

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

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-44 | |
| | 成分名 (一般名) | ソマトロピン (遺伝子組み換え) | |
| | 販売名 | ジェノトロピンゴークイック注用 5.3 mg/ジェノトロピンゴークイック注用 12 mg ジェノトロピンTC注用 5.3mg/ジェノトロピンTC注用 12mg | |
| 要望内容 | 未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。) | <input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの | |
| | | <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの | |
| | | 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 (該当する場合はチェックする。) | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) | |

| | |
|---|--|
| <p>希少疾病用医薬品の該当性の推定対象患者数、推定方法について記載する。）</p> | <p>約 2000 人 <推定方法> 頻度は、10,000~15,000 人に 1 人とされている (http://www.nanbyou.or.jp/entry/2222 より引用)。本疾患は指定難病であり本剤は平成 12 年に希少疾病用医薬品として承認を受けた。</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"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等)</p> |
| <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 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) PWS は、15 番染色体短腕 q11-q13 に位置する父由来で発現する複数の遺伝子の作用が消失することにより発症する疾患で、15q11-q13 の父性染色体微細欠失、15 番染色体の母性片側性ダイソミーや刷り込み異常などが原因となる。新生児期に筋緊張低下で発見されることが多く、特異的顔貌、精神運動発達遅滞、哺乳力低下などの臨床症状や遺伝学的検査で診断される。幼児期より過食に伴う肥満が出現し、糖尿病、高脂血症の合併率が高く、生涯にわたる栄養・体重管理が必要である。それ以外にも、低身長、性腺機能低下などの内分泌学的異常をきたす。 PWS では、肥満が出現する以前の乳児期から、体組成の悪化、つまり脂肪量の増加を認め¹⁾、過食とともに肥満となり、更なる体組成の悪化をきたす。体組成の悪化、肥満の進行に伴い糖尿病、高血圧、高脂血症などの合併症が多くなることが報告されており²⁾、体組成・肥満の管理は PWS 患者の QOL を規定する大きな因子である。しかし、栄養指導や生活習慣指導のみで体組成を維持・改善することは容易ではない。本疾患の原因が染色体異常に起因するため PWS に対する根本的治療はなく、体組成改善効果を期待できる薬物治療としては GH 治療以外有効な治療法がない。つまり、身長基準を満たさないために GH 治療を施行できない PWS 小児患者は、体組成の改善が容易ではなく、将来的な糖尿病・高脂血症発症の大きな</p> |

| | |
|----|---|
| | <p>リスクとなり，日常生活に重篤な影響を及ぼすと考えられる。 以上より，PWS では十分な体組成管理・治療が行われなければ，高度肥満，糖尿病，高脂血症などのため日常生活に著しい影響を及ぼす疾患である。そのため，PWS は「イ」に該当する。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input 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>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 checked="" type="checkbox"/> <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>現在の PWS 患者に対する GH 治療の適応は，染色体検査により PWS と確定診断された者で，身長が同姓，同年齢の標準身長の-2SD 以下または年間の成長速度が 2 年以上にわたって標準値の-1.5SD 以下である場合である。本邦において認める身長や成長率の基準は，欧州，オーストラリアやニュージーランドでは認めず，これらの国では遺伝学的な PWS の確定診断をもって GH 治療の適応となる。これは，PWS における GH 治療の目的が，成長率改善作用だけでなく，体組成改善となっているためである。さらに，PWS に対しては身長に関わらず体組成改善目的で GH 治療を行うことが，PWS に対する GH 治療のコンセンサスガイドラインに記載されており ((4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況を参照)，国内においても GH 治療は同様の有用性が期待できる。以上から PWS は「ウ」に該当する。</p> |
| 備考 | |

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体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 data-bbox="403 1870 507 1915"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1870 1385 1915">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 data-bbox="403 1915 507 1960">米国</td> <td data-bbox="507 1915 762 1960">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1915 1385 1960">GENOTROPIN® (Pfizer)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1960 762 2004">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1960 1385 2004">小児：</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) | GENOTROPIN® (Pfizer) | | 効能・効果 | 小児： |
| | 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) | GENOTROPIN® (Pfizer) | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | 小児： | | | | | | | | |

| | | |
|----|-----------|---|
| | | <p>GH 分泌不全症 <u>Prader-Willi 症候群</u> Small for Gestational Age (低出生体重児) Turner 症候群 特発性低身長症 成人： GH 分泌不全症</p> |
| | 用法・用量 | <p>病態に応じて以下の用量を皮下投与する。 小児： GH 分泌不全症：0.16 to 0.24 mg/kg/week <u>Prader-Willi 症候群：0.24 mg/kg/week</u> Small for Gestational Age (低出生体重児)：最大 0.48 mg/kg/week まで。 Turner 症候群：0.33 mg/kg/week 特発性低身長症：最大 0.47 mg/kg/week まで 成人： GH 分泌不全症：血中 IGF-I 値が基準値内となる用量を個別調節</p> |
| | 備考 | 成人 Prader-Willi 症候群としては未承認 |
| 英国 | 販売名 (企業名) | GENOTROPIN® (Pfizer) |
| | 効能・効果 | <p>小児： GH 分泌不全症 <u>Prader-Willi 症候群</u> Small for Gestational Age (低出生体重児) Turner 症候群 特発性低身長症 慢性腎不全による成長障害 成人： GH 分泌不全症</p> |
| | 用法・用量 | <p>病態に応じて以下の用量を皮下投与する。 小児： GH 分泌不全症：25-35 µg/kg/ day <u>Prader-Willi 症候群：35 µg/kg/ day, 最大投与量 2.7mg/day</u> Small for Gestational Age (低出生体重児)：35 µg/kg/ day (最終身長到達まで) Turner 症候群：45-50 µg/kg/ day 慢性腎不全による成長障害：45-50 µg/kg/ day, 必要に応じて 6 か月後に増量</p> |

日本内分泌学会

| | | | |
|-------|----|-----------------|---|
| | | | 成人： GH 分泌不全症： 150-300 $\mu\text{g/day}$ （小児期からの GH 分泌不全症で継続治療の場合は 200-500 $\mu\text{g/day}$ ）で開始，血中 IGF-I 値が基準値内となる用量を個別調節。維持量が 1mg/day を超えることは殆どない。 |
| | | 備考 | 成人 Prader-Willi 症候群としては未承認 |
| | 独国 | 販売名（企業名） | 英国に同じ |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 仏国 | 販売名（企業名） | 英国に同じ |
| | | 効能・効果 | |
| | | 用法・用量 | |
| | | 備考 | |
| | 加国 | 販売名（企業名） | GENOTROPIN® (Pfizer) |
| | | 効能・効果 | 小児： GH 分泌不全症 Small for Gestational Age（低出生体重児） Turner 症候群 特発性低身長症 成人： GH 分泌不全症 |
| | | 用法・用量 | 病態に応じて以下の用量を週 6-7 回に分けて皮下投与する。 小児： GH 分泌不全症：0.16-0.24 mg/kg/week Small for Gestational Age（低出生体重児）：最大 0.48 mg/kg/week まで Turner 症候群：0.33 mg/kg/week 特発性低身長症：最大 0.47 mg/kg/week まで 成人： GH 分泌不全症：150-300 $\mu\text{g/day}$ （最大投与量 1.33 mg/day） |
| | | 備考 | Prader-Willi 症候群としては未承認 |
| | 豪州 | 販売名（企業名） | GENOTROPIN® (Pfizer) |
| 効能・効果 | | 小児： GH 分泌不全症 | |

| | | |
|---|--|--|
| | | <p><u>Prader-Willi 症候群</u> 慢性腎不全による成長障害</p> <p>Turner 症候群 成人： GH 分泌不全症</p> |
| | 用法・用量 | <p>病態に応じて以下の用量を週 6-7 回に分けて皮下投与する。</p> <p>小児： GH 分泌不全症：0.175-0.245 mg/kg/week で開始し個別に用量設定する。</p> <p><u>Prader-Willi 症候群</u>：0.245-0.35 mg/kg/week 慢性腎不全による成長障害：0.3-0.35 mg/kg/week</p> <p>Turner 症候群：0.3-0.35 mg/kg/week 成人： GH 分泌不全症：0.04 mg/kg/week で開始，用量調節を行う。(最大投与量 0.08 mg/kg/week)</p> |
| | 備考 | 成人 Prader-Willi 症候群としては未承認 |
| 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。) | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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] | |
| | 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 Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome ³⁾ |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) <u>In adults with PWS, rhGH doses tested in placebo-controlled and open-label trials have varied between 0.2 and 1.6 mg/d sc, depending on the time period under rhGH treatment, weight, and induced IGF-I levels. This dose range gives an acceptable side effect profile, as well as <u>beneficial effects on body composition.</u></u> |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) rhGH doses varied between 0.2 and 1.6 mg/d sc |
| | | ガイドラインの根拠論文 “3 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について” の欄に記載した。 |
| | | 備考 |

| | | | |
|--|----|-------------------------------|---|
| | 英国 | ガイドライ ン名 | National Health Service (NHS), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)のコメント |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | <p>NHS のコメント</p> <p>Treatment with an artificial version of the human growth hormone (HGH) is usually recommended for children with Prader-Willi syndrome.</p> <p>HGH also has a number of other important health benefits. For example, it:</p> <p>increases muscle size while lowering the amount of body fat</p> <p>increases muscle strength, which helps with developmental progress such as walking and running should increase energy levels, which will help your child become more physically active helps normalise facial appearance, making the distinctive facial features associated with Prader-Willi syndrome less noticeable <u>It's usually recommended that treatment with HGH begins during early childhood, from 6 months to 2 years of age, and would normally carry on until the end of growth.</u> A test looking for breathing problems (a sleep study) is normally done before starting growth hormone.</p> <p>NICE のコメント</p> <p>Prader-Willi syndrome</p> <p>4.1.14 Four studies reported a statistically significantly lower percentage of body fat in children treated with somatropin compared with children who received no treatment or who received placebo. In one study, the mean percentage of body fat was 10% lower for children treated with somatropin than for untreated children (p = 0.03). In this study children treated with somatropin experienced approximately a 5% reduction in body fat, compared with an average 4% increase in body fat in the untreated children (p = 0.001). Two other two studies reported that treated children had approximately 4% or 7% less body fat than those in</p> |

| | | |
|--|---------------------------------------|--|
| | | <p>the comparator group. The fourth study did not report the percentage body fat for infants, but did report this outcome for children over 4 years. Children who received somatropin for a year had a median percentage body fat SDS of 1.5, compared with 2.3 in the control group ($p < 0.001$). After 2 years of treatment, the SDS values were 1.9 versus 2.4 for the treated and untreated groups respectively ($p < 0.001$).</p> <p>4.1.15 Four studies reported that children treated with somatropin had a statistically significantly higher lean body mass or a larger increase in lean body mass than untreated children. In one study, the lean body mass of children treated with somatropin increased by 1.8 kg more than in the untreated group (3.6 versus 1.8 kg, $p < 0.001$). In two other studies children treated with somatropin had approximately 2 kg or 4 kg more lean body mass than untreated children ($p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively). One study reported that change in trunk lean body mass was statistically significantly greater for treated than for untreated infants (1.7 versus 0.7 respectively). For children (but not infants), the study reported SDS for lean body mass adjusted for age and height, as well as change in trunk lean body mass. There was a statistically significant difference for all of these outcomes between treated and untreated children after both 1 and 2 years of treatment.</p> <p>いずれも小児に対する GH 治療が体脂肪減少と lean body mass の増加に有効との内容が記載されている。</p> |
| | <p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <p>NHS のコメント A type of HGH called somatropin is used to treat children with Prader-Willi syndrome. <u>Somatropin is given by daily injection.</u> Most children tolerate somatropin well and side effects are uncommon. 具体的な用量については記載なし。</p> |
| | <p>ガイドライン</p> | <p>https://www.nhs.uk</p> |

日本内分泌学会

| | | | |
|--|----|---|--|
| | | の根拠論文 | https://www.nice.org.uk |
| | | 備考 | PWS に対する体組成改善を目的とした GH 製剤の使用については NHS, NICE とも小児期に関する記載のみであり成人期における効能効果・用法用量については言及されていない。 |
| | 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

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

代表的な公表論文（前述の米国における Consensus Guidelines の根拠文献となっているもののうち成人例を対象としたもの）の概略について以下に示す。

1) Mogul HR, et al. Growth hormone treatment of adults with Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency improves lean body mass, fractional body fat, and serum triiodothyronine without glucoseimpairment : results from the United States multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab 93 : 1238-1245,2008⁴⁾（要望書の ref 5, Guideline の ref 64)

デザイン：米国における 12 か月間の open-label 多施設共同研究（2002-5 年）

対象：Prader-Willi syndrome (PWS) 38 例 (age median: 30 歳)

用法・用量：ヒト hGH (Genotropin)を 0.2 mg/日で開始，0.2 mg/月で漸増，最大投与量 1 mg/日

有効性：除脂肪体重の有意な増加（最終 GH 投与量 median 0.6 mg/日）

安全性：投与による明らかな耐糖能悪化なし（空腹時血糖，IRI，HbAc 値を評価）。5 例で軽度浮腫を認めた。

結論：PWS に対する GH 投与は重篤な副作用なく体組成を改善した。

2) Sode-Carlson R, et al. : One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition : results from a randomized, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 95 : 4943-4950, 2010 ⁵⁾ (要望書の ref 6, Guideline の ref 29)

デザイン：Sweden における 12 か月間の double-blind trial 多施設共同研究 (2004-8 年)

対象： PWS 46 例 (mean age: 28 歳)

用法・用量：ヒト hGH を 0.3-0.4 mg/日で開始，4 週間後より 0.6-0.8 mg/日に増量，11 か月間継続した。

有効性：内臓脂肪 (-22.9 ml)，皮下脂肪の有意な減少と大腿部筋肉量の有意な増加（腹部 CT で評価），除脂肪体重の有意な増加 (+2.25 kg) (DEXA 法で評価)

安全性：明らかな副作用なし

結論：PWS に対する長期 GH 投与は体組成改善に有用である。

3) Höybye C et al. : Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome Clinical Endocrinology 58: 653-661, 2003 ⁶⁾ (Guideline の ref 59)

デザイン：Sweden における 6 か月間の randomized study と引き続く 12 か月間の open label study (単施設)

対象： PWS 19 例 (mean age: 25 歳)

用法・用量：Plasebo または hGH を 0.1 mg/日で開始，4 週間後より 0.5 mg/日に増量，5 か月間継続した。以降 open label study として全例 GH を 12 か月間継続した（用量は個別調節）。12 か月後の GH 量は 0.8-1.6 mg/日であった。

有効性：体脂肪の 2.5%の減少と除脂肪体重の有意な増加 (DEXA 法で評価)

安全性：脂質代謝，糖代謝における明らかな副作用はみられない。

結論：PWS に対する GH 投与は体組成改善に有用である。

4) Sode-Carlson R et al. Growth hormone treatment for two years is safe and effective in adults with Prader-Willi syndrome. Growth Horm IGF Res. 21: 185-190, 2011 ⁷⁾ (Guideline の ref 97)

デザイン：北欧における2年間の open-label 多施設共同研究 (2004-9年)
対象：PWS 43例 (うち39例がプロトコルを完了) (mean 29.5歳)
用法・用量：Plasebo または hGH を1年間継続, 引き続き open-label study として全例に hGH を2年間継続した。hGH は血中 IGF-I により個別調節, 平均 0.61 mg/日の投与量となった。75%の被検者では 0.5-0.8 mg/日 (range: 0.2-1.6 mg/日)であった。
有効性：皮下脂肪の有意な減少と大腿部筋肉量の有意な増加, 脂肪組織は 3.0kg 減少 (腹部 CT で評価), 除脂肪体重の有意 (+2.8 kg) な増加 (DEXA 法で評価)
安全性：GH 開始前から耐糖能障害を呈した 11 例中, 耐糖能が正常化したものが 3 例ある一方で 3 例が 2 年間の GH 治療期間中に顕性糖尿病となった。
結論：PWS に対する GH 投与は適正に用いれば体組成改善に有用である。

<日本における臨床試験等>

1)

※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

1) Sanchez-Ortiga R et al. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis *Clinical Endocrinology* 77, 86-93, 2012⁸⁾

デザイン：成人 PWS に対する GH 治療成績に関する meta-analysis (2011年までの文献を検索して得られた study を解析)

対象：PWS 134例 (うち114例がプロトコルを完了) (mean 28.3歳)

用法・用量：12か月間の study 期間中における hGH 投与量は平均 0.53-0.96 mg/日。12か月以上の長期投与が行われた study での投与量は 0.35-0.61 mg/日であり GH 投与量は血中 IGF-I 値に基づき個別調節されていた。

有効性：12か月間の GH 治療で体脂肪 (-2.91%) と内臓脂肪 (-32.97 cm²) の有意な減少と除脂肪体重の有意な増加 (+2.41 kg) がみられ, さらに長期の study でもこの効果が継続していた。

安全性：GH 治療により血糖 (0.21 mmol/l, 95%CI: 0.05-0.49) の上昇がみられたが, インスリン抵抗性 (HOMA-R) の変化は 0.60 (95%CI: -0.04-1.24) であった。GH 開始前に糖尿病を合併していた 1 例で GH 開始後に血糖値が上昇し GH は中止された。脂質代謝に変化はなかった。

結論：PWS に対する GH 投与は BMI と脂質代謝の変化をもたらすことなく体組成改善に有用である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Williams Textbook of Endocrinology (ed 11)では PWS に対する GH 治療について”The issue of long-term therapy through adulthood must be considered and studied”との記載とともに下記 2 つの文献が引用されている。以下に引用文献の要旨を示す。

Höybye C et al. Somatropin therapy in adults with Prader-Willi syndrome. Treat Endocrinol 3: 153, 2004⁹⁾

デザイン：placebo-control study

6 か月間の placebo-control 期間の後 12 か月間の GH 治療が施行された。

対象：平均年齢 25 歳の 17 例の PWS

用法・用量：Genotropin を使用

有効性：placebo に比較して GH 治療群は 12 か月で血中 IGF-I の有意な上昇とともに体脂肪の有意な減少 (-2.5%), lean body mass の有意な増加 (2.2kg)を認めた。

安全性：GH 治療で脂質の変化はなかったがブドウ糖負荷試験では耐糖能障害が 12 か月間の GH 投与前後で 1 名から 5 名に増加(顕性糖尿病はなし)。3 例で一過性の体液貯留症状が出現。

結論：PWS に対する成人期の GH 投与は重篤な副作用はなく体組成改善に有用であるが、さらなる用量設定や長期効果の検討を要する。

Höybye C et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in adult patients with Prader Willi syndrome. Growth horm IGF Res 13: 269, 2004¹⁰⁾

デザイン：randomized study

対象：17~32 歳の 17 例の PWS

用法・用量：GH (Genotropin, Pharmacia) 0.8 IU (0.26 mg)を 1 か月間、次いで 1.6 IU (0.53 mg)を 5 か月間投与。その後投与 GH 量は個別調整し、IGF-I 関連の諸蛋白の血中濃度を測定、Placebo と比較した。

結果：GH 治療により血中 IGF-I 値は総量も遊離型も上昇したが IGF や GH の結合蛋白濃度は変化しなかった。

結論：PWS では血中 IGF-I は低下傾向であり部分的な GH 欠乏があると考えられ、これは GH 治療により是正できる。

<日本における教科書等>

- 1) 成人期については該当する記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in

Prader-Willi Syndrome ³⁾

成人期の PWS では GH 治療 (0.2 ~1.6 mg/日)は体組成の改善に有用であり副作用の程度は許容範囲内との記載あり。

- 2) Goldstone AP et.al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 93: 4183-4197, 2008 ¹¹⁾ (国際コンソーシアムからの勧告)

PWS 症例の transition について述べられている。思春期においては GH 治療により種々の効果がもたらされているため成人期以降も同様の治療の継続が望ましいとの記載あり。成長完了時点で GH 治療を中止すると体組成は急激に悪化するとの personal experience が記されており、成長期以降の本症における GH 治療の効果として十分な peak bone mass の獲得、筋肉量と筋力の維持、体脂肪の減少、心臓合併症の軽減、QOL の向上が挙げられている。

- 3) Styne DM et. al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 102:709-757, 2017 ¹²⁾

(The European Society of Endocrinology と Pediatric Endocrine Society とによる小児肥満の診療 guideline)

“Additional medications not FDA approved for the treatment of pediatric obesity”の項に小児と思春期の PWS では GH 治療が体組成の改善に有効との記載があり、根拠として下記ガイドラインが引用されている。Deal CL et.al. the 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome J Clin Endocrinol Metab. 98: E1072–E1087, 2013 ³⁾

この内容については 6 頁に記載した。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 該当なし

(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

- 1) 該当なし

(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>

- 1) Prader-Willi 症候群成人例における GH 治療の継続は体組成の改善に有用であり ^{3-9, 11-12)}現時点では同様の効果を有する認可された代替薬はない ¹²⁾と考える。

<要望用法・用量について>

1) GH 投与量については血中 IGF-I 値を指標に個別調節することが望ましい(6-8)。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望内容では、対象の多くは小児期に既に GH 治療を開始している症例と想定される。成人期以降に代謝調節のみを目的として GH を継続する際には必要 GH 量に変化する可能性があり、血中 IGF-I が基準値内であることを確認しながら用量調節を行って継続することが望ましいと考える(6-8)。また、少数例ながら GH 開始後、耐糖能が悪化した症例も報告されており(7-8)、治療を継続する場合は血糖値や HbA1c をモニターしながら注意深く行う必要がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 成人期の PWS における体組成改善目的での GH 治療の効果については本邦でまとまって検討されたものはない。PWS は希少疾患であり、対象となる症例は小児期に小児内分泌医管理の下で GH 治療を開始されているケースが多いと考えられる。現状では小児診療科の方が本症の治療に精通しており、試験を行う場合には小児診療科を主体として成人診療科が連携した多施設共同研究を考慮する必要があると考える。案としては後方視的観察研究により GH 治療群および非治療群の体組成のデータを収集し体組成の比較検討を行う study (小児科領域からの学会見解書類に記載あり)、または成長終了に伴って GH 治療を中止した PWS 症例における GH 中止後の体組成の変化を後方視的に調査し、GH 中断の影響を検討する study などが挙げられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Eiholzer, U., Blum, W.F. & Molinari, L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. *J Pediatr* 134, 222-225, 1999.
- 2) Sinnema, M., et al. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 155A, 2112-2124, 2011.
- 3) Deal CL et al. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun;98: E1072-1087, 2013.
- 4) Mogul HR, et al. Growth hormone treatment of adults with Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency improves lean body mass, fractional body fat, and serum triiodothyronine without glucoseimpairment : results from the United States multicenter

- trial. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 1238-1245,2008.
- 5) Sode-Carlsen R, et al. : One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition : results from a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4943-4950, 2010.
 - 6) Höybye C et al. : Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome *Clinical Endocrinology* 58: 653-661, 2003.
 - 7) Sode-Carlsen R et al. Growth hormone treatment for two years is safe and effective in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 21: 185-190, 2011.
 - 8) Sanchez-Ortiga R et al. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis *Clinical Endocrinology* 77, 86-93, 2012.
 - 9) Höybye C et al. Somatropin therapy in adults with Prader-Willi syndrome. *Treat Endocrinol* 3: 153-160, 2004.
 - 10) Höybye C et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in adult patients with Prader Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res* 13: 269-274, 2004.
 - 11) Goldstone AP et.al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4183-4197, 2008.
 - 12) Styne DM et. al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 102:709-757, 2017.