

2021年3月10日

厚生労働省
医薬・生活衛生局 医薬安全対策課
課長 中井 清人殿

一般社団法人 日本内分泌学
理事長 赤水 尚

一般社団法人 日本小児内分泌
理事長 大菌

「ソマトロピン(遺伝子組換え)を
糖尿病合併症例に対して禁忌としている添付文書の改訂要望書」

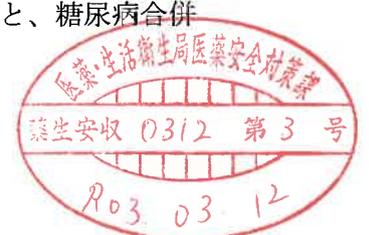
謹啓

時下、ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素より格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、ソマトロピン（遺伝子組換え）の添付文書の禁忌事項の中の1つである糖尿病患者の項目解除を要望いたします。

現在、ソマトロピン製剤は、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、ターナー症候群、SGA性低身長症、軟骨異栄養症（軟骨低形成症、軟骨無形成症）、慢性腎不全、プラダー・ウィリ症候群、ヌーナン症候群における低身長改善目的、および成人成長ホルモン分泌不全症における体組成・代謝異常やQOLの改善目的で使用されています。しかし、ソマトロピン使用の禁忌事項に糖尿病が含まれているため、糖尿病合併患者に対してソマトロピン投与を行うことができず、ソマトロピンの効能を享受できない患者が存在します。

このような現状を鑑み、日本内分泌学会および日本小児内分泌学会の評議員（日本内分泌学会1115名、日本小児内分泌学会190名）を対象として、糖尿病合併症例に対するソマトロピン治療の現状に対するアンケート調査を2020年9月に行いました。その結果、ソマトロピンを使用することにより患者にメリットがあると考えられるにもかかわらず、糖尿病を合併しているため、ソマトロピン治療を行うことができなかつた症例を経験したことのある評議員が多数いることが判明しました。具体的には、(1) 1型糖尿病あるいは2型糖尿病合併患者で、禁忌に該当するためソマトロピンを投与できなかつた症例、(2) 成人成長ホルモン分泌不全に伴う代謝異常（非アルコール性脂肪肝炎、骨粗鬆症、脂質異常）やうつなどの精神症状に対する改善効果が期待できるにもかかわらず、糖尿病合併によりソマトロピンを使用できず、患者のQOLが著しく低下した症例などの記載がなされています。さらに、アンケート結果では、患者にメリットがあるとの医師の判断のもと、糖尿病合併



患者に対してソマトロピン治療を行い、その効果を確認できた症例も数多く記載されておりますが、医療安全が重視される現在では禁忌事項のまま使用するの、保険診療上の問題、医事紛争等の一因になる可能性が危惧され、やはり深刻な問題があります。

糖尿病合併例に対するソマトロピン使用については、以下の様に報告されており、糖尿病合併は、ソマトロピン使用に対する禁忌とはならないと考えられます。

1. 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(Ahn et al. 2006)。また、成長ホルモン治療について、米国臨床内分泌会議のガイドラインには、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記載されていないこと (Molitch et al. 2011)。
2. 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 (藤枝ら 1996; Bonfig et al. 2013; Zucchini et al. 2014; Bonfig et al. 2019)。
3. 欧米豪の主要各国では、糖尿病合併症例に対する主要ソマトロピン製剤は慎重投与の扱いで禁忌ではないこと (Genotropin®, Norditropin®, Humatrope®の海外添付文書)。
4. 最近承認された long acting GH 製剤であるソマプシタンの第3相試験では、糖尿病患者を禁忌にするような安全性上の懸念はなかったことから、糖尿病合併例にも投与可能であること (ソマプシタン添付文書)。

一方で、糖尿病患者におけるソマトロピン投与は、一部に糖尿病が悪化する症例があること (Allen et al. 2016; Beck-Peccoz et al. 2019)、動物実験では成長ホルモンによって血中濃度が増加する IGF-I が糖尿病網膜症を悪化させる可能性が示唆されていること (Ruberte et al. 2004) から、慎重投与とすべきであり、注意を喚起することも同時に重要と考えます。

以上の点を踏まえてソマトロピン適用疾患において糖尿病合併症例に対して禁忌から慎重投与への添付文書の改訂を希望いたします。

謹白

【参考文献】

- Ahn CW et al. Effects of growth hormone on insulin resistance and atherosclerotic risk factors in obese type 2 diabetic patients with poor glycaemic control. Clin Endocrinol 64:444-9, 2006
- Allen DB et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. Eur J Endocrinol 174(2):1-9, 2016
- Beck-Peccoz P, et al. No increased risk of glucose metabolism disorders in adults with growth hormone deficiency undergoing long-term treatment with biosimilar somatropin (Omnitrope®):

- data from an observational, longitudinal study. BMC Endocrine Disorders 19:138, 2019
- Bonfig W et al. Metabolic safety of growth hormone in type 1 diabetes and idiopathic growth hormone deficiency. J Pediatr. 163(4):1095-8, 2013
 - Bonfig W and Holl RW. Growth Hormone Treatment in Children with Type1 Diabetes. Int J Mol Sci. 20:772, 2019
 - Molitch ME, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 96(6):1587-1609, 2011
 - Ruberte J et al. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. J Clin Invest 113(8):1149-57, 2004
 - Zucchini S, et al. Combined therapy with insulin and growth hormone in 17 patients with type-1 diabetes and growth disorders. Horm Res Paediat. 82:53-8, 2014
 - 藤枝憲二 他、成長ホルモン療法を行っている糖尿病患者の実態調査 日本小児科学会雑誌100(5):877-81, 1996
 - Genotropin®、Norditropin®、Humatrope®海外添付文書
 - ソマプシタン添付文書
 - 日本内分泌学会、日本小児内分泌学会評議員アンケート結果