

1

ソマトロピン(遺伝子組換え)の 使用上の注意の改訂について

1. はじめに

遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤であるソマトロピン（遺伝子組換え）（以下「ソマトロピン」という。）は、骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、成人成長ホルモン分泌不全症等を効能効果として本邦で製造販売承認されております。

今般、令和4年3月22日に開催された令和3年度第31回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での審議を踏まえ、ソマトロピンの禁忌等の見直しがなされましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

成長ホルモン（以下「GH」という。）は抗インスリン様作用を有することから、ソマトロピンは、初回承認時より糖尿病の患者に対する投与が禁忌とされておりました。

令和3年3月、一般社団法人日本内分泌学会及び一般社団法人日本小児内分泌学会から、ソマトロピンの「使用上の注意」において糖尿病の患者を「禁忌」から「慎重投与」に変更するよう求める要望書が提出されました。学会からの主な要望理由は以下の通りです。

- 血糖コントロールが不十分な2型糖尿病を合併した患者へのソマトロピン治療は長期的にインスリン抵抗性を改善する可能性が指摘されていること。米国のガイドラインでは、ソマトロピン治療が糖尿病治療薬の増量を必要とする可能性はあるが、禁忌とはされていないこと。
- 1型糖尿病を合併していても、インスリン量の調整を適切に行うことにより、ソマトロピン治療を行いながら糖尿病のコントロールが可能であった症例の報告があること。
- 欧米豪の主要各国では、糖尿病合併症例は慎重投与の扱いで禁忌ではないこと。
- 令和3年度に承認された長時間作用型GHアナログ製剤であるソマプシタン（遺伝子組換え）の第Ⅲ相試験では、糖尿病患者を禁忌とするような安全性上の懸念はなかったことから、禁忌とされていないこと。

学会からの要望を踏まえ、禁忌等の見直しについて安全対策調査会において検討が行われました。

3. 安全対策調査会での検討内容について

国内外のガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、副作用報告の状況、関連する公表文献、製造販売後調査結果等は以下のとおりでした。

- (1) 糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除することについては、以下の点から可能と判断されました。
 - 本邦でソマトロピンが初めて承認された昭和63年において糖尿病治療薬は限られていたものの、当時と比較して現在では糖尿病治療薬の選択肢が増えており、糖尿病を適切にコントロールできる患者が増加したと考えられること。一方で、成人成長ホルモン分泌不全症等の適応症に対しては、GH治療以外に治療選択肢がないこと。
 - 海外の添付文書、診療ガイドライン及び標準的な教科書では、糖尿病患者は禁忌とされておらず、慎重に投与することとされていること。
 - 国内副作用症例を詳細に確認した結果、糖尿病患者への投与後に糖代謝関連の重篤な副作用が認められたが、休薬、糖尿病用薬の開始等により適切に血糖コントロールができていたこと。
 - 糖尿病合併患者へのソマトロピンの投与時の安全性を論じた公表文献及び国内外の製造販売後調査において、糖尿病合併患者への投与後に重篤な糖代謝関連の副作用の認めなかった症例が複数例認められたこと。

- (2) 糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除する場合にも、以下の点から糖尿病患者に対する注意喚起が必要と判断されました。
 - ソマトロピンの薬理作用より、インスリン感受性の低下に伴う血糖値の上昇が想定されることから、糖尿病の病状を悪化させる可能性があること。
 - 国内において、糖尿病合併患者への投与後に、因果関係が否定できない糖代謝関連の副作用発現症例が認められていること。
 - 海外の診療ガイドライン及び標準的な教科書では、コントロール不良の糖尿病合併患者にはソマトロピンを投与しないことが推奨されており、また、一部のソマトロピンの添付文書では「コントロール不良の糖尿病を合併しているプラダーウィリー症候群の患者」が禁忌とされていることから、ソマトロピンの投与開始前に糖尿病を適切にコントロールし、投与開始後に糖尿病をモニタリングすることが重要と考えること。

- (3) ソマトロピンの適応疾患のうち、プラダーウィリー症候群及びターナー症候群については、耐糖能の低下を招くことがあり、糖尿病を合併する頻度が他の適応疾患よりも高いため、「重要な基本的注意」の項において、経過を注意深く観察する必要がある旨を、各適応を有するソマトロピンにおいて注意喚起する必要があると判断されました。

- (4) 糖尿病網膜症を合併する患者については、以下の点から禁忌とする必要はないと判断されました。
 - 海外の一部の添付文書、国内外ガイドライン及び海外の標準的な教科書では、糖尿病合併患者のうち、増殖又は重症非増殖（増殖前）の糖尿病網膜症患者が禁忌とされているが、禁忌とされていない海外のガイドラインもあり、統一的な見解が得られていない状況であること。
 - GHはインスリン様成長因子-1（以下「IGF-1」という。）の合成や分泌を促進し、糖尿

病網膜症の発症及び進展には I G F - 1 が関与しているとの報告がある一方で， G H 治療は網膜の状態には影響を与えないとの報告もあること。

- 現時点では糖尿病網膜症に影響を与える因子のうち，最も強く影響する因子は血管内皮増殖因子（以下「 V E G F 」という。）であるとの報告があり，実際に糖尿病網膜症の治療では抗 V E G F 治療が主流となっていること。

しかしながら，ソマトロピンは細胞増殖作用を有し糖尿病網膜症の病状を悪化させる可能性があるため，「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に，糖尿病網膜症を含む糖尿病合併症についての注意喚起を追記する必要があると判断しました。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては，今回の改訂の趣旨をご理解いただき，ソマトロピンを使用する際には，電子化された添付文書をよくご確認の上，慎重にご判断いただくとともに，引き続き，ソマトロピンの適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・ 令和 3 年度 31 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和 4 年 3 月 22 日開催）資料 1 - 1 ~ 1 - 4
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_24579.html
- ・ 「使用上の注意」等の改訂について（令和 4 年 4 月 4 日付け薬生安発 0404 第 1 号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000245822.pdf>