

(別添様式)

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. 要望内容に関連する事項

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-45
	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  <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	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。)	通常 1 週間に体重 kg 当たり, ソマトロピン（遺伝子組換 え）として 0.245mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する
	備考	(特記事項等)  <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>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>	<p>約 1,000 人          &lt;推定方法&gt;          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<sup>a</sup>。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<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                      }    <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                      }          (特記事項等)       </p>
<p>意思 企業としての開発の</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり      <input type="checkbox"/>なし            (開発が<u>困難</u>とする場合，その<u>特段の理由</u>)       </p>

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

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性  (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)</p> <p>プラダーウィリー症候群（Prader-Willi syndrome: 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<sup>a</sup>。欧州と異なり、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、食事療法と運動療法のみによって体組成を改善する必要があるが、これは容易ではないことが指摘されており<sup>b</sup>、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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  (上記に分類した根拠)</p> <p>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<sup>a</sup>。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 における低身長を効能・効果として承認されており、体組成の改善を目的として利用可能な薬物療法はない。</p>
備考	

<sup>b</sup> 未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解 「医療上の必要性に係る基準への該当性」  
1.適応疾病の重篤性

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

<p>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。)</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		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	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
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																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (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)</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライ ン名																																																				
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	ガイドライ ン名																																																									

み, 該当国に チェックし, 該当国の標準 的使用内容を 記載する。)		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	
	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	
		備考	
	豪州	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

本邦において「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長」の製造販売後調査を完了している。

(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 >

PWS における成長ホルモン補充療法（GH 治療）は、成長促進効果だけでなく、体組成改善効果（脂肪量減少および除脂肪体重の増加）に対して有効であるとの臨床試験成績が数多く報告されている。欧州では今回要望された効能・効果で 2000 年に製造販売承認を取得している。本邦においては、2000 年 9 月に「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長及び体組成異常」の効能・効果で、外国で実施した臨床試験（2 試験）を基に承認申請を行った。その結果、「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長」に関しては承認されたものの、「体組成異常の改善」に関しては、海外と国内における対象疾患の治療の現状および患者の体格差が指摘され、日本人に関して明確に有効性を示すデータが不足しているとの理由で承認されなかった。しかしながら、その後、本邦における「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長」の製造販売後調査において、標準身長未満の PWS 患児ではあるものの、GH 治療により体組成改善を評価したデータが得られていること、また、欧州承認後の 18 年間（2000 年～2018 年）で PWS 体組成異常における GH 治療効果を目的とした臨床試験が多く行われ、有効性・安全性を裏付ける論文が数多く公表されていることから、今回要望された効能・効果については妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

学会見解に記載されている要望用法・用量は、要望効能・効果に対して欧州・豪州で承認されている用法・用量の範囲内であり、コンセンサス・ガイドラインに記載された用法・用量とも一致する。その他、骨端線閉鎖を伴わない PWS

における体組成に与える効果を検討した論文においても、その多くが本用法・用量で検討が行われ、有効性および安全性が確認されている。また、本邦で承認された「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長」と同一の用法・用量である。なお、PWS における低身長の適応症に対する 2014 年の再審査報告書において、医薬品医療機器総合機構により、PWS における低身長の適応症に対する用法・用量での安全性について新たな対応は不要と判断され、総合評価はカテゴリー1 とされた。

これらの事実を踏まえ、要望された用法・用量「通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.245mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する」は、本邦における「骨端線閉鎖を伴わない PWS における体組成異常」の用法・用量として適切であり、「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長」と同様に安全かつ有効に使用することが可能であると考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

コンセンサス・ガイドラインに記載されたとおり、世界の PWS 専門家の共通認識では、PWS の GH 治療の目的は、低身長および体組成異常の改善である。PWS に伴う肥満は、糖尿病や循環器系疾患の罹患リスクを増加させ QOL を低下させることから、現在、本邦で承認されている適応症「骨端線閉鎖を伴わない PWS における低身長」に加え、体組成異常の改善を目的に、身長基準に関係なく、高度の肥満に至る前の早期段階から食事療法や運動療法と併用して GH 治療を行うことは、PWS 患児の生涯にとって重要な治療となると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望された効能・効果は欧州・豪州において承認されており、コンセンサス・ガイドラインに記載されていること、有効性・安全性を裏付ける論文が数多く公表されていること、PWS を対象とした本邦での製造販売後調査において、標準身長未満の PWS 患児ではあるものの、GH 治療により体組成改善を評価したデータが得られていること等から、公知申請が妥当であると判断する。

#### 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