

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2022-145646

(P2022-145646A)

(43)公開日 令和4年10月4日(2022.10.4)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/27 (2006.01)	A 6 1 K 38/27	2 G 0 4 5
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	Z N A 4 C 0 8 4
G 0 1 N 33/68 (2006.01)	G 0 1 N 33/68	4 H 0 4 5
C 1 2 N 15/18 (2006.01)	C 1 2 N 15/18	
C 0 7 K 14/61 (2006.01)	C 0 7 K 14/61	
審査請求 未請求 請求項の数 30 O L 外国語出願 (全117頁)		

(21)出願番号 特願2022-42639(P2022-42639)	(71)出願人 510069249
(22)出願日 令和4年3月17日(2022.3.17)	ファイザー・インコーポレイテッド
(31)優先権主張番号 63/163,504	アメリカ合衆国10017ニューヨーク
(32)優先日 令和3年3月19日(2021.3.19)	州ニューヨーク市イースト・フォーティ
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	セカンド・ストリート235
(31)優先権主張番号 63/272,417	(71)出願人 508233526
(32)優先日 令和3年10月27日(2021.10.27)	オプコ バイオロジクス リミテッド
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	イスラエル国キルヤト ガト82118
	04・アシュレガン ストリート 16
	(74)代理人 110001379
	特許業務法人 大島特許事務所
	(72)発明者 アレクサンドラ、バストラック
	イスラエル国ネズジオナ74140・セ
	カンドフロア・ゴルダメア ストリート
	7・オプコ バイオロジクス リミテッド内
	最終頁に続く

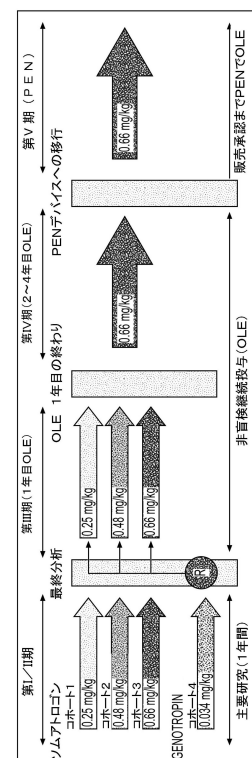
(54)【発明の名称】 長時間作用型成長ホルモンポリペプチドを投与する方法

(57)【要約】 (修正有)

【課題】成長ホルモン関連障害を治療する方法を提供する。

【解決手段】特定のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモンを初回用量レベルで投与することと、対象におけるインスリン成長因子1 (IGF-1) レベルの少なくとも2つの測定値をとることと、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、正の2を超える(>+2)標準偏差スコア(SDS)を有する場合、長時間作用型組換えヒト成長ホルモンを、初回用量レベルよりも15%低い修正用量レベルで対象に投与することと、を含む、方法である。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

成長ホルモン分泌不全症（GHD）の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）を、初回用量レベルで前記対象に投与することと、

前記対象におけるインスリン成長因子 1（IGF-1）レベルの少なくとも 2 つの測定値をとることと、

4～6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値で、前記対象における前記 IGF-1 レベルが各々、正の 2 を超える（ $> +2$ ）標準偏差スコア（SDS）を有する場合、前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）を、前記初回用量レベルよりも 15 % 低い修正用量レベルで前記対象に投与することと、を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）が、前記初回用量レベルで、または前記修正用量レベルで、週に 1 回投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記対象が、小児対象である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記初回用量レベルが、1 週間当たり体重 1 キログラム（kg）当たり 0.66 ミリグラム（mg）である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記修正用量レベルを投与した少なくとも 4 週間後に、前記対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの追加の測定値をとることをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象における IGF-1 レベルの前記少なくとも 1 つの追加の測定値が、 $+2$ 超の SDS を有する場合、前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）をさらなる修正用量レベルで前記対象に投与することをさらに含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）が、前記さらなる修正用量レベルで週に 1 回投与される、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記さらなる修正用量レベルが、前記修正用量レベルよりも 15 % 低い、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

成長ホルモン分泌不全症（GHD）の治療を必要とする成人の対象においてそれを行う方法であって、

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）を、初回用量レベルで前記対象に投与することと、

前記対象におけるインスリン成長因子 1（IGF-1）レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることと、

前記対象における前記 IGF-1 レベルが、正の 1.5 を超える（ $> +1.5$ ）標準偏差スコア（SDS）値を有する場合、前記初回用量レベルよりも 0.5 ミリグラム／週（mg／週）もしくは 0.75 mg／週低いか、または前記対象における前記 IGF-1 レベルが、負の 0.5 未満（ < -0.5 ）の SDS を有する場合、前記初回用量レベルよりも 1.0 mg／週もしくは 1.5 mg／週高い、修正用量レベルで、前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）を前記対象に投与することと、を含む、方法。

40

【請求項 10】

前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）が、前記初回用量レベルで、または前記修正用量レベルで、週 1 回投与される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

50

前記初回用量レベルが、 $1\text{ mg/週} \sim 5\text{ mg/週}$ の範囲である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記初回用量レベルが、50 歳以下の男性について 2.5 mg/週 、50 歳を超える男性について 2.0 mg/週 、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について 3.0 mg/週 、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について 2.5 mg/週 、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について 4.0 mg/週 、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について 3.5 mg/週 である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 IGF-1 レベルが、血清または血漿中で測定される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 IGF-1 レベルが、前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を前記初回用量レベルで投与した後 3 日目～4 日目に測定される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を前記修正用量レベルで投与した後、前記対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの追加の測定値をとることをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記対象における IGF-1 レベルの前記少なくとも 1 つの追加の測定値が、正の 1.5 を超える ($> +1.5$) の SDS を有する場合、前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) をさらなる修正用量レベルで前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記さらなる修正用量レベルが、前記修正用量レベルよりも 0.5 mg/週 低いか、または 0.75 mg/週 低い、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記対象における IGF-1 レベルの前記少なくとも 1 つの追加の測定値が、負の 0.5 未満 (< -0.5) の SDS を有する場合、前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) をさらなる修正用量レベルで前記対象に投与することをさらに含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記さらなる修正用量レベルが、前記修正用量レベルよりも 1.0 mg/週 高いか、または 1.5 mg/週 高い、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記治療後に、前記対象の体幹脂肪量が減少する、除脂肪体重が増加する、総脂肪量の割合としての体幹脂肪量が減少する、IGF-1 レベルが正常化される、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

成長ホルモン分泌不全症 (GHD) の治療を必要とする成人の対象においてそれを行う方法であって、

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、初回用量レベルで前記対象に投与することと、

有害事象について前記対象を監視することと、

前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を修正用量レベルで前記対象に投与することと、を含み、

前記修正用量レベルが、前記有害事象が中等度である場合、前記初回用量レベルよりも 25% 低いか、または

前記修正用量レベルが、前記有害事象が重度である場合、前記初回用量レベルよりも 50% 低い、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 22】

前記有害事象が、浮腫、高血圧、手根管、グルコース、またはそれらの組み合わせである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

成長ホルモン分泌不全症（GHD）の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、

GHD を有する前記対象であって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモン（1 日 1 回の rhGH）療法を以前に受けたことがある、前記対象を選択することと、

治療有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）を前記対象に投与することと、を含み、

これにより、前記対象における前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型 rhGH）の有効性が、前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）のみを以前に受けたことがあり、前記 1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモン（1 日 1 回の rhGH）療法を以前に受けたことがない、GHD を有する対象における前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）の有効性に匹敵する、方法。

【請求項 24】

前記 1 日 1 回の rhGH が、ソマトロピン、ソマトレム、ソマトロピンバイオシミラー、またはソマトレムバイオシミラーである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記有効性が、平均身長成長速度、身長標準偏差スコア（SDS）の増加、体格指数、骨成熟、インスリン成長因子-1（IGF-1）標準偏差スコア（SDS）、インスリン様成長因子結合タンパク質 3（IGFBP-3）SDS、タナー 1 から変化した思春期状態、平均グルコースレベル、ヘモグロビン A1c（HbA1c）レベル、甲状腺機能、およびコレステロール値のうちの 1 つ以上を測定することによって評価される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）が、1 日の任意の時間に週 1 回、体重 1 キログラム（kg）当たり 0.66 ミリグラム（mg）の皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 27】

前記対象が、少なくとも 3 ヶ月間、前記 1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモン療法を受けていた、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】

前記対象が、3～15 歳である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 29】

前記対象が、以下のうちの 1 つ以上：成長ホルモン単独分泌不全症（GHD）、多発下垂体ホルモン分泌不全症の一部としての GH 分泌不全症、小児 GHD、またはプラダー・ウィリ症候群を有する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 30】

前記長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）が、腹部、大腿部、臀部、または上腕部に皮下投与される、請求項 23 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の相互参照）

本出願は、2021 年 3 月 19 日に提出された米国仮出願第 63/163,504 号、および 2021 年 10 月 27 日に提出された米国仮出願第 63/272,417 号の利益を主張し、これらの各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

（配列表の参照）

本出願は、E F S - W e b を介して電子的に出願されており、t x t 形式で電子的に提出された配列表を含む。t x t ファイルは、2022年3月14日に作成され、4.97 KB のサイズを有する、「P 3 5 1 6 1 W O 0 0 . t x t」と題する配列表を含む。このt x t ファイルに含まれる配列表は、本明細書の一部であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

本開示は、例えば、成長ホルモン分泌不全症などの成長ホルモン関連障害の治療のための長時間作用型組換えヒト成長ホルモンの使用、ならびに在胎不当過小児、ターナー症候群、および特発性低身長に見られる成長障害に関する。

【背景技術】

【0004】

ポリペプチドは、血管、肝臓、または腎臓における変性または酵素分解を受けやすい。したがって、ポリペプチドは、典型的には、数時間の短い循環半減期を有する。その低い安定性が原因で、ペプチド薬物は通常、活性ペプチドの有効血漿濃度を維持するように持続的な頻度で送達される。さらに、ペプチド薬物は通常、注入によって投与されるため、ペプチド薬物の頻繁な注射は、対象にとってかなりの不快感を引き起こす。

【0005】

短い血清半減期などの好ましくない薬物動態は、多くの他の点で有望な薬物候補の医薬開発を妨げる可能性がある。血清半減期は、分子の経験的特性であり、新たな潜在的薬物毎に実験的に決定されなければならない。例えば、より低分子量のポリペプチド薬物では、腎臓濾過などの生理学的クリアランス機構は、必要な投与レジメンのコストまたは頻度が原因で、薬物の治療レベルの維持を実現不可能にする可能性がある。逆に、長い血清半減期は、薬物またはその代謝産物が毒性の副作用を有する場合には望ましくない。

【0006】

したがって、治療用ポリペプチドの高い薬理学的有効性を維持しながら、その半減期を延長させる技術の必要性がある。そのような所望のペプチド薬物はまた、対象に注射したときに強化された血清安定性、高い活性、および望ましくない免疫応答を誘導する低い確率という要件を満たす必要がある。本発明は、高い薬理学的有効性を維持しながら、また対象において強化された血清安定性、高い活性、および望ましくない免疫応答を誘導する低い確率を有しながら、延長した半減期を有するC T P 修飾ペプチドを提供することによって、この必要性に対処する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示のいくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(r h G H)を、初回用量レベルで対象に投与することと、(i i) 対象におけるインスリン成長因子-1(I G F - 1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることであって、4~6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるI G F - 1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(S D S)を有する、測定値をとることと、(i i i) 長時間作用型r h G Hを修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、+2超のS D Sを有する対象は、血清I G F - 1濃度が、対象の年齢および性別の平均基準値を2超のS D S上回る対象である。

【0008】

本開示のいくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(r h G H)を、1週間当たり体重1 k g 当たり約0.66 m g の初回用量レベルで対象に投与することと、(i i) 長時間作用型r h G Hを投与した後3日目~4日目に、対象におけるI G F - 1レベルの少なくとも2つの測定値をとることであって

10

20

30

40

50

、対象における I G F - 1 レベルが、4 ~ 6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値で、対象における I G F - 1 レベルが各々、+ 2 超の標準偏差スコア (S D S) を有する、測定値をとることと、(i i i) 長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも 1 5 % 低い、投与することと、(i v) 修正用量レベルを投与した少なくとも 4 週間後に、対象における I G F - 1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることであって、修正用量レベルを投与した少なくとも 4 週間後の I G F - 1 レベルが、+ 2 超の S D S を有する、測定値をとることと、(v) 長時間作用型 r h G H をさらなる修正用量レベルで対象に投与することであって、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも 1 5 % 低い、投与することと、を含む。

【 0 0 0 9 】

本開示のいくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を、初回用量レベルで対象に投与することと、(i i) 対象における I G F - 1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることであって、対象における I G F - 1 レベルが、+ 1 . 5 超または - 0 . 5 未満の標準偏差スコア (S D S) を有する、測定値をとることと、(i i i) 長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが + 1 . 5 超の S D S 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 0 . 5 m g / 週もしくは約 0 . 7 5 m g / 週低いか、または修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが - 0 . 5 未満の S D S 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 1 . 0 m g / 週もしくは約 1 . 5 m g / 週高い、投与することと、を含む。

【 0 0 1 0 】

本開示のいくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を、約 1 m g / 週 ~ 約 5 m g / 週の初回用量レベルで対象に投与することと、(i i) 長時間作用型 r h G H を投与した後 3 日目 ~ 4 日目に、対象における I G F - 1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることであって、対象における I G F - 1 レベルが、- 0 . 5 未満または + 1 . 5 超の S D S を有する、測定値をとることと、(i i i) 長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが + 1 . 5 超の S D S を有する場合、初回用量レベルよりも約 0 . 5 m g / 週もしくは約 0 . 7 5 m g / 週低いか、または修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが - 0 . 5 未満の S D S を有する場合、初回用量レベルよりも約 1 . 0 m g / 週または約 1 . 5 m g / 週高い、投与することと、任意選択的に (i v) 修正用量レベルを投与した後に、対象における I G F - 1 レベルの測定値をとることであって、修正用量レベルを投与した後の I G F - 1 レベルが、- 0 . 5 未満または + 1 . 5 超の S D S を有する、測定値をとることと、(v) 長時間作用型 r h G H をさらなる修正用量レベルで対象に投与することであって、さらなる修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが + 1 . 5 超の S D S を有する場合、修正用量レベルよりも約 0 . 5 m g / 週もしくは約 0 . 7 5 m g / 週低いか、またはさらなる修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが - 0 . 5 未満の S D S を有する場合、修正用量レベルよりも約 1 . 0 m g / 週もしくは約 1 . 5 m g / 週高い、投与することと、を含む。

【 0 0 1 1 】

本開示のいくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を、初回用量レベルで対象に投与することと、(i i) 有害事象について対象を監視することと、(i i i) 長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、有害事象が中等度である場合、初回用量レベルよりも 2 5 % 低いか、または修正用量レベルが、有害事象が重度である場合、初回用量レベルよりも 5 0 % 低い、投与することと、を含む。

【0012】

いくつかの実施形態では、本教示は、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする第1の対象においてそれを行う方法を提供し、方法は、成長ホルモン分泌不全症を有する第1の対象であって、1日1回の組換えヒト成長ホルモン（1日1回のrhGH）療法を以前に受けたことがある、第1の対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型rhGH）を第1の対象に投与し、これにより、第1の対象における長時間作用型rhGHの有効性が、長時間作用型rhGHのみを以前に受けたことがあり、1日1回のrhGH療法を以前に受けたことがない第2の対象における長時間作用型rhGHの有効性に匹敵する、投与することと、を含む。1日1回のrhGHは、ソマトロピン、ソマトレム、ソマトロピンバイオシミラー、またはソマトレムバイオシミラーである。

10

【0013】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする第1の対象においてそれを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型rhGH）の使用が本明細書に提供され、使用は、成長ホルモン分泌不全症を有する第1の対象であって、1日1回の組換えヒト成長ホルモン（1日1回のrhGH）療法を以前に受けたことがある、第1の対象を選択することと、有効量の長時間作用型rhGHを第1の対象に投与し、これにより、第1の対象における長時間作用型rhGHの有効性が、長時間作用型rhGHのみを以前に受けたことがあり、1日1回のrhGH療法を以前に受けたことがない第2の対象における長時間作用型rhGHの有効性に匹敵する、投与することと、を含む。

20

【0014】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型rhGH）の使用が本明細書に提供され、使用は、成長ホルモン分泌不全症を有する対象であって、1日1回の組換えヒト成長ホルモン（1日1回のrhGH）療法を以前に受けたことがある、対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型rhGH）を対象に週1回投与することであって、1日1回の組換えヒト成長ホルモンを以前に受けた対象の骨成熟速度が、1日1回の組換え治療を受けている最中の対象の骨成熟速度に匹敵する、投与することと、を含む。

30

【0015】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法が本明細書に提供され、方法は、成長ホルモン分泌不全症を有する対象であって、1日1回の組換えヒト成長ホルモン（1日1回のrhGH）療法を以前に受けたことがある、対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型rhGH）を対象に週1回投与することであって、1日1回の組換えヒト成長ホルモンを以前に受けた対象の骨成熟速度が、1日1回の組換え治療を受けている最中の対象の骨成熟速度に匹敵する、投与することと、を含む。

【0016】

他の特徴および利点は、以下の詳細な説明、実施例、および図面から明らかになるであろう。例示的な方法および材料が本明細書に記載されるが、本明細書に記載されるものと類似または同等の方法および材料も、本発明の実施または試験で使用され得る。材料、方法、および実施例は、例示的なものにすぎず、限定するよう意図されていない。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本開示のある特定の実施形態をさらに示すために含まれ、その発明は、本明細書に提示される特定の実施形態の詳細な説明と組み合わせることでこれらの図面のうちの1つ以上を参照することによって、よりよく理解され得る。

【0018】

【図1】成長ホルモン分泌不全症を有する小児患者における、週1回のソマトロゴン対

50

毎日の Genotropin（登録商標）の臨床試験研究の非盲検継続投与のための研究デザインを示す図である。OLE = 非盲検継続投与；PEN = 予め充填されたペンデバイスを介したソムアトロゴン送達；R = 無作為化。

【図2】研究の各年の身長 SDS および累積デルタ身長 SDS を要約した棒グラフ（すべてのコホートを合わせたもの）を示す図である。X 軸：平均累積デルタ身長 SDS + SD および平均身長 SDS + SD。下側の暗い棒：平均身長 SDS + SD。上側の明るい棒：平均累積デルタ身長 SDS + SD。OLE = 非盲検継続投与、SD = 標準偏差、SDS = 標準偏差スコア、Y = 年。

【図3】QoLISSY-CHILD 調査からのデータを要約した棒グラフを示す図である：BL から 12 ヶ月までの平均変化、7 歳を超える小児。BL = ベースライン、QoL = 生活の質、QoLISSY = 低身長青少年の生活の質。

【図4】QoLISSY-PARENT 調査からのデータを要約した棒グラフを示す図である：BL から 12 ヶ月までの平均変化、7 歳を超える小児。BL = ベースライン、QoL = 生活の質、QoLISSY = 低身長青少年の生活の質。

【図5】QoLISSY-CHILD 調査からのデータを要約した棒グラフを示す図である。BL (B) および 12 ヶ月 (M12) スコア、7 歳を超える小児。QoL = 生活の質、QoLISSY = 低身長青少年の生活の質。

【図6】QoLISSY-PARENT 調査からのデータを要約した棒グラフを示す図である。BL (B) および 12 ヶ月 (M12) スコア、7 歳を超える小児。QoL = 生活の質、QoLISSY = 低身長青少年の生活の質。

【図7】全体的生活干渉合計スコア (DCOA 1) を要約した概略図である。箱は、四分位範囲 (IQR) を示し、ひげは、箱の境界から 1.5 倍の IQR 以内の観察値を含む。^a 非欠測値を有する参加者の数。

【図8】治療経験の患者および介護者評価 (DCOA 1) からのデータを要約した図である。

【図9】DCOA 2 質問票からのデータを要約した図である。* 「ソムアトロゴンを好まない」には、Genotropin（登録商標）および選好なし／差異なしを含む。

【図10】経時的な身長成長速度のボックスプロット（完全分析セット）を示す図である。ベースラインは、試験薬の開始前の最後の非欠損測定値として定義される。ソムアトロゴンデータは、円によって示される。Genotropin（登録商標）データは、正方形によって示される。

【図11】経時的な IGF-1 SDS のボックスプロットを示す図である。ソムアトロゴンデータは、円によって示される。Genotropin（登録商標）データは、正方形によって示される。

【図12】Process C-Rentschler Biotpharma (PRC-RB) および Process C-Grange Castle (PRC-GC) 材料からの無傷のソムアトロゴンのデコンポリューションされた、ゼロ変化質量スペクトルデータを要約したグラフを示す図である。

【図13】第3相試験デザイン（上のパネル）および第3相試験における対象の内訳（下のパネル）を示す図である。

【図14】12 ヶ月目の身長成長速度の主要エンドポイントについてのサブグループ分析を示す図である。領域 1 には、西欧、イスラエル、ギリシャ、オーストラリア、ニュージーランド、カナダ、および米国が含まれる。領域 2 には、中欧および東欧、トルコ、ラテンアメリカ、ならびにインドおよびベトナムを除くアジアが含まれる。領域 3 には、インドおよびベトナムが含まれる。^a 非欠測値を有する参加者の数。

【図15】経時的な身長成長速度 (cm/年)（上のパネル）および身長 SDS の要約を示す図である。ソムアトロゴンデータは、円によって示される。Genotropin（登録商標）データは、正方形によって示される。

【図16】経時的な IGF-1 SDS を示す図である。ソムアトロゴンデータは、円によって示される。Genotropin（登録商標）データは、正方形によって示される

10

20

30

40

50

。

【発明を実施するための形態】

【0019】

発育不全障害の治療のための使用、方法、および治療レジメンが、本明細書に提供される。主題の使用、方法、および治療レジメンは、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）の投与を伴う。主題の使用および治療レジメンは、発育不全障害の治療で使用され得る。

【0020】

定義

【0021】

一般に、本明細書で使用される命名法、および本発明で利用される実験手順には、分子技術、生化学的技術、微生物学的技術、および組換えDNA技術が含まれる。そのような技術は、文献で十分に説明されている。例えば、"Molecular Cloning: A Laboratory Manual" Sambrook et al., (1989)、"Current Protocols in Molecular Biology" Volumes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994)、Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989)、Perbal, "A Practical Guide to Molecular Cloning", John Wiley & Sons, New York (1988)、Watson et al., "Recombinant DNA", Scientific American Books, New York、Birren et al. (eds) "Genome Analysis: A Laboratory Manual Series", Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998)、米国特許第4,666,828号、同第4,683,202号、同第4,801,531号、同第5,192,659号、および同第5,272,057号に記載される方法論、"Cell Biology: A Laboratory Handbook", Volumes I-III Cellis, J. E., ed. (1994)、"Culture of Animal Cells-A Manual of Basic Techniques" by Freshney, Wiley-Liss, N. Y. (1994)、Third Edition、"Current Protocols in Immunology" Volumes I-III Coligan J. E., ed. (1994)、Stites et al. (eds), "Basic and Clinical Immunology" (8th Edition), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994)、Mishell and Shiigi (eds), "Selected Methods in Cellular Immunology", W. H. Freeman and Co., New York (1980)を参照されたく、利用可能な免疫測定法は、特許および科学文献に広く記載されており、例えば、米国特許第3,791,932号、同第3,839,153号、同第3,850,752号、同第3,850,578号、同第3,853,987号、同第3,867,517号、同第3,879,262号、同第3,901,654号、同第3,935,074号、同第3,984,533号、同第3,996,345号、同第4,034,074号、同第4,098,876号、同第4,879,219号、同第5,011,771号、および同第5,281,521号、"Oligonucleotide Synthesis" Gait, M. J., ed. (1984)、"Nucleic Acid Hybridization" Hames, B. D., and Higgins S. J., eds. (1985)、"Transcription and Translation" Hames, B. D., and Higgins S. J., eds. (1984)、"Animal Cell Culture" Freshney, R. I., ed

10

20

30

40

50

．(1986)、「Immobilized Cells and Enzymes」IRL Press, (1986)、「A Practical Guide to Molecular Cloning」Perbal, B., (1984)、および「Methods in Enzymology」Vol. 1-317, Academic Press、「PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications」, Academic Press, San Diego, CA (1990)、Marshak et al.,「Strategies for Protein Purification and Characterization—A Laboratory Course Manual」CSHL Press (1996)を参照されたく、これらすべては、参照により組み込まれる。他の一般的な参考文献は、本文書全体を通して提供される。

10

【0022】

実施形態が「を含むこと」という用語を用いて本明細書に記載される場合にはいつでも、「からなること」および／または「から本質的になること」という観点から記載される他の点では類似の実施形態もまた提供されることが理解される。本発明の実施形態が、マーカッシュ群または他の代替の群の観点から記載される場合、本発明は、全体として列挙される群全体だけでなく、個別に群の各メンバー、および主群のすべての考えられるサブグループ、また群メンバーのうちの1つ以上を欠く主群も包含する。本発明はまた、特許請求される発明における群メンバーのいずれかのうちの1つ以上を明示的に除外することを想定する。

20

【0023】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、所与の値の+10%の数値範囲を指す。例えば、1キログラム当たり約50ミリグラム(mg/kg)の投与量は、45～55mg/kgの範囲を指す。

【0024】

いくつかの実施形態では、「活性成分」は、生物学的効果を説明できる目的のポリペプチド配列を指す。いくつかの実施形態では、活性成分は、長時間作用型rhGHである。いくつかの実施形態では、活性成分は、ソマトロゴン、すなわち、配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチドである。いくつかの実施形態では、活性成分は、1日1回のrhGH、例えば、Genotropin(登録商標)である。

30

【0025】

本明細書で使用される場合、「間」という用語は、数値範囲の2つの端点値を含む数値範囲を指す。例えば、「12～18」の範囲は、端点値12および18を含む。

【0026】

本明細書で使用される場合、「匹敵する」という用語は、互いに同一ではなくてもよいが、当業者が、観察された差異または類似性に基づいて結論が合理的に引き出され得ることを理解するように、それらの間の比較を可能にするのに十分に類似している、2つ以上の薬剤、実体、状況、条件のセットなどを指す。いくつかの実施形態では、匹敵する条件のセット、状況、個体、または集団は、複数の実質的に同一の特徴および1つまたは少数の変化した特徴によって特徴付けられる。当業者は、文脈において、匹敵するとみなされるために、どの程度の同一性が、2つ以上のそのような薬剤、実体、状況、条件のセットなどに対する任意の所与の状況で必要とされるかを理解するであろう。例えば、当業者は、異なる状況のセット、個体、または集団の下で、またはそれらを用いて得られた結果または観察された現象の差異が異なるという合理的な結論を保証するのに十分な数およびタイプの実質的に同一の特徴によって特徴付けられたとき、状況のセット、個体、または集団が、互いに匹敵することを理解するであろう。

40

【0027】

本明細書で使用される場合、「標準偏差スコア」(SDS)という用語は、平均(average)または平均(mean)値からの測定値の変動を定量化する。より低い標準偏差スコアは、測定値が平均(average)または平均(mean)により近いこと

50

を意味し、高い標準偏差スコアは、値が平均 (average) または平均 (mean) からさらに離れていることを意味する。いくつかの実施形態では、SDS は、修正最小二乗 (LS) 平均モデルを使用して計算される (Bidlina et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. (2014) 99 (5) : 1712-1721)。いくつかの実施形態では、投与間隔にわたる推定された SDS プロファイルは、Fisher et al., Horm. Res. Paediatr. (2017) 87 (5) : 324-332 に従って計算される。

【0028】

本明細書で使用される場合、「投与レジメン」という用語は、患者に投与される治療、例えば、長時間作用型 rhGH を用いた治療の全経過を指す。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、長時間作用型 rhGH を週単位で投与することを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、3 日毎、4 日毎、5 日毎、6 日毎、7 日毎、または 9 日毎である。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、長時間作用型 rhGH を 3 ~ 5 日毎、4 ~ 6 日毎、5 ~ 7 日毎、または 6 ~ 8 日毎に投与することを含む。

【0029】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、+2 超または -2 未満の標準偏差スコア (SDS) (これは、>+2 SDS または <-2 SDS と略され得る) を有する血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量修正レジメンを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、+2 超の標準偏差スコア (SDS) の血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量低減レジメンを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、+2 超の標準偏差スコア (SDS) の血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量低減レジメンを含み、初回用量レベル (例えば、約 0.66 mg/kg/週) は、修正用量レベルまたはさらなる修正用量レベルへと約 5 % ~ 約 50 % (例えば、約 15 %、約 30 %) 低減される。いくつかの実施形態では、用量低減レジメンはまた、用量修正レジメンとも称され得る。

【0031】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、-2 未満の標準偏差スコア (SDS) の血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量増加レジメンを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、-2 未満の標準偏差スコア (SDS) の血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量増加レジメンを含み、初回用量レベル (例えば、約 0.66 mg/kg/週) は、修正用量レベルまたはさらなる修正用量レベルへと約 5 % ~ 約 50 % (例えば、約 15 %、約 30 %) 高められる。いくつかの実施形態では、用量増加レジメンはまた、用量修正レジメンとも称され得る。

【0032】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、+1.5 超または -0.5 未満の標準偏差スコアを有する血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量修正レジメンを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、+2 超または -2 未満の標準偏差スコアを有する血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量修正レジメンを含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、+1.5 超の標準偏差スコア (SDS) の血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量低減レジメンを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、+1.5 超の標準偏差スコア (SDS) の血清 IGF-1 レベルに回答した、長時間作用型 rhGH の用量低減レジメンを含み、初回用量レベル (例えば、1 ~ 5 mg/週) は、修正用量レベルまたはさらなる修正用量レベルへと約 0.1 mg/週 ~ 約 1.0 mg/週 (例えば、約 0

・ 5 mg / 週、約 0.75 mg / 週) 低減される。

【0034】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、 -0.5 未満の標準偏差スコア (SDS) の血清 IGF-1 レベルに応答した、長時間作用型 rhGH の用量増加レジメンを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、任意選択的に、 -0.5 未満の標準偏差スコア (SDS) の血清 IGF-1 レベルに応答した、長時間作用型 rhGH の用量増加レジメンを含み、(例えば、 $1 \sim 5$ mg / 週) は、修正用量レベルまたはさらなる修正用量レベルへと約 0.5 mg / 週 $\sim$ 約 2 mg / 週 (例えば、約 1 mg / 週、約 1.5 mg / 週) 高められる。

【0035】

本明細書で使用される場合、「有効性」は、薬理学的効果をもたらす薬物または治療の能力を指す。

【0036】

いくつかの実施形態では、有効性は、平均身長成長速度、身長標準偏差スコア (SDS) の増加 (デルタ)、体格指数、骨成熟、インスリン成長因子-1 (IGF-1) SDS、インスリン様成長因子結合タンパク質 3 IGFBP-3 SDS、タナー1から変化した思春期状態、平均グルコース、HbA1c、甲状腺機能、およびコレステロール値のうちの1つ以上を測定することによって評価される。身長 SDS は、2000 Centers for Disease Control Growth Charts (Centers for Disease Control Growth Charts, 2010 (最終更新 2010 年 9 月 9 日) [www\[dot\]cdc\[dot\]gov/growthcharts/](http://www.cdc.gov/growthcharts/)) からの年齢および性別標準から導出される。

【0037】

いくつかの実施形態では、有効性は、継続的な骨成熟によって示される。

【0038】

いくつかの実施形態では、有効性は、治療の最初の 12 ヶ月間の小児の QoL における低身長の影響を評価する、低身長青少年の生活の質 (QoL ISSY) 質問票によって評価される。応答スケールは、5 点のリッカートスケール (「全くない / 一度もない」から「非常に / 常に」) である。70 超のスコアは、良好な QoL を示す。表 5 を参照されたい。

【0039】

いくつかの実施形態では、有効性は、ダイアド臨床転帰評価 (DCOA) 質問票によって評価される。DCOA 質問票は、ダイアドの対 (小児および介護者) として記入され、介護者のみを対象としたいいくつかの特定の質問を含む。DCOA 質問票は、2 つのパート (DCOA 1 および 2) で構成され、治療負担を決定するための包括的な質問リストを含む。患者および介護者は、DCOA 1 の一部として治療経験を評価し、DCOA 2 の一部として毎日または毎週のいずれかの注射の選好を選択する。

【0040】

本明細書で使用される場合、薬物、化合物、または医薬組成物の「有効投与量」、「有効量」、「治療有効量」、または「治療有効投与量」は、任意の 1 つ以上の有益なまたは所望の結果に影響を及ぼすのに十分な量である。予防的使用について、有益なまたは所望の結果には、疾患の生化学的、組織学的、および / または行動学的症状、疾患の発症中に現れるその合併症および中間病理学的表現型を含む、疾患のリスクを排除または低減すること、重症度を軽減すること、または疾患の発症を遅延させることが含まれる。治療的使用について、有益なまたは所望の結果には、臨床結果、疾患を治療するために必要な他の薬剤の用量を減少させること、別の薬剤の効果を強化すること、および / または患者の疾患の進行を遅延させることが含まれる。

【0041】

いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 rhGH (例えば、ソマトロゴン) は、対象における血清または血漿 IGF-1 レベルを $+/-2$ SDS 以内に維持する。い

10

20

30

40

50

くつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H は、対象における血清または血漿 I G F - 1 レベルを + / - 2 S D S 以内まで高める。いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H（例えば、ソマトロゴン）は、対象における血清または血漿 I G F - 1 レベルを + / - 2 S D S 以内に高め、かつ維持する。

【0042】

いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H（例えば、ソマトロゴン）は、対象における血清または血漿 I G F - 1 レベルを + / - 1 . 5 S D S 以内に維持する。いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H は、対象における血清または血漿 I G F - 1 レベルを + / - 1 . 5 S D S 以内まで高める。いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H（例えば、ソマトロゴン）は、対象における血清または血漿 I G F - 1 レベルを 1 . 5 S D S 以内に高め、かつ維持する。

10

【0043】

いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H（例えば、ソマトロゴン）は、対象における血清または血漿 I G F - 1 レベルを - 0 . 5 ~ + 1 . 5 の標準偏差スコアに維持する。いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H は、対象における血清または血漿 I G F - 1 レベルを - 0 . 5 ~ + 1 . 5 の標準偏差スコアまで高める。いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H（例えば、ソマトロゴン）は、対象における血清または血漿 I G F - 1 レベルを - 0 . 5 ~ + 1 . 5 の標準偏差スコアに高め、かつ維持する。

【0044】

いくつかの実施形態では、I G F - 1 S D S は、修正最小二乗（L S）平均モデルを使用して計算される（B i d l i n g m a i e r e t a l . , J . C l i n . E n d o c r i n o l . M e t a b . (2 0 1 4) 9 9 (5) : 1 7 1 2 - 1 7 2 1）。いくつかの実施形態では、投与間隔にわたる推定された I G F - 1 S D S プロファイルは、F i s h e r e t a l . , H o r m . R e s . P a e d i a t r . (2 0 1 7) 8 7 (5) : 3 2 4 - 3 3 2 に従って計算される。

20

【0045】

いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型 r h G H（例えば、ソマトロゴン）は、対象（例えば、成人）において体幹脂肪量を減少させる、除脂肪体重を増加させる、総脂肪量の割合としての体幹脂肪量を減少させる、I G F - 1 レベルを正常化する、またはそれらの組み合わせである。

30

【0046】

有効投与量は、1 回以上の投与で投与され得る。本発明の目的で、薬物、化合物、または医薬組成物の有効投与量は、直接的または間接的のいずれかで予防的または治療的処置を達成するのに十分な量である。臨床の文脈で理解されるように、薬物、化合物、または医薬組成物の有効投与量は、別の薬物、化合物、または医薬組成物と併せて達成されてもされなくてもよい。したがって、「有効投与量」は、1 つ以上の治療剤を投与する文脈において考慮され得、1 つ以上の他の薬剤と併せて望ましい結果が達成され得るか、または達成される場合、単一の薬剤は、有効量で与えられたとみなされ得る。

【0047】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の有効量は、対象の体重、例えば、体重 1 k g 当たりの m g に基づいて投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の有効量は、対象の体重および投与間隔、例えば、1 週間当たり体重 1 k g 当たりの m g に基づいて投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の有効量は、対象の体重に基づいて、1 ~ 6 ヶ月毎（例えば、1 ヶ月毎、2 ヶ月毎、3 ヶ月毎、4 ヶ月毎、5 ヶ月毎、または 6 ヶ月毎）に調整される。

40

【0048】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の有効量は、約 0 . 6 6 m g / k g 体重 / 週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の有効量は、約 0 . 5 6 m g / k g 体重 / 週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の有効量は

50

、約0.48mg/kg体重/週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、約0.40mg/kg体重/週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、約0.36mg/kg体重/週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、約0.25mg/kg体重/週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、約0.16mg/kg体重/週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、約0.16mg/kg体重/週～約0.66mg/kg体重/週である。いくつかの実施形態では、1日1回のrhGH療法の有効量は、1週間当たり体重1kg当たり約0.10mg～約1.0mgである。

【0049】

10

いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型rhGHは、特定の間隔で固定用量、例えば、1週間（例えば、6～8日）当たりのmgとして投与される。いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型rhGHは、対象の性別、年齢、および/またはエストロゲン状態に基づいて投与される。いくつかの実施形態では、有効量の長時間作用型rhGHは、対象の年齢および/またはエストロゲン状態に基づいて調整される。

【0050】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、小児対象について、約0.66mg/週、約0.56mg/週、約0.48mg/週、約0.40mg/週、約0.36mg/週、約0.25mg/週、または約0.16mg/週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、小児対象について、0.16mg/週～0.66mg/週である。

20

【0051】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、50歳以下の男性について、約2.0mg/週、約2.5mg/週、または約3.5mg/週である。

【0052】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、50歳を超える男性について、約1.5mg/週、約2.0mg/週、または約3.5mg/週である。

【0053】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、50歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について、約2.5mg/週、約3.0mg/週、または約4.0mg/週である。

30

【0054】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、50歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について、約2.0mg/週、約2.5mg/週、または約3.5mg/週である。

【0055】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、50歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について、約3.25mg/週、約4.0mg/週、または約5.5mg/週である。

【0056】

40

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、50歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について、約2.75mg/週、約または3.5mg/週、または約5.0mg/週である。

【0057】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、成長ホルモン分泌不全症を有する成人について、約1mg/週～約11mg/週の範囲である。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量は、成長ホルモン分泌不全症を有する成人について、約1mg/週～約5mg/週の範囲である。

【0058】

本明細書で使用される場合、「GH」は、天然配列または不変形態の、ウシ、ヒツジ、

50

ブタ、ウマ、および好ましくはヒトを含む任意の種由来の、ならびに天然、合成、または組換えであるかどうかにかかわらず、任意の源由来の成長ホルモンを指す。いくつかの実施形態では、「ヒト成長ホルモン」(hGH)という語句は、Genbankアクセッション番号P01241(配列番号1)に記載されるようなポリペプチドを指す。配列番号1に示されるhGH配列は、シグナルペプチド(下線)に対応する最初の26個のN末端アミノ酸を除去するようにさらに処理され、hGH活性を示す成熟191アミノ酸形態(すなわち、成長の刺激)をもたらす。

M A T G S R T S L L L A F G L L C L P W L Q E G S A F P T I P L S R L F D N A M
L R A H R L H Q L A F D T Y Q E F E E A Y I P K E Q K Y S F L Q N P Q T S L C F
S E S I P T P S N R E E T Q Q K S N L E L L R I S L L L I Q S W L E P V Q F L R
S V F A N S L V Y G A S D S N V Y D L L K D L E E G I Q T L M G R L E D G S P R
T G Q I F K Q T Y S K F D T N S H N D D A L L K N Y G L L Y C F R K D M D K V E
T F L R I V Q C R S V E G S C G F (配列番号1)

10

【0059】

他の実施形態では、「GH」はまた、相同体を指す。他の実施形態では、本発明の方法および組成物のGHアミノ酸配列は、デフォルトパラメータを使用して、National Center of Biotechnology Information (NCBI)のBlastPソフトウェアを使用して決定されたときに、本明細書に記載されるGH配列に対して少なくとも50%相同である。他の実施形態では、相同性パーセントは、60%である。他の実施形態では、相同性パーセントは、70%である。他の実施形態では、相同性パーセントは、80%である。他の実施形態では、相同性パーセントは、90%である。他の実施形態では、相同性パーセントは、少なくとも95%である。他の実施形態では、相同性パーセントは、95%超である。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。本明細書で使用される場合、「相同性」という用語は、欠失、挿入、または置換バリエーション(そのアミノ酸置換、およびその生物学的に活性なポリペプチド断片を含む)を包含する。

20

【0060】

本明細書で使用される場合、「IGF-1」は、天然配列または不変形態の、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、および好ましくはヒトを含む任意の種由来の、ならびに天然、合成、または組換えであるかどうかにかかわらず、任意の源由来のインスリン様成長因子を指す。IGF-1は、成長ホルモンに応答して肝臓および他の組織から分泌される。いくつかの実施形態では、IGF-1は、hGH活性のための検証された代替マーカーである。いくつかの実施形態では、対象におけるIGF-1の血清または血漿レベルは、長時間作用型rhGH(例えば、ソマトロゴン)の投与後に高められる。いくつかの実施形態では、対象におけるIGF-1の血清または血漿レベルは、長時間作用型rhGH(例えば、ソマトロゴン)の投与後に維持される。いくつかの実施形態では、対象におけるIGF-1の血清または血漿レベルは、長時間作用型rhGH(例えば、ソマトロゴン)の投与後に高められし、かつ維持される。いくつかの実施形態では、対象におけるIGF-1の血清または血漿レベルは、長時間作用型rhGH(例えば、ソマトロゴン)の投与後に、定義された範囲内に維持される。いくつかの実施形態では、血清または血漿IGF-1レベルの定義された範囲は、成長ホルモン分泌不全症を有しない個体における血清または血漿IGF-1レベルの範囲に匹敵する。いくつかの実施形態では、血清または血漿IGF-1レベルの定義された範囲は、対照集団における血清または血漿IGF-1レベルの範囲である。

30

40

【0061】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGH(例えば、ソマトロゴン)で処置された対象におけるIGF-1の所望の治療範囲は、適切な対照集団において予想される平均IGF-1レベルからの+2標準偏差~-2標準偏差の範囲として定義され、対照集団は、年齢群および性別によって層別化された基準集団である。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGH(例えば、ソマトロゴン)で処置された対象におけるIGF-1

50

の所望の治療範囲は、年齢群および性別によって層別化された対照集団において予想される、平均IGF-1レベルからの+1.5標準偏差～-1.5標準偏差の範囲として定義される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）で処置された対象におけるIGF-1の所望の治療範囲は、年齢群および性別によって層別化された対照集団において予想される、平均IGF-1レベルからの+1.5標準偏差～-0.5標準偏差の範囲として定義される。

【0062】

いくつかの実施形態では、IGF-1標準偏差スコア（SDS）は、修正最小二乗（LS）平均モデルを使用して計算される（Bidlina et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. (2014) 99 (5): 1712-1721）。いくつかの実施形態では、投与間隔にわたる推定されたIGF-1 SDSプロファイルは、Fisher et al., Horm. Res. Paediatr. (2017) 87 (5): 324-332に従って計算される。

10

【0063】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物、より好ましくは、ヒトを指す。哺乳動物としては、スポーツ用動物、ペット、霊長類、ウマ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ならびに限定されないがウシ、ブタ、ヤギ、およびヒツジを含む農場動物も挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象は、成長ホルモン分泌不全症を有するヒトである。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長障害（-2未満のSDS）および身長成長速度障害（HV）（例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率HV [HV、-0.7未満のSDS]）、年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（例えば、-1未満のSDS）未満の1超のSDのIGF-1レベルを有する、ならびに／または以前のrhGH療法を受けていない。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、小児対象、例えば、18歳までの対象である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、3～10歳未満の女性である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、3～11歳未満の男性である。

20

【0064】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長障害（-2未満の標準偏差スコア（SDS））、実年齢に対して第一四分位数未満の身長成長速度障害、年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（-1未満のSDS）未満の少なくとも1SDのIGF-1レベルを有する、ならびに／または以前のrhGH療法を受けていない。

30

【0065】

いくつかの実施形態では、-2未満のSDSを有する対象は、血清IGF-1濃度が、対象の年齢および性別の平均基準値を2超のSDS下回る対象である。いくつかの実施形態では、IGF-1 SDSは、修正最小二乗（LS）平均モデルを使用して計算される（Bidlina et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. (2014) 99 (5): 1712-1721）。いくつかの実施形態では、投与間隔にわたる推定されたIGF-1 SDSプロファイルは、Fisher et al., Horm. Res. Paediatr. (2017) 87 (5): 324-332に従って計算される。

40

【0066】

いくつかの実施形態では、対象は、活動性悪性腫瘍、悪性腫瘍の既往歴を有しないか、または放射線療法もしくは化学療法を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、例えば、開心術または開腹術後の合併症、多発性偶発性外傷、または急性呼吸不全などの急性疾患を有しない。いくつかの実施形態では、対象は、-2未満のSDS（年齢および性別標準化）の体格指数（BMI）、スクリーニング時の抗rhGH抗体、心理社会的小人症、染色体異常（例えば、ターナー症候群、ラロン症候群、ヌーナン症候群、プラダー・ウィリ症候群、ラッセル・シルバー症候群、SHOX変異／欠失、もしくは骨格異形成

50

）、セリアック病、制御不能な原発性甲状腺機能低下症、くる病を有しないか、または在胎不当過小（－2未満のSDSの出生時の体重／身長）ではなかった。いくつかの実施形態では、対象は、1型または2型糖尿病を有しないか、標準治療を受けていないか、処方された治療を順守していないか、または代謝制御が不十分である。いくつかの実施形態では、対象は、400 μ g／日以上用量の同化／性ステロイド（ADHDもしくはホルモン補充療法のための薬物を除く）、グルココルチコイド療法、または吸入ブデソニドを受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、1つを超える閉鎖骨端を有さず、HIV陽性ではないか、またはAIDSもしくは結核などの進行性疾患を有さず、治験薬の構成成分に対して過敏ではない。

【0067】

いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11ヶ月、または12ヶ月間、1日1回の組換えヒト成長ホルモンを投与されていた。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも1年間、1日1回の組換えヒト成長ホルモンを投与されていた。いくつかの実施形態では、対象は、1日1回の組換えヒト成長ホルモンを受けていなかった。

【0068】

いくつかの実施形態では、対象は、肥満である。いくつかの実施形態では、対象は、女性である。いくつかの実施形態では、対象は、10～15歳である。いくつかの実施形態では、対象は、3～11歳未満であり、任意選択的に男性である。いくつかの実施形態では、対象は、3～10歳未満であり、任意選択的に女性である。

【0069】

いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかの実施形態では、小児対象は、3歳以上である。

【0070】

いくつかの実施形態では、対象は、以下のうちの1つ以上：成長ホルモン単独分泌不全症（GHD）、多発下垂体ホルモン分泌不全症の一部としてのGH分泌不全症、小児GHD、およびブラダー・ウィリ症候群を有する。いくつかの実施形態では、対象は、成人を含む。

【0071】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、有益なまたは所望の臨床結果を得るためのアプローチである。いくつかの実施形態では、「治療する」または「治療」という用語は、特定の疾患、障害、および／もしくは状態（例えば、成長ホルモン分泌不全症）を部分的または完全に緩和、改善、軽減、阻害する、その発症を遅延させる、その重症度を低減する、ならびに／またはその1つ以上の症状、特徴、および原因の発生率を低減する療法を投与することを意味する。本発明の目的で、有益なまたは所望の臨床結果には、以下のうちの1つ以上が含まれるが、これらに限定されない：改善された身長成長速度、骨成熟、成長ホルモン分泌不全症に関連するIGF-1レベル。この用語は、疾患の症状、合併症、または生化学的兆候の発症を予防するもしくは遅延させるか、症状を緩和するか、または疾患、状態、もしくは障害のさらなる発症を停止させるもしくは阻害するための、本発明の化合物または薬剤の投与を含む。処置は、予防的（疾患の発症を予防するもしくは遅延させるため、またはその臨床的または亜臨床的症状の発現を予防するため）、あるいは疾患の症状の発現後の症状の治療的抑制または緩和であり得る。いくつかの実施形態では、疾患、状態、または障害は、成長ホルモン分泌不全症である。

【0072】

いくつかの実施形態では、「医薬組成物」は、本明細書に記載される1つ以上の活性成分と、生理学的に好適な担体および賦形剤などの他の化学構成成分との調製物を指す。医薬組成物の目的は、化合物の生物への投与を促進することである。

【0073】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本

10

20

30

40

50

発明が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先する。本明細書および特許請求の範囲全体を通して、「含む (comprise)」、または「含む (comprises)」もしくは「含むこと (comprising)」などの変化形は、定められた整数または整数の群の包含を意味するが、任意の他の整数または整数の群の除外を意味するものではないことが理解されるであろう。文脈によって別段の要求がない限り、単数形の用語は、複数形を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。「例えば (e.g.)」または「例えば (for example)」という用語の後に続く任意の例は、網羅的または限定的であることを意味するものではない。

【0074】

長時間作用型組換えヒト成長ホルモン

【0075】

いくつかの実施形態では、本発明の教示は、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型 rhGH）、ならびにそれを産生および使用する方法を提供する。本明細書に提供される長時間作用型 rhGH は、組換えヒト成長ホルモン（rhGH）およびヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）のカルボキシ末端ペプチド（CTP）を含む。いくつかの実施形態では、CTP は、タンパク質またはそれに由来するペプチドの分解に対する保護剤として作用する。他の実施形態では、CTP は、タンパク質またはそれに由来するペプチドの循環半減期を延長する。いくつかの実施形態では、CTP は、タンパク質またはそれに由来するペプチドの効力を強化する。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、少なくとも 2009 年 6 月 30 日に付与された米国特許第 7,553,941 号、2012 年 1 月 17 日に付与された米国特許第 8,097,435 号、2011 年 11 月 1 日に付与された米国特許第 8,048,849 号、2013 年 5 月 28 日に付与された米国特許第 8,450,269 号、2012 年 11 月 6 日に付与された米国特許第 8,304,386 号、2015 年 2 月 3 日に付与された米国特許第 8,946,155 号、2018 年 2 月 20 日に付与された米国特許第 9,896,494 号、2013 年 5 月 28 日に付与された米国特許第 8,450,269 号、2019 年 7 月 16 日に付与された米国特許第 10,351,615 号、2021 年 12 月 14 日に付与された米国特許第 11,197,915 号、ならびに PCT 出願公開第 WO2007094985 号、同第 WO2013018098 号、同第 WO2014080401 号、同第 WO2015059695 号、同第 WO2016092550 号、および同第 WO2016092549 号（これらの各々は、その材料、方法、および教示のすべてについて、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されるような CTP 修飾された成長ホルモンポリペプチドである。

【0076】

「CTP ペプチド」、「カルボキシ末端ペプチド」、「CTP 配列」、および「絨毛性ゴナドトロピン C 末端ペプチド」という用語は、本明細書で互換的に使用される。他の実施形態では、カルボキシ末端ペプチドは、完全長 CTP である。他の実施形態では、カルボキシ末端ペプチドは、切断 CTP である。各可能性は、本発明の別個の実施形態を表す。いくつかの実施形態では、CTP ペプチドは、配列番号 3 のアミノ酸配列（SSSSKAPPPSLPSPSR L P G P S D T P I L P Q）を含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、C 末端ペプチド（CTP）修飾 rhGH である。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、rhGH N 末端にヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からの CTP の 1 つのコピー、および rhGH C 末端にタンデムに CTP の 2 つのコピーを有する、成熟ヒト成長ホルモン（hGH）のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、グリコシル化されている。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、12～18 個のセリン上で O-グリコシル化されている。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、

12～20個のセリン上でO-グリコシル化されている。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、10～20個のセリン上でO-グリコシル化されている。

【0078】

いくつかの実施形態では、本教示は、緩衝液と、等張化剤と、ヒト成長ホルモンおよびヒト成長ホルモンのアミノ末端に付着した1つの絨毛性ゴナドトロピンCTP、ならびにヒト成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した2つの絨毛性ゴナドトロピンCTPを含む長時間作用型rhGHと、を含む、医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、ソマトロゴンである。ソマトロゴンは、ヒト成長ホルモンのアミノ酸配列およびヒト絨毛性ゴナドトロピンのカルボキシ末端ペプチドの3つのコピーを含む、長時間作用型rhGHである。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、配列番号2のアミノ酸配列を含む。

10

SSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQFPTIPLSRLFDN
 AMLRAHRLHQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSL
 CFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRLISLLLIQSWLEPVQF
 LRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDL EEGIQ TLMGRLEDGS
 PRTGQIFKQTYSKFDTNSHND DAL LKNYGLLYCFRKDMDK
 VETFLRIVQCRSVEGSCGFSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPS
 DTPILPQSSSSKAPPPSLPSPSRLPGPSDTPILPQ (配列番号
 2)。いくつかの実施形態では、配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)は、9～20個のO-グリカン占有率をさらに含み、12～18個のO-グリカンを含むソマトロゴン分子の集団の少なくとも50%を有する。いくつかの実施形態では、配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)は、9～20個のO-グリカン占有率をさらに含み、12～18個のO-グリカンを含むソマトロゴン分子の集団の少なくとも60%を有する。いくつかの実施形態では、配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)は、9～20個のO-グリカン占有率をさらに含み、12～18個のO-グリカンを含むソマトロゴン分子の集団の少なくとも70%を有する。いくつかの実施形態では、配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)は、9～20個のO-グリカン占有率をさらに含み、12～18個のO-グリカンを含むソマトロゴン分子の集団の少なくとも80%を有する。

20

30

【0079】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、ソマトロゴンである。ソマトロゴンは、N末端にヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からのC末端ペプチド(CTP)の1つのコピー、およびC末端に(タンデムに)CTPの2つのコピーを有する、ヒト成長ホルモン(hGH)のアミノ酸配列で構成された糖タンパク質である。各CTPは、複数のO結合型グリコシル化部位を含む。グリコシル化およびCTPドメインは、毎週の投与を可能にするソマトロゴンの半減期を説明する。O-グリカン占有率は、無傷のソマトロゴン分子1つ当たり9～20個の部分の範囲である。主要なソマトロゴン糖型は、15個のモノシアル化コア-1 O-グリカンまたは16個のモノシアル化コア-1 O-グリカンを含む分子を含む。加えて、各CTP領域は、ヒドロキシプロリン残基を含有し、これは、無傷のソマトロゴン分子1つ当たり0～5個のヒドロキシ付加の範囲である。ソマトロゴンのアミノ酸配列は、配列番号2に記載される。ソマトロゴンは、配列番号2のシステイン残基81とシステイン残基193との間に1つのジスルフィド架橋、および配列番号2のシステイン残基210とシステイン残基217との間に第2のジスルフィド架橋を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、ソマトロゴン分子の集団の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%が、12～18個のO-グリカンを含む、ソマトロゴン分子の組成物を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、ソマトロゴン分子の集団の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%が、1

40

50

0～18個のO-グリカンを含む、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量で提供されるソマトロゴン分子の組成物を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、ソマトロゴン分子の集団の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%が、12～18個のO-グリカンを含む、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量で提供されるソマトロゴン分子の組成物を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、ソマトロゴン分子の集団の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%が、10～18個のO-グリカンを含む、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.56ミリグラム(mg)の用量で提供されるソマトロゴン分子の組成物を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、ソマトロゴン分子の集団の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%が、12～18個のO-グリカンを含む、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.56ミリグラム(mg)の用量で提供されるソマトロゴン分子の組成物を含む。

10

20

30

40

50

【0080】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHポリペプチドは、グリコシル化されている。いくつかの実施形態では、配列番号2に存在する各CTPは、複数のO結合型グリコシル化部位を含む。いくつかの実施形態では、O-グリカン占有率は、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、O-グリカン占有率は、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり12～18個の部分の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHポリペプチド分子の集団の少なくとも50%は、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり12～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。

【0081】

本出願はさらに、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドをさらに提供し、かつそれを含み、rhGH分子の少なくとも50%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり10～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。別の実施形態では、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドは、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、rhGH分子の少なくとも60%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり10～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。さらなる実施形態では、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドは、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、rhGH分子の少なくとも70%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり10～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。一実施形態では、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドは、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、rhGH分子の少なくとも80%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり10～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。また、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドを提供する実施形態も提供され、rhGH分子の少なくとも90%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり10～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。いくつかの実施形態では、各CTP領域

は、ヒドロキシプロリン残基を含有し得、これは、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 0 ～ 5 個のヒドロキシ付加の範囲であり得る。

【 0 0 8 2 】

本出願はさらに、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 5 6 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供される、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドをさらに提供し、かつそれを含み、r h G H 分子の少なくとも 5 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1 0 ～ 1 8 個の部分の O - グリカン占有率を有する。別の実施形態では、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドは、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 5 6 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供され、r h G H 分子の少なくとも 6 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1 0 ～ 1 8 個の部分の O - グリカン占有率を有する。さらなる実施形態では、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドは、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 5 6 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供され、r h G H 分子の少なくとも 7 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1 0 ～ 1 8 個の部分の O - グリカン占有率を有する。一実施形態では、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドは、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 5 6 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供され、r h G H 分子の少なくとも 8 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1 0 ～ 1 8 個の部分の O - グリカン占有率を有する。また、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 5 6 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供される、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドを提供する実施形態も提供され、r h G H 分子の少なくとも 9 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1 0 ～ 1 8 個の部分の O - グリカン占有率を有する。いくつかの実施形態では、各 C T P 領域は、ヒドロキシプロリン残基を含有し得、これは、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 0 ～ 5 個のヒドロキシ付加の範囲であり得る。

【 0 0 8 3 】

本出願はさらに、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 4 8 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供される、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドをさらに提供し、かつそれを含み、r h G H 分子の少なくとも 5 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1 0 ～ 1 8 個の部分の O - グリカン占有率を有する。別の実施形態では、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドは、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 4 8 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供され、r h G H 分子の少なくとも 6 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1 0 ～ 1 8 個の部分の O - グリカン占有率を有する。さらなる実施形態では、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドは、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 4 8 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供され、r h G H 分子の少なくとも 7 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1 0 ～ 1 8 個の部分の O - グリカン占有率を有する。一実施形態では、長時間作用型グリコシル化 r h G H ポリペプチドは、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり 9 ～ 2 0 個の部分の O - グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重 1 キログラム (k g) 当たり 0 . 4 8 ミリグラム (m g) の用量レベルで提供され、r h G H 分子の少なくとも 8 0 % が、無傷の長時間作用型 r h G H ポリペプチド分子 1 つ当たり 1

0～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。また、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.48ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドを提供する実施形態も提供され、rhGH分子の少なくとも90%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり10～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。いくつかの実施形態では、各CTP領域は、ヒドロキシプロリン残基を含有し得、これは、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり0～5個のヒドロキシ付加の範囲であり得る。

【0084】

本出願はさらに、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドをさらに提供し、かつそれを含み、rhGH分子の少なくとも50%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり12～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。別の実施形態では、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドは、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、rhGH分子の少なくとも60%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり12～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。さらなる実施形態では、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドは、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、rhGH分子の少なくとも70%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり12～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。一実施形態では、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドは、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、rhGH分子の少なくとも80%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり12～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。また、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.66ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドを提供する実施形態も提供され、rhGH分子の少なくとも90%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり12～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。いくつかの実施形態では、各CTP領域は、ヒドロキシプロリン残基を含有し得、これは、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり0～5個のヒドロキシ付加の範囲であり得る。

【0085】

本出願はさらに、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.56ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドをさらに提供し、かつそれを含み、rhGH分子の少なくとも50%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり12～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。別の実施形態では、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドは、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.56ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、rhGH分子の少なくとも60%が、無傷の長時間作用型rhGHポリペプチド分子1つ当たり12～18個の部分のO-グリカン占有率を有する。さらなる実施形態では、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり9～20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化rhGHポリペプチドは、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.56ミリグラム(mg)の用量レベル

で提供され、r h G H分子の少なくとも70%が、無傷の長時間作用型r h G Hポリペプチド分子1つ当たり12~18個の部分のO-グリカン占有率を有する。一実施形態では、長時間作用型グリコシル化r h G Hポリペプチドは、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり9~20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.56ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、r h G H分子の少なくとも80%が、無傷の長時間作用型r h G Hポリペプチド分子1つ当たり12~18個の部分のO-グリカン占有率を有する。また、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり9~20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.56ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、長時間作用型グリコシル化r h G Hポリペプチドを提供する実施形態も提供され、r h G H分子の少なくとも90%が、無傷の長時間作用型r h G Hポリペプチド分子1つ当たり12~18個の部分のO-グリカン占有率を有する。いくつかの実施形態では、各CTP領域は、ヒドロキシプロリン残基を含有し得、これは、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり0~5個のヒドロキシ付加の範囲であり得る。

10

【0086】

本出願はさらに、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.48ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり9~20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化r h G Hポリペプチドをさらに提供し、かつそれを含み、r h G H分子の少なくとも50%が、無傷の長時間作用型r h G Hポリペプチド分子1つ当たり12~18個の部分のO-グリカン占有率を有する。別の実施形態では、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり9~20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化r h G Hポリペプチドは、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.48ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、r h G H分子の少なくとも60%が、無傷の長時間作用型r h G Hポリペプチド分子1つ当たり12~18個の部分のO-グリカン占有率を有する。さらなる実施形態では、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり9~20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有する、長時間作用型グリコシル化r h G Hポリペプチドは、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.48ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、r h G H分子の少なくとも70%が、無傷の長時間作用型r h G Hポリペプチド分子1つ当たり12~18個の部分のO-グリカン占有率を有する。一実施形態では、長時間作用型グリコシル化r h G Hポリペプチドは、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり9~20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.48ミリグラム(mg)の用量レベルで提供され、r h G H分子の少なくとも80%が、無傷の長時間作用型r h G Hポリペプチド分子1つ当たり12~18個の部分のO-グリカン占有率を有する。また、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり9~20個の部分のO-グリカン占有率の範囲を有し、1週間当たり体重1キログラム(kg)当たり0.48ミリグラム(mg)の用量レベルで提供される、長時間作用型グリコシル化r h G Hポリペプチドを提供する実施形態も提供され、r h G H分子の少なくとも90%が、無傷の長時間作用型r h G Hポリペプチド分子1つ当たり12~18個の部分のO-グリカン占有率を有する。いくつかの実施形態では、各CTP領域は、ヒドロキシプロリン残基を含有し得、これは、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり0~5個のヒドロキシ付加の範囲であり得る。

20

30

40

【0087】

いくつかの実施形態では、主要な糖型は、15個のモノシアリル化コア-1 O-グリカンまたは16個のモノシアリル化コア-1 O-グリカンを含む。加えて、各CTP領域は、ヒドロキシプロリン残基を含有し得、これは、無傷の長時間作用型r h G H分子1つ当たり0~5個のヒドロキシ付加の範囲であり得る。

【0088】

いくつかの実施形態では、長時間作用型r h G Hポリペプチドは、2つのジスルフィド

50

架橋を含む。配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型 r h G H のいくつかの実施形態では、1 つのジスルフィド架橋は、配列番号 2 のシステイン残基 8 1 とシステイン残基 1 9 3 との間にあり、第 2 のジスルフィド架橋は、配列番号 2 のシステイン残基 2 1 0 とシステイン残基 2 1 7 との間にある。

【0089】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される C T P - 成長ホルモン - C T P - C T P の構成は、少なくとも 1 つの C T P 単位にリンカーを介して接続された成長ホルモンまたはその活性断片を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチド結合である。他の実施形態では、本明細書に記載される C T P - 成長ホルモン - C T P - C T P の構成は、少なくとも 1 つの C T P 単位にペプチド結合を介して接続された成長ホルモンまたはその活性断片を含む。他の実施形態では、本明細書に記載される C T P - 成長ホルモン - C T P - C T P は、ペプチド結合を介して追加の C T P 単位に接続された少なくとも 1 つの C T P 単位に、ペプチド結合を介して接続された成長ホルモンまたはその活性断片を含む。他の実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチド（その成長ホルモン断片を含む）ならびに C T P 単位および／またはその断片は、ペプチド結合を介して相互接続されている。他の実施形態では、1 つの核酸分子が、成長ホルモンおよび／またはその断片ならびに C T P 単位および／またはその断片を含む、本明細書に記載されるポリペプチドをコードする。

【0090】

他の実施形態では、C T P は、リンカーを介して目的のポリペプチド配列に付着している。他の実施形態では、少なくとも 1 つの C T P が、リンカーを介して目的の当該ポリペプチド配列に任意選択的に付着している。他の実施形態では、C T P 配列を目的のポリペプチド配列に結合するリンカーは、共有結合である。他の実施形態では、C T P 配列を目的のポリペプチド配列に接続するリンカーは、ペプチド結合である。他の実施形態では、C T P 配列を目的のポリペプチド配列に結合するリンカーは、置換ペプチド結合である。

【0091】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドのアミノ末端の C T P 配列、ポリペプチドのカルボキシ末端の C T P 配列、およびカルボキシ末端の C T P 配列にタンデムに付着した少なくとも 1 つの追加の C T P 配列は、タンパク質の分解に対する強化された保護を提供する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドのアミノ末端の C T P 配列、ポリペプチドのカルボキシ末端の C T P 配列、およびカルボキシ末端の C T P 配列にタンデムに付着した少なくとも 1 つの追加の C T P 配列は、付着したタンパク質に延長された半減期を提供する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドのアミノ末端の C T P 配列、ポリペプチドのカルボキシ末端の C T P 配列、およびカルボキシ末端の C T P 配列にタンデムに付着した少なくとも 1 つの追加の C T P 配列は、付着したタンパク質の強化された活性を提供する。

【0092】

他の実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の少なくとも 1 つの C T P 配列、および成長ホルモンのカルボキシ末端の 2 つの C T P 単位は、クリアランスに対する強化された保護を提供する。他の実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の少なくとも 1 つの C T P 配列、および成長ホルモンのカルボキシ末端の 2 つの C T P 単位は、長期のクリアランス時間を提供する。他の実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の少なくとも 1 つの C T P 配列、および成長ホルモンのカルボキシ末端の 2 つの C T P 単位は、成長ホルモンの C_{max} を強化する。他の実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の少なくとも 1 つの C T P 配列、および成長ホルモンのカルボキシ末端の 2 つの C T P 単位は、成長ホルモンの T_{max} を強化する。他の実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の少なくとも 1 つの C T P 配列、および成長ホルモンのカルボキシ末端の 2 つの C T P 単位は、T_{1/2} を強化した。

【0093】

いくつかの実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端および成長ホルモンのカルボキシ

末端の両方の C T P 配列は、修飾された成長ホルモンの半減期を延長する。他の実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端での少なくとも単一の C T P 配列、および成長ホルモンのカルボキシ末端の少なくとも 2 つの C T P 配列は、修飾された成長ホルモンに延長された半減期を提供する。他の実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の単一の C T P 配列、および成長ホルモンのカルボキシ末端の 2 つの C T P 配列は、付着した成長ホルモンに延長された半減期を提供する。他の実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の単一の C T P 配列、および成長ホルモンのカルボキシ末端の 2 つの C T P 配列は、修飾された成長ホルモンに延長された半減期を提供する。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドのアミノ末端の C T P 配列、成長ホルモンのカルボキシ末端の C T P 配列、およびカルボキシ末端の C T P 配列にタンデムに付着した少なくとも 1 つの追加の C T P 配列は、成長ホルモンに分解に対する強化された保護を提供する。いくつかの実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の C T P 配列、成長ホルモンのカルボキシ末端の C T P 配列、およびカルボキシ末端の C T P 配列にタンデムに付着した少なくとも 1 つの追加の C T P 配列は、成長ホルモンの半減期を延長する。いくつかの実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端の C T P 配列、成長ホルモンのカルボキシ末端の C T P 配列、およびカルボキシ末端の C T P 配列にタンデムに付着した少なくとも 1 つの追加の C T P 配列は、成長ホルモンの生物学的活性を強化する。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態では、ヒト成長ホルモン (h G H) は、本発明の教示に従って利用される。いくつかの実施形態では、h G H タンパク質のアミノ末端およびカルボキシ末端の両方への C T P 配列の付着は、増加した効力をもたらす。いくつかの実施形態では、h G H タンパク質のアミノ末端およびカルボキシ末端の両方への C T P 配列の付着は、長期のインビボ活性をもたらす。本明細書に提供される長時間作用型 r h G H は、G H など、5 0 , 0 0 0 ダルトンよりも低い分子量のタンパク質薬物の半減期を延長する。他の実施形態では、本明細書に提供される長時間作用型 r h G H は、インターフェロンがより長い期間にわたってその有益な効果を発揮することを可能にする。

【 0 0 9 6 】

他の実施形態では、本明細書に提供される長時間作用型 r h G H の免疫原性は、単離された G H に等しい。他の実施形態では、本明細書に提供される長時間作用型 r h G H の免疫原性は、単離された G H に匹敵する。他の実施形態では、本明細書に記載される G H を C T P ペプチドで修飾することは、G H の免疫原性を低減する。他の実施形態では、本明細書に提供される長時間作用型 r h G H は、単離された G H タンパク質と同じくらい活性である。他の実施形態では、本明細書に提供される長時間作用型 r h G H は、単離された G H よりも活性である。他の実施形態では、本明細書に提供される長時間作用型 r h G H は、生物活性の低減を最小限に抑えながら、分解に対する成長ホルモンの保護能力を最大化する。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、複数の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (長時間作用型 r h G H) 分子が、本明細書に提供され、各長時間作用型 r h G H 分子は、h G H N 末端にヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からの C T P の 1 つのコピー、および h G H C 末端にタンデムに C T P の 2 つのコピーを有する、成熟ヒト成長ホルモン (h G H) のアミノ酸配列を含み、複数の、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり約 9 ~ 2 0 個の O - グリカンを含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、1 2 ~ 2 0 個のセリン上で O - グリコシル化されている。いくつかの実施形態では、複数の、約 4 0 3 1 4 D a の分子量を有する主要な糖型を含む。いくつかの実施形態では、複数の、約 3 9 6 5 7 および 4 0 9 7 0 D a の分子量を有する追加の主要な O - 糖型を含む。いくつかの実施形態では、複数の、無傷の長時間作用型 r h G H 分子 1 つ当たり約 1 0 ~ 1 9 個の O - グリカンを含む。いくつかの実施形態では、複数の、無傷の長時間作用型 r

10

20

30

40

50

hGH分子1つ当たり約15または16個のO-グリカンを含む。いくつかの実施形態では、複数は、アシアリル化およびジ-シアリル化コア-1 O-グリカンを含む。いくつかの実施形態では、各CTP領域は、無傷のソマトロゴン分子1つ当たり0～5個のヒドロキシ付加を含む。

【0098】

治療方法

【0099】

いくつかの実施形態では、本教示は、成長ホルモン分泌不全症を有する対象に、週1回の投与のための長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、小児である。他の実施形態では、対象は、成長ホルモン分泌不全症の小児である。いくつかの実施形態では、小児は、3～12歳である。他の実施形態では、小児は、10～17歳である。いくつかの実施形態では、小児は、思春期前であり、小児が女性であるか男性であるかに応じて、それぞれ、3～10歳または3～11歳である。他の実施形態では、対象は、成人である。他の実施形態では、対象は、成長ホルモン分泌不全症の成人である。

10

【0100】

いくつかの実施形態では、本教示は、GH療法を必要とする対象を治療する方法を提供し、方法は、治療有効量の長時間作用型rhGHを当該対象に投与し、それによって対象における成長ホルモンの投与頻度を低減することを含む。他の実施形態では、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、成長ホルモン分泌不全症である。

20

【0101】

いくつかの実施形態では、GH療法を必要とする対象は、例えば、限定されないが、成長ホルモン単独分泌不全症（GHD）、多発下垂体ホルモン分泌不全症の一部としてのGH分泌不全症または発育不全、小児GHD、プラダー・ウィリ症候群、在胎不当過小、ターナー症候群、特発性低身長、または成人GHDなどの発育不全障害と診断されている、および／またはそれに罹患している。

【0102】

いくつかの実施形態では、対象は、成長ホルモン分泌不全症の小児である。他の実施形態では、対象は、思春期前成長ホルモン分泌不全症の成人である。他の実施形態では、対象は、ペットである。他の実施形態では、対象は、哺乳動物である。他の実施形態では、対象は、農場動物である。他の実施形態では、対象は、イヌである。他の実施形態では、対象は、ネコである。他の実施形態では、対象は、サルである。他の実施形態では、対象は、ウマである。他の実施形態では、対象は、ウシである。他の実施形態では、対象は、マウスである。他の実施形態では、対象は、ラットである。いくつかの実施形態では、対象は、男性である。他の実施形態では、対象は、女性である。

30

【0103】

他の実施形態では、本教示は、対象におけるインスリン様成長因子（IGF-1）レベルを高める方法を提供し、方法は、治療有効量の長時間作用型rhGHを当該対象に投与し、それによって、対象におけるインスリン様成長因子（IGF-1）レベルを高めること

40

【0104】

他の実施形態では、本教示は、対象におけるインスリン様成長因子（IGF-1）レベルを維持する方法を提供し、方法は、長時間作用型rhGHを当該対象に投与し、それによって、対象におけるインスリン様成長因子（IGF-1）レベルを維持することを含む。他の実施形態では、IGF-1レベルは、本明細書にさらに提供されるように、定義された範囲内に保持される。

【0105】

他の実施形態では、本教示は、対象においてインスリン様成長因子（IGF-1）レベルを定義された範囲内に高め、かつ維持する方法を提供し、方法は、長時間作用型rhGH

50

Hを当該対象に投与し、それによって、対象においてインスリン様成長因子（IGF-1）レベルを定義された範囲内に高め、かつ維持することを含む。

【0106】

いくつかの実施形態では、思春期前成長ホルモン分泌不全症の小児の正常な成長回復を達成する方法が、本明細書に提供され、方法は、本明細書に提供されるCTP修飾された成長ホルモンを含む医薬組成物を投与することを含む。他の実施形態では、思春期前成長ホルモン分泌不全症の小児の成長回復を達成する方法が、本明細書に提供され、方法は、本明細書に提供される長時間作用型rhGHを含む医薬組成物を投与することを含む。

【0107】

いくつかの実施形態では、本教示は、GH療法を必要とする対象を治療する方法を提供し、方法は、長時間作用型成長ホルモン（例えば、配列番号2のアミノ酸配列を含む）を投与することを含み、対象は、在胎不当過小であるか、ターナー症候群を有するか、または特発性低身長を有し、任意選択的に、長時間作用型成長ホルモンは、約0.5mg/kg体重/週～約1.5mg/kg体重/週の用量で、任意選択的に約1.0mg/kg体重/週の用量で投与される。

【0108】

いくつかの実施形態では、本教示は、対象において成長または体重増加を誘導する方法を提供し、方法は、ヒト成長ホルモン、当該成長ホルモンのアミノ末端に付着した1つの絨毛性ゴナドトロピンCTP、および成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した2つの絨毛性ゴナドトロピンCTPを含む治療有効量の長時間作用型rhGHを対象に投与し、それによって対象において成長または体重増加を誘導することを含む。

【0109】

いくつかの実施形態では、方法は、長時間作用型rhGHを、1日1回のrhGH療法を以前に投与されたことがある対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、1週間以上にわたって1日1回のrhGH療法を以前に受けていた。いくつかの実施形態では、対象は、1ヶ月以上にわたって1日1回のrhGH療法を以前に受けていた。いくつかの実施形態では、対象は、1年以上にわたって1日1回のrhGH療法を以前に受けていた。1日1回のrhGHは、例えば、限定されないが、Genotropin（登録商標）、Nutropin（登録商標）、Humatrope（登録商標）、Norditropin（登録商標）、およびSaizen（登録商標）を含むソマトロピン、例えば、Omnitrope（登録商標）、Valtropin（登録商標）、Zomacton（登録商標）、およびEutropin（登録商標）などのソマトロピンバイオシミラー、プロトロピンを含むソマトレム、またはソマトレムバイオシミラーであり得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、毎日のrGHは、Genotropin（登録商標）、Nutropin（登録商標）、Humatrope（登録商標）、Norditropin（登録商標）、またはSaizen（登録商標）である。いくつかの実施形態では、毎日のrGHは、Omnitrope（登録商標）、Valtropin（登録商標）、Zomacton（登録商標）、Eutropin（登録商標）、または他のソマトロピンバイオシミラーである。

【0110】

いくつかの実施形態では、方法は、長時間作用型rhGHを、1日1回のrhGH療法を以前に投与されたことがない対象に投与することを含む。

【0111】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする第1の対象においてそれを行う方法は、成長ホルモン分泌不全症を有する第1の対象であって、1日1回の組換えヒト成長ホルモン（1日1回のrhGH）療法を以前に受けたことがある、第1の対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型rhGH）を第1の対象に投与し、これにより、第1の対象における長時間作用型rhGHの有効性が、長時間作用型rhGHのみを以前に受け、1日1回のrhGH療法を以前に受けたことがない第2の対象における長時間作用型rhGHの有効性に匹敵する、投与

10

20

30

40

50

することと、を含む。

【0112】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度（HV）の障害（例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率HV [HV、-0.7未満のSDS]）を有する、3～10歳未満の女性である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（例えば、-1未満のSDS）未満の1超のSDのIGF-1レベルを有する、3～10歳未満の女性である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度（HV）の障害（例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率HV [HV、-0.7未満のSDS]）、ならびに年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（例えば、-1未満のSDS）未満の1超のSDのIGF-1レベルを有する、3～10歳未満の女性である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、以前のrhGH療法を受けていない。

10

【0113】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度（HV）の障害（例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率HV [HV、-0.7未満のSDS]）を有する、3～11歳未満の男性である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（例えば、-1未満のSDS）未満の1超のSDのIGF-1レベルを有する、3～11歳未満の男性である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度（HV）の障害（例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率HV [HV、-0.7未満のSDS]）、ならびに年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（例えば、-1未満のSDS）未満の1超のSDのIGF-1レベルを有する、3～11歳未満の男性である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、以前のrhGH療法を受けていない。

20

【0114】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度（HV）の障害（例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率HV [HV、-0.7未満のSDS]）を有する成人である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（例えば、-1未満のSDS）未満の1超のSDのIGF-1レベルを有する成人である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度（HV）の障害（例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率HV [HV、-0.7未満のSDS]）、ならびに年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（例えば、-1未満のSDS）未満の1超のSDのIGF-1レベルを有する成人である。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、以前のrhGH療法を受けていない。

30

【0115】

いくつかの実施形態では、対象は、活動性悪性腫瘍、悪性腫瘍の既往歴を有しないか、または放射線療法もしくは化学療法を受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、例えば、開心術または開腹術後の合併症、多発性偶発性外傷、または急性呼吸不全などの急性疾患を有しない。いくつかの実施形態では、対象は、-2未満のSDS（年齢および性別標準化）を有する体格指数（BMI）、スクリーニング時の抗rhGH抗体、心理社会的な小人症、染色体異常（例えば、ターナー症候群、ラロン症候群、ヌーナン症候群、ブラダー・ウィリ症候群、ラッセル・シルバー症候群、SHOX変異／欠失、または骨格異形成）、セリアック病、制御不能な原発性甲状腺機能低下症、くる病を有しないか、在胎不当過小（-2未満のSDSの出生時の体重／身長）ではなかった。いくつかの実施形態では、対象は、1型または2型糖尿病を有しないか、標準治療を受けていないか、処方された治療を順守していないか、または代謝制御が不十分である。いくつかの実施形態では、対象は、400μg／日以上以上の用量の同化／性ステロイド（ADHDもしくはホルモン

40

50

補充療法のための薬物を除く)、グルココルチコイド療法、または吸入ブデソニドを受けていない。いくつかの実施形態では、対象は、1つを超える閉鎖骨端を有さず、HIV陽性ではないか、またはAIDSもしくは結核などの進行性疾患を有さず、治験薬の構成成分に対して過敏ではない。

【0116】

いくつかの実施形態では、1日1回のrhGHは、ソマトロピン、ソマトレム、ソマトロピンバイオシミラー、またはソマトレムバイオシミラーである。いくつかの実施形態では、対象は、1週間当たり体重1kg当たり約0.16mg~約0.24mgの投与量で、1日1回のrhGH療法を投与される。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも3ヶ月間、1日1回の組換えヒト成長ホルモンを投与された。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも6ヶ月間、1日1回の組換えヒト成長ホルモンを投与された。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、方法または使用は、対象におけるグルコースレベルを監視することをさらに含む。

【0118】

いくつかの実施形態では、方法または使用は、試験集団および対照集団に分けられた参加者を含む臨床研究において類似の有効性を実証し、試験集団は、(a) 1日1回のrhGH療法を12ヶ月間、次いで(b) 長時間作用型rhGHを週1回、12ヶ月間投与され、対照集団は、長時間作用型rhGHを週1回、2年間投与される。

【0119】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量または有効用量は、1週間当たり体重1kg当たり約0.66mgである。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量または有効用量は、1週間当たり体重1kg当たり約0.56mgである。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量または有効用量は、1週間当たり体重1kg当たり約0.48mgである。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量または有効用量は、1週間当たり体重1kg当たり約0.36mgである。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量または有効用量は、1週間当たり体重1kg当たり約0.25mgである。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量または有効用量は、1週間当たり体重1kg当たり約0.16mgである。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHの有効量または有効用量は、1週間当たり体重1kg当たり約0.1mg~1週間当たり体重1kg当たり約1mgである。

20

30

【0120】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、1日のうちの任意の時間に週1回、体重1kg当たり約0.66mgの皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、1日のうちの任意の時間に週1回、体重1kg当たり約0.56mgの皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、1日のうちの任意の時間に週1回、体重1kg当たり約0.48mgの皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、1日のうちの任意の時間に週1回、体重1kg当たり約0.36mgの皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、1日のうちの任意の時間に週1回、体重1kg当たり約0.25mgの皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、1日のうちの任意の時間に週1回、体重1kg当たり約0.16mgの皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、毎週同じ曜日に投与される。いくつかの実施形態では、2回の投与間の時間は、少なくとも3日である。いくつかの実施形態では、1日1回のrhGH療法は、1週間当たり体重1kg当たり約0.16~約0.24mgの投与量で投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、腹部、大腿部、臀部、または上腕部に皮下投与される。

40

【0121】

50

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、皮下注射によって投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、1日のうちの任意の時間に週1回投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、毎週同じ曜日に投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、h G H N 末端にヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からの C T P の1つのコピー、および h G H C 末端にタンデムに C T P の2つのコピーを有する、成熟ヒト成長ホルモン (h G H) のアミノ酸配列 (配列番号1) を含む (例えば、ソムアトロゴン)。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、配列番号2のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、ヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からの C T P は、配列番号3のアミノ酸配列を含む。

【0122】

10

いくつかの実施形態では、第1の対象と第2の対象との間の臨床測定値に有意差がない場合、1日1回の r h G H 療法を以前に受けた第1の対象における長時間作用型 r h G H の有効性は、長時間作用型 r h G H のみを以前に受け、1日1回の r h G H 療法を以前に受けなかった第2の対象における長時間作用型 r h G H の有効性に匹敵する。いくつかの実施形態では、匹敵する有効性は、匹敵する安全性プロファイルを含む。いくつかの実施形態では、第1の対象は、同様に処置された対象の群を指し得る。いくつかの実施形態では、第2の対象は、同様に治療された対象の群を指し得る。

【0123】

いくつかの実施形態では、1日1回の r h G H または長時間作用型 r h G H の有効性は、1つ以上の臨床測定値：平均身長成長速度、年間身長成長速度、身長標準偏差スコア (S D S) の増加、体格指数、骨成熟、インスリン成長因子-1 (I G F - 1) S D S、インスリン様成長因子結合タンパク質3 I G F B P - 3 S D S、タナー1から変化した思春期状態、平均グルコース、H b A 1 c、甲状腺機能、およびコレステロール値によって評価される。いくつかの実施形態では、年間身長成長速度、身長標準偏差スコア (S D S) の変化、および骨成熟は、12ヶ月毎に評価される。いくつかの実施形態では、I G F - 1 レベル、I G F - 1 S D S、I G F B P - 3 レベル、および I G F B P - 3 S D S を含む生化学的エンドポイントは、長時間作用型 r h G H 投与後4日目に評価される。いくつかの実施形態では、I G F - 1 レベル、I G F - 1 S D S、I G F B P - 3 レベル、および I G F B P - 3 S D S を含む生化学的エンドポイントは、4日目の最大24時間前 (すなわち、3日目~4日目) を含む、長時間作用型 r h G H の投与後4日目に評価される。

20

30

【0124】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象におけるグルコースレベルを監視することによって決定される。いくつかの実施形態では、1日1回の r h G H または長時間作用型 r h G H の有効性は、継続的な骨成熟によって示される。

【0125】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象 (例えば、成人) の体幹脂肪量、除脂肪体重、総脂肪量の割合としての体幹脂肪量、I G F - 1 レベル、またはそれらの組み合わせを測定または監視することによって決定される。

【0126】

40

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする参加者の集団においてそれを行う方法は、試験集団および対照集団に分けられた参加者を含む臨床研究において類似の有効性を実証し、試験集団は、(a) 1日1回の r h G H 療法を12ヶ月間、次いで (b) 長時間作用型 r h G H を週1回、12ヶ月間投与され、対照集団は、長時間作用型 r h G H を週1回、2年間投与される。

【0127】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を初回用量レベルで対象に投与することと、(i i) 対象における I G F - 1 レベルの測定値をとることと、(i i i) 長時間作用型 r h G H を、対象における I G F - 1 レベルに基づいた修

50

正用量レベルで対象に投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む。

【0128】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、約 0.66 mg / kg、約 0.56 mg / kg、約 0.48 mg / kg、約 0.36 mg / kg、約 0.25 mg / kg、または約 0.16 mg / kg の初回用量レベルで、または修正用量レベルで、3 ~ 10 歳未満の女性に週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度 (H V) の障害 (例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率 H V [H V は、-0.7 未満の S D S を有する])、ならびに年齢および性別標準化された平均 I G F - 1 レベル (例えば、-1 未満の S D S) 未満の 1 超の S D の S D S の I G F - 1 レベルを有する。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、以前の r h G H 療法を受けていない。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、約 0.66 mg / kg、約 0.56 mg / kg、約 0.48 mg / kg、約 0.36 mg / kg、約 0.25 mg / kg、または約 0.16 mg / kg の初回用量レベルで、または修正用量レベルで、3 ~ 11 歳未満の男性に週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度 (H V) の障害 (例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率 H V [H V は、-0.7 未満の S D S を有する])、ならびに年齢および性別標準化された平均 I G F - 1 レベル (例えば、-1 未満の S D S) 未満の 1 超の S D の S D S の I G F - 1 レベルを有する。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、以前の r h G H 療法を受けていない。

20

【0130】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、約 1 mg / 週、約 1.2 mg / 週、約 1.45 mg / 週、約 1.82 mg / 週、約 2 mg / 週、約 2.18 mg / 週、約 2.5 mg / 週、約 2.54 mg / 週、約 2.75 mg / 週、約 2.9 mg / 週、約 3 mg / 週、約 3.25 mg / 週、約 3.5 mg / 週、約 4 mg / 週、約 4.5 mg / 週、約 5 mg / 週、または約 5.5 mg / 週の初回用量レベルで、または修正用量レベルで、成人に週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、身長および身長成長速度 (H V) の障害 (例えば、実年齢に対して第一四分位数未満の年率 H V [H V は、-0.7 未満の S D S を有する])、ならびに年齢および性別標準化された平均 I G F - 1 レベル (例えば、-1 未満の S D S) 未満の 1 超の S D の S D S の I G F - 1 レベルを有する。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、以前の r h G H 療法を受けていない。

30

【0131】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の初回用量は、約 0.66 mg / kg 体重 / 週である。いくつかの実施形態では、小児患者または対象の長時間作用型 r h G H の初回用量は、約 0.66 mg / kg 体重 / 週である。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H を用いて対象における成長ホルモン分泌不全症を治療する方法は、+2.0 超の S D S の I G F - 1 の 2 回繰り返される 4 日目 (-1) レベル (すなわち、3 日目 ~ 4 日目) に基づいて、長時間作用型 r h G H の初回用量を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、4 日目 (-1) は、長時間作用型 r h G H の投与後の日数を指すと理解される。いくつかの実施形態では、4 日目 (-1) は、長時間作用型 r h G H の投与後の最適に約 96 時間を指すと理解される。

40

【0132】

いくつかの実施形態では、I G F - 1 レベルは、血清または血漿中で測定される。いくつかの実施形態では、I G F - 1 レベルは、4 日目の最大 24 時間前 (すなわち、3 日目 ~ 4 日目) を含む、長時間作用型 r h G H の初回用量の投与後 4 日目に測定される。いくつかの実施形態では、対象における I G F - 1 レベルは、初回用量レベルでの長時間作用型 r h G H の投与後に、+2 超の S D S を有する。いくつかの実施形態では、I G F - 1

50

レベルは、初回用量レベルでの長時間作用型 r h G H の投与後 3 日目～4 日目に測定され、対象における I G F - 1 レベルは、+ 2 超の S D S を有する。

【0133】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H を用いて対象における成長ホルモン分泌不全症を治療する方法は、+ 2 . 0 超の S D S の I G F - 1 の 2 回繰り返される 4 日目（- 1）レベル（すなわち、3 日目～4 日目）に基づいて、長時間作用型 r h G H の初回用量を減少させることを含む。4 日目（- 1）は、長時間作用型 r h G H の投与後の日数を指すと理解される。いくつかの実施形態では、4 日目（- 1）は、長時間作用型 r h G H の投与後の最適に約 9 6 時間を指すと理解される。

【0134】

いくつかの実施形態では、初回用量レベルでの長時間作用型 r h G H の毎週の投与を受けている対象における I G F - 1 レベルは、4 ～ 6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値上で、+ 2 超の S D S を有する。4 ～ 6 週間間隔でとられた I G F - 1 の 2 つの連続した測定値は、I G F - 1 の第 1 の測定後 4 ～ 6 週間以内に、I G F - 1 の第 2 の測定値をとることを含むと理解される。

【0135】

いくつかの実施形態では、初回用量レベルでの長時間作用型 r h G H の毎週の投与を受けている対象における I G F - 1 レベルが、4 ～ 6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値上で、+ 2 超の S D S を有する場合、対象は、その後、長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで投与される。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、初回用量レベルよりも 1 5 % 低い。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 5 6 m g である。

【0136】

いくつかの実施形態では、方法は、修正用量レベルでの長時間作用型 r h G H の投与の少なくとも 4 週間後に、対象における I G F - 1 レベルの測定値をとることをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象における I G F - 1 レベルは、修正用量レベルでの長時間作用型 r h G H の投与後に、+ 2 超の S D S を有する。

【0137】

いくつかの実施形態では、方法は、対象における I G F - 1 レベルが、長時間作用型 r h G H を修正用量レベル（例えば、初回用量レベルよりも 1 5 % 低い）で投与した後、+ 2 超の S D S を有する場合、長時間作用型 r h G H をさらなる修正用量レベルで対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H のさらなる修正用量レベルは、長時間作用型 r h G H の初回用量レベルよりも 3 0 % 低い。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H のさらなる修正用量レベルは、長時間作用型 r h G H の修正用量レベルよりも 1 5 % 低い。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H のさらなる修正用量レベルは、週当たり 1 回投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H のさらなる修正用量レベルは、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 4 8 m g である。

【0138】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、（i）配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（r h G H）を、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 6 6 m g の初回用量レベルで対象に投与することと、（i i）対象におけるインスリン成長因子 - 1（I G F - 1）レベルの少なくとも 2 つの測定値をとることであって、4 ～ 6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値で、対象における I G F - 1 レベルが各々、+ 2 超の標準偏差スコア（S D S）を有する、測定値をとることと、（i i i）長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約 1 5 % 低いか、または 1 0 % ～ 2 0 % 低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3 ～ 1 0 歳未満の女性または 3 ～ 1 1 歳未満の男性である。

10

20

30

40

50

【0139】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.56mgの初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 対象におけるインスリン成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることと、4~6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%~20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3~10歳未満の女性または3~11歳未満の男性である。

10

【0140】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.48mgの初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 対象におけるインスリン成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることと、4~6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%~20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3~10歳未満の女性または3~11歳未満の男性である。

20

【0141】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.36mgの初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 対象におけるインスリン成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることと、4~6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%~20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3~10歳未満の女性または3~11歳未満の男性である。

30

【0142】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.25mgの初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 対象におけるインスリン成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることと、4~6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%~20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3~10歳未満の女性または3~11歳未満の男性である。

40

【0143】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそ

50

れを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.16mgの初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 対象におけるインスリン様成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることとあって、4~6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することとあって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%~20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3~10歳未満の女性または3~11歳未満の男性である。

10

【0144】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.66mgの初回用量で対象に投与することと、(ii) 対象におけるインスリン様成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることとあって、対象におけるIGF-1レベルが、4~6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することとあって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%~20%低い、投与することと、(iv) 修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1つの測定値をとることとあって、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1回の測定が、+2超のSDSを有する、測定値をとることと、(v) 長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することとあって、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低い、または10%~20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3~10歳未満の女性または3~11歳未満の男性である。

20

【0145】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.56mgの初回用量で対象に投与することと、(ii) 対象におけるインスリン様成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることとあって、対象におけるIGF-1レベルが、4~6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することとあって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%~20%低い、投与することと、(iv) 修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1つの測定値をとることとあって、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1回の測定が、+2超のSDSを有する、測定値をとることと、(v) 長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することとあって、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低い、または10%~20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3~10歳未満の女性または3~11歳未満の男性である。

30

40

【0146】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.48mgの初回用量で対象に投与することと、(ii) 対象におけるインスリン様成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることとあって、対象におけるIGF-1レベルが、4

50

～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii)長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低い、または10%～20%低い、投与することと、(iv)修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1つの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1回の測定が、+2超のSDSを有する、測定値をとることと、(v)長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低い、または10%～20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3～10歳未満の女性または3～11歳未満の男性である。

10

【0147】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i)配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.36mgの初回用量で対象に投与することと、(ii)対象におけるインスリン様成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii)長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低い、または10%～20%低い、投与することと、(iv)修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1つの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1回の測定が、+2超のSDSを有する、測定値をとることと、(v)長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低い、または10%～20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3～10歳未満の女性または3～11歳未満の男性である。

20

【0148】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i)配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.25mgの初回用量で対象に投与することと、(ii)対象におけるインスリン様成長因子-1(IGF-1)レベルの少なくとも2つの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア(SDS)を有する、測定値をとることと、(iii)長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低い、または10%～20%低い、投与することと、(iv)修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1つの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1回の測定が、+2超のSDSを有する、測定値をとることと、(v)長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低い、または10%～20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3～10歳未満の女性または3～11歳未満の男性である。

30

40

【0149】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i)配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.16mgの初回用量で対象に投与することと、(ii)対象におけるインスリン様成長因子-1(IGF-1)レベ

50

ルの少なくとも2つの測定値をとることであって、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア（SDS）を有する、測定値をとることと、（iii）長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、（iv）修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1つの測定値をとることであって、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1回の測定が、+2超のSDSを有する、測定値をとることと、（v）長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することであって、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低い、または10%～20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3～10歳未満の女性または3～11歳未満の男性である。

10

【0150】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、（i）配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）を、1週間当たり体重1kg当たり約0.66mgの初回用量レベルで対象に投与することと、（ii）長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることであって、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、（iii）長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、（iv）修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることであって、修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後のIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、（v）長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することであって、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、さらなる修正用量レベルで対象に投与され、さらなる修正用量レベルは、長時間作用型rhGHの初回用量レベルよりも30%低い。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3～10歳未満の女性または3～11歳未満の男性である。

20

30

【0151】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、（i）配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）を、1週間当たり体重1kg当たり約0.56mgの初回用量レベルで対象に投与することと、（ii）長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることであって、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、（iii）長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、（iv）修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることであって、修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後のIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、（v）長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することであって、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、さらなる修正用量レベルで対象に投与され、さらなる修正用量レベルは、長時間作用型rhGHの初回用量レベルよりも30%低い。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3～10歳未満の女性または3～11歳未満の男性である。

40

50

【0152】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.48mgの初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、(iv) 修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後のIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、(v) 長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、さらなる修正用量レベルで対象に投与され、さらなる修正用量レベルは、長時間作用型rhGHの初回用量レベルよりも30%低い。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3～10歳未満の女性または3～11歳未満の男性である。

10

【0153】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.36mgの初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、(iv) 修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後のIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、(v) 長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、さらなる修正用量レベルで対象に投与され、さらなる修正用量レベルは、長時間作用型rhGHの初回用量レベルよりも30%低い。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3～10歳未満の女性または3～11歳未満の男性である。

20

30

【0154】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、1週間当たり体重1kg当たり約0.25mgの初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが、+2超のSDSである、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約15%低いか、または10%～20%低い、投与することと、(iv) 修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後のIGF-1レベルが、+

40

50

2 超の SDS である、測定値をとることと、(v) 長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約 15 % 低いか、または 10 % ~ 20 % 低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、さらなる修正用量レベルで対象に投与され、さらなる修正用量レベルは、長時間作用型 rhGH の初回用量レベルよりも 30 % 低い。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3 ~ 10 歳未満の女性または 3 ~ 11 歳未満の男性である。

【0155】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、1 週間当たり体重 1 kg 当たり約 0.16 mg の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型 rhGH を投与した後 3 日目 ~ 4 日目に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、4 ~ 6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値で、対象における IGF-1 レベルが、+2 超の SDS である、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約 15 % 低いか、または 10 % ~ 20 % 低い、投与することと、(iv) 修正用量レベルを投与した少なくとも 4 週間後に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した少なくとも 4 週間後の IGF-1 レベルが、+2 超の SDS である、測定値をとることと、(v) 長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも約 15 % 低いか、または 10 % ~ 20 % 低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、さらなる修正用量レベルで対象に投与され、さらなる修正用量レベルは、長時間作用型 rhGH の初回用量レベルよりも 30 % 低い。いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。いくつかのさらなる実施形態では、小児対象は、3 ~ 10 歳未満の女性または 3 ~ 11 歳未満の男性である。

【0156】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、50 歳以下の男性について約 2.5 mg / 週、50 歳を超える男性について約 2.0 mg / 週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3.0 mg / 週、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2.5 mg / 週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4.0 mg / 週、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3.5 mg / 週の初回用量で、対象に投与することと、(ii) 対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、+1.5 超の標準偏差スコア (SDS) を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 0.5 mg / 週低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、方法は、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで投与した後、対象における IGF-1 レベルの追加の少なくとも 1 つの測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、をさらに含む。

【0157】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、50 歳以下の男性について約 2.5 mg / 週、50 歳を超える男性について約 2.0 mg / 週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3.0 mg / 週、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2.5 mg / 週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女

性について約 4.0 mg/週、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3.5 mg/週の初回用量で、対象に投与することと、(ii) 対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、+1.5 超の標準偏差スコア (SDS) を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 0.75 mg/週低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、方法は、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで投与した後、対象における IGF-1 レベルの追加の少なくとも 1 つの測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、をさらに含む。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、50 歳以下の男性について約 2.5 mg/週、50 歳を超える男性について約 2.0 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3.0 mg/週、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2.5 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4.0 mg/週、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3.5 mg/週の初回用量で、対象に投与することと、(ii) 対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、-0.5 未満の標準偏差スコア (SDS) を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 1.0 mg/週高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、方法は、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで投与した後、対象における IGF-1 レベルの追加の少なくとも 1 つの測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、をさらに含む。

20

【0159】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、50 歳以下の男性について 2.5 mg/週、50 歳を超える男性について約 2.0 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3.0 mg/週、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2.5 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4.0 mg/週、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3.5 mg/週の初回用量で、対象に投与することと、(ii) 対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、-0.5 未満の標準偏差スコア (SDS) を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 1.5 mg/週高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、方法は、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで投与した後、対象における IGF-1 レベルの追加の少なくとも 1 つの測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、をさらに含む。

30

40

【0160】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、対象は、成人または小児である。いくつかの実施形態では、IGF-1 レベルは、血清または血漿中で測定される。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、1 週間当たり体重 1 kg 当たり約 0.56 mg である。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベ

50

ルは、1週間当たり体重1kg当たり約0.48mgである。

【0161】

他の実施形態では、長時間作用型rhGHは、約2mg～約24mgの範囲の用量で対象に投与される。他の実施形態では、長時間作用型rhGHは、約1mg～約11mgの範囲の用量で対象に投与される。他の実施形態では、長時間作用型rhGHは、約2mg～約12mgの範囲の用量で対象に投与される。他の実施形態では、長時間作用型rhGHは、約0.5mg～約60mgの範囲の用量で対象に投与される。他の実施形態では、長時間作用型rhGHは、約0.5mg～約30mgの範囲の用量で対象に投与される。他の実施形態では、長時間作用型rhGHは、約0.5mg～約110mgの範囲の用量で対象に投与される。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、1週間当たり体重1kg当たり約0.13mg、約0.25mg、約0.36mg、約0.48mg、約0.56mg、または約0.66mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、体重1kg当たり約0.66mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、1週間当たり体重1kg当たり約0.66mgの投与量で対象に投与される。

【0163】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）を、1週間当たり体重1kg当たり約0.66mgの用量で投与することを含む。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）の推奨用量は、皮下（SC）注射によって週1回投与される約0.66mg/kg体重である。いくつかの実施形態では、毎日の成長ホルモン医薬品から切り替える患者のために、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）を用いた毎週の療法は、患者の最後の毎日の注射の翌日に約0.66mg/kg/週の用量で開始されてもよい。いくつかの実施形態では、IGF-1濃度の定期的な監視は、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）を用いた処置中に推奨される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）の投与量は、成長速度、体重、および血清インスリン様成長因子1（IGF-1）濃度に基づいて、必要に応じて調整されてもよい。いくつかの実施形態では、IGF-1濃度を監視する場合、試料は、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）の前の投与の4日後に抽出されるべきであり、任意選択的に、目標のIGF-1標準偏差スコア（SDS）は、2を越えないSDSの正常範囲の上限であるべきである。いくつかの実施形態では、患者の血中IGF-1濃度が、患者の年齢および性別の平均基準値を2超のSDS上回る場合、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）の用量は、15%低減されるべきである。いくつかの実施形態では、患者は、2回以上の用量低減を必要とし得る。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGH（例えば、ソマトロゴン）を用いた処置の最初の年の間の成長速度が、監視されるべきである。

30

【0165】

いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、約2.5mg/週または1.82mg/週の投与量で、50歳以下の成人男性対象に投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、約2mg/週または1.45mg/週の投与量で、50歳を超える成人男性対象に投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、約3mg/週または2.18mg/週の投与量で、50歳以下の成人女性対象に投与される。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、約2.5mg/週または1.2mg/週の投与量で、50歳を超える成人女性対象に投与される。いくつかの実施形態では、成人女性対象は、経口エストロゲンを投与されていない。いくつかの実施形態では、成人女性対象は、経口エストロゲンを投与されている。他の実施形態では、長時間作用型rhGHは、約4mg/週または2.9mg/週の投与量で、50歳以下の成人女性対象

40

50

に投与される。他の実施形態では、長時間作用型 r h G H は、約 4 m g / 週または約 2 . 9 m g / 週の投与量で、経口エストロゲンを投与されている 5 0 歳以下の成人女性対象に投与される。他の実施形態では、長時間作用型 r h G H は、約 3 . 5 m g / 週または 2 . 5 4 m g / 週の投与量で、5 0 歳を超える成人女性対象に投与される。他の実施形態では、長時間作用型 r h G H は、約 3 . 5 m g / 週または約 2 . 5 4 m g / 週の投与量で、経口エストロゲンを投与されている 5 0 歳を超える成人女性対象に投与される。

【 0 1 6 6 】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、長時間作用型 r h G H（例えば、ソムアトロゴン）を、初回用量レベルで成人に投与することを含み、初回用量レベルは、約 1 m g / 週～約 5 m g / 週（例えば、約 1 m g / 週、約 1 . 2 m g / 週、約 1 . 4 5 m g / 週、約 1 . 8 2 m g / 週、約 2 m g / 週、約 2 . 1 8 m g / 週、約 2 . 5 m g / 週、約 2 . 5 4 m g / 週、約 2 . 9 m g / 週、約 3 m g / 週、約 3 . 2 5 m g / 週、約 3 . 5 m g / 週、約 4 m g / 週、約 4 . 5 m g / 週、または約 5 m g / 週）の範囲である。

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を治療する方法は、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（例えば、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む）を、初回用量レベルで対象（例えば、成人）に投与することと、対象を有害事象（A E）について監視することと、有害事象が中等度である場合、長時間作用型 r h G H を、初回用量レベルよりも 2 5 % 低い修正用量レベルで対象に投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、初回用量は、5 0 歳以下の男性について 2 . 5 m g / 週、5 0 歳を超える男性について約 2 . 0 m g / 週、5 0 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3 . 0 m g / 週、5 0 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2 . 5 m g / 週、5 0 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4 . 0 m g / 週、または 5 0 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3 . 5 m g / 週である。

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を治療する方法は、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（例えば、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む）を、初回用量レベルで対象（例えば、成人）に投与することと、対象を有害事象（A E）について監視することと、有害事象が中等度である場合、長時間作用型 r h G H を、初回用量レベルよりも 2 5 % 低い修正用量レベルで対象に投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、有害事象は、以下のうちの少なくとも 1 つ：浮腫、高血圧、手根管、および耐糖能異常である。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を治療する方法は、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（例えば、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む）を、初回用量レベルで対象（例えば、成人）に投与することと、対象を有害事象（A E）について監視することと、有害事象が重度である場合、長時間作用型 r h G H を、初回用量レベルよりも 5 0 % 低い修正用量レベルで対象に投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、有害事象が重度である場合、投与のスキップである。いくつかの実施形態では、初回用量は、5 0 歳以下の男性について 2 . 5 m g / 週、5 0 歳を超える男性について約 2 . 0 m g / 週、5 0 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3 . 0 m g / 週、5 0 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2 . 5 m g / 週、5 0 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4 . 0 m g / 週、または 5 0 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3 . 5 m g / 週である。

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を治療する方法は、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（例えば、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む）を、初回用量レベルで対象（例えば、成人）に投与することと、対象を有害事象（A E）について監視するこ

とと、有害事象が重度である場合、長時間作用型 r h G H を、初回用量レベルよりも 5 0 % 低い修正用量レベルで対象に投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、有害事象が重度である場合、投与のスキップである。いくつかの実施形態では、有害事象は、以下のうちの少なくとも 1 つ：浮腫、高血圧、手根管、および耐糖能異常である。

【0171】

いくつかの実施形態では、A E は、A E が一過性または軽度の不快感をもたらす場合、活性に制限がない場合、ならびに医療介入および／または療法が必要とされない場合、軽度として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、A E は、A E が軽度から中等度の活性の制限をもたらす場合、何らかの補助が必要とされ得る場合、ならびに医療介入および／または療法が必要とされないか、または最小限必要とされる場合、中等度として特徴付けられる。いくつかの実施形態では、A E は、A E が活性の顕著な制限をもたらす場合、何らかの支援が通常必要とされる場合、医療介入および／または療法が必要とされる場合、ならびに入院が起こり得る場合、重度として特徴付けられる。

10

【0172】

いくつかの実施形態では、有害事象が中等度である場合、用量レベル（例えば、初回用量レベル、修正用量レベル、さらなる修正用量レベルなど）は、新たな用量が年齢、性別、および／またはエストロゲン状態に基づいて約 1 . 5 m g / 週～約 3 m g / 週の範囲になるように、2 5 % 低減され得る。いくつかの実施形態では、2 5 % 低減された用量レベル（例えば、初回用量レベル、修正用量レベル、さらなる修正用量レベルなど）は、約 2 m g / 週、約 2 . 1 8 m g / 週、約 2 . 5 m g / 週、約 2 . 5 4 m g / 週、約 2 . 9 m g / 週、約 3 m g / 週、約 3 . 2 5 m g / 週、または約 3 . 5 m g / 週である。

20

【0173】

いくつかの実施形態では、有害事象が重度である場合、用量レベル（例えば、初回用量レベル、修正用量レベル、さらなる修正用量レベルなど）は、新たな用量が年齢、性別、および／またはエストロゲン状態に基づいて約 1 m g / 週～約 2 m g / 週の範囲になるように、5 0 % 低減され得る。いくつかの実施形態では、5 0 % 低減された用量レベル（例えば、初回用量レベル、修正用量レベル、さらなる修正用量レベルなど）は、約 2 m g / 週、約 2 . 1 8 m g / 週、約 2 . 5 m g / 週、約 2 . 5 4 m g / 週、約 2 . 9 m g / 週、約 3 m g / 週、約 3 . 2 5 m g / 週、約 3 . 5 m g / 週、または約 4 m g / 週である。

30

【0174】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を初回用量レベルで対象に投与することと、(i i) 対象における I G F - 1 レベルの測定値をとることと、(i i i) 長時間作用型 r h G H を、対象における I G F - 1 レベルに基づいた修正用量レベルで対象に投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む。

【0175】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H は、初回用量レベルで、または修正用量レベルで、週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症を有する対象は、以前の r h G H 療法を受けていない。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の初回用量は、成長ホルモン分泌不全症を有する成人について、約 1 m g / 週～約 5 m g / 週の範囲である。いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H の初回用量は、5 0 歳以下の男性について約 2 . 5 m g / 週、5 0 歳を超える男性について約 2 . 0 m g / 週、5 0 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3 . 0 m g / 週、5 0 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2 . 5 m g / 週、5 0 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4 . 0 m g / 週、または 5 0 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3 . 5 m g / 週である。

40

【0176】

50

いくつかの実施形態では、IGF-1レベルは、血清または血漿中で測定される。いくつかの実施形態では、IGF-1レベルは、初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の投与後3日目～4日目に測定される。いくつかの実施形態では、対象におけるIGF-1レベルは、初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の投与後に、+1.5超のSDSを有する。いくつかの実施形態では、初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の投与後3日目～4日目に測定された対象におけるIGF-1レベルは、+1.5超のSDSを有する。

【0177】

いくつかの実施形態では、初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている対象におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する場合、対象は、その後、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで投与される。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、初回用量レベルよりも約0.5mg/週低い。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、初回用量レベルよりも約0.75mg/週低い。

10

【0178】

いくつかの実施形態では、1週間当たり約2.5mgの初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている50歳以下の成人男性におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する場合、成人男性は、その後、1週間当たり約2.0mgの修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

【0179】

いくつかの実施形態では、1週間当たり約2.0mgの初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている50歳を超える成人男性におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する場合、成人男性は、その後、1週間当たり約1.5mgの修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

20

【0180】

いくつかの実施形態では、経口エストロゲンを投与されていないが、1週間当たり約3.0mgの初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている50歳以下の成人女性におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する場合、成人女性は、その後、1週間当たり約2.5mgの修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

【0181】

いくつかの実施形態では、経口エストロゲンを投与されておらず、1週間当たり約2.5mgの初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている50歳を超える成人女性におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する場合、成人女性は、その後、1週間当たり約2.0mgの修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

30

【0182】

いくつかの実施形態では、経口エストロゲンを投与されており、1週間当たり約4.0mgの初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている50歳以下の成人女性におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する場合、成人女性は、その後、1週間当たり約3.25mgの修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

40

【0183】

いくつかの実施形態では、1週間当たり約3.5mgの初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている50歳を超える成人女性におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する場合、成人女性は、その後、1週間当たり約2.75mgの修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

【0184】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるIGF-1レベルが、修正用量レベルでの長時間作用型 rhGH の投与の3～4日後に測定されたときに+1.5超のSDSを有する場合、長時間作用型 rhGH を、さらなる修正用量レベルで対象（例えば、成人男

50

性、経口エストロゲンを投与されている成人女性、経口エストロゲンを投与されていない成人女性）に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベルは、対象が男性である場合、または対象がエストロゲンを用いて治療されていない女性である場合、修正用量よりも約 0.5 mg/週 低い。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベルは、対象が男性である場合、または対象がエストロゲンを用いて治療されていない女性である場合、初回用量レベルよりも約 1.0 mg/週 低い。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベルは、対象がエストロゲンを用いて治療されている女性である場合、修正用量よりも約 0.75 mg/週 低い。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベルは、対象がエストロゲンを用いて治療されている女性である場合、初回用量レベルよりも約 1.5 mg/週 低い。

10

【0185】

いくつかの実施形態では、対象における IGF-1 レベルは、初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の投与後に、 -0.5 未満の SDS を有する。いくつかの実施形態では、初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の投与後 3 日目～4 日目に測定された成人対象における IGF-1 レベルは、 -0.5 未満の SDS を有する。

【0186】

いくつかの実施形態では、初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている対象における IGF-1 レベルが、 -0.5 未満の SDS を有する場合、対象は、その後、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで投与される。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、初回用量レベルよりも約 1.0 mg/週 高い。いくつかの実施形態では、修正用量レベルは、初回用量レベルよりも約 1.5 mg/週 高い。

20

【0187】

いくつかの実施形態では、1 週間当たり約 2.5 mg の初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている 50 歳以下の成人男性における IGF-1 レベルが、 -0.5 未満の SDS を有する場合、成人男性は、その後、1 週間当たり約 3.5 mg の修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

【0188】

いくつかの実施形態では、1 週間当たり約 2.0 mg の初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている 50 歳を超える成人男性における IGF-1 レベルが、 -0.5 未満の SDS を有する場合、成人男性は、その後、1 週間当たり約 3.0 mg の修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

30

【0189】

いくつかの実施形態では、経口エストロゲンを投与されていないが、1 週間当たり約 3.0 mg の初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている 50 歳以下の成人女性における IGF-1 レベルが、 -0.5 未満の SDS を有する場合、成人女性は、その後、1 週間当たり約 4.0 mg の修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

【0190】

いくつかの実施形態では、経口エストロゲンを投与されておらず、1 週間当たり約 2.5 mg の初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている 50 歳を超える成人女性における IGF-1 レベルが、 -0.5 未満の SDS を有する場合、成人女性は、その後、1 週間当たり約 3.5 mg の修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

40

【0191】

いくつかの実施形態では、経口エストロゲンを投与されており、1 週間当たり約 4.0 mg の初回用量レベルでの長時間作用型 rhGH の毎週の投与を受けている 50 歳以下の成人女性における IGF-1 レベルが、 -0.5 未満の SDS を有する場合、成人女性は、その後、1 週間当たり約 5.5 mg の修正用量レベルで長時間作用型 rhGH を投与される。

【0192】

50

いくつかの実施形態では、1週間当たり約3.5mgの初回用量レベルでの長時間作用型rhGHの毎週の投与を受けている50歳を超える成人女性におけるIGF-1レベルが、-0.5未満のSDSを有する場合、成人女性は、その後、1週間当たり約5.0mgの修正用量レベルで長時間作用型rhGHを投与される。

【0193】

いくつかの実施形態では、方法は、対象におけるIGF-1レベルが、長時間作用型rhGHを修正用量レベルで投与した3~4日後に測定されたときに-0.5未満のSDSを有する場合、長時間作用型rhGHを、さらなる修正用量レベルで対象（例えば、成人男性、経口エストロゲンを投与されている成人女性、経口エストロゲンを投与されていない成人女性）に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベルは、対象が男性である場合、または対象がエストロゲンをういて治療されていない女性である場合、修正用量よりも約1.0mg/週高い。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベルは、対象が男性である場合、または対象がエストロゲンをういて治療されていない女性である場合、初回用量レベルよりも約2.0mg/週高い。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベルは、対象がエストロゲンをういて治療されている女性である場合、修正用量よりも約1.5mg/週高い。いくつかの実施形態では、さらなる修正用量レベルは、対象がエストロゲンをういて治療されている女性である場合、初回用量レベルよりも約3.0mg/週高い。

10

【0194】

いくつかの実施形態では、方法は、長時間作用型rhGHを1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回、またはそれ以上投与することと、各投与後3日目~4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、IGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、長時間作用型rhGHの用量レベルを約0.5mg/週もしくは約0.75mg/週低減すること、またはIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、長時間作用型rhGHの用量レベルを約1.0mg/週もしくは約1.5mg/週高めることと、をさらに含んでもよい。

20

【0195】

いくつかの実施形態では、長時間作用型組換え成長ホルモンを用いて処置された対象（例えば、成人）は、減少した体幹脂肪量を有する、増加した除脂肪体重を有する、総脂肪量の割合としての減少した体幹脂肪量を有する、正常化されたIGF-1レベルを有する、またはそれらの組み合わせである。

30

【0196】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i)配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、約1mg/週~約5mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii)長時間作用型rhGHを投与した後3日目~4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSである、測定値をとることと、(iii)長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、対象におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約0.5mg/週低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、初回用量レベルまたは修正用量レベルで、週1回投与される。いくつかの実施形態では、初回用量は、50歳以下の男性について2.5mg/週、50歳を超える男性について約2.0mg/週、50歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約3.0mg/週、50歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約2.5mg/週、50歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約4.0mg/週、または50歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約3.5mg/週である。

40

【0197】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象におい

50

てそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、約 1 mg/週～約 5 mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型 rhGH を投与した後 3 日目～4 日目に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、+1.5 超の SDS である、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約 0.75 mg/週低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、初回用量レベルまたは修正用量レベルで、週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、初回用量は、50 歳以下の男性について 2.5 mg/週、50 歳を超える男性について約 2.0 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3.0 mg/週、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2.5 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4.0 mg/週、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3.5 mg/週である。

10

【0198】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、約 1 mg/週～約 5 mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型 rhGH を投与した後 3 日目～4 日目に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、-0.5 未満の SDS である、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、対象における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS を有する場合、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約 1.0 mg/週高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、初回用量レベルまたは修正用量レベルで、週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、初回用量は、50 歳以下の男性について 2.5 mg/週、50 歳を超える男性について約 2.0 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3.0 mg/週、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2.5 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4.0 mg/週、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3.5 mg/週である。

20

30

【0199】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、約 1 mg/週～約 5 mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型 rhGH を投与した後 3 日目～4 日目に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、-0.5 未満の SDS である、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、対象における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS を有する場合、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約 1.5 mg/週高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、初回用量レベルまたは修正用量レベルで、週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、初回用量は、50 歳以下の男性について 2.5 mg/週、50 歳を超える男性について約 2.0 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3.0 mg/週、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2.5 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4.0 mg/週、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3.5 mg/週である。

40

【0200】

50

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、約 1 mg / 週～約 5 mg / 週の初回用量で対象に投与することと、(ii) 長時間作用型 rhGH を投与した後 3 日目～4 日目に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、+1.5 超の SDS を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、初回用量レベルよりも約 0.5 mg / 週または約 0.75 mg / 週低い、投与することと、修正用量レベルを投与した後に、対象における IGF-1 レベルの追加の少なくとも 1 つの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した後の IGF-1 レベルが、+1.5 超の SDS を有する、測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、修正用量レベルよりも約 0.5 mg / 週低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週 1 回投与される。

10

【0201】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、約 1 mg / 週～約 5 mg / 週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型 rhGH を投与した後 3 日目～4 日目に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、+1.5 超の SDS を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、初回用量レベルよりも約 0.5 mg / 週または約 0.75 mg / 週低い、投与することと、修正用量レベルを投与した後に、対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した後の IGF-1 レベルが、+1.5 超の SDS を有する、測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、修正用量レベルよりも約 0.75 mg / 週低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週 1 回投与される。

20

30

【0202】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、約 1 mg / 週～約 5 mg / 週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型 rhGH を投与した後 3 日目～4 日目に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、対象における IGF-1 レベルが、+1.5 超の SDS を有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、初回用量レベルよりも約 0.5 mg / 週または約 0.75 mg / 週低い、投与することと、修正用量レベルを投与した後に、対象における IGF-1 レベルの追加の少なくとも 1 つの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した後の IGF-1 レベルが、-0.5 未満の SDS を有する、測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS を有する場合、修正用量レベルよりも約 1.0 mg / 週高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週 1 回投与される。

40

50

【0203】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、約1mg/週～約5mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約0.5mg/週または約0.75mg/週低い、投与することと、修正用量レベルを投与した後に、対象におけるIGF-1レベルの追加の少なくとも1つの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した後のIGF-1レベルが、-0.5未満のSDSを有する、測定値をとることと、長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、修正用量レベルよりも約1.5mg/週高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週1回投与される。

10

【0204】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、約1mg/週～約5mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、-0.5未満のSDSを有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約1.0mg/週または約1.5mg/週高い、投与することと、修正用量レベルを投与した後に、対象におけるIGF-1レベルの追加の少なくとも1つの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した後のIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する、測定値をとることと、長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、修正用量レベルよりも約0.5mg/週低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週1回投与される。

20

30

【0205】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、約1mg/週～約5mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、対象におけるIGF-1レベルが、-0.5未満のSDSを有する、測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約1.0mg/週または約1.5mg/週高い、投与することと、修正用量レベルを投与した後に、対象におけるIGF-1レベルの追加の少なくとも1つの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した後のIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する、測定値をとることと、長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、修正用量レベルよりも約0.75mg/週低い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、初回用量レベルで、修正用量レベル

40

50

で、またはさらなる修正用量レベルで、週1回投与される。

【0206】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、約1mg/週～約5mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約1.0mg/週または約1.5mg/週高い、投与することと、修正用量レベルを投与した後に、対象におけるIGF-1レベルの追加の少なくとも1つの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した後のIGF-1レベルが、-0.5未満のSDSを有する、測定値をとることと、長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、修正用量レベルよりも約1.0mg/週高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週1回投与される。

10

【0207】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、約1mg/週～約5mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約1.0mg/週または約1.5mg/週高い、投与することと、修正用量レベルを投与した後に、対象におけるIGF-1レベルの追加の少なくとも1つの測定値をとることと、修正用量レベルを投与した後のIGF-1レベルが、-0.5未満のSDSを有する、測定値をとることと、長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが+-0.5未満のSDSを有する場合、修正用量レベルよりも約1.5mg/週高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型rhGHは、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週1回投与される。

20

30

【0208】

いくつかの実施形態では、成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法は、(i) 配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン(rhGH)を、約1mg/週～約5mg/週の初回用量レベルで対象に投与することと、(ii) 長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、(iii) 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSレベルを有する場合、初回用量レベルよりも約0.5mg/週もしくは約0.75mg/週低いか、または修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSレベルを有する場合、初回用量レベルよりも約1.0mg/週または約1.5mg/週高い、投与することと、(iv) 修正用量レベルを投与した後に、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることと、(v) 長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することと、さらなる修正用量レベルが、対象におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSレベルを

40

50

有する場合、修正用量レベルよりも約 0.5 mg/週 もしくは約 0.75 mg/週 低いか、またはさらなる修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS レベルを有する場合、修正用量レベルよりも約 1.0 mg/週 もしくは約 1.5 mg/週 高い、投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、長時間作用型 rhGH は、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週 1 回投与される。いくつかの実施形態では、 IGF-1 レベルは、血清または血漿中で測定される。

【0209】

他の実施形態では、定義された範囲は、本明細書に提供される長時間作用型 rhGH を投与することによって達成される治療用量範囲である。他の実施形態では、定義された範囲は、本明細書に提供される長時間作用型 rhGH の連続投与後に、 IGF-1 の正弦波挙動の C_{max} および C_{trough} が維持される範囲である。他の実施形態では、定義された範囲は、対象において優れた応答性を有し、用量修正の必要性が最小限である、本明細書に提供される長時間作用型 rhGH を連続的に投与するための治療用量範囲である。他の実施形態では、定義された範囲は、正常であるとみなされる個体における IGF-1 レベルの範囲に匹敵する。他の実施形態では、定義された範囲は、正常な個体における IGF-1 レベル／値の正常範囲である。別のさらなる実施形態では、定義される範囲は、 IGF-1 SDS 値が $\pm 2 \text{ SDS}$ 以内である場合の正常範囲内にある。

【0210】

他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 rhGH は、非修飾成長ホルモンと同じ方法で使用される。他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 rhGH は、増加した循環半減期および血漿滞留時間、減少したクリアランス、および増加したインビボ臨床活性を有する。他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 rhGH の改善された特性により、これらのコンジュゲートは、非修飾成長ホルモンほど頻繁には投与されない。他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 rhGH は、週 1 回～2 週間毎に 1 回投与される。他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 rhGH は、2 週間毎に 1 回～3 週間毎に 1 回投与される。他の実施形態では、投与頻度の減少は、改善された治療転帰をもたらす改善された患者コンプライアンス、ならびに改善された患者の生活の質をもたらすであろう。他の実施形態では、ポリ（エチレングリコール）に結合された成長ホルモンの従来のコンジュゲートと比較して、本発明のコンジュゲートの分子量およびリンカー構造を有する成長ホルモン CTP コンジュゲートが、改善された効力、改善された安定性、上昇した AUC レベル、強化された循環半減期を有することが見出されている。他の実施形態では、ポリ（エチレングリコール）に結合された成長ホルモンの従来のコンジュゲートと比較して、本発明のコンジュゲートの分子量およびリンカー構造を有する成長ホルモンが、改善された効力、改善された安定性、上昇した AUC レベル、強化された循環半減期を有することがわかっている。他の実施形態では、コンジュゲート成長ホルモンの治療有効量は、インビボで測定可能な予想される生物学的活性に必要なコンジュゲートの量である。他の実施形態では、本明細書に開示される教示に従って利用される成長ホルモンは、増加した効力を示す。いくつかの実施形態では、成長ホルモンのアミノ末端およびカルボキシ末端の両方への CTP 配列の付着は、長期のインビボ活性をもたらす。

【0211】

他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 rhGH の治療有効量は、処置されている状態の正確なタイプ、処置されている患者の状態、および組成物中の他の成分としての要因に従って決定される。他の実施形態では、コンジュゲート成長ホルモンの治療有効量は、週 1 回投与される体重 1 kg 当たり約 0.1 mg ～約 1 mg である。他の実施形態では、コンジュゲート成長ホルモンの治療有効量は、週 1 回投与される体重 1 kg 当たり約 0.5 mg ～約 0.8 mg である。他の実施形態では、コンジュゲート成長ホルモンの治療有効量は、週 1 回投与される体重 1 kg 当たり約 0.6 mg ～約 0.7 mg である。他の実施形態では、コンジュゲート成長ホルモンの治療有効量は、週 1 回投与され

る体重 1 k g 当たり約 0 . 6 6 m g である。他の実施形態では、コンジュゲート成長ホルモンの治療有効量は、週 1 回皮下投与される体重 1 k g 当たり約 0 . 6 6 m g である。他の実施形態では、コンジュゲート成長ホルモンを含む医薬組成物は、様々な手段によるヒト患者への投与に有効な強度で製剤化される。

【 0 2 1 2 】

他の実施形態では、本発明の方法は、G H 療法の使用におけるコンプライアンスを高めることを含み、方法は、本明細書に記載される長時間作用型 r h G H を必要とする対象にそれを提供し、それによって成長ホルモン療法の使用におけるコンプライアンスを高めることを含む。

【 0 2 1 3 】

他の実施形態では、本明細書に提供される方法は、G H 療法を必要とする慢性疾患に罹患した対象のコンプライアンスを高めることを含む。他の実施形態では、本発明の方法は、上述の C T P で G H を修飾することによって、G H の投与頻度の低減を可能にする。他の実施形態では、コンプライアンスという用語は、順守を含む。他の実施形態では、本発明の方法は、G H の投与頻度を低減することによって、G H 療法を必要とする患者のコンプライアンスを高めることを含む。他の実施形態では、G H の投与頻度の低減は、C T P 修飾 G H をより安定した状態にする C T P 修飾により達成される。他の実施形態では、G H の投与頻度の低減は、成長ホルモンの半減期の増加の結果として達成される。他の実施形態では、G H の投与頻度の低減は、G H のクリアランス時間の増加の結果として達成される。他の実施形態では、成長ホルモンの投与頻度の低減は、成長ホルモンの A U C 基準の増加の結果として達成される。

【 0 2 1 4 】

他の実施形態では、本教示は、非ヒト対象における体脂肪を減少させる方法を提供し、方法は、ポリヌクレオチドを含む治療有効量の発現ベクターを当該対象に投与し（当該ポリヌクレオチドが、非ヒト成長ホルモン、当該非ヒト成長ホルモンのアミノ末端に付着した 1 つの絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチド（C T P）、および当該非ヒト成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した 2 つの絨毛性ゴナドトロピン C T P からなり、当該ポリペプチドが、任意選択的に、当該 1 つの C T P のアミノ末端に付着したシグナルペプチドからなる）、それによって非ヒト対象において成長または体重増加を誘導することを含む。

【 0 2 1 5 】

他の実施形態では、本教示は、ヒト対象におけるインスリン様成長因子（I G F - 1）レベルを高める方法を提供し、方法は、成長ホルモン、当該成長ホルモンのアミノ末端に付着した 1 つの絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチド（C T P）、および当該成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した 2 つの絨毛性ゴナドトロピン C T P を含む治療有効量のポリペプチドを、当該対象に投与し、それによって当該対象における I G F - 1 レベルを高めることを含む。

【 0 2 1 6 】

他の実施形態では、本教示は、非ヒト対象におけるインスリン様成長因子（I G F - 1）レベルを高める方法を提供し、方法は、ポリヌクレオチドを含む治療有効量の発現ベクターを当該対象に投与し（当該ポリヌクレオチドが、非ヒト成長ホルモン、当該非ヒト成長ホルモンのアミノ末端に付着した 1 つの絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチド（C T P）、および当該非ヒト成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した 2 つの絨毛性ゴナドトロピン C T P からなり、当該ポリペプチドが、任意選択的に、当該 1 つの C T P のアミノ末端に付着したシグナルペプチドからなる）、それによって非ヒト対象において成長または体重増加を誘導することを含む。

【 0 2 1 7 】

他の実施形態では、本教示は、対象における成長ホルモンの曲線下面積（A U C）を改善する方法を提供し、方法は、治療有効量の長時間作用型 r h G H を当該対象に投与することを含み、それによって対象における成長ホルモンの投与頻度を低減する。

10

20

30

40

50

【0218】

他の実施形態では、方法は、筋肉成長を刺激するために長時間作用型 r h G Hを提供する。いくつかの実施形態では、ヒト対象における I G F - 1 レベルの上昇は、1 型糖尿病、2 型糖尿病、筋萎縮性側索硬化症（A L S、別名「ルー・ゲーリック病」）、重度熱傷、および筋緊張性ジストロフィー（M M D）の治療、予防、または抑制に有効であり得る。

【0219】

他の実施形態では、方法は、骨成長を刺激するために、本明細書に記載される長時間作用型 r h G Hのいずれかを利用する。そのような実施形態では、処置された患者の骨成長は、当該患者の実年齢と相関する。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、有効な骨成熟速度を提供する治療方法を対象とする。

10

【0220】

他の実施形態では、方法は、骨成長を刺激するために、本明細書に記載される長時間作用型 r h G Hをコードする核酸配列を提供する。

【0221】

他の実施形態では、方法は、本明細書に記載される長時間作用型 r h G Hをコードする核酸配列を提供する。他の実施形態では、方法は、筋肉成長を刺激する、心臓機能を高める、骨成長を刺激する、筋肉の完全性を維持する、筋肉代謝の平衡を保つ、筋肉増強を誘導する、デノボ筋肉増強を誘導する、骨負荷を強化する、骨粗しょう症に関連する症状を治療する、消耗性疾患を治療する、脂肪分解を増加させる、体液平衡を改善する、骨粗しょう症を治療する、肺機能を改善し、免疫を改善する、重要臓器を再成長させる、幸福感を高める、R E M睡眠を回復させる、またはそれらの任意の組み合わせのために、長時間作用 r h G Hをコードする核酸配列を提供する。

20

【0222】

他の実施形態では、本明細書に記載される成長ホルモンをコードする核酸分子は、当業者に既知の成長ホルモンの任意のアミノ酸配列をコードする。

【0223】

他の実施形態では、方法は、消耗性疾患、A I D S、悪液質、または h G H分泌不全症の治療のために、長時間作用型 r h G Hを提供する。

【0224】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、獣医学で用いられる。いくつかの実施形態では、本教示は、ヒトのコンパニオン（例えば、イヌ、ネコ、ウマ）として維持される、有意な商業的価値を有する（例えば、乳牛、肉牛、スポーツ用動物）、有意な科学的価値を有する（例えば、絶滅危惧種の捕獲標本または遊離標本）、または別の価値を有する、家畜化された哺乳動物の治療を提供する。

30

【0225】

他の実施形態では、本教示は、ヒト対象において成長または体重増加を誘導する方法を提供し、方法は、ヒト成長ホルモンを含む長時間作用型 r h G Hをコードする核酸、当該非ヒト成長ホルモンのアミノ末端に付着した1つの絨毛性ゴナドトロピン C T P、およびヒト成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した2つの絨毛性ゴナドトロピン C T P からなるポリヌクレオチドを含む治療有効量の発現ベクターを、当該ヒト対象に投与し、ヒト対象において成長または体重増加を誘導するステップを含む。

40

【0226】

他の実施形態では、本教示は、対象において体重減少を誘導するか、または体脂肪を減少させる方法を提供し、方法は、本明細書に提供される長時間作用型 r h G Hを当該対象に投与し、それによって当該対象において体重減少を誘導するか、または体脂肪を減少させることを含む。いくつかの実施形態では、本教示は、対象（例えば、成人）において体幹脂肪量を減少させる、除脂肪体重を増加させる、総脂肪量の割合としての体幹脂肪量を減少させる、I G F - 1 レベルを正常化する、またはそれらの組み合わせの方法を提供する。いくつかの実施形態では、当該対象は、肥満である。他の実施形態では、当該対象は

50

、体重超過である。

【0227】

他の実施形態では、本教示は、非ヒト対象において体脂肪を減少させる方法を提供し、方法は、本明細書に提供される長時間作用型 r h G H を当該対象に投与し、それによって非ヒト対象において成長または体重増加を誘導することを含む。

【0228】

他の実施形態では、本教示は、対象において脂肪沈着を減少させる方法を提供する。他の実施形態では、本教示は、対象において筋肉量を増加させる方法を提供する。他の実施形態では、本教示は、対象において筋肉成長を促進する方法を提供する。他の実施形態では、本教示は、筋肉対脂肪比を増加させる方法を提供する。他の実施形態では、本教示は、体格指数 (B M I) またはケトレー指数を減少させる方法を提供する。

10

【0229】

他の実施形態では、成長は、体重増加によって測定される。他の実施形態では、成長は、身長増加によって測定される。他の実施形態では、成長は、体重増加によって測定される。他の実施形態では、成長は、筋肉量増加によって測定される。他の実施形態では、成長は、体重増加によって測定される。他の実施形態では、成長は、骨量増加によって測定される。他の実施形態では、成長は、体重増加によって測定される。他の実施形態では、成長は、筋肉量増加によって測定される。他の実施形態では、体重増加は、骨および／または筋肉量増加に起因する。他の実施形態では、成長は、当業者に既知の任意の既知の基準によって測定される。

20

【0230】

いくつかの実施形態では、ヒト成長ホルモンポリペプチドは、発育不全障害、H I V 感染対象の A I D S 消耗性、加齢性、免疫機能障害、異化疾患、術後回復、うっ血性心筋症、肝移植、肝切除後の肝再生、慢性腎不全、腎性骨ジストロフィー、骨粗しょう症、軟骨無形成症／軟骨低形成症、骨格異形成、慢性炎症性または栄養障害、例えば、クローン病、短腸症候群、若年性慢性関節炎、嚢胞性線維症、男性不妊症、X 染色体連鎖性低リン血症性くる病、ダウン症、二分脊椎、ヌーナン症候群、肥満、筋力障害、および線維筋痛症など、成長および体重に関連する状態を有する対象を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態では、インターフェロンポリペプチドは、有毛細胞白血病 (H C L)、カポジ肉腫 (K S)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性 C 型肝炎 (C H C)、尖圭コンジローマ (C A)、慢性 B 型肝炎、悪性黒色腫、濾胞性非ホジキンリンパ腫、多発性硬化症、慢性肉芽腫性疾患、トリ型結核菌群 (M A C)、肺線維症、および骨粗しょう症などの様々な状態を有する対象を治療するために使用される。

30

【0231】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、それ自体が個体に提供され得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、それが薬学的に許容される担体と混合される医薬組成物の一部として個体に提供され得る。

【0232】

作製方法

【0233】

いくつかの実施形態では、本教示は、成長ホルモン分泌不全症を有する対象への週 1 回の投与のための長時間作用型 r h G H 医薬組成物を作製するためのプロセスを提供し、プロセスは、

a. 当該成長ホルモンのアミノ末端に付着した 1 つの絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチド (C T P)、および当該成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した 2 つの絨毛性ゴナドトロピン C T P を付着させることによって、成長ホルモンを修飾するステップと、

b. ステップ a. の修飾成長ホルモンを緩衝液および等張化剤と混合するステップと、

c. ステップ b. で産生された混合物でペンまたは注射器を予め充填するステップと、を含む。

40

50

【0234】

いくつかの実施形態では、本教示は、本明細書に提供される製剤でペンまたは注射器を充填するためのプロセスを提供し、プロセスは、

a. 所定量の長時間作用型 r h G H を有する当該長時間作用型 r h G H の週 1 回の剤形を製剤化するステップと、

b. 製剤でペンまたは注射器を充填するステップと、を含む。

【0235】

いくつかの実施形態では、本教示は、成長ホルモン、成長ホルモンのアミノ末端に付着した単一の絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチド、および成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した 2 つの絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチドを含む、長時間作用型 r h G H を含む医薬製剤を提供する。他の実施形態では、本教示は、成長ホルモン、成長ホルモンのアミノ末端に付着した単一の絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチド、成長ホルモンのカルボキシ末端に付着した 2 つの絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチド、および 1 つの絨毛性ゴナドトロピンカルボキシ末端ペプチドのアミノ末端に付着したシグナルペプチドを含む、長時間作用型 r h G H を含む医薬製剤を提供する。他の実施形態では、医薬製剤は、緩衝液および等張化剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、緩衝液は、10 mM のクエン酸塩であり、等張化剤は、147 mM の NaCl である。いくつかの実施形態では、製剤は、約 6.6 の pH である。他の実施形態では、製剤は、約 6.5 の pH である。他の実施形態では、製剤は、約 6.4 の pH である。いくつかの実施形態では、緩衝液は、10 mM のクエン酸塩であり、等張化剤は、147 mM の NaCl であり、pH は、約 6.6 である。他の実施形態では、製剤は、約 6.0 ~ 6.8 の pH 範囲である。

【0236】

いくつかの実施形態では、製剤は、液体製剤である。

【0237】

いくつかの実施形態では、本教示は、長時間作用型 r h G H を含む製剤を提供し、当該製剤は、高められた安定性を有する。いくつかの実施形態では、製剤は、少なくとも 1 年間安定している。他の実施形態では、製剤は、少なくとも 2 年間安定している。

【0238】

他の実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物および医薬製剤を含む週 1 回の剤形が、本明細書に提供される。

【0239】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される組成物のいずれかは、任意の形態で、目的のタンパク質に結合した少なくとも 2 つの CTP 配列を含んでもよい。いくつかの実施形態では、本教示は、組み合わせられた調製物を提供する。いくつかの実施形態では、「組み合わせられた調製物」は、特に、上記に定義される組み合わせパートナーが独立して、または区別される量の組み合わせパートナーとの異なる一定の組み合わせの使用によって、すなわち、同時に、並行して、または連続して投与され得るという意味で、特に「複数部分のキット」を定義する。いくつかの実施形態では、複数部分のキットの部分は次いで、例えば、同時に、または時間的にずらして、すなわち、異なる時点で、複数部分のキットの任意の部分について等しいまたは異なる時間間隔で投与され得る。いくつかの実施形態では、組み合わせパートナーの総量の比率は、組み合わせられた調製物中で投与され得る。いくつかの実施形態では、組み合わせられた調製物は、当業者によって容易に作製され得るように、例えば、治療される患者部分集団のニーズ、または異なるニーズが特定の疾患、疾患の重症度、年齢、性別、もしくは体重に起因し得る単一の患者のニーズに対処するために変化し得る。

【0240】

いくつかの実施形態では、「賦形剤」は、活性成分の投与をさらに促進するために、医薬組成物に添加される不活性物質を指す。いくつかの実施形態では、賦形剤には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々なデンプンの糖およびタイプ、セルロース誘導体、ゼ

ラチン、植物油、およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0241】

薬物の製剤化および投与のための技術は、参照により本明細書に組み込まれる "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA、最新版に見られる。

【0242】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される長時間作用型 r h G H は、対象に皮下投与される。いくつかの実施形態では、調製物は、全身的な方法ではなく局所的な方法で、例えば、調製物を患者の身体の特定の領域に直接注射することによって投与される。他の実施形態では、長時間作用型 r h G H は、皮膚の下に注射される（皮下注射）。他の実施形態では、長時間作用型 r h G H は、皮膚の下に注射される。他の実施形態では、長時間作用型 r h G H は、筋肉に注射される。他の実施形態では、長時間作用型 r h G H は、筋肉に注射される（筋肉内注射）。他の実施形態では、好適な投与経路には、例えば、経口、直腸、経粘膜、経鼻、腸または非経口送達が含まれ、これには、筋肉内、皮下、および髄内注射、ならびに髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射が含まれる。

10

【0243】

いくつかの実施形態では、医薬組成物または医薬組成物が注射を介して対象に投与される場合、これは、予め充填された注射器またはペンを使用して行われる。

【0244】

本明細書に提供される医薬組成物は、注射器、ペン、ポンプ、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、いくつかの投与様式のうちの1つ以上を使用して対象に皮下投与され得る。例えば、単回使用注射器を使用して、組成物の個別のボラス注射を投与してもよい。本明細書に提供される組成物の投与に有用な注射器としては、例えば、約 1 mL、約 1.1 mL、約 1.2 mL、約 1.3 mL、約 1.4 mL、約 1.5 mL、約 1.6 mL、約 1.7 mL、約 1.8 mL、約 1.9 mL、または約 2 mL を保持するように設計され得、投与の容易さのために単位でのマーキングを有する注射器が挙げられるが、これに限定されない。

20

【0245】

他の実施形態では、医薬組成物は、液体調製物の静脈内、動脈内、または筋肉内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、液体製剤は、溶液、懸濁液、分散液、エマルジョン、油などを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与され、したがって静脈内投与に好適な形態で製剤化される。他の実施形態では、医薬組成物は、動脈内投与され、したがって動脈内投与に好適な形態で製剤化される。他の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内投与され、したがって筋肉内投与に好適な形態で製剤化される。

30

【0246】

他の実施形態では、医薬組成物は、体表面に局所投与され、したがって局所投与に好適な形態で製剤化される。好適な局所製剤としては、ゲル、軟膏、クリーム、ローション、点滴薬などが挙げられる。局所投与のために、本発明の化合物は、追加の適切な治療剤と組み合わせられ、薬学的担体の有無にかかわらず、薬学的に許容される希釈剤中で溶液、懸濁液、またはエマルジョンとして調製および適用される。

40

【0247】

いくつかの実施形態では、本発明に従った使用のための医薬組成物は、薬学的に使用され得る調製物への活性成分の処理を容易にする賦形剤および助剤を含む1つ以上の生理学的に許容される担体を使用して、従来の方法で製剤化される。いくつかの実施形態では、製剤は、選択される投与経路によって決まる。

【0248】

いくつかの実施形態では、本発明の注射剤は、水溶液中で製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明の注射剤は、生理学的に適合する緩衝液、例えば、ハンクス溶液、リンガー溶液、または生理食塩緩衝液中で製剤化される。いくつかの実施形態では、経粘膜

50

投与のために、浸透するバリアに適切な浸透剤が、製剤で使用される。そのような浸透剤は、当該技術分野で一般に知られている。

【0249】

組成物はまた、いくつかの実施形態では、塩化ベンザルコニウムおよびチメロサルなどの防腐剤；エデト酸ナトリウムなどのキレート剤；リン酸塩、クエン酸塩、および酢酸塩などの緩衝液；塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトールなどの等張化剤；アスコルビン酸、アセチルシスチン、メタ重亜硫酸ナトリウムなどの酸化防止剤；芳香剤；セルロースおよびその誘導体を含むポリマーなどの粘度調整剤；ならびに必要に応じて、これらの水性組成物のpHを調整するためのポリビニルアルコールおよび酸および塩基を含む。組成物はまた、いくつかの実施形態では、局所麻酔剤または他の活性剤を含む。組成物は、スプレー、ミスト、点滴薬などとして使用され得る。

10

【0250】

いくつかの実施形態では、本発明の調製物は、予め充填された注射器またはペンを介して皮下注射するための液体製剤中で製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明の文脈での使用に好適な医薬組成物は、活性成分が意図された目的を達成するのに有効な量で含有される組成物を含む。いくつかの実施形態では、治療有効量は、疾患の症状を予防、緩和、もしくは改善する、または治療されている対象の生存を延長させるのに有効な活性成分の量を意味する。

【0251】

いくつかの実施形態では、治療される状態の重症度および応答性に応じて、投与は、単回または複数回の投与であり得、治療過程は、数週間から数年間、または治癒がもたらされるか、もしくは疾患状態の減少が達成されるまで継続する。

20

【0252】

いくつかの実施形態では、投与される組成物または製剤の量は、当然のことながら、治療されている対象、苦痛の重症度、投与方法、処方医師の判断などによって決まるであろう。

【0253】

いくつかの実施形態では、適合する薬学的担体中で製剤化された本発明の調製物を含む組成物もまた、調製され、適切な容器内に配置され、指示された状態の治療のためにラベル付けされる。

30

【0254】

他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型rhGHを含む医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、ポリオール、糖、およびアニオン性表面活性安定剤などの複合担体を含むようにさらに製剤化される。例えば、WO 89/10756 (Hara et al.、ポリオールおよびp-ヒドロキシ安息香酸塩を含有する)を参照されたい。他の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される成長ホルモンを含み、ラクトビオン酸および酢酸塩／グリシン緩衝液を含むようにさらに製剤化される。他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型rhGHを含む医薬組成物は、水中のインターフェロン組成物の溶解度を高めるアルギニンまたはグルタミン酸塩などのアミノ酸を含むようにさらに製剤化される。他の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される長時間作用型rhGHを含み、グリシンまたはヒト血清アルブミン(HSA)、緩衝液(例えば、酢酸塩)、および等張剤(例えば、NaCl)を含むようにさらに製剤化される。他の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される長時間作用型rhGHを含み、リン酸緩衝液、グリシン、およびHSAを含むようにさらに製剤化される。

40

【0255】

他の実施形態では、本明細書に提供される長時間作用型rhGHを含む医薬組成物は、アミノ酸である約0.3重量%～5重量%の安定剤を含む液体組成物中で製剤化される。

【0256】

他の実施形態では、本明細書において提供される長時間作用型rhGHを含む医薬組成物は、投与の精度および生成物の安全性を提供する。他の実施形態では、本明細書におい

50

て提供される長時間作用型 r h G H を含む医薬組成物は、注射可能な用途での使用のための生物学的に活性で、安定した液体製剤を提供する。他の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に提供される非凍結乾燥長時間作用型 r h G H を含む。

【0257】

他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 r h G H を含む医薬組成物は、投与前の保存および輸送を容易にする液体状態での長期間の保存を可能にする、液体製剤を提供する。

【0258】

他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 r h G H を含む医薬組成物は、マトリックス材料として固体脂質を含む。他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 r h G H を含む注射可能な医薬組成物は、マトリックス材料として固体脂質を含む。他の実施形態では、Speiser によって、スプレー凝固による脂質微粒子の産生 (Speiser and al., Pharm. Res. 8 (1991) 47-54)、続いて、経口投与のための脂質ナノペレット (Speiser EP 0167825 (1990)) が記載されている。他の実施形態では、使用される脂質は、身体によって良好な耐容性が示される (例えば、非経口栄養のためのエマルジョン中に存在する脂肪酸から構成されるグリセリド)。

【0259】

他の実施形態では、本明細書に記載される長時間作用型 r h G H を含む医薬組成物は、リポソームの形態である (J. E. Diederichs and al., Pharm. / nd. 56 (1994) 267-275)。

【0260】

いくつかの実施形態では、長時間作用型 r h G H が、追加の活性剤と共に個体に提供されて、各薬剤単独を用いた治療と比較して改善された治療効果を達成することができることが理解されるであろう。他の実施形態では、併用療法に関連する有害な副作用を最小限に抑えるための措置 (例えば、相補的薬剤の投与および選択) がとられる。

【0261】

本発明の追加の目的、利点、および新規の特徴は、限定するよう意図されていない以下の実施形態および実施例を調べると、当業者に明らかになるであろう。加えて、上記で詳述し、かつ以下の特許請求の範囲の項で特許請求されるような本発明の様々な実施形態の各々は、以下の実施例において実験的裏付けを見出す。

【0262】

実施形態

【0263】

実施形態 1. 成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を、初回用量レベルで対象に投与することと、対象における I G F - 1 レベルの少なくとも 2 つの測定値をとることとであって、4 ~ 6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値で、対象における I G F - 1 レベルが各々、+ 2 超の標準偏差スコア (S D S) を有する、測定値をとることと、長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することとであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約 15 % 低い、投与することと、を含む、方法。

【0264】

実施形態 2. 長時間作用型 r h G H が、初回用量レベルで、または修正用量レベルで、週に 1 回投与される、実施形態 1 に記載の方法。

【0265】

実施形態 3. 対象が、小児対象である、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

【0266】

実施形態 4. 初回用量レベルが、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 6 6 m g である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0267】

実施形態5．少なくとも2回のIGF-1レベル測定が、長時間作用型rhGHを初回用量レベルで投与した後3日目～4日目（例えば、約96時間）に行われる、実施形態1～4のいずれか1つに記載の方法。

【0268】

実施形態6．修正用量レベルが、1週間当たり体重1kg当たり約0.56mgである、実施形態1～5のいずれか1つに記載の方法。

【0269】

実施形態7．修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1つの測定値をとることをさらに含む、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

10

【0270】

実施形態8．対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1回の測定が、+2超のSDSを有する、実施形態7に記載の方法。

【0271】

実施形態9．長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することをさらに含む、実施形態8に記載の方法。

【0272】

実施形態10．長時間作用型rhGHが、さらなる修正用量レベルで週に1回投与される、実施形態9に記載の方法。

20

【0273】

実施形態11．さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも15%低い、実施形態9または10に記載の方法。

【0274】

実施形態12．さらなる修正用量レベルが、1週間当たり体重1kg当たり約0.48mgである、実施形態9～11のいずれか1つに記載の方法。

【0275】

実施形態13．成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、配列番号2のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）を、1週間当たり体重1キログラム当たり約0.66mgの初回用量レベルで対象に投与することと、長時間作用型rhGHを投与した後3日目～4日目に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも2つの測定値をとることであって、対象におけるIGF-1レベルが、4～6週間間隔でとられた2つの連続した測定値で、対象におけるIGF-1レベルが各々、+2超の標準偏差スコア（SDS）を有する、測定値をとることと、長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも15%低い、投与することと、修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後に、対象におけるIGF-1レベルの少なくとも1つの測定値をとることであって、修正用量レベルを投与した少なくとも4週間後のIGF-1レベルが、+2超のSDSを有する、測定値をとることと、長時間作用型rhGHをさらなる修正用量レベルで対象に投与することであって、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも15%低い、投与することと、を含む、方法。

30

40

【0276】

実施形態14．長時間作用型rhGHが、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週に1回投与される、実施形態13に記載の方法。

【0277】

実施形態15．対象が、小児対象である、実施形態13または14に記載の方法。

【0278】

実施形態16．IGF-1レベルが、血清または血漿中で測定される、実施形態13～15のいずれか1つに記載の方法。

【0279】

50

実施形態 17. 修正用量レベルが、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 5 6 m g である、実施形態 13 ~ 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0280】

実施形態 18. さらに修正用量レベルが、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 4 8 m g である、実施形態 13 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0281】

実施形態 19. 成長ホルモン分泌不全症 (GHD) の治療を必要とする対象においてそれを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) の使用であって、治療が、配列番号 2 のアミノ酸配列を初回用量レベルで対象に投与することと、対象における IGF-1 レベルの少なくとも 2 つの測定値をとることであって、4 ~ 6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値で、対象における IGF-1 レベルが各々、+2 超の標準偏差スコア (SDS) を有する、測定値をとることと、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも約 15 % 低い、投与することと、を含む、使用。

10

【0282】

実施形態 20. 長時間作用型 rhGH が、初回用量レベルで、または修正用量レベルで、週に 1 回投与される、実施形態 19 に記載の使用。

【0283】

実施形態 21. 対象が、小児対象である、実施形態 19 または 20 に記載の使用。

【0284】

実施形態 22. 初回用量レベルが、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 6 6 m g である、実施形態 19 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の使用。

20

【0285】

実施形態 23. 少なくとも 2 回の IGF-1 レベル測定が、長時間作用型 rhGH を初回用量レベルで投与した後 3 日目 ~ 4 日目 (例えば、約 96 時間) に行われる、実施形態 19 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0286】

実施形態 24. 修正用量レベルが、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 5 6 m g である、実施形態 19 ~ 23 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0287】

実施形態 25. 治療が、修正用量レベルを投与した少なくとも 4 週間後に、対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることをさらに含む、実施形態 19 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の使用。

30

【0288】

実施形態 26. 対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 回の測定が、+2 超の SDS を有する、実施形態 25 に記載の使用。

【0289】

実施形態 27. 治療が、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することをさらに含む、実施形態 26 に記載の使用。

【0290】

実施形態 28. 長時間作用型 rhGH が、さらに修正用量レベルで週に 1 回投与される、実施形態 27 に記載の使用。

40

【0291】

実施形態 29. さらに修正用量レベルが、修正用量レベルよりも 15 % 低い、実施形態 27 または 28 に記載の使用。

【0292】

実施形態 30. さらに修正用量レベルが、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 4 8 m g である、実施形態 27 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0293】

実施形態 31. 成長ホルモン分泌不全症 (GHD) の治療を必要とする対象においてそ

50

れを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（r h G H）の使用であって、治療が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（r h G H）を、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 6 6 m g の初回用量レベルで対象に投与することと、長時間作用型 r h G H を投与した後 3 日目～4 日目に、対象における I G F - 1 レベルの少なくとも 2 つの測定値をとることであって、対象における I G F - 1 レベルが、4 ～6 週間間隔でとられた 2 つの連続した測定値で、対象における I G F - 1 レベルが各々、+ 2 超の標準偏差スコア（S D S）を有する、測定値をとることと、長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、初回用量レベルよりも 1 5 % 低い、投与することと、修正用量レベルを投与した少なくとも 4 週間後に、対象における I G F - 1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることであって、修正用量レベルを投与した少なくとも 4 週間後の I G F - 1 レベルが、+ 2 超の S D S を有する、測定値をとることと、長時間作用型 r h G H をさらなる修正用量レベルで対象に投与することであって、さらなる修正用量レベルが、修正用量レベルよりも 1 5 % 低い、投与することと、を含む、使用。

10

【0294】

実施形態 32 . 長時間作用型 r h G H が、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週に 1 回投与される、実施形態 31 に記載の使用。

【0295】

実施形態 33 . 対象が、小児対象である、実施形態 31 または 32 に記載の使用。

【0296】

実施形態 34 . I G F - 1 レベルが、血清または血漿中で測定される、実施形態 31 ～33 のいずれか 1 つに記載の使用。

20

【0297】

実施形態 35 . 修正用量レベルが、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 5 6 m g である、実施形態 31 ～34 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0298】

実施形態 36 . さらなる修正用量レベルが、1 週間当たり体重 1 k g 当たり約 0 . 4 8 m g である、実施形態 31 ～35 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0299】

実施形態 37 . 成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法であって、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（r h G H）を、初回用量レベルで対象に投与することと、対象における I G F - 1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることであって、対象における I G F - 1 レベルが、+ 1 . 5 超または - 0 . 5 未満の標準偏差スコア（S D S）を有する、測定値をとることと、長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することであって、修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが + 1 . 5 超の S D S 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 0 . 5 m g / 週もしくは約 0 . 7 5 m g / 週低いか、または修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが - 0 . 5 未満の S D S 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 1 . 0 m g / 週もしくは約 1 . 5 m g / 週高い、投与することと、を含む、方法。

30

40

【0300】

実施形態 38 . 長時間作用型 r h G H が、初回用量レベルで、または修正用量レベルで、週に 1 回投与される、実施形態 37 に記載の方法。

【0301】

実施形態 39 . 初回用量レベルが、約 1 m g / 週～約 5 m g / 週の範囲である、実施形態 37 または 38 に記載の方法。

【0302】

実施形態 40 . 対象が、男性、経口エストロゲンを投与されていない女性、または経口エストロゲンを投与されている女性である、実施形態 37 ～39 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【0303】

実施形態41. 初回用量が、50歳以下の男性について約2.5mg/週、50歳を超える男性について約2.0mg/週、50歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約3.0mg/週、50歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約2.5mg/週、50歳以下の経口エストロゲンを投与されている女性について約4.0mg/週、または50歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約3.5mg/週である、実施形態40に記載の方法。

【0304】

実施形態42. IGF-1レベルが、血清または血漿中で測定される、実施形態37～41のいずれか1つに記載の方法。

【0305】

実施形態43. IGF-1レベルが、長時間作用型rhGHを初回用量レベルで投与した後3日目～4日目に測定される、実施形態37～42のいずれか1つに記載の方法。

【0306】

実施形態44. 修正用量レベルが、男性または経口エストロゲンを投与されていない女性におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約0.5mg/週低い、実施形態40～43のいずれか1つに記載の方法。

【0307】

実施形態45. 修正用量レベルが、経口エストロゲンを投与されている女性におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約0.75mg/週低い、実施形態40～43のいずれか1つに記載の方法。

【0308】

実施形態46. 修正用量レベルが、男性または女性におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、50歳以下の男性について約2.0mg/週、50歳を超える男性について約1.5mg/週、50歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約2.5mg/週、50歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約2.0mg/週、50歳以下の経口エストロゲンを投与されている女性について約3.25mg/週、または50歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約2.75mg/週である、実施形態40～45のいずれか1つに記載の方法。

【0309】

実施形態47. 修正用量レベルが、男性または経口エストロゲンを投与されていない女性におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約1.0mg/週高い、実施形態40～43のいずれか1つに記載の方法。

【0310】

実施形態48. 修正用量レベルが、経口エストロゲンを投与されている女性におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約1.5mg/週高い、実施形態40～43のいずれか1つに記載の方法。

【0311】

実施形態49. 修正用量が、男性または女性におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、50歳以下の男性について約3.5mg/週、50歳を超える男性について約3.0mg/週、50歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約4.0mg/週、50歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約3.5mg/週、50歳以下の経口エストロゲンを投与されている女性について約5.5mg/週、または50歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約5.0mg/週である、実施形態40～43、47、および48のいずれか1つに記載の方法。

【0312】

実施形態50. 長時間作用型rhGHを修正用量レベルで投与した後、対象におけるI

10

20

30

40

50

G F - 1 レベルの測定値をとることをさらに含む、実施形態 19 ~ 49 のいずれか 1 つの方法。

【0313】

実施形態 51 . 対象における I G F - 1 レベルが、+ 1 . 5 超の S D S を有する、実施形態 50 に記載の方法。

【0314】

実施形態 52 . 長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することをさらに含む、実施形態 51 に記載の方法。

【0315】

実施形態 53 . さらに修正用量レベルが、対象が男性である場合、または対象がエストロゲンを投与されていない女性である場合、修正用量レベルよりも約 0 . 5 m g / 週低い、実施形態 52 に記載の方法。

【0316】

実施形態 54 . さらに修正用量レベルが、対象がエストロゲンを投与されている女性である場合、修正用量レベルよりも約 0 . 7 5 m g / 週低い、実施形態 52 に記載の方法。

【0317】

実施形態 55 . 対象における I G F - 1 レベルが、- 0 . 5 未満の S D S を有する、実施形態 50 に記載の方法。

【0318】

実施形態 56 . 長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することをさらに含む、実施形態 55 に記載の方法。

【0319】

実施形態 57 . さらに修正用量レベルが、対象が男性またはエストロゲンを投与されていない女性である場合、修正用量レベルよりも約 1 . 0 m g / 週高い、実施形態 56 に記載の方法。

【0320】

実施形態 58 . さらに修正用量レベルが、対象がエストロゲンを投与されている女性である場合、修正用量レベルよりも約 1 . 5 m g / 週高い、実施形態 56 に記載の方法。

【0321】

実施形態 59 . 長時間作用型 r h G H を 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 回、またはそれ以上投与することと、各投与後 3 日目 ~ 4 日目に、対象における I G F - 1 レベルの測定値をとることと、I G F - 1 レベルが + 1 . 5 超の S D S 値を有する場合、年齢、性別、およびエストロゲン状態に応じて、長時間作用型 r h G H の用量レベルを約 0 . 5 m g / 週もしくは約 0 . 7 5 m g / 週低減すること、または I G F - 1 レベルが - 0 . 5 未満の S D S を有する場合、年齢、性別、およびエストロゲン状態に応じて、長時間作用型 r h G H の用量レベルを約 1 . 0 m g / 週もしくは約 1 . 5 m g / 週高めることと、をさらに含む、実施形態 52 ~ 58 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0322】

実施形態 59 . 対象の体幹脂肪量が減少する、除脂肪体重が増加する、総脂肪量の割合としての体幹脂肪量が減少する、I G F - 1 レベルが正常化される、またはそれらの組み合わせである、実施形態 37 ~ 58 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0323】

実施形態 60 . 成長ホルモン分泌不全症 (G H D) の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法であって、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を、約 1 m g / 週 ~ 約 5 m g / 週の初回用量レベルで対象に投与することと、長時間作用型 r h G H を投与した後 3 日目 ~ 4 日目に、対象における I G F - 1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることと、対象における I G F - 1 レベルが、- 0 . 5 未満または + 1 . 5 超の S D S を有する、測定値をとることと、長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することと、修正用量レベルが、対象

10

20

30

40

50

における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、初回用量レベルよりも約 0.5 mg/週もしくは約 0.75 mg/週低いか、または修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS を有する場合、初回用量レベルよりも約 1.0 mg/週または約 1.5 mg/週高い、投与することと、任意選択的に修正用量レベルを投与した後に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることとであって、修正用量レベルを投与した後の IGF-1 レベルが、-0.5 未満または +1.5 超の SDS を有する、測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらなる修正用量レベルで対象に投与することとであって、さらなる修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、修正用量レベルよりも約 0.5 mg/週もしくは約 0.75 mg/週低いか、またはさらなる修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS を有する場合、修正用量レベルよりも約 1.0 mg/週もしくは約 1.5 mg/週高い、投与することと、を含む、方法。

10

【0324】

実施形態 61. 長時間作用型 rhGH が、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週に 1 回投与される、実施形態 60 に記載の方法。

【0325】

実施形態 62. IGF-1 レベルが、血清または血漿中で測定される、実施形態 60 または 61 に記載の方法。

【0326】

実施形態 63. 成長ホルモン分泌不全症 (GHD) の治療を必要とする成人対象においてそれを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) の使用であって、治療が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、初回用量レベルで対象に投与することと、対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることとであって、対象における IGF-1 レベルが、+1.5 超または -0.5 未満の標準偏差スコア (SDS) を有する、測定値をとることと、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することとであって、修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 0.5 mg/週もしくは約 0.75 mg/週低いか、または修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS 値を有する場合、初回用量レベルよりも約 1.0 mg/週もしくは約 1.5 mg/週高い、投与することと、を含む、使用。

20

30

【0327】

実施形態 64. 長時間作用型 rhGH が、初回用量レベルで、または修正用量レベルで、週に 1 回投与される、実施形態 63 に記載の使用。

【0328】

実施形態 65. 初回用量レベルが、約 1 mg/週～約 5 mg/週の範囲である、実施形態 63 または 64 に記載の使用。

【0329】

実施形態 66. 対象が、男性、経口エストロゲンを投与されていない女性、または経口エストロゲンを投与されている女性である、実施形態 63～65 のいずれか 1 つに記載の使用。

40

【0330】

実施形態 67. 初回用量が、50 歳以下の男性について約 2.5 mg/週、50 歳を超える男性について約 2.0 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約 3.0 mg/週、50 歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約 2.5 mg/週、50 歳以下である経口エストロゲンを投与されている女性について約 4.0 mg/週、または 50 歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約 3.5 mg/週である、実施形態 66 に記載の使用。

【0331】

実施形態 68. IGF-1 レベルが、血清または血漿中で測定される、実施形態 63～67 のいずれか 1 つに記載の使用。

50

【0332】

実施形態69. IGF-1レベルが、長時間作用型rhGHを初回用量レベルで投与した後3日目～4日目に測定される、実施形態63～68のいずれか1つに記載の使用。

【0333】

実施形態70. 修正用量レベルが、男性または経口エストロゲンを投与されていない女性

におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約0.5mg/週低い、実施形態66～69のいずれか1つに記載の使用。

【0334】

実施形態71. 修正用量レベルが、経口エストロゲンを投与されている女性
におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約0.75mg/週低い、実施形態66～69のいずれか1つに記載の使用。

10

【0335】

実施形態72. 修正用量レベルが、男性または女性におけるIGF-1レベルが+1.5超のSDSを有する場合、50歳以下の男性について約2.0mg/週、50歳を超える男性について約1.5mg/週、50歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約2.5mg/週、50歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約2.0mg/週、50歳以下の経口エストロゲンを投与されている女性について約3.25mg/週、または50歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約2.75mg/週である、実施形態66～71のいずれか1つに記載の使用。

20

【0336】

実施形態73. 修正用量レベルが、男性または経口エストロゲンを投与されていない女性におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約1.0mg/週高い、実施形態66～69のいずれか1つに記載の使用。

【0337】

実施形態74. 修正用量レベルが、経口エストロゲンを投与されている女性におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、初回用量レベルよりも約1.5mg/週高い、実施形態66～69のいずれか1つに記載の使用。

【0338】

実施形態75. 修正用量が、男性または女性におけるIGF-1レベルが-0.5未満のSDSを有する場合、50歳以下の男性について約3.5mg/週、50歳を超える男性について約3.0mg/週、50歳以下である経口エストロゲンを投与されていない女性について約4.0mg/週、50歳を超える経口エストロゲンを投与されていない女性について約3.5mg/週、50歳以下の経口エストロゲンを投与されている女性について約5.5mg/週、または50歳を超える経口エストロゲンを投与されている女性について約5.0mg/週である、実施形態66～69、73、および74のいずれか1つに記載の使用。

30

【0339】

実施形態76. 治療が、長時間作用型rhGHを修正用量レベルで投与した後、対象におけるIGF-1レベルの測定値をとることをさらに含む、実施形態63～75のいずれか1つの使用。

40

【0340】

実施形態77. 対象におけるIGF-1レベルが、+1.5超のSDSを有する、実施形態76に記載の使用。

【0341】

実施形態78. 治療が、長時間作用型rhGHを修正用量レベルで対象に投与することをさらに含む、実施形態77に記載の使用。

【0342】

実施形態79. さらなる修正用量レベルが、対象が男性である場合、または対象がエス

50

トロゲンを投与されていない女性である場合、修正用量レベルよりも約 0.5 mg / 週低い、実施形態 78 に記載の使用。

【0343】

実施形態 80. さらに修正用量レベルが、対象がエストロゲンを投与されている女性である場合、修正用量レベルよりも約 0.75 mg / 週低い、実施形態 78 に記載の使用。

【0344】

実施形態 81. 対象における IGF-1 レベルが、-0.5 未満の SDS を有する、実施形態 76 に記載の使用。

【0345】

実施形態 82. 治療が、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することをさらに含む、実施形態 81 に記載の使用。

【0346】

実施形態 83. さらに修正用量レベルが、対象が男性またはエストロゲンを投与されていない女性である場合、修正用量レベルよりも約 1.0 mg / 週高い、実施形態 82 に記載の使用。

【0347】

実施形態 84. さらに修正用量レベルが、対象がエストロゲンを投与されている女性である場合、修正用量レベルよりも約 1.5 mg / 週高い、実施形態 82 に記載の使用。

【0348】

実施形態 85. 治療が、長時間作用型 rhGH を 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 回、またはそれ以上投与することと、各投与後 3 日目～4 日目に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることと、IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS 値を有する場合、年齢、性別、およびエストロゲン状態に応じて、長時間作用型 rhGH の用量レベルを約 0.5 mg / 週もしくは約 0.75 mg / 週低減すること、または IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS を有する場合、年齢、性別、およびエストロゲン状態に応じて、長時間作用型 rhGH の用量レベルを約 1.0 mg / 週もしくは約 1.5 mg / 週高めることと、をさらに含む、実施形態 78～84 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0349】

実施形態 86. 対象の体幹脂肪量が減少する、除脂肪体重が増加する、総脂肪量の割合としての体幹脂肪量が減少する、IGF-1 レベルが正常化される、またはそれらの組み合わせである、実施形態 63～85 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0350】

実施形態 87. 成長ホルモン分泌不全症 (GHD) の治療を必要とする対象においてそれを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) の使用であって、治療が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (rhGH) を、約 1 mg / 週～約 5 mg / 週の初回用量レベルで対象に投与することと、長時間作用型 rhGH を投与した後 3 日目～4 日目に、対象における IGF-1 レベルの少なくとも 1 つの測定値をとることとであって、対象における IGF-1 レベルが、-0.5 未満または +1.5 超の SDS を有する、測定値をとることと、長時間作用型 rhGH を修正用量レベルで対象に投与することとであって、修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、初回用量レベルよりも約 0.5 mg / 週もしくは約 0.75 mg / 週低いか、または修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが -0.5 未満の SDS を有する場合、初回用量レベルよりも約 1.0 mg / 週または約 1.5 mg / 週高い、投与することと、任意選択的に修正用量レベルを投与した後に、対象における IGF-1 レベルの測定値をとることとであって、修正用量レベルを投与した後の IGF-1 レベルが、-0.5 未満または +1.5 超の SDS を有する、測定値をとることと、長時間作用型 rhGH をさらに修正用量レベルで対象に投与することとであって、さらに修正用量レベルが、対象における IGF-1 レベルが +1.5 超の SDS を有する場合、修正用量レベルよりも約 0.5 mg / 週もしくは約 0.75 mg / 週低いか、

10

20

30

40

50

またはさらなる修正用量レベルが、対象における I G F - 1 レベルが - 0 . 5 未満の S D S を有する場合、修正用量レベルよりも約 1 . 0 m g / 週もしくは約 1 . 5 m g / 週高い、投与することと、を含む、使用。

【 0 3 5 1 】

実施形態 8 8 . 長時間作用型 r h G H が、初回用量レベルで、修正用量レベルで、またはさらなる修正用量レベルで、週に 1 回投与される、実施形態 8 7 に記載の使用。

【 0 3 5 2 】

実施形態 8 9 . I G F - 1 レベルが、血清または血漿中で測定される、実施形態 8 7 または 8 8 に記載の使用。

【 0 3 5 3 】

実施形態 9 0 . 成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする成人対象においてそれを行う方法であって、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を、初回用量レベルで対象に投与することと、有害事象について対象を監視することと、長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することとであって、修正用量レベルが、有害事象が中等度である場合、初回用量レベルよりも 2 5 % 低いか、または修正用量レベルが、有害事象が重度である場合、初回用量レベルよりも 5 0 % 低い、投与することと、を含む、方法。

【 0 3 5 4 】

実施形態 9 1 . 有害事象が、浮腫、高血圧、手根管、グルコース、またはそれらの組み合わせである、実施形態 9 0 に記載の方法。

【 0 3 5 5 】

実施形態 9 2 . 成長ホルモン分泌不全症 (G H D) の治療を必要とする対象においてそれを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) の使用であって、治療が、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) を、初回用量レベルで対象に投与することと、有害事象について対象を監視することと、長時間作用型 r h G H を修正用量レベルで対象に投与することとであって、修正用量レベルが、有害事象が中等度である場合、初回用量レベルよりも 2 5 % 低いか、または修正用量レベルが、有害事象が重度である場合、初回用量レベルよりも 5 0 % 低い、投与することと、を含む、使用。

【 0 3 5 6 】

実施形態 9 3 . 有害事象が、浮腫、高血圧、手根管、グルコース、またはそれらの組み合わせである、実施形態 9 2 に記載の使用。

【 0 3 5 7 】

実施形態 9 4 . 成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする第 1 の対象においてそれを行う方法であって、成長ホルモン分泌不全症を有する第 1 の対象であって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモン (1 日 1 回の r h G H) 療法を以前に受けたことがある、第 1 の対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (長時間作用型 r h G H) を第 1 の対象に投与し、これにより、第 1 の対象における長時間作用型 r h G H の有効性が、長時間作用型 r h G H のみを以前に受けたことがあり、1 日 1 回の r h G H 療法を以前に受けたことがない第 2 の対象における長時間作用型 r h G H の有効性に匹敵する、投与することと、を含む、方法。

【 0 3 5 8 】

実施形態 9 5 . 長時間作用型 r h G H が、C 末端ペプチド (C T P) 修飾 h G H である、実施形態 9 4 に記載の方法。

【 0 3 5 9 】

実施形態 9 6 . 長時間作用型 r h G H が、h G H N 末端にヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からの C T P の 1 つのコピー、および h G H C 末端にタンデムに C T P の 2 つのコピーを有する、成熟ヒト成長ホルモン (h G H) のアミノ酸配列を含む、実施形態 9 4 または 9 5 に記載の方法。

【 0 3 6 0 】

10

20

30

40

50

実施形態 97. 長時間作用型 r h G H が、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を含む、実施形態 94～96 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0361】

実施形態 98. 長時間作用型 r h G H が、グリコシル化されている、実施形態 94～97 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0362】

実施形態 99. 長時間作用型 r h G H が、12～20 個のセリン上で O-グリコシル化されている、実施形態 94～98 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0363】

実施形態 100. 1 日 1 回の r h G H が、ソマトロピン、ソマトレム、ソマトロピンバイオシミラー、またはソマトレムバイオシミラーである、実施形態 94～99 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0364】

実施形態 101. 有効性が、平均身長成長速度、身長標準偏差スコア (S D S) の増加、体格指数、骨成熟、インスリン成長因子-1 (I G F-1) S D S、インスリン様成長因子結合タンパク質 3 I G F B P-3 S D S、タナー 1 から変化した思春期状態、平均グルコース、H b A 1 c、甲状腺機能、およびコレステロール値のうちの 1 つ以上を測定することによって評価される、実施形態 94～100 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0365】

実施形態 102. 有効性が、継続的な骨成熟によって示される、実施形態 101 に記載の方法。

【0366】

実施形態 103. 長時間作用型 r h G H が、1 日のうちの任意の時間に週 1 回、体重 1 k g 当たり 0.66 m g の皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される、実施形態 94～100 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0367】

実施形態 104. 長時間作用型 r h G H が、毎週同じ曜日に投与される、実施形態 103 に記載の方法。

【0368】

実施形態 105. 2 回の投与間の時間が、少なくとも 3 日である、実施形態 103 に記載の方法。

【0369】

実施形態 106. 1 日 1 回の r h G H 療法が、1 週間当たり体重 1 k g 当たり 0.16～0.24 m g の投与量で投与される、実施形態 94～105 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0370】

実施形態 107. 対象が、活動性悪性腫瘍を有しない、実施形態 94～106 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0371】

実施形態 108. 対象が、活動性悪性腫瘍を有さず、急性疾患（開心術または開腹術後の合併症、多発性偶発性外傷、または急性呼吸不全）を有しない、実施形態 94～107 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0372】

実施形態 109. 対象が、少なくとも 3 ヶ月間、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモンを受けていた、請求項 94～108 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0373】

実施形態 110. 対象が、少なくとも 6 ヶ月間、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモンを受けていた、請求項 94～109 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0374】

実施形態 111. 対象が、肥満である、実施形態 94～110 のいずれか 1 つに記載の

10

20

30

40

50

方法。

【0375】

実施形態112. 対象が、女性である、実施形態94～111のいずれか1つに記載の方法。

【0376】

実施形態113. 対象が、10～15歳である、実施形態94～112のいずれか1つに記載の方法。

【0377】

実施形態114. 対象が、以下のうちの1つ以上：成長ホルモン単独分泌不全症（GHD）、多発下垂体ホルモン分泌不全症の一部としてのGH分泌不全症、小児GHD、およびブラダー・ウィリ症候群を有する、実施形態94～113のいずれか1つに記載の方法。

10

【0378】

実施形態115. 対象が、成人GHDを有する、実施形態94～114のいずれか1つに記載の方法。

【0379】

実施形態116. 方法が、対象におけるグルコースレベルを監視することをさらに含む、実施形態95～115のいずれか1つに記載の方法。

【0380】

実施形態117. 長時間作用型rhGHが、腹部、大腿部、臀部、または上腕部に皮下投与される、実施形態95～116のいずれか1つに記載の方法。

20

【0381】

実施形態118. 方法が、試験集団および対照集団に分けられた参加者を含む臨床研究において類似の有効性を実証し、試験集団が、（a）1日1回のrhGH療法を12ヶ月間、次いで（b）長時間作用型rhGHを週1回、12ヶ月間投与され、対照集団が、長時間作用型rhGHを週1回、2年間投与される、実施形態95～117のいずれか1つに記載の方法。

【0382】

実施形態119. 成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする第1の対象においてそれを行うための薬剤の製造のための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型rhGH）の使用であって、使用が、成長ホルモン分泌不全症を有する第1の対象に有効量の長時間作用型rhGHを投与することを含み、第1の対象が、1日1回の組換えヒト成長ホルモン（1日1回のrhGH）療法を以前に受けたことがあり、第1の対象における長時間作用型rhGHの有効性が、長時間作用型rhGHのみを以前に受けたことがあり、1日1回のrhGH療法を以前に受けたことがない第2の対象における長時間作用型rhGHの有効性に匹敵する、使用。

30

【0383】

実施形態120. 長時間作用型rhGHが、C末端ペプチド（CTP）修飾hGHである、実施形態119に記載の使用。

【0384】

実施形態121. 長時間作用型rhGHが、hGH N末端にヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からのCTPの1つのコピー、およびhGH C末端にタンデムにCTPの2つのコピーを有する、成熟ヒト成長ホルモン（hGH）のアミノ酸配列を含む、実施形態119または120に記載の使用。

40

【0385】

実施形態122. 長時間作用型rhGHが、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含む、実施形態119～121のいずれか1つに記載の使用。

【0386】

実施形態123. 長時間作用型rhGHが、グリコシル化されている、実施形態119～122のいずれか1つに記載の使用。

50

【0387】

実施形態124．長時間作用型 r h G H が、12～20個のセリン上でO-グリコシル化されている、実施形態119～123のいずれか1つに記載の使用。

【0388】

実施形態125．1日1回の r h G H が、ソマトロピン、ソマトレム、ソマトロピンバイオシミラー、またはソマトレムバイオシミラーである、実施形態119～124のいずれか1つに記載の使用。

【0389】

実施形態126．有効性が、平均身長成長速度、身長標準偏差スコア (S D S) の増加、体格指数、骨成熟、インスリン成長因子-1 (I G F - 1) S D S、インスリン様成長因子結合タンパク質3 I G F B P - 3 S D S、タナー1から変化した思春期状態、平均グルコース、H b A 1 c、甲状腺機能、およびコレステロール値のうちの1つ以上を測定することによって評価される、実施形態119～125のいずれか1つに記載の使用。

【0390】

実施形態127．有効性が、継続的な骨成熟によって示される、実施形態126に記載の使用。

【0391】

実施形態128．長時間作用型 r h G H が、1日のうちの任意の時間に週1回、体重1 k g 当たり0.66 m g の皮下投与を含む投与レジメンに従って投与される、実施形態119～127のいずれか1つに記載の使用。

【0392】

実施形態129．長時間作用型 r h G H が、毎週同じ曜日に投与される、実施形態128に記載の使用。

【0393】

実施形態130．2回の投与間の時間が、少なくとも3日である、実施形態128に記載の使用。

【0394】

実施形態131．1日1回の r h G H 療法が、1週間当たり体重1 k g 当たり0.16～0.24 m g の投与量で投与される、実施形態119～130のいずれか1つに記載の使用。

【0395】

実施形態132．対象が、活動性悪性腫瘍を有しない、実施形態119～131のいずれか1つに記載の使用。

【0396】

実施形態133．対象が、開心術または開腹術後の合併症、多発性偶発性外傷、または急性呼吸不全からなる群から選択される急性疾患を有しない、実施形態119～132のいずれか1つに記載の使用。

【0397】

実施形態134．対象が、以下のうちの1つ以上：成長ホルモン単独分泌不全症 (G H D)、多発下垂体ホルモン分泌不全症の一部としてのG H 分泌不全症、小児G H D、およびブラダー・ウィリ症候群を有する、実施形態119～133のいずれか1つに記載の使用。

【0398】

実施形態135．対象が、成人G H Dを有する、実施形態119～133のいずれか1つに記載の使用。

【0399】

実施形態136．使用が、対象におけるグルコースレベルを監視することをさらに含む、実施形態119～135のいずれか1つに記載の使用。

【0400】

実施形態137．長時間作用型 r h G H が、腹部、大腿部、臀部、または上腕部に皮下

10

20

30

40

50

投与される、実施形態 119～136 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0401】

実施形態 138 . 使用が、試験集団および対照集団に分けられた参加者を含む臨床研究において類似の有効性を実証し、試験集団が、(a) 1 日 1 回の r h G H 療法を 12 ヶ月間、次いで (b) 長時間作用型 r h G H を週 1 回、12 ヶ月間投与され、対照集団が、長時間作用型 r h G H を週 1 回、2 年間投与される、実施形態 119～137 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0402】

実施形態 139 . 成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、成長ホルモン分泌不全症を有する対象であって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモン (1 日 1 回の r h G H) 療法を以前に受けたことがある、対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (長時間作用型 r h G H) を対象に週 1 回投与することであって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモンを以前に受けた対象の骨成熟速度が、1 日 1 回の組換え治療を受けている最中の対象の骨成熟速度に匹敵する、投与することと、を含む、方法。

【0403】

実施形態 140 . 成長ホルモン分泌不全症 (G H D) の治療を必要とする対象においてそれを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) の使用であって、治療が、成長ホルモン分泌不全症を有する対象であって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモン (1 日 1 回の r h G H) 療法を以前に受けたことがある、対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (長時間作用型 r h G H) を対象に週 1 回投与することであって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモンを以前に受けた対象の骨成熟速度が、1 日 1 回の組換え治療を受けている最中の対象の骨成熟速度に匹敵する、投与することと、を含む、使用。

【0404】

実施形態 141 . 成長ホルモン分泌不全症の治療を必要とする対象においてそれを行う方法であって、成長ホルモン分泌不全症を有する対象であって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモン (1 日 1 回の r h G H) 療法を以前に受けたことがある、対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (長時間作用型 r h G H) を対象に週 1 回投与することであって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモンを以前に受けた対象の有効性の 1 つ以上の臨床測定値が、1 日 1 回の組換え治療を受けている最中の対象の有効性の 1 つ以上の臨床測定値に匹敵する、投与することと、を含む、方法。

【0405】

実施形態 142 . 有効性の 1 つ以上の臨床測定値が、平均身長成長速度、年間身長成長速度、身長標準偏差スコア (S D S) の増加、体格指数、骨成熟、インスリン成長因子-1 (I G F-1) S D S、インスリン様成長因子結合タンパク質 3 I G F B P-3 S D S、タナー 1 から変化した思春期状態、平均グルコース、H b A 1 c、甲状腺機能、コレステロール値、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 141 に記載の方法。

【0406】

実施形態 143 . 成長ホルモン分泌不全症 (G H D) の治療を必要とする対象においてそれを行うための、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (r h G H) の使用であって、治療が、成長ホルモン分泌不全症を有する対象であって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモン (1 日 1 回の r h G H) 療法を以前に受けたことがある、対象を選択することと、有効量の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン (長時間作用型 r h G H) を対象に週 1 回投与することであって、1 日 1 回の組換えヒト成長ホルモンを以前に受けた対象の有効性の 1 つ以上の臨床測定値が、1 日 1 回の組換え治療を受けている最中の対象の有効性の 1 つ以上の臨床測定値に匹敵する、投与することと、を含む、使用。

【0407】

実施形態 144 . 有効性の 1 つ以上の臨床測定値が、平均身長成長速度、年間身長成長

速度、身長標準偏差スコア（SDS）の増加、体格指数、骨成熟、インスリン成長因子-1（IGF-1）SDS、インスリン様成長因子結合タンパク質3 IGFBP-3 SDS、タナー1から変化した思春期状態、平均グルコース、HbA1c、甲状腺機能、コレステロール値、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態143に記載の使用。

【0408】

実施形態145．複数の長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（長時間作用型rhGH）分子であって、各長時間作用型rhGH分子が、hGH N末端にヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からのC末端ペプチド（CTP）の1つのコピー、およびhGH C末端にタンデムにCTPの2つのコピーを有する、成熟ヒト成長ホルモン（hGH）のアミノ酸配列を含み、複数の、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり約9～20個のO-グリカンを含む、複数。

10

【0409】

実施形態146．各長時間作用型rhGH分子が、配列番号2に示されるアミノ酸配列を含む、実施形態145に記載の複数。

【0410】

実施形態147．長時間作用型rhGH分子が、12～20個のセリン上でO-グリコシル化されている、実施形態145または146に記載の複数。

【0411】

実施形態148．複数の、約40314Daの分子量を有する主要な糖型を含む、実施形態145～147のいずれか1つに記載の複数。

20

【0412】

実施形態149．複数の、約39657および40970Daの分子量を有する追加の主要なO-糖型を含む、実施形態148に記載の複数。

【0413】

実施形態150．複数の、無傷の長時間作用型rhGH分子1つ当たり約10～19個のO-グリカンを含む、実施形態145～147のいずれか1つに記載の複数。

【0414】

実施形態151．複数の、アシアリル化およびジ-シアリル化コア-1 O-グリカンを含む、実施形態145～147のいずれか1つに記載の複数。

30

【0415】

実施形態152．各CTP領域が、無傷のソマトロゴン分子当たり0～5個のヒドロキシ付加を含む、実施形態145～147のいずれか1つに記載の複数。

【実施例】

【0416】

添付の図面を参照して本発明の好ましい実施形態に記載した後、本発明が、正確な実施形態に限定されないこと、ならびに添付の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、当業者によってその中で様々な変更および修正がなされ得ることを理解されたい。

【0417】

40

実施例1

【0418】

成長ホルモン分泌不全症を有する小児患者における、1日1回の組換えヒト成長ホルモンと比較した週1回のソマトロゴンの臨床試験の非盲検継続投与。

【0419】

目的：小児対象における週1回のソマトロゴンへの長期曝露の有効性および安全性を評価する。

【0420】

研究の詳細

【0421】

50

ソマトロゴン[®]は、ヒト成長ホルモンのアミノ酸配列およびヒト絨毛性ゴナドトロピンのカルボキシ末端ペプチドの3つのコピーからなる、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）である。ソマトロゴン[®]は、成長ホルモン分泌不全症（GHD）を有する小児患者の週1回（QW）の治療として現在開発されている。この非盲検継続投与（OLE）第2相研究は、GHDを有する最初にrhGH未投与の小児期前対象における1日1回のrhGH（Genotropin（登録商標）0.034mg/kg/日）と比較した、3つの用量レベルのソマトロゴン[®] QW（0.25、0.48、または0.66mg/kg/週）の安全性、有効性、および忍容性を調査した、無作為化の12ヶ月間の研究の継続であった。この国際共同第2相試験（NCT01592500）は、5つの処置期間で構成されている（図1）。主な研究（第I期および第II期）により、3つすべてのソマトロゴン[®] 用量コホートにおける対象が、十分な追いつき成長を達成し、最高用量コホート（0.66mg/kg/週）が、最高平均成長速度、およびGenotropin（登録商標）レシピエントに最も近い年間身長成長速度（HV）を達成したことがわかった。研究のOLE相（第III、IV、およびV期）は、最大でさらに5年間のソマトロゴン[®]への曝露について患者を追跡した。

10

【0422】

方法

【0423】

主要研究（第IおよびII期）を完了し、同意した対象は、3つの期間からなったOLE研究に登録するのに適格であった（図1）：第III期：元のソマトロゴン[®] 用量でさらに12ヶ月。Genotropin（登録商標）レシピエントを、3つのソマトロゴン[®] 用量レジメンのうちの1つに無作為化した。第IV期：すべての対象が0.66mg/kg/週のソマトロゴン[®]を投与された、OLEの2～4年目。第V期：販売承認まで現在進行中。対象は、ソマトロゴン[®]の単回使用バイアル（針および注射器を介した皮下注射）から、同じソマトロゴン[®] 用量（0.66mg/kg/週）の予め充填されたペンデバイスに移行した。

20

【0424】

第V期の最大1年間のデータを報告する。

【0425】

評価およびエンドポイント

30

【0426】

年間身長成長速度（HV）、身長標準偏差スコア（SDS）の変化、および骨成熟を12ヶ月毎に評価した。

【0427】

安全性評価には、重篤な有害事象（AE）および局所注射部位反応を含むすべてのAEの監視、ならびにIGF-1レベルおよび免疫原性を含む実験室評価が含まれた。

【0428】

主要な安全性エンドポイントには、AEおよび抗薬物抗体（ADA）形成の発生率、局所部位注入の評価、IGF-1レベル、およびIGF-1 SDSが含まれた。

【0429】

二次エンドポイントには、年間HV、身長SDSの変化、および年間骨成熟が含まれた。

40

【0430】

すべての対象を完全分析セットに含めた。

【0431】

結果

【0432】

研究参加者：主要研究を完了した53名の対象のうち48名が無作為化され、OLEの第III期に入った。第III期の開始時に、対象の大部分（66.7%）は男性であり、対象のほぼ全員（93.8%）が白人であった（表1）。

50

【0433】

各OLE期間（第III期、第IV期、および第V期の1年目）の完了率は、87.5～97.7%であった。

【0434】

【表1】

OLEの第III期の開始時における対象の人口統計およびベースライン特性				
	ソムアトロゴン処置群 ^a			
n (%) ^b	0.25mg/kg/週 n=16	0.48mg/kg/週 n=17	0.66mg/kg/週 n=15	合計 N=48
年齢、平均(SD)、歳	7.98 (2.03)	7.55 (2.23)	7.49 (2.20)	7.67 (2.12)
女性	3 (18.8)	6 (35.3)	7 (46.7)	16 (33.3)
人種				
黒人または アフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (2.1)
白人	15 (93.8)	16 (94.1)	14 (93.3)	45 (93.8)
その他	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (4.2)
思春期状態				
タナーI	16 (100.0)	17 (100.0)	14 (93.3)	47 (97.9)
タナーII	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.1)
タナーIII	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
タナーIV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
^a 主要研究中にGenotropin(登録商標)を投与され、OLE期間中にソムアトロゴンを投与されるように再無作為化された対象を含む。				
^b 示された場合を除く				
OLE=非盲検継続投与、SD=標準偏差				

【0435】

有効性

【0436】

第III期の終わりに、0.25および0.48mg/kg/週の用量コホートの平均(SD)年間HVは、類似していたが(それぞれ7.73±1.89および7.54±1.28cm/年)、0.66mg/kg/週の用量コホートではより高く(8.81±1.12cm/年)、主要研究の結果と一致していた。

【0437】

第IVおよびV期のHVは、主要研究における初期コホート割り当てとは無関係であつ

た持続的な成長応答を示した。

【0438】

主要研究ベースライン (-3.98 ± 1.22) と比較して、平均 (SD) 身長 SDS は、OLE 全体を通して漸進的に改善し、第 V 期の最初の年の終わりには正常範囲内であった (-0.69 ± 0.87) (図 2)。

【0439】

平均年間骨成熟の類似の増加が、第 III ~ V 期にわたって観察された。QWソムアトロゴンによる骨成熟は、実年齢の進行と比較して不調和に進行しなかった。

【0440】

安全性

【0441】

平均 (SD) IGF-1 SDS 値は、1 年目および 2 年目の終わりに類似していたが、3 年目 (1.05 ± 0.82) および第 V 期の最初の年の終わり (1.29 ± 0.81) に増加した。平均 IGF-1 SDS 値は、目標治療範囲内にあり、OLE 中のすべての時点で 2 未満の SDS のままであった。

【0442】

OLE 中、39 名 (81.3%) の対象が 1 件以上の治療下で発現した AE (TEAE) を報告した (表 2)。ほとんどの TEAE は、強度が軽度または中等度であり、ほとんどは、試験薬に関連しないとみなされた。

【0443】

試験責任医師が予期せず、おそらく試験薬に関連しているとみなした 1 例の脊柱側弯症を除いて、報告されたすべての重篤な TEAE (3 名の対象における) は、試験薬に関連する可能性が低いとみなされた。

【0444】

針および注射器を用いたソムアトロゴン投与中 (第 III および IV 期)、注射部位反応は報告されなかった。3 名 (7.5%) の対象が、ペンデバイスを用いて注射部位反応を報告し (2 名の対象におけるあざ、および 1 名の対象における紅斑)、強度が軽度または中等度であった。

【0445】

10

20

30

40

50

【表 2】

3名以上の対象において観察された治療下で発現した有害事象(完全分析セット)			
	すべての対象 N= 48		
	治療に関連する	治療に関連しない	合計
任意の有害事象	7 (14.6)	32 (66.7)	39 (81.3)
上気道感染症	0	13 (27.1)	13 (27.1)
気管支炎	0	11 (22.9)	11 (22.9)
鼻咽頭炎	0	6 (12.5)	6 (12.5)
鼻炎	0	6 (12.5)	6 (12.5)
水痘	0	5 (10.4)	5 (10.4)
耳感染症	0	4 (8.3)	4 (8.3)
肺炎	0	3 (6.3)	3 (6.3)
扁桃炎	0	3 (6.3)	3 (6.3)
ウイルス感染症	0	3 (6.3)	3 (6.3)
ウイルス性上気道 感染症	0	3 (6.3)	3 (6.3)
嘔吐	0	3 (6.3)	3 (6.3)
関節痛	0	3 (6.3)	3 (6.3)
発熱	0	3 (6.3)	3 (6.3)
頭痛	0	3 (6.3)	3 (6.3)
アレルギー性鼻炎	0	3 (6.3)	3 (6.3)

【0446】

免疫原性

【0447】

OLE中に48名の対象のうち18名(37.5%)においてADAが報告された。これらの対象のうち10名は、主要研究においてADAも有していた。

【0448】

ADA陽性対象とADA陰性対象との間で、年間HVまたはTEAEの臨床的に有意な差は観察されなかった。

【0449】

10

20

30

40

50

結論

【0450】

OLE研究で最大5年間、週1回ソマトロゴンで処置された対象は、年間HV、身長SDS、および身長SDSの変化の持続的な改善を示した。長期間にわたるソマトロゴンの週1回の投与は、GHDを有する小児対象において良好な耐容性を示した。

【0451】

実施例2

【0452】

成長ホルモン分泌不全症を有する小児患者（pGHD）における毎日のソマトロピンと比較した、週1回のソマトロゴンの極めて重要な第3相研究の非盲検継続投与からデータを切り替える

10

【0453】

目的：soma／somaレジメン（主要研究およびOLEの両方において週1回投与されるソマトロゴン）、対Geno／somaレジメン（主要研究において1日1回投与されるGenotropin（登録商標）、およびOLEにおいて週1回投与されるソマトロゴン）の有効性および安全性を比較する。本実施例は、Genotropin（登録商標）（rhGH；ソマトロピン）からソマトロゴン（Geno／Soma）に切り替えた小児、およびソマトロゴン（Soma／Soma）で維持した小児の有効性および安全性を比較する、極めて重要な第3相国際共同試験（ClinicalTrials.gov：NCT02968004）の任意選択的な非盲検継続投与（OLE）の最初の年からのデータを要約する。

20

【0454】

背景

【0455】

ソマトロゴンは、ヒト成長ホルモンのアミノ酸配列およびヒト絨毛性ゴナドトロピンのカルボキシ末端ペプチドの3つのコピーを含む、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）である。

【0456】

ソマトロゴンは、成長ホルモン分泌不全症（GHD）を有する小児のための週1回（QW）の治療として開発中である。

30

【0457】

この非盲検継続投与（OLE）第3相研究は、GHDを有する最初にrhGH未投与の思春期前の小児対象において1日1回（QD）投与されたrhGH（Genotropin（登録商標））と比較して、QW投与されたソマトロゴンの有効性および安全性を調査した、無作為化された12ヶ月間の主要研究（NCT02968004）の継続であった（実施例10を参照されたい）。

【0458】

主要研究により、QWソマトロゴンがQDGenotropin（登録商標）に対して非劣性であり、両方の処置が、類似の安全性プロファイルを有することが示された。

【0459】

主要研究を完了した後、対象は次いで、すべての対象がQWソマトロゴンを投与された（任意選択的な）OLE研究に同意および登録するのに適格であった。

40

【0460】

方法

【0461】

主要研究中、224名の小児を、12ヶ月間、週1回のソマトロゴン（0.66mg/kg、n=109）または1日1回のGenotropin（登録商標）（0.24mg/kg/週、n=115）のいずれかを投与されるように無作為化した。これらのうち、222名が、12ヶ月の主要研究を完了し、212名（95%）が、OLE研究への参加を選択した。2020年9月30日までに、161名の小児（76名のGeno／So

50

maを含む)が、OLEの12ヶ月目に完全な成長学的データを得た。

【0462】

主要研究は、非盲検、無作為化、実対照、並行群間比較第3相研究であり、対象を、12ヶ月、QW皮下(SC)用量のソマトロゴン(0.66mg/kg/週)またはQD SC用量のGenotropin(登録商標)(0.034mg/kg/日)を投与されるように、1:1で無作為化した。

【0463】

主要研究を完了し、同意した対象は、単群OLE研究に登録するのに適格であった。

【0464】

主要研究においてソマトロゴンを投与された対象が、同じ用量(0.66mg/kg/週)でソマトロゴンQWを投与され続けた(「Soma/Soma」処置群)一方で、主要研究でGenotropin(登録商標)を投与された対象は、ソマトロゴンQW(0.66mg/kg/週)に切り替えられた(「Geno/Soma」処置群)。

10

【0465】

COVID-19により、多数の対象の来院が12ヶ月間にわたって遅延した結果、いくつかのパラメータについて対象数が予想よりも少なかった。

【0466】

評価およびエンドポイント

【0467】

臨床エンドポイントには、12ヶ月毎に評価された年間身長成長速度(HV)、身長標準偏差スコア(SDS)の変化、および骨成熟が含まれた。

20

【0468】

生化学的エンドポイントには、研究来院にわたるソマトロゴン投与後4日目に評価されたIGF-1レベル、IGF-1 SDS、IGFBP-3レベル、およびIGFBP-3 SDSが含まれた。

【0469】

結果

【0470】

研究参加者：主要研究の終わりに、ソマトロゴン処置群の最小二乗(LS)平均身長成長速度(HV)および身長SDSのLS増加は、10.10cm/年および0.92であり、Genotropin(登録商標)処置群について、これらは、9.78cm/年および0.87であった。主要研究を完了した222名の対象のうち、212名の対象が、OLEに参加した。OLEの開始時に、人口統計およびベースライン特性は、Soma/Soma処置群とGeno/Soma処置群との間で均衡がとれていた(表3)。対象の大部分が、男性であり(70.75%)、ほとんどの対象が、白人であった(76.42%)。Soma/SomaおよびGeno/Soma処置群は、ベースライン時に類似の平均身長SDS(-2.01対-1.94)、平均BMI(16.95対15.53kg/m²)、および骨年齢(6.39対6.37年)を有した(表4)。

30

【0471】

40

【表 3】

OLEの第III期の開始時における対象の人口統計およびベースライン特性			
	Soma/Soma 処置群 ^a n=104	Geno/Soma 処置群 ^b n=108	合計 N=212
年齢、平均(SD)、歳	8.89 (2.67)	8.69 (2.37)	8.79 (2.52)
性別、n (%)			
男性	78 (75.00)	72 (66.67)	150 (70.75)
女性	26 (25.00)	36 (33.33)	62 (29.25)
人種、n (%)			
白人	79 (75.96)	83 (76.85)	162 (76.42)
黒人または アフリカ系アメリカ人	0	2 (1.85)	2 (0.94)
アジア人	21 (20.19)	17 (15.74)	38 (17.92)
その他	4 (3.85)	6 (5.56)	10 (4.72)
身長、平均 (SD)、cm	119.87 (14.97)	119.44 (13.63)	119.65 (14.27)
体重、平均 (SD)、kg	25.08 (8.35)	22.64 (6.72)	23.84 (7.65)
目標身長SDS、 平均(SD)	-0.88 (0.95)	-0.68 (1.01)	-0.78 (0.98)
^a 対象を、主要研究においてソムアトロゴンを投与されるように無作為化した。 ^b 対象を、主要研究においてGenotropin(登録商標)を投与されるように無作為化した。 OLE=非盲検継続投与、SD=標準偏差			

【0472】

有効性：OLEの12ヶ月目における平均(SD)身長成長速度(HV)は、Soma/Soma処置群について7.98(1.81)cm/年であった(表4)。OLEの12ヶ月目における平均(SD)HVは、Geno/Soma処置群について8.23(1.88)cm/年であった(表4)。OLEの開始から12ヶ月目までの身長SDSの平均(SD)変化は、Soma/Soma処置群について+0.42(0.33)、およびGeno/Soma処置群について+0.49(0.33)であった(表4)。Soma/SomaおよびGeno/Soma処置群は、OLEの12ヶ月目に類似の平均身長SDS(-1.46対-1.28)、平均BMI(17.84対17.58kg/m²)、

および平均骨年齢（8.29対8.34年）を有した（表4）。Soma/SomaおよびGeno/Soma処置群の両方について、ベースラインから12ヶ月目までに骨成熟の増加が観察され、継続的な骨成熟を示した（表4）。

【0473】

【表4】

ベースラインおよびOLEの12ヶ月目の有効性および安全性								
	Soma/Soma処置群 ^a				Geno/Soma処置群 ^b			
平均(SD) ^c	OLE ベースライン	n	OLE 12ヶ月目	n	OLE ベースライン	n	OLE 12ヶ月目	n
身長 成長速度、 cm/年	-	-	7.98 (1.81)	84	-	-	8.23 (1.88)	78
身長 SDS	-2.01 (1.07)	103	-1.46 (0.87)	84	-1.94 (1.13)	108	-1.28 (0.78)	78
BMI, kg/m ²	16.95 (2.29)	104	17.84 (2.86)	91	15.53 (1.73)	108	17.58 (2.29)	81
IGF-1 SDS	0.63 (1.35)	102	1.14 (1.22)	82	-0.70 (1.07)	105	1.28 (1.16)	76
IGFBP-3 SDS	-0.05 (0.86)	103	0.27 (0.78)	83	-0.71 (1.00)	106	0.41 (0.88)	76
骨年齢、歳	6.39 (2.76)	103	8.29 (3.08)	78	6.37 (2.68)	108	8.34 (2.95)	69
骨成熟	0.70 (0.17)	103	0.80 (0.16)	78	0.71 (0.17)	108	0.82 (0.15)	69
実年齢と 比較した 骨年齢の 変化 (SD)	-	-	1.78 (0.84)	68	-	-	1.64 (0.92)	66
タナー段階、n(%)								
タナーI	96 (93.20)	103	62 (77.50)	80	98 (90.74)	108	53 (72.60)	73
タナーII	5 (4.85)	103	13 (16.25)	80	9 (8.33)	108	12 (16.44)	73
タナーIII	2 (1.94)	103	4 (5.00)	80	1 (0.93)	108	6 (8.22)	73
タナーIV	-	-	1 (1.25)	80	-	-	2 (2.74)	73
^a 対象を、主要研究においてソマトロゴンを投与されるように無作為化した ^b 対象を、主要研究においてGenotropin(登録商標)を投与されるように無作為化した ^c 特に明記しない限り OLE12ヶ月目における投与からIGF-1試料抽出までの平均(SD)時間は、Soma/Soma処置群について3.54(1.03)日、およびGeno/Soma処置群について3.52(1.21)日であった。								

【0474】

安全性

【0475】

平均IGF-1 SDS値は、Soma/Soma処置群（1.14対0.63）およびGeno/Soma処置群（1.28対-0.70）の両方において、12ヶ月目対ベ

ースラインでより高かった。s o m a / s o m a 処置群における104名の対象のうち19名(18.3%)およびG e n o / S o m a 処置群108名の対象のうち25名(23.1%)において、2超のI G F - 1 S D Sによる用量低減が必要とされた。治療下で発現した有害事象(T E A E)は、S o m a / S o m a およびG e n o / S o m a 処置群の、それぞれ71名(68.3%)および87名(80.6%)の対象において報告され、ほとんど(90%以上)のT E A Eは、重症度が軽度から中等度であった。S o m a / S o m a 処置群は、T E A Eによる中止はなかったが、G e n o / S o m a 処置群では6件の中止が生じた。

【0476】

O L Eの12ヶ月間にわたって、平均グルコース、H b A 1 c、F T 4、T S H、およびコレステロール(総、L D L、およびH D L)値は、両処置群においてベースラインに類似したままであった。

【0477】

結論

【0478】

O L Eにおける身長成長速度および身長S D Sの変化は、G e n o / S o m a 処置群とS o m a / S o m a 処置群との間で類似していた。国際共同の極めて重要な第3相試験の主要な段階が、週1回投与されたソムアトロゴン(h G H - C T P)がG e n o t r o p i n(登録商標)(h G H)に対して非劣性であることを実証した一方で、O L Eは、追いつき成長が処置の2年目まで持続し、G e n o t r o p i n(登録商標)からソムアトロゴンへの「切り替え」が、2年間のソムアトロゴン処置のみに対して非劣性であることを実証した。12ヶ月間にわたる代謝(血糖、脂質、および甲状腺)パラメータは、O L Eベースラインで観察されたレベルに類似しており、レベルは、処置群間で類似していた。

【0479】

これらの結果は、研究の2年目に1日1回投与されたG e n o t r o p i n(登録商標)から毎週投与されたソムアトロゴンへの切り替えが、丸2年間、週1回投与されたソムアトロゴンに対して非劣性であることが示されたことを実証する。追いつき成長は持続し、代謝パラメータは2年目の間に安定したままであり、群間で類似しており、憂慮すべき安全性シグナルはなかった。

【0480】

実施例3

【0481】

毎週のソムアトロゴンまたは毎日のG e n o t r o p i n(登録商標)のいずれかの注射スケジュールを用いた12ヶ月間の成長ホルモン治療後の、低身長青少年の生活の質(Q o L I S S Y)質問票を使用した、介護者および7歳以上の小児からの生活の質の回答の比較

【0482】

目的：無作為化比較対照試験に登録した7歳以上の参加者の特定の cohorts における最初の12ヶ月間の処置中の低身長青少年の生活の質(Q o L I S S Y)によって測定されたときの、毎週のソムアトロゴンおよび毎日のG e n o t r o p i n(登録商標)投与のQ O Lに対する効果を評価する。

【0483】

序論

【0484】

7歳以上の小児によって報告されたデータのみに焦点を当てた場合、より年齢が高い小児のこのcohortsにおいて匹敵するQ O L改善が実証された。これは、p G H Dを有する小児およびその介護者にQ o L I S S Yが施行された最初の臨床研究のうちの1つである。小児成長ホルモン分泌不全症(p G H D)は、成長ホルモン(G H)の不足によって引き起こされ、低身長をもたらす。罹患率は、4000人の小児(1~4)に約1人であり

10

20

30

40

50

、証拠は、pGHDがより低い感情的および社会的幸福に関連している可能性があることを示唆する。組換えヒトGH（rhGH）の毎日の皮下注射を用いた処置は、身長成長速度（HV）および生活の質（QoL）を高める。rhGHの週1回の投与を可能にする新しい治療アプローチが、開発中である。臨床試験NCT02968004は、pGHDを有する思春期前の小児における週1回のソムアトロゴンおよび毎日のGenotropin（登録商標）の有効性および安全性を比較するための、12ヶ月間の非盲検、多施設、無作為化比較対照研究であった。組み入れおよび除外基準が、表5に示される。研究は、2つの処置間の有効性（すなわち、12ヶ月の処置後のHV）および安全性を評価するために、非劣性についての検出力があった。

【0485】

10

QoLは、小児におけるQoLに対する低身長の影響を評価する検証済みの低身長青少年の生活の質（QoLISSY）質問票を使用して評価された、予備エンドポイントであった。応答スケールは、5点のリッカートスケール（「全くない／一度もない」から「非常に／常に」）である。70超のスコアは、良好なQoLを示す。

【0486】

20

30

40

50

【表 5】

組み入れおよび除外基準	
組み入れ	除外
3歳超、および女兒については11歳未満(10歳と364日)、または男児については12歳未満(11歳と364日)	放射線療法または化学療法の履歴
単独GHD、または多発下垂体ホルモン分泌不全症の一部としてのGH分泌不全症を診断されている	心理社会的小人症または在胎不当過小を有する小児
2回の試験によって確認された10ng/mL未満のピーク血漿GH	スクリーニング時の抗hGH Abの存在
CA未満のBA、および女兒については10歳以下、男児については11歳以下(CP-4-004について、それぞれ9歳および10歳)	成長または成長を評価する能力に影響を及ぼす可能性がある、任意の臨床的に有意な異常
以前のrhGH療法なし	閉鎖骨端
HTおよびHVの障害	
ベースラインIGF -1 > 1 SD以下平均IGF -1レベルを年齢と性別で標準化(IGF -1 SDS < -1.0)	
Ab=抗体、BA=骨年齢、CA=実年齢、GH=成長ホルモン、GHD=成長ホルモン分泌不全症、hGH=ヒト成長ホルモン、HT=身長、HV=身長成長速度、IGF-1=インスリン様成長因子-1、rhGH=組換えヒト成長ホルモン、SD=標準偏差、SDS=標準偏差スコア	

【0487】

方法

【0488】

224名の小児が、研究NCT02968004に参加した。QoLISSY（適切に翻訳された）10に記入するよう促された参加者は、8か国から採用された：米国（n=41）、スペイン（n=19）、英国（n=3）、ベラルーシ（n=2）、ロシア（n=20）、ウクライナ（n=24）、オーストラリア（n=4）、およびニュージーランド（n=4）。QoLISSYを、ベースライン（BL）時および処置開始の12ヶ月後に、このコホートに施行した。QoLISSY-CHILDバージョンは、7歳以上の小児によって記入された（ソマトロゴン：n=35、Genotropin（登録商標）：

10

20

30

40

50

n = 35)。Q o L I S S Y - P A R E N Tバージョンは、7歳未満の小児の介護者によって記入されるよう意図されていた（ソムアトロゴン：n = 17、G e n o t r o p i n（登録商標）：n = 26）。しかしながら、Q o L I S S Y - P A R E N Tは、7歳以上の小児の一部の介護者によっても記入された（ソムアトロゴン：n = 26、G e n o t r o p i n（登録商標）：n = 28）。小児または親のいずれかによって報告された7歳以上の小児についてのQ o L I S S Y結果が、本研究で報告されている。

【0489】

シャピロ・ウィルク検定を用いて正規性を試験した。0.05のアルファを用いて、連続転帰における群間差の統計的有意性を、正常なデータまたは歪んだデータのそれぞれについて対応のないt検定またはマン・ホイットニーのU検定を使用して確立した。

10

【0490】

結果

【0491】

117名の小児／介護者が、Q o L I S S Yに記入するよう促された。7歳以上の小児70名が、Q o L I S S Y - C H I L Dに記入した。54名の介護者が、7歳以上の小児についてのQ o L I S S Y - P A R E N Tに記入した。Q o L I S S Y - C H I L DおよびQ o L I S S Y - P A R E N Tからのデータは、ソムアトロゴンおよびG e n o t r o p i n（登録商標）処置群の両方が、12ヶ月時点でコア合計スコアおよびサブスケールスコアの増加を有したことを示し、毎週および毎日の処置の両方について、12ヶ月時点で類似のQ o Lの改善を示した（図3および図4）。

20

【0492】

Q o L I S S Y - C H I L Dで報告されたBLスコアおよび12ヶ月目と比較して、Q o L I S S Y - P A R E N TのBLおよび12ヶ月目の数値的により低いスコアが、この年齢群（7歳以上）について報告された（図5および図6）。ソムアトロゴン群（n = 26）の合計Q o L I S S Y - P A R E N T平均スコアは、53.65（BL）および65.52（12ヶ月目）であり、平均変化は、13.01であった（95% CI：3.99、22.02）。G e n o t r o p i n（登録商標）群（n = 28）において、平均スコアは、55.89（BL）および63.66（12ヶ月目）であり、平均変化は、6.60であった（95% CI：-0.21、13.40）。ソムアトロゴン群（n = 35）の合計Q o L I S S Y - C H I L D平均スコアは、61.48（BL）および74.69（12ヶ月目）であり、平均変化は、13.00であった（95% CI：5.81、20.19）。G e n o t r o p i n（登録商標）群（n = 35）において、平均スコアは、60.96（BL）および69.03（12ヶ月目）であり、平均変化は、7.84であった（95% CI：2.71、12.97）。

30

【0493】

結論

【0494】

この臨床試験は、非劣性（12ヶ月時点でのHV）についての検出力があったため、毎週のソムアトロゴンおよび毎日のG e n o t r o p i n（登録商標）で処置された7歳以上の小児において観察された12ヶ月時点でのQ o Lの匹敵する改善が予想され、したがって、Q o L増加も、2つの処置間で匹敵するはずである。12ヶ月目の終わりまでに、小児または介護者の報告にかかわらず、Q o Lの改善が実証された。しかしながら、これらのデータは、ソムアトロゴンおよびG e n o t r o p i n（登録商標）処置群の両方におけるQ o L I S S Y - P A R E N TからのBLおよび12ヶ月のスコアが、小児によって報告されたものよりも数値的に低かったことを示す。これは、介護者が一般的に小児の代わりにより低いQ o Lスコアを報告する文献と一致している。同じパターンは、慢性的な健康状態を有する小児／青少年による他の研究においても見られたが、健康な集団で観察されたものとは逆であった。これらの結果は、一方では、適応の肯定的な側面を強調する小児の傾向を反映し、もう一方では、小児の機能の最も強い影響を受けた領域の特定における親の信頼性を反映している可能性がある。したがって、医療および研究文脈におけ

40

50

る小児健康関連のQOLの定期的評価には、相補的な情報源として自己報告されたデータおよび親によって報告されたデータが含まれるべきである。

【0495】

実施例4

【0496】

成長ホルモン分泌不全症を有する小児患者における週1回のソマトロゴンおよび1日1回のGenotropin（登録商標）の治療負担の認識：無作為化第3相研究からの結果

目的：週1回のソマトロゴンおよび1日に1回のGenotropin（登録商標）に関連する治療負担に対する患者および介護者の認識を評価する。

10

【0497】

背景

【0498】

成長ホルモン分泌不全症（GHD）は、下垂体からの成長ホルモンの分泌が不十分であることを特徴とし、成長ホルモンを用いた治療が、標準治療である。

【0499】

Genotropin（登録商標）は、天然に存在するホルモン（hGH）に対して同一のアミノ酸配列を有する組換えヒト成長ホルモン（rhGH）である。1980年代に米国および他の国で初めて承認され、確立された安全性プロファイルを有する。Genotropin（登録商標）は、皮下（SC）注射として1日1回投与される。

20

【0500】

長期的には、毎日の注射は、小児およびその介護者にとって負担となり得る。長時間作用型rhGHの導入は、コンプライアンス、順守、また最終的には臨床転帰を改善する可能性がある。

【0501】

ソマトロゴンは、hGHのアミノ酸配列およびヒト絨毛性ゴナドトロピンのカルボキシ末端ペプチドの3つのコピーで構成された、長時間作用型rhGHである。カルボキシ末端ペプチドは、付着したrhGHの半減期を延長させ、投与間のより長い間隔を可能にする。ソマトロゴンは、GHDを有する小児のための週1回のSC注射として開発されている。第3相試験の結果は、週1回のソマトロゴンが、概して良好な耐容性を示し、小児GHDにおける成長の促進において、1日1回のGenotropin（登録商標）に対する非劣性を実証したことを示している。

30

【0502】

離散選択実験として実施された近年の患者選好研究は、GHDを有する患者がより頻度の低い注射スケジュールを好んだことを示した。現在の研究は、小児GHDのための週1回のソマトロゴンレジメン対1日1回のGenotropin（登録商標）の治療負担を比較した。

【0503】

方法

【0504】

この第3相、24週間研究（NCT03831880）は、無作為化、非盲検、クロスオーバー設計を使用した。2019年2月～2020年8月に実施され、ブルガリア、チェコ共和国、スロバキア、英国、および米国のセンターに患者を登録させた。

40

【0505】

適格な小児GHDを有する患者は、3歳以上および18歳未満であり、2未満のインスリン様成長因子-1（IGF-1）標準偏差スコアを有し、3ヶ月以上安定したrhGH療法を受けていた。

【0506】

患者を、配列番号1（1日1回のGenotropin（登録商標）の12週間、続いて週1回のソマトロゴンの12週間）、または配列番号2（週1回のソマトロゴンの

50

12週間、続いて1日1回のGenotropin（登録商標）の12週間）に、1：1で無作為化した。配列にかかわらず、すべての患者は、研究前に、1週間当たり体重1kg当たり0.66mgのソマトロゴン用量、および毎日のGH用量と同等のGenotropin（登録商標）用量を投与されることになっていた。

【0507】

評価

【0508】

近年開発され、検証されたダイアド臨床転帰評価（DCOA）質問票を、電子的に施行した。これは、ダイアドの対（小児および介護者）として記入されることになっており、介護者のみを対象としたいいくつかの特定の質問を含んだ。

10

【0509】

DCOA質問票は、2つのパート（DCOA 1および2）で構成され、治療負担を決定するための包括的な質問リストを含む。ベースライン時および各12週間の処置期間後、患者および介護者は、DCOA 1（治療経験の評価）および患者全体的印象スケール－日常活動への影響（PGIS－IDA）に記入した。

【0510】

両方の治療スケジュールを経験した後、彼らはまた、DCOA 2の一部として質問を使用して、毎日または毎週のいずれかの注射の選好を選択した。

【0511】

エンドポイント

20

【0512】

主要エンドポイントは、DCOA 1質問票のサブセットである患者生活干渉質問票によって評価された、各12週間の処置期間後の平均の全体的生活干渉合計スコアの差であった。

【0513】

結果

【0514】

87名の患者を無作為化し、試験薬の1回以上の投与で処置した。2つの配列に無作為化された患者は、類似のベースライン人口統計を有した。Genotropin（登録商標）を最初に投与された群またはソマトロゴンを最初に投与された群のそれぞれについて、平均（SD）年齢は、10.8（3.4）歳対10.7（3.7）歳であり、79%対86%は、男性であった。

30

【0515】

DCOA 1質問票の結果が、図7および図8に要約される。図7中、すべてのスコアを生スコアから変換し、0～100スケールに変換した。モデルは、固定効果としての配列、期間、および処置、ならびにランダム効果としての配列内対象および対象内誤差を含む、線形混合効果モデルに基づいている。プロトコルセット（処置期間および対応する評価の両方を完了する無作為化された患者、両方の処置について $n = 81$ ）における感度分析は、類似の結果を示した（全体スコアの平均差： -14.85 [95% CI： -19.03 、 -10.66]； $P < 0.0001$ ）。図8中、結果は、固定効果としての配列、期間、および治療、ならびにランダム効果としての配列内対象および対象内誤差を含む、線形混合効果モデルに基づいている。兆候の評価：介護者は、8歳未満の小児の兆候の評価に記入した。すべてのスコアを生スコアから変換し、0～100スケールに変換した。より低いスコアは、より低い生活干渉／より少ない日常活動への影響（より良い転帰）を表す。PGIS－IDA＝患者全体的印象重症度－日常活動への影響。

40

【0516】

DCOA 2質問票の結果が、図9に要約される。図9中、患者の50%未満がソマトロゴンを選好した「ペンの使いやすさ」ドメインの3つの項目について、かなりの割合の患者が、注射スケジュール間で選好を有しなかった（用量の設定、薬剤の注射、およびペンの保管のそれぞれについて、38.1%、29.8%、64.3%）。両側95%

50

C I を、ウィルソンスコア法を使用して計算した。

【0517】

週1回のソムアトロゴンは、1日1回の Genotropin（登録商標）と比較して、全体的生活干渉スコアの有意な改善を実証した（図7）。一次および二次分析を、完全分析セット（治験薬の1回以上の投与を受けたすべての無作為化された患者）で実施した。

【0518】

ソムアトロゴンは、治療経験の他の側面の改善に関連し、より多くの患者／介護者が、週1回の投与を選好し、より高い割合が、治療を順守するより強い意思を示した（図8および図9）。ソムアトロゴン処置患者の介護者負担も改善した。

10

【0519】

安全性：無作為化された87名の患者のうち、86名を両方の治験薬で処置した。ソムアトロゴン期間中に、1名の患者が、治験薬に関連するとみなされる中等度の注射部位疼痛の重篤ではない治療下で発現した有害事象（TEAE）を理由に、研究を中止した。この患者は、Genotropin（登録商標）期間にクロスオーバーしなかった。Genotropin（登録商標）期間中、3名の患者が、合計4件のTEAE（ウイルス性上気道感染症、鼻咽頭炎、中耳炎、およびウイルス性感染症）により一時的に中止した。すべて軽度であり、治験薬には関連しないとみなされた。

【0520】

結論

20

【0521】

GHDを有する小児患者において、1日1回の Genotropin（登録商標）と比較して、週1回投与されたソムアトロゴンは、より少ない生活干渉によって示されるように、より低い治療負担を有し、より好ましい治療経験に関連している。

【0522】

実施例5

【0523】

小児成長ホルモン分泌不全症（pGHD）を有する日本人患者において、1日1回の Genotropin（登録商標）と比較した週1回のソムアトロゴンを評価する、第3相研究

30

【0524】

目的：GHDを有する思春期前の日本人小児において、1日1回投与された Genotropin（登録商標）と比較して、週1回投与されたソムアトロゴンの有効性および安全性を評価する。

【0525】

背景

【0526】

ソムアトロゴンは、ヒト成長ホルモンのアミノ酸配列、およびヒト絨毛性ゴナドトロピンのカルボキシ末端ペプチドの3つのコピー（配列番号2）を含む、長時間作用型組換えヒト成長ホルモン（rhGH）であり、週1回（QW）の投与を可能にする半減期を有する（Fares et al., Int. J. Cell Biol. (2011) 275 063; Fares et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA (1992) 89 (10): 4304-8）。ソムアトロゴンは、成長ホルモン分泌不全症（GHD）を有する小児患者のQW治療として現在開発中である。

40

【0527】

GHDを有する日本人小児において、QW投与されたソムアトロゴンと、1日1回（QD）投与された Genotropin（登録商標）を比較するために、第3相、非盲検、無作為化研究を実施した（NCT03874013）。

【0528】

方法

50

【0529】

これは、12ヶ月の非盲検、無作為化、実対照、並行群間比較研究であった。GHDを確認するための4週間のスクリーニング期間後、対象を、皮下注射によってQWソマトロゴンまたはQD Genotropin（登録商標）のいずれかを投与されるように、1:1で無作為化した。QWソマトロゴンを6週間、3回の漸増用量（0.25、0.48、および0.66mg/kg/週、各用量で2週間）で投与し、その後、対象は、46週間、0.66mg/kg/週の用量でソマトロゴンを投与され続けた。QWソマトロゴンを、単一患者使用、多用量、使い捨ての、予め充填されたペンを使用して投与した。QD Genotropin（登録商標）を、以前に承認された市販のペン提示物を使用して投与した（0.025mg/kg/日）。

10

【0530】

研究中、対象の体重に基づいて、ソマトロゴンおよびGenotropin（登録商標）の用量を3ヶ月毎に調整した。必要に応じて、処置関連の重篤な有害事象（AE）およびインスリン様成長因子-1（IGF-1；+2超の標準偏差スコア〔SDS〕）の繰り返し上昇するレベルを含んだ、所定の用量調整基準に基づいて、用量を減少させた。本研究の用量調整基準および方法は、IGF-1レベルSDSが+2超であった実施例10に記載されるものと同じであった。

【0531】

対象：GHDの診断が確認された思春期前の男児（3歳～11歳未満）または女児（3歳～10歳未満）は、身長障害（-2未満の身長SDS）、実年齢に対して第一四分位数未満の身長成長速度（HV）の障害、年齢および性別標準偏差スコア（-1以下のSDS）未満の少なくとも1SDであったベースラインIGF-1レベルを有しており、以前のrhGH療法を受けていない場合、登録に適格であった。GHDの診断は、2つの異なるGH誘発試験（GH放出ペプチド-2誘発試験について、6.0ng/mL以下または16ng/mL以下のピーク血清GHレベル）によって確認されなければならなかった。対象は、任意のがんの既往歴があるか、または放射線療法もしくは化学療法を受けていた場合に除外された。栄養失調（体格指数は、-2未満のSDSを有する〔年齢および性別標準化〕）であったか、在胎不当過小であったか、またはスクリーニング時の抗hGH抗体、糖尿病、社会心理的小人症、または既知のもしくは疑わしい染色体異常もしくは遺伝的／エピジェネティックなバリエーション（ターナー症候群、ラロン症候群、ヌーナン症候群、ブラダー・ウィリ症候群、シルバー・ラッセル症候群、SHOX変異／欠失、および骨格異形成を含む）を有した対象も、研究から除外された。

20

30

【0532】

評価およびエンドポイント：身長測定を、スクリーニング時、ベースライン時、ならびに13、26、39、および52週目（処置の終わり）に、校正された身長計を使用して実施した。各来院について3つの独立した読み取り値を記録し、平均を計算した。身長SDSを、現地のプライマリケアプロバイダの基準（2000年の全国調査データ）（Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan、ワールドワイドウェブ：ispe.umin.jp/medical/tai kaku.html）に従って、年齢および性別から導出した。年間HVを、来院2（ベースライン）から来院9（12ヶ月目）までの身長の変化として計算した。スクリーニングまたはベースライン時および52週目に中心骨年齢読み取り装置を使用して、タナーホワイハウス2プロトコルに従って、X線を介して骨年齢を決定した。

40

【0533】

注射部位反応を含む有害事象（AE）を、投与前の来院で評価されなかった注射部位反応を除いて、各研究来院で評価した。対象はまた、日記に注射部位反応を記録するように訓練された。

【0534】

PKおよびPD評価：ソマトロゴン群の対象について、血液試料を、血清ソマトロゴンおよびIGF-1の分析のために、投与の12～120時間後に、試料抽出サブプロ

50

ックに従って採取した。3つの用量群の各々について、2つの試料を、第2の用量の投与後の異なる時間に採取し、各対象について合計6つの試料を採取した。各時点のナイーブなプールされた推定値を使用して、各用量について濃度中央値を計算した。Genotropinを投与された対象は、研究期間にわたって定期的に血液試料を採取した。ソムアトロゴンおよびGenotropinに対する抗薬物抗体(ADA)の評価を、Eurofins Pharma Bioanalytics Services US Inc.によるプロトコル指定の時点で実施した。ソムアトロゴンに対する結合および/または中和抗体の発生を、定性的で検証された方法を使用して評価した(Zelinska et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. (2017) 102(5):1578-87)。

10

【0535】

安全性：安全性評価には、すべての有害事象(AE)、併用薬の使用、治療コンプライアンス、バイタルサイン、心電図、身体検査、および実験室評価(血液学、血液化学、グルコース代謝、内分泌学、IGF-1レベル、免疫原性、および尿検査)が含まれた。AEを、治験薬に関連するとみなされるかどうかにかかわらず、ベースライン時の対象の状態からの任意の有害な変化として定義した。AE(注射部位反応を含む)をすべての研究来院で評価したが、投与前来院7(6ヶ月目)および9(12ヶ月目)に、注射部位反応は評価されなかった。AEの強度または重症度を、軽度、中等度、または重度として特徴付けた。対象は、患者日記を使用して自宅で、AE、併用薬、および注射部位反応に関するデータを記録した。

20

【0536】

「異常」の基準を満たしたいかなる注射部位反応も、AEとして評価した。異常な注射部位反応を、強度が中等度から重度であるか、治療を必要とするか、治験責任医師によって異常とみなされるか、またはプロトコル指定の疼痛評価スケール(0「痛みなし」から5「より酷く痛む」までの範囲)に基づいて、4以上の疼痛スコアを有する反応として定義した。ソムアトロゴン群では、各週の注射後の注射部位疼痛の重症度が記録された。対照的に、Genotropin(登録商標)群では、各日の注射後ではなく、その週の間の最も重度の疼痛のみが記録された(すなわち、週1回)。Genotropin(登録商標)対象が4以上の疼痛スコアの複数の事象を経験した場合、1回の発生のみが日記に記録され、したがって、1件のAEのみが記録される。

30

【0537】

統計分析：平均処置差(ソムアトロゴン-Genotropin)の点推定値が-1.8cm/年以上であった場合、主要有効性エンドポイントについて、週1回のソムアトロゴンおよび1日1回のGenotropinの比較可能性が結論付けられた。-1.8cm/年の事前に確立された平均処置差は、週1回のソムアトロゴンと1日1回のGenotropinを比較した第3相国際共同研究で使用された非劣性マージンであった。12ヶ月時点でのHVの平均および95%信頼区間(CI)、ならびに治療差の点推定値を、共分散(ANCOVA)モデルの分析からの最小二乗(LS)平均を使用して計算した。二次有効性エンドポイントは、6ヶ月の処置後の年間HV、6ヶ月および12ヶ月時点での身長SDSの変化(処置前と比較)、ならびに12ヶ月後の骨成熟の変化(骨年齢対実年齢の比率として定義)(処置前の骨成熟と比較)であった。

40

【0538】

【表 6】

表6. 対象の人口統計およびベースライン特性(安全性分析セット)。

	ソムアトロゴン	Genotropin	合計
	(n = 22)	(n = 22)	(N = 44)
平均(SD)年齢、歳	5.28 (1.84)	6.78 (2.34)	6.03 (2.21)
年齢群、n(%)			
3歳以上～7歳以下	19 (86.4)	12 (54.5)	31 (70.5)
7歳超	3 (13.6)	10 (45.5)	13 (29.5)
性別、n(%)			
男性	9 (40.9)	12 (54.5)	21 (47.7)
女性	13 (59.1)	10 (45.5)	23 (52.3)
ピークGHLレベル群、 ^a n(%)			
低	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.5)
高	21 (95.5)	21 (95.5)	42 (95.5)
IGF-1 SDS(Z-スコア)			
平均(SD)	-1.39 (0.90)	-1.62 (0.84)	-1.50 (0.87)
中央値	-1.46	-1.42	-1.42
範囲(最小、最大)	-3.48, 0.64	-3.74, -0.52	-3.74, 0.64
平均IGF-1(SD)、μg/L	72.9 (33.5)	80.5 (30.7)	76.7 (32.0)
身長SDS(Z-スコア)			
平均(SD)	-2.61 (0.44)	-2.53 (0.40)	-2.57 (0.42)
中央値	-2.70	-2.48	-2.59
範囲(最小、最大)	-3.38, -1.83	-3.45, -1.83	-3.45, -1.83

【0539】

略語：GH：成長ホルモン、GHRP-2：成長ホルモン放出ペプチド2、IGF：インスリン様成長因子、max：最大、min：最小、SDS：標準偏差スコア。

【0540】

以下に基づく：3 ng/mL以下もしくは3超～6 ng/mL以下。またはGHRP-2誘発試験を使用する場合、10 ng/mL以下または10超～16 ng/mL以下。

【0541】

結果

【0542】

研究参加者：日本の24施設で65名の対象をスクリーニングし、44名の対象を無作為化した。44名の対象のうち、43名の対象が12ヶ月間の主要研究を完了し、Genotropin（登録商標）群の1名の対象が、AE（頭蓋咽頭腫）により研究を中止した。人口統計およびベースライン特性は、2つの処置群（ソムアトロゴンおよびGenotropin（登録商標））間で類似しており、ほとんど（70%）の対象が、3～7歳であった。対象の約半数（47.7%）が、男性であった。

【0543】

有効性：12ヶ月目の身長成長速度（HV）の最小二乗（LS）平均は、ソムアトロゴン群において9.65 cm/年、およびGenotropin（登録商標）群において7.87 cm/年であり、6ヶ月目の年間HVについても同様の結果が観察された。12ヶ月目のHVにおける+1.79 cm/年のLS平均処置差（95% CI：0.97～2

・60)は、事前に確立された -1.8 cm/年 のマージンよりも大きく、QWソマトロゴンが、QD Genotropin (登録商標)に匹敵していたことを実証した。

【0544】

ソマトロゴン群における6ヶ月目のHVについてのLS平均(10.35 cm/年)もまた、Genotropin群(8.47 cm/年)よりも高かった。LS平均HVの結果として生じた処置差は、 $+1.88\text{ cm/年}$ であった(95% CI、 $0.74\sim 3.03$)。ソマトロゴン群についての平均HV値は、研究の3、6、9、および12ヶ月目にGenotropin群よりも高かった(図10)。

【0545】

6ヶ月および12ヶ月時点で、平均身長SDSは、Genotropin (登録商標)群(-2.23 および -2.03)と比較して、ソマトロゴン群(-2.02 および -1.64)においてより高かった。6ヶ月および12ヶ月時点での身長SDSにおけるベースラインからのLS平均変化は、Genotropin (登録商標)群(0.31 および 0.52)と比較して、ソマトロゴン群(0.58 および 0.94)においてより高かった。

【0546】

12ヶ月時点での身長SDSの変化の平均処置差は、 $+0.42$ であった(95% CI、 $0.23\sim 0.61$)。ベースラインから6ヶ月までの身長SDSの変化についても類似の傾向が観察され、平均処置差は、 $+0.26$ であった(95% CI、 $0.12\sim 0.41$)。

【0547】

骨年齢(BA)の進行は、実年齢(CA)の進行を上回らなかった。12ヶ月時点での骨成熟における平均(SD)変化は、それぞれ、ソマトロゴンおよびGenotropin (登録商標)群について、 0.052 (0.065)および 0.035 (0.062)であった。12ヶ月時点での平均骨成熟(BA対CAの比率として定義)は、両処置群において1.0未満であった(ソマトロゴン: 0.80 、Genotropin (登録商標): 0.80)。

【0548】

平均IGF-1 SDS (ベースラインと比較して)は、ソマトロゴン処置群のすべてのベースライン後来院にわたって増加した(図11)。Genotropin (登録商標)処置群において、平均IGF-1 SDSは、6ヶ月目まで増加し、9ヶ月目および12ヶ月目に減少した。2週目から、ソマトロゴン群における平均IGF-1 SDS値は、0 SDSに近づき、12ヶ月目まで0 SDSを上回ったままであった。Genotropin (登録商標)群における平均IGF-1 SDS値は、すべてのベースライン後来院で $-0.59\sim -0.25$ SDSの範囲であった。

【0549】

PK/PD:ソマトロゴンのピーク血清濃度は、投与の12時間から18時間後に達成され、ソマトロゴンの最大濃度は、投与量の増加と共に増加した。スパスサンプリングに基づくIGF-1、IGF-1 SDS、およびIGFBP-3の計算された濃度中央値は、ソマトロゴン処置が、IGF-1およびIGFBP-3応答をもたらしたことを示した。IGF-1 標準偏差スコア(SDS)の中央値は、その週にわたって、または12ヶ月にわたる定期的な研究来院で、 $+2$ を上回らなかった(図11)。

【0550】

安全性:平均処置期間は、ソマトロゴン群において367.6日、およびGenotropin (登録商標)群において344.6日であった。合計22/22名(100.0%)および19/22名(86.4%)の対象が、それぞれ、ソマトロゴンおよびGenotropin (登録商標)群において、全因果関係のAEを報告した(表7)。全因果関係の治療下で発現したAE (TEAE)を有する対象数は、処置群間で類似していた。ソマトロゴン群における対象は、Genotropin (登録商標)群よりもTEAEの発生率が高かった(359対106事象)。注射部位疼痛のTEAEが、群間のT

10

20

30

40

50

E A E の発生率の差の主な原因であった（205対8事象）。

【0551】

最も一般的な全因果関係のTEAEは、鼻咽頭炎（ソムアトロゴン：54.5%、Genotropin（登録商標）：50.0%）、注射部位疼痛（ソムアトロゴン：72.7%、Genotropin（登録商標）：13.6%）、インフルエンザ（ソムアトロゴン：27.3%、Genotropin（登録商標）：27.3%）、発熱（ソムアトロゴン：18.2%、Genotropin（登録商標）：13.6%）、および咽頭炎（ソムアトロゴン：13.6%、Genotropin（登録商標）：18.2%）であった。TEAEの大部分は、重症度が軽度から中等度であった（ソムアトロゴン：90.9%、Genotropin（登録商標）：77.3%）。

10

【0552】

最も一般的な治療関連TEAEは、注射部位疼痛（4超の疼痛スコア）であった：ソムアトロゴン：16/22（72.7%）、Genotropin（登録商標）：3/22（13.6%）。ソムアトロゴン群は、注射部位疼痛スコアが4以上の対象の割合がより高かったが、任意の注射部位疼痛（疼痛スコア：1～5）を報告した対象の割合は、ソムアトロゴン群（100%）とGenotropin（登録商標）群（91%）との間で類似していた。より低い疼痛スコア（1～3）を報告する対象の割合は、ソムアトロゴン群（27.3%）と比較して、Genotropin（登録商標）群（77.3%）においてより高かった。ソムアトロゴン群における注射部位疼痛のすべての報告されたAEの重症度は、中等度の注射部位疼痛を報告した1名を対象を除いて、軽度であった（15名を対象）。対象のいずれも、重度の注射部位疼痛は報告しなかった。注射部位疼痛のほとんどの事象は、研究の最初の6ヶ月間に報告された。

20

【0553】

両処置群において重篤なAEの発生率は低く、治療下で発現した重篤なAEは、ソムアトロゴン群における2名（9.1%）の対象（副甲状腺機能低下症、インフルエンザ、外傷性骨折、および発熱性けいれん）、ならびにGenotropin（登録商標）群における2名（9.1%）の対象（頭蓋咽頭腫および喘息）によって報告された（表7）。Genotropin群において報告された頭蓋咽頭腫の事象は、治験責任医師によって治療関連SAEとして分類され、対象は、研究を中止した。

【0554】

研究中に死亡は発生せず、対象は、AEによる用量低減がなかった。両処置群における大部分の対象について、血糖およびHbA1c（%）レベルは、次のベースライン後の来院：血糖について1、3、6、9、および12ヶ月目、ならびにHbA1cについて6および12ヶ月目にわたって、正常範囲内にとどまった。同様に、チロトロピンおよび遊離チロキシンのレベルは、ベースライン後のほとんどの来院（3、6、9、および12ヶ月目）にわたって、両処置群の大部分の対象について、正常範囲内にとどまった。全体的に、グルコース代謝、血液学、化学、甲状腺機能、脂質プロファイル、および尿検査パラメータに関して、処置群間で臨床的に有意な差は観察されなかった。各来院時に+2超のIGF-1 SDSを報告したソムアトロゴン群における対象数は、以下の通りであった：3ヶ月目：3名（13.6%）の対象、6ヶ月目：4名（18.2%）の対象、9ヶ月目：5名（22.7%）の対象、および12ヶ月目：6名（27.3%）の対象。Genotropin（登録商標）群において、+2超のIGF-1 SDSを報告した対象はいなかった。

30

40

【0555】

50

【表 7】

表7. 治療下で発現した有害事象(全因果関係)－安全性分析セット

	ソムアトロゴン	Genotropin	合計	
	n (%)	n (%)	N (%)	
有害事象について評価可能な対象	22	22	44	
AEの数	359	106	465	
AEがある対象	22 (100.0)	19 (86.4)	41 (93.2)	10
SAEがある対象	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)	
重度のAEがある対象	2 (9.1)	2 (9.1)	4 (9.1)	
AEにより研究を中止した対象 ^a	0	1 (4.5)	1 (2.3)	
AEにより治験薬を中止し、 研究を継続する対象 ^b	0	0	0	
AEによる用量低減または一時的 な中止がある対象	0	0	0	20

【0556】

略語：AE：有害事象、SAE：重篤な有害事象。SAEは、治験責任医師の評価に基づいている。a AEによって対象が研究を中止したことを示すAE記録を有する対象。b 治験薬に対する措置が投与中止であったが、AEによって対象が研究を中止しなかったことを示すAE記録を有する対象。

【0557】

免疫原性：合計で、ソムアトロゴン群における18／22名の対象、およびGenotropin（登録商標）群における4／22名の対象が、12ヶ月の処置期間中にADAの検査で陽性を示した。ADA検査で陽性を示したソムアトロゴン群におけるほとんどの対象は、ソムアトロゴンのhGH構成成分に特異的であったADAを有した。ソムアトロゴン群における2名の対象が、単回来院においてソムアトロゴンに対する中和抗体（nAb）の検査で陽性を示したが、その後のすべての来院について陰性であった。Genotropin（登録商標）群において、nAbの検査で陽性を示した対象はいなかった。

【0558】

ADA陰性と比較して、ADA陽性であったソムアトロゴンレシピエントとの間に差はなく、ソムアトロゴンに対するADAの存在が、12ヶ月の研究中の処置の有効性または安全性に影響を及ぼさなかったことを示唆した。

【0559】

結論

【0560】

研究は、その主な目的を達成した：週1回投与されたソムアトロゴンは、12ヶ月の処置後の年間HVに関して1日1回投与されたGenotropin（登録商標）に匹敵した。平均HVおよび身長SDSは、Genotropin（登録商標）群と比較して、すべてのベースライン後来院にわたって、ソムアトロゴン群において数値的により高かった。

【0561】

HVにおける平均処置差（ソムアトロゴン－Genotropin（登録商標））が、+1.79 cm／年（95％ CI、0.97～2.60）であり、これが、事前に確立

定された -1.8 cm/年 のマージンよりも大きかったため、週1回投与されたソマトロゴン[®]は、1日1回投与されたGenotropin（登録商標）に匹敵すると結論付けられた。Genotropin（登録商標）群と比較して、ソマトロゴン群は、12ヶ月時点でより高いHVを有し（ 9.65 cm/年 対 7.87 cm/年 ）、ベースラインから12ヶ月時点までの身長SDSのより大きい改善を示した（ 0.94 対 0.52 ）。両処置群は、骨成熟において類似の変化を示し、骨年齢の進行は、実年齢の進行を上回らなかった。

【0562】

毎日のGH注射の疼痛および不快感は、患者および介護者によって、毎日のGH治療に関連する主要な負担の一部として特定されている（Brod et al., Patient (2017) 10(5): 653-66、Graham et al., Patient Prefer. Adherence (2020) 14: 1889-99、Kremidas et al., J. Pediatr. Nurs. (2013) 28(1): 55-63）。特定された他の治療負担には、注射に対する恐怖、薬剤を保存／再構成する必要性、および毎日の注射に関連する生活干渉が含まれた。これらの負担は、治療の有効性に不可欠である治療の順守に影響を及ぼす可能性が高い。近年のシステマティックレビューは、rhGH治療への不順守が71%まで高くなり得ることを報告している（Horm. Res. Paediatr. (2018) 90(4): 221-27）。不順守は、GH治療の有効性を低減し得、準最適な成長応答、ならびにHVおよび最終成人身長の低減をもたらす（Graham et al., Patient Prefer. Adherence (2020) 14: 1889-99）。必要とされるrhGH注射の数を低減することは、GH治療に関連する治療負担を著しく低下させる可能性が高く、これは、患者および介護者のより強い順守を促進し得る。したがって、週1回投与されるソマトロゴン[®]は、1日1回のGenotropinのコンプライアンスに関連する問題の多くを緩和し得る。ソマトロゴン群は、Genotropin群と比較して、注射部位疼痛のより高い発生率を有したが、対象は、1週間の間のGenotropinの7回の注射と比較して、ソマトロゴンの1回の注射を受けることを選好し得る。これは、1日1回の注射スケジュールではなく、週1回の注射スケジュールを明確に選好した、GHDを有する日本人小児で実施された離散選択実験によって裏付けられている（Tanaka et al., Pediatr. Int. (2021)）。週1回のソマトロゴン[®]の使用は、GHDを有する患者間の順守を改善し得るが、毎日のGH治療の順守が不十分な一部の患者（例えば、青少年）が、週1回のソマトロゴン[®]などの長時間作用型処置への不十分な順守も示す可能性がある。

【0563】

IGF-1濃度を監視して、コンプライアンスおよび治療への応答を評価し得る。毎日のrhGHでは、ピーク：トラフ比が小さく、任意の観察結果が投与間隔にわたって観察されるものを反映しているため、試料採取のための投与後の時間に関する懸念はない。本研究で示したような週1回の処置では、ピーク：トラフの変動は、より大きい。PK/PD分析を第2相研究で実施し、1週間の投与間隔にわたる平均IGF-1 SDSが、用量投与の4日（96時間）後のIGF-1評価によって最もよく近似されたことを示した（Fisher et al., Horm. Res. Paediatr. (2017) 87(5): 324-32）。

【0564】

週1回投与されたソマトロゴン[®]は、GHDを有する小児において概して良好な耐受性を示した。この日本人の第3相研究の結果は、1日1回投与されたGenotropin（登録商標）に対する非劣性のその主要エンドポイントを満たした、国際共同第3相研究から報告された結果と一致している。

【0565】

実施例6

【0566】

10

20

30

40

50

週1回の長時間作用型 r h G Hを用いた治療のための患者カウンセリング、禁忌、警告および注意事項、薬物相互作用、ならびに特定の集団における使用

【0567】

本実施例は、長時間作用型 r h G Hを投与するときの患者および／または介護者に提供される患者カウンセリング情報、禁忌、警告および注意事項、薬物相互作用、ならびに特定の集団における使用を例示する。

【0568】

患者カウンセリング

【0569】

患者および／または介護者に、FDAが承認した患者ラベリング（患者情報および使用説明書）を読むよう勧告する。

【0570】

副腎皮質機能不全：下垂体ホルモン分泌不全症を有するか、またはそのリスクがある患者において、副腎機能低下症が発生する可能性がある。患者／介護者に、ソムアトロゴンを用いた治療中に色素沈着、極度の疲労、めまい、脱力感、または体重減少を経験した場合、これについて医療機関に報告するよう勧告する。

【0571】

甲状腺機能：未診断／未治療の甲状腺機能低下症は、長時間作用型 r h G Hに対する最適な応答を妨げる可能性がある。患者／介護者に、長時間作用型 r h G Hを用いた治療中に定期的な甲状腺機能検査が必要になる可能性があることを勧告する。

【0572】

良性頭蓋内圧亢進症：患者／介護者に、任意の視覚変化、頭痛、ならびに吐き気および／または嘔吐を医療機関に報告するよう勧告する。

【0573】

過敏症反応：患者／介護者に、重篤な全身性過敏症反応（アナフィラキシーおよび血管性浮腫）が起こり得ること、ならびにアレルギー反応が起こった場合、速やかに診察を受けるべきであることを勧告する。

【0574】

グルコース代謝：患者／介護者に、インスリン抵抗性および高血糖の新たな発症が起こる可能性があり、耐糖能異常を有するか、または糖尿病のリスク因子を有する患者における長時間作用型 r h G Hを用いた治療中に血糖の監視が必要となる可能性があることを勧告する。

【0575】

患者間で長時間作用型 r h G Hペンを決して共有しない。長時間作用型 r h G Hペンは、針が交換されても、血液由来の病原体が伝染するリスクがあるため、他の人と共有してはならない。

【0576】

長時間作用型 r h G Hを投与する患者および介護者は、医師または他の相応の資格がある医療専門家から、長時間作用型 r h G Hの適切な使用および取り扱いに関する適切な訓練および指示を受ける必要がある。

【0577】

禁忌

【0578】

活動性悪性腫瘍：毎日の成長ホルモン製品の経験に基づき、長時間作用型 r h G Hは、活動性悪性腫瘍を有する患者には禁忌である。

【0579】

急性重症疾患：薬理学的量の毎日の成長ホルモン製品の経験に基づいて、長時間作用型 r h G Hは、開心術または開腹術後の合併症、多発性偶発性外傷、または急性呼吸不全に起因する急性重症疾患を有する患者には禁忌である。

【0580】

10

20

30

40

50

過敏症：長時間作用型 r h G H は、長時間作用型 r h G H またはその賦形剤のいずれかに対する既知の過敏症を有する患者には禁忌である。

【0581】

警告および注意事項

【0582】

急性重症疾患：薬理学的量の毎日の成長ホルモン製品を用いた治療は、開心術、開腹術後の合併症、もしくは多発性偶発性外傷に起因する急性重症疾患を有する患者、または急性呼吸不全を有する患者における死亡率の上昇に関連付けられている。毎日の成長ホルモン製品の経験に基づいて、長時間作用型 r h G H 療法を受けている患者が急性重症疾患になった場合、継続的な治療の潜在的な利点を、潜在的なリスクと比較検討する必要がある。

10

【0583】

グルコース代謝：毎日の成長ホルモン製品を用いた治療は、インスリン抵抗性および高血糖の状態を誘導する可能性がある。耐糖能異常、または糖尿病の追加のリスク因子を有する、長時間作用型 r h G H を用いて治療された患者において、追加の監視を考慮する必要がある。糖尿病を有する、長時間作用型 r h G H を用いて治療された患者において、抗糖尿病療法は、調整を必要とする可能性がある。

【0584】

良性頭蓋内圧亢進症：毎日の成長ホルモン製品を用いて治療された少数の患者において、乳頭浮腫、視覚変化、頭痛、吐き気、および／または嘔吐を伴う頭蓋内圧亢進症（IH）が報告されている。症状は通常、毎日の成長ホルモン療法の開始後最初の8週間以内に生じた。すべての報告された症例において、IH関連の兆候および症状は、療法の中止または毎日の成長ホルモン用量の低減後に急速に消失した。IHの臨床的または眼底検査の証拠を有する患者において、長時間作用型 r h G H を一時的に中止する必要がある。

20

【0585】

過敏症反応：毎日の成長ホルモン製品では、重篤な全身性過敏症反応（例えば、アナフィラキシー、血管性浮腫）が報告されている。重篤な過敏症反応が生じた場合、長時間作用型 r h G H 療法の使用を直ちに中止し、標準治療に従って速やかに治療し、兆候および症状が消失するまで監視する。長時間作用型 r h G H 療法に対して以前に過敏症を有した患者には使用しない。

30

【0586】

副腎皮質機能不全：公開されたデータに基づき、下垂体ホルモン分泌不全症を有するか、またはそのリスクがある、毎日の成長ホルモン療法を受けている患者は、血清コルチゾールレベルの低減および／または中枢（二次）副腎機能低下症の出現のリスクがある可能性がある。加えて、以前に診断された副腎機能低下症のためにグルココルチコイド補充療法で治療された患者は、長時間作用型 r h G H 療法治療の開始後、その維持量またはストレス量の増加を必要とし得る。既知の副腎機能低下症を有する患者において、血清コルチゾールレベルの低減および／またはグルココルチコイド用量増加の必要性について、患者を監視する。

【0587】

甲状腺機能：毎日の成長ホルモン製品の経験に基づいて、未診断／未治療の甲状腺機能低下症は、長時間作用型 r h G H 療法に対する最適な応答を妨げる可能性がある。長時間作用型 r h G H 療法中は、臨床評価に基づいて適応があれば、甲状腺機能を監視する必要がある。

40

【0588】

骨端障害：大腿骨頭すべり症を含む骨端障害は、内分泌障害を有する患者において、または急速な成長を経験している患者において、より頻繁に生じ得る。治療中に足の引きずりを発症したか、または股関節もしくは膝の疼痛を訴えたいかなる小児患者も、慎重に評価する必要がある。

【0589】

50

薬物相互作用

【0590】

グルココルチコイド：長時間作用型 r h G H 療法およびグルココルチコイド治療を同時に受けている患者において、グルココルチコイド投与を慎重に監視して、副腎機能低下症および成長に対する阻害作用の両方を回避する必要がある。ミクロソーム酵素 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型 (11 β H S D - 1) は、肝臓および脂肪組織において、コルチゾンをその活性代謝産物であるコルチゾールに変換するために必要とされる。毎日の成長ホルモン製品を用いた治療は、11 β H S D - 1 を阻害し、血清コルチゾール濃度を低減し、これは、以前に診断されていない中枢 (二次) 副腎機能低下症を出現させるか、または低グルココルチコイド補充用量を無効にする可能性がある。酢酸コルチゾンおよびプレドニゾンを用いて治療された患者は、これらの薬物の生物学的活性代謝産物への変換が、11 β H S D - 1 の活性に依存するため、他の患者よりも影響を受ける可能性がある。

10

【0591】

インスリンおよび／または経口／注射用血糖降下薬：薬物療法を必要とする糖尿病を有する患者において、インスリンおよび／または経口／注射用薬剤の用量は、長時間作用型 r h G H 療法が開始されるときに調整を必要とする可能性がある。

【0592】

特定の集団における使用

【0593】

妊娠リスク要約：重大な出生異常および流産のリスクを最小限に抑えるために、長時間作用型 r h G H 療法は、明らかに必要とされる場合のみ、妊娠中に使用されるべきである。

20

【0594】

授乳：長時間作用型 r h G H 療法は、明らかに必要とされる場合のみ、授乳中の女性に投与されるべきである。

【0595】

生殖能、妊娠の女性および男性：ソムアトロゴンは、血液または尿の妊娠検査に干渉しないことが示されている。

【0596】

小児への使用：長時間作用型 r h G H 療法の安全性および有効性は、G H D に起因する成長障害を有する 3 歳以上の小児患者において評価されている。

30

【0597】

高齢者への使用：成人患者における長時間作用型 r h G H 療法の安全性および有効性は、確立されていない。

【0598】

実施例 7

【0599】

薬力学および薬物動態

【0600】

本実施例は、ソムアトロゴンの薬力学および薬物動態を例示する。

40

【0601】

ソムアトロゴンは、I G F - 1 を増加させる。投与間隔にわたる平均 I G F - 1 S D S を評価するために、投与の約 96 時間後に薬力学的評価を実施した。

【0602】

G H D を有する 42 名の小児患者におけるソムアトロゴンの集団 P K アプローチを使用して、ソムアトロゴン薬物動態 (P K) を評価した。S C 注射後、血清濃度はゆっくりと増加し、投与後 6 ~ 18 時間でピークに達した。G H D を有する小児患者において、ソムアトロゴン曝露は、0.25 mg / kg / 週、0.48 mg / kg / 週、および 0.66 mg / kg / 週の用量に対して用量比例的に増加する。週 1 回の投与後のソムアトロゴン

50

の蓄積はない。GHDを有する小児患者において、 0.66 mg/kg/週 の後の平均集団PKの推定定常状態ピーク濃度は、 690 ng/mL であった。GHDを有する小児患者において、平均集団PKの推定見掛け中心分布容積は、 0.812 L/kg であり、見掛け末梢分布容積は、 0.169 L/kg であった。GHDを有する小児患者において、平均集団PKの推定見掛けクリアランスは、 0.0336 L/時間/kg であった。平均集団PKの推定有効半減期は、 28.3 時間であり、ソマトロゴン[®]は、最後の投与後約6日間、循環中に存在する。集団PK分析に基づいて、年齢、性別、人種、および民族性は、GHDを有する小児患者におけるソマトロゴン[®]の薬物動態に臨床的に有意な影響を及ぼさない。体重の増加に伴い、ソマトロゴン[®]の曝露は減少する。しかしながら、 0.66 mg/kg/週 のソマトロゴン[®]投与レジメンは、臨床研究で評価される $10 \sim 54 \text{ kg}$ の体重範囲にわたって十分な全身曝露を提供する。

10

【0603】

実施例8

【0604】

組換え長時間作用型成長ホルモンのグリコシル化パターン

【0605】

ソマトロゴン[®]は、組換えDNA技術によってチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞で産生される糖タンパク質である。これは、N末端にヒト絨毛性ゴナドトロピンのベータ鎖からのC末端ペプチド（CTP）の1つのコピー、およびC末端に（タンデムに）CTPの2つのコピーを有する、ヒト成長ホルモン（hGH）のアミノ酸配列で構成される。各CTPは、複数のO結合型グリコシル化部位を含む。グリコシル化およびCTPドメインは、毎週の投与を可能にするソマトロゴン[®]の半減期を延長させる。O-グリカン占有率は、無傷のソマトロゴン[®]分子1つ当たり $9 \sim 20$ 個の部分の範囲である。主要なソマトロゴン[®]糖型は、15個のモノシアリル化コア-1 O-グリカンまたは16個のモノシアリル化コア-1 O-グリカンを含む。加えて、各CTP領域は、ヒドロキシプロリン残基を含有し、これは、無傷のソマトロゴン[®]分子1つ当たり $0 \sim 5$ 個のヒドロキシ付加の範囲である。

20

【0606】

ソマトロゴン[®]のアミノ酸配列は、配列番号2に示される。機能的で無傷の分子は、組換えhGH、ならびにN末端のhCGのベータ鎖からのCTPの1コピー（アミノ酸残基1～28）、ならびにC末端の（タンデムの）CTPの2コピー（アミノ酸残基220～247および248～275）で構成される。

30

【0607】

完全なジスルフィド結合接続性を有する、アグリコシル化および主要なO結合型糖型の理論分子量（平均）が、表8に提供される。ESI MSを使用して、無傷のソマトロゴン[®]の一次構造および翻訳後修飾を確認し、かつ重要な、および重要ではない生成物アイソフォームを特定した。

【0608】

【表8】

表8. ソマトロゴン[®]の理論分子量および式

40

O結合型糖型	理論質量(Da)	分子式
アグリコシル化	30465.1	$\text{C}_{1359}\text{H}_{2125}\text{N}_{361}\text{O}_{420}\text{S}_7$
15個のO-グリカン、コア-1モノシアリル化 (GalNAc-Gal-NeuAc)	40313.9	$\text{C}_{1734}\text{H}_{2725}\text{N}_{391}\text{O}_{690}\text{S}_7$
16個のO-グリカン、コア-1モノシアリル化 (GalNAc-Gal-NeuAc)	40970.5	$\text{C}_{1759}\text{H}_{2765}\text{N}_{393}\text{O}_{708}\text{S}_7$

【0609】

50

主要な糖型は、40314.4 Daの実験分子量を有し、これは、15個のコアー1モノシアル化O-グリカンおよび2つのジスルフィド結合を有するソマトロゴンの正しいアミノ酸配列（理論分子量=40313.9 Da）と一致している。2つの追加の主要なO-糖型、39657.3および40970.3 Daの実験質量は、それぞれ、2つのジスルフィド結合および14または16個のコアー1モノシアル化O-グリカンを含む意図されたアミノ酸配列からなるソマトロゴン糖型の理論値とよく一致する。組成的に、これらのそれぞれの正確な質量は、ソマトロゴンが、正しいアミノ酸配列を有する単一ポリペプチド鎖、2つのジスルフィド結合、ならびに予想されるコアー1モノシアル化O-グリカンを含むことを示す。追加の重要ではなく微量レベルのアイソフォームをESI MSによって検出し、これは、予想されるO結合型オリゴ糖不均一性と一致している。ソマトロゴンRMのESI MSにおいて観察されたコアー1モノシアル化O-グリカンは、無傷のタンパク質について10~18の範囲である。最大19個のO-グリカンが以前に観察されている。他の重要ではなく微量レベルのO-糖型は、アシアル化およびジシアル化コアー1O-グリカンで構成された。加えて、各CTP領域は、無傷のソマトロゴン分子1つ当たり0~5個のヒドロキシ付加を含む。

10

【0610】

PRC-RBおよびPRC-GC原薬の無傷のソマトロゴン糖型の正確な相対分子量(Mr)を、オンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析検出(ESI MS)によるサイズ排除クロマトグラフィーによって決定した。無傷のソマトロゴン材料の質量スペクトルが、図12に示される。図12中、重要な分布は、相対分子量に基づいて観察されたO-グリカンの数で標識されている。主要な糖型は、15個のモノシアル化コアー1O-グリカンおよび2個のジスルフィド結合を有する正しいアミノ酸配列と一致するMRを有した（理論MR=40313.9 Da）。各材料の重要なOグリコシル化分布は、10~18個のO-グリカンの範囲であった。追加の重要ではない糖型分布が、すべての試料において観察され、重要な分布種+シアル酸（N-アセチルノイラミン酸、NeuAc）に対応した。図12中、重要ではない非標識分布は、重要なアイソフォーム+シアル酸を表す。ヒドロキシプロリンは、類似の割合ですべてのソマトロゴン材料中の各O-糖型についても検出された。無傷のPRC-GCおよびPRC-RBの質量スペクトルを比較した場合、PRC-RBと比較して、PRC-GCにおいて新たな糖型は観察されない。O-糖型の相対存在量における重要ではない再分布のみが観察される。無傷のソマトロゴンの質量分析評価は、PRC-GCおよびPRC-RB材料が無傷レベルで匹敵することを確認する。

20

30

【0611】

実施例9

【0612】

U. S. Commercial Claims データベースにおける小児成長ホルモン疾患患者の毎日の成長ホルモンの順守および中止

目的：4年間にわたってソマトロピンを用いて治療された成長ホルモン分泌不全症（GHD）を有する小児患者間の、ソマトロピンの順守および中止を説明する。GHD治療の中止までの時間に関連する重要な人口統計学的特性を評価する。

40

【0613】

米国では4,000人に1人の小児が、小児成長ホルモン分泌不全症（pGHD）に罹患している。pGHDを有する患者は、低身長を示し、毎日の成長ホルモン（dGH）であるソマトロピンの毎日の注射で管理される。ソマトロピンの順守は、準最適であったことが報告されている。dGH注射の順守が準最適な小児と比較して、順守する小児は、有意により大きい線形成長を示している。これまでのところ、dGH注射の準最適な順守および中止は、順守の検証された測定値を使用して、大規模な通常治療集団間で研究されていない。

【0614】

研究設計：ソマトロピンを用いて新たに治療された小児GHD患者（3~15歳）の後

50

ろ向きデータベース分析を、Optum Clinformatics Data Mart データベースを使用して実施した。インデックス日を、2002年7月1日～2019年9月30日のソマトロピンの最初の処方として定義した。患者を、最初のソマトロピン処方の時点から最大48ヶ月追跡し、5つの包括的コホートを構築した（インデックス後3、12、24、36、48ヶ月）。

【0615】

主な組み入れ基準：連続的に登録する3～15歳の患者。2002年7月1日～2019年9月30日にソマトロピンの処方請求が2件以上あり、インデックス日前の6ヶ月間またはインデックス日にpGHDの診断コードが1件を超えている。この期間中の最初のソマトロピン請求が、インデックス日を示す。主な除外基準：インデックス日前の6ヶ月間またはインデックス日のソマトロピンの請求。社会心理的小人症、セリアック病、制御不能な原発性甲状腺機能低下症、およびくる病などの低身長の原因。

10

【0616】

ソマトロピンの毎日の注射で治療されたpGHDを有する小児の人口統計および臨床プロファイルの特徴付けた。

【0617】

すべての研究変数について記述的分析を実施した。ソマトロピンの順守を、薬剤保持率を使用して定義した。患者を良好（80%超）または準最適（80%未満）の順守に分類した。中止を、3ヶ月を超えて追跡した患者間の、ソマトロピン処方の調間の60日を超える間隔の最初の観察として定義した。Cox 比例ハザードモデルをフィッティングして、中止までの時間（TTD）を分析した。

20

【0618】

結果

【0619】

合計21,260名が、2002年7月1日～2019年9月30日に、2回以上のソマトロピン処方を受けた。中止を、3ヶ月を超える利用可能なフォローアップを有した3,969名において評価した。患者の特性は、各コホート、3ヶ月、12ヶ月、48ヶ月のコホートの患者の人口統計学的特性にわたって類似していた。

【0620】

全体的に、12、24、36、および48ヶ月のフォローアップコホートのうち、pGHD患者の19.6%、29.8%、34.2%、および35.9%は、準最適なソマトロピン順守を有した。準最適な順守は、黒人およびヒスパニック系の小児間で最も顕著であった。48ヶ月時点で、ヒスパニックの44.8%、黒人の43.2%、白人の34.6%、およびアジア人の26.1%の間で、準最適な順守が観察された。感度分析を実施し、一次分析と比較して、48ヶ月間追跡した患者についてパターンは同じままであった。

30

【0621】

少なくとも3ヶ月のフォローアップを伴うすべてのpGHD患者のうち、42.2%の患者が、ソマトロピン療法を中止した。ソマトロピンを中止した患者の半数は、1.2年以内に中止した。療法を中止した患者間絵、中止までの平均時間は、524.4日であった（SD 374.6、中央値442.0）。調整モデル（表9）では、中止リスクの増加に関連する要因には、年齢10～15歳（HR=1.74）、女性の性別（HR=1.35）、および黒人（HR=1.50）またはヒスパニック（HR=1.27）の人種／民族性が含まれる。肥満は、より高い中止リスクと有意に関連していた（HR=1.69、95% CI 1.19～2.40）。米国北東部に住む小児は、中止のリスクがより低かった（HR=0.63、95% CI 0.53～0.75）。

40

【0622】

【表 9】

表9. 30ヶ月のフォローアップを伴うソマトロピンのTTDに関連するベースライン特性のCox回帰

特性	未調整HR(95% CI)	調整HR(95% CI)
年齢	p<0.0001	p<0.0001
3～9歳	Ref	Ref
10～15歳	1.68 (1.48 – 1.91)	1.74 (1.53 – 1.98)
性別	p<0.0001	p<0.0001
男性	Ref	Ref
女性	1.25 (1.12-1.39)	1.35 (1.21-1.50)
地域	p<0.0001	p<0.0001
中西部	Ref	Ref
東北部	0.65 (0.55-0.78)	0.63 (0.53-0.75)
南部	1.10 (0.97-1.24)	1.05 (0.93-1.19)
西部	0.89 (0.74-1.06)	0.91 (0.76-1.09)
不明	3.98 (0.99-16.01)	3.75 (0.93-15.18)
民族性	p<0.0001	p<0.0003
白人	Ref	Ref
黒人	1.62 (1.28-2.05)	1.50 (1.18-1.90)
アジア人	0.83 (0.63-1.09)	0.88 (0.67-1.16)
ヒスパニック系	1.32 (1.13-1.54)	1.27 (1.09-1.49)
不明	0.97 (0.84-1.13)	0.96 (0.82-1.11)
肥満	p<0.0006	p<0.0034
非肥満	Ref	Ref
肥満	1.85 (1.31-2.63)	1.69 (1.19-2.40)

【0623】

結論：すべての人口統計サブグループ間で、準最適なソマトロピンの順守は、経時的に増加する。ソマトロピンの中止のリスクは、10歳を超える小児、女性、黒人またはヒスパニック系の民族性、および肥満の小児間でより高かった。少なくとも3ヶ月追跡したすべてのpGHD患者のうち、40%超の患者が、ソマトロピン療法を中止した。療法を中止した患者の半数は、1.2年以内に中止した。毎日の成長ホルモン（dGH）の準最適な順守および中止は、現在の標準治療における治療上の課題を反映している。

【0624】

実施例10

【0625】

12ヶ月の治療後のGHDを有するGH未投与の小児における、Genotropin（登録商標）の毎日の投与と比較した、週1回のソマトロゴンの臨床的有効性および安全性

【0626】

Zelinska (J. Clin. Endocrin. Metab. (2017) 102 (5) : 1578 – 1587) による第2相用量設定研究の結果に基づいて、成長ホルモン分泌不全症（GHD）を有する思春期前の小児において、週1回投与されたソマトロゴン（0.66mg/kg/週）が、1日1回投与されたGenotropin（登録商標）に対して非劣性であったかどうかを評価するために、12ヶ月間の非盲検、多施設、無作為化、実対照、並行群間比較第3相研究を開始した。本実施例は、12ヶ月の治療後のGHDを有するGH未投与の小児における、Genotropin（登録商標）の1日1回の投与と比較した、週1回のソマトロゴンの臨床的有効性および安全性を提供する。

【0627】

方法

【0628】

1. 研究設計および処置

【0629】

本研究は、GH治療未実施であったGHDを有する思春期前の小児において、週1回投与されたソマトロゴンと、1日1回投与されたGenotropin（登録商標）との安全性および有効性を比較する、12ヶ月間の非盲検、多施設、無作為化、実対照、並行群間比較第3相研究であった。本研究を、21ヶ国（アルゼンチン、オーストラリア、ベラルーシ、ブルガリア、カナダ、コロンビア、ジョージア、ギリシャ、インド、イスラエル、メキシコ、ニュージーランド、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、大韓民国、台湾、トルコ、ウクライナ、英国、および米国）の83施設で、2017年4月～2019年8月に実施した。

10

【0630】

12週間のスクリーニング期間後、対象を、Interactive Web Response Technologyシステムを使用して1:1で無作為化（地域、GHピークレベル、および実年齢に応じて層別化）して、週1回投与される皮下（SC）用量のソマトロゴン（ 0.66 mg/kg/週 ）または1日1回投与されるSC用量のGenotropin（登録商標）（ 0.24 mg/kg/週 ）を12ヶ月間投与した（図13）。現在の製品ラベルからの推奨に従って、毎日のGenotropin（登録商標）用量を選択した。療法の処置を、単一患者使用、多用量の予め充填されたペン（PEN）デバイスを使用して施行した。研究中、対象の体重に基づいて、ソマトロゴンおよびGenotropin（登録商標）の用量を3ヶ月毎に調整した。さらに、繰り返し上昇するインスリン様成長因子（IGF-1）レベルが観察された場合（+2超のSDスコア〔SDS〕）、用量の減少を誘導するために、所定の用量調整アルゴリズムに従った。12ヶ月の主要研究を完了した対象は、単群の長期OLEに参加するのに適格であった。OLE期間中、主要研究においてソマトロゴンを投与された対象は、同じ処置を継続し、主要研究においてGenotropin（登録商標）を投与された対象は、ソマトロゴン（ 0.66 mg/kg/週 ）に切り替えた（実施例2を参照されたい）。

20

【0631】

+2.0超の標準偏差スコア（SDS）（ $>+2.0\text{ SDS}$ と省略され得る）を有するIGF-1の2つの繰り返しされる4日目（-1）レベルに基づいて、用量調整アルゴリズムに従った。Genotropin（登録商標）を投与されている対象について、+2.0超のSDSの繰り返しされるIGF-1レベルに基づいて、用量を減少させた。4日目（-1）は、最大24時間前（すなわち、3日目～4日目）を含む、ソマトロゴンの投与後4日目に、IGF-1レベルを測定したことを意味する。

30

【0632】

患者が+2.0超のSDSのIGF-1レベルを有した場合、+2.0超のSDS結果の後4～6週間以内に、ソマトロゴン処置対象については投与後4日目（-1）に、またはGenotropin（登録商標）処置対象については任意の日に、予定外の来院のために戻ることを患者に要求した。対象のIGF-1レベルが依然として+2.0超のSDSであった場合、直近の用量を15%（すなわち、ソマトロゴンについて 0.56 mg/kg/週 に、およびGenotropin（登録商標）について $29\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ に）低減した。対象を、その後のIGF-1判定がさらなる用量修正をもたらす可能性がある前に、少なくとも4週間、新たな用量で処置した。次の予定された来院が、用量低減を実施した後4週間未満であった場合、その来院におけるIGF-1の結果を追加の用量再計算に使用しなかった。次の来院時（または4週間の最低期間に従った追加の予定外の来院中）に、IGF-1レベルを再試験した。IGF-1レベルが依然として+2.0超のSDSであった場合、用量をさらに15%、ソマトロゴンについて 0.48 mg/kg/週 に、およびGenotropin（登録商標）について $24.7\text{ }\mu\text{g/kg/日}$ に低減した。IGF-1が+、2回の用量低減後（2回目の用量低減後少なくとも4週間）

40

50

も依然として2.0超のSDSであった場合、Global Studyメディカルモニター（MM）（必要に応じてData Safety Monitoring Boardの助力を得て）は、個人ベースで治療過程を決定した。LT-OLE中、+2.0超のSDSのIGF-1レベルに対する用量低減を、個々の患者ベースでGlobal Study MMと相談した後に行った。

【0633】

本研究の主な目的は、GHDを有する小児において、週1回のソマトロゴン投与後の12ヶ月間のHVが、毎日のGenotropin（登録商標）投与に対して非劣性であったことを実証することであった。副次的目的には、毎週のソマトロゴン投与の安全性および忍容性の評価が含まれた。

10

【0634】

2. 対象

【0635】

GHDと診断された思春期前の小児（3～11歳の男児、3～10歳の女児）は、身長およびHVの障害（実年齢に対して第一四分位数未満の年間HV [HV、-0.7未満のSDS]）、年齢および性別標準化された平均IGF-1レベル（-1以下のSDS）未満の1以上のSDのベースラインIGF-1レベルを有しており、以前のrhGH療法を受けていない場合、本研究への登録に適格であった。この研究への組み入れのために、対象の身長は、-2未満のSDSである必要はなかった。IGF-1レベルを、物理的位置に関係なく、試験の整合を確実にするために、すべての試験実験室にわたって同じ検証されたアッセイを使用して定量化した。GHDの診断を、検証されたアッセイ（インスリン刺激試験を選択した場合に低血糖に対する血清コルチゾール応答を伴う、インスリン耐性試験、アルギニン試験、クロニジン試験、グルカゴン試験、またはロードーパ試験）を使用して、地方または中央研究所で決定された、2つの異なるGH誘発試験（10 ng/mL以下のピーク血漿GHレベル）を使用して確認しなければならなかった。多発下垂体ホルモン分泌不全症の先天的原因を有する対象は、適格であったが、ヒドロコルチゾンおよび／またはレチロキシン補充用量は、登録前に最低3ヶ月安定していなければならなかった。注意欠陥高血圧障害の治療中の小児も、薬剤が少なくとも3ヶ月間安定していた場合は適格であった。追加の組み入れ基準には、実年齢を超えない骨年齢、女性については10歳未満、および男性については11歳未満、正常な計算された糸球体濾過率、多発性ホルモン欠乏症を有する小児は、インフォームドコンセントフォームに署名する前に少なくとも3ヶ月間、他の視床下部-下垂体-臓器軸の安定した補充療法（用量の変化なし）を受けている必要があること、ならびに女児については正常な46XX核型が含まれた。

20

30

【0636】

対象は、任意のがんの既往歴があるか、または放射線療法もしくは化学療法を受けていた場合に除外された。-2未満のSDS（年齢および性別標準化）の体格指数（BMI）、スクリーニング時の抗rhGH抗体、心理社会的な小人症、染色体異常（ターナー症候群、ラロン症候群、ヌーナン症候群、プラダー・ウィリ症候群、ラッセル・シルバー症候群、SHOX変異／欠失、もしくは骨格異形成を含む）を有した対象、または在胎不当過小（-2未満のSDSの出生時の体重／身長）であった対象も、研究から除外された。1型または2型糖尿病を有する小児も、治験責任医師によって標準治療を受けていないとみなされたか、処方された治療に順守していなかったか、または代謝制御不良であった場合、研究から除外された。追加の除外基準には、同化／性ステロイド（ADHDまたはホルモン補充療法のための薬物を除く）を含む、成長に影響を及ぼす可能性がある他の治療を受けていること、400 μg／日以上用量で吸入ブデソニドを投与される、グルココルチコイド療法の必要性、1超の閉鎖骨端、HIV陽性、またはエイズもしくは結核などの進行性疾患、治験薬の構成成分に対する過敏症、およびセリアック病、制御不能な原発性甲状腺機能低下症、またはくる病などの別の状態によって引き起こされる低身長が含まれた。

40

【0637】

50

3. 研究評価

【0638】

有効性

【0639】

身長測定を、ベースライン時ならびに3、6、9、および12ヶ月目に、較正され、壁に取り付けられた身長計を使用して実施した。各来院について3つの独立した読み取り値を記録した。身長SDSを、2000 Centers for Disease Control Growth Charts (Centers for Disease Control Growth Charts, 2010 (最終更新日2010年9月9日) www.cdc.gov/growthcharts/) からの年齢および性別標準から導出した。年間HVを、来院2 (ベースライン) から来院6 (6ヶ月目) および来院8 (12ヶ月目) までの身長の変化として計算した。スクリーニング時、ベースライン時、および12ヶ月目に、中心骨年齢読み取り装置を使用して、グリュエリッヒ・パイル法に従って、X線を介して骨年齢を決定した (Grulich and Pyle, Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist 1st ed. Palo Alto: Stanford University Press (1959) 1-272)。身長測定と同じ来院時、ならびに1ヶ月目に、IGF-1測定値を得た。IGF-1 SDSを、修正最小二乗 (LS) 平均モデルを使用して計算した (Bidlina et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. (2014) 99 (5): 1712-1721)。以前に開発された間接応答PK/PDモデルをIGF-1観察に適用して、投与間隔にわたるIGF-1 SDSプロファイルを推定した (Fisher et al. Horm. Res. Paediatr. (2017) 87 (5): 324-332)。

【0640】

安全性

【0641】

安全性評価には、すべてのAE、薬剤併用、治療コンプライアンス (患者日記を通して監視)、バイタルサイン、心電図、身体検査、ならびに血液学、血液化学、グルコース代謝 (空腹時血糖、空腹時インスリンレベル、ヘモグロビンA1c (HbA1c))、内分泌学 (遊離T4およびTSHレベル)、IGF-1レベル、免疫原性 (両群における抗hGH抗体、およびソマトロゴン群における抗ソマトロゴン抗体)、および尿検査からなった実験室評価を含まれた。AEを、治療薬に関連するとみなされるかどうかにかかわらず、ベースライン時の対象の状態からの任意の有害な変化として定義した。すべてのAEを、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA v22.0) を使用してコード化し、MedDRAの好ましい用語および器官別大分類に従って分類した。有害事象の強度または重症度を、軽度、中等度、または重度として特徴付けた。ソマトロピン含有製品に関連する重要で潜在的な特定されたリスクから、特別な関心のあるAEを選択した。

【0642】

プロトコルに従って、注射部位疼痛を、0 (「痛みなし」) から5 (「より酷く痛む」) までの疼痛評価スケールで監視した。対象が患者の日記に4以上の疼痛重症度スコアを記録した場合、疼痛は、AEとして報告されることになっていた。ソマトロゴン群では、各週の注射後の注射部位疼痛の重症度が記録されたが、Genotropin (登録商標) 群では、各日の注射後ではなく、その週の間の最も重度の疼痛みが記録された (すなわち、週1回)。さらに、Genotropin (登録商標) 処置対象が、1週間の間に4以上の重症度を伴う疼痛の複数の事例を経験した場合、1回の発生のみが日記に記録され、したがって、1件のAEのみが記録される。

【0643】

連続血清試料を採取して、Zelinska et al. (J. Clin. Endo

10

20

30

40

50

crin. Metab. (2017) 102 (5) : 1578-1587) によって記載されるような定性的で検証された方法を使用して、ソムアトロゴンに対する抗体について試験した。

【0644】

4. 順守

【0645】

ソムアトロゴンおよび Genotropin (登録商標) 治療の順守を、以下の方法に従って評価した：順守率 (投与された用量の数 / 予想される用量の数) × 100 (投与された用量の数、予想される用量の数と忘れた用量の数との間の差であった)。

【0646】

5. 統計分析

【0647】

安全性分析セットは、少なくとも1回の用量の治験薬を受けたすべての登録対象からなっていた。完全分析セットには、少なくとも1回の用量の治験薬を投与されたすべての無作為化対象が含まれた。主要エンドポイントは、12ヶ月の治療後の年間HV (cm/年) であった。主要有効性エンドポイントにおける平均処置差 (ソムアトロゴン - Genotropin (登録商標)) の両側95%信頼区間 (CI) の下限が、-1.8 cm/年以上であった場合、Genotropin (登録商標) と比較したソムアトロゴンの非劣性が結論付けられた。

【0648】

2つの処置間の平均の差についてのCIを、ANCOVAを使用して導出した。ANCOVAモデルには、共変量として、治療、年齢群、性別、ピークGHレベル、地理的地域、およびベースライン身長SDSに関する用語が含まれた。デルタ調整されたパターン補完を適用し、補完された値を1.8 cm/年、すなわち、非劣性マージンによって低減した。

【0649】

二次エンドポイントは、6ヶ月の処置後の年間HV、6ヶ月および12ヶ月時点での身長SDSの変化 (ベースラインと比較)、ならびに12ヶ月後の骨成熟の変化 (スクリーニング時の骨年齢と比較) であった。これらのエンドポイントを、記述統計学を使用して特徴付けた。ANCOVAベースの一次分析の解釈を裏付けるために、追加の感度分析は、観察されたデータの最後の身長の繰り越しを使用することを含み、サブグループ分析も実施した。

【0650】

結果

【0651】

1. 患者および処置

合計536名をスクリーニングし、228名を無作為化し、224名に少なくとも1回の用量の治験薬を受けさせた (図13)。スクリーニング不適格は、主に、IGF-1レベルが-1.0未満のSDの対象の (スクリーニング不適格の約50%)、または対象が10 ng/mL超のGHピークに達する (スクリーニング不適格の約25%) に起因した。ソムアトロゴン群から1名の対象が、注射部位紅斑および注射部位硬結により研究を中止し、Genotropin (登録商標) 群の1名の対象が、研究から途中脱落した (図13)。全体で、対象の99%が研究を完了した。本研究におけるほとんどの対象が、男性 (71.9%) および白人 (74.6%) であった。人口統計およびベースライン特性は、2つの処置群間で類似していた (表10)。

【0652】

10

20

30

40

50

【表 10】

表10. 患者の人口統計およびベースライン特性(安全性分析セット)。

	ソムアトロゴン (n=109)	Genotropin(登録商標) (n=115)	合計 (N=224)
年齢、平均(範囲)、歳	7.83(3.01~11.96)	7.61(3.05~11.85)	7.72(3.01~11.96)
性別、n(%)			
男性	82(75.2)	79(68.7)	161(71.9)
女性	27(24.8)	36(31.3)	63(28.1)
人種、n(%)			
白人	81(74.3)	86(74.8)	167(74.6)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	0	2(1.7)	2(0.9)
アジア人	24(22.0)	21(18.3)	45(20.1)
アメリカ先住民またはアラスカ先住民	1(0.9)	0	1(0.4)
ハワイ先住民または他の太平洋諸島系	0	1(0.9)	1(0.4)
その他	3(2.8)	5(4.3)	8(3.6)
身長SDS			
平均(SD)	-2.94(1.29)	-2.78(1.27)	-2.86(1.28)
体重SDS			
平均(SD)	-2.66(2.00)	-2.41(1.50)	-2.53(1.76)
BMI, SDS			
平均(SD)	-0.28(1.04)	-0.20(1.01)	-0.24(1.02)
ピークGHレベル群、n(%)			
$\leq 3\text{ng/mL}$	22(20.18)	21(18.26)	43(19.20)
$>3\text{ng/mL} \sim \leq 7\text{ng/mL}$	53(48.62)	56(48.70)	109(48.66)
$>7\text{ng/mL}$	34(31.19)	38(33.04)	72(32.14)
ピークGH(ng/dL)			
n	109	115	224
平均(SD)	5.45(2.81)	5.76(2.59)	5.61(2.70)
範囲(最小、最大)	(0.10, 9.93)	(0.10, 9.90)	(0.10, 9.93)
対象身長、男性(cm)			
n	82	78	160
平均(SD)	169.4(7.04)	172.7(5.56)	171.0(6.56)
範囲(最小、最大)	(152.0, 184.9)	(159.5, 184.5)	(152.0, 184.9)
対象身長、女性(cm)			
n	25	35	60
平均(SD)	159.5(6.26)	156.7(8.82)	157.8(7.92)
範囲(最小、最大)	(149.8, 175.0)	(140.4, 171.3)	(140.4, 175.0)
骨年齢、歳			
n	107	107	214
平均(SD)	5.46(2.72)	5.19(2.45)	5.33(2.59)
範囲(最小、最大)	(1.00, 11.00)	(1.25, 11.00)	(1.00, 11.00)

BMI: 体格指数、GH: 成長ホルモン、min max: 最小最大

【0653】

2. 有効性

【0654】

12ヶ月目に、ANCOVAモデルを使用した年間HVのLS平均推定値は、ソムアトロゴンについて10.10cm/年、およびジェノトロピン(登録商標)について9.78cm/年であった。処置平均差(ソムアトロゴン-Genotropin(登録商標))は、0.33cmであった(95%CI: -0.24、0.89)。両側95%CIの下限が、事前に指定された非劣性マージン(-1.8cm/年)よりも大きかったため、本研究は、GHDを有する小児における12ヶ月時点の年間HVに関して、週1回投

与されたソムアトロゴンが、1日1回投与されたGenotropin（登録商標）に対して非劣性であったことを実証するというその主な目的を達成したとみなされた。様々な感度分析を使用して得られた結果は、主要エンドポイントと一致し、それを裏付けていた。年齢、性別、またはピークGHレベルに基づいてソムアトロゴンおよびGenotropin（登録商標）処置を比較する、事前に指定されたサブグループ分析は、類似のHVが両方の処置に应答して達成されたことを示した（図14）。

【0655】

ソムアトロゴン群における6ヶ月時点での平均年間HVは、Genotropin（登録商標）群と類似しており、LS平均推定値は、それぞれ10.59および10.04 cm/年であった（LS平均処置差0.55 cm [95% CI、-0.13、1.23]）。ベースライン後のすべての来院で、両処置群は、類似のHVを有した（図15）。ソムアトロゴンおよびGenotropin（登録商標）群の両方における対象は、ベースラインから6ヶ月までの身長SDSの平均変化において類似の改善を示した（LS平均処置差0.06 [95% CI、-0.01、0.13]）。ベースラインから12ヶ月までの両処置群についても、類似の改善が観察された（LS平均処置差0.05 [95% CI、-0.06、0.16]）。

【0656】

ソムアトロゴンおよびGenotropin（登録商標）を投与された患者の個々の成長応答は、両群において類似の成長傾向および変動性を示し、3ヶ月時点でピーク身長成長速度が見られた。この短い間隔での身長測定誤差の既知の影響により、3ヶ月時点での両群における身長成長速度の大きい変動性が予想された。

【0657】

ベースラインから12ヶ月までの実年齢の変化に対する骨年齢の変化として評価された骨成熟は、処置群間で類似していた（ソムアトロゴン：1.07、Genotropin（登録商標）：1.12）。ソムアトロゴン群では、IGF-1 SDSの平均値は、ベースライン後1ヶ月で0に近づき、ベースライン後12ヶ月で、0.65 SDS（範囲：-3.64～3.22）であった（図16）。Genotropin（登録商標）群におけるIGF-1 SDS平均値は、ベースライン後のすべての来院で0に近いままであり、-0.69～-0.16 SDSの範囲であった（図16）。

【0658】

3. 安全性

【0659】

2つの処置群は、類似の平均（SD）処置期間を有した：ソムアトロゴン：363（32）日、Genotropin（登録商標）：355（28）日。全体で、224名の対象のうち192名（85.7%）が、治療下で発現したAE（TEAE）を経験した。TEAEの発生率は、ソムアトロゴン群（87.2%）とGenotropin（登録商標）群（84.3%）との間で類似していた（表11）。ソムアトロゴン対Genotropin（登録商標）で経験した全因果関係のTEAEのほとんどは、強度が軽度（54.1%対60.0%）または中等度（24.8%対19.1%）であった。重篤なTEAEの発生率は、それぞれの群において8.3%および5.2%であった。

【0660】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表11. 治療関連有害事象(全因果関係)。

対象数(%)	ソムアトロゴン (n = 109)	Genotropin(登録商標) (n = 115)	合計 (N = 224)
AEの数	868	570	1438
AEがある対象	95 (87.2)	97 (84.3)	192 (85.7)
重篤なAEがある対象	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)
重度のAEがある対象	9 (8.3)	6 (5.2)	15 (6.7)
AEにより研究を中止した 対象 ^a	1 (0.9)	0	1 (0.4)
AEにより治験薬を中止し、 研究を継続した対象 ^b	0	0	0
AEによる用量低減または 一時的な中止がある対象	3 (2.8)	2 (1.7)	5 (2.2)

【0 6 6 1】

重篤なAEは、治験責任医師の評価に基づいている。^a AEによって対象が研究を中止したことを示したAE記録を有する対象。

【0 6 6 2】

^b 治験薬に対する措置が投与中止であったが、AEによって対象が中止しなかったことを示したAE記録を有する対象。

【0 6 6 3】

任意の処置群の対象の5%以上において生じたMedDRA優先用語による最も頻繁に報告された全因果関係のTEAEは、注射部位疼痛、鼻咽頭炎、頭痛、発熱、咳、嘔吐、貧血、関節痛、気管支炎、咽頭炎、中耳炎、扁桃炎、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、口腔咽頭痛、甲状腺機能低下症、耳痛、注射部位紅斑、上腹部痛、鼻炎、節足動物刺咬、および注射部位掻痒であった(表12)。Genotropin(登録商標)群よりもソムアトロゴン群において発生率が5%以上高い全因果関係のTEAEは、注射部位紅斑、注射部位疼痛、および注射部位掻痒であった(表12)。

【0 6 6 4】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表12. いずれかの処置群の対象の5%以上において報告された全因果関係の治療関連有害事象(安全性分析セット)。

対象数(%)	ソムアトロゴン (n = 109)	Genotropin(登録商標) (n = 115)	合計 (N = 224)
任意のAEがある	92 (84.4)	90 (78.3)	182 (81.3)
注射部位疼痛	43 (39.4)	29 (25.2)	72 (32.1)
鼻咽頭炎	25 (22.9)	29 (25.2)	54 (24.1)
頭痛	18 (16.5)	25 (21.7)	43 (19.2)
発熱	18 (16.5)	16 (13.9)	34 (15.2)
咳	9 (8.3)	9 (7.8)	18 (8.0)
嘔吐	8 (7.3)	9 (7.8)	17 (7.6)
貧血	7 (6.4)	7 (6.1)	14 (6.3)
関節痛	5 (4.6)	8 (7.0)	13 (5.8)
気管支炎	3 (2.8)	9 (7.8)	12 (5.4)
咽頭炎	7 (6.4)	5 (4.3)	12 (5.4)
中耳炎	4 (3.7)	7 (6.1)	11 (4.9)
扁桃炎	5 (4.6)	6 (5.2)	11 (4.9)
血中クレアチニン ホスホキナーゼ増加	2 (1.8)	8 (7.0)	10 (4.5)
口腔咽頭痛	6 (5.5)	4 (3.5)	10 (4.5)
甲状腺機能低下症	7 (6.4)	3 (2.6)	10 (4.5)
耳痛	2 (1.8)	7 (6.1)	9 (4.0)
注射部位紅斑	9 (8.3)	0	9 (4.0)
上腹部痛	2 (1.8)	6 (5.2)	8 (3.6)
鼻炎	6 (5.5)	1 (0.9)	7 (3.1)
節足動物刺咬	6 (5.5)	1 (0.9)	7 (3.1)
注射部位掻痒	6 (5.5)	0	6 (2.7)

10

20

30

40

【0 6 6 5】

注射部位疼痛のほとんどの事象は、両処置群における対象について、重症度が軽度または中等度であった。8名の対象が、重度の注射部位疼痛を報告した（ソムアトロゴン：n = 5 [4.6%]、Genotropin（登録商標）：n = 3 [2.6%]）。注射部位疼痛のほとんどのエピソードは、処置の最初の6ヶ月間に生じた。しかしながら、一部の対象については、注射部位疼痛は、通常は軽度または低下する重症度で研究全体を通して報告された。

【0 6 6 6】

両処置群は、同様に低いSAE発生率を有し（ソムアトロゴン：2.8%、Genot

50

ropin（登録商標）：1.7%）、治験薬に関連しているとみなされるものはなかった（表10）。研究中に死亡は生じず、1名の対象（ソムアトロゴン群）のみが、AE（注射部位紅斑および注射部位硬結）により研究を中止した（表10）。AEに起因する用量低減または一時的な治験薬中止の発生率は、全体的に低く（2.2% [n=5]）、ソムアトロゴン（2.8% [n=3]）とGenotropin（登録商標）（1.7% [n=2]）との間で類似していた。治験薬の用量低減につながったTEAEはなかった。【0667】

全体として、29名の対象が、研究中のどこかの時点で、2超のSDSのIGF-1レベルを経験した（ソムアトロゴン：n=26、Genotropin（登録商標）：n=3）。ソムアトロゴン群における26名の対象のうち、14名は、持続的な2超のSDSのIGF-1レベル（すなわち、2超のSDSを有する2つの連続した測定値）を経験し、これは、これらの対象のうちの12名について用量低減をもたらした。全体として、2超のSDSの2つの連続したIGF-1値を有する対象は、連続したIGF-1上昇のない対象に匹敵する安全性プロファイルを有した。【0668】

収集されたデータを使用して、PK/PD分析を行って、各研究対象についてIGF-1プロファイルをシミュレートし、試料が収集された時期に関係なく、投与間隔にわたって平均IGF-1 SDSを推定した。ソムアトロゴン処置対象間で、投与間隔にわたる平均IGF-1 SDSに対応した535個の試料のうち10個（1.9%）は、2超であった。2超の平均IGF-1 SDSのこれらの10個の事例は、3名の対象において生じ、3以上の平均IGF-1 SDSを有する対象はいなかった。投与間隔にわたるIGF-1 SDSプロファイルを推定するためのツールとしてのPK/PDモデリングの使用は、投与のほぼ96時間後に採取された試料が、投与間のその週にわたる平均IGF-1 SDSを表すことを確認した。PK/PDモデリングはまた、用量投与の48~72時間後に採取された試料が、投与間のその週にわたるピークIGF-1 SDSを表すことを確認した。【0669】

グルコースおよびHbA1cレベルは、両処置群において、12ヶ月の期間中に離散的に上昇し、値は、正常範囲内にとどまった。ソムアトロゴンまたはGenotropin（登録商標）で処置された対象間で、甲状腺機能、脂質、バイタル評価、または身体検査における臨床的に有意な差は観察されなかった。いずれの対象においても、薬物性肝障害の症例はなかった。【0670】

4. 免疫原性

【0671】

109名のソムアトロゴン処置対象のうち、84名（77.1%）の対象が、12ヶ月の研究期間中の任意の時点において、抗薬物抗体（ADA）の検査で陽性を示した。115名のGenotropin（登録商標）処置対象者のうち、18名（15.6%）が、ADAの検査で陽性を示した。臨床エンドポイントの結果をADA状態と比較した事後分析は、ADAの存在が、主要研究中の全体的な安全性（例えば、有害事象）または有効性（例えば、成長速度）に影響を及ぼさなかったことを示した。さらに、安全性または有効性に対する中和活性の証拠を有するADAはなかった。【0672】

5. 順守

【0673】

本研究についての全体的な順守率は99.6%であり、ソムアトロゴン（99.4%）およびGenotropin（登録商標）（99.7%）の両群において、非常に高い順守が観察された。個々の患者について観察された最低の順守率は、ソムアトロゴン群において87.5%、およびGenotropin（登録商標）群において91.5%であった。【0674】

10

20

30

40

50

【0674】

考察

【0675】

本実施例の目的は、GHDを有する思春期前の小児において、1日1回投与されたGenotropin（登録商標）と比較して、週1回投与されたソマトロゴンの安全性および有効性を評価することであった。21ヶ国で実施され、主な目的が達成され、ソマトロゴンを用いた週1回の処置が、Genotropin（登録商標）を用いた毎日の処置に対して非劣性であったことを実証した。12ヶ月時点での年間HVのLS平均推定値は、ソマトロゴンでは10.10cm/年、ジェノトロピン（登録商標）では9.78cm/年であった。ソマトロゴン群およびGenotropin（登録商標）群は、6ヶ月時点での平均年間HV、ベースラインから6ヶ月および12ヶ月時点までの平均身長SDSの改善、および12ヶ月時点での骨成熟の平均変化に関しても類似していた。週1回投与されたソマトロゴンの有効性は、Zelinska et al.によって報告されたように、前の第2相研究において最高用量群（ソマトロゴン0.66mg/kg/週）について観察されたものと一致し、ソマトロゴン群における平均年間HVは、Genotropin（登録商標）群と類似しており（それぞれ、11.9cm/年および12.5cm/年）、身長SDSにおいて類似の改善が観察された（J. Clin. Endocrinol. Metab. (2017) 102 (5) : 1578–1587）。

10

【0676】

週1回投与されたソマトロゴンの安全性および忍容性は、GHDを有する思春期前の小児において、1日1回投与されたGenotropin（登録商標）の安全性および忍容性と類似していた。両方の処置についてSAEの発生率は低く（3%未満）、治験薬に関連するとみなされるSAEはなかった。研究中に死亡は報告されなかった。両処置群とも、全因果関係のTEAEの類似の発生率を有し（ソマトロゴン：87.2%、Genotropin（登録商標）：84.3%）、そのほとんどは、強度が軽度または中等度であった。最も一般的に報告された全因果関係のTEAEは、注射部位疼痛であり、これは、それぞれ、ソマトロゴン群およびGenotropin（登録商標）群における39.4%および25.2%の対象によって報告された。注射部位疼痛の報告数における群間差は、年齢または注射部位の位置の差に起因するものとは思われず、上記の方法に概説されたように、注射部位疼痛が2つの処置群において記録された方法の差に起因するものであった可能性がある。観察されたグルコースおよびHbA1cレベルのわずかな増加は、以前の研究でも記載されている（Ciresi et al. J. Endocrinol. Invest. (2015) 38 (12) : 1301–1307、Witkowska-Sedek et al. J. Physiol. Pharmacol. (2018) 69 (2)）。しかしながら、本研究において結果として生じる値は、依然として正常範囲内にあった。研究中、84名の対象（77.1%）においてADAが報告され、ADAの存在は、安全性または有効性に影響を及ぼすとは思われなかった。

20

30

【0677】

両研究群において、AEによる治験薬の一時的な中止の発生率は低かった（3%未満）。注射部位紅斑および注射部位硬結（中等度の重症度、治療関連）により、ソマトロゴン群からの1名の対象のみが、研究を永続的に中止した。週1回のソマトロゴンおよび1日1回のGenotropin（登録商標）の忍容性は、研究に登録した224名の対象のうち、222名（99%）が主要研究を完了したという事実によって強調された。さらに、これらの222名の対象のうち、212名（ソマトロゴン：n=104 [95%]、Genotropin（登録商標）：n=108 [94%]）は、任意選択的なOLEに登録することを選択した。本研究からの安全性所見は、前の第2相研究で報告されたものと類似していた。本研究におけるAEの発生率は、ソマトロゴン（69.0%）群とGenotropin（登録商標）（72.7%）群との間で類似しており、第2相研究で報告されたものと類似していた（Zelinska et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. (2017) 102 (5) : 1578–1587）。

40

50

【0678】

上述のように、2超のSDSの2つの連続したIGF-1値を有する対象の安全性プロファイルは、IGF-1値の上昇を有しない対象の安全性プロファイルと類似していた。現在、IGF-1レベルが高いと有害事象のリスクが高まることを示唆する臨床的証拠はほとんどない(Allen et al. Eur. J. Endocrin. (2016) 172(2):1-9)。毎日投与されたrhGH製品では、IGF-1測定のための試料採取時間は、24時間の投与間隔にわたる変動が穏やかであり、したがって、すべての試料抽出時間が、平均IGF-1 SDSの合理的な推定値を提供するため、懸念されていない。しかしながら、ソマトロゴンについてのIGF-1 SDSの解釈は、投与間隔にわたる有意なピークトラフ変動に起因により、試料採取のタイミングを考慮する必要がある(Fisher et al. Horm. Res. Paediatr. (2017) 87(5):324-332、Bidlina et al. J. Clin. Endocrin. Metab. (2021) 106(5):e2367-e2369)。長時間作用型ソマトロゴンの毎週の投与では、投与の2または3日後に採取された試料は、ピークIGF-1の良好な推定値を提供した。ソマトロゴン投与の約96時間(4日)後に試料を収集することは、投与間隔にわたる平均IGF-1 SDSの正確な推定値を提供したが、実際の実施では、投与後の任意の日にIGF-1 SDSを監視することは、すべての長時間作用型GH製品についてPK/PD生成モデルを使用する必要がある(Bidlina et al. J. Clin. Endocrin. Metab. (2021) 106(5):e2367-e2369)。

10

20

【0679】

長時間作用型GH製品の有効性、安全性、および忍容性が、1日1回のGenotropin(登録商標)と比較して類似していることを所与として、小児GHDの治療のためにソマトロゴンなどの長時間作用型GH製品を使用することは、患者の健康および発達を損なうことなく、毎日のrhGH治療に現在関連している順守および持続性に関する問題のいくつかに対処し得る。治療への不十分な順守および早期中止は、毎日のrhGH治療に関連する重要な問題として特定されている(Cutfield et al., PLoS One (2011) 6(1):e16223、Hughes et al., Growth Horm. IGF Res. (2016) 29:63-70、Kremidas et al., J. Pediatr. Nurs. (2013) 28(1):55-63)。有効性の低下に加えて、不十分な順守により、未使用の治療のために実質的な費用が負担されることになる可能性がある(Cutfield et al., PLoS One (2011) 6(1):e16223)。小児患者、介護者、および成人患者の近年の研究は、GHDの治療のためにより低い頻度の注射スケジュールを強く好むことを示した(McNamara et al., (2020) 14:781-793)。毎日の投与を必要としないソマトロゴンの使用は、上記の負担のいくつかを緩和し、順守および治療利益の改善をもたらす。

30

【0680】

本実施例は、週1回投与されたソマトロゴンの有効性が、GHDを有する思春期前の小児の治療のために1日1回投与されたGenotropin(登録商標)に対して非劣性であったことを実証する。週1回のソマトロゴンは、IGF-1および骨年齢の進行を正常範囲内に維持しながら、毎日のGH処置と比較して、HVの堅固かつ持続的な増加をもたらした。長時間作用型ソマトロゴンおよび毎日のGHは、類似の安全性および忍容性プロファイルを有した。1日1回投与されたGenotropin(登録商標)と比較して、週1回投与されたソマトロゴンによって提供されたより頻度の低い注射スケジュールは、この小児集団における重要な満たされていないニーズである不十分な順守および生活の質を改善した(Brod et al. Patient (2017) 10(5):653-666)。

40

【0681】

50

開示された教示は、様々な用途、方法、および組成物を参照して記載されているが、様々な変更および修正が、本明細書の教示および以下の特許請求された発明から逸脱することなく行われ得ることが理解されるであろう。上述の説明および実施例は、本発明のある特定の具体的な実施形態を詳述し、本発明者らによって企図される最良の方法を説明する。しかしながら、上述のものがテキストにおいてどれほど詳細に表示されていようと、本発明が、多くの方法によって実施され得、本発明が、添付の特許請求の範囲およびそれらの任意の均等物に従って解釈されるべきであることが理解されるであろう。本教示は、これらの例示的な実施形態に関して記載されているが、当業者は、これらの例示的な実施形態の多数の変更および修正が、過度の実験なしに可能であることを容易に理解するであろう。すべてのそのような変更および修正は、本教示の範囲内にある。

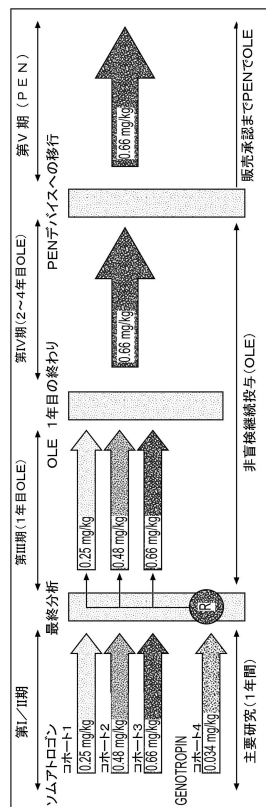
10

【0682】

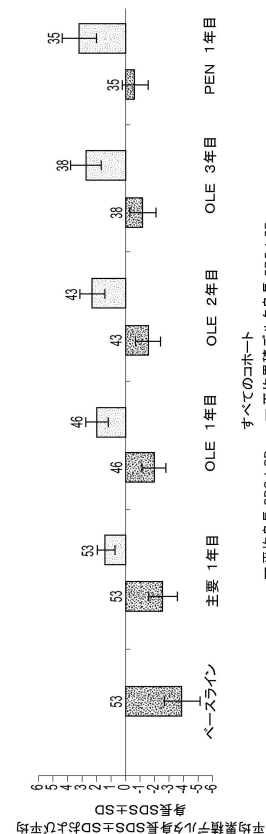
特許、特許出願、論文、教科書などを含む本明細書に引用されるすべての参考文献、ならびにそれらに引用される参考文献は、それらがまだ引用されていない範囲まで、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。組み込まれた文献および類似の資料のうちの1つ以上が、定義された用語、用語の用法、記載された技術などを含むが、これらに限定されない本出願と異なるかまたは矛盾する場合、本出願が優先する。

【図面】

【図1】



【図2】



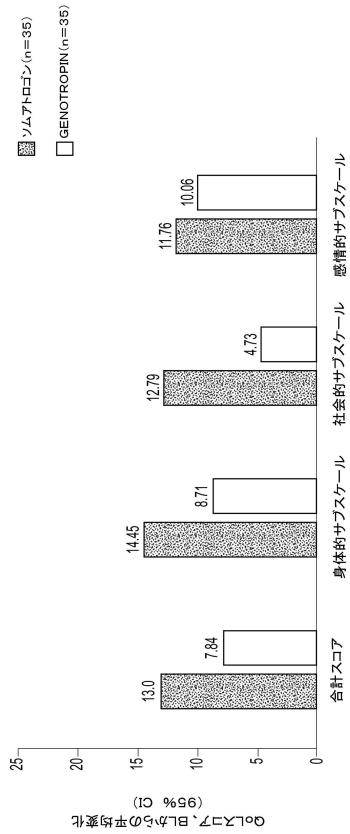
20

30

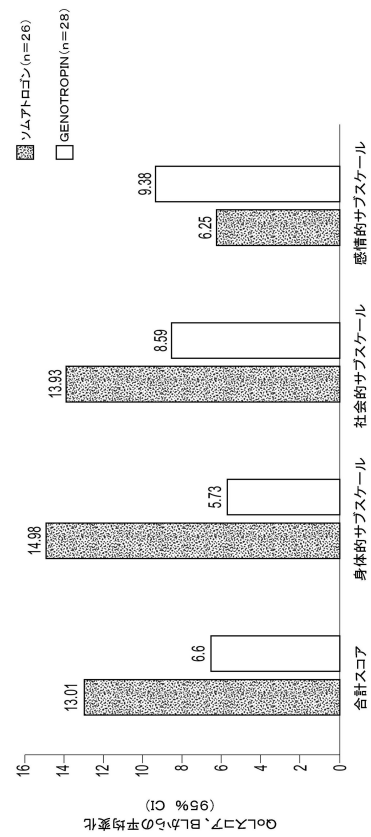
40

50

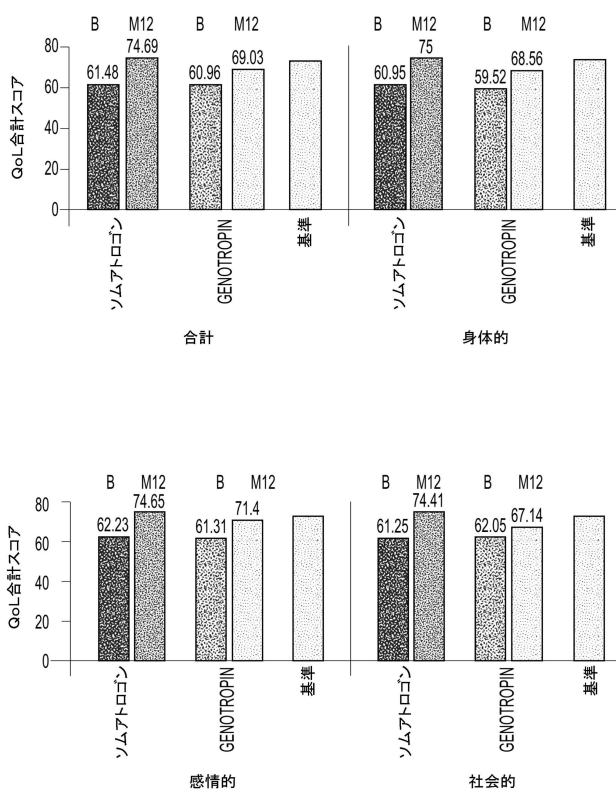
【図 3】



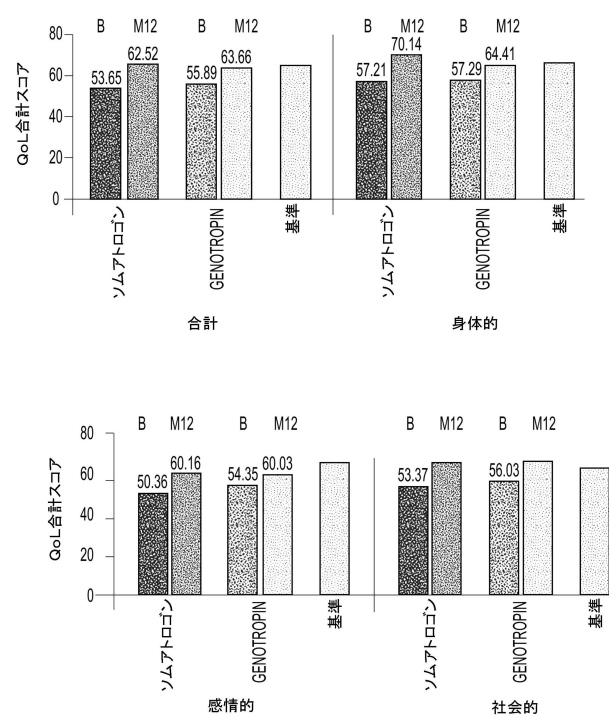
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

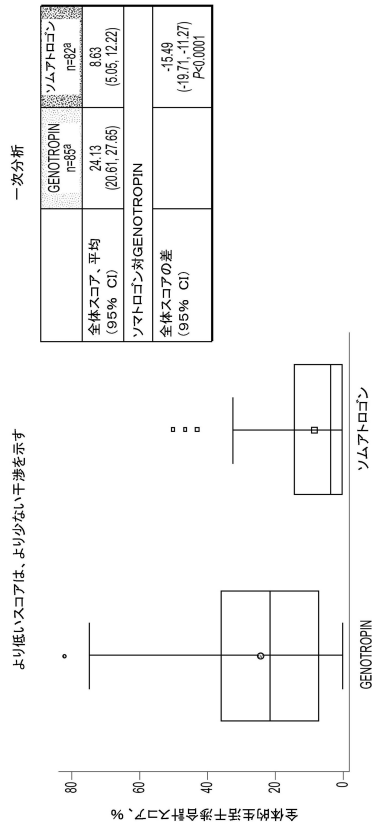
20

30

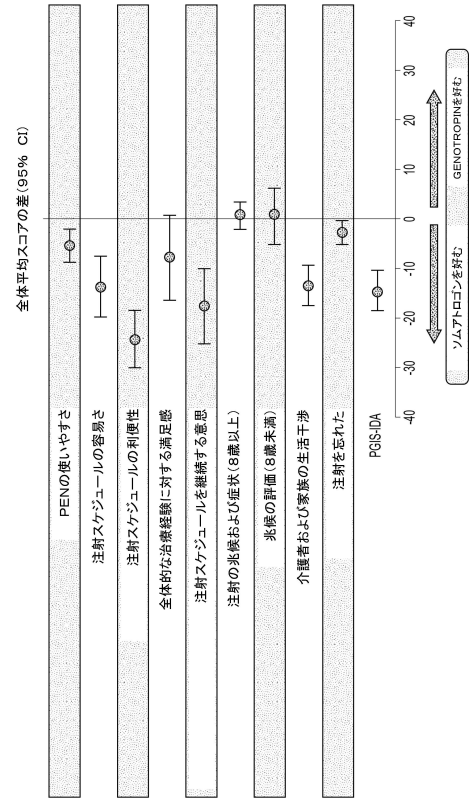
40

50

【図 7】



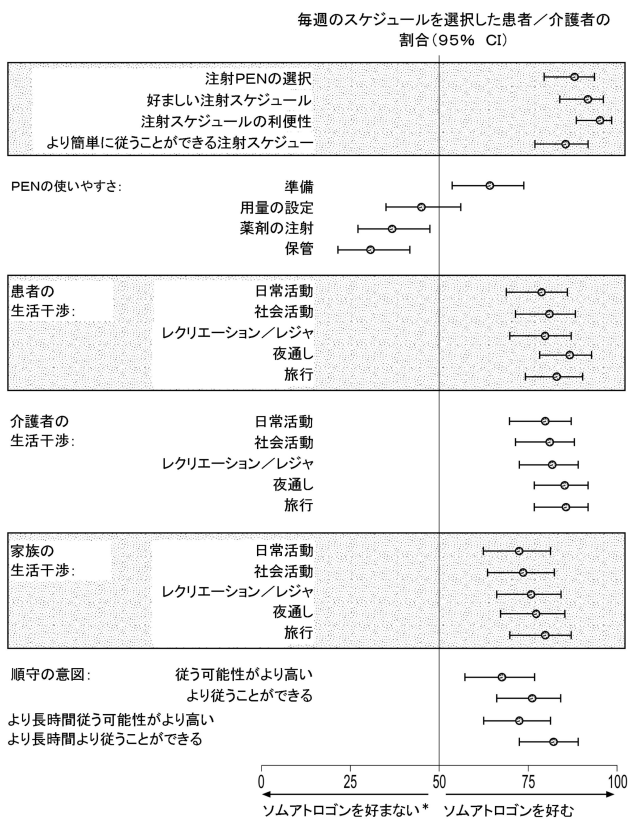
【図 8】



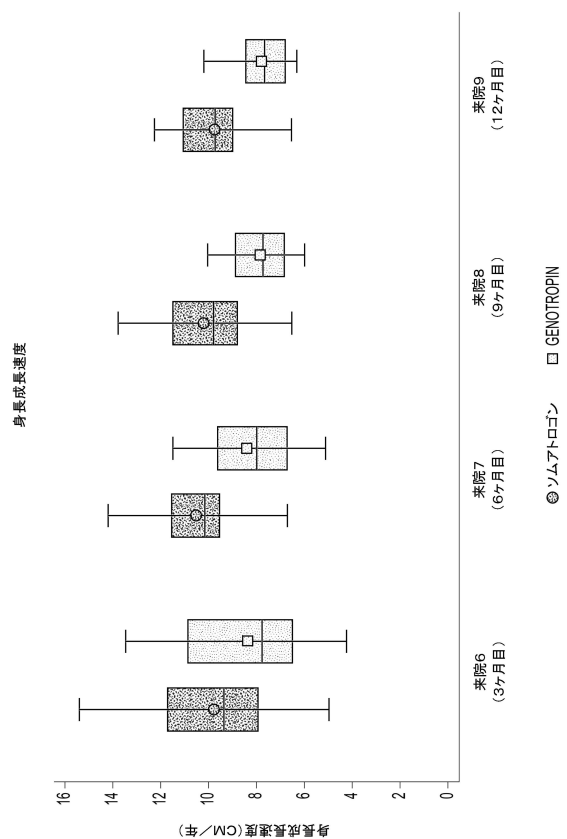
10

20

【図 9】



【図 10】

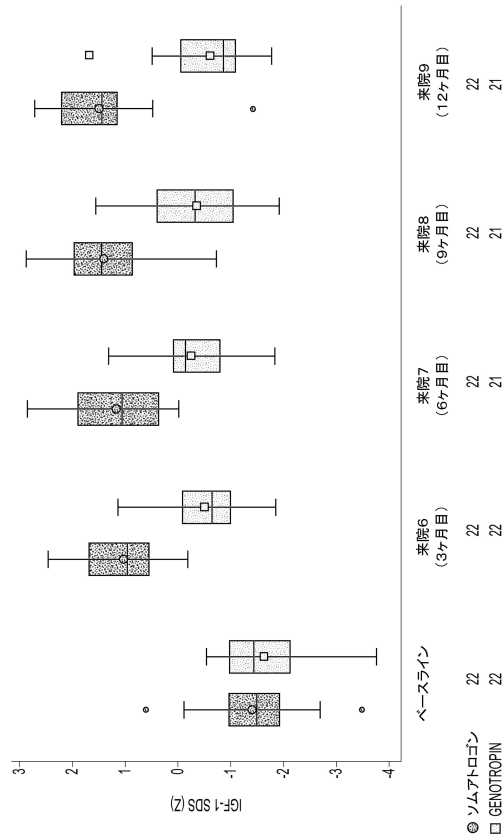


30

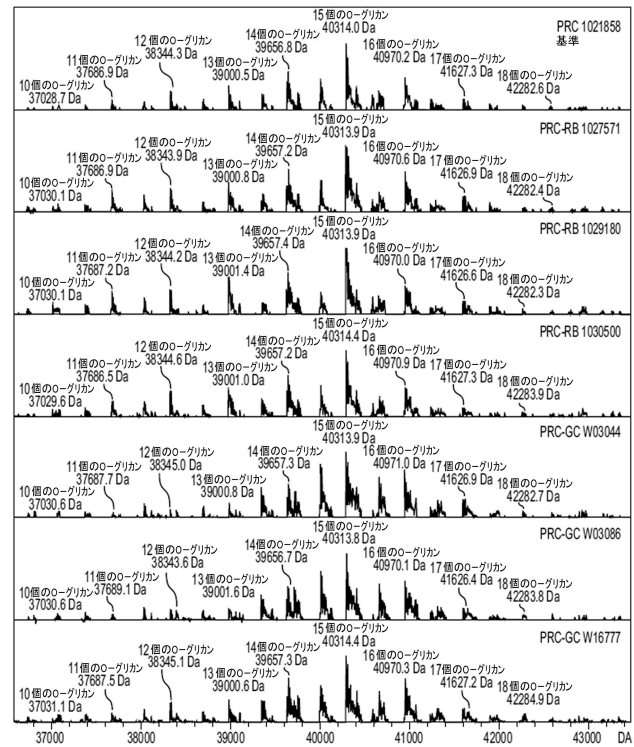
40

50

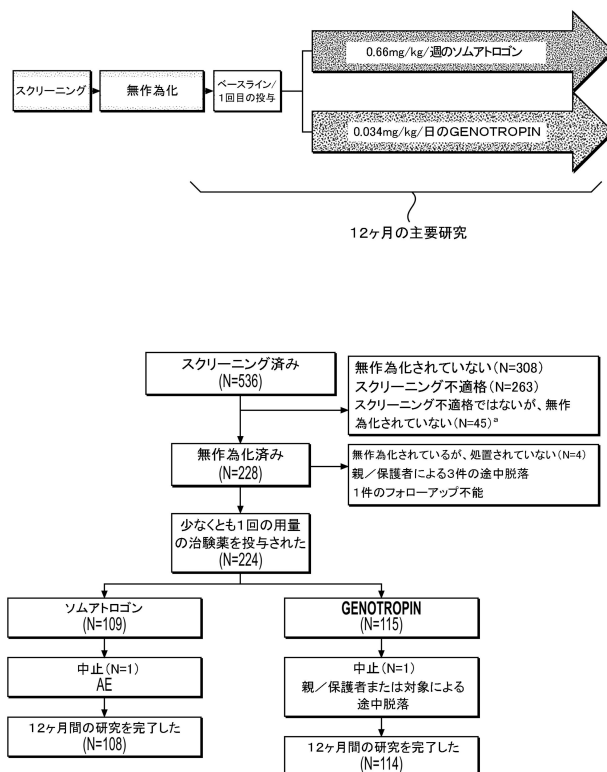
【図 1 1】



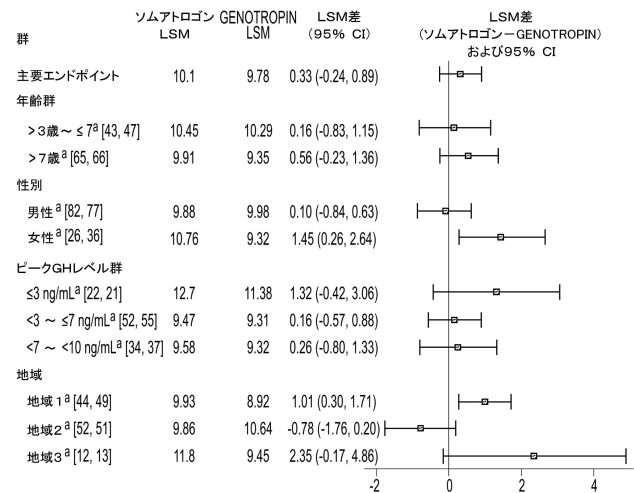
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

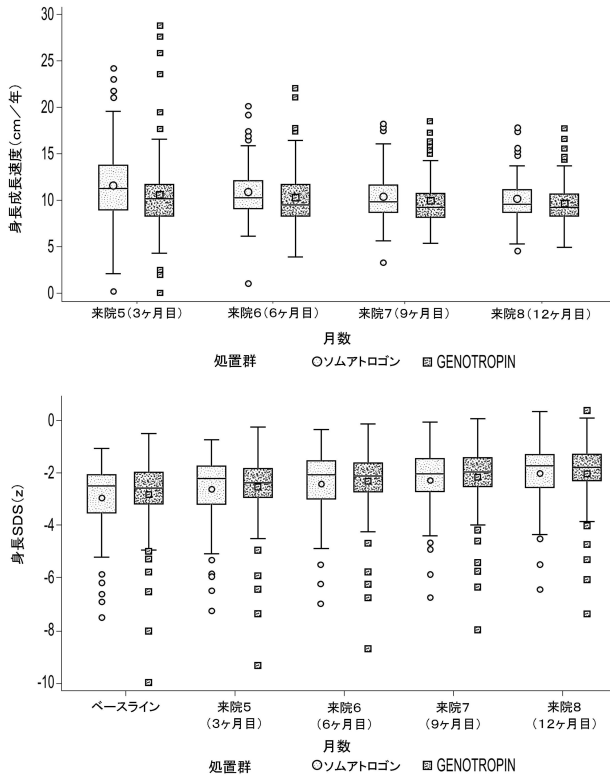
20

30

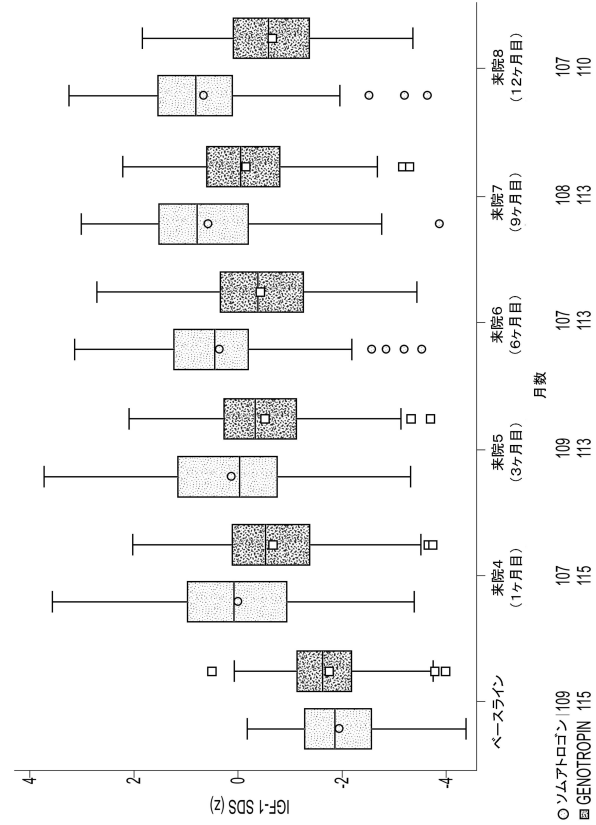
40

50

【図 15】



【図 16】



10

20

【配列表】

2022145646000001.app

【外国語明細書】

20221456460000030.pdf

20221456460000031.pdf

20221456460000032.pdf

20221456460000033.pdf

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 ホセ、フランシスコ、カラ
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10017・ニューヨーク・イースト フォーティーセカンド ストリート 235・ファイザー インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ミカエル、ポール、ワンラッチ
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10017・ニューヨーク・イースト フォーティーセカンド ストリート 235・ファイザー インコーポレイテッド内
- (72)発明者 スリニヴァス、ラオ、ヴァルーリ
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10017・ニューヨーク・イースト フォーティーセカンド ストリート 235・ファイザー インコーポレイテッド内
- F ターム (参考) 2G045 AA13 CA26 DA31 DA36 DA48 DA56 DA69
 4C084 AA02 BA22 CA53 DB22 NA12 ZC031 ZC032
 4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 DA31 EA30 FA74