

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関する事項

会社名	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-44
	成 分 名 (一般名)	ソマトロピン（遺伝子組換え）
	販 売 名	ジェノトロピンゴークイック注用 12mg, 同 5.3mg ジェノトロピン TC 注用 12mg, 同 5.3mg
未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬	
	〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
要望内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	プラダーウィリー症候群における体組成改善
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	
備 考	(特記事項等)	
	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)	

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	<p><u>約 1,000 人</u> <推定方法> 頻度は、10,000 人から 15,000 人に 1 人とされ、患者数は国内で約 1,000 人であると報告されている^a。</p>
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 [<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない [<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし]</p> <p>(特記事項等)</p>
企業としての開発の意思	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発<u>が困難とする場合</u>、その<u>特段の理由</u>)</p> <p>3 項(6)および 4 項に記載したとおり、本剤の要望効能・効果における有効性と安全性は既に複数の臨床試験で検討されている。現在、ファイザー社はこれらの試験結果に基づく成人プラダーウィリー症候群（Prader-Willi syndrome: PWS）に対する承認申請および承認取得の可能性について評価中である。本疾患は希少疾病であり、本邦において新たな臨床試験の実施は困難であることから、評価が完了した後に、本邦での公知申請を検討する予定である。</p>

^a 難病情報センターウェブサイト <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4769>

「医療上の必要性に係る基準」
（該当するものにエッセンスとして記載する。）

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

PWS では、幼児期より体組成の悪化がみられ、成人では糖尿病、高血圧を高率に合併することが報告されており（参考文献 1, 2），主に肥満に関連した心血管障害、睡眠時無呼吸、糖尿病が生命予後に影響を与える^a。PWS に伴う肥満は、日本肥満学会の分類では二次性肥満（症候性肥満）に分類され、その治療は原疾患および行動異常の要因に対して行うべきとされている（参考文献 3）が、ゲノムインプリンティング障害やこれに伴う視床下部障害に対する根本的治療はない。また、本邦では PWS 患者における体組成の改善は成長ホルモン製剤の効能・効果として承認されていない。このため、PWS 患者は肥満合併症のハイリスク状態にあると考えられる。上述のとおり、PWS は十分な体組成の管理・治療が行われなければ、高度肥満、糖尿病、高脂血症などを引き起こし、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

PWS の治療は、食事療法、運動療法、成長ホルモン補充療法、性ホルモン補充療法、精神障害への対応の 5 つであるとされている^a。しかしながら、成長ホルモン補充療法は、「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長」に対してのみ承認されており、低身長を呈さない PWS 患児や成人 PWS 患者の体組成異常に対して利用可能な薬物療法はない。

備考

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解

に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州						
	[欧米等 6 か国での承認内容]						
	米国	販売名（企業名）					
		効能・効果					
		用法・用量					
		備考					
	英国	販売名（企業名）					
		効能・効果					
		用法・用量					
		備考					
独国	販売名（企業名）						
	効能・効果						
	用法・用量						
	備考						
仏国	販売名（企業名）						
	効能・効果						
	用法・用量						
	備考						
加国	販売名（企業名）						
	効能・効果						
	用法・用量						
	備考						
豪国	販売名（企業名）						
	効能・効果						
	用法・用量						
	備考						
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (<u>欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ</u> 、該当国に	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州						
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]						
	米国	ガイドライン名					
		効能・効果 (または効能・					

チェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)		効果に関連のある記載箇所	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
英国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
独国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		
仏国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		

		備考	
加国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
豪州	備考		
	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドラインの根拠論文		
	備考		

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

補足等なし。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

補足等なし。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

補足等なし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

補足等なし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

補足等なし。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

海外における臨床試験[Høybye et al, 2003, Sode-Carlsen et al, 2011, Kuppens et al, 2016(参考文献4)等]、これら報告のメタ・アナリシス(Sánchez-Ortiga et al, 2012)において、成長ホルモン製剤は青年から成人への移行期および成人のPWS患者における体組成の改善に有用であることが示されている。PWSの診断・治療方針に国内外で大きな差異はなく、体組成の管理・改善が長期的な合併症の予防に重要であることも同様である。したがって、本要望効能・効果は妥当と判断する。

＜要望用法・用量について＞

患者団体からの要望書に特定の用法・用量の記載はなく、学会見解では血中IGF-I値を指標に個別に用法・用量を調節することが要望されている。

成人PWSの治療においては、成長促進作用ではなく体組成の改善を目的に成長ホルモンを投与することから、成人PWSに対する用法・用量は、「骨端線閉鎖を伴わないPWSにおける低身長」に対する承認用法・用量とは別に、新たに設定することが適切と考える。また、成人PWSに対しては、長期間にわたる投与が想定されることから、IGF-I値によるモニタリングが重要であるとの学会見解は妥当であり、開始用量および調節方法は、成人PWSを対象として実施した臨床試験での投与量と評価結果を踏まえて検討すべきと考える。

＜臨床的位置づけについて＞

前述のとおり、成人PWSにおける体組成の管理・改善は長期的な合併症の予防、生命および生活の質の維持のために重要であるが、本邦において利用可能な薬物療法はない。本剤の要望効能・効果は主要6か国で承認されていないものの、ニュージーランドでは承認されている。さらに、日本を含む世界の専門

家によって発表されたコンセンサス・ガイドライン（Deal et al, 2013）においても要望効能・効果に対する成長ホルモンの使用は支持されており、標準治療として位置付けられていると判断できる。

本剤は、成人 PWS を対象とした複数の臨床試験でその有効性が確認されていること、日本人成人 PWS における本剤の投与経験は公表論文では確認できないものの、PWS の診断・治療方針に国内外で差異がないと考えられ、外国人成人 PWS でみられている本剤の有効性は、日本人成人 PWS に対しても同様に期待できることから、本邦において、本剤は成人 PWS の体組成の改善を目的とする唯一の薬物療法となりうる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書に記載されているとおり、本剤の要望効能・効果における有効性と安全性は複数の臨床試験において評価され、メタ・アナリシスにおいても体組成改善に対する有効性が示されている。本剤の使用はコンセンサス・ガイドラインでも支持されており、本剤の有用性は公知であると考える。

PWS の診断・治療の実態に国内外で大きな差異ないこと、成人成長ホルモン分泌不全症（GHD）における体組成異常に対する有効性および安全性が日本人患者においても確認されていること、既承認の成長ホルモン治療においても日本人と外国人で薬剤への反応性に著しい違いがあるとの報告はないことから、日本人成人 PWS 患者に対しても同様に本剤の有効性・忍容性が期待できると考える。また、国内外において成人 GHD を含む複数の適応症における投与経験が豊富に蓄積されており、現在のところ安全性に関する特段の問題はない。したがって、本邦での承認申請にあたり、新たな臨床試験の実施は必要なく、既報の臨床試験成績を利用した臨床データパッケージにより申請可能であると考える。

5. 備考

特記事項なし。

6. 参考文献一覧

1. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(11):4183-97
2. 永井 敏郎. Prader-Willi 症候群の自然歴. 日本小児科学会雑誌 1999;103(1):2-5
3. 船橋 徹. 肥満症. 小川 聰編. 内科学書. 改訂第 8 版. 東京:中山書店;2013: 439-40
4. Kuppens RJ, Bakker NE, Siemensma EP, et al. Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(11):4110-6