

日本内分泌学会、日本小児内分泌学会、日本小児遺伝学会

(別添様式)

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-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 TC 注用 5.3mg/ジェノトロピン TC 注用 12mg ジェノトロピンゴークイック注用 5.3mg/ジェノトロピンゴークイック注用 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。)	通常1週間に体重 kg あたり、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 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

日本内分泌学会、日本小児内分泌学会、日本小児遺伝学会

<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 30 人/年間 ＜推定方法＞ 成長ホルモン (Growth Hormone: GH) 非治療の日本人プラダー・ウィリー症候群 (Prader-Willi Syndrome: PWS) 患者の成長曲線を報告した論文では、前思春期における PWS 患者の身長 50 パーセンタイル値は、日本人標準成長曲線の-2SD に相応すると報告されている (文献<sup>1</sup>)。PWS における GH 治療の対象となる身長 SD スコアは-2SD 以下であるため、現在の基準では PWS の約半数の患者が GH 治療を行うことができないと想定される。PWS の発症頻度は 1/15,000 であるため、2016 年の年間出生数 97 万 6979 人(厚生労働省 人口動態調査より)から計算すると、年間約 60 名の PWS の新規発症があり、その中で約 30 名/年が体組成改善目的での GH 治療基準を満たすと考えられる。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input checked="" 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) ファイザー株式会社が販売しているソマトロピン (遺伝子組換え) 製剤 (ジェノトロピン TC 注用、ジェノトロピンゴック注用) が PWS の体組成改善目的で、欧州、豪州、ニュージーランドで承認・使用されている。本邦においても同薬剤が、PWS の成長改善目的ですでに承認され使用されている。</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 (致命的な疾患) <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(文献<sup>2</sup>)、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(文献<sup>3</sup>)、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</p>

	<p>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"/> 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</p> <p>(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、豪州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)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国   <input checked="" type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input checked="" type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p>
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <p><input type="text"/> 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>

認内容を記載する。）	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）	GENOTROPIN <sup>®</sup> , GENOTROPIN <i>GoQuick</i> <sup>®</sup> (Pfizer Limited)
		効能・効果	Prader-Willi syndrome (PWS), <u>for improvement of growth and body composition</u> . The diagnosis of PWS should be confirmed by appropriate genetic testing PWS における成長促進効果および体組成改善効果。適切な遺伝学的検査で PWS の確定診断が必要。
		用法・用量	<u>Generally a dose of 0.035 mg/kg body weight per day or 1.0 mg/m<sup>2</sup> body surface area per day is recommended</u> . Daily doses of 2.7 mg should not be exceeded. Treatment should not be used in children with a growth velocity of less than 1 cm per year and near closure of epiphyses. <u>通常 0.035mg/kg 体重/日あるいは 1.0mg/m<sup>2</sup> 体表面積/日の用量が推奨される。</u> 一日量は 2.7mg を超えてはいけない。年間成長率が 1cm 未満あるいは骨端線がほぼ閉鎖している小児患者では使用してはいけない。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	GENOTROPIN <sup>®</sup> , GENOTROPIN <i>GoQuick</i> <sup>®</sup> (PFIZER PHARMA GmbH)
		効能・効果	Prader-Willi-Syndrom (PWS), <u>zur Verbesserung des Wachstums und der Körperzusammensetzung</u> . Die Diagnose des PWS sollte durch geeignete genetische Tests bestätigt sein. <u>PWS</u> における成長促進効果および体組成改善効果。適切な遺伝学的検査でPWSの確定診断が必要。
用法・用量		<u>Täglich 0,035mg prokg Körpergewicht oder 1,0mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche</u> . Eine tägliche	

			<p>Dosis von 2,7mg sollte nicht überschritten werden. Die Behandlung sollte nicht bei Kindern durchgeführt werden, bei denen das Wachstum nach der Pubertät nahezu abgeschlossen ist.</p> <p><u>通常 0.035mg/kg 体重/日あるいは 1.0mg/m<sup>2</sup> 体表面積/日の用量が推奨される。一日量は 2.7mg を超えてはいけない。年間成長率が 1cm 未満あるいは骨端線がほぼ閉鎖している小児患者では使用してはいけない。</u></p>
		備考	
仏国	販売名（企業名）	<p>GENOTONORM® (PFIZER HOLDING FRANCE)</p>	
	効能・効果	<p>Syndrome de Prader-Willi (SPW), <u>afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle</u>. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.</p> <p><u>PWS における成長促進効果および体組成改善効果。適切な遺伝学的検査で PWS の確定診断が必要。</u></p>	
	用法・用量	<p>Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez l'enfant: <u>en général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour soit 1,0 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour</u>. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les enfants dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités.</p> <p><u>通常 0.035mg/kg 体重/日あるいは 1.0mg/m<sup>2</sup> 体表面積/日の用量が推奨される。一日量は 2.7mg を超えてはいけない。年間成長率が 1cm 未満あるいは骨端線がほぼ閉鎖している小児患者では使用してはいけない。</u></p>	
		備考	
加国	販売名（企業名）		
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	
	豪州	販売名（企業名）	GENOTROPIN <sup>®</sup> , GENOTROPIN <i>GoQuick</i> <sup>®</sup> (Pfizer Australia Pty Ltd)
		効能・効果	Improvement of body composition and treatment of short stature associated with Prader-Willi syndrome (PWS) in paediatric patients. <u>小児 PWS 患者における体組成改善および低身長治療</u>
		用法・用量	Prader-Willi syndrome: The diagnosis of PWS should be confirmed by appropriate genetic testing. Generally a dose of 0.245 to 0.35 mg/kg body weight per week is recommended. 適切な遺伝学的検査による PWS の確定診断が必要で、 <u>通常、0.245～0.35mg/kg 体重/週</u> の用量が推奨される。
		備考	
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 type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" 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に下線）	
	米国	ガイドライン名	Prader-Willi Syndrome Association (USA)から発表されている Clinical Advisory Board Consensus Statement, June 15, 2009 から引用を行う
	効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所）	GENOTROPINの適応は、下記1のように成長障害を有する PWS 患者に限られるが、Prader-Willi Syndrome Association (USA) Clinical Advisory Board Consensus Statement, June 15, 2009（下記2）では、期待される効能としては身長増加作用とともに <u>体組成の改善</u> が記載されている。  1. GENOTROPIN is indicated for the treatment of pediatric patients who have growth failure due to Prader-Willi syndrome (PWS). The diagnosis of PWS should be confirmed by appropriate genetic testing	

		<p>成長障害を伴うPWS小児の治療が適応。適切な遺伝学的検査でPWSの確定診断が必要。</p> <p>2. GH treatment of infants/children with PWS to <u>improve body composition abnormalities</u> and improve linear growth</p> <p>GH治療の適応は本邦と同様、低身長であるが、期待される効能としては身長増加作用とともに<u>体組成の改善</u>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>Generally, a dose of 0.245 mg/kg body weight/week is recommended</p> <p><u>通常、0.245mg/kg 体重/週の用量が推奨される。</u></p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
	<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	
	<p>ガイドライン名</p>	
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</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>ガイドラインの根拠論文</p>	
	<p>備考</p>	
	<p>独国</p>	
	<p>ガイドライン名</p>	
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	

		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
	加国	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	GENOTROPIN is NOT indicated in Canada for the treatment of genetically confirmed growth failure due to Prader-Willi syndrome. カナダでは、PWSに対するGENOTROPIN治療の適応がない。(成長ホルモン分泌不全性低身長症を合併したPWSに対する適応はあり)
	加国	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	加国	ガイドラインの根拠論文	
	加国	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>

<海外における臨床試験等>

PWS における GH 治療に関して、PubMed を用いて以下の検索式で抽出した 70 文献の中から、小児患者を対象として行われた無作為比較試験 10 論文の要約を記載している。

検索式：Prader-Willi syndrome AND growth hormone, Limitation: Clinical Trial

すべての報告で共通している点は、

1. 対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長および成長率による基準は設けていないこと
2. GH 治療は体組成の改善に有効であったこと
3. GH 治療量は、現在本邦で承認されている投与量（0.245 mg/kg/週）に近い投与量で行われたものであること

の 3 点である。

#### 【GH 治療の体組成への効果を検討した無作為比較試験 10 論文の要約】

1. Lindgren AC, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. Acta Paediatr 87 : 28-31,1998 (文献<sup>4)</sup>)

29 名の PWS 患者(3-12 歳)に対して行われた無作為化比較対照試験で、12 か月の GH 治療が体組成やエネルギー代謝に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的

に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は GH 0.1 IU/kg/day (0.245 mg/kg/week) である。12 か月の GH 治療は治療開始前と比べ有意に体脂肪率を減少させ、除脂肪体重を増加させたが、コントロール群では体組成に変化を認めなかった。安全性に関する記載はなかった。

**2. Carrel AL, et al. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. J Pediatr 134:215-221, 1999 (文献<sup>5</sup>)**

**3. Myers SE, et al. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-willi syndrome. J Pediatr 137:42-49,2000 (文献<sup>6</sup>)**

54 名の PWS 小児患者(平均 9.9 歳)に対して行われた無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。この 2 つの論文(文献 5 および 6) は同じ対象者で行われており、前者は 12 か月の治療効果を、後者は 24 か月の治療効果を中心に報告している。GH の投与量は 1mg/m<sup>2</sup>/日(およそ 0.245mg/kg/週) である。12 か月および 24 か月の GH 治療は、有意に体脂肪率を減少させ、除脂肪体重を増加させた。安静時エネルギー消費量は、コントロール群と GH 群で差を認めなかった。3 (文献 6) の論文では、側彎、甲状腺機能に与える副作用を検討しているが、GH による側彎や甲状腺機能の悪化は認められなかったと報告されている。

**4. Haqq AM, et al. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):2206-12. (文献<sup>7</sup>)**

12 名の PWS 小児患者 (4.9±3.0 歳) で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、GH 治療の体組成、呼吸機能、睡眠の質などに与える影響を検討した。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 0.043 mg/kg/日である。GH 治療は、体組成を改善させた。睡眠の質や呼吸機能に対しては、GH 治療が改善する可能性があることが示唆された。安全性に関しては、側彎、空腹時血糖値に与える影響を評価しているが、GH はこれらの指標に影響を与えなかったと報告されている。

**5. Carrel AL et al. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. J Pediatr. 2004 Dec;145(6):744-9.(文献<sup>8</sup>)**

29 名の PWS 乳幼児 (4-37 か月) で行われた 12 か月間の GH 治療の体組成、運動面への影響を検討した無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m<sup>2</sup>/日(およそ

0.245mg/kg/week に相当) であった。GH 治療は、体脂肪率を有意に減少させ、除脂肪体重を有意に増加させた。生後 18 か月以前に GH 治療を開始した群では、運動発達が有意に改善していた。安全性に関しては、側彎を含め、副作用は認めなかったと記載されている。

**6. Whitman B, et al. Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-willi syndrome after six months. J Pediatr Endocrinol Metab 17 : 591-600,2004 (文献<sup>9</sup>)**

25名の PWS 乳幼児 (平均年齢 15.5 か月) 対して行われた無作為化比較対照試験で、6 か月の GH 治療が体組成に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m<sup>2</sup>/日 (およそ 0.245mg/kg/week に相当) であった。6 か月の治療により有意に体組成の改善を認めた。安全性に関しては、重篤な副作用は認めなかったと記載されている。

**7. Festen DA et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(3):443-51. (文献<sup>10</sup>)**

PWS 小児における GH 治療の体組成に与える影響を検討した無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。91 名の前思春期 PWS 小児が対象で (42 名の幼児と 49 名の小児)。幼児は GH 治療群 (1mg/m<sup>2</sup>/日) と非治療群に分け、1 年後からは全員 GH 治療を開始した。小児群は、GH 治療群 (1mg/m<sup>2</sup>/日) と非治療群に分け 2 年間観察した。

GH 治療は頭囲を乳児 (1 年間の GH 治療) と小児 (2 年間の GH 治療) とともに正常化した。体脂肪率は GH 治療群小児で改善したが、完全には正常化しなかった。除脂肪体重は GH 治療により有意に増加した。安全性に関しては、GH は糖代謝、睡眠時の呼吸状態、甲状腺機能に影響を与えなかったと報告されている。

**8. de Lind van Wijngaarden RF et al. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulated protein levels in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(4):1758-66.(文献<sup>11</sup>)**

85 名の PWS 小児患者 (4.9±3.0 才) で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、GH 治療の脂質プロファイル、体組成に与える影響を検討した。対象の選定は遺伝学的に PWS と診断された症例で、身長による基準は設けていない。GH の投与量は 1mg/m<sup>2</sup>/日 (およそ 0.245mg/kg/week) であった。体脂肪率は幼児でも前思春期小児でも増加しており、前思春期小児の 95% 以上で +2SD を超えていた。また、脂質代謝異常は幼児の 58%、前思春期小児の 73% で認めた。そして、2 年間の GH 治療は体脂肪率を低下させ、脂質代謝異常も改善した。安全性に関する記載はなかった。

**9. Reus L et al. Growth Hormone Therapy, Muscle Thickness, and Motor Development**

**in Prader-Willi Syndrome: An RCT. Pediatrics, 2014;134:e1619–e1627(文献<sup>12</sup>)**

22名のPWS乳幼児(12.9±7.1か月)で行われたGHの筋肉量、運動発達への影響を検討した無作為化比較対照試験で、対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m<sup>2</sup>/日(およそ0.245mg/kg/week)であった。筋肉の厚みは超音波で、筋力は乳児用筋力測定装置で測定し、運動発達は、Gross Motor Function Measurement(粗大運動能力尺度)を用いて評価した。6か月のGH治療(N=10)は筋肉の厚みを非治療群(N=12)に比べて有意に増加させ、それに伴って筋力および運動能が有意に改善していた。安全性に関する記載はなかった。

**10. Bakker NE et al. Dietary energy intake, body composition and resting energy expenditure in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: A randomized controlled trial. Horm Res Paediatr 2015;100(4):1609-18.(文献<sup>13</sup>)**

思春期発来前の小児PWS患者47名を対象に行った無作為化比較対照試験で、GH治療の体組成に与える影響を検討している。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。(GHの投与量は1mg/m<sup>2</sup>/日(およそ0.245mg/kg/weekに相当)であった。GH治療により脂肪量の減少および除脂肪体重の増加を認めた。エネルギー摂取量や安静時エネルギー消費量にはGH治療群と非治療群で有意差を認めなかった。安全性に関する記載はなかった。

以下に上記以外の重要論文の要約を記載する

**【長期的なGH治療が脂質プロファイルへ与える影響を報告した論文の要約】**

**1. Carrel AL, et al. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 95 : 1131-1136,2010 (文献<sup>14</sup>)**

48名のPWS患者(6-9歳)で行われた前向き観察研究で、6年間のGH治療の効果をGH未治療の患者データと比較している。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m<sup>2</sup>/日(およそ0.245mg/kg/week)であった。6年間のGH治療群では、被治療群に比べLDLコレステロールが有意に低く、HDLコレステロールが有意に高いことを報告している。空腹時血糖値、インスリン値には有意差は認めなかった。安全性に関しては、頭痛、血圧、睡眠時呼吸障害、側彎などに対するGHの副作用は認めなかったと報告されている。

**【GH治療の安全性に関して報告した論文の要約】**

**1. de Lind van Wijngaarden RF, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Nov;94(11):4205-15. (文献<sup>15</sup>)**

55名のPWS患者(5.9±3.2歳)を対象に行われた4年間のGH治療の効果、副作用を検討した他施設共同前方視的臨床研究論文。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m<sup>2</sup>/日(およそ0.245mg/kg/week)であった。4年間のGH治療により、骨成熟、血圧、糖代謝、脂質代謝に副作用は認めなかったと報告されている。

**2. de Lind van Wijngaarden RF et al. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;94(4):1274-80. (文献<sup>16</sup>)**

91名のPWS患者(2.1-7.4歳)においてGH治療と側彎症との関連性を検討した無作為化比較対照試験。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は1mg/m<sup>2</sup>/日(およそ0.245mg/kg/week)あるいは1.5mg/m<sup>2</sup>/日であった。GH治療を受けた患者における側彎発症年齢は、コントロールと変わらなかった。GH治療の有無、IGF-1値、成長率の改善程度も側彎の発症、進行に影響がなかった。この結果から、GH治療は側彎症発症、進行のリスクではないことが証明された。側彎以外の副作用に関する記載はない。

**3. Berini J et al. Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Sep;98(9):E1516-23 (文献<sup>17</sup>)**

GH治療による中枢性および閉塞性無呼吸への影響を検討した48か月間の縦断的観察研究。75名のPWS患者を対象に行われた。対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、身長による基準は設けていない。GHの投与量は0.010から0.030mg/kg/日であった。GH治療によりRDI(呼吸障害指数)、CAI(中枢性睡眠時無呼吸指数)の低下を認めた。OAH(閉塞性無呼吸低呼吸指数)に関しては、GH治療経過で増加し、扁桃腺・アデノイドの肥大と相関があった。本研究は、無作為化比較対照試験ではないため、GH治療OAHとの正確な関連性は不明であるが、GH治療の経過でRDIが悪化していないため、無呼吸や扁桃腺・アデノイドの定期的な評価が必要ではあるが、GH治療は安全に行えると治療であると結論付けられている。

**【若年成人において行われた最新の無作為化比較対照試験の要約】**

**1. Kuppens RJ 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):4110-4116.(文献<sup>18</sup>)**

**2. Kuppens RJ et al. Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86(2):297-304. (文献<sup>19</sup>)**

27名の若年成人PWS患者で行われた二重盲検ランダム化臨床比較試験で、対象の選定は遺伝学的にPWSと診断された症例で、若年成人を対象に行われているため身長

による基準の選定はない。上記二つの論文は同じ対象をもとに行われている (0.67 mg/m<sup>2</sup>/day)。GH 治療は脂肪量が有意に減少し、除脂肪体重が有意に増加していた。GH 治療による副作用は認めなかった。安全性に関しては 1 (文献 18) の論文には記載を認め、GH 治療により、糖代謝、脂質代謝、血圧などに明らかな副作用を認めなかったと報告されている。

<日本における臨床試験等>

PWS における GH 治療の体組成に影響に関する臨床研究の検索は、英文に関しては PubMed を、日本語論文に関しては医中誌を用いて行い、それぞれ 70 文献および 74 文献を抽出した。その中から、英文 1 報、日本語 2 報を要約する。検索式は以下のとおりである。

検索式

PubMed : Prader-Willi syndrome AND growth hormone, Limitation: Clinical Trial

医中誌 : Prader-Willi 症候群ないしプラダー・ウィリー症候群 AND 成長ホルモン、  
絞り込み検索 : 原著論文

日本から報告された論文には、無作為化比較対照試験はなく、いずれも後方視的観察研究であった。

**1. Obata K et al. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Feb;16(2):155-62. (文献<sup>20</sup>)**

37名の日本人 PWS 患者における GH 治療の効果を後方視的に評価した論文。GH 治療量は 0.175mg/kg/週で、最長 5 年にわたり経過観察していた。ローレル指数は GH 治療開始一年で改善し、その後も悪化することなく維持することができた。安全性に関する記載はなかった。

**2. 綾部 匡之 他。小児期・思春期プラダー・ウィリー症候群患者への成長ホルモン補充療法が身長、肥満、糖尿病へ与える長期的効果の検討 成長科学協会研究年報 (0386-7617)38 号 Page57-64 (2015.08)(文献<sup>21</sup>)**

小児期・思春期 PWS 患者を対象として行われた、GH 補充療法が成人身長、肥満、糖尿病の合併頻度に及ぼす長期的効果について検討した後方視的研究である。17 歳以上の GH 補充歴あり群、男性では体重・肥満度・BMI が有意に低下していたが、女性では有意な差を認めなかった。また、10 歳以上の約 3 割が糖尿病を合併していたが、GH 補充歴あり群では糖尿病合併頻度が有意に低かった。小児期・思春期 PWS に対する GH 補充療法は成人身長の予後改善、体組成の悪化予防に寄与し、その影響は GH 補充療法終了後も持続するため、糖尿病発症リスクを低減させると推測された。安全性に関する記載はなかった。

**3. 綾部 匡之 他 小児期・思春期の成長ホルモン補充療法はプラダー・ウィリ症候群の糖尿病発症頻度を低下させる 日本内分泌学会雑誌 (0029-0661)91 巻**

**Suppl.Update Page55-57(2015.07) (文献<sup>22</sup>)**

10歳以上の PWS143 例を対象とした、後方視的研究である。小児期および思春期に GH 治療歴のある 43 例(A 群)、治療歴のない 60 例(B 群)、研究時点で治療中 40 例(C 群)に分類し、糖尿病の合併頻度を検討した。GH 投与基準には、身長 SD スコアあるいは成長率の低下の要件が含まれている。全体の 3 割に糖尿病を合併し、A 群での糖尿病の合併頻度は B 群に比べ有意に低かった。糖尿病発症の中央値は 15.9 歳であった。約 4 割が 10 代前半で糖尿病を発症していた。糖尿病合併例での BMI は、非合併例より有意に高く、GH 治療による肥満の改善が糖尿病発症を低下させる可能性が示唆された。安全性に関する記載はなかった。

※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

# Peer-reviewed journal の総説

PWS における GH 治療の有用性をまとめたレビューを検索した。下記に示す最近 4 年以内に報告された最新のレビューにおいても、GH 治療は、成長率改善効果とともに、大きな副作用を認めることなく、体組成を改善することが記載されている。

1. Grugni G et al., Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec;30(6):785-794. (文献<sup>23</sup>)
2. Angulo MA et al. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015 Dec;38(12):1249-63.(文献<sup>24</sup>)
3. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? Arch Dis Child. 2014 Feb;99(2):166-70.(文献<sup>25</sup>)
4. Wolfgram PM et al. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. Curr Opin Pediatr 25, 509-514 (2013).(文献<sup>26</sup>)

# メタ・アナリシス

**Sanchez-Ortiga R et al. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(1):86-93.(文献<sup>27</sup>)**

PWS 成人に対する GH 治療の体組成に与える効果を検討したメタ・アナリシス。134 名 (男性 75 名、女性 59 名) の PWS 成人患者の解析。成人 PWS 患者における GH 治療に関する論文や学会抄録を PubMed、EMBASE、Cochrane Register から抽出し、コホート研究を行っていた 8 論文を解析した。12 か月の GH 治療は体脂肪率、内臓脂肪量、皮下脂肪量を減少させ、除脂肪体重を有意に増加させた。短期治療 (12 か月) の安全性に関しては、治療に関する死亡例はなく、GH 治療中に糖尿病を発症した症例も報告

されていなかった。その他の副作用では、浮腫の頻度が最も高かったと記載されている。長期安全性に関しては、GH 治療群に 1 例、コントロール群に 1 例の死亡例が報告されている。経過中、糖尿病を発症した報告はないと記載されている。

### (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>

Williams の Textbook of Endocrinology では、2013 年に J Clin Endocrinol Metab に報告された PWS に対する GH 治療ガイドライン(下記(4)に内容は記載、文献<sup>28</sup>)を標準治療の根拠として引用している。

<日本における教科書等>

日本小児内分泌学会編による小児内分泌学（改訂第二版）でも、2013 年に J Clin Endocrinol Metab に報告された PWS に対する GH 治療ガイドライン(下記(4)に内容は記載、文献<sup>28</sup>)が引用されている。GH 治療の体組成への効果も記載されており、体組成改善目的のため GH 治療開始が早期化していることが記載されている。

### (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>

Deal CL et al. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome J Clin Endocrinol Metab, June 2013, 98(6):E1072–E1087(文献<sup>28</sup>)

が最新の PWS における GH 治療のガイドラインである。

以下、要点を記載する。

#### 【PWS における GH 治療の根拠に関して】

**The therapeutic rationale for the use of recombinant human GH (rhGH) is derived from our understanding of the comorbidities seen in PWS, (中略) (eg, reduced muscle strength, altered body composition, low energy expenditure, and reduced growth, even in the presence of obesity)**

GH 治療を行う根拠は、PWS 患者で認める筋肉量の低下、体組成の変化、成長率の低下などの合併症の改善である。

#### 【GH 治療の認可の経緯に関して】

**Its approval by the Food and Drug Administration in 2000 for use in children with PWS, based on short-term growth data and subsequently for its effects on body composition**

GH 治療は、最初は成長に対するデータをもとに、その後は体組成に与える効果に基づき承認された。

**【PWS の診断と GH 治療開始に関して】**

**After genetic confirmation of the diagnosis of PWS, rhGH treatment should be considered and, if initiated, should be continued for as long as demonstrated benefits outweigh the risks.**

遺伝的検査で PWS の診断が確定後は、GH 治療は考慮されるべきで、GH の効果が副作用に勝る限りできるだけ長く使用すべきである。GH 開始基準に身長および成長率の記載は認めていない。

**【GH 治療量に関して】**

**Infants and children with PWS should start with a daily dose of 0.5 mg/m<sup>2</sup> d sc with subsequent adjustments toward 1.0 mg/m<sup>2</sup>/day every 3–6 mo according to clinical response and guided by maintenance of physiological levels of IGF-I.**

PWS の乳児および小児における GH 治療は 0.5mg/m<sup>2</sup>/day(およそ 0.123mg/kg/week)開始し、3-6 か月ごとに臨床的な反応性をもとに 1.0mg/m<sup>2</sup>/day(およそ 0.245mg/kg/week)まで増量する。この GH 治療法は、現在日本で行われている GH 治療の方法と同様である。

**【GH 治療中の安全性評価に関して】**

**Patients with PWS receiving rhGH must be followed carefully for potential adverse effects during GH treatment.**

PWSにおけるGH治療は、安全性に関しては良好な結果を得ていると記載されているが、GH 治療中の副作用（浮腫、頭痛、呼吸状態、側彎、耐糖能異常、甲状腺機能異常など）の評価の重要性も併せて指摘している。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 該当するガイドラインなし

(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>

PWS 患者における GH 治療は、身長促進作用だけでなく体組成改善効果、つまり脂肪量減少作用と筋肉量増加作用があることが特に海外を中心に報告されている(4-13,15,16)。国内の報告は、後方視的な観察研究に限定されるが、同様の結果が報告されている(20-22)。PWS 患者における GH 治療の副反応に関しては、糖代謝、側彎、

無呼吸に対する影響が危惧されるが、いずれも GH 治療による明確な悪影響は指摘されていない(6-8,10,14-18)。以上から、PWS 患者における体組成改善目的での GH 治療は、大きな副作用もなく実施できる有用な治療法であると考えられる。

< 要望用法・用量について >

主として欧州から報告された小児期 PWS 患者を対象に行われた GH 治療の体組成に与える効果を検討した論文では、およそ 0.245mg/kg/週に相応する投与量で施行されており、大きな副作用を認めることなく良好な体組成の改善効果を得ている(4-6,8-17,28)。

現在わが国で使用されている低身長・成長率低下を伴った PWS 患者に対する GH の治療量は 0.245mg/kg/週で上記論文と同等の量である。以上から、0.245mg/kg/週の投与量で設定することが適切であると考えられる。

< 臨床的位置づけについて >

PWS 患者における GH 治療の位置付けは、成長率および体組成の改善である(23-28)。PWS 患者では、肥満に伴い糖尿病などの合併症が増加し、PWS 患者の QOL 低下の原因となる。このような観点からすると、PWS における GH 治療の主たる目的は、体組成の改善と合併症の予防である。さらに、これまで行われてきた臨床試験も GH 治療の体組成面での改善効果を強く支持している(4-13,15,16)。しかし、現状では PWS 患者での GH 治療の適応は成長率改善効果に限られており、低身長あるいは成長率低下を認めない PWS 小児患者では、GH 治療の体組成改善作用を享受できない。そのため、過度の栄養制限を行うことで成長を抑制し、GH 治療の適応基準を満たすようなことが行われている現状も散見される。これは、医学的・倫理的見地から考えても大きな問題であり、身長および成長率とは関係なく、欧州、豪州などで標準治療として行われているように、遺伝学的手法で確定診断された PWS 患者のすべてが GH 治療の効果を享受できるようにすることが望ましいと考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

PWS 小児における体組成改善目的での GH 治療の適応拡大に際し、海外での報告に比べ、本邦患者での臨床データが少ない点が問題となる。この点を解決するために以下の試験を提案する。

##### 1. 無作為化比較対照試験

現在の GH 治療適応基準を満たさない PWS 患者を無作為に GH 治療群および非治療群に割り付けを行い、成長の評価とともに、DEXA 法を用いて、脂肪量および筋肉量の体組成の変化を観察する。しかし、PWS は希少疾患であるため、本研究計画は現実的でない可能性がある。そこで、下記の方法も代替案として提案する。

2. 多施設共同後方視的観察研究

GH 治療群および非治療群の体組成のデータを後方視的に収集し、体組成（脂肪量、筋肉量）の評価、比較検討を行う。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Nagai, T., *et al.* Standard growth curves for Japanese patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* **95**, 130-134 (2000).
2. 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).
3. Sinnema, M., *et al.* Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* **155A**, 2112-2124 (2011).
4. Lindgren, A.C., *et al.* Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* **87**, 28-31 (1998).
5. Carrel, A.L., Myers, S.E., Whitman, B.Y. & Allen, D.B. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* **134**, 215-221 (1999).
6. Myers, S.E., Carrel, A.L., Whitman, B.Y. & Allen, D.B. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* **137**, 42-49 (2000).
7. Haqq, A.M., *et al.* Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 2206-2212 (2003).
8. Carrel, A.L., *et al.* Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* **145**, 744-749 (2004).
9. Whitman, B., *et al.* Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader-Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* **17**, 591-600 (2004).
10. Festen, D.A., *et al.* Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **68**, 919-925 (2008).

11. de Lind van Wijngaarden, R.F., Cianflone, K., Gao, Y., Leunissen, R.W. & Hokken-Koelega, A.C. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 1758-1766 (2010).
12. Reus, L., *et al.* Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics* **134**, e1619-1627 (2014).
13. Bakker, N.E., Siemensma, E.P., Koopman, C. & Hokken-Koelega, A.C. Dietary Energy Intake, Body Composition and Resting Energy Expenditure in Prepubertal Children with Prader-Willi Syndrome before and during Growth Hormone Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Horm Res Paediatr* **83**, 321-331 (2015).
14. Carrel, A.L., Myers, S.E., Whitman, B.Y., Eickhoff, J. & Allen, D.B. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 1131-1136 (2010).
15. de Lind van Wijngaarden, R.F., *et al.* Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 4205-4215 (2009).
16. de Lind van Wijngaarden, R.F., *et al.* Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 1274-1280 (2009).
17. Berini, J., *et al.* Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, E1516-1523 (2013).
18. Kuppens, R.J., *et al.* Beneficial Effects of GH in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A 2-Year Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab* **101**, 4110-4116 (2016).
19. Kuppens, R.J., *et al.* Metabolic health profile in young adults with Prader-Willi syndrome: results of a 2-year randomized, placebo-controlled, crossover GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* **86**, 297-304 (2017).
20. Obata, K., Sakazume, S., Yoshino, A., Murakami, N. & Sakuta, R. Effects of 5 years growth hormone treatment in patients with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* **16**, 155-162 (2003).
21. 綾部 匡之 他。小児期・思春期プラダー・ウィリ症候群患者への成長ホルモン補充療法が身長、肥満、糖尿病へ与える長期的効果の検討  
成長科学協会研究年報 (0386-7617)38号 Page57-64 (2015.08)
22. 綾部 匡之 他 小児期・思春期の成長ホルモン補充療法はプラダー・ウィリ症候群の糖尿病発症頻度を低下させる 日本内分泌学会雑誌 (0029-0661)91巻  
Suppl.Update Page55-57(2015.07)
23. Grugni, G. & Marzullo, P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi

- syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **30**, 785-794 (2016).
24. Angulo, M.A., Butler, M.G. & Cataletto, M.E. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* **38**, 1249-1263 (2015).
  25. Bridges, N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? *Arch Dis Child* **99**, 166-170 (2014).
  26. Wolfgram, P.M., Carrel, A.L. & Allen, D.B. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr* **25**, 509-514 (2013).
  27. Sanchez-Ortiga, R., Klibanski, A. & Tritos, N.A. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* **77**, 86-93 (2012).
  28. Deal, C.L., *et al.* GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, E1072-1087 (2013).