

ルムジェブ注カート、ルムジェブ注ミリオペン、
ルムジェブ注ミリオペンHD、ルムジェブ注100単位/mL
に係る医薬品リスク管理計画書

日本イーライリリー株式会社

ルムジェブ®注カート、ルムジェブ®注ミリオペン®、
ルムジェブ®注ミリオペン®HD、ルムジェブ®注 100 単位/mL に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ルムジェブ®注カート ルムジェブ®注ミリオペン® ルムジェブ®注ミリオペン®HD ルムジェブ®注100単位/mL	有効成分	インスリン リスプロ (遺伝子組換え)
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 2492
提出年月日		令和5年9月13日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重症低血糖	投与過誤	該当なし
全身性過敏症反応		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び臨床試験より報告される有害事象の収集、評価及び当局への報告
追加の医薬品安全性監視活動
製造販売後データベース調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
患者向け資材 (ルムジェブ投与過誤注意喚起リーフ) の作成と配布
医療関係者向け資材 (ルムジェブ投与過誤注意喚起指導用リーフ) の作成及び配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本イーライリリー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年3月25日	薬効分類	87 2492
再審査期間	4年	承認番号	1.30200AMX00441000 2.30200AMX00442000、 30200AMX00443000 3.30200AMX00444000
国際誕生日	1995年4月4日		
販売名	1. ルムジェブ®注カート 2. ルムジェブ®注ミリオペン®、ルムジェブ®注ミリオペン®HD 3. ルムジェブ®注 100 単位/mL		
有効成分	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1. 2. 1カートリッジ又は1キット中インスリン リスプロ（遺伝子組換え）300 単位 3. 1バイアル中インスリン リスプロ（遺伝子組換え）1000 単位		
用法及び用量	1. 2. 通常、成人では1回2～20単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 3. 通常、成人では1回2～20単位を毎食事開始時に皮下注射するが、必要な場合は食事開始後の投与とすることもできる。ときに投与回数を増やしたり、持続型インスリン製剤と併用したりすることがある。 投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、持続型インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常1日4～100単位である。 必要に応じ持続皮下注入ポンプを用いて投与する。		
効能又は効果	インスリン療法が適応となる糖尿病		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

令和3年4月22日

変更内容の概要：

- ① 医薬品安全性監視計画の概要における「製造販売後データベース調査」の計画の概要を更新。
- ② 医薬品安全性監視計画の一覧における「製造販売後データベース調査」の「節目となる予定の時期」および実施状況の更新。
- ③ 製造販売後データベース調査 実施計画書（添付資料）の提出。

変更理由：

①②③製造販売後データベース調査に関する実施計画書の作成が完了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重症低血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>低血糖は糖尿病患者のインスリン療法で最もよくみられる注意すべき事象である。低血糖症状は通常認知可能で糖質を含む食品の経口摂取により対処できるが、重症低血糖では第三者の介助が必要となり、グルカゴンやブドウ糖の投与あるいはその他の医療措置を要する。重症低血糖は意識消失、痙攣発作、更には死亡などの重大な転帰につながる可能性があることから、重症低血糖を重要な特定されたリスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none">1型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、無作為割付時から投与26週時までの重症低血糖の発現率（100人・年あたりの発現件数）及び発現割合は、食直前2分以内に本剤を投与したときの本剤食直前群で16.50回/100人・年及び5.54%（25/451例）、食事開始後20分以内に本剤を投与したときの食事開始後群で13.70回/100人・年及び4.56%（15/329例）、ヒューマログ食直前群で18.34回/100人・年及び5.66%（25/442例）であった。また、無作為割付時から投与52週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合は、本剤食直前群で12.28回/100人・年及び7.32%（33/451例）、ヒューマログ食直前群で15.96回/100人・年及び8.60%（38/442例）であった。2型糖尿病患者における本剤の有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、無作為割付時から投与26週時までの重症低血糖の発現率及び発現割合は、本剤食直前群で2.44回/100人・年及び0.89%（3/336例）、ヒューマログ食直前群で4.19回/100人・年及び1.78%（6/337例）であった。1型糖尿病患者に持続皮下注入したときの本剤の安全性を評価した海外臨床試験において、6週間の治療期間中に発現した本剤の重症低血糖の発現率及び発現割合は17.61回/100人・年及び2.0%（1/49例）、ヒューマログ食直前群で18.05回/100人・年及び2.1%（1/48例）であった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常の医薬品安全性監視活動追加の医薬品安全性監視活動<ul style="list-style-type: none">製造販売後データベース調査 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療での患者背景、インスリンの調整方法等は臨床試験で組み入れられた患者と比べて多様になると想定されること、本剤の持続皮下インスリン注入療法に関する情報が限られていることから、日常診療下での重症低血糖の発現状況を投与方法別に評価する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の禁忌、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用の各項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し重症低血糖のリスクと対処法に関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>全身性過敏症反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の同一有効成分であるヒューマログの市販後においてアナフィラキシー反応の報告があること、またその臨床症状や転帰を考慮し、全身性過敏症反応を重要な特定されたリスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1型糖尿病患者における国際共同第Ⅲ相臨床試験において、無作為割付時から投与26週時までの全身性過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は、本剤食直前群で6.0%（27/451例）、本剤食事開始後群で7.6%（25/329例）、ヒューマログ食直前群で3.8%（17/442例）であった。治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を1件以上発現した被験者は本剤食直前群（注射部位発疹）及びヒューマログ食直前群（斑状皮疹）で各1例であった。無作為割付時から後観察期間（52週間投与）までの全身性過敏症反応に関連する事象の有害事象発現割合は、本剤食直前群で8.6%（39/451例）、ヒューマログ食直前群で7.5%（33/442例）であった。治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を1件以上発現した被験者は本剤食直前群（注射部位発疹）及びヒューマログ食直前群（斑状皮疹）で各1例であった。 2型糖尿病患者における国際共同第Ⅲ相臨床試験において、無作為割付時から後観察期間（26週間投与）までの全身性過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は、本剤食直前群で6.5%（22/336例）、ヒューマログ食直前群で6.8%（23/337例）であった。治験薬との因果関係が否定できない全身性過敏症反応に関連する事象を1件以上発現した被験者は本剤食直前群（喘息）及びヒューマログ食直前群（呼吸困難）で各1例であった。 ヒューマログの再審査期間中（2001年6月20日から2009年6月19日）において、重篤な副作用として薬物過敏症8例、アナフィラキシー反応3例、蕁麻疹3例、1型過敏症1例、丘疹1例、発疹1例が報告された。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の臨床試験及びヒューマログの市販後において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集することが適切と考えた。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の禁忌及び重大な副作用の各項、並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対し全身性過敏症反応のリスクに関する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
投与過誤	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 投与過誤（製剤の取違い、投与タイミング誤り等）が生じた場合、低血糖あるいは高血糖を引き起こす可能性があること、本剤は食事開始後の投与も可能であり投与タイミングによっては高血糖を引き起こす可能性もあることから、投与過誤を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下で発生する投与過誤を監視する方法として、通常の医薬品安全性活動が有用であると考えた。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の用法及び用量に関連する注意及び重要な基本的注意の各項、取扱説明書並びに患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> － 患者向け資材（ルムジェブ投与過誤注意喚起リーフ）の作成及び配布 － 医療関係者向け資材（ルムジェブ投与過誤注意喚起指導用リーフ）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し、投与過誤に関する注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び臨床試験より報告される有害事象の収集、評価及び当局への報告	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査	
	<p>【安全性検討事項】 重症低血糖</p> <p>【目的】 本剤の処方が確認された患者を対象に、日常診療下での重症低血糖の発現状況を把握する。投与方法別に本剤の安全性も評価する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査対象期間：本剤販売開始後より3年間 データソース：メディカル・データ・ビジョン（MDV）データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：国際疾病分類（ICD-10）の糖尿病に該当するコードを記録されかつ本剤の処方が確認される患者 曝露群：本剤投与患者 対照群：超速効型インスリン製剤（インスリン リスプロ、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン）投与患者 アウトカム定義：重症低血糖に該当する ICD-10 コード、薬剤処方コード、その他の処置コード等を複数組み合わせたイベント定義を検討し用いる（<u>バリデーション調査実施済み</u>）。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤による重症低血糖の発現状況を把握する上で、必要なデータの取得が可能で、本調査に必要な症例数の確保が可能と考える MDV データベースを用いて製造販売後データベース調査〔重症低血糖〕を実施する。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>検出力が十分な時期、または機構と合意した時期に解析を実施する。</u> <u>安全性情報について最終的な検討を行うため、再審査申請時に報告書を作成・提出する。</u> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 得られた結果を踏まえ、さらなる検討が必要と判断された場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材（ルムジェブ投与過誤注意喚起リーフ）の作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】 投与過誤</p> <p>【目的】 投与タイミングを間違えることによる投与過誤のリスクを最小化する観点から、本剤を食事開始前に投与する場合は食事の前2分以内、食事開始後に投与する場合は食事開始後20分以内に投与する必要があることを患者及びその家族に情報提供するため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各医療機関に対して医薬情報担当者による訪問及び配布依頼を行う。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>
医療関係者向け資材（ルムジェブ投与過誤注意喚起指導用リーフ）の作成及び配布	
	<p>【安全性検討事項】 投与過誤</p> <p>【目的】 投与タイミングを間違えることによる投与過誤のリスクを最小化する観点から、本剤を食事開始前に投与する場合は食事の前2分以内、食事開始後に投与する場合は食事開始後20分以内に投与する必要があることを、患者及びその家族に十分徹底させるため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各医療機関に対して医薬情報担当者による訪問及び配布を行う。 ・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧
 5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告及び臨床試験より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始日より 6 ヶ月	終了	作成済み (2021年2月12 日提出)
製造販売後データ ベース調査〔重症 低血糖〕	該当なし	・検出力が十分 な時期/機構と合 意した時期 ・最終報告書作 成時	実施中	最終報告書作成 時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調 査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
患者向け資材（ルムジェブ投与過 誤注意喚起リーフ）の作成及び配 布	安全性定期報告時	実施中
医療関係者向け資材（ルムジェブ 投与過誤注意喚起指導用リーフ） の作成及び配布	安全性定期報告時	実施中
市販直後調査による情報提供	販売開始から6 ヶ月後	終了