

添付文書改訂のお知らせ

処方箋医薬品

選択的 SGLT2 阻害剤 — 2 型糖尿病治療剤 —

スーグラ錠25mg

スーグラ錠50mg

(一般名：イプラグリフロジン L-プロリン)

注意—医師等の処方箋により使用すること

2018年10月

アステラス製薬株式会社（製造販売）

寿製薬株式会社（販売提携）

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の一部を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂概要】（自主改訂）

1. 「重要な基本的注意」の項の本剤とインスリン製剤、GLP-1受容体作動薬との併用に関しては検討されていない旨の記載を削除しました。
2. 本剤と他の糖尿病用薬との併用時における低血糖に関する注意について、「重大な副作用」の項にインスリン製剤を追記し、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項のインスリン製剤の記載の順番を変更しました。また、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「併用注意」及び「重大な副作用」の項にGLP-1受容体作動薬を追記しました。
3. 「重大な副作用」の項の「低血糖」に発現頻度を追記しました。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p>1. 慎重投与</p> <p>(1)～(2) (省略：現行のとおり)</p> <p>(3)他の糖尿病用薬（特に、<u>インスリン製剤</u>、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は<u>GLP-1受容体作動薬</u>）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。〔重要な基本的注意(1)〕、〔相互作用〕、〔副作用〕及び〔臨床成績〕の項参照〕</p> <p>(4)～(5) (省略：現行のとおり)</p>	<p>1. 慎重投与</p> <p>(1)～(2) (省略)</p> <p>(3)他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は<u>インスリン製剤</u>）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。〔重要な基本的注意(1)〕、〔相互作用〕、〔副作用〕及び〔臨床成績〕の項参照〕</p> <p>(4)～(5) (省略)</p>

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）												
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、<u>インスリン製剤</u>、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>GLP-1受容体作動薬</u>と併用する場合、<u>低血糖のリスクが増加するおそれがある</u>。<u>インスリン製剤</u>、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>GLP-1受容体作動薬</u>と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、<u>これらの薬剤の減量を検討すること</u>。（「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2)～(12) （省略：現行のとおり）</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>インスリン製剤</u>と併用する場合、<u>低血糖のリスクが増加するおそれがある</u>。<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>インスリン製剤</u>と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>インスリン製剤</u>の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>(2)～(12) （省略）</p> <p>(13)本剤と<u>インスリン製剤</u>、<u>GLP-1受容体作動薬</u>との併用における有効性及び安全性は検討されていない。</p>												
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="177 996 759 1865"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 等</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、<u>インスリン製剤</u>、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>GLP-1受容体作動薬</u>と併用する場合、<u>低血糖のリスクが増加するおそれがある</u>。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。</td> <td>糖尿病用薬（特に、<u>インスリン製剤</u>、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>GLP-1受容体作動薬</u>）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>（他の項 省略：現行のとおり）</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、 <u>インスリン製剤</u> 、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>GLP-1受容体作動薬</u> と併用する場合、 <u>低血糖のリスクが増加するおそれがある</u> 。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬（特に、 <u>インスリン製剤</u> 、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>GLP-1受容体作動薬</u> ）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="842 996 1425 1865"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 等</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>インスリン製剤</u>と併用する場合、<u>低血糖のリスクが増加するおそれがある</u>。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>インスリン製剤</u>の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。</td> <td>糖尿病用薬（特に、<u>スルホニルウレア剤</u>、<u>速効型インスリン分泌促進剤</u>又は<u>インスリン製剤</u>）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table> <p>（他の項 省略）</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>インスリン製剤</u> と併用する場合、 <u>低血糖のリスクが増加するおそれがある</u> 。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>インスリン製剤</u> の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬（特に、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>インスリン製剤</u> ）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、 <u>インスリン製剤</u> 、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>GLP-1受容体作動薬</u> と併用する場合、 <u>低血糖のリスクが増加するおそれがある</u> 。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬（特に、 <u>インスリン製剤</u> 、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>GLP-1受容体作動薬</u> ）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ピグアナイド系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1受容体作動薬 DPP-4阻害剤 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>インスリン製剤</u> と併用する場合、 <u>低血糖のリスクが増加するおそれがある</u> 。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>インスリン製剤</u> の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	糖尿病用薬（特に、 <u>スルホニルウレア剤</u> 、 <u>速効型インスリン分泌促進剤</u> 又は <u>インスリン製剤</u> ）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。											

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）																														
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖（1.0%^{注1)}：他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬）との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重要な基本的注意(1)」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>2)～4) （省略：現行のとおり）</p> <p><u>注1) 承認時までの国内の臨床試験（他の糖尿病薬と併用しない場合）の試験結果に基づいている。</u></p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="204 949 759 1200"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害^{注2)}</td> <td></td> <td></td> <td>湿疹、発疹、蕁麻疹</td> <td>そう痒症</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">（他の項 省略：現行のとおり）</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>注2)</u> （省略：現行のとおり）</p>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	皮膚及び皮下組織障害 ^{注2)}			湿疹、発疹、蕁麻疹	そう痒症	（他の項 省略：現行のとおり）					<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖：他の糖尿病用薬（特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤）との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。（「重要な基本的注意(1)」及び「臨床成績」の項参照）</p> <p>2)～4) （省略）</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="869 949 1425 1200"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害^{注)}</td> <td></td> <td></td> <td>湿疹、発疹、蕁麻疹</td> <td>そう痒症</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">（他の項 省略）</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>注)</u> （省略）</p>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	皮膚及び皮下組織障害 ^{注)}			湿疹、発疹、蕁麻疹	そう痒症	（他の項 省略）				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																											
皮膚及び皮下組織障害 ^{注2)}			湿疹、発疹、蕁麻疹	そう痒症																											
（他の項 省略：現行のとおり）																															
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明																											
皮膚及び皮下組織障害 ^{注)}			湿疹、発疹、蕁麻疹	そう痒症																											
（他の項 省略）																															

【改訂理由】

1. 「重要な基本的注意」の項の本剤とインスリン製剤、GLP-1受容体作動薬との併用に関しては検討されていない旨の記載を削除

製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用試験（二重盲検比較試験及び長期継続投与試験）、GLP-1受容体作動薬との併用試験）において、本剤とインスリン製剤及びGLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性が検討されました。平成30年5月29日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡を受け、「重要な基本的注意」の項の「本剤とインスリン製剤、GLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。」を削除しました。また、「臨床成績」の項に試験結果を追記しました。

【臨床成績】

2. 併用療法

(3) インスリン製剤との併用試験

1) 二重盲検比較試験²⁷⁾

インスリン製剤単独療法又はインスリン製剤とDPP-4阻害剤との併用（インスリン製剤：中間型、持効型溶解、混合型のいずれか単剤を使用、1日投与量は8単位以上40単位以下）で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ29.1%（175例中51例）、14.9%（87例中13例）であった。

インスリン製剤との併用試験の結果（最終評価時）

投与群	HbA1c (%)		
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの 変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み 平均値の差 [95%信頼区間] ^a
インスリン 単独投与 (n=87)	8.62 (0.86)	0.27 (0.65)	—
本剤50mg併用投与 (n=168)	8.67 (0.77)	-0.79 (0.66)	-1.07** [-1.24, -0.91]

a：共分散分析（投与群、ベースラインのHbA1c値、DPP-4阻害剤使用の有無をモデルに含む）

※：P<0.001

2) 長期継続投与試験²⁸⁾

上記1)の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回36週間（合計52週間）継続投与した。HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースラインから最終評価時までの変化量は $-0.83 \pm 0.72\%$ （168例）であった。低血糖症状の副作用発現割合は36.0%（175例中63例）であった。

(4) GLP-1受容体作動薬との併用試験²⁹⁾

GLP-1受容体作動薬単独療法又はGLP-1受容体作動薬とスルホニルウレア剤との併用療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者（103例）を対象に、本剤50mg又は100mg（増量時）を1日1回52週間投与した結果、HbA1c値（NGSP値：平均値±標準偏差）のベースライン（ $8.81 \pm 0.89\%$ ）から最終評価時までの変化量は $-0.92 \pm 0.80\%$ であった。低血糖症状の副作用発現割合は8.7%（103例中9例）であった。

27) Ishihara, H. et al.: Diabetes Obes. Metab. 18(12): 1207, 2016 [SGL-00611]

28) 社内報告書（2型糖尿病患者・インスリン併用試験）(DIR170022)

29) Ishihara, H. et al.: Diabetes Ther. 9 (4): 1549, 2018 [SGL-00833]

2. 本剤と他の糖尿病用薬との併用時における低血糖に関する注意について

インスリン製剤との併用試験において、低血糖が高頻度に認められたことから、「重大な副作用」の項にインスリン製剤を追記し、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項のインスリン製剤の記載の順番を変更する記載整備を行いました。また、GLP-1受容体作動薬との併用試験においても低血糖が認められたことから「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「併用注意」及び「重大な副作用」の項にGLP-1受容体作動薬を追記し、注意喚起することとしました。

3. 「重大な副作用」の項の「低血糖」に発現頻度を追記

「重大な副作用」の項の「低血糖」については頻度を記載しておりませんでした。平成31年度施行の「医療用医薬品の添付文書等の記載要領」を見据え、承認時までの国内臨床試験（他の糖尿病用薬と併用しない場合）の試験結果に基づいた発現頻度を追記しました。

上記、「使用上の注意」の項以外にも、「薬物動態」及び「臨床成績」の項の記載整備を行いました。詳細は添付文書をご参照ください。


この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.274 (2018年11月発行予定)」に掲載されます。

PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページ－Astellas Medical Net」(<https://amn.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

お問い合わせ先：
アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
医療関係者様用 フリーダイヤル 0120-189-371

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

販売提携
 **寿製薬株式会社**
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原 198