

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的SGLT2阻害剤

—2型糖尿病治療剤—

ルセオグリフロジン水和物製剤

ルセファイ錠 2.5mg

ルセファイ錠 5mg

Lusefi[®] tablets 2.5mg / Lusefi[®] tablets 5mg

ルセファイODフィルム 2.5mg

Lusefi[®] OD film 2.5mg

剤形	錠2.5mg、錠5mg：フィルムコーティング錠 ODフィルム2.5mg：口腔内崩壊フィルム剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠2.5mg：1錠中ルセオグリフロジンとして2.5mg含有 錠5mg：1錠中ルセオグリフロジンとして5mg含有 ODフィルム2.5mg：1枚中ルセオグリフロジンとして2.5mg含有
一般名	和名：ルセオグリフロジン水和物（JAN） 洋名：Luseogliflozin Hydrate（JAN）、luseogliflozin（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 錠2.5mg・錠5mg：2014年3月24日 ODフィルム2.5mg：2022年2月8日 薬価基準収載年月日 錠2.5mg・錠5mg：2014年5月23日 ODフィルム2.5mg：2022年5月25日 販売開始年月日 錠2.5mg・錠5mg：2014年5月23日 ODフィルム2.5mg：2022年6月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2024年12月改訂（錠2.5mg・錠5mg）及び2024年12月改訂（ODフィルム2.5mg）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
(1) 承認条件.....	2
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMPの概要.....	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名.....	3
(1) 和名.....	3
(2) 洋名.....	3
(3) 名称の由来.....	3
2. 一般名.....	3
(1) 和名（命名法）.....	3
(2) 洋名（命名法）.....	3
(3) ステム（stem）.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質.....	5
(1) 外観・性状.....	5
(2) 溶解性.....	5
(3) 吸湿性.....	5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5
(5) 酸塩基解離定数.....	5
(6) 分配係数.....	5
(7) その他の主な示性値.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	8
(2) 電解質等の濃度.....	8
(3) 熱量.....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
4. 力価.....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9
9. 溶出性.....	10
10. 容器・包装.....	10
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	10
(2) 包装.....	10
(3) 予備容量.....	10
(4) 容器の材質.....	10
11. 別途提供される資材類.....	10
12. その他.....	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果.....	11
2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 用法及び用量.....	11
(1) 用法及び用量の解説.....	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	11
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 臨床成績.....	13
(1) 臨床データパッケージ.....	13
(2) 臨床薬理試験.....	15
(3) 用量反応探索試験.....	21
(4) 検証的試験.....	24
(5) 患者・病態別試験.....	39
(6) 治療的使用.....	42
(7) その他.....	47
VI. 薬効薬理に関する項目	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	48
2. 薬理作用.....	48
(1) 作用部位・作用機序.....	48
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	48
(3) 作用発現時間・持続時間.....	59
VII. 薬物動態に関する項目	60
1. 血中濃度の推移.....	60
(1) 治療上有効な血中濃度.....	60
(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	60
(3) 中毒域.....	63
(4) 食事・併用薬の影響.....	63
2. 薬物速度論的パラメータ.....	67
(1) 解析方法.....	67
(2) 吸収速度定数.....	67
(3) 消失速度定数.....	67
(4) クリアランス.....	67
(5) 分布容積.....	67
(6) その他.....	67

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	67
(1) 解析方法	67
(2) パラメータ変動要因	67
4. 吸収	68
5. 分布	68
(1) 血液－脳関門通過性	68
(2) 血液－胎盤関門通過性	68
(3) 乳汁への移行性	68
(4) 髄液への移行性	68
(5) その他の組織への移行性	68
(6) 血漿蛋白結合率	69
6. 代謝	69
(1) 代謝部位及び代謝経路	69
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	70
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	70
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	71
7. 排泄	71
8. トランスポーターに関する情報	72
9. 透析等による除去率	72
10. 特定の背景を有する患者	73
11. その他	74

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

.....	75
1. 警告内容とその理由	75
2. 禁忌内容とその理由	75
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	75
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	75
5. 重要な基本的注意とその理由	75
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	77
(1) 合併症・既往歴等のある患者	77
(2) 腎機能障害患者	78
(3) 肝機能障害患者	78
(4) 生殖能を有する者	78
(5) 妊婦	78
(6) 授乳婦	78
(7) 小児等	79
(8) 高齢者	79
7. 相互作用	79
(1) 併用禁忌とその理由	79
(2) 併用注意とその理由	79
8. 副作用	80
(1) 重大な副作用と初期症状	81
(2) その他の副作用	83
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	93

10. 過量投与	93
11. 適用上の注意	93
12. その他の注意	94
(1) 臨床使用に基づく情報	94
(2) 非臨床試験に基づく情報	94

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	95
(1) 薬効薬理試験	95
(2) 安全性薬理試験	95
(3) その他の薬理試験	95
2. 毒性試験	98
(1) 単回投与毒性試験	98
(2) 反復投与毒性試験	98
(3) 遺伝毒性試験	98
(4) がん原性試験	99
(5) 生殖発生毒性試験	99
(6) 局所刺激性試験	100
(7) その他の特殊毒性	100

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	101
2. 有効期間	101
3. 包装状態での貯法	101
4. 取扱い上の注意	101
5. 患者向け資材	101
6. 同一成分・同効薬	101
7. 国際誕生年月日	101
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	101
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	101
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	101
11. 再審査期間	101
12. 投薬期間制限に関する情報	101
13. 各種コード	102
14. 保険給付上の注意	102

X I. 文献

1. 引用文献	103
2. その他の参考文献	105

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	106
2. 海外における臨床支援情報	107

目 次

XⅢ. 備考	108
1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたっての参考情報	108
(1) 粉碎	108
(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	111
2. その他の関連資料	112

略語集

略語	略していない表現又は説明 (英語)	略していない表現又は説明 (日本語)
ADH	alcohol dehydrogenase	アルコール脱水素酵素
ALDH	aldehyde dehydrogenase	アルデヒド脱水素酵素
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	AUC extrapolated to infinity	無限大 (∞) 時間までのAUC
AUC _{t1-t2}	AUC from time t1 to t2 hours	濃度実測時間内 (投与あるいは朝食開始後 t1からt2時間) におけるAUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BG	biguanide	ビグアナイド薬
BMI	body mass index	体格指数 [体重 (kg) /身長 (m) ²]
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CPR	C-peptide immunoreactivity	C-ペプチド
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
DIO	diet-induced obesity	食餌性肥満
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
DPP-4i	dipeptidyl peptidase-4 inhibitor	DPP-4阻害薬
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73m ²)
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GHb	glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
GK	Goto-Kakizaki	Goto-Kakizaki
Glinide	-	速効型インスリン分泌促進薬
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
GLUT	glucose transporter	グルコース輸送体
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓由来細胞株
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HOMA-R	homeostasis model assessment for insulin resistance	HOMA-R指数 インスリン抵抗性を示す指標
HOMA-β	homeostasis model assessment for beta cell function	HOMA-β指数 インスリン分泌機能を示す指標
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
Ki	kinetic constant for inhibitor	阻害定数
L/L群	Luseogliflozin/Luseogliflozin group	ルセオグリフロジン/ルセオグリフロジン群 治療期 I (二重盲検期) 及び治療期 II において本剤を投与した群
LSD	least significant difference	最小有意差
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	-
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OD	oral disintegrating	口腔内で崩壊する
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
P/L群	Placebo/Luseogliflozin group	プラセボ/ルセオグリフロジン群 治療期 I (二重盲検期) においてプラセボ、治療期 II において本剤を投与した群
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態

略語集

略語	略していない表現又は説明 (英語)	略していない表現又は説明 (日本語)
QTc	QT interval corrected	補正したQT間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction method	Fridericia 補正法で補正したQT間隔
SGLT	sodium glucose cotransporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
SMIT	sodium <i>myo</i> -inositol cotransporter	ナトリウム- <i>myo</i> -イノシトール共輸送体
STZ	streptozocin	ストレプトゾシン
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TK	thymidine kinase	チミジンキナーゼ
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TmG	maximal rate of tubular reabsorption of glucose	グルコース再吸収極量
TZD	thiazolidinedione	チアゾリジン薬
UGT	uridine disphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
Vd/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
α -GI	α -glucosidase inhibitor	α -グルコシダーゼ阻害薬
λ_z	terminal elimination rate constant	最終相の消失速度定数

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルセフィ（一般名：ルセオグリフロジン水和物）は、大正製薬（株）が日本国内で創薬・開発した選択的ナトリウム-グルコース共輸送体2（sodium-glucose cotransporter 2；SGLT2）阻害作用を有する2型糖尿病治療薬である。SGLT2は、腎臓の近位尿細管においてグルコースの再吸収を担う輸送体であり、ルセフィはSGLT2を選択的に阻害することによって、血中の過剰なグルコースを尿中に排泄させ、血糖低下作用を示す新規作用機序の経口血糖降下薬である。

ルセフィは、腎近位尿細管におけるグルコースの再吸収阻害により血糖低下作用を示すという作用機序から、インスリン分泌を介さずに高血糖を是正するため、インスリンの直接作用に起因する副作用の懸念が少なく、膵β細胞に負担をかけずに長期的に良好な血糖コントロールが期待される。

わが国における臨床試験は2008年に開始し、2型糖尿病患者を対象とした単独療法及び既存の経口血糖降下薬との併用療法においてルセフィ錠2.5mg、5mgの有効性及び安全性が確認されたことから、2013年4月に医薬品製造販売承認申請を行い、2014年3月に「2型糖尿病」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

また、服薬アドヒアランス向上を目指し、2022年2月にSGLT2阻害剤として世界で初めてODフィルムの医薬品製造販売承認を取得した。同一有効成分の異なる剤形が使用可能となり、患者の生活様式に応じた剤形選択が可能となった。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 腎近位尿細管において選択的にSGLT2の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖低下作用を示す、新しいタイプの糖尿病治療薬である。
(VI-2. (1) 作用部位・作用機序 の項参照)
- (2) 1日1回の経口投与により、HbA1cがプラセボに比べ有意に低下した。
(V-5. (4) 検証的試験 の項参照)
- (3) 単独投与により、長期（52週）にわたってHbA1c低下作用を維持した。
(V-5. (4) 検証的試験 2) 安全性試験 の項参照)
- (4) 本剤の作用機序から懸念される副作用として、「多尿・頻尿」「体液量減少」「尿路感染」「性器感染」「ケトン体増加」がある。これらを起こしやすい患者又は状態に投与する際は、特に注意が必要である。
(VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 の項参照)
- (5) 他の糖尿病用薬と同様に、「低血糖」の発現に注意が必要である。特に、スルホニルウレア剤、インスリン製剤又は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おそれがあるので、これらの薬剤の減量を検討すること。
(VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-7. (2) 併用注意とその理由、VIII-8. 副作用 の項参照)
- (6) ルセフィ錠とルセフィODフィルムの2剤形により、患者の生活様式に応じた2型糖尿病治療が可能である。
(IV-1. 剤形 の項参照)
- (7) 重大な副作用として、低血糖、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、脱水及びケトアシドーシスが報告されている。
(VIII-8. 副作用 の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤の識別性を高める目的で、製品名・含量を両面印字している。
- (2) PTPシートは、製品名・含量・薬効（糖尿病用薬）の識別性を高める目的で、ピッチコントロール（1錠ごとの定位置表示）を行っている。
- (3) 錠剤及びPTPシートの印字には、見やすく誤認しにくい「ユニバーサルデザインフォント」を採用している。
- (4) ウィークリー包装（PTP14錠シート）がある。
- (5) 水なしでも服用が可能で、錠剤をのみにくい患者にも服用しやすいODフィルム製剤がある。
- (6) ODフィルム製剤は薄いアルミ包装のために携帯に便利である。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	有	(「I-6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者用情報提供資料：ルセフィを適正にご使用いただくために (X III-2. その他の関連資料 の項参照) 患者用情報提供資料：ルセフィを服用される患者さんへ (X III-2. その他の関連資料 の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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】
低血糖 多尿・頻尿 体液量減少に関連する事象 性器感染 尿路感染 ケトアシドーシス	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	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		
使用実態下での2型糖尿病患者の長期投与における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者用情報提供資料「ルセフィを適正にご使用いただくために」の作成と提供 患者用情報提供資料「ルセフィを服用される患者さんへ」の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルセフィ錠2.5mg

ルセフィ錠5mg

ルセフィODフィルム2.5mg

(2) 洋名

Lusefi tablets 2.5mg

Lusefi tablets 5mg

Lusefi OD film 2.5mg

(3) 名称の由来

ルセフィ (Lusefi) は、一般名の Luseogliflozin (ルセオグリフロジン) +fineから命名した。

なお、ルセオグリフロジンの名称は、ラテン語で「光り輝く」を意味する「Luceo」に由来している。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ルセオグリフロジン水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

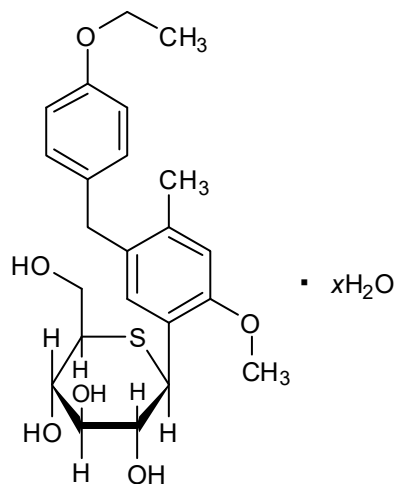
Luseogliflozin Hydrate (JAN)

luseogliflozin (INN)

(3) ステム (stem)

-gliflozin (SGLT2阻害剤)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{23}H_{30}O_6S \cdot xH_2O$

分子量 : 434.55 (無水物として)

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{5-[(4-Ethoxyphenyl)methyl]-2-methoxy-4-methylphenyl}-
6-(hydroxymethyl)thiane-3,4,5-triol hydrate (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号
治験番号：TS-071

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

ルセオグリフロジン水和物は、*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けなかった。

25°Cにおける水に対する溶解度は51.2µg/mLであり、温度の上昇に伴い、溶解度は増加した。pHによる溶解度の変動は認められなかった。

ルセオグリフロジン水和物の各種溶媒に対する溶解性 (20±5°C)

溶媒	溶解に必要な溶媒 (mL/g)	溶解性
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	0.8	極めて溶けやすい
アセトニトリル	80	やや溶けにくい
メタノール	30	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	80	やや溶けにくい
水	10000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

なし (25±1.5°C、75%RH、7日で吸湿度3%未満)

なお、約40~95%RHで一定の水分を保持し、40%RH以下では脱水が観察され、0%RHにおける質量減少は約2.8%であった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：159.0°C

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

159 (1-オクタノール/水) (log P = 2.20)

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -10.1^\circ$ [c=1、エタノール (99.5)]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、粉末X線回折）、旋光度、純度試験（類縁物質）、水分、含量、微生物限度

〔確認試験（赤外吸収スペクトル）、微生物限度は長期保存、加速試験のみで実施〕

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	ポリエチレン袋（内袋）2重／アルミラミネート袋（外袋）	3、6、9、12、18、24、36ヵ月	変化なし
加速試験		40°C/75%RH	ポリエチレン袋（内袋）2重／アルミラミネート袋（外袋）	1、3、6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60°C	ポリエチレン袋（内袋）2重／アルミラミネート袋（外袋）	1、2、3ヵ月	変化なし
	湿度	25°C/15%RH	遮光したガラス瓶（開栓）	1、2、3ヵ月	15%RH（低湿度）では1ヵ月で水分が低下した。
		25°C/95%RH			
光	D65ランプ、3000 lx、25°C	無包装 ^{a)}	65万、130万lx・h	表面が徐々に着色し、微黄白色に変化した。	

a) 無色ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目







1. 剤形



(1) 剤形の区別

錠2.5mg、錠5mg：フィルムコーティング錠

ODフィルム2.5mg：口腔内崩壊フィルム剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ルセフィ錠 2.5mg	ルセフィ錠 5mg
色・剤形		白色フィルムコーティング錠	白色フィルムコーティング錠
外形	上面		
	下面		
	側面		
大きさ	直径 (mm)	約7.1	約8.6
	厚み (mm)	約3.2	約5.0
	重量 (mg)	約144	約286

販売名		ルセフィODフィルム 2.5mg
色・剤形		白色口腔内崩壊フィルム剤
外形	形状	上面・下面  側面 
	大きさ	
	長辺 (mm)	20
	短辺 (mm)	14
	厚さ (μm)	70~90

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ルセフィ錠 2.5mg	ルセフィ錠 5mg
成分・含量 (1錠中)	ルセオグリフロジンとして2.5mg	ルセオグリフロジンとして5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸	

販売名	ルセフィODフィルム 2.5mg
成分・含量 (1枚中)	ルセオグリフロジンとして2.5mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、粉末還元麦芽糖水アメ、結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質、分解物が混入する可能性がある。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

1) 錠2.5mg、錠5mg

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、溶出性、含量、微生物限度、硬度
 （確認試験、微生物限度は長期保存試験及び加速試験のみで実施。硬度は苛酷試験のみで実施）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTPシート／アルミニウム袋	3、6、9、12、18、24、36ヵ月	規格内	
		褐色ポリエチレンボトル			
加速試験	40°C/75%RH	PTPシート／アルミニウム袋	1、3、6ヵ月	規格内	
		褐色ポリエチレンボトル			
苛酷試験	湿度	25°C/75%RH	無包装 ^{a)}	1、3ヵ月	1ヵ月で水分が増加し硬度が低下したが、他の測定項目は規格内であった。
	光	D65ランプ、3000 lx	無包装 ^{b)}	65万、130万 lx・h	類縁物質が増加したが、規格内であった。他の測定項目は規格内であった。

a) 無色ガラスシャーレ（開放）

b) 無色ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー）

2) ODフィルム2.5mg

試験項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、崩壊性、溶出性、含量（定量法）、微生物限度
 （確認試験、微生物限度は長期保存試験及び加速試験のみで実施）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	アルミラミネート袋	3、6、9、12、18、24ヵ月	規格内（試験継続中）	
加速試験	40°C/75%RH	アルミラミネート袋	1、3、6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	60°C	アルミラミネート袋	1、3ヵ月	類縁物質が増加し、3ヵ月で規格外となった。
	湿度	25°C/75%RH	無包装 ^{a)}	1、3ヵ月	規格内
	光	D65ランプ、2500 lx	無包装 ^{b)}	10、20日 (60万、120万lx・h)	類縁物質が増加し、60万lx・hで規格外となった。
アルミラミネート袋（遮光）			10、20日 (60万、120万lx・h)	規格内	

a) ステンレス製トレイ（開放）

b) ステンレス製トレイ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

1) 錠2.5mg、錠5mg

(方法) 日局溶出試験法 (パドル法) により試験を行う。

試験液：水 900mL、回転数：毎分50回転、定量法：液体クロマトグラフィー (絶対検量線法)

(結果) 本剤の規定された有効成分の溶出率は、日局の判定基準に適合した。

2) ODフィルム2.5mg

試験製剤としてルセフィODフィルム2.5mg、標準製剤としてルセフィ錠2.5mgを用い、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成24年2月29日、薬食審査発0229第10号)に従って溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動の類似性を確認した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ルセフィ錠2.5mg〉

PTP 100錠 [10錠×10]

PTP 140錠 [14錠×10]

PTP 500錠 [10錠×50]

プラスチックボトル500錠 [バラ]

〈ルセフィ錠5mg〉

PTP 100錠 [10錠×10]

PTP 140錠 [14錠×10]

〈ルセフィODフィルム2.5mg〉

100枚 [10枚×10]

患者用服薬指導箋「ルセフィODフィルム2.5mgを服用される患者さんへ」5枚を同梱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) 錠2.5mg、錠5mg

・PTP包装

PTPシート：ポリプロピレン (PP)、アルミニウム

アルミピロー：ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレン (PE)、アルミニウム

・バラ包装

ボトル：ポリエチレン (PE)

キャップ：ポリプロピレン (PP)

2) ODフィルム2.5mg

アルミ内袋：ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレン (PE)、アルミニウム

バンド：ポリプロピレン (PP)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
2型糖尿病

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- 5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 5.3 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与をしないこと。[8.3、9.2.1、16.6.1参照]
- 5.4 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。[8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.3参照]

(解説)

- 5.1 本剤の効能・効果は「2型糖尿病」であり、1型糖尿病患者では有効性及び安全性は検討されていないため、投与をしないこと。
- 5.2 2型糖尿病の治療は、食事療法、運動療法が基本であることから記載した。
- 5.3, 5.4 臨床試験成績より、腎機能低下に伴い血糖降下作用が減弱することが示唆された。本剤は糸球体で濾過されたグルコースの腎近位尿細管での再吸収を阻害することによって血糖降下作用を発揮するため、著しく糸球体濾過量が低下している重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないので、投与をしないこと。また、中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、投与の必要性を慎重に判断すること。
- (V-5. (5) 患者・病態別試験、VII-10. 特定の背景を有する患者、VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-6. (2) 腎機能障害患者 の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはルセオグリフジンとして2.5mg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5mg 1日1回に増量することができる。

(解説)

本剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす食事の影響は小さく、食前又は食後投与のいずれも可能である。本剤の通常用量は2.5mgであり、効果不十分な場合には5mgへの増量が可能である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

①用法

2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-02-2) において、本剤2.5mgを1日1回朝食前に投与しプラセボ群と比較したところ、有意な血糖値AUCの低下を示し、効果は夕食後まで持続した。有意な尿糖排泄は、プラセボ群と比較し投与終了日の翌日まで持続した。

2型糖尿病患者を対象とした本剤2.5mgの12～52週間投与による各臨床試験において、本剤1日1回投与による有効性が認められた。

夕投与では就寝中に本剤の効果が最大となることについて安全性の観点等から留意する必要があると考えられることから、臨床試験において有効性及び安全性を検討した朝投与 (朝食前又は朝食後) とした。

以上より、本剤の用法は1日1回朝食前又は朝食後投与が適切と考えた。

V. 治療に関する項目

②用量

用量反応性を検証した臨床試験（TS071-02-3）において、投与終了時におけるHbA1c変化量、空腹時血糖値の変化量及び食後2時間血糖値の変化量はプラセボ群と比較して有意に低下し、その低下量は2.5mg群と5mg群及び10mg群で同程度であった。

プラセボに対する優越性を検証した臨床試験（TS071-03-5）において、本剤2.5mgの投与終了時におけるHbA1c変化量、空腹時血糖値の変化量及び食後2時間血糖値の変化量は、プラセボ群と比較して有意に低下した。

本剤0.5～10mgの12週間又は24週間投与（プラセボ対照試験の併合解析）では、副作用発現割合はプラセボ群と比較して高かったが、用量の増加に伴って副作用発現割合が上昇する傾向はみられなかったことから、本剤10mgまでの忍容性は良好と考えられた。

単剤長期投与試験（TS071-03-3）及び他の経口血糖降下薬との併用試験（TS071-03-1、TS071-03-2）では、本剤2.5mg1日1回投与において効果が不十分であった患者に対し、5mgへ増量したところ、HbA1cが低下したことなどから、2.5mgでの効果不十分例における5mgへの増量は臨床的に意義があると考えられた。本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）の52週間長期投与（長期投与試験の併合解析）では、2.5mgから5mgへの増量例において、非増量例と比較して有害事象の割合が上昇することはなかった。

以上より、本剤の通常用量は2.5mgであり、効果不十分な場合には5mgへの増量を可能とすることが適切と考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験一覧 (評価資料)

	番号	試験名	対象 (例数)	デザイン	試験の目的
臨床薬理 試験 (健康成人)	TS071 -01-1	第 I 相単回投与試験	健康成人男性 (57例)	単回、単盲検 プラセボ対照	日本人健康成人男性を対象に、単盲検、単回投与にて絶食下及び食直前に本剤を投与した際の安全性及び薬物動態を検討する。また、尿糖排泄作用、血糖値の変化など、薬力学の検討を併せて行う。
	TS071 -01-2	第 I 相反復投与試験	健康成人男性 (24例)	7日間、単盲検 プラセボ対照	日本人健康成人男性を対象に、単盲検にて、本剤を7日間反復投与した際の安全性及び薬物動態を検討する。また、尿糖排泄作用、血糖値の変化など、薬力学の検討を併せて行う。
	TS071 -02-4	グリメピリドとの 薬物相互作用試験	健康成人男性 (12例)	単回、非盲検 3期クロスオーバー	健康成人男性を対象として、非盲検・単回投与にて本剤とグリメピリドを併用投与した際の薬物相互作用 (薬物動態及び安全性) について検討する。
	TS071 -02-5	メトホルミンとの 薬物相互作用試験	健康成人男性 (12例)	単回、非盲検 3期クロスオーバー	健康成人男性を対象として、非盲検・単回投与にて本剤とメトホルミンを併用投与した際の薬物相互作用 (薬物動態及び安全性) について検討する。
	TS071 -02-7	ボグリボースとの 薬物相互作用試験	健康成人男性 (12例)	単回、非盲検 上乗せ	健康成人男性を対象として、非盲検にて本剤とボグリボースを併用投与した際の薬物相互作用 (薬物動態及び安全性) について検討する。
	TS071 -02-8	ピオグリタゾンとの 薬物相互作用試験	健康成人男性 (12例)	単回、非盲検 上乗せ	健康成人男性を対象として、非盲検にて本剤とピオグリタゾンを併用投与した際の薬物相互作用 (薬物動態及び安全性) について検討する。
	TS071 -02-9	シタグリブチンとの 薬物相互作用試験	健康成人男性 (12例)	単回、非盲検 3期クロスオーバー	健康成人男性を対象として、非盲検・単回投与にて本剤とシタグリブチンを併用投与した際の薬物相互作用 (薬物動態及び安全性) について検討する。
	TS071 -03-6	フロセミドとの 薬物相互作用試験	健康成人男性 (12例)	単回、非盲検 上乗せ	健康成人男性を対象として非盲検下で利尿薬 (フロセミド) 反復投与下に本剤を単回併用投与した際の薬物相互作用 (薬物動態及び安全性) を検討する。
	TS071 -03-8	ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用 試験	健康成人男性 (12例)	単回、非盲検 上乗せ	健康成人男性を対象として非盲検下で利尿薬 (ヒドロクロロチアジド) 反復投与下に本剤を単回併用投与した際の薬物相互作用 (薬物動態及び安全性) を検討する。
	TS071 -03-9	ミグリトールとの 薬物相互作用試験	健康成人男性 (12例)	単回、非盲検 3期クロスオーバー	健康成人男性を対象として、非盲検・単回投与にて本剤とミグリトールを併用投与した際の薬物相互作用 (薬物動態及び安全性) について検討する。
	TS071 -02-11	QT/QTc評価試験	健康成人 (56例)	単回、二重盲検 4期クロスオーバー	健康成人を対象として、本剤のQT/QTc間隔に対する影響を評価する。
	TS071 -03-10	最終製剤を用いた 臨床薬理試験	健康成人男性 (9例)	単回、非盲検 3期クロスオーバー	健康成人男性を対象として非盲検下で本剤2.5mgを単回投与した際の薬物動態、食事の影響及び安全性を検討する。

V. 治療に関する項目

	番号	試験名	対象 (例数)	デザイン	試験の目的
臨床薬理試験 (2型糖尿病患者)	TS071-02-2	2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	2型糖尿病患者 (40例)	7日間、単盲検 プラセボ対照	2型糖尿病患者を対象に、単盲検にて、本剤を7日間反復投与した際の薬物動態、薬力学 (尿糖排泄作用、血糖値の変化等) 及び安全性を検討する。
臨床薬理試験 (特別な患者集団)	TS071-02-10	高齢者を対象とした臨床薬理試験	健康成人 (高齢者) (24例)	単回、非盲検	高齢者を対象として、非盲検下にて本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性について検討する。
	TS071-02-6	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者 (57例)	単回、非盲検 並行群間比較	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象に、非盲検下にて本剤を単回投与し、薬物動態、薬力学 (尿糖排泄作用、血糖値の変化等) 及び安全性を検討する。
	TS071-03-7	肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	肝機能障害患者及び健康成人 (19例)	単回、非盲検 並行群間比較	肝機能障害患者を対象に、非盲検下で本剤5mgを単回投与した際の薬物動態及び安全性を検討する。また、健康成人を対照として比較検討する。
単独療法試験	TS071-02-1	前期第II相臨床試験	2型糖尿病患者 (236例)	12週間、二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2型糖尿病患者を対象に、本剤の用量を設定するための情報を取得することを目的として、本剤の実薬又はプラセボを12週間投与し、有効性 (主要評価項目: HbA1c) 及び安全性を無作為化二重盲検並行群間比較法により検討する。
	TS071-02-3	後期第II相臨床試験	2型糖尿病患者 (280例)	12週間、二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2型糖尿病患者を対象に、本剤の実薬又はプラセボを12週間投与し、有効性 (主要評価項目: HbA1c) 及び安全性についての用量反応性を無作為化二重盲検並行群間比較法により検討する。
	TS071-03-5	第III相二重盲検比較試験	2型糖尿病患者 (158例)	24週間、二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2型糖尿病患者を対象に、本剤2.5mg又はプラセボを24週間投与し、有効性 (プラセボに対する優越性) 及び安全性について、無作為化二重盲検並行群間比較法により検討する。
	TS071-03-3	単剤長期投与試験	2型糖尿病患者 (299例)	52週間、非盲検	食事療法・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤を52週間長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。
併用療法試験	TS071-03-1	グリメピリドとの併用長期投与試験	2型糖尿病患者 (221例)	[二重盲検期] 24週間、二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 [非盲検期] 28週間、非盲検	食事療法・運動療法及びグリメピリドの単独療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤を52週間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。
	TS071-03-2	経口血糖降下薬との併用長期投与試験	2型糖尿病患者 (BG: 117例、 α -GI: 105例、TZD: 95例、DPP4i: 111例、Glinide: 59例)	52週間、非盲検	食事療法・運動療法及び経口血糖降下薬*の単独療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤を52週間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。 (*ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、グリニド薬)

V. 治療に関する項目

	番号	試験名	対象 (例数)	デザイン	試験の目的
特別な患者集団を対象とした試験	TS071-03-4	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者 (145例)	[二重盲検期] 24週間、二重盲検プラセボ対照並行群間比較 [非盲検期] 28週間、非盲検	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象に、本剤を52週間長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。

海外臨床試験一覧 (参考資料)

	番号	試験名	対象 (例数)	デザイン	試験の目的
外国臨床試験	TS071-US101	外国人2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験	2型糖尿病患者 (72例)	7日間、二重盲検プラセボ対照用量漸増	<主要目的> ・2型糖尿病患者を対象に、escalating dose-levelにて、本剤の安全性及び忍容性を検討する。 <副次目的> ・2型糖尿病患者に本剤を単回及び反復投与した際の本剤の薬物動態を検討する。 ・2型糖尿病患者における本剤の薬力学作用を、尿糖排泄量、グリコアルブミン、インスリン、CPR、グルカゴン及び血糖値を指標として評価する。

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人男性を対象とした単回投与試験 (TS071-01-1) ^{1), 2)}

健康成人男性57例を対象に、プラセボ対照にてルセオグリフロジン[®]を絶食下に1mg、3mg、5mg、9mg、15mg、25mg又は食直前に5mgを単回経口投与した結果、副作用は3mg群8例中1例に便潜血陽性、9mg群8例中1例に尿中β2ミクログロブリン増加、15mg群8例中1例に便潜血陽性、25mg群8例中2例に尿道炎1件、便潜血陽性1件、下痢1件が認められたが、いずれも軽度であり、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおり

通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

2) 健康成人男性を対象とした反復投与試験 (TS071-01-2) ^{1), 3)}

健康成人男性24例を対象に、プラセボ対照にてルセオグリフロジン5mg又は10mgを1日1回、朝食直前に7日間反復経口投与した結果、副作用は10mg群8例中1例に軽度の下痢が認められたが、忍容性に問題は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおり

通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

3) 2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-02-2) ^{4), 5)}

2型糖尿病患者を対象に、プラセボ対照にてルセオグリフロジン0.5mg、1mg、2.5mg又は5mgを1日1回朝食直前に7日間反復経口投与した結果、1日尿糖排泄量 (投与後0~24時間) は投与1日目及び7日目において、すべての用量でプラセボと比較して有意な増加が認められ、2.5mgにおける1日尿糖排泄量 (プラセボとの差) はそれぞれ91.7g及び89.4gであった。投与7日目における1日尿糖排泄量 (プラセボとの差) は2.5mg、5mgでそれぞれ89.4g、101gであり、ほぼ同程度の尿糖排泄作用が認められた。

2時間毎の尿糖排泄量から算出した尿糖排泄速度について、2.5mg又は5mgにおける投与1日目及び7日目の尿糖排泄速度は同程度であり、いずれの投与群でも1日を通じて尿糖排泄が認められた。

また、血糖値はすべての用量でベースラインに比べて投与1日目及び7日目に低下し、空腹時血糖値 (投与後24

V. 治療に関する項目

時間)は、投与1日目から2.5mg以上の用量で、投与7日目にはすべての用量でプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。朝食、昼食及び夕食の各食後4時間における血糖値AUCは投与1日目から2.5mg以上の用量で、投与7日目には1mg以上の用量でプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。血糖値AUC(投与後0~16時間)は、プラセボ群と比較して投与1日目から1mg以上の用量で、投与7日目にはすべての用量でプラセボと比較して有意な低下が認められた。プラセボ、2.5mg又は5mgにおける各食後2時間の血糖値は、下表に示すとおりであった。

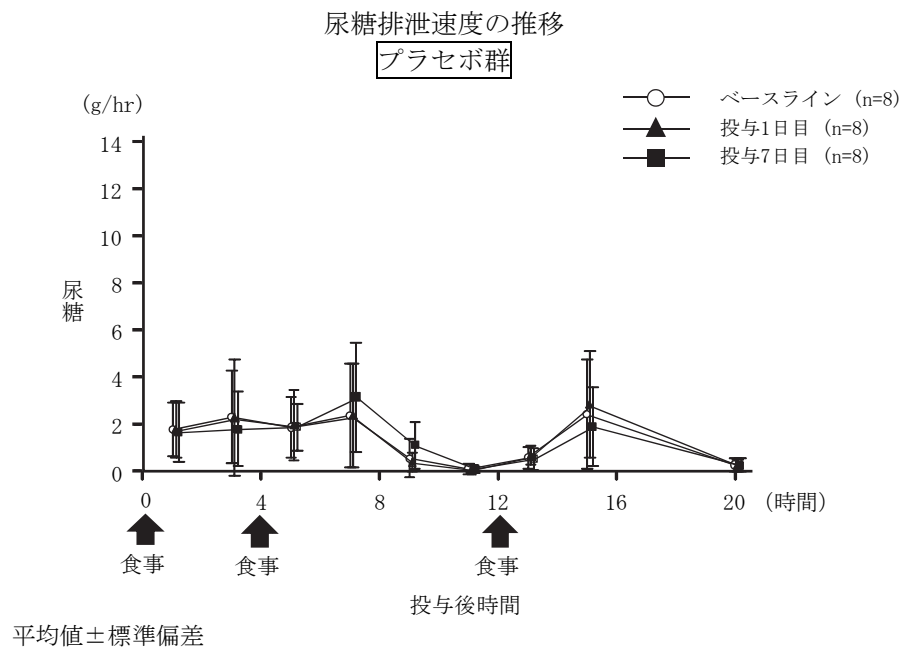
反復投与時の1日尿糖排泄量(投与後0~24時間)

投与日数	投与群	n	1日尿糖排泄量 (g) ^{a)}	プラセボとの差 (g) ^{a)}	p値 ^{b)}
1日目	プラセボ	8	28.0	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	7	74.4	46.4 [32.9,60.0]	<0.001
	ルセオグリフロジン1mg	8	86.9	58.9 [45.7,72.1]	<0.001
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	120	91.7 [78.1,105]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	129	101 [87.6,114]	<0.001
7日目	プラセボ	8	27.3	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	7	76.5	49.2 [27.9,70.5]	<0.001
	ルセオグリフロジン1mg	8	93.8	66.5 [45.8,87.1]	<0.001
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	117	89.4 [68.2,111]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	129	101 [80.7,122]	<0.001

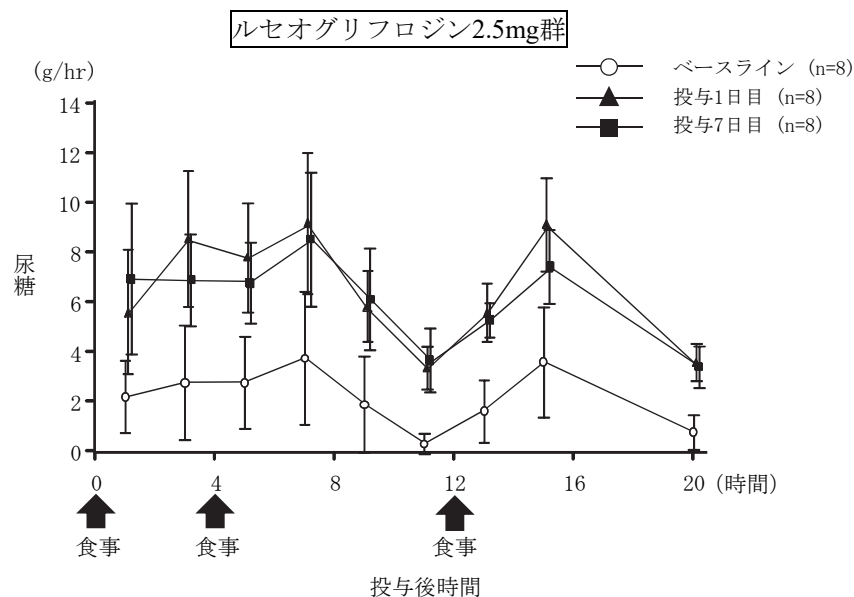
最小二乗平均値 []: 両側95%信頼区間

a) 投与前日の1日尿糖排泄量を共変量とした

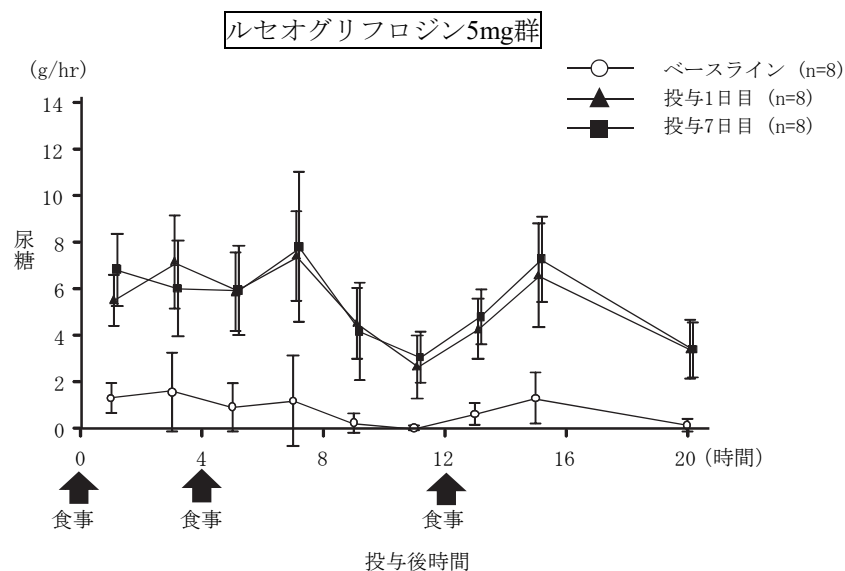
b) 投与前日の値を共変量とした共分散分析 (vs.プラセボ)



V. 治療に関する項目



平均値±標準偏差



平均値±標準偏差

反復投与時の血糖値AUC (投与後0~16時間)

投与日数	投与群	n	血糖値AUC (mg · h/dL) ^{a)}	プラセボとの差 (mg · h/dL) ^{a)}	p値 ^{b)}
1日目	プラセボ	8	3510	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	7	3360	-158 [-335,19.8]	0.080
	ルセオグリフロジン1mg	8	3210	-301 [-472,-129]	0.001
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	3050	-465 [-639,-291]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	3090	-424 [-597,-251]	<0.001
7日目	プラセボ	8	3600	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	7	3150	-448 [-722,-175]	0.002
	ルセオグリフロジン1mg	8	3160	-433 [-697,-169]	0.002
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	2750	-844 [-1110,-576]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	2970	-623 [-890,-355]	<0.001

最小二乗平均値 []: 両側95%信頼区間

a) 投与前日における同時間帯の血糖値AUCを共変量とした

b) 投与前日の値を共変量とした共分散分析 (vs.プラセボ)

V. 治療に関する項目

投与7日目における各食後2時間血糖値の変化量

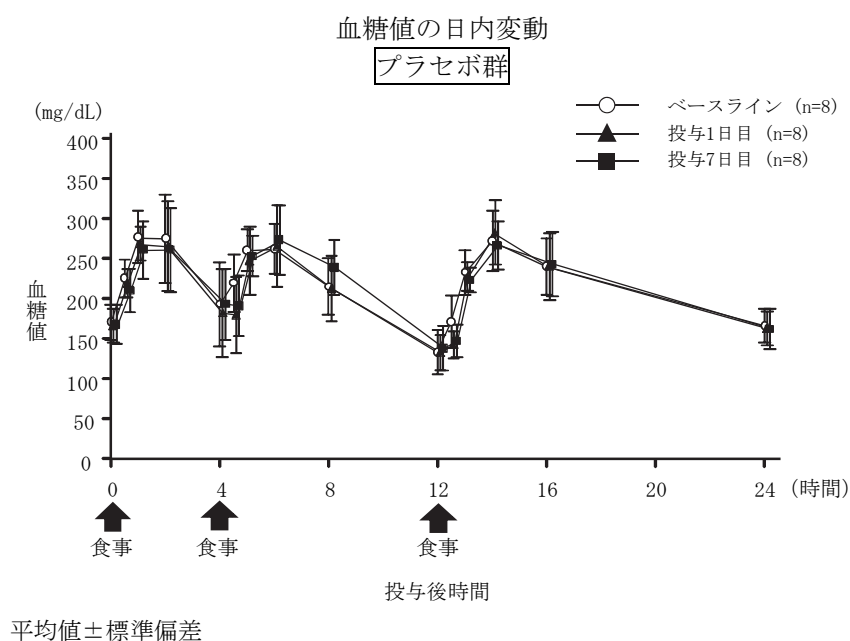
測定時間 ^{a)}	投与群	n	血糖値 (mg/dL) ^{b)}	プラセボとの差 (mg/dL) ^{b)}	p値 ^{c)}
朝食後 2時間	プラセボ	8	256	—	—
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	198	-58.4[-84.1,-32.6]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	215	-41.1[-67.1,-15.2]	0.003
昼食後 2時間	プラセボ	8	271	—	—
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	212	-59.2[-90.8,-27.6]	0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	229	-41.3[-74.1,-8.54]	0.015
夕食後 2時間	プラセボ	8	270	—	—
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	234	-36.3[-61.6,-10.9]	0.006
	ルセオグリフロジン5mg	8	236	-34.2[-59.4,-8.94]	0.009

最小二乗平均値 []: 両側95%信頼区間

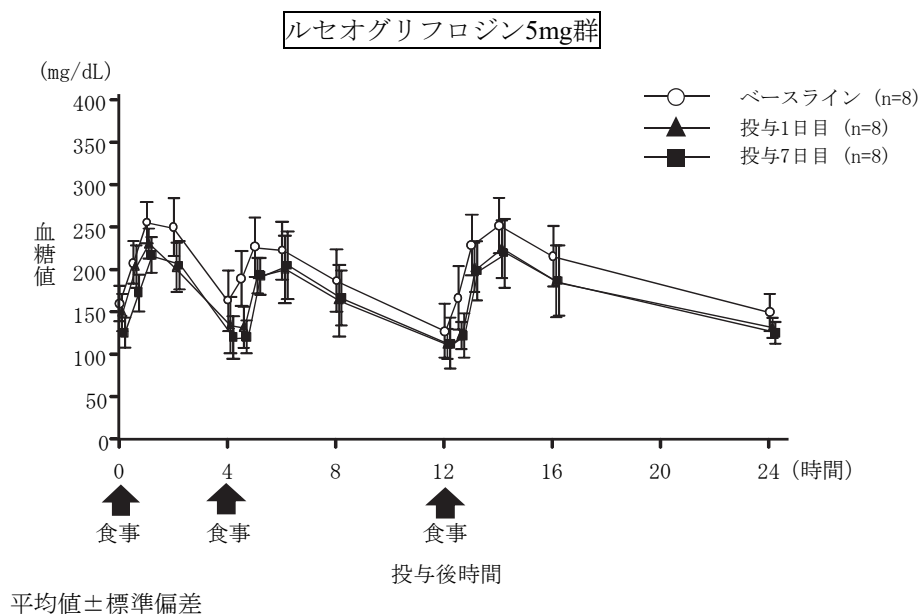
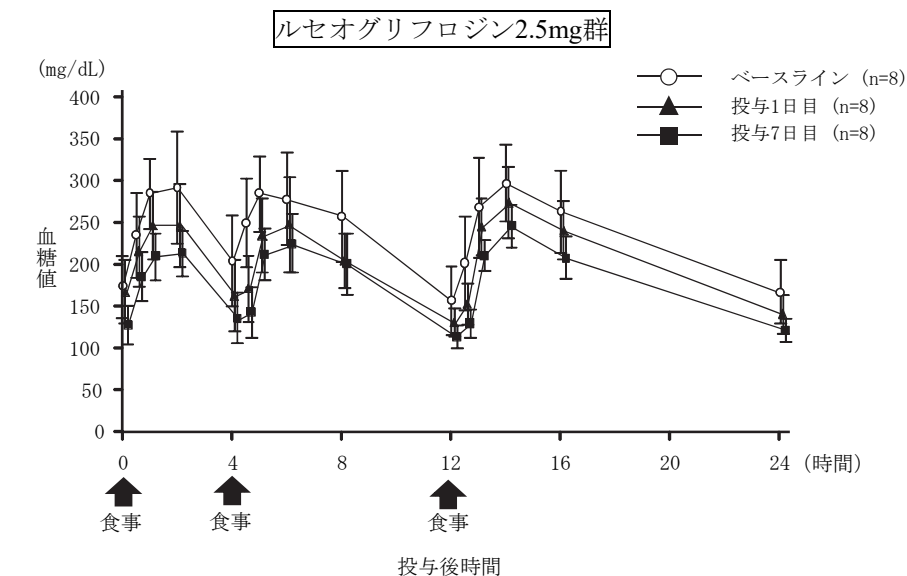
a) 朝食後は投与後2時間、昼食後は投与後6時間、夕食後は投与後14時間

b) 投与前日における同時間帯の血糖値を共変量とした

c) 投与前日の値を共変量とした共分散分析 (vs.プラセボ)



V. 治療に関する項目



注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおり

通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日に増量することができる。

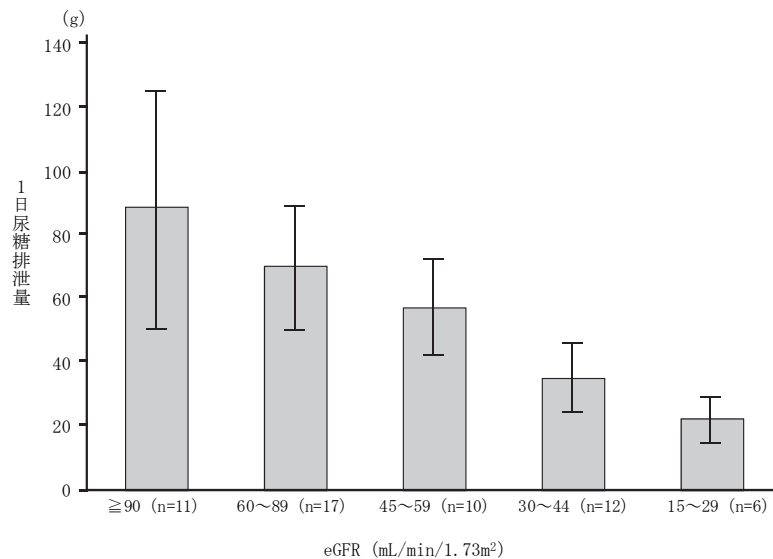
V. 治療に関する項目

4) 腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (TS071-02-6) ⁶⁾

腎機能障害を伴う2型糖尿病患者 (eGFR \geq 15mL/min/1.73m²) を対象に、ルセオグリフロジン5mgを朝食直前に単回経口投与した結果、尿糖排泄量 (投与後0~24時間) はいずれの被験者群 (eGFR層別) においても投与前日と比較して増加したが、その増加量はeGFRが低い被験者群ほど小さくなる傾向が認められた。

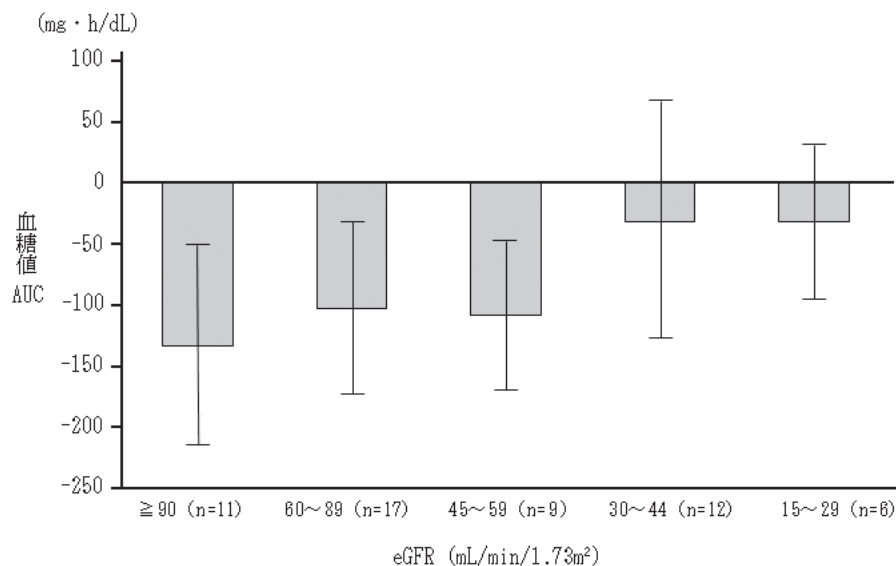
また、血糖値AUC (投与後0~4時間) は、いずれの被験者群 (eGFR層別) においても投与前日と比較して低下したが、その低下量はeGFRが低い被験者群ほど小さくなる傾向が認められた。

腎機能障害患者における単回投与時の尿糖排泄量の変化量 (投与後0~24時間)



平均値±標準偏差

腎機能障害患者における単回投与時の血糖値AUCの変化量 (投与後0~4時間)



平均値±標準偏差

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおり

通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

V. 治療に関する項目

5) QT/QTc 評価試験 (TS071-02-11) 7)

健康成人56例（男性28例、女性28例）を対象に、ルセオグリフロジン5mg、20mg、プラセボ及び陽性対照としてモキシフロキサシン400mgを絶食下に単回経口投与したときのQT/QTc間隔に及ぼす影響を検討した。その結果、QTcFが450msecを超えた被験者の割合は5mg群56例中1例（1.8%）、プラセボ群54例中1例（1.9%）、陽性対照群54例中7例（13.0%）であり、20mg群には認められなかった。QTcFが480msecを超えた被験者はいずれの群でも認められなかった。また、QTcFのベースラインからの変化量が30msecを超えた被験者は認められなかった。以上より、ルセオグリフロジン20mgまでの用量において、ルセオグリフロジン投与によるQT/QTc間隔への影響は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおり

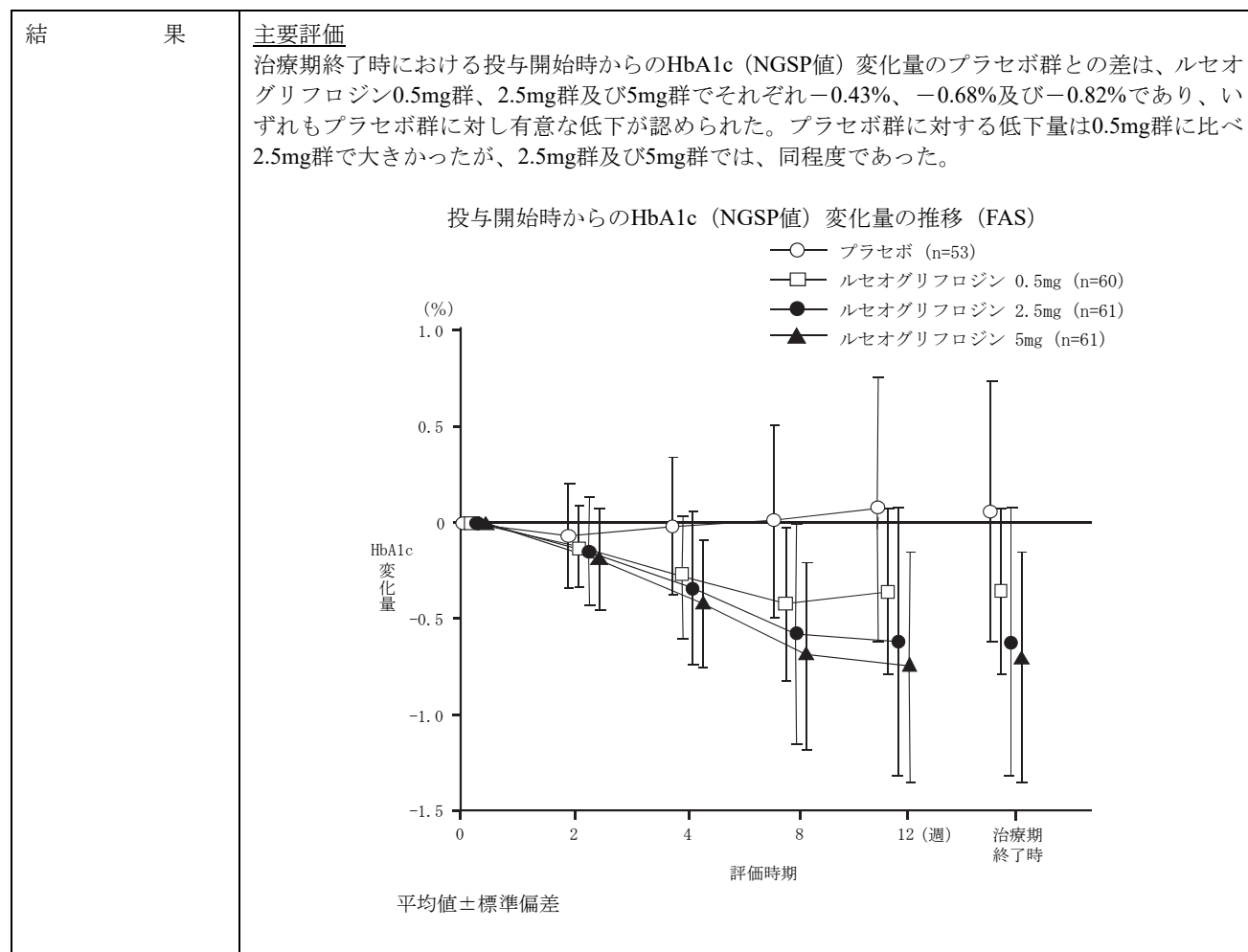
通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら5mg1日1回に増量することができる。

(3) 用量反応探索試験

a) 前期第Ⅱ相臨床試験 (TS071-02-1) 8), 9)

目的	2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジンの用量を設定するための情報を取得することを目的として、ルセオグリフロジン又はプラセボを12週間投与し、有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（並行群間比較法）
対象	2型糖尿病患者236例 (0.5mg群60例、2.5mg群61例、5mg群61例、プラセボ群54例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治療期開始4週前（観察期開始時）及び1週前のHbA1c（JDS値）が6.5%以上10.0%以下（NGSP値として6.9%以上10.5%以下に相当）かつその間の変動幅±1.0%以内 ・観察期（治療期開始4週前～治療期開始時）において空腹時血糖値126mg/dL以上であることが少なくとも1回確認された ・一定の食事療法を治療期開始4週前（観察期開始時）の8週間以上前から実施している
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・インスリン依存状態にある者 ・2型以外の糖尿病患者（1型糖尿病患者、1型又は2型以外の特定の機序・疾患によることが特定されている糖尿病患者、妊娠糖尿病患者） ・腎疾患（血中クレアチニンが基準値上限を超える）を合併する者 ・尿路感染症を合併している者もしくは尿路感染症を繰り返し発現している者 ・観察期開始前8週間以内にインスリン製剤又は経口糖尿病治療薬による治療を行っていた者
試験方法	ルセオグリフロジン0.5mg、2.5mg、5mg又はプラセボを1日1回朝食前に12週間経口投与する。
主要評価項目	HbA1cの治療期終了時における治療期開始時からの変化量
副次的評価項目	血糖値、インスリン、血中CPR、インタクトプロインスリン、グルカゴン、グリコアルブミン、体重、尿糖定量

V. 治療に関する項目



V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	治療期終了時における投与開始時からのHbA1c (NGSP値) 変化量 (%)					
	投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
	プラセボ	54	7.88 ±0.72	0.06 [-0.1,0.2]	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	60	8.16 ±0.93	-0.36 [-0.5,-0.2]	-0.43 [-0.7,-0.2]	<0.001
	ルセオグリフロジン2.5mg	61	8.07 ±0.90	-0.62 [-0.8,-0.5]	-0.68 [-0.9,-0.5]	<0.001
ルセオグリフロジン5mg	61	8.16 ±0.96	-0.75 [-0.9,-0.6]	-0.82 [-1.0,-0.6]	<0.001	
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 無制約LSD法 (vs.プラセボ)						
副次的評価 治療期終了時における投与開始時からの空腹時血糖値及び食後2時間血糖値変化量のプラセボ群との差は、ルセオグリフロジン0.5mg群、2.5mg群、5mg群でそれぞれ-13.8～-27.0mg/dL及び-36.8～-59.9mg/dLであり、いずれもルセオグリフロジンのすべての用量群でプラセボ群に対し有意な低下が認められた。また、治療期終了時における投与開始時からの体重変化量のプラセボ群との差は、-0.46～-1.73kgであり、2.5mg群及び5mg群でプラセボ群に対し有意な低下が認められた。						
治療期終了時における投与開始時からの空腹時血糖値変化量 (mg/dL)						
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}	
プラセボ	54	153.1 ±24.8	0.1 [-7,7]	—	—	
ルセオグリフロジン0.5mg	60	158.7 ±28.8	-13.7 [-20,-7]	-13.8 [-23,-4]	0.004	
ルセオグリフロジン2.5mg	61	158.1 ±30.3	-24.6 [-31,-18]	-24.7 [-34,-15]	<0.001	
ルセオグリフロジン5mg	61	159.9 ±34.7	-26.9 [-33,-21]	-27.0 [-36,-18]	<0.001	
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 無制約LSD法 (vs.プラセボ)						
治療期終了時における投与開始時からの食後2時間血糖値変化量 (mg/dL)						
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}	
プラセボ	54	235.1 ±44.7	0.8 [-10,12]	—	—	
ルセオグリフロジン0.5mg	60	248.4 ±52.4	-36.0 [-47,-26]	-36.8 [-52,-21]	<0.001	
ルセオグリフロジン2.5mg	61	242.0 ±64.4	-43.0 [-53,-33]	-43.8 [-59,-28]	<0.001	
ルセオグリフロジン5mg	61	254.6 ±59.8	-59.0 [-69,-49]	-59.9 [-75,-45]	<0.001	
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 無制約LSD法 (vs.プラセボ)						

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	治療期終了時における投与開始時からの体重変化量 (kg)					
	投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
	プラセボ	54	68.30 ±13.41	-0.35 [-0.7,0.0]	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	60	69.70 ±13.69	-0.81 [-1.2,-0.5]	-0.46 [-1.0,0.1]	0.077
	ルセオグリフロジン2.5mg	61	65.54 ±12.22	-2.01 [-2.4,-1.7]	-1.66 [-2.2,-1.1]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	61	66.27 ±12.42	-2.08 [-2.4,-1.7]	-1.73 [-2.2,-1.2]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 無制約LSD法 (vs.プラセボ)						
副作用						
投与群		発現割合 (発現例数/評価対象例数)				
プラセボ		7.4% (4/54例)				
ルセオグリフロジン0.5mg		13.3% (8/60例)				
ルセオグリフロジン2.5mg		23.0% (14/61例)				
ルセオグリフロジン5mg		11.5% (7/61例)				
副作用の発現割合に群間差は認められなかった。 ルセオグリフロジンの主な副作用 (いずれかの用量群で2例以上発現した副作用) は、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、頻尿及び尿中ケトン体陽性であった。ルセオグリフロジンの用量増加に伴って、特定の副作用が増加する傾向は認められなかった。また、大部分の副作用が軽度であり、中等度と判定された副作用は1例 (5mg群) で発現した2件 (尿中血陽性、尿中赤血球陽性) であった。副作用の発現時期に一定の傾向は認められなかった。プラセボ群で発現した副作用は、回転性めまい、下痢、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、頭部不快感各1例であった。						

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおり

通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 後期第Ⅱ相臨床試験 プラセボ対照二重盲検比較試験：用量設定試験 (TS071-02-3)^{10), 11)}

目的	2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン又はプラセボを12週間投与し、有効性及び安全性についての用量反応性を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (並行群間比較法)
対象	食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者280例 (1mg群55例、2.5mg群56例、5mg群54例、10mg群58例、プラセボ群57例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 治療期開始6週前 (観察期開始時) 及び2週前のHbA1c (JDS値) が6.5%以上10.0%以下 (NGSP値として6.9%以上10.5%以下に相当) かつその間の変動幅が±1.0%以内 治療期開始6週前 (観察期開始時) 又は2週前の少なくとも一方の空腹時血糖値が126mg/dL以上であることが確認された 治療期開始2週前における体重の変動率が治療期開始6週前 (観察期開始時) の±3.0%以内 一定の食事療法を治療期開始6週前 (観察期開始時) の6週間以上前から実施している

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・インスリン依存状態にある者 ・2型以外の糖尿病患者（1型糖尿病患者、1型又は2型以外の特定の機序・疾患によることが特定されている糖尿病患者、妊娠糖尿病患者） ・腎に関する以下の規定に該当する者 <ul style="list-style-type: none"> a) 腎疾患を合併する者 <ul style="list-style-type: none"> ・治療期開始6週前（観察期開始時）又は2週前において、血中クレアチニン値が基準値を超える者 ・治療期開始6週前（観察期開始時）又は2週前において、尿潜血が陽性（1+以上）を示す者 ・治療期開始6週前（観察期開始時）又は2週前において、eGFRが50mL/min/1.73m²未満の者 b) 第3期（顕性腎症[*]）以降の糖尿病腎症を有する者 <ul style="list-style-type: none"> [*]治療期開始6週前（観察期開始時）及び2週前において、尿中アルブミンが300mg/gクレアチニンを超える者 c) 慢性腎疾患の既往を有する者 d) 腎摘出、腎移植の既往を有する者 ・尿路感染症又は生殖器感染症を合併している者もしくは繰り返し発現している者 ・神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者 ・治療期開始6週前（観察期開始時）の前6週間以内にインスリン製剤又は糖尿病治療薬による治療を行っていた者
<p>試験方法</p>	<p>ルセオグリフロジン1mg、2.5mg、5mg、10mg又はプラセボを1日1回朝食前に12週間経口投与する。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>HbA1cの治療期開始時から治療期終了時までの変化量</p>
<p>副次的評価項目</p>	<p>血糖値、インスリン、グルカゴン、血中CPR、インタクトプロインスリン、グリコアルブミン、体重、尿糖定量</p>
<p>結果</p>	<p><u>主要評価</u> 治療期終了時における投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量のプラセボ群との差は、ルセオグリフロジン1mg群、2.5mg群、5mg群及び10mg群でそれぞれ-0.51%、-0.61%、-0.68%及び-0.64%であり、いずれもプラセボ群に対し有意な低下が認められた。プラセボ群に対する低下量は1mg群に比べ2.5mg群で大きかったが、2.5mg以上の用量群では同程度であった。</p> <p style="text-align: center;">投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量の推移（FAS）</p> <p style="text-align: center;">平均値±標準偏差</p>

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)					
治療期終了時における投与開始時からのHbA1c (NGSP値) 変化量 (%)					
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
プラセボ	57	7.92 ±0.84	0.22 [0.10,0.34]	—	—
ルセオグリフロジン1mg	55	7.77 ±0.79	-0.29 [-0.41,-0.17]	-0.51 [-0.68,-0.34]	<0.001
ルセオグリフロジン2.5mg	56	8.05 ±0.75	-0.39 [-0.51,-0.27]	-0.61 [-0.78,-0.44]	<0.001
ルセオグリフロジン5mg	54	7.86 ±0.69	-0.46 [-0.58,-0.34]	-0.68 [-0.85,-0.51]	<0.001
ルセオグリフロジン10mg	58	7.95 ±0.67	-0.43 [-0.54,-0.31]	-0.64 [-0.81,-0.48]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 投与開始時の値を共変量とした無制約LSD法 (vs.プラセボ)					
副次的評価					
治療期終了時における投与開始時からの空腹時血糖値、食後2時間血糖値及び体重の変化量のプラセボ群との差はそれぞれ-29.3~-18.7mg/dL、-59.2~-47.3mg/dL及び-2.12~-0.95kgであり、いずれもルセオグリフロジンのすべての用量群でプラセボ群に対し有意な低下が認められた。					
治療期終了時における投与開始時からの空腹時血糖値変化量 (mg/dL)					
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
プラセボ	57	158.2 ±33.3	8.1 [2.6,13.6]	—	—
ルセオグリフロジン1mg	55	152.0 ±28.4	-10.6 [-16.2,-5.0]	-18.7 [-26.5,-10.8]	<0.001
ルセオグリフロジン2.5mg	56	156.1 ±28.5	-16.8 [-22.3,-11.3]	-24.9 [-32.7,-17.1]	<0.001
ルセオグリフロジン5mg	53	149.3 ±23.1	-21.0 [-26.7,-15.3]	-29.1 [-37.0,-21.2]	<0.001
ルセオグリフロジン10mg	58	155.3 ±28.2	-21.2 [-26.6,-15.8]	-29.3 [-37.0,-21.6]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 投与開始時の値を共変量とした無制約LSD法 (vs.プラセボ)					
治療期終了時における投与開始時からの食後2時間血糖値変化量 (mg/dL)					
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
プラセボ	57	244.3 ±64.6	3.7 [-6.8,14.3]	—	—
ルセオグリフロジン1mg	55	247.0 ±55.2	-44.7 [-55.4,-34.0]	-48.4 [-63.5,-33.4]	<0.001
ルセオグリフロジン2.5mg	56	258.7 ±51.1	-52.7 [-63.5,-41.9]	-56.4 [-71.6,-41.3]	<0.001
ルセオグリフロジン5mg	53	245.2 ±50.2	-55.4 [-66.5,-44.3]	-59.2 [-74.5,-43.8]	<0.001
ルセオグリフロジン10mg	58	252.9 ±58.5	-43.6 [-54.1,-33.1]	-47.3 [-62.2,-32.4]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 投与開始時の値を共変量とした無制約LSD法 (vs.プラセボ)					

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	治療期終了時における投与開始時からの体重変化量 (kg)					
	投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
	プラセボ	57	67.32 ±13.14	0.15 [-0.22,0.51]	—	—
	ルセオグリフロジン1mg	55	66.93 ±12.76	-0.81 [-1.18,-0.43]	-0.95 [-1.48,-0.42]	<0.001
	ルセオグリフロジン2.5mg	56	66.67 ±11.25	-1.31 [-1.68,-0.93]	-1.45 [-1.98,-0.93]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	54	72.56 ±13.94	-1.97 [-2.35,-1.59]	-2.12 [-2.65,-1.59]	<0.001
	ルセオグリフロジン10mg	58	60.97 ±12.74	-1.90 [-2.27,-1.53]	-2.05 [-2.57,-1.53]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 無制約LSD法 (vs.プラセボ)						
<u>副作用</u>						
投与群		発現割合 (発現例数/評価対象例数)				
プラセボ		10.5% (6/57例)				
ルセオグリフロジン1mg		18.2% (10/55例)				
ルセオグリフロジン2.5mg		16.1% (9/56例)				
ルセオグリフロジン5mg		16.7% (9/54例)				
ルセオグリフロジン10mg		24.1% (14/58例)				
副作用の発現割合に群間差は認められなかった。 ルセオグリフロジンの主な副作用 (いずれかの用量群で2例以上発現した副作用) は、頻尿、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中アルブミン陽性、口渇、尿中ケトン体陽性、倦怠感であった。その発現割合は、2.5mg群で頻尿8.9% (5例/56例)、尿中アルブミン陽性及び口渇各3.6% (2例/56例)、尿中ケトン体陽性1.8% (1例/56例) であり、5mg群で頻尿5.6% (3例/54例)、尿中β2ミクログロブリン増加3.7% (2例/54例)、尿中アルブミン陽性及び尿中ケトン体陽性各1.9% (1例/54例) であった。ルセオグリフロジンの用量増加に伴って、特定の副作用が増加する傾向は認められなかった。また、すべての副作用が軽度であり、発現時期に一定の傾向は認められなかった。 低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群、ルセオグリフロジン1mg、2.5mg、5mg、10mg投与群いずれの群においても0% (57例、55例、56例、54例、58例中0例) であった。 プラセボ群で発現した副作用は、腹部不快感、腹部膨満、悪心、嘔吐、無力症、口渇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、尿中アルブミン陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、頻尿各1例であった。						

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおり

通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

b) 第Ⅲ相臨床試験 プラセボ対照二重盲検比較試験：検証試験 (TS071-03-5) ^{12), 13)}

目的	2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジン又はプラセボを24週間投与し、有効性、安全性をプラセボと比較検討する。
試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (並行群間比較法)
対象	食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者158例 (2.5mg群79例、プラセボ群79例)

V. 治療に関する項目

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 治療期開始6週前（観察期開始時）及び2週前のHbA1c（JDS値）が6.5%以上10.0%以下（NGSP値として6.9%以上10.5%以下に相当）かつその間の変動幅が±1.0%以内 治療期開始6週前（観察期開始時）又は2週前の少なくとも一方の空腹時血糖値が126mg/dL以上であることが確認された 一定の食事療法を治療期開始6週前（観察期開始時）の6週間以上前から実施している 																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 2型以外の糖尿病（1型糖尿病、2型以外の特定の機序・疾患による糖尿病患者、妊娠糖尿病）を合併する者 腎摘出、腎移植の既往を有する者 積極的な治療（副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤などの投与）を必要とする腎疾患を合併する者 治療期開始6週前（観察期開始時）及び2週前に測定した推算糸球体濾過量（eGFR）が連続して45mL/min/1.73m²（小数点第1位を四捨五入）未満の者 尿路感染症又は生殖器感染症を合併している者 神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者 治療期開始6週前（観察期開始時）の前6週間以内にインスリン製剤又は糖尿病治療薬による治療を受けた者 																		
試験方法	ルセオグリフロジン2.5mg又はプラセボを1日1回朝食前に24週間経口投与する。																		
主要評価項目	HbA1cの治療期終了時における治療期開始時からの変化量																		
副次的評価項目	血糖値、インスリン、グルカゴン、血中CPR、インタクトプロインスリン、グリコアルブミン、体重、腹周囲、尿糖定量、HOMA-R、HOMA-β																		
結果	<p><u>主要評価</u> 治療期終了時における投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量について、ルセオグリフロジン2.5mg群のプラセボ群との差は-0.75%であり、プラセボ群に対し有意な低下が認められた。</p> <p>治療期終了時における投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量（%）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>投与開始時</th> <th>投与前からの変化量</th> <th>プラセボとの差</th> <th>p値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>79</td> <td>8.17 ±0.80</td> <td>0.13 [-0.04,0.29]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ルセオグリフロジン2.5mg</td> <td>79</td> <td>8.14 ±0.91</td> <td>-0.63 [-0.79,-0.46]</td> <td>-0.75 [-0.99,-0.52]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 投与開始時の値を共変量とした共分散分析（vs.プラセボ）</p> <p>投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量の推移</p> <p>平均値±標準偏差</p>	投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}	プラセボ	79	8.17 ±0.80	0.13 [-0.04,0.29]	—	—	ルセオグリフロジン2.5mg	79	8.14 ±0.91	-0.63 [-0.79,-0.46]	-0.75 [-0.99,-0.52]	<0.001
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}														
プラセボ	79	8.17 ±0.80	0.13 [-0.04,0.29]	—	—														
ルセオグリフロジン2.5mg	79	8.14 ±0.91	-0.63 [-0.79,-0.46]	-0.75 [-0.99,-0.52]	<0.001														

V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>副次的評価</p> <p>治療期終了時における投与開始時からの変化量のプラセボ群との差は、空腹時血糖値が-27.5mg/dL、食後2時間血糖値が-56.8mg/dL、体重変化量が-1.77kg、腹周囲が-1.26cm、グリコアルブミンが-3.33%、HOMA-Rが-1.17、空腹時インスリンが$-1.82\mu\text{U/mL}$、空腹時血中CPRが-0.15ng/mLであり、いずれもルセオグリフロジン群でプラセボ群に対し有意な低下を示した。また、治療期終了時における食事開始後2時間までの尿糖排泄量のプラセボ群との差は8.22g/2hで、ルセオグリフロジン群でプラセボ群に対し有意な増加が示された。食後インスリン値については、治療期終了時における投与開始時からの変化量は、食後1時間及び2時間ではプラセボ群に対する低下を示したが、いずれも有意な差ではなかった。食後CPR、インタクトプロインスリン、HOMA-βについては、治療期終了時における投与開始時からの変化量にプラセボ群との有意な差は認められなかった。</p> <p>治療期終了時における投与開始時からの空腹時血糖値変化量 (mg/dL)</p> <table border="1" data-bbox="427 651 1461 846"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>投与開始時</th> <th>投与前からの変化量</th> <th>プラセボとの差</th> <th>p値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>79</td> <td>161.9 ± 31.0</td> <td>-0.8 [$-5.4, 3.7$]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ルセオグリフロジン2.5mg</td> <td>79</td> <td>160.8 ± 28.7</td> <td>-28.3 [$-32.9, -23.8$]</td> <td>-27.5 [$-33.9, -21.1$]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与開始時：平均値\pm標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 投与開始時の値を共変量とした共分散分析 (vs.プラセボ)</p> <p>治療期終了時における投与開始時からの食後2時間血糖値変化量 (mg/dL)</p> <table border="1" data-bbox="427 1010 1461 1205"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>投与開始時</th> <th>投与前からの変化量</th> <th>プラセボとの差</th> <th>p値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>79</td> <td>262.0 ± 59.7</td> <td>1.1 [$-8.0, 10.1$]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ルセオグリフロジン2.5mg</td> <td>79</td> <td>257.4 ± 50.9</td> <td>-55.8 [$-64.7, -46.8$]</td> <td>-56.8 [$-69.6, -44.1$]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与開始時：平均値\pm標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 投与開始時の値を共変量とした共分散分析 (vs.プラセボ)</p> <p>治療期終了時における投与開始時からの体重変化量 (kg)</p> <table border="1" data-bbox="427 1368 1461 1563"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>投与開始時</th> <th>投与前からの変化量</th> <th>プラセボとの差</th> <th>p値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>79</td> <td>66.67 ± 11.23</td> <td>-0.93 [$-1.30, -0.56$]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ルセオグリフロジン2.5mg</td> <td>79</td> <td>70.19 ± 13.65</td> <td>-2.70 [$-3.07, -2.32$]</td> <td>-1.77 [$-2.30, -1.24$]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与開始時：平均値\pm標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 2標本t検定 (vs.プラセボ)</p> <p>治療期終了時における投与開始時からの腹周囲変化量 (cm)</p> <table border="1" data-bbox="427 1727 1461 1921"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>投与開始時</th> <th>投与前からの変化量</th> <th>プラセボとの差</th> <th>p値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>79</td> <td>88.68 ± 10.13</td> <td>-0.92 [$-1.51, -0.33$]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ルセオグリフロジン2.5mg</td> <td>79</td> <td>90.47 ± 9.60</td> <td>-2.17 [$-2.77, -1.58$]</td> <td>-1.26 [$-2.09, -0.42$]</td> <td>0.004</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与開始時：平均値\pm標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 2標本t検定 (vs.プラセボ)</p>	投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}	プラセボ	79	161.9 ± 31.0	-0.8 [$-5.4, 3.7$]	—	—	ルセオグリフロジン2.5mg	79	160.8 ± 28.7	-28.3 [$-32.9, -23.8$]	-27.5 [$-33.9, -21.1$]	<0.001	投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}	プラセボ	79	262.0 ± 59.7	1.1 [$-8.0, 10.1$]	—	—	ルセオグリフロジン2.5mg	79	257.4 ± 50.9	-55.8 [$-64.7, -46.8$]	-56.8 [$-69.6, -44.1$]	<0.001	投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}	プラセボ	79	66.67 ± 11.23	-0.93 [$-1.30, -0.56$]	—	—	ルセオグリフロジン2.5mg	79	70.19 ± 13.65	-2.70 [$-3.07, -2.32$]	-1.77 [$-2.30, -1.24$]	<0.001	投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}	プラセボ	79	88.68 ± 10.13	-0.92 [$-1.51, -0.33$]	—	—	ルセオグリフロジン2.5mg	79	90.47 ± 9.60	-2.17 [$-2.77, -1.58$]	-1.26 [$-2.09, -0.42$]	0.004
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}																																																																				
プラセボ	79	161.9 ± 31.0	-0.8 [$-5.4, 3.7$]	—	—																																																																				
ルセオグリフロジン2.5mg	79	160.8 ± 28.7	-28.3 [$-32.9, -23.8$]	-27.5 [$-33.9, -21.1$]	<0.001																																																																				
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}																																																																				
プラセボ	79	262.0 ± 59.7	1.1 [$-8.0, 10.1$]	—	—																																																																				
ルセオグリフロジン2.5mg	79	257.4 ± 50.9	-55.8 [$-64.7, -46.8$]	-56.8 [$-69.6, -44.1$]	<0.001																																																																				
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}																																																																				
プラセボ	79	66.67 ± 11.23	-0.93 [$-1.30, -0.56$]	—	—																																																																				
ルセオグリフロジン2.5mg	79	70.19 ± 13.65	-2.70 [$-3.07, -2.32$]	-1.77 [$-2.30, -1.24$]	<0.001																																																																				
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}																																																																				
プラセボ	79	88.68 ± 10.13	-0.92 [$-1.51, -0.33$]	—	—																																																																				
ルセオグリフロジン2.5mg	79	90.47 ± 9.60	-2.17 [$-2.77, -1.58$]	-1.26 [$-2.09, -0.42$]	0.004																																																																				

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)					
治療期終了時における投与開始時からの尿糖排泄量変化量 (g/2h)					
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
プラセボ	79	3.35 ±4.36	-0.34 [-1.22, -0.54]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	79	3.24 ±3.16	7.88 [7.00, 8.75]	8.22 [6.98, 9.46]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 2標本t検定 (vs.プラセボ)					
治療期終了時における投与開始時からのグリコアルブミン変化量 (%)					
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
プラセボ	79	21.35 ±3.51	0.84 [0.27, 1.41]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	79	20.95 ±3.36	-2.49 [-3.06, -1.92]	-3.33 [-4.13, -2.52]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 投与開始時の値を共変量とした共分散分析 (vs.プラセボ)					
治療期終了時における投与開始時からのHOMA-R変化量					
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
プラセボ	79	2.86 ±2.12	-0.03 [-0.37, 0.32]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	79	3.23 ±3.02	-1.20 [-1.54, -0.86]	-1.17 [-1.65, -0.68]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 2標本t検定 (vs.プラセボ)					
治療期終了時における投与開始時からの空腹時インスリン値変化量 (μU/mL)					
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
プラセボ	79	7.11 ±4.90	-0.06 [-0.75, 0.63]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	79	7.97 ±6.41	-1.88 [-2.57, -1.19]	-1.82 [-2.80, -0.84]	<0.001
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 2標本t検定 (vs.プラセボ)					
治療期終了時における投与開始時からの空腹時血中CPR変化量 (ng/mL)					
投与群	n	投与開始時	投与前からの変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
プラセボ	79	1.45 ±0.60	-0.19 [-0.28, -0.10]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	79	1.54 ±0.87	-0.33 [-0.42, -0.24]	-0.15 [-0.27, -0.02]	0.023
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) 2標本t検定 (vs.プラセボ)					

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	<u>副作用</u>	
	投与群	発現割合 (発現例数/評価対象例数)
	プラセボ	2.5% (2/79例)
	ルセオグリフロジン2.5mg	7.6% (6/79例)

副作用の発現割合に群間差は認められなかった。
ルセオグリフロジン2.5mg群で発現した副作用は、頻尿2例 (2.5%)、遊離脂肪酸増加、血中ケトン体増加、低血糖症、多尿、陰部そう痒症各1例 (1.3%) であった。低血糖症の副作用発現割合は、プラセボ投与群で0% (0例/79例)、ルセオグリフロジン投与群で1.3% (1例/79例) であった。プラセボ群で発現した副作用は、便秘、背部痛、傾眠各1例であった。すべての副作用の程度は軽度であり、発現時期に一定の傾向は認められなかった。

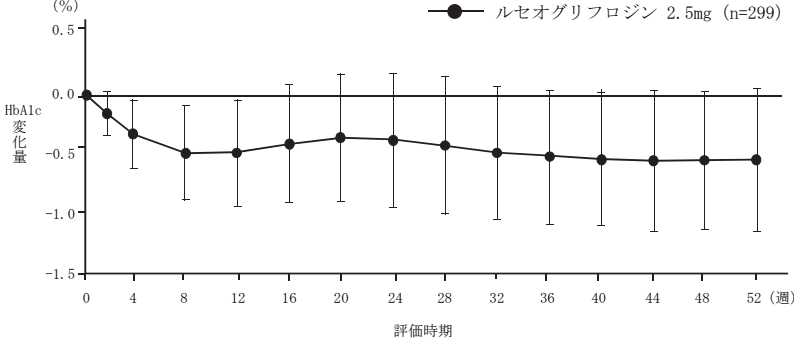
2) 安全性試験

①単独療法

a) 長期投与試験 (TS071-03-3) ^{14), 15)}

目的	ルセオグリフロジンを長期投与 (52週間) した際の安全性、有効性を検討する。
試験デザイン	非盲検試験
対象	食事・運動療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者299例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 治療期開始4週前 (観察期開始時) 及び2週前のHbA1c (JDS値) が6.5%以上10.0%以下 (NGSP値として6.9%以上10.5%以下に相当) かつその間の変動幅が±1.0%以内 一定の食事療法を治療期開始4週前 (観察期開始時) の8週間以上前から実施している
主な除外基準	<p><治療期開始4週前 (観察期開始時) ></p> <ul style="list-style-type: none"> 2型以外の糖尿病 (1型糖尿病、2型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠糖尿病) を合併する者 腎摘出、腎移植の既往を有する者 積極的な治療 (副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等の投与) を必要とする腎疾患を合併する者 尿路感染症又は生殖器感染症を合併している者 神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者 治療期開始4週前 (観察期開始時) の前8週間以内にインスリン製剤又は糖尿病治療薬による治療を受けた者 <p><治療期開始2週前></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期開始4週前 (観察期開始時) 及び2週前に測定した推算糸球体濾過量 (eGFR) が連続して45mL/min/1.73m² (小数点第1位を四捨五入) 未満の者
試験方法	ルセオグリフロジン2.5mgを1日1回朝食前に52週間経口投与する。ただし、HbA1c (NGSP値) が増量基準 (治療期16週及び20週のHbA1c (NGSP値) ≥7.4%) を満たし、かつ安全性に問題がない場合は、治療期24週に5mgへの増量を可とする。なお、増量後に安全性に問題があると判断した場合は2.5mgへの減量を可とするが、再増量は不可とする。
評価項目	安全性：有害事象の内容及び発現頻度 有効性：HbA1c、空腹時血糖値、グリコアルブミン、体重、空腹時インスリン、血中CPR、インタクトプロインスリン、HOMA-R、HOMA-β

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p>治療期52週における投与開始時からのHbA1c (NGSP値) 変化量は-0.50%、空腹時血糖値変化量は-16.3mg/dL、体重変化量は-2.68kgであり、いずれも有意に低下した。また、HbA1cは治療期2週より投与開始時と比較して有意な低下が認められ、52週まで持続した。</p> <p>治療期終了時における投与開始時からの変化量^{a)}</p> <table border="1" data-bbox="422 392 1460 660"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th colspan="2">投与開始時</th> <th colspan="2">投与前からの変化量 (平均値)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>平均値±標準偏差</th> <th>推定値</th> <th>p値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c (NGSP値) (%)</td> <td>299</td> <td>7.67±0.66</td> <td>-0.50 [-0.6,-0.4]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>空腹時血糖値 (mg/dL)</td> <td>299</td> <td>139.2±24.1</td> <td>-16.3 [-19,-14]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>体重 (kg)</td> <td>299</td> <td>69.48±14.01</td> <td>-2.68 [-2.9,-2.4]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>[] : 両側95%信頼区間 a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む b) 1標本t検定 (vs.投与開始時)</p> <p style="text-align: center;">投与開始時からのHbA1c (NGSP値) 変化量の推移^{a)}</p>  <p style="text-align: center;">平均値±標準偏差 a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む</p>	評価項目	投与開始時		投与前からの変化量 (平均値)		n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}	HbA1c (NGSP値) (%)	299	7.67±0.66	-0.50 [-0.6,-0.4]	<0.001	空腹時血糖値 (mg/dL)	299	139.2±24.1	-16.3 [-19,-14]	<0.001	体重 (kg)	299	69.48±14.01	-2.68 [-2.9,-2.4]	<0.001
評価項目	投与開始時			投与前からの変化量 (平均値)																						
	n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}																						
HbA1c (NGSP値) (%)	299	7.67±0.66	-0.50 [-0.6,-0.4]	<0.001																						
空腹時血糖値 (mg/dL)	299	139.2±24.1	-16.3 [-19,-14]	<0.001																						
体重 (kg)	299	69.48±14.01	-2.68 [-2.9,-2.4]	<0.001																						
	安全性	<p>副作用</p> <p>副作用発現割合は16.7% (50/299例) であり、その主な副作用は、便秘及び頻尿各3.0% (9例)、口渇1.7% (5例)、尿中β2ミクログロブリン増加及び低血糖症各1.3% (4例)、尿中アルブミン陽性及び血中ケトン体増加各1.0% (3例) であった。大部分は軽度であったが、高度な副作用として腎細胞癌1例が認められた。発現時期別の発現割合は投与開始時～治療期12週、12～24週、24～36週、36週超でそれぞれ11.4% (34例)、3.7% (11例)、1.7% (5例)、2.3% (7例) であり、長期投与に伴い発現割合が上昇する傾向は認められなかった。</p> <p>増量時の安全性について、治療期24週以降における副作用発現割合は、ルセオグリフロジン5mgへの増量例で2.2% (2/89例)、非増量例で5.0% (10/201例) であり、増量の有無により発現割合に顕著な差は認められなかった。</p>																								

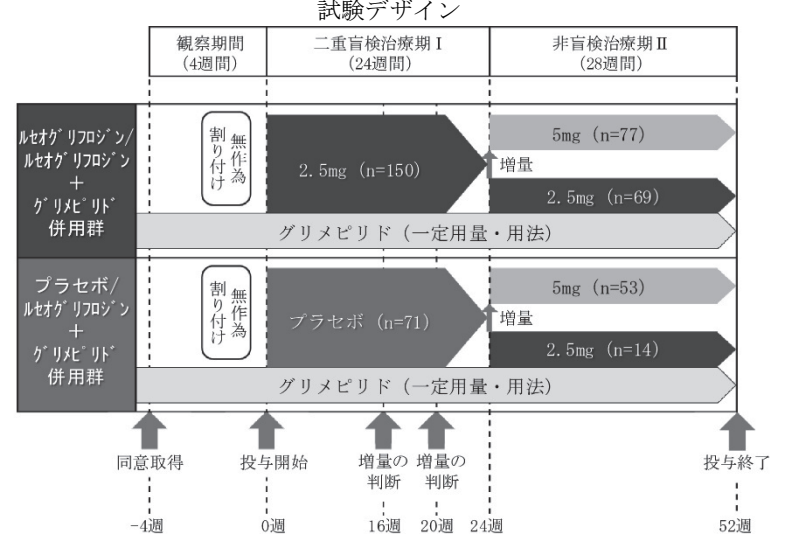
V. 治療に関する項目

②併用療法

a) グリメピリドとの併用長期投与試験 (TS071-03-1) ^{16), 17)}

目的	ルセオグリフロジンをスルホニル尿素剤（グリメピリド）と併用長期投与（52週間）した際の安全性、有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（並行群間比較法）
対象	食事・運動療法及びグリメピリドの単独療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者221例（ルセオグリフロジン2.5mg群150例、プラセボ群71例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 治療期開始4週前（観察期開始時）及び2週前のHbA1c（JDS値）が6.5%以上10.0%以下（NGSP値として6.9%以上10.5%以下に相当）かつその間の変動幅が±1.0%以内 一定の食事療法を治療期開始4週前（観察期開始時）の8週間以上前から実施している 治療期開始4週前（観察期開始時）に承認用量範囲内で一定用量のグリメピリドを8週間以上単独使用
主な除外基準	<p><治療期開始4週前（観察期開始時）></p> <ul style="list-style-type: none"> 2型以外の糖尿病（1型糖尿病、2型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠糖尿病）を合併する者 腎摘出、腎移植の既往を有する者 積極的な治療（副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等の投与）を必要とする腎疾患を合併する者 尿路感染症又は生殖器感染症を合併している者 神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者 治療期開始4週前（観察期開始時）の前8週間以内にインスリン製剤又はグリメピリド以外の糖尿病治療薬による治療を受けた者 <p><治療期開始2週前></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療期開始4週前（観察期開始時）及び2週前に測定した推算糸球体濾過量（eGFR）が連続して45mL/min/1.73m²（小数点第1位を四捨五入）未満の者 <p><治療期開始時></p> <ul style="list-style-type: none"> 観察期中にグリメピリドの用法・用量を変更した者
試験方法	<p>観察期（4週間）及び全治療期間中は一定用法・用量のグリメピリドを継続する。</p> <p>治療期Ⅰ（投与開始時～治療期24週）： 二重盲検下にてルセオグリフロジン2.5mg又はプラセボを1日1回朝食前に経口投与する。</p> <p>治療期Ⅱ（治療期24～52週）： 非盲検下にてルセオグリフロジン2.5mgを1日1回朝食前に経口投与する。ただし、HbA1c（NGSP値）が増量基準（治療期16及び20週のHbA1c（NGSP値）\geq7.4%）を満たし、かつ安全性に問題がない場合は、治療期24週に5mgへの増量を可とする。なお、増量後の安全性に問題があると判断した場合は、2.5mgへの減量を可とするが、再増量は不可とする。</p>

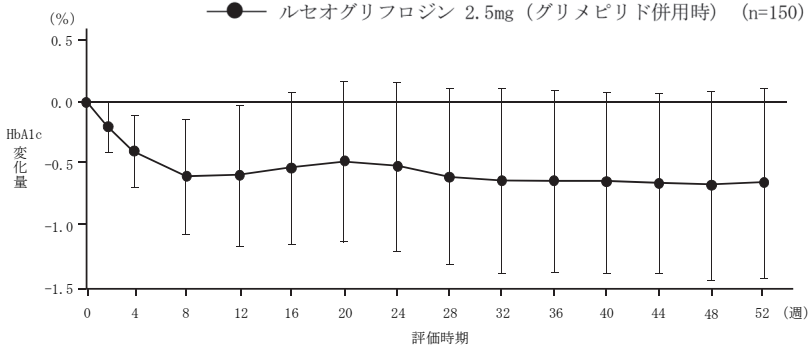
試験デザイン



観察期間 (4週間)	二重盲検治療期Ⅰ (24週間)	非盲検治療期Ⅱ (28週間)
割り付け 無作為	2.5mg (n=150)	5mg (n=77) 増量 2.5mg (n=69)
割り付け 無作為	プラセボ (n=71)	5mg (n=53) 増量 2.5mg (n=14)
	グリメピリド (一定用量・用法)	

同意取得 (-4週) 投与開始 (0週) 増量の判断 (16週) 増量の判断 (20週) 24週 投与終了 (52週)

V. 治療に関する項目

評価項目	安全性：有害事象の内容及び発現頻度 有効性：HbA1c、空腹時血糖値、グリコアルブミン、体重、空腹時インスリン、血中CPR、インタクトプロインスリン、HOMA-R、HOMA-β																								
結果	<p>有効性</p> <p>1) 全治療期間（投与開始時～52週時） ルセオグリフロジン2.5mg（5mgへの増量を含む）を52週間投与した被験者について、治療期52週における投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量は-0.63%、空腹時血糖値変化量は-22.4mg/dL、体重変化量は-2.23kgであり、いずれも有意に低下した。また、HbA1cは治療期2週より投与開始時と比較して有意な低下が認められ、52週まで持続した。</p> <p>治療期終了時における投与開始時からの変化量^{a)}</p> <table border="1" data-bbox="427 573 1461 835"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th colspan="2">投与開始時</th> <th colspan="2">投与前からの変化量（平均値）</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>平均値±標準偏差</th> <th>推定値</th> <th>p値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c（NGSP値）（%）</td> <td>150</td> <td>8.07±0.85</td> <td>-0.63 [-0.8, -0.5]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>空腹時血糖値（mg/dL）</td> <td>150</td> <td>151.1±32.7</td> <td>-22.4 [-27, -18]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>体重（kg）</td> <td>150</td> <td>66.39±11.48</td> <td>-2.23 [-2.5, -1.9]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>[]：両側95%信頼区間 a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む b) 1標本t検定（vs.投与開始時）</p> <p>投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量の推移^{a)}</p>  <p>● ルセオグリフロジン 2.5mg（グリメピリド併用時）（n=150）</p> <p>平均値±標準偏差 a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む</p> <p>2) 二重盲検期（投与開始時～24週時） 二重盲検期終了時（治療期24週）における投与開始時からの変化量についてルセオグリフロジン2.5mgにおけるプラセボ群との差は、HbA1c（NGSP値）が-0.88%、空腹時血糖値が-34.2mg/dL、体重が-1.51kgであり、いずれもルセオグリフロジン群でプラセボ群に対し有意な低下が認められた。</p>	評価項目	投与開始時		投与前からの変化量（平均値）		n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}	HbA1c（NGSP値）（%）	150	8.07±0.85	-0.63 [-0.8, -0.5]	<0.001	空腹時血糖値（mg/dL）	150	151.1±32.7	-22.4 [-27, -18]	<0.001	体重（kg）	150	66.39±11.48	-2.23 [-2.5, -1.9]	<0.001
評価項目	投与開始時		投与前からの変化量（平均値）																						
	n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}																					
HbA1c（NGSP値）（%）	150	8.07±0.85	-0.63 [-0.8, -0.5]	<0.001																					
空腹時血糖値（mg/dL）	150	151.1±32.7	-22.4 [-27, -18]	<0.001																					
体重（kg）	150	66.39±11.48	-2.23 [-2.5, -1.9]	<0.001																					

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	有効性 (つづき)	二重盲検期終了時の変化量					
		投与群	n	投与開始時	投与前からの 変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
		HbA1c (NGSP値) (%)					
		プラセボ	71	8.01±0.73	0.4 [0.2, 0.6]	—	—
		ルセオグリフロジン2.5mg	150	8.07±0.85	-0.5 [-0.6, -0.4]	-0.88 [-1.0, -0.7]	<0.001
		空腹時血糖値 (mg/dL)					
		プラセボ	71	148.2±28.3	18.9 [12, 26]	—	—
		ルセオグリフロジン2.5mg	150	151.1±32.7	-16.6 [-21, -12]	-34.2 [-41, -27]	<0.001
		体重 (kg)					
		プラセボ	71	65.34±10.57	0.16 [-0.2, 0.6]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	150	66.39±11.48	-1.35 [-1.6, -1.1]	-1.51 [-2.0, -1.0]	<0.001		
投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間 a) HbA1c及び空腹時血糖値は投与開始時の値を共変量とした共分散分析、体重は2標本t検定 (vs. プラセボ)							
結果 (つづき)	安全性	副作用					
		ルセオグリフロジン2.5mg (5mgへの増量を含む) を52週間投与した被験者における副作用発現割合は21.3% (32/150例) であり、その主な副作用は、低血糖症8.7% (13例)、尿中β2ミクログロブリン増加3.3% (5例)、便秘及び頻尿各2.7% (4例) であった。発現時期別の発現割合は投与開始時～治療期12週、12～24週、24～36週、36週超でそれぞれ15.3% (23例)、3.3% (5例)、2.7% (4例)、4.0% (6例) であり、長期投与に伴い発現割合が上昇する傾向は認められなかった。					
		また、二重盲検期 (投与開始時～24週時) における副作用発現割合は、ルセオグリフロジン2.5mg投与群で17.3% (26/150例)、プラセボ群で15.5% (11/71例) であり、差は認められなかった。このうち、低血糖症の発現割合は、ルセオグリフロジン2.5mg投与群で7.3% (11/150例)、プラセボ群で4.2% (3/71例) であり、両群とも低血糖症の大部分は軽度で、中等度の低血糖症はルセオグリフロジン2.5mg投与群の1例のみであり、高度の低血糖症は認められなかった。					
		増量時の安全性について、治療期II (治療期24～52週) における副作用発現割合は、ルセオグリフロジン5mgへの増量例で7.8% (6/77例)、非増量例で10.3% (7/68例) であり、増量の有無により発現割合に顕著な差は認められなかった。					

b) 経口血糖降下薬との併用長期投与試験 (TS071-03-2) ^{16), 18)}

目的	ルセオグリフロジンを他の経口血糖降下薬と併用長期投与 (52週間) した際の安全性、有効性を検討する。
試験デザイン	非盲検試験
対象	食事・運動療法及び他の経口血糖降下薬 [*] の単独療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者487例 [*] ピグアナイド薬117例、α-グルコシダーゼ阻害薬105例、チアゾリジン薬95例、DPP-4阻害薬111例、速効型インスリン分泌促進薬59例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 治療期開始4週前 (観察期開始時) 及び2週前のHbA1c (JDS値) が6.5%以上10.0%以下 (NGSP値として6.9%以上10.5%以下に相当) かつその間の変動幅が±1.0%以内 一定の食事療法を治療期開始4週前 (観察期開始時) の8週間以上前から実施している 治療期開始4週前 (観察期開始時) に承認用量範囲内で一定用量の経口血糖降下薬[*]を8週間以上単独使用 ([*]ピグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬)

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p><治療期開始4週前（観察期開始時）></p> <ul style="list-style-type: none"> ・2型以外の糖尿病（1型糖尿病、2型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠糖尿病）を合併する者 ・腎摘出、腎移植の既往を有する者 ・積極的な治療（副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等の投与）を必要とする腎疾患を合併する者 ・尿路感染症又は生殖器感染症を合併している者 ・神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者 ・治療期開始4週前（観察期開始時）の前8週間以内にインスリン製剤又は被併用薬（経口血糖降下薬1剤）以外の糖尿病治療薬による治療を受けた者 <p><治療期開始2週前></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期開始4週前（観察期開始時）及び2週前に測定した推算糸球体濾過量（eGFR）が連続して45mL/min/1.73m²（小数点第1位を四捨五入）未満の者 <p><治療期開始時></p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期中に被併用薬（経口血糖降下薬1剤）の用法・用量を変更した者
<p>試験方法</p>	<p>観察期（4週間）及び全治療期間中は一定用法・用量の他の経口血糖降下薬[*]を継続する。ルセオグリフロジン2.5mgを1日1回朝食前に52週間経口投与する。ただし、HbA1c（NGSP値）が増量基準（治療期16及び20週のHbA1c（NGSP値）$\geq 7.4\%$）を満たし、かつ安全性に問題がない場合は、治療期24週に5mgへの増量を可とする。なお、増量後の安全性に問題があると判断した場合は、2.5mgへの減量を可能とするが、再増量は不可とする。</p> <p>[*]ピグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬</p> <div data-bbox="564 958 1337 1384" style="text-align: center;"> <p>試験デザイン</p> </div>
<p>評価項目</p>	<p>安全性：有害事象の内容及び発現頻度 有効性：HbA1c、空腹時血糖値、グリコアルブミン、体重、空腹時インスリン、血中CPR、インタクトプロインスリン、HOMA-R、HOMA-β</p>

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p>治療期52週における投与開始時からのHbA1c (NGSP値) 変化量は-0.52~-0.68%、空腹時血糖値変化量は-17.8~-21.4mg/dL、体重変化量は-1.96~-2.88kgであり、いずれも有意に低下した。また、HbA1cはいずれの血糖降下薬との併用においても、治療期2週より投与開始時と比較して有意な低下が認められ、52週まで持続した。</p> <p>治療期終了時における投与開始時からのHbA1c変化量^{a)} (%)</p> <table border="1" data-bbox="427 427 1458 819"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用経口 血糖降下薬</th> <th colspan="2">投与開始時</th> <th colspan="2">投与前からの変化量 (平均値)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>平均値±標準偏差</th> <th>推定値</th> <th>p値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BG併用</td> <td>117</td> <td>7.84±0.71</td> <td>-0.61 [-0.7, -0.5]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>α-GI併用</td> <td>105</td> <td>7.85±0.77</td> <td>-0.68 [-0.8, -0.5]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>TZD併用</td> <td>95</td> <td>7.95±0.92</td> <td>-0.60 [-0.8, -0.4]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>DPP-4i併用</td> <td>111</td> <td>7.88±0.78</td> <td>-0.52 [-0.6, -0.4]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Glinide併用</td> <td>59</td> <td>8.00±0.88</td> <td>-0.59 [-0.8, -0.4]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>[]: 両側95%信頼区間 a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む b) 1標本t検定 (vs.投与開始時) BG: ビグアナイド薬、α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬、TZD: チアゾリジン薬、 DPP-4i: DPP-4阻害薬、Glinide: 速効型インスリン分泌促進薬</p> <p>治療期終了時における投与開始時からの空腹時血糖値変化量^{a)} (mg/dL)</p> <table border="1" data-bbox="427 1043 1458 1435"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用経口 血糖降下薬</th> <th colspan="2">投与開始時</th> <th colspan="2">投与前からの変化量 (平均値)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>平均値±標準偏差</th> <th>推定値</th> <th>p値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BG併用</td> <td>117</td> <td>143.8±24.8</td> <td>-17.8 [-22, -14]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>α-GI併用</td> <td>105</td> <td>148.0±27.0</td> <td>-21.4 [-26, -17]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>TZD併用</td> <td>95</td> <td>141.7±29.9</td> <td>-18.6 [-24, -13]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>DPP-4i併用</td> <td>111</td> <td>152.1±30.7</td> <td>-18.5 [-23, -14]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Glinide併用</td> <td>59</td> <td>146.9±31.2</td> <td>-19.4 [-29, -10]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>[]: 両側95%信頼区間 a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む b) 1標本t検定 (vs.投与開始時) BG: ビグアナイド薬、α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬、TZD: チアゾリジン薬、 DPP-4i: DPP-4阻害薬、Glinide: 速効型インスリン分泌促進薬</p>	併用経口 血糖降下薬	投与開始時		投与前からの変化量 (平均値)		n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}	BG併用	117	7.84±0.71	-0.61 [-0.7, -0.5]	<0.001	α-GI併用	105	7.85±0.77	-0.68 [-0.8, -0.5]	<0.001	TZD併用	95	7.95±0.92	-0.60 [-0.8, -0.4]	<0.001	DPP-4i併用	111	7.88±0.78	-0.52 [-0.6, -0.4]	<0.001	Glinide併用	59	8.00±0.88	-0.59 [-0.8, -0.4]	<0.001	併用経口 血糖降下薬	投与開始時		投与前からの変化量 (平均値)		n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}	BG併用	117	143.8±24.8	-17.8 [-22, -14]	<0.001	α-GI併用	105	148.0±27.0	-21.4 [-26, -17]	<0.001	TZD併用	95	141.7±29.9	-18.6 [-24, -13]	<0.001	DPP-4i併用	111	152.1±30.7	-18.5 [-23, -14]	<0.001	Glinide併用	59	146.9±31.2	-19.4 [-29, -10]	<0.001
併用経口 血糖降下薬	投与開始時			投与前からの変化量 (平均値)																																																																		
	n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}																																																																		
BG併用	117	7.84±0.71	-0.61 [-0.7, -0.5]	<0.001																																																																		
α-GI併用	105	7.85±0.77	-0.68 [-0.8, -0.5]	<0.001																																																																		
TZD併用	95	7.95±0.92	-0.60 [-0.8, -0.4]	<0.001																																																																		
DPP-4i併用	111	7.88±0.78	-0.52 [-0.6, -0.4]	<0.001																																																																		
Glinide併用	59	8.00±0.88	-0.59 [-0.8, -0.4]	<0.001																																																																		
併用経口 血糖降下薬	投与開始時		投与前からの変化量 (平均値)																																																																			
	n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}																																																																		
BG併用	117	143.8±24.8	-17.8 [-22, -14]	<0.001																																																																		
α-GI併用	105	148.0±27.0	-21.4 [-26, -17]	<0.001																																																																		
TZD併用	95	141.7±29.9	-18.6 [-24, -13]	<0.001																																																																		
DPP-4i併用	111	152.1±30.7	-18.5 [-23, -14]	<0.001																																																																		
Glinide併用	59	146.9±31.2	-19.4 [-29, -10]	<0.001																																																																		

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	有効性 (つづき)	治療期終了時における投与開始時からの体重変化量 ^{a)} (kg)			
		併用経口 血糖降下薬	n	投与開始時 平均値±標準偏差	投与前からの変化量 (平均値) 推定値 p値 ^{b)}
		BG併用	117	69.40±13.07	-2.86 [-3.3,-2.4] <0.001
		α-GI併用	105	66.19±12.90	-2.80 [-3.4,-2.2] <0.001
		TZD併用	95	71.67±13.40	-2.32 [-2.9,-1.8] <0.001
		DPP-4i併用	111	67.62±14.45	-1.96 [-2.4,-1.5] <0.001
		Glinide併用	59	66.38±12.71	-2.88 [-3.6,-2.2] <0.001

[] : 両側95%信頼区間
a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む
b) 1標本t検定 (vs.投与開始時)
BG: ビグアナイド薬、α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬、TZD: チアゾリジン薬、
DPP-4i: DPP-4阻害薬、Glinide: 速効型インスリン分泌促進薬

投与開始時からのHbA1c (NGSP値) 変化量の推移^{a)}

平均値±標準偏差
a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む
BG: ビグアナイド薬、α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬、TZD: チアゾリジン薬、
DPP-4i: DPP-4阻害薬、Glinide: 速効型インスリン分泌促進薬

V. 治療に関する項目

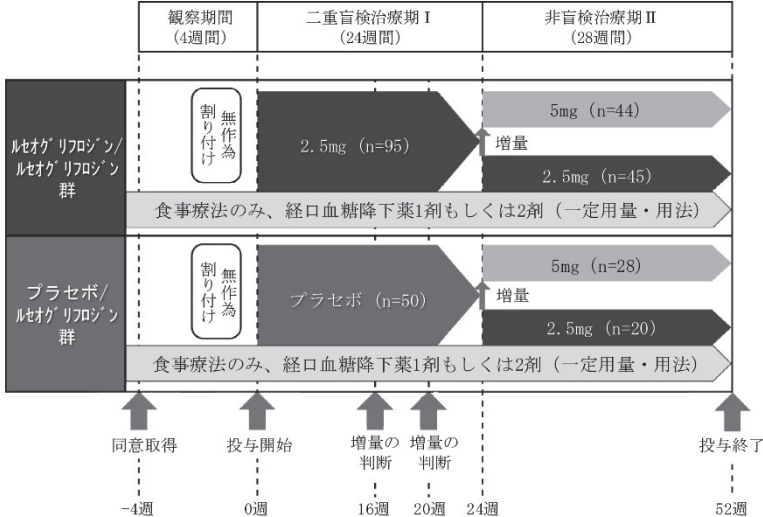
結果 (つづき)	安全性	<p><u>副作用</u> 副作用発現割合及び主な副作用は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ビグアナイド薬併用群：19.7% (23/117例) に認め、主なものは便秘3.4% (4例)、膀胱炎、尿中白血球陽性、低血糖症各2.6% (3例) であった。 ・ α-グルコシダーゼ阻害薬併用群：12.4% (13/105例) に認め、主なもの（発現割合2%以上のもの）は認められなかった。尿中β2ミクログロブリン増加、頻尿が各1.9% (2例) に認められた。 ・ チアゾリジン薬併用群：21.1% (20/95例) に認め、主なものはC-反応性蛋白増加4.2% (4例)、膀胱炎、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中白血球陽性、頻尿各3.2% (3例) であった。低血糖症の副作用発現割合は、2.1% (2/95例) であった。 ・ DPP-4阻害薬併用群：18.9% (21/111例) に認め、主なものはβ2ミクログロブリン増加5.4% (6例)、尿中アルブミン陽性3.6% (4例)、尿中白血球陽性2.7% (3例) であった。低血糖症の副作用発現割合は、0.9% (1/111例) であった。 ・ 速効型インスリン分泌促進薬併用群：25.4% (15/59例) に認め、主なものは血中ケトン体増加8.5% (5例)、膀胱炎、血中ケトン体陽性、頻尿各3.4% (2例) であった。低血糖症の副作用発現割合は、1.7% (1/59例) であった。 ・ 大部分の副作用が軽度であったが、α-グルコシダーゼ阻害薬併用群において高度な副作用として急性心筋梗塞1例が認められた。長期投与に伴い発現割合が上昇する傾向は認められなかった。 ・ いずれの経口血糖降下薬との併用においても、ルセオグリフロジン5mgへの増量例及び非増量例で、治療期24週以降に発現した副作用発現割合に顕著な差は認められなかった。
-------------	-----	---

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (TS071-03-4) ^{19), 20)}

目的	腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象に、ルセオグリフロジンを52週間投与した際の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（並行群間比較法）
対象	中等度の腎機能障害（eGFRが30mL/min/1.73m ² 以上59mL/min/1.73m ² 以下）を伴う2型糖尿病患者145例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療期開始4週前（観察期開始時）及び2週前のHbA1c（JDS値）が6.5%以上10.0%以下（NGSP値として6.9%以上10.5%以下に相当）かつその間の変動幅が±1.0%以内 ・ 治療期開始4週前（観察期開始時）及び2週前の推算糸球体濾過量（eGFR）（mL/min/1.73m²）が30以上59以下 ・ 一定の食事療法を治療期開始4週前（観察期開始時）の8週間以上前から実施している ・ 治療期開始4週前（観察期開始時）の8週間以上前から、薬物未治療又は一定用法・用量の経口血糖降下薬を1剤もしくは2剤使用している
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2型以外の糖尿病患者（1型糖尿病患者、1型又は2型以外の特定の機序・疾患によることが特定されている糖尿病患者、妊娠糖尿病患者） ・ ファンコニー症候群、間質性腎炎等の尿細管障害を有する者 ・ 高度の蛋白尿を伴う腎疾患を有する者（治療期開始4週前（観察期開始時）及び2週前の血清アルブミンが3.0mg/dL以下の者等） ・ 治療期間中に透析による治療が必要と考えられる者、もしくは観察期開始時の過去1年以内に透析による治療を受けた者 ・ 腎摘出、腎移植の既往を有する者 ・ 尿路感染症又は生殖器感染症を合併している者 ・ 神経因性膀胱、前立腺肥大症により、明らかな排尿障害を有している者 ・ エリスロポエチンによる治療を必要とする貧血を合併している者 ・ 観察期開始前8週間以内にインスリン製剤、GLP-1受容体作動薬による治療を行っていた者 ・ 観察期間中に経口血糖降下薬の用法・用量を変更した者 ・ 観察期間中に降圧薬又は利尿薬の用量の変更、もしくは新たな追加又は変更を必要とした者 ・ 試験開始時に球形吸着炭、副腎皮質ステロイド剤（全身への影響がないと考えられる外用、吸入、点鼻、点眼等の局所投与を除く）による治療を行っている、もしくは試験期間中に治療を要する者

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>ルセオグリフロジン2.5mg又はプラセボを1日1回朝食前に52週間経口投与する。 治療期Ⅰ（投与開始時～治療期24週）： 二重盲検下にてルセオグリフロジン2.5mg又はプラセボを投与する。 治療期Ⅱ（治療期24～治療期52週）： 非盲検下でルセオグリフロジン2.5mgを投与する。 ただし、増量基準を満たした場合は、治療期24週以降にルセオグリフロジン5mgの投与を可とする。なお、増量後に安全性に問題があると判断した場合は2.5mgへの減量を可とするが、再増量は不可とする。</p> <p><増量基準></p> <p>(1) 治療期24週において、以下の基準をいずれも満たす場合、ルセオグリフロジン5mgへの増量を可とする。</p> <p>a) 治療期16週及び治療期20週で測定したHbA1c（NGSP値）が連続して7.4%以上の場合 b) 治験責任医師又は治験分担医師が増量しても安全性に問題がないと判断した場合</p> <p>(2) 治療期28週から治療期40週において以下の基準をいずれも満たし、かつ治療期40週までに本剤5mgへの増量が可能な場合は、増量を可とした。</p> <p>a) 治療期24週以降の規定来院時に測定した空腹時血糖値が240mg/dLを超えた場合、あるいは治験責任医師又は治験分担医師の判断により必要と判断した場合 b) 治験責任医師又は治験分担医師が増量しても安全性に問題がないと判断した場合</p> <p style="text-align: center;">試験デザイン</p> 
<p>評価項目</p>	<p>安全性：有害事象の内容及び発現頻度 有効性：HbA1c、空腹時血糖値、グリコアルブミン、体重、空腹時インスリン、血中CPR、インタクトプロインスリン、HOMA-R、HOMA-β</p>
<p>結果</p>	<p>有効性</p> <p>1) 全治療期間（投与開始時～52週時） ルセオグリフロジン2.5mg（5mgへの増量を含む）を52週間投与した被験者について、治療期52週における投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量は-0.30%、空腹時血糖値変化量は-14.1mg/dL、体重変化量は-2.01kgであり、いずれも有意に低下した。また、HbA1cは治療期2週から低下し、治療期2週から16週及び治療期28週から52週まで投与開始時と比較して有意な低下が認められた。</p>

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	有効性 (つづき)	治療期終了時における投与開始時からの変化量 ^{a)}			
		評価項目	n	投与開始時 平均値±標準偏差	投与前からの変化量 (平均値) 推定値 p値 ^{b)}
		HbA1c (NGSP値) (%)	95	7.72±0.68	-0.30 [-0.4,-0.2] <0.001
		空腹時血糖値 (mg/dL)	95	140.4±30.2	-14.1 [-19,-9] <0.001
		体重 (kg)	95	66.90±13.60	-2.01 [-2.5,-1.5] <0.001

[]: 両側95%信頼区間
a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む
b) 1標本t検定 (vs.投与開始時)

投与開始時からのHbA1c (NGSP値) 変化量の推移^{a)}

●— ルセオグリフロジン 2.5mg (n=95)

(%)
HbA1c 変化量
0.5
0
-0.5
-1.0
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 (週)
評価時期

平均値±標準偏差
a) ルセオグリフロジン5mgへの増量例を含む

2) 二重盲検期 (投与開始時~24週時)
二重盲検期終了時 (治療期24週) におけるプラセボ群との差は、HbA1c (NGSP値) が-0.19%、空腹時血糖値が-7.8mg/dL、体重が-1.28kgであり、いずれもルセオグリフロジン群でプラセボ群に対し有意な低下が認められた。

投与群	n	投与開始時	投与前からの 変化量	プラセボとの差	p値 ^{a)}
HbA1c (NGSP値) (%)					
プラセボ	50	7.69 ±0.65	0.09 [-0.1,0.3]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	95	7.72 ±0.68	-0.11 [-0.2,0.0]	-0.19 [-0.4,0.0]	0.041
空腹時血糖値 (mg/dL)					
プラセボ	50	141.7 ±26.7	0.5 [-5,6]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	95	140.4 ±30.2	-6.7 [-12,-1]	-7.8 [-15,-1]	0.028
体重 (kg)					
プラセボ	50	67.77 ±11.79	-0.02 [-0.4,0.4]	—	—
ルセオグリフロジン2.5mg	95	66.90 ±13.60	-1.29 [-1.7,-0.9]	-1.28 [-1.9,-0.7]	<0.001

投与開始時: 平均値±標準偏差
投与前からの変化量、プラセボとの差: 最小二乗平均値 []: 両側95%信頼区間
a) HbA1c及び空腹時血糖値は投与開始時の値を共変量とした共分散分析、体重は2標本t検定 (vs.プラセボ)

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	安全性	<p><u>副作用</u></p> <p>24週間投与の結果、低血糖症の副作用発現割合は、ルセオグリフロジン投与群で3.2% (3/95例)、プラセボ投与群で0% (0/50例) であった。ルセオグリフロジン2.5mg (5mgへの増量を含む) を52週間投与した被験者における副作用発現割合は25.3% (24/95例) であり、その主な副作用は便秘5.3% (5例)、頻尿4.2% (4例)、低血糖症4.2% (4例)、膀胱炎、尿中β2ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加、脳梗塞各2.1% (2例) であった。中等度の副作用は4例に認められ、内訳は便秘、尿路感染、尿中β2ミクログロブリン増加、C-反応性蛋白増加及び頻尿の各1例であった。高度の副作用は2例に認められ、内訳は脳梗塞2例、糖尿病網膜症及び痛風の各1例であった。発現時期別の発現割合は投与開始時～治療期12週、12～24週、24～36週、36週超でそれぞれ17.9% (17例)、2.1% (2例)、5.3% (5例)、4.2% (4例) であり、長期投与に伴い発現割合が上昇する傾向は認められなかった。</p> <p>また、二重盲検期 (投与開始時～24週時) における副作用発現割合は、ルセオグリフロジン2.5mg投与群で18.9% (18/95例)、プラセボ群で10.0% (5/50例) であり、差は認められなかった。</p> <p>増量時の安全性について、治療期Ⅱ (治療期24～52週) における副作用発現割合は、ルセオグリフロジン5mgへの増量例で4.5% (2/44例)、非増量例で17.8% (8/45例) であり、増量の有無により発現割合に顕著な差は認められなかった。</p>
-------------	-----	---

(6) 治療的使用

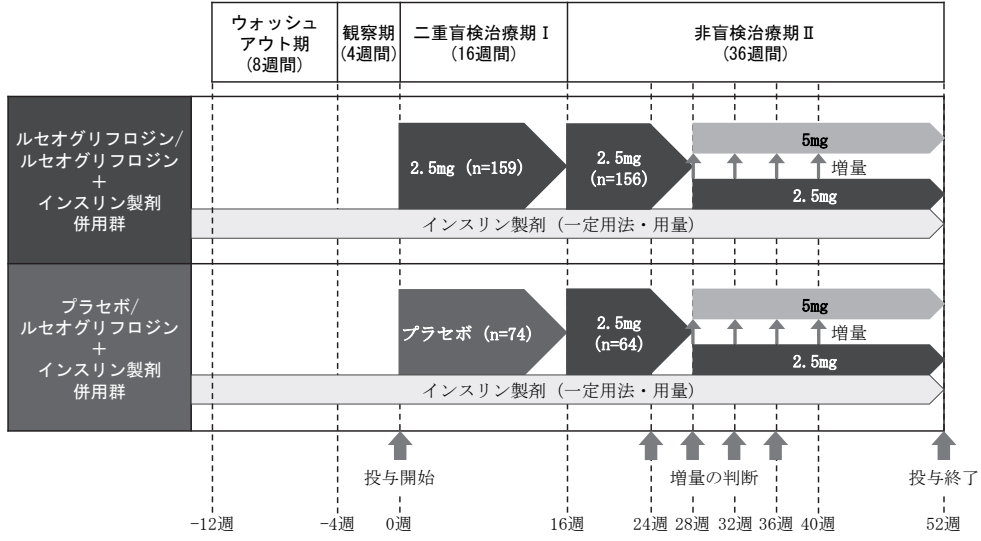
1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後臨床試験として、以下の2試験を実施した。

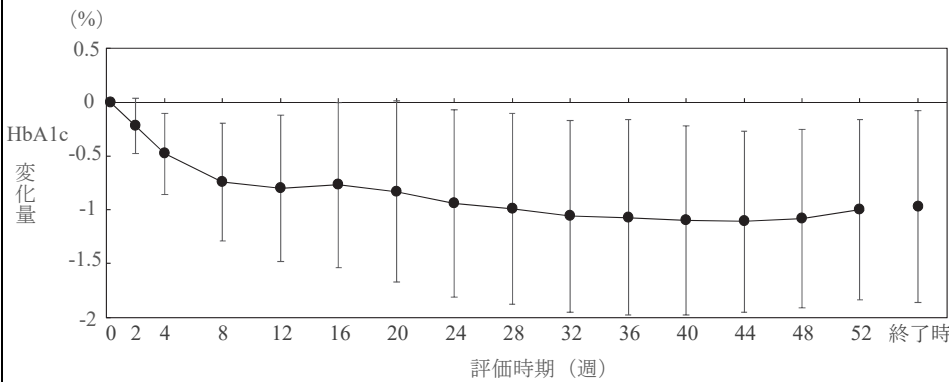
a) インスリン製剤との併用長期投与試験 (TS071-04-2) ^{21), 22)}

目的	ルセオグリフロジンをインスリン製剤と併用長期投与 (52週間) した際の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	<p><治療期Ⅰ : 16週間></p> <p>多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 (並行群間比較法)</p> <p><治療期Ⅱ : 36週間></p> <p>多施設共同非盲検試験</p>
対象	食事療法・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者233例 (ルセオグリフロジン2.5mg群 : 159例、プラセボ群 : 74例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 一定の食事療法を治療期開始4週前 (観察期開始時) の8週間以上前 [前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、治療期開始12週前 (ウォッシュアウト期開始時) 以前] から実施している者 治療期開始4週前 (観察期開始時) の8週間以上前 [前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、治療期開始12週前 (ウォッシュアウト期開始時) 以前] から、1日投与量8単位以上40単位以下で一定用法・用量のインスリン製剤を使用している者 前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、治療期開始12週前 (ウォッシュアウト期開始時) のHbA1c (NGSP値) が9.0%以下の者 治療期開始4週前 (観察期開始時) 及び2週前のHbA1c (NGSP値) が7.5%以上10.5%以下かつその間の変動幅が±1.0%以内の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 2型以外の糖尿病 (1型糖尿病、2型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠糖尿病) を合併する者 腎摘出、腎移植の既往を有する者 積極的な治療 (副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等の投与) を必要とする腎疾患を合併する者 尿路感染症又は生殖器感染症を合併している者 神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者 治療期開始4週前 (観察期開始時) の前8週間以内 [前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、治療期開始12週前 (ウォッシュアウト期開始時) 以降] にインスリン製剤以外の糖尿病治療薬による治療を受けた者 観察期 (前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、ウォッシュアウト期及び観察期) 中にインスリン製剤の用法・用量を変更、新たなインスリン製剤を追加又はインスリン製剤を変更した者 治療期開始4週前 (観察期開始時) 及び2週前に測定した推算糸球体濾過量 (eGFR) が連続して45mL/min/1.73m² (小数点第1位を四捨五入) 未満の者

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>ウォッシュアウト期（8週間）、観察期（4週間）及び全治療期間中は一定用法・用量のインスリン製剤を継続する。</p> <p>治療期Ⅰ（投与開始時～治療期16週）： 二重盲検下にてルセオグリフロジン2.5mg又はプラセボを1日1回朝食前に経口投与する。</p> <p>治療期Ⅱ（治療期16～52週）： 治療期Ⅰ終了後に、非盲検下にてルセオグリフロジン2.5mgを1日1回朝食前に経口投与する。ただし、HbA1c（NGSP値）が増量基準（治療期24週から36週における来院時のHbA1c（NGSP値）$\geq 7.4\%$）を満たし、かつ安全性に問題がない場合は、次回来院時に5mgへの増量を可とする。なお、増量後の安全性に問題があると判断した場合は、2.5mgへの減量を可とするが、再増量は不可とする。</p>  <p>The diagram illustrates the study timeline from -12 weeks to 52 weeks. It is divided into four main phases: Washout (8 weeks), Observation (4 weeks), Double-blind treatment I (16 weeks), and Non-blind treatment II (36 weeks). Two groups are compared: the Luseoglutam/insulin group and the Placebo/insulin group. In the double-blind phase, the Luseoglutam group receives 2.5mg (n=159) and the Placebo group receives placebo (n=74). In the non-blind phase, the Luseoglutam group receives 2.5mg (n=156) and the Placebo group receives 2.5mg (n=64). Both groups receive a constant dose of insulin. In the non-blind phase, the Luseoglutam group has the opportunity for dose escalation to 5mg at 24, 28, 32, and 36 weeks, while the Placebo group does not. Key events include '投与開始' (start of treatment) at 0 weeks and '投与終了' (end of treatment) at 52 weeks. Decision points for dose escalation are marked at 24, 28, 32, and 36 weeks.</p>																								
<p>評価項目</p>	<p>安全性：有害事象・副作用の内容及び発現頻度 有害事象と試験薬との因果関係を「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連ないともいえない」「関連なし」「関連不明」の5分類で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。</p> <p>有効性：HbA1c、血糖値、グリコアルブミン、体重、腹周囲、グルカゴン、血中CPR</p>																								
<p>結果</p>	<p>有効性</p> <p>1) 全治療期間（投与開始時～52週時） ルセオグリフロジン2.5mg（5mgへの増量を含む）を52週間投与した被験者について、治療期52週における投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量は$-1.00 \pm 0.84\%$、空腹時血糖値変化量は$-35.1 \pm 36.6\text{mg/dL}$、体重変化量は$-1.81 \pm 2.29\text{kg}$であり、いずれも有意に低下した（52週：$p < 0.001$、1標本t検定）。また、HbA1c（NGSP値）、空腹時血糖値及び体重のいずれも、治療期2週より投与開始時と比較して有意な低下／減少が認められ、52週まで持続した。</p> <p>治療期52週における主な有効性評価項目の変化量（FAS）^{a)}</p> <table border="1" data-bbox="411 1646 1452 1944"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th colspan="2">投与開始時</th> <th colspan="2">投与前からの変化量 (平均値)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>平均値±標準偏差</th> <th>推定値</th> <th>p値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c（NGSP値） （%）</td> <td>159</td> <td>8.70 ± 0.83</td> <td>-1.00 [-1.1, -0.9]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>空腹時血糖値 （mg/dL）</td> <td>159</td> <td>165.7 ± 40.2</td> <td>-35.1 [-41, -29]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>体重 （kg）</td> <td>159</td> <td>68.10 ± 11.32</td> <td>-1.81 [-2.2, -1.4]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>[]：両側95%信頼区間 a) ルセオグリフロジンの投与量：2.5mg（5mgへの増量例を含む） b) 1標本t検定（vs.投与開始時）</p>	評価項目	投与開始時		投与前からの変化量 (平均値)		n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}	HbA1c（NGSP値） （%）	159	8.70 ± 0.83	-1.00 [-1.1, -0.9]	<0.001	空腹時血糖値 （mg/dL）	159	165.7 ± 40.2	-35.1 [-41, -29]	<0.001	体重 （kg）	159	68.10 ± 11.32	-1.81 [-2.2, -1.4]	<0.001
評価項目	投与開始時		投与前からの変化量 (平均値)																						
	n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}																					
HbA1c（NGSP値） （%）	159	8.70 ± 0.83	-1.00 [-1.1, -0.9]	<0.001																					
空腹時血糖値 （mg/dL）	159	165.7 ± 40.2	-35.1 [-41, -29]	<0.001																					
体重 （kg）	159	68.10 ± 11.32	-1.81 [-2.2, -1.4]	<0.001																					

V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	有効性 (つづき)	<p style="text-align: center;">投与開始時からのHbA1c (NGSP値) の変化量の推移 (FAS) ^{a)}</p>  <table border="1" data-bbox="406 683 1436 779"> <thead> <tr> <th>評価時期(週)</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>16</th> <th>20</th> <th>24</th> <th>28</th> <th>32</th> <th>36</th> <th>40</th> <th>44</th> <th>48</th> <th>52</th> <th>終了時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>159</td> <td>159</td> <td>157</td> <td>157</td> <td>156</td> <td>156</td> <td>156</td> <td>154</td> <td>154</td> <td>149</td> <td>147</td> <td>147</td> <td>144</td> <td>147</td> <td>143</td> <td>159</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p>a) ルセオグリフロジンの投与量：2.5mg (5mgへの増量例を含む)</p> <p>2) 二重盲検期 (投与開始時～16週時)</p> <p>治療期16週における投与開始時からの変化量について、ルセオグリフロジン2.5mg群とプラセボ群との差 [点推定値 (95%信頼区間)] は、HbA1c (NGSP値) が-1.07 (-1.3～-0.9) %、空腹時血糖値が-40.4 (-48～-33) mg/dL、体重が-1.30 (-1.7～-0.9) kgであり、いずれもルセオグリフロジン群でプラセボ群に対し有意な低下が認められた。また、HbA1c (NGSP値)、空腹時血糖値及び体重のいずれも、治療期2週よりプラセボ群と比較して有意な低下/減少が認められ、16週まで持続した。</p> <p style="text-align: center;">治療期16週における主な有効性評価項目の変化量 (FAS)</p> <table border="1" data-bbox="406 1131 1449 1724"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>投与開始時</th> <th>投与前からの 変化量</th> <th>プラセボ との差</th> <th>p値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">HbA1c (NGSP値) (%)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>74</td> <td>8.84±0.83</td> <td>0.29 [0.1, 0.5]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ルセオグリフロジン 2.5mg</td> <td>159</td> <td>8.70±0.83</td> <td>-0.77 [-0.9, -0.6]</td> <td>-1.07 [-1.3, -0.9]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="6">空腹時血糖値 (mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>74</td> <td>172.9±42.2</td> <td>3.4 [-5, 12]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ルセオグリフロジン 2.5mg</td> <td>159</td> <td>165.7±40.2</td> <td>-35.1 [-41, -30]</td> <td>-40.4 [-48, -33]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="6">体重 (kg)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>74</td> <td>69.13±12.16</td> <td>0.00 [-0.4, 0.4]</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ルセオグリフロジン 2.5mg</td> <td>159</td> <td>68.10±11.32</td> <td>-1.30 [-1.5, -1.1]</td> <td>-1.30 [-1.7, -0.9]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与開始時：平均値±標準偏差 投与前からの変化量、プラセボとの差：最小二乗平均値 []：両側95%信頼区間</p> <p>a) HbA1c及び空腹時血糖値は投与開始時の値を共変量とした共分散分析、体重は2標本t検定 (vs.プラセボ)</p> <p>また、治療期 I (二重盲検期) 終了時における投与開始時からの変化量 [点推定値 (95%信頼区間)] について、HbA1c (NGSP値) はルセオグリフロジン2.5mg群で-0.74 (-0.9～-0.6) %、プラセボ群で0.39 (0.2～0.6) %であり、その差は-1.18 (-1.4～-1.0) %であった。空腹時血糖値はルセオグリフロジン2.5mg群で-33.0 (-39～-27) mg/dL、プラセボ群で5.5 (-3～14) mg/dLであり、その差は-42.4 (-51～-34) mg/dLであった。体重はルセオグリフロジン2.5mg群で-1.32 (-1.6～-1.1) kg、プラセボ群で-0.05 (-0.4～0.3) kgであり、その差は-1.27 (-1.7～-0.8) kgであった。いずれもルセオグリフロジン群でプラセボ群に対し有意な低下が認められた。</p>	評価時期(週)	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	終了時	n	159	159	157	157	156	156	156	154	154	149	147	147	144	147	143	159	投与群	n	投与開始時	投与前からの 変化量	プラセボ との差	p値 ^{a)}	HbA1c (NGSP値) (%)						プラセボ	74	8.84±0.83	0.29 [0.1, 0.5]	—	—	ルセオグリフロジン 2.5mg	159	8.70±0.83	-0.77 [-0.9, -0.6]	-1.07 [-1.3, -0.9]	<0.001	空腹時血糖値 (mg/dL)						プラセボ	74	172.9±42.2	3.4 [-5, 12]	—	—	ルセオグリフロジン 2.5mg	159	165.7±40.2	-35.1 [-41, -30]	-40.4 [-48, -33]	<0.001	体重 (kg)						プラセボ	74	69.13±12.16	0.00 [-0.4, 0.4]	—	—	ルセオグリフロジン 2.5mg	159	68.10±11.32	-1.30 [-1.5, -1.1]	-1.30 [-1.7, -0.9]	<0.001
評価時期(週)	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	終了時																																																																																
n	159	159	157	157	156	156	156	154	154	149	147	147	144	147	143	159																																																																																
投与群	n	投与開始時	投与前からの 変化量	プラセボ との差	p値 ^{a)}																																																																																											
HbA1c (NGSP値) (%)																																																																																																
プラセボ	74	8.84±0.83	0.29 [0.1, 0.5]	—	—																																																																																											
ルセオグリフロジン 2.5mg	159	8.70±0.83	-0.77 [-0.9, -0.6]	-1.07 [-1.3, -0.9]	<0.001																																																																																											
空腹時血糖値 (mg/dL)																																																																																																
プラセボ	74	172.9±42.2	3.4 [-5, 12]	—	—																																																																																											
ルセオグリフロジン 2.5mg	159	165.7±40.2	-35.1 [-41, -30]	-40.4 [-48, -33]	<0.001																																																																																											
体重 (kg)																																																																																																
プラセボ	74	69.13±12.16	0.00 [-0.4, 0.4]	—	—																																																																																											
ルセオグリフロジン 2.5mg	159	68.10±11.32	-1.30 [-1.5, -1.1]	-1.30 [-1.7, -0.9]	<0.001																																																																																											

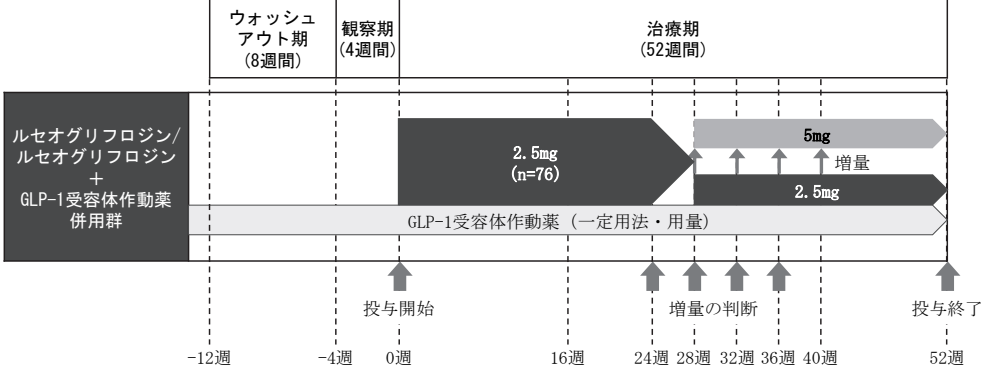
V. 治療に関する項目

結果 (つづき)	安全性	<p>副作用</p> <p>全治療期間の安全性解析対象集団には、P/L群では治療期IIでルセオグリフロジンを投与された64例すべて、L/L群では治療期Iでルセオグリフロジンを投与された159例すべてを採用した(合計223例)。</p> <p>安全性解析対象集団における副作用の発現割合は43.0% (96例/223例)であった。1%以上の被験者に発現した副作用は、低血糖26.5% (59例/223例)、頻尿9.4% (21例/223例)、口渇4.5% (10例/223例)、便秘2.7% (6例/223例)、外陰部腔カンジダ症2.2% (5例/223例)、膀胱炎1.8% (4例/223例)、尿路感染1.8% (4例/223例)、血中ケトン体増加1.8% (4例/223例)及びアセトン血症1.3% (3例/223例)であった。副作用の発現時期別の発現割合は、12週以前が23.8% (53例)、12週より後24週以前が12.6% (28例)、24週より後36週以前が7.6% (17例)、36週より後が7.2% (16例)であった。</p> <p>二重盲検期(投与開始時～16週時)における副作用発現割合は、ルセオグリフロジン2.5mg投与群で26.4% (42例/159例)、プラセボ群で16.2% (12例/74例)であった。このうち、低血糖症の発現割合は、ルセオグリフロジン2.5mg投与群で18.9% (30例/159例)、プラセボ群で10.8% [8例(低血糖7例、無自覚性低血糖1例)/74例]であった。</p> <p>ルセオグリフロジン2.5mg (5mgへの増量を含む)を52週間投与した被験者における副作用発現割合は47.2% (75例/159例)であり、このうち低血糖症の副作用発現割合は29.6% (47例/159例)であった。</p> <p>増量時の安全性について、治療期II(治療期16～52週)における副作用発現割合は、ルセオグリフロジン5mgへの増量例で20.7% (28例/135例)、非増量例で20.0% (15例/75例)であった。</p> <p>本試験で死亡例は認められなかった。重篤な副作用として、胃食道逆流性疾患、うつ病、出血性腸憩室炎(投与中止)、結腸癌、自己免疫性腎炎(投与中止)、脳幹梗塞が各1例に認められた。重篤な副作用以外で投与中止に至った副作用は、低血糖が2例、脱水、視神経炎が各1例であった。</p>
-------------	-----	---

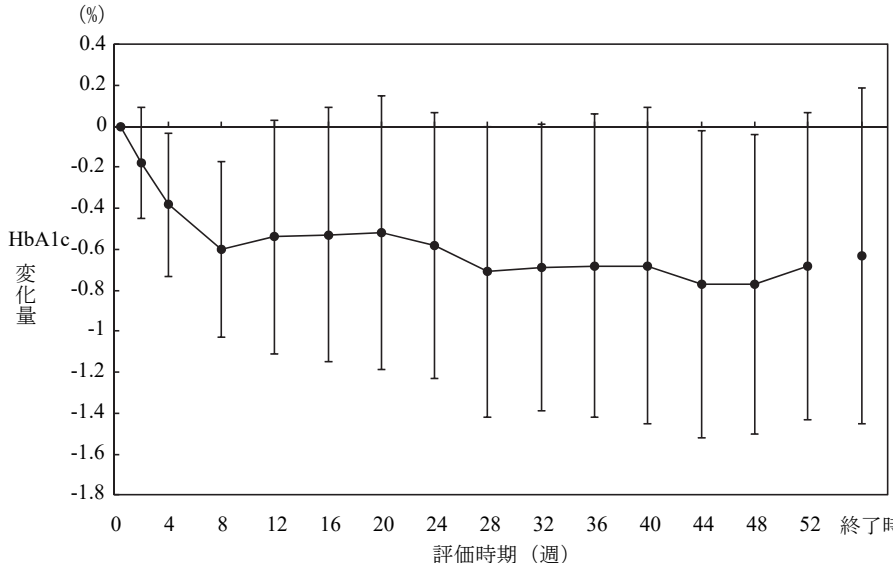
b) GLP-1受容体作動薬との併用長期投与試験 (TS071-04-3) ^{23), 24)}

目的	ルセオグリフロジンをGLP-1受容体作動薬と併用長期投与(52週間)した際の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	食事療法・運動療法及びGLP-1受容体作動薬の単独療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者76例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一定の食事療法を治療期開始4週前(観察期開始時)の8週間以上前[前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、治療期開始12週前(ウォッシュアウト期開始時)以前]から実施している者 ・治療期開始4週前(観察期開始時)の8週間以上前[前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、治療期開始12週前(ウォッシュアウト期開始時)以前]から、承認用量の範囲内で一定用法・用量のGLP-1受容体作動薬(リラグルチド)を使用している者 ・前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、治療期開始12週前(ウォッシュアウト期開始時)のHbA1c(NGSP値)が9.0%以下の者 ・治療期開始4週前(観察期開始時)及び2週前のHbA1c(NGSP値)が7.5%以上10.5%以下かつその間の変動幅が±1.0%以内の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・2型以外の糖尿病(1型糖尿病、2型以外の特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠糖尿病)を合併する者 ・腎摘出、腎移植の既往を有する者 ・積極的な治療(副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤等の投与)を必要とする腎疾患を合併する者 ・尿路感染症又は生殖器感染症を合併している者 ・神経因性膀胱、前立腺肥大症等により、明らかな排尿障害を有している者 ・治療期開始4週前(観察期開始時)の前8週間以内[前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、治療期開始12週前(ウォッシュアウト期開始時)以降]にGLP-1受容体作動薬以外の糖尿病治療薬による治療を受けた者 ・観察期(前治療経口血糖降下薬をウォッシュアウトする場合、ウォッシュアウト期及び観察期)中にGLP-1受容体作動薬の用法・用量を変更した者 ・治療期開始4週前(観察期開始時)及び2週前に測定した推算糸球体濾過量(eGFR)が連続して45mL/min/1.73m²(小数点第1位を四捨五入)未満の者

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>ウォッシュアウト期（8週間）、観察期（4週間）及び治療期（52週間）中は一定用法・用量のGLP-1受容体作動薬を継続する。 ルセオグリフロジン2.5mgを1日1回朝食前に52週間経口投与する。ただし、HbA1c（NGSP値）が増量基準（治療期24週から36週における来院時のHbA1c（NGSP値）$\geq 7.4\%$）を満たし、かつ安全性に問題がない場合は、次回来院時に5mgへの増量を可とする。なお、増量後の安全性に問題があると判断した場合は、2.5mgへの減量を可とするが、再増量は不可とする。</p> 																								
<p>評価項目</p>	<p>安全性：有害事象・副作用の内容及び発現頻度 有害事象と試験薬との因果関係を「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連ないともいえない」「関連なし」「関連不明」の5分類で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。 有効性：HbA1c、血糖値、グリコアルブミン、体重、腹周囲、インスリン、グルカゴン、血中C-ペプチド（CPR）、インタクトプロインスリン、HOMA-R、HOMA-β、インタクトプロインスリン/インスリン（P/I）比</p>																								
<p>結果</p>	<p>有効性</p> <p>ルセオグリフロジン2.5mg（5mgへの増量を含む）を52週間投与した被験者について、治療期52週における投与開始時からのHbA1c（NGSP値）変化量は$-0.68 \pm 0.75\%$、空腹時血糖値変化量は$-32.1 \pm 28.4\text{mg/dL}$、体重変化量は$-2.71 \pm 1.87\text{kg}$であり、いずれも有意に低下した（52週：$p < 0.001$、1標本t検定）。また、HbA1c（NGSP値）、空腹時血糖値及び体重のいずれも、治療期2週より投与開始時と比較して有意な低下/減少が認められ、52週まで持続した。</p> <p style="text-align: center;">治療期52週における主な有効性評価項目の変化量（FAS）^{a)}</p> <table border="1" data-bbox="408 1290 1465 1615"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価項目</th> <th colspan="2">投与開始時</th> <th colspan="2">投与前からの変化量（平均値）</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>平均値±標準偏差</th> <th>推定値</th> <th>p値^{b)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HbA1c（NGSP値）（%）</td> <td>76</td> <td>8.52±1.08</td> <td>-0.68 [-0.9, -0.5]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>空腹時血糖値（mg/dL）</td> <td>76</td> <td>183.7±35.9</td> <td>-32.1 [-39, -25]</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>体重（kg）</td> <td>76</td> <td>70.93±16.40</td> <td>-2.71 [-3.2, -2.2]</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>[]：両側95%信頼区間 a) ルセオグリフロジンの投与量：2.5mg（5mgへの増量例を含む） b) 1標本t検定（vs.投与開始時）</p>	評価項目	投与開始時		投与前からの変化量（平均値）		n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}	HbA1c（NGSP値）（%）	76	8.52±1.08	-0.68 [-0.9, -0.5]	<0.001	空腹時血糖値（mg/dL）	76	183.7±35.9	-32.1 [-39, -25]	<0.001	体重（kg）	76	70.93±16.40	-2.71 [-3.2, -2.2]	<0.001
評価項目	投与開始時		投与前からの変化量（平均値）																						
	n	平均値±標準偏差	推定値	p値 ^{b)}																					
HbA1c（NGSP値）（%）	76	8.52±1.08	-0.68 [-0.9, -0.5]	<0.001																					
空腹時血糖値（mg/dL）	76	183.7±35.9	-32.1 [-39, -25]	<0.001																					
体重（kg）	76	70.93±16.40	-2.71 [-3.2, -2.2]	<0.001																					

V. 治療に関する項目

<p>結果 (つづき)</p>	<p>有効性 (つづき)</p>	<p style="text-align: center;">投与開始時からのHbA1c (NGSP値) の変化量の推移 (FAS) ^{a)}</p>  <table border="1" data-bbox="411 884 1465 996"> <thead> <tr> <th>評価時期 (週)</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>8</th> <th>12</th> <th>16</th> <th>20</th> <th>24</th> <th>28</th> <th>32</th> <th>36</th> <th>40</th> <th>44</th> <th>48</th> <th>52</th> <th>終了時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>76</td> <td>76</td> <td>75</td> <td>75</td> <td>75</td> <td>71</td> <td>71</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>69</td> <td>69</td> <td>67</td> <td>65</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 a) ルセオグリフロジンの投与量：2.5mg (5mgへの増量例を含む)</p>	評価時期 (週)	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	終了時	n	76	76	75	75	75	71	71	70	70	69	69	67	65	62	62	76
評価時期 (週)	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	終了時																				
n	76	76	75	75	75	71	71	70	70	69	69	67	65	62	62	76																				
	<p>安全性</p>	<p>副作用 副作用の発現割合は27.6% (21例/76例) であり、このうち低血糖症の副作用発現割合は6.6% [5例 (低血糖4例、無自覚性低血糖1例) /76例] であった。2%以上の被験者に発現した副作用は、頻尿9.2% (7例/76例)、低血糖5.3% (4例/76例)、口渇3.9% (3例/76例)、外陰部腔カンジダ症2.6% (2例/76例) であった。副作用の発現時期別の発現割合は、12週以前が17.1% (13例)、12週より後24週以前及び24週より後36週以前が各6.6% (5例)、36週より後が2.6% (2例) であった。 増量時の安全性について、増量開始可能時期 (28週) 以降における副作用発現割合は、ルセオグリフロジン5mgへの増量例で22.5% (9例/40例)、非増量例で33.3% (12例/36例) であった。 本試験で死亡例は認められなかった。重篤な副作用として、急性心筋梗塞及び脳幹梗塞 (いずれも投与中止) が各1例に認められた。重篤な副作用以外で投与中止に至った副作用は、発疹が1例であった。</p>																																		

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

SGLT2阻害剤

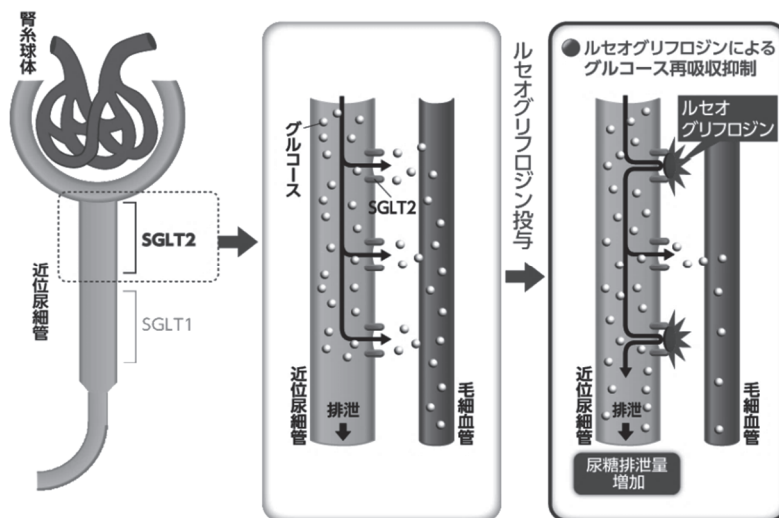
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

腎臓の近位尿細管においてグルコースの再吸収を担うナトリウム-グルコース共輸送体2 (sodium-glucose cotransporter 2 ; SGLT2) の活性を阻害し、血中の過剰なグルコースを尿中に排泄することで血糖値を低下させる^{25), 26)}。

ルセオグリフロジンの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) SGLT2阻害作用

① ヒトSGLT発現細胞におけるSGLT阻害作用 (*in vitro*)^{27)~29)}

ヒトSGLT2又はSGLT1を安定発現させたCHO-K1細胞 (チャイニーズハムスター卵巣由来細胞K1株)、ヒトSGLT5、SMIT1又はSMIT2を一過性に発現させたCOS-7細胞 (アフリカミドリザル腎臓由来細胞株) にルセオグリフロジンを添加し、それぞれ基質である $[^{14}\text{C}]$ α -メチルグルコース (SGLT2及びSGLT1)、 $[^{14}\text{C}]$ D-フルクトース (SGLT5) 又は $[^3\text{H}]$ *myo*-イノシトール (SMIT1及びSMIT2) の細胞内へのナトリウム依存的な取り込み活性に対する50%阻害濃度 (IC₅₀値) を算出した。また、ヒトSGLT3を安定発現させたHEK293細胞 (ヒト胎児腎臓由来細胞株) にルセオグリフロジンを添加し、パッチクランプ法によりミグリトール誘導ナトリウム電流に対する抑制率を算出した。その結果、ルセオグリフロジンのSGLT1に対するSGLT2への選択性は1283倍強く、SGLT2を選択的に阻害することが示された。

ヒトSGLT及びSMIT発現細胞における糖又は
myo-イノシトール取り込み活性に対するルセオグリフロジンの阻害作用

サブタイプ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
SGLT2	2.26 [1.48,3.43]
SGLT1	2900 [2490,3390]
SGLT5	1310 [933,1830]
SMIT1	23300 [13600,39800]
SMIT2	584 [492,694]

4回の試験から求められた相乗平均 [] : 両側95%信頼区間

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒトSGLT3発現細胞におけるナトリウム電流に対する
ルセオグリフロジンの阻害作用

サブタイプ	抑制率 (%)	
	10 μ mol/L	100 μ mol/L
SGLT3	4.5 \pm 8.0	47.3 \pm 11.8

平均値 \pm 標準偏差 (n=8)

②ヒトSGLT2活性に対する阻害様式及び阻害定数 (*in vitro*)^{30,31)}

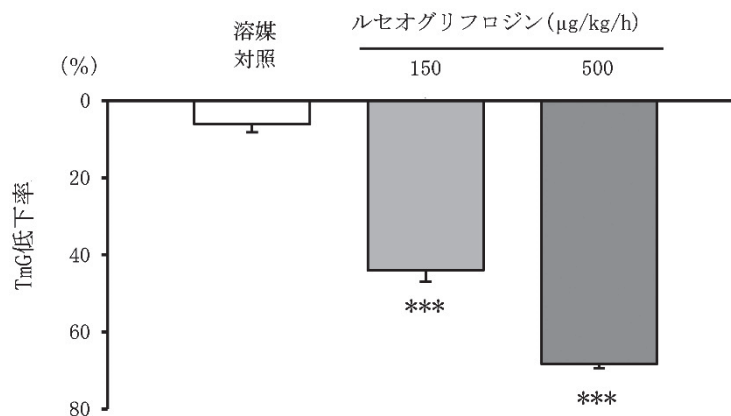
ヒトSGLT2を安定発現させたCHO-K1細胞に、ルセオグリフロジンを添加し、基質である [¹⁴C] α -メチルグルコース (1~16mmol/L) の細胞内への取り込み活性を解析したところ、ルセオグリフロジンはSGLT2を介したナトリウム依存的グルコース取り込みを拮抗的に阻害することが推定された。また、その阻害定数 (K_i) [両側95%信頼区間] は1.10 [1.01,1.18] nmol/Lであった。

2) 尿糖排泄作用

①ビーグル犬における腎臓でのグルコース再吸収極量に対する作用³²⁾

雄性ビーグル犬 (7~8ヵ月齢、各群6例) の静脈内に約21時間の絶食下で40w/v%グルコースを含む乳酸リンゲル液を持続注入し、1時間後から溶媒又はルセオグリフロジンを150 μ g/kg/h及び500 μ g/kg/hで持続投与した。投与開始後30分のグルコース再吸収極量 (T_mG) 低下率は44.06%及び68.28%であり、溶媒対照群に対し有意な低下が認められた。

麻酔下ビーグル犬におけるT_mGに対するルセオグリフロジンの作用



被験物質持続投与開始後30分のT_mG低下率の平均値 \pm 標準誤差 (n=6)

*** : p<0.001 (溶媒対照群に対するDunnett多重比較検定)

T_mG (mg/min) = グルコース糸球体ろ過量 (mg/min) - 尿糖排泄量 (mg/min)

T_mG低下率 (%) : [1 - A/B] \times 100

A : 被験物質投与開始後30分のT_mG (mg/min)

B : 被験物質投与前のT_mG (mg/min)

②db/dbマウスにおける尿糖排泄作用³³⁾

肥満2型糖尿病モデルである雄性db/dbマウス (7週齢、各群12例) に、非絶食下で溶媒又はルセオグリフロジンとして0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg及び3mg/kgを単回経口投与し、投与後8時間までの尿糖排泄量を求めた。その結果、ルセオグリフロジンは用量依存的に尿糖排泄量を増加させ、1mg/kg及び3mg/kg群で病態対照群に対し有意な増加が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

db/dbマウスにおける尿糖排泄に対するルセオグリフロジンの作用

投与群	投与量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg)	
		0-8h	
病態対照	—	227.64 ± 27.65 ^{###}	
ルセオグリフロジン	0.1	243.90 ± 37.73	
	0.3	274.22 ± 32.13	
	1	404.53 ± 48.17 ^{**}	
	3	407.83 ± 33.56 ^{**}	
正常対照	—	0.03 ± 0.01	

平均値±標準誤差 (n=12)

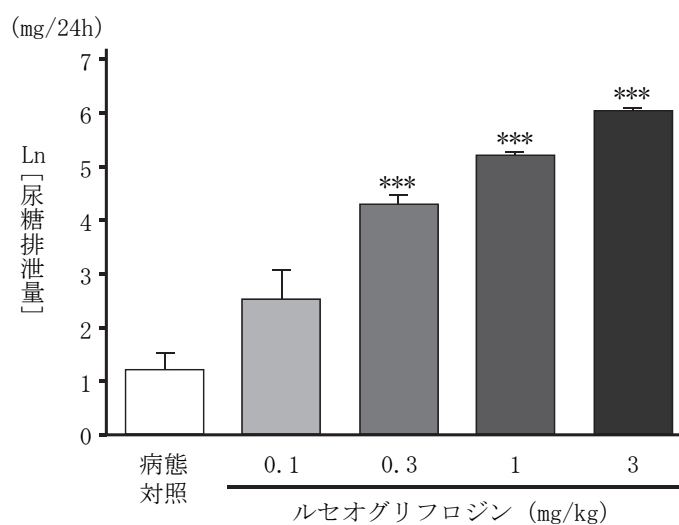
: p<0.001 (正常対照群に対する二元配置分散分析)

** : p<0.01 (病態対照群に対する二元配置Dunnett型の多重比較検定)

③Zucker fattyラットにおける経口糖負荷後の尿糖排泄作用³⁴⁾

耐糖能異常肥満モデルである雄性Zucker fattyラット (10週齢、各群8例) に、約17時間絶食下で溶媒又はルセオグリフロジンとして0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg及び3mg/kgを単回経口投与した。30分後にグルコース溶液 (2g/5mL/kg) を経口投与し、ルセオグリフロジン投与後24時間までの尿糖排泄量を求めた。その結果、ルセオグリフロジンは用量依存的に経口糖負荷後の尿糖排泄量を増加させ、0.3mg/kg以上の群で病態対照群に対し有意な増加が認められた。

Zucker fattyラットにおける経口糖負荷後の尿糖排泄に対するルセオグリフロジンの作用



被験物質投与後24時間の尿糖排泄量 (mg/24h) の自然対数の平均値±標準誤差 (n=8)

*** : p<0.001/4 (病態対照群に対するWelchのt検定、Bonferroniの調整)

VI. 薬効薬理に関する項目

Zucker fattyラットにおけるルセオグリフロジン投与による
経口糖負荷後の尿糖排泄量

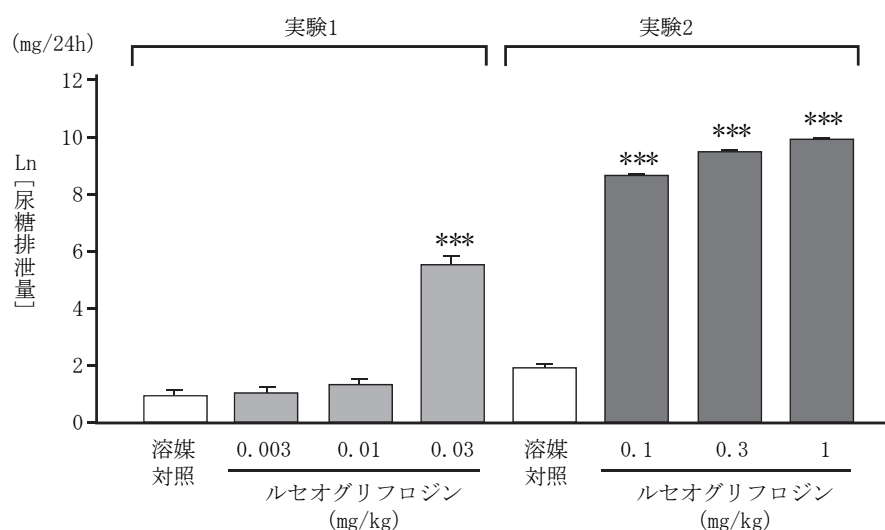
投与群	投与量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg)		
		0-8h	8-24h	0-24h
病態対照	—	5.14±3.28	0.93±0.30	6.07±3.58
ルセオグリフロジン	0.1	23.89±11.21	3.76±2.54	27.65±10.88
	0.3	65.79±10.54	12.75±7.87	78.53±11.55
	1	104.19±12.15	75.24±14.90	179.44±15.27
	3	224.25±26.34	187.31±18.64	411.56±29.10
正常対照	—	0.22±0.04	0.76±0.06	0.98±0.08

平均値±標準誤差 (n=8)

④ビーグル犬における経口糖負荷後の尿糖排泄作用³⁵⁾

雄性ビーグル犬 [10~12ヵ月齢 (実験1) 又は7~9ヵ月齢 (実験2)、各群9例又は10例] に、約21時間の絶食下で溶媒、ルセオグリフロジンとして0.003mg/kg、0.01mg/kg及び0.03mg/kg (実験1) 又は0.1mg/kg、0.3mg/kg及び1mg/kg (実験2) を単回経口投与した。1時間後にグルコース溶液 (2g/4mL/kg) を経口投与し、ルセオグリフロジン投与後24時間までの尿糖排泄量を求めた。その結果、ルセオグリフロジンは用量依存的に経口糖負荷後の尿糖排泄量を増加させ、0.03mg/kg以上で有意な増加が認められた。

ビーグル犬における経口糖負荷後の尿糖排泄に対する
ルセオグリフロジンの作用



被験物質投与後24時間の尿糖排泄量 (mg/24h) の自然対数の平均値±標準誤差 (実験1 : n=9、実験2 : n=10)

*** : p<0.001 (それぞれの実験での溶媒対照群に対する二元配置Dunnnett型の多重比較検定)

	投与群	投与量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg)
			0-24h
実験1	溶媒対照	—	3.05 ± 0.49
	ルセオグリフロジン	0.003	3.28 ± 0.62
		0.01	5.07 ± 1.69
		0.03	325.29 ± 72.46
実験2	溶媒対照	—	7.64 ± 1.95
	ルセオグリフロジン	0.1	5599.12 ± 478.94
		0.3	13287.10 ± 691.19
		1	20129.68 ± 1870.83

平均値±標準誤差 (実験1 : n=9、実験2 : n=10)

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤Goto-Kakizaki (GK) ラットにおける長期投与時の尿糖排泄作用³⁶⁾

非肥満2型糖尿病モデルである雄性GKラット（12～14週齢、各群9例又は10例）に高ショ糖食、ルセオグリフロジンとして0.002%、0.006%及び0.02%含む高ショ糖食を20週間与え、約4週ごとに24時間の尿糖排泄量を求めた。その結果、0.006%及び0.02%投与群では病態対照群に対して有意に高値を示し、ルセオグリフロジンは長期投与においても、持続的に尿糖排泄を増加させることが明らかとなった。

GKラットにおける尿糖排泄に対するルセオグリフロジンの作用

投与群	投与量 (%)	尿糖排泄量 (mg)					
		投与開始前	投与26日目	投与54日目	投与82日目	投与110日目	投与138日目
病態対照	—	4.6 ±0.7	5.6 ±2.1	209.7 ±104.8	494.9 ±260.1	1517.3 ±605.8	1894.9 ±663.7 [#]
ルセオグリフロジン	0.002	3.9 ±0.3	717.8 ±170.6	953.0 ±214.0	1136.3 ±339.4	1862.3 ±558.0	1546.0 ±342.2
	0.006	4.1 ±0.5	2410.8 ±171.9 ¹⁾	3442.6 ±350.7 ¹⁾	4129.1 ±344.1 ¹⁾	5975.4 ±713.6 ¹⁾	4652.0 ±422.1 ²⁾
	0.02	4.4 ±0.5	4295.9 ±144.7 ¹⁾	5744.2 ±274.1 ¹⁾	5552.6 ±351.9 ¹⁾	6420.3 ±408.8 ¹⁾	5032.0 ±331.6 ²⁾
正常対照	—	2.7 ±0.1	3.0 ±0.1	2.2 ±0.1	2.8 ±0.1	3.3 ±0.1	2.2 ±0.1

平均値±標準誤差（病態対照群、ルセオグリフロジン0.006%群、ルセオグリフロジン0.02%群及び正常対照群：n=10、ルセオグリフロジン0.002%群：n=9）

#：p<0.05（正常対照群に対するWelchのt検定）

1) p<0.001（病態対照群に対するWelchのt検定）、2) p<0.001（病態対照群に対するDunnnettの多重比較検定）

⑥健康成人における尿糖排泄作用³⁷⁾

健康成人男性（9例）にルセオグリフロジン2.5mgを空腹時、食前（食事開始前5分以内）又は食後（食事開始30分後）に単回経口投与したときの1日尿糖排泄量は、絶食下、食前、食後でそれぞれ40.2g、45.0g、42.7gであり、各食事条件で同様であった。

⑦2型糖尿病患者における尿糖排泄作用^{4),5)}

2型糖尿病患者を対象に、プラセボ対照にてルセオグリフロジン0.5mg、1mg、2.5mg又は5mgを1日1回朝食直前に7日間反復経口投与した結果、1日尿糖排泄量（投与後0～24時間）は投与1日目及び7日目において、すべての用量でプラセボと比較して有意な増加が認められた。投与7日目における1日尿糖排泄量（プラセボとの差）は2.5mg、5mgでほぼ同程度であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

反復投与時の1日尿糖排泄量（投与後0～24時間）

投与日数	群	n	1日尿糖排泄量 (g) ^{a)}	プラセボとの差 (g) ^{a)}	p値 ^{b)}
1日目	プラセボ	8	28.0	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	7	74.4	46.4 [32.9,60.0]	<0.001
	ルセオグリフロジン1mg	8	86.9	58.9 [45.7,72.1]	<0.001
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	120	91.7 [78.1,105]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	129	101 [87.6,114]	<0.001
7日目	プラセボ	8	27.3	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	7	76.5	49.2 [27.9,70.5]	<0.001
	ルセオグリフロジン1mg	8	93.8	66.5 [45.8,87.1]	<0.001
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	117	89.4 [68.2,111]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	129	101 [80.7,122]	<0.001

最小二乗平均値 []: 両側95%信頼区間

a) 投与前日の1日尿糖排泄量を共変量とした

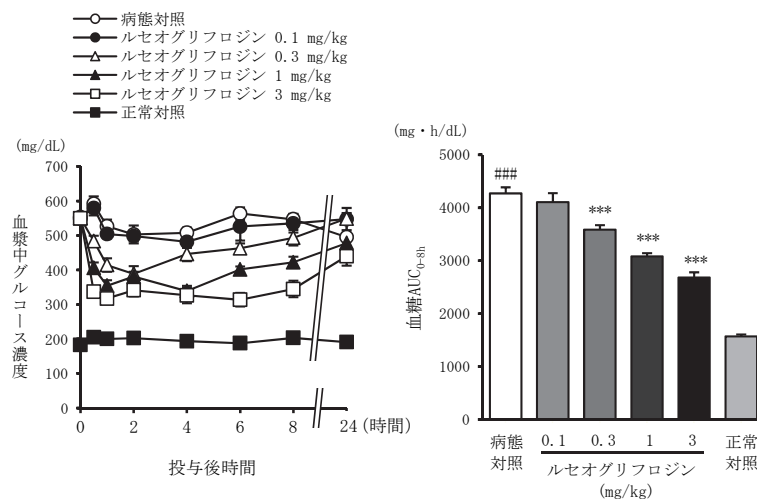
b) 投与前日の値を共変量とした共分散分析 (vs.プラセボ)

3) 血糖低下作用

①db/dbマウスにおける血糖低下作用³⁸⁾

肥満2型糖尿病モデルである雄性db/dbマウス（7週齢、各群8例）に非絶食下で溶媒又はルセオグリフロジンとして0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg及び3mg/kgを単回経口投与後、経時的に血漿中グルコース濃度を測定した。その結果、ルセオグリフロジン0.3mg/kg以上の群では投与後速やかに血漿中グルコース濃度が低下し、血糖AUC_{0-8h}が病態対照群に対し有意に低値を示した。

db/dbマウスにおける非絶食下血糖値に対するルセオグリフロジンの作用



平均値±標準誤差 (n=8)

: p<0.001 (正常対照群に対するWelchのt検定)

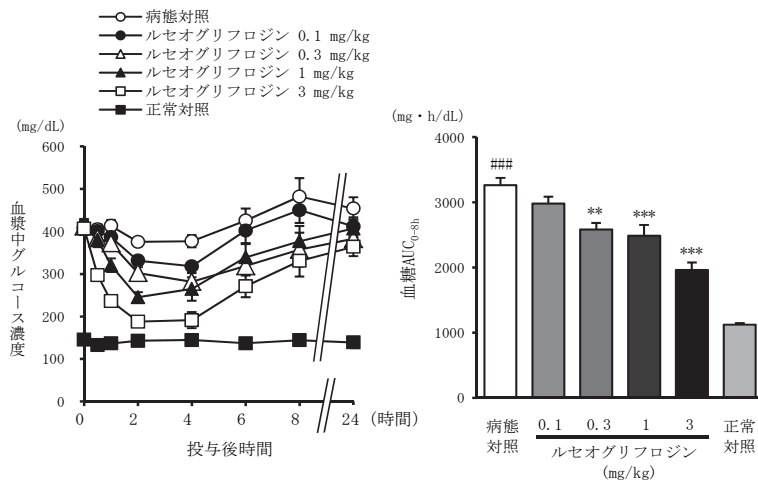
*** : p<0.001 (病態対照群に対するDunnettの多重比較検定)

②ストレプトゾシン (STZ) 誘発糖尿病ラットにおける血糖低下作用³⁹⁾

雄性SDラット（7週齢）にSTZ（50mg/kg）を静脈内に投与し、STZ誘発糖尿病ラットを作製した。1週間後、非絶食下で溶媒又はルセオグリフロジンとして0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg及び3mg/kgを単回経口投与し（各群8例）、経時的に血漿中グルコース濃度を測定した。その結果、0.3mg/kg、1mg/kg及び3mg/kg群では投与後速やかに血漿中グルコース濃度が低下し、血糖AUC_{0-8h}が病態対照群に対し有意に低値を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

STZ誘発糖尿病ラットにおける非絶食下血糖値に対するルセオグリフロジンの作用



平均値±標準誤差 (n=8)

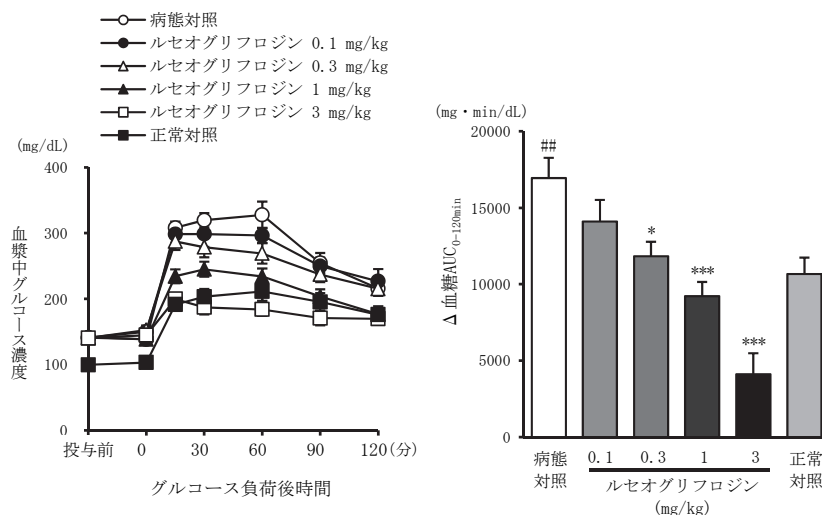
: p<0.001 (正常対照群に対するWelchのt検定)

** : p<0.01、*** : p<0.001 (病態対照群に対するDunnettの多重比較検定)

③Zucker fatty ラットにおける経口糖負荷後の血糖上昇抑制作用⁴⁰⁾

雄性Zucker fattyラット(10週齢、各群8例)に、約17時間の絶食下で溶媒、ルセオグリフロジンとして0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg及び3mg/kgを単回経口投与した。30分後にグルコース溶液(2g/5mL/kg)を経口投与して経時的に血漿中グルコース及びインスリン濃度を測定した。その結果、0.3mg/kg、1mg/kg及び3mg/kg群で糖負荷後の血漿中グルコース濃度の上昇が有意に抑制された。また、血漿中インスリン濃度はルセオグリフロジン投与群で病態対照群と比べ低下傾向が認められ、ルセオグリフロジンはインスリン分泌を介さず糖負荷後の血糖上昇を抑制することが示された。

Zucker fattyラットにおける経口糖負荷後の血糖値に対するルセオグリフロジンの作用



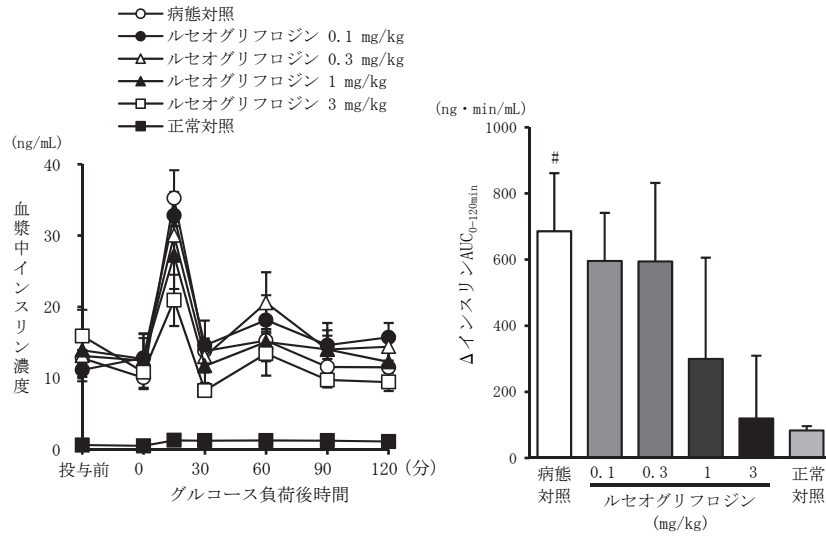
平均値±標準誤差 (n=8)

: p<0.01 (正常対照群に対するStudentのt検定)

* : p<0.05、*** : p<0.001 (病態対照群に対するDunnettの多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

Zucker fattyラットにおける経口糖負荷後のインスリン分泌に対するルセオグリフロジンの作用



平均値±標準誤差 (n=8)

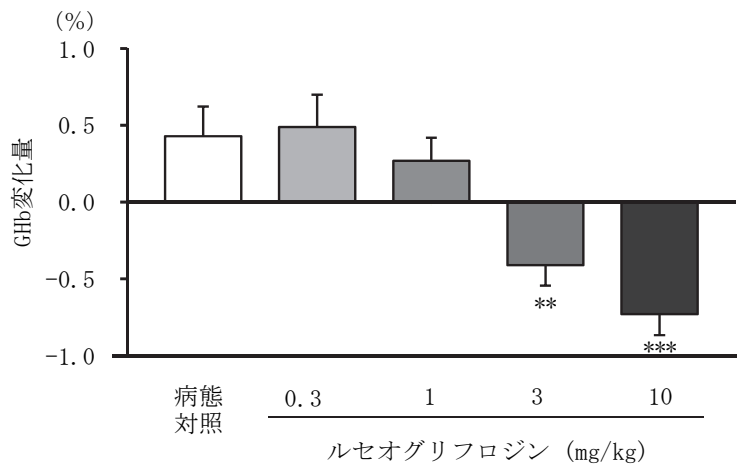
: p<0.05 (正常対照群に対するWelchのt検定)

ルセオグリフロジン各群は、病態対照群に対して有意差なし (病態対照群に対するDunnnettの多重比較検定)

④db/dbマウスにおける糖化ヘモグロビン低下作用⁴¹⁾

雄性db/dbマウス (11週齢、各群10例) に非絶食下で溶媒又はルセオグリフロジンとして0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg及び10mg/kgを1日1回、4週間反復経口投与した。投与開始前及び投与29日目に糖化ヘモグロビン (GHb) 値を測定した。その結果、ルセオグリフロジンは用量依存的にGHb値を低下させ、3mg/kg及び10mg/kg投与群では病態対照群に対して有意なGHb変化量の低下が認められた。

db/dbマウスにおけるGHb変化量に対するルセオグリフロジンの作用



平均値±標準誤差 (n=10)

GHb変化量 (%) = 投与29日目のGHb値 (%) - 投与開始前のGHb値 (%)

** : p<0.01、*** : p<0.001 (病態対照群に対するDunnnettの多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

db/dbマウスにおけるルセオグリフロジン4週間反復経口投与前後のGHb値

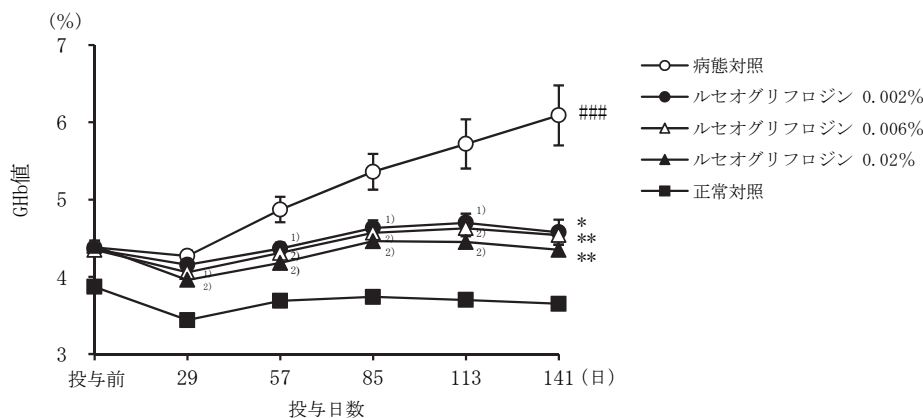
投与群	投与量 (mg/kg)	GHb値 (%)	
		投与開始前	投与29日目
病態対照	—	7.47 ± 0.13	7.90 ± 0.25
ルセオグリフロジン	0.3	7.50 ± 0.13	7.99 ± 0.27
	1	7.50 ± 0.13	7.77 ± 0.17
	3	7.51 ± 0.13	7.10 ± 0.20
	10	7.54 ± 0.12	6.81 ± 0.15
正常対照	—	3.94 ± 0.03	3.60 ± 0.04

平均値±標準誤差 (n=10)

⑤GKラットにおける糖化ヘモグロビン低下作用³⁶⁾

雄性GKラット (12~14週齢、各群9例又は10例) に、高シヨ糖食又はルセオグリフロジンとして0.002%、0.006%及び0.02%を含む高シヨ糖食を20週間与え、約4週ごとに20週までGHb値を測定した。その結果、GHb値はルセオグリフロジン0.002%投与群では投与57日目より、0.006%及び0.02%投与群では投与29日目より投与141日目まで病態対照群に対し有意に低値を示し、ルセオグリフロジンの長期投与により持続的なGHb低下作用が認められた。

GKラットにおけるGHb値に対するルセオグリフロジンの作用



平均値±標準誤差 (病態対照、ルセオグリフロジン0.006%、ルセオグリフロジン0.02%及び正常対照群: n=10、ルセオグリフロジン0.002%群: n=9)

: p<0.001 (正常対照群に対するWelchのt検定)

* : p<0.05/3, ** : p<0.01/3 (病態対照群に対するWelchのt検定、Bonferroniの調整)

1) p<0.05, 2) p<0.01 (病態対照群に対するWelchのt検定)

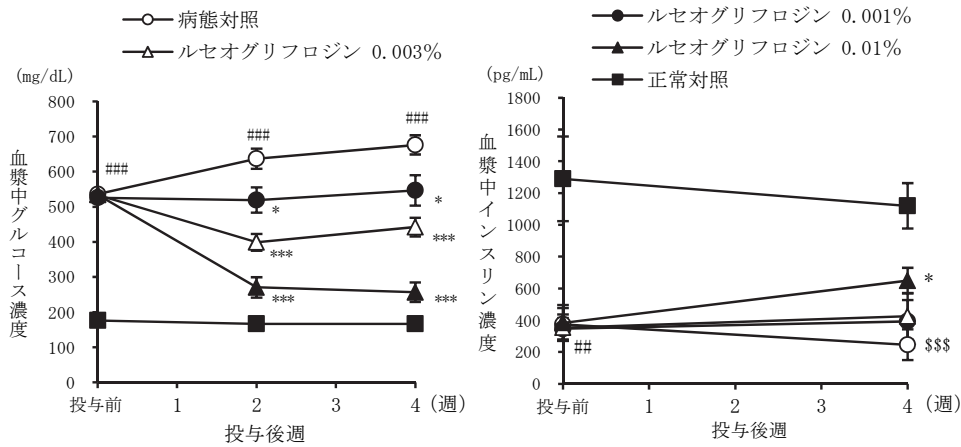
⑥STZ誘発糖尿病ラットにおけるインスリン抵抗性及び膵β細胞に対する作用⁴²⁾

雄性SDラット (7週齢) にSTZ (40mg/kg) を静脈内に投与し、インスリン分泌能が軽度に障害されたSTZ誘発糖尿病ラットを作製した。1週間後から通常食又はルセオグリフロジンとして0.001%、0.003%及び0.01%を含む通常食を4週間与えた (各群12例) 結果、ルセオグリフロジンの混餌投与2週目及び4週目の非絶食下の血漿中グルコース濃度はいずれの群も病態対照群に対し有意に低値を示し、混餌投与4週目のGHb値は病態対照群に対し有意に低値を示した。また、0.01%投与群では混餌投与4週目の血漿中インスリン濃度が病態対照群に対して有意に高値を示した。

さらに、4週間の投与終了後に高インスリン正常血糖クランプ試験を行い、全身の糖利用率を求めた結果、0.01%投与群では病態対照群に対して有意に高値を示し、ルセオグリフロジンのインスリン抵抗性改善作用が示された。また、4週間の投与終了後の膵β細胞量は、0.01%投与群では病態対照群に対して有意に高値を示し、膵β細胞量の減少に対するルセオグリフロジンの抑制作用が示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

STZ誘発糖尿病ラットにおける非絶食下血糖値及び血漿中インスリン濃度に対するルセオグリフロジンの作用



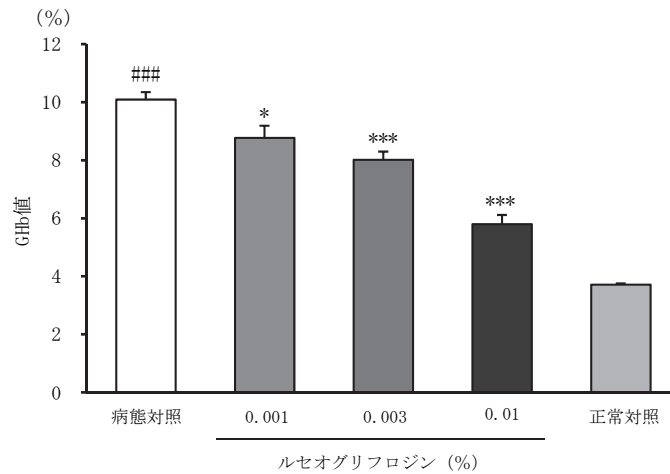
平均値±標準誤差 (n=12)

: p<0.01、### : p<0.001 (正常対照群に対するWelchのt検定)

\$\$\$: p<0.001 (正常対照群に対するStudentのt検定)

* : p<0.05、*** : p<0.001 (病態対照群に対するDunnettの多重比較検定)

STZ誘発糖尿病ラットにおける投与4週目のGHb値に対するルセオグリフロジンの作用



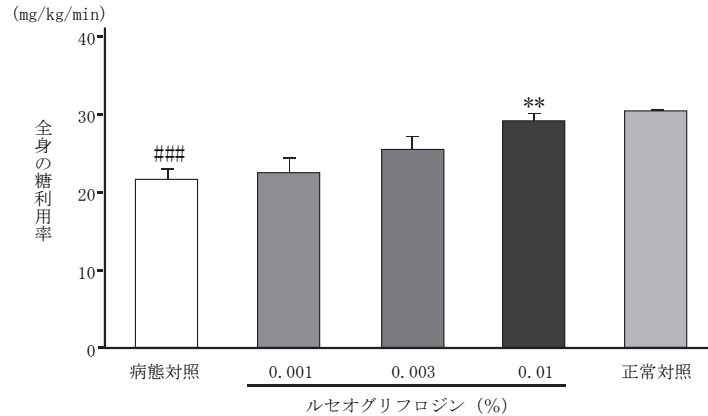
平均値±標準誤差 (n=12)

: p<0.001 (正常対照群に対するWelchのt検定)

* : p<0.05、*** : p<0.001 (病態対照群に対するDunnettの多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

STZ誘発糖尿病ラットにおける4週間投与後のインスリン抵抗性に対する
ルセオグリフロジンの作用

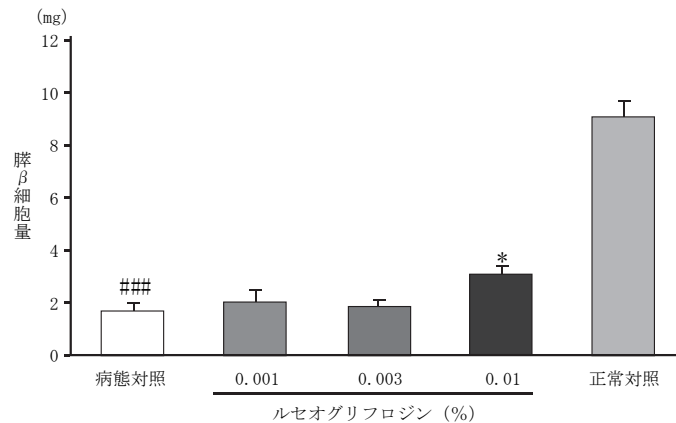


平均値±標準誤差 (n=12)

: p<0.001 (正常対照群に対するWelchのt検定)

** : p<0.01 (病態対照群に対するDunnettの多重比較検定)

STZ誘発糖尿病ラットにおける4週間投与後の膵β細胞量に対する
ルセオグリフロジンの作用



平均値±標準誤差 (n=12)

: p<0.001 (正常対照群に対するWelchのt検定)

* : p<0.05/3 (病態対照群に対するStudentのt検定、Bonferroniの調整)

⑦成人2型糖尿病患者における血糖降下作用^{4),5)}

2型糖尿病患者を対象に、プラセボ対照にてルセオグリフロジン0.5mg、1mg、2.5mg又は5mgを1日1回朝食直前に7日間反復経口投与した結果、血糖値はすべての用量でベースラインに比べて投与1日目及び7日目に低下し、空腹時血糖値(投与後24時間)は、投与1日目から2.5mg以上の用量で、投与7日目にはすべての用量でプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。朝食、昼食及び夕食の各食後4時間における血糖値AUCは投与1日目から2.5mg以上の用量で、投与7日目には1mg以上の用量でプラセボ群と比較して有意な低下が認められた。血糖値AUC(投与後0~16時間)は、プラセボ群に比較して投与1日目から1mg以上の用量で、投与7日目にはすべての用量でプラセボと比較して有意な低下が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

反復投与時の血糖値AUC（投与後0～16時間）

投与日数	群	n	血糖値AUC (mg・h/dL) ^{a)}	プラセボとの差 (mg・h/dL) ^{a)}	p値 ^{b)}
1日目	プラセボ	8	3510	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	7	3360	-158 [-335,19.8]	0.080
	ルセオグリフロジン1mg	8	3210	-301 [-472,-129]	0.001
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	3050	-465 [-639,-291]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	3090	-424 [-597,-251]	<0.001
7日目	プラセボ	8	3600	—	—
	ルセオグリフロジン0.5mg	7	3150	-448 [-722,-175]	0.002
	ルセオグリフロジン1mg	8	3160	-433 [-697,-169]	0.002
	ルセオグリフロジン2.5mg	8	2750	-844 [-1110,-576]	<0.001
	ルセオグリフロジン5mg	8	2970	-623 [-890,-355]	<0.001

最小二乗平均値 []: 両側95%信頼区間

a) 投与前日における同時間帯のAUCを共変量とした

b) 投与前日の値を共変量とした共分散分析 (vs.プラセボ)

(3) 作用発現時間・持続時間

健康成人男性に絶食下でルセオグリフロジンとして1mg、3mg、5mg、9mg、15mg、25mg又はプラセボを単回経口投与したとき、いずれの用量でもプラセボに比較し、昼食前（投与後0～4時間）から有意な尿糖排泄作用が認められた。尿糖排泄量の有意な増加は、3mg、5mg、9mgでは投与後24～48時間（最終蓄尿期間）まで、15mgでは投与後48～72時間まで、25mgでは投与後72～96時間（最終蓄尿期間）まで認められ、高用量ほど作用が持続する傾向が認められた²⁾。

また、2型糖尿病患者にルセオグリフロジンとして0.5mg、1mg、2.5mg又は5mgを1日1回7日間食前反復経口投与したとき、2時間ごとの尿糖排泄量は投与1日目及び7日目ともに、いずれの時間帯においてもすべての用量でプラセボと比較して有意に増加しており、1日を通じて尿糖排泄が認められた^{4),5)}（V-5. (2) 臨床薬理試験の項参照）。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

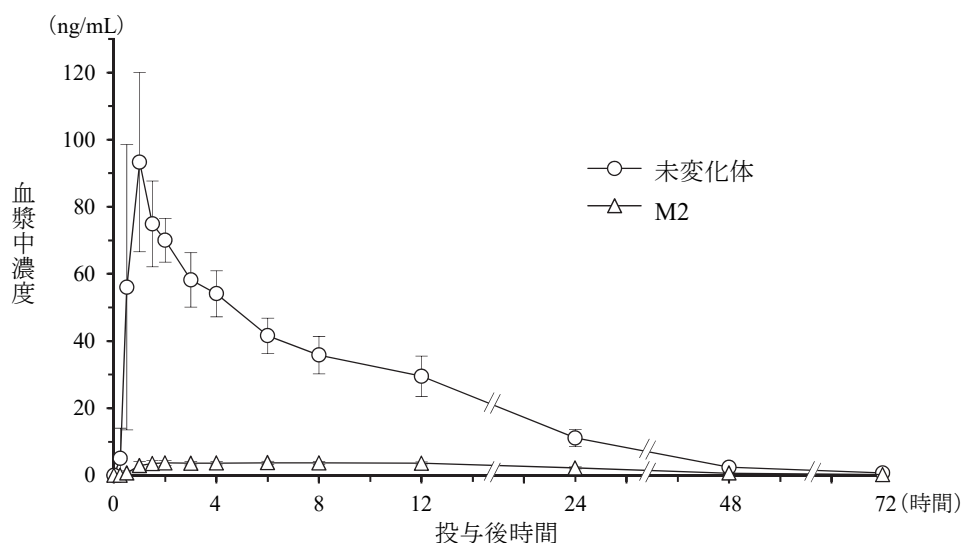
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与³⁷⁾

健康成人男性（9例）にルセオグリフロジン2.5mgを空腹時単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物M2の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回投与時の未変化体及びM2の血漿中濃度推移



平均値±標準偏差 (n=9)

単回投与時の未変化体及びM2の薬物動態パラメータ

投与量	測定対象	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)
2.5mg (n=9)	未変化体	100 ± 22.3	1.11 ± 0.546	11.2 ± 1.05	1000 ± 163
	M2	3.98 ± 0.538	5.44 ± 4.21	13.4 ± 1.11	122 ± 15.9

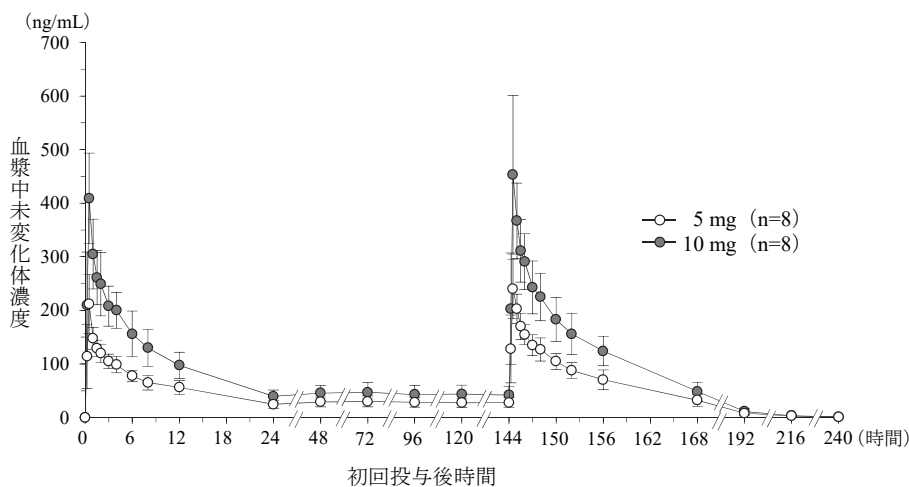
平均値±標準偏差

② 反復投与³⁾

健康成人男性にルセオグリフロジン5mg又は10mgを1日1回7日間食前反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。いずれの用量においても7日目までに定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった。なお、7日目のAUC_{0-24h}から算出したM2の未変化体に対するモル比は、5mg及び10mgにおいてそれぞれ12.0 ± 3.14%及び14.3 ± 1.69%（平均値±標準偏差）であった。

VII. 薬物動態に関する項目

反復投与時の血漿中未変化体濃度推移



平均値±標準偏差

反復投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	投与日数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)
5mg (n=8)	1日目	214±52.0	0.625±0.354	10.5±2.02	1930±435
	7日目	248±45.1	0.625±0.231	10.7±2.40	1980±382
10mg (n=8)	1日目	409±84.3	0.500±0.00	9.15±0.746	3430±814
	7日目	475±111	0.563±0.177	9.14±1.11	3470±778

平均値±標準偏差

a) 1日目はAUC_{0-∞}、7日目はAUC_{0-24h}

注) 本剤の承認された用法・用量は以下のとおり

通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

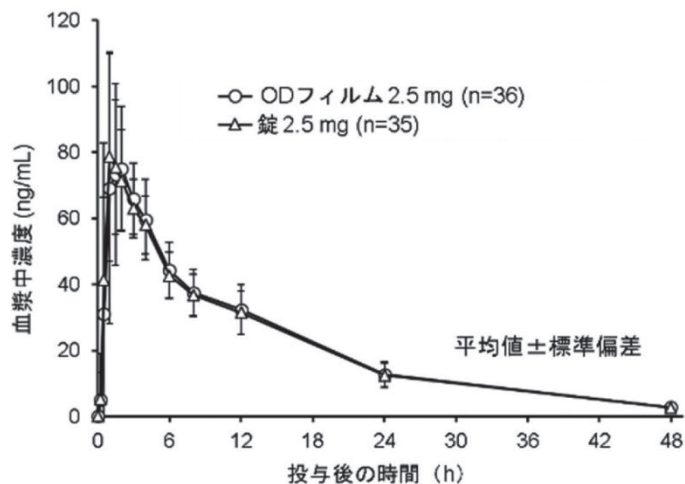
③生物学的同等性⁴³⁾

健康成人男性に、ルセフィODフィルム2.5mg (水なし又は水150mLで服用) 1枚とルセフィ錠2.5mg (水150mLで服用) 1錠をクロスオーバー法によりそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、ルセフィODフィルム2.5mgは、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、ルセフィ錠2.5mgと生物学的に同等であることが確認された。

VII. 薬物動態に関する項目

a) ODフィルムを水なしで服用

ODフィルム2.5mg（水なしで服用）及び錠2.5mg（水で服用）単回投与時の血漿中濃度推移



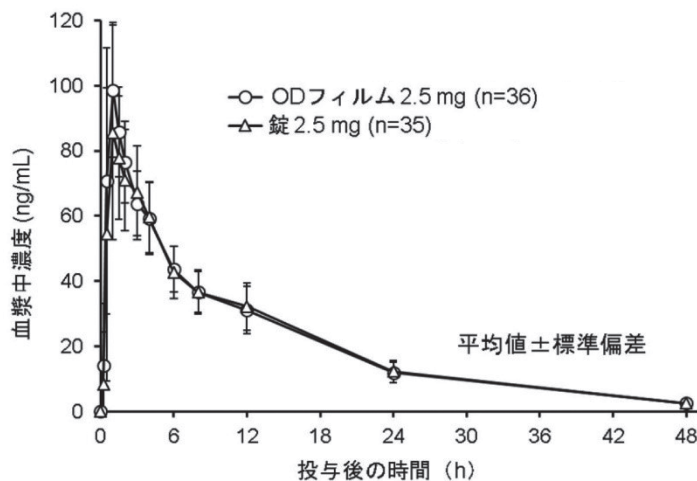
ODフィルム2.5mg（水なしで服用）及び錠2.5mg（水で服用）単回投与時の薬物動態パラメータ

投与製剤	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-48h} (ng · h/mL)
ODフィルム2.5mg (n=36)	100±21.1	1.50	10.0±0.981	1020±196
錠2.5mg (n=35)	95.3±20.3	1.00	10.1±0.951	1000±179

平均値±標準偏差（ただし、 t_{max} は中央値）

b) ODフィルムを水で服用

ODフィルム2.5mg（水で服用）及び錠2.5mg（水で服用）単回投与時の血漿中濃度推移



ODフィルム2.5mg（水で服用）及び錠2.5mg（水で服用）単回投与時の薬物動態パラメータ

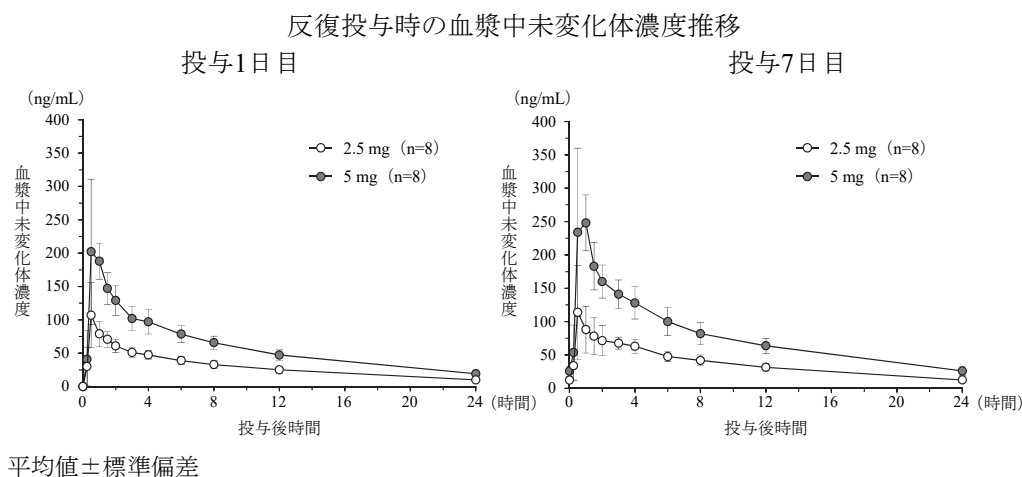
投与製剤	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-48h} (ng · h/mL)
ODフィルム2.5mg (n=36)	108±17.6	1.00	9.98±0.727	1020±185
錠2.5mg (n=35)	102±22.2	1.00	9.82±0.757	1020±192

平均値±標準偏差（ただし、 t_{max} は中央値）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 2型糖尿病患者^{4), 5)}

2型糖尿病患者にルセオグリフロジン2.5mg又は5mgを1日1回7日間食前反復経口投与したとき、血漿中未変化体の濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。いずれの用量においても7日目までに定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった。なお、7日目のAUC_{0-24h}から算出したM2の未変化体に対するモル比は、2.5mg及び5mgにおいてそれぞれ14.0±2.44%及び14.8±1.36%（平均値±標準偏差）であった。



反復投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	投与日数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ^{a)} (ng · h/mL)
2.5mg (n=8)	1日目	119±27.0	0.625±0.354	9.24±0.928	864±132
	7日目	136±42.0	1.00±0.886	9.20±0.710	899±148
5mg (n=8)	1日目	243±45.7	0.625±0.231	8.96±1.11	1690±271
	7日目	299±50.3	0.688±0.259	9.54±1.26	1880±318

平均値±標準偏差

a) 1日目はAUC_{0-∞}、7日目はAUC_{0-24h}

(3) 中毒域

該当資料なし

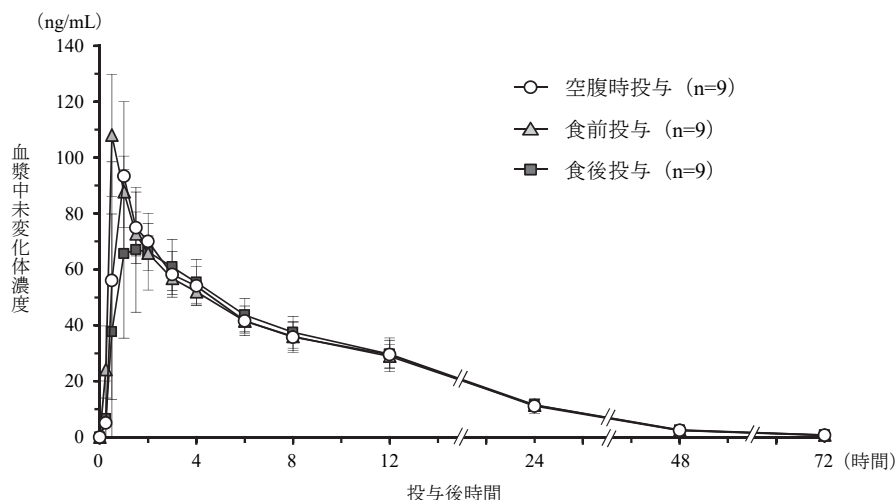
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁷⁾

健康成人男性（9例）にルセオグリフロジン2.5mgを空腹時、食前（食事開始前5分以内）又は食後（食事開始30分後）に単回経口投与し、血漿中濃度に及ぼす食事の影響を検討した。食前投与及び食後投与におけるC_{max}は、空腹時投与に比べてそれぞれ約8%上昇及び約14%低下したが、AUC_{0-72h}には食事条件による影響はなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

単回投与時の血漿中未変化体濃度推移



平均値±標準偏差

単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

食事条件	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-72h} (ng · h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
空腹時 (n=9)	100 ± 22.3	1.11 ± 0.546	11.2 ± 1.05	989 ± 160	1000 ± 163
食前 (n=9)	108 ± 21.2	0.611 ± 0.220	11.2 ± 0.545	1000 ± 137	1020 ± 141
食後 (n=9)	85.0 ± 14.1	1.50 ± 0.791	11.7 ± 1.37	991 ± 131	1000 ± 137

平均値±標準偏差

食事の影響の解析

投与条件	幾何平均値の比	
	C_{max}	AUC_{0-72h}
食後/食前	0.790 [0.670, 0.933]	0.986 [0.958, 1.01]
空腹時/食前	0.922 [0.781, 1.09]	0.980 [0.953, 1.01]
食後/空腹時	0.857 [0.726, 1.01]	1.01 [0.977, 1.04]
食前/空腹時	1.08 [0.919, 1.28]	1.02 [0.991, 1.05]

[] : 90%信頼区間

2) 併用薬の影響

臨床にて併用される可能性のある他の代表的な経口血糖降下薬6剤（グリメピリド、メトホルミン、ボグリボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、シタグリプチン）、また、ルセオグリフロジンと同様に腎尿細管で作用する利尿薬2剤（フロセミド、ヒドロクロロチアジド）について、ルセオグリフロジンと併用投与したときの薬物相互作用を検討した。

VII. 薬物動態に関する項目

①グリメピリド⁴⁴⁾

健康成人男性（12例）にルセオグリフロジン5mgとグリメピリド1mgを食前単回併用投与したとき、ルセオグリフロジンとグリメピリドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に併用による影響はなかった。

グリメピリドとの併用における薬物動態への影響

測定対象	幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
ルセオグリフロジン	1.00 [0.898,1.12]	1.00 [0.977,1.03]
グリメピリド	1.03 [0.949,1.12]	1.07 [1.04,1.10]

[] : 90%信頼区間

②メトホルミン⁴⁵⁾

健康成人男性（12例）にルセオグリフロジン5mgとメトホルミン250mgを空腹時単回併用投与したとき、ルセオグリフロジンとメトホルミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に併用による影響はなかった。

メトホルミンとの併用における薬物動態への影響

測定対象	幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
ルセオグリフロジン	0.925 [0.845,1.01]	0.985 [0.964,1.01]
メトホルミン	0.999 [0.897,1.11]	1.04 [0.953,1.14]

[] : 90%信頼区間

③ボグリボース⁴⁶⁾

健康成人男性（12例）にボグリボース0.2mgを1日3回7日間食前反復投与し、7日目にルセオグリフロジン5mgを食前単回併用投与したとき、ルセオグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に併用による影響はなかった。

ボグリボースとの併用における薬物動態への影響

測定対象	幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
ルセオグリフロジン	1.09 [0.984,1.21]	0.999 [0.957,1.04]

[] : 90%信頼区間

④ミグリトール⁴⁷⁾

健康成人男性（12例）にルセオグリフロジン5mgとミグリトール50mgを食前単回併用投与したとき、ルセオグリフロジンの C_{max} は単独投与時と比較して約15%低下したが、 $AUC_{0-\infty}$ には併用による影響はなかった。また、ミグリトールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に併用による影響はなかった。

ミグリトールとの併用における薬物動態への影響

測定対象	幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
ルセオグリフロジン	0.851 [0.761,0.952]	0.953 [0.931,0.975]
ミグリトール	1.02 [0.915,1.14]	1.04 [0.938,1.16]

[] : 90%信頼区間

VII. 薬物動態に関する項目

⑤ピオグリタゾン⁴⁸⁾

健康成人男性（12例）にピオグリタゾン30mgを1日1回7日間食前反復投与し、7日目にルセオグリフロジン5mgを食前単回併用投与したとき、ルセオグリフロジンの C_{max} は単独投与時と比較して約16%上昇したが、 $AUC_{0-\infty}$ には併用による影響はなかった。また、ピオグリタゾン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単独投与時と比較してそれぞれ約12%及び約10%低下したが、ピオグリタゾンの活性代謝物（M-III、M-IV）の C_{max} 及び AUC_{0-24h} には併用による影響はなかった。

ピオグリタゾンとの併用における薬物動態への影響

測定対象		幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
ルセオグリフロジン		1.16 [1.04,1.30]	0.939 [0.897,0.982]
ピオグリタゾン	未変化体	0.884 [0.746,1.05]	0.896 [0.774,1.04] ^{a)}
	代謝物M-III	1.04 [0.973,1.11]	1.01 [0.945,1.07] ^{a)}
	代謝物M-IV	1.01 [0.947,1.07]	1.03 [0.977,1.09] ^{a)}

[] : 90%信頼区間 a) AUC_{0-24h}

⑥シタグリブチン⁴⁹⁾

健康成人男性（12例）にルセオグリフロジン5mgとシタグリブチン50mgを食前単回併用投与したとき、ルセオグリフロジンとシタグリブチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に併用による影響はなかった。

シタグリブチンとの併用における薬物動態への影響

測定対象		幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
ルセオグリフロジン		0.967 [0.914,1.02]	0.986 [0.948,1.03]
シタグリブチン		0.983 [0.922,1.05]	1.03 [1.01,1.05]

[] : 90%信頼区間

⑦フロセミド⁵⁰⁾

健康成人男性（12例）にフロセミド40mgを1日1回4日間食前反復投与し、4日目にルセオグリフロジン5mgを食前単回併用投与したとき、ルセオグリフロジンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に併用による影響はなかった。また、フロセミドの C_{max} は単独投与時と比較して約36%上昇したが、 AUC_{0-24h} には併用による影響はなかった。なお、両薬剤の尿中排泄率に併用による影響はなかった。

フロセミドとの併用における薬物動態への影響

測定対象		幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
ルセオグリフロジン		1.07 [0.980,1.17]	1.13 [1.08,1.18]
フロセミド		1.36 [1.19,1.54]	1.14 [1.07,1.21] ^{a)}

[] : 90%信頼区間 a) AUC_{0-24h}

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

⑧ヒドロクロロチアジド⁵¹⁾

健康成人男性（12例）にヒドロクロロチアジド25mgを1日1回4日間食前反復投与し、4日目にルセオグリフロジン5mgを食前単回併用投与したとき、ルセオグリフロジンのC_{max}は単独投与時と比較して約16%上昇したが、AUC_{0-∞}には併用による影響はなかった。また、ヒドロクロロチアジドのC_{max}及びAUC_{0-24h}に併用による影響はなかった。なお、両薬剤の尿中排泄率に併用による影響はなかった。

ヒドロクロロチアジドとの併用における薬物動態への影響

測定対象	幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）	
	C _{max}	AUC _{0-∞}
ルセオグリフロジン	1.16 [1.04,1.31]	1.11 [1.07,1.16]
ヒドロクロロチアジド	1.09 [0.974,1.23]	1.11 [1.08,1.15] ^{a)}

[] : 90%信頼区間 a) AUC_{0-24h}

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モデル非依存的方法（ノンコンパートメント解析法）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男性（9例）にルセオグリフロジン2.5mgを空腹時単回経口投与したときの最終相の消失速度定数（λ_z）は0.0622±0.00570h⁻¹（平均値±標準偏差）であった³⁷⁾。

(4) クリアランス

健康成人男性（9例）にルセオグリフロジン2.5mgを空腹時単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス（CL/F）は2.56±0.423L/h（平均値±標準偏差）であった³⁷⁾。

(5) 分布容積

健康成人男性（9例）にルセオグリフロジン2.5mgを空腹時単回経口投与したときの見かけの分布容積（Vd/F）は41.3±6.43L（平均値±標準偏差）であった³⁷⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

実施した全23国内臨床試験のうち、血漿中薬物濃度測定を実施しなかった3試験を除く20試験を対象に、それらの試験から得られた9695点の血漿中未変化体濃度の測定値を用いて、母集団薬物動態解析（PPK解析）を実施した。解析対象者は、1083例（健康成人263例及び2型糖尿病患者820例で、性別は男性819例、女性264例）であった。NONMEMによる非線形混合効果モデル解析の結果、本剤の薬物動態に影響を与える共変量として、年齢、体重、eGFR、性別、飲酒歴、投与時の食事条件が選択されたが、それらの要因によるC_{max}及びAUC_{0-∞}の変動は軽微であった。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

(ラット、イヌ、サル)

[¹⁴C] ルセオグリフロジンを雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性サルに単回経口及び単回静脈内投与したときの血漿中総放射能のAUC_{0-∞}比から算出した吸収率は、雄性ラットで95.1%、雌性ラットで89.2%、雄性イヌで86.3%、雄性サルで91.2%といずれも良好であった⁵²⁾。

ルセオグリフロジンを単回経口及び単回静脈内投与したときの血漿中未変化体のAUC_{0-∞}から算出したバイオアベイラビリティは、雄性ラット、雌性ラット及び雄性イヌにおいて、それぞれ35.3%、58.2%及び92.7%であった⁵³⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(ラット)⁵⁴⁾

雄性ラットに [¹⁴C] ルセオグリフロジンを単回経口投与したとき、大脳及び小脳の放射能濃度は投与後1時間に最高値を示し、投与後1及び6時間の組織/血漿中放射能濃度比は0.02～0.04であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

(ラット)⁵⁵⁾

妊娠ラットに [¹⁴C] ルセオグリフロジンを単回経口投与したとき、放射能の一部は胎盤を通過し胎児へ移行した。移行した放射能は、母動物への投与量の0.1%未満であった。

(3) 乳汁への移行性

(ラット)⁵⁶⁾

[¹⁴C]ルセオグリフロジンを授乳中のラットに単回経口投与したとき、乳汁への放射能の移行が認められた。投与後1～24時間の乳汁/血漿中放射能濃度比は0.27～1.54の範囲で推移した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(ラット)⁵⁴⁾

[¹⁴C] ルセオグリフロジンを雄性ラットに単回経口投与したとき、放射能は速やかに全身に分布し、ほとんどの組織で投与後1時間に最高濃度を示した。血漿中に比べて高い放射能濃度を示した組織は、小腸、胃、腎臓及び肝臓であった。一方、中枢神経系及び精巣の放射能濃度は血漿の1/5未満であった。投与後168時間の放射能は多くの組織で検出限界未満となり、顕著な残留性を示す組織はなかった。

雄性ラットに [¹⁴C] ルセオグリフロジンを単回経口投与後の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./mL or g)				
	1時間	6時間	24時間	72時間	168時間
血液	115.09 ± 20.54	29.41 ± 10.25	4.45 ± 0.96	1.50 ± 0.44	0.47 ± 0.40
血漿	190.25 ± 35.31	48.64 ± 16.71	6.92 ± 1.63	2.28 ± 1.32	N.D.
大脳	4.30 ± 0.71	1.82 ± 0.48	N.D.	N.D.	N.D.
小脳	4.80 ± 0.31	2.15 ± 0.41	N.D.	N.D.	N.D.
延髄	4.17 ± 0.36	2.36 ± 0.38	0.24 ± 0.21	N.D.	N.D.
下垂体	98.34 ± 15.10	24.50 ± 10.18	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	18.15 ± 3.68	6.78 ± 1.95	0.68 ± 0.16	N.D.	N.D.
ハーダー腺	137.51 ± 11.92	111.35 ± 18.62	46.73 ± 13.78	3.73 ± 0.23	0.85 ± 0.23
顎下腺	143.10 ± 24.44	39.70 ± 11.61	3.05 ± 0.75	0.41 ± 0.12	0.10 ± 0.09
甲状腺	93.01 ± 11.64	26.74 ± 7.19	N.D.	N.D.	N.D.
脊髄	3.92 ± 0.24	2.23 ± 0.39	0.36 ± 0.32	N.D.	N.D.

VII. 薬物動態に関する項目

組織	放射能濃度 (ng eq./mL or g)				
	1時間	6時間	24時間	72時間	168時間
胸腺	49.91 ± 3.03	19.51 ± 4.84	1.27 ± 0.28	0.18 ± 0.05	N.D.
心臓	121.34 ± 22.07	33.31 ± 11.66	2.13 ± 1.00	N.D.	N.D.
肺	123.02 ± 16.91	38.37 ± 11.42	2.72 ± 1.16	N.D.	N.D.
肝臓	924.62 ± 293.99	465.89 ± 74.93	71.78 ± 24.82	34.47 ± 0.75	13.48 ± 2.10
副腎	190.12 ± 17.90	52.34 ± 15.24	2.49 ± 2.26	N.D.	N.D.
腎臓	1184.44 ± 112.87	914.07 ± 41.39	279.31 ± 102.37	122.15 ± 24.39	54.28 ± 4.40
脾臓	80.30 ± 11.39	21.15 ± 6.60	1.20 ± 1.04	N.D.	N.D.
膵臓	173.06 ± 28.93	44.18 ± 15.41	3.76 ± 0.89	N.D.	N.D.
前立腺	76.03 ± 9.10	29.03 ± 4.79	2.23 ± 0.50	N.D.	N.D.
精巣	21.18 ± 4.96	18.71 ± 1.59	2.95 ± 0.91	N.D.	N.D.
精巣上体	47.77 ± 7.88	27.81 ± 6.05	2.92 ± 0.45	0.60 ± 0.25	0.17 ± 0.04
精囊	42.65 ± 5.99	16.55 ± 5.35	1.55 ± 0.41	N.D.	N.D.
動脈	85.21 ± 10.24	27.36 ± 10.19	N.D.	N.D.	N.D.
皮膚	49.49 ± 13.37	18.39 ± 4.87	2.72 ± 0.64	0.98 ± 0.12	1.13 ± 0.23
骨格筋	57.72 ± 5.08	19.80 ± 7.79	1.63 ± 0.63	N.D.	N.D.
骨	14.18 ± 1.79	2.70 ± 0.31	0.32 ± 0.28	N.D.	N.D.
骨髄	69.68 ± 11.25	17.44 ± 6.27	N.D.	N.D.	N.D.
白色脂肪	21.11 ± 3.05	7.16 ± 2.27	0.72 ± 0.63	N.D.	N.D.
褐色脂肪	83.07 ± 12.07	26.11 ± 7.39	2.42 ± 0.66	0.48 ± 0.05	N.D.
腸間膜リンパ節	121.52 ± 25.90	32.19 ± 11.96	1.88 ± 0.48	N.D.	N.D.
胃	1489.74 ± 683.66	530.01 ± 353.60	7.37 ± 4.38	N.D.	N.D.
小腸	2113.30 ± 207.31	1306.37 ± 658.18	53.61 ± 19.55	6.69 ± 2.39	1.17 ± 0.63
盲腸	66.83 ± 7.96	2850.62 ± 1138.97	134.34 ± 16.27	3.33 ± 0.43	1.16 ± 0.56
大腸	62.50 ± 14.98	484.20 ± 204.36	122.01 ± 69.96	2.52 ± 0.68	0.55 ± 0.49

投与量：1mg/kg 平均値±標準偏差 (n=3)

N.D.：検出限界未満

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿中における*in vitro*タンパク結合率は、ルセオグリフロジン50～5000ng/mLの濃度範囲で、96.0～96.3%であり、薬物濃度によらず一定であった。またヒト血漿中の主な結合タンパクは血清アルブミンと考えられた^{57), 58)}。

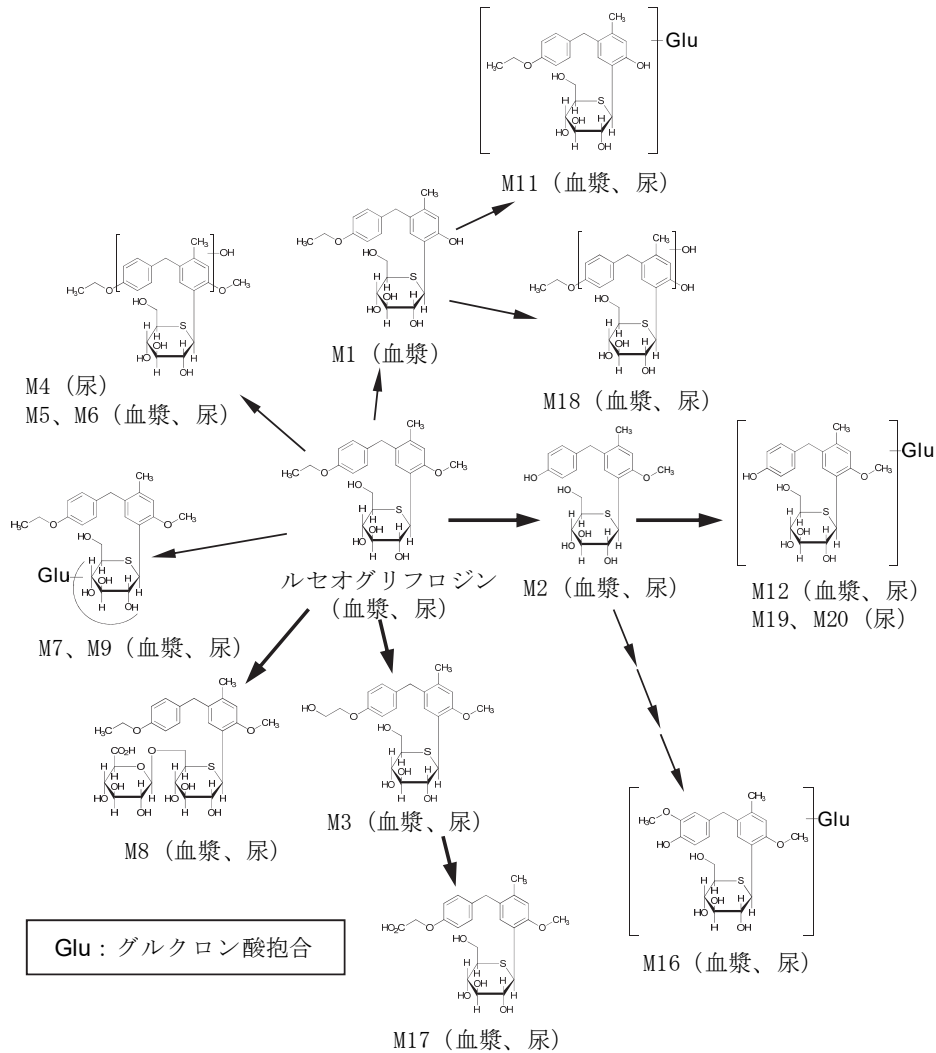
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性にルセオグリフロジン25mgを空腹時単回経口投与したときの血漿及び尿中の代謝物を分析した結果、16種類の代謝物が同定又は推定され、ルセオグリフロジンは複数の経路で代謝されることが示された。そのうち、血漿及び尿中の主要代謝物は*O*-脱エチル体 (M2)、未変化体のグルクロン酸抱合体 (M8)、M2のグルクロン酸抱合体 (M12) 及びエチル基末端の水酸化ののち酸化されたカルボン酸体 (M17) であると推定された²⁾。なお、定常状態におけるヒト血漿中M2及びM17濃度のAUC_{0-24h}のモル比は、未変化体のそれぞれ12.0～14.8%及び5.71～7.43%であった^{3), 5)}。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ヒトにおけるルセオグリフロジンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

ルセオグリフロジンからM2への代謝には主にCYP3A4/5、M3への代謝には主にCYP4A11、CYP4F2及びCYP4F3B、M3からM17の代謝にはアルコール脱水素酵素 (ADH) 及びアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) が関与し、M8への代謝にはUGT1A1、M2からM12への代謝にはUGT1A1、UGT1A8及びUGT1A9が関与すると考えられた (*in vitro*)^{59), 60)}。

また、ルセオグリフロジンはCYP2C19に対して弱い阻害作用 (IC_{50} 値 : $58.3\mu\text{mol/L}$) を示したが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4に対する阻害作用は示さなかった (IC_{50} 値 : $>100\mu\text{mol/L}$) (*in vitro*)^{61), 62)}。ルセオグリフロジンはCYP1A2及びCYP2B6に対して誘導作用を示さず、CYP3A4に対し最高濃度の $10\mu\text{mol/L}$ において誘導作用を示したが (*in vitro*)^{61), 63)}、2型糖尿病患者にルセオグリフロジン $1\sim 25\text{mg}$ を投与したとき、尿中6 β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比の上昇が認められなかったことから、ルセオグリフロジンが臨床においてCYP3A4を誘導する可能性は低いと考えられた (外国人データ)^{64), 65)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(ラット、イヌ)

[^{14}C]ルセオグリフロジンをラット及びイヌに単回経口投与したときの放射能の吸収率は $86\sim 95\%$ であった⁵²⁾が、ルセオグリフロジンのバイオアベイラビリティは、雄性ラット、雌性ラット及び雄性イヌにおいて、それぞれ 35.3% 、 58.2% 及び 92.7% であり⁵³⁾、ラットでは初回通過効果を受けると考えられた。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主要代謝物であるM2及びM17のヒトSGLT2又はSGLT1安定発現細胞におけるSGLT阻害活性は以下のとおりであった^{27), 28)} (血漿中代謝物濃度のAUC_{0-24h}における比率については、Ⅶ-6. (1) 代謝部位及び代謝経路 の項参照)。

ヒトSGLT2及びSGLT1に対する代謝物の阻害作用

被験物質	SGLT阻害活性 (IC ₅₀ : nmol/L)	
	SGLT2	SGLT1
M2	4.01 [2.49,6.45]	1410 [1240,1610]
M17	201 [144,281]	48.2% [45.2,51.1] ^{a)}
未変化体	2.26 [1.48,3.43]	2900 [2490,3390]

4回の試験から求められた相乗平均値 [] : 95%信頼区間

a) 30µmol/Lでの阻害率の平均値 [] : 95%信頼区間

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

健康成人及び2型糖尿病患者にルセオグリフロジンを経口投与したとき、尿中から未変化体及び代謝物が排泄された (Ⅶ-7.排泄 の項参照)。

(ラット、イヌ、サル)⁶⁶⁾

[¹⁴C] ルセオグリフロジンを経口投与したときの放射能の主排泄経路は、ラット及びイヌでは糞中排泄 (投与量の93.4%及び65.1%が排泄)、サルでは尿中排泄 (投与量の66.5%が排泄) であった。

(2) 排泄率

1) 健康成人

①単回投与³⁷⁾

健康成人男性 (9例) にルセオグリフロジン2.5mgを空腹時単回経口投与したときの未変化体及び各代謝物の投与後72時間までの尿中排泄率は以下のとおりであった。

単回投与後72時間までの未変化体及び代謝物の尿中排泄率

投与量	尿中排泄率 (%)				
	未変化体	M1	M2	M3	M17
2.5mg (n=9)	4.47±0.754	0.00±0.00	10.3±1.10	0.576±0.113	4.73±0.698

平均値±標準偏差

②反復投与³⁾

健康成人男性にルセオグリフロジン5mg又は10mgを1日1回7日間食前反復経口投与したときの未変化体及びM2の1日尿中排泄率は以下のとおりであった。

反復投与時の未変化体及びM2の尿中排泄率

投与量	投与日数	1日尿中排泄率 (投与量に対する%) ^{a)}	
		未変化体	M2
5mg (n=8)	1日目	3.74	6.03
	7日目	4.50	10.4
10mg (n=8)	1日目	3.58	7.26
	7日目	4.04	11.0

平均値

a) 投与後0～24時間

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 2型糖尿病患者^{4), 5)}

2型糖尿病患者にルセオグリフロジン2.5mg又は5mgを1日1回7日間食前反復経口投与したとき、投与1日目及び7日目の未変化体及びM2の1日尿中排泄率は以下のとおりであった。

反復投与時の未変化体及びM2の尿中排泄率

投与量	投与日数	1日尿中排泄率 (投与量に対する%) ^{a)}	
		未変化体	M2
2.5mg (n=8)	1日目	4.51	6.72
	7日目	4.79	11.2
5mg (n=8)	1日目	4.11	6.70
	7日目	4.56	11.6

平均値

a) 投与後0～24時間

3) 腎機能障害患者⁶⁾

腎機能障害を伴う2型糖尿病患者にルセオグリフロジン5mgを食前単回経口投与したときの未変化体及びM2の投与後72時間までの尿中排泄率は以下のとおりであり、いずれもeGFRが低い被験者群ほど低値を示す傾向が認められた。

単回投与後72時間までの未変化体及びM2の尿中排泄率

腎機能障害の程度 [eGFR ^{a)}]	尿中排泄率 (投与量に対する%)		
	未変化体	M2	
正常 [90以上] (n=11)	4.68	9.92	
軽度 [60～89] (n=17)	4.15	8.64	
中等度	[45～59] (n=10)	3.25	7.04
	[30～44] (n=13)	2.90	4.17
高度 [15～29] (n=6)	2.15	2.77	

平均値

a) 推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73m²)

4) 肝機能障害患者⁶⁷⁾

中等度までの肝機能障害患者 (13例) 及び正常肝機能を有する被験者 (6例) にルセオグリフロジン5mgを食前単回経口投与したときの未変化体の投与後72時間までの尿中排泄率は、正常群、軽度肝機能障害群 (Child-Pugh Class A) 及び中等度肝機能障害群 (Class B) において同様であった。M2の尿中排泄率も、各被験者群間において投与後72時間まで同様の推移を示した。

8. トランスポーターに関する情報

ヒト薬物トランスポーター発現細胞を用いてルセオグリフロジンの基質性及び阻害作用を検討した。その結果、ルセオグリフロジンはP-糖タンパク質 (P-gp) の基質であったが、乳がん耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP1B1及びOATP1B3)、有機アニオントランスポーター (OAT1及びOAT3) 及び有機カチオントランスポーター (OCT2) の基質ではなかった (*in vitro*)⁶⁸⁾。また、ルセオグリフロジンのOATP1B3に対するIC₅₀値は93.1μmol/Lであり弱い阻害作用を示したが、P-gp、BCRP、OATP1B1、OAT1、OAT3及びOCT2に対しては阻害作用を示さなかった (IC₅₀値 : >100μmol/L) (*in vitro*)⁶⁸⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

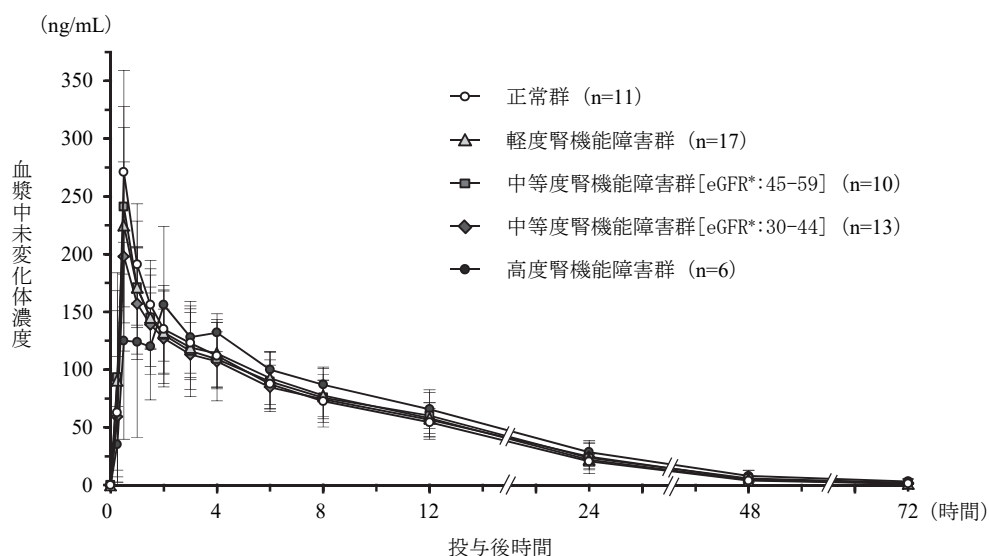
VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害を伴う2型糖尿病患者及び正常腎機能を有する2型糖尿病患者にルセオグリフロジン5mgを食前単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、 C_{max} は腎機能の低下に伴い低下する傾向を示した。 $AUC_{0-\infty}$ は軽度～中等度腎機能障害群では正常群と同程度であり、高度腎機能障害群では正常群と比較して21%上昇した。なお、1日尿糖排泄量の投与開始時からの変化量は、腎機能の低下に伴い減少する傾向を示した^{6), 69)}。

単回投与時の血漿中未変化体濃度推移



平均値±標準偏差 * : 推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73m²)

単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータ及び尿糖排泄量

腎機能障害の程度 [eGFR ^{a)}]	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	尿糖排泄量 (g) ^{b)}	
正常 [90以上] (n=11)	272 ± 86.4	0.545 ± 0.151	10.4 ± 0.832	2010 ± 508	88.3 ± 36.9	
軽度 [60~89] (n=17)	244 ± 53.4	1.01 ± 1.43	10.9 ± 0.752	2070 ± 395	69.7 ± 19.1	
中等度	[45~59] (n=10)	252 ± 67.5	0.650 ± 0.337	11.2 ± 2.68	2160 ± 878	57.3 ± 14.9
	[30~44] (n=13)	211 ± 62.5	1.58 ± 3.16	11.0 ± 1.49	2060 ± 414	35.3 ± 10.8
重度 [15~29] (n=6)	195 ± 63.1	2.00 ± 1.64	13.1 ± 3.62	2420 ± 657	21.8 ± 7.10	

平均値±標準偏差

a) 推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73m²)

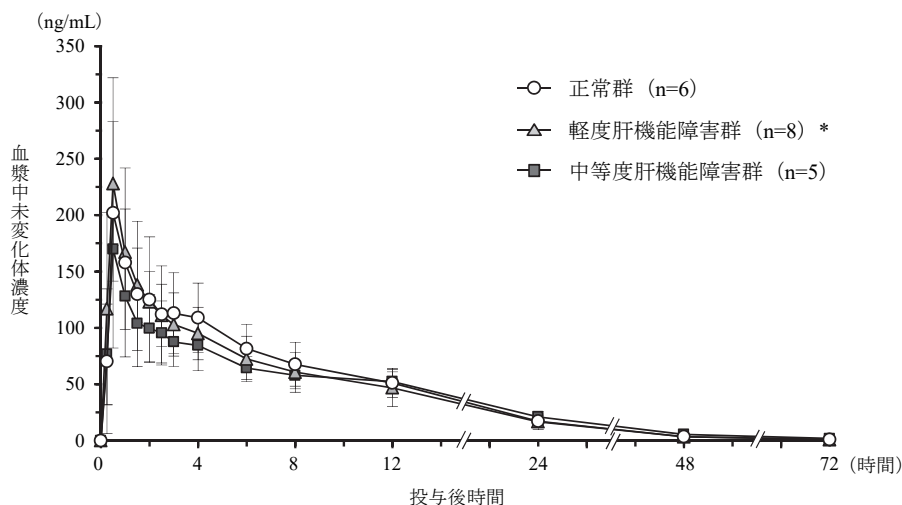
b) 1日尿糖排泄量 (投与後0~24h) のベースライン (投与前日) からの変化量

(2) 肝機能障害患者

中等度までの肝機能障害患者 (13例) 及び正常肝機能を有する被験者 (6例) にルセオグリフロジン5mgを食前単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、軽度肝機能障害群の C_{max} は正常群と同程度であったが、中等度肝機能障害群では約23%低下した。 $AUC_{0-\infty}$ は軽度及び中等度肝機能障害群において正常群と同程度であった^{67), 70)}。

VII. 薬物動態に関する項目

単回投与時の血漿中未変化体濃度推移



平均値±標準偏差

* : 軽度肝機能障害群の投与後72時間の症例数は7例

単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度 [Child-Pugh分類]	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
正常 (n=6)	228 ± 80.6	1.17 ± 1.40	11.0 ± 1.17	1800 ± 427
軽度 [Class A] (n=8)	228 ± 54.9	0.500 ± 0.00	10.9 ± 1.14	1720 ± 523
中等度 [Class B] (n=5)	170 ± 28.4	0.500 ± 0.00	12.9 ± 1.85	1780 ± 260

平均値±標準偏差

(3) 高齢者

健康な高齢者 (65歳以上の男女24例) にルセオグリフロジン5mgを食前単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁷¹⁾。別試験¹⁾において、非高齢者 (20~40歳の健康成人男性8例) にルセオグリフロジン5mgを単回経口投与したときのパラメータと比較して顕著な違いは認められなかった。

単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

被験者	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
高齢者 (n=24)	256 ± 63.6	0.854 ± 0.814	9.15 ± 1.64	2050 ± 307
非高齢者 (n=8)	205 ± 53.5	0.750 ± 0.535	10.3 ± 1.02	1930 ± 290

平均値±標準偏差

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕

2.2 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡のような急性代謝失調の状態に対しては、輸液及びインスリン療法が必須であるため、本剤は投与しないこと。

2.2 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者に対しては、インスリン注射による血糖管理が望まれるため、本剤は投与しないこと。

2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、本剤は投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。〔9.1.1、11.1.1参照〕

8.2 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。

8.3 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。〔5.3、5.4、9.2参照〕

8.4 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。〔9.1.2、11.1.2参照〕

8.5 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。〔9.1.3、9.8.2、10.2、11.1.3参照〕

8.6 本剤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。

8.6.1 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。

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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。
- (3) 患者に対し、以下の点を指導すること。
- ・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。
- 8.6.2 本剤を含むSGLT2阻害剤の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。
- [11.1.4参照]
- 8.7 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- 8.8 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- 8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]

(解説)

- 8.1 ルセフィ錠の臨床試験において、低血糖が認められているため、患者に対しては、低血糖症状（冷や汗、手足のふるえ、空腹感、脱力感等）及びその対処方法について十分に説明すること。特に、スルホニル尿素剤¹⁷⁾、インスリン製剤^{21)、22)}又はGLP-1受容体作動薬^{23)、24)}と併用する場合には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合には、併用時の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。(VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者、VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照)
- 8.2 本剤の投与中は、血糖値等を定期的に検査するなど経過を十分観察の上、一定期間使用しても十分な効果が得られない場合、他の治療法への変更を考慮することがより適切と考えられることから、糖尿病の薬物治療における一般的な注意事項として記載した。
- 8.3 ルセフィ錠の国内臨床試験において、投与初期にわずかに血清クレアチニンの上昇及びeGFRの低下がみられており、本剤の作用機序に起因する尿量及び尿浸透圧への影響等から注意喚起が必要と考えられる。また、腎機能低下に伴い、血糖降下作用が減弱することが示唆されていることから、本剤の投与中は、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。(V-2. 効能又は効果に関連する注意、VIII-6. (2) 腎機能障害患者 の項参照)
- 8.4 本剤の尿糖排泄作用により、尿路感染や性器感染の発現及び悪化のリスクを高める可能性がある。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、状態に応じて本剤の休薬を考慮すること。患者に対しては、症状及びその対処方法について説明すること。また、ルセフィ錠の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、尿路感染に関連する副作用は、膀胱炎(1.1%)、尿路感染(0.2%)、腎盂腎炎(0.1%)等が認められた。性器感染に関連する副作用は、外陰部腫カンジダ症(0.3%)、前立腺炎(0.2%)等が認められた。(VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者、VIII-8. 副作用 の項参照)
- 8.5 本剤の投与により尿糖排泄が増加した結果、浸透圧利尿により多尿・頻尿が発現し、体液量が減少する可能性が考えられるので、適度な水分補給を行うよう患者に指導し、観察を十分に行うこと。体液量の減少により脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。また、高齢者や利尿剤併用患者等の特に体液量減少を起こしやすい患者においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。(VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者、VIII-6. (8) 高齢者、VIII-7. (2) 併用注意とその理由、VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照)
- 8.6 本剤の尿中グルコース排泄促進作用により、体内でエネルギー源として利用できるグルコースが一時的に少なくなることで脂肪分解が亢進し、血糖コントロールが良好な場合でもケトン体が増加し、ケトアシドーシスに至る場合があるため、投与する際は注意すること。(VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.6.1 著しい血糖の上昇を伴わずケトアシドーシスに至る場合があるため、症状の発現には十分留意し、症状がみられた場合には、血中又は尿中のケトン体を含む検査を実施し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。患者に対して、ケトアシドーシスの症状について説明するとともに、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（2015年9月15日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。
- 8.6.2 SGLT2阻害剤の投与中止後、通常予想されるよりも長い期間、尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが続く症例が報告されていることから、SGLT2阻害剤共通の注意事項として記載した（2024年12月17日付け厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知）。発現機序は明確ではなく、患者の素因が影響する可能性もあるが、薬効持続の指標である尿糖測定を行うなど適切に対応すること。
- 8.7 ルセフィ錠の第Ⅲ相二重盲検比較試験での本剤投与群とプラセボ投与群との比較において、24週投与の評価終了時における体重の変化量のプラセボ投与群との差は-1.77kgであり、有意な低下を示した¹³⁾。本剤投与による体重減少は尿糖排泄に伴う浸透圧利尿による体液量減少と脂質代謝亢進による脂肪量減少が主な要因と考えられるが、過度の体重減少に注意すること。
- 8.8 本剤はグルコースを尿中に排泄することで効果を発揮することから、排尿困難、無尿、乏尿又は尿閉を有する患者においては、効果が減弱又は期待できない可能性があるため、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- 8.9 本剤の投与により、低血糖症状が起こることがあるため、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する際には注意すること。（VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者
 - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者
 - ・激しい筋肉運動を行う患者
 - ・過度のアルコールを摂取する患者
- [8.1、11.1.1参照]

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者

症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.2参照]

9.1.3 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）

本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.5、10.2、11.1.3参照]

(解説)

- 9.1.1 低血糖を起こすおそれのある患者又は状態に本剤を投与すると、低血糖のリスクを増加させるおそれがある。（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照）
- 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者では、グルココルチコイド分泌不全により低血糖を起こすおそれがある。
 - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態では、低血糖を起こすおそれがある。
 - 3) 激しい筋肉運動による筋肉での過度な血糖の消費により低血糖を起こすおそれがある。
 - 4) 過度のアルコール摂取者では、アルコールによる糖新生抑制作用により低血糖を起こすおそれがある。
- 9.1.2 本剤の尿糖排泄作用により、尿路・性器が易感染状態となり、尿路感染及び性器感染の症状を悪化させるおそれがある。（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照）
- 9.1.3 血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者及び利尿剤併用患者等の「脱水を起こしやすい患者」においては、本剤の利尿作用により「脱水」を起こすおそれがあり慎重に投与する必要がある（2015年1月9日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-7. (2) 併用注意とその理由、VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（eGFRが15mL/min/1.73m²以上29mL/min/1.73m²以下）のある患者又は透析中の末期腎不全患者

投与しないこと。本剤の効果が期待できないため。[5.3、8.3、16.6.1参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害（eGFRが30mL/min/1.73m²以上59mL/min/1.73m²以下）のある患者

投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.4、8.3、16.6.1、17.1.3参照]

（解説）

臨床試験成績より、腎機能低下に伴い血糖降下作用が減弱することが示唆された。本剤は糸球体で濾過されたグルコースの腎近位尿細管での再吸収を阻害することによって血糖降下作用を発揮するため、著しく糸球体濾過量が低下している重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないので、投与をしないこと。また、中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、投与の必要性を慎重に判断すること。

（V-2. 効能又は効果に関連する注意、V-5. (5) 患者・病態別試験、VII-10. 特定の背景を有する患者、VII-7. 排泄、VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類 Class C）のある患者

重度の肝機能障害のある患者は臨床試験では除外されている。

（解説）

重度の肝機能障害のある患者について、使用経験がなく安全性が確立していない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはインスリン製剤等を使用することとし、本剤は投与しないこと。本剤の動物実験（ラット）において、妊娠動物に150mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1日1回5mg）を投与した場合の曝露量（AUC）の約47倍）以上を経口投与した場合に、母動物の体重低下に起因した骨格変異、骨化遅延又は心室中隔膜部欠損が報告されている。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。

（解説）

妊婦に対する使用経験がなく、妊婦での安全性が確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。なお動物実験では、ラットの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠動物に150mg/kg/日以上を経口投与した場合に、母動物の体重低下に起因した骨格変異、骨化遅延又は心室中隔膜部欠損が認められた⁷²⁾。（IX-2. (5) 生殖発生毒性試験 の項参照）

妊娠ラット（妊娠12及び18日目）に [¹⁴C] ルセオグリフロジンを1mg/kg単回経口投与したときに、胎児の各組織中放射能濃度は、母動物血漿中放射能濃度の0.10～1.64倍の範囲内であり、胎児への移行が確認されている⁵⁵⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性には本剤投与中は授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

（解説）

授乳婦に対する使用経験はないが、動物実験において、授乳ラットに [¹⁴C] ルセオグリフロジンを1mg/kg単回経口投与したときに、投与後24時間までの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の0.27～1.54倍であり、乳汁への移行が確認されている⁵⁶⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

9.8.2 脱水の発現に注意すること。高齢者は脱水を起こしやすく、また、脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがある。[8.5、11.1.3参照]

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、また脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 ビグアナイド薬 チアゾリジン薬 DPP-4阻害薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤 等 [11.1.1参照]	低血糖を起こすおそれがあるの で、血糖値その他患者の状態を十 分観察しながら投与すること。ス ルホニルウレア剤、インスリン製 剤又はGLP-1受容体作動薬の減 量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸系薬剤 MAO阻害薬 フィブラート系薬剤 等	血糖値その他患者の状態を十分 観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値その他患者の状態を十分 観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 [8.5、9.1.3、11.1.3、16.7参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整 するなど注意すること。	利尿作用が増強される。

(解説)

代謝酵素に関する記載：ルセオグリフロジン水和物のヒトCYP発現系ミクロソームによる代謝試験及びCYP分子種特異的阻害剤によるヒト肝ミクロソーム代謝に対する阻害試験の結果から、O-脱エチル体（M2）への代謝には主にCYP3A4/5が、エチル基末端の水酸化体（M3）への代謝には主にCYP4A11、CYP4F2及びCYP4F3Bが関与することが示唆された。また、ヒトUGT発現系ミクロソームを用いた代謝試験の結果から、UGT1A1がグルクロン酸抱合体（M8）への代謝に関与することが示唆された⁵⁹⁾。

糖尿病用薬

血糖降下作用を有する薬剤を本剤と併用することにより、血糖降下作用が増強され、低血糖が発現しやすくなるおそれがある。スルホニルウレア剤¹⁷⁾、インスリン製剤^{21)、22)}又はGLP-1受容体作動薬^{23)、24)}との併用においては低血糖の発現割合が高いことから、これらの薬剤との併用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。また、併せて低血糖症状が認められた場合の一般的な処置も記載した。（VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照）

血糖降下作用を増強する薬剤

血糖降下作用を有する薬剤を本剤と併用することにより、血糖降下作用が増強され、低血糖が発現しやすくなるおそれがある。併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

血糖降下作用を減弱する薬剤

血糖上昇作用を有する薬剤を本剤と併用することにより、本剤の血糖降下作用が減弱し、血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

利尿薬

利尿薬を本剤と併用することにより、利尿作用が増強されるおそれがある。必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。（VII-1. (4) 2) 併用薬の影響、VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者、VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖（1.0%^{注）}）

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薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.2参照]

11.1.2 腎盂腎炎（0.1%）、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）（頻度不明）、敗血症（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。[8.4、9.1.2参照]

11.1.3 脱水（0.1%）

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.5、9.1.3、9.8、10.2参照]

11.1.4 ケトアシドーシス（頻度不明）

ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）があらわれることがある。[8.6、8.6.1、8.6.2参照]

注）ルセフィ錠の承認時までの国内臨床試験（他の糖尿病用薬を併用しない場合）の試験結果に基づいている。

（解説）

11.1.1 ルセフィ錠のスルホニルウレア剤（グリメピリド）との併用長期投与試験において、本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）を52週間、併用投与したときの低血糖症の副作用発現割合は、8.7%（13例/150例）¹⁷⁾で、他の糖尿病用薬併用時の発現割合と比較して、高い発現割合であった¹⁸⁾。また、インスリン製剤との併用長期投与試験において、本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）を52週間併用投与したときの低血糖症の副作用発現割合は29.6%（47例/159例）^{21), 22)}、GLP-1受容体作動薬との併用長期投与試験において、本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）を52週間併用投与したときの低血糖症の副作用発現割合は6.6%（5例/76例）であった^{23), 24)}。本剤2.5mg単独投与時の低血糖症の発現割合は1.0%（5例/495例）であった。臨床試験において重篤な低血糖症の報告はなかったが、特に糖尿病用薬との併用における低血糖の発現について、注意喚起が必要と判断し、記載した。なお、低血糖症状発現に対する一般的な処置についても記載した。二糖類の消化・吸収を遅延させる作用機序を有する α -グルコシダーゼ阻害薬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。（V-5.（4）検証的試験 2）安全性試験、VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-6.（1）合併症・既往歴等のある患者、VIII-7.（2）併用注意とその理由 の項参照）

併用糖尿病用薬別の低血糖症発現割合（52週投与、本剤2.5mg（5mgへの増量を含む））

併用糖尿病用薬	スルホニルウレア剤	ビグアナイド薬	α -グルコシダーゼ阻害薬	チアゾリジン薬	DPP-4阻害薬	速効型インスリン分泌促進薬
安全性解析対象例数	150	117	105	95	111	59
発現例数（%）	13（8.7）	3（2.6）	0	2（2.1）	1（0.9）	1（1.7）

併用糖尿病用薬	インスリン製剤	GLP-1受容体作動薬
安全性解析対象例数	159	76
発現例数（%）	47（29.6）	5（6.6）

11.1.2 ①ルセフィ錠の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）投与症例1262例中1例（0.1%）に腎盂腎炎が認められた。本剤投与中に異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-6.（1）合併症・既往歴等のある患者 の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

腎盂腎炎の症例概要

性別 年齢	重篤性 程度	原疾患（合併症）	一日投与量 （投与期間）	発現までの 投与日数	処置	転帰（転帰ま での期間）
女 70代	非重篤 中等度	2型糖尿病 （腎結石症、頸腕症候群、頸動脈硬化 症、血管腫、高血圧、前腕骨折、脂質 異常症、腎嚢胞、糖尿病性腎症、胃食 道逆流性疾患、脳梗塞、白内障）	2.5mg （168日間） ↓ 5mg （196日間）	314日目	セフトリアキ ソンナトリウ ム水和物、輸 液等	回復 （3日後）

併用薬：ピオグリタゾン塩酸塩、シルニジピン、オメプラゾール、ピレノキシリン（点眼）、ロスバスタチンカルシウム、イフェンプロジ
ル酒石酸塩、カンデサルタン シレキセチル、クロビドグレル硫酸塩、シロスタゾール、ケトプロフェン（外用）

②SGLT2阻害剤は尿路感染、性器感染を起こすことが認められており、同感染から「外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎（フルニエ壊疽）」を認めた症例が他のSGLT2阻害剤で報告されていることを踏まえ、本剤においても発現の可能性は否定できないことから、SGLT2阻害剤共通の注意事項として記載した（2019年5月9日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）。（VIII-5.重要な基本的注意とその理由 の項参照）

③ルセフィ錠の製造販売後の症例で、腎盂腎炎から敗血症に至った症例が報告された。本剤投与中は観察を十分に行い、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（2015年9月15日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 の項参照）

11.1.3 ルセフィ錠の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における本剤2.5mg（5mgへの増量を含む）投与症例1262例中1例（0.1%）に脱水が認められた。SGLT2阻害剤は利尿作用を有し、脱水関連の事象^{*}が発現すると考えられることから、注意喚起が必要と判断し追記した（2015年1月9日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。本剤服用中は適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由、VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者、VIII-6. (8) 高齢者、VIII-7. (2) 併用注意とその理由 の項参照）

^{*}脱水関連の事象：脱水とともに脱水により生じる可能性がある重篤な事象（脳梗塞を含む血栓・塞栓症、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群等）

11.1.4 ルセフィ錠の製造販売後の症例で、ケトアシドーシスの症例が報告された。本剤投与中は観察を十分に行い、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（2015年9月15日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。（VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～3%未満	1%未満	頻度不明
感染症	膀胱炎	性器カンジダ症、尿路感染、性器感染	
血液系障害		赤血球増加症	
神経系障害		体位性めまい、浮動性めまい、頭痛	眠気
耳及び迷路障害			回転性めまい
血管障害		低血圧	
胃腸障害	便秘	下痢、胃食道逆流性疾患、腹痛、腹部膨満	悪心、嘔吐、腹部不快感
皮膚及び皮下組織障害		発疹、湿疹	そう痒症、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症	亀頭包皮炎
一般・全身障害		口渇、倦怠感	脱力感、空腹
臨床検査	血中ケトン体増加、尿中β2ミクログロブリン増加、尿中白血球陽性、尿中アルブミン陽性	CRP増加、白血球数増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、尿中ケトン体陽性、尿細菌検査陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、尿中赤血球陽性、NAG増加	体重減少、血中クレアチニン増加

(解説)

ルセフィ錠の2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験で1262例中4例(0.3%)以上に発現した副作用を記載した。また、製造販売後において集積された副作用*を追記した。

*国内臨床試験で発現している事象については、臨床試験の発現割合をもとに記載した。

副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（ルセフィ錠承認時）

国内臨床試験において、1262例中236例(18.7%)に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿35例(2.8%)、低血糖症30例(2.4%)、尿中β2ミクログロブリン増加26例(2.1%)であった。

安全性解析対象例数	1262例
副作用発現例数 (%)	236例 (18.7)

副作用の種類	発現例数	発現割合 (%)
血液およびリンパ系障害	1	0.1
鉄欠乏性貧血	1	0.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数	発現割合 (%)
心臓障害	6	0.5
急性心筋梗塞	1	0.1
狭心症	1	0.1
不安定狭心症	1	0.1
心房細動	1	0.1
右脚ブロック	1	0.1
心筋梗塞	1	0.1
心室性期外収縮	1	0.1
耳および迷路障害	1	0.1
耳鳴	1	0.1
眼障害	4	0.3
糖尿病網膜症	3	0.2
眼瞼下垂	1	0.1
胃腸障害	43	3.4
腹部膨満	2	0.2
上腹部痛	2	0.2
結腸ポリープ	1	0.1
便秘	24	1.9
齲歯	1	0.1
下痢	5	0.4
口内乾燥	1	0.1
消化不良	1	0.1
胃食道逆流性疾患	4	0.3
歯周炎	1	0.1
排便障害	1	0.1
消化管運動障害	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	13	1.0
顔面浮腫	1	0.1
異常感	1	0.1
倦怠感	1	0.1
末梢性浮腫	1	0.1
口渇	10	0.8
肝胆道系障害	1	0.1
胆管結石	1	0.1
感染症および寄生虫症	28	2.2
カンジダ性亀頭炎	1	0.1
膀胱炎	14	1.1
胃腸炎	1	0.1
性器カンジダ症	1	0.1
耳下腺炎	1	0.1
腎盂腎炎	1	0.1
尿路感染	3	0.2
外陰部炎	1	0.1
外陰部膿カンジダ症	4	0.3
無症候性細菌尿	1	0.1
細菌性膿炎	1	0.1
細菌性膀胱炎	1	0.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数	発現割合 (%)
臨床検査	92	7.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.1
尿中アルブミン陽性	12	1.0
アミラーゼ増加	1	0.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.1
尿中β2ミクログロブリン増加	26	2.1
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	4	0.3
抱合ビリルビン増加	1	0.1
血中ビリルビン増加	3	0.2
血中コレステロール増加	3	0.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0.2
血中免疫グロブリンE増加	1	0.1
C-反応性蛋白増加	7	0.6
尿中結晶陽性	1	0.1
好酸球数増加	2	0.2
遊離脂肪酸増加	3	0.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.1
ヘマトクリット減少	1	0.1
ヘマトクリット増加	1	0.1
尿中血陽性	6	0.5
ヘモグロビン減少	1	0.1
ヘモグロビン増加	1	0.1
心拍数増加	1	0.1
低比重リポ蛋白増加	3	0.2
好中球数増加	1	0.1
前立腺特異性抗原増加	1	0.1
赤血球数減少	1	0.1
赤血球数増加	2	0.2
尿中赤血球陽性	4	0.3
白血球数増加	4	0.3
尿中白血球陽性	13	1.0
心電図異常T波	1	0.1
尿中亜硝酸塩陽性	1	0.1
好中球百分率増加	2	0.2
リンパ球百分率増加	1	0.1
尿中蛋白陽性	5	0.4
血中ケトン体増加	19	1.5
尿中ケトン体陽性	9	0.7
シスタチンC増加	1	0.1
細菌検査陽性	8	0.6
真菌検査陽性	1	0.1
尿量増加	3	0.2
代謝および栄養障害	36	2.9
脱水	1	0.1
痛風	3	0.2
高カリウム血症	1	0.1
低血糖症	30	2.4
無自覚性低血糖	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	2	0.2
筋痙縮	1	0.1
椎間板突出	1	0.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数	発現割合 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.1
腎細胞癌	1	0.1
神経系障害	10	0.8
脳梗塞	2	0.2
糖尿病性ニューロパチー	1	0.1
浮動性めまい	1	0.1
体位性めまい	2	0.2
頭部不快感	1	0.1
感覚鈍麻	2	0.2
パーキンソン病	1	0.1
腎および尿路障害	41	3.2
排尿困難	2	0.2
腎結石症	2	0.2
頻尿	35	2.8
多尿	1	0.1
尿閉	1	0.1
腎嚢胞出血	1	0.1
生殖系および乳房障害	18	1.4
良性前立腺肥大症	1	0.1
女性化乳房	1	0.1
前立腺炎	3	0.2
陰部そう痒症	9	0.7
外陰腫そう痒症	3	0.2
性器びらん	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.1
声帯萎縮	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	10	0.8
接触性皮膚炎	1	0.1
薬疹	1	0.1
湿疹	2	0.2
陰茎潰瘍形成	1	0.1
光線過敏性反応	1	0.1
痒疹	1	0.1
発疹	2	0.2
脂漏性皮膚炎	1	0.1
血管障害	1	0.1
低血圧	1	0.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度（ルセフィ錠承認時）

項目	対象患者数	副作用発現例数 (%)
性別	男	871
	女	391
年齢 (歳)	<65	808
	≥65	454
BMI	<18.5	16
	18.5~<25.0	602
	≥25.0	644
HbA1c (%)	<7.0	375
	7.0~<8.0	611
	8.0~<9.0	191
	≥9.0	85
eGFR (mL/min/1.73m ²)	<30	2
	30~<60	181
	60~<90	732
	≥90	347
肝機能異常*1	あり	173
	なし	1089
利尿薬併用	あり	124
	なし	1138

*1 AST及びALTの少なくとも一方が基準値上限を超える

2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現プロファイル（ルセフィ錠承認時）

副作用等の種類	総件数	重症度					発現時処置					発現までの日数 (日目)					転帰		転帰「回復」までの日数 (日後)																	
		非重篤	重篤	軽度	中等度	高度	中止	休薬	減量	継続	服薬終了後	1	2	4	8	15	29	85	169	回復	軽快	未回復	回復した が後遺症あり	0	1	4	8	15	29	85	169					
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1	1	1					1								1				1															
心臓障害	急性心筋梗塞	1	1			1	1										1		1																	
	狭心症	1	1	1				1									1		1				1													
	不安定狭心症	1	1	1		1											1		1						1											
	心房細動	1	1	1					1										1	1						1										
	右脚ブロック	1	1	1					1										1		1															
	心筋梗塞	1	1	1					1										1		1															
	心室性期外収縮	1	1	1					1										1		1															
耳および迷路障害	耳鳴	1	1	1				1				1							1																	
	糖尿病網膜症	3	2	1	2	1			3							2		1	2	1													1	1		
眼障害	眼瞼下垂	1	1	1				1									1		1																	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	総 件 数	重篤度					発現時処置					発現までの日数（日目）								転帰			転帰「回復」までの日数（日後）													
		非 重 篤	重 篤	軽 度	中 等 度	高 度	中 止	休 薬	減 量	継 続	服 薬 終 了 後	1	2	4	8	15	29	85	169	回 復	軽 快	未 回 復	回 復 し た が 後 遺 症 あ り	0	1	4	8	15	29	85	169					
神経系障害	脳梗塞	2		2		2	2										1		1		1		1													
	糖尿病性ニューロパチー	1	1		1					1							1			1														1		
	浮動性めまい	1	1		1					1			1							1				1												
	体位性めまい	2	2		2					2				1					1	2				1										1		
	頭部不快感	1	1		1					1					1					1						1										
	感覚鈍麻	2	2		2		1			1			1					1		2					1										1	
	パーキンソン病	1	1		1					1										1		1														
腎および尿路障害	排尿困難	2	2		2				2			1					1		2																1	
	腎結石症	2	2		2				2						1			1		2																
	頻尿	35	35		34	1		2		33	7	9	2	5	7	3	2		35								1		2	10	6	16				
	多尿	1	1		1					1	1								1								1									
	尿閉	1	1		1					1						1			1								1									
	腎嚢胞出血	1	1		1					1								1		1																
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	1	1			1				1						1			1																1	
	女性化乳房	1	1		1					1									1		1															
	前立腺炎	3	2	1	2	1				3				1				1	1	3							2		1							
	陰部そう痒症	10	10		10			1	1	1	7				1	5	1	2	10								1	1	1	2	3	2				
	外陰腫そう痒症	4	4		4					4									4	4						1		1		1	1					
	性器びらん	1	1		1			1						1						1																1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	声帯萎縮	1	1		1					1									1																1	
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	1	1			1				1				1					1																1	
	蕁麻疹	1		1		1		1					1							1															1	
	湿疹	2	2		1	1			1	1					1				1	2							1									1
	陰茎潰瘍形成	1	1		1				1					1						1																1
	光線過敏性反応	1	1		1		1											1		1																1
	痒疹	1	1		1					1										1	1															1
皮膚および皮下組織障害	発疹	2	2		2			1		1							1		2						1	1										
	脂漏性皮膚炎	1	1		1					1									1		1															
血管障害	低血圧	1	1			1				1							1		1																	1

数値は発現件数で表記しています。

同一症例で同一事象が複数回発現し、報告者が一連の事象と判断した場合には1件として、別事象と判断した場合は複数件として計数しています。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（ルセフィ錠製造販売後臨床試験）

①インスリン製剤との併用長期投与試験

治療期	全治療期間	
	L/L群	P/L群*+L/L群
投与群		
解析対象例数	159	223
副作用発現例数（発現割合）	75 (47.2%)	96 (43.0%)
副作用発現件数	214	285
副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)
心臓障害	1 (0.6)	1 (0.4)
プリンツメタル狭心症	1 (0.6)	1 (0.4)
眼障害	1 (0.6)	2 (0.9)
糖尿病網膜症	1 (0.6)	1 (0.4)
硝子体浮遊物		1 (0.4)
胃腸障害	7 (4.4)	9 (4.0)
便秘	5 (3.1)	6 (2.7)
硬便	1 (0.6)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	1 (0.4)
軟便		1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.4)	11 (4.9)
空腹		1 (0.4)
口渇	7 (4.4)	10 (4.5)
感染症および寄生虫症	13 (8.2)	14 (6.3)
膀胱炎	4 (2.5)	4 (1.8)
出血性腸憩室炎	1 (0.6)	1 (0.4)
陰部ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.6)	1 (0.4)
尿路感染	4 (2.5)	4 (1.8)
外陰部膺カンジダ症	4 (2.5)	5 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	1 (0.4)
熱中症	1 (0.6)	1 (0.4)
臨床検査	5 (3.1)	6 (2.7)
血中副甲状腺ホルモン増加		1 (0.4)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.6)	1 (0.4)
血中ケトン体増加	4 (2.5)	4 (1.8)
代謝および栄養障害	49 (30.8)	63 (28.3)
アセトン血症	2 (1.3)	3 (1.3)
脱水	1 (0.6)	2 (0.9)
低血糖	47 (29.6)	59 (26.5)
筋骨格系および結合組織障害		2 (0.9)
背部痛		1 (0.4)
筋痙縮		1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1 (0.4)
結腸癌	1 (0.6)	1 (0.4)
神経系障害	2 (1.3)	4 (1.8)
脳幹梗塞		1 (0.4)
糖尿病性ニューロパチー		1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.6)	1 (0.4)
視神経炎	1 (0.6)	1 (0.4)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

投与群	L/L群	P/L群*+L/L群
副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)
精神障害	1 (0.6)	1 (0.4)
うつ病	1 (0.6)	1 (0.4)
腎および尿路障害	16 (10.1)	23 (10.3)
夜間頻尿		1 (0.4)
頻尿	16 (10.1)	21 (9.4)
尿失禁	1 (0.6)	1 (0.4)
自己免疫性腎炎		1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	2 (0.9)
良性前立腺肥大症	1 (0.6)	1 (0.4)
陰部そう痒症		1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.9)	4 (1.8)
湿疹		1 (0.4)
発疹	1 (0.6)	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.4)
乾皮症	1 (0.6)	1 (0.4)

L/L群：ルセオグリフロジン/ルセオグリフロジン群、P/L群：プラセボ/ルセオグリフロジン群

*ルセオグリフロジン投与後に新たに発現した副作用のみを集計

②GLP-1受容体作動薬との併用長期投与試験

解析対象例数	76
副作用発現例数（発現割合）	21 (27.6%)
副作用発現件数	61
副作用の種類	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)
鉄欠乏性貧血	1 (1.3)
心臓障害	1 (1.3)
急性心筋梗塞	1 (1.3)
胃腸障害	4 (5.3)
便秘	1 (1.3)
下痢	1 (1.3)
胃潰瘍	1 (1.3)
歯周病	1 (1.3)
嘔吐	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.9)
口渇	3 (3.9)
感染症および寄生虫症	3 (3.9)
膀胱炎	1 (1.3)
外陰部膺カンジダ症	2 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)
熱中症	1 (1.3)
臨床検査	2 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)
血中尿素増加	1 (1.3)
代謝および栄養障害	5 (6.6)
低血糖	4 (5.3)
無自覚性低血糖	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)
関節周囲炎	1 (1.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.3)
髄膜腫	1	(1.3)
消化管粘膜下腫瘍	1	(1.3)
神経系障害	2	(2.6)
脳幹梗塞	1	(1.3)
頭蓋内動脈瘤	1	(1.3)
腎および尿路障害	7	(9.2)
頻尿	7	(9.2)
生殖系および乳房障害	2	(2.6)
良性前立腺肥大症	1	(1.3)
前立腺炎	1	(1.3)
陰部そう痒症	1	(1.3)
皮膚および皮下組織障害	2	(2.6)
接触性皮膚炎	1	(1.3)
発疹	1	(1.3)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

（解説）

本剤の尿糖排泄作用により、尿糖の臨床検査は陽性となる。また、血清1,5-AGは尿糖排泄の影響を受けるため、血清1,5-AGは低値を示すと考えられる。尿糖及び血清1,5-AGは、糖尿病における病状を確認する臨床検査として使用されているが、本剤の服用中は、その測定結果は血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

[錠2.5mg、錠5mg]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）「PTPの誤飲対策について」の申し合わせ事項に基づいて記載した。

[ODフィルム2.5mg]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出して服用するよう指導すること。

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

（解説）

ODフィルム剤共通の注意事項を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄ラットに本剤4、20、100mg/kg/日を104週間反復経口投与したがん原性試験において、雄に100mg/kg/日（最大臨床推奨用量（1日1回5mg）を投与した場合の曝露量（AUC）の約18倍）を投与したとき、副腎に褐色細胞腫、精巣に間細胞腫及び腸間膜リンパ節に血管腫瘍の発生頻度増加が認められた。

（解説）

ルセオグリフロジンを0mg/kg、4mg/kg、20mg/kg及び100mg/kgの投与量で、雌雄各55例/群のSDラットに104週間反復経口投与したときの発がん性を検討した結果、100mg/kg群（雄）で副腎に褐色細胞腫（良性及び悪性）、精巣に間細胞腫（良性）及び腸間膜リンパ節の血管腫瘍の担腫瘍動物数の増加が認められた⁷³⁾。（IX-2.（4）がん原性試験 の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対するルセオグリフロジンの影響を検討した⁷⁴⁾。

試験項目		動物種 (性別、n)	投与量 (mg/kg) (投与方法)	試験結果
中枢神経系	一般症状及び行動 (Irwinの多次元観察法)	ラット (雄、各6)	0、1、10、100 (単回経口)	10mg/kg：投与後24時間に軟便1例 100mg/kg：投与後24時間に多尿6例、軟便及び下痢各2例、体幹緊張度及び腹筋緊張度の低下各1例
	自発運動量	ラット (雄、各6)	0、1、10、100 (単回経口)	影響なし
	体温	ラット (雄、各6)	0、1、10、100 (単回経口)	100mg/kg：投与後8時間に体温低下(-0.5°C)、投与後24時間に回復
心血管系	hERG電流 (ホールセルクランプ法)	hERGチャネル 発現HEK293 細胞 (各5)	0、0.1、1、10 µmol/L (<i>in vitro</i>)	10µmol/L (実曝露濃度：9.59µmol/L)： hERG電流を7.7%抑制
	心筋細胞の活動電位	モルモット摘出 乳頭筋 (雄、各6)	0、0.1、1、10µmol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
	血圧、心拍数、心電図 及び一般状態 (テレメトリー法)	無麻酔イヌ (雄、各4)	0、1、3、10 (単回経口)	影響なし
呼吸器系	呼吸機能 (Whole body plethysmograph法)	ラット (雄、各8)	0、1、10、100 (単回経口)	100mg/kg：投与後8時間に1回換気量の増加(+19% vs.対照群)、投与後24時間に消失

HEK：ヒト胎児腎臓由来細胞株、hERG：ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子

(3) その他の薬理試験

1) その他のグルコース輸送体 (GLUT) に対する作用

① GLUT1、GLUT4を介したグルコース取り込み活性に対する作用 (*in vitro*)⁷⁵⁾

筋肉及び脂肪組織において、GLUT1はインスリン非依存的なグルコース取り込みを、GLUT4はインスリン依存的なグルコース取り込みを担っている。ルセオグリフロジンのGLUT1及びGLUT4に対する作用を明らかにするため、GLUT1及びGLUT4を発現したマウス胎児由来の脂肪細胞様3T3-L1細胞にルセオグリフロジンを添加し、50µmol/L [¹⁴C] 2-デオキシ-D-グルコースの細胞内への取り込み活性を測定した。その結果、ルセオグリフロジン1µmol/L、10µmol/L及び100µmol/Lにおいて、インスリン存在下のグルコース取り込み活性を、それぞれ2.66%、10.4%及び43.3%阻害し、インスリン非存在下のグルコース取り込み活性をそれぞれ3.25%、11.1%及び41.1%阻害した。以上より、GLUT1及びGLUT4を介したグルコース取り込み活性に対するルセオグリフロジンの阻害作用は、ヒトSGLT2阻害作用 (IC₅₀値：2.26nmol/L) に比べ弱いことが明らかとなった。

② GLUT2を介したグルコース取り込み活性に対する作用 (*in vitro*)⁷⁶⁾

肝臓、膵臓におけるグルコース取り込み及び腎臓から血中へのグルコース取り込みを担うGLUT2に対するルセオグリフロジンの作用を明らかにするため、GLUT2を発現した膵β細胞株MIN6細胞にルセオグリフロジンを添加し、50µmol/L [¹⁴C] 2-デオキシ-D-グルコースの細胞内への取り込み活性を検討した。その結果、ルセオグリフロジン1µmol/L、10µmol/L及び100µmol/Lにおけるグルコース取り込みの活性阻害率は、それぞれ5.51%、3.73%及び2.44%で、ルセオグリフロジンはGLUT2を介したグルコース取り込み活性に対しほとんど阻害作用を示さないことが明らかとなった。

IX. 非臨床試験に関する項目

2) 各種トランスポーター・イオンチャネル及び受容体に対する作用 (*in vitro*) ⁷⁷⁾

ヒトリコンビナントタンパク又はラット組織を用い、トランスポーター3種、イオンチャネル5種及び受容体6種の特異的なリガンドの結合に対するルセオグリフロジンの阻害作用を検討した。その結果、Na⁺ channel site 2の特異的なリガンド結合に対するルセオグリフロジンの阻害率は、100µmol/Lで66.96%であったが、10µmol/Lにおいては14.98%であった。また、ルセオグリフロジンは、Neurokinin 1受容体の特異的なリガンド結合に対して100µmol/Lで58.75%の阻害率を示したが、10µmol/Lでは全く阻害しなかった。その他のトランスポーター3種、イオンチャネル4種及び受容体5種の特異的なリガンド結合に対する阻害率はいずれも100µmol/Lでは35%未満、10µmol/Lでは18%未満であった。以上より、各種トランスポーター、イオンチャネル及び受容体のリガンド結合に対するルセオグリフロジンの阻害作用は、ヒトSGLT2阻害作用 (IC₅₀値: 2.26nmol/L) に比べ弱いことが明らかとなった。

3) 体重増加抑制作用 (食餌性肥満ラット) ⁷⁸⁾

雄性SDラット (7週齢) に11週間高脂肪高シヨ糖食を与えて、食餌性肥満 (DIO) ラットを作製した後、非絶食下において溶媒又はルセオグリフロジンとして3mg/kg及び10mg/kgを1日1回32日間反復経口投与した (各群10又は9例)。反復投与開始前及び投与29日目に体重を測定し、投与31日目から24時間の尿を採取し、尿糖排泄量を測定した。正常対照として、高脂肪高シヨ糖食を負荷しない雄性SDラット (18週齢) に溶媒を反復経口投与した。その結果、ルセオグリフロジンは3mg/kg及び10mg/kgの投与量で尿糖排泄量を有意に増加させ、体重変化率を有意に抑制した。

尿糖排泄に対するルセオグリフロジンの作用 (投与31日目)

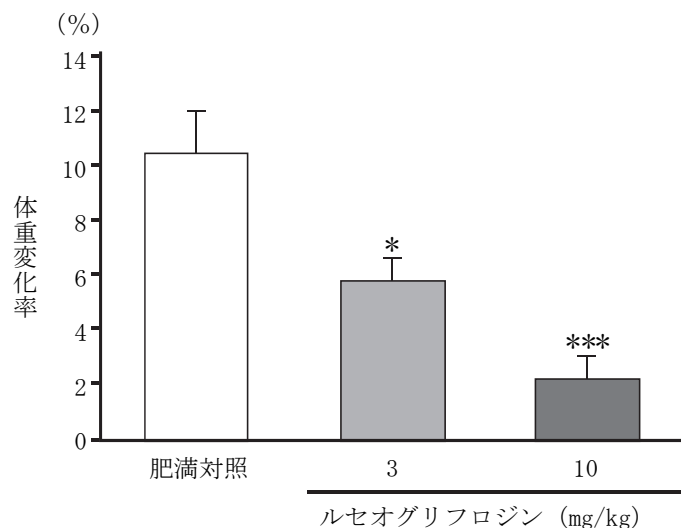
投与群	投与量 (mg/kg)	尿糖排泄量 (mg/24h)
肥満対照	—	3.1±0.2 ^{###}
ルセオグリフロジン	3	2547.9±144.4 ^{***}
ルセオグリフロジン	10	4937.7±261.2 ^{***}
正常対照	—	4.5±0.3

平均値±標準誤差 (肥満対照、ルセオグリフロジン10mg/kg及び正常対照群: n=10、ルセオグリフロジン3mg/kg群: n=9)

^{###}: p<0.001 (正常対照群に対するStudentのt検定)

^{***}: p<0.001/2 (肥満対照群に対するWelchのt検定、Bonferroniの調整)

体重変化率に対するルセオグリフロジンの作用 (投与29日目)



平均値±標準誤差 (肥満対照及びルセオグリフロジン10mg/kg群: n=10、ルセオグリフロジン3mg/kg群: n=9)

体重変化率 (%) = [(投与29日目の体重 - 投与開始前の体重) / 投与開始前の体重] × 100

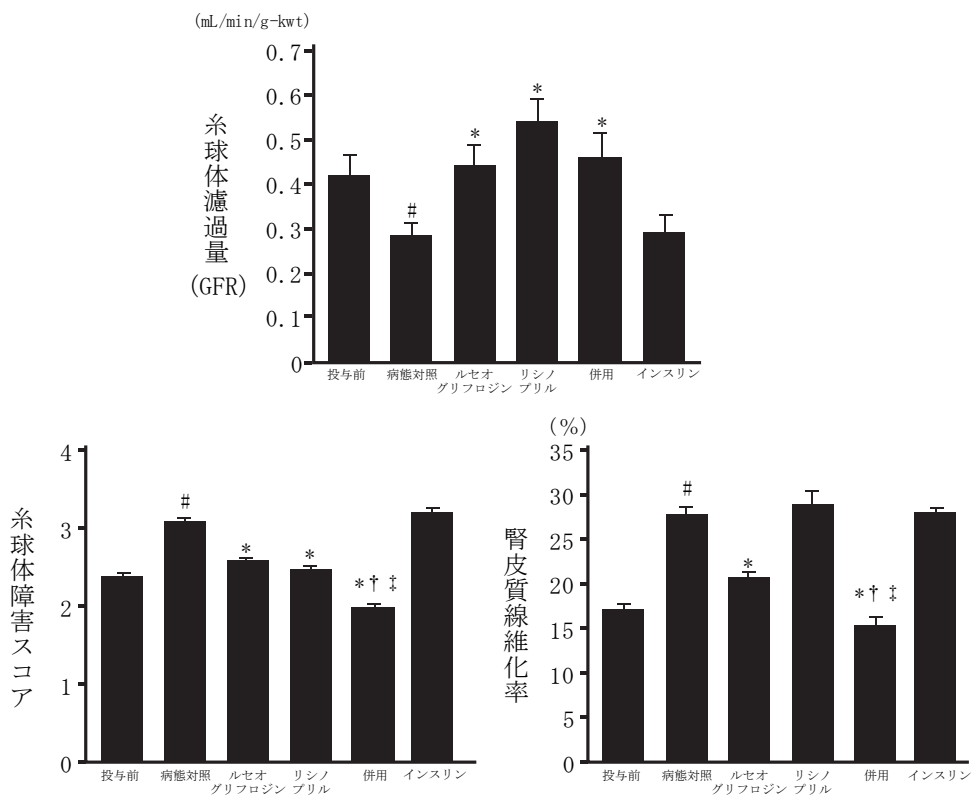
*: p<0.05, ***: p<0.001 (肥満対照群に対するDunnnettの多重比較検定)

IX. 非臨床試験に関する項目

4) 腎機能への影響（糖尿病性腎症ラット）⁷⁹⁾

ルセオグリフロジンの腎臓への影響を明らかにするために、糖尿病性腎症モデルであるT2DNラット（14ヵ月齢）に通常食、ルセオグリフロジンを含む通常食（投与量算出値として10mg/kg/日）、ACE阻害剤であるリシノプリルを含む飲料水（投与量算出値として10mg/kg/日）又はルセオグリフロジンとリシノプリルを上記と同様の用法用量で併用して3ヵ月間与え、糸球体濾過量（GFR）について評価した。さらに、投与終了後に腎臓を摘出し、マッソン・トリクローム染色法を用いて糸球体障害スコア及び腎皮質線維化率を指標に組織学的検討を行った。また、比較対照として埋め込み型インスリンを皮下に留置してインスリンの投与を行い、3ヵ月後に同様の評価を行った。その結果、ルセオグリフロジン投与群では、病態対照群で認められたGFRの低下が有意に抑制された。加えて、ルセオグリフロジン投与群では、病態対照群で認められた糸球体障害スコア及び腎皮質線維化率の上昇が有意に抑制された。さらに、ルセオグリフロジンとリシノプリルの併用群においては、各単剤投与群と比較して糸球体障害スコア及び腎皮質線維化率が有意に低下した。一方、インスリン投与群におけるGFR、糸球体障害スコア及び腎皮質線維化率は、病態対照群と比較して有意な差を認めなかった。

ルセオグリフロジンの
糸球体濾過量、糸球体障害スコア及び腎皮質線維化率に対する影響



平均値±標準誤差 [GFR；投与前、病態対照群、ルセオグリフロジン及びリシノプリル投与群：n=6、併用群及びインスリン投与群：n=5、糸球体障害スコア（動物数、糸球体数）；投与前（n=6, 180）、病態対照群、ルセオグリフロジン及びインスリン投与群（n=9, 270）、リシノプリル投与群及び併用群（n=8, 240）、腎皮質線維化率（動物数、解析部位数）；投与前（n=6, 60）、病態対照群、ルセオグリフロジン及びインスリン投与群（n=9, 90）、リシノプリル投与群及び併用群（n=8, 80）]

#：p<0.05（Holm-Sidakの検定、投与前との比較）

*：p<0.05（Holm-Sidakの検定、病態対照群との比較）

†：p<0.05（Holm-Sidakの検定、ルセオグリフロジン投与群との比較）

‡：p<0.05（Holm-Sidakの検定、リシノプリル投与群との比較）

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 (性別、n)	投与経路 投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
ラット ⁸⁰⁾ (雌雄、各5)	経口 0、500、1000、2000	>2000	死亡及び重篤な急性毒性変化なし 2000mg/kg：下腹部被毛の汚れ ≥500mg/kg：便性状の変化（軟便、下痢）、体重 低値
イヌ ⁸⁰⁾ (雄、各2)	経口 0、60、300、1500	>1500	死亡及び重篤な急性毒性変化なし 1500mg/kg：嘔吐 ≥300mg/kg：便性状の変化（軟便、水様便）

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (性別、n)	投与 期間	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
ラット ⁸¹⁾ (雌雄、各10)	1ヵ月間	経口 0、4、20、100、500	雌：20 雄：4	500mg/kg：死亡（雄1例：投与25日）、便性状の変 化（軟便、下痢）（雌）、下痢（雄）、盲腸の肉眼 的拡張及び粘膜肥厚、盲腸の暗赤色巣及び穿孔性 潰瘍（雌） ≥100mg/kg：軟便（雄）、盲腸重量高値、胃に腺 胃の暗赤色巣及びびらん（雌） ≥20mg/kg：体重低値（雄）、胃に腺胃の暗赤色巣 及びびらん（雄）
ラット ⁸¹⁾ (雌雄、各10)	13週間	経口 0、4、20、100	雌：20 雄：4	死亡なし 100mg/kg：体重低値（雄）、胃に腺胃の暗赤色巣 及びびらん（雌） ≥20mg/kg：胃に腺胃の暗赤色巣及びびらん（雄）
ラット ⁸¹⁾ (雌雄、各12)	26週間	経口 0、4、20、100	雌雄：4	100mg/kg：死亡（雄1例：休薬17日、偶発性排尿 障害による死亡）、十二指腸にびらん（雄） ≥20mg/kg：体重低値（雄）、胃に腺胃の暗赤色巣 及びびらん
イヌ ⁸¹⁾ (雌雄、各3)	1ヵ月間	経口 0、0.4、2、10、50	雌雄：2	死亡なし ≥10mg/kg：便性状の変化（軟便、水様便）、体重 低値
イヌ ⁸¹⁾ (雌雄、各3)	13週間	経口 0、0.4、2、10、50	雌雄：2	死亡なし 50mg/kg：赤血球パラメータの低値 ≥10mg/kg：軟便、体重低値（雄）
イヌ ⁸¹⁾ (雌雄、各3)	52週間	経口 0、0.4、2、10、50	雌雄：2	死亡なし ≥10mg/kg：軟便、体重低値
サル ⁸¹⁾ (雌雄、各3)	14日間	経口 0、30、100、300	雌雄：300	死亡及び毒性変化なし
サル ⁸¹⁾ (雌雄、各3)	13週間	経口 0、10、30、100、300	雌雄：300	死亡及び毒性変化なし

(3) 遺伝毒性試験⁸²⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験）、ラットを用いる小核試験及び肝不定期DNA合成試験の4つの試験を実施した。マウスリンフォーマTK試験の短時間処理法の代謝活性化系存在下でのみ陽性であったが、その他の試験では陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。

また、ヒトでの主要な代謝物であるM2及びM17について、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験）の2つの遺伝毒性試験を実施した。その結果、いずれの代謝物においても遺伝毒性は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験⁷³⁾

ルセオグリフロジンを0mg/kg、10mg/kg、30mg/kg及び100mg/kgの投与量で、雌雄各55例/群のB6C3F1マウスに24ヵ月間反復経口投与したときの発がん性を検討した結果、ルセオグリフロジン投与による発がん性は認められなかった。

また、ルセオグリフロジンを0mg/kg、4mg/kg、20mg/kg及び100mg/kgの投与量で、雌雄各55例/群のSDラットに24ヵ月間反復経口投与したときの発がん性を検討した結果、100mg/kg群（雄）で副腎に褐色細胞腫（良性及び悪性）、精巣に間細胞腫（良性）及び腸間膜リンパ節の血管腫瘍（良性及び悪性）の担腫瘍動物数の増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）⁸³⁾

ルセオグリフロジンを0mg/kg、30mg/kg、100mg/kg及び300mg/kgの投与量で、雌雄各20例/群のSDラットの交配前及び交配期間中、さらに雄にはその後8～11日間、雌には妊娠7日まで経口投与した。その結果、雄の30mg/kg以上の群で体重及び体重増加量の低値、雌の300mg/kgの群で軟便、下痢、体重及び体重増加量の低値が認められた。また、雌雄の100mg/kg以上の群で軟便及び下痢、300mg/kgの群で盲腸の膨満が認められた。親動物の生殖機能に関しては、300mg/kg群の雌で黄体数及び着床数の低値が認められた。初期胚発生に関しては、いずれの群もルセオグリフロジン投与の影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性に対して雄では30mg/kg未満、雌では100mg/kg、生殖機能に対して雄では300mg/kg、雌では100mg/kg、初期胚発生に対して300mg/kgと推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

①ラット⁷²⁾

ルセオグリフロジンを0mg/kg、50mg/kg、150mg/kg及び500mg/kgの投与量で、妊娠雌性SDラット20例/群の胎児器官形成期（妊娠7～17日）に経口投与した。その結果、母動物に関しては、150mg/kg及び500mg/kg群で軟便及び下痢、肛門周囲/下腹部の汚れ、体重及び体重増加量の低値並びに摂餌量の低値が認められ、また500mg/kgの1例に臍出血が認められた。胚・胎児に関しては、150mg/kg及び500mg/kg群で骨格変異出現率の増加、500mg/kg群で雌雄別胎児体重の低値、心室中隔膜部欠損の出現率の増加傾向及び骨化進行度の遅延が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して50mg/kg、生殖機能に対して150mg/kg、胚・胎児発生に対して50mg/kgと推定された。

②ウサギ⁷²⁾

ルセオグリフロジンを0mg/kg、250mg/kg、500mg/kg及び1000mg/kgの投与量で、妊娠雌性ウサギ19例/群の胎児器官形成期（妊娠6～18日）に経口投与した。その結果、母動物に関しては、1000mg/kg群で体重及び体重増加量の低値、摂餌量の低値傾向及び流産（2例）、早産（1例）が認められた。胚・胎児に関しては、いずれの群にもルセオグリフロジン投与の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して500mg/kg、生殖機能に対して500mg/kg、胚・胎児発生に対して1000mg/kgと推定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）⁸⁴⁾

ルセオグリフロジンを0mg/kg、15mg/kg、50mg/kg及び150mg/kgの投与量で、妊娠雌性SDラット20例/群の着床から離乳（妊娠7日～分娩後20日）までの期間に経口投与した。その結果、母動物に関しては、150mg/kg群で投与期間の初期に、軟便及び下痢、体重及び摂餌量の低値が認められた以外、ルセオグリフロジン投与の影響は認められなかった。出生児の発生に関しては、150mg/kg群で生後14及び21日目に出生児体重の低値が認められた以外、ルセオグリフロジン投与の影響は認められず、出生児の生殖機能にも影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して50mg/kg、生殖機能に対して150mg/kg、出生児の発生に対して50mg/kg、出生児の生殖機能に対して150mg/kgと推定された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

臨床適用経路は経口であるため、局所刺激性試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ルセフィ錠2.5mg、ルセフィ錠5mg 処方箋医薬品^{注)}
ルセフィODフィルム2.5mg 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ルセオグリフロジン水和物 該当しない

2. 有効期間

有効期間：ルセフィ錠2.5mg、ルセフィ錠5mg 3年
ルセフィODフィルム2.5mg 3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材
ルセフィを服用される患者さんへ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）
「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

7. 国際誕生年月日

2014年3月24日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルセフィ錠 2.5mg	2014年3月24日	22600AMX00540000	2014年5月23日	2014年5月23日
ルセフィ錠 5mg	2014年3月24日	22600AMX00541000	2014年5月23日	2014年5月23日
ルセフィODフィルム2.5mg	2022年2月8日	30400AMX00027000	2022年5月25日	2022年6月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2014年3月24日～2022年3月23日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ルセフィ錠 2.5mg	3969020F1020	3969020F1020	123357503	622335701
ルセフィ錠 5mg	3969020F2026	3969020F2026	123358203	622335801
ルセフィODフィルム 2.5mg	3969020F3022	3969020F3022	128847601	622884701

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Sasaki T., et al. : Adv Ther. 2014 ; 31 (3) : 345-361 (PMID : 24535625)
- 2) 社内資料:健康成人を対象とした単回投与試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.1) [T26C007]
- 3) 社内資料:健康成人を対象とした反復投与試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.2) [T26C008]
- 4) Sasaki T., et al. : Adv Ther. 2015 ; 32 (4) : 319-340 (PMID : 25855342)
- 5) 社内資料:2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, 2.7.6.4) [T26C009]
- 6) 社内資料:腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.7) [T26C010]
- 7) 社内資料:QT/QTc評価試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.17) [T26C011]
- 8) Seino Y., et al. : Curr Med Res Opin. 2014 ; 30 (7) : 1219-1230 (PMID : 24597840)
- 9) 社内資料:プラセボ対照二重盲検比較試験:探索的検討(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD2.7.6.18) [T26C012]
- 10) Seino Y., et al. : Curr Med Res Opin. 2014 ; 30 (7) : 1231-1244 (PMID : 24673496)
- 11) 社内資料:プラセボ対照二重盲検比較試験:用量設定試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.19) [T26C001]
- 12) Seino Y., et al. : Curr Med Res Opin. 2014 ; 30 (7) : 1245-1255 (PMID : 24708292)
- 13) 社内資料:プラセボ対照二重盲検比較試験:検証試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.20) [T26C002]
- 14) Seino Y., et al. : Endocr J. 2015 ; 62 (7) : 593-603 (PMID : 25971406)
- 15) 社内資料:単剤長期投与試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.23) [T26C003]
- 16) Seino Y., et al. : J Diabetes Investig. 2015 ; 6 (4) : 443-453 (PMID : 26221523)
- 17) 社内資料:グリメピリドとの併用長期投与試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD2.7.6.21) [T26C004]
- 18) 社内資料:経口血糖降下薬との併用長期投与試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.24) [T26C005]
- 19) Haneda M., et al. : Clin Ther 2016 ; 38 (1) : 66-88 (PMID : 26718606)
- 20) 社内資料:腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.22) [T26C006]
- 21) Seino Y., et al. : Curr Med Res Opin 2018 ; 34 (6) : 981-994 (PMID : 29448833)
- 22) 社内資料:インスリン製剤との併用長期投与試験 [T26C015]
- 23) Seino Y., et al. : J Diabetes Investig 2018 ; 9 (2) : 332-340 (PMID : 28502112)
- 24) 社内資料:GLP-1受容体作動薬との併用長期投与試験 [T26C016]
- 25) Kanai Y., et al. : J Clin Invest. 1994 ; 93 (1) : 397-404 (PMID : 8282810)
- 26) Yamamoto K., et al. : Br J Pharmacol. 2011 ; 164 (1) : 181-191 (PMID : 21410690)
- 27) 社内資料:SGLT2に対する阻害作用(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P001]
- 28) 社内資料:SGLT1に対する阻害作用(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P002]
- 29) 社内資料:SGLTサブタイプに対する作用(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P003]
- 30) Uchida S., et al. : J Pharmacol Sci. 2015 ; 128 (1) : 54-57 (PMID : 26003086)
- 31) 社内資料:SGLT2阻害様式の推定及びKi値の算出(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD2.6.2.2) [T26P004]
- 32) 社内資料:正常イヌにおける腎臓でのグルコース再吸収極量に対する作用(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P005]
- 33) 社内資料:db/dbマウスにおける尿糖排泄作用(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P006]
- 34) 社内資料:Zucker fattyラットにおける経口糖負荷後の尿糖排泄に対する作用(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P007]
- 35) 社内資料:正常イヌにおける経口糖負荷後の尿糖排泄に対する作用(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P008]
- 36) 社内資料:GKラットにおける抗糖尿病作用(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P009]
- 37) 社内資料:健康成人を対象とした臨床薬理試験(ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.3) [T26A001]

X I . 文 献

- 38) 社内資料: db/db マウスにおける血糖低下作用 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P010]
- 39) 社内資料: ストレプトゾシン誘発糖尿病ラットにおける血糖低下作用 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P011]
- 40) 社内資料: Zucker fattyラットにおける経口糖負荷後の血糖上昇に対する抑制作用 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P012]
- 41) 社内資料: db/dbマウスにおける糖化ヘモグロビン低下作用 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P013]
- 42) 社内資料: ストレプトゾシン誘発糖尿病ラットにおけるインスリン抵抗性改善作用および膵β細胞保護作用 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P014]
- 43) 社内資料: 生物学的同源性試験 [T26A024]
- 44) 社内資料: グリメピリドとの薬物相互作用試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.9) [T26A004]
- 45) 社内資料: メトホルミンとの薬物相互作用試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.10) [T26A005]
- 46) 社内資料: ボグリボースとの薬物相互作用試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.11) [T26A006]
- 47) 社内資料: ミグリトールとの薬物相互作用試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.12) [T26A007]
- 48) 社内資料: ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.13) [T26A008]
- 49) 社内資料: シタグリブチンとの薬物相互作用試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.14) [T26A009]
- 50) 社内資料: フロセミドとの薬物相互作用試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.15) [T26A010]
- 51) 社内資料: ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.16) [T26A011]
- 52) 社内資料: 吸収 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.3) [T26A014]
- 53) 社内資料: バイオアベイラビリティ (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.3) [T26A012]
- 54) 社内資料: 組織分布 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.4) [T26A015]
- 55) 社内資料: 血液-胎盤関門通過性 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.4) [T26A016]
- 56) 社内資料: 乳汁移行性 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.6) [T26A017]
- 57) Hasegawa M., et al. : *Xenobiotica*. 2015 ; 45 (12) : 1105-1115 (PMID : 26489961)
- 58) 社内資料: タンパク結合率に関する検討: *in vitro* (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.4) [T26A013]
- 59) 社内資料: 代謝酵素に関する検討: *in vitro* (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.5) [T26A018]
- 60) Miyata A., et al. : *Xenobiotica*. 2017 ; 47 (4) : 332-345 (PMID : 27347703)
- 61) Chino Y., et al. : *Xenobiotica*. 2017 ; 47 (4) : 314-323 (PMID : 27324291)
- 62) 社内資料: CYP阻害に関する検討: *in vitro* (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.7) [T26A019]
- 63) 社内資料: CYP誘導に関する検討: *in vitro* (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.4.7) [T26A020]
- 64) Sasaki T., et al. : *Adv Ther*. 2015 ; 32 (5) : 404-417 (PMID : 25975816)
- 65) 社内資料: 外国人2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.5) [T26A021]
- 66) 社内資料: 排泄 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.2.2) [T26A022]
- 67) 社内資料: 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.2.2) [T26A003]
- 68) 社内資料: 薬物トランスポーターに関する検討: *in vitro* (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.2.3) [T26A023]
- 69) Samukawa Y., et al. : *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018 ; 7 : 820-828 (PMID : 29693800)
- 70) Samukawa Y., et al. : *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017 ; 6 : 439-447 (PMID : 28783873)
- 71) 社内資料: 高齢者を対象とした臨床薬理試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.7.6.6) [T26A002]
- 72) 社内資料: 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ) (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.6.6) [T26T005]
- 73) 社内資料: がん原性試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.6.5) [T26T008]
- 74) 社内資料: 安全性薬理試験 (ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.4) [T26T001]

X I . 文献

- 75) 社内資料：GLUT1及びGLUT4を介したグルコース取り込み活性に対する作用（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.3) [T26P015]
- 76) 社内資料：GLUT2を介したグルコース取り込み活性に対する作用（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.3) [T26P016]
- 77) 社内資料：各種トランスポーター・イオンチャネル及び受容体に対する作用（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.3) [T26P017]
- 78) 社内資料：食餌性肥満ラットにおける体重増加抑制作用（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.2.2) [T26P018]
- 79) Kojima N., et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2013 ; 345 (3) : 464-472 (PMID : 23492941)
- 80) 社内資料：単回投与毒性試験（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.6.2) [T26T002]
- 81) 社内資料：反復投与毒性試験（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.6.3) [T26T003]
- 82) 社内資料：遺伝毒性試験（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.6.4) [T26T007]
- 83) 社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.6.6) [T26T004]
- 84) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）（ルセフィ錠 2014年3月24日承認, CTD 2.6.6.6) [T26T006]

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ルセオグリフロジンは、タイ、マレーシア、フィリピン及びベトナムで発売されている。
 なお、本邦における承認された効能又は効果は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果 2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
- 5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 5.3 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。[8.3、9.2.1、16.6.1参照]
- 5.4 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため投与の必要性を慎重に判断すること。[8.3、9.2.2、16.6.1、17.1.3参照]

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

外国における発売状況 (2024年11月時点)

国名	タイ
販売名	Lusefi 2.5mg film-coated tablet, Lusefi 5mg film-coated tablet
会社名	大正製薬タイランド株式会社
発売年	2017年
剤形	白色フィルムコーティング錠
効能又は効果	成人2型糖尿病患者における血糖コントロールの改善 ・食事療法及び運動療法のみでは血糖コントロールが不十分な場合の単剤療法 ・食事療法及び運動療法に加え、他の血糖降下薬の単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合の他の血糖降下薬との併用療法
用法及び用量	通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

国名	マレーシア
販売名	Lusefi 2.5mg film-coated tablet, Lusefi 5mg film-coated tablet
会社名	ハウ製薬ホールディングス株式会社
発売年	2019年
剤形	白色フィルムコーティング錠
効能又は効果	成人2型糖尿病患者における血糖コントロールの改善 ・メトホルミンに対する不耐性のためにメトホルミンの使用が不適切で、食事療法及び運動療法のみでは血糖コントロールが不十分な場合の単剤療法 ・食事療法及び運動療法に加え、他の血糖降下薬の単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合の他の血糖降下薬との併用療法
用法及び用量	通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

国名	フィリピン
販売名	Luseco 2.5mg film-coated tablet, Luseco 5mg film-coated tablet
会社名	フィリピン大正製薬株式会社
発売年	2022年
剤形	白色フィルムコーティング錠
効能又は効果	成人2型糖尿病患者の血糖コントロールにおける食事療法及び運動療法の補助治療
用法及び用量	通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

XII. 参考資料

国名	ベトナム
販売名	Lusefi 2.5mg film-coated tablet, Lusefi 5mg film-coated tablet
会社名	ハウザン製薬株式会社
発売年	2024年
剤形	白色フィルムコーティング錠
効能又は効果	成人2型糖尿病患者における血糖コントロールの改善 ・食事療法及び運動療法のみでは血糖コントロールが不十分な場合の単剤療法 ・食事療法及び運動療法に加え、他の血糖降下薬の単剤療法では血糖コントロールが不十分な場合の他の血糖降下薬との併用療法
用法及び用量	通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5mg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5mg1日1回に増量することができる。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」
（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

ルセフィ錠2.5mg・錠5mgの粉碎後の安定性試験を、次頁の条件につき実施した。

ⅩⅢ. 備考

ルセフィ錠2.5mg 粉碎後の安定性試験結果

保存条件		試験項目	包装	保存期間			
				直後	2週間	4週間	8週間
温湿度	40°C 75%RH	性状	ガラス瓶 (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.2	100.8	100.6	99.8
		質量変化 (%)			1.97	2.44	2.04
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)
湿度	25°C 60%RH	性状	ガラス瓶 (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.2	100.0	100.1	99.6
		質量変化 (%)			1.27	1.20	1.01
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)
	25°C 75%RH	性状	ガラス瓶 (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.2	101.1	101.5	101.8
		質量変化 (%)			2.72	2.56	3.35
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)
	25°C 90%RH	性状	ガラス瓶 (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.2	103.1	104.6	103.2
		質量変化 (%)			5.61	5.81	5.77
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)

保存条件		試験項目	包装	保存期間			
				直後	5日 or 2週間*1	9日 or 4週間*2	17日 or 8週間*3
曝光	D65ランプ 3000 lx	性状	シャーレ (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.2	98.8	99.5	99.3
		質量変化 (%)			-0.65	0.48	0.46
		類縁物質		規格値内	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値外)
		性状	ポリセロ フィルム	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.2	98.5	98.7	98.4
		質量変化 (%)			-0.23	0.16	-0.06
		類縁物質		規格値内	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値内)
	蛍光灯 1000 lx	性状	シャーレ (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.2	98.6	99.9	101.3
		質量変化 (%)			-0.63	2.23	2.29
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値外)
		性状	ポリセロ フィルム	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.2	99.2	99.2	98.1
		質量変化 (%)			1.10	1.06	-0.24
		類縁物質		規格値内	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値外)

*1 : D65ランプ 3000 lxは5日 (30万lx・hr相当)、蛍光灯 1000 lxは2週間 (30万lx・hr相当) の結果を記載した。

*2 : D65ランプ 3000 lxは9日 (60万lx・hr相当)、蛍光灯 1000 lxは4週間 (65万lx・hr相当) の結果を記載した。

*3 : D65ランプ 3000 lxは17日 (120万lx・hr相当)、蛍光灯 1000 lxは8週間 (130万lx・hr相当) の結果を記載した。

ⅩⅢ. 備考

ルセフィ錠5mg 粉碎後の安定性試験結果

保存条件		試験項目	包装	保存期間			
				直後	2週間	4週間	8週間
温湿度	40°C 75%RH	性状	ガラス瓶 (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.5	99.8	99.8	100.4
		質量変化 (%)			2.36	2.89	2.43
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)
湿度	25°C 60%RH	性状	ガラス瓶 (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.5	99.3	100.0	100.1
		質量変化 (%)			1.60	1.56	1.49
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)
	25°C 75%RH	性状	ガラス瓶 (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.5	100.0	101.0	100.3
		質量変化 (%)			2.90	2.85	3.90
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)
	25°C 90%RH	性状	ガラス瓶 (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.5	100.0	101.1	100.3
		質量変化 (%)			5.43	5.84	6.09
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)

保存条件		試験項目	包装	保存期間			
				直後	5日 or 2週間*1	9日 or 4週間*2	17日 or 8週間*3
曝光	D65ランプ 3000 lx	性状	シャーレ (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.5	98.6	99.2	98.8
		質量変化 (%)			-0.12	0.71	0.34
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値内)
		性状	ポリセロ フィルム	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.5	98.7	98.6	96.6
		質量変化 (%)			0.24	0.49	0.12
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値内)
	蛍光灯 1000 lx	性状	シャーレ (開放)	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.5	98.0	99.7	98.4
		質量変化 (%)			-0.30	1.48	0.55
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	ほとんど変化なし (規格値内)	増加傾向 (規格値内)
		性状	ポリセロ フィルム	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
		含量 (%)		100.5	98.6	98.6	96.6
		質量変化 (%)			0.84	0.80	-0.54
		類縁物質		規格値内	ほとんど変化なし (規格値内)	増加傾向 (規格値内)	増加傾向 (規格値外)

*1 : D65ランプ 3000 lxは5日 (30万lx・hr相当)、蛍光灯 1000 lxは2週間 (30万lx・hr相当) の結果を記載した。

*2 : D65ランプ 3000 lxは9日 (60万lx・hr相当)、蛍光灯 1000 lxは4週間 (65万lx・hr相当) の結果を記載した。

*3 : D65ランプ 3000 lxは17日 (120万lx・hr相当)、蛍光灯 1000 lxは8週間 (130万lx・hr相当) の結果を記載した。

ⅩⅢ. 備考

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 錠2.5mg、錠5mg

ルセフィ錠2.5mg・錠5mgの粉碎法及び簡易懸濁法を適用した場合の懸濁性、経管栄養チューブ（8 Fr.（フレンチ））の通過性と粉末の残留、及び簡易懸濁法を適用した場合における懸濁後の安定性を評価した。粉碎法、簡易懸濁法のいずれを用いた場合においても、懸濁性は良好であった。経管栄養チューブの閉塞は認められず通過性は良好で、ディスペンサーや経管栄養チューブへの残留も認められなかった。また、簡易懸濁法で調製した懸濁液の安定性評価においては、含量の低下は認められなかった。

試験結果（懸濁性、通過性、粉末の残留、安定性）

製剤	懸濁液調製法	懸濁性	通過性	粉末の残留	安定性*3
ルセフィ錠2.5mg	粉碎法*1	均一分散	良好	なし	99.3%
	簡易懸濁法*2	均一分散	良好	なし	
ルセフィ錠5mg	粉碎法*1	均一分散	良好	なし	98.9%
	簡易懸濁法*2	均一分散	良好	なし	

*1：本品の1錠相当分の粉碎品をディスペンサーに取り、常温の水20mLを加え懸濁させた。

*2：本品1錠をディスペンサーに取り、55°Cに加温した水20mLを加え、筒先に蓋をして5分静置した後に、ディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊及び懸濁させた。

*3：本品1錠に55°Cに加温した水20mLを加えた後、蛍光灯800lx条件の下10分間静置した試料中における、ルセオグリフロジンの表示量に対する残存率を記載した。

2) ODフィルム2.5mg

① 崩壊懸濁試験及び経管栄養チューブ通過性試験

ルセフィODフィルム2.5mgの簡易懸濁法を適用した場合の崩壊・懸濁性、経管栄養チューブ（8 Fr.（フレンチ））の通過性及びチューブ通過後の懸濁液の薬物含量を評価した。

ルセフィODフィルム2.5mg 1枚を注入器に入れ、精製水約20mLを注射口から吸い取り、筒先に蓋をして調製した。静置後転倒混和して調製した場合には注入器内に残留物が確認されたが、精製水でフラッシュした際に容易に崩壊・分散し、注入器内及びチューブ内に残留物は認められなかった。静置せず転倒混和にて調製した場合には約30秒で崩壊・懸濁した。また、いずれの場合も、チューブに閉塞は認められず、通過性は良好であり、チューブ通過後の液の定量値はいずれもほぼ100%を示し、含量の低下は認められなかった。

簡易懸濁法の試験結果（崩壊・懸濁性、通過性）

製剤	調製条件	崩壊・懸濁性	チューブ通過性	定量値 (%)
ルセフィ ODフィルム2.5mg	25°C精製水、5分静置後に15回転倒混和	*	問題なし	100.9
	25°C精製水、10分静置後に15回転倒混和	*	問題なし	98.1
	55°C精製水、5分静置後に15回転倒混和	*	問題なし	101.8
	55°C精製水、10分静置後に15回転倒混和	*	問題なし	102.2
	25°C精製水、分散するまで転倒混和(静置なし)	問題なし	問題なし	101.4

*：静置後15回の転倒混和のみでは完全には崩壊・懸濁しなかったが、精製水でフラッシュした際に崩壊・懸濁した。

② 簡易懸濁法により調製した液の薬物安定性試験

ルセフィODフィルム2.5 mg 1枚に55°Cに加温した精製水20mLを加えて分散した後、照度約800 lx条件の下で10分間静置した懸濁液中のルセオグリフロジンの含量は、平均で101.7%であり、含量の低下は認められなかった。

XIII. 備考

2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・医療従事者用情報提供資料：ルセフィを適正にご使用いただくために
- ・患者用情報提供資料：ルセフィを服用される患者さんへ

大正製薬株式会社 医療関係者向けホームページ参照：ルセフィ錠 製品情報
<https://medical.taisho.co.jp/di/brand/lsf/product.php?bdname=lsf25&brand=lsf>

大正製薬株式会社 医療関係者向けホームページ参照：ルセフィODフィルム 製品情報
<https://medical.taisho.co.jp/di/brand/lsfod/product.php?bdname=lsfod&brand=lsfod>



大正製薬株式会社

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
<https://www.taisho.co.jp/>

2024年12月改訂