

使用上の注意改訂のお知らせ

2019年5月

選択的DPP-4阻害剤／選択的SGLT2阻害剤配合剤

◎ 2型糖尿病治療剤◎

処方箋医薬品^{注)}

スージャヌ[®] 配合錠

(シタグリプチンリン酸塩水和物／イプラグリフロジン L-プロリン配合錠)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の「使用上の注意」を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。

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。

弊社製品のご使用にあたって、副作用等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

製造販売元 MSD株式会社
発売元 アステラス製薬株式会社
販売提携 寿製薬株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
【使用上の注意】 1. 慎重投与	(3) 他の糖尿病用薬を投与中の患者に関する注意に『GLP-1受容体作動薬』を追記しました。
2. 重要な基本的注意	(1) 低血糖症状及びその対処方法に関する注意に『GLP-1受容体作動薬』を追記しました。
	インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対するシタグリプチンとインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性に関する記述を削除しました。
	(8) 薬生安通知*に基づき『外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）』を追記しました。
(10) 患者指導の内容に『血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。』を追記しました。	
3. 相互作用 〔併用注意〕	糖尿病用薬との併用注意の「臨床症状・措置方法」及び「機序・危険因子」に『GLP-1受容体作動薬』を追記しました。
4. 副作用 (1) 重大な副作用	1) 『GLP-1受容体作動薬』を追記するとともに記載順を整備しました。
	5) 「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更しました。
	12) 薬生安通知*に基づき『外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）』を追記しました。
(2) その他の副作用	『細菌尿』『ケトース』『齲歯』『脂肪肝』『薬疹』『筋痙縮』『尿量増加』を追記しました。

* 令和元年5月9日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）

- 今回の改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No.279（2019年5月）に掲載されます。
- 改訂後の添付文書全文は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）、MSD株式会社ホームページ（<https://www.msconnect.jp/>）ならびにアステラス製薬株式会社ホームページ（<https://amn.astellas.jp/>）に掲載しております。
- 流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本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。

《改訂内容》

改訂後	改訂前
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)～(2) 略（変更なし）</p> <p>(3) 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薬又はGLP-1受容体作動薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4)～(7) 略（変更なし）</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、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薬又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。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薬又はGLP-1受容体作動薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(2)～(7) 略（変更なし）</p> <p style="text-align: center;">削除→</p> <p>(8) イブラグリフロジンにより尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(9) 略（番号繰り上げ）</p> <p>(10) イブラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。</p> <p>3) 患者に対し、以下の点を指導すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。 ・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。 ・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。 <p>(11)～(15) 略（番号繰り上げ）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)～(2) 略</p> <p>(3) 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又は速効型インスリン分泌促進薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすことがある。（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）〕</p> <p>(4)～(7) 略</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、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(2)～(7) 略</p> <p>(8) インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対するシタグリプチンとインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。</p> <p>(9) イブラグリフロジンにより尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膽カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(10) 略</p> <p>(11) イブラグリフロジンの作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトosisがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。</p> <p>3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。</p> <p style="text-align: center;">←追記</p> <p>(12)～(16) 略</p>

()部：薬生安通知、 _____部：自主改訂、 部：削除

改訂後

3. 相互作用

略（変更なし）

〔併用注意〕（併用に注意すること）

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 ビッグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬等	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、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薬又はGLP-1受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕	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薬又はGLP-1受容体作動薬）との併用時には、本剤の血糖降下作用が加わることにより、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
以下略（変更なし）		

4. 副作用

略（変更なし）

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖**（頻度不明）：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薬又は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。これらの薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、シタグリプチン及びイブラグリフロジンにおいて、他の糖尿病用薬を併用しない場合で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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- 2)～4) 略（変更なし）
- 5) **急性腎障害**（頻度不明）：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6)～11) 略（変更なし）
- 12) **腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）、敗血症**（いずれも頻度不明）：腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 13)～14) 略（変更なし）

改訂前

3. 相互作用

略

〔併用注意〕（併用に注意すること）

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 ビッグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬等	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、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬）との併用時には、本剤の血糖降下作用が加わることにより、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
以下略		

4. 副作用

略

(1) 重大な副作用

- 1) **低血糖**（頻度不明）：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や速効型インスリン分泌促進薬）との併用で低血糖があらわれることがある。シタグリプチンとインスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。また、シタグリプチン及びイブラグリフロジンにおいて、他の糖尿病用薬を併用しない場合で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。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕
- 2)～4) 略
- 5) **急性腎不全**（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6)～11) 略
- 12) **腎盂腎炎、敗血症**（いずれも頻度不明）：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕
- 13)～14) 略

（ ）部：薬生安通知、 _____部：自主改訂、 _____部：移動、 _____部：削除

改訂後				改訂前			
(2) その他の副作用 略 (変更なし)				(2) その他の副作用 略			
種類 ／頻度	5% 以上	1～5% 未満	頻度不明 ^{注1)}	種類 ／頻度	5% 以上	1～5% 未満	頻度不明 ^{注1)}
略 (変更なし)				略			
感染症			膀胱炎、外陰部陰カンジダ症、鼻咽頭炎、細菌尿	感染症			膀胱炎、外陰部陰カンジダ症、鼻咽頭炎
代謝及び 栄養障害			ケトーシス	←追記			
胃腸障害		便秘	腹部不快感 (胃不快感を含む)、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、下痢、鼓腸、胃ボリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患、口内炎、嘔吐、齲歯	胃腸障害		便秘	腹部不快感 (胃不快感を含む)、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、悪心、下痢、鼓腸、胃ボリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、歯周炎、胃食道逆流性疾患、口内炎、嘔吐
肝胆道系 障害			肝機能異常、脂肪肝	肝胆道系 障害			肝機能異常
略 (変更なし)				略			
皮膚及び 皮下組織 障害			発疹 ^{注2)} 、湿疹 ^{注2)} 、冷汗、多汗症、蕁麻疹 ^{注2)} 、皮膚血管炎、血管浮腫、そう痒症 ^{注2)} 、薬疹 ^{注2)}	皮膚及び 皮下組織 障害			発疹 ^{注2)} 、湿疹 ^{注2)} 、冷汗、多汗症、蕁麻疹 ^{注2)} 、皮膚血管炎、血管浮腫、そう痒症 ^{注2)}
筋骨格系 及び結合 組織障害			関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE症候群、筋痙縮	筋骨格系 及び結合 組織障害			関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、RS3PE症候群
略 (変更なし)				略			
臨床検査			心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リボ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、尿量増加	臨床検査			心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リボ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、尿中 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、血中ケトン体増加、尿中 α_1 ミクログロブリン増加
注1) いずれかの有効成分 (シタグリプチンあるいはイブラグリフロジン) の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている。				注1) いずれかの有効成分 (シタグリプチンあるいはイブラグリフロジン) の自発報告あるいは海外又は国内臨床試験で認められている。			
注2) イブラグリフロジンの投与初期に比較的多く発現していることから、本剤投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科医と相談して適切な処置を行うこと。				注2) イブラグリフロジンの投与初期に比較的多く発現していることから、本剤投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科医と相談して適切な処置を行うこと。			

() 部：自主改訂)

《改訂理由》

慎重投与

- (3) 本剤の配合成分であるイプラグリフロジンの使用上の注意と整合を取るため追記しました。

重要な基本的注意

- (1) 本剤の配合成分であるイプラグリフロジンの使用上の注意と整合を取るため追記しました。
- ・ 従来あった (8) を、本剤の配合成分であるシタグリプチンの使用上の注意と整合を取るため削除しました。
- (8) 国内外において、SGLT2阻害剤と因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されていることから、追記して注意喚起することとしました。本改訂はSGLT2阻害剤が対象となったクラスラベルの改訂です。
- (10) 本剤の配合成分であるイプラグリフロジンの使用上の注意と整合を取るため追記しました。

相互作用〔併用注意〕

- ・ 本剤の配合成分であるイプラグリフロジンの使用上の注意と整合を取るため追記しました。

重大な副作用

- 1) 本剤の配合成分であるイプラグリフロジンの使用上の注意と整合を取るため追記しました。
- 5) 平成29年3月14日付の厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課 事務連絡に基づき、「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更しました。
- 12) 国内外において、SGLT2阻害剤と因果関係が否定できない外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）を認めた症例が報告されていることから、追記して注意喚起することとしました。本改訂はSGLT2阻害剤が対象となったクラスラベルの改訂です。

その他の副作用

- ・ 本剤の配合成分であるイプラグリフロジンの使用上の注意と整合を取るため追記しました。

製品情報お問い合わせ先

製造販売元 **MSD株式会社**
東京都千代田区九段北1-13-12

発売元 **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

MSD 株式会社
MSD カスタマーサポートセンター
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

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
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-189-371

2019年5月
改訂連絡番号：19-07

(MSD) X19KAIT0011-0000
(API) SJN36001A01