調査結果報告書

令和 4 年 3 月 2 日

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

［一　般　名］　ソマトロピン（遺伝子組換え）

［販　売　名］　別添 1 のとおり

［効能・効果］　別添 1 のとおり

［用法・用量］　別添 1 のとおり

［承認取得者］　別添 1 のとおり

［調査担当部］　医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

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、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等を効能・効果として別添 1 に記載した医薬品（以下、「ソマトロピン製剤」）が製造販売承認（以下、「承認」）されている（詳細は別添 1 参照）。本邦で最初に承認されたソマトロピン製剤は 1988 年に承認されたジェノトロピン（4IU）である。また、2021 年 1 月 22 日に長時間作用型ヒト成長ホルモンアナログ製剤であるソマプシタン（遺伝子組換え）（販売名：ソグルーヤ皮下注 5 mg、同皮下注 10 mg、以下、「ソマプシタン」）が承認されている。

成長ホルモン（以下、「GH」）は抗インスリン様作用を有することから、いずれのソマトロピン製剤も、初回承認時から糖尿病患者に対する投与は禁忌とされている。

2021 年 3 月 10 日、一般社団法人日本内分泌学会（以下、「日本内分泌学会」）及び一般社団法人日本小児内分泌学会（以下、「日本小児内分泌学会」）から、本邦では上記の禁忌のため、糖尿病患者が、ソマトロピン製剤による利益を享受できていないこと等を理由に、糖尿病患者を禁忌から削除するよう求める要望書「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」が、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（以下、「安全対策課」）に対して提出された。

要望書では、糖尿病患者に対するソマトロピン製剤の投与を禁忌とする必要がない理由として以下の旨が記載されている。

① 血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者へのソマトロピン製剤による治療は、長期的にインスリン抵抗性を改善する可能性があると報告（Clin Endocrinol 2006; 64: 444-9）されていること。

② 米国内分泌学会ガイドライン（J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1587-609）では、ソマトロピン製剤の投与により糖尿病治療薬の増量を必要とする可能性はあると記載されているが、禁忌とはされていないこと。

③ 1 型糖尿病患者においても、インスリン量の調整を適切に行うことにより、糖尿病を適切に管理しながらソマトロピン製剤の投与が可能であったとの症例が複数報告（日本小児科学会雑誌 1996; 100: 877-81、Int J Mol Sci 2019; 20: 77、Horm Res Paediatr 2014; 82: 53-8、Int J Mol Sci 2019; 20: 772）されていること。

④ EU、米国及びオーストラリアの添付文書では、糖尿病患者に対するソマトロピン製剤の投与は禁忌とされず、慎重に投与することとされていること。

⑤ ソマプシタンでは、第Ⅲ相試験の結果から、糖尿病患者を禁忌にするような安全性上の懸念は認められておらず、糖尿病が禁忌とはされていないこと。

2021 年 12 月 21 日、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、安全対策課から、「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（薬生安発 1221 第 1 号）による依頼を受けたことから、糖尿病患者におけるソマトロピン製剤投与に係る安全性について次項以降のように調査した。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

III. 機構における調査

1. 糖尿病患者が禁忌とされた経緯

機構は、糖尿病患者が禁忌とされた経緯について承認取得者に照会し、承認取得者から以下の旨が回答された。

1974 年にヒト下垂体由来の下垂体抽出型ヒト成長ホルモン製剤（以下、「p-hGH 製剤」）の輸入販売許可が得られた際には、p-hGH 製剤の添付文書の［注意］の項に、「糖尿病患者には投与しない」と記載されていたが、記載に至った経緯は確認できなかった。その後、1988 年に輸入販売許可が得られたソマトロピン製剤（販売名：ジェノトロピン（4IU））では添付文書の「禁忌」の項に「糖尿病患者」が記載されていたが、p-hGH 製剤に準じた以外に糖尿病患者が禁忌とされた具体的な経緯は確認できなかった。

また、ノルディトロピンの製造販売業者からは、p-hGH のもつ作用機序である抗インスリン様作用に基づくものと推測される旨が回答されたが、ジェノトロピン以外の品目も含め、ソマトロピン製剤について、糖尿病患者が禁忌とされた具体的な経緯は確認できなかった。

2. 国内外診療ガイドライン、海外添付文書、及び国内外の標準的な教科書における、糖尿病又は糖尿病の発症危険因子（肥満、家族歴等）を合併する患者に対するソマトロピン製剤の投与に関連する記載状況

2.1 国内外診療ガイドライン

国内外の診療ガイドラインの記載状況は、以下のとおりであった。

① American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care[1]（米国臨床内分泌学会　成長ホルモン タスクフォース編　2019、以下、「米国臨床内分泌学会（AACE）ガイドライン（2019）」）

糖尿病を合併した成人成長ホルモン分泌不全症（以下、「AGHD」）患者及び小児期に成長ホルモン分泌不全症（以下、「GHD」）を発現し成人期に移行する糖尿病を合併した患者に対するソマトロピン製剤の投与に関して、以下のように記載されている。

- 糖尿病の合併又は妊娠糖尿病の既往歴がある患者では、ソマトロピン製剤を低用量（0.1 ～0.2 mg/日）から開始することが推奨される。
- ソマトロピン製剤の投与間隔を長くすること及び少量ずつ増量することが必要となる場合がある。
- ソマトロピン製剤による治療中に糖尿病が増悪した場合は、糖尿病用薬の開始若しくは増量すること、又はソマトロピン製剤の治療を一旦中断し、ソマトロピン製剤を再開

[1] Endocr Pract 2019; 25: 1191-232

する際には糖尿病を適切に管理することが強く推奨される。

- 増殖又は重症非増殖糖尿病網膜症患者に対するソマトロピン製剤の治療は禁忌である。

② **Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[2]（米国内分泌学会ガイドライン）**

糖尿病を合併した AGHD 患者への GH 治療に関して、以下のように記載されている。

- 下記を理由として、糖尿病合併患者への GH 治療に際して、糖尿病用薬の調整が必要となる可能性がある。
  - GH 治療の臨床試験において、治療初期の段階でインスリン抵抗性及び 2 型糖尿病が数例の患者に発症したことが報告（Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48: 795-802）されている。
  - 体組成、年齢及び遺伝的素因の差異により、インスリン感受性の変化には、患者毎にばらつきがある。
  - AGHD 患者を対象に、GH 治療の有効性等を検討することを目的とした臨床試験（J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2048-56）において、プラセボ群と比較して、GH 治療群で耐糖能が悪化した患者が有意に多かった。

③ **Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia[3]（Growth Hormone Research Society、2007、以下、「GRS コンセンサスガイドライン」）**

日本内分泌学会が参加している Growth Hormone Research Society（以下、「GRS」）のコンセンサスガイドラインでは、以下のように記載されている。

- インスリン抵抗性に対する GH の生理機能に関する見識が深まり、インスリンの用量調整により副作用の発現割合が大幅に減少し、現在では標準的な治療法に従う限り、GH は安全な治療法として認められている。
- GH の補充療法は、1 型及び 2 型糖尿病の発症率の増加とは無関係である。しかし、インスリン抵抗性を亢進させ、ときに耐糖能の悪化を招くこともある。したがって、糖尿病の家族歴、肥満、高齢者等、2 型糖尿病の発症リスクがある患者に対しては血糖のモニタリングを行うこと。また、2 型糖尿病と診断された場合には、GH 治療を受けていない患者に対する糖尿病治療と同等の管理を行い、GH 治療を継続することが推奨される。

[2] J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1587-609
[3] Eur J Endocrinol 2007; 157: 695-700

④ **Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency[4]（The Drug and Therapeutics and Ethics Committees of the Pediatric Endocrine Society、2016）**

成長ホルモン単独欠損症又は特発性低身長症を有する小児において、GH 治療中に炭水化物の代謝が変化することが報告（J Clin Endocrionol Metab 1997; 82: 3234-8）されているため、1 型糖尿病を合併する小児患者に GH 治療を行う場合、より高用量のインスリンが必要となる旨が記載されている。

⑤ **Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease[5]（the European Society for Paediatric Nephrology CKD–Mineral and Bone Disorder, Dialysis and Transplantation working groups、2019、以下、「欧州小児腎臓病学会（ESPN）ガイドライン」）**

コントロール不良の糖尿病合併患者では GH 治療を開始してはならない旨、増殖又は重症非増殖糖尿病網膜症患者への投与は禁忌である旨が記載されている。

⑥ **Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome[6]（Growth Hormone Research Society、2013）**

糖尿病を合併しているプラダーウィリー症候群患者への GH 治療に関して、以下のように記載されている。

- 糖尿病のコントロールが不良な患者では GH 治療を開始しないことが推奨される。
- GH 製剤の添付文書では、増殖又は重症非増殖糖尿病網膜症が禁忌とされている。
- GH 治療はインスリン感受性を低下させるため、網膜症等の糖尿病合併症の有無にかかわらず、コントロール不良の糖尿病合併患者では GH 治療開始前に注意する必要がある。

⑦ **間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き　平成30年度改訂[7]（日本内分泌学会、2018）**

糖尿病患者では GH 治療が禁忌である旨が記載されている。

⑧ **その他**

機構は、以下の国内外診療ガイドラインを確認したが、糖尿病合併患者へのソマトロピン製剤の投与に関する記載は確認できなかった。

---

[4] Horm Res Paediatr 2016; 86: 361-97
[5] Nat Rev Nephrol 2019; 15: 577-89
[6] J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: E1072-87
[7] 日本内分泌学会雑誌 2019; 95: 1-60

- Guideline for the management of Noonan Syndrome[8]（Shropshire Community Health NHS Trust、2020）
- Guideline for management of Prader Willi Syndrome in children and young people[9]（Shropshire Community Health NHS Trust、2020）
- Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting[10]（the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting、2017）
- The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus[11]（Royal College of Obstetricians and Gynaecologists、2014）
- 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[12]（日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会、2006）
- small-for-gestational age（以下、「SGA」）性低身長症における GH 治療のガイドライン[13]（日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会・日本未熟児新生児学会薬事委員会、2007）
- ヌーナン症候群における低身長に対する GH 治療の実施上の注意[14]（日本小児内分泌学会、2020）
- 軟骨無形成症診療ガイドライン[15]（国立研究開発法人日本医療機構難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワーク構築」研究班、軟骨無形成症診療ガイドライン作成委員会、2019）
- 思春期・青年期の患者のための CKD 診療ガイド[16]（厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性腎疾患に関する調査研究班、2016）

2.2 海外の添付文書の記載状況

ソマトロピン製剤の海外の添付文書における糖尿病合併患者への投与に関する記載状況は、以下のとおりであった（詳細は別添 2 参照）。

① 米国添付文書

- 「Contraindications」の項に、増殖又は重症非増殖糖尿病網膜症患者へのソマトロピン製剤の投与は禁忌である旨が記載されている。なお、糖尿病合併患者への投与は禁忌とはされていない。
- 「Warnings and precautions」の項に、ソマトロピン製剤を投与される全ての患者、特に、肥満、ターナー症候群、糖尿病の家族歴等、糖尿病の発症危険因子を有する患者に対し

[8] https://www.shropscommunityhealth.nhs.uk/content/doclib/11703.pdf（最終確認日：2021 年 12 月 27 日）
[9] https://www.shropscommunityhealth.nhs.uk/content/doclib/11499.pdf（最終確認日：2021 年 12 月 27 日）
[10] Eur J Endocrinol 2017; 177: 1-70
[11] https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf（最終確認日：2021 年 12 月 27 日）
[12] 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 109-13
[13] 日本小児科学会雑誌 2007; 111: 641-6
[14] http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20200917.pdf（最終確認日：2021 年 12 月 27 日）
[15] http://jspe.umin.jp/medical/files/guide2_20190111.pdf（最終確認日：2021 年 12 月 27 日）
[16] 日腎会誌 2016; 58: 1095-233

血糖値を定期的に観察するよう注意喚起がなされている。また、1 型若しくは 2 型糖尿病又は耐糖能異常のある患者に対しては、注意深く観察する必要がある旨、ソマトロピン製剤の投与開始時に糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合がある旨が記載されている。

- 「Drug Interactions」の項に、薬物治療を要する糖尿病合併患者では、ソマトロピン製剤投与開始時にインスリン又は他の糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合がある旨が記載されている。

② EU 添付文書

- ソマトロピン製剤として 3 製品が承認されており、それぞれの添付文書において、注意喚起状況が異なる。
- 「Contraindications」の項に、糖尿病合併患者に関する記載はない（3 製品共通）。
- 「Special warnings and precautions for use」の項に、以下の記載がある。
  - ➢ ターナー症候群（販売名：NORDITROPIN）又は SGA 性低身長症（3 製品共通）の患者では、治療開始前及びその後は毎年、空腹時インスリン及び血糖値を測定することが推奨される。
  - ➢ 糖尿病の発症リスクの高い患者（例：糖尿病の家族歴、肥満、重度のインスリン抵抗性、黒色表皮腫の合併等）では、経口ブドウ糖負荷試験（以下、「OGTT」）を実施する必要がある（3 製品共通）。
  - ➢ 糖尿病が発現した場合、ソマトロピン製剤は投与されるべきではない。（販売名：GENOTROPIN 及び NORDITROPIN）
  - ➢ 糖尿病が発現した場合、患者の糖尿病治療が安定するまでは、ソマトロピン製剤は投与されるべきではない。（販売名：HUMATROPE）
  - ➢ 糖尿病合併患者にソマトロピン製剤の投与が開始された後、インスリンの用量調整が必要となる場合がある（3 製品共通）。
  - ➢ 糖尿病又は耐糖能異常のある患者は、ソマトロピン製剤の投与中、注意深く観察する必要がある（3 製品共通）。
- 「Interaction with other medicinal products and other forms of interaction」の項に、ソマトロピン製剤を投与されている糖尿病合併患者では、インスリン又は他の糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合がある旨が記載されている（3 製品共通）。

③ カナダ添付文書

- ソマトロピン製剤として 3 製品が承認されており、それぞれの添付文書において、注意喚起状況が異なる。
- 「Contraindications」の項で、以下の患者が禁忌とされている。なお、いずれの製品においても、糖尿病合併患者への投与は禁忌とはされていない。
  - ➢ 増殖又は前増殖糖尿病網膜症患者（販売名：NORDITROPIN）。

- 増殖又は重症非増殖糖尿病網膜症患者（販売名：GENOTROPIN 及び HUMATROPE）。
- 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（販売名：GENOTROPIN）。

- 「Warnings and Precautions」の項に、以下の記載がある。
  - 糖尿病又は耐糖能異常のある患者は、糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合があるため、ソマトロピン製剤による治療中は注意深く観察する必要がある（3 製品共通）。
  - 特に、糖尿病のリスク因子である肥満、ターナー症候群、糖尿病の家族歴等、糖尿病の発症危険因子を有する患者、高用量のステロイド治療を受けている患者、及び耐糖能障害のある患者では、ソマトロピン製剤での治療によりインスリン感受性が低下する可能性がある。結果、ソマトロピン製剤の投与中にこれまで診断されていなかった耐糖能異常又は糖尿病が顕在化する可能性があるため、ソマトロピン製剤を投与された患者に対して、耐糖能異常又は糖尿病の発現がないか、観察する必要がある（3 製品共通）。
  - 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小児患者に対しては、ソマトロピン製剤を投与すべきでない（販売名：GENOTROPIN）。
  - 1 型若しくは 2 型糖尿病の合併、又は耐糖能異常のある患者に対しては、注意深く観察する必要があり、ソマトロピン製剤投与開始時に糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合がある（販売名：NORDITROPIN）。
- 「Drug Interactions」の項に、以下の記載がある。
  - 薬物療法を必要とする糖尿病合併患者では、ソマトロピン製剤投与開始時に、インスリン又は他の糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合がある旨が記載されている（販売名：GENOTROPIN 及び NORDITROPIN）。
  - ソマトロピン製剤を投与されている糖尿病合併患者では、インスリン又は他の糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合がある旨が記載されている（販売名：HUMATROPE）。

④ オーストラリア添付文書

- ソマトロピン製剤として 3 製品が承認されており、それぞれの添付文書において、注意喚起状況が異なる。
- 「Contraindications」の項で、以下の患者が禁忌とされている。いずれの製品においても、糖尿病合併患者への投与は禁忌とはされていない。また、GENOTROPIN では糖尿病網膜症患者への投与も禁忌とはされていない。
  - 増殖性又は前増殖性糖尿病網膜症患者（販売名：NORDITROPIN）
  - 増殖又は重症非増殖糖尿病網膜症患者（販売名：HUMATROPE）
- 「Special warnings and precautions for use」の項に、以下の記載がある。

- ソマトロピン製剤はインスリン感受性を低下させるため、耐糖能異常について観察する必要がある（販売名：GENOTROPIN 及び HUMATROPE）。
- ソマトロピン製剤を投与されている糖尿病合併患者では、インスリン又は他の糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合がある（販売名：GENOTROPIN 及び HUMATROPE）。
- SGA 性低身長症の患者では、治療開始前及び開始後は毎年、空腹時インスリン及び血糖値を測定することが推奨される。糖尿病のリスクの高い患者では、OGTT を実施する必要がある。糖尿病が発現した場合、ソマトロピン製剤は投与されるべきではない（販売名：NORDITROPIN 及び HUMATROPE）。

- 「Interactions with other medicines and other forms of interactions」の項に、ソマトロピン製剤を投与されている糖尿病合併患者では、インスリン又は他の糖尿病用薬の用量調整が必要となる場合がある旨が記載されている（販売名：GENOTROPIN 及び HUMATROPE）。

2.3 国内外の標準的教科書

海外の標準的な教科書である Harrison's Principles of Internal Medicine（Jameson JL. et al、2018）において、AGHD 患者への GH 治療に関して、以下のように記載されている。

- GH の投与はコントロール不良の糖尿病及び網膜症患者に禁忌である。
- GH は抗インスリン様作用を有するホルモンであるため、インスリン治療中の患者では用量調整のために慎重な経過観察が必要となる。2 型糖尿病合併患者では、投与初期にインスリン抵抗性の亢進がみられるが、長期的には GH 治療に伴い腹部脂肪が減少することから、通常血糖コントロールが改善する。

国内の標準的な教科書である最新内分泌代謝学（診断と治療社、2013）においては、糖尿病合併患者へのソマトロピン製剤の投与に関連する記載はなかった。

3. 国内のソマトロピン製剤の使用上の注意の記載状況

糖尿病の患者へのソマトロピン製剤の投与に関して、成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため糖尿病合併患者が禁忌とされている。

4. 副作用報告

4.1 糖尿病合併患者における重篤な国内副作用症例

ソマトロピン製剤の承認時から 2021 年 12 月 21 日までに、承認取得者が収集した国内副作用報告症例のうち、糖尿病合併患者[17]に発現した重篤な副作用は、16 例 21 件であった。

重篤な副作用の内訳は、「糖尿病」4 例 4 件、「2 型糖尿病」3 例 3 件、「糖尿病性ケトーシス」、「高血糖」、「死亡」、「心筋梗塞」、「本態性血小板血症」、「水頭症」、「再発下垂体腫瘍」、「下垂体の良性腫瘍」、「結腸腺癌」、「食欲減退」、「倦怠感」、「不眠症」、「痙攣発作」及び「足

[17]「原疾患・合併症・既往歴」欄に「糖尿病」の記載を含む患者とした。

のもつれ」各 1 例 1 件であった（別添 3 参照）。機構における評価では、ソマトロピン製剤と副作用との因果関係が否定できない症例は「2 型糖尿病」1 例 1 件（別添 3　No.5）であった。

糖代謝関連[18]の副作用である「糖尿病」、「2 型糖尿病」、「糖尿病性ケトーシス」及び「高血糖」を認めた 8 例のうち、5 例はソマトロピン製剤の休薬や糖尿病用薬の開始等により軽快又は回復し、残りの 3 例の転帰は不明であった。

死亡に至った症例は「死亡」及び「心筋梗塞」各 1 例 1 件であった。血糖コントロールの悪化により死亡した症例[19]はなかった。

4.2 糖尿病合併患者における非重篤な国内副作用症例

ソマトロピン製剤の承認時から 2021 年 12 月 21 日までに、承認取得者が収集した国内副作用報告症例において、糖尿病合併患者[17]に発現した非重篤な副作用は 15 例 23 件であった。このうち、糖代謝関連[18]の副作用は、11 例 12 件であった。

糖代謝関連の副作用の内訳は、「血中ブドウ糖増加」及び「糖尿病」各 4 例 4 件、「グリコヘモグロビン増加」、「インスリン抵抗性」、「コントロール不良の糖尿病」及び「肥満」各 1 例 1 件であった（別添 4 参照）。機構における評価では、ソマトロピン製剤と糖代謝関連事象との因果関係が否定できない症例は「コントロール不良の糖尿病」1 例 1 件（別添 4　No.8）であり、糖尿病用薬の開始により回復した。

4.3 糖尿病合併患者における重篤な海外副作用症例

ソマトロピン製剤の承認時から 2021 年 12 月 21 日までに、承認取得者が収集した海外副作用報告症例において、糖尿病合併患者[17]に発現した重篤な副作用のうち、血糖コントロールの悪化により死亡した症例[19]はなかった。

5. 公表文献

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臨床試験、疫学研究又は症例報告として、公表文献 8 報が抽出[20]された。当該文献情報は以下のとおりであった。

5.1 Efficacy of Growth Hormone Treatment in Children with Type 1 Diabetes Mellitus and

---

[18] SMQ「高血糖／糖尿病の発症（広義）」に該当する副作用とした。

[19] 転帰死亡かつ SMQ「高血糖／糖尿病の発症（広義）」に該当する症例。

[20] 以下の①～③の条件で検索（検索日：2021 年 12 月 27 日）した文献のうち、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に係る記載があると機構が判断した公表文献。

① Pubmed を用いて検索式[(somatropin OR GH OR hGH OR rhGH OR growth hormone) AND (diabet*) AND (safety OR adverse reaction)]で検索した臨床試験、メタ解析、システマティックレビュー及びランダム化比較試験に関する公表文献 94 件。

② Pubmed を用いて検索式[(KIGS OR KIMS) AND (diabet*)]で検索した公表文献 89 件。

③ 医中誌を用いて検索式[(糖尿病/TH OR 糖尿病/AL) AND ((成長ホルモン/TH OR 成長ホルモン/AL) OR (Somatropin/TH OR ソマトロピン/AL)) AND ((副作用/TH OR 副作用/AL) OR (有害事象/TH OR 有害事象/AL) OR (安全性/TH OR 安全性/AL))]で検索した公表文献 127 件。

Growth Hormone Deficiency – An Analysis of KIGS Data（J Pediatr 2018; 198: 260-4）

Pfizer International Growth Database である KIGS データベースを用いて、1 型糖尿病を合併する小児 GHD 患者を対象に、GH 治療に対する反応性及び GH の投与量の解析を目的としたコホート研究が行われた。治療開始後 1 年間の観察が可能であった 1 型糖尿病を合併する小児 GHD 患者として 33 例が特定された。治療開始時に 1 型糖尿病を合併していない GHD 患者と比較して、GH 治療に対する治療反応性及び GH の投与量は同程度であった。1 型糖尿病を合併する GHD 患者において、有害事象は 11 件確認された（「頭痛」、「急性副鼻腔炎」、「母斑」、「アレルギー反応」、「胸壁挫傷」、「膝損傷」、「外眼部異物」、「糖尿病性腎症及び糖尿病網膜症の発症」、「低血糖」「メタボリックコントロールの悪化」及び「急性膵炎」各 1 件）。メタボリックコントロールの悪化は、医師によりソマトロピン製剤との関連がありとされ、GH の減量が行われた。メタボリックコントロールの悪化以外の有害事象は、医師により因果関係を否定された。重篤な有害事象は急性膵炎の 1 件であったが、医師により因果関係を否定された。

5.2 成人成長ホルモン分泌不全症に対する成長ホルモン補充療法の実態　グロウジェクト使用成績調査から（内分泌・糖尿病・代謝内科 2018; 47: 150-68）

AGHD の専門医が在籍する 64 医療機関 71 診療科で診療された重症 AGHD 患者を対象に、日常診療でグロウジェクトを投与された患者全例を対象とした使用成績調査が行われた。安全性評価対象は 235 例であった。本調査には、糖尿病（境界型を含む）の合併症及び既往歴を有する 11 例が組み入れられた。ソマトロピン製剤投与後に糖尿病に至った境界型糖尿病 1 例を除いた 10 例において、糖尿病の増悪は認められなかった。

5.3 重症成人成長ホルモン分泌不全症（AGHD）に対する成長ホルモン（GH）補充療法中に糖尿病が増悪し補充療法を中止した 1 例　（糖尿病 2018; 61: S-255）

20 代男性。2 歳時に頭蓋咽頭腫と診断。3 歳時の 2 回の手術と γ-ナイフ治療後の汎下垂体機能低下症に対して GH 治療を継続していた。経過中に体重増加及び境界型糖尿病が出現し、入院歴あり。外来通院中に体重が再増加し、随時血糖値が 400 mg/dL 台に上昇した。GH 治療を中止し SGLT2 阻害薬等による内服加療を開始したが、コントロール不良のため加療目的に入院した。入院時ボディマス指数（BMI）は 41 であり、脂肪肝を認めた。糖尿病食 1,600 kcal で管理し、入院 25 日目の時点で約 4 kg 減量、随時血糖値は 120 mg/dL 前後に改善し退院となった。

5.4 重症成人成長ホルモン分泌不全症における成長ホルモン補充療法による治療 1 年後の糖代謝への影響に関する検討　（Diabetes Frontier 2017; 28: 594-8）

GH 治療を施行中の下垂体機能低下症を合併する重症 AGHD 患者 9 例（糖尿病合併例が 3 例、非合併例が 6 例）を対象に、GH 治療が糖代謝に及ぼす影響を検討した後ろ向き観察研究が行われた。主要評価項目は治療 1 年間の空腹時血糖値の変化とされた。結果、全ての

患者において、GH 治療により空腹時血糖値は増加した（治療前及び治療 1 年後の空腹時血糖値平均値は、それぞれ 96.6 mg/dL 及び 106.4 mg/dL（p＝0.042、Mann-Whitney U 検定））。糖尿病を合併した 3 例においては、食事・運動・薬物療法の変化はなく、GH 治療後に空腹時血糖値は増加したが、HbA1c に有意な増加は認められなかった（治療前及び治療 1 年後の HbA1c は、それぞれ 6.07%及び 6.35%（p＝0.403、Mann-Whitney U 検定））。

5.5 2 型糖尿病合併の重症成人成長ホルモン分泌不全症（aGHD）に対する成長ホルモン補充療法が長期間安全かつ有効であった 2 例（日本内分泌学会雑誌 2016; 92: 340）

- 症例 1

  72 歳女性。65 歳で 2 型糖尿病を発症。67 歳頃からヒドロコルチゾン増量でも改善しない倦怠感、抑うつ気分が増悪し入院した。重症 AGHD と診断され、GH 治療が開始された。速やかな QOL 改善を認め、治療 1 年間で内臓脂肪の減少（内臓脂肪 CT 検査における内臓脂肪面積が 182 cm^2 から 157 cm^2 に減少した）も認められた。治療開始後 5 年間で経口糖尿病用薬を投与することなく HbA1c は 6%台と血糖コントロール良好であった。

- 症例 2

  69 歳男性。50 代より糖尿病及び高血圧の合併あり、63 歳で心筋梗塞を発症した。同年に両内頸動脈狭窄症を伴う脳梗塞で下垂体卒中を合併後、体力・気力低下で HbA1c が 9%まで上昇し一時インスリン療法を要した。糖尿病用薬で治療中、69 歳で坂道を上ることさえ苦痛になり入院した。AGHD と診断とされ GH 治療を開始し、QOL が改善するとともに運動量が増え、治療開始後 3 カ月間で糖尿病用薬の変更はなく、HbA1c は 6.8%から 6.1%に改善し、その後 5 年間維持できている。

5.6 Effects on insulin sensitivity and body composition of combination therapy with GH and IGF1 in GH deficient adults with type 2 diabetes（Eur J Endocrinol 2012; 167: 697-703）

2 型糖尿病を合併している AGHD 患者を対象に、GH 及びインスリン様成長因子-1（以下、「IGF-1」）の併用療法がインスリン感受性及び体組成に及ぼす影響を評価するため、ランダム化プラセボ対照試験が行われた。2 型糖尿病を合併している AGHD 患者 14 例のうち、8 例は GH 及び IGF-1 投与群に、6 例は GH 及びプラセボ投与群にランダム化された。結果、GH 及び IGF-1 投与群において、有害事象として倦怠感 1 例及びアルコール乱用 1 例が発現したため、当該 2 例は 3 カ月で臨床試験から脱落した。GH 及び IGF-1 投与群の残り 6 例、GH 及びプラセボ投与群 6 例の、計 12 例の患者が 6 カ月間の投与を完了した。インスリン感受性及び体組成は、GH 及び IGF-1 群で良好な結果が認められた。なお、扁桃炎が 1 例（投与群不明）に発現したが、その他に有害事象は認められなかった。

5.7 The effect of growth hormone (GH) replacement therapy in adult patients with type 1

diabetes mellitus and GH deficiency（Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 58: 309-15）

1 型糖尿病を合併している AGHD 患者 5 例を対象に、網膜症の発症、代謝パラメーター（糖尿病のコントロール、インスリン必要量、低血糖の頻度及び重症度）等に対する GH 治療の効果を評価するため、6 カ月間の非盲検介入試験が行われた。結果、5 例の患者はいずれも 6 カ月間の投与を完了し、試験期間中に重大な有害事象は認められなかった。糖尿病のコントロールは GH 治療後も一定であったが（投与前及び投与 6 カ月後の HbA1c の平均値±標準誤差は、それぞれ 8.2±0.2%及び 8.0±0.4%（p＝0.9、ANOVA））、1 日当たりのインスリンの用量を増量する必要があった（投与前及び投与 6 カ月後のインスリンの用量の平均値±標準誤差は、それぞれ 0.40±0.09 U/kg/day、0.70±0.08 U/kg/day（p＜0.04、ANOVA））。一方、重度低血糖（3 mmol/L 未満）の発現頻度は有意に減少した（投与 1 週間前及び投与 6 カ月後における重度低血糖の発生割合の平均値±標準誤差は、それぞれ 4.4±1.4%、1.8±1.2%（p＜0.04、対応のある t 検定（両側））。また、毎月の眼の画像所見より、試験期間中においていずれの患者の網膜にも変化がないことが認められた。

5.8 Diabetes Mellitus in a Patient with Aarskog Syndrome on Growth Hormone Treatment（Clin Pediatr Endocrinol 1996; 5: 143-5）

12 歳の男児。Aarskog 症候群[21]の糖尿病患者であった。1994 年 11 月に GH を 0.5 IU/kg/週で開始した。1 カ月後に尿糖が認められ、1995 年 1 月に高血糖が認められた。GH 治療は直ちに中止されたが、尿糖は GH 治療の中止後 4 カ月でも持続した。OGTT では、糖尿病のパターンを示した（1995 年 7 月に実施された 50 g OGTT は 0 分、30 分、60 分、180 分で、それぞれ 90 mg/dL、208 mg/dL、211 mg/dL、133 mg/dL であった）。食事療法の結果、高血糖と耐糖能のわずかな改善がみられた。しかし、成長速度が 1 cm/年と非常に遅いことから、1995 年 6 月に GH 治療を再開した。GH 治療再開から 1 カ月後、尿糖排泄量は 3～5 g/日、空腹時血糖は正常なままであった。

6. 製造販売後調査

本邦において、糖尿病合併患者へのソマトロピン製剤の投与実績がある製造販売後調査の結果は、以下のとおりであった。

6.1 グロウジェクトの国内使用成績調査

AGHD 患者におけるグロウジェクト投与後の有効性及び安全性を検討するための使用成績調査が 2009 年 10 月から 2015 年 9 月まで国内において実施された。

安全性解析対象の 235 例のうち、糖尿病を合併していた症例は 6 例であり、いずれの症例でも有害事象の発現は認められなかった。

[21] 低身長、顔、四肢及び性器奇形を特徴とする遺伝性（X 連鎖劣性）疾患（National Organization for Rare Disorders, Inc.のホームページ　https://rarediseases.org/rare-diseases/aarskog-syndrome/（最終確認日：2021 年 12 月 27 日）から引用）。

6.2 「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」を対象としたノルディトロピンの特定使用成績調査

AGHD 患者におけるノルディトロピンの有効性、安全性及びその他適正使用情報を検討するための特定使用成績調査が 2009 年 10 月から 2014 年 12 月まで国内において実施された。

安全性解析対象の 334 例のうち、糖尿病を合併していた症例は 1 例であり、当該患者には医師により重篤と判断された有害事象として「下垂体の良性腫瘍」が認められた[22]。

6.3 「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」及び「骨端線閉鎖を伴わないGHD」を対象としたノルディトロピンの非介入調査

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長及び骨端線閉鎖を伴わないGHD患者におけるノルディトロピンの有効性、安全性及びその他適正使用情報を検討するための非介入調査が 2005 年 5 月から 2015 年 6 月まで国内において実施された。

安全性解析対象の 2,045 例（骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長患者 168 例、骨端線閉鎖を伴わない GHD 患者 1,877 例）のうち、糖尿病を合併していた症例は 5 例（いずれも骨端線閉鎖を伴わない GHD 患者）であった。

5 例の患者には、医師により重篤と判断された有害事象の発現は認められなかった。

6.4 特発性 GHD、SGA 性低身長症、ターナー症候群等の成長障害を有する小児患者を対象としたジェノトロピンの非介入調査（KIGS）

特発性 GHD、SGA 性低身長症、ターナー症候群等の成長障害を有する小児患者におけるジェノトロピンの長期安全性及び治療成績を検討するための非介入調査（KIGS）が 1987 年から 2012 年まで実施された。参加国は本邦を含む 52 カ国・地域であった。

安全性解析対象の 83,803 例のうち、糖尿病を合併していた症例は 421 例であった。421 例のうち、転帰死亡の有害事象は 5 例 5 件（「死亡」3 例 3 件、「低血糖」及び「呼吸不全」各 1 例 1 件）であり、いずれも報告医師又はジェノトロピンの承認取得者によりジェノトロピンとの因果関係は否定された。糖尿病を合併していた 421 例において、重篤なコントロール不良の糖尿病[23]は認められなかった。

本調査には糖尿病を合併していた日本人患者が 10 例含まれており、当該 10 例において、転帰死亡の副作用は認められなかった。

---

[22] 別添 3 No.10 の症例と同一である。

[23] ICH E2D ガイドラインにおける「重篤な有害事象又は副作用」（平成 17 年 3 月 28 日付薬食安発第 0328007 号「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」）の定義に基づき、報告医師又はジェノトロピンの承認取得者が重篤と判断した事象、かつ、副作用名（PT）が「コントロール不良の糖尿病」に該当する副作用とした。

6.5 低身長の遺伝学及び神経内分泌国際調査（GeNeSIS）

小児低身長患者におけるソマトロピン製剤[24]の有効性及び安全性を検討するための国際共同製造販売後調査が 1999 年 3 月から 2015 年 9 月まで実施された。参加国は本邦を含む 30 カ国・地域であった。

本調査に登録され、ソマトロピン製剤を投与された 22,311 例のうち、合併症又は既往歴に糖尿病を含む症例は 69 例であった。69 例のうち、転帰死亡の有害事象は 2 例 5 件（「脳血管発作」2 件、「脳幹梗塞」、「糖尿病性ケトアシドーシス」及び「MELAS 症候群」各 1 件）であり、いずれも報告医師及びヒューマトロープの承認取得者によりソマトロピン製剤との因果関係は否定された。

合併症又は既往歴に糖尿病を含む 69 例において、重篤な糖代謝関連の有害事象[25]が 3 例 3 件認められ（「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ケトーシス」及び「コントロール不良の糖尿病」各 1 件）、いずれも報告医師及びヒューマトロープの承認取得者によりソマトロピン製剤との因果関係は否定された。

本調査には糖尿病を合併していた日本人患者が 1 例含まれており、当該症例において、転帰死亡の副作用及び重篤な糖代謝関連の副作用[25]は認められなかった。

6.6 AGHD 患者を対象とした製造販売後の安全性研究（HypoCCS）

AGHD 患者におけるソマトロピン製剤[24]投与後の糖尿病の有病率及び発現率を検討するための国際共同製造販売後調査が 1996 年 1 月から 2012 年 12 月まで実施された。参加国は本邦を含む 18 カ国・地域であった。

本調査におけるソマトロピン製剤投与例 8,716 例のうち、少なくとも 1 回以上の通院が確認できたのは 8,420 例であった。8,420 例のうち、合併症又は既往歴に糖尿病を含む症例は 652 例であった。652 例のうち、転帰死亡の有害事象は 31 例 33 件（「心筋梗塞」及び「死亡」各 3 件、「急性心筋梗塞」、「心停止」、「心不全」及び「脳血管発作」各 2 件、「アルコール中毒」、「心肺不全」、「心肺停止」、「慢性閉塞性肺疾患」、「遠隔転移を伴う結腸癌」、「冠動脈解離」、「末期腎疾患」、「胃腸出血」、「頭蓋内出血」、「肝性脳症」、「低血糖」、「浸潤性乳癌」、「多臓器機能不全症候群」、「心筋虚血」、「急性膵炎」、「肺炎」、「誤嚥性肺炎」、「敗血症」及び「敗血症性ショック」各 1 件）であり、いずれも報告医師及びヒューマトロープの承認取得者によりソマトロピン製剤との因果関係は否定された。

合併症又は既往歴に糖尿病を含む 652 例において、重篤な糖代謝関連の有害事象[25]が 20

---

[24] 原則、ヒューマトロープが用いられているが、ヒューマトロープが投与できない場合は一時的に他のソマトロピン製剤を投与することも可能とされた。

[25] ICH E2D ガイドラインにおける「重篤な有害事象又は副作用」（平成 17 年 3 月 28 日付薬食安発第 0328007 号「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準について」）の定義に基づき、報告医師又はヒューマトロープの承認取得者が重篤と判断した事象、かつ、有害事象名/副作用名（PT）が「糖尿病」、「コントロール不良の糖尿病」、「糖尿病性昏睡」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」、「糖尿病性高浸透圧性非ケトン性症候群」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ケトーシス」、「高血糖」、「低血糖」、「低血糖昏睡」、「2 型糖尿病」、「血中ブドウ糖増加」、「血中ブドウ糖減少」、「耐糖能障害」、「グリコヘモグロビン増加」及び「1 型糖尿病」に該当する有害事象/副作用とした。

例 20 件認められ（「低血糖」7 件、「高血糖」4 件、「低血糖昏睡」及び「2 型糖尿病」各 2 件、「糖尿病」、「コントロール不良の糖尿病」、「糖尿病性昏睡」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」及び「糖尿病性高浸透圧性非ケトン性症候群」各 1 件）、うち、報告医師又はヒューマトロープの承認取得者、若しくは両者が因果関係は否定できないと判断した事象は、「高血糖」及び「2 型糖尿病」各 2 例 2 件であった。

本調査には糖尿病を合併していた日本人患者が 11 例含まれており、当該 11 例において、転帰死亡の副作用及び重篤な糖代謝関連の副作用[25]は認められなかった。

7. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

7.1 糖尿病の患者への投与の可否について

機構は、以下の理由から、ソマトロピン製剤について、糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除して差し支えないと判断した。

- いずれのソマトロピン製剤も初回承認時から糖尿病患者への投与は禁忌とされているが、最初にソマトロピン製剤が承認された 1988 年には、糖尿病の治療薬は限られていた（一部のインスリン製剤、スルホニル尿素薬、ビグアナイド系薬剤及びメゾシュウ酸カルシウム[26]のみが本邦で承認されていた（最新内科学大系 7　代謝疾患 2（糖尿病）中山書店; 1995 等））ものの、1988 年と比較して現在では糖尿病の治療選択肢が増えており（糖尿病治療ガイド 2020-2021　日本糖尿病学会編）、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、AGHD 等のソマトロピン製剤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（米国、EU、カナダ及びオーストラリア）添付文書、海外の診療ガイドライン（日本内分泌学会が参加している GRS コンセンサスガイドラインを含む）、及び海外の標準的な教科書では、ソマトロピン製剤の糖尿病患者への投与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。
- 国内副作用症例において、糖尿病患者へのソマトロピン製剤の投与後に糖代謝関連の重篤な副作用が認められたが、ソマトロピン製剤の休薬や糖尿病用薬の開始等により適切にコントロールできている症例が報告されていること。また、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ソマトロピン製剤の投与後に糖尿病の悪化を認めない症例が複数報告されていること。

7.2 糖尿病の患者、及び耐糖能異常のある患者又は糖尿病の発症危険因子を有する患者に対する注意喚起について

機構は、以下の理由から、糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除する場合にも、糖尿病の患者、及び耐糖能異常のある患者又は糖尿病の発症危険因子を有する患者に対しては、ソマトロピン製剤の投与開始前に血糖値、HbA1c 等をコントロールし、さらに、投与開始後は定

[26] 2021 年時点で販売中止。

期的に血糖値、HbA1c 等を測定して患者の状態を注意深く観察し、糖尿病用薬の投与量の調整等、患者の状態に応じた適切な対応を行う必要がある旨を注意喚起する必要があると考える。

- ソマトロピン製剤の薬理作用に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ソマトロピン製剤の投与後に、ソマトロピン製剤と糖代謝関連事象との因果関係が否定できない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海外の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、GENOTROPIN のカナダの添付文書では「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。
- 海外添付文書及び GRS コンセンサスガイドラインでは、糖尿病合併患者だけでなく、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の発症危険因子を持つ患者に対しても注意深く観察する必要がある旨が記載されており、耐糖能異常のある患者又は糖尿病の発症危険因子を有する患者においては、ソマトロピン製剤の投与後に糖尿病が顕在化する可能性があることから、糖尿病合併患者と同じく慎重に観察する必要があると考えられること。

また、機構は、糖尿病用薬を投与中の糖尿病合併患者において、ソマトロピン製剤との併用により糖尿病用薬の用量調整が必要になると想定されることから、「併用注意」の項において糖尿病用薬との併用に関する注意を追記する必要があると考える。

さらに、ソマトロピン製剤の「重要な基本的注意」等の項において、耐糖能低下があらわれることがあるため、定期的に HbA1c 等を測定することが望ましい旨の記載があるが、製剤毎に注意の対象となる効能・効果及び記載内容が一致していない状況である。機構は、ソマトロピン製剤の薬理作用から、効能・効果によらず全ての患者において糖尿病を発症する可能性は否定できず、糖尿病の発症に対してソマトロピン製剤の投与中に求められるモニタリング内容及び異常が認められた場合の処置方法をソマトロピン製剤間で統一することが望ましいと考える。したがって、ソマトロピン製剤の「重要な基本的注意」の項における血糖値、HbA1c 等の定期的な測定及び異常が認められた場合の処置方法に関する内容を、ソマトロピン製剤間で同一にすることが適切と考える。

7.3 増殖又は重症非増殖（増殖前）糖尿病網膜症を合併する患者に対する投与可否及び注意喚起について

米国、カナダ及びオーストラリアの添付文書、海外の一部のガイドライン（米国臨床内分泌学会（AACE）ガイドライン（2019）、欧州小児腎臓病学会（ESPN）ガイドライン（2019））、

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。

機構は、ソマトロピン製剤は細胞増殖作用を有することから、糖尿病網膜症の病状を悪化させる可能性があると考える。しかしながら、機構は、以下の状況を鑑みると、眼科医、内分泌内科医及び小児科医の連携による適切なモニタリング下では、糖尿病網膜症に対してソマトロピン製剤が影響する危険性は、ソマトロピン製剤の初回承認時に考えられていたよりも限定的な可能性があると考える。

- 米国、カナダ及びオーストラリアの添付文書、海外の一部のガイドライン、並びに海外の標準的な教科書においては、増殖又は重症非増殖（増殖前）糖尿病網膜症患者が禁忌とされているものの、EU 添付文書及び GRS コンセンサスガイドラインでは当該患者は禁忌とされておらず、当該患者へのソマトロピン製剤投与について統一的な見解が得られていない状況である。
- 糖尿病網膜症の発症及び進展には IGF-1 が関与しているとの報告（Eye 2020; 34(Suppl 1): 1-51 等）があるが、GH 治療は網膜の状態に影響を与えないとの報告（J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 634-6 等）もある。
- かつては GH が糖尿病網膜症の発症に寄与しているとの報告があり（Diabetes Care 1994; 17: 531-4）、2003 年に米国臨床内分泌学会（AACE）ガイドラインで糖尿病網膜症患者が禁忌とされたことを理由として、2004 年以降に米国のソマトロピン製剤の添付文書において増殖又は重症非増殖（増殖前）糖尿病網膜症患者が禁忌とされている。しかしながら、現時点では糖尿病網膜症に影響を与える因子（血管内皮増殖因子（VEGF）、IGF-1、肝細胞成長因子（HGF）、塩基性線維芽細胞成長因子（b-FGF）等）のうち、最も強く影響する因子は VEGF であると報告（Eye 2020; 34(Suppl 1): 1-51）され、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（糖尿病網膜症診療ガイドライン（第 1 版）　日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会）。

したがって、増殖又は重症非増殖（増殖前）糖尿病網膜症を合併する患者に対する投与可否については、専門協議を踏まえて判断したい。

なお、本邦における糖尿病網膜症の治療環境は、以下の状況であり、増殖又は重症非増殖（増殖前）糖尿病網膜症に対するモニタリング及び治療方法が確立されているものと考える。

- 糖尿病診断時、増殖網膜症では 1 カ月に 1 回、重症非増殖糖尿病網膜症では 2 カ月に 1 回の眼科受診を指導することが求められている（糖尿病治療ガイド 2020-2021　日本糖尿病学会編）ことから、ソマトロピン製剤を投与する内分泌内科医においては糖尿病網膜症を定期的に確認することのコンセンサスが得られている。
- 増殖又は重症非増殖（増殖前）糖尿病網膜症に対しては、網膜光凝固療法等により、網膜症の進行阻止又は進行を遅らせることが可能となっている（糖尿病治療ガイド 2020- 2021　日本糖尿病学会編、糖尿病網膜症診療ガイドライン（第 1 版）　日本糖尿

病眼学会診療ガイドライン委員会)。

IV. 専門協議

1. 糖尿病の患者への投与の可否について

ソマトロピン製剤について、糖尿病の患者を「禁忌」の項から削除する機構の判断（7.1 項参照）については、全ての専門委員により支持された。

2. 糖尿病の患者、及び耐糖能異常のある患者又は糖尿病の発症危険因子を有する患者に対する注意喚起について

7.2 項に述べた機構の判断については、全ての専門委員から支持された。また、ソマトロピン製剤の「重要な基本的注意」の項における血糖値、HbA1c 等の定期的な測定及び異常が認められた場合の処置方法に関する内容を、ソマトロピン製剤間で同一とする機構の判断については、全ての専門委員により支持された。なお、専門委員からは以下の意見が示された。

- ソマトロピン製剤の効能・効果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、糖尿病を合併する頻度が他の効能・効果の疾患よりも高い。したがって、プラダーウィリー症候群及びターナー症候群では、特に慎重に経過を観察するよう注意喚起する必要がある。

一部のソマトロピン製剤の使用上の注意では、特にターナー症候群において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が既に注意喚起されている。また、2 型糖尿病を合併する頻度について、ターナー症候群では約 10%と報告[10]され、プラダーウィリー症候群では約 20%と報告[9]されている。

以上の状況から、機構は、ターナー症候群及びプラダ―ウィリー症候群においては、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必要がある旨を、各適応を有するソマトロピン製剤間で統一して注意喚起する必要があると判断した。

3. 増殖又は重症非増殖（増殖前）糖尿病網膜症を合併する患者に対する投与可否及び注意喚起について

機構は 7.3 項の考察を基に、ソマトロピン製剤について、増殖又は重症非増殖（増殖前）糖尿病網膜症を合併する患者を「禁忌」の項に記載しないことで差し支えないと判断し、当該判断について、以下の意見が示された上で、全ての専門委員により支持された。

- 糖尿病の治療を行いながらソマトロピン製剤を投与することが新たに可能となることから、糖尿病の合併症にも注意が必要となることを医療現場に再認識してもらうため、糖尿病患者にソマトロピン製剤を投与する場合には、糖尿病の合併症に関する検査を行う旨を使用上の注意に記載する必要がある。
- 糖尿病の一般的な医療環境では、糖尿病治療ガイドに従って、眼科受診を指導すること

が必ずしも遵守されていない状況である。一方で、ソマトロピン製剤を用いた治療を行う医師は、糖尿病を含む内分泌疾患の専門的な知識と経験を持つ医師であり、糖尿病治療ガイドを遵守しない医師は非常に少ないと想定されるものの、必要に応じて眼科への受診をさせるように使用上の注意に記載すべきである。

- 医療現場では、糖尿病患者を眼科へ受診させることが徹底されていない状況があり、糖尿病網膜症診療ガイドラインに眼科への受診間隔の目安を記載し広く医療現場に周知した経緯がある。また、一般に若年者では増殖糖尿病網膜症へ早く進展する（糖尿病網膜症診療ガイドライン（第 1 版）　日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会）ことが知られており、ソマトロピン製剤を投与される患者は骨端線閉鎖を伴わない若年者が含まれることを考慮すると、糖尿病網膜症について注意深く観察する旨を注意喚起する必要がある。

機構は、「慎重投与／特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、糖尿病患者ではソマトロピン製剤の投与前に糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）の病勢をコントロールしておく旨、投与開始後に糖尿病合併症（糖尿病網膜症等）を含め、患者の状態を注意深く観察する旨を追記する必要があると判断した。

V．総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別添 5 に示すとおり使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

販売名	承認取得者	効能又は効果／用法及び用量
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	JCR ファーマ株式会社	**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** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。 **骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。 **成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）** 通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1 mg を超えないこと。 **骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。
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	ファイザー株式会社	**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** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。 **骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長** **ターナー症候群** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 2～4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6～7 回に分けて皮下に注射する。 **慢性腎不全** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射するが、投与開始 6 カ月後以降増量基準に適合した場合は 0.35 mg まで増量することができる。

販売名	承認取得者	効能又は効果／用法及び用量
		プラダーウィリー症候群 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.245 mg を 6〜7 回に分けて皮下に注射する。 **成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）** 通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021 mg を 6〜7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に 6〜7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1 mg を超えないこと。 **骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6〜7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6〜7 回に分けて皮下に注射する。
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	ノボノルディスクファーマ株式会社	1. **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** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6〜7 回に分けて皮下に注射する。 2. **骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6〜7 回に分けて皮下に注射する。 3. **骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6〜7 回に分けて皮下に注射する。 4. **成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）** 通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021 mg を 6〜7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に 6〜7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1 mg を超えないこと。

販売名	承認取得者	効能又は効果／用法及び用量
		5. **骨端線閉鎖を伴わない SGA（small-for-gestational age）性低身長症** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。 6. **骨端線閉鎖を伴わないヌーナン症候群における低身長** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.23 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は 1 週間に体重 kg 当たり 0.47 mg まで増量し、6～7 回に分けて皮下に注射する。
ヒューマトロープ注射用 6 mg、同注射用 12 mg	日本イーライリリー株式会社	**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** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.175 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。 **骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。 **骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長** 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。 **成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）** 通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.021 mg を 6～7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084 mg を上限として漸増し、1 週間に 6～7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子- I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1 mg を超えないこと。

海外添付文書の糖尿病合併患者への投与に関する記載状況

1. 米国添付文書の記載状況

GENOTROPIN (somatropin) for injection, for subcutaneous use	NORDITROPIN (somatropin) for injection, for subcutaneous use	HUMATROPE (somatropin) for injection, for subcutaneous use
2020 年 1 月版	2020 年 3 月版	2019 年 10 月版
Contraindications <u>Diabetic Retinopathy</u> Somatropin is contraindicated in patients with active proliferative or severe non-proliferative diabetic retinopathy.	**Contraindications** Active proliferative or severe non- proliferative diabetic retinopathy.	**Contraindications** Active proliferative or severe non- proliferative diabetic retinopathy.
Warnings and precautions <u>Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus</u> Treatment with somatropin may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses in susceptible patients. As a result, previously undiagnosed impaired glucose tolerance and overt diabetes mellitus may be unmasked during somatropin treatment. New-onset Type 2 diabetes mellitus has been reported. Therefore, glucose levels should be monitored periodically in all patients treated with somatropin, especially in	**Warnings and precautions** <u>Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus</u> Treatment with somatropin may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses. New onset type 2 diabetes mellitus has been reported in patients taking somatropin. Previously undiagnosed impaired glucose tolerance and overt diabetes mellitus may be unmasked. Monitor glucose levels periodically in all patients receiving Norditropin, especially in those with risk factors for diabetes mellitus, such as obesity, Turner syndrome or a family history of diabetes mellitus.	**Warnings and precautions** <u>Glucose Intolerance and Diabetes Mellitus</u> Treatment with somatropin may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses. New onset type 2 diabetes mellitus has been reported in patients taking somatropin. Previously undiagnosed impaired glucose tolerance and overt diabetes mellitus may be unmasked. Monitor glucose levels periodically in all patients receiving HUMATROPE, especially in those with risk factors for diabetes mellitus, such as obesity, Turner syndrome, or a family history of

GENOTROPIN (somatropin) for injection, for subcutaneous use	NORDITROPIN (somatropin) for injection, for subcutaneous use	HUMATROPE (somatropin) for injection, for subcutaneous use
those with risk factors for diabetes mellitus, such as obesity, Turner syndrome, or a family history of diabetes mellitus. Patients with preexisting type 1 or type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance should be monitored closely during somatropin therapy. The doses of antihyperglycemic drugs (i.e., insulin or oral/injectable agents) may require adjustment when somatropin therapy is instituted in these patients.	Patients with preexisting type 1 or type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance should be monitored closely. The doses of antidiabetic agents may require adjustment when Norditropin is initiated.	diabetes mellitus. Patients with preexisting type 1 or type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance should be monitored closely. The doses of antidiabetic agents may require adjustment when HUMATROPE is initiated.
Drug Interactions <u>Insulin and/or Oral/Injectable Hypoglycemic Agents</u> In patients with diabetes mellitus requiring drug therapy, the dose of insulin and/or oral/injectable agent may require adjustment when somatropin therapy is initiated [see Warnings and Precautions].	**Drug Interactions** <u>Insulin and/or Other Hypoglycemic Agents</u> Clinical Impact：Treatment with NORDITROPIN may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses. Intervention：Patients with diabetes mellitus may require adjustment of their doses of insulin and/or other hypoglycemic agents [see Warnings and Precautions].	**Drug Interactions** <u>Insulin and/or Other Hypoglycemic Agents</u> Clinical Impact：Treatment with HUMATROPE may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses. Intervention：Patients with diabetes mellitus may require adjustment of their doses of insulin and/or other hypoglycemic agents [see Warnings and Precautions].

2. EU 添付文書の記載状況

GENOTROPIN/GENOTONORM (somatropin), 1.3 mg, 5.0 mg, 5.3 mg, or 12 mg, powder and solvent for solution for injection	NORDITROPIN FlexPro (somatropin) 5 mg/1.5 ml, 10 mg/1.5 ml, or 15 mg/1.5 ml, solution for injection in pre-filled pen	HUMATROPE (somatropin) 6 mg, 12mg, or 24mg, powder and solvent for solution for injection
2021 年 10 月版	2021 年 5 月版	2021 年 7 月版
<u>Special warnings and precautions for use</u> *Insulin sensitivity* Somatropin may reduce insulin sensitivity. For patients with diabetes mellitus, the insulin dose may require adjustment after somatropin therapy is instituted. Patients with diabetes, glucose intolerance, or additional risk factors for diabetes should be monitored closely during somatropin therapy. *Small for gestational age* In SGA children it is recommended to measure fasting insulin and blood glucose before start of treatment and annually thereafter. In patients with increased risk for diabetes mellitus (e.g. familial history of diabetes, obesity, severe insulin resistance, acanthosis nigricans) oral glucose tolerance testing (OGTT) should be performed. If overt diabetes occurs, growth hormone should not	<u>Special warnings and precautions for use</u> *Blood glucose and insulin* In Turner syndrome and SGA children it is recommended to measure fasting insulin and blood glucose before start of treatment and annually thereafter. In patients with increased risk of diabetes mellitus (e.g. familial history of diabetes, obesity, severe insulin resistance, acanthosis nigricans), oral glucose tolerance testing (OGTT) should be performed. If overt diabetes occurs, somatropin should not be administered. Somatropin has been found to influence carbohydrate metabolism, therefore, patients should be observed for evidence of glucose intolerance. *Insulin sensitivity* Because somatropin may reduce insulin	<u>Special warnings and precautions for use</u> Because somatropin may reduce insulin sensitivity, patients should be monitored for evidence of glucose intolerance. For patients with diabetes mellitus, the insulin dose may require adjustment after somatropin therapy is instituted. Patients with diabetes or glucose intolerance should be monitored closely during somatropin therapy. In children born SGA it is recommended to measure fasting plasma insulin and blood glucose before start of treatment and annually thereafter. In patients with increased risk for diabetes mellitus (e.g. familial history of diabetes, obesity, severe insulin resistance, acanthosis nigricans) oral glucose tolerance testing (OGTT) should be performed. If overt diabetes occurs, growth

GENOTROPIN/GENOTONORM (somatropin), 1.3 mg, 5.0 mg, 5.3 mg, or 12 mg, powder and solvent for solution for injection	NORDITROPIN FlexPro (somatropin) 5 mg/1.5 ml, 10 mg/1.5 ml, or 15 mg/1.5 ml, solution for injection in pre-filled pen	HUMATROPE (somatropin) 6 mg, 12mg, or 24mg, powder and solvent for solution for injection
be administered.	sensitivity, patients should be monitored for evidence of glucose intolerance (see section Interaction with other medicinal products and other forms of interaction). For patients with diabetes mellitus, the insulin dose may require adjustment after somatropin containing product therapy is instituted. Patients with diabetes or glucose intolerance should be monitored closely during somatropin therapy.	hormone should not be administered until the patient has been stabilised for diabetes care. Then growth hormone may be introduced with careful monitoring of the diabetic metabolic control. An increase in insulin dosage may be required.
<u>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</u> Also see section Special warnings and precautions for use for statements regarding diabetes mellitus and thyroid disorder.	<u>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</u> In insulin treated patients adjustment of insulin dose may be needed after initiation of somatropin treatment (see section Special warnings and precautions for use).	<u>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</u> Patients with diabetes mellitus who receive concomitant somatropin may require adjustment of their doses of insulin and/or other anti-hyperglycaemic agents.

3. カナダ添付文書の記載状況

GENOTROPIN GoQuick (somatropin)	NORDITROPIN NordiFlex (somatropin)	HUMATROPE (somatropin) 6 mg, 12 mg, or 24 mg powder and solvent for solution for injection
2020 年 7 月版	2021 年 7 月版	2021 年 9 月版
<u>Contraindications</u> Somatropin is contraindicated in patients with active proliferative or severe non-proliferative diabetic retinopathy. GENOTROPIN is contraindicated in patients with Prader-Willi syndrome who have uncontrolled diabetes, or active psychosis, or have active cancer.	<u>Contraindications</u> Growth hormone should not be administered in patients with proliferative or preproliferative diabetic retinopathy.	<u>Contraindications</u> Somatropin should not be administered to patients with active proliferative or severe nonproliferative diabetic retinopathy.
<u>Warnings and Precautions</u> *Serious Warnings and Precautions* Therapy with GENOTROPIN should be excluded for pediatric patients with Prader- Willi syndrome who have one or more of the following risk factors: uncontrolled diabetes, active cancer, active psychosis. *Endocrine and Metabolism* Patients with diabetes mellitus or glucose intolerance should be monitored closely during	<u>Warnings and Precautions</u> *Endocrine and Metabolism* Treatment with somatropin may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses. New onset type 2 diabetes mellitus has been reported in patients taking somatropin. Previously undiagnosed impaired glucose tolerance and overt diabetes mellitus may be unmasked during somatropin treatment. Therefore, glucose levels should be monitored periodically in all patients	<u>Warnings and Precautions</u> *Endocrine and Metabolism:* Patients with diabetes mellitus or glucose intolerance should be monitored closely during therapy with somatropin, as an adjustment of their antidiabetic therapy may be required (see Monitoring and Laboratory Tests). Treatment with somatropin may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses in patients with risk factors for diabetes mellitus, such as

GENOTROPIN GoQuick (somatropin)	NORDITROPIN NordiFlex (somatropin)	HUMATROPE (somatropin) 6 mg, 12 mg, or 24 mg powder and solvent for solution for injection
therapy with somatropin, as an adjustment of their antidiabetic therapy may be required. Treatment with somatropin may decrease insulin sensitivity, particularly at higher doses in patients with risk factors for diabetes mellitus, such as obesity, Turner syndrome, or a family history of diabetes mellitus, those receiving high dose corticosteroid therapy, and patients with impaired glucose tolerance or pre-existing diabetes mellitus. As a result, previously undiagnosed impaired glucose tolerance and overt diabetes mellitus may be unmasked during somatropin treatment. Therefore, patients who receive somatropin should be monitored for evidence of abnormal glucose metabolism and/or diabetes mellitus. New-onset type 2 diabetes mellitus has been reported in children and adults receiving somatropin.	treated with somatropin, especially in those with risk factors for diabetes mellitus, such as obesity, Turner syndrome, or a family history of diabetes mellitus. Patients with pre-existing type 1 or type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance should be monitored closely during somatropin therapy. The doses of antihyperglycemic drugs (i.e., insulin or oral/injectable agents) may require adjustment when somatropin therapy is instituted in these patients. *Monitoring and Laboratory Tests* Because human growth hormone may induce a state of insulin resistance, patients should be observed for evidence of glucose intolerance. Patients with diabetes or glucose intolerance should be monitored closely during therapy with growth hormone. In Turner syndrome and SGA children it is recommended to measure fasting insulin and blood glucose before start of treatment and annually thereafter. In patients with increased	obesity, Turner syndrome, or a family history of diabetes mellitus, those receiving high dose corticosteroid therapy, and patients with impaired glucose tolerance or pre-existing diabetes mellitus. As a result, previously undiagnosed impaired glucose tolerance and overt diabetes mellitus may be unmasked during somatropin treatment. Therefore, patients who receive somatropin should be monitored for evidence of abnormal glucose metabolism and/or diabetes mellitus. New-onset type 2 diabetes mellitus has been reported in children and adults receiving somatropin.

GENOTROPIN GoQuick (somatropin)	NORDITROPIN NordiFlex (somatropin)	HUMATROPE (somatropin) 6 mg, 12 mg, or 24 mg powder and solvent for solution for injection
	risk of diabetes mellitus (e.g. familial history of diabetes, obesity, severe insulin resistance, acanthosis nigricans) oral glucose tolerance testing (OGTT) should be performed. If overt diabetes occurs, somatropin should not be administered.	
<u>Drug Interactions</u> *Insulin and/or Oral/Injectable Hypoglycemic Agents* In patients with diabetes mellitus requiring drug therapy, the dose of insulin and/or oral/injectable agent may require adjustment when somatropin therapy is initiated (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).	<u>Drug Interactions</u> *Drug-Drug Interactions* Insulin and/or Oral Hypoglycemic Agents Effects：May decrease effectiveness of insulin and/or hypoglycemic agents Clinical comments：Dose of insulin and/or oral agent may require adjustment when somatropin therapy is initiated.	<u>Drug Interactions</u> *Drug-Drug Interactions* Insulin and Anti-hyperglycemic Agents Effects：Patients with diabetes mellitus who receive concomitant somatropin may require adjustment of their doses of insulin and/or other antihyperglycemic agents. Clinical comments：Because somatropin may induce a state of insulin resistance, patients who receive somatropin should be monitored for evidence of abnormal glucose metabolism and/or diabetes mellitus. New-onset type 2 diabetes mellitus has been reported in children and adults receiving somatropin.

4. オーストラリア添付文書の記載状況

GENOTROPIN and GENOTROPIN GoQuick (somatropin) powder for injection with diluent (with preservative)	NORDITROPIN SimpleXx and NORDITROPIN FlexPro (somatropin) injection solution	HUMATROPE (somatropin) POWDER FOR INJECTION
2020 年 2 月版	2021 年 4 月版	2019 年 1 月版
	Contraindications Growth hormone is contraindicated in patients with proliferative or preproliferative diabetic retinopathy.	Contraindications Somatropin is contraindicated in patients with active proliferative or severe non-proliferative diabetic retinopathy.
Special warnings and precautions for use Somatropin reduces insulin sensitivity and therefore patients should be observed for evidence of glucose intolerance. In rare cases the diagnostic criteria for type 2 diabetes mellitus may be fulfilled as a result of growth hormone therapy but risk factors such as obesity (including obese PWS patients), family history, steroid treatment or pre-existing impaired glucose tolerance have been present in most cases where this has occurred. Growth hormone can be used in patients with already manifest diabetes mellitus, however, its use requires special care and the dose of anti-	Special warnings and precautions for use In SGA children it is recommended that fasting insulin and blood glucose be measured before start of treatment and annually thereafter. In patients with increased risk for diabetes mellitus (e.g. familial history of diabetes, obesity, Turner syndrome, severe insulin resistance, acanthosis nigricans), oral glucose tolerance testing (OGTT) should be performed. If overt diabetes occurs, growth hormone should not be administered.	Special warnings and precautions for use *Abnormal Glucose Metabolism and Diabetes Mellitus* Because somatropin may induce a state of insulin resistance, patients who receive somatropin should be observed for evidence of abnormal glucose metabolism and/or diabetes mellitus. New-onset type 2 diabetes mellitus has been reported in children and adults receiving somatropin. Patients with diabetes mellitus who receive concomitant somatropin may require adjustment of their doses of insulin and/or other anti-hyperglycaemic agents.

GENOTROPIN and GENOTROPIN GoQuick (somatropin) powder for injection with diluent (with preservative)	NORDITROPIN SimpleXx and NORDITROPIN FlexPro (somatropin) injection solution	HUMATROPE (somatropin) POWDER FOR INJECTION
diabetic therapy may require adjustment. <u>Interactions with other medicines and other forms of interactions</u> See also statements under SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE regarding diabetes mellitus, thyroid disorder and ACTH		*Children born SGA* In children born SGA it is recommended to measure fasting plasma insulin and blood glucose before start of treatment and annually thereafter. In patients with increased risk for diabetes mellitus (eg familial history of diabetes, obesity, severe insulin resistance, acanthosis nigricans) oral glucose tolerance testing (OGTT) should be performed. If overt diabetes occurs growth hormone should not be administered until the patient has been stabilised for diabetes care. Then growth hormone may be introduced with careful monitoring of the diabetic metabolic control. An increase in insulin dosage may be required. <u>Interactions with other medicines and other forms of interactions</u> Patients with diabetes mellitus who receive concomitant somatropin may require adjustment of their doses of insulin and/or other anti-

GENOTROPIN and GENOTROPIN GoQuick (somatropin) powder for injection with diluent (with preservative)	NORDITROPIN SimpleXx and NORDITROPIN FlexPro (somatropin) injection solution	HUMATROPE (somatropin) POWDER FOR INJECTION
deficiencies.		hyperglycaemic agents.

別添 3

糖尿病合併患者における国内重篤副作用症例一覧

No.	販売名	発現年度	年齢	性別	ソマトロピン製剤の投与理由	原疾患・合併症・既往歴	副作用（PT）	投与から発現までの期間	副作用発現後のソマトロピン製剤の投与	副作用への処置内容及び転帰
1	ジェノトロピン	1996	14	女	下垂体機能低下症	下垂体機能低下症、先天性再生不良性貧血、心筋症、1 型糖尿病、ヘモクロマトーシス、骨髄移植	糖尿病性ケトーシス	約 1 カ月	中止	インスリン量増加等により回復
		1996					高血糖	約 1 カ月	中止	インスリン量増加等により回復
2	ジェノトロピン	1997	52	女	心不全	うっ血性心筋症、心不全、心室性不整脈、胃炎、糖尿病、完全房室ブロック、貧血	死亡	51 日	該当なし	搬送されたが、死亡
3	ジェノトロピン	1998	62	男	心不全	うっ血性心筋症、心不全、心室性不整脈、胃炎、末梢動脈閉塞性疾患、心房細動、糖尿病	心筋梗塞	10 日	不明	救急搬送されたが、多臓器不全にて死亡
4	ヒューマトロープ	1999	14	男	成長ホルモン欠乏症	成長ホルモン欠乏症、頭蓋咽頭腫、アトピー性皮膚炎、エルゴセラピー、脂肪肝、高脂血症、下垂体機能低下症、インスリン必要 2 型糖尿病、治療食、肥満、放射線療法	2 型糖尿病[*1]	約 2 年 4 カ月	中止	速効型インスリン開始等により軽快
5	ジェノトロピン	2002	17	男	正常値を下回る身長	2 型糖尿病、正常値を下回る身長、プラダーウィリー症候群、脂肪肝	2 型糖尿病[*1]	86 日	中止	経口糖尿病用薬（ナテグリニド）の投与により軽快
6	ヒューマトロープ C[*2]	2007	53	男	成長ホルモン欠乏症	2 型糖尿病、成長ホルモン欠乏症、副腎機能不全、高血圧、高脂血症、下垂体の良性腫瘍、タバコ使用者	2 型糖尿病	210 日	中止	経口糖尿病用薬（グリメピリド及びメトホルミン塩酸塩）の投与にて軽快

No.	販売名	発現年度	年齢	性別	ソマトロピン製剤の投与理由	原疾患・合併症・既往歴	副作用（PT）	投与から発現までの期間	副作用発現後のソマトロピン製剤の投与	副作用への処置内容及び転帰
7	ヒューマトロープ C[*2]	2007	61	女	成長ホルモン欠乏症	成長ホルモン欠乏症、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全、糖尿病、C 型肝炎、高尿酸血症、血小板数増加、白血球数増加、視床下部－下垂体障害	本態性血小板血症	153 日[*4]	中止	アスピリン投与、一時回復するが、その後再発し未回復
8	サイゼン[*3]	不明	17	女	適応外使用	適応外使用、2 型糖尿病、尿崩症、化学療法、放射線療法、下垂体機能低下症、知的能力障害、視床下部－下垂体障害、体温調節障害、摂食障害、中心性肥満、てんかん、高尿酸血症	糖尿病	不明	休薬した後、減量して再開	副作用への処置内容は不明、転帰は軽快
9	ヒューマトロープ C[*2]	2009	81	女	成長ホルモン欠乏症	2 型糖尿病、高血圧、胃食道逆流性疾患、不眠症、尿崩症、副腎機能不全、続発性甲状腺機能低下症、便秘、高コレステロール血症	水頭症[*5]	約 17 カ月	継続	不明
10	ノルディトロピン フレックスプロ	2013	40	男	成長ホルモン欠乏症	成長ホルモン欠乏症、耐糖能異常、糖尿病、非分泌型下垂体腺腫、経蝶形骨洞下垂体摘除、高脂血症、非アルコール性脂肪性肝炎	再発下垂体腫瘍	766 日	中止	再手術及びガンマナイフ治療により回復
11	ノルディトロピン フレックスプロ	2013	54	男	成長ホルモン欠乏症	成長ホルモン欠乏症、2 型糖尿病、下垂体の良性腫瘍、下垂体切除、高脂血症、高血圧、肝障害	下垂体の良性腫瘍	1,000 日	中止	ガンマナイフ治療及び摘出術にて軽快

No.	販売名	発現年度	年齢	性別	ソマトロピン製剤の投与理由	原疾患・合併症・既往歴	副作用（PT）	投与から発現までの期間	副作用発現後のソマトロピン製剤の投与	副作用への処置内容及び転帰
12	ノルディトロピン フレックスプロ	2015	72	女	成長ホルモン欠乏症	2 型糖尿病、エンプティセラ症候群、成長ホルモン欠乏症、続発性甲状腺機能低下症、骨粗鬆症、上室性頻脈、心臓弁膜疾患、大腸ポリープ、尿崩症、高血圧、不眠症、不安、胃食道逆流性疾患、胃潰瘍、子宮平滑筋腫、腰椎骨折、背部痛、腸憩室	結腸腺癌	72 日	中止	結腸切除術にて軽快
13	サイゼン*3	不明	23	男	下垂体機能低下症	糖尿病、頭蓋咽頭腫、腫瘍切除、術後下垂体機能低下症、尿崩症、肝機能異常、肝線維症、血小板数減少	糖尿病	不明	中止	不明
		不明					食欲減退	不明	中止	不明
		不明					倦怠感	不明	中止	不明
		不明					不眠症	不明	中止	不明
14	ジェノトロピンゴークイック	不明	不明	女	下垂体機能低下症	糖尿病、下垂体機能低下症	痙攣発作	不明	不明	不明
		2018					足のもつれ	2 日	不明	不明
15	不明	不明	15	不明	不明	糖尿病、発育遅延、歩行障害、聴力低下、統合失調症	糖尿病	不明	不明	不明
16	ノルディトロピン フレックスプロ	2020	41	女	成長ホルモン分泌不全	成長ホルモン分泌不全、うつ病、妊娠糖尿病、食事管理	糖尿病	204 日	中止	不明

*1：ソマトロピン製剤と副作用との因果関係が否定できないと判断した。

*2：「ヒューマトロープ C」は 2008 年 12 月に「ヒューマトロープ注射用」に販売名が変更された。

*3：2021 年 4 月に承認整理済み。

*4：ヒューマトロープ C の投与開始以前から血小板数の増加が認められている。

*5：頭に水がたまっていると言われたとの患者からの自発報告があるが、詳細は不明である。

別添 4

糖尿病合併患者における国内非重篤副作用症例（糖代謝関係事象）一覧

No.	販売名	発現年度	年齢	性別	ソマトロピン製剤の投与理由	原疾患・合併症・既往歴	副作用（PT）	投与から発現までの期間	副作用発現後のソマトロピン製剤の投与	副作用への処置内容及び転帰
1	ノルディトロピン	2013	58	女	成長ホルモン欠乏症	成長ホルモン欠乏症、糖尿病	血中ブドウ糖増加	不明	継続	不明
2	不明	不明	成人	男	成長ホルモン欠乏症	成長ホルモン欠乏症、糖尿病	糖尿病	不明	中止	副作用への処置内容は不明、転帰は回復
3	不明	不明	不明	不明	成長ホルモン欠乏症	成長ホルモン欠乏症、糖尿病	糖尿病	不明	中止	不明
4	ヒューマトロープ	不明	不明	女	不明	うつ病、糖尿病、視野欠損	血中ブドウ糖増加	不明	不明	不明
5	ヒューマトロープ	不明	61	女	不明	糖尿病	糖尿病	不明	休薬した後、再開	不明
6	ヒューマトロープ	不明	13	女	成長ホルモン欠乏症 非アルコール性脂肪性肝疾患	自律神経失調、頭蓋咽頭腫、尿崩症、糖尿病、甲状腺機能低下症、インスリン抵抗性、肥満、原発性副腎機能不全	インスリン抵抗性	不明	不明	不明
		不明					肥満	不明	不明	不明
7	ヒューマトロープ	不明	75	女	成長ホルモン欠乏症	糖尿病	血中ブドウ糖増加	不明	継続	不明
8	ジェノトロピン	不明	63	女	成長ホルモン欠乏症	糖尿病、成長ホルモン欠乏症、頭蓋咽頭腫、脂肪肝、胆石	コントロール不良の糖尿病 *1	不明	継続	ピオグリタゾンの投与開始により回復
9	ジェノトロピン	不明	17	女	不明	中枢神経系非胚腫性胚細胞腫瘍、尿崩症、下垂体機能低下症、小脳萎縮、知的能力障害、視床下部－下垂体障害、血中ナトリウム異常、体温調節障害、摂食障害、肥満、てんかん、高尿酸血症、2	糖尿病	不明	休薬した後、減量して再開	食事療法により回復

No.	販売名	発現年度	年齢	性別	ソマトロピン製剤の投与理由	原疾患・合併症・既往歴	副作用（PT）	投与から発現までの期間	副作用発現後のソマトロピン製剤の投与	副作用への処置内容及び転帰
						型糖尿病、放射線療法、外科手術、成長ホルモン欠乏症				
10	ジェノトロピン	不明	12	男	不明	糖尿病、肥満	グリコヘモグロビン増加	不明	不明	不明
11	不明	不明	61	女	成長ホルモン欠乏症	糖尿病、甲状腺機能低下症、うつ病、自殺企図、損傷、下垂体機能低下症、成長ホルモン欠乏症	血中ブドウ糖増加	不明	不明	不明

*1：ソマトロピン製剤と副作用との因果関係が否定できないと判断した。