

2024年10月1日

成長ホルモン分泌不全性低身長症の  
治療適応基準の改訂理由について

成長科学協会 成長ホルモン適正使用推進委員会

2024年4月1日に実施された新たな告示に基づく小児慢性特定疾病（小慢）では、成長ホルモン（GH）治療に関する「第5表の備考に定める基準」が撤廃されました（詳細については、「[小児慢性特定疾病の改定とGH治療に関するQ&Aについて](#)」参照）。また、小慢告示改正に関連して日本小児内分泌学会は、2024年8月14日に「ヒト成長ホルモン製剤の適正使用について（お知らせと推奨）」<sup>1</sup>（以下、「学会のお知らせと推奨」）を公表しました。成長科学協会では、このような背景のもとにGH製剤の適正使用を推進する立場から2024年10月1日付けでGH分泌不全性低身長症のGH治療適応基準を改訂いたしました。主な改訂点と改訂の理由について説明します。

適応判定基準の改訂にあたり、小慢だけに記載されていた基準は削除し、GH製剤の添付文書と最新の「研究班の診断と治療の手引き」<sup>2</sup>に記載された内容を正確に反映することを基本的な方針にしています。また、GH治療の中止基準等については、「学会のお知らせと推奨」に基づいて改訂しています。

1. GH治療適応に関わる骨年齢の基準について

(1) 改訂点（下線部を追加しました。）

① 【開始時の基準】

日本人小児 TW2 法 RUS 法（推奨される測定法）で、男子 16.0 歳以下、  
女子 14.6 歳以下。  
それ以外の測定法では、男子 17 歳未満、女子 15 歳未満

② 【中止時の基準】

日本人小児 TW2 法 RUS 法（推奨される測定法）で、男子 16.0 歳、女子  
14.6 歳を超えた場合。  
それ以外の測定法では、男子 17 歳以上、女子 15 歳以上に達した場合

<sup>1</sup> 「学会のお知らせと推奨」の URL [http://jspe.umin.jp/pdf/notification\\_240814.pdf](http://jspe.umin.jp/pdf/notification_240814.pdf)

<sup>2</sup> 本文書では、「研究班の診断と治療の手引き」とは、「厚生労働科学研究補助金難治性疾患等政策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断と治療の手引き（2023年版）」を指します。

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/99/S.July/99\\_1/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/99/S.July/99_1/_pdf/-char/ja)

## (2) 説明

成長の促進を目的とする GH 製剤の適応では、すべての対象疾患に対して「骨端線閉鎖を伴わない」という条件が添付文書に記載されています。また、「学会のお知らせと推奨」には、「『骨端線閉鎖』とは、日本人小児 TW2 法 RUS 法では、男子16.0 歳、女子14.6 歳を超えた場合に相当します。」と記されています。「日本人小児 TW2 法 RUS 法」は、日本人小児の骨成熟について十分な検討が行われた唯一の骨年齢評価法であることから、骨年齢測定にはこの方法が推奨されます。「日本人小児 TW2 法 RUS 法」を用いた場合に、「男子16.0 歳、女子14.6 歳を超えた場合に」骨端線閉鎖とみなされるため、それが GH 治療を中止すべき基準に相当します。また、GH 治療開始時において「骨端線閉鎖を伴わない」ためには、少なくとも「男子 16.0 歳以下、女子 14.6 歳以下」であることが必要になります。これらの点を、中止時及び開始時の基準に記載しました。

また、Greulich & Pyle 法 (G-P 法) やその他の方法 (自動測定を含む) では日本人小児を対象とする十分な検討が行われていません。しかし、実際の診療ではそうした骨年齢測定も行われてきたため、従来の基準を踏襲してそのまま残すことになりました。これらの基準は、GH 分泌不全性低身長症以外の GH 適応疾患に対して添付文書に記載された骨年齢の基準と一致しています。ただし、ここに説明した通り、これらの骨年齢基準は、「日本人小児 TW2 法 RUS 法」による骨年齢基準と同等の意味を有するものではありません。

## 2. GH 治療の継続に関わる成長速度の基準について

### (1) 改訂点

改訂前	改訂後
以下の項目のいずれかを満たしたときを、治療継続の適応があると判定いたします。 a. 成長速度 $\geq 6.0$ cm/年 b. 治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度の差が、 $2.0$ cm/年以上の場合 c. 治療 2 年日以降で、治療中 1 年間の成長速度が下記の場合 2 年目 $\geq 2.0$ cm/年 3 年目 $\geq 2.0$ cm/年 4 年目 $\geq 1.8$ cm/年 5 年目 $\geq 1.4$ cm/年 6 年目 $\geq 1.2$ cm/年 7 年日以降 $\geq 1.0$ cm/年	以下の条件を満たしたときに、治療継続の適応があると判定する。 成長速度 $\geq 1.0$ cm/年  <u>ただし、治療 1 年目で、「a. 成長速度 <math>\geq 6.0</math> cm/年、b. 治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度の差 <math>\geq 2.0</math> cm/年」のいずれも満たさない場合は、効果が不十分である可能性があることから、成長ホルモン分泌不全性低身長症としての成長ホルモン治療の適応を再検討することを推奨する (推奨 2)。</u>

## (2) 説明

- ① GH 治療の 1 年目の治療成績では、従来は「a. 成長速度  $\geq 6.0$  cm/年」と「b. 治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度の差  $\geq 2.0$  cm/年」の少なくとも一方を満たす必要がありました。しかし、その根拠となる記載は、添付文書にも「研究班の診断と治療の手引き」にも、ありません。そのため、適応判定基準から削除しました。

しかし、一方では、GH 分泌不全性低身長症と診断された大部分の症例において従来の基準を満たすであろうことも、成長科学協会の登録症例の解析に基づいて推測されます (Isojima T, et al. Endocr J 2017; 64:851)。このような背景から、a.と b.のどちらの基準も満たさない場合には、「効果が不十分である可能性があることから、GH 分泌不全性低身長としての GH 治療の適応を再検討することを推奨します。」という推奨文を付すことにしました (5.の表に挙げた推奨文 2)。

- ② GH 治療の 2 年目以降の治療成績では、従来は「c.」に示されているように 1 年ごとの細かい基準が示されています。しかし、これらの基準は、添付文書にも「研究班の診断と治療の手引き」にも記載がないため、適応判定基準から削除しました。

## 3. GH 治療の中止に関わる成長速度の基準について

### (1) 改訂点

改訂前	改訂後
以下の項目のいずれかを満たしたときは、治療継続の適応はないものと判定いたします。 1) 上記の治療継続の基準を満たさない場合	以下の項目のいずれかを満たしたときは、治療継続の適応はないものと判定する。 1) 上記の治療継続の基準、すなわち、成長速度 $\geq 1.0$ cm/年を満たさない場合 <u>ただし、基準を満たす場合であっても成長速度 <math>\geq 2.0</math>cm/年を満たさない場合は効果が期待できないので、成長ホルモン治療の中止を積極的に検討することを推奨する (推奨 3)。</u>
2) 骨年齢 男子 17 歳以上、女子 15 歳以上	2) <u>骨年齢が、日本人小児 TW2 法 RUS 法 (推奨される測定法) で、男子 16.0 歳、女子 14.6 歳を超えた場合。それ以外の測定法では、男子 17 歳以上、女子 15 歳以上に達した場合*</u>
3) 重篤な有害事象が生じたとき	3) 重篤な有害事象が生じたとき

\* 骨年齢の基準改訂については、1.(1)②に既に挙げた通り。

### (2) 説明

「学会のお知らせと推奨」では、「年間成長率から考えて治療効果が望めないと判断した時点での成長ホルモン治療の中止を推奨する」としており、次のように具体的に述べています。

1. 中止すべき基準（治療を継続すべきでない基準）として、成長率  $< 1$  cm/年、ないし、骨端線閉鎖を認めた場合
2. 効果が期待できないので中止を積極的に検討すべき基準として成長率  $< 2$  cm/年

成長科学協会においても、これに従い、継続の適応判定基準「 $\geq 1.0$  cm/年」（従来通り）に加えて、中止を検討すべき推奨の基準「 $\geq 2.0$  cm/年を満たさない場合」を設けることにしました。すなわち、この場合には、「成長ホルモン治療の効果が期待できないので、中止を積極的に検討することを推奨します。」という推奨文を付すことになりました（5.の表に挙げた推奨文3）。

#### 4. GH 分泌不全性低身長診断のための GH 分泌刺激試験について

##### (1) 2年を超えて以前に実施された GH 分泌刺激試験の扱いについて

###### ① 改訂点

「適応判定に用いられた GH 分泌刺激試験の1つ以上が申請日から遡って「2年以内」の実施でなかった場合」は、「成長ホルモン分泌刺激試験の1つ以上が2年以内でないため、慎重に診断することを推奨します。」という推奨文を付す（5.の表に挙げた推奨文1）。

###### ② 説明

GH 分泌刺激試験の「2年以内」の実施は、添付文書や「研究班の診断と治療の手引き」に記載がないため、記入の注意事項から削除しました。

しかし、GH 分泌能は種々の場合に時間経過とともに変化することから、なるべく最近の GH 分泌刺激試験の結果で判定することが望まれます。また、「正常な小児でも低反応を示す場合がある」（「学会のお知らせと推奨」）ことから、繰り返し GH 分泌刺激試験を実施することも避けるべきです。こうした理由から、「2年」を目安としてそれを超える以前の GH 分泌刺激試験は慎重に判断することを推奨することにしました。

##### (2) GH 分泌刺激試験に関わる重要な事項について

（これは、今回改訂する事項ではありませんが、改めての注意喚起です。）

###### ① 頭蓋内器質性疾患の判定について

頭蓋内器質性疾患による視床下部-下垂体機能障害の場合には、1種類の GH 分泌刺激試験で GH 分泌不全性低身長症と診断できます（「研究班の診断と治療の手引き」）<sup>3</sup>。しかし、画像検査の異常所見（とくに、下垂

---

<sup>3</sup> 「研究班の診断と治療の手引き」の（注3）には、頭蓋内器質性疾患について、「頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは、画像診断の異常所見（下垂体低形成、視認できない下垂体茎、偽後葉）が認められ、それらにより視床下部-下垂体機能障害が生じたと判断（診断）された場合」と説明されています。

体低形成)においては、必ずしも視床下部一下垂体機能障害の原因にならないので、慎重な判断が必要になります。そのため、成長科学協会では成長ホルモン適正使用推進委員会による判断とさせていただきます。

② GH 分泌刺激試験の実施に関する事項

「研究班の診断と治療の手引き」(注 6)には、GH 分泌刺激試験において低下反応を来たす場合として、甲状腺機能低下症、中枢性尿崩症、性腺機能低下症、GH 分泌に影響を与える薬物(副腎皮質ホルモンなど)、慢性的精神抑圧状態(愛情遮断症候群など)、肥満、が挙げられています。また、「学会のお知らせと推奨」には、低栄養、各種慢性疾患、思春期遅発症などの除外も重要であることが述べられています。成長科学協会では、同様の記載を「記入に当たっての注意」に記載しています。

これらは新しいことではありませんが、適切な診断のためには重要です。

5. ヒト成長ホルモン治療適応判定書に新たに「推奨文」を追加することについて

(1) 改訂点

ヒト成長ホルモン治療適応判定の結果は「ヒト成長ホルモン治療適応判定書」でお知らせしていますが、「適応あり」と判定される場合の一部に、「推奨文」を追記します。実際には、次の3つの場合に、推奨文を追記いたします。

該当する場合	推奨文	参照箇所
1. 適応判定に用いられた成長ホルモン分泌刺激試験の1つ以上が申請日から遡って「2年以内」の実施でなかった場合	推奨文1 「成長ホルモン分泌刺激試験の1つ以上が2年以内でないため、慎重に診断することを推奨します。」	本文書の4.
2. 成長ホルモン治療開始1年目で、「a. 長速度 $\geq$ 6.0 cm/年、b. 治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差 $\geq$ 2.0 cm/年」のいずれも満たさない場合	推奨文2 「効果が不十分である可能性があることから、成長ホルモン分泌不全性低身長としての成長ホルモン治療の適応を再検討することを推奨します。」	本文書の2.
3. 成長ホルモン治療中の成長速度が1cm/年以上だが2cm/年未満の場合	推奨文3 「成長ホルモン治療の効果が期待できないので、中止を積極的に検討することを推奨します。」	本文書の3.

(2) 説明

従来から、「ヒト成長ホルモン治療適応判定書」では「適応あり」の場合であっても、その一部に「注意文」を添付してきました。すなわち、次の8種類の注意文です：肥満、糖尿病、腫瘍、免疫不全・奇形・奇形症候群、症候性低血糖(初

回)、症候性低血糖(継続)、慢性腎不全、軟骨異栄養症。これらに該当する場合には、GH治療を実施するにあたり、必要な注意を改めて喚起させていただいてきました。

また、2024年8月に「学会のお知らせと推奨」が公表されたことを機会に、成長科学協会では、「適応あり」と判定するものの一部に、治療適応や治療継続について「慎重な検討を推奨する」ための推奨文を上記の3つの場合に追加することにしました。個々の推奨の主旨については表の「参照箇所」をご覧ください。

改めての確認ですが、適応判定は、GH製剤の添付文書と「研究班の診断と治療の手引き」に基づいて行っています。「適応あり」と判定された場合は、それらの要件を満たしているということです。それに加えて注意文や推奨文を追加することは、適切な治療のために改めて再点検をお願いする、という主旨のものです。

6. 【付記】 GH分泌不全性低身長症以外のGH治療対象疾患について適応判定基準を改訂しないことについて

今回は、GH分泌不全性低身長症以外のGH治療対象疾患について適応判定基準を改訂しないことにしました。

その理由は、GH分泌不全性低身長症と異なり、それ以外の対象疾患では、添付文書に下表のように具体的な適応が直接に記載されているからです。適応判定の基準は添付文書に従ったものであるため、従来と変わりません。添付文書には、各対象疾患に対して、およそ次のように治療適応について記載されています。

【参考】添付文書におけるGH治療対象疾患別の継続・中止基準の比較

対象疾患		GHD	SGA	NS, SHOX	TS	Ach/Hch	PWS (体組成改善)
継続	初年度	-	HV $\geq$ 4cm/年、または、HV $\geq$ 治療前+1cm/年				-
	2年目		HV $\geq$ 2cm/年				
	3年目以降		HV $\geq$ 1cm/年				
中止	HV	-	二次性徴発来後 HV<2cm/年	-	-	-	
	骨年齢		男 $\geq$ 17歳 女 $\geq$ 15歳		$\geq$ 15歳		

GHD, 成長ホルモン分泌不全性低身長症; SGA, SGA性低身長症; NS, スーナン症候群; SHOX, SHOX異常症; TS, ターナー症候群; Ach/Hch, 軟骨異栄養症; PWS, プラダー・ウィリ症候群; HV, 成長速度; -, 添付文書(GHDでは研究班による手引きを含む)に記載なし