

インスリン リスプロ（遺伝子組換え）の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	インスリン リスプロ（遺伝子組換え）	ルムジェブ注 100 単位/mL、同注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペン HD（日本イーライリリー株式会社）
効能・効果	インスリン療法が適応となる糖尿病	
改訂の概要	「特定の背景を有する患者に関する注意」の「小児等」の項における、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない旨の記載を削除し、成長及び活動性に応じてインスリンの需要量に変化するため定期的に検査を行う旨の記載を追記する。 「臨床成績」の項に、小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同試験の結果を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	小児 1 型糖尿病患者を対象とした国際共同試験（PRONTO-Peds 試験）の結果等を踏まえ、改訂することが適切と判断した。	

【新旧対照表（ルムジェブ注 100 単位/mL）】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1（略）[16.1.1、16.1.2、16.8.1、17.1.1、17.1.2 参照]	7. 用法及び用量に関連する注意 7.1（略）[16.1.1、16.1.2、16.8.1、17.1.1、17.1.2、 <u>17.1.4 参照</u>]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 <u>本剤では、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</u>	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 <u>定期的に検査を行うこと。成長及び活動性に 応じてインスリンの需要量に変化する。[17.1.4 参照]</u>
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖（頻度不明） （略）[2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、 9.3.1、9.8、10.2、17.1.1-17.1.3 参照]	11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖（頻度不明） （略）[2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、 9.3.1、9.8、10.2、17.1.1-17.1.4 参照]
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1（略） 17.1.2（略） 17.1.3（略） （新設）	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1（略） 17.1.2（略） 17.1.3（略） <u>17.1.4 小児 1 型糖尿病患者を対象にした国際共 同第 III 相試験</u> <u>頻回注射法による Basal-Bolus 療法を実施中の 1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者 716 例（本 剤食直前群 280 例（うち日本人 3 例）、本剤食 事開始後群 138 例（うち日本人 2 例）、ヒュー マログ食直前群 298 例（うち日本人 7 例））を 対象に、26 週間試験を実施した¹⁰⁾。なお、投与 期の前に基礎インスリンの投与量を調節する 4 週間の導入期及び投与期の後に 2 週間の後観察 期を設定した。盲検下で本剤もしくはヒューマ ログを 1 日 3 回食直前（食事開始の 0～2 分前） 又は非盲検下で本剤を 1 日 3 回食後（食事開始 後 20 分以内）に皮下投与し、投与量は食前もし くは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウン トに基づいて調節した。また、基礎インスリン としてインスリングラルギン（100 単位/mL）、 インスリンデテムルを 1 日 1 回もしくは 2 回^{注 7)}又はインスリンデグルデク（100 単位/mL）を 1 日 1 回皮下投与した。主要評価項目であるベ ースラインから 26 週時の HbA1c 変化量につい て、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対 する非劣性が示された（非劣性マージン：0.4% ）。</u> 表 3) 投与 26 週時における基礎インスリン併用試験結果（小児

	1 型糖尿病患者)			
		本剤 食直前	本剤 食事開始後	ヒューマログ 食直前
	無作為割付された被験者数	280	138	298
	HbA1c (%)			
	ベースライン	7.78±0.85	7.77±0.85	7.81±0.92
	26 週時	7.85±1.11	7.84±1.05	7.78±1.16
	変化量 ^{注 6)}	0.06±0.05	0.07±0.08	0.09±0.05
	変化量の差 (本剤－ヒューマログ)	-0.02 [-0.17, 0.13]	-0.02 [-0.02, 0.17]	二
	[95% 信頼区間] ^{注 6)}			
	食後 1 時間血糖値の上昇幅 (血糖自己測定) (mg/dL)			
	ベースライン	9.7±35.81	6.6±32.44	7.6±35.04
	26 週時	-2.5±30.27	5.7±31.47	9.9±32.70
	変化量 ^{注 6)}	-11.3±1.94	-2.5±2.76	1.9±1.86
	変化量の差 (本剤－ヒューマログ)	-13.2 [-18.5, -7.9]	-4.3 [-10.9, 2.2]	二
	[95% 信頼区間] ^{注 6)}			
	平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値 [95%信頼区間] 注 6) 繰返し測定値に関する混合効果モデル (治験薬中止前に収集した観測値に基づく)			
	無作為割付時から後観察期間までの副作用発現割合は、本剤食直前群 10.0% (28/280 例)、本剤食事開始後群 4.3% (6/138 例)、ヒューマログ食直前群 3.0% (9/298 例) であった。主な副作用は、注射部位反応が本剤食直前群 7.1% (20/280 例)、本剤食事開始後群 2.9% (4/138 例)、ヒューマログ食直前群 1.7% (5/298 例) であった。			
	無作為割付時から投与 26 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖 (血糖値 70mg/dL 以下) の発現割合及び発現率は、本剤食直前群 92.5% (259/280 例) 及び 75.1 件/人・年、本剤食事開始後群 87.7% (121/138 例) 及び 76.1 件/人・年、ヒューマログ食直前群 94.0% (280/298 例) 及び 78.0 件/人・年であった。[7.1、9.7、11.1.1 参照]			
	注 7) インスリングルルギンの承認された用法は、通常、1 日 1 回皮下投与で、注射時刻は毎日一定とする、である。			
23. 主要文献 1) ～9) (略) (新設)	23. 主要文献 1) ～9) (略) 10) Wadwa RP, et al.: Diabetes Obes Metab. 2022; (doi: 10.1111/dom.14849)			

【新旧対照表（ルムジェブ注カート、同注ミリオペン、同注ミリオペン HD）】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後						
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1（略）[16.1.1、16.1.2、16.8.1、17.1.1、 <u>17.1.2 参照</u>]	7. 用法及び用量に関連する注意 7.1（略）[16.1.1、16.1.2、16.8.1、17.1.1- <u>17.1.3 参照</u>]						
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 <u>本剤では、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</u>	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 <u>定期的に検査を行うこと。成長及び活動性に 応じてインスリンの需要量に変化する。[17.1.3 参照]</u>						
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖（頻度不明） （略）[2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、 9.3.1、9.8、10.2、17.1.1、 <u>17.1.2 参照</u>]	11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖（頻度不明） （略）[2.1、8.2、8.3、9.1.2、9.1.3、9.2.1、 9.3.1、9.8、10.2、17.1.1- <u>17.1.3 参照</u>]						
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1（略） 17.1.2（略） （新設）	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1（略） 17.1.2（略） <u>17.1.3 小児 1 型糖尿病患者を対象にした国際共 同第 III 相試験</u> <u>頻回注射法による Basal-Bolus 療法を実施中の 1 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者 716 例（本 剤食直前群 280 例（うち日本人 3 例）、本剤食 事開始後群 138 例（うち日本人 2 例）、ヒュー マログ食直前群 298 例（うち日本人 7 例））を 対象に、26 週間試験を実施した⁸⁾。なお、投与 期の前に基礎インスリンの投与量を調節する 4 週間の導入期及び投与期の後に 2 週間の後観察 期を設定した。盲検下で本剤もしくはヒューマ ログを 1 日 3 回食直前（食事開始の 0～2 分前） 又は非盲検下で本剤を 1 日 3 回食後（食事開始 後 20 分以内）に皮下投与し、投与量は食前もし くは就寝前の自己血糖測定値又はカーボカウ ントに基づいて調節した。また、基礎インスリン としてインスリングラルギン（100 単位/mL）、 インスリンデテムルを 1 日 1 回もしくは 2 回^{注 7)}又はインスリンデグルデク（100 単位/mL）を 1 日 1 回皮下投与した。主要評価項目であるベ ースラインから 26 週時の HbA1c 変化量につい て、本剤食直前群のヒューマログ食直前群に対 する非劣性が示された（非劣性マージン：0.4% ）。</u> <u>表 3）投与 26 週時における基礎インスリン併用試験結果（小児 1 型糖尿病患者）</u> <table><tr><td></td><td>本剤 食直前</td><td>本剤 食事開始後</td><td>ヒューマログ 食直前</td></tr></table>				本剤 食直前	本剤 食事開始後	ヒューマログ 食直前
	本剤 食直前	本剤 食事開始後	ヒューマログ 食直前				

	無作為割付された被験者数	280	138	298
	HbA1c (%)			
	ベースライン	7.78±0.85	7.77±0.85	7.81±0.92
	26 週時	7.85±1.11	7.84±1.05	7.78±1.16
	変化量 ^{注 6)}	0.06±0.05	0.07±0.08	0.09±0.05
	変化量の差 (本剤－ヒューマログ)	-0.02 [-0.17, 0.13]	-0.02 [-0.02, 0.17]	—
	[95%信頼区間] ^{注 6)}			
	食後 1 時間血糖値の上昇幅 (血糖自己測定) (mg/dL)			
	ベースライン	9.7±35.81	6.6±32.44	7.6±35.04
	26 週時	-2.5±30.27	5.7±31.47	9.9±32.70
	変化量 ^{注 6)}	-11.3±1.94	-2.5±2.76	1.9±1.86
	変化量の差 (本剤－ヒューマログ)	-13.2 [-18.5, -7.9]	-4.3 [-10.9, 2.2]	—
	[95%信頼区間] ^{注 6)}			
	平均値±標準偏差、変化量は最小二乗平均値±標準誤差、変化量の差は最小二乗平均値 [95%信頼区間] 注 6) 繰返し測定値に関する混合効果モデル (治験薬中止前に収集した観測値に基づく)			
	無作為割付時から後観察期間までの副作用発現割合は、本剤食直前群 10.0% (28/280 例)、本剤食事開始後群 4.3% (6/138 例)、ヒューマログ食直前群 3.0% (9/298 例) であった。主な副作用は、注射部位反応が本剤食直前群 7.1% (20/280 例)、本剤食事開始後群 2.9% (4/138 例)、ヒューマログ食直前群 1.7% (5/298 例) であった。 無作為割付時から投与 26 週時までのすべての血糖値が確認された低血糖 (血糖値 70mg/dL 以下) の発現割合及び発現率は、本剤食直前群 92.5% (259/280 例) 及び 75.1 件/人・年、本剤食事開始後群 87.7% (121/138 例) 及び 76.1 件/人・年、ヒューマログ食直前群 94.0% (280/298 例) 及び 78.0 件/人・年であった。[7.1、9.7、11.1.1 参照] 注 7) インスリングルルギンの承認された用法は、通常、1 日 1 回皮下投与で、注射時刻は毎日一定とする、である。			
23. 主要文献 1) ～7) (略) (新設)	23. 主要文献 1) ～7) (略) 8) Wadwa RP, et al.: Diabetes Obes Metab. 2022; (doi: 10.1111/dom.14849)			

ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）の
「用法及び用量に関連する注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）	ジーラスタ皮下注 3.6 mg ボディーポッド（協和キリン株式会社）
効能・効果	がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制	
改訂の概要	「用法及び用量に関連する注意」の項における、がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない旨の記載を、がん化学療法剤の投与開始 10 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない旨に変更する。	
改訂の理由及び調査の結果	国内外の診療ガイドライン、教科書、公表論文等に基づき、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
7. 用法及び用量に関連する注意 がん化学療法剤の投与開始 <u>14</u> 日前から 投与終了後 24 時間以内に本剤を投与し た場合の安全性は確立していない。	7. 用法及び用量に関連する注意 がん化学療法剤の投与開始 <u>10</u> 日前から 投与終了後 24 時間以内に本剤を投与し た場合の安全性は確立していない。