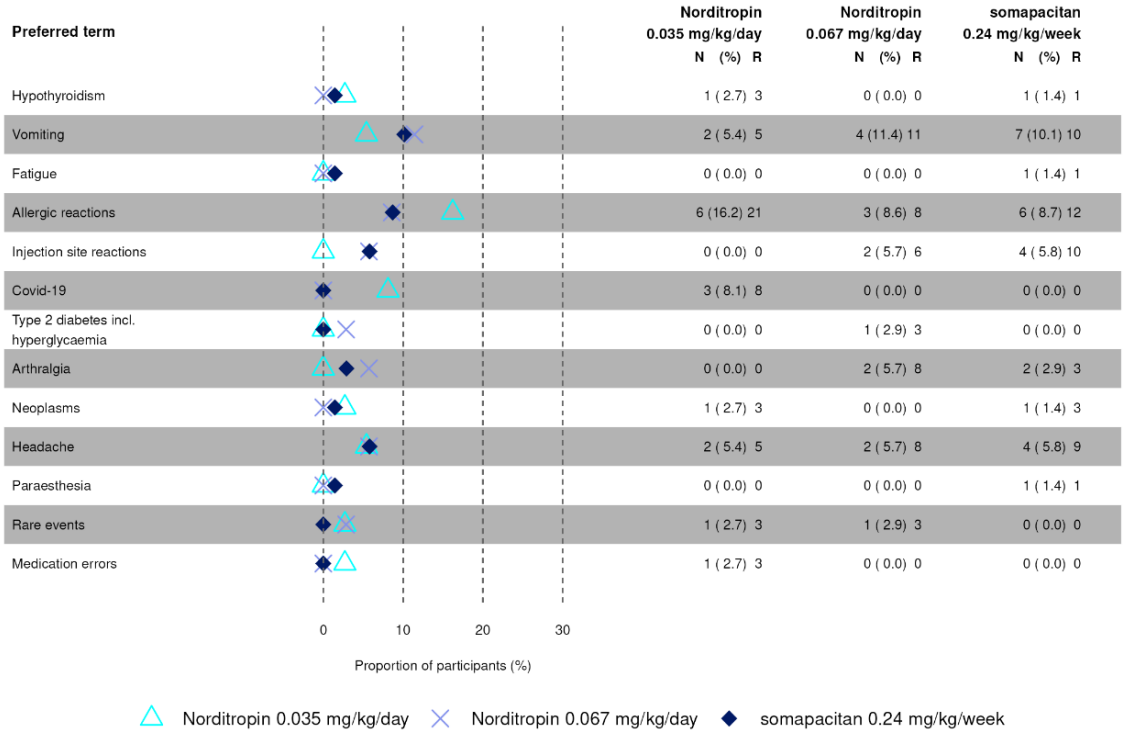
いずれの対象疾患においても有害事象が認められなかった特に注目すべき安全性領域は、副腎皮質機能不全、膵炎、末梢性浮腫、無力症、アナフィラキシー反応、血中アルカリホスファターゼ増加（骨）、薬物特異性抗体、関節硬直、筋肉硬直、脳卒中、手根管症候群、良性頭蓋内圧亢進、乱用又は誤用、治験薬を介する感染性因子の伝播の疑いであった。

主要な第 3 相試験である 4467 試験の 52 週間の主要期間において、SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児で認められた有害事象について、特に注目すべき安全性領域別にそれぞれ図 2.7.4.2-3 及び図 2.7.4.2-4 に示す。

特に注目すべき安全性領域ごとの詳細は、器官別大分類及び基本語別に以下の項に記載する。

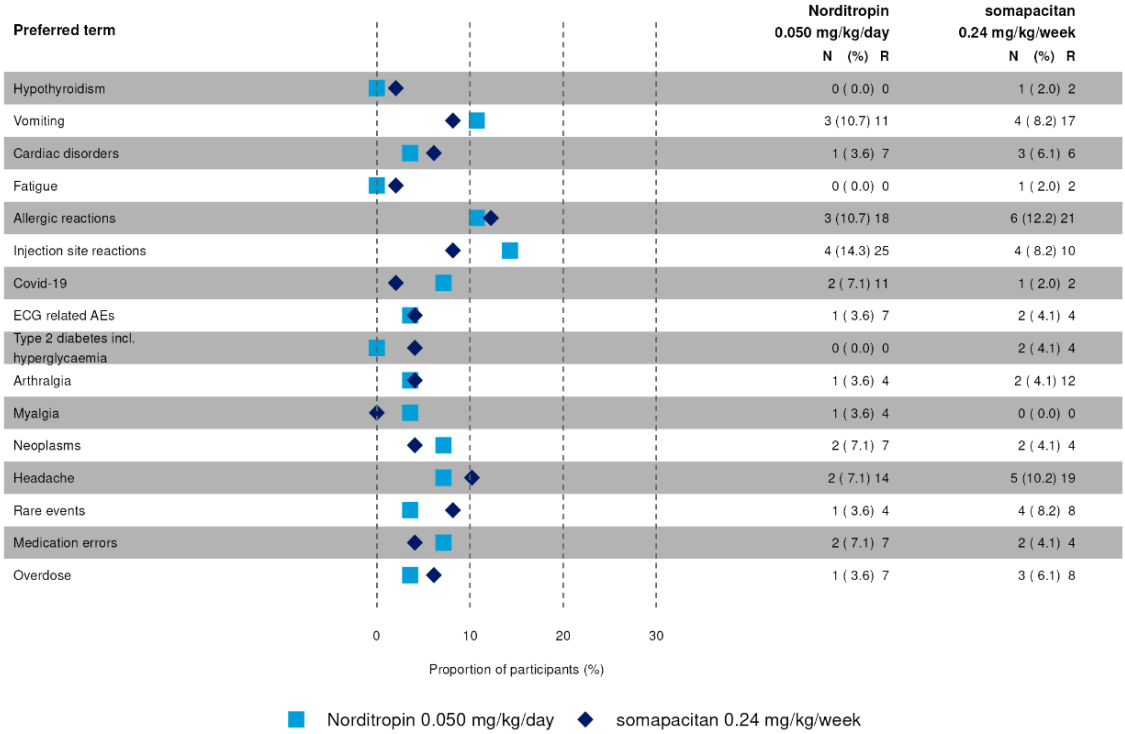
この評価では新たな安全性の懸念はみられなかった。

図 2.7.4.2-3　有害事象－特に注目すべき安全性領域別（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



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

図 2.7.4.2-4　　有害事象－特に注目すべき安全性領域別（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



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

2.7.4.2.5.3　心臓障害

2.7.4.2.5.3.1　心臓障害

2.7.4.2.5.3.1.1 SGA 性低身長症

4467 試験及び 4469 試験の SGA 性低身長症小児では、心臓障害に関連する有害事象の発現はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.29 及び 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群において、心臓障害に関連する有害事象の報告はなかった。

切り替え前では、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群において 2 例 2 件の心臓障害に関連する有害事象（「狭心症」及び「心室性期外収縮」）が報告された。これらの事象は非重篤であり、重症度は中等度又は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.125 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、心臓障害に関連する有害事象の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.126〕。

2.7.4.2.5.3.1.2 NS における低身長

4467 試験の NS における低身長小児で発現した心臓障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2-11 に要約する。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 3 例（6.1%）3 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例（3.6%）2 件の器官別大分類「心臓障害」に含まれる有害事象が報告された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.27〕。

両投与群で報告された有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-11　心臓障害の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	28				49				77			
Total patient years at risk	27.9				48.5				76.4			
Events	1	(3.6)	2	7.2	3	(6.1)	3	6.2	4	(5.2)	5	6.5
心臓障害	1	(3.6)	2	7.2	3	(6.1)	3	6.2	4	(5.2)	5	6.5
頻脈	1	(3.6)	2	7.2	0				1	(1.3)	2	2.6
大動脈弁閉鎖不全症	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
心房補充調律	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
洞性頻脈	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

4469 試験では、GH 製剤による治療歴のない 1 例の被験者で心臓障害に関連する 1 件の有害事象「大動脈弁閉鎖不全症」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.4　内分泌障害

2.7.4.2.5.4.1　甲状腺機能低下症

2.7.4.2.5.4.1.1 SGA 性低身長症

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例（1.4%）1 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例（2.7%）1 件の甲状腺機能低下症の有害事象が報告された。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群では甲状腺機能低下症の有害事象の報告はなかった。いずれの事象も、非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.30 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験及び 4245 試験の SGA 性低身長症小児では、甲状腺機能低下症の有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.91 及び Table 8.3.1.92〕。

2.7.4.2.5.4.1.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例（2.0%）1 件の甲状腺機能低下症の有害事象が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では甲状腺機能低下症の有害事象の報告はなかった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.28 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では、甲状腺機能低下症の有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.5　胃腸障害

2.7.4.2.5.5.1　嘔吐

2.7.4.2.5.5.1.1 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 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 7 例（10.1%）7 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（5.4%）2 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 4 例（11.4%）4 件の有害事象「嘔吐」が報告された。

「嘔吐」はいずれも非重篤であり、重症度は軽度であった。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 2 件の「嘔吐」は、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。この他の「嘔吐」については、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.33 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験の SGA 性低身長症小児では、有害事象「嘔吐」の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群において、2 例（16.7%）4 件の有害事象「嘔吐」が報告された。

切り替え前では、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 回投与群で「嘔吐」の報告はなかったが、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（16.7%）2 件、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例（7.7%）1 件の「嘔吐」が報告された。

いずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.123 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、「嘔吐」の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.124〕。

2.7.4.2.5.5.1.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例（8.2%）8 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例（10.7%）3 件の有害事象「嘔吐」が報告された。

両投与群における「嘔吐」は、いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.31 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では「嘔吐」の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.6 一般・全身障害および投与部位の状態

2.7.4.2.5.6.1 注射部位反応

2.7.4.2.5.6.1.1 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 試験の SGA 性低身長症小児で発現した注射部位反応の有害事象を表 2.7.4.2-12 に要約する。

注射部位反応の MedDRA 検索により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例（5.8%）7 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（5.7%）2 件の事象が特定された。注射部位反応の有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」又は「あり」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.39 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-12　注射部位反応の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	37				35				69				141			
Total patient years at risk	37.4				35.3				69.0				141.7			
Events	0				2	(5.7)	2	5.7	4	(5.8)	7	10.1	6	(4.3)	9	6.4
一般・全身障害および投与部位の状態	0				2	(5.7)	2	5.7	4	(5.8)	7	10.1	6	(4.3)	9	6.4
注射部位紅斑	0				1	(2.9)	1	2.8	1	(1.4)	2	2.9	2	(1.4)	3	2.1
注射部位内出血	0				0				2	(2.9)	2	2.9	2	(1.4)	2	1.4
注射部位血腫	0				0				2	(2.9)	2	2.9	2	(1.4)	2	1.4
注射部位疼痛	0				1	(2.9)	1	2.8	1	(1.4)	1	1.4	2	(1.4)	2	1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
Injection site reactions identified by a search of MedDRA terms.

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験の SGA 性低身長症小児では、注射部位反応の有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群において、1 例（8.3%）3 件の注射部位反応の有害事象が報告された。いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された。1 件の事象「注射部位反応」により治験薬の減量に至った（2.7.4.1.3.4.1 項）〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.93 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え前では、いずれの投与群においても注射部位反応の有害事象の報告はなかった。

切り替え後では、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 1 件の注射部位反応の有害事象が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.94 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

2.7.4.2.5.6.1.2 NS における低身長

4467 試験の NS における低身長小児で発現した注射部位反応の有害事象を表 2.7.4.2-13 に要約する。

注射部位反応の MedDRA 検索により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例（8.2%）5 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 4 例（14.3%）7 件の事象が特定された。

両投与群における注射部位反応の有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度であった。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 件の「注射部位出血」が治験薬との因果関係は「なし」と判定されたことを除いて、すべての事象は治験薬との因果関係は「可能性あり」又は「あり」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.37 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-13　注射部位反応の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	28				49				77			
Total patient years at risk	27.9				48.5				76.4			
Events	4	(14.3)	7	25.1	4	(8.2)	5	10.3	8	(10.4)	12	15.7
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(14.3)	7	25.1	4	(8.2)	5	10.3	8	(10.4)	12	15.7
注射部位内出血	3	(10.7)	4	14.3	3	(6.1)	4	8.3	6	(7.8)	8	10.5
注射部位血腫	1	(3.6)	2	7.2	0				1	(1.3)	2	2.6
注射部位出血	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
注射部位硬結	1	(3.6)	1	3.6	0				1	(1.3)	1	1.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
Injection site reactions identified by a search of MedDRA terms.

4469 試験では、GH 製剤による治療歴のある被験者で、1 例 1 件の注射部位反応の有害事象「注射部位内出血」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.6.2　脂肪肥大症／リポジストロフィー／脂肪組織萎縮症

4467 試験では、脂肪肥大症、リポジストロフィー又は脂肪組織萎縮症の有害事象の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.40 及び 4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.38〕。

4469 試験の SGA 性低身長症小児では、脂肪肥大症、リポジストロフィー又は脂肪組織萎縮症の有害事象の報告はなかった。NS における低身長小児では、GH 製剤による治療歴のある被験者で、1 例 1 件の有害事象「後天性リポジストロフィー」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2 及び Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で脂肪肥大症、リポジストロフィー又は脂肪組織萎縮症の有害事象の報告はなかった。

切り替え前では、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件の有害事象「脂肪組織萎縮症」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.97 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、脂肪肥大症、リポジストロフィー又は脂肪組織萎縮症の有害事象の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.98〕。

2.7.4.2.5.6.3　疲労

2.7.4.2.5.6.3.1 SGA 性低身長症

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例（1.4%）1 件の有害事象「疲労」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。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 回投与群では有害事象「疲労」の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.35 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験及び 4245 試験の SGA 性低身長症小児では、有害事象「疲労」の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.83 及び Table 8.3.1.84〕。

2.7.4.2.5.6.3.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例（2.0%）1 件の有害事象「疲労」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「な

し」と判定された。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では有害事象「疲労」の報告はなかった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.33 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では有害事象「疲労」の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.7　免疫系障害

2.7.4.2.5.7.1　アレルギー反応

2.7.4.2.5.7.1.1 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 試験の SGA 性低身長症小児で発現したアレルギー反応の有害事象を表 2.7.4.2-14 に要約する。

アレルギー反応の MedDRA 検索により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 6 例（8.7%）8 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 6 例（16.2%）8 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例（8.6%）3 件の有害事象が特定された。いずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、大部分の事象が治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.37 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-14　アレルギー反応の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	37				35				69				141			
Total patient years at risk	37.4				35.3				69.0				141.7			
Events	6	(16.2)	8	21.4	3	(8.6)	3	8.5	6	(8.7)	8	11.6	15	(10.6)	19	13.4
皮膚および皮下組織障害	4	(10.8)	4	10.7	1	(2.9)	1	2.8	3	(4.3)	3	4.3	8	(5.7)	8	5.6
湿疹	1	(2.7)	1	2.7	1	(2.9)	1	2.8	1	(1.4)	1	1.4	3	(2.1)	3	2.1
発疹	2	(5.4)	2	5.3	0				0				2	(1.4)	2	1.4
紅斑性皮疹	0				0				2	(2.9)	2	2.9	2	(1.4)	2	1.4
蕁麻疹	1	(2.7)	1	2.7	0				0				1	(0.7)	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.4)	2	5.3	2	(5.7)	2	5.7	3	(4.3)	4	5.8	7	(5.0)	8	5.6
アレルギー性鼻炎	1	(2.7)	1	2.7	1	(2.9)	1	2.8	1	(1.4)	1	1.4	3	(2.1)	3	2.1
気管支痙攣	1	(2.7)	1	2.7	1	(2.9)	1	2.8	0				2	(1.4)	2	1.4
アレルギー性咳嗽	0				0				1	(1.4)	2	2.9	1	(0.7)	2	1.4
アレルギー性副鼻腔炎	0				0				1	(1.4)	1	1.4	1	(0.7)	1	0.7
眼障害	1	(2.7)	1	2.7	0				1	(1.4)	1	1.4	2	(1.4)	2	1.4
アレルギー性結膜炎	1	(2.7)	1	2.7	0				0				1	(0.7)	1	0.7
眼部腫脹	0				0				1	(1.4)	1	1.4	1	(0.7)	1	0.7
免疫系障害	1	(2.7)	1	2.7	0				0				1	(0.7)	1	0.7
薬物過敏症	1	(2.7)	1	2.7	0				0				1	(0.7)	1	0.7

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験の SGA 性低身長症小児では、アレルギー反応の有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 3 例（25.0%）6 件のアレルギー反応の有害事象が報告された。

切り替え前では、すべての投与群を通じて、16 件のアレルギー反応の有害事象が報告された。

切り替え後では、5 件のアレルギー反応の有害事象が報告された。

有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、大部分の事象が治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.67 及び Table 8.3.1.68、Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

2.7.4.2.5.7.1.2 NS における低身長

4467 試験の NS における低身長小児で発現したアレルギー反応の有害事象を表 2.7.4.2-15 に要約する。

アレルギー反応の MedDRA 検索により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 6 例（12.2%）10 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 3 例（10.7%）5 件の有害事象が特定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.35〕。

両投与群のアレルギー反応の有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度であった。1 件の「発疹」（ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群）は、治験薬の投与中断に至り、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。両投与群におけるこの他の事象については、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-15　アレルギー反応の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	28				49				77			
Total patient years at risk	27.9				48.5				76.4			
Events	3	(10.7)	5	17.9	6	(12.2)	10	20.6	9	(11.7)	15	19.6
皮膚および皮下組織障害	2	(7.1)	2	7.2	4	(8.2)	5	10.3	6	(7.8)	7	9.2
発疹	1	(3.6)	1	3.6	1	(2.0)	1	2.1	2	(2.6)	2	2.6
蕁麻疹	0				2	(4.1)	2	4.1	2	(2.6)	2	2.6
皮膚炎	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
湿疹	1	(3.6)	1	3.6	0				1	(1.3)	1	1.3
丘疹状蕁麻疹	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(7.1)	2	7.2	3	(6.1)	4	8.3	5	(6.5)	6	7.9
アレルギー性鼻炎	2	(7.1)	2	7.2	2	(4.1)	3	6.2	4	(5.2)	5	6.5
アレルギー性咳嗽	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
眼障害	1	(3.6)	1	3.6	0				1	(1.3)	1	1.3
アレルギー性結膜炎	1	(3.6)	1	3.6	0				1	(1.3)	1	1.3
胃腸障害	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
口唇腫脹	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

4469 試験の NS における低身長小児では、アレルギー反応の有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.8　感染症及び寄生虫症

2.7.4.2.5.8.1　新型コロナウイルス感染症（COVID-19）

2.7.4.2.5.8.1.1 SGA 性低身長症

4467 試験では、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 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で COVID-19 感染の報告はなかった。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では、3 例（8.1%）3 件の有害事象「COVID-19」が報告された。いずれも非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.41 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の SGA 性低身長症小児では、COVID-19 感染の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で、2 例 2 件の COVID-19 感染の有害事象が報告された。

切り替え前では、すべての投与群を通じて、12 例 14 件の COVID-19 感染の有害事象が報告された。

切り替え後では、3 例 3 件の COVID-19 感染の有害事象が報告された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.79 及び Table 8.3.1.80〕。

これらの有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

2.7.4.2.5.8.1.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（7.1%）3 件の有害事象「COVID-19」が報告された。いずれの事象も非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.39 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験では、1 件の有害事象「COVID-19」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.9　臨床検査

2.7.4.2.5.9.1　心電図に関連する有害事象

2.7.4.2.5.9.1.1 SGA 性低身長症

4467 試験及び 4469 試験の SGA 性低身長症小児では、心電図に関連する有害事象の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.44、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で心電図に関連する有害事象の報告はなかった。

切り替え前では、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件の「心室性期外収縮」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.75 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、心電図に関連する有害事象の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.76〕。

2.7.4.2.5.9.1.2 NS における低身長

4467 試験の NS における低身長小児で発現した心電図に関連する有害事象を表 2.7.4.2-16 に要約する。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（4.1%）2 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例（3.6%）2 件の有害事象が報告された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.42〕。

両投与群で報告された有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

NS における低身長小児での心電図に関連するすべての有害事象については、2.7.4.2.5.3.1.2 項にも示した。

表 2.7.4.2-16　心電図に関連する有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	28				49				77			
Total patient years at risk	27.9				48.5				76.4			
Events	1	(3.6)	2	7.2	2	(4.1)	2	4.1	3	(3.9)	4	5.2
心臓障害	1	(3.6)	2	7.2	2	(4.1)	2	4.1	3	(3.9)	4	5.2
頻脈	1	(3.6)	2	7.2	0				1	(1.3)	2	2.6
心房補充調律	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
洞性頻脈	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

4469 試験の NS おける低身長小児では、心電図に関連する有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.10　代謝および栄養障害

2.7.4.2.5.10.1　高血糖／2 型糖尿病

2.7.4.2.5.10.1.1 SGA 性低身長症

4467 試験では、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 回投与群で高血糖／2 型糖尿病に関連する有害事象は特定されなかった。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群において、1 件の有害事象「血中ブドウ糖増加」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.45 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の SGA 性低身長症小児では、高血糖／2 型糖尿病に関連する有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 1 例 3 件の高血糖／2 型糖尿病に関連する有害事象が報告された（表 2.7.4.2-17）。

切り替え前では、すべての投与群を通じて、5 件の高血糖／2 型糖尿病に関連する有害事象が報告された。これらの事象についての要約は、表 2.7.4.2-17 に示す。

切り替え後では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件の高血糖／2 型糖尿病に関連する有害事象「空腹時血中ブドウ糖不良」が報告された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.82〕。

切り替え前のソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で発現した 1 件の有害事象「1 型糖尿病」を除いて、4245 試験で認められた糖代謝障害に関連するすべての有害事象は、いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。大部分の有害事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与へ切り替える前にソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で発現した有害事象「1 型糖尿病」により、1 例の被験者が治験薬の投与を中止した。当該事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-17　高血糖を含む糖尿病の有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－切り替え前（4245 試験、SGA 性低身長症）

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	12				13				12				13				12			
PYE	27.7				31.3				32.6				33.0				48.0			
Events	1	(8.3)	1	3.62	1	(7.7)	3	9.60	0				1	(7.7)	1	3.03	1	(8.3)	3	6.25
代謝および栄養障害	1	(8.3)	1	3.62	1	(7.7)	3	9.60	0				1	(7.7)	1	3.03	1	(8.3)	2	4.17
高血糖	1	(8.3)	1	3.62	0				0				0				1	(8.3)	2	4.17
空腹時血中ブドウ糖不良	0				1	(7.7)	3	9.60	0				0				0			
1 型糖尿病	0				0				0				1	(7.7)	1	3.03	0			
臨床検査	0				0				0				0				1	(8.3)	1	2.08
グリコヘモグロビン増加	0				0				0				0				1	(8.3)	1	2.08

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

2.7.4.2.5.10.1.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（4.1%）2 件の高血糖／2 型糖尿病に関連する有害事象が報告された。この 2 件の有害事象（いずれも「血中ブドウ糖増加」）は、非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では高血糖／2 型糖尿病に関連する有害事象の報告はなかった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.43 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では、高血糖／2 型糖尿病に関連する有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.11　筋骨格系および結合組織障害

2.7.4.2.5.11.1　関節痛

2.7.4.2.5.11.1.1 SGA 性低身長症

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（2.9%）2 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 0 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（5.7%）3 件の有害事象「関節痛」が報告された。いずれも非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.46 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の SGA 性低身長症小児では、有害事象「関節痛」の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で有害事象「関節痛」の報告はなかった。

切り替え前では、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例 2 件の有害事象「関節痛」が報告されたが、この他の投与群では「関節痛」の報告はなかった。2 件の事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度であった。1 件の事象は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、もう 1 件は「あり」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.71 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、有害事象「関節痛」の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.72〕。

2.7.4.2.5.11.1.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（4.1%）6 件の有害事象「関節痛」が報告された。いずれの事象も非重篤であった。このうち 3 件は重度の事象であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」と判定された。1 件は中等度の事象であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。2 件は軽度の事象であり、治験薬との因果関係は「可能性あり」又は「なし」と判定された。

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%）1 件の事象が報告された。当該事象は非重篤で、重症度は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.44 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では有害事象「関節痛」の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.11.2　筋肉痛

2.7.4.2.5.11.2.1 SGA 性低身長症

4467 試験及び 4469 試験の SGA 性低身長症小児では、有害事象「筋肉痛」の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.47 及び 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験において、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群では有害事象「筋肉痛」の報告はなかった。

切り替え前では、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 件の有害事象「筋肉痛」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.103 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、有害事象「筋肉痛」の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.104〕。

2.7.4.2.5.11.2.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で有害事象「筋肉痛」の報告はなかった。ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では 1 例（3.6%）1 件の事象が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.45 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では有害事象「筋肉痛」の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.11.3　側弯症

4467 試験及び 4469 試験では、有害事象「側弯症」の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.50、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.48、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2 及び Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で有害事象「側弯症」の報告はなかった。

切り替え前では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 件の「側弯症」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.117 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、2 件の「側弯症」が報告された。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件、ソマプシタン 0.20 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件であった。いずれも非重篤であり、重症度は中等度又は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」又は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.118 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

2.7.4.2.5.12　良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）

2.7.4.2.5.12.1　新生物

2.7.4.2.5.12.1.1 SGA 性低身長症

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で 2 件の有害事象「メラノサイト性母斑」が報告された。2 件の事象は、同一のメラノサイト性母斑に関連するものであった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.51 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4467 試験の 52 週間の主要期間の後に、これらの 2 件の有害事象は重篤な有害事象に変更されたが、メラノサイト性母斑が外科的に切除されたことから転帰は回復とされた。術前の血液検査では問題となる異常は認められなかった。病理検査で組織に表皮基底層のメラノーシス及び母斑細胞過形成が認められた。辺縁部に母斑細胞は認められず、底部（左足底）に境界母斑は認められなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.4.5.10〕。

ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では、1 件の良性新生物（「皮膚乳頭腫」、報告された事象名：warts on toe）が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群では新生物の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.51 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の SGA 性低身長症小児では新生物の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で新生物の報告はなかった。

切り替え前では、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件の良性新生物「皮膚乳頭腫」が認められた。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。この他の投与群では新生物の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.105 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件の良性新生物「線維性骨皮質欠損」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.106 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

2.7.4.2.5.12.1.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例（4.1%）2 件の良性新生物（「真珠腫」及び「メラノサイト性母斑」）が報告された。

- 「真珠腫」は重篤な有害事象であり、重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。
- 「メラノサイト性母斑」は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった。

ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群では、2 例（7.1%）2 件の良性新生物が報告された（いずれも「皮膚乳頭腫」）。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定され、転帰は「回復」であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.49 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では、新生物の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.13　神経系障害

2.7.4.2.5.13.1　頭痛

2.7.4.2.5.13.1.1 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 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例（5.8%）6 件、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（5.4%）2 件、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（5.7%）3 件の有害事象「頭痛」が報告された。いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.52 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 件及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 件の事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された。この他のすべての事象については、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.4〕。

4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験では、GH 製剤による治療歴のある被験者で 1 例 3 件の有害事象「頭痛」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で有害事象「頭痛」の報告はなかった。

切り替え前では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例 1 件、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例 7 件、ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例 1 件の有害事象「頭痛」が報告された。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では「頭痛」の報告はなかった。これらの事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。ソマプシタン 0.20 mg/kg 週 1 回投与群の 1 件の「頭痛」により、治験薬の減量に至った（2.7.4.1.3.4.1 項）〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.85 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後では、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 1 例 1 件、ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例 3 件の「頭痛」が報告された。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与への切り替え後に報告された事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 件の「頭痛」により治験薬の減量に至った（2.7.4.1.3.4.1 項）。この他の投与群では、「頭痛」の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.86 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

2.7.4.2.5.13.1.2 NS における低身長

4467 試験では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 5 例（10.2%）9 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例（7.1%）4 件の「頭痛」が報告された。両投与群における「頭痛」はいずれも非重篤であり、重症度は軽度であった。4 件（各投与群で 2 件）は治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定されたが、この他の 9 件は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.50 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験では、GH 製剤による治療歴のない被験者及び GH 製剤による治療歴のある被験者全体において、2 例 6 件の「頭痛」が報告された。いずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された 1 件を除き、すべての事象の因果関係は「なし」と判定された〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.13.2　錯感覚

4467 試験では、SGA 性低身長症小児のソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 例 1 件の「錯感覚」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.53 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4467 試験の NS における低身長小児では「錯感覚」の報告はなかった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.51〕。

4469 試験及び 4245 試験では、「錯感覚」の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2 及び Listing 9.2.7.3、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.111 及び Table 8.3.1.112〕。

2.7.4.2.5.14　その他の事象

2.7.4.2.5.14.1　稀な事象

他の MedDRA 検索で特定されなかった稀な有害事象を検索するため、追加の MedDRA 検索を実施した。

2.7.4.2.5.14.1.1 SGA 性低身長症

4467 試験では、稀な有害事象の MedDRA 検索により、各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）で 1 件の「細気管支炎」が特定されたが、ソマプシタン

0.24 mg/kg 週 1 回投与群では特定されなかった。両ノルディトロピン群で報告された「細気管支炎」はいずれも重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の事象は重篤な有害事象に分類された。当該事象については、2.7.4.2.3.1.1 項にも示した。〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.57 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の SGA 性低身長症小児では、稀な有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験では、208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 1 例で 1 件の有害事象「発育性股関節形成不全」が報告された。当該事象は重篤であり、重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。この重篤な有害事象については表 2.7.4.2-6 にも示した。

切り替え前では、ソマプシタン 0.16 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例で 1 件の有害事象「心室性期外収縮」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は軽度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.115 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

切り替え後に発現した事象について以下に示す：

- ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件の有害事象「眼窩周囲浮腫」が報告された。当該事象は非重篤であり、重症度は中等度で、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定され、治験薬の投与中断に至った（2.7.4.2.4.2.1 項）。
- ソマプシタン 0.16 mg/kg/0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 1 件の有害事象「顎前突症」が報告された。当該事象は非重篤で、重症度は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定された。

いずれの事象についても、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.116 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1 に示す。

2.7.4.2.5.14.1.2 NS における低身長

4467 試験の NS における低身長小児で報告された稀な有害事象を表 2.7.4.2-18 に要約する。

稀な有害事象の MedDRA 検索により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4 例（8.2%）4 件、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例（3.6%）1 件の事象が特定された。いずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.55 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

表 2.7.4.2-18　稀な有害事象の要約－器官別大分類及び基本語別－on-treatment 観察期間（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	28				49				77			
Total patient years at risk	27.9				48.5				76.4			
Events	1	(3.6)	1	3.6	4	(8.2)	4	8.3	5	(6.5)	5	6.5
心臓障害	0				2	(4.1)	2	4.1	2	(2.6)	2	2.6
心房補充調律	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
洞性頻脈	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
先天性、家族性および遺伝性障害	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
停留精巣	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
胃腸障害	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
口唇腫脹	0				1	(2.0)	1	2.1	1	(1.3)	1	1.3
臨床検査	1	(3.6)	1	3.6	0				1	(1.3)	1	1.3
血小板数減少	1	(3.6)	1	3.6	0				1	(1.3)	1	1.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

4469 試験の NS における低身長小児では、稀な有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.14.2　投薬過誤

2.7.4.2.5.14.2.1 SGA 性低身長症

4467 試験では、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 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群において投薬過誤に関連する有害事象の報告はなかった。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では 1 件の投薬過誤に関連する有害事象「製品処方過誤」が報告され、治験薬の減量に至った〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.58 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験では、GH 製剤による治療歴のある被験者において 1 件の投薬過誤に関連する有害事象が報告された〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3〕。

4245 試験の SGA 性低身長症小児では、投薬過誤に関連する有害事象の報告はなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.99 及び Table 8.3.1.100〕。

2.7.4.2.5.14.2.2 NS における低身長

4467 試験では、投薬過誤の MedDRA 検索により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 2 例 2 件〔「偶発的過量投与」（2 件）〕、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 2 例 2 件（「偶発的過量投与」及び「製品適用過誤」）の有害事象が特定された。いずれも治験薬の投与変更に至る事象ではなかった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.56 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では、投薬過誤に関連する有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.5.14.3　過量投与

2.7.4.2.5.14.3.1 SGA 性低身長症

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験の SGA 性低身長症小児では、過量投与に関連する有害事象の報告はなかった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.60、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.3、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.107 及び Table 8.3.1.108〕。

2.7.4.2.5.14.3.2 NS における低身長

4467 試験では、過量投与の MedDRA 検索により、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 3 例 4 件〔「偶発的過量投与」（2 件）、「過量投与」（2 件）〕、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 1 例 2 件（「偶発的過量投与」及び「過量投与」）の事象が特定された。いずれも治験薬の投与変更に至る事象ではなく、「偶発的過量投与」又は「過量投与」が認められた被験者において、このほかに同時に報告された有害事象はなかった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.58 及び Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.1〕。

4469 試験の NS における低身長小児では、過量投与に関連する有害事象の報告はなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.2〕。

2.7.4.2.6 Adverse drug reaction

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

特定された adverse drug reaction を表 2.7.4.2-19 に示す。Adverse drug reaction は、進行中の主要な第 3 相試験（4467 試験の 52 週間の主要期間）の SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児で収集された安全性データ及び GH 製剤のクラスエフェクトと考えられる adverse drug reaction に基づくものである。主要な第 3 相試験（4467 試験）での発現頻度に基づき、adverse drug reaction の発現頻度を算出した。全体として、adverse drug reaction は非重篤であり、重症度は軽度であった。

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

表 2.7.4.2-19 Adverse drug reaction（SGA 性低身長症、NS における低身長）

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

[#]seen in SGA and NS

*Includes mainly leg pain (2.7%) and pain in lower extremities (1.6%)

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

2.7.4.2.7　4467 試験の延長期間 I（104 週まで）の有害事象

2.7.4.2.7.1　SGA 性低身長症

全体として、104 週までのソマプシタンの安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。3 つの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）のいずれにおいても、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与 1 年目と比較して投与 2 年目（52 週から 104 週まで）で少なかった。得られたデータから、0 週からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を継続していた被験者と 52 週にノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与又はノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与へ切り替えた被験者との間で、安全性パラメータに違いは認められなかった。

すべての投与群の有害事象の単位時間あたりの発現件数を以下に示す：

- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：330.4 件/100 人・年
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群（52 週から 104 週まで）：213.8 件/100 人・年
- ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：424.6 件/100 人・年
- 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（52 週から 104 週まで）：312.6 件/100 人・年
- ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：364.5 件/100 人・年
- 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（52 週から 104 週まで）：276.0 件/100 人・年

詳細については、表 2.7.4.2-20 に示す。

0 週から 104 週までの期間にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群において高頻度（5%以上）で報告された有害事象は、小児でよくみられる事象であり、発現した被験者の割合が高い順に、「発熱」（24.6%）、「上咽頭炎」（20.3%）、「上気道感染」（20.3%）、「咳嗽」（20.3%）、「インフルエンザ」（14.5%）、「気管支炎」（11.6%）、「結膜炎」（10.1%）及び「中耳炎」（10.1%）であった〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.7〕。

0 週から 104 週までの期間において、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。52 週間の主要期間においてノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で発現した 2 件の有害事象（「アデノイド肥大」及び「扁桃肥大」：いずれも転帰は「回復」であり、治験薬投与の変更に至るものではなかった）及び 52 週間の主要期間においてソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で発現した 1 件の有害事象（「メラノサイト性母斑」：転帰は「回復」であり、治験薬の投与中断に至った）を除き、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は非重篤であった〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.35、Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.4〕。

ソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（基本語別）は、いずれも 1～4 例の被験者で認められた〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.33〕。

104 週までに死亡の報告はなかった。

すべての投与群の重篤な有害事象について以下に示す：

- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：3 例 6 件
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群（52 週から 104 週まで）：2 例 4 件
- ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：3 例 5 件
- 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（52 週から 104 週まで）：3 例 5 件
- ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：4 例 6 件
- 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（52 週から 104 週まで）：1 例 1 件

すべての重篤な有害事象の転帰は「回復」であった〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.3〕。

ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例が 52 週間の主要期間において有害事象「気分変化」を発現し、52 週から 104 週までの期間に治験薬の投与を中止した〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.3.2〕。0 週から 104 週までの期間において、この他に治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

有害事象又は連続 2 回以上の来院時に IGF-I SD スコアが+3 を超えた場合に治験薬の減量が可能であった。

52 週から 104 週までの期間において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 1 例が 1 件の有害事象「眼圧上昇」により治験薬を減量した。当該事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「可能性あり」と判定され、転帰は「回復」であった〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.3.4〕。

52 週間の主要期間において、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 4 例が IGF-I SD スコアに基づく治験薬の減量基準（連続 2 回以上の来院時に IGF-I SD スコアが+3 を超え、それが投与 24 時間後にできる限り近い時間に行った再検査で確認された場合に、ノルディトロピン群では約 25%ずつ減量する）により、治験薬を減量した。52 週から 104 週までの期間では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例及びソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 2 例が IGF-I SD スコアに基づく治験薬の減量基準により、治験薬を減量した。

104 週までの有害事象プロファイルは、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者と、この基準に該当しないその他の被験者の間で同様であった〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.3.6.1〕

4467 試験の 104 週までの期間について、ソマプシタンの投与を受けた SGA 性低身長症小児の日本人集団における安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと同様であった（Module 5.3.5.4）。

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

表 2.7.4.2-20　　有害事象の概要－on-treatment 観察期間〔安全性解析対象集団、4467 試験、SGA 性低身長症、延長期間 I（104 週まで）〕

	Norditropin 0.035 mg/kg/day week 0-52			Norditropin 0.067 mg/kg/day week 0-52			Norditropin 0.035 mg/kg/day /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104			Norditropin 0.067 mg/kg/day /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104		
	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R	N	(%)	E　R
Number of participants	37			35			37			34		
Total patient years at risk	37.45			35.39			35.82			33.69		
Events	32	(86.5)	159　424.6	28	(80.0)	129　364.5	30	(81.1)	112　312.6	23	(67.6)	93　276.0
Serious												
Yes	3	(8.1)	5　13.4	4	(11.4)	6　17.0	3	(8.1)	5　14.0	1	(2.9)	1　3.0
No	32	(86.5)	154　411.2	27	(77.1)	123　347.6	30	(81.1)	107　298.7	23	(67.6)	92　273.1
Severity												
Severe	2	(5.4)	2　5.3	2	(5.7)	2　5.7	1	(2.7)	2　5.6	0		
Moderate	8	(21.6)	40　106.8	7	(20.0)	18　50.9	9	(24.3)	18　50.2	7	(20.6)	12　35.6
Mild	31	(83.8)	117　312.4	27	(77.1)	109　308.0	26	(70.3)	92　256.8	19	(55.9)	81　240.4
Related to trial product												
Probable	2	(5.4)	2　5.3	2	(5.7)	2　5.7	2	(5.4)	2　5.6	1	(2.9)	1　3.0
Possible	1	(2.7)	4　10.7	4	(11.4)	6　17.0	2	(5.4)	3　8.4	2	(5.9)	4　11.9
Unlikely	32	(86.5)	153　408.5	28	(80.0)	121　341.9	28	(75.7)	107　298.7	20	(58.8)	88　261.2
Missing	0			0			0			0		
Related to technical complaint												
Yes	2	(5.4)	2　5.3	2	(5.7)	2　5.7	2	(5.4)	2　5.6	0		
No	32	(86.5)	157　419.2	28	(80.0)	127　358.9	30	(81.1)	110　307.1	23	(67.6)	93　276.0
Missing	0			0			0			0		
Action taken to trial product												
Drug interrupted	2	(5.4)	9　24.0	2	(5.7)	3　8.5	0			1	(2.9)	3　8.9

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

	somapacitan 0.24 mg/kg/week week 0-52			somapacitan 0.24 mg/kg/week /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104			somapacitan 0.24 mg/kg/week /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 0-104		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of participants	69			69			69		
Total patient years at risk	69.91			68.29			138.20		
Events	60	(87.0)	231 330.4	50	(72.5)	146 213.8	63	(91.3)	377 272.8
Serious									
Yes	3	(4.3)	6 8.6	2	(2.9)	4 5.9	5	(7.2)	10 7.2
No	60	(87.0)	225 321.8	50	(72.5)	142 207.9	63	(91.3)	367 265.5
Severity									
Severe	2	(2.9)	2 2.9	0			2	(2.9)	2 1.4
Moderate	18	(26.1)	39 55.8	16	(23.2)	42 61.5	24	(34.8)	81 58.6
Mild	57	(82.6)	190 271.8	45	(65.2)	104 152.3	61	(88.4)	294 212.7
Related to trial product									
Probable	6	(8.7)	7 10.0	5	(7.2)	6 8.8	10	(14.5)	13 9.4
Possible	8	(11.6)	16 22.9	4	(5.8)	4 5.9	11	(15.9)	20 14.5
Unlikely	57	(82.6)	208 297.5	47	(68.1)	136 199.1	61	(88.4)	344 248.9
Missing	0			0			0		
Related to technical complaint									
Yes	0			0			0		
No	60	(87.0)	231 330.4	50	(72.5)	146 213.8	63	(91.3)	377 272.8
Missing	0			0			0		
Action taken to trial product									
Drug interrupted	1	(1.4)	2 2.9	1	(1.4)	1 1.5	2	(2.9)	3 2.2

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

	Norditropin 0.035 mg/kg/day week 0-52			Norditropin 0.067 mg/kg/day week 0-52			Norditropin 0.035 mg/kg/day /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104			Norditropin 0.067 mg/kg/day /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Drug withdrawn	0			0			0			0		
Dose reduced	2	(5.4)	3 8.0	0			0			0		
Dose increased	0			0			0			0		
Dose not changed	32	(86.5)	147 392.5	28	(80.0)	124 350.4	30	(81.1)	111 309.8	22	(64.7)	90 267.1
Unknown	0			0			0			0		
Not applicable	0			2	(5.7)	2 5.7	1	(2.7)	1 2.8	0		
Missing	0			0			0			0		
Outcome												
Fatal	0			0			0			0		
Not recovered/not resolved	5	(13.5)	6 16.0	3	(8.6)	3 8.5	6	(16.2)	6 16.7	7	(20.6)	8 23.7
Recovered/resolved with sequelae	0			0			0			0		
Recovering/resolving	2	(5.4)	2 5.3	2	(5.7)	2 5.7	0			1	(2.9)	1 3.0
Recovered/resolved	32	(86.5)	149 397.9	27	(77.1)	124 350.4	27	(73.0)	106 295.9	20	(58.8)	84 249.3
Unknown	1	(2.7)	2 5.3	0			0			0		
Injection site reaction*												
Yes	1	(2.7)	2 5.3	2	(5.7)	2 5.7	2	(5.4)	2 5.6	0		
No	31	(83.8)	157 419.2	28	(80.0)	127 358.9	30	(81.1)	110 307.1	23	(67.6)	93 276.0
AEs leading to discontinuation	1	(2.7)	1 2.7	0			0			0		

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

	somapacitan 0.24 mg/kg/week week 0-52				somapacitan 0.24 mg/kg/week /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104				somapacitan 0.24 mg/kg/week /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Drug withdrawn	0				0				0			
Dose reduced	0				1	(1.4)	1	1.5	1	(1.4)	1	0.7
Dose increased	0				0				0			
Dose not changed	60	(87.0)	229	327.6	50	(72.5)	144	210.9	63	(91.3)	373	269.9
Unknown	0				0				0			
Not applicable	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Outcome												
Fatal	0				0				0			
Not recovered/not resolved	11	(15.9)	14	20.0	4	(5.8)	4	5.9	15	(21.7)	18	13.0
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0			
Recovering/resolving	4	(5.8)	4	5.7	1	(1.4)	1	1.5	4	(5.8)	5	3.6
Recovered/resolved	58	(84.1)	213	304.7	46	(66.7)	140	205.0	63	(91.3)	353	255.4
Unknown	0				1	(1.4)	1	1.5	1	(1.4)	1	0.7
Injection site reaction*												
Yes	4	(5.8)	7	10.0	6	(8.7)	7	10.2	9	(13.0)	14	10.1
No	60	(87.0)	224	320.4	49	(71.0)	139	203.5	63	(91.3)	363	262.7
AEs leading to discontinuation	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 11 (week 104), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

2.7.4.2.7.2　NS における低身長

全体として、104 週までのソマプシタンの安全性プロファイルは、既存の 1 日 1 回投与の GH 製剤の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の問題は認められず、局所忍容性の問題も認められなかった。いずれの投与群（ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群）においても、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、投与 1 年目と比較して投与 2 年目（52 週から 104 週まで）で少なかった。得られたデータから、0 週からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与を継続していた被験者と 52 週にノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与からソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与へ切り替えた被験者との間で、安全性パラメータに違いは認められなかった。

すべての投与群の有害事象の単位時間あたりの発現件数を以下に示す：

- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：515.2 件/100 人・年
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群（52 週から 104 週まで）：291.3 件/100 人・年
- ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：496.5 件/100 人・年
- 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（52 週から 104 週まで）：219.0 件/100 人・年

詳細については表 2.7.4.2-21 に示す。

0 週から 104 週までの期間にソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群において高頻度（5%以上）で報告された有害事象は、小児でよくみられる事象であり、発現した被験者の割合が高い順に、「上咽頭炎」（34.7%）、「上気道感染」（22.4%）、「インフルエンザ」（16.3%）、「胃腸炎」（16.3%）、「頭痛」（14.3%）、「咳嗽」（12.2%）及び「下痢」（12.2%）であった〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.7〕。

4 件の重度の有害事象（52 週の主要期間においてソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で発現した「関節痛」2 件、「頚部痛」1 件、「四肢痛」1 件）を除き、治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。0 週から 104 週までの期間における治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定されたすべての有害事象は非重篤であった〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.25、Appendix 9.2.7、Listing 9.2.7.4〕。

ソマプシタンとの因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象（基本語別）は、いずれも 1～6 例の被験者で認められた〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.25〕。

104 週までに死亡の報告はなかった。

すべての投与群の重篤な有害事象について以下に示す：

- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：5 例 6 件
- ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群（52 週から 104 週まで）：5 例 6 件
- ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群（0 週から 52 週まで）：3 例 3 件
- 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（52 週から 104 週まで）：1 例 1 件

52 週間の主要期間においてノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で発現し、治験薬の投与中断に至った 1 件の重篤な有害事象「閉塞性睡眠時無呼吸症候群」を除き、すべての重篤な有害事象の転帰は「回復」であった〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.3 及び Listing 8.3.2.2〕。

52 週から 104 週までの期間においてノルディトロピン 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 例が有害事象（1 例は「骨巨細胞腫瘍」、もう 1 例は「肺動脈弁閉鎖不全症」）により治験薬の投与を中止した〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.3.2〕。0 週から 104 週までの期間において、これらの他に治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

有害事象又は連続 2 回以上の来院時に IGF-I SD スコアが+3 を超えた場合に治験薬の減量が可能であった。

52 週間の主要期間において、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 1 例が 4 件の有害事象（「四肢痛」1 件、「関節痛」2 件、「頚部痛」1 件）により治験薬を減量した。これらの事象は、いずれも非重篤で重症度は重度であり、治験薬との因果関係は「あり」と判定され、転帰は「回復」であった。52 週から 104 週の期間において、治験薬の減量に至った事象は認められなかった〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.3.4〕。0 週から 104 週までの期間において、IGF-I SD スコアに基づく治験薬の減量基準による減量は認められなかった。

104 週までの有害事象プロファイルは、連続 2 回以上の来院で IGF-I SD スコアが+2 を超えた被験者と、この基準に該当しないその他の被験者の間で同様であった〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.3.6.1〕。

4467 試験の 104 週までの期間について、ソマプシタンの投与を受けた NS における低身長小児の日本人集団における安全性プロファイルは、全集団の安全性プロファイルと同様であった（Module 5.3.5.4）。

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

表 2.7.4.2-21　有害事象の概要－on-treatment 観察期間〔安全性解析対象集団、4467 試験、NS における低身長、延長期間 I（104 週まで）〕

	Norditropin 0.050 mg/kg/day week 0-52			Norditropin 0.050 mg/kg/day /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104			somapacitan 0.24 mg/kg/week week 0-52			somapacitan 0.24 mg/kg/week /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104			somapacitan 0.24 mg/kg/week /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 0-104		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Number of participants	28			27			49			48			49		
Total patient years at risk	28.00			25.57			49.11			47.37			96.48		
Events	23 (82.1)	139	496.5	21 (77.8)	56	219.0	44 (89.8)	253	515.2	41 (85.4)	138	291.3	46 (93.9)	391	405.2
Serious															
Yes	3 (10.7)	3	10.7	1 (3.7)	1	3.9	5 (10.2)	6	12.2	5 (10.4)	6	12.7	9 (18.4)	12	12.4
No	23 (82.1)	136	485.8	20 (74.1)	55	215.1	44 (89.8)	247	502.9	39 (81.3)	132	278.6	46 (93.9)	379	392.8
Severity															
Severe	2 (7.1)	2	7.1	0			2 (4.1)	5	10.2	1 (2.1)	2	4.2	3 (6.1)	7	7.3
Moderate	8 (28.6)	17	60.7	6 (22.2)	8	31.3	13 (26.5)	21	42.8	9 (18.8)	14	29.6	18 (36.7)	35	36.3
Mild	22 (78.6)	120	428.6	17 (63.0)	48	187.7	42 (85.7)	227	462.2	40 (83.3)	122	257.5	46 (93.9)	349	361.7
Related to trial product															
Probable	5 (17.9)	9	32.1	3 (11.1)	3	11.7	5 (10.2)	12	24.4	3 (6.3)	7	14.8	8 (16.3)	19	19.7
Possible	5 (17.9)	10	35.7	3 (11.1)	8	31.3	11 (22.4)	29	59.0	7 (14.6)	13	27.4	13 (26.5)	42	43.5
Unlikely	22 (78.6)	120	428.6	18 (66.7)	45	176.0	44 (89.8)	212	431.7	37 (77.1)	118	249.1	46 (93.9)	330	342.0
Missing	0			0			0			0			0		
Related to technical complaint															
Yes	0			0			2 (4.1)	3	6.1	0			2 (4.1)	3	3.1
No	23 (82.1)	139	496.5	21 (77.8)	56	219.0	44 (89.8)	250	509.0	41 (85.4)	138	291.3	46 (93.9)	388	402.1
Missing	0			0			0			0			0		
Action taken to trial product															
Drug interrupted	4 (14.3)	9	32.1	0			2 (4.1)	3	6.1	0			2 (4.1)	3	3.1
Drug withdrawn	0			2 (7.4)	3	11.7	0			0			0		
Dose reduced	0			0			1 (2.0)	4	8.1	0			1 (2.0)	4	4.1

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

	Norditropin 0.050 mg/kg/day week 0-52				Norditropin 0.050 mg/kg/day /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104				somapacitan 0.24 mg/kg/week week 0-52				somapacitan 0.24 mg/kg/week /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 52-104				somapacitan 0.24 mg/kg/week /somapacitan 0.24 mg/kg/week week 0-104			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dose increased	0				0				0				0				0			
Dose not changed	23	(82.1)	130	464.3	19	(70.4)	53	207.3	44	(89.8)	246	500.9	41	(85.4)	138	291.3	46	(93.9)	384	398.0
Unknown	0				0				0				0				0			
Not applicable	0				0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0				0			
Outcome																				
Fatal	0				0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	7	(25.0)	12	42.9	8	(29.6)	14	54.8	10	(20.4)	11	22.4	11	(22.9)	21	44.3	19	(38.8)	32	33.2
Recovered/resolved with sequelae	1	(3.6)	1	3.6	0				0				0				0			
Recovering/resolving	1	(3.6)	1	3.6	0				3	(6.1)	3	6.1	2	(4.2)	3	6.3	4	(8.2)	6	6.2
Recovered/resolved	22	(78.6)	125	446.5	20	(74.1)	42	164.3	44	(89.8)	239	486.6	38	(79.2)	114	240.6	46	(93.9)	353	365.9
Unknown	0				0				0				0				0			
Injection site reaction*																				
Yes	5	(17.9)	8	28.6	2	(7.4)	2	7.8	4	(8.2)	23	46.8	3	(6.3)	6	12.7	7	(14.3)	29	30.1
No	22	(78.6)	131	467.9	21	(77.8)	54	211.2	44	(89.8)	230	468.3	40	(83.3)	132	278.6	46	(93.9)	362	375.2
AEs leading to discontinuation	0				2	(7.4)	2	7.8	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 11 (week 104), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.
AEs leading to discontinuation are derived from the adverse event recorded by investigator in the CRF as the primary reason for premature treatment discontinuation, whereas “Drug withdrawn” reflects the records with Action Taken = Drug Withdrawn; multiple events may belong to one participant.

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　免疫原性

4467 試験（52 週間の主要期間）、4469 試験（cut-off date まで）及び 4245 試験（208 週まで）での免疫原性を以下に対象疾患ごとに要約する。詳細については、Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

投与期間中のいずれかの時点で、抗ソマプシタン抗体が陽性となった被験者は少なかった。4467 試験及び 4469 試験では、抗ソマプシタン抗体の産生は、薬物動態、薬力学的作用、有効性又は報告された有害事象（注射部位反応及びアレルギー反応を含む）に影響を与えることはないと考えられた。4245 試験では、抗ソマプシタン抗体は認められなかった〔Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 4〕。

2.7.4.3.1.1　SGA 性低身長症

2.7.4.3.1.1.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

投与開始後、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 10 例（14.5%）で抗体が認められた。ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では抗体は認められず、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群では 0 週において 1 例（2.9%）で抗体が認められた。ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群では、7 例（10.1%）で少なくとも 2 回連続して抗体が陽性となった（表 2.7.4.3-1）。

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で抗体陽性を示した検体はいずれも、*in vitro* 中和抗体は陰性であった。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の被験者は中国の被験者であった。中国では中和活性の測定が実施されていなかったことから、中和活性は測定しなかった。

表 2.7.4.3-1　GH 抗体の要約－来院別（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 (%)
Safety analysis set	37	35	69
Visit 2 (Week 0)			
N	37 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)
Positive antibodies	0	1 (2.9)	0
Cross reacting	NA	NA	0
Neutralizing	0	0	0
Visit 4 (Week 13)			
N	36 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)
Positive antibodies	0	0	1 (1.4)
Cross reacting	NA	NA	1 (1.4)
Neutralizing	0	0	0
Visit 6 (Week 39)			
N	36 (100.0)	35 (100.0)	69 (100.0)
Positive antibodies	0	0	8 (11.6)
Cross reacting	NA	NA	8 (11.6)
Neutralizing	0	0	0
Visit 7 (Week 52)			
N	37 (100.0)	34 (100.0)	69 (100.0)
Positive antibodies	0	0	9 (13.0)
Cross reacting	NA	NA	9 (13.0)
Neutralizing	0	0	0
Participants with a positive antibody sample	0	1 (2.9)	10 (14.5)
Participants with two consecutive positive antibody samples	0	0	7 (10.1)

N: Number of participants, %: Percentage, NA: Not applicable

抗体に関する個々の被験者のデータは、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Listing 8.3.4.2 に示す。詳細は、Antibody Analytical report〔4467 試験 SGA（Module 5.3.5.1）Section 3.6.3〕及び Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

2.7.4.3.1.1.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

4469 試験の SGA 性低身長症小児では抗体は認められなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.2.7.6〕。

2.7.4.3.1.1.3　4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで

208 週までに、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で抗体は認められなかった。

切り替え前では、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例（7.7%）で一過性の抗体が認められた（1 回のみ抗体が陽性であった）〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.74〕。

切り替え後では、いずれの投与群の被験者においても抗体は認められなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.75〕。

2.7.4.3.1.2　NS における低身長

2.7.4.3.1.2.1　4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間

ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群の 2 例（4.1%）及びノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群の 1 例（3.6%）で抗体が認められた。このうち、ソマプシタン群では 2 回連続して抗体が陽性となった被験者はいなかったが、ノルディトロピン群では 1 例（3.6%）で少なくとも 2 回連続して抗体が陽性となった（表 2.7.4.3-2）。

抗体陽性を示した検体はいずれも、*in vitro* 中和抗体は陰性であった。

表 2.7.4.3-2　GH 抗体の要約－来院別（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 (%)
Safety analysis set	28	49
Visit 2 (Week 0)		
N	28 (100.0)	48 (100.0)
Positive antibodies	0	0
Cross reacting	NA	0
Neutralizing	0	0
Visit 4 (Week 13)		
N	28 (100.0)	49 (100.0)
Positive antibodies	0	0
Cross reacting	NA	0
Neutralizing	0	0
Visit 6 (Week 39)		
N	28 (100.0)	47 (100.0)
Positive antibodies	1 (3.6)	0
Cross reacting	NA	0
Neutralizing	0	0
Visit 7 (Week 52)		
N	28 (100.0)	48 (100.0)
Positive antibodies	1 (3.6)	2 (4.2)
Cross reacting	NA	2 (4.2)
Neutralizing	0	0
Participants with a positive antibody sample	1 (3.6)	2 (4.1)
Participants with two consecutive positive antibody samples	1 (3.6)	0

N: Number of participants, %: Percentage, NA: Not applicable

抗体に関する個々の被験者のデータは、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Listing 8.3.4.2 に示す。詳細は、Antibody Analytical report〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 3.6.3〕及び Integrated Summary of Immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

2.7.4.3.1.2.2　4469 試験（補足的な第 3 相試験）：26 週間の主要期間及び進行中の延長期間

GH 製剤による治療歴のない被験者及び GH 製剤による治療歴のある被験者全体で、1 例の GH 製剤による治療歴のない被験者で抗体が認められた（1 回のみ抗体が陽性であった）。当該被験者では、*in vitro* 中和活性は認められなかった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.2.7.6〕。

2.7.4.3.2　血糖コントロール

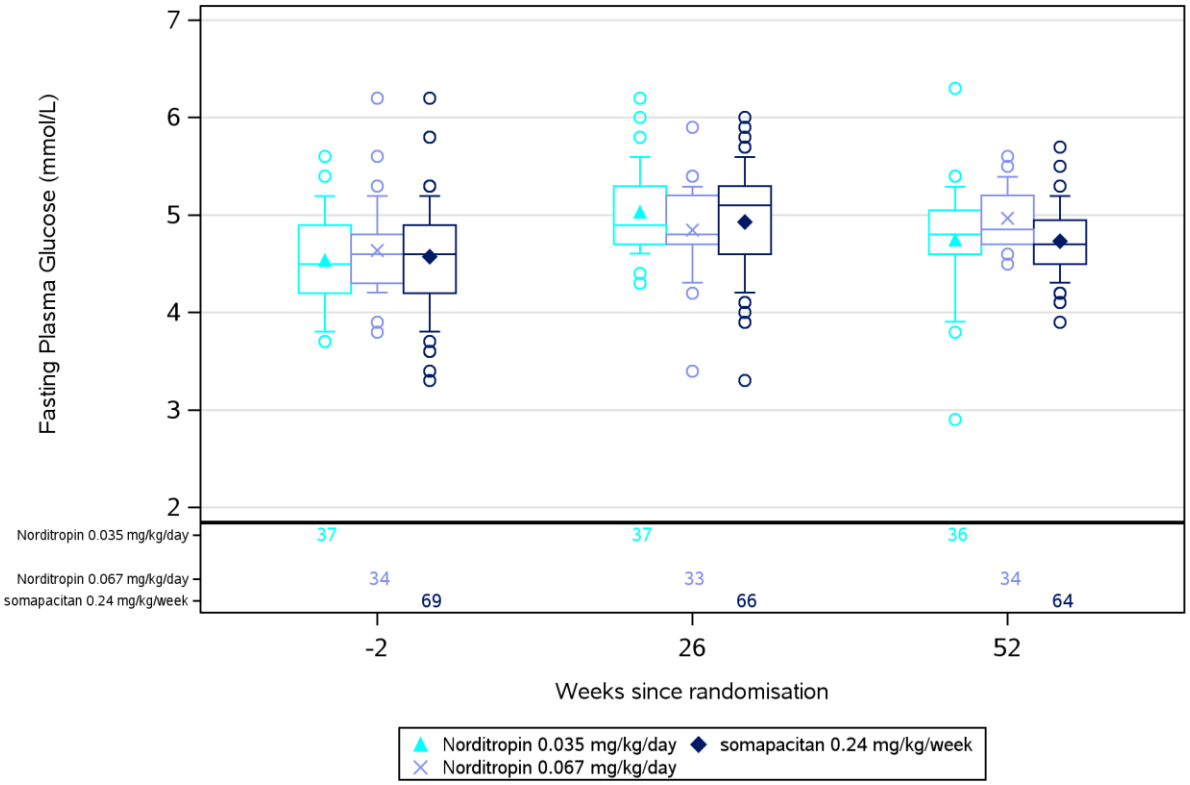
2.7.4.3.2.1　SGA 性低身長症

主要な第 3 相試験（4467 試験）では、3 つの投与群において、空腹時血糖値の平均は基準範囲内であった。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 回投与後における空腹時血糖値もしくは HbA1c の平均について、ベースラインから 52 週までに臨床的に問題となる変化は認められなかった（図 2.7.4.3-1 及び図 2.7.4.3-2）。

52 週の空腹時血糖値の平均は、3 つの投与群で 4.734～4.965 mmol/L であった。HbA1c の平均は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 5.35%、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で 5.32%、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で 5.29%であった〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.27〕。

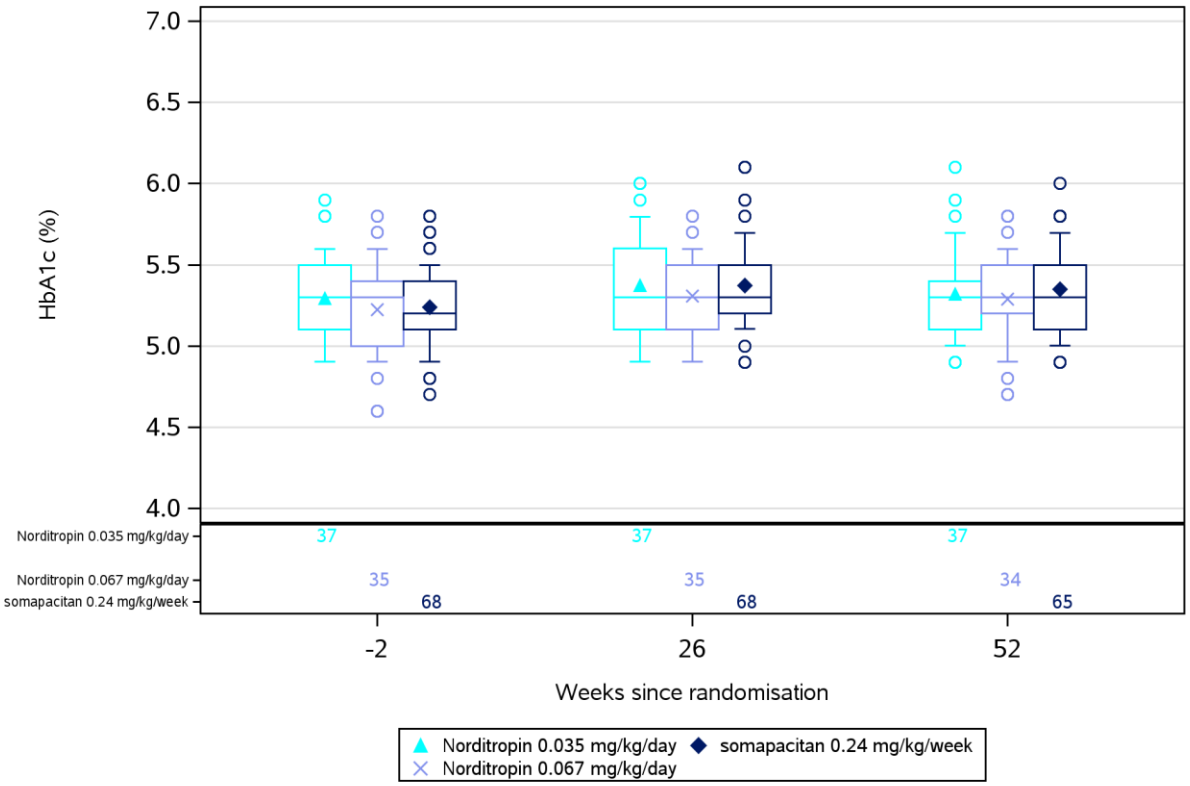
空腹時インスリンの平均のベースラインから 52 週までの増加は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で同様であった（図 2.7.4.3-3）。

図 2.7.4.3-1　　空腹時血糖値（mmol/L）の平均（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



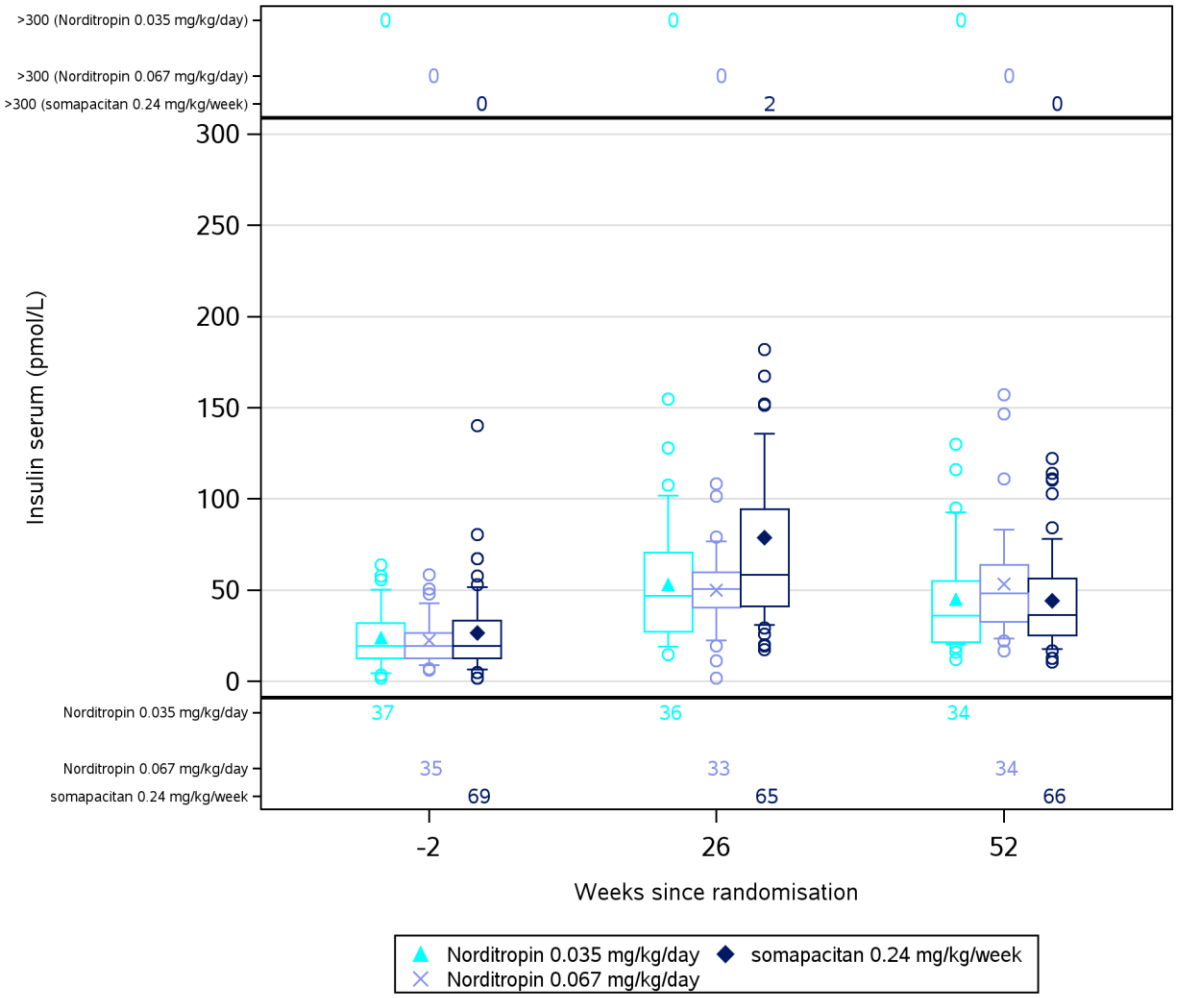
Post randomisation only measurements from first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
Observed data.
Mean (triangle, cross, and diamond), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 10th and 90th percentiles (whiskers).
Number of participants contributing to the data points appear in the bottom panel.
Common reference ranges: Age (1-16) [3.3-5.6]

図 2.7.4.3-2　　HbA1c（%）の平均（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



Post randomisation only measurements from first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
Observed data.
Mean (triangle, cross, and diamond), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 10th and 90th percentiles (whiskers).
Number of participants contributing to the data points appear in the bottom panel.
Common reference ranges: Age (0-111) [-9999-6.4]

図 2.7.4.3-3　　空腹時インスリン（pmol/L）の平均（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）



Post randomisation only measurements from first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
Observed data.
Mean (triangle, cross, and diamond), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 10th and 90th percentiles (whiskers).
Number of participants contributing to the data points appear in the bottom panel.
Common reference ranges: Age (1-5) [-69443.055-262.521]
Male reference ranges: Age (5-18) [11.8065-378.5025]
Female reference ranges: Age (5-18) [11.112-786.8685]

糖代謝パラメータの詳細については、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.27～Table 8.3.5.29 及び Figure 8.3.5.30～Figure 8.3.5.49 に要約する。

4469 試験では、GH 製剤による治療歴のない被験者及び GH 製剤による治療歴のある被験者において、空腹時血糖値又は HbA1c の平均に臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、空腹時インスリンの変化は同様であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.5.51〕。

4245 試験において、切り替え前では、いずれの投与群においても空腹時血糖値又は HbA1c の平均に臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、空腹時インスリンの変化は投与群間で同様であった。

切り替え後では、血糖関連パラメータに明らかな変化は認められなかった〔4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.39～Table 8.3.5.41〕。

SGA 性低身長症小児での糖代謝に関連する有害事象は、2.7.4.2.5.10.1.1 項に要約する。

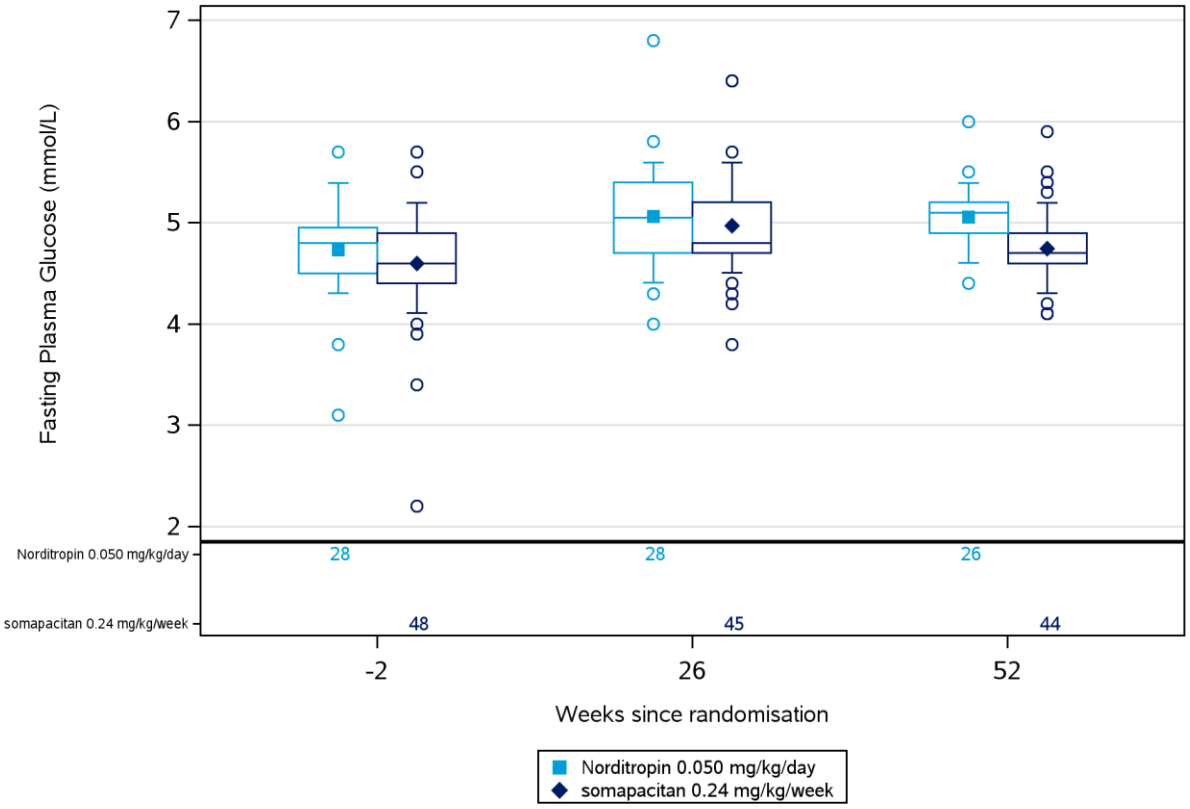
2.7.4.3.2.2　NS における低身長

主要な第 3 相試験（4467 試験）では、両投与群において、空腹時血糖値の平均は基準範囲内であった。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 回投与後における空腹時血糖値もしくは HbA1c の平均について、ベースラインから 52 週までに臨床的に問題となる変化は認められなかった（図 2.7.4.3-4 及び図 2.7.4.3-5）。

52 週の空腹時血糖値の平均は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4.743 mmol/L、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 5.058 mmol/L であり、HbA1c の平均は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 4.95%、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で 5.07%であった〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.27〕。

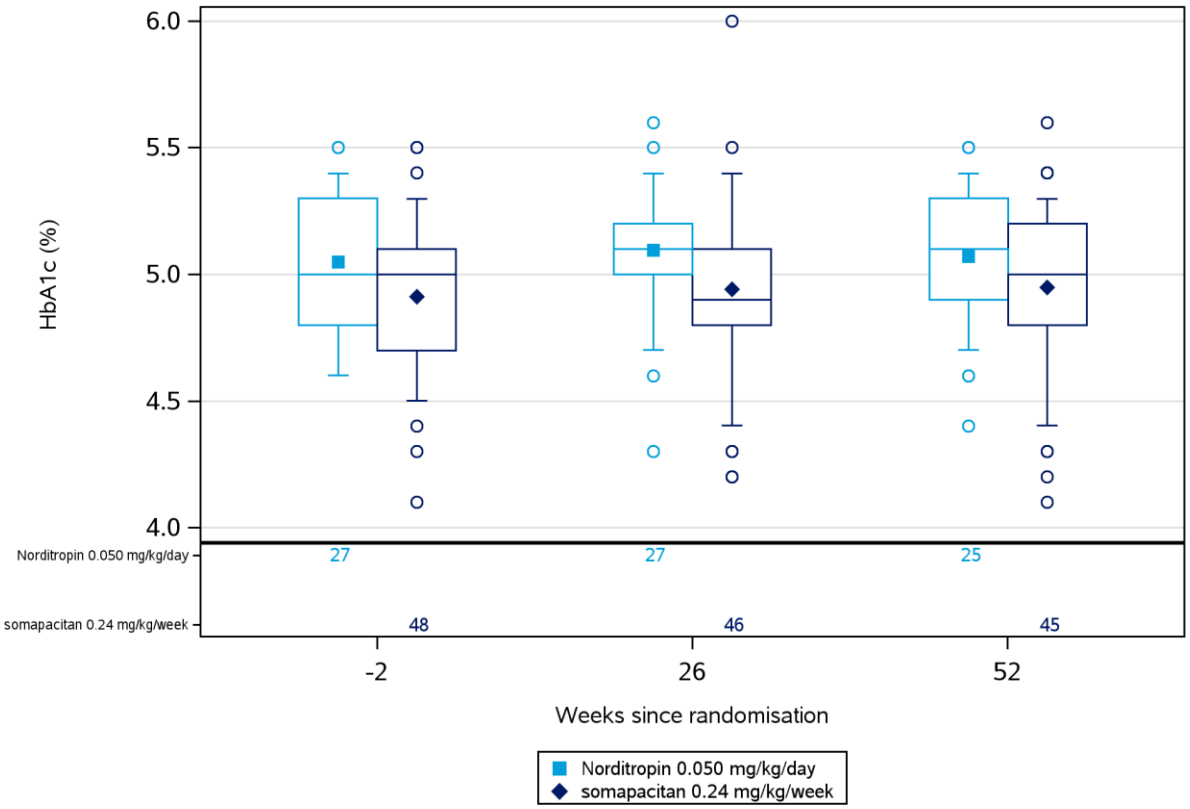
空腹時インスリンの平均のベースラインから 52 週までの増加は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群とノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で同様であった（図 2.7.4.3-6）。

図 2.7.4.3-4　空腹時血糖値（mmol/L）の平均（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



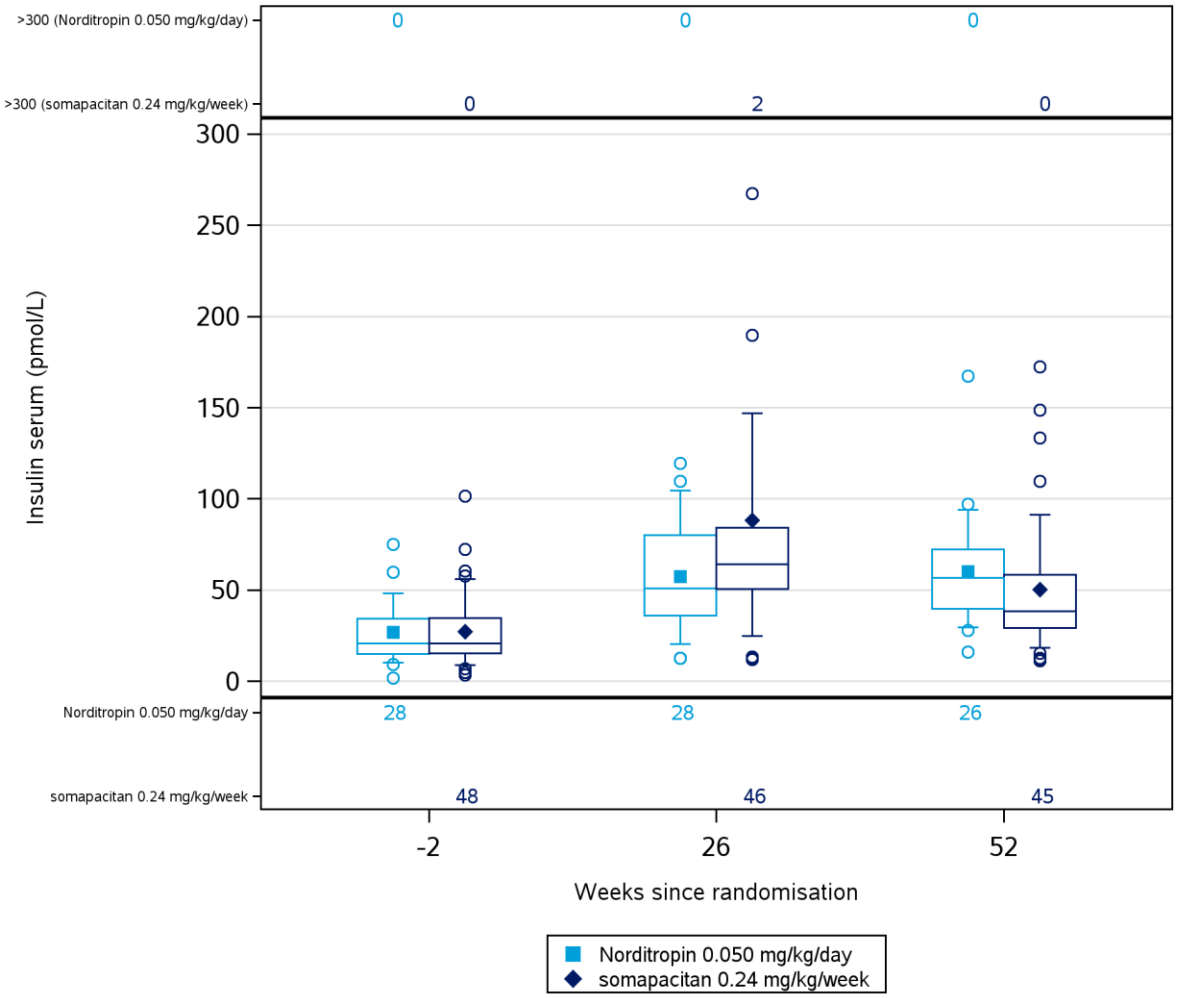
Post randomisation only measurements from first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
Observed data.
Mean (diamond and square), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 10th and 90th percentiles (whiskers).
Number of participants contributing to the data points appear in the bottom panel.
Common reference ranges: Age (1-16) [3.3-5.6]

図 2.7.4.3-5　　HbA1c（%）の平均（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



Post randomisation only measurements from first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
Observed data.
Mean (diamond and square), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 10th and 90th percentiles (whiskers).
Number of participants contributing to the data points appear in the bottom panel.
Common reference ranges: Age (0-111) [-9999-6.4]

図 2.7.4.3-6　　空腹時インスリン（pmol/L）の平均（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）



Post randomisation only measurements from first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.
Observed data.
Mean (diamond and square), median (centre line), 25th and 75th percentiles (box), outliers (circles), 10th and 90th percentiles (whiskers).
Number of participants contributing to the data points appear in the bottom panel.
Common reference ranges: Age (1-5) [-69443.055-262.521]
Male reference ranges: Age (5-18) [11.8065-378.5025]
Female reference ranges: Age (5-18) [11.112-786.8685]

糖代謝パラメータの詳細については、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.27～Table 8.3.5.29 及び Figure 8.3.5.30～Figure 8.3.5.49 に要約する。

4469 試験では、GH 製剤による治療歴のない被験者及び GH 製剤による治療歴のある被験者において、空腹時血糖値又は HbA1c の平均に臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、空腹時インスリンの変化は同様であった〔4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.5.50〕。

NS における小児での糖代謝に関連する有害事象は、2.7.4.2.5.10.1.2 項に要約する。

2.7.4.3.3　その他の血液学的検査及び血液生化学的検査

血液学的パラメータ及び血液生化学的パラメータについて、いずれの試験及び投与群でも、臨床的に問題となるスクリーニング時からの明らかな変化は認められなかった。

個々の試験の詳細については、各試験の治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.2～Figure 8.3.5.19、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.2～Figure 8.3.5.19、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.3.5.6、Table 8.3.5.7、Table 8.3.5.10、Table 8.3.5.11、Table 8.3.5.14、Table 8.3.5.15、Table 8.3.5.18、Table 8.3.5.19、Table 8.3.5.22、Table 8.3.5.23、Table 8.3.5.26、Table 8.3.5.27 及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.5.1～Figure 8.3.5.26〕に示す。

臨床検査項目について、臨床的に問題のある変化は有害事象として報告され、すべての有害事象の要約の器官別大分類「臨床検査」ならびに「代謝および栄養障害」に含まれる。したがって、これらの評価は、2.7.4.2 項に示す全体的な有害事象の解析に含めた。

2.7.4.3.4　4467 試験の延長期間 I（104 週まで）の臨床検査値の評価

2.7.4.3.4.1　SGA 性低身長症

臨床検査について、いずれの投与群においても、ベースラインから 104 週までに臨床的に問題となる明らかな変化は認められなかった。

0 週から 78 週までの期間において（104 週時には抗体の評価は行われなかった）、投与開始後に、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 10 例（14.5%）に抗薬物抗体が認められたが、中和抗体は陰性であった。これらの被験者のうち 9 例（13.0%）で、少なくとも 2 回連続して抗体が陽性となった。

0 週から 52 週の期間において、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群では抗体は認められず、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群では 0 週において 1 例（2.9%）で抗体が認められた。ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群の被験者は中国の被験者であった。中国では中和活性の測定が実施されていなかったことから、中和活性は測定しなかった。

52 週から 78 週の期間において、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 回投与群及びノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与/ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で抗体は認められなかった。

糖代謝パラメータ（HbA1c、空腹時血糖値、空腹時インスリン、HOMA-B 及び HOMA-IR）のベースラインから 104 週までの変化は 3 つの投与群間で同様であった。

4467 試験の 104 週までの結果に関するさらなる詳細は治験総括報告書〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.7.4.3.4.2　NS における低身長

臨床検査について、いずれの投与群においても、ベースラインから 104 週までに臨床的に問題となる明らかな変化は認められなかった。

0 週から 78 週までの期間において（104 週時には抗体の評価は行われなかった）、投与開始後に、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群で 3 例（6.1%）及びノルディトロピン 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 例（3.6%）に抗薬物抗体が認められたが、中和抗体は陰性であった。これらの被験者のうち、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与継続群の 1 例（2.0%）及びノルディトロピン 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 1 例（3.6%）で、少なくとも 2 回連続して抗体が陽性となった。

糖代謝パラメータ（HbA1c、空腹時血糖値、空腹時インスリン、HOMA-B 及び HOMA-IR）のベースラインから 104 週までの変化は投与群間で同様であった。

4467 試験の 104 週までの結果に関するさらなる詳細は治験総括報告書〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験責任医師は、バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察項目における所見が有害事象の定義に該当する場合、有害事象として報告することとした。したがって、バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察項目に関連する有害事象は、2.7.4.2 項に示した有害事象に含まれている。

2.7.4.4.1　バイタルサイン

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験では、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の平均）に臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった。

4467 試験（52 週まで）、4469 試験（cut-off date まで）及び 4245 試験（208 週まで）において、平均値は投与群間で同様であった。

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）Section 5.2.6.1、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.6.1、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.2.8.1 及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.6.1〕に示す。

2.7.4.4.2　体重及び BMI

2.7.4.4.2.1　SGA 性低身長症

成長期の小児で予想されるとおり、4467 試験（52 週まで）、4469 試験（cut-off date まで）及び 4245 試験（208 週まで）では、いずれの投与群においても体重の着実な増加が認められた。

4467 試験では、0 週の BMI SD スコアの平均（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-1.08（1.28）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で-1.01（1.24）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で-1.08（1.22）であった。52 週の BMI SD スコアの平均（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-0.14（1.20）、ノルディトロピン 0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群で-1.27（1.47）、ノルディトロピン 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群で-1.18（1.16）であった。BMI SD スコアの平均は、すべての投与群で基準範囲内であった。

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）Table 8.2.85～Table 8.2.93、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.2.167、Table 8.2.171、Figure 8.2.175、Table 8.2.179、Table 8.2.183、Table 8.2.187、Table 8.2.191、Figure 8.2.195、Figure 8.2.199、Table 8.2.203、Table 8.2.207、Table 8.2.211、Figure 8.2.215、Table 8.2.219 及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.81～Table 8.2.99〕に示す。

2.7.4.4.2.2　NS における低身長

成長期の小児で予想されるとおり、4467 試験（52 週まで）及び 4469 試験（cut-off date まで）では、いずれの投与群においても体重の着実な増加が認められた。

4467 試験では、0 週の BMI SD スコアの平均（SD）はソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で-0.58（1.18）、ノルディトロピン 0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で-0.52（1.11）であった。52 週の BMI SD スコアの平均（SD）は、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 0.36（0.87）、ノルディトロピン

0.050 mg/kg 1 日 1 回投与群で-0.62（1.08）であった。BMI SD スコアの平均は、いずれの投与群でも基準範囲内であった。

詳細については、個々の治験総括報告書〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Table 8.2.81～Table 8.2.89、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Table 8.2.166、Table 8.2.170、Figure 8.2.174、Table 8.2.178、Table 8.2.182、Table 8.2.186、Table 8.2.190、Figure 8.2.194、Figure 8.2.198、Table 8.2.202、Table 8.2.206、Table 8.2.210、Figure 8.2.214、Table 8.2.218〕に示す。

2.7.4.4.3　骨年齢

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

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）Section 5.1.3.1.3、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.3.1.3、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.6.1.2 及び Section 5.1.6.2.2、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.3.5〕に示す。

2.7.4.4.4　身体所見

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

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

2.7.4.4.5　心電図

4467 試験、4469 試験及び 4245 試験では、大部分の心電図の結果が治験責任医師により「正常」又は「異常、臨床的に問題なし」と判定された。いずれの試験においても、心電図の結果に投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

心電図の評価に関する詳細は、個々の治験総括報告書〔4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.6.2、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.6.2、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.2.8.2 及び 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.6.3〕に示す。

2.7.4.4.6　TTE

4467 試験及び 4469 試験では、NS における低身長小児において TTE を行った。いずれの試験においても、TTE の結果に投与群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった。

TTE に関する詳細は、個々の治験総括報告書〔4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.2.6.3 及び 4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.2.8.3〕に示す。

2.7.4.4.7　二次性徴

主要な第 3 相試験（4467 試験）では、大部分の被験者が 52 週間の投与期間を通して Tanner stage 1 であった。

3 つの臨床試験における二次性徴の発来状況に関する要約は、4467 試験 SGA 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.4.3、4467 試験 NS 52 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.4.3、4469 試験 int-1（Module 5.3.5.2）Section 5.1.6.1.5 及び Section 5.1.6.2.5、4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Section 5.1.4.2 に示す。

2.7.4.4.8　4467 試験の延長期間 I（104 週まで）のバイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.8.1　SGA 性低身長症

身体所見、バイタルサイン及び心電図について、いずれの投与群においても、ベースラインから 104 週までに臨床的に問題となる明らかな変化は認められなかった。

4467 試験の 104 週までの結果に関するさらなる詳細は治験総括報告書〔4467 試験 SGA 104 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.7.4.4.8.2　NS における低身長

身体所見、バイタルサイン、心電図及び TTE について、いずれの投与群においても、ベースラインから 104 週までに臨床的に問題となる明らかな変化は認められなかった。

4467 試験の 104 週までの結果に関するさらなる詳細は治験総括報告書〔4467 試験 NS 104 週（Module 5.3.5.1）〕に示す。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性民族的要因

2.7.4.5.1.1　　男女別の安全性〔4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間〕

主要な第 3 相試験（4467 試験）の 52 週間の主要期間において、SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児では、全体として、ソマプシタンの安全性は性別にかかわらず一貫していた（表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2）。主要な第 3 相試験（4467 試験）の 52 週間の主要期間に基づく男女別の有害事象プロファイルに、特定の安全性の懸念は認められなかった。男女別の有害事象の概要及び有害事象の要約表について、付録 2.7.4.7.1、Table 1～Table 4（SGA 性低身長症）及び付録 2.7.4.7.2、Table 1～Table 4（NS における低身長）に示す。

表 2.7.4.5-1　男女別の有害事象の概要（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Male																
Number of participants	17				17				35				69			
Total patient years at risk	17.2				17.2				35.0				69.4			
All adverse events	15	(88.2)	89	517.8	14	(82.4)	72	419.0	30	(85.7)	130	371.0	59	(85.5)	291	419.2
Serious adverse events																
Yes	1	(5.9)	1	5.8	4	(23.5)	6	34.9	1	(2.9)	1	2.9	6	(8.7)	8	11.5
No	15	(88.2)	88	512.0	13	(76.5)	66	384.1	30	(85.7)	129	368.1	58	(84.1)	283	407.7
Causality																
Probable	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	5	(14.3)	6	17.1	7	(10.1)	8	11.5
Possible	1	(5.9)	4	23.3	3	(17.6)	5	29.1	5	(14.3)	10	28.5	9	(13.0)	19	27.4
Treatment discontinuations due to AEs	0				0				0				0			
Female																
Number of participants	20				18				34				72			
Total patient years at risk	20.2				18.1				33.9				72.3			
All adverse events	17	(85.0)	68	336.7	14	(77.8)	56	308.8	29	(85.3)	92	271.0	60	(83.3)	216	298.8
Serious adverse events																
Yes	2	(10.0)	4	19.8	0				1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	5	6.9
No	17	(85.0)	64	316.9	14	(77.8)	56	308.8	29	(85.3)	91	268.0	60	(83.3)	211	291.9
Causality																
Probable	1	(5.0)	1	5.0	1	(5.6)	1	5.5	1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	3	4.2
Possible	0				1	(5.6)	1	5.5	3	(8.8)	5	14.7	4	(5.6)	6	8.3
Treatment discontinuations due to AEs	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

表 2.7.4.5-2　男女別の有害事象の概要（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Male												
Number of participants	17				30				47			
Total patient years at risk	16.8				29.5				46.3			
All adverse events	12	(70.6)	60	357.2	25	(83.3)	164	556.1	37	(78.7)	224	483.9
Serious adverse events												
Yes	3	(17.6)	3	17.9	1	(3.3)	1	3.4	4	(8.5)	4	8.6
No	12	(70.6)	57	339.3	25	(83.3)	163	552.7	37	(78.7)	220	475.2
Causality												
Probable	1	(5.9)	4	23.8	2	(6.7)	3	10.2	3	(6.4)	7	15.1
Possible	2	(11.8)	3	17.9	5	(16.7)	20	67.8	7	(14.9)	23	49.7
Treatment discontinuations due to AEs	0				0				0			
Female												
Number of participants	11				19				30			
Total patient years at risk	11.1				19.0				30.1			
All adverse events	11	(100.0)	78	702.6	19	(100.0)	87	458.1	30	(100.0)	165	548.3
Serious adverse events												
Yes	0				3	(15.8)	4	21.1	3	(10.0)	4	13.3
No	11	(100.0)	78	702.6	19	(100.0)	83	437.1	30	(100.0)	161	535.0
Causality												
Probable	4	(36.4)	5	45.0	3	(15.8)	10	52.7	7	(23.3)	15	49.8
Possible	3	(27.3)	7	63.1	6	(31.6)	9	47.4	9	(30.0)	16	53.2
Treatment discontinuations due to AEs	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

2.7.4.5.1.2　年齢グループ別の有害事象〔4467 試験（主要な第 3 相試験）：52 週間の主要期間〕

本承認申請の対象である SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児では、全体として、ソマプシタンの安全性は年齢グループ（無作為割り付け時点で 6 歳未満及び 6 歳以上）にかかわらず一貫していると考えられた。主要な第 3 相試験（4467 試験）の 52 週間の主要期間において、年齢グループ間で同様の結果が認められた（表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4）。主要な第 3 相試験（4467 試験）の 52 週間の主要期間に基づく年齢グループ別の有害事象プロファイルに、特定の安全性の懸念は認められなかった。年齢グループ別（6 歳未満及び 6 歳以上）の有害事象の概要及び有害事象の要約表について、付録 2.7.4.7.1、Table 5～Table 8（SGA 性低身長症）及び付録 2.7.4.7.2、Table 5～Table 8（NS における低身長）に示す。

表 2.7.4.5-3　年齢グループ別の有害事象の概要（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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Age <6 yrs																
Number of participants	23				22				43				88			
Total patient years at risk	23.2				22.2				43.0				88.5			
All adverse events	18	(78.3)	100	430.4	18	(81.8)	96	432.0	38	(88.4)	161	374.4	74	(84.1)	357	403.6
Serious adverse events																
Yes	2	(8.7)	2	8.6	3	(13.6)	5	22.5	2	(4.7)	2	4.7	7	(8.0)	9	10.2
No	18	(78.3)	98	421.8	17	(77.3)	91	409.5	38	(88.4)	159	369.7	73	(83.0)	348	393.4
Causality																
Probable	0				1	(4.5)	1	4.5	3	(7.0)	4	9.3	4	(4.5)	5	5.7
Possible	1	(4.3)	4	17.2	4	(18.2)	6	27.0	7	(16.3)	13	30.2	12	(13.6)	23	26.0
Treatment discontinuations due to AEs	0				0				0				0			
Age ≥6 yrs																
Number of participants	14				13				26				53			
Total patient years at risk	14.1				13.1				26.0				53.2			
All adverse events	14	(100.0)	57	402.8	10	(76.9)	32	244.4	21	(80.8)	61	234.7	45	(84.9)	150	281.8
Serious adverse events																
Yes	1	(7.1)	3	21.2	1	(7.7)	1	7.6	0				2	(3.8)	4	7.5
No	14	(100.0)	54	381.6	10	(76.9)	31	236.7	21	(80.8)	61	234.7	45	(84.9)	146	274.3
Causality																
Probable	2	(14.3)	2	14.1	1	(7.7)	1	7.6	3	(11.5)	3	11.5	6	(11.3)	6	11.3
Possible	0				0				1	(3.8)	2	7.7	1	(1.9)	2	3.8
Treatment discontinuations due to AEs	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

表 2.7.4.5-4　年齢グループ別の有害事象の概要（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		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Age <6 yrs									
Number of participants	15			23			38		
Total patient years at risk	14.8			23.0			37.7		
All adverse events	13 (86.7)	100	677.1	21 (91.3)	120	522.2	34 (89.5)	220	582.8
Serious adverse events									
Yes	3 (20.0)	3	20.3	2 (8.7)	2	8.7	5 (13.2)	5	13.2
No	13 (86.7)	97	656.8	21 (91.3)	118	513.5	34 (89.5)	215	569.6
Causality									
Probable	2 (13.3)	5	33.9	1 (4.3)	1	4.4	3 (7.9)	6	15.9
Possible	3 (20.0)	7	47.4	2 (8.7)	5	21.8	5 (13.2)	12	31.8
Treatment discontinuations due to AEs	0			0			0		
Age ≥6 yrs									
Number of participants	13			26			39		
Total patient years at risk	13.1			25.5			38.6		
All adverse events	10 (76.9)	38	289.3	23 (88.5)	131	513.7	33 (84.6)	169	437.4
Serious adverse events									
Yes	0			2 (7.7)	3	11.8	2 (5.1)	3	7.8
No	10 (76.9)	38	289.3	23 (88.5)	128	501.9	33 (84.6)	166	429.6
Causality									
Probable	3 (23.1)	4	30.5	4 (15.4)	12	47.1	7 (17.9)	16	41.4
Possible	2 (15.4)	3	22.8	9 (34.6)	24	94.1	11 (28.2)	27	69.9
Treatment discontinuations due to AEs	0			0			0		

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

2.7.4.5.1.3　内因性民族的要因が日本人集団と全集団間の安全性に与える影響

4467 試験（SGA 性低身長症小児を対象とするサブ試験及び NS における低身長を対象とするサブ試験）では、日本人集団と全集団の被験者背景及びベースライン特性の違いの有無について、内因性民族的要因（年齢及び性別）を検討することにより評価した。4467 試験では、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に明らかな違いは認められなかった（日本人集団：Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.3、Table 1 及び Table 2、付録 2.7.3.6.4、Table 1 及び Table 2、全集団：Module 2.7.3.3.1.2）。

2.7.4.5.2　外因性民族的要因

外因性民族的要因がソマプシタンの安全性プロファイルに与える影響の有無を評価するための解析は行わなかった。

2.7.4.5.2.1　1 日 1 回投与の GH 製剤から切り替える患者〔4245 試験（補足的な第 2 相試験）：208 週まで〕

1 日 1 回投与のノルディトロピン（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与）から週 1 回投与のソマプシタン（0.24 mg/kg 週 1 回投与）に切り替えた SGA 性低身長症小児における安全性プロファイル（有害事象及び重篤な有害事象）は、切り替え前のノルディトロピン投与群（0.035 mg/kg 1 日 1 回投与群又は 0.067 mg/kg 1 日 1 回投与群）の SGA 性低身長症小児の安全性プロファイルと同様であった。4245 試験における有害事象の概要は 4245 試験 208 週（Module 5.3.5.1）Table 8.3.1.1 及び Table 8.3.1.2 に示す。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

成長ホルモン分泌不全性低身長症の承認事項一部変更申請以降、新たな薬物相互作用は認められていない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

受胎能

ソマプシタンの使用及びソマプシタンが受胎能に与える潜在的な影響に関する臨床試験はない。

雌雄ラットにソマプシタンを投与した際、受胎能に有害な影響はみられなかった。

妊娠

妊娠中の女性におけるソマプシタンの使用に関するデータはない。

動物を用いた試験では生殖毒性が示されている。したがって、妊娠中の女性及び避妊法を用いていない妊娠の可能性がある女性には、ソマプシタンの使用は推奨されない。

授乳

ソマプシタン及びその代謝物がヒト母乳中に移行するか否かは不明である。

これまでに得られた動物における薬力学的作用／毒性データからソマプシタンが母乳中に移行することが示されている。授乳された新生児／乳児へのリスクは否定できない。授乳を中止するかソマプシタンの投与を中止するかは授乳と治療の有益性を考慮して判断すること。

2.7.4.5.5　過量投与

ソマプシタンの過量投与に関する臨床経験は限られている。

4467 試験の 52 週間の主要期間において、NS における低身長小児では、ソマプシタン 0.24 mg/kg 週 1 回投与群で 3 例 4 件の有害事象〔「偶発的過量投与」（2 件）、「過量投与」（2 件）〕が報告された。いずれも治験薬の変更に至るものではなく、これらの「偶発的過量投与」又は「過量投与」が認められた被験者において、このほかに同時に報告された有害事象はなかった（2.7.4.2.5.14.3.2 項）。

SGA 性低身長症小児を対象としたソマプシタンの臨床開発プログラムでは、過量投与の有害事象の報告はなかった。

ノルディトロピンの使用経験に基づくと、短期間の過量投与の場合、最初に血糖値が低下し、その後に血糖値が上昇することがある。このような血糖値の低下は血液生化学的検査により検出されたが、低血糖の臨床徴候は認められていない。

長期間の過量投与では、ヒト成長ホルモン過剰による既知の影響と一致した徴候及び症状を引き起こす可能性がある。

2.7.4.5.6　薬物乱用

ソマプシタンの薬物乱用及び依存に関する臨床経験はない。

SGA 性低身長症及び NS における低身長の適応取得を目的としたソマプシタンの臨床開発プログラムでは、薬物乱用の有害事象は報告されていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

ソマプシタン投与後の離脱症状及び反跳作用の可能性については、ソマプシタンの臨床試験で検討していない。ソマプシタンの作用機序を考慮すると、離脱症状及び反跳作用の可能性はないと考えられる。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ソマプシタンは、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼさないか、影響はごくわずかである。

2.7.4.6 市販後データ

ソマプシタンは、SGA 性低身長症及び NS における低身長の小児に対する適応を取得していないため、これらの疾患を有する小児における市販後のデータは得られていない。

2.7.4.7　付録

本概要に対する付録は、付録 2.7.4.7.1、付録 2.7.4.7.2、付録 2.7.4.7.3、付録 2.7.4.7.4、付録 2.7.4.7.5 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. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripatite Guideline. Guideline for Good Clinical Practise E6(R2), Step 4. 09 Nov 2016.
7. World medical association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Last amended by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. Oct 2013.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, et al. A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: the North European Small-for-Gestational-Age Study. Eur J Endocrinol. 2014;171(4):509-18.
16. 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.
17. 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.
18. Kjaer ASL, Jensen RB, Petersen JH, Linneberg A, Kårhus LL, Henriksen LS, et al. Tracking and Cumulative Lifetime Exposure to IGF-I in 6459 Healthy Individuals and in SGA Children Treated With GH. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(3):642-52.
19. Food and Drug Administration, CDER. Guidance for Industry. Assessment of Pressor Effects of Drugs. May 2018.
20. 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.
21. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit-Risk Information in ICH, Current Step 4 version. 15 June 2016.

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

2.7.4.7 付録
1. 性別及び年齢別の有害事象の解析帳票ならびにデータベースロック後の有害事象及び重篤な有害事象の更新情報
（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of adverse events - on - treatment - Male - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 2
2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 4
3: Summary of adverse events - on - treatment - Female - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 9
4: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 11
5: Summary of adverse events - on - treatment - age < 6 - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 15
6: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 17
7: Summary of adverse events - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 22
8: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 24
9: Listings of updates to adverse events after Main DBL - study 4467 - SGA - safety analysis set 28
10: Listing of adverse events - occurring in main phase but not included in main CTR - study 4467 - SGA - safety analysis set 30

1: Summary of adverse events - on - treatment - Male - 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		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of participants	17			17			35			69		
Total patient years at risk	17.2			17.2			35.0			69.4		
All adverse events	15	(88.2)	89 517.8	14	(82.4)	72 419.0	30	(85.7)	130 371.0	59	(85.5)	291 419.2
Serious adverse events												
Yes	1	(5.9)	1 5.8	4	(23.5)	6 34.9	1	(2.9)	1 2.9	6	(8.7)	8 11.5
No	15	(88.2)	88 512.0	13	(76.5)	66 384.1	30	(85.7)	129 368.1	58	(84.1)	283 407.7
Severity												
Mild	15	(88.2)	65 378.2	14	(82.4)	57 331.7	29	(82.9)	118 336.7	58	(84.1)	240 345.7
Moderate	4	(23.5)	24 139.6	4	(23.5)	13 75.7	5	(14.3)	11 31.4	13	(18.8)	48 69.1
Severe	0			2	(11.8)	2 11.6	1	(2.9)	1 2.9	3	(4.3)	3 4.3
Causality												
Probable	1	(5.9)	1 5.8	1	(5.9)	1 5.8	5	(14.3)	6 17.1	7	(10.1)	8 11.5
Possible	1	(5.9)	4 23.3	3	(17.6)	5 29.1	5	(14.3)	10 28.5	9	(13.0)	19 27.4
Unlikely	15	(88.2)	84 488.7	14	(82.4)	66 384.1	28	(80.0)	114 325.3	57	(82.6)	264 380.3
Missing	0			0			0			0		
Action taken to trial product due to AE												
Drug interrupted	1	(5.9)	5 29.1	2	(11.8)	3 17.5	1	(2.9)	2 5.7	4	(5.8)	10 14.4
Drug withdrawn	0			0			0			0		
Dose reduced	1	(5.9)	2 11.6	0			0			1	(1.4)	2 2.9
Dose increased	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Dose not changed	15	(88.2)	82 477.1	14	(82.4)	69 401.6	30	(85.7)	127 362.4	59	(85.5)	278 400.5
Unknown	0			0			0			0		
Not applicable	0			0			0			0		
Missing	0			0			0			0		
Related to technical complaint												

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

Summary of adverse events - on - treatment - Male - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Yes	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
No	15	(88.2)	89	517.8	14	(82.4)	71	413.2	30	(85.7)	130	371.0	59	(85.5)	290	417.8
Injection site reaction*																
Yes	0				1	(5.9)	1	5.8	4	(11.4)	7	20.0	5	(7.2)	8	11.5
No	15	(88.2)	89	517.8	14	(82.4)	71	413.2	30	(85.7)	123	351.0	59	(85.5)	283	407.7
Outcome																
Recovered/resolved	15	(88.2)	78	453.8	14	(82.4)	67	389.9	28	(80.0)	114	325.3	57	(82.6)	259	373.1
Recovering/resolving	2	(11.8)	4	23.3	1	(5.9)	1	5.8	3	(8.6)	3	8.6	6	(8.7)	8	11.5
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	6	(35.3)	7	40.7	3	(17.6)	4	23.3	9	(25.7)	13	37.1	18	(26.1)	24	34.6
Fatal	0				0				0				0			
Unknown	0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0			
Treatment																
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	17				17				35				69			
Total patient years at risk	17.2				17.2				35.0				69.4			
Events	15	(88.2)	89	517.8	14	(82.4)	72	419.0	30	(85.7)	130	371.0	59	(85.5)	291	419.2
Infections and infestations	12	(70.6)	52	302.5	11	(64.7)	41	238.6	19	(54.3)	66	188.3	42	(60.9)	159	229.1
Nasopharyngitis	5	(29.4)	14	81.5	3	(17.6)	8	46.6	8	(22.9)	13	37.1	16	(23.2)	35	50.4
Upper respiratory tract infection	4	(23.5)	9	52.4	2	(11.8)	6	34.9	6	(17.1)	13	37.1	12	(17.4)	28	40.3
Bronchitis	2	(11.8)	2	11.6	2	(11.8)	3	17.5	3	(8.6)	3	8.6	7	(10.1)	8	11.5
Conjunctivitis	3	(17.6)	3	17.5	1	(5.9)	1	5.8	3	(8.6)	3	8.6	7	(10.1)	7	10.1
Otitis media	2	(11.8)	5	29.1	1	(5.9)	1	5.8	3	(8.6)	5	14.3	6	(8.7)	11	15.8
Gastroenteritis	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	3	(8.6)	5	14.3	5	(7.2)	7	10.1
Viral infection	2	(11.8)	2	11.6	2	(11.8)	5	29.1	0				4	(5.8)	7	10.1
Hand-foot-and-mouth disease	1	(5.9)	1	5.8	2	(11.8)	2	11.6	1	(2.9)	1	2.9	4	(5.8)	4	5.8
Rhinitis	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	2	(5.7)	2	5.7	4	(5.8)	4	5.8
Varicella	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	2	(5.7)	2	5.7	4	(5.8)	4	5.8
Influenza	0				1	(5.9)	1	5.8	2	(5.7)	2	5.7	3	(4.3)	3	4.3
Pharyngitis	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	1	(2.9)	1	2.9	3	(4.3)	3	4.3
Pharyngitis streptococcal	1	(5.9)	2	11.6	0				1	(2.9)	2	5.7	2	(2.9)	4	5.8
Bronchiolitis	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	0				2	(2.9)	2	2.9
Ear infection	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	0				2	(2.9)	2	2.9
Hordeolum	0				1	(5.9)	1	5.8	1	(2.9)	1	2.9	2	(2.9)	2	2.9
Laryngitis	1	(5.9)	1	5.8	0				1	(2.9)	1	2.9	2	(2.9)	2	2.9
Metapneumovirus infection	0				1	(5.9)	1	5.8	1	(2.9)	1	2.9	2	(2.9)	2	2.9
Otitis media acute	1	(5.9)	1	5.8	0				1	(2.9)	1	2.9	2	(2.9)	2	2.9
Sinusitis	1	(5.9)	1	5.8	0				1	(2.9)	1	2.9	2	(2.9)	2	2.9
Ascariasis	0				1	(5.9)	2	11.6	0				1	(1.4)	2	2.9
Adenoiditis	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Croup infectious	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Ear, nose and throat infection	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Erythema infectiosum	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Gastroenteritis viral	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Herpangina	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Impetigo	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Mycoplasma infection	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Otitis externa	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Pertussis	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Pneumonia mycoplasmal	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Respiratory tract infection	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Tinea infection	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Tinea pedis	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Tonsillitis	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Tonsillitis streptococcal	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Urinary tract infection	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Viral rash	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(41.2)	8	46.5	5	(29.4)	10	58.2	7	(20.0)	8	22.8	19	(27.5)	26	37.5
Cough	4	(23.5)	4	23.3	2	(11.8)	4	23.3	4	(11.4)	5	14.3	10	(14.5)	13	18.7
Adenoidal hypertrophy	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	0				2	(2.9)	2	2.9
Rhinitis allergic	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	0				2	(2.9)	2	2.9
Tonsillar hypertrophy	0				2	(11.8)	2	11.6	0				2	(2.9)	2	2.9
Bronchial hyperreactivity	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Bronchospasm	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Obstructive sleep apnoea syndrome	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Oropharyngeal pain	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Productive cough	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Rhinorrhoea	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Snoring	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
General disorders and administration site conditions	4	(23.5)	5	29.1	4	(23.5)	8	46.6	10	(28.6)	18	51.4	18	(26.1)	31	44.7
Pyrexia	4	(23.5)	4	23.3	4	(23.5)	7	40.7	8	(22.9)	12	34.2	16	(23.2)	23	33.1
Injection site erythema	0				1	(5.9)	1	5.8	1	(2.9)	2	5.7	2	(2.9)	3	4.3
Injection site bruising	0				0				2	(5.7)	2	5.7	2	(2.9)	2	2.9
Injection site haematoma	0				0				2	(5.7)	2	5.7	2	(2.9)	2	2.9
Hunger	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	3	(17.6)	3	17.5	5	(29.4)	6	34.9	6	(17.1)	7	20.0	14	(20.3)	16	23.0
Vomiting	1	(5.9)	1	5.8	3	(17.6)	3	17.5	4	(11.4)	4	11.4	8	(11.6)	8	11.5
Diarrhoea	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	2	(5.7)	3	8.6	4	(5.8)	5	7.2
Abdominal pain	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Constipation	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Oral pain	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Nervous system disorders	2	(11.8)	2	11.6	2	(11.8)	3	17.5	3	(8.6)	3	8.6	7	(10.1)	8	11.5
Headache	1	(5.9)	1	5.8	2	(11.8)	3	17.5	3	(8.6)	3	8.6	6	(8.7)	7	10.1
Dizziness	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(11.8)	2	11.6	1	(5.9)	1	5.8	4	(11.4)	4	11.4	7	(10.1)	7	10.1
Rash	2	(11.8)	2	11.6	0				0				2	(2.9)	2	2.9
Rash erythematous	0				0				2	(5.7)	2	5.7	2	(2.9)	2	2.9
Acne	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Dry skin	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Seborrhoeic dermatitis	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	4	(11.4)	5	14.3	6	(8.7)	7	10.1
Arthralgia	0				1	(5.9)	1	5.8	2	(5.7)	2	5.7	3	(4.3)	3	4.3
Groin pain	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Knee deformity	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Muscle spasms	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Pain in extremity	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Reproductive system and breast disorders	3	(17.6)	3	17.5	0				2	(5.7)	2	5.7	5	(7.2)	5	7.2
Balanoposthitis	1	(5.9)	1	5.8	0				1	(2.9)	1	2.9	2	(2.9)	2	2.9
Gynaecomastia	1	(5.9)	1	5.8	0				1	(2.9)	1	2.9	2	(2.9)	2	2.9
Testicular retraction	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Psychiatric disorders	2	(11.8)	5	29.1	0				2	(5.7)	2	5.7	4	(5.8)	7	10.1
Irritability	1	(5.9)	1	5.8	0				1	(2.9)	1	2.9	2	(2.9)	2	2.9

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Aggression	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Agitation	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Enuresis	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Generalised anxiety disorder	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Mood altered	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Injury, poisoning and procedural complications	2	(11.8)	3	17.5	1	(5.9)	1	5.8	1	(2.9)	1	2.9	4	(5.8)	5	7.2
Arthropod bite	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	0				2	(2.9)	2	2.9
Eyelid injury	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Post procedural haemorrhage	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Procedural pain	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Investigations	1	(5.9)	1	5.8	1	(5.9)	1	5.8	2	(5.7)	3	8.6	4	(5.8)	5	7.2
Alanine aminotransferase increased	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Aspartate aminotransferase increased	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Blood glucose increased	0				1	(5.9)	1	5.8	0				1	(1.4)	1	1.4
Blood iron decreased	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Myocardial necrosis marker increased	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Eye disorders	1	(5.9)	1	5.8	0				3	(8.6)	3	8.6	4	(5.8)	4	5.8
Amblyopia	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Conjunctivitis allergic	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Eye swelling	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Refraction disorder	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Metabolism and nutrition disorders	1	(5.9)	1	5.8	0				2	(5.7)	3	8.6	3	(4.3)	4	5.8
Hyperlipidaemia	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Hyperphosphataemia	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Hypophagia	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Polydipsia	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				0				1	(2.9)	2	5.7	1	(1.4)	2	2.9
Melanocytic naevus	0				0				1	(2.9)	2	5.7	1	(1.4)	2	2.9
Blood and lymphatic system disorders	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Mesenteric lymphadenitis	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Ear and labyrinth disorders	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Ear discomfort	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Endocrine disorders	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Hypothyroidism	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Immune system disorders	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Seasonal allergy	1	(5.9)	1	5.8	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Renal and urinary disorders	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Polyuria	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

3: Summary of adverse events - on - treatment - Female - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	20				18				34				72			
Total patient years at risk	20.2				18.1				33.9				72.3			
All adverse events	17	(85.0)	68	336.7	14	(77.8)	56	308.8	29	(85.3)	92	271.0	60	(83.3)	216	298.8
Serious adverse events																
Yes	2	(10.0)	4	19.8	0				1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	5	6.9
No	17	(85.0)	64	316.9	14	(77.8)	56	308.8	29	(85.3)	91	268.0	60	(83.3)	211	291.9
Severity																
Mild	16	(80.0)	50	247.6	13	(72.2)	52	286.8	27	(79.4)	69	203.2	56	(77.8)	171	236.6
Moderate	4	(20.0)	16	79.2	3	(16.7)	4	22.1	10	(29.4)	22	64.8	17	(23.6)	42	58.1
Severe	2	(10.0)	2	9.9	0				1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	3	4.2
Causality																
Probable	1	(5.0)	1	5.0	1	(5.6)	1	5.5	1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	3	4.2
Possible	0				1	(5.6)	1	5.5	3	(8.8)	5	14.7	4	(5.6)	6	8.3
Unlikely	17	(85.0)	67	331.7	14	(77.8)	54	297.8	28	(82.4)	86	253.3	59	(81.9)	207	286.4
Missing	0				0				0				0			
Action taken to trial product due to AE																
Drug interrupted	1	(5.0)	4	19.8	0				0				1	(1.4)	4	5.5
Drug withdrawn	0				0				0				0			
Dose reduced	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Dose increased	0				0				0				0			
Dose not changed	17	(85.0)	63	311.9	14	(77.8)	54	297.8	29	(85.3)	92	271.0	60	(83.3)	209	289.2
Unknown	0				0				0				0			
Not applicable	0				2	(11.1)	2	11.0	0				2	(2.8)	2	2.8
Missing	0				0				0				0			
Related to technical complaint																

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

Summary of adverse events - on - treatment - Female - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Yes	2	(10.0)	2	9.9	1	(5.6)	1	5.5	0				3	(4.2)	3	4.2
No	17	(85.0)	66	326.8	14	(77.8)	55	303.3	29	(85.3)	92	271.0	60	(83.3)	213	294.7
Injection site reaction*																
Yes	1	(5.0)	2	9.9	1	(5.6)	1	5.5	1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	4	5.5
No	16	(80.0)	66	326.8	14	(77.8)	55	303.3	29	(85.3)	91	268.0	59	(81.9)	212	293.3
Outcome																
Recovered/resolved	17	(85.0)	66	326.8	12	(66.7)	48	264.7	27	(79.4)	83	244.5	56	(77.8)	197	272.6
Recovering/resolving	1	(5.0)	1	5.0	1	(5.6)	1	5.5	1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	3	4.2
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	1	(5.0)	1	5.0	4	(22.2)	7	38.6	7	(20.6)	8	23.6	12	(16.7)	16	22.1
Fatal	0				0				0				0			
Unknown	0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0			
Treatment																
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

4: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	20				18				34				72			
Total patient years at risk	20.2				18.1				33.9				72.3			
Events	17	(85.0)	68	336.7	14	(77.8)	56	308.8	29	(85.3)	92	271.0	60	(83.3)	216	298.8
Infections and infestations	14	(70.0)	40	198.0	11	(61.1)	34	187.5	20	(58.8)	48	141.4	45	(62.5)	122	168.8
Upper respiratory tract infection	4	(20.0)	7	34.7	3	(16.7)	3	16.5	8	(23.5)	11	32.4	15	(20.8)	21	29.1
Nasopharyngitis	5	(25.0)	11	54.5	3	(16.7)	15	82.7	1	(2.9)	1	2.9	9	(12.5)	27	37.4
Influenza	2	(10.0)	2	9.9	1	(5.6)	1	5.5	5	(14.7)	6	17.7	8	(11.1)	9	12.5
Tonsillitis	2	(10.0)	4	19.8	2	(11.1)	2	11.0	3	(8.8)	3	8.8	7	(9.7)	9	12.5
Bronchitis	2	(10.0)	3	14.9	2	(11.1)	2	11.0	2	(5.9)	3	8.8	6	(8.3)	8	11.1
Otitis media	0				2	(11.1)	2	11.0	2	(5.9)	2	5.9	4	(5.6)	4	5.5
Viral infection	0				1	(5.6)	4	22.1	2	(5.9)	2	5.9	3	(4.2)	6	8.3
COVID-19	3	(15.0)	3	14.9	0				0				3	(4.2)	3	4.2
Conjunctivitis	0				1	(5.6)	1	5.5	2	(5.9)	2	5.9	3	(4.2)	3	4.2
Ear infection	1	(5.0)	1	5.0	0				2	(5.9)	2	5.9	3	(4.2)	3	4.2
Pharyngitis	2	(10.0)	2	9.9	0				1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	3	4.2
Urinary tract infection	0				0				3	(8.8)	3	8.8	3	(4.2)	3	4.2
Respiratory syncytial virus infection	1	(5.0)	1	5.0	0				1	(2.9)	1	2.9	2	(2.8)	2	2.8
Rhinitis	1	(5.0)	1	5.0	1	(5.6)	1	5.5	0				2	(2.8)	2	2.8
Varicella	0				0				2	(5.9)	2	5.9	2	(2.8)	2	2.8
Exanthema subitum	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Fungal foot infection	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Gastrointestinal viral infection	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Herpangina	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Impetigo	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Otitis externa	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Otitis media acute	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Parasitic gastroenteritis	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Pertussis	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Pharyngitis streptococcal	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Pneumonia	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - 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		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Pneumonia bacterial	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Pneumonia haemophilus	1	(5.0)	1 5.0	0			0			1	(1.4)	1 1.4
Pneumonia streptococcal	1	(5.0)	1 5.0	0			0			1	(1.4)	1 1.4
Respiratory tract infection	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Scarlet fever	0			1	(5.6)	1 5.5	0			1	(1.4)	1 1.4
Viral rhinitis	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(25.0)	7 34.7	2	(11.1)	3 16.5	10	(29.4)	19 56.0	17	(23.6)	29 40.1
Cough	2	(10.0)	3 14.9	0			7	(20.6)	10 29.5	9	(12.5)	13 18.0
Rhinorrhoea	1	(5.0)	1 5.0	1	(5.6)	1 5.5	2	(5.9)	2 5.9	4	(5.6)	4 5.5
Oropharyngeal pain	0			0			2	(5.9)	2 5.9	2	(2.8)	2 2.8
Allergic cough	0			0			1	(2.9)	2 5.9	1	(1.4)	2 2.8
Allergic sinusitis	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Bronchospasm	0			1	(5.6)	1 5.5	0			1	(1.4)	1 1.4
Choking	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Lung disorder	1	(5.0)	1 5.0	0			0			1	(1.4)	1 1.4
Productive cough	0			1	(5.6)	1 5.5	0			1	(1.4)	1 1.4
Rhinitis allergic	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Tonsillar hypertrophy	1	(5.0)	1 5.0	0			0			1	(1.4)	1 1.4
Upper respiratory tract inflammation	1	(5.0)	1 5.0	0			0			1	(1.4)	1 1.4
Gastrointestinal disorders	3	(15.0)	6 29.7	4	(22.2)	5 27.6	6	(17.6)	6 17.7	13	(18.1)	17 23.5
Vomiting	1	(5.0)	1 5.0	1	(5.6)	1 5.5	3	(8.8)	3 8.8	5	(6.9)	5 6.9
Abdominal pain	1	(5.0)	1 5.0	1	(5.6)	1 5.5	0			2	(2.8)	2 2.8
Abdominal pain upper	0			1	(5.6)	1 5.5	1	(2.9)	1 2.9	2	(2.8)	2 2.8
Gastritis	1	(5.0)	3 14.9	0			0			1	(1.4)	3 4.2
Abdominal discomfort	0			1	(5.6)	1 5.5	0			1	(1.4)	1 1.4
Angular cheilitis	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Aphthous ulcer	0			1	(5.6)	1 5.5	0			1	(1.4)	1 1.4
Diarrhoea	0			0			1	(2.9)	1 2.9	1	(1.4)	1 1.4
Infantile vomiting	1	(5.0)	1 5.0	0			0			1	(1.4)	1 1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - 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		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
General disorders and administration site conditions	2	(10.0)	2	9.9	3	(16.7)	5	27.6	6	(17.6)	6	17.7	11	(15.3)	13	18.0
Pyrexia	2	(10.0)	2	9.9	2	(11.1)	4	22.1	4	(11.8)	4	11.8	8	(11.1)	10	13.8
Injection site pain	0				1	(5.6)	1	5.5	1	(2.9)	1	2.9	2	(2.8)	2	2.8
Fatigue	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(15.0)	4	19.8	1	(5.6)	1	5.5	2	(5.9)	2	5.9	6	(8.3)	7	9.7
Eczema	1	(5.0)	1	5.0	1	(5.6)	1	5.5	1	(2.9)	1	2.9	3	(4.2)	3	4.2
Ecchymosis	1	(5.0)	2	9.9	0				0				1	(1.4)	2	2.8
Keratosis pilaris	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Urticaria	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Injury, poisoning and procedural complications	3	(15.0)	3	14.9	2	(11.1)	2	11.0	1	(2.9)	1	2.9	6	(8.3)	6	8.3
Arthropod bite	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Contusion	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Head injury	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Product prescribing error	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Radius fracture	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Skin laceration	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Nervous system disorders	1	(5.0)	1	5.0	0				3	(8.8)	6	17.7	4	(5.6)	7	9.7
Headache	1	(5.0)	1	5.0	0				1	(2.9)	3	8.8	2	(2.8)	4	5.5
Dizziness	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Paraesthesia	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Syncope	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0				1	(5.6)	2	11.0	2	(5.9)	2	5.9	3	(4.2)	4	5.5
Pain in extremity	0				0				2	(5.9)	2	5.9	2	(2.8)	2	2.8
Arthralgia	0				1	(5.6)	2	11.0	0				1	(1.4)	2	2.8
Blood and lymphatic system disorders	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Anaemia	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Ear and labyrinth disorders	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Middle ear inflammation	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Endocrine disorders	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Hypothyroidism	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Eye disorders	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Myopia	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Immune system disorders	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Drug hypersensitivity	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Investigations	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Metabolism and nutrition disorders	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Hyperlipidaemia	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Skin papilloma	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Psychiatric disorders	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Fear of injection	0				1	(5.6)	1	5.5	0				1	(1.4)	1	1.4
Renal and urinary disorders	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Polyuria	0				0				1	(2.9)	1	2.9	1	(1.4)	1	1.4
Surgical and medical procedures	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4
Adenoidectomy	1	(5.0)	1	5.0	0				0				1	(1.4)	1	1.4

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

5: Summary of adverse events - on - treatment - age < 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	23				22				43				88			
Total patient years at risk	23.2				22.2				43.0				88.5			
All adverse events	18	(78.3)	100	430.4	18	(81.8)	96	432.0	38	(88.4)	161	374.4	74	(84.1)	357	403.6
Serious adverse events																
Yes	2	(8.7)	2	8.6	3	(13.6)	5	22.5	2	(4.7)	2	4.7	7	(8.0)	9	10.2
No	18	(78.3)	98	421.8	17	(77.3)	91	409.5	38	(88.4)	159	369.7	73	(83.0)	348	393.4
Severity																
Mild	18	(78.3)	73	314.2	18	(81.8)	79	355.5	36	(83.7)	137	318.6	72	(81.8)	289	326.7
Moderate	6	(26.1)	26	111.9	5	(22.7)	15	67.5	9	(20.9)	22	51.2	20	(22.7)	63	71.2
Severe	1	(4.3)	1	4.3	2	(9.1)	2	9.0	2	(4.7)	2	4.7	5	(5.7)	5	5.7
Causality																
Probable	0				1	(4.5)	1	4.5	3	(7.0)	4	9.3	4	(4.5)	5	5.7
Possible	1	(4.3)	4	17.2	4	(18.2)	6	27.0	7	(16.3)	13	30.2	12	(13.6)	23	26.0
Unlikely	18	(78.3)	96	413.1	18	(81.8)	89	400.5	35	(81.4)	144	334.9	71	(80.7)	329	371.9
Missing	0				0				0				0			
Action taken to trial product due to AE																
Drug interrupted	1	(4.3)	5	21.5	1	(4.5)	2	9.0	1	(2.3)	2	4.7	3	(3.4)	9	10.2
Drug withdrawn	0				0				0				0			
Dose reduced	1	(4.3)	2	8.6	0				0				1	(1.1)	2	2.3
Dose increased	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Dose not changed	18	(78.3)	93	400.2	18	(81.8)	92	414.0	38	(88.4)	158	367.4	74	(84.1)	343	387.7
Unknown	0				0				0				0			
Not applicable	0				2	(9.1)	2	9.0	0				2	(2.3)	2	2.3
Missing	0				0				0				0			
Related to technical complaint																

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

Summary of adverse events - on - treatment - age < 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Yes	1	(4.3)	1	4.3	2	(9.1)	2	9.0	0				3	(3.4)	3	3.4
No	18	(78.3)	99	426.1	18	(81.8)	94	423.0	38	(88.4)	161	374.4	74	(84.1)	354	400.2
Injection site reaction*																
Yes	0				1	(4.5)	1	4.5	2	(4.7)	5	11.6	3	(3.4)	6	6.8
No	18	(78.3)	100	430.4	18	(81.8)	95	427.5	38	(88.4)	156	362.8	74	(84.1)	351	396.8
Outcome																
Recovered/resolved	18	(78.3)	90	387.3	17	(77.3)	88	396.0	36	(83.7)	142	330.2	71	(80.7)	320	361.7
Recovering/resolving	2	(8.7)	4	17.2	1	(4.5)	1	4.5	3	(7.0)	3	7.0	6	(6.8)	8	9.0
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	5	(21.7)	6	25.8	5	(22.7)	7	31.5	11	(25.6)	16	37.2	21	(23.9)	29	32.8
Fatal	0				0				0				0			
Unknown	0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0			
Treatment																
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

6: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	23				22				43				88			
Total patient years at risk	23.2				22.2				43.0				88.5			
Events	18	(78.3)	100	430.4	18	(81.8)	96	432.0	38	(88.4)	161	374.4	74	(84.1)	357	403.6
Infections and infestations	16	(69.6)	69	297.0	15	(68.2)	57	256.5	27	(62.8)	93	216.3	58	(65.9)	219	247.6
Upper respiratory tract infection	7	(30.4)	14	60.3	4	(18.2)	8	36.0	10	(23.3)	20	46.5	21	(23.9)	42	47.5
Nasopharyngitis	7	(30.4)	21	90.4	6	(27.3)	23	103.5	7	(16.3)	11	25.6	20	(22.7)	55	62.2
Bronchitis	3	(13.0)	4	17.2	2	(9.1)	2	9.0	5	(11.6)	6	14.0	10	(11.4)	12	13.6
Conjunctivitis	2	(8.7)	2	8.6	2	(9.1)	2	9.0	5	(11.6)	5	11.6	9	(10.2)	9	10.2
Influenza	1	(4.3)	1	4.3	2	(9.1)	2	9.0	5	(11.6)	6	14.0	8	(9.1)	9	10.2
Otitis media	2	(8.7)	5	21.5	2	(9.1)	2	9.0	3	(7.0)	5	11.6	7	(8.0)	12	13.6
Viral infection	2	(8.7)	2	8.6	2	(9.1)	5	22.5	2	(4.7)	2	4.7	6	(6.8)	9	10.2
Gastroenteritis	1	(4.3)	1	4.3	1	(4.5)	1	4.5	3	(7.0)	5	11.6	5	(5.7)	7	7.9
Pharyngitis	2	(8.7)	2	8.6	1	(4.5)	1	4.5	2	(4.7)	2	4.7	5	(5.7)	5	5.7
Rhinitis	1	(4.3)	1	4.3	2	(9.1)	2	9.0	2	(4.7)	2	4.7	5	(5.7)	5	5.7
Ear infection	1	(4.3)	1	4.3	1	(4.5)	1	4.5	1	(2.3)	1	2.3	3	(3.4)	3	3.4
Hand-foot-and-mouth disease	0				2	(9.1)	2	9.0	1	(2.3)	1	2.3	3	(3.4)	3	3.4
Otitis media acute	1	(4.3)	1	4.3	1	(4.5)	1	4.5	1	(2.3)	1	2.3	3	(3.4)	3	3.4
Tonsillitis	1	(4.3)	1	4.3	0				2	(4.7)	2	4.7	3	(3.4)	3	3.4
Urinary tract infection	1	(4.3)	1	4.3	0				2	(4.7)	2	4.7	3	(3.4)	3	3.4
Pharyngitis streptococcal	1	(4.3)	2	8.6	0				1	(2.3)	2	4.7	2	(2.3)	4	4.5
COVID-19	2	(8.7)	2	8.6	0				0				2	(2.3)	2	2.3
Hordeolum	0				1	(4.5)	1	4.5	1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3
Laryngitis	1	(4.3)	1	4.3	0				1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3
Metapneumovirus infection	0				1	(4.5)	1	4.5	1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3
Respiratory syncytial virus infection	1	(4.3)	1	4.3	0				1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3
Sinusitis	1	(4.3)	1	4.3	0				1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3
Varicella	0				0				2	(4.7)	2	4.7	2	(2.3)	2	2.3
Adenoiditis	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Bronchiolitis	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Croup infectious	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Ear, nose and throat infection	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Erythema infectiosum	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Gastroenteritis viral	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Herpangina	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Impetigo	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Otitis externa	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Parasitic gastroenteritis	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Pertussis	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Pneumonia	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Pneumonia bacterial	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Pneumonia mycoplasmal	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Respiratory tract infection	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Scarlet fever	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Tinea infection	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Tinea pedis	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Tonsillitis streptococcal	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Viral rash	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Viral rhinitis	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(30.4)	8	34.4	4	(18.2)	8	36.0	11	(25.6)	14	32.6	22	(25.0)	30	33.9
Cough	4	(17.4)	4	17.2	0				6	(14.0)	6	14.0	10	(11.4)	10	11.3
Rhinitis allergic	1	(4.3)	1	4.3	1	(4.5)	1	4.5	1	(2.3)	1	2.3	3	(3.4)	3	3.4
Rhinorrhoea	0				1	(4.5)	1	4.5	2	(4.7)	2	4.7	3	(3.4)	3	3.4
Tonsillar hypertrophy	1	(4.3)	1	4.3	2	(9.1)	2	9.0	0				3	(3.4)	3	3.4
Adenoidal hypertrophy	1	(4.3)	1	4.3	1	(4.5)	1	4.5	0				2	(2.3)	2	2.3
Productive cough	1	(4.3)	1	4.3	1	(4.5)	1	4.5	0				2	(2.3)	2	2.3
Allergic cough	0				0				1	(2.3)	2	4.7	1	(1.1)	2	2.3
Bronchial hyperreactivity	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Choking	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Obstructive sleep apnoea syndrome	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Oropharyngeal pain	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Snoring	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Gastrointestinal disorders	2	(8.7)	2	8.6	6	(27.3)	8	36.0	8	(18.6)	9	20.9	16	(18.2)	19	21.5

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Vomiting	1	(4.3)	1	4.3	3	(13.6)	3	13.5	5	(11.6)	5	11.6	9	(10.2)	9	10.2
Diarrhoea	0				1	(4.5)	1	4.5	3	(7.0)	4	9.3	4	(4.5)	5	5.7
Abdominal pain	0				2	(9.1)	2	9.0	0				2	(2.3)	2	2.3
Abdominal pain upper	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Constipation	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Oral pain	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
General disorders and administration site conditions	2	(8.7)	3	12.9	5	(22.7)	10	45.0	8	(18.6)	15	34.9	15	(17.0)	28	31.7
Pyrexia	2	(8.7)	2	8.6	4	(18.2)	9	40.5	7	(16.3)	10	23.3	13	(14.8)	21	23.7
Injection site erythema	0				0				1	(2.3)	2	4.7	1	(1.1)	2	2.3
Fatigue	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Hunger	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Injection site bruising	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Injection site haematoma	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Injection site pain	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(4.3)	1	4.3	2	(9.1)	3	13.5	5	(11.6)	6	14.0	8	(9.1)	10	11.3
Arthralgia	0				2	(9.1)	3	13.5	1	(2.3)	1	2.3	3	(3.4)	4	4.5
Pain in extremity	0				0				3	(7.0)	3	7.0	3	(3.4)	3	3.4
Groin pain	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Knee deformity	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Muscle spasms	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Injury, poisoning and procedural complications	3	(13.0)	4	17.2	3	(13.6)	3	13.5	1	(2.3)	1	2.3	7	(8.0)	8	9.0
Arthropod bite	0				2	(9.1)	2	9.0	0				2	(2.3)	2	2.3
Contusion	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Eyelid injury	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Head injury	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Post procedural haemorrhage	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Procedural pain	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Skin laceration	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(8.7)	2	8.6	1	(4.5)	1	4.5	4	(9.3)	4	9.3	7	(8.0)	7	7.9
Eczema	0				1	(4.5)	1	4.5	1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3
Rash erythematous	0				0				2	(4.7)	2	4.7	2	(2.3)	2	2.3
Dry skin	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Rash	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Urticaria	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Nervous system disorders	1	(4.3)	1	4.3	2	(9.1)	3	13.5	3	(7.0)	3	7.0	6	(6.8)	7	7.9
Headache	1	(4.3)	1	4.3	2	(9.1)	3	13.5	2	(4.7)	2	4.7	5	(5.7)	6	6.8
Syncope	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Psychiatric disorders	2	(8.7)	5	21.5	0				2	(4.7)	2	4.7	4	(4.5)	7	7.9
Irritability	1	(4.3)	1	4.3	0				1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3
Aggression	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Agitation	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Enuresis	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Generalised anxiety disorder	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Mood altered	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Metabolism and nutrition disorders	2	(8.7)	2	8.6	0				2	(4.7)	3	7.0	4	(4.5)	5	5.7
Hyperlipidaemia	1	(4.3)	1	4.3	0				1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3
Hyperphosphataemia	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Hypophagia	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Polydipsia	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Eye disorders	1	(4.3)	1	4.3	1	(4.5)	1	4.5	2	(4.7)	2	4.7	4	(4.5)	4	4.5
Amblyopia	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Conjunctivitis allergic	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Eye swelling	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Myopia	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Reproductive system and breast disorders	2	(8.7)	2	8.6	0				2	(4.7)	2	4.7	4	(4.5)	4	4.5
Balanoposthitis	1	(4.3)	1	4.3	0				1	(2.3)	1	2.3	2	(2.3)	2	2.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Gynaecomastia	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Testicular retraction	1	(4.3)	1	4.3	0				0				1	(1.1)	1	1.1
Investigations	0				1	(4.5)	1	4.5	1	(2.3)	2	4.7	2	(2.3)	3	3.4
Alanine aminotransferase increased	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Aspartate aminotransferase increased	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Blood glucose increased	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				0				1	(2.3)	2	4.7	1	(1.1)	2	2.3
Melanocytic naevus	0				0				1	(2.3)	2	4.7	1	(1.1)	2	2.3
Blood and lymphatic system disorders	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Anaemia	0				1	(4.5)	1	4.5	0				1	(1.1)	1	1.1
Ear and labyrinth disorders	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Ear discomfort	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Endocrine disorders	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Hypothyroidism	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Renal and urinary disorders	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1
Polyuria	0				0				1	(2.3)	1	2.3	1	(1.1)	1	1.1

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

7: Summary of adverse events - on - treatment - age >= 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	14				13				26				53			
Total patient years at risk	14.1				13.1				26.0				53.2			
All adverse events	14	(100.0)	57	402.8	10	(76.9)	32	244.4	21	(80.8)	61	234.7	45	(84.9)	150	281.8
Serious adverse events																
Yes	1	(7.1)	3	21.2	1	(7.7)	1	7.6	0				2	(3.8)	4	7.5
No	14	(100.0)	54	381.6	10	(76.9)	31	236.7	21	(80.8)	61	234.7	45	(84.9)	146	274.3
Severity																
Mild	13	(92.9)	42	296.8	9	(69.2)	30	229.1	20	(76.9)	50	192.4	42	(79.2)	122	229.2
Moderate	2	(14.3)	14	98.9	2	(15.4)	2	15.3	6	(23.1)	11	42.3	10	(18.9)	27	50.7
Severe	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Causality																
Probable	2	(14.3)	2	14.1	1	(7.7)	1	7.6	3	(11.5)	3	11.5	6	(11.3)	6	11.3
Possible	0				0				1	(3.8)	2	7.7	1	(1.9)	2	3.8
Unlikely	14	(100.0)	55	388.7	10	(76.9)	31	236.7	21	(80.8)	56	215.5	45	(84.9)	142	266.7
Missing	0				0				0				0			
Action taken to trial product due to AE																
Drug interrupted	1	(7.1)	4	28.3	1	(7.7)	1	7.6	0				2	(3.8)	5	9.4
Drug withdrawn	0				0				0				0			
Dose reduced	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Dose increased	0				0				0				0			
Dose not changed	14	(100.0)	52	367.5	10	(76.9)	31	236.7	21	(80.8)	61	234.7	45	(84.9)	144	270.5
Unknown	0				0				0				0			
Not applicable	0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0			
Related to technical complaint																

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

Summary of adverse events - on - treatment - age >= 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Yes	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
No	14	(100.0)	56	395.8	10	(76.9)	32	244.4	21	(80.8)	61	234.7	45	(84.9)	149	279.9
Injection site reaction*																
Yes	1	(7.1)	2	14.1	1	(7.7)	1	7.6	3	(11.5)	3	11.5	5	(9.4)	6	11.3
No	13	(92.9)	55	388.7	10	(76.9)	31	236.7	21	(80.8)	58	223.2	44	(83.0)	144	270.5
Outcome																
Recovered/resolved	14	(100.0)	54	381.6	9	(69.2)	27	206.2	19	(73.1)	55	211.6	42	(79.2)	136	255.5
Recovering/resolving	1	(7.1)	1	7.1	1	(7.7)	1	7.6	1	(3.8)	1	3.8	3	(5.7)	3	5.6
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	2	(14.3)	2	14.1	2	(15.4)	4	30.5	5	(19.2)	5	19.2	9	(17.0)	11	20.7
Fatal	0				0				0				0			
Unknown	0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0			
Treatment																
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF

8: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	14				13				26				53			
Total patient years at risk	14.1				13.1				26.0				53.2			
Events	14	(100.0)	57	402.8	10	(76.9)	32	244.4	21	(80.8)	61	234.7	45	(84.9)	150	281.8
Infections and infestations	10	(71.4)	23	162.6	7	(53.8)	18	137.5	12	(46.2)	21	80.8	29	(54.7)	62	116.5
Upper respiratory tract infection	1	(7.1)	2	14.1	1	(7.7)	1	7.6	4	(15.4)	4	15.4	6	(11.3)	7	13.1
Nasopharyngitis	3	(21.4)	4	28.3	0				2	(7.7)	3	11.5	5	(9.4)	7	13.1
Tonsillitis	1	(7.1)	3	21.2	3	(23.1)	3	22.9	1	(3.8)	1	3.8	5	(9.4)	7	13.1
Varicella	1	(7.1)	1	7.1	1	(7.7)	1	7.6	2	(7.7)	2	7.7	4	(7.5)	4	7.5
Bronchitis	1	(7.1)	1	7.1	2	(15.4)	3	22.9	0				3	(5.7)	4	7.5
Influenza	1	(7.1)	1	7.1	0				2	(7.7)	2	7.7	3	(5.7)	3	5.6
Otitis media	0				1	(7.7)	1	7.6	2	(7.7)	2	7.7	3	(5.7)	3	5.6
Ear infection	1	(7.1)	1	7.1	0				1	(3.8)	1	3.8	2	(3.8)	2	3.8
Viral infection	0				1	(7.7)	4	30.5	0				1	(1.9)	4	7.5
Ascariasis	0				1	(7.7)	2	15.3	0				1	(1.9)	2	3.8
Bronchiolitis	0				1	(7.7)	1	7.6	0				1	(1.9)	1	1.9
COVID-19	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Conjunctivitis	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Exanthema subitum	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Fungal foot infection	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Gastrointestinal viral infection	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Hand-foot-and-mouth disease	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Herpangina	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Impetigo	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Mycoplasma infection	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Otitis externa	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Pertussis	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Pharyngitis	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Pharyngitis streptococcal	0				1	(7.7)	1	7.6	0				1	(1.9)	1	1.9
Pneumonia haemophilus	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Pneumonia streptococcal	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Respiratory tract infection	0				1	(7.7)	1	7.6	0				1	(1.9)	1	1.9

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Rhinitis	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Urinary tract infection	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(35.7)	7	49.5	3	(23.1)	5	38.2	6	(23.1)	13	50.0	14	(26.4)	25	47.0
Cough	2	(14.3)	3	21.2	2	(15.4)	4	30.5	5	(19.2)	9	34.6	9	(17.0)	16	30.1
Bronchospasm	1	(7.1)	1	7.1	1	(7.7)	1	7.6	0				2	(3.8)	2	3.8
Oropharyngeal pain	0				0				2	(7.7)	2	7.7	2	(3.8)	2	3.8
Rhinorrhoea	1	(7.1)	1	7.1	0				1	(3.8)	1	3.8	2	(3.8)	2	3.8
Allergic sinusitis	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Lung disorder	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Upper respiratory tract inflammation	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
General disorders and administration site conditions	4	(28.6)	4	28.3	2	(15.4)	3	22.9	8	(30.8)	9	34.6	14	(26.4)	16	30.1
Pyrexia	4	(28.6)	4	28.3	2	(15.4)	2	15.3	5	(19.2)	6	23.1	11	(20.8)	12	22.5
Injection site bruising	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Injection site erythema	0				1	(7.7)	1	7.6	0				1	(1.9)	1	1.9
Injection site haematoma	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Injection site pain	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Gastrointestinal disorders	4	(28.6)	7	49.5	3	(23.1)	3	22.9	4	(15.4)	4	15.4	11	(20.8)	14	26.3
Vomiting	1	(7.1)	1	7.1	1	(7.7)	1	7.6	2	(7.7)	2	7.7	4	(7.5)	4	7.5
Gastritis	1	(7.1)	3	21.2	0				0				1	(1.9)	3	5.6
Abdominal discomfort	0				1	(7.7)	1	7.6	0				1	(1.9)	1	1.9
Abdominal pain	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Abdominal pain upper	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Angular cheilitis	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Aphthous ulcer	0				1	(7.7)	1	7.6	0				1	(1.9)	1	1.9
Diarrhoea	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Infantile vomiting	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(21.4)	4	28.3	1	(7.7)	1	7.6	2	(7.7)	2	7.7	6	(11.3)	7	13.1

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - 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		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Ecchymosis	1	(7.1)	2 14.1	0			0			1	(1.9)	2 3.8
Acne	0			0			1	(3.8)	1 3.8	1	(1.9)	1 1.9
Eczema	1	(7.1)	1 7.1	0			0			1	(1.9)	1 1.9
Keratosis pilaris	0			0			1	(3.8)	1 3.8	1	(1.9)	1 1.9
Rash	1	(7.1)	1 7.1	0			0			1	(1.9)	1 1.9
Seborrhoeic dermatitis	0			1	(7.7)	1 7.6	0			1	(1.9)	1 1.9
Nervous system disorders	2	(14.3)	2 14.1	0			3	(11.5)	6 23.1	5	(9.4)	8 15.0
Headache	1	(7.1)	1 7.1	0			2	(7.7)	4 15.4	3	(5.7)	5 9.4
Dizziness	1	(7.1)	1 7.1	0			1	(3.8)	1 3.8	2	(3.8)	2 3.8
Paraesthesia	0			0			1	(3.8)	1 3.8	1	(1.9)	1 1.9
Injury, poisoning and procedural complications	2	(14.3)	2 14.1	0			1	(3.8)	1 3.8	3	(5.7)	3 5.6
Arthropod bite	1	(7.1)	1 7.1	0			0			1	(1.9)	1 1.9
Product prescribing error	1	(7.1)	1 7.1	0			0			1	(1.9)	1 1.9
Radius fracture	0			0			1	(3.8)	1 3.8	1	(1.9)	1 1.9
Investigations	2	(14.3)	2 14.1	0			1	(3.8)	1 3.8	3	(5.7)	3 5.6
Blood iron decreased	1	(7.1)	1 7.1	0			0			1	(1.9)	1 1.9
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(7.1)	1 7.1	0			0			1	(1.9)	1 1.9
Myocardial necrosis marker increased	0			0			1	(3.8)	1 3.8	1	(1.9)	1 1.9
Immune system disorders	2	(14.3)	2 14.1	0			0			2	(3.8)	2 3.8
Drug hypersensitivity	1	(7.1)	1 7.1	0			0			1	(1.9)	1 1.9
Seasonal allergy	1	(7.1)	1 7.1	0			0			1	(1.9)	1 1.9
Blood and lymphatic system disorders	0			0			1	(3.8)	1 3.8	1	(1.9)	1 1.9
Mesenteric lymphadenitis	0			0			1	(3.8)	1 3.8	1	(1.9)	1 1.9
Ear and labyrinth disorders	0			1	(7.7)	1 7.6	0			1	(1.9)	1 1.9
Middle ear inflammation	0			1	(7.7)	1 7.6	0			1	(1.9)	1 1.9

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Endocrine disorders	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Hypothyroidism	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Eye disorders	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Refraction disorder	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Arthralgia	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Skin papilloma	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Psychiatric disorders	0				1	(7.7)	1	7.6	0				1	(1.9)	1	1.9
Fear of injection	0				1	(7.7)	1	7.6	0				1	(1.9)	1	1.9
Renal and urinary disorders	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Polyuria	0				0				1	(3.8)	1	3.8	1	(1.9)	1	1.9
Reproductive system and breast disorders	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Gynaecomastia	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Surgical and medical procedures	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9
Adenoidectomy	1	(7.1)	1	7.1	0				0				1	(1.9)	1	1.9

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

9: Listings of updates to adverse events after Main DBL - study 4467 - SGA - safety analysis set

Treatment group/ Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)	Tech complaint Norditropin/ somapacitan	Severity/ Causality** Norditropin/ somapacitan	Action taken to Norditropin/ somapacitan
Norditropin 0.035 mg/kg/ day/somapacitan 0.24 mg/ kg/week/ [redacted]102	M/[redacted].3/14.4	1	Infections And Infestations/ Laryngitis/ Laryngitis	25JUL2023/ Recovered/ Resolved	21/ Main Phase/ 9	N	N/	Mild/ Unlikely/	Dose Not Changed/
		2	Eye Disorders/ Conjunctivitis Allergic/ Allergic Conjunctivitis	02AUG2023/ Recovered/ Resolved	29/ Main Phase/ 1	N	N/	Mild/ Unlikely/	Dose Not Changed/
		5	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Adenoidal Hypertrophy/ Adenoid Hypertrophy	13DEC2023/ Recovered/ Resolved	162/ Main Phase/ 24	N	N/	Mild/ Unlikely/	Dose Not Changed/
Norditropin 0.067 mg/kg/ day/somapacitan 0.24 mg/ kg/week/ [redacted]101	F/[redacted].7/15.1	5	Skin And Subcutaneous Tissue Disorders/ Eczema/ Eczema	04JUN2024/ Recovered/ Resolved	369/ Main Phase/ 179	N	N/	Mild/ Possible/	Not Applicable/
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/ kg/week/ [redacted]101	M/[redacted].7/15.1	2	Injury, Poisoning And Procedural Complications/ Procedural Vomiting/ Vomitting First Week After Dose Change	31MAY2023/ Recovered/ Resolved	100/ Main Phase/ 92	N	/ N	Mild/ / Probable	/ Dose Not Changed

MedDRA version 27.1, AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years
**AE causality is based on judgement of investigators.

Listings of updates to adverse events after Main DBL - study 4467 - SGA - safety analysis set

Treatment group/ Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)	Tech complaint Norditropin/ somapacitan	Severity/ Causality** Norditropin/ somapacitan	Action taken to Norditropin/ somapacitan
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/kg/week/ [redacted]104	M/[redacted].0/14.7	2	Infections And Infestations/ Metapneumovirus Infection/ Human Metapneumovirus Infection	25AUG2023/ Recovered/ Resolved	93/ Main Phase/ 10	N	/ N	Mild/ / Unlikely	/ Dose Not Changed
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/kg/week/ [redacted]102	F/[redacted].9/15.1	3	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Allergic Sinusitis/ Allergic Sinusitis	26OCT2023/ Recovered/ Resolved	343/ Main Phase/ 27	N	/ N	Mild/ / Unlikely	/ Dose Not Changed
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/kg/week/ [redacted]103	F/[redacted].0/15.4	12	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Allergic Cough/ Chronic Cough (Allergic Cough May Be Possible)	16JUL2024/ Recovered/ Resolved	324/ Main Phase/ 78	N	/ N	Moderate/ / Unlikely	/ Dose Not Changed
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/kg/week/ [redacted]101	M/[redacted].1/14.9	4	Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)/ Melanocytic Naevus/ Left Plantar Pigmented Nevus	01SEP2023/ Recovered/ Resolved	85/ Main Phase/ 414	Y	/ N	Mild/ / Unlikely	/ Dose Not Changed
		5	Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)/ Melanocytic Naevus/ Left Plantar Pigmented Nevus Increased Rapidly	01SEP2023/ Recovered/ Resolved	85/ Main Phase/ 414	Y	/ N	Mild/ / Possible	/ Drug Interrupted

MedDRA version 27.1, AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years
**AE causality is based on judgement of investigators.

10: Listing of adverse events - occurring in main phase but not included in main CTR - study 4467 - SGA - safety analysis set

Treatment group/ Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)	Tech complaint Norditropin/ somapacitan	Severity/ Causality** Norditropin/ somapacitan	Action taken to Norditropin/ somapacitan
Norditropin 0.035 mg/kg/ day/somapacitan 0.24 mg/ kg/week/ [redacted]101	F/[redacted].0/14.8	8	Investigations/ Blood Cholesterol Increased/ High Cholesterol	25JUL2024/ Unknown	367/ Main Phase/ .	N	N/	Mild/ Unlikely/	Dose Not Changed/
		9	Investigations/ Low Density Lipoprotein Increased/ High Ldl Cholesterol	25JUL2024/ Unknown	367/ Main Phase/ .	N	N/	Mild/ Unlikely/	Dose Not Changed/
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/ kg/week/ [redacted]101	M/[redacted].7/13.7	7	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Snoring/ Nocturnal Snoring	18JAN2024/ Recovered/ Resolved	267/ Main Phase/ 159	N	/ N	Moderate/ / Possible	/ Dose Not Changed
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/ kg/week/ [redacted]103	M/[redacted].8/15.7	10	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Tonsillar Hypertrophy/ Deterioration Of Hypertrophic Tonsils	21NOV2023/ Recovered/ Resolved	119/ Main Phase/ 378	Y	/ N	Moderate/ / Unlikely	/ Dose Not Changed
		11	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Adenoidal Hypertrophy/ Deterioration Of Chronic Disease Of Adenoid Vegetation	21NOV2023/ Recovered/ Resolved	119/ Main Phase/ 378	Y	/ N	Moderate/ / Unlikely	/ Dose Not Changed

MedDRA version 27.1, AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 15 (week 156) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
**AE causality is based on judgement of investigators.

Listing of adverse events - occurring in main phase but not included in main CTR - study 4467 - SGA - safety analysis set

Treatment group/ Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)	Tech complaint Norditropin/ somapacitan	Severity/ Causality** Norditropin/ somapacitan	Action taken to Norditropin/ somapacitan
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/kg/week/ [redacted]102	F/[redacted].9/15.1	4	Infections And Infestations/ Nasopharyngitis/ Common Cold	17NOV2023/ Recovered/ Resolved	365/ Main Phase/ 75	N	/ N	Moderate/ / Unlikely	/ Dose Not Changed
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/kg/week/ [redacted]101	F/[redacted].2/15.9	1	Infections And Infestations/ Nasopharyngitis/ Common Cold	01JUN2024/ Recovered/ Resolved	355/ Main Phase/ 35	N	/ N	Mild/ / Unlikely	/ Dose Not Changed
somapacitan 0.24 mg/kg/week/somapacitan 0.24 mg/kg/week/ [redacted]103	F/[redacted].1/16.3	4	Eye Disorders/ Refraction Disorder/ Refractive Errors In Both Eyes	01JUL2024/ Not Recovered/ Not Resolved	342/ Main Phase/ .	N	/ N	Moderate/ / Unlikely	/ Dose Not Changed

MedDRA version 27.1, AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 15 (week 156) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
**AE causality is based on judgement of investigators.

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

2.7.4.7 付録
2. 性別及び年齢別の有害事象の解析帳票ならびにデータベースロック後の有害事象及び重篤な有害事象の更新情報
（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of adverse events - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 2
2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 4
3: Summary of adverse events - on - treatment - Female - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 9
4: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 11
5: Summary of adverse events - on - treatment - age < 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 15
6: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 17
7: Summary of adverse events - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 21
8: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 23
9: Listings of updates to adverse events after Main DBL - study 4467 - NS - safety analysis set 27
10: Listing of adverse events - occurring in main phase but not included in main CTR - study 4467 - NS - safety analysis set 27

1: Summary of adverse events - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of participants	17			30			47		
Total patient years at risk	16.8			29.5			46.3		
All adverse events	12	(70.6)	60 357.2	25	(83.3)	164 556.1	37	(78.7)	224 483.9
Serious adverse events									
Yes	3	(17.6)	3 17.9	1	(3.3)	1 3.4	4	(8.5)	4 8.6
No	12	(70.6)	57 339.3	25	(83.3)	163 552.7	37	(78.7)	220 475.2
Severity									
Mild	11	(64.7)	54 321.4	24	(80.0)	147 498.4	35	(74.5)	201 434.2
Moderate	4	(23.5)	4 23.8	9	(30.0)	16 54.3	13	(27.7)	20 43.2
Severe	2	(11.8)	2 11.9	1	(3.3)	1 3.4	3	(6.4)	3 6.5
Causality									
Probable	1	(5.9)	4 23.8	2	(6.7)	3 10.2	3	(6.4)	7 15.1
Possible	2	(11.8)	3 17.9	5	(16.7)	20 67.8	7	(14.9)	23 49.7
Unlikely	12	(70.6)	53 315.5	25	(83.3)	141 478.1	37	(78.7)	194 419.1
Missing	0			0			0		
Action taken to trial product due to AE									
Drug interrupted	1	(5.9)	1 6.0	1	(3.3)	1 3.4	2	(4.3)	2 4.3
Drug withdrawn	0			0			0		
Dose reduced	0			0			0		
Dose increased	0			0			0		
Dose not changed	12	(70.6)	58 345.2	25	(83.3)	163 552.7	37	(78.7)	221 477.4
Unknown	0			0			0		
Not applicable	1	(5.9)	1 6.0	0			1	(2.1)	1 2.2
Missing	0			0			0		
Related to technical complaint									

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

Summary of adverse events - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Yes	0				2	(6.7)	3	10.2	2	(4.3)	3	6.5
No	12	(70.6)	60	357.2	25	(83.3)	161	545.9	37	(78.7)	221	477.4
Injection site reaction*												
Yes	1	(5.9)	3	17.9	3	(10.0)	21	71.2	4	(8.5)	24	51.8
No	12	(70.6)	57	339.3	25	(83.3)	143	484.9	37	(78.7)	200	432.0
Outcome												
Recovered/resolved	12	(70.6)	56	333.3	25	(83.3)	152	515.4	37	(78.7)	208	449.3
Recovering/resolving	1	(5.9)	1	6.0	1	(3.3)	1	3.4	2	(4.3)	2	4.3
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0			
Not recovered/not resolved	2	(11.8)	3	17.9	9	(30.0)	11	37.3	11	(23.4)	14	30.2
Fatal	0				0				0			
Unknown	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Treatment												
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	17				30				47			
Total patient years at risk	16.8				29.5				46.3			
Events	12	(70.6)	60	357.2	25	(83.3)	164	556.1	37	(78.7)	224	483.9
Infections and infestations	7	(41.2)	25	148.8	18	(60.0)	67	227.2	25	(53.2)	92	198.7
Upper respiratory tract infection	3	(17.6)	8	47.6	5	(16.7)	8	27.1	8	(17.0)	16	34.6
Nasopharyngitis	0				7	(23.3)	14	47.5	7	(14.9)	14	30.2
Influenza	3	(17.6)	3	17.9	3	(10.0)	3	10.2	6	(12.8)	6	13.0
Gastroenteritis	1	(5.9)	1	6.0	3	(10.0)	3	10.2	4	(8.5)	4	8.6
Bronchitis	1	(5.9)	1	6.0	2	(6.7)	3	10.2	3	(6.4)	4	8.6
Otitis media	1	(5.9)	1	6.0	2	(6.7)	2	6.8	3	(6.4)	3	6.5
Tonsillitis	0				3	(10.0)	3	10.2	3	(6.4)	3	6.5
Respiratory tract infection viral	1	(5.9)	1	6.0	1	(3.3)	4	13.6	2	(4.3)	5	10.8
COVID-19	1	(5.9)	2	11.9	1	(3.3)	1	3.4	2	(4.3)	3	6.5
Conjunctivitis	0				2	(6.7)	2	6.8	2	(4.3)	2	4.3
Otitis externa	0				2	(6.7)	2	6.8	2	(4.3)	2	4.3
Pharyngitis	1	(5.9)	1	6.0	1	(3.3)	1	3.4	2	(4.3)	2	4.3
Tracheitis	0				2	(6.7)	2	6.8	2	(4.3)	2	4.3
Ear infection	1	(5.9)	2	11.9	0				1	(2.1)	2	4.3
Lower respiratory tract infection	1	(5.9)	2	11.9	0				1	(2.1)	2	4.3
Otitis media acute	0				1	(3.3)	2	6.8	1	(2.1)	2	4.3
Pneumonia	0				1	(3.3)	2	6.8	1	(2.1)	2	4.3
Upper respiratory tract infection bacterial	0				1	(3.3)	2	6.8	1	(2.1)	2	4.3
Acute sinusitis	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Adenoiditis	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Bacterial infection	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Gastroenteritis viral	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Impetigo	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Oral herpes	1	(5.9)	1	6.0	0				1	(2.1)	1	2.2
Otitis media chronic	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Pharyngitis streptococcal	1	(5.9)	1	6.0	0				1	(2.1)	1	2.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Pharyngotonsillitis	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Respiratory syncytial virus infection	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Respiratory tract infection	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Rhinitis	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Sinusitis	1	(5.9)	1 6.0	0			1	(2.1)	1 2.2
Varicella	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Viral infection	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Viral upper respiratory tract infection	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Gastrointestinal disorders	6	(35.3)	6 35.7	7	(23.3)	12 40.7	13	(27.7)	18 38.9
Diarrhoea	2	(11.8)	2 11.9	2	(6.7)	3 10.2	4	(8.5)	5 10.8
Vomiting	2	(11.8)	2 11.9	2	(6.7)	3 10.2	4	(8.5)	5 10.8
Constipation	0			2	(6.7)	2 6.8	2	(4.3)	2 4.3
Mouth ulceration	2	(11.8)	2 11.9	0			2	(4.3)	2 4.3
Abdominal distension	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Dental caries	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Gastritis	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Lip swelling	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(23.5)	5 29.8	7	(23.3)	10 33.9	11	(23.4)	15 32.4
Cough	2	(11.8)	2 11.9	4	(13.3)	5 17.0	6	(12.8)	7 15.1
Epistaxis	0			2	(6.7)	2 6.8	2	(4.3)	2 4.3
Rhinorrhoea	1	(5.9)	1 6.0	1	(3.3)	1 3.4	2	(4.3)	2 4.3
Adenoidal hypertrophy	1	(5.9)	1 6.0	0			1	(2.1)	1 2.2
Allergic cough	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Obstructive sleep apnoea syndrome	1	(5.9)	1 6.0	0			1	(2.1)	1 2.2
Rhinitis allergic	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
General disorders and administration site conditions	4	(23.5)	9 53.6	6	(20.0)	10 33.9	10	(21.3)	19 41.0
Pyrexia	3	(17.6)	6 35.7	3	(10.0)	4 13.6	6	(12.8)	10 21.6
Injection site bruising	1	(5.9)	2 11.9	2	(6.7)	2 6.8	3	(6.4)	4 8.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Fatigue	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Influenza like illness	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Injection site haemorrhage	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Injection site induration	1 (5.9)	1	6.0	0			1 (2.1)	1	2.2
Peripheral swelling	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (5.9)	1	6.0	7 (23.3)	21	71.2	8 (17.0)	22	47.5
Ecchymosis	0			2 (6.7)	16	54.3	2 (4.3)	16	34.6
Dry skin	1 (5.9)	1	6.0	1 (3.3)	1	3.4	2 (4.3)	2	4.3
Pruritus	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Rash	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Urticaria	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Urticaria papular	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Investigations	2 (11.8)	5	29.8	3 (10.0)	4	13.6	5 (10.6)	9	19.4
Blood glucose increased	0			2 (6.7)	2	6.8	2 (4.3)	2	4.3
Alanine aminotransferase increased	1 (5.9)	1	6.0	0			1 (2.1)	1	2.2
Blood creatine phosphokinase increased	1 (5.9)	1	6.0	0			1 (2.1)	1	2.2
Blood insulin increased	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (5.9)	1	6.0	0			1 (2.1)	1	2.2
Blood triglycerides increased	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
SARS-CoV-2 test positive	1 (5.9)	1	6.0	0			1 (2.1)	1	2.2
Tri-iodothyronine free increased	1 (5.9)	1	6.0	0			1 (2.1)	1	2.2
Injury, poisoning and procedural complications	2 (11.8)	2	11.9	3 (10.0)	4	13.6	5 (10.6)	6	13.0
Overdose	0			2 (6.7)	2	6.8	2 (4.3)	2	4.3
Accidental overdose	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Immunisation reaction	0			1 (3.3)	1	3.4	1 (2.1)	1	2.2
Product administration error	1 (5.9)	1	6.0	0			1 (2.1)	1	2.2
Wound	1 (5.9)	1	6.0	0			1 (2.1)	1	2.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Nervous system disorders	0			4	(13.3)	9 30.5	4	(8.5)	9 19.4
Headache	0			3	(10.0)	7 23.7	3	(6.4)	7 15.1
Febrile convulsion	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Somnolence	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Vascular disorders	1	(5.9)	1 6.0	3	(10.0)	5 17.0	4	(8.5)	6 13.0
Haemorrhage	0			1	(3.3)	2 6.8	1	(2.1)	2 4.3
Haematoma	1	(5.9)	1 6.0	0			1	(2.1)	1 2.2
Hypertension	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Peripheral coldness	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Vasodilatation	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Psychiatric disorders	0			3	(10.0)	15 50.9	3	(6.4)	15 32.4
Irritability	0			2	(6.7)	13 44.1	2	(4.3)	13 28.1
Aggression	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Behaviour disorder	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(11.8)	2 11.9	1	(3.3)	1 3.4	3	(6.4)	3 6.5
Pain in extremity	2	(11.8)	2 11.9	1	(3.3)	1 3.4	3	(6.4)	3 6.5
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(11.8)	2 11.9	1	(3.3)	1 3.4	3	(6.4)	3 6.5
Skin papilloma	2	(11.8)	2 11.9	0			2	(4.3)	2 4.3
Melanocytic naevus	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Reproductive system and breast disorders	1	(5.9)	1 6.0	1	(3.3)	1 3.4	2	(4.3)	2 4.3
Gynaecomastia	1	(5.9)	1 6.0	1	(3.3)	1 3.4	2	(4.3)	2 4.3
Cardiac disorders	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2
Aortic valve incompetence	0			1	(3.3)	1 3.4	1	(2.1)	1 2.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Male - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Congenital, familial and genetic disorders	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Cryptorchism	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Eye disorders	1	(5.9)	1	6.0	0				1	(2.1)	1	2.2
Strabismus	1	(5.9)	1	6.0	0				1	(2.1)	1	2.2
Metabolism and nutrition disorders	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Dyslipidaemia	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Surgical and medical procedures	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2
Tooth extraction	0				1	(3.3)	1	3.4	1	(2.1)	1	2.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

3: Summary of adverse events - on - treatment - Female - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	11				19				30			
Total patient years at risk	11.1				19.0				30.1			
All adverse events	11	(100.0)	78	702.6	19	(100.0)	87	458.1	30	(100.0)	165	548.3
Serious adverse events												
Yes	0				3	(15.8)	4	21.1	3	(10.0)	4	13.3
No	11	(100.0)	78	702.6	19	(100.0)	83	437.1	30	(100.0)	161	535.0
Severity												
Mild	11	(100.0)	65	585.5	18	(94.7)	77	405.5	29	(96.7)	142	471.9
Moderate	4	(36.4)	13	117.1	4	(21.1)	5	26.3	8	(26.7)	18	59.8
Severe	0				1	(5.3)	5	26.3	1	(3.3)	5	16.6
Causality												
Probable	4	(36.4)	5	45.0	3	(15.8)	10	52.7	7	(23.3)	15	49.8
Possible	3	(27.3)	7	63.1	6	(31.6)	9	47.4	9	(30.0)	16	53.2
Unlikely	10	(90.9)	66	594.5	19	(100.0)	68	358.1	29	(96.7)	134	445.3
Missing	0				0				0			
Action taken to trial product due to AE												
Drug interrupted	3	(27.3)	8	72.1	1	(5.3)	2	10.5	4	(13.3)	10	33.2
Drug withdrawn	0				0				0			
Dose reduced	0				1	(5.3)	5	26.3	1	(3.3)	5	16.6
Dose increased	0				0				0			
Dose not changed	11	(100.0)	70	630.5	19	(100.0)	80	421.3	30	(100.0)	150	498.5
Unknown	0				0				0			
Not applicable	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Related to technical complaint												

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

Summary of adverse events - on - treatment - Female - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Yes	0				0				0			
No	11	(100.0)	78	702.6	19	(100.0)	87	458.1	30	(100.0)	165	548.3
Injection site reaction*												
Yes	4	(36.4)	5	45.0	1	(5.3)	2	10.5	5	(16.7)	7	23.3
No	10	(90.9)	73	657.5	19	(100.0)	85	447.6	29	(96.7)	158	525.1
Outcome												
Recovered/resolved	10	(90.9)	69	621.5	19	(100.0)	79	416.0	29	(96.7)	148	491.8
Recovering/resolving	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Recovered/resolved with sequelae	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Not recovered/not resolved	4	(36.4)	8	72.1	6	(31.6)	7	36.9	10	(33.3)	15	49.8
Fatal	0				0				0			
Unknown	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Treatment												
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

4: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	11				19				30			
Total patient years at risk	11.1				19.0				30.1			
Events	11	(100.0)	78	702.6	19	(100.0)	87	458.1	30	(100.0)	165	548.3
Infections and infestations	8	(72.7)	27	243.2	15	(78.9)	37	194.8	23	(76.7)	64	212.7
Upper respiratory tract infection	3	(27.3)	3	27.0	5	(26.3)	6	31.6	8	(26.7)	9	29.9
Nasopharyngitis	1	(9.1)	1	9.0	5	(26.3)	7	36.9	6	(20.0)	8	26.6
Gastroenteritis	1	(9.1)	1	9.0	4	(21.1)	4	21.1	5	(16.7)	5	16.6
Rhinitis	3	(27.3)	6	54.0	0				3	(10.0)	6	19.9
Otitis media	1	(9.1)	1	9.0	2	(10.5)	4	21.1	3	(10.0)	5	16.6
Influenza	1	(9.1)	1	9.0	2	(10.5)	2	10.5	3	(10.0)	3	10.0
Pharyngitis	1	(9.1)	3	27.0	1	(5.3)	1	5.3	2	(6.7)	4	13.3
Pneumonia	0				2	(10.5)	2	10.5	2	(6.7)	2	6.6
Varicella	1	(9.1)	1	9.0	1	(5.3)	1	5.3	2	(6.7)	2	6.6
Viral infection	1	(9.1)	1	9.0	1	(5.3)	1	5.3	2	(6.7)	2	6.6
Cystitis	1	(9.1)	2	18.0	0				1	(3.3)	2	6.6
Abscess limb	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Bronchitis	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
COVID-19	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Conjunctivitis	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Ear infection	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Erythema induratum	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Erythema infectiosum	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Herpes pharyngitis	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Lice infestation	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Mastoiditis	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Otitis media chronic	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Parasitic gastroenteritis	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Pertussis	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Pharyngitis streptococcal	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Tonsillitis	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Tonsillitis streptococcal	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Gastrointestinal disorders	5 (45.5)	6	54.0	5 (26.3)	9	47.4	10 (33.3)	15	49.8
Vomiting	1 (9.1)	1	9.0	2 (10.5)	5	26.3	3 (10.0)	6	19.9
Abdominal pain	2 (18.2)	2	18.0	0			2 (6.7)	2	6.6
Diarrhoea	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Dyspepsia	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Enterocolitis	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Gastric fistula	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Gastritis	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Lip dry	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Salivary hypersecretion	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Injury, poisoning and procedural complications	3 (27.3)	4	36.0	5 (26.3)	6	31.6	8 (26.7)	10	33.2
Accidental overdose	1 (9.1)	1	9.0	1 (5.3)	1	5.3	2 (6.7)	2	6.6
Wound	2 (18.2)	2	18.0	0			2 (6.7)	2	6.6
Fall	0			1 (5.3)	2	10.5	1 (3.3)	2	6.6
Chillblains	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Humerus fracture	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Overdose	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Stress fracture	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (36.4)	15	135.1	2 (10.5)	7	36.9	6 (20.0)	22	73.1
Cough	2 (18.2)	2	18.0	2 (10.5)	2	10.5	4 (13.3)	4	13.3
Rhinitis allergic	2 (18.2)	2	18.0	1 (5.3)	2	10.5	3 (10.0)	4	13.3
Adenoidal hypertrophy	1 (9.1)	1	9.0	1 (5.3)	2	10.5	2 (6.7)	3	10.0
Upper respiratory tract inflammation	1 (9.1)	10	90.1	0			1 (3.3)	10	33.2
Asthma	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
General disorders and administration site conditions	4 (36.4)	6	54.0	2 (10.5)	4	21.1	6 (20.0)	10	33.2
Injection site bruising	2 (18.2)	2	18.0	1 (5.3)	2	10.5	3 (10.0)	4	13.3
Pyrexia	2 (18.2)	2	18.0	1 (5.3)	2	10.5	3 (10.0)	4	13.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Injection site haematoma	1 (9.1)	2	18.0	0			1 (3.3)	2	6.6
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (27.3)	3	27.0	2 (10.5)	5	26.3	5 (16.7)	8	26.6
Papule	0			1 (5.3)	3	15.8	1 (3.3)	3	10.0
Dermatitis	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Eczema	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Pruritus	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Rash	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Urticaria	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (18.2)	2	18.0	2 (10.5)	9	47.4	4 (13.3)	11	36.6
Arthralgia	1 (9.1)	1	9.0	2 (10.5)	6	31.6	3 (10.0)	7	23.3
Back pain	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Myalgia	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Neck pain	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Pain in extremity	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Nervous system disorders	2 (18.2)	4	36.0	2 (10.5)	2	10.5	4 (13.3)	6	19.9
Headache	2 (18.2)	4	36.0	2 (10.5)	2	10.5	4 (13.3)	6	19.9
Cardiac disorders	1 (9.1)	2	18.0	2 (10.5)	2	10.5	3 (10.0)	4	13.3
Tachycardia	1 (9.1)	2	18.0	0			1 (3.3)	2	6.6
Atrial escape rhythm	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Sinus tachycardia	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Metabolism and nutrition disorders	1 (9.1)	1	9.0	2 (10.5)	3	15.8	3 (10.0)	4	13.3
Hyperphosphataemia	0			2 (10.5)	2	10.5	2 (6.7)	2	6.6
Decreased appetite	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3
Hyperlipidaemia	0			1 (5.3)	1	5.3	1 (3.3)	1	3.3
Investigations	2 (18.2)	3	27.0	0			2 (6.7)	3	10.0
Activated partial thromboplastin time prolonged	1 (9.1)	1	9.0	0			1 (3.3)	1	3.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - Female - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Low density lipoprotein increased	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Platelet count decreased	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Eye disorders	1	(9.1)	3	27.0	0				1	(3.3)	3	10.0
Chalazion	1	(9.1)	2	18.0	0				1	(3.3)	2	6.6
Conjunctivitis allergic	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Blood and lymphatic system disorders	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Lymphadenopathy	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Endocrine disorders	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Hypothyroidism	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Cholesteatoma	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Psychiatric disorders	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Insomnia	0				1	(5.3)	1	5.3	1	(3.3)	1	3.3
Surgical and medical procedures	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3
Tooth extraction	1	(9.1)	1	9.0	0				1	(3.3)	1	3.3

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

5: Summary of adverse events - on - treatment - age < 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	15				23				38			
Total patient years at risk	14.8				23.0				37.7			
All adverse events	13	(86.7)	100	677.1	21	(91.3)	120	522.2	34	(89.5)	220	582.8
Serious adverse events												
Yes	3	(20.0)	3	20.3	2	(8.7)	2	8.7	5	(13.2)	5	13.2
No	13	(86.7)	97	656.8	21	(91.3)	118	513.5	34	(89.5)	215	569.6
Severity												
Mild	12	(80.0)	84	568.8	20	(87.0)	104	452.6	32	(84.2)	188	498.1
Moderate	6	(40.0)	14	94.8	8	(34.8)	15	65.3	14	(36.8)	29	76.8
Severe	2	(13.3)	2	13.5	1	(4.3)	1	4.4	3	(7.9)	3	7.9
Causality												
Probable	2	(13.3)	5	33.9	1	(4.3)	1	4.4	3	(7.9)	6	15.9
Possible	3	(20.0)	7	47.4	2	(8.7)	5	21.8	5	(13.2)	12	31.8
Unlikely	13	(86.7)	88	595.9	21	(91.3)	114	496.1	34	(89.5)	202	535.1
Missing	0				0				0			
Action taken to trial product due to AE												
Drug interrupted	3	(20.0)	7	47.4	1	(4.3)	1	4.4	4	(10.5)	8	21.2
Drug withdrawn	0				0				0			
Dose reduced	0				0				0			
Dose increased	0				0				0			
Dose not changed	13	(86.7)	93	629.7	21	(91.3)	119	517.9	34	(89.5)	212	561.6
Unknown	0				0				0			
Not applicable	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Related to technical complaint												

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

Summary of adverse events - on - treatment - age < 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Yes	0				1	(4.3)	2	8.7	1	(2.6)	2	5.3
No	13	(86.7)	100	677.1	21	(91.3)	118	513.5	34	(89.5)	218	577.5
Injection site reaction*												
Yes	2	(13.3)	4	27.1	1	(4.3)	1	4.4	3	(7.9)	5	13.2
No	13	(86.7)	96	650.1	21	(91.3)	119	517.9	34	(89.5)	215	569.6
Outcome												
Recovered/resolved	13	(86.7)	89	602.7	21	(91.3)	110	478.7	34	(89.5)	199	527.2
Recovering/resolving	1	(6.7)	1	6.8	1	(4.3)	1	4.4	2	(5.3)	2	5.3
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0			
Not recovered/not resolved	5	(33.3)	10	67.7	7	(30.4)	9	39.2	12	(31.6)	19	50.3
Fatal	0				0				0			
Unknown	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Treatment												
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

6: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	15				23				38			
Total patient years at risk	14.8				23.0				37.7			
Events	13	(86.7)	100	677.1	21	(91.3)	120	522.2	34	(89.5)	220	582.8
Infections and infestations	9	(60.0)	42	284.4	15	(65.2)	65	282.9	24	(63.2)	107	283.5
Upper respiratory tract infection	4	(26.7)	9	60.9	4	(17.4)	7	30.5	8	(21.1)	16	42.4
Nasopharyngitis	1	(6.7)	1	6.8	7	(30.4)	14	60.9	8	(21.1)	15	39.7
Influenza	3	(20.0)	3	20.3	3	(13.0)	3	13.1	6	(15.8)	6	15.9
Otitis media	1	(6.7)	1	6.8	4	(17.4)	6	26.1	5	(13.2)	7	18.5
Rhinitis	3	(20.0)	6	40.6	1	(4.3)	1	4.4	4	(10.5)	7	18.5
Pharyngitis	1	(6.7)	3	20.3	2	(8.7)	2	8.7	3	(7.9)	5	13.2
Conjunctivitis	1	(6.7)	1	6.8	2	(8.7)	2	8.7	3	(7.9)	3	7.9
Gastroenteritis	1	(6.7)	1	6.8	2	(8.7)	2	8.7	3	(7.9)	3	7.9
Tonsillitis	0				3	(13.0)	3	13.1	3	(7.9)	3	7.9
Respiratory tract infection viral	1	(6.7)	1	6.8	1	(4.3)	4	17.4	2	(5.3)	5	13.2
Bronchitis	1	(6.7)	1	6.8	1	(4.3)	2	8.7	2	(5.3)	3	7.9
COVID-19	2	(13.3)	3	20.3	0				2	(5.3)	3	7.9
Pneumonia	0				2	(8.7)	3	13.1	2	(5.3)	3	7.9
Varicella	1	(6.7)	1	6.8	1	(4.3)	1	4.4	2	(5.3)	2	5.3
Viral infection	1	(6.7)	1	6.8	1	(4.3)	1	4.4	2	(5.3)	2	5.3
Cystitis	1	(6.7)	2	13.5	0				1	(2.6)	2	5.3
Ear infection	1	(6.7)	2	13.5	0				1	(2.6)	2	5.3
Lower respiratory tract infection	1	(6.7)	2	13.5	0				1	(2.6)	2	5.3
Otitis media acute	0				1	(4.3)	2	8.7	1	(2.6)	2	5.3
Upper respiratory tract infection bacterial	0				1	(4.3)	2	8.7	1	(2.6)	2	5.3
Acute sinusitis	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Adenoiditis	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Bacterial infection	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Erythema infectiosum	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Herpes pharyngitis	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Oral herpes	1	(6.7)	1	6.8	0				1	(2.6)	1	2.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Otitis media chronic	1	(6.7)	1	6.8	0				1	(2.6)	1	2.6
Parasitic gastroenteritis	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Pharyngitis streptococcal	1	(6.7)	1	6.8	0				1	(2.6)	1	2.6
Pharyngotonsillitis	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Respiratory syncytial virus infection	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Respiratory tract infection	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Sinusitis	1	(6.7)	1	6.8	0				1	(2.6)	1	2.6
Tracheitis	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(46.7)	18	121.9	7	(30.4)	14	60.9	14	(36.8)	32	84.8
Cough	3	(20.0)	3	20.3	5	(21.7)	6	26.1	8	(21.1)	9	23.8
Rhinitis allergic	2	(13.3)	2	13.5	2	(8.7)	3	13.1	4	(10.5)	5	13.2
Adenoidal hypertrophy	2	(13.3)	2	13.5	1	(4.3)	2	8.7	3	(7.9)	4	10.6
Upper respiratory tract inflammation	1	(6.7)	10	67.7	0				1	(2.6)	10	26.5
Allergic cough	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Epistaxis	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Obstructive sleep apnoea syndrome	1	(6.7)	1	6.8	0				1	(2.6)	1	2.6
Rhinorrhoea	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
General disorders and administration site conditions	5	(33.3)	10	67.7	5	(21.7)	8	34.8	10	(26.3)	18	47.7
Pyrexia	3	(20.0)	6	40.6	4	(17.4)	6	26.1	7	(18.4)	12	31.8
Injection site bruising	2	(13.3)	3	20.3	1	(4.3)	1	4.4	3	(7.9)	4	10.6
Influenza like illness	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Injection site induration	1	(6.7)	1	6.8	0				1	(2.6)	1	2.6
Gastrointestinal disorders	6	(40.0)	7	47.4	4	(17.4)	9	39.2	10	(26.3)	16	42.4
Vomiting	2	(13.3)	2	13.5	2	(8.7)	3	13.1	4	(10.5)	5	13.2
Diarrhoea	1	(6.7)	1	6.8	2	(8.7)	3	13.1	3	(7.9)	4	10.6
Abdominal distension	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Dental caries	0				1	(4.3)	1	4.4	1	(2.6)	1	2.6
Dyspepsia	1	(6.7)	1	6.8	0				1	(2.6)	1	2.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Enterocolitis	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Lip swelling	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Mouth ulceration	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Salivary hypersecretion	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Injury, poisoning and procedural complications	2	(13.3)	2 13.5	5	(21.7)	7 30.5	7	(18.4)	9 23.8
Accidental overdose	0			2	(8.7)	2 8.7	2	(5.3)	2 5.3
Fall	0			1	(4.3)	2 8.7	1	(2.6)	2 5.3
Chillblains	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Immunisation reaction	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Overdose	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Product administration error	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Wound	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(20.0)	3 20.3	3	(13.0)	4 17.4	6	(15.8)	7 18.5
Pruritus	1	(6.7)	1 6.8	1	(4.3)	1 4.4	2	(5.3)	2 5.3
Urticaria	0			2	(8.7)	2 8.7	2	(5.3)	2 5.3
Dermatitis	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Dry skin	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Eczema	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Investigations	3	(20.0)	6 40.6	2	(8.7)	3 13.1	5	(13.2)	9 23.8
Alanine aminotransferase increased	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Blood creatine phosphokinase increased	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Blood glucose increased	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Blood insulin increased	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Blood triglycerides increased	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Low density lipoprotein increased	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
SARS-CoV-2 test positive	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age < 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Tri-iodothyronine free increased	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Nervous system disorders	1	(6.7)	2 13.5	3	(13.0)	4 17.4	4	(10.5)	6 15.9
Headache	1	(6.7)	2 13.5	2	(8.7)	3 13.1	3	(7.9)	5 13.2
Febrile convulsion	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(20.0)	3 20.3	1	(4.3)	1 4.4	4	(10.5)	4 10.6
Pain in extremity	2	(13.3)	2 13.5	1	(4.3)	1 4.4	3	(7.9)	3 7.9
Arthralgia	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Vascular disorders	1	(6.7)	1 6.8	2	(8.7)	3 13.1	3	(7.9)	4 10.6
Haematoma	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Hypertension	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Peripheral coldness	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Vasodilatation	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Metabolism and nutrition disorders	1	(6.7)	1 6.8	1	(4.3)	1 4.4	2	(5.3)	2 5.3
Decreased appetite	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Dyslipidaemia	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Eye disorders	1	(6.7)	3 20.3	0			1	(2.6)	3 7.9
Chalazion	1	(6.7)	2 13.5	0			1	(2.6)	2 5.3
Conjunctivitis allergic	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Blood and lymphatic system disorders	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Lymphadenopathy	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Cardiac disorders	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Sinus tachycardia	0			1	(4.3)	1 4.4	1	(2.6)	1 2.6
Reproductive system and breast disorders	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6
Gynaecomastia	1	(6.7)	1 6.8	0			1	(2.6)	1 2.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

7: Summary of adverse events - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of participants	13			26			39		
Total patient years at risk	13.1			25.5			38.6		
All adverse events	10	(76.9)	38 289.3	23	(88.5)	131 513.7	33	(84.6)	169 437.4
Serious adverse events									
Yes	0			2	(7.7)	3 11.8	2	(5.1)	3 7.8
No	10	(76.9)	38 289.3	23	(88.5)	128 501.9	33	(84.6)	166 429.6
Severity									
Mild	10	(76.9)	35 266.5	22	(84.6)	120 470.5	32	(82.1)	155 401.2
Moderate	2	(15.4)	3 22.8	5	(19.2)	6 23.5	7	(17.9)	9 23.3
Severe	0			1	(3.8)	5 19.6	1	(2.6)	5 12.9
Causality									
Probable	3	(23.1)	4 30.5	4	(15.4)	12 47.1	7	(17.9)	16 41.4
Possible	2	(15.4)	3 22.8	9	(34.6)	24 94.1	11	(28.2)	27 69.9
Unlikely	9	(69.2)	31 236.0	23	(88.5)	95 372.5	32	(82.1)	126 326.1
Missing	0			0			0		
Action taken to trial product due to AE									
Drug interrupted	1	(7.7)	2 15.2	1	(3.8)	2 7.8	2	(5.1)	4 10.4
Drug withdrawn	0			0			0		
Dose reduced	0			1	(3.8)	5 19.6	1	(2.6)	5 12.9
Dose increased	0			0			0		
Dose not changed	10	(76.9)	35 266.5	23	(88.5)	124 486.2	33	(84.6)	159 411.5
Unknown	0			0			0		
Not applicable	1	(7.7)	1 7.6	0			1	(2.6)	1 2.6
Missing	0			0			0		
Related to technical complaint									

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

Summary of adverse events - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Yes	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
No	10	(76.9)	38	289.3	23	(88.5)	130	509.7	33	(84.6)	168	434.8
Injection site reaction*												
Yes	3	(23.1)	4	30.5	3	(11.5)	22	86.3	6	(15.4)	26	67.3
No	9	(69.2)	34	258.9	23	(88.5)	109	427.4	32	(82.1)	143	370.1
Outcome												
Recovered/resolved	9	(69.2)	36	274.1	23	(88.5)	121	474.5	32	(82.1)	157	406.4
Recovering/resolving	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Recovered/resolved with sequelae	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Not recovered/not resolved	1	(7.7)	1	7.6	8	(30.8)	9	35.3	9	(23.1)	10	25.9
Fatal	0				0				0			
Unknown	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Treatment												
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event
AE causality is based on judgement of investigators.
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
*: Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

8: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	13				26				39			
Total patient years at risk	13.1				25.5				38.6			
Events	10	(76.9)	38	289.3	23	(88.5)	131	513.7	33	(84.6)	169	437.4
Infections and infestations	6	(46.2)	10	76.1	18	(69.2)	39	152.9	24	(61.5)	49	126.8
Upper respiratory tract infection	2	(15.4)	2	15.2	6	(23.1)	7	27.4	8	(20.5)	9	23.3
Gastroenteritis	1	(7.7)	1	7.6	5	(19.2)	5	19.6	6	(15.4)	6	15.5
Nasopharyngitis	0				5	(19.2)	7	27.4	5	(12.8)	7	18.1
Influenza	1	(7.7)	1	7.6	2	(7.7)	2	7.8	3	(7.7)	3	7.8
Bronchitis	1	(7.7)	1	7.6	1	(3.8)	1	3.9	2	(5.1)	2	5.2
Otitis externa	0				2	(7.7)	2	7.8	2	(5.1)	2	5.2
Abscess limb	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
COVID-19	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Ear infection	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Erythema induratum	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Gastroenteritis viral	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Impetigo	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Lice infestation	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Mastoiditis	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Otitis media	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Otitis media chronic	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Pertussis	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Pharyngitis	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Pharyngitis streptococcal	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Pneumonia	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Tonsillitis	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Tonsillitis streptococcal	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Tracheitis	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Varicella	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Viral infection	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Viral upper respiratory tract infection	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
Gastrointestinal disorders	5 (38.5)	5	38.1	8 (30.8)	12	47.1	13 (33.3)	17	44.0
Vomiting	1 (7.7)	1	7.6	2 (7.7)	5	19.6	3 (7.7)	6	15.5
Abdominal pain	2 (15.4)	2	15.2	0			2 (5.1)	2	5.2
Constipation	0			2 (7.7)	2	7.8	2 (5.1)	2	5.2
Diarrhoea	1 (7.7)	1	7.6	1 (3.8)	1	3.9	2 (5.1)	2	5.2
Gastritis	0			2 (7.7)	2	7.8	2 (5.1)	2	5.2
Gastric fistula	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6
Lip dry	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6
Mouth ulceration	1 (7.7)	1	7.6	0			1 (2.6)	1	2.6
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (7.7)	1	7.6	6 (23.1)	22	86.3	7 (17.9)	23	59.5
Ecchymosis	0			2 (7.7)	16	62.7	2 (5.1)	16	41.4
Rash	1 (7.7)	1	7.6	1 (3.8)	1	3.9	2 (5.1)	2	5.2
Papule	0			1 (3.8)	3	11.8	1 (2.6)	3	7.8
Dry skin	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6
Urticaria papular	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6
General disorders and administration site conditions	3 (23.1)	5	38.1	3 (11.5)	6	23.5	6 (15.4)	11	28.5
Injection site bruising	1 (7.7)	1	7.6	2 (7.7)	3	11.8	3 (7.7)	4	10.4
Pyrexia	2 (15.4)	2	15.2	0			2 (5.1)	2	5.2
Injection site haematoma	1 (7.7)	2	15.2	0			1 (2.6)	2	5.2
Fatigue	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6
Injection site haemorrhage	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6
Peripheral swelling	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6
Injury, poisoning and procedural complications	3 (23.1)	4	30.5	3 (11.5)	3	11.8	6 (15.4)	7	18.1
Overdose	1 (7.7)	1	7.6	1 (3.8)	1	3.9	2 (5.1)	2	5.2
Wound	2 (15.4)	2	15.2	0			2 (5.1)	2	5.2
Accidental overdose	1 (7.7)	1	7.6	0			1 (2.6)	1	2.6
Humerus fracture	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6
Stress fracture	0			1 (3.8)	1	3.9	1 (2.6)	1	2.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psychiatric disorders	0				4	(15.4)	16	62.7	4	(10.3)	16	41.4
Irritability	0				2	(7.7)	13	51.0	2	(5.1)	13	33.6
Aggression	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Behaviour disorder	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Insomnia	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Nervous system disorders	1	(7.7)	2	15.2	3	(11.5)	7	27.4	4	(10.3)	9	23.3
Headache	1	(7.7)	2	15.2	3	(11.5)	6	23.5	4	(10.3)	8	20.7
Somnolence	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(15.4)	2	15.2	2	(7.7)	2	7.8	4	(10.3)	4	10.4
Skin papilloma	2	(15.4)	2	15.2	0				2	(5.1)	2	5.2
Cholesteatoma	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Melanocytic naevus	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(7.7)	1	7.6	2	(7.7)	9	35.3	3	(7.7)	10	25.9
Arthralgia	0				2	(7.7)	6	23.5	2	(5.1)	6	15.5
Back pain	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Myalgia	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Neck pain	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Pain in extremity	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(7.7)	2	15.2	2	(7.7)	3	11.8	3	(7.7)	5	12.9
Cough	1	(7.7)	1	7.6	1	(3.8)	1	3.9	2	(5.1)	2	5.2
Asthma	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Epistaxis	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Rhinorrhoea	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Cardiac disorders	1	(7.7)	2	15.2	2	(7.7)	2	7.8	3	(7.7)	4	10.4
Tachycardia	1	(7.7)	2	15.2	0				1	(2.6)	2	5.2
Aortic valve incompetence	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on - treatment - age >= 6 - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Atrial escape rhythm	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Investigations	1	(7.7)	2	15.2	1	(3.8)	1	3.9	2	(5.1)	3	7.8
Activated partial thromboplastin time prolonged	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Blood glucose increased	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Platelet count decreased	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Metabolism and nutrition disorders	0				2	(7.7)	3	11.8	2	(5.1)	3	7.8
Hyperphosphataemia	0				2	(7.7)	2	7.8	2	(5.1)	2	5.2
Hyperlipidaemia	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Surgical and medical procedures	1	(7.7)	1	7.6	1	(3.8)	1	3.9	2	(5.1)	2	5.2
Tooth extraction	1	(7.7)	1	7.6	1	(3.8)	1	3.9	2	(5.1)	2	5.2
Vascular disorders	0				1	(3.8)	2	7.8	1	(2.6)	2	5.2
Haemorrhage	0				1	(3.8)	2	7.8	1	(2.6)	2	5.2
Congenital, familial and genetic disorders	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Cryptorchism	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Endocrine disorders	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Hypothyroidism	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Eye disorders	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Strabismus	1	(7.7)	1	7.6	0				1	(2.6)	1	2.6
Reproductive system and breast disorders	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6
Gynaecomastia	0				1	(3.8)	1	3.9	1	(2.6)	1	2.6

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 7 (week 52) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

9: Listings of updates to adverse events after Main DBL - study 4467 - NS - safety analysis set

Treatment group/ Participant ID	Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)	Tech complaint Norditropin/ somapacitan	Severity/ Causality** Norditropin/ somapacitan	Action taken to Norditropin/ somapacitan
Norditropin 0.050 mg/kg/ day/somapacitan 0.24 mg/ kg/week/ [redacted]303	F/[redacted].2/14.9	12	Investigations/ Low Density Lipoprotein Increased/ Ldc Cholesterol Increased	16OCT2024/ Not Recovered/ Not Resolved	367/ Extension I / .	N	/	Moderate/ / Possible	/ Dose Not Changed

MedDRA version 27.1, AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, Y: Yes, yrs: Years
**AE causality is based on judgement of investigators.

10: Listing of adverse events - occurring in main phase but not included in main CTR - study 4467 - NS - safety analysis set

There are no data for this output.

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

2.7.4.7 付録
3. 日本人集団の有害事象の解析帳票
（4467 試験、SGA 性低身長症、52 週間の主要期間）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of adverse events - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 2
2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 4
3: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 6
4: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 7
5: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 8
6: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 9
7: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 11
8: Summary of adverse events leading to premature discontinuation of randomised treatment by system organ class and preferred term - on-treatment -Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set 11
9: Listings of adverse events leading to premature discontinuation of trial product - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - safety analysis set 12
10: Listings of serious adverse events - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - safety analysis set 13

1: Summary of adverse events - on-treatment - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				3				8				16			
Total patient years at risk	5.0				3.0				8.0				16.1			
All adverse events	5	(100.0)	28	554.9	3	(100.0)	24	791.9	7	(87.5)	49	612.9	15	(93.8)	101	628.5
Serious adverse events																
Yes	1	(20.0)	1	19.8	2	(66.7)	4	132.0	0				3	(18.8)	5	31.1
No	5	(100.0)	27	535.1	3	(100.0)	20	659.9	7	(87.5)	49	612.9	15	(93.8)	96	597.3
Severity																
Mild	5	(100.0)	24	475.6	3	(100.0)	14	461.9	6	(75.0)	43	537.9	14	(87.5)	81	504.0
Moderate	1	(20.0)	3	59.5	2	(66.7)	8	264.0	2	(25.0)	6	75.1	5	(31.3)	17	105.8
Severe	1	(20.0)	1	19.8	2	(66.7)	2	66.0	0				3	(18.8)	3	18.7
Causality																
Probable	0				0				1	(12.5)	2	25.0	1	(6.3)	2	12.4
Possible	0				2	(66.7)	3	99.0	1	(12.5)	2	25.0	3	(18.8)	5	31.1
Unlikely	5	(100.0)	28	554.9	3	(100.0)	21	692.9	7	(87.5)	45	562.9	15	(93.8)	94	584.9
Missing	0				0				0				0			
Action taken to trial product due to AE																
Drug interrupted	0				0				0				0			
Drug withdrawn	0				0				0				0			
Dose reduced	0				0				0				0			
Dose increased	0				0				0				0			
Dose not changed	5	(100.0)	28	554.9	3	(100.0)	23	758.9	7	(87.5)	49	612.9	15	(93.8)	100	622.2
Unknown	0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0			
Related to technical complaint																
Yes	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2
No	5	(100.0)	27	535.1	3	(100.0)	24	791.9	7	(87.5)	49	612.9	15	(93.8)	100	622.2

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

Summary of adverse events - on-treatment - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injection site reaction*																
Yes	0				0				1	(12.5)	4	50.0	1	(6.3)	4	24.9
No	5	(100.0)	28	554.9	3	(100.0)	24	791.9	7	(87.5)	45	562.9	15	(93.8)	97	603.6
Outcome																
Recovered/resolved	5	(100.0)	27	535.1	3	(100.0)	21	692.9	7	(87.5)	44	550.4	15	(93.8)	92	572.5
Recovering/resolving	0				0				0				0			
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	1	(20.0)	1	19.8	2	(66.7)	3	99.0	4	(50.0)	5	62.5	7	(43.8)	9	56.0
Fatal	0				0				0				0			
Unknown	0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0			
Treatment																
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0				0			

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

2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				3				8				16			
Total patient years at risk	5.0				3.0				8.0				16.1			
Events	5	(100.0)	28	554.9	3	(100.0)	24	791.9	7	(87.5)	49	612.9	15	(93.8)	101	628.5
Infections and infestations	4	(80.0)	22	436.0	3	(100.0)	18	593.9	7	(87.5)	29	362.7	14	(87.5)	69	429.3
Nasopharyngitis	3	(60.0)	11	218.0	2	(66.7)	11	362.9	3	(37.5)	4	50.0	8	(50.0)	26	161.8
Upper respiratory tract infection	1	(20.0)	3	59.5	1	(33.3)	1	33.0	3	(37.5)	9	112.6	5	(31.3)	13	80.9
Influenza	1	(20.0)	1	19.8	1	(33.3)	1	33.0	2	(25.0)	2	25.0	4	(25.0)	4	24.9
Bronchitis	1	(20.0)	2	39.6	0				2	(25.0)	2	25.0	3	(18.8)	4	24.9
Gastroenteritis	1	(20.0)	1	19.8	1	(33.3)	1	33.0	1	(12.5)	2	25.0	3	(18.8)	4	24.9
Otitis media	0				1	(33.3)	1	33.0	1	(12.5)	3	37.5	2	(12.5)	4	24.9
Conjunctivitis	0				0				2	(25.0)	2	25.0	2	(12.5)	2	12.4
Metapneumovirus infection	0				1	(33.3)	1	33.0	1	(12.5)	1	12.5	2	(12.5)	2	12.4
Rhinitis	1	(20.0)	1	19.8	1	(33.3)	1	33.0	0				2	(12.5)	2	12.4
COVID-19	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2
Hand-foot-and-mouth disease	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Herpangina	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Hordeolum	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Impetigo	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Pharyngitis	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2
Sinusitis	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2
Tinea pedis	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(60.0)	3	59.5	2	(66.7)	4	132.0	3	(37.5)	3	37.5	8	(50.0)	10	62.2
Tonsillar hypertrophy	1	(20.0)	1	19.8	2	(66.7)	2	66.0	0				3	(18.8)	3	18.7
Cough	1	(20.0)	1	19.8	0				1	(12.5)	1	12.5	2	(12.5)	2	12.4
Rhinitis allergic	0				1	(33.3)	1	33.0	1	(12.5)	1	12.5	2	(12.5)	2	12.4
Adenoidal hypertrophy	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Allergic sinusitis	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Upper respiratory tract inflammation	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
General disorders and administration site conditions	0				0				5	(62.5)	10	125.1	5	(31.3)	10	62.2
Pyrexia	0				0				5	(62.5)	6	75.1	5	(31.3)	6	37.3
Injection site erythema	0				0				1	(12.5)	2	25.0	1	(6.3)	2	12.4
Injection site bruising	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Injection site haematoma	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Gastrointestinal disorders	1	(20.0)	1	19.8	1	(33.3)	1	33.0	2	(25.0)	3	37.5	4	(25.0)	5	31.1
Diarrhoea	0				0				2	(25.0)	3	37.5	2	(12.5)	3	18.7
Constipation	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2
Oral pain	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(20.0)	1	19.8	1	(33.3)	1	33.0	2	(25.0)	2	25.0	4	(25.0)	4	24.9
Eczema	0				1	(33.3)	1	33.0	1	(12.5)	1	12.5	2	(12.5)	2	12.4
Dry skin	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Urticaria	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2
Eye disorders	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Amblyopia	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Injury, poisoning and procedural complications	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Eyelid injury	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Reproductive system and breast disorders	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2
Balanoposthitis	1	(20.0)	1	19.8	0				0				1	(6.3)	1	6.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

3: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				3				8				16			
Total patient years at risk	5.0				3.0				8.0				16.1			
Events	1	(20.0)	1	19.8	2	(66.7)	4	132.0	0				3	(18.8)	5	31.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(20.0)	1	19.8	2	(66.7)	3	99.0	0				3	(18.8)	4	24.9
Tonsillar hypertrophy	1	(20.0)	1	19.8	2	(66.7)	2	66.0	0				3	(18.8)	3	18.7
Adenoidal hypertrophy	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Infections and infestations	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Metapneumovirus infection	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

4: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				3				8				16			
Total patient years at risk	5.0				3.0				8.0				16.1			
Events	1	(20.0)	1	19.8	2	(66.7)	2	66.0	0				3	(18.8)	3	18.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(20.0)	1	19.8	1	(33.3)	1	33.0	0				2	(12.5)	2	12.4
Tonsillar hypertrophy	1	(20.0)	1	19.8	1	(33.3)	1	33.0	0				2	(12.5)	2	12.4
Infections and infestations	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Metapneumovirus infection	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

5: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - 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		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of participants	5			3			8			16		
Total patient years at risk	5.0			3.0			8.0			16.1		
Events	1	(20.0)	3 59.5	2	(66.7)	8 264.0	2	(25.0)	6 75.1	5	(31.3)	17 105.8
Infections and infestations	1	(20.0)	3 59.5	1	(33.3)	5 165.0	2	(25.0)	3 37.5	4	(25.0)	11 68.4
Nasopharyngitis	1	(20.0)	3 59.5	1	(33.3)	2 66.0	2	(25.0)	2 25.0	4	(25.0)	7 43.6
Bronchitis	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Gastroenteritis	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Influenza	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Otitis media	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0			1	(33.3)	2 66.0	1	(12.5)	1 12.5	2	(12.5)	3 18.7
Adenoidal hypertrophy	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Rhinitis allergic	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Tonsillar hypertrophy	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Gastrointestinal disorders	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Oral pain	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
General disorders and administration site conditions	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Pyrexia	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Eczema	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

6: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - 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		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of participants	5			3			8			16		
Total patient years at risk	5.0			3.0			8.0			16.1		
Events	5	(100.0)	24 475.6	3	(100.0)	14 461.9	6	(75.0)	43 537.9	14	(87.5)	81 504.0
Infections and infestations	4	(80.0)	19 376.5	3	(100.0)	12 395.9	6	(75.0)	26 325.2	13	(81.3)	57 354.7
Nasopharyngitis	3	(60.0)	8 158.5	2	(66.7)	9 297.0	1	(12.5)	2 25.0	6	(37.5)	19 118.2
Upper respiratory tract infection	1	(20.0)	3 59.5	1	(33.3)	1 33.0	3	(37.5)	9 112.6	5	(31.3)	13 80.9
Influenza	1	(20.0)	1 19.8	0			2	(25.0)	2 25.0	3	(18.8)	3 18.7
Bronchitis	1	(20.0)	2 39.6	0			1	(12.5)	1 12.5	2	(12.5)	3 18.7
Gastroenteritis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(12.5)	2 25.0	2	(12.5)	3 18.7
Conjunctivitis	0			0			2	(25.0)	2 25.0	2	(12.5)	2 12.4
Rhinitis	1	(20.0)	1 19.8	1	(33.3)	1 33.0	0			2	(12.5)	2 12.4
Otitis media	0			0			1	(12.5)	3 37.5	1	(6.3)	3 18.7
COVID-19	1	(20.0)	1 19.8	0			0			1	(6.3)	1 6.2
Hand-foot-and-mouth disease	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Herpangina	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Hordeolum	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Impetigo	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Metapneumovirus infection	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Pharyngitis	1	(20.0)	1 19.8	0			0			1	(6.3)	1 6.2
Sinusitis	1	(20.0)	1 19.8	0			0			1	(6.3)	1 6.2
Tinea pedis	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(40.0)	2 39.6	1	(33.3)	1 33.0	2	(25.0)	2 25.0	5	(31.3)	5 31.1
Cough	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(12.5)	1 12.5	2	(12.5)	2 12.4
Allergic sinusitis	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Rhinitis allergic	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Upper respiratory tract inflammation	1	(20.0)	1 19.8	0			0			1	(6.3)	1 6.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - 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		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
General disorders and administration site conditions	0			0			4	(50.0)	9 112.6	4	(25.0)	9 56.0
Pyrexia	0			0			4	(50.0)	5 62.5	4	(25.0)	5 31.1
Injection site erythema	0			0			1	(12.5)	2 25.0	1	(6.3)	2 12.4
Injection site bruising	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Injection site haematoma	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Gastrointestinal disorders	1	(20.0)	1 19.8	0			2	(25.0)	3 37.5	3	(18.8)	4 24.9
Diarrhoea	0			0			2	(25.0)	3 37.5	2	(12.5)	3 18.7
Constipation	1	(20.0)	1 19.8	0			0			1	(6.3)	1 6.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(20.0)	1 19.8	1	(33.3)	1 33.0	1	(12.5)	1 12.5	3	(18.8)	3 18.7
Dry skin	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Eczema	0			1	(33.3)	1 33.0	0			1	(6.3)	1 6.2
Urticaria	1	(20.0)	1 19.8	0			0			1	(6.3)	1 6.2
Eye disorders	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Amblyopia	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Injury, poisoning and procedural complications	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Eyelid injury	0			0			1	(12.5)	1 12.5	1	(6.3)	1 6.2
Reproductive system and breast disorders	1	(20.0)	1 19.8	0			0			1	(6.3)	1 6.2
Balanoposthitis	1	(20.0)	1 19.8	0			0			1	(6.3)	1 6.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

7: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - 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			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				3				8				16			
Total patient years at risk	5.0				3.0				8.0				16.1			
Events	0				2	(66.7)	3	99.0	1	(12.5)	4	50.0	3	(18.8)	7	43.6
General disorders and administration site conditions	0				0				1	(12.5)	4	50.0	1	(6.3)	4	24.9
Injection site erythema	0				0				1	(12.5)	2	25.0	1	(6.3)	2	12.4
Injection site bruising	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Injection site haematoma	0				0				1	(12.5)	1	12.5	1	(6.3)	1	6.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(33.3)	2	66.0	0				1	(6.3)	2	12.4
Adenoidal hypertrophy	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Tonsillar hypertrophy	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2
Eczema	0				1	(33.3)	1	33.0	0				1	(6.3)	1	6.2

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.0
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

8: Summary of adverse events leading to premature discontinuation of randomised treatment by system organ class and preferred term - on-treatment -Japanese subgroup - study 4467 - SGA - until week 52 - safety analysis set

There are no data for this output.

9: Listings of adverse events leading to premature discontinuation of trial product - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - safety analysis set

No data available

10: Listings of serious adverse events - Japanese subgroup - study 4467 - SGA - safety analysis set

Participant ID/ Treatment group/ Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)	Technical complaint (Y/N)	Severity/ Causality**	Action taken to trial product	Life-threatening (Y/N)
[redacted]101/ Norditropin 0.035 mg/kg/day/ somapacitan 0.24 mg/kg/week/ F/[redacted].3/13.4	11	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Tonsillar Hypertrophy/ Worseninig Of Hypertrophia Tonsillae Palatinae	08MAY24/ Recovered/ Resolved	316/ Main Phase/ 17	Y	Y	Severe/ Unlikely	Dose Not Changed	N
[redacted]103/ Norditropin 0.067 mg/kg/day/ somapacitan 0.24 mg/kg/week/ M/[redacted].9/14.2	2	Infections And Infestations/ Metapneumovirus Infection / Human Metapeumovirus Infection	28JUL23/ Recovered/ Resolved	185/ Main Phase/ 12	Y	N	Severe/ Unlikely	Dose Not Changed	N
	4	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Tonsillar Hypertrophy/ Enlarged Tonsils	31AUG23/ Recovered/ Resolved	219/ Main Phase/ 205	Y	N	Moderate/ Possible	Dose Not Changed	N
	5	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Adenoidal Hypertrophy/ Adenoid Hypertrophy	31AUG23/ Recovered/ Resolved	219/ Main Phase/ 205	Y	N	Moderate/ Possible	Dose Not Changed	N
[redacted]101/ Norditropin 0.067 mg/kg/day/ somapacitan 0.24 mg/kg/week/ M/[redacted].2/15.9	4	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Tonsillar Hypertrophy/ Tonsillar Hypertrophy	21DEC22/ Recovered/ Resolved	92/ Main Phase/ 183	Y	N	Severe/ Unlikely	Dose Not Changed	N

MedDRA version 27.0, AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, NA: Not applicable or not answered, No.: Number, Y: Yes, yrs: Years
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included. **AE causality is based on judgement of investigators.

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

2.7.4.7 付録
4. 日本人集団の有害事象の解析帳票
（4467 試験、NS における低身長、52 週間の主要期間）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of adverse events - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 2
2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 4
3: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 6
4: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 7
5: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 8
6: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 9
7: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 10
8: Summary of adverse events leading to premature discontinuation of randomised treatment by system organ class and preferred term - on-treatment -Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set 11
9: Listings of adverse events leading to premature discontinuation of trial product - Japanese subgroup - study 4467 - NS - safety analysis set 11
10: Listings of serious adverse events - Japanese subgroup - study 4467 - NS - safety analysis set 12

1: Summary of adverse events - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				4				9			
Total patient years at risk	5.1				4.0				9.1			
All adverse events	5	(100.0)	42	831.0	3	(75.0)	18	449.7	8	(88.9)	60	662.5
Serious adverse events												
Yes	1	(20.0)	1	19.8	1	(25.0)	1	25.0	2	(22.2)	2	22.1
No	5	(100.0)	41	811.2	3	(75.0)	17	424.7	8	(88.9)	58	640.4
Severity												
Mild	4	(80.0)	40	791.4	2	(50.0)	14	349.8	6	(66.7)	54	596.2
Moderate	1	(20.0)	1	19.8	1	(25.0)	3	74.9	2	(22.2)	4	44.2
Severe	1	(20.0)	1	19.8	1	(25.0)	1	25.0	2	(22.2)	2	22.1
Causality												
Probable	0				0				0			
Possible	0				0				0			
Unlikely	5	(100.0)	42	831.0	3	(75.0)	18	449.7	8	(88.9)	60	662.5
Missing	0				0				0			
Action taken to trial product due to AE												
Drug interrupted	1	(20.0)	5	98.9	0				1	(11.1)	5	55.2
Drug withdrawn	0				0				0			
Dose reduced	0				0				0			
Dose increased	0				0				0			
Dose not changed	5	(100.0)	36	712.3	3	(75.0)	18	449.7	8	(88.9)	54	596.2
Unknown	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Related to technical complaint												
Yes	0				0				0			
No	5	(100.0)	42	831.0	3	(75.0)	18	449.7	8	(88.9)	60	662.5

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

Summary of adverse events - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Injection site reaction*												
Yes	0				0				0			
No	5	(100.0)	42	831.0	3	(75.0)	18	449.7	8	(88.9)	60	662.5
Outcome												
Recovered/resolved	5	(100.0)	37	732.1	3	(75.0)	17	424.7	8	(88.9)	54	596.2
Recovering/resolving	0				0				0			
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0			
Not recovered/not resolved	2	(40.0)	5	98.9	1	(25.0)	1	25.0	3	(33.3)	6	66.2
Fatal	0				0				0			
Unknown	0				0				0			
Missing	0				0				0			
Treatment												
Treatment discontinuations due to adverse events	0				0				0			

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

2: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of participants	5			4			9		
Total patient years at risk	5.1			4.0			9.1		
Events	5	(100.0)	42 831.0	3	(75.0)	18 449.7	8	(88.9)	60 662.5
Infections and infestations	4	(80.0)	21 415.5	3	(75.0)	11 274.8	7	(77.8)	32 353.3
Influenza	3	(60.0)	3 59.4	2	(50.0)	2 50.0	5	(55.6)	5 55.2
Otitis media	2	(40.0)	2 39.6	2	(50.0)	4 99.9	4	(44.4)	6 66.2
Upper respiratory tract infection	3	(60.0)	6 118.7	0			3	(33.3)	6 66.2
Nasopharyngitis	0			2	(50.0)	5 124.9	2	(22.2)	5 55.2
Pharyngitis	1	(20.0)	3 59.4	0			1	(11.1)	3 33.1
Rhinitis	1	(20.0)	2 39.6	0			1	(11.1)	2 22.1
Bronchitis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
COVID-19	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Conjunctivitis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Gastroenteritis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Sinusitis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(60.0)	13 257.2	0			3	(33.3)	13 143.5
Rhinitis allergic	2	(40.0)	2 39.6	0			2	(22.2)	2 22.1
Upper respiratory tract inflammation	1	(20.0)	10 197.9	0			1	(11.1)	10 110.4
Adenoidal hypertrophy	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(40.0)	2 39.6	1	(25.0)	1 25.0	3	(33.3)	3 33.1
Dry skin	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Eczema	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Urticaria	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Gastrointestinal disorders	1	(20.0)	1 19.8	1	(25.0)	2 50.0	2	(22.2)	3 33.1
Dental caries	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Enterocolitis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Lip swelling	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
General disorders and administration site conditions	1	(20.0)	1 19.8	1	(25.0)	2 50.0	2	(22.2)	3 33.1
Pyrexia	1	(20.0)	1 19.8	1	(25.0)	2 50.0	2	(22.2)	3 33.1
Eye disorders	1	(20.0)	3 59.4	0			1	(11.1)	3 33.1
Chalazion	1	(20.0)	2 39.6	0			1	(11.1)	2 22.1
Conjunctivitis allergic	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Injury, poisoning and procedural complications	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Chillblains	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Skin papilloma	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Nervous system disorders	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Febrile convulsion	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

3: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				4				9			
Total patient years at risk	5.1				4.0				9.1			
Events	1	(20.0)	1	19.8	1	(25.0)	1	25.0	2	(22.2)	2	22.1
Nervous system disorders	0				1	(25.0)	1	25.0	1	(11.1)	1	11.0
Febrile convulsion	0				1	(25.0)	1	25.0	1	(11.1)	1	11.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(20.0)	1	19.8	0				1	(11.1)	1	11.0
Adenoidal hypertrophy	1	(20.0)	1	19.8	0				1	(11.1)	1	11.0

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

4: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				4				9			
Total patient years at risk	5.1				4.0				9.1			
Events	1	(20.0)	1	19.8	1	(25.0)	1	25.0	2	(22.2)	2	22.1
Nervous system disorders	0				1	(25.0)	1	25.0	1	(11.1)	1	11.0
Febrile convulsion	0				1	(25.0)	1	25.0	1	(11.1)	1	11.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(20.0)	1	19.8	0				1	(11.1)	1	11.0
Adenoidal hypertrophy	1	(20.0)	1	19.8	0				1	(11.1)	1	11.0

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

5: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day				somapacitan 0.24 mg/kg/week				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	5				4				9			
Total patient years at risk	5.1				4.0				9.1			
Events	1	(20.0)	1	19.8	1	(25.0)	3	74.9	2	(22.2)	4	44.2
Infections and infestations	0				1	(25.0)	3	74.9	1	(11.1)	3	33.1
Nasopharyngitis	0				1	(25.0)	2	50.0	1	(11.1)	2	22.1
Otitis media	0				1	(25.0)	1	25.0	1	(11.1)	1	11.0
General disorders and administration site conditions	1	(20.0)	1	19.8	0				1	(11.1)	1	11.0
Pyrexia	1	(20.0)	1	19.8	0				1	(11.1)	1	11.0

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

6: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Number of participants	5			4			9		
Total patient years at risk	5.1			4.0			9.1		
Events	4	(80.0)	40 791.4	2	(50.0)	14 349.8	6	(66.7)	54 596.2
Infections and infestations	4	(80.0)	21 415.5	2	(50.0)	8 199.9	6	(66.7)	29 320.2
Influenza	3	(60.0)	3 59.4	2	(50.0)	2 50.0	5	(55.6)	5 55.2
Upper respiratory tract infection	3	(60.0)	6 118.7	0			3	(33.3)	6 66.2
Otitis media	2	(40.0)	2 39.6	1	(25.0)	3 74.9	3	(33.3)	5 55.2
Nasopharyngitis	0			1	(25.0)	3 74.9	1	(11.1)	3 33.1
Pharyngitis	1	(20.0)	3 59.4	0			1	(11.1)	3 33.1
Rhinitis	1	(20.0)	2 39.6	0			1	(11.1)	2 22.1
Bronchitis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
COVID-19	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Conjunctivitis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Gastroenteritis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Sinusitis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(40.0)	2 39.6	1	(25.0)	1 25.0	3	(33.3)	3 33.1
Dry skin	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Eczema	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Urticaria	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(40.0)	12 237.4	0			2	(22.2)	12 132.5
Rhinitis allergic	2	(40.0)	2 39.6	0			2	(22.2)	2 22.1
Upper respiratory tract inflammation	1	(20.0)	10 197.9	0			1	(11.1)	10 110.4
Gastrointestinal disorders	1	(20.0)	1 19.8	1	(25.0)	2 50.0	2	(22.2)	3 33.1
Dental caries	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Enterocolitis	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

	Norditropin 0.050 mg/kg/day			somapacitan 0.24 mg/kg/week			Total		
	N	(%)	E R	N	(%)	E R	N	(%)	E R
Lip swelling	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Eye disorders	1	(20.0)	3 59.4	0			1	(11.1)	3 33.1
Chalazion	1	(20.0)	2 39.6	0			1	(11.1)	2 22.1
Conjunctivitis allergic	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
General disorders and administration site conditions	0			1	(25.0)	2 50.0	1	(11.1)	2 22.1
Pyrexia	0			1	(25.0)	2 50.0	1	(11.1)	2 22.1
Injury, poisoning and procedural complications	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Chillblains	0			1	(25.0)	1 25.0	1	(11.1)	1 11.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0
Skin papilloma	1	(20.0)	1 19.8	0			1	(11.1)	1 11.0

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1 Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included.

7: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

There are no data for this output.

8: Summary of adverse events leading to premature discontinuation of randomised treatment by system organ class and preferred term - on-treatment -Japanese subgroup - study 4467 - NS - until week 52 - safety analysis set

There are no data for this output.

9: Listings of adverse events leading to premature discontinuation of trial product - Japanese subgroup - study 4467 - NS - safety analysis set

No data available

10: Listings of serious adverse events - Japanese subgroup - study 4467 - NS - safety analysis set

Participant ID/ Treatment group/ Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)	Technical complaint (Y/N)	Severity/ Causality**	Action taken to trial product	Life-threatening (Y/N)
[redacted]302/ Norditropin 0.050 mg/kg/day/ somapacitan 0.24 mg/kg/week/ somapacitan 0.24 mg/kg/week/ M/[redacted].4/14.7	8	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Adenoidal Hypertrophy/ Adenoid Vegetations	30JAN24/ Recovered/ Resolved	350/ Main Phase/ 175	Y	N	Severe/ Unlikely	Dose Not Changed	N
[redacted]301/ somapacitan 0.24 mg/kg/week/ somapacitan 0.24 mg/kg/week/ M/[redacted].3/13.4	4	Nervous System Disorders/ Febrile Convulsion/ Febrile Convulsion	09DEC23/ Recovered/ Resolved	265/ Main Phase/ 5	Y	N	Severe/ Unlikely	Dose Not Changed	N

MedDRA version 27.1, AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, NA: Not applicable or not answered, No.: Number, Y: Yes, yrs: Years
Only adverse events with an onset after first study intervention and up until visit 7 (week 52), last study contact, or 14 days after last administration, whichever comes first, are included. **AE causality is based on judgement of investigators.

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

2.7.4.7 付録
5. 日本人集団の有害事象の解析帳票
（4245 試験、208 週まで）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

1: Summary of adverse events - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 2
2: Summary of adverse events - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 4
3: Summary of adverse events - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 6
4: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 8
5: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 12
6: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 15
7: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 18
8: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 19
9: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 20
10: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 20
11: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 21
12: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 23
13: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 25
14: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 28
15: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 31
16: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 31
17: Summary of adverse events possibly or probably related to somapacitan by system organ class and preferred term - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 32
18: Listings of adverse events leading to premature discontinuation of trial product - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 32
19: Listings of serious adverse events - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set 33

1: Summary of adverse events - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4				3			
PYE	7.53				9.74				7.39				9.57				11.97			
Events	2	(66.7)	17	225.8	4	(100)	36	369.8	3	(100)	28	378.6	4	(100)	30	313.3	3	(100)	30	250.7
Serious																				
Yes	1	(33.3)	1	13.3	0				0				0				0			
No	2	(66.7)	16	212.5	4	(100)	36	369.8	3	(100)	28	378.6	4	(100)	30	313.3	3	(100)	30	250.7
Severity																				
Severe	1	(33.3)	1	13.3	0				0				0				0			
Moderate	2	(66.7)	13	172.7	0				1	(33.3)	6	81.1	2	(50.0)	5	52.2	1	(33.3)	2	16.7
Mild	2	(66.7)	3	39.8	4	(100)	36	369.8	3	(100)	22	297.5	4	(100)	25	261.1	3	(100)	28	234.0
Related to trial product																				
Probable	0				1	(25.0)	1	10.3	0				0				1	(33.3)	1	8.4
Possible	0				1	(25.0)	1	10.3	0				1	(25.0)	1	10.4	0			
Unlikely	2	(66.7)	17	225.8	4	(100)	34	349.2	3	(100)	28	378.6	4	(100)	29	302.9	3	(100)	29	242.3
Missing	0				0				0				0				0			
Related to technical complaint																				
Yes	0				0				0				0				0			
No	2	(66.7)	17	225.8	4	(100)	36	369.8	3	(100)	28	378.6	4	(100)	30	313.3	3	(100)	30	250.7
Missing	0				0				0				0				0			
Action taken to trial product																				
Drug interrupted	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.4
Drug withdrawn	0				0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
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.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

Summary of adverse events - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Dose reduced	0				0				0				1	(25.0)	1	10.4	0			
Dose increased	0				0				0				0				0			
Dose not changed	2	(66.7)	17	225.8	4	(100)	36	369.8	3	(100)	28	378.6	4	(100)	29	302.9	3	(100)	29	242.3
Unknown	0				0				0				0				0			
Not applicable	0				0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0				0			
Outcome																				
Fatal	0				0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	1	(33.3)	1	13.3	1	(25.0)	2	20.5	2	(66.7)	4	54.1	3	(75.0)	6	62.7	3	(100)	4	33.4
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0				0			
Recovering/resolving	0				0				0				0				0			
Recovered/resolved	2	(66.7)	16	212.5	4	(100)	34	349.2	3	(100)	24	324.5	4	(100)	24	250.7	3	(100)	26	217.3
Unknown	0				0				0				0				0			
Injection site reaction*																				
Yes	0				1	(25.0)	4	41.1	0				0				0			
No	2	(66.7)	17	225.8	4	(100)	32	328.7	3	(100)	28	378.6	4	(100)	30	313.3	3	(100)	30	250.7
AEs leading to discontinuation	0				0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
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.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

2: Summary of adverse events - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4			
PYE	4.44				5.28				4.62				6.43			
Events	3	(100)	7	157.7	2	(50.0)	11	208.3	3	(100)	24	519.3	4	(100)	24	373.3
Serious																
Yes	0				1	(25.0)	1	18.9	0				0			
No	3	(100)	7	157.7	2	(50.0)	10	189.3	3	(100)	24	519.3	4	(100)	24	373.3
Severity																
Severe	0				0				0				0			
Moderate	3	(100)	6	135.2	1	(25.0)	5	94.7	1	(33.3)	7	151.5	1	(25.0)	2	31.1
Mild	1	(33.3)	1	22.5	1	(25.0)	6	113.6	2	(66.7)	17	367.8	4	(100)	22	342.2
Related to trial product																
Probable	0				0				0				0			
Possible	0				0				0				0			
Unlikely	3	(100)	7	157.7	2	(50.0)	11	208.3	3	(100)	24	519.3	4	(100)	24	373.3
Missing	0				0				0				0			
Related to technical complaint																
Yes	0				0				0				0			
No	3	(100)	7	157.7	2	(50.0)	11	208.3	3	(100)	24	519.3	4	(100)	24	373.3
Missing	0				0				0				0			
Action taken to trial product																

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
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.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

Summary of adverse events - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Drug interrupted	0				0				0				0			
Drug withdrawn	0				0				0				0			
Dose reduced	0				0				0				0			
Dose increased	0				0				0				0			
Dose not changed	3	(100)	7	157.7	2	(50.0)	11	208.3	3	(100)	24	519.3	4	(100)	24	373.3
Unknown	0				0				0				0			
Not applicable	0				0				0				0			
Missing	0				0				0				0			
Outcome																
Fatal	0				0				0				0			
Not recovered/not resolved	1	(33.3)	1	22.5	1	(25.0)	1	18.9	1	(33.3)	1	21.6	3	(75.0)	4	62.2
Recovered/resolved with sequelae	0				0				0				0			
Recovering/resolving	0				0				0				0			
Recovered/resolved	3	(100)	6	135.2	2	(50.0)	10	189.3	3	(100)	23	497.7	4	(100)	20	311.1
Unknown	0				0				0				0			
Injection site reaction*																
Yes	0				0				0				0			
No	3	(100)	7	157.7	2	(50.0)	11	208.3	3	(100)	24	519.3	4	(100)	24	373.3
AEs leading to discontinuation	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
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.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

3: Summary of adverse events - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	somapacitan (0.24mg/kg/week) pooled			
	N	(%)	E	R
Number of participants	17			
PYE	43.97			
Events	15	(88.2)	96	218.3
Serious				
Yes	1	(5.9)	1	2.3
No	15	(88.2)	95	216.1
Severity				
Severe	0			
Moderate	7	(41.2)	22	50.0
Mild	11	(64.7)	74	168.3
Related to trial product				
Probable	1	(5.9)	1	2.3
Possible	0			
Unlikely	15	(88.2)	95	216.1
Missing	0			
Related to technical complaint				
Yes	0			
No	15	(88.2)	96	218.3
Missing	0			
Action taken to trial product				
Drug interrupted	1	(5.9)	1	2.3
Drug withdrawn	0			
Dose reduced	0			
Dose increased	0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

Summary of adverse events - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	somapacitan (0.24mg/kg/week) pooled			
	N	(%)	E	R
Dose not changed	15	(88.2)	95	216.1
Unknown	0			
Not applicable	0			
Missing	0			
Outcome				
Fatal	0			
Not recovered/not resolved	9	(52.9)	11	25.0
Recovered/resolved with sequelae	0			
Recovering/resolving	0			
Recovered/resolved	15	(88.2)	85	193.3
Unknown	0			
Injection site reaction*				
Yes	0			
No	15	(88.2)	96	218.3
AEs leading to discontinuation	0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, AE: Adverse event, PYE: Patient years of exposure
Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.
AE causality is based on judgement of investigators.
*Recorded as injection site reaction by the investigator in the CRF.

4: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4				3			
PYE	7.53				9.74				7.39				9.57				11.97			
Events	2	(66.7)	17	225.8	4	(100)	36	369.8	3	(100)	28	378.6	4	(100)	30	313.3	3	(100)	30	250.7
Infections and infestations	2	(66.7)	9	119.5	4	(100)	19	195.2	3	(100)	18	243.4	4	(100)	16	167.1	3	(100)	15	125.3
Nasopharyngitis	1	(33.3)	2	26.56	3	(75.0)	4	41.09	2	(66.7)	8	108.2	1	(25.0)	2	20.89	3	(100)	12	100.3
Coronavirus infection	1	(33.3)	1	13.28	0				2	(66.7)	2	27.05	1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36
Bronchitis	0				1	(25.0)	5	51.36	1	(33.3)	1	13.52	2	(50.0)	5	52.22	0			
Upper respiratory tract infection	0				2	(50.0)	4	41.09	1	(33.3)	1	13.52	1	(25.0)	1	10.44	0			
Otitis media	0				2	(50.0)	4	41.09	0				1	(25.0)	2	20.89	0			
COVID-19	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36
Otitis externa	0				0				1	(33.3)	1	13.52	1	(25.0)	1	10.44	0			
Otitis media acute	0				0				1	(33.3)	1	13.52	1	(25.0)	1	10.44	0			
Respiratory syncytial virus infection	0				0				1	(33.3)	1	13.52	1	(25.0)	1	10.44	0			
Alpha haemolytic streptococcal infection	1	(33.3)	3	39.85	0				0				0				0			
Rhinovirus infection	1	(33.3)	2	26.56	0				0				0				0			
Gastroenteritis	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Hordeolum	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Impetigo	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Influenza	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Molluscum contagiosum	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Pneumonia	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Urinary tract infection	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				1	(25.0)	9	92.44	1	(33.3)	1	13.52	2	(50.0)	3	31.33	3	(100)	6	50.14
Eczema asteatotic	0				1	(25.0)	1	10.27	1	(33.3)	1	13.52	0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Urticaria	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				1	(33.3)	1	8.36
Eczema	0				0				0				0				1	(33.3)	3	25.07
Erythema	0				1	(25.0)	3	30.81	0				0				0			
Hand dermatitis	0				1	(25.0)	2	20.54	0				0				0			
Hyperkeratosis	0				0				0				1	(25.0)	2	20.89	0			
Acne	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Butterfly rash	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Miliaria	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Perioral dermatitis	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Rash	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(33.3)	2	26.56	2	(50.0)	3	30.81	2	(66.7)	4	54.09	1	(25.0)	2	20.89	1	(33.3)	2	16.71
Rhinitis allergic	0				0				2	(66.7)	4	54.09	1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36
Asthma	1	(33.3)	2	26.56	0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Bronchitis chronic	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Cough	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Hyperventilation	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Rhinorrhoea	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Gastrointestinal disorders	1	(33.3)	1	13.28	2	(50.0)	2	20.54	0				3	(75.0)	4	41.78	1	(33.3)	1	8.36
Dental caries	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Cheilitis	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Diarrhoea	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Enteritis	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Enterocolitis	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Gastritis	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Vomiting	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Injury, poisoning and procedural complications	0				0				2	(66.7)	2	27.05	1	(25.0)	1	10.44	2	(66.7)	2	16.71
Contusion	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				2	(66.7)	2	16.71

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Chillblains	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Skin abrasion	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
General disorders and administration site conditions	2	(66.7)	3	39.85	0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Pyrexia	2	(66.7)	3	39.85	0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Nervous system disorders	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36
Headache	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Peripheral paralysis	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Eye disorders	0				0				1	(33.3)	2	27.05	1	(25.0)	2	20.89	0			
Conjunctivitis allergic	0				0				1	(33.3)	2	27.05	0				0			
Amblyopia	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Astigmatism	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				1	(33.3)	1	8.36
Growing pains	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Neck pain	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Psychiatric disorders	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Autism spectrum disorder	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Insomnia	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Blood and lymphatic system disorders	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Lymphadenitis	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Immune system disorders	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Allergy to animal	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Investigations	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Protein urine present	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Metabolism and nutrition disorders	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Hyperglycaemia	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

5: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4			
PYE	4.44				5.28				4.62				6.43			
Events	3	(100)	7	157.7	2	(50.0)	11	208.3	3	(100)	24	519.3	4	(100)	24	373.3
Infections and infestations	2	(66.7)	2	45.06	2	(50.0)	5	94.67	3	(100)	21	454.4	4	(100)	13	202.2
Nasopharyngitis	2	(66.7)	2	45.06	0				3	(100)	9	194.7	1	(25.0)	3	46.67
Influenza	0				1	(25.0)	3	56.80	3	(100)	4	86.55	2	(50.0)	2	31.11
Upper respiratory tract infection	0				1	(25.0)	1	18.93	0				2	(50.0)	2	31.11
COVID-19	0				1	(25.0)	1	18.93	0				1	(25.0)	1	15.56
Conjunctivitis	0				0				1	(33.3)	3	64.91	0			
Bronchitis	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Gastroenteritis	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Hordeolum	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Impetigo	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Norovirus infection	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Otitis media	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Otitis media acute	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Rhinitis	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Sinusitis	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Streptococcal infection	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Gastrointestinal disorders	0				2	(50.0)	3	56.80	1	(33.3)	1	21.64	1	(25.0)	1	15.56
Abdominal pain	0				1	(25.0)	1	18.93	1	(33.3)	1	21.64	0			
Acetonaemic vomiting	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Cheilitis	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Dental caries	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Psychiatric disorders	1	(33.3)	1	22.53	1	(25.0)	1	18.93	0				1	(25.0)	1	15.56
Enuresis	1	(33.3)	1	22.53	1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Attention deficit hyperactivity disorder	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(33.3)	1	22.53	0				1	(33.3)	1	21.64	1	(25.0)	1	15.56
Eczema	1	(33.3)	1	22.53	0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Acne	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Eye disorders	1	(33.3)	1	22.53	0				0				1	(25.0)	2	31.11
Conjunctivitis allergic	1	(33.3)	1	22.53	0				0				1	(25.0)	1	15.56
Blepharitis	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Injury, poisoning and procedural complications	1	(33.3)	1	22.53	0				0				1	(25.0)	2	31.11
Contusion	1	(33.3)	1	22.53	0				0				1	(25.0)	1	15.56
Skin abrasion	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(25.0)	2	37.87	0				1	(25.0)	1	15.56
Sleep apnoea syndrome	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Tonsillar hypertrophy	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Upper respiratory tract inflammation	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
General disorders and administration site conditions	0				0				0				1	(25.0)	2	31.11
Pyrexia	0				0				0				1	(25.0)	2	31.11

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Osteochondrosis	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Fibrous cortical defect	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Reproductive system and breast disorders	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Scrotal inflammation	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

6: Summary of adverse events by system organ class and preferred term - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	somapacitan (0.24mg/kg/week) pooled			
	N	(%)	E	R
Number of participants	17			
PYE	43.97			
Events	15	(88.2)	96	218.3
Infections and infestations	14	(82.4)	56	127.4
Nasopharyngitis	9	(52.9)	26	59.14
Influenza	7	(41.2)	10	22.74
COVID-19	3	(17.6)	3	6.82
Upper respiratory tract infection	3	(17.6)	3	6.82
Conjunctivitis	1	(5.9)	3	6.82
Bronchitis	1	(5.9)	1	2.27
Coronavirus infection	1	(5.9)	1	2.27
Gastroenteritis	1	(5.9)	1	2.27
Hordeolum	1	(5.9)	1	2.27
Impetigo	1	(5.9)	1	2.27
Norovirus infection	1	(5.9)	1	2.27
Otitis media	1	(5.9)	1	2.27
Otitis media acute	1	(5.9)	1	2.27
Rhinitis	1	(5.9)	1	2.27
Sinusitis	1	(5.9)	1	2.27
Streptococcal infection	1	(5.9)	1	2.27
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	(35.3)	9	20.47
Eczema	3	(17.6)	5	11.37
Acne	2	(11.8)	2	4.55
Butterfly rash	1	(5.9)	1	2.27
Urticaria	1	(5.9)	1	2.27

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	somapacitan (0.24mg/kg/week) pooled			
	N	(%)	E	R
Gastrointestinal disorders	5	(29.4)	6	13.65
Abdominal pain	2	(11.8)	2	4.55
Acetonaemic vomiting	1	(5.9)	1	2.27
Cheilitis	1	(5.9)	1	2.27
Dental caries	1	(5.9)	1	2.27
Enteritis	1	(5.9)	1	2.27
Injury, poisoning and procedural complications	4	(23.5)	5	11.37
Contusion	4	(23.5)	4	9.10
Skin abrasion	1	(5.9)	1	2.27
Psychiatric disorders	4	(23.5)	4	9.10
Enuresis	2	(11.8)	2	4.55
Attention deficit hyperactivity disorder	1	(5.9)	1	2.27
Insomnia	1	(5.9)	1	2.27
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(17.6)	5	11.37
Hyperventilation	1	(5.9)	1	2.27
Rhinitis allergic	1	(5.9)	1	2.27
Sleep apnoea syndrome	1	(5.9)	1	2.27
Tonsillar hypertrophy	1	(5.9)	1	2.27
Upper respiratory tract inflammation	1	(5.9)	1	2.27
Eye disorders	2	(11.8)	3	6.82
Conjunctivitis allergic	2	(11.8)	2	4.55
Blepharitis	1	(5.9)	1	2.27

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

Summary of adverse events by system organ class and preferred term - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	somapacitan (0.24mg/kg/week) pooled			
	N	(%)	E	R
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(11.8)	2	4.55
Growing pains	1	(5.9)	1	2.27
Osteochondrosis	1	(5.9)	1	2.27
General disorders and administration site conditions	1	(5.9)	2	4.55
Pyrexia	1	(5.9)	2	4.55
Immune system disorders	1	(5.9)	1	2.27
Allergy to animal	1	(5.9)	1	2.27
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(5.9)	1	2.27
Fibrous cortical defect	1	(5.9)	1	2.27
Nervous system disorders	1	(5.9)	1	2.27
Peripheral paralysis	1	(5.9)	1	2.27
Reproductive system and breast disorders	1	(5.9)	1	2.27
Scrotal inflammation	1	(5.9)	1	2.27

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

7: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4				3			
PYE	7.53				9.74				7.39				9.57				11.97			
Events	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Asthma	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

8: Summary of serious adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4			
PYE	4.44				5.28				4.62				6.43			
Events	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Tonsillar hypertrophy	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

9: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4				3			
PYE	7.53				9.74				7.39				9.57				11.97			
Events	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Asthma	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

10: Summary of severe adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

No data available

11: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4				3			
PYE	7.53				9.74				7.39				9.57				11.97			
Events	2	(66.7)	13	172.7	0				1	(33.3)	6	81.14	2	(50.0)	5	52.22	1	(33.3)	2	16.71
Infections and infestations	2	(66.7)	9	119.5	0				1	(33.3)	6	81.14	2	(50.0)	2	20.89	1	(33.3)	1	8.36
Nasopharyngitis	1	(33.3)	2	26.56	0				1	(33.3)	4	54.09	0				1	(33.3)	1	8.36
Coronavirus infection	1	(33.3)	1	13.28	0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Alpha haemolytic streptococcal infection	1	(33.3)	3	39.85	0				0				0				0			
Rhinovirus infection	1	(33.3)	2	26.56	0				0				0				0			
Otitis externa	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Otitis media	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Respiratory syncytial virus infection	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Urinary tract infection	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Gastrointestinal disorders	1	(33.3)	1	13.28	0				0				2	(50.0)	2	20.89	0			
Dental caries	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Gastritis	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Vomiting	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
General disorders and administration site conditions	1	(33.3)	1	13.28	0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Pyrexia	1	(33.3)	1	13.28	0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Immune system disorders	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Allergy to animal	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 moderate adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Metabolism and nutrition disorders	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Hyperglycaemia	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Asthma	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

12: Summary of moderate adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4			
PYE	4.44				5.28				4.62				6.43			
Events	3	(100)	6	135.2	1	(25.0)	5	94.67	1	(33.3)	7	151.5	1	(25.0)	2	31.11
Infections and infestations	1	(33.3)	1	22.53	1	(25.0)	4	75.74	1	(33.3)	7	151.5	1	(25.0)	2	31.11
Nasopharyngitis	1	(33.3)	1	22.53	0				1	(33.3)	2	43.28	1	(25.0)	1	15.56
Influenza	0				1	(25.0)	3	56.80	1	(33.3)	2	43.28	0			
Conjunctivitis	0				0				1	(33.3)	3	64.91	0			
Rhinitis	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Upper respiratory tract infection	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Eye disorders	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Conjunctivitis allergic	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Gastrointestinal disorders	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Abdominal pain	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Injury, poisoning and procedural complications	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Contusion	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Osteochondrosis	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Psychiatric disorders	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 moderate adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Enuresis	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			
Eczema	1	(33.3)	1	22.53	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

13: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4				3			
PYE	7.53				9.74				7.39				9.57				11.97			
Events	2	(66.7)	3	39.85	4	(100)	36	369.8	3	(100)	22	297.5	4	(100)	25	261.1	3	(100)	28	234.0
Infections and infestations	0				4	(100)	19	195.2	3	(100)	12	162.3	4	(100)	14	146.2	3	(100)	14	117.0
Nasopharyngitis	0				3	(75.0)	4	41.09	2	(66.7)	4	54.09	1	(25.0)	2	20.89	3	(100)	11	91.92
Bronchitis	0				1	(25.0)	5	51.36	1	(33.3)	1	13.52	2	(50.0)	5	52.22	0			
Upper respiratory tract infection	0				2	(50.0)	4	41.09	1	(33.3)	1	13.52	1	(25.0)	1	10.44	0			
Otitis media	0				2	(50.0)	4	41.09	0				1	(25.0)	1	10.44	0			
COVID-19	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36
Coronavirus infection	0				0				1	(33.3)	1	13.52	1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36
Otitis media acute	0				0				1	(33.3)	1	13.52	1	(25.0)	1	10.44	0			
Gastroenteritis	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Hordeolum	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Impetigo	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Influenza	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Molluscum contagiosum	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Otitis externa	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Pneumonia	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Respiratory syncytial virus infection	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				1	(25.0)	9	92.44	1	(33.3)	1	13.52	2	(50.0)	3	31.33	3	(100)	6	50.14
Eczema asteatotic	0				1	(25.0)	1	10.27	1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Urticaria	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				1	(33.3)	1	8.36
Eczema	0				0				0				0				1	(33.3)	3	25.07
Erythema	0				1	(25.0)	3	30.81	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 mild adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Hand dermatitis	0				1	(25.0)	2	20.54	0				0				0			
Hyperkeratosis	0				0				0				1	(25.0)	2	20.89	0			
Acne	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Butterfly rash	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Miliaria	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Perioral dermatitis	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Rash	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				2	(50.0)	3	30.81	2	(66.7)	4	54.09	1	(25.0)	2	20.89	1	(33.3)	2	16.71
Rhinitis allergic	0				0				2	(66.7)	4	54.09	1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36
Asthma	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Bronchitis chronic	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Cough	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Hyperventilation	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Rhinorrhoea	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Injury, poisoning and procedural complications	0				0				2	(66.7)	2	27.05	1	(25.0)	1	10.44	2	(66.7)	2	16.71
Contusion	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				2	(66.7)	2	16.71
Chillblains	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Skin abrasion	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Gastrointestinal disorders	0				2	(50.0)	2	20.54	0				1	(25.0)	2	20.89	1	(33.3)	1	8.36
Cheilitis	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Dental caries	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Diarrhoea	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Enteritis	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Enterocolitis	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Nervous system disorders	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 mild adverse events by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Headache	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Peripheral paralysis	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Eye disorders	0				0				1	(33.3)	2	27.05	1	(25.0)	2	20.89	0			
Conjunctivitis allergic	0				0				1	(33.3)	2	27.05	0				0			
Amblyopia	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Astigmatism	0				0				0				1	(25.0)	1	10.44	0			
General disorders and administration site conditions	2	(66.7)	2	26.56	0				0				0				0			
Pyrexia	2	(66.7)	2	26.56	0				0				0				0			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				1	(33.3)	1	8.36
Growing pains	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Neck pain	0				0				1	(33.3)	1	13.52	0				0			
Psychiatric disorders	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Autism spectrum disorder	1	(33.3)	1	13.28	0				0				0				0			
Insomnia	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Blood and lymphatic system disorders	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Lymphadenitis	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Investigations	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Protein urine present	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

14: Summary of mild adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4			
PYE	4.44				5.28				4.62				6.43			
Events	1	(33.3)	1	22.53	1	(25.0)	6	113.6	2	(66.7)	17	367.8	4	(100)	22	342.2
Infections and infestations	1	(33.3)	1	22.53	1	(25.0)	1	18.93	2	(66.7)	14	302.9	4	(100)	11	171.1
Nasopharyngitis	1	(33.3)	1	22.53	0				2	(66.7)	7	151.5	1	(25.0)	2	31.11
Influenza	0				0				2	(66.7)	2	43.28	2	(50.0)	2	31.11
COVID-19	0				1	(25.0)	1	18.93	0				1	(25.0)	1	15.56
Upper respiratory tract infection	0				0				0				2	(50.0)	2	31.11
Bronchitis	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Gastroenteritis	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Hordeolum	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Impetigo	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Norovirus infection	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Otitis media	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Otitis media acute	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Sinusitis	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Streptococcal infection	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Gastrointestinal disorders	0				1	(25.0)	2	37.87	1	(33.3)	1	21.64	1	(25.0)	1	15.56
Abdominal pain	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Acetonaemic vomiting	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Cheilitis	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Dental caries	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 mild adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0				1	(25.0)	2	37.87	0				1	(25.0)	1	15.56
Sleep apnoea syndrome	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Tonsillar hypertrophy	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Upper respiratory tract inflammation	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Psychiatric disorders	0				1	(25.0)	1	18.93	0				1	(25.0)	1	15.56
Attention deficit hyperactivity disorder	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Enuresis	0				1	(25.0)	1	18.93	0				0			
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				0				1	(33.3)	1	21.64	1	(25.0)	1	15.56
Acne	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Eczema	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Eye disorders	0				0				0				1	(25.0)	2	31.11
Blepharitis	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Conjunctivitis allergic	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
General disorders and administration site conditions	0				0				0				1	(25.0)	2	31.11
Pyrexia	0				0				0				1	(25.0)	2	31.11
Injury, poisoning and procedural complications	0				0				0				1	(25.0)	2	31.11
Contusion	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Skin abrasion	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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 mild adverse events by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.16mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)				somapacitan (0.20mg/kg/week)/ somapacitan (0.24mg/kg/week) (switch date-Week 208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Fibrous cortical defect	0				0				1	(33.3)	1	21.64	0			
Reproductive system and breast disorders	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56
Scrotal inflammation	0				0				0				1	(25.0)	1	15.56

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the trial product switch date and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the trial product switch date and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

15: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - before switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	Norditropin (0.035mg/kg/day) (Week 0-switch date)				Norditropin (0.067mg/kg/day) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.16mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.20mg/kg/week) (Week 0-switch date)				somapacitan (0.24mg/kg/week) (Week 0-208)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of participants	3				4				3				4				3			
PYE	7.53				9.74				7.39				9.57				11.97			
Events	0				1	(25.0)	2	20.54	0				1	(25.0)	1	10.44	1	(33.3)	1	8.36
Nervous system disorders	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Headache	0				1	(25.0)	1	10.27	0				1	(25.0)	1	10.44	0			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Growing pains	0				0				0				0				1	(33.3)	1	8.36
Skin and subcutaneous tissue disorders	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			
Rash	0				1	(25.0)	1	10.27	0				0				0			

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, 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.

16: Summary of adverse events possibly or probably related to Norditropin or somapacitan by system organ class and preferred term - after switch - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

No data available

17: Summary of adverse events possibly or probably related to somapacitan by system organ class and preferred term - somapacitan 0.24 mg/kg/week pool - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

	somapacitan (0.24mg/kg/week) pooled			
	N	(%)	E	R
Number of participants	17			
PYE	43.97			
Events	1	(5.9)	1	2.27
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(5.9)	1	2.27
Growing pains	1	(5.9)	1	2.27

N: Number of participants, %: Percentage, E: Number of events, R: Event rate per 100 patient years at risk, MedDRA version 27.1, PYE: Patient years of exposure Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included.

nn8640/nn8640-non-ghd-summary/pmda_bla_20250620_er
25APR2025:06:32:42 - taesocptsum4245jp.sas/taeprbpossocptsumpoolsas4245jp.txt

18: Listings of adverse events leading to premature discontinuation of trial product - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

There are no data for this output.

nn8640/nn8640-non-ghd-summary/pmda_bla_20250620_er
25APR2025:06:31:57 - laelist4245.sas/laedisconlistsas4245jp.txt

19: Listings of serious adverse events - Japanese subgroup - study 4245 - until week 208 - safety analysis set

Participant ID/ Treatment group/ Sex (M/F)/ Age (yrs)/ BMI (kg/m^2)	AE No.	System Organ Class/ Preferred Term/ Reported Term	Onset Date/ Outcome	Study day/ Period/ Duration (days)	Serious (Y/N)	Technical complaint (Y/N)	Severity/ Causality**	Action taken to trial product	Life-threatening (Y/N)
[redacted]001/ Norditropin (0.035mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)/ F/[redacted].1/14.8	5	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Asthma/ Asthmatic Bronchitis	18OCT21/ Recovered/ Resolved	594/ Extension 2/ 45	Y	N	Severe/ Unlikely	Dose Not Changed	N
[redacted]002/ Norditropin (0.067mg/kg/day)/ somapacitan (0.24mg/kg/week)/ F/[redacted].3/15.5	30	Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders/ Tonsillar Hypertrophy/ Tonsillar Hypertrophy	30MAY23/ Recovered/ Resolved	1380/ Extension 2/ 211	Y	N	Mild/ Unlikely	Dose Not Changed	N

MedDRA version 27.1, AE: Adverse event, BMI: Body mass index, F: Female, M: Male, N: No, No.: Number, Y: Yes, yrs: Years Only adverse events with an onset after the first administration of trial product and up until 14 days after last trial drug administration for withdrawn participants, and with an onset after the first administration of trial product and up until visit 20 (week 208) or 14 days after last trial drug administration, which ever comes first, for all other participants, are included. **AE causality is based on judgement of investigators. Main period: The period from visit 2 (Week 0) to and including visit 6 (Week 26). Extension I period: The period after visit 6 (Week 26) to and including visit 8 (Week 52). Extension II period : The period after visit 8 (week 52) up to and including visit 24 (week 260). Here data up to and including visit 20 (week 208) is included.

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

2.7.5 参考文献

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2.7.5.1 参考文献

参考文献は、Module 2.5、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。