

再審査報告書

令和7年5月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スーグラ錠 25 mg スーグラ錠 50 mg
有効成分名	イブラグリフロジン L-プロリン
申請者名	アステラス製薬株式会社
承認の 効能・効果	① 2型糖尿病 ② <u>1型糖尿病</u>
承認の 用法・用量	① 2型糖尿病 通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。 ② <u>1型糖尿病</u> <u>インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。</u>
承認年月日	① 平成 26 年 1 月 17 日 ② <u>平成 30 年 12 月 21 日</u>
再審査期間	① 8 年 (平成 26 年 1 月 17 日～令和 4 年 1 月 16 日) ② <u>4 年 (平成 30 年 12 月 21 日～令和 4 年 12 月 20 日)</u>
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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

スーグラ錠 25 mg 及び同 50 mg (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「ショック、アナフィラキシー」を追加した(令和 2 年 2 月)。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

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"> 低血糖 性器感染 尿路感染 多尿・頻尿 脱水等の体液量減少に関連する事象 ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響 ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> 体重減少の安全性への影響 腎障害 骨折 悪性腫瘍 心血管系疾患 下肢切断 	<ul style="list-style-type: none"> 高齢者への投与時の安全性 腎機能障害患者への投与時の安全性 肝機能障害患者への投与時の安全性
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[低血糖] (1 型糖尿病) 製造販売後データベース調査 [ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響] (1 型糖尿病) 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 患者向け資材(服薬説明冊子「スーグラ錠 25 mg、50 mg を服薬される患者さんへ」、服薬説明リーフ「スーグラ錠を服薬される患者さんへ」)の作成と提供 患者向け資材(服薬時注意喚起カード「スーグラ錠を服薬される 1 型糖尿病患者さんへ」、患者カード「私は糖尿病の治療のためスーグラ錠(SGLT2 阻害薬)を服用しています。」「服薬指導用下敷き(1 型糖尿病)」)の作成と提供 医療従事者向け資材(「スーグラ錠 25 mg、50 mg 適正使用ガイド」)の作成と提供

*本再審査申請後に、「2 型糖尿病」に係る再審査が終了したため、「2 型糖尿病」に係る追加の医薬品安全性監視活動等については記載を省略した。

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 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Iの概要

医療情報データベース JMDC claims database を用いた 1 型糖尿病患者における基礎インスリン単独処方とイブラグリフロジン併用処方を比較した際の重症低血糖発現リスクに関するコホート研究 (MA-3234-SH)	
目的	本剤の 1 型糖尿病患者への効能・効果追加から約 3 年間(平成 30 年 12 月～令和 3 年 12 月)において、1 型糖尿病患者を対象集団とし、基礎インスリン単剤治療を受けている患者群と、基礎インスリンと本剤を併用している患者群で重症低血糖の発症率を比較し評価する。
安全性検討事項	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	JMDC Claims Database
調査に利用したデータ期間	平成 30 年 6 月～令和 3 年 12 月
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	曝露群：基礎インスリン及び本剤が併用処方された 1 型糖尿病患者 対照群：基礎インスリンが単独処方された 1 型糖尿病患者
アウトカム定義	以下の 1 及び 2 に該当する重症低血糖 1. 入院又は外来を問わずレセプト上に重症低血糖（疑いを除く）の傷病コードが付与されている 2. 1 と同一レセプト上に 50%以下のグルコース注射液の処方がある
解析に供した対象者数	曝露群：702 例 対照群：7,419 例
備考	*重要な特定されたリスクとして設定した「低血糖」のうち、重症低血糖の発現について検討した。

表 4 製造販売後データベース調査IIの概要

医療情報データベース JMDC claims database を用いた 1 型糖尿病患者における基礎インスリン単独処方とイブラグリフロジン併用処方を比較した際の糖尿病性ケトアシドーシス発現リスクに関するコホート研究 (MA-3234-DKA)	
目的	本剤の 1 型糖尿病患者への効能・効果追加から約 3 年間（平成 30 年 12 月～令和 3 年 12 月）において、1 型糖尿病患者を対象集団とし、基礎インスリン単剤治療を受けている患者群と、基礎インスリンと本剤を併用している患者群で糖尿病性ケトアシドーシスの発症率を比較し評価する。
安全性検討事項	ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響*
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	JMDC Claims Database
調査に利用したデータ期間	平成 30 年 6 月～令和 3 年 12 月
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	曝露群：基礎インスリン及び本剤が併用処方された 1 型糖尿病患者 対照群：基礎インスリンが単独処方された 1 型糖尿病患者
アウトカム定義	以下の糖尿病性ケトアシドーシス ・入院及び診断群分類（DPC）レセプトに糖尿病性ケトアシドーシス（疑いを除く）の傷病コードが付与され、入院日±1 日に診療開始日が存在する
解析に供した対象者数	曝露群：634 例 対照群：6,409 例
備考	*重要な特定されたリスクとして設定した「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」のうち、糖尿病性ケトアシドーシスの発現について検討した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 から表 7 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 医療従事者向け資材（効能共通）の概要

医療従事者向け資材（「スーグラ錠 25 mg、50 mg 適正使用ガイド」）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、また臨床検査への影響に関して、医療従事者への適切な指導を促すため。
安全性検討事項	低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、脱水等の体液量減少に関連する事象、体重減少の安全性への影響、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響、高齢者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性
具体的な方法	納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	製造販売承認日（平成 26 年 1 月 17 日）から実施中
備考	

表 6 患者向け資材I（効能共通）の概要

患者向け資材（服薬説明冊子「スーグラ錠 25 mg、50 mg を服薬される患者さんへ」、服薬説明リーフ「スーグラ錠を服薬される患者さんへ」）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。

安全性検討事項	低血糖、性器感染、尿路感染、多尿・頻尿、脱水等の体液量減少に関連する事象、体重減少の安全性への影響、ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響、腎機能障害患者への投与時の安全性
具体的な方法	納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	製造販売承認日（平成26年1月17日）から実施中
備考	

表7 患者向け資材II（1型糖尿病）の概要

患者向け資材（服薬時注意喚起カード「スーグラ錠を服薬される1型糖尿病患者さんへ」、患者カード「私は糖尿病の治療のためスーグラ錠（SGLT2阻害薬）を服用しています。」、「服薬指導用下敷き（1型糖尿病）」）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すとともに、1型糖尿病患者に対してはケトアシドーシス関連事象を起こしやすい状況について情報提供を行うことで、副作用の発現及び悪化を防止するため。
安全性検討事項	ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響
具体的な方法	納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	令和元年11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、重要な特定されたリスクである「低血糖」及び「ケトアシドーシス、ケトン体増加による影響」については、製造販売後データベース調査により検討した（4.1.1項及び4.1.2項参照）。その他の安全性検討事項については、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集した。その結果、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。

4.1.1 製造販売後データベース調査I

製造販売後データベース調査Iでは、重症低血糖の発現リスクについて検討した。組入れ基準、除外基準及び解析対象は表8のとおりであり、マッチドコホートにおける初回の重症低血糖の発現状況は表9のとおりであった。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0.284 [0.126, 0.637] であり、対照群と比較して、曝露群で重症低血糖の発現リスクは統計学的に有意に低かった。以上の結果から、1型糖尿病患者において、本剤とインスリン製剤を併用することによる重症低血糖発現のリスクの増加は認められなかった。

表8 製造販売後データベース調査Iの組入れ／除外基準及び解析対象

組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> データ期間中に1型糖尿病（疑いを除く）の傷病コードを有する。 データ期間中に基礎インスリン製剤の処方がある。 本剤の1型糖尿病に係る効能・効果等の承認日以降に本剤（新規）又は基礎インスリン製剤が処方されている。 Look back period (Index date[*]から過去6か月間) を有する。
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な腎機能障害を有する。 データ期間中にSU薬、グリノド薬、DPP4阻害薬、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、GLP-1受容体作動薬及びSGLT2阻害薬（本剤及びダバグリフロジンを除く）の処方がある。
解析対象	組入れ基準に該当し、除外基準に該当しない8,121例（曝露群702例、対照群7,419例）

	を解析に供した。曝露群及び対照群の患者背景を調整するため、共変量〔年齢、性別、Index date [*] の年、Index date [*] の入院/外来、糖尿病性ケトアシドーシス/重症低血糖の発現歴、adapted Diabetes Complications Severity Index、Charlson Comorbidity Index、Index date [*] 以前の外来治療におけるインスリン処方歴、併用薬剤及びリアルタイム持続グルコース測定〕を説明変数にして推定した傾向スコアを用いて、曝露群と対照群を最大 1:10 の変動比で抽出し、傾向スコアマッチングさせた集団をマッチドコホート（曝露群：702 例、対照群：5,192 例）として解析対象とした。
備考	*曝露群については本剤の初回処方日、対照群については本剤の 1 型糖尿病に係る効能・効果等の承認日以降の初回処方日

表 9 重症低血糖の発現率及びハザード比（解析対象集団）

	対象者数	発現症例数	発現率 (/1000 人年)	ハザード比 [95%信頼区間]
対照群	5,192	207	21.7	Reference
曝露群	702	6	6.6	0.284 [0.126, 0.637]

4.1.2 製造販売後データベース調査II

製造販売後データベース調査IIでは、糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスクについて検討した。組入れ基準、除外基準及び解析対象は表 10 のとおりであり、マッチドコホートにおける初回の糖尿病性ケトアシドーシスの発現状況は表 11 のとおりであった。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 0.902 [0.418, 1.945] であり、対照群と比較して、曝露群で糖尿病性ケトアシドーシスの発現リスクに統計学的な有意差は認められなかった。以上の結果から、1 型糖尿病患者において、本剤とインスリン製剤を併用することによる、糖尿病性ケトアシドーシスの発現のリスクの増加は認められなかった。

表 10 製造販売後データベース調査IIの組入れ/除外基準及び解析対象

組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> データ期間中に 1 型糖尿病（疑いを除く）の傷病コードを有する。 データ期間中に基礎インスリン製剤の処方がある。 本剤の 1 型糖尿病に係る効能・効果等の承認日以降に本剤（新規）又は基礎インスリン製剤が処方されている。 Look back period（Index date[*]から過去 6 か月間）を有する。
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 重篤な腎機能障害を有する。 診療開始日が Index date[*]以前である糖尿病性ケトアシドーシス（疑いを除く）の傷病名コードを有する。 データ期間中に SU 薬、グリニド薬、DPP4 阻害薬、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、GLP-1 受容体作動薬及び SGLT2 阻害薬（本剤及びダバグリフロジンを除く）の処方がある。
解析対象	組入れ基準に該当し、除外基準に該当しない 7,043 例（曝露群 634 例、対照群 6,409 例）を解析に供した。曝露群及び対照群の患者背景を調整するため、共変量〔年齢、性別、Index date [*] の年、Index date [*] の入院/外来、SH の発現歴、adapted Diabetes Complications Severity Index、Charlson Comorbidity Index、Index date [*] 以前の外来治療におけるインスリン処方歴及び併用薬剤〕を説明変数にして推定した傾向スコアを用いて、曝露群と対照群を最大 1:10 の変動比で抽出し、傾向スコアマッチングさせた集団をマッチドコホート（曝露群：634 例、対照群：4,651 例）として解析対象とした。
備考	*曝露群については本剤の初回処方日、対照群については本剤の 1 型糖尿病に係る効能・効果等の承認日以降の初回処方日

表 11 糖尿病ケトアシドーシスの発現率及びハザード比（解析対象集団）

	対象者数	発現症例数	発現率 (/1000 人年)	ハザード比 [95%信頼区間]
対照群	4,651	75	8.5	Reference
曝露群	634	7	8.3	0.902 [0.418, 1.945]

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重篤 94 例 109 件、非重篤 188 例 223 件であり、予測できる重篤な副作用は 140 例 146 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用¹⁾は表 12 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、現時点で更なる注意喚起は不要と判断し、今後も情報収集に努めることとした。

表 12 「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	271	332	94	109	188	223
感染症および寄生虫症	19	19	7	7	12	12
カンジダ感染	9	9	0	0	9	9
代謝および栄養障害	48	49	34	35	14	14
コントロール不良の糖尿病	4	4	4	4	0	0
低カリウム血症	4	4	4	4	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	17	17	17	17	0	0
神経系障害	26	27	13	13	13	14
脳梗塞	6	6	6	6	0	0
腎および尿路障害	31	35	5	6	27	29
排尿困難	6	6	0	0	6	6
生殖系および乳房障害	13	18	3	4	10	14
勃起不全	3	4	3	4	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	29	31	5	5	24	26
発熱	6	6	2	2	4	4
臨床検査	52	54	5	6	47	48
グリコヘモグロビン増加	11	11	0	0	11	11
血中ブドウ糖増加	7	7	0	0	7	7
糸球体濾過率異常	9	9	0	0	9	9

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

本剤の有効性に関する製造販売後調査等は実施していない。

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重大な措置は実施していない。

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は 4 件あり、研究報告はなく、概要は表 13 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

¹⁾ 基本語別で総数 6 件以上又は重篤 4 件以上の発現がみられた副作用をまとめた

表 13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 韓国の添付文書改訂（会陰部の壊疽性筋膜炎（フルニエ壊疽）の追記）に関する措置報告（2件） ② ロシア連邦規制当局によるイブラグリフロジンの新規承認情報及び添付文書情報（下肢切断の記載）に関する措置報告（令和元年12月） ③ 韓国の添付文書改訂（アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックの追記）に関する措置報告（令和2年9月）
研究報告	該当なし
備考	

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、本剤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