

再審査報告書

令和7年9月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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 名	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	日本イーライリリー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	インスリン療法が適応となる糖尿病
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①②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。
承 認 年 月 日	令和2年3月25日
再 審 査 期 間	4年（令和2年3月25日～令和6年3月24日）
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	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ルムジェブ注カート、同ミリオペン、同ミリオペン HD 及び同 100 単位/mL (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 重症低血糖 全身性過敏症反応 	<ul style="list-style-type: none"> 投与過誤 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後データベース調査 (重症低血糖) 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 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 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

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す製造販売後データベース調査が実施された。

表 3 製造販売後データベース調査の概要

日本におけるルムジェブの処方を受けた糖尿病患者の重症低血糖リスクを検討するコホート研究	
目的	本剤の処方が確認された患者を対象に、治療を要する初回重症低血糖の発現状況を把握し、投与方法別に本剤の安全性も評価する。
安全性検討事項	重症低血糖
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	メディカル・データ・ビジョン (MDV) データベース
調査に利用したデータ期間	令和元年 12 月 1 日～令和 5 年 5 月 31 日
調査方法	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	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 グルリジン、インスリン アスパルト (フィアスプを含む)] 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、薬剤処方コードを複数組み合わせたイベント定義を検討し用いた。
解析に要した対象者数	記述的分析：17,850 例 比較分析 (傾向スコアマッチング後)：曝露群 10,605 例、対照群 52,979 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

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	
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。
安全性検討事項	投与過誤
具体的な方法	<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。
実施期間	販売開始時（令和2年6月17日）から実施中
備考	

表 5 患者向け資材の概要

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	
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。
安全性検討事項	投与過誤
具体的な方法	<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。
実施期間	販売開始時（令和2年6月17日）から実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクである「重症低血糖」については、製造販売後データベース調査（以下、「本調査」）により検討した。本調査の組入れ基準、除外基準及び解析対象は表6のとおりであり、重症低血糖の発生状況は表7のとおりであった。傾向スコアマッチング後の比較分析において、Cox 比例ハザードモデルに基づく対照群に対する曝露群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.77 [0.53, 1.12] であり、糖尿病患者において本剤の投与による重症低血糖の発現は、統計学的に有意ではなく、発生リスクの増加は認められなかった。また、記述的分析及び比較分析において、持続的皮下インスリン注入療法（CSII）による本剤投与の患者では、重症低血糖の発現は認められなかった。

表 6 製造販売後データベース調査の組入れ／除外基準及び解析対象

組入れ基準	（記述的分析・比較分析ともに共通） <ul style="list-style-type: none"> 組入れ期間（令和2年6月1日～令和5年5月31日）中に初めて本剤を処方されている患者であること。 基準日（組入れ期間における本剤又は本剤以外の超速効型インスリン製剤の初回処方日）に18歳以上であること。 基準日の30日以内に糖尿病の診断コードが付いていること。 基準日を除くベースライン期間（基準日から183日前までの期間）にMDVデータベースに少なくとも1回登録されていること。
除外基準	（記述的分析のみ） <ul style="list-style-type: none"> ベースライン期間に妊娠糖尿病の疾患コードがあること。 基準日にスルフォニル尿素又はグリニド薬が処方されていること。 （比較分析では上記に以下を追加） <ul style="list-style-type: none"> ベースライン期間に対照とする超速効型インスリン製剤のいずれかが処方されている患者であること。
解析対象	記述的分析：17,850例

	比較分析（傾向スコアマッチング後）曝露群10,605例、対照群52,979例
備考	

表7 重症低血糖の発生状況

	対象者数	発生件数*1	発生割合 (%) [95%信頼区間]	発生率 (/100 人年) [95%信頼区間]	ハザード比*2 [95%信頼区間]
記述的分析	17,850	106	0.59 [0.49, 0.72]	1.7 [0.6, 4.4]	—
比較分析 (対照群)	52,979	223	0.42 [0.37, 0.48]	1.6 [0.8, 3.2]	Reference
比較分析 (曝露群)	10,605	31	0.29 [0.21, 0.41]	1.4 [0.2, 8.6]	0.77 [0.53, 1.12]

*1：アウトカム定義を満たした初回のイベントの総数を示す。

*2：傾向スコアマッチングを行った集団におけるハザード比。なお、傾向スコアは共変量として年齢、性別、病院の規模、糖尿病の診断、治療を要する重症低血糖の既往、糖尿病関連の合併症の既往、インスリン製剤以外の糖尿病薬の使用、インスリン製剤の使用、持続血糖測定器の使用、持効型インスリンアナログの併用、超速効型インスリン製剤の投与経路、チャールソン併存疾患指数を用いて算出した。

安全性検討事項に関して再審査期間中に報告された副作用について、重要な特定されたリスクのうち「重症低血糖¹⁾」は13件（全て重篤）であった。内訳は低血糖9件、低血糖性意識消失2件、低血糖昏睡及び低血糖性けいれん各1件であった。転帰不明の1件を除き、いずれも転帰は回復又は軽快であり、致死的な転帰に至った症例はなかった。「全身性過敏性反応²⁾」は13件（重篤2件）であった。重篤な事象はアナフィラキシー反応2件であったが、いずれも発症後に適切に処置が行われており、転帰は回復であった。なお、「低血糖」及び「アナフィラキシーショック」については「使用上の注意」にて注意喚起済みである。

重要な潜在的リスクである「投与過誤³⁾」は11件（重篤1件）であった。投与過誤による重篤な事象の発生は、低血糖性意識消失1件（患者が意図的に過量投与したもの）であり、転帰は回復であった。非重篤な事象については、患者自身が意図的に過量投与したものが1件、誤ったタイミングで投与したものが5件、投与タイミングを誤って認識していたものが2件であったが、転帰不明の3件を除き、いずれも転帰は回復であった。製品の取り違えが報告された症例で有害事象が報告された症例はなかった。投与過誤については、「使用上の注意」において注意喚起されており、また、追加のリスク最小化活動として、患者向け資材及び医療従事者向け資材の作成及び配布を実施しており、問題となる状況は確認されなかった。

以上の結果、再審査期間中に得られたデータベース調査結果、副作用報告等から、現時点で特段の懸念は認められず、「使用上の注意」の改訂等の新たな安全対策は必要ないと考える。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は156例180件（重篤16例17件、非重篤143例163件）、予測できる重篤な副作用は29例31件であった。感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数3件以上）は表8のとおりで

¹⁾ MedDRAの基本語（PT）に「低血糖」を含む事象かつ重篤な事象

²⁾ MedDRA標準検索式（SMQ）の過敏症（狭域、広域）に含まれる事象のうち、PTに「部位」を含まない事象

³⁾ MedDRAの高位グループ語（HLGT）「投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題」に含まれる事象かつ低血糖、高血糖及び血中ブドウ糖の増加又は減少（PT：低血糖、高血糖、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖増加）が同時に報告された症例

あった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では添付文書への追記は行わず、今後同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	156	180	16	17	143	163
代謝および栄養障害	46	46	12	12	34	34
コントロール不良の糖尿病	12	12	0	0	12	12
高血糖	31	31	12	12	19	19
食欲減退	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	10	12	0	0	10	12
紅斑	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	32	35	0	0	32	35
注射部位内出血	5	5	0	0	5	5
注射部位変色	4	4	0	0	4	4
注射部位腫脹	8	8	0	0	8	8
臨床検査	58	58	2	2	56	56
血中ブドウ糖増加	46	46	1	1	45	45
グリコヘモグロビン増加	4	4	0	0	4	4
血中ブドウ糖変動	4	4	1	1	3	3

MedDRA/J version 26.1

5. 有効性

有効性に関する製造販売後調査等は実施されていない。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告、研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上