

再審査報告書

令和7年8月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------------|---|
| 販 売 名 | ソリクア配合注ソロスター |
| 有 効 成 分 名 | インスリン グラルギン（遺伝子組換え）／リキシセナチド |
| 申 請 者 名 | サノフィ株式会社 |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | インスリン療法が適応となる2型糖尿病 |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | 通常、成人には、5～20 ドーズ（インスリン グラルギン/リキシセナチドとして5～20 単位/5～20 μ g）を1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回5～10 ドーズから開始し、患者の状態に応じて増減するが、1日20 ドーズを超えないこと。なお、本剤の用量単位である1 ドーズには、インスリン グラルギン1 単位及びリキシセナチド1 μ gが含まれる。 |
| 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

ソリクア配合注ソロスター（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。なお、再審査期間中に、重要な特定されたリスクに「急性胆道系疾患」が追加された（令和 5 年 4 月）。

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"> 胃腸障害（悪心、嘔吐等） 過敏症反応 低血糖 膵炎 急性胆道系疾患 | <ul style="list-style-type: none"> 悪性新生物 膵癌 甲状腺髄様癌 投薬過誤（新たな用量単位による投与量設計間違い、注射用の糖尿病治療薬との取り違えを含む） 免疫原性／中和作用 急性腎障害 腸閉塞 | <ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害患者での使用 GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本剤切替え時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・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 | <ul style="list-style-type: none"> 該当なし | <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び配布 患者向け資材の作成及び配布 |

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

| ソリクア配合注ソロスター データベース調査 | |
|-----------------------|--|
| 目的 | <p><主要目的> 使用実態下における本剤新規使用者とインスリングルルギン新規使用者（《いづれも単剤使用又は経口グルカゴン様ペプチド 1（以下、「GLP-1」）受容体作動薬以外の経口血糖降下薬（以下、「OAD」）との併用のみとし、他の糖尿病治療薬の併用は無い》（以下、《 》内を「±OAD」）の「医療機関での処置を伴った低血糖」の発現率を算出し、2 群間の患者背景の比較を踏まえて評価する。</p> <p><副次目的①> 使用実態下の本剤新規使用者で、GLP-1 受容体作動薬±OAD から本剤±OAD に切り替えた患者と、OAD から本剤±OAD に切り替えた患者における「医療機関での処置を伴った低血糖」及び「入院加療を伴った高血糖緊急症」の発現率を算出し、2 群間の患者背景の比較を踏まえて評価する。</p> <p><副次目的②> 使用実態下の本剤新規使用者で、GLP-1 受容体作動薬と持効型溶解インスリン製剤の併用±OAD から本剤±OAD に切り替えた患者と、持効型溶解インスリン製剤±OAD から本剤±OAD に切り替えた患者における「医療機関での処置を伴った低血糖」及び「入院加療を伴った高血糖緊急症」の発現率を算出し、2 群間の患者背景の比較を踏まえて評価する。</p> |
| 安全性検討事項 | <主要目的> |

| | |
|--------------|--|
| | 低血糖（重要な特定されたリスク） ＜副次目的①及び②＞ GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本剤切替え時の安全性（重要な不足情報） |
| 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 | EBM Provider（メディカル・データ・ビジョン株式会社） |
| 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 | ＜主要目的＞ 曝露群：本剤の新規使用者±OAD、参照群：インスリン グラルギンの新規使用者±OAD ＜副次目的①＞ 曝露群：GLP-1 受容体作動薬±OAD から切り替えた本剤の新規使用者±OAD、参照群：OAD から切り替えた本剤の新規使用者±OAD ＜副次目的②＞ 曝露群：GLP-1 受容体作動薬と持効型溶解インスリン製剤±OAD から切り替えた本剤の新規使用者±OAD、参照群：持効型溶解インスリン製剤±OAD から切り替えた本剤の新規使用者±OAD |
| アウトカム定義 | 医療機関での処置を伴った低血糖：低血糖に関連する傷病名があり、かつ20%又は50%のブドウ糖注射液の処方があること 入院加療を伴った高血糖緊急症：高浸透圧性高血糖状態又は糖尿病性ケトアシドーシスに関連する傷病名を有する入院があること |
| 解析に要した対象者数 | ＜主要目的＞ 曝露群：438例、参照群：9,295例 ＜副次目的①＞ 曝露群：201例、参照群：201例 ＜副次目的②＞ 曝露群：255例、参照群：623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の作成及び配布 | |
| 目的 | 本剤の取り扱いに関する適正使用情報を提供し、投薬過誤を防止する。 |
| 安全性検討事項 | 投与過誤 |
| 具体的な方法 | ・本剤納入時に医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業のホームページに掲載する。 |
| 実施期間 | 販売開始日（令和2年6月8日）から実施中 |
| 備考 | |

表5 患者向け資材の概要

| | |
|---------------|---|
| 患者向け資材の作成及び配布 | |
| 目的 | 本剤の取り扱いに関する適正使用情報を提供し、投薬過誤を防止する。 |
| 安全性検討事項 | 投与過誤 |
| 具体的な方法 | ・本剤納入時に医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業のホームページに掲載する。 |
| 実施期間 | 販売開始日（令和2年6月8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、①重要な特定されたリスクである「低血糖」及び②重要な不足情報である「GLP-1 受容体作動薬（インスリン製剤との併用を含む）から本剤切替え時の安全性」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、医療機関での処置を伴った低血糖及び入院加療を伴った高血糖緊急症の発生状況は表 7 のとおりであった。主要目的について、参照群の医療機関での処置を伴った低血糖の発現率 [95%信頼区間] (人年) は 0.011 [0.006, 0.018] であり、曝露群では医療機関での処置を伴った低血糖の発現は認められなかった。また、副次目的①及び②について、曝露群及び参照群の両群で医療機関での処置を伴った低血糖及び入院加療を伴った高血糖緊急症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 | <p><主要目的></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2020年6月1日以降に本剤又はインスリン グラルギンの処方があること ・データ期間中の当該患者の医療記録が記録された最も早い日から当該患者の医療記録が記録された最も遅い日までの期間（以下、「観察期間」）中に、2型糖尿病の診断名があること ・本剤又はインスリン グラルギンの初回処方日に15歳以上であること ・本剤又はインスリン グラルギンの初回処方日前に90日以上の上在籍データが存在すること ・本剤又はインスリン グラルギンの初回処方日前90日間に、本剤及びインスリン グラルギンの処方がないこと <p><副次目的①及び②></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2020年6月1日以降に本剤の処方があること（共通） ・観察期間中に2型糖尿病の診断名があること（共通） ・本剤の初回処方日に15歳以上であること（共通） ・本剤の初回処方日前に90日以上の上在籍データが存在すること（共通） ・本剤の初回処方日前90日間に、GLP-1受容体作動薬及び／又はOADの処方が存在すること（①のみ） ・本剤の初回処方日前90日間に、持効型溶解インスリン製剤の処方が存在すること（②のみ） |
| 除外基準 | <p><主要目的></p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間中に1型糖尿病の診断名があること ・本剤とインスリン グラルギンの両剤の初回処方日が同日にあること ・本剤又はインスリン グラルギンの初回処方日前90日間に、他のインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬（経口剤含む）の処方があること ・本剤又はインスリン グラルギンの初回処方日前90日間に、「医療機関での処置を伴った低血糖」の発現があること <p><副次目的①及び②></p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間中に1型糖尿病の診断名があること（共通） ・本剤の初回処方日前90日間に、インスリン製剤の処方が存在すること（①のみ） ・本剤の初回処方日前90日間に、持効型溶解インスリン製剤に該当しないインスリン製剤の処方が存在すること（②のみ） ・本剤の初回処方日と同日に、GLP-1受容体作動薬及び／又はインスリン製剤の処方があること（共通） ・本剤の初回処方日前90日間に、「医療機関での処置を伴った低血糖」及び／又は「入院加療を伴った高血糖緊急症」の発現があること（共通） |
| 解析対象 | <p><主要目的></p> <p>曝露群：438例、参照群：9,295例</p> <p><副次目的①></p> <p>曝露群：201例、参照群：201例</p> <p><副次目的②></p> <p>曝露群：255例、参照群：623例</p> |
| 備考 | |

表7 医療機関での処置を伴った低血糖及び入院加療を伴った高血糖緊急症の発現状況
(解析対象集団)

| | 対象患者数 | 医療機関での処置を伴った低血糖 | | | 入院加療を伴った高血糖緊急症 | | |
|---------|-------|-----------------|-----------|-------------------------|----------------|----------|-----------------------|
| | | 発現患者数 | 総追跡期間(年) | 発現率(/人年) [95%信頼区間] | 発現患者数 | 総追跡期間(年) | 発現率(/人年) [95%信頼区間] |
| <主要目的> | | | | | | | |
| 参照群 | 9,295 | 14 | 1,306.163 | 0.011 [0.006, 0.018] | — | — | — |
| 曝露群 | 438 | 0 | 98.511 | 0.000 [0.000, —] | — | — | — |
| <副次目的①> | | | | | | | |
| 参照群 | 201 | 0 | 57.884 | 0.000 [0.000, —] | 0 | 57.884 | 0.000 [0.000, —] |
| 曝露群 | 201 | 0 | 86.489 | 0.000 [0.000, —] | 0 | 86.489 | 0.000 [0.000, —] |
| <副次目的②> | | | | | | | |
| 参照群 | 623 | 0 | 168.805 | 0.000 [0.000, —] | 0 | 168.805 | 0.000 [0.000, —] |
| 曝露群 | 255 | 0 | 79.102 | 0.000 [0.000, —] | 0 | 79.102 | 0.000 [0.000, —] |

—：推定不能

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「低血糖」以外の「胃腸障害（悪心、嘔吐等）」、「過敏症反応」、「膵炎」、「急性胆道性疾患」は、発生傾向の変化は認められなかった。重要な潜在的リスクのうち「悪性新生物」、「膵癌」、「甲状腺髄様癌」、「免疫原性／中和作用」、「急性腎障害」は報告がなかった。「腸閉塞」は2例（重篤2例）報告があり本剤以外の要因が考えられる事例であったが、他のGLP-1受容体作動薬を含めた検討により、再審査申請後の令和7年7月に「使用上の注意」を改訂した。「投薬過誤（新たな用量単位による投与量設計間違い、注射用の糖尿病治療薬との取り違えを含む）」は313例報告され、うち27例（重篤1例）に副作用が発現した。重篤な副作用（狭心症）の報告については、投薬過誤によって発現した副作用ではなかった。安全性定期報告の期間ごとの報告件数の増減はあるものの、増加傾向は認められていなかったが、再審査終了後も企業作成の資材により注意喚起を継続する予定である。重要な不足情報である「腎機能障害患者での使用」について、再審査期間中に副作用症例報告を行った症例において、腎機能障害を有する患者はいなかった。

以上の結果、再審査期間中に得られた製造販売後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47例66件（重篤7例8件、非重篤41例58件）、予測できる重篤な副作用は9例9件であった。感染症報告はなかった。

主な副作用（基本語別で総数3件以上又は重篤1件以上）は表8のとおりであった。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、今後も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 | 47 | 66 | 7 | 8 | 41 | 58 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 無顆粒球症 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 低ナトリウム血症 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| ケトアシドーシス | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 突発性難聴 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 狭心症 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 9 | 10 | 2 | 2 | 8 | 8 |
| 麻痺性イレウス | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 | 11 | 0 | 0 | 9 | 11 |
| そう痒症 | 4 | 4 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 | 16 | 0 | 0 | 13 | 16 |
| 異常感 | 4 | 4 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| 発熱 | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 骨折 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |

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