

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

令和4年3月22日
医薬安全対策課

1. 品目概要

[一般名] ソマトロピン(遺伝子組換え)

[販売名] ①グロウジェクト皮下注 6 mg、同皮下注 12 mg、同注射用 8 mg、
同 BC 注射用 8 mg

②ジェノトロピン TC 注用 5.3 mg、同 TC 注用 12 mg、同ゴークイック注用 5.3 mg、同ゴークイック注用 12 mg 等

③ノルディトロピン フレックスプロ注 5 mg、同フレックスプロ注 10 mg、同フレックスプロ注 15 mg

④ヒューマトロップ注射用 6 mg、同注射用 12 mg

[承認取得者] ①JCR ファーマ株式会社

②ファイザー株式会社

③ノボノルディスクファーマ株式会社

④日本イーライリリー株式会社

[効能・効果] 資料1-2 調査結果報告書 別添1参照

2. 経緯

- ソマトロピン（遺伝子組換え）は、遺伝子組換えヒト成長ホルモン製剤であり、「1. 品目概要」に記載した医薬品（以下「ソマトロピン製剤」という。）が製造販売承認（以下「承認」という。）されている。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、品目概要に記載したいずれのソマトロピン製剤も初回承認時から糖尿病の患者に対する投与は禁忌とされている。
- 令和3年3月に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、ソマトロピン製剤の「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た。（資料1-3）
- 両学会の主な要望理由は以下のとおり。
 - 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。
- 最近（令和3年）承認された長時間作用型GHアナログ製剤であるソマブシタン（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。

○ 上記を踏まえ、当該注意喚起について見直しを検討することとした。

3. 調査結果

- 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を調査した。（資料1-2）
- 以下の点からソマトロピン製剤について、糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除することは可能と判断した。
 - 最初にソマトロピン製剤が承認された1988年当時は糖尿病の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の治療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、海外の診療ガイドライン、及び海外の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検討した結果において、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、休薬や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ないこと。
 - 糖尿病合併患者へのソマトロピン製剤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られなかった症例が複数報告されていること。

- 以下の理由から、糖尿病患者に対して、血糖値等の定期的な測定や糖尿病用薬との併用に関する注意喚起を行う等、糖尿病患者に対する注意喚起が引き続き必要であると判断した。
 - ソマトロピン製剤の薬理作用より、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製剤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製剤の添付文書では「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、ソマトロピン製剤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。
- また、プラダーウィリー症候群及びターナー症候群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対象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製剤において注意喚起する必要があると判断した。
- 糖尿病網膜症を合併する患者については、以下の理由から、禁忌とする必要はないと判断した。しかし、ソマトロピン製剤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た。

※新記載要領の場合。旧記載要領では「慎重投与」の項。

- 海外の一部の添付文書やガイドライン並びに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。
- 糖尿病網膜症の発症及び進展にはインスリン様成長因子-1（IGF-1）が関与しているとの報告がある一方で、GHはIGF-1の合成や

分泌を促進するものの、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（VEGF）であると報告があり、実際に糖尿病網膜症の治療では抗VEGF治療が主流となっていること。

4. 対応方針

上記の調査結果を踏まえ、以下の改訂を行ってはどうか（資料1-2、40～67ページ）。

- 糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除する。
- 糖尿病の患者に対して、血糖値等の定期的な測定や糖尿病用薬との併用に関する注意喚起を行う。
- プラダーウィリー症候群及びターナー症候群は耐糖能の低下を合併することがあり、経過を注意深く観察する旨を、各適応を有するソマトロピン製剤において注意喚起を行う。
- 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行う。