

2024年9月10日

小児慢性特定疾病の改正と GH 治療に関する Q&A

成長科学協会 成長ホルモン適正使用推進委員会

Q1 小児慢性特定疾病（小慢）の新たな告示とは、どのようなものですか。

A1 小慢は、児童福祉法を根拠法として、厚生労働大臣が示す告示に基づいて実施されています。これまでは、平成 26 年告示第 475 号（2014 年 12 月 18 日）に基づいて実施されていましたが、その一部を改正する告示（令和 6 年厚生労働省告示第 95 号 2024 年 3 月 19 日）* が発出され、2024 年 4 月 1 日に施行されました。小慢では、疾患ごとに定められた「疾病の状態の程度」を満たす場合にのみ助成の対象とされますが、この改正告示により、GH 治療に関する「疾病の状態の程度」に追加されていた「第 5 表の備考に定める基準」が撤廃されました（「資料（別紙）改正告示の抜粋」参照）。

* <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/hourei/H240319H0030.pdf>

Q2 GH 治療に関する「第 5 表の備考に定める基準」が撤廃されることは、どのような意味がありますか。

A2 GH 治療に関する「第 5 表の備考に定める基準」は、1998 年から 26 年間にわたり適用されてきました。小慢の中で GH 治療だけに特別に要件を付加されていた状況が解消され、「保険承認された治療はすべて助成対象になる」という原則によりやく戻ることができました。これによって、指定難病との不整合についても、制度の違いによる不一致は残りますが、診断基準については研究班によるものに基本的に統一されました。

制度の普及という面からみると、GH 治療を受けるべき患者が小慢助成による GH 治療を受けやすくなります。各自治体のこども医療費助成でなく、国の制度である小慢助成が拡大されれば、全国的な公平性が増します。

また、適切なタイミングでの治療開始と、有効な成長促進効果が続く期間の治療を通して、GH 分泌不全性低身長症などに対する治療成績が改善する可能性があります。

一方、より広く GH 治療が考慮されやすくなることにより、GH 製剤の適正使用がこれまでに増して重要になります。

Q3 今後の GH 治療は、何を基準にして実施されるようになりますか。

A3 保険診療で認められた GH 製剤の使用法、すなわち、添付文書に記載された適応と用法・用量を遵守することになります。

GH 分泌不全性低身長症については、添付文書に、「最新の『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』（以下、研究班「手引き」）を参照すること」と記載されています。したがって、添付文書とともに、研究班「手引き」（最新版である 2023 年版*）に従って、GH 治療することになります。

* https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/99/S.July/99_1/_pdf/-char/ja

また、小児内分泌学会 HP には、GH 治療に関連するさまざまなガイドライン、診断・治療指針、手引き、GH 治療の実施上の注意が掲載されています（<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>）。このうち、SGA 性低身長症とヌーナン症候群については、添付文書に「(実施上の注意) 参照すること」と記載されています。

Q4 GH 治療に関する「第 5 表の備考に定める基準」が撤廃されたとのことですが、具体的に教えて下さい。

A4 GH 治療を行うにあたって添付文書*と一致していなかった要件のうちで、主なものを以下に挙げます。これらは小慢の要件から外されました。

* 添付文書のうち、プラダー・ウィリ症候群については体組成異常に対して適応拡大されたジェノトロピンの添付文書と比較して述べます（ソマトロピン BS の添付文書と異なります）。

<GH 治療の開始基準>のうちで撤廃された要件

- ① GH 分泌不全性低身長症（脳の器質的原因によるものを除く。）では、身長 -2.5SD 以下、IGF-I 200ng/ml（5 歳未満 150ng/ml）未満、GH 分泌刺激試験のすべてで頂値 6ng/ml（GHRP-2 16ng/ml）以下であること
- ② 後天性下垂体機能低下症、先天性下垂体機能低下症、GH 分泌不全性低身長症（脳の器質的原因によるものに限る。）では、GH 分泌刺激試験のすべてで頂値 6ng/ml（GHRP-2 16ng/ml）以下であること
- ③ プラダー・ウィリ症候群では、身長 -2.0SD 以下、または、2 年以上にわたり成長速度 -1.5SD 以下であること
- ④ 慢性腎不全（腎機能低下による低身長）では、身長 -2.5SD 以下であること

<継続基準>のうちで撤廃された要件

- ① GH 分泌不全性低身長症、下垂体機能低下症では、初年度 6.0cm/年、または、治療前成長速度+2.0 cm/年以上；2年目以降 3.0 cm/年以上であること
- ② プラダー・ウィリ症候群では、初年度 4.0cm/年、または、治療前成長速度+1.0 cm/年以上；2年目 2.0 cm/年以上；3年目以降 1.0 cm/年以上であること

<終了基準>のうちで撤廃された要件

- ① 男子 身長 156.4cm、女子 身長 145.4cm に達したこと（対象疾患を問わず。）

Q5 GH 治療の終了基準についてはどのように変わりますか。

A5 Q4 の回答に示したように、かつての小慢の要件「(対象疾患を問わず) 男子 身長 156.4cm、女子 身長 145.4cm に達したこと」が撤廃されました。これにより、疾患や患者ごとに適切な成人身長に向けて、GH 治療が必要な期間において継続できることとなります。

GH 治療を中止すべき時期については、次の 2 点が重要と考えられます。

- 成長速度がどの程度低下したら GH 治療を中止するのが妥当かという点
- 骨成熟、あるいは、骨年齢がどの程度進行したら中止するのが妥当かという点

① 添付文書における記載

添付文書に記載された対象疾患別の中止基準は次の表のとおりです。これらの基準は遵守する必要があります。

表 添付文書における GH 治療対象疾患別の中止基準

対象疾患	GHD	SGA	NS, SHOX, CRF	TS	Ach/Hch	PWS (体組成 改善)
成長速度	-*	二次性徴発来後 2cm/年未満	1cm/年未満 (継続基準として 1cm/年以上)		-	-
骨年齢		男 17 歳以上 女 15 歳以上	15 歳以上			

GHD, 成長ホルモン分泌不全性低身長症； SGA, SGA 性低身長症； NS, ヌーナン症候群； SHOX, SHOX 異常症； CRF, 慢性腎不全； TS, ターナー症候群； Ach/Hch, 軟骨異形成症； PWS, プラダー・ウィリ症候群； -, 添付文書（GHD では手引きを含めて）に記載なし

* GH 分泌不全性低身長症では、厚労省研究班の「成長ホルモン分泌不全症の小児期から成人期への移行・トランジションの診断と治療の手引き」に、「小児期の成長が完了（成長率 \leq 1cm/年、ないし、骨端線閉鎖を認めた時点）あるいは完了に近くなった時点で、すべての症例においてなるべく早期に成長ホルモン治療の継続が必要かどうかの再評価を行う」と記載されています。すなわち、成長の完了を「成長率 \leq 1cm/年」と記載しているものの、直接には GH 治療の中止基準を示していません。

② 日本小児内分泌学会からの推奨

日本小児内分泌学会から「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）」が 2024 年 8 月 14 に公表されました（http://jspe.umin.jp/pdf/notification_240814.pdf）。その中で、GH 分泌不全性低身長症における GH 治療の中止に関して、次のように具体的に推奨されています。

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

また、「骨端線閉鎖」とは、日本人小児 TW2 法 RUS 法で、男子 16.0 歳、女子 14.6 歳を超えた場合に相当するとされています。

③ （追記）研究班の手引きに記載された、小児期の GH 治療の中止に関連した事項
研究班「手引き」2023 年版*では、「成長ホルモン分泌不全症の小児期から成人期への移行・トランジションの診断と治療の手引き」に、次のように記載され、シームレスな治療継続が強調されています。

「3. 小児期の成長が完了（成長率 ≤ 1 cm/年、ないし、骨端線閉鎖を認めた時点）あるいは完了に近くなった時点で、すべての症例において早期に成長ホルモン治療の継続が必要かどうかの再評価を行う。」

「2. 成長ホルモン分泌不全においては、小児期からトランジション期を経て成人期にシームレスに治療を継続することが重要である。」

トランジションの詳細は、日本小児内分泌学会の「成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン**」に記載されています。

* https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/99/S.July/99_1/_pdf/-char/ja

** <http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>

Q5 これまでは、小慢の GH 治療に関わる「第 5 表の備考に定める基準」に別表第一から第四がありましたが、別表も削除されています。今後もこれらの別表は参照できますか。

A5 別表には、身長と成長速度の性別・年齢別の値が掲載されていました（下表参照）。これらの表は、小慢の適応を判定するための値として用いられることはなくなりましたが、診療上参照できることは有用と考えられます。

現在のところ、別表は小児慢性特定疾病情報センターHP に掲載されています
(<https://www.shouman.jp/assist/hormone/> 2024年9月6日アクセス)。

別表第一	身長の平均値-2.5SD
別表第二	身長の平均値-2.0SD
別表第三	成長速度の平均値-1.5SD
別表第四	身長の平均値-3.0SD

Q6 告示改正後に GH 治療に関わる小慢の申請方法は変わりますか。

A6 GH 治療を行う場合の小慢の申請では、原病の医療意見書に加えて「成長ホルモン治療用医療意見書」の提出が必要でしたが、新たな告示の施行により 2024 年 4 月 1 日から「成長ホルモン治療用医療意見書」の提出は不要となりました。詳しくは、小児慢性特定疾病情報センターからのお知らせ（2024 年 3 月 29 日）を参照して下さい (<https://www.shouman.jp/news/topics/159>)。

Q7 告示改正後に小慢の意義は変わるでしょうか。

A7 告示改正によって小慢助成による GH 治療が可能になる範囲が広がったことから、国の制度である小慢をますます積極的に利用すべきだと考えられます。一方、各自治体の「こども医療費助成」が急速に充実してきていますが、基本的には以下に挙げる理由で小慢を優先すべきであると考えられます（なお、こども医療費助成単独で自己負担が生じない場合には、小慢を適用した後に生じる自己負担部分がこども医療費助成でカバーされることになり、医療費の自己負担は生じません）。

【小慢を優先すべき理由】

- ① 制度の本来の主旨に沿って、小慢データを我が国の希少疾患・難病疾患の研究と施策に十分に利用できるようにするため
- ② 国の制度を利用することにより住所地の都道府県等の財政的負担を減らして、財源を自治体にとって必要な事業に役立てるため
- ③ こども医療費助成で開始した診療の途中で小慢への切り替えが可能か否かは、運用主体である都道府県等の判断によるため（とくに GH 治療などの高額な医療費を要する診療では、小慢に引き継がないかもしれないことは重大な問題になりえます。）
- ④ 小慢で提供される福祉サービスが受けられるようにするため（小慢は医療費助成だけでなく、就労支援、移行支援などの支援を都道府県等が提供できるしくみになっています）

しかし、一方では、小慢による助成を受けるためには、医療意見書の文書料の負担、都道府県等に提出すべき書類を揃える手間と負担、医療機関での窓口の待ち時間など、患者側への負担が大きいという課題があります。それでも小慢を申請してもらえるように、患者側の理解を深めるとともに、行政・医療機関がこれらの課題に取り組み、解決する努力が求められます。

資料（別紙） 改正告示の抜粋

GH 治療に関する「疾患の状態の程度」を一部改正する告示
 令和 6 年厚生労働省告示第 95 号（2024 年 3 月 19 日）からの抜粋

[編集者註：ここに掲げる表は、告示に掲げられた表を簡略化したものなので、正確な情報については告示 <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/hourei/H240319H0030.pdf> を参照のこと]

児童福祉法（昭和 22 年法律第 164 号）第 6 条の 2 第 1 項及び第 3 項の規定に基づき、児童福祉法第 6 条の 2 第 1 項の規定に基づき厚生労働大臣が定める小児慢性特定疾病及び同条第 3 項の規定に基づき当該小児慢性特定疾病ごとに厚生労働大臣が定める疾病の状態の程度（平成 26 年厚生労働省告示第 475 号）の一部を次のように改正し、令和 6 年 4 月 1 日から適用する。

令和 6 年 3 月 19 日

厚生労働大臣 武見 敬三

次の表のように改正する。

（下線部分は改正（削除）される部分）

改正後		改正前	
第 1 表 悪性新生物 第 2 表 慢性腎疾患 備考 (削る)		第 1 表 悪性新生物 第 2 表 慢性腎疾患 備考 [編集者註：備考は第 1 表と第 2 表に共通] <u>1 この表に掲げる疾病についてヒト成長ホルモン治療を行う場合においては、この表に定める疾病の状態の程度であって、第 5 表備考に定める基準を満たすものを対象にする。</u>	
第 5 表 内分泌疾患		第 5 表 内分泌疾患	
疾病名	疾患の状態の程度	疾病名	疾患の状態の程度
4 後天性下垂体機能低下症	治療で補充療法、機能抑制療法その他の薬物療法を行っている場合	4 後天性下垂体機能低下症	治療で補充療法、機能抑制療法その他の薬物療法を行っている場合。 <u>ただし、成長ホルモン治療を行う場合には、備考に定める基準を満たすものに限る。</u>
5 先天性下垂体機能低下症		5 先天性下垂体機能低下症	
45 GH 分泌不全性低身長症（脳の器質的原因によるものに限る。）		45 GH 分泌不全性低身長症（脳の器質的原因によるものに限る。）	
46 GH 分泌不全性低身長症（脳の器質的原因によるものを除く。）		46 GH 分泌不全性低身長症（脳の器質的原因によるものを除く。）	
88 ターナー症候群		88 ターナー症候群	
89 ヌーナン症候群		89 ヌーナン症候群	
91 プラダー・ウィリ症候群		91 プラダー・ウィリ症候群	

<p>備考 [編集者註：第 5 表に対する備考] (削る)</p>	<p>備考 [編集者註：第 5 表に対する備考]</p> <p>1 <u>ヒト成長ホルモン治療を行う場合においては、この表に定める疾病の状態の程度であって次の基準を満たすものを対象とする。</u></p> <p>I <u>開始基準</u> 新たに治療を開始する場合は、次の要件を満たすこと。</p> <p>1 <u>成長ホルモン (GH) 分泌不全性低身長症 (脳の器質的原因によるものを除く。) による低身長の場合 次のいずれも満たすこと。ただし、乳幼児で成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合は、(3)を満たしていれば足りること。</u></p> <p>(1) <u>現在の身長が別表第一に掲げる値以下であること。</u> (2) <u>IGF-1 (ソマトメジン C) 値が 200ng/ml 未満 (5 歳未満の場合は、150ng/ml 未満) であること。</u> (3) <u>乳幼児で成長ホルモン (GH) 分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合は 1 種以上、その他の場合は 2 種以上の成長ホルモン分泌刺激試験 (空腹下で行われた場合に限る。) の全ての結果 (試験前の測定値を含む。) で、成長ホルモンの最高値が 6 ng/ml (GHRP-2 負荷では 16ng/ml) 以下であること。</u></p> <p>2 <u>後天性下垂体機能低下症、先天性下垂体機能低下症又は成長ホルモン (GH) 分泌不全性低身長症 (脳の器質的原因によるものに限る。) (1 種以上の成長ホルモン分泌刺激試験 (空腹下で行われた場合に限る。) の全ての結果 (試験前の測定値を含む。) で、成長ホルモンの最高値が 6 ng/ml (GHRP-2 負荷では 16ng/ml 以下である場合に限る。) による低身長の場合 次のいずれかに該当すること。</u></p> <p>(1) <u>現在の身長が別表第二に掲げる値以下であること。</u> (2) <u>年間の成長速度が、2 年以上にわたるか否かを問わず、別表第三に掲げる値以下で経過していること。</u></p> <p>3 <u>ターナー症候群又はブラダー・ウィリ症候群による低身長の場合 次のいずれかに該当すること。</u></p> <p>(1) <u>現在の身長が別表第二に掲げる値以下であること。</u> (2) <u>年間の成長速度が、2 年以上にわたって別表第三に掲げる値以下であること。</u></p> <p>4 <u>ヌーナン症候群による低身長の場合 現在の身長が別表第二に掲げる値以下であること。</u></p> <p>5 <u>軟骨低形成症又は軟骨無形成症による低身長の場合 現在の身長が別表第四に掲げる値以下であること。</u></p>
---------------------------------------	---

	<p>6 <u>腎機能低下による低身長の場合 現在の身長が別表第一に掲げる値以下であること。</u></p> <p>II <u>継続基準</u></p> <p>1 <u>次のいずれかに該当すること。</u></p> <p>2 <u>後天性下垂体機能低下症、先天性下垂体機能低下症、成長ホルモン（GH）分泌不全性低身長症（脳の器質的原因によるものに限る。）又は成長ホルモン（GH）分泌不全性低身長症（脳の器質的原因によるものを除く。）による低身長の場合 初年度は、年間成長速度が 6.0cm/年以上又は治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度との差が 2.0cm/年以上であること。治療 2 年目以降は、年間成長速度が 3.0cm/年以上であること。</u></p> <p>3 <u>腎機能低下、ターナー症候群、プラダー・ウィリ症候群、ヌーナン症候群、軟骨低形成症又は軟骨無形成症による低身長の場合 初年度は、年間成長速度が 4.0cm/年以上又は治療中 1 年間の成長速度と治療前 1 年間の成長速度との差が 1.0cm/年以上であること。治療 2 年目以降は、年間成長速度が 2.0cm/年以上であること。治療 3 年目以降は、年間成長速度が 1.0cm/年以上であること。</u></p> <p>III <u>終了基準</u></p> <p><u>男子にあっては身長 156.4cm、女子にあっては身長 145.4cm に達したこと。</u></p>										
<p>第 15 表 骨系統疾患</p> <table border="1" data-bbox="240 1272 719 1487"> <thead> <tr> <th>疾病名</th> <th>疾患の状態の程度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13 軟骨低形成症</td> <td rowspan="2">ア 治療で補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法を行っている場合</td> </tr> <tr> <td>14 軟骨無形成症</td> </tr> </tbody> </table>	疾病名	疾患の状態の程度	13 軟骨低形成症	ア 治療で補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法を行っている場合	14 軟骨無形成症	<p>第 15 表 骨系統疾患</p> <table border="1" data-bbox="746 1272 1407 1612"> <thead> <tr> <th>疾病名</th> <th>疾患の状態の程度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13 軟骨低形成症</td> <td rowspan="2">ア 治療で補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法を行っている場合。<u>ただし、成長ホルモン治療を行う場合には、第 5 表の備考に定める基準を満たすものに限る。</u></td> </tr> <tr> <td>14 軟骨無形成症</td> </tr> </tbody> </table>	疾病名	疾患の状態の程度	13 軟骨低形成症	ア 治療で補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法を行っている場合。 <u>ただし、成長ホルモン治療を行う場合には、第 5 表の備考に定める基準を満たすものに限る。</u>	14 軟骨無形成症
疾病名	疾患の状態の程度										
13 軟骨低形成症	ア 治療で補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法を行っている場合										
14 軟骨無形成症											
疾病名	疾患の状態の程度										
13 軟骨低形成症	ア 治療で補充療法、機能抑制療法、その他の薬物療法を行っている場合。 <u>ただし、成長ホルモン治療を行う場合には、第 5 表の備考に定める基準を満たすものに限る。</u>										
14 軟骨無形成症											

別表第一から別表第四までを削る。

[編集者註：別表第一～第四は、次の値の表を指し、これら 4 つの表が削除される。]

別表第一：身長 $-2.5SD$

別表第二：身長 $-2.0SD$

別表第三：成長速度 $-1.5SD$

別表第四：身長 $-3.0SD$